

# アイセントレス錠600mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は MSD 株式会社にあります。当該製品の適正使用の利用目的以外の営業目的に本資料を利用することはできません。

MSD 株式会社

## CTD 第1部

### 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

MSD 株式会社

## 目次

|                                    | 頁  |
|------------------------------------|----|
| 図一覧.....                           | 2  |
| 略号及び用語の定義.....                     | 3  |
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....          | 4  |
| 1.5.1 起原又は発見の経緯.....               | 4  |
| 1.5.2 HIV 感染症.....                 | 4  |
| 1.5.2.1 海外及び本邦における HIV 感染症の現状..... | 4  |
| 1.5.2.2 HIV 感染症の経過と治療.....         | 4  |
| 1.5.3 開発の経緯.....                   | 5  |
| 1.5.3.1 開発の経緯と本邦における申請.....        | 5  |
| 1.5.3.2 品質に関する試験の概要.....           | 7  |
| 1.5.3.3 非臨床試験の概要.....              | 7  |
| 1.5.3.4 海外臨床試験の概要.....             | 8  |
| 1.5.3.4.1 第 I 相試験.....             | 8  |
| 1.5.3.4.2 第 III 相試験.....           | 10 |

## 図一覧

頁

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| 図 1.5.3-1 | ラルテグラビル600 mg 錠の開発の経緯図（安定性試験、海外臨床試験） ..... | 11 |
|-----------|--|----|

## 略号及び用語の定義

| 略号                     | 正式名称（英語）   | 正式名称（日本語）                    |
|------------------------|--|------------------------------|
| AIDS                   | Acquired immune deficiency syndrome                        | 後天性免疫不全症候群                   |
| AUC <sub>0-24 hr</sub> | Area under plasma concentration-time curve (0 to 24 hours) | 投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| C <sub>trough</sub>    | Trough plasma concentration                                | 血漿中トラフ濃度                     |
| HIV                    | Human immunodeficiency virus                               | ヒト免疫不全ウイルス                   |
| PK                     | Pharmacokinetic(s)   | 薬物動態                         |
| RNA                    | Ribonucleic acid   | リボ核酸                         |
| UGT1A1                 | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1    | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素1A1        |
| UNAIDS                 | Joint United Nations Programme on HIV and AIDS             | 国連合同エイズ計画                    |

## 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

### 1.5.1 起原又は発見の経緯

ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって創製され、2007年10月に米国で承認された世界初のヒト免疫不全ウイルス（HIV）インテグラーゼ阻害剤であり、以来、世界各国で承認・市販され、HIV 感染症治療に広く用いられてきた。海外では、成人に対する400 mg 錠に加え、生後4週以上の小児等に対するチュアブル錠や経口懸濁用顆粒剤の使用が承認されている国や地域もある。本邦ではラルテグラビルの400 mg 錠（アイセントレス<sup>®</sup>錠400mg）が、HIV 感染症を効能・効果として、成人には、食事の有無にかかわらず、400 mg を1日2回経口投与する用法・用量で、2008年6月に承認され、同年7月から販売されている。

ラルテグラビルは、抗 HIV 薬の治療経験がない患者及び抗 HIV 薬の治療経験がある患者での豊富な治療実績を有し、有効性及び安全性に関し広範で良好なエビデンスが蓄積されていることから、国内外の HIV 感染症治療ガイドラインにおいて、第1選択とされる投与レジメンに含まれるキードラッグの1つとして推奨されている[資料5.4: 1] [資料5.4: 2] [資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。

### 1.5.2 HIV 感染症

#### 1.5.2.1 海外及び本邦における HIV 感染症の現状

2016年の国連合同エイズ計画（UNAIDS）の統計によると、HIV 感染症及び後天性免疫不全症候群（AIDS）の患者数は、世界で3,670万人と推定されている。同年の新規 HIV 感染者数は180万人であった。2010年と比較すると全世界での新規 HIV 感染者数は11%減少しており、先進国を中心に HIV 感染症の流行は落ち着いてきているが、東欧、中央アジアでは依然として新規 HIV 感染患者数が増加している[資料5.4: 6]。

厚生労働省エイズ動向委員会の調査によると、2016年の国内新規 HIV 感染者（診断時に AIDS 未発症）は1,011件で、2007年以降、年間1,000件以上の報告数が継続しており、累積報告件数は18,920件となった。国内新規 HIV 感染者の10万対の発生数を年代別人口で比較すると、20歳代と30歳代で最も多く、次いで40歳代で、若年層での感染が多い状況が続いている。一方、2016年の国内新規 AIDS 患者（初回報告時に AIDS と診断された患者）は437件で、2006年以降年間400件以上の報告数が継続しており、累積報告件数は8,523件となった[資料5.4: 7]。

以上のように、全世界では先進国を中心に新規 HIV 感染者数は減少する傾向にあるが、本邦では新規 HIV 感染患者及び新規 AIDS 患者は横ばいの状況が続いており、引き続き早期診断や治療の管理などが重要な疾患である。

#### 1.5.2.2 HIV 感染症の経過と治療

HIV 感染症の病期は、急性感染期、無症候期、AIDS 期と大きく3つに分けられる。HIV に感染すると、発熱、発疹、リンパ節腫脹等の急性感染症状が現れる（急性感染期）。HIV に対する特

異的な免疫反応が立ち上がってくると血中ウイルス量は減少するが、完全には排除されない。その後、患者自身の免疫機構と HIV が拮抗した状態が長期間続く（無症候期）。この間も抗 HIV 治療が開始されなければ HIV は増殖を続け、患者の免疫力は徐々に低下し、やがて日和見疾患を併発しやすい状態となる（AIDS 期）。初感染から AIDS 期に至るまでの時間は症例により異なる。抗 HIV 治療が行われない場合、AIDS 発症後死亡に至るまでの期間は約2年程度であるとされている[資料5.4: 1]。

HIV 感染症では、血液中のウイルス（HIV RNA）量及び CD4 リンパ球数が病態の程度や経過を把握するのに極めて重要である。HIV RNA 量は HIV 感染後約6ヵ月ではほぼ一定値に保たれるが、このときの値が高いほど病気の進行が速いことから、HIV 感染症の進行予測の指標となる。また、CD4 リンパ球数は、健康成人では700～1,300/mm<sup>3</sup>であるが、HIV 感染によって200/mm<sup>3</sup>未満になると免疫不全状態となり、種々の日和見疾患を発症しやすくなる。CD4 リンパ球数は、HIV によって破壊された宿主の免疫応答能の残存量を示し、HIV RNA 量とともに抗 HIV 治療開始を考慮する際には重要な指標となる[資料5.4: 2]。

2017年3月の時点で、日本では8種類の核酸系逆転写酵素阻害剤、4種類の非核酸系逆転写酵素阻害剤、8種類のプロテアーゼ阻害剤、3種類のインテグラーゼ阻害剤、1種類の侵入阻害剤が承認されている[資料5.4: 1]。これらの抗 HIV 薬のなかから、HIV を抑制する効果がより強力な薬剤（キードラッグ）とそれを補足し抗ウイルス効果を高める役割を持つ薬剤（バックボーン）を、3～4 剤組み合わせて併用する抗レトロウイルス療法が治療の標準となっている[資料5.4: 2]。この抗レトロウイルス療法の開発により、かつて不治の病とされていた HIV 感染症は、現在ではコントロール可能な慢性疾患となった。一方、これらの治療法でも HIV を感染者の体内から完全に排除することは事実上不可能で、一旦抗 HIV 治療を開始した HIV 感染患者は、血液中の HIV RNA 量を検出限界以下に抑制し続ける必要がある。このため、HIV 感染患者は生涯を通じて抗 HIV 薬を用いた治療を継続することとなり、その間の治療失敗や薬剤耐性発現を避けるため、服薬アドヒアランスを高く維持する必要がある。また、その間に HIV に関連しない疾患の治療のために抗 HIV 薬以外の複数の薬剤を使用することも多い。したがって、抗レトロウイルス療法の簡便化（服薬負担の軽減、食事制限の緩和等）により服薬アドヒアランスを改善することは、治療成功の可能性を高めると考えられ、国際的なガイドラインでも推奨されている[2.5.1.1.3 項]。

### 1.5.3 開発の経緯

#### 1.5.3.1 開発の経緯と本邦における申請

ラルテグラビル400 mg1日2回経口投与は、HIV 感染患者において強力な抗ウイルス活性と良好な安全性プロファイルを有し、国内外の HIV 治療ガイドラインにおいて HIV 感染症治療の第1選択とすべき投与レジメンに含めるキードラッグの1つに推奨されている。さらに、ラルテグラビルは薬物相互作用が少なく、投与対象患者や用量調整などに関する使用上の注意が少ないという好ましい特性も有している。

一方、抗 HIV 治療では治療法簡便化の一つの方法として、患者の服薬負担を軽減させることが望ましいため、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与の有効性、安全性及び薬物相互作用の面で

の好ましい特性を維持しながら、服薬回数を減らしたラルテグラビル1日1回経口投与による治療レジメンの開発を行うこととした。

当初ラルテグラビルの400 mg 錠を用いて、ラルテグラビル800 mg (400 mg 錠×2) 1日1回経口投与とラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与での有効性 (HIV RNA 量50 copies/mL 未満を達成した患者の割合) における非劣性を検証する海外第Ⅲ相試験 (071試験) を実施した。071試験では、いずれの投与群でも良好な安全性プロファイルと高い有効性を認めたものの、ラルテグラビル800 mg (400 mg 錠×2) 1日1回経口投与が、有効性においてラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることを示せなかった[2.5.1.1.5 項]。本試験でのラルテグラビルの曝露-応答関係を精査した結果、ラルテグラビル800 mg 1日1回経口投与群では、ラルテグラビルの  $C_{trough}$  が最も低い四分位にある患者は治療失敗のリスクがより高いことが分かり、ラルテグラビルの有効性を示すためには  $C_{trough}$  が重要であることが明らかとなった[2.5.1.1.5 項]、[2.7.2.1.3.1 項]。

そこで、次に1,200 mg 1日1回経口投与を検討することとし、バイオアベイラビリティを向上させた新処方ラルテグラビルの600 mg 錠とラルテグラビルの400 mg 錠を用いて、以下の3つの海外第Ⅰ相試験を実施した。

- 1) 空腹時、低脂肪食摂取時及び高脂肪食摂取時のラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与及びラルテグラビル1,200 mg (400 mg 錠×3) 1日1回経口投与を評価した食事の影響に関する単回投与試験 (290試験)
- 2) ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与、ラルテグラビル1,200 mg (400 mg 錠×3) 1日1回経口投与及びラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与をそれぞれ5日間行い評価する反復投与試験 (291試験)
- 3) ラルテグラビル1,800 mg (600 mg 錠×3) 1日1回又は対応するプラセボ1日1回を28日間経口投与し評価する反復投与試験 (293試験)

これらの試験によって、健康成人でのラルテグラビルの600 mg 錠及び400 mg 錠による1,200 mg 1日1回経口投与並びに600 mg 錠による1,800 mg (600 mg 錠×3) 1日1回経口投与の忍容性が確認され、PK プロファイルが得られた。また、1,200 mg 1日1回経口投与する際に、ラルテグラビルの600 mg 錠 (×2) は、ラルテグラビルの400 mg 錠 (×3) と比較してバイオアベイラビリティが高く、食事の影響をより受けにくいことが示された。さらに、ラルテグラビルの薬物動態と薬力学の関係を表すウイルス力学モデル解析を行った結果、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与は400 mg 1日2回経口投与と同様の有効性を示し、HIV 感染患者での第Ⅲ相試験で非劣性を示す確率が高いと予測された。

以上から、ラルテグラビルの400 mg 錠 (×3) ではなく、新たに開発した600 mg 錠 (×2) を選択して、HIV 治療経験のない成人 HIV 感染患者対象に、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対するラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与の有効性 (HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合) における非劣性を検証する試験 (292試験) を実施した。その結果、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与と同様の安全性を示しながら、有効性において、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された。



ラルテグラビルの400 mg 錠で得られていた薬物相互作用に関する知見に基づき、中程度のUGT1A1誘導剤であるエファビレンツ(812試験)、強力なUGT1A1阻害剤であるアタザナビル(823試験)、金属陽イオンを含有する制酸剤(824試験)について、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回と併用した際のラルテグラビルの薬物動態への影響を評価するための3つの薬物相互作用試験を実施した[2.7.2.3.3.1 項]。

以上の結果を踏まえ、EU(2016年5月申請)、米国(2016年7月申請)等で、ラルテグラビルの600 mg 錠(×2)による1,200 mg 1日1回投与の用法・用量について承認申請し、米国(2017年5月)及びEU(2017年7月)等でこの用法・用量が承認されている。なお、292試験で得られたデータをもとにしたモデリング&シミュレーションを行い、その結果から、292試験で検討した18歳以上の成人患者だけでなく、体重40kg以上の小児についても、ラルテグラビルの600 mg 錠の用法・用量をラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回とすることが、米国及びEU等で承認されている。

今般本邦でも、ラルテグラビルの600 mg 錠について「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(平成10年11月12日付 医薬審第1015号)」に基づき、海外における承認申請資料を用いて新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品としての製造販売承認を申請するための事前評価資料を提出することとした。ラルテグラビル600 mg 錠の今回の本邦での申請は、既承認の400 mg 錠と同様、成人患者のみを対象とした。

#### 1.5.3.2 品質に関する試験の概要

ラルテグラビルの600 mg 錠は、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与を目的に、新たに処方開発した有効成分ラルテグラビルを600 mg 含有するフィルムコーティング錠である。

原薬は製剤の製造性のために粉砕していることから安定性試験を実施し、長期保存試験(25°C/60%RH) 36ヵ月間及び加速試験(40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。いずれの条件でも保存期間中に著しい分解は認められていない。長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、本品のリテスト期間を室温で36ヵ月と設定した[3.2.S.7 項]。

一方、製剤については、長期保存試験(25°C/60%RH) 24ヵ月間及び加速試験(40°C/75%RH) 6ヵ月間の結果が得られている。長期保存試験及び加速試験の結果に基づき、本製剤の有効期間を室温で24ヵ月と設定した[2.3.P.8 項]。なお、継続中の長期保存試験の結果に基づき、今後、本製剤の有効期間の延長を検討する予定である。

#### 1.5.3.3 非臨床試験の概要

本申請において、新規に実施した非臨床試験はない。

なお、2008年6月に本邦にて承認され、現在販売されているラルテグラビルの400 mg 錠(アイセントレス®錠 400mg)の初回承認申請時には、試験81週までのマウス及びラットのがん原性試験データを提出し、試験は継続中であった。その後の添付文書の改訂時に、その根拠資料として、マウス及びラットのがん原性試験の最終評価(2年間)を反映したCTD 2.6.6 項(毒性試験

の概要文) [資料 1.13.1.2]を 年 月に医薬品医療機器総合機構に提出済みである。本申請では、提出済みの当該資料に加え、マウス及びラットのがん原性試験の最終評価を反映した CTD 2.6.7 項 (毒性試験概要表) [資料 1.13.1.3]並びにマウス及びラットのがん原性試験最終報告書 (それぞれ試験番号 TT # -1117[資料 1.13.1.4]及び TT # -6040 [資料 1.13.1.5]) を参考資料として提出する。

#### 1.5.3.4 海外臨床試験の概要

##### 1.5.3.4.1 第 I 相試験

###### 1.5.3.4.1.1 食事の影響に関する単回投与試験 (290試験)

290試験では、外国人健康成人を対象として、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 及びラルテグラビル1,200 mg (400 mg 錠×3) 単回経口投与に対する食事の影響を評価した[2.5.2 項]。

ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 単回経口投与とラルテグラビル1,200 mg (400 mg 錠×3) 単回経口投与を比較した場合、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 単回経口投与の方が、概してバイオアベイラビリティが高く、高脂肪食又は低脂肪食のいずれの摂取時においても食事の影響が小さいことが示された[2.5.3.2 項]、[2.5.1.1.5 項]。

すべての投与群で忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった[2.5.1.1.5 項]。

###### 1.5.3.4.1.2 5日間の反復投与試験 (291試験)

291試験では、外国人健康成人を対象として、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回、ラルテグラビル1,200 mg (400 mg 錠×3) 1日1回及びラルテグラビル400 mg 1日2回を5日間反復経口投与した場合の薬物動態を評価した[2.5.1.1.5 項]。

いずれの投与群でも、5日間の反復投与により血漿中にラルテグラビルの蓄積は認められなかった[2.5.2 項]。

すべての投与群で忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった[2.5.1.1.5 項]。

###### 1.5.3.4.1.3 28日間の反復投与試験 (293試験)

293試験では、外国人健康成人を対象として、ラルテグラビル1,800 mg (600 mg 錠×3) 1日1回を28日間反復経口投与した際の薬物動態及び安全性を評価した[2.5.1.1.5 項]。

ラルテグラビル1,800 mg (600 mg 錠×3) 1日1回反復投与での曝露量は、290試験及び291試験でのラルテグラビル1200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回投与と比較してやや高かったが、用量の増加に伴ってこれ以上曝露量は増加しないことが示唆された[2.5.3.1 項]。

ラルテグラビル1,800 mg (600 mg 錠×3) を1日1回28日間連続経口投与した際の忍容性は概して良好であり、重篤な有害事象及び試験中止に至った有害事象は報告されなかった[2.5.1.1.5 項]。

#### 1.5.3.4.1.4 エファビレンツとの薬物相互作用試験（812試験）

812試験では、外国人健康成人を対象として、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）とエファビレンツを併用した際の薬物相互作用を評価した[2.5.1.1.5 項]。

ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）とエファビレンツ600 mg を1日1回併用投与した際、非併用時と比較して、ラルテグラビルの曝露量に臨床的に意味がある変化は認められなかった。

本試験での忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象は報告されなかった。

#### 1.5.3.4.1.5 アタザナビルとの薬物相互作用試験（823試験）

823試験では、外国人健康成人を対象として、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）とアタザナビルを併用した際の薬物相互作用を評価した[2.5.1.1.5 項]。

ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）とアタザナビル400 mg を1日1回併用投与した際、非併用時と比較して、ラルテグラビルの AUC<sub>0-24 hr</sub> は増加を示した。

本試験での忍容性は概して良好であった。重篤な有害事象は報告されなかった。

#### 1.5.3.4.1.6 金属陽イオンを含有する制酸剤との薬物相互作用試験（824試験）

824試験では、外国人 HIV 感染患者を対象として、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）と金属陽イオンを含有する制酸剤（マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤）を併用した際の薬物相互作用を評価した[2.5.1.1.5 項]。

マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤の併用により、ラルテグラビルのトラフ血漿中薬物濃度に臨床的に意味のある低下が認められた。

本試験での忍容性は概して良好であったが、1例で4件の重篤な有害事象が報告された。本症例は、治験薬投与終了後9日目に胸痛、呼吸困難、起立性低血圧及び発疹のため一時的に入院した。いずれの重篤な有害事象も程度は中等度であった。発疹は治験薬と因果関係ありと判定され、胸痛、呼吸困難及び起立性低血圧は因果関係なしと判定された。起立性低血圧は発現日から2日目に回復し、他の3つの重篤な有害事象は発現日から21日以内に回復した。

### 1.5.3.4.2 第Ⅲ相試験

#### 1.5.3.4.2.1 治療未経験成人 HIV 感染患者対象試験（292試験）

292試験は、抗 HIV 薬の治療経験がなく、HIV RNA 量1,000 copies/mL 以上の外国人 HIV 感染患者を対象に、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与とラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与の、エムトリシタビンとテノホビルジソプロキシルフマル酸塩併用下での安全性及び有効性を評価する、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検試験である[2.5.1.1.5 項]、[2.5.4.2.1 項]。

主要評価項目である48週時の HIV RNA 量が40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で88.9%であったのに対し、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群では88.3%であった。その結果、投与群間差は0.510%（95%信頼区間：-4.204、5.223）となり、95%

信頼区間の下限が-10%を上回ったことから、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与の有効性は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された[2.5.4.2.4.1 項]。

最終評価時点である96週時の HIV RNA 量が40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で81.5%であったのに対し、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群では80.1%であった。その結果、投与群間差は1.449% (95%信頼区間：-4.410、7.308) となり、95%信頼区間の下限が-10%を上回ったことから、96週時においても、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与の有効性は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.1 項]。

48週時及び96週時までのラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回経口投与時の安全性プロファイルは、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与時と同様に良好であり、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与の確立された安全性プロファイルと類似していた[2.5.5 項]、[資料1.13.4.1.3.1の2.5.5 項]。

| 試験項目   |     | 内容  |
|--------|-----|---|
| 安定性試験  | 原薬  | 長期保存試験 (25°C/60%RH)   |
|        |     | 加速試験 (40°C/75%RH)   |
|        | 製剤  | 長期保存試験 (25°C/60%RH)   |
|        |     | 加速試験 (40°C/75%RH)   |
| 海外臨床試験 | 第Ⅰ相 | 290試験：食事の影響に関する単回投与試験   |
|        |     | 291試験：5日間の反復投与試験  |
|        |     | 293試験：28日間の反復投与試験   |
|        |     | 812試験：薬物相互作用試験（エファビレンツ）   |
|        |     | 823試験：薬物相互作用試験（アタザナビル）  |
|        |     | 824試験：薬物相互作用試験（金属陽イオンを含有する制酸剤）  |
|        | 第Ⅲ相 | 292試験：治療未経験成人 HIV 感染患者対象試験<br>[1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 vs. 400 mg 1日2回、96週間経口投与、非劣性検証試験] |

図 1.5.3-1 ラルテグラビル 600 mg 錠の開発の経緯図（安定性試験、海外臨床試験）

## CTD 第1部

### 1.6 外国における使用状況等に関する資料

MSD 株式会社

## 目次

|                              | 頁  |
|------------------------------|----|
| 表一覧.....                     | 2  |
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料.....   | 3  |
| 1.6.1 外国における使用状況等.....       | 3  |
| 1.6.2 外国の添付文書.....           | 4  |
| 1.6.2.1 米国添付文書の概要（和訳） .....  | 4  |
| 1.6.2.2 米国添付文書（原文） .....     | 6  |
| 1.6.2.3 EU 添付文書の概要（和訳） ..... | 42 |
| 1.6.2.4 EU 添付文書（原文） .....    | 47 |

## 表一覧

|  | 頁 |
|--|---|
| 表 1.6-1 海外での主な使用状況（既承認製剤：400 mg 錠） ..... | 3 |
| 表 1.6-2 海外での主な使用状況（申請製剤：600 mg 錠） .....  | 3 |



## 1.6 外国における使用状況等に関する資料

## 1.6.1 外国における使用状況等

2017年10月25日現在、ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）の400 mg 錠は、本邦を含め111の国又は地域において承認されている。なお、海外ではラルテグラビルの小児用製剤として、チュアブル錠、経口懸濁用顆粒剤が承認されている国又は地域もある。

今回、新用量医薬品及び剤形追加に係る医薬品として承認申請するラルテグラビルの600 mg 錠は、米国及び EU を含む34の国又は地域において承認されている。

海外での主な使用状況として、米国及び EU における既承認製剤の400 mg 錠及び申請製剤の600 mg 錠の成人での使用状況を[表 1.6-1]及び[表 1.6-2]に示す。

表 1.6-1 海外での主な使用状況（既承認製剤：400 mg 錠）

| 国又は地域名 | 販売名   | 承認年月日           | 剤形・含量              | 成人での効能・効果   | 成人での用法・用量   |
|--------|---|-----------------|--------------------|-------------|---|
| 米国     | ISENTRESS®                                    | 2007年<br>10月12日 | フィルムコーティング錠・400 mg | HIV-1感染症の治療 | 400 mg 1日2回<br>・ リファンピシン併用時は、<br>800 mg 1日2回<br>食事の有無にかかわらず投与できる。 |
| EU     | ISENTRESS<br>400 mg<br>film-coated<br>tablets | 2007年<br>12月20日 | フィルムコーティング錠・400 mg | HIV-1感染症の治療 | 400 mg 1日2回<br>食事の有無にかかわらず投与できる。                                  |

表 1.6-2 海外での主な使用状況（申請製剤：600 mg 錠）

| 国又は地域名 | 販売名   | 承認年月日          | 剤形・含量              | 効能・効果       | 用法・用量   |
|--------|---|----------------|--------------------|-------------|---|
| 米国     | ISENTRESS®<br>HD                              | 2017年<br>5月26日 | フィルムコーティング錠・600 mg | HIV-1感染症の治療 | 成人及び小児（体重40 kg 以上）：<br>1,200 mg 1日1回<br>食事の有無にかかわらず投与できる。 |
| EU     | ISENTRESS<br>600 mg<br>film-coated<br>tablets | 2017年<br>7月13日 | フィルムコーティング錠・600 mg | HIV-1感染症の治療 | 成人及び小児（体重40 kg 以上）：<br>1,200 mg 1日1回<br>食事の有無にかかわらず投与できる。 |

## 1.6.2 外国の添付文書

### 1.6.2.1 米国添付文書の概要（和訳）

米国添付文書の HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION のうち、ラルテグラビルの 600 mg 錠に関する内容を以下に記載する。

#### 販売名

ISENTRESS® HD

#### 効能・効果

成人

- ISENTRESS HD は、ヒト免疫不全ウイルスインテグラーゼ阻害剤であり、他の抗 HIV 薬との併用下で、成人における HIV-1感染症の治療に用いる。

小児

- ISENTRESS HD は、他の抗 HIV 薬との併用下で、体重40 kg 以上の小児における HIV-1感染症の治療に用いる。

#### 用法・用量

- 本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。

成人

- 抗 HIV 薬の治療経験がない患者又は ISENTRESS 400 mg 1日2回と他の抗 HIV 薬による初回治療でウイルス学的抑制が得られている患者に、1,200 mg（600 mg 錠を2錠）のフィルムコーティング錠を1日1回経口投与する。

小児

- 体重が40kg 以上で、抗 HIV 薬の治療経験がない患者又は ISENTRESS 400 mg 1日2回と他の抗 HIV 薬による初回治療でウイルス学的抑制が得られている患者に、1,200 mg（600 mg 錠を2錠）のフィルムコーティング錠を1日1回経口投与する。

#### 剤形・含量

フィルムコーティング錠：600 mg

#### 禁忌

該当なし

#### 警告及び使用上の注意

Stevens-Johnson 症候群、過敏症反応及び中毒性表皮壊死融解症を含む生命に危険を及ぼす又は死に至る重度の皮膚反応が報告されている。重度の過敏症、重度の発疹、全身症状又は肝アミノトランスフェラーゼ増加を伴う発疹が発現した場合は、ISENTRESS HD 又は他の被疑薬の投与を

直ちに中止し、肝アミノトランスフェラーゼを含む臨床状態を注意深く観察する。

免疫再構築症候群に対する観察を行う。

### 有害事象

2%以上に認められた中等度から重度の主な有害事象は不眠症、頭痛、浮動性めまい、悪心、疲労であった。

ISENTRESS 又は ISENTRESS HD を投与された患者で、クレアチニンキナーゼ増加、ミオパチー及び横紋筋融解症が報告されている。これらの疾患を引き起こすことが知られている薬剤を併用投与する場合や、横紋筋融解症、ミオパチー又は血中クレアチニンキナーゼ増加の既往がある場合など、ミオパチー又は横紋筋融解症のリスクが高い患者には慎重に投与する。

### 薬物相互作用

ISENTRESS HD と他の薬剤との併用により、ラルテグラビルの血漿中濃度が変動する可能性がある。治療前及び治療中に薬物相互作用の可能性を考慮する。

ISENTRESS HD とリファンピシンのような UGT1A1 を強力に誘導する薬剤との併用により、ラルテグラビルの血漿中濃度が減少する可能性がある。

### 特殊集団への投与

授乳: HIV の二次感染の可能性があるため、授乳しないことを HIV に感染した女性に指導する。

1.6.2.2 米国添付文書（原文）

## HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use ISENTRESS safely and effectively. See full prescribing information for ISENTRESS.

**ISENTRESS® (raltegravir) film-coated tablets, for oral use**  
**ISENTRESS® HD (raltegravir) film-coated tablets, for oral use**  
**ISENTRESS® (raltegravir) chewable tablets, for oral use**  
**ISENTRESS® (raltegravir) for oral suspension**  
**Initial U.S. Approval: 2007**

### RECENT MAJOR CHANGES

|                               |         |
|-------------------------------|---------|
| Indications and Usage (1)     | 11/2017 |
| Dosage and Administration (2) | 11/2017 |

### INDICATIONS AND USAGE

#### Adult Patients:

ISENTRESS and ISENTRESS HD are human immunodeficiency virus integrase strand transfer inhibitors (HIV-1 INSTI) indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in adult patients (1).

#### Pediatric Patients:

ISENTRESS is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 2 kg (1).

ISENTRESS HD is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 40 kg (1).

### DOSAGE AND ADMINISTRATION

ISENTRESS and ISENTRESS HD can be administered with or without food (2.1).

Do not substitute ISENTRESS chewable tablets or ISENTRESS for oral suspension for the ISENTRESS 400 mg or 600 mg film-coated tablet.

See specific dosing guidance for chewable tablets and the formulation for oral suspension (2.1).

#### Adults

- Treatment-naïve patients or patients who are virologically suppressed on an initial regimen of ISENTRESS 400 mg twice daily:
  - 1200 mg (2 x 600 mg) film-coated tablet orally, once daily or
  - 400 mg film-coated tablet orally, twice daily (2.2).
- Treatment experienced patients:
  - 400 mg film-coated tablet orally, twice daily (2.2).
- During coadministration with rifampin in adults, 800 mg (2 x 400 mg) twice daily (2.2).

#### Pediatrics

- If weighing at least 40 kg, and either
  - treatment-naïve patients or
  - patients who are virologically suppressed on an initial regimen of ISENTRESS 400 mg twice daily:
    - 1200 mg (2 x 600 mg) film-coated tablet orally, once daily or
    - 400 mg film-coated tablet orally, twice daily or
    - 300 mg chewable tablets, twice daily (2.3).
- If weighing at least 25 kg: One 400 mg film-coated tablet orally, twice daily. If unable to swallow a tablet, consider the chewable tablet, as specified in Table 2 (2.3).
- If weighing at least 3 kg to less than 25 kg: Weight based dosing, as specified in Table 4. For patients weighing between 11 and 20 kg,

either the chewable tablet or the formulation for oral suspension can be used, as specified in Table 4 (2.3).

- For neonates (birth to 4 weeks [28 days] of age): Weight-based dosing of the oral suspension as specified in Table 5 (2.3).

### DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Film-Coated Tablets: 400 mg (3).
- Film-Coated Tablets: 600 mg (3).
- Chewable Tablets: 100 mg scored and 25 mg (3).
- For Oral Suspension: Single-use packet of 100 mg (3).

### CONTRAINDICATIONS

None (4).

### WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Severe, potentially life-threatening and fatal skin reactions have been reported. This includes cases of Stevens-Johnson syndrome, hypersensitivity reaction and toxic epidermal necrolysis. Immediately discontinue treatment with ISENTRESS or ISENTRESS HD and other suspect agents if severe hypersensitivity, severe rash, or rash with systemic symptoms or liver aminotransferase elevations develops and monitor clinical status, including liver aminotransferases closely (5.1).
- Monitor for Immune Reconstitution Syndrome (5.2).
- Inform patients with phenylketonuria that the 100 mg and 25 mg chewable tablets contain phenylalanine (5.3).

### ADVERSE REACTIONS

- The most common adverse reactions of moderate to severe intensity ( $\geq 2\%$ ) are insomnia, headache, dizziness, nausea and fatigue (6.1).
- Creatine kinase elevations were observed in subjects who received ISENTRESS or ISENTRESS HD. Myopathy and rhabdomyolysis have been reported. Use with caution in patients at increased risk of myopathy or rhabdomyolysis, such as patients receiving concomitant medications known to cause these conditions and patients with a history of rhabdomyolysis, myopathy or increased serum creatine kinase (6.2).

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., at 1-877-888-4231 or FDA at 1-800-FDA-1088 or [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

### DRUG INTERACTIONS

- Coadministration of ISENTRESS or ISENTRESS HD and other drugs may alter the plasma concentration of raltegravir. The potential for drug-drug interactions must be considered prior to and during therapy (7).
- Coadministration of ISENTRESS or ISENTRESS HD with drugs that are strong inducers of UGT1A1, such as rifampin, may result in reduced plasma concentrations of raltegravir (2.1, 7.1).

### USE IN SPECIFIC POPULATIONS

Lactation: Women infected with HIV should be instructed not to breastfeed due to the potential for HIV transmission (8.2).

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and FDA-approved patient labeling.

Revised: 03/2018

**FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS\***

**1 INDICATIONS AND USAGE**

**2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 General Dosing Recommendations
- 2.2 Adults
- 2.3 Pediatrics

**3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

**4 CONTRAINDICATIONS**

**5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Severe Skin and Hypersensitivity Reactions
- 5.2 Immune Reconstitution Syndrome
- 5.3 Phenylketonurics

**6 ADVERSE REACTIONS**

- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

**7 DRUG INTERACTIONS**

- 7.1 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Raltegravir
- 7.2 Drugs without Clinically Significant Interactions with ISENTRESS or ISENTRESS HD

**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use

- 8.5 Geriatric Use

- 8.6 Use in Patients with Hepatic Impairment

- 8.7 Use in Patients with Renal Impairment

**10 OVERDOSAGE**

**11 DESCRIPTION**

**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics
- 12.4 Microbiology
- 12.5 Pharmacogenomics

**13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

**14 CLINICAL STUDIES**

- 14.1 Description of Clinical Studies
- 14.2 Treatment-Naïve Adult Subjects
- 14.3 Treatment-Experienced Adult Subjects
- 14.4 Pediatric Subjects

**16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**

**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

\*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

---

## FULL PRESCRIBING INFORMATION

### 1 INDICATIONS AND USAGE

#### Adult Patients:

ISENRESS® and ISENTRESS® HD are indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adult patients.

#### Pediatric Patients:

ISENRESS is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 2 kg.

ISENRESS HD is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 40 kg.

### 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

#### 2.1 General Dosing Recommendations

- Because the formulations have different pharmacokinetic profiles, do not substitute ISENTRESS chewable tablets or ISENTRESS for oral suspension for the ISENTRESS 400 mg film-coated tablet or the ISENTRESS HD 600 mg film-coated tablet. See specific dosing guidance for chewable tablets and the formulation for oral suspension.
- Because the extent to which ISENTRESS may be dialyzable is unknown, dosing before a dialysis session should be avoided [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].
- ISENTRESS film-coated tablets must be swallowed whole.
- ISENTRESS chewable tablets may be chewed or swallowed whole. Maximum daily dose is 300 mg taken by mouth twice daily.
- ISENTRESS for oral suspension:
  - Using the provided mixing cup, combine 10 mL of water and the entire contents of one packet of ISENTRESS for oral suspension and mix. Each single-use packet for oral suspension contains 100 mg of raltegravir which is suspended in 10 mL of water giving a final concentration of 10 mg per mL. Maximum daily dose is 100 mg taken by mouth twice daily.
  - Gently swirl the mixing cup for 45 seconds in a circular motion to mix the powder into a uniform suspension. **Do not shake.**
  - Once mixed, measure the prescribed dose volume of suspension with a syringe and administer the dose orally. The dose should be administered orally within 30 minutes of mixing.
  - Discard any remaining suspension into the trash.
  - For more details on preparation and administration of the suspension, see **Instructions for Use**.

#### 2.2 Adults

The recommended adult dosage of ISENTRESS film-coated tablets is displayed in Table 1. ISENTRESS and ISENTRESS HD should be taken by mouth and may be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**Table 1: Dosing Recommendations for ISENTRESS and ISENTRESS HD in Adult Patients**

| Population  | Recommended Dose  |
|---|---|
| Treatment-naïve patients or patients who are virologically suppressed on an initial regimen of ISENTRESS 400 mg twice daily | 1200 mg (2 x 600 mg) once daily<br>or<br>400 mg twice daily |
| Treatment-experienced   | 400 mg twice daily  |
| Treatment-naïve or treatment-experienced when coadministered with rifampin [see <i>Drug Interactions</i> (7.1)]             | 800 mg (2 x 400 mg) twice daily                             |

## 2.3 Pediatrics

The recommended pediatric dosage of ISENTRESS is displayed in Table 2. ISENTRESS film-coated tablets, chewable tablets and for oral suspension should be taken by mouth and may be taken with or without food [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

**Table 2: Dosing Recommendations for ISENTRESS and ISENTRESS HD in Pediatric Patients**

| Population/Weight   | Recommended Pediatric Dosage and Formulation |                                 |   |   |
|---|--|---------------------------------|---|---|
|   | Film-Coated Tablets 400 mg                   | Film-Coated Tablets 600 mg      | Chewable Tablets 100 mg and 25 mg             | For Oral Suspension 100 mg                                  |
| If at least 40 kg and either <ul style="list-style-type: none"> <li>treatment-naïve or</li> <li>virologically suppressed on an initial regimen of ISENTRESS 400 mg twice daily</li> </ul> | 400 mg twice daily                           | 1200 mg (2 X 600 mg) once daily | 300 mg twice daily (see Table 3)              | NA  |
| If at least 25 kg   | 400 mg twice daily*                          | NA                              | Weight-based dosing twice daily (see Table 3) | NA  |
| If at least 4 weeks of age and weighing 3 kg to less than 25 kg   | NA   | NA                              | Weight-based dosing twice daily (see Table 4) | Weight-based dosing twice daily up to 20 kg (see Table 4)   |
| From birth to 4 weeks (28 days) weighing at least 2 kg  | NA   | NA                              | NA  | Weight-based dosing once daily or twice daily (see Table 5) |
| *If able to swallow a tablet  |  |                                 |   |   |

**Table 3: Alternative Dosage\* with ISENTRESS Chewable Tablets for Pediatric Patients Weighing at Least 25 kg**

| Body Weight (kg)  | Dose               | Number of Chewable Tablets            |
|---|--------------------|---------------------------------------|
| 25 to less than 28  | 150 mg twice daily | 1.5 x 100 mg <sup>†</sup> twice daily |
| 28 to less than 40  | 200 mg twice daily | 2 x 100 mg twice daily                |
| At least 40   | 300 mg twice daily | 3 x 100 mg twice daily                |
| *The weight-based dosing recommendation for the chewable tablet is based on approximately 6 mg/kg/dose twice daily [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)]. |                    |                                       |
| <sup>†</sup> The 100 mg chewable tablet can be divided into equal halves.   |                    |                                       |



**Table 4: Recommended Dosage\* for ISENTRESS For Oral Suspension and Chewable Tablets in Pediatric Patients at Least 4 Weeks of Age and Weighing at Least 3 kg and Less than 25 kg**

| Body Weight (kg)  | Volume (Dose) of Suspension to be Administered | Number of Chewable Tablets <sup>†</sup> |
|---|--|---|
| 3 to less than 4  | 2.5 mL (25 mg) twice daily                     |   |
| 4 to less than 6  | 3 mL (30 mg) twice daily                       |   |
| 6 to less than 8  | 4 mL (40 mg) twice daily                       |   |
| 8 to less than 11   | 6 mL (60 mg) twice daily                       |   |
| 11 to less than 14 <sup>‡</sup>   | 8 mL (80 mg) twice daily                       | 3 x 25 mg twice daily                   |
| 14 to less than 20 <sup>‡</sup>   | 10 mL (100 mg) twice daily                     | 1 x 100 mg twice daily                  |
| 20 to less than 25  |  | 1.5 x 100 mg <sup>§</sup> twice daily   |
| <p>*The weight-based dosing recommendation for the chewable tablet and oral suspension is based on approximately 6 mg/kg/dose twice daily [see <i>Clinical Pharmacology</i> (12.3)].</p> <p><sup>†</sup>The chewable tablets are available as 25 mg and 100 mg tablets.</p> <p><sup>‡</sup>For weight between 11 and 20 kg, either formulation can be used.</p> <p><sup>§</sup>The 100 mg chewable tablet can be divided into equal halves.</p> |  |   |

- For full-term neonates (birth to 4 weeks [28 days] of age): Weight-based dosing of the oral suspension as specified in Table 5.
- No data are available in pre-term neonates. The use of ISENTRESS is not recommended in pre-term neonates.

**Table 5: Recommended Dose for ISENTRESS For Oral Suspension in Full-Term Neonates (Birth to 4 Weeks [28 days] of Age)**

**Note:** If the mother has taken ISENTRESS or ISENTRESS HD 2-24 hours before delivery, the neonate's first dose should be given between 24-48 hours after birth.

| Body Weight (kg)   | Volume (Dose) of Suspension to be Administered |
|--|--|
| <b>Birth to 1 Week - Once daily dosing*</b>  |  |
| 2 to less than 3   | 0.4 mL (4 mg) once daily                       |
| 3 to less than 4   | 0.5 mL (5 mg) once daily                       |
| 4 to less than 5   | 0.7 mL (7 mg) once daily                       |
| <b>1 to 4 Weeks - Twice daily dosing <sup>†</sup></b>  |  |
| 2 to less than 3   | 0.8 mL (8 mg) twice daily                      |
| 3 to less than 4   | 1 mL (10 mg) twice daily                       |
| 4 to less than 5   | 1.5 mL (15 mg) twice daily                     |
| <p>*The dosing recommendations are based on approximately 1.5 mg/kg/dose.</p> <p><sup>†</sup>The dosing recommendations are based on approximately 3 mg/kg/dose.</p> |  |

### 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Film-coated Tablets
  - 400 mg pink, oval-shaped, film-coated tablets with "227" on one side (ISENTRESS).
  - 600 mg yellow, oval-shaped, film-coated tablets with Merck logo and "242" on one side and plain on the other side (ISENTRESS HD).
- Chewable Tablets
  - 100 mg pale orange, oval-shaped, orange-banana flavored, chewable tablets scored on both sides and imprinted on one face with the Merck logo and "477" on opposite sides of the score.
  - 25 mg pale yellow, round, orange-banana flavored, chewable tablets with the Merck logo on one side and "473" on the other side.

- For Oral Suspension
  - 100 mg white to off-white, banana flavored, granular powder that may contain yellow or beige to tan particles in a child resistant single-use foil packet.

## 4 CONTRAINDICATIONS

None

## 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1 Severe Skin and Hypersensitivity Reactions

Severe, potentially life-threatening, and fatal skin reactions have been reported. These include cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Hypersensitivity reactions have also been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including hepatic failure. Discontinue ISENTRESS or ISENTRESS HD and other suspect agents immediately if signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping ISENTRESS or ISENTRESS HD treatment or other suspect agents after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

### 5.2 Immune Reconstitution Syndrome

Immune reconstitution syndrome has been reported in patients treated with combination antiretroviral therapy, including ISENTRESS. During the initial phase of combination antiretroviral treatment, patients whose immune systems respond may develop an inflammatory response to indolent or residual opportunistic infections (such as *Mycobacterium avium* infection, cytomegalovirus, *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, tuberculosis), which may necessitate further evaluation and treatment.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease, polymyositis, and Guillain-Barré syndrome) have also been reported to occur in the setting of immune reconstitution; however, the time to onset is more variable, and can occur many months after initiation of treatment.

### 5.3 Phenylketonurics

ISENTRESS Chewable Tablets contain phenylalanine, a component of aspartame. Each 25 mg ISENTRESS Chewable Tablet contains approximately 0.05 mg phenylalanine. Each 100 mg ISENTRESS Chewable Tablet contains approximately 0.10 mg phenylalanine. Phenylalanine can be harmful to patients with phenylketonuria.

## 6 ADVERSE REACTIONS

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

### 6.1 Clinical Trials Experience

#### *Treatment-Naïve Adults*

The safety of ISENTRESS was evaluated in HIV-infected treatment-naïve subjects in 2 Phase III studies: STARTMRK evaluated ISENTRESS 400 mg twice daily versus efavirenz, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate (TDF), and ONCEMRK evaluated ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily versus ISENTRESS 400 mg twice daily, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. Safety data from these two studies are presented side-by-side in Tables 5 and 6 to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing duration of follow-up and study design.

#### **STARTMRK (ISENTRESS 400 mg twice daily)**

In STARTMRK, subjects received ISENTRESS 400 mg twice daily (N=281) or efavirenz (EFV) 600 mg at bedtime (N=282) both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, (N=282). During double-blind treatment, the total follow-up for subjects receiving ISENTRESS 400 mg twice daily +

emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate was 1104 patient-years and 1036 patient-years for subjects receiving efavirenz 600 mg at bedtime + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

In STARTMRK, the rate of discontinuation of therapy due to adverse events through Week 240 was 5% in subjects receiving ISENTRESS + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate and 10% in subjects receiving efavirenz + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

**ONCEMRK (ISENTRESS HD 1200 mg [2 x 600 mg] once daily)**

In ONCEMRK, subjects received ISENTRESS HD 1200 mg once daily (n=531) or ISENTRESS 400 mg twice daily (n=266) both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. During double-blind treatment, the total follow-up for subjects with ISENTRESS HD 1200 mg once daily was 913 patient-years and for ISENTRESS 400 mg twice daily was 450 patient-years.

In ONCEMRK, the rate of discontinuation of therapy due to adverse events through Week 96 was 1% in subjects receiving ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily and 2% in subjects receiving ISENTRESS 400 mg twice daily.

Clinical adverse reactions of moderate to severe intensity occurring in ≥2% of treatment-naïve subjects treated with ISENTRESS 400 mg twice daily or efavirenz in STARTMRK through Week 240 or ISENTRESS HD 1200 mg once daily or ISENTRESS 400 mg twice daily in ONCEMRK through Week 96 are presented in Table 6.

In STARTMRK, clinical adverse reactions of all intensities (mild, moderate and severe) occurring in ≥2% of subjects on ISENTRESS 400 mg twice daily through Week 240 also include diarrhea, flatulence, asthenia, decreased appetite, abnormal dreams, depression and nightmare. In ONCEMRK, clinical adverse reactions of all intensities (mild, moderate and severe) occurring in ≥2% of subjects on ISENTRESS HD or ISENTRESS 400 mg twice daily through Week 96 also include abdominal pain, diarrhea, vomiting, and decreased appetite.

**Table 6: Adverse Reactions\* of Moderate to Severe Intensity<sup>†</sup> Occurring in ≥2% of Treatment-Naïve Adult Subjects Receiving ISENTRESS and ISENTRESS HD**

| System Organ Class, Preferred Term | STARTMRK Week 240                     |                                      | ONCEMRK Week 96                         |                                      |
|------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--------------------------------------|
|                                    | ISENTRESS 400 mg Twice Daily (N= 281) | Efavirenz 600 mg At Bedtime (N= 282) | ISENTRESS HD 1200 mg Once Daily (N=531) | ISENTRESS 400 mg Twice Daily (N=266) |
| Headache                           | 4%                                    | 5%                                   | 1%                                      | <1%                                  |
| Insomnia                           | 4%                                    | 4%                                   | <1%                                     | <1%                                  |
| Nausea                             | 3%                                    | 4%                                   | 1%                                      | 0%                                   |
| Dizziness                          | 2%                                    | 6%                                   | <1%                                     | 0%                                   |
| Fatigue                            | 2%                                    | 3%                                   | 0%                                      | 0%                                   |

Note: ISENTRESS BID, ISENTRESS HD and efavirenz were administered with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate

\*Includes adverse experiences considered by investigators to be at least possibly, probably, or definitely related to the drug.

<sup>†</sup>Intensities are defined as follows: Moderate (discomfort enough to cause interference with usual activity); Severe (incapacitating with inability to work or do usual activity).

N= total number of subjects per treatment group

**Laboratory Abnormalities**

The percentages of adult subjects with selected Grade 2 to 4 laboratory abnormalities (that represent a worsening Grade from baseline) who were treated with ISENTRESS 400 mg twice daily or efavirenz in STARTMRK or ISENTRESS HD 1200 mg once daily or ISENTRESS 400 mg twice daily in ONCEMRK are presented in Table 7.

**Table 7: Selected Grade 2 to 4 Laboratory Abnormalities  
Reported in Treatment-Naïve Subjects**

|   |                  | STARTMRK<br>Week 240                             |  | ONCEMRK<br>Week 96                                   |  |
|---|------------------|--|--|--|--|
| Laboratory<br>Parameter<br>Preferred Term<br>(Unit) | Limit            | ISENTRRESS<br>400 mg<br>Twice Daily<br>(N = 281) | Efavirenz<br>600 mg<br>At Bedtime<br>(N = 282) | ISENTRRESS<br>HD<br>1200 mg<br>Once Daily<br>(N=531) | ISENTRRESS<br>400 mg<br>Twice Daily<br>(N=266) |
| Hematology  |                  |  |  |  |  |
| Absolute neutrophil count (10 <sup>3</sup> /μL)     |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 0.75 - 0.999     | 3%   | 5%   | 2%   | 1%   |
| Grade 3   | 0.50 - 0.749     | 3%   | 1%   | 1%   | 1%   |
| Grade 4   | <0.50            | 1%   | 1%   | <1%  | 0%   |
| Hemoglobin (gm/dL)                                  |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 7.5 - 8.4        | 1%   | 1%   | 0%   | 0%   |
| Grade 3   | 6.5 - 7.4        | 1%   | 1%   | 0%   | 0%   |
| Grade 4   | <6.5             | <1%  | 0%   | 0%   | 0%   |
| Platelet count (10 <sup>3</sup> /μL)                |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 50 - 99.999      | 1%   | 0%   | 1%   | <1%  |
| Grade 3   | 25 - 49.999      | <1%  | <1%  | 0%   | 0%   |
| Grade 4   | <25              | 0%   | 0%   | 0%   | <1%  |
| Blood chemistry                                     |                  |  |  |  |  |
| Fasting (non-random) serum glucose test (mg/dL)†    |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 126 - 250        | 7%   | 6%   | -  | -  |
| Grade 3   | 251 - 500        | 2%   | 1%   | -  | -  |
| Grade 4   | >500             | 0%   | 0%   | -  | -  |
| Total serum bilirubin                               |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 1.6 - 2.5 x ULN  | 5%   | <1%  | 3%   | 2%   |
| Grade 3   | 2.6 - 5.0 x ULN  | 1%   | 0%   | 1%   | <1%  |
| Grade 4   | >5.0 x ULN       | <1%  | 0%   | <1%  | 0%   |
| Creatinine  |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 1.4-1.8 x ULN    | 1%   | 1%   | 0%   | <1%  |
| Grade 3   | 1.9-3.4 x ULN    | 0%   | <1%  | 0%   | 0%   |
| Grade 4   | ≥3.5 x ULN       | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   |
| Serum aspartate aminotransferase                    |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 2.6 - 5.0 x ULN  | 8%   | 10%  | 5%   | 3%   |
| Grade 3   | 5.1 - 10.0 x ULN | 5%   | 3%   | 2%   | <1%  |
| Grade 4   | >10.0 x ULN      | 1%   | <1%  | 1%   | <1%  |
| Serum alanine aminotransferase                      |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 2.6 - 5.0 x ULN  | 11%  | 12%  | 4%   | 2%   |
| Grade 3   | 5.1 - 10.0 x ULN | 2%   | 2%   | 1%   | <1%  |
| Grade 4   | >10.0 x ULN      | 2%   | 1%   | 1%   | <1%  |
| Serum alkaline phosphatase                          |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 2.6 - 5.0 x ULN  | 1%   | 3%   | 1%   | 0%   |
| Grade 3   | 5.1 - 10.0 x ULN | 0%   | 1%   | <1%  | 0%   |
| Grade 4   | >10.0 x ULN      | <1%  | <1%  | 0%   | 0%   |
| Lipase*   |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 1.6-3.0 x ULN    | -  | -  | 7%   | 5%   |
| Grade 3   | 3.1-5.0 x ULN    | -  | -  | 2%   | 1%   |
| Grade 4   | >5.0 x ULN       | -  | -  | 2%   | 1%   |
| Creatine kinase*                                    |                  |  |  |  |  |
| Grade 2   | 6.0-9.9 x ULN    | -  | -  | 4%   | 5%   |
| Grade 3   | 10.0-19.9 x ULN  | -  | -  | 3%   | 3%   |
| Grade 4   | ≥20.0 x ULN      | -  | -  | 3%   | 2%   |
| ULN = Upper limit of normal range                   |                  |  |  |  |  |

ULN = Upper limit of normal range

Notes: ISENTRESS BID, ISENTRESS HD and Efavirenz were administered with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate

\*Test not done in STARTMRK

†Test not done in ONCEMRK

### Lipids, Change from Baseline

Changes from baseline in fasting lipids are shown in Table 8.

**Table 8: Lipid Values, Mean Change from Baseline, STARTMRK Study**

| Laboratory Parameter Preferred Term | ISENTRESS 400 mg Twice Daily + Emtricitabine (+) Tenofovir Disoproxil Fumarate<br>N = 207 |                       |                                  | Efavirenz 600 mg At Bedtime + Emtricitabine (+) Tenofovir Disoproxil Fumarate<br>N = 187 |                       |                                  |
|-------------------------------------|---|-----------------------|----------------------------------|--|-----------------------|----------------------------------|
|                                     |   |                       | Change from Baseline at Week 240 |  |                       | Change from Baseline at Week 240 |
|                                     | Baseline Mean (mg/dL)   | Week 240 Mean (mg/dL) | Mean Change (mg/dL)              | Baseline Mean (mg/dL)  | Week 240 Mean (mg/dL) | Mean Change (mg/dL)              |
| LDL-Cholesterol*                    | 96  | 106                   | 10                               | 93   | 118                   | 25                               |
| HDL-Cholesterol*                    | 38  | 44                    | 6                                | 38   | 51                    | 13                               |
| Total Cholesterol*                  | 159   | 175                   | 16                               | 157  | 201                   | 44                               |
| Triglyceride*                       | 128   | 130                   | 2                                | 141  | 178                   | 37                               |

\*Fasting (non-random) laboratory tests at Week 240.

Notes:

N = total number of subjects per treatment group with at least one lipid test result available. The analysis is based on all available data.

If subjects initiated or increased serum lipid-reducing agents, the last available lipid values prior to the change in therapy were used in the analysis. If the missing data was due to other reasons, subjects were censored thereafter for the analysis. At baseline, serum lipid-reducing agents were used in 5% of subjects in the group receiving ISENTRESS and 3% in the efavirenz group. Through Week 240, serum lipid-reducing agents were used in 9% of subjects in the group receiving ISENTRESS and 15% in the efavirenz group.

### Treatment-Experienced Adults

The safety assessment of ISENTRESS in treatment-experienced subjects is based on the pooled safety data from the randomized, double-blind, placebo-controlled trials, BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adult subjects. A total of 462 subjects received the recommended dose of ISENTRESS 400 mg twice daily in combination with optimized background therapy (OBT) compared to 237 subjects taking placebo in combination with OBT. The median duration of therapy in these trials was 96 weeks for subjects receiving ISENTRESS and 38 weeks for subjects receiving placebo. The total exposure to ISENTRESS was 708 patient-years versus 244 patient-years on placebo. The rates of discontinuation due to adverse events were 4% in subjects receiving ISENTRESS and 5% in subjects receiving placebo.

Clinical ADRs were considered by investigators to be causally related to ISENTRESS + OBT or placebo + OBT. Clinical ADRs of moderate to severe intensity occurring in  $\geq 2\%$  of subjects treated with ISENTRESS and occurring at a higher rate compared to placebo are presented in Table 9.

**Table 9: Adverse Drug Reactions\* of Moderate to Severe Intensity† Occurring in  $\geq 2\%$  of Treatment-Experienced Adult Subjects Receiving ISENTRESS and at a Higher Rate Compared to Placebo (96 Week Analysis)**

| System Organ Class, Adverse Reactions | Randomized Studies BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 |                         |
|---------------------------------------|--|-------------------------|
|                                       | ISENTRESS 400 mg Twice Daily + OBT (n = 462) | Placebo + OBT (n = 237) |
| <b>Nervous System Disorders</b>       |  |                         |
| Headache                              | 2%   | <1%                     |

\*Includes adverse reactions at least possibly, probably, or definitely related to the drug.

†Intensities are defined as follows: Moderate (discomfort enough to cause interference with usual activity); Severe (incapacitating with inability to work or do usual activity).

n=total number of subjects per treatment group.

### Laboratory Abnormalities

The percentages of adult subjects treated with ISENTRESS 400 mg twice daily or placebo in Studies BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 with selected Grade 2 to 4 laboratory abnormalities representing a worsening Grade from baseline are presented in Table 10.

**Table 10: Selected Grade 2 to 4 Laboratory Abnormalities Reported in Treatment-Experienced Subjects (96 Week Analysis)**

| Laboratory Parameter Preferred Term (Unit)      |  | Limit            | Randomized Studies BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2<br>ISENTRESS 400 mg Twice Daily + OBT (N = 462) |  | Placebo + OBT (N = 237) |
|---|--|------------------|--|--|-------------------------|
| Hematology                                      |  |                  |  |  |                         |
| Absolute neutrophil count (10 <sup>3</sup> /μL) |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 0.75 - 0.999     | 4%   |  | 5%                      |
| Grade 3   |  | 0.50 - 0.749     | 3%   |  | 3%                      |
| Grade 4   |  | <0.50            | 1%   |  | <1%                     |
| Hemoglobin (gm/dL)                              |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 7.5 - 8.4        | 1%   |  | 3%                      |
| Grade 3   |  | 6.5 - 7.4        | 1%   |  | 1%                      |
| Grade 4   |  | <6.5             | <1%  |  | 0%                      |
| Platelet count (10 <sup>3</sup> /μL)            |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 50 - 99.999      | 3%   |  | 5%                      |
| Grade 3   |  | 25 - 49.999      | 1%   |  | <1%                     |
| Grade 4   |  | <25              | 1%   |  | <1%                     |
| Blood chemistry                                 |  |                  |  |  |                         |
| Fasting (non-random) serum glucose test (mg/dL) |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 126 - 250        | 10%  |  | 7%                      |
| Grade 3   |  | 251 - 500        | 3%   |  | 1%                      |
| Grade 4   |  | >500             | 0%   |  | 0%                      |
| Total serum bilirubin                           |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 1.6 - 2.5 x ULN  | 6%   |  | 3%                      |
| Grade 3   |  | 2.6 - 5.0 x ULN  | 3%   |  | 3%                      |
| Grade 4   |  | >5.0 x ULN       | 1%   |  | 0%                      |
| Serum aspartate aminotransferase                |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 2.6 - 5.0 x ULN  | 9%   |  | 7%                      |
| Grade 3   |  | 5.1 - 10.0 x ULN | 4%   |  | 3%                      |
| Grade 4   |  | >10.0 x ULN      | 1%   |  | 1%                      |
| Serum alanine aminotransferase                  |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 2.6 - 5.0 x ULN  | 9%   |  | 9%                      |
| Grade 3   |  | 5.1 - 10.0 x ULN | 4%   |  | 2%                      |
| Grade 4   |  | >10.0 x ULN      | 1%   |  | 2%                      |
| Serum alkaline phosphatase                      |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 2.6 - 5.0 x ULN  | 2%   |  | <1%                     |
| Grade 3   |  | 5.1 - 10.0 x ULN | <1%  |  | 1%                      |
| Grade 4   |  | >10.0 x ULN      | 1%   |  | <1%                     |
| Serum pancreatic amylase test                   |  |                  |  |  |                         |
| Grade 2   |  | 1.6 - 2.0 x ULN  | 2%   |  | 1%                      |
| Grade 3   |  | 2.1 - 5.0 x ULN  | 4%   |  | 3%                      |
| Grade 4   |  | >5.0 x ULN       | <1%  |  | <1%                     |

|                       |                   |    |    |
|-----------------------|-------------------|----|----|
| Serum lipase test     |                   |    |    |
| Grade 2               | 1.6 - 3.0 x ULN   | 5% | 4% |
| Grade 3               | 3.1 - 5.0 x ULN   | 2% | 1% |
| Grade 4               | >5.0 x ULN        | 0% | 0% |
| Serum creatine kinase |                   |    |    |
| Grade 2               | 6.0 - 9.9 x ULN   | 2% | 2% |
| Grade 3               | 10.0 - 19.9 x ULN | 4% | 3% |
| Grade 4               | ≥20.0 x ULN       | 3% | 1% |

ULN = Upper limit of normal range

#### Less Common Adverse Reactions Observed in Treatment-Naïve and Treatment-Experienced Studies

The following ADRs occurred in <2% of treatment-naïve or treatment-experienced subjects receiving ISENTRESS or ISENTRESS HD in a combination regimen. These events have been included because of their seriousness, increased frequency compared with efavirenz or placebo, or investigator's assessment of potential causal relationship.

*Gastrointestinal Disorders:* abdominal pain, gastritis, dyspepsia, vomiting

*General Disorders and Administration Site Conditions:* asthenia

*Hepatobiliary Disorders:* hepatitis

*Immune System Disorders:* hypersensitivity

*Infections and Infestations:* genital herpes, herpes zoster

*Psychiatric Disorders:* depression (particularly in subjects with a pre-existing history of psychiatric illness), including suicidal ideation and behaviors

*Renal and Urinary Disorders:* nephrolithiasis, renal failure

#### Selected Adverse Events - Adults

In studies of ISENTRESS 400 mg twice daily, cancers were reported in treatment-experienced subjects who initiated ISENTRESS or placebo, both with OBT, and in treatment-naïve subjects who initiated ISENTRESS or efavirenz, both with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate; several were recurrent. The types and rates of specific cancers were those expected in a highly immunodeficient population (many had CD4+ counts below 50 cells/mm<sup>3</sup> and most had prior AIDS diagnoses). The risk of developing cancer in these studies was similar in the group receiving ISENTRESS and the group receiving the comparator.

Grade 2-4 creatine kinase laboratory abnormalities were observed in subjects treated with ISENTRESS and ISENTRESS HD (see Tables 6 and 8). Myopathy and rhabdomyolysis have been reported with ISENTRESS. Use with caution in patients at increased risk of myopathy or rhabdomyolysis, such as patients receiving concomitant medications known to cause these conditions and patients with a history of rhabdomyolysis, myopathy or increased serum creatine kinase.

Rash occurred more commonly in treatment-experienced subjects receiving regimens containing ISENTRESS + darunavir/ritonavir compared to subjects receiving ISENTRESS without darunavir/ritonavir or darunavir/ritonavir without ISENTRESS. However, rash that was considered drug related occurred at similar rates for all three groups. These rashes were mild to moderate in severity and did not limit therapy; there were no discontinuations due to rash.

#### Patients with Co-existing Conditions - Adults

##### Patients Co-infected with Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus

In Phase III studies of ISENTRESS, patients with chronic (but not acute) active hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver function tests did not exceed 5 times the upper limit of normal (ULN). In the treatment-experienced studies, BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2, 16% of all patients (114/699) were co-infected; in the treatment-naïve studies, STARTMRK and ONCEMRK, 6% (34/563) and 3% (23/797), respectively, were co-infected. In general the safety profile of ISENTRESS in subjects with hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection was similar to that in subjects without hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were higher in the subgroup with hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection for all treatment groups.

At 96 weeks, in treatment-experienced subjects receiving ISENTRESS 400 mg twice daily, Grade 2 or higher laboratory abnormalities that represent a worsening Grade from baseline of AST, ALT or total bilirubin occurred in 29%, 34% and 13%, respectively, of co-infected subjects treated with ISENTRESS as compared to 11%, 10% and 9% of all other subjects treated with ISENTRESS. At 240 weeks, in treatment-naïve subjects receiving ISENTRESS 400 mg twice daily, Grade 2 or higher laboratory abnormalities that represent a worsening Grade from baseline of AST, ALT or total bilirubin occurred in 22%, 44% and 17%, respectively, of co-infected subjects treated with ISENTRESS as compared to 13%, 13% and 5% of all other subjects treated with ISENTRESS.

At 96 weeks, in treatment-naïve subjects receiving ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily, Grade 2 or higher laboratory abnormalities that represent a worsening Grade from baseline of AST, ALT or total bilirubin occurred in 27%, 40% and 13%, respectively, of co-infected subjects treated with ISENTRESS HD 1200 mg once daily as compared to 7%, 5% and 3% of all other subjects treated with ISENTRESS HD 1200 mg once daily.

#### Pediatrics

##### 2 to 18 Years of Age

ISENTRESS has been studied in 126 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected children and adolescents 2 to 18 years of age, in combination with other antiretroviral agents in IMPAACT P1066 [see *Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14.4)*]. Of the 126 patients, 96 received the recommended dose of ISENTRESS.

In these 96 children and adolescents, frequency, type and severity of drug related adverse reactions through Week 24 were comparable to those observed in adults.

One patient experienced drug related clinical adverse reactions of Grade 3 psychomotor hyperactivity, abnormal behavior and insomnia; one patient experienced a Grade 2 serious drug related allergic rash.

One patient experienced drug related laboratory abnormalities, Grade 4 AST and Grade 3 ALT, which were considered serious.

##### 4 Weeks to Less than 2 Years of Age

ISENTRESS has also been studied in 26 HIV-1 infected infants and toddlers 4 weeks to less than 2 years of age, in combination with other antiretroviral agents in IMPAACT P1066 [see *Use in Specific Populations (8.4) and Clinical Studies (14.4)*].

In these 26 infants and toddlers, the frequency, type and severity of drug-related adverse reactions through Week 48 were comparable to those observed in adults.

One patient experienced a Grade 3 serious drug-related allergic rash that resulted in treatment discontinuation.

##### HIV-1 Exposed Neonates

Forty-two neonates were treated with ISENTRESS for up to 6 weeks from birth, and followed for a total of 24 weeks in IMPAACT P1110 [see *Use in Specific Populations (8.4)*]. There were no drug related clinical adverse reactions and three drug-related laboratory adverse reactions (one case of transient Grade 4 neutropenia in a subject receiving zidovudine-containing regimen for prevention of mother to child transmission (PMTCT), and two bilirubin elevations (one each, Grade 1 and Grade 2) considered non-serious and not requiring specific therapy). The safety profile in neonates was generally similar to that observed in older patients treated with ISENTRESS. No clinically meaningful differences in the adverse event profile of neonates were observed when compared to adults.

## **6.2 Postmarketing Experience**

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of ISENTRESS. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

*Blood and Lymphatic System Disorders:* thrombocytopenia

*Gastrointestinal Disorders:* diarrhea

*Hepatobiliary Disorders:* hepatic failure (with and without associated hypersensitivity) in patients with underlying liver disease and/or concomitant medications

*Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders:* rhabdomyolysis

*Nervous System Disorders:* cerebellar ataxia

*Psychiatric Disorders:* anxiety, paranoia



## 7 DRUG INTERACTIONS

### 7.1 Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Raltegravir

Raltegravir is not a substrate of cytochrome P450 (CYP) enzymes. Based on *in vivo* and *in vitro* studies, raltegravir is eliminated mainly by metabolism via a UGT1A1-mediated glucuronidation pathway. Coadministration of ISENTRESS with drugs that inhibit UGT1A1 may increase plasma levels of raltegravir and coadministration of ISENTRESS with drugs that induce UGT1A1, such as rifampin, may reduce plasma levels of raltegravir (see Table 11).

Selected drug interactions are presented in Table 11 [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. In some cases, recommendations differ for ISENTRESS versus ISENTRESS HD.

**Table 11: Selected Drug Interactions in Adults**

| Concomitant Drug<br>Class:<br>Drug Name  | Effect on<br>Concentration<br>of Raltegravir | Clinical Comment for<br>ISENTRESS  | Clinical Comment for<br>ISENTRESS HD |
|--|--|--|--------------------------------------|
| <b>Metal-Containing Antacids</b>   |  |  |                                      |
| Aluminum and/or magnesium-containing antacids  | ↓  | Coadministration or staggered administration is not recommended.   |                                      |
| Calcium carbonate antacid  | ↓  | No dose adjustment   | Co-administration is not recommended |
| <b>Other Agents</b>  |  |  |                                      |
| Rifampin   | ↓  | The recommended dosage is 800 mg twice daily during coadministration with rifampin. There are no data to guide coadministration of ISENTRESS with rifampin in patients below 18 years of age [see <i>Dosage and Administration</i> (2.1)]. | Coadministration is not recommended. |
| Tipranavir/ritonavir   |  | No dose adjustment   | Coadministration is not recommended  |
| Etravirine   | ↓  | No dose adjustment   | Coadministration is not recommended. |
| Strong inducers of drug metabolizing enzymes not mentioned above<br>e.g.,<br>Carbamazepine<br>Phenobarbital<br>Phenytoin | ↓↔   | The impact of other strong inducers of drug metabolizing enzymes on raltegravir is unknown. Coadministration is not recommended.   |                                      |

### 7.2 Drugs without Clinically Significant Interactions with ISENTRESS or ISENTRESS HD

#### ISENTRESS

In drug interaction studies performed using ISENTRESS film-coated tablets 400 mg twice daily dose, raltegravir did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of the following: ethinyl estradiol/norgestimate, methadone, midazolam, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, etravirine, darunavir/ritonavir, or boceprevir. Moreover, atazanavir, atazanavir/ritonavir, boceprevir, calcium carbonate antacids, darunavir/ritonavir, efavirenz, etravirine, omeprazole, or tipranavir/ritonavir did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of 400 mg twice daily raltegravir. No dose adjustment is required when ISENTRESS 400 mg twice daily is coadministered with these drugs.

There is no predicted pharmacokinetic drug interaction between ISENTRESS and tenofovir alafenamide.

#### ISENTRESS HD

In drug interaction studies, efavirenz did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily. No dose adjustment is recommended when ISENTRESS HD 1200 mg once daily is coadministered with atazanavir, atazanavir/ritonavir, hormonal contraceptives, methadone, lamivudine, tenofovir disoproxil fumarate, darunavir/ritonavir, boceprevir, efavirenz and omeprazole.

There is no predicted pharmacokinetic drug interaction between ISENTRESS HD and tenofovir alafenamide.

## 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

### 8.1 Pregnancy

#### Pregnancy Exposure Registry

There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women. Healthcare providers are encouraged to register patients by calling the Antiretroviral Pregnancy Registry (APR) at 1-800-258-4263.

#### Risk Summary

Available data from the APR show no difference in the rate of overall birth defects for raltegravir compared to the background rate for major birth defects of 2.7% in the U.S. reference population of the Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP) (*see Data*). The rate of miscarriage is not reported in the APR. The estimated background rate of miscarriage in clinically recognized pregnancies in the U.S. general population is 15-20%. The background risk for major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. Methodological limitations of the APR include the use of MACDP as the external comparator group. The MACDP population is not disease-specific, evaluates women and infants from a limited geographic area, and does not include outcomes for births that occurred at <20 weeks gestation (*see Data*).

In animal reproduction studies in rats and rabbits, no evidence of adverse developmental outcomes was observed with oral administration of raltegravir during organogenesis at doses that produced exposures up to approximately 4 times the maximal recommended human dose (MRHD) of 1200 mg (*see Data*).

#### Data

#### Human Data

Based on prospective reports from the APR of over 500 exposures to raltegravir during pregnancy resulting in live births (including over 250 exposures in the first trimester), there was no difference between the overall risk of birth defects for raltegravir compared with the background birth defect rate of 2.7% in the U.S. reference population of the MACDP. The prevalence of defects in live births was 2.9% (95% CI: 1.2% to 5.6%) following first trimester exposure to raltegravir-containing regimens and 3.6% (95% CI: 1.6% to 6.6%) following second and third trimester exposure to raltegravir-containing regimens.

#### Animal Data

In a combined embryo/fetal and pre/postnatal development study, raltegravir was administered orally to rats at doses of 100, 300, 600 mg/kg/day on gestation day 6 to 20 or from gestation day 6 to lactation day 20. No effects on pre/postnatal development were observed up to the highest dose tested. Embryo-fetal findings were limited to an increase in the incidence of supernumerary ribs in the 600 mg/kg/day group. Systemic exposure (AUC) at 600 mg/kg/day was approximately 3 times higher than exposure at the MRHD of 1200 mg.

In pregnant rabbits, raltegravir was administered orally at doses of 100, 500, or 1000 mg/kg/day during the gestation days 7 to 20. No embryo/fetal effects were noted up to the highest dose of 1000 mg/kg/day. Systemic exposure (AUC) at 1000 mg/kg/day was approximately 4 times higher than exposures at the MRHD of 1200 mg. In both species, raltegravir has been shown to cross the placenta, with fetal plasma concentrations observed in rats approximately 1.5 to 2.5 times greater than in maternal plasma and fetal plasma concentrations in rabbits approximately 2% that of maternal concentrations on gestation day 20.

### 8.2 Lactation

#### Risk Summary

The Centers for Disease Control and Prevention recommend that HIV-1 infected mothers in the United States not breastfeed their infants to avoid risking postnatal transmission of HIV-1 infection. There are no data on the presence of raltegravir in human milk, the effects on the breastfed infant, or the effects on milk production. When administered to lactating rats, raltegravir was present in milk [*see Data*]. Because of the potential for: 1) HIV transmission (in HIV-negative infants), 2) developing viral resistance (in HIV-

positive infants), and 3) adverse reactions in a breastfed infant, instruct mothers not to breastfeed if they are receiving ISENTRESS/ISENTRESS HD.

#### Data

Raltegravir was excreted into the milk of lactating rats following oral administration (600 mg/kg/day) from gestation day 6 to lactation day 14, with milk concentrations approximately 3 times that of maternal plasma concentrations observed 2 hours postdose on lactation day 14.

### 8.4 Pediatric Use

#### ISENTRESS

##### *HIV-1 Infected Children*

The safety, tolerability, pharmacokinetic profile, and efficacy of twice daily ISENTRESS were evaluated in HIV-1 infected infants, children and adolescents 4 weeks to 18 years of age in an open-label, multicenter clinical trial, IMPAACT P1066 [see *Dosage and Administration* (2.3), *Clinical Pharmacology* (12.3) and *Clinical Studies* (14.4)]. The safety profile was comparable to that observed in adults [see *Adverse Reactions* (6.1)].

##### *HIV-1 Exposed Neonates*

The safety and pharmacokinetics of ISENTRESS for oral suspension were evaluated in 42 full-term HIV-1 exposed neonates at high risk of acquiring HIV-1 infection in a Phase 1, open-label, multicenter clinical study, IMPAACT P1110. Cohort 1 neonates received 2 single doses of ISENTRESS for oral suspension: the first within 48 hours of birth and the second at 7 to 10 days of age. Cohort 2 neonates received daily dosing of ISENTRESS for oral suspension for 6 weeks: 1.5 mg/kg once daily starting within 48 hours of birth through Day 7 (week 1); 3 mg/kg twice daily on Days 8 to 28 of age (weeks 2 to 4); and 6 mg/kg twice daily on Days 29 to 42 of age (weeks 5 and 6). Sixteen neonates were enrolled in Cohort 1 (10 were exposed and 6 were unexposed to raltegravir in utero) and 26 in Cohort 2 (all unexposed to raltegravir in utero); all infants received a standard of care antiretroviral drug regimen for prevention of mother to child transmission. All enrolled neonates were followed for safety for a duration of 24 weeks. The 42 infants were 52% male, 69% Black and 12% Caucasian. HIV-1 status was assessed by nucleic acid test at birth, week 6 and week 24; all patients were HIV-1 negative at completion of the study. The safety profile was comparable to that observed in adults [see *Adverse Reactions* (6.1)].

*ISENTRESS is not recommended in pre-term neonates or in pediatric patients weighing less than 2 kg.*

#### ISENTRESS HD

ISENTRESS HD once daily has not been studied in pediatric patients. However population PK modeling and simulation support the use of 1200 mg (2 x 600 mg) once daily in pediatric patients weighing at least 40 kg [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 8.5 Geriatric Use

Clinical studies of ISENTRESS/ISENTRESS HD did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger subjects. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

### 8.6 Use in Patients with Hepatic Impairment

No dosage adjustment of ISENTRESS is necessary for patients with mild to moderate (Child-Pugh A and B) hepatic impairment. No hepatic impairment study has been conducted with ISENTRESS HD and therefore administration in subjects with hepatic impairment is not recommended. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of raltegravir has not been studied [see *Clinical Pharmacology* (12.3)].

### 8.7 Use in Patients with Renal Impairment

No dosage adjustment of ISENTRESS or ISENTRESS HD is necessary in patients with any degree of renal impairment [see *Clinical Pharmacology* (12.3)]. The extent to which ISENTRESS may be dialyzable is unknown.

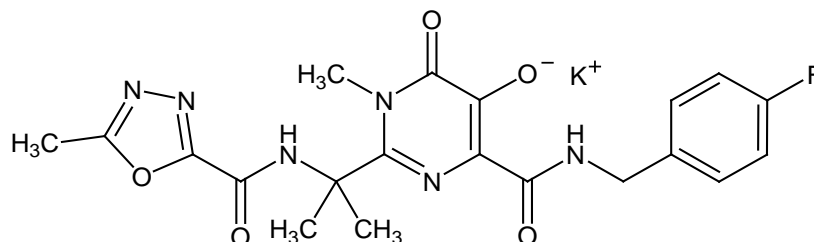
## 10 OVERDOSAGE

In the event of an overdose, it is reasonable to employ the standard supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring (including obtaining an electrocardiogram), and institute supportive therapy if required. The extent to which ISENTRESS may be dialyzable is unknown.

## 11 DESCRIPTION

ISENTRESS contains raltegravir potassium, a human immunodeficiency virus integrase strand transfer inhibitor. The chemical name for raltegravir potassium is *N*-[(4-Fluorophenyl) methyl]-1,6-dihydro-5-hydroxy-1-methyl-2-[1-methyl-1-[(5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)carbonyl]amino]ethyl]-6-oxo-4-pyrimidinecarboxamide monopotassium salt.

The empirical formula is  $C_{20}H_{20}FN_6O_5$  and the molecular weight is 482.51. The structural formula is:



Raltegravir potassium is a white to off-white powder. It is soluble in water, slightly soluble in methanol, very slightly soluble in ethanol and acetonitrile and insoluble in isopropanol.

Each 400 mg film-coated tablet of ISENTRESS for oral administration contains 434.4 mg of raltegravir (as potassium salt), equivalent to 400 mg of raltegravir free phenol and the following inactive ingredients: calcium phosphate dibasic anhydrous, hypromellose 2208, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, poloxamer 407 (contains 0.01% butylated hydroxytoluene as antioxidant), sodium stearyl fumarate. In addition, the film coating contains the following inactive ingredients: black iron oxide, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, red iron oxide, talc and titanium dioxide.

Each 600 mg film-coated tablet of ISENTRESS HD for oral administration contains 651.6 mg of raltegravir (as potassium salt), equivalent to 600 mg of raltegravir free phenol and the following inactive ingredients: croscarmellose sodium, hypromellose 2910, magnesium stearate, microcrystalline cellulose. The film coating contains the following inactive ingredients: ferrosiferrous oxide, hypromellose 2910, iron oxide yellow, lactose monohydrate, triacetin and titanium dioxide. The tablet may also contain trace amount of carnauba wax.

Each 100 mg chewable tablet of ISENTRESS for oral administration contains 108.6 mg of raltegravir (as potassium salt), equivalent to 100 mg of raltegravir free phenol and the following inactive ingredients: ammonium hydroxide, crospovidone, ethylcellulose 20 cP, fructose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910/6cP, magnesium stearate, mannitol, medium chain triglycerides, monoammonium glycyrrhizinate, natural and artificial flavors (orange, banana, and masking that contains aspartame), oleic acid, PEG 400, red iron oxide, saccharin sodium, sodium citrate dihydrate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, sucralose and yellow iron oxide.

Each 25 mg chewable tablet of ISENTRESS for oral administration contains 27.16 mg of raltegravir (as potassium salt), equivalent to 25 mg of raltegravir free phenol and the following inactive ingredients: ammonium hydroxide, crospovidone, ethylcellulose 20 cP, fructose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910/6cP, magnesium stearate, mannitol, medium chain triglycerides, monoammonium glycyrrhizinate, natural and artificial flavors (orange, banana, and masking that contains aspartame), oleic acid, PEG 400, saccharin sodium, sodium citrate dihydrate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, sucralose and yellow iron oxide.

Each packet of ISENTRESS for oral suspension 100 mg, contains 108.6 mg of raltegravir (as potassium salt), equivalent to 100 mg of raltegravir free phenol and the following inactive ingredients: ammonium hydroxide, banana with other natural flavors, carboxymethylcellulose sodium, crospovidone, ethylcellulose 20 cP, fructose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910/6cP, macrogol/PEG 400,

magnesium stearate, maltodextrin, mannitol, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, monoammonium glycyrrhizinate, oleic acid, sorbitol, sucralose and sucrose.

## 12 CLINICAL PHARMACOLOGY

### 12.1 Mechanism of Action

Raltegravir is an HIV-1 antiviral drug [see *Microbiology* (12.4)].

### 12.2 Pharmacodynamics

In a monotherapy study raltegravir (400 mg twice daily) demonstrated rapid antiviral activity with mean viral load reduction of 1.66 log<sub>10</sub> copies/mL by Day 10.

#### Cardiac Electrophysiology

At a dose 1.33 times the maximum approved recommended dose (and peak concentrations 1.25-fold higher than the maximum approved dose), raltegravir does not prolong the QT interval or PR interval to any clinically relevant extent.

### 12.3 Pharmacokinetics

#### Adults

#### Absorption

Raltegravir, given 400 mg twice daily, is absorbed with a T<sub>max</sub> of approximately 3 hours postdose in the fasted state in healthy subjects. Raltegravir 1200 mg once daily is rapidly absorbed with median T<sub>max</sub> of ~1.5 to 2 hours in the fasted state.

Raltegravir increases dose proportionally (AUC and C<sub>max</sub>) or slightly less than dose proportionally (C<sub>12hr</sub>) over the dose range 100 mg to 1600 mg.

The absolute bioavailability of raltegravir has not been established. The chewable tablet and oral suspension have higher oral bioavailability compared to the 400 mg film-coated tablet.

Relative to the raltegravir 400 mg formulation, the raltegravir 600 mg formulation has higher relative bioavailability.

Steady-state is generally reached in 2 days, with little to no accumulation with multiple dose administration for the 400 mg twice daily and 1200 once daily formulation.

#### Effect of Food on Oral Absorption

The food effect of various formulations are presented in Table 12.

**Table 12: Effect of Food on the Pharmacokinetics of Raltegravir Formulations**

|                                       |  | PK parameter ratio (fed/fastcd) |                                    |                                    |
|---------------------------------------|--|---------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Formulation                           | Meal Type  | AUC Ratio<br>(90% CI)           | C <sub>max</sub> Ratio<br>(90% CI) | C <sub>min</sub> Ratio<br>(90% CI) |
| 400 mg twice daily                    | Low Fat  | 0.54 (0.41-0.71)                | 0.48 (0.35-0.67)                   | 0.86 (0.54-1.36)                   |
|                                       | Moderate Fat   | 1.13 (0.85-1.49)                | 1.05 (0.75-1.46)                   | 1.66 (1.04-2.64)                   |
|                                       | High Fat   | 2.11 (1.60-2.80)                | 1.96 (1.41-2.73)                   | 4.13 (2.60-6.57)                   |
| 1200 mg once daily                    | Low Fat  | 0.58 (0.46-0.74)                | 0.48 (0.37-0.62)                   | 0.84 (0.63-1.10)                   |
|                                       | High Fat   | 1.02 (0.86-1.21)                | 0.72 (0.58-0.90)                   | 0.88 (0.66-1.18)                   |
| Chewable tablet                       | High Fat   | 0.94 (0.78-1.14)                | 0.38 (0.28-0.52)                   | 2.88 (2.21-3.75)                   |
| Oral suspension                       | The effect of food on oral suspension was not studied. |                                 |                                    |                                    |
| Low-fat meal: 300 Kcal, 2.5 g fat     |  |                                 |                                    |                                    |
| Moderate-fat meal: 600 Kcal, 21 g fat |  |                                 |                                    |                                    |
| High-fat meal: 825 Kcal, 52 g fat     |  |                                 |                                    |                                    |

#### Distribution

Raltegravir is approximately 83% bound to human plasma protein over the concentration range of 2 to 10 µM.

In one study of HIV-1 infected subjects who received raltegravir 400 mg twice daily, raltegravir was measured in the cerebrospinal fluid. In the study (n=18), the median cerebrospinal fluid concentration was 5.8% (range 1 to 53.5%) of the corresponding plasma concentration. This median proportion was approximately 3-fold lower than the free fraction of raltegravir in plasma. The clinical relevance of this finding is unknown.

## Metabolism and Excretion

The apparent terminal half-life of raltegravir is approximately 9 hours, with a shorter  $\alpha$ -phase half-life (~1 hour) accounting for much of the AUC. Following administration of an oral dose of radiolabeled raltegravir, approximately 51 and 32% of the dose was excreted in feces and urine, respectively. In feces, only raltegravir was present, most of which is likely derived from hydrolysis of raltegravir-glucuronide secreted in bile as observed in preclinical species. Two components, namely raltegravir and raltegravir-glucuronide, were detected in urine and accounted for approximately 9 and 23% of the dose, respectively. The major circulating entity was raltegravir and represented approximately 70% of the total radioactivity; the remaining radioactivity in plasma was accounted for by raltegravir-glucuronide. The major mechanism of clearance of raltegravir in humans is UGT1A1-mediated glucuronidation.

**Table 13: Multiple-Dose Pharmacokinetic Parameters of Raltegravir Following the Administration of 400 mg Twice Daily and 1200 mg Once Daily in HIV-infected Subjects**

| Parameter                           | 400 mg BID<br>Geometric Mean<br>(%CV)<br>N=6 | 1200 mg QD<br>Geometric Mean<br>(%CV)<br>N=524 |
|-------------------------------------|--|--|
| AUC ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ) | AUC <sub>0-12</sub> = 14.3 (88.6)            | AUC <sub>0-24</sub> = 55.3 (41.5)              |
| C <sub>max</sub> ( $\mu\text{M}$ )  | 4.5 (128)                                    | 15.7 (45.8)                                    |
| C <sub>min</sub> (nM)               | C <sub>12</sub> = 142 (63.8)                 | C <sub>24</sub> = 107 (97.5)                   |

## Special Populations

### Pediatric

#### ISENTRESS

Two pediatric formulations were evaluated in healthy adult volunteers, where the chewable tablet and oral suspension were compared to the 400 mg tablet. The chewable tablet and oral suspension demonstrated higher oral bioavailability, thus higher AUC, compared to the 400 mg tablet. In the same study, the oral suspension resulted in higher oral bioavailability compared to the chewable tablet. These observations resulted in proposed pediatric doses targeting 6 mg/kg/dose for the chewable tablets and oral suspension. As displayed in Table 13, the doses recommended for HIV-infected infants, children and adolescents 4 weeks to 18 years of age [see *Dosage and Administration* (2.3)] resulted in a pharmacokinetic profile of raltegravir similar to that observed in adults receiving 400 mg twice daily.

Overall, dosing in pediatric patients achieved exposures (C<sub>trough</sub>) above 45 nM in the majority of subjects, but some differences in exposures between formulations were observed. Pediatric patients above 25 kg administered the chewable tablets had lower trough concentrations (113 nM) compared to pediatric patients above 25 kg administered the 400 mg tablet formulation (233 nM) [see *Clinical Studies* (14.4)]. As a result, the 400 mg film-coated tablet is the recommended dose in patients weighing at least 25 kg; however, the chewable tablet offers an alternative regimen in patients weighing at least 25 kg who are unable to swallow the film-coated tablet [see *Dosage and Administration* (2.3)]. In addition, pediatric patients weighing 11 to 25 kg who were administered the chewable tablets had the lowest trough concentrations (82 nM) compared to all other pediatric subgroups.

**Table 14: Raltegravir Steady State Pharmacokinetic Parameters in Pediatric Patients Following Administration of Recommended Twice-Daily Doses**

| Body Weight           | Formulation        | Dose                             | N* | Geometric Mean<br>(%CV†)<br>AUC <sub>0-12hr</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ) | Geometric Mean<br>(%CV†)<br>C <sub>12hr</sub> (nM) |
|-----------------------|--------------------|----------------------------------|----|---|--|
| ≥25 kg                | Film-coated tablet | 400 mg twice daily               | 18 | 14.1 (121%)   | 233 (157%)   |
| ≥25 kg                | Chewable tablet    | Weight based dosing, see Table 3 | 9  | 22.1 (36%)  | 113 (80%)  |
| 11 to less than 25 kg | Chewable tablet    | Weight based dosing, see Table 4 | 13 | 18.6 (68%)  | 82 (123%)  |
| 3 to less than 20 kg  | Oral suspension    | Weight based dosing, see Table 4 | 19 | 24.5 (43%)  | 113 (69%)  |

\*Number of patients with intensive pharmacokinetic (PK) results at the final recommended dose.

†Geometric coefficient of variation.

Elimination of raltegravir *in vivo* in human is primarily through the UGT1A1-mediated glucuronidation pathway. UGT1A1 catalytic activity is negligible at birth and matures after birth. The dose recommended for neonates less than 4 weeks of age takes into consideration the rapidly increasing UGT1A1 activity and drug clearance from birth to 4 weeks of age. Table 15 displays pharmacokinetic parameters for neonates receiving the granules for oral suspension at the recommended dose [see *Dosage and Administration* (2.3)].

**Table 15: Raltegravir Pharmacokinetic Parameters from IMPAACT P1110 Following Age and Weight Based Dosing of Oral Suspension**

| Age (hours/days) at PK Sampling  | Dose (See Table 5)    | N* | Geometric Mean (%CV†)<br>AUC (μM•hr) | Geometric Mean (%CV†)<br>C <sub>trough</sub> (nM) |
|--|-----------------------|----|--------------------------------------|---|
| Birth – 48 hours   | 1.5 mg/kg once daily  | 25 | 85.9 (38.4%)‡                        | 2132.9 (64.2%)‡                                   |
| 15 to 18 days  | 3.0 mg/kg twice daily | 23 | 32.2 (43.3%)§                        | 1255.5 (83.7%)§                                   |
| *Number of patients with intensive pharmacokinetic (PK) results at the final recommended dose.<br>†Geometric coefficient of variation.<br>‡ AUC <sub>0-24hr</sub> (N = 24) and C <sub>24hr</sub><br>§AUC <sub>0-12hr</sub> and C <sub>12hr</sub> |                       |    |                                      |   |

#### ISENTRESS HD

ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) was not evaluated in a pediatric clinical study. Exposures for pediatric subjects weighing at least 40 kg administered ISENTRESS HD are predicted to be comparable to adult exposures observed from Phase III ONCEMRK.

#### Age/Race/Gender

There is no clinically meaningful effect of age (18 years and older), race, or gender on the pharmacokinetics of raltegravir.

#### Hepatic Impairment

Raltegravir is eliminated primarily by glucuronidation in the liver. The pharmacokinetics of a single 400-mg dose of raltegravir were not altered in patients with moderate (Child-Pugh Score 7 to 9) hepatic impairment.

No hepatic impairment study has been conducted with ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily. The effect of severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of raltegravir has not been studied.

#### Renal Impairment

Renal clearance of unchanged drug is a minor pathway of elimination. The pharmacokinetics of a single 400-mg dose of raltegravir were not altered in patients with severe (24-hour creatinine clearance of <30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) renal impairment.

No renal impairment study was conducted with ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily.

The extent to which ISENTRESS may be dialyzable is unknown.

#### Drug Interactions

*In vitro*, raltegravir does not inhibit (IC<sub>50</sub>>100 μM) CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A. *In vivo*, raltegravir does not inhibit CYP3A4. Moreover, *in vitro*, raltegravir did not induce CYP1A2, CYP2B6 or CYP3A4. Similarly, raltegravir is not an inhibitor (IC<sub>50</sub>>50 μM) of UGT1A1 or UGT2B7, and raltegravir does not inhibit P-glycoprotein-mediated transport.

Raltegravir drug interaction study results are shown in Tables 16 and 17. For information regarding clinical recommendations [see *Drug Interactions* (7)].

**Table 16: Effect of Other Agents on the Pharmacokinetics of Raltegravir in Adults**

| Coadministered Drug                       | Coadministered Drug Dose/Schedule                    | Raltegravir Dose/Schedule   | Ratio (90% Confidence Interval) of Raltegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drug; No Effect = 1.00 |                      |                      |                      |
|---|--|---|--|----------------------|----------------------|----------------------|
|   |  |   | n  | C <sub>max</sub>     | AUC                  | C <sub>min</sub>     |
| aluminum and magnesium hydroxide antacid* | 20 mL single dose given with raltegravir             | 400 mg twice daily  | 25   | 0.56<br>(0.42, 0.73) | 0.51<br>(0.40, 0.65) | 0.37<br>(0.29, 0.48) |
|   | 20 mL single dose given 2 hours before raltegravir   |   | 23   | 0.49<br>(0.33, 0.71) | 0.49<br>(0.35, 0.67) | 0.44<br>(0.34, 0.55) |
|   | 20 mL single dose given 2 hours after raltegravir    |   | 23   | 0.78<br>(0.53, 1.13) | 0.70<br>(0.50, 0.96) | 0.43<br>(0.34, 0.55) |
|   | 20 mL single dose given 4 hours before raltegravir   |   | 17   | 0.78<br>(0.55, 1.10) | 0.81<br>(0.63, 1.05) | 0.40<br>(0.31, 0.52) |
|   | 20 mL single dose given 4 hours after raltegravir    |   | 18   | 0.70<br>(0.48, 1.04) | 0.68<br>(0.50, 0.92) | 0.38<br>(0.30, 0.49) |
|   | 20 mL single dose given 6 hours before raltegravir   |   | 16   | 0.90<br>(0.58, 1.40) | 0.87<br>(0.64, 1.18) | 0.50<br>(0.39, 0.65) |
|   | 20 mL single dose given 6 hours after raltegravir    |   | 16   | 0.90<br>(0.58, 1.41) | 0.89<br>(0.64, 1.22) | 0.51<br>(0.40, 0.64) |
| aluminum and magnesium hydroxide antacid* | 20 mL single dose given 12 hours after raltegravir   | 1200 mg single dose   | 19   | 0.86<br>(0.65, 1.15) | 0.86<br>(0.73, 1.03) | 0.42<br>(0.34, 0.52) |
| atazanavir                                | 400 mg daily   | 100 mg single dose  | 10   | 1.53<br>(1.11, 2.12) | 1.72<br>(1.47, 2.02) | 1.95<br>(1.30, 2.92) |
| atazanavir                                | 400 mg daily   | 1200 mg single dose   | 14   | 1.16<br>(1.01, 1.33) | 1.67<br>(1.34, 2.10) | 1.26<br>(1.08, 1.46) |
| atazanavir/ritonavir                      | 300 mg/100 mg daily                                  | 400 mg twice daily  | 10   | 1.24<br>(0.87, 1.77) | 1.41<br>(1.12, 1.78) | 1.77<br>(1.39, 2.25) |
| boceprevir                                | 800 mg three times daily                             | 400 mg single dose  | 22   | 1.11<br>(0.91-1.36)  | 1.04<br>(0.88-1.22)  | 0.75<br>(0.45-1.23)  |
| calcium carbonate antacid*                | 3000 mg single dose given with raltegravir           | 400 mg twice daily  | 24   | 0.48<br>(0.36, 0.63) | 0.45<br>(0.35, 0.57) | 0.68<br>(0.53, 0.87) |
| calcium carbonate antacid*                | 3000 mg single dose given with raltegravir           | 1200 mg single dose   | 19   | 0.26<br>(0.21, 0.32) | 0.28<br>(0.24, 0.32) | 0.52<br>(0.45, 0.61) |
|   | 3000 mg single dose given 12 hours after raltegravir |   |  | 0.98<br>(0.81, 1.17) | 0.90<br>(0.80, 1.03) | 0.43<br>(0.36, 0.51) |
| efavirenz                                 | 600 mg daily   | 400 mg single dose  | 9  | 0.64<br>(0.41, 0.98) | 0.64<br>(0.52, 0.80) | 0.79<br>(0.49, 1.28) |
| efavirenz                                 | 600 mg daily   | 1200 mg single dose   | 21   | 0.91<br>(0.70, 1.17) | 0.86<br>(0.73, 1.01) | 0.94<br>(0.76, 1.17) |
| etravirine                                | 200 mg twice daily                                   | 400 mg twice daily  | 19   | 0.89<br>(0.68, 1.15) | 0.90<br>(0.68, 1.18) | 0.66<br>(0.34, 1.26) |
| omeprazole*                               | 20 mg daily  | 400 mg twice daily  | 18   | 1.51<br>(0.98, 2.35) | 1.37<br>(0.99, 1.89) | 1.24<br>(0.95, 1.62) |
| rifampin                                  | 600 mg daily   | 400 mg single dose  | 9  | 0.62<br>(0.37, 1.04) | 0.60<br>(0.39, 0.91) | 0.39<br>(0.30, 0.51) |
| rifampin                                  | 600 mg daily   | 400 mg twice daily when administered alone; 800 mg twice daily when | 14   | 1.62<br>(1.12, 2.33) | 1.27<br>(0.94, 1.71) | 0.47<br>(0.36, 0.61) |



| Coadministered Drug           | Coadministered Drug Dose/Schedule | Raltegravir Dose/Schedule  | Ratio (90% Confidence Interval) of Raltegravir Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drug; No Effect = 1.00 |                      |                      |                      |
|-------------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--|----------------------|----------------------|----------------------|
|                               |                                   |                            | n  | C <sub>max</sub>     | AUC                  | C <sub>min</sub>     |
|                               |                                   | administered with rifampin |  |                      |                      |                      |
| ritonavir                     | 100 mg twice daily                | 400 mg single dose         | 10   | 0.76<br>(0.55, 1.04) | 0.84<br>(0.70, 1.01) | 0.99<br>(0.70, 1.40) |
| tenofovir disoproxil fumarate | 300 mg daily                      | 400 mg twice daily         | 9  | 1.64<br>(1.16, 2.32) | 1.49<br>(1.15, 1.94) | 1.03<br>(0.73, 1.45) |
| tipranavir/ritonavir          | 500 mg/200 mg twice daily         | 400 mg twice daily         | 15<br>(14 for C <sub>min</sub> )   | 0.82<br>(0.46, 1.46) | 0.76<br>(0.49, 1.19) | 0.45<br>(0.31, 0.66) |

\*Study conducted in HIV-infected subjects.

**Table 17: Effect of Raltegravir on the Pharmacokinetics of Other Agents in Adults**

| Substrate Drug                       | Raltegravir Dose/Schedule | Ratio (90% Confidence Interval) of Substrate Pharmacokinetic Parameters with/without Coadministered Drug; No Effect = 1.00 |                   |                   |                            |
|--------------------------------------|---------------------------|--|-------------------|-------------------|----------------------------|
|                                      |                           | n  | C <sub>max</sub>  | AUC               | C <sub>min</sub>           |
| Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg | 400 mg                    | 9  | 0.77 (0.69, 0.85) | 0.90 (0.82, 0.99) | C24hr<br>0.87 (0.74, 1.02) |
| Etravirine 200 mg                    | 400 mg                    | 19   | 1.04 (0.97, 1.12) | 1.10 (1.03, 1.16) | 1.17 (1.10, 1.26)          |

In drug interaction studies, there was no effect of raltegravir on the PK of ethinyl estradiol, methadone, midazolam or boceprevir.

## 12.4 Microbiology

### Mechanism of Action

Raltegravir inhibits the catalytic activity of HIV-1 integrase, an HIV-1 encoded enzyme that is required for viral replication. Inhibition of integrase prevents the covalent insertion, or integration, of unintegrated linear HIV-1 DNA into the host cell genome preventing the formation of the HIV-1 provirus. The provirus is required to direct the production of progeny virus, so inhibiting integration prevents propagation of the viral infection. Raltegravir did not significantly inhibit human phosphoryltransferases including DNA polymerases  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$ .

### Antiviral Activity in Cell Culture

Raltegravir at concentrations of  $31 \pm 20$  nM resulted in 95% inhibition (EC<sub>95</sub>) of viral spread (relative to an untreated virus-infected culture) in human T-lymphoid cell cultures infected with the cell-line adapted HIV-1 variant H9IIIB. In addition, 5 clinical isolates of HIV-1 subtype B had EC<sub>95</sub> values ranging from 9 to 19 nM in cultures of mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells. In a single-cycle infection assay, raltegravir inhibited infection of 23 HIV-1 isolates representing 5 non-B subtypes (A, C, D, F, and G) and 5 circulating recombinant forms (AE, AG, BF, BG, and cpx) with EC<sub>50</sub> values ranging from 5 to 12 nM. Raltegravir also inhibited replication of an HIV-2 isolate when tested in CEMx174 cells (EC<sub>95</sub> value = 6 nM). No antagonism was observed when human T-lymphoid cells infected with the H9IIIB variant of HIV-1 were incubated with raltegravir in combination with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (delavirdine, efavirenz, or nevirapine); nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors (abacavir, didanosine, lamivudine, stavudine, tenofovir, or zidovudine); protease inhibitors (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, or saquinavir); or the entry inhibitor enfuvirtide.

### Resistance

The mutations observed in the HIV-1 integrase coding sequence that contributed to raltegravir resistance (evolved either in cell culture or in subjects treated with raltegravir) generally included an amino acid substitution at either Y143 (changed to C, H, or R) or Q148 (changed to H, K, or R) or N155 (changed to H) plus one or more additional substitutions (i.e., L74M, E92Q, Q95K/R, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, H183P, Y226C/D/F/H, S230R, and D232N). E92Q, T97A, and F121C are occasionally seen in the absence of substitutions at Y143, Q148, or N155 in raltegravir-treatment failure subjects.

*Treatment-Naïve Adult Subjects:* By Week 240 in the STARTMRK trial, the primary raltegravir resistance-associated substitutions were observed in 4 (2 with Y143H/R and 2 with Q148H/R) of the 12 virologic failure subjects with evaluable genotypic data from paired baseline and raltegravir treatment-failure isolates. By Week 96 in the ONCEMRK trial, primary raltegravir resistance substitutions were observed in on treatment isolates obtained from 4 (3 with N155H and 1 with E92Q) of 14 virologic failure subjects with evaluable genotypic data in the 1,200 mg QD arm and 2 (1 with N155H and 1 with T97A) of 6 virologic failure subjects in the 400 mg BID arm. Additional integrase substitutions observed included L74M, Q95K, V151I, E170A, I203M, and D232N. These resistant isolates exhibited 6.2- to 19-fold reductions in susceptibility to raltegravir. Overall, at Week 96, detection of raltegravir resistance was not different between the QD and BID arms in subjects who were failing treatment and had resistance data evaluable (28.6% versus 33.3%, respectively).

*Treatment-Experienced Adult Subjects:* By Week 96 in the BENCHMRK trials, at least one of the primary raltegravir resistance-associated substitutions, Y143C/H/R, Q148H/K/R, and N155H, was observed in 76 of the 112 virologic failure subjects with evaluable genotypic data from paired baseline and raltegravir treatment-failure isolates. The emergence of the primary raltegravir resistance-associated substitutions was observed cumulatively in 70 subjects by Week 48 and 78 subjects by Week 96, 15.2% and 17% of the raltegravir recipients, respectively. Some (n=58) of those HIV-1 isolates harboring one or more of the primary raltegravir resistance-associated substitutions were evaluated for raltegravir susceptibility yielding a median decrease of 26.3-fold (mean  $48.9 \pm 44.8$ -fold decrease, ranging from 0.8- to 159-fold) compared to the wild-type reference.

#### Cross Resistance

Cross resistance has been observed among HIV-1 integrase strand transfer inhibitors (INSTIs). Amino acid substitutions in HIV-1 integrase conferring resistance to raltegravir generally also confer resistance to elvitegravir. Substitutions at amino acid Y143 confer greater reductions in susceptibility to raltegravir than to elvitegravir, and the E92Q substitution confers greater reductions in susceptibility to elvitegravir than to raltegravir. Viruses harboring a substitution at amino acid Q148, along with one or more other raltegravir resistance substitutions, may also have clinically significant resistance to dolutegravir.

### **12.5 Pharmacogenomics**

#### UGT1A1 Polymorphism

There is no evidence that common UGT1A1 polymorphisms alter raltegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful extent. In a comparison of 30 adult subjects with \*28/\*28 genotype (associated with reduced activity of UGT1A1) to 27 adult subjects with wild-type genotype, the geometric mean ratio (90% CI) of AUC was 1.41 (0.96, 2.09).

In the neonatal study IMPAACT P1110, there was no association between apparent clearance (CL/F) of raltegravir and UGT 1A1 genotype polymorphisms.

## **13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**

### **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

Carcinogenicity studies of raltegravir in mice did not show any carcinogenic potential. At the highest dose levels, 400 mg/kg/day in females and 250 mg/kg/day in males, systemic exposure was 1.8-fold (females) or 1.2-fold (males) greater than the AUC (54  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ) at the 400-mg twice daily human dose. Treatment-related squamous cell carcinoma of nose/nasopharynx was observed in female rats dosed with 600 mg/kg/day raltegravir for 104 weeks. These tumors were possibly the result of local irritation and inflammation due to local deposition and/or aspiration of drug in the mucosa of the nose/nasopharynx during dosing. No tumors of the nose/nasopharynx were observed in rats dosed with 150 mg/kg/day (males) and 50 mg/kg/day (females) and the systemic exposure in rats was 1.7-fold (males) to 1.4-fold (females) greater than the AUC (54  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ ) at the 400-mg twice daily human dose.

No evidence of mutagenicity or genotoxicity was observed in *in vitro* microbial mutagenesis (Ames) tests, *in vitro* alkaline elution assays for DNA breakage, and *in vitro* and *in vivo* chromosomal aberration studies.

No effect on fertility was seen in male and female rats at doses up to 600 mg/kg/day which resulted in a 3-fold exposure above the exposure at the recommended human dose.

## 14 CLINICAL STUDIES

### 14.1 Description of Clinical Studies

The evidence of durable efficacy of ISENTRESS 400 mg twice daily is based on the analyses of 240-week data from a randomized, double-blind, active-controlled trial, STARTMRK evaluating ISENTRESS 400 mg twice daily in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult subjects, the analysis of 96-week data from a randomized, double-blind, active-control trial, ONCEMRK evaluating ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily in treatment-naïve adult subjects, and 96-week data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled studies, BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2, evaluating ISENTRESS 400 mg twice daily in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adult subjects. See Table 18.

**Table 18: Trials Conducted with ISENTRESS and ISENTRESS HD in Subjects with HIV-1 Infection**

| Trial         | Study Type                                   | Population  | Study Arms (N)  | Dose/Formulation   | Timepoint   |
|---------------|--|---|---|--|---|
| STARTMRK      | Randomized, double-blind, active-controlled  | Treatment-Naïve Adults  | ISENTRESS 400 mg Twice Daily (281)<br><br>Efavirenz 600 mg At Bedtime (282)<br><br>Both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate   | 400 mg film-coated tablet  | Week 240  |
| ONCEMRK       | Randomized, double-blind, active-controlled  | Treatment-Naïve Adults  | ISENTRESS HD 1200 mg Once Daily (531)<br><br>ISENTRESS 400 mg Twice Daily (266)<br><br>Both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate   | 600 mg film-coated tablet<br><br>400 mg film-coated tablet   | Week 96   |
| BENCHMRK 1    | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Treatment-Experienced Adults  | ISENTRESS 400 mg Twice Daily (232)<br><br>Placebo (118)<br><br>Both in combination with optimized background therapy  | 400 mg film-coated tablet  | Week 240<br>(Week 156 on double-blind plus Week 84 on open-label) |
| BENCHMRK 2    | Randomized, double-blind, placebo-controlled | Treatment-Experienced Adults  | ISENTRESS 400 mg Twice Daily (230)<br><br>Placebo (119)<br><br>Both in combination with optimized background therapy  | 400 mg film-coated tablet  | Week 240<br>(Week 156 on double-blind plus Week 84 on open-label) |
| IMPAACT P1066 | Open-label, non-comparative                  | Pediatric Patients – 4 weeks to 18 years of age (Treatment-Experienced or Failed Prior PMTCT) | ISENTRESS 400 mg tablet Twice Daily – 12 to 18 years or 6 to <12 years and ≥25 kg (87)<br><br>ISENTRESS chewable tablet- Weight-Based Dose to Approximate 6 mg/kg Twice Daily – 2 to <12 years (39)<br><br>ISENTRESS for oral suspension- Weight-Based Dose to Approximate 6 mg/kg Twice Daily – 4 weeks to <2 years (26) | 400 mg film-coated tablet<br><br>25 mg and 100 mg chewable tablet<br><br>100 mg sachet for oral suspension | Week 240  |

|  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  | In combination with optimized background therapy |  |  |
|--|--|--|--|--|--|

## 14.2 Treatment-Naïve Adult Subjects

### **STARTMRK (ISENTRESS 400 mg twice daily)**

STARTMRK is a Phase 3 randomized, international, double-blind, active-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of ISENTRESS 400 mg twice daily versus efavirenz 600 mg at bedtime both with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate in treatment-naïve HIV-1-infected subjects with HIV-1 RNA >5000 copies/mL. Randomization was stratified by screening HIV-1 RNA level ( $\leq 50,000$  copies/mL; or >50,000 copies/mL) and by hepatitis status. In STARTMRK, 563 subjects were randomized and received at least 1 dose of either raltegravir 400 mg twice daily or efavirenz 600 mg at bedtime, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. There were 563 subjects included in the efficacy and safety analyses. At baseline, the median age of subjects was 37 years (range 19-71), 19% female, 58% non-white, 6% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 20% were CDC Class C (AIDS), 53% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL, and 47% had CD4+ cell count less than 200 cells per mm<sup>3</sup>; the frequencies of these baseline characteristics were similar between treatment groups.

### **ONCEMRK (ISENTRESS HD 1200 mg [2 x 600 mg] once daily)**

ONCEMRK is a Phase 3 randomized, international, double-blind, active-controlled trial to evaluate the safety and efficacy of ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily versus ISENTRESS 400 mg twice daily, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, in treatment-naïve HIV-1-infected subjects with HIV-1 RNA  $\geq 1000$  copies/mL. Randomization was stratified by screening HIV-1 RNA level ( $\leq 100,000$  or >100,000 copies/mL) and by hepatitis B and C infection status.

In ONCEMRK, 797 subjects were randomized and received at least 1 dose of either raltegravir 1200 mg once daily or raltegravir 400 mg twice daily, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. There were 797 subjects included in the efficacy and safety analyses. At baseline, the median age of subjects was 34 years (range 18-84), 15% female, 41% non-white, 3% had hepatitis B and/or C virus co-infection, 13% were CDC Class C (AIDS), 28% had HIV-1 RNA greater than 100,000 copies per mL, and 13% had CD4+ cell count less than 200 cells per mm<sup>3</sup>; the frequencies of these baseline characteristics were similar between treatment groups.

Table 19 shows the virologic outcomes in both studies. Side-by-side tabulation is to simplify presentation; direct comparisons across trials should not be made due to differing duration of follow-up.

**Table 19: Virologic Outcomes of Randomized Treatment in STARTMRK and ONCEMRK (Snapshot Algorithm) in HIV Treatment-Naïve Adults**

|  | STARTMRK<br>Week 240                          |  | ONCEMRK<br>Week 96                               |  |
|--|---|--|--|--|
|  | ISENTRESS<br>400 mg<br>Twice Daily<br>(N=281) | Efavirenz<br>600 mg At<br>Bedtime<br>(N=282) | ISENTRESS HD<br>1200 mg Once<br>Daily<br>(N=531) | ISENTRESS<br>400 mg Twice Daily<br>(N=266) |
| HIV RNA < Lower Limit of Quantitation*     | 66%   | 60%  | 82%  | 80%  |
| Treatment Difference                       | 6.6% (95% CI: -1.4%, 14.5%)                   |  | 1.4% (95% CI: -4.4%, 7.3%)                       |  |
| HIV RNA $\geq$ Lower Limit of Quantitation | 8%  | 15%  | 9%   | 8%   |
| No Virologic Data at Analysis Timepoint    | 26%   | 26%  | 9%   | 12%  |

| Reasons  |     |     |    |    |
|--|-----|-----|----|----|
| Discontinued trial due to AE or Death <sup>†</sup>   | 5%  | 10% | 1% | 3% |
| Discontinued trial for Other Reasons <sup>‡</sup>  | 15% | 14% | 7% | 8% |
| On trial but missing data at timepoint   | 6%  | 2%  | 1% | 2% |
| Notes: ISENTRESS BID, ISENTRESS HD and Efavirenz were administered with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate<br>*Lower Limit of Quantitation: STARTMRK <50 copies/mL; ONCEMRK < 40 copies/mL.<br>† Includes subjects who discontinued because of adverse event (AE) or death at any time point from Day 1 through the time window if this resulted in no virologic data on treatment during the specified window.<br>‡Other Reasons includes: lost to follow-up, moved, non-compliance with study drug, physician decision, pregnancy, withdrawal by subject. |     |     |    |    |

In the ONCEMRK trial, ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily demonstrated consistent virologic and immunologic efficacy relative to ISENTRESS 400 mg twice daily, both in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, across demographic and baseline prognostic factors, including: baseline HIV RNA levels >100,000 copies/mL and demographic groups (including age, gender, race, ethnicity and region), concomitant proton pump inhibitors/H2 blockers use and viral subtypes (comparing non-clade B as a group to clade B).

Consistent efficacy in subjects receiving ISENTRESS HD 1200 mg (2 x 600 mg) once daily was observed across HIV subtypes with 80.6% (270/335) and 83.5% (162/194) of subjects with B and non-B subtypes respectively, achieving HIV RNA <40 copies/mL at week 96 (Snapshot approach).

### 14.3 Treatment-Experienced Adult Subjects

BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 are Phase 3 studies to evaluate the safety and antiretroviral activity of ISENTRESS 400 mg twice daily in combination with an optimized background therapy (OBT), versus OBT alone, in HIV-1-infected subjects, 16 years or older, with documented resistance to at least 1 drug in each of 3 classes (NNRTIs, NRTIs, PIs) of antiretroviral therapies. Randomization was stratified by degree of resistance to PI (1PI vs. >1PI) and the use of enfuvirtide in the OBT. Prior to randomization, OBT was selected by the investigator based on genotypic/phenotypic resistance testing and prior ART history.

Table 20 shows the demographic characteristics of subjects in the group receiving ISENTRESS 400 mg twice daily and subjects in the placebo group.

**Table 20: Trials BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 Baseline Characteristics**

| Randomized Studies<br>BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 | ISENTRESS 400 mg Twice<br>Daily<br>+ OBT<br>(N = 462) | Placebo<br>+ OBT<br>(N = 237) |
|---|---|-------------------------------|
| <b>Gender</b>                                   |   |                               |
| Male  | 88%   | 89%                           |
| Female  | 12%   | 11%                           |
| <b>Race</b>                                     |   |                               |
| White   | 65%   | 73%                           |
| Black   | 14%   | 11%                           |
| Asian   | 3%  | 3%                            |
| Hispanic  | 11%   | 8%                            |
| Others  | 6%  | 5%                            |
| <b>Age (years)</b>                              |   |                               |
| Median (min, max)                               | 45 (16 to 74)   | 45 (17 to 70)                 |
| <b>CD4+ Cell Count</b>                          |   |                               |
| Median (min, max), cells/mm <sup>3</sup>        | 119 (1 to 792)  | 123 (0 to 759)                |

|  |              |              |
|--|--------------|--------------|
| ≤50 cells/mm <sup>3</sup>  | 32%          | 33%          |
| >50 and ≤200 cells/mm <sup>3</sup>   | 37%          | 36%          |
| <b>Plasma HIV-1 RNA</b>  |              |              |
| Median (min, max), log <sub>10</sub> copies/mL                                     | 4.8 (2 to 6) | 4.7 (2 to 6) |
| >100,000 copies/mL   | 36%          | 33%          |
| <b>History of AIDS</b>   |              |              |
| Yes  | 92%          | 91%          |
| <b>Prior Use of ART, Median (1<sup>st</sup> Quartile, 3<sup>rd</sup> Quartile)</b> |              |              |
| Years of ART Use   | 10 (7 to 12) | 10 (8 to 12) |
| Number of ART  | 12 (9 to 15) | 12 (9 to 14) |
| <b>Hepatitis Co-infection*</b>   |              |              |
| No Hepatitis B or C virus  | 83%          | 84%          |
| Hepatitis B virus only   | 8%           | 3%           |
| Hepatitis C virus only   | 8%           | 12%          |
| Co-infection of Hepatitis B and C virus  | 1%           | 1%           |
| <b>Stratum</b>   |              |              |
| Enfuvirtide in OBT   | 38%          | 38%          |
| Resistant to ≥2 PI   | 97%          | 95%          |

\*Hepatitis B virus surface antigen positive or hepatitis C virus antibody positive.

Table 21 compares the characteristics of optimized background therapy at baseline in the group receiving ISENTRESS 400 mg twice daily and subjects in the control group.

**Table 21: Trials BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 Characteristics of Optimized Background Therapy at Baseline**

| <b>Randomized Studies<br/>BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2</b>              | <b>ISENTRESS 400 mg Twice<br/>Daily + OBT<br/>(N = 462)</b> | <b>Placebo + OBT<br/>(N = 237)</b> |
|--|---|------------------------------------|
| <b>Number of ARTs in OBT</b>   |   |                                    |
| Median (min, max)  | 4 (1 to 7)  | 4 (2 to 7)                         |
| <b>Number of Active PI in OBT by Phenotypic<br/>Resistance Test*</b> |   |                                    |
| 0  | 36%   | 41%                                |
| 1 or more  | 60%   | 58%                                |
| <b>Phenotypic Sensitivity Score (PSS)†</b>                           |   |                                    |
| 0  | 15%   | 18%                                |
| 1  | 31%   | 30%                                |
| 2  | 31%   | 28%                                |
| 3 or more  | 18%   | 20%                                |
| <b>Genotypic Sensitivity Score (GSS)†</b>                            |   |                                    |
| 0  | 25%   | 27%                                |
| 1  | 38%   | 40%                                |
| 2  | 24%   | 21%                                |
| 3 or more  | 11%   | 10%                                |

\*Darunavir use in OBT in darunavir-naïve subjects was counted as one active PI.

†The Phenotypic Sensitivity Score (PSS) and the Genotypic Sensitivity Score (GSS) were defined as the total oral ARTs in OBT to which a subject's viral isolate showed phenotypic sensitivity and genotypic sensitivity, respectively, based upon phenotypic and genotypic resistance tests. Enfuvirtide use in OBT in enfuvirtide-naïve subjects was counted as one active drug in OBT in the GSS and PSS. Similarly, darunavir use in OBT in darunavir-naïve subjects was counted as one active drug in OBT.

Week 96 outcomes for the 699 subjects randomized and treated with the recommended dose of ISENTRESS 400 mg twice daily or placebo in the pooled BENCHMRK 1 and 2 studies are shown in Table 22.

**Table 22: Virologic Outcomes of Randomized Treatment of BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 Trials at 96 Weeks (Pooled Analysis)**

|  | ISENRESS<br>400 mg Twice Daily +<br>OBT<br>(N = 462) | Placebo + OBT<br>(N = 237) |
|--|--|----------------------------|
| Subjects with HIV-1 RNA less than 50 copies/mL     | 55%  | 27%                        |
| Virologic Failure*                                 | 35%  | 66%                        |
| No virologic data at Week 96 Window                |  |                            |
| <u>Reasons</u>                                     |  |                            |
| Discontinued study due to AE or death <sup>†</sup> | 3%   | 3%                         |
| Discontinued study for other reasons <sup>‡</sup>  | 4%   | 4%                         |
| Missing data during window but on study            | 4%   | <1%                        |

\*Includes subjects who switched to open-label raltegravir after Week 16 due to the protocol-defined virologic failure, subjects who discontinued prior to Week 96 for lack of efficacy, subjects changed OBT due to lack of efficacy prior to Week 96, or subjects who were  $\geq 50$  copies in the 96 week window.

<sup>†</sup>Includes subjects who discontinued due to AE or death at any time point from Day 1 through the Week 96 window if this resulted in no virologic data on treatment during the Week 96 window.

<sup>‡</sup>Other includes: withdrew consent, loss to follow-up, moved etc., if the viral load at the time of discontinuation was <50 copies/mL.

The mean changes in CD4 count from baseline were 118 cells/mm<sup>3</sup> in the group receiving ISENTRESS 400 mg twice daily and 47 cells/mm<sup>3</sup> for the control group.

Treatment-emergent CDC Category C events occurred in 4% of the group receiving ISENTRESS 400 mg twice daily and 5% of the control group.

Virologic responses at Week 96 by baseline genotypic and phenotypic sensitivity score are shown in Table 23.

**Table 23: Virologic Response at 96 Week Window by Baseline Genotypic/Phenotypic Sensitivity Score**

|  | Percent with HIV-1 RNA<br><50 copies/mL<br>At Week 96 |  |    |                               |
|--|---|--|----|-------------------------------|
|  | n   | ISENRESS<br>400 mg<br>Twice Daily + OBT<br>(N = 462) | n  | Placebo<br>+ OBT<br>(N = 237) |
| <b>Phenotypic Sensitivity Score (PSS)*</b> |   |  |    |                               |
| 0  | 67  | 43   | 43 | 5                             |
| 1  | 144   | 58   | 71 | 23                            |
| 2  | 142   | 61   | 66 | 32                            |
| 3 or more                                  | 85  | 48   | 48 | 42                            |
| <b>Genotypic Sensitivity Score (GSS)*</b>  |   |  |    |                               |
| 0  | 116   | 39   | 65 | 5                             |
| 1  | 177   | 62   | 95 | 26                            |
| 2  | 111   | 61   | 49 | 53                            |
| 3 or more                                  | 51  | 49   | 23 | 35                            |

---

\*The Phenotypic Sensitivity Score (PSS) and the Genotypic Sensitivity Score (GSS) were defined as the total oral ARTs in OBT to which a subject's viral isolate showed phenotypic sensitivity and genotypic sensitivity, respectively, based upon phenotypic and genotypic resistance tests. Enfuvirtide use in OBT in enfuvirtide-naïve subjects was counted as one active drug in OBT in the GSS and PSS. Similarly, darunavir use in OBT in darunavir-naïve subjects was counted as one active drug in OBT.

#### Switch of Suppressed Subjects from Lopinavir (+) Ritonavir to Raltegravir

The SWITCHMRK 1 & 2 Phase 3 studies evaluated HIV-1 infected subjects receiving suppressive therapy (HIV-1 RNA <50 copies/mL on a stable regimen of lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tablets twice daily plus at least 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors for >3 months) and randomized them 1:1 to either continue lopinavir (+) ritonavir (n=174 and n=178, SWITCHMRK 1 & 2, respectively) or replace lopinavir (+) ritonavir with ISENTRESS 400 mg twice daily (n=174 and n=176, respectively). The primary virology endpoint was the proportion of subjects with HIV-1 RNA less than 50 copies/mL at Week 24 with a prespecified non-inferiority margin of -12% for each study; and the frequency of adverse events up to 24 weeks.

Subjects with a prior history of virological failure were not excluded and the number of previous antiretroviral therapies was not limited.

These studies were terminated after the primary efficacy analysis at Week 24 because they each failed to demonstrate non-inferiority of switching to ISENTRESS versus continuing on lopinavir (+) ritonavir. In the combined analysis of these studies at Week 24, suppression of HIV-1 RNA to less than 50 copies/mL was maintained in 82.3% of the ISENTRESS group versus 90.3% of the lopinavir (+) ritonavir group. Clinical and laboratory adverse events occurred at similar frequencies in the treatment groups.

### 14.4 Pediatric Subjects

#### 2 to 18 Years of Age

IMPAACT P1066 is a Phase I/II open label multicenter trial to evaluate the pharmacokinetic profile, safety, tolerability, and efficacy of raltegravir in HIV infected children. This study enrolled 126 treatment experienced children and adolescents 2 to 18 years of age. Subjects were stratified by age, enrolling adolescents first and then successively younger children. Subjects were enrolled into cohorts according to age and received the following formulations: Cohort I (12 to less than 18 years old), 400 mg film-coated tablet; Cohort IIa (6 to less than 12 years old), 400 mg film-coated tablet; Cohort IIb (6 to less than 12 years old), chewable tablet; Cohort III (2 to less than 6 years), chewable tablet. Raltegravir was administered with an optimized background regimen.

The initial dose finding stage included intensive pharmacokinetic evaluation. Dose selection was based upon achieving similar raltegravir plasma exposure and trough concentration as seen in adults, and acceptable short term safety. After dose selection, additional subjects were enrolled for evaluation of long term safety, tolerability and efficacy. Of the 126 subjects, 96 received the recommended dose of ISENTRESS [see *Dosage and Administration* (2.3)].

These 96 subjects had a median age of 13 (range 2 to 18) years, were 51% Female, 34% Caucasian, and 59% Black. At baseline, mean plasma HIV-1 RNA was 4.3 log<sub>10</sub> copies/mL, median CD4 cell count was 481 cells/mm<sup>3</sup> (range: 0 – 2361) and median CD4% was 23.3% (range: 0 – 44). Overall, 8% had baseline plasma HIV-1 RNA >100,000 copies/mL and 59% had a CDC HIV clinical classification of category B or C. Most subjects had previously used at least one NNRTI (78%) or one PI (83%).

Ninety-three (97%) subjects 2 to 18 years of age completed 24 weeks of treatment (3 discontinued due to non-compliance). At Week 24, 54% achieved HIV RNA <50 copies/mL; 66% achieved HIV RNA <400 copies/mL. The mean CD4 count (percent) increase from baseline to Week 24 was 119 cells/mm<sup>3</sup> (3.8%).

#### 4 Weeks to Less Than 2 Years of Age

IMPAACT P1066 also enrolled HIV-infected, infants and toddlers 4 weeks to less than 2 years of age (Cohorts IV and V) who had received prior antiretroviral therapy either as prophylaxis for prevention of mother-to-child transmission (PMTCT) and/or as combination antiretroviral therapy for treatment of HIV infection. Raltegravir was administered as an oral suspension without regard to food in combination with an optimized background regimen.

The 26 subjects had a median age of 28 weeks (range: 4 -100), were 35% female, 85% Black and 8% Caucasian. At baseline, mean plasma HIV-1 RNA was 5.7 log<sub>10</sub> copies/mL (range: 3.1 – 7), median CD4



cell count was 1400 cells/mm<sup>3</sup> (range: 131 – 3648) and median CD4% was 18.6% (range: 3.3 – 39.3). Overall, 69% had baseline plasma HIV-1 RNA exceeding 100,000 copies/mL and 23% had a CDC HIV clinical classification of category B or C. None of the 26 subjects were completely treatment naïve. All infants under 6 months of age had received nevirapine or zidovudine for prevention of mother-to-infant transmission, and 43% of subjects greater than 6 months of age had received two or more antiretrovirals.

Of the 26 treated subjects, 23 subjects were included in the Week 24 and 48 efficacy analyses, respectively. All 26 treated subjects were included for safety analyses.

At Week 24, 39% achieved HIV RNA <50 copies/mL and 61% achieved HIV RNA <400 copies/mL. The mean CD4 count (percent) increase from baseline to Week 24 was 500 cells/mm<sup>3</sup> (7.5%).

At Week 48, 44% achieved HIV RNA <50 copies/mL and 61% achieved HIV RNA <400 copies/mL. The mean CD4 count (percent) increase from baseline to Week 48 was 492 cells/mm<sup>3</sup> (7.8%).

## 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

ISENTRESS tablets 400 mg are pink, oval-shaped, film-coated tablets with “227” on one side. They are supplied as follows:

**NDC** 0006-0227-61 unit-of-use bottles of 60.

No. 3894

ISENTRESS HD tablets 600 mg are yellow, oval-shaped, film-coated tablets with Merck logo and “242” on one side and plain on the other side. They are supplied as follows:

**NDC** 0006-3080-01 unit-of-use bottles of 60.

No. 3080

ISENTRESS tablets 100 mg are pale orange, oval-shaped, orange-banana flavored, chewable tablets scored on both sides and imprinted on one face with the Merck logo and “477” on opposite sides of the score. They are supplied as follows:

**NDC** 0006-0477-61 unit-of-use bottles of 60.

No. 3972

ISENTRESS tablets 25 mg are pale yellow, round, orange-banana flavored, chewable tablets with the Merck logo on one side and “473” on the other side. They are supplied as follows:

**NDC** 0006-0473-61 unit-of-use bottles of 60.

No. 3965

ISENTRESS for oral suspension 100 mg is a white to off-white granular powder that may contain yellow or beige to tan particles, in child resistant single-use foil packets, packaged as

A kit with two 5 mL dosing syringes and two mixing cups.

It is supplied as follows:

**NDC** 0006-3603-60 unit of use carton with 60 packets.

**NDC** 0006-3603-01 individual packet.

No. 3603

or

A kit with two 1 mL syringes, two 3 mL syringes, two 10 mL syringes and two mixing cups. It is supplied as follows:

**NDC** 0006-3603-61 unit of use carton with 60 packets.

**NDC** 0006-3603-01 individual packet.

### Storage and Handling

400 mg Film-coated Tablets, 600 mg Film-coated Tablets, Chewable Tablets and For Oral Suspension

Store at 20-25°C (68-77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F). See USP Controlled Room Temperature.

400 mg Film-coated Tablets, 600 mg Film-coated Tablets and Chewable Tablets

Store in the original package with the bottle tightly closed. Keep the desiccant in the bottle to protect from moisture.

For Oral Suspension

Store in the original container. Do not open foil packet until ready for use.

## 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise patients to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

### Severe and Potentially Life-threatening Rash

Inform patients that severe and potentially life-threatening rash has been reported. Advise patients to immediately contact their healthcare provider if they develop rash. Instruct patients to immediately stop taking ISENTRESS or ISENTRESS HD and other suspect agents, and seek medical attention if they develop a rash associated with any of the following symptoms as it may be a sign of a more serious reaction such as Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis or severe hypersensitivity: fever, generally ill feeling, extreme tiredness, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, eye inflammation, facial swelling, swelling of the eyes, lips, mouth, breathing difficulty, and/or signs and symptoms of liver problems (e.g., yellowing of the skin or whites of the eyes, dark or tea colored urine, pale colored stools/bowel movements, nausea, vomiting, loss of appetite, or pain, aching or sensitivity on the right side below the ribs). Inform patients that if severe rash occurs, their physician will closely monitor them, order laboratory tests and initiate appropriate therapy.

### Immune Reconstitution Syndrome

Advise patients to inform their healthcare provider immediately of any symptoms of infection, as in some patients with advanced HIV infection (AIDS), signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started [see *Warnings and Precautions* (5.2)].

### Rhabdomyolysis

Before patients begin ISENTRESS or ISENTRESS HD, ask them if they have a history of rhabdomyolysis, myopathy or increased creatine kinase or if they are taking medications known to cause these conditions such as statins, fenofibrate, gemfibrozil or zidovudine [see *Adverse Reactions* (6.1)].

Instruct patients to immediately report to their healthcare provider any unexplained muscle pain, tenderness, or weakness while taking ISENTRESS.

### Phenylketonuria

Alert patients with phenylketonuria that ISENTRESS Chewable Tablets contain phenylalanine [see *Warnings and Precautions* (5.3)].

### Drug Interactions

Inform patients that ISENTRESS or ISENTRESS HD may interact with some drugs and ask them to identify all their current medications including over-the-counter agents [see *Drug Interactions* (7.2)].

### Missed Dosage

Inform patients that it is important to take ISENTRESS or ISENTRESS HD on a regular dosing schedule as instructed by their healthcare provider and to avoid missing doses as it can result in development of resistance [see *Dosage and Administration* (2)].

### Important Administration Instructions

#### *Film-Coated Tablets and Chewable Tablets*

Inform patients that the chewable tablets can be chewed or swallowed whole, but the film-coated tablets must be swallowed whole.

#### *For Oral Suspension*

Instruct parents and/or caregivers to read the Instructions for Use before preparing and administering ISENTRESS for oral suspension to pediatric patients. Instruct parents and/or caregivers that ISENTRESS for oral suspension should be administered within 30 minutes of mixing.

### Pregnancy Registry

Advise patients that there is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to ISENTRESS or ISENTRESS HD during pregnancy [see *Use in Specific Populations* (8.1)].

### Lactation

Instruct women with HIV-1 infection not to breastfeed because HIV-1 can be passed to the baby in the breast milk [see *Use in Specific Populations* (8.2)].

---

Distributed by:

Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**

Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: [www.merck.com/product/patent/home.html](http://www.merck.com/product/patent/home.html)

Copyright © 2014-2018 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.**  
All rights reserved.

uspi-mk0518-mf-1802r033

| PATIENT INFORMATION   |   |
|---|---|
| ISENTRESS® (eye <b>sen</b> tris)<br>(raltegravir)<br>film-coated tablets<br>ISENTRESS® HD (eye <b>sen</b> tris HD)<br>(raltegravir)<br>film-coated tablets  | ISENTRESS® (eye <b>sen</b> tris)<br>(raltegravir)<br>chewable tablets<br>ISENTRESS® (eye <b>sen</b> tris)<br>(raltegravir)<br>for oral suspension |
| <p><b>What are ISENTRESS and ISENTRESS HD?</b></p> <p>ISENTRESS is a prescription HIV medicine used with other antiretroviral medicines to treat Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV-1) infection in adults, and in children weighing at least 4.4 pounds (2 kg). HIV is the virus that causes AIDS (Acquired Immune Deficiency Syndrome).</p> <p>ISENTRESS HD is a prescription HIV medicine used with other antiretroviral medicines to treat HIV-1 infection in adults, and in children weighing at least 88 pounds (40 kg).</p> <p>ISENTRESS should not be used in children who weigh less than 4.4 pounds (2 kg).</p>  |   |
| <p><b>Before you take ISENTRESS or ISENTRESS HD, tell your doctor about all of your medical conditions, including if you:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• have liver problems</li> <li>• have a history of a muscle disorder called rhabdomyolysis or myopathy</li> <li>• have increased levels of creatine kinase in your blood</li> <li>• have phenylketonuria (PKU). <b>ISENTRESS chewable tablets</b> contain phenylalanine as part of the artificial sweetener, aspartame. The artificial sweetener may be harmful to people with PKU.</li> <li>• receive kidney dialysis treatment</li> <li>• are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if ISENTRESS or ISENTRESS HD can harm your unborn baby.</li> </ul> <p><b>Pregnancy Registry:</b> There is a pregnancy registry for women who take antiretroviral medicines during pregnancy. The purpose of this registry is to collect information about the health of you and your baby. Talk to your doctor about how you can take part in this registry.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• are breastfeeding or plan to breastfeed. Do not breastfeed if you take ISENTRESS or ISENTRESS HD.               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ You should not breastfeed if you have HIV-1 because of the risk of passing HIV-1 to your baby.</li> <li>○ It is not known if ISENTRESS or ISENTRESS HD can pass into your breast milk.</li> <li>○ Talk with your doctor about the best way to feed your baby.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Tell your doctor about all the medicines you take</b>, including, prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. Some medicines interact with ISENTRESS and ISENTRESS HD.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Keep a list of your medicines to show your doctor and pharmacist.</b></li> <li>• You can ask your doctor or pharmacist for a list of medicines that interact with ISENTRESS and ISENTRESS HD.</li> <li>• <b>Do not start taking a new medicine without telling your doctor.</b> Your doctor can tell you if it is safe to take ISENTRESS or ISENTRESS HD with other medicines.</li> </ul> |   |
| <p><b>How should I take ISENTRESS or ISENTRESS HD?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Take ISENTRESS or ISENTRESS HD exactly as prescribed by your doctor.</li> <li>• <b>Do not</b> change your dose of ISENTRESS or ISENTRESS HD or stop your treatment without talking with your doctor first.</li> <li>• Stay under the care of your doctor during treatment with ISENTRESS or ISENTRESS HD.</li> <li>• ISENTRESS film-coated tablets and ISENTRESS HD film-coated tablets <b>must be swallowed whole</b>.</li> <li>• ISENTRESS chewable tablets <b>may be chewed or swallowed whole</b>.</li> <li>• <b>Do not switch between the film-coated tablet, the chewable tablet, or the oral suspension without talking with your doctor first.</b></li> <li>• <b>Do not</b> switch between the ISENTRESS 400 mg film-coated tablet and the ISENTRESS HD 600 mg</li> </ul>   |   |

film-coated tablet if your prescribed dose is 1200 mg.

- **Do not** run out of ISENTRESS or ISENTRESS HD. The virus in your blood may increase and the virus may become harder to treat. Get a refill of your ISENTRESS or ISENTRESS HD from your doctor or pharmacy before you run out.
- Take ISENTRESS or ISENTRESS HD on a regular dosing schedule as instructed by your doctor. Do not miss doses.
- If you take too much ISENTRESS or ISENTRESS HD, call your doctor or go to the nearest hospital emergency room right away.

**If ISENTRESS for oral suspension is prescribed for your child, be sure to read the following information:**

- Before giving the first dose of ISENTRESS for oral suspension, **read the Instructions for Use booklet that comes with ISENTRESS for oral suspension** for information about the correct way to mix and give a dose of ISENTRESS for oral suspension to your child. **Keep the booklet and follow it each time you prepare the medicine.** Bring this booklet to your child's appointments.
- Make sure your doctor shows you how to mix and give the right dose of ISENTRESS for oral suspension to your child. If you have questions about how to mix or give ISENTRESS for oral suspension, talk with your doctor or pharmacist.
- **Give the dose of ISENTRESS for oral suspension within 30 minutes of mixing.**
- **If your child does not take all of the prescribed dose or spits some of it out, call your doctor to find out what to do.**
- Your child's dose will change over time. Make sure you follow your doctor's instructions. Your doctor will tell you if and when to stop giving ISENTRESS to your child.

**What are the possible side effects of ISENTRESS or ISENTRESS HD?**

ISENTRESS and ISENTRESS HD can cause serious side effects including:

- **Severe skin reactions and allergic reactions.** Some people who take ISENTRESS or ISENTRESS HD develop severe skin reactions and allergic reactions that can be serious, and may be life-threatening or lead to death.
  - If you develop a rash, call your doctor right away.
  - If you develop a rash with any of the following symptoms, stop using ISENTRESS or ISENTRESS HD and call your doctor or get medical help right away:

|                              |  |
|------------------------------|--|
| ▪ fever                      | ▪ blisters or peeling of the skin      |
| ▪ generally ill feeling      | ▪ redness or swelling of the eyes      |
| ▪ extreme tiredness          | ▪ swelling of the mouth, lips, or face |
| ▪ muscle or joint aches      | ▪ problems breathing                   |
| ▪ blisters or sores in mouth |  |

Sometimes allergic reactions can affect body organs, such as your liver. Call your doctor right away if you have any of the following signs or symptoms of liver problems:

- |   |  |
|---|--|
| ▪ yellowing of your skin or whites of your eyes | ▪ nausea or vomiting   |
| ▪ dark or tea colored urine                     | ▪ loss of appetite   |
| ▪ pale colored stools (bowel movements)         | ▪ pain, aching, or tenderness on the right side of your stomach area |
- **Changes in your immune system (Immune Reconstitution Syndrome)** can happen when you start taking HIV-1 medicines. Your immune system may get stronger and begin to fight infections that have been hidden in your body for a long time. Tell your doctor right away if you start having new

symptoms after starting your HIV-1 medicine.

The most common side effects of ISENTRESS and ISENTRESS HD include:

- trouble sleeping
- headache
- dizziness
- nausea
- tiredness

Less common side effects of ISENTRESS and ISENTRESS HD include:

- depression
- hepatitis
- genital herpes
- herpes zoster including shingles
- kidney failure
- kidney stones
- indigestion or stomach area pain
- vomiting
- suicidal thoughts and actions
- weakness

Tell your doctor right away if you get unexplained muscle pain, tenderness, or weakness during treatment with ISENTRESS or ISENTRESS HD. These may be signs of a rare serious muscle problem that can lead to kidney problems.

These are not all the possible side effects of ISENTRESS and ISENTRESS HD.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

#### **How should I store ISENTRESS and ISENTRESS HD?**

##### **ISENTRESS and ISENTRESS HD film-coated tablets:**

- Store ISENTRESS and ISENTRESS HD film-coated tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store ISENTRESS and ISENTRESS HD film-coated tablets in the original package with the bottle tightly closed.
- Keep the drying agent (desiccant) in the ISENTRESS and ISENTRESS HD bottle to protect from moisture.

##### **ISENTRESS chewable tablets:**

- Store ISENTRESS chewable tablets at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store ISENTRESS chewable tablets in the original package with the bottle tightly closed.
- Keep the drying agent (desiccant) in the bottle to protect from moisture.

##### **ISENTRESS for oral suspension:**

- Store ISENTRESS for oral suspension at room temperature between 68°F to 77°F (20°C to 25°C).
- Store in the original container. Do not open the foil packet until ready for use.

##### **Keep ISENTRESS and all medicines out of the reach of children.**

#### **General information about the safe and effective use of ISENTRESS and ISENTRESS HD**

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information Leaflet. Do not use ISENTRESS or ISENTRESS HD for a condition for which it was not prescribed. Do not give ISENTRESS or ISENTRESS HD to other people, even if they have the same symptoms that you have. It may harm them. You can ask your doctor or pharmacist for information about ISENTRESS or ISENTRESS HD that is written for health professionals.

#### **What are the ingredients in ISENTRESS and ISENTRESS HD?**

##### **ISENTRESS 400 mg film-coated tablets:**

**Active ingredient:** raltegravir

**Inactive ingredients:** calcium phosphate dibasic anhydrous, hypromellose 2208, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, poloxamer 407 (contains 0.01% butylated hydroxytoluene as antioxidant), sodium stearyl fumarate.

**The film coating contains:** black iron oxide, polyethylene glycol 3350, polyvinyl alcohol, red iron oxide, talc and titanium dioxide.

**ISENTRESS HD 600 mg film-coated tablets:**

**Active ingredient:** raltegravir

**Inactive ingredients:** croscarmellose sodium, hypromellose 2910, magnesium stearate, microcrystalline cellulose.

**The film coating contains:** ferrousferic oxide, hypromellose 2910, iron oxide yellow, lactose monohydrate, triacetin and titanium dioxide.

The tablet may also contain trace amount of carnauba wax.

**ISENTRESS chewable tablets:**

**Active ingredient:** raltegravir

**Inactive ingredients:** ammonium hydroxide, crospovidone, ethylcellulose 20 cP, fructose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910/6cP, magnesium stearate, mannitol, medium chain triglycerides, monoammonium glycyrrhizinate, natural and artificial flavors (orange, banana, and masking that contains aspartame), oleic acid, PEG 400, saccharin sodium, sodium citrate dihydrate, sodium stearyl fumarate, sorbitol, sucralose and yellow iron oxide. The 100 mg chewable tablet also contains red iron oxide.

**ISENTRESS for oral suspension:**

**Active ingredient:** raltegravir

**Inactive ingredients:** ammonium hydroxide, banana with other natural flavors, carboxymethylcellulose sodium, crospovidone, ethylcellulose 20 cP, fructose, hydroxypropyl cellulose, hypromellose 2910/6cP, macrogol/PEG 400, magnesium stearate, maltodextrin, mannitol, medium chain triglycerides, microcrystalline cellulose, monoammonium glycyrrhizinate, oleic acid, sorbitol, sucralose and sucrose.

Distributed by: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.** Whitehouse Station, NJ 08889, USA

For patent information: [www.merck.com/product/patent/home.html](http://www.merck.com/product/patent/home.html)

Copyright © 2007-2017 Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of **Merck & Co., Inc.** All rights reserved.

usppi-mk0518-mf-1711r028

For more information go to [www.ISENTRESS.com](http://www.ISENTRESS.com) or call 1-800-622-4477.

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Revised November 2017

### 1.6.2.3 EU 添付文書の概要（和訳）

EU 添付文書のうち、ラルテグラビルの600 mg 錠に関連する販売名／販売会社名、剤形・含量、効能・効果、用法・用量、禁忌、警告及び使用上の注意（医薬品リスク管理計画の安全性検討事項に関する内容）、薬物相互作用（併用を推奨しない薬剤に関する内容）、妊婦及び授乳婦への投与、運転及び機械作業への影響、有害事象（Summary of Safety Profile のみ）並びに過量投与の概要を記載する。

#### 販売名／販売会社名

ISENTRESS 600 mg film-coated tablets／Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc.

#### 剤形・含量

ISENTRESS 600 mg フィルムコーティング錠は、ラルテグラビル600 mg を含有するうすい黄色の長円形のフィルムコーティング錠（大きさ：19.1 mm × 9.7 mm × 6.1 mm）である。片面に Merck のロゴ及び242の刻印がある。

#### 効能・効果

ISENTRES 600 mg フィルムコーティング錠は、他の抗 HIV 薬との併用下で、成人又は体重40 kg 以上の小児における HIV-1感染症の治療に使用する。

#### 用法・用量

治療は、HIV 感染症の管理経験を有する医師のもとで開始する。

ISENTRES は他の抗 HIV 薬と併用する。

成人及び小児

- 成人及び体重40 kg 以上の小児においては、治療経験がない HIV-1感染患者、あるいはラルテグラビル400 mg 1日2回による初回治療でウイルス学的抑制が得られている患者に、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。

ISENTRES の600 mg 錠は、1日用量1200 mg として食事の有無にかかわらず投与できる。薬物動態プロファイルが変化することが予想されるため、本剤を嚙んだり、砕いたり又は割ったりして使用しない。

#### 禁忌

本剤の有効成分又は添加物に対する過敏症

#### 警告及び使用上の注意

現在の抗レトロウイルス療法は HIV 感染症を治癒させるものではない。また、現在の抗レトロウイルス療法が血液接触による他者への HIV 感染を予防するかどうかは示されていない。抗レト



ロウイルス療法による効果的なウイルス抑制が性感染のリスクを実質的に軽減することが示されているが、その他のリスクは排除できない。各国のガイドラインに従って感染予防措置を実施する必要がある。

ラルテグラビル耐性獲得に対する遺伝的障壁は比較的低いため、ウイルス学的治療失敗及び耐性発現の可能性を最小限にするために、可能な限り、ラルテグラビルは他の2つの抗レトロウイルス薬と必ず併用する。

臨床試験での未治療患者におけるラルテグラビルの使用経験は、2つのヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤（エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩）との併用に限られる。

- うつ病

特にうつ病又は精神疾患の既往歴がある患者で、自殺念慮及び自殺行動を含むうつ病が報告されている。したがって、うつ病又は精神疾患の既往歴がある患者でのラルテグラビルの投与には注意が必要である。

- 肝機能障害

重度の肝機能障害を有する患者でのラルテグラビルの安全性及び有効性は確立されていない。したがって、重度の肝機能障害を有する患者でのラルテグラビルの投与には注意が必要である。

慢性肝炎を含む肝機能障害を有する患者では、抗レトロウイルス薬の併用による治療中に肝機能異常の発現割合が増加するので、標準的な方法に従って観察する必要がある。そのような患者において肝疾患の悪化が認められた場合は、治療の中断又は中止を考慮する必要がある。

抗レトロウイルス薬の併用による治療中の、慢性 B 型肝炎又は慢性 C 型肝炎を有する患者は、重度の又は生命に危険を及ぼす肝関連の有害事象のリスクが増加する。

- 免疫再構築症候群

抗レトロウイルス薬の多剤併用療法中に、重度の免疫不全を伴う HIV 感染患者において、無症候性又症候性の病原体に対する炎症反応が、重篤な臨床状態又は症状の悪化を引き起こす可能性がある。通常、そのような炎症反応は、抗レトロウイルス薬の多剤併用療法を開始した最初の数週間又は数ヶ月に認められる。関連する事例としては、サイトメガロウイルス性網膜炎、全身性又は局所性マイコバクテリア感染症並びにニューモシスチス・イロベチイ（従来、ニューモシスチス・カリニと呼ばれていた）によって引き起こされる肺炎がある。必要に応じて炎症症状を評価し、治療を開始すべきである。

免疫再構築の過程での自己免疫疾患（例：グレーブス病）も報告されている。しかし、報告された時期は多様で、これらの事象は、治療開始後数ヶ月後にも起こりうる。

- ミオパチー及び横紋筋融解症

ミオパチー及び横紋筋融解症が報告されている。ミオパチー又は横紋筋融解症の既往歴のある患者、若しくはミオパチー又は横紋筋融解症の報告がある併用薬が投与されている患者では慎重に使用する。

- 重度の皮膚反応及び過敏症

ラルテグラビルを投与された患者において、生命に危険を及ぼす又は死に至る重度の皮膚反応

が報告されている。ほとんどの場合、これらの皮膚反応の報告がある他の医薬品を併用している。これらの事象には Stevens-Johnson 症候群、中毒性表皮壊死融解症が含まれる。過敏症も報告されており、発疹、全身症状、時には肝不全を含む臓器不全によって特徴づけられる。

重度の皮膚反応又は過敏症の兆候又は症状（重度の発疹、発熱を伴う発疹、全身倦怠感、疲労、筋肉痛、関節痛、水泡、口腔障害、結膜炎、顔面浮腫、肝炎、好酸球増加症又は血管浮腫を含むが、これらに限らない。）が認められた場合は、ラルテグラビル及び他の被疑薬の投与を直ちに中止する。肝アミノトランスフェラーゼを含む臨床状態を観察し、適切な治療を開始する。重度の発疹の発現後に、ラルテグラビル及び他の被疑薬の投与中止が遅れた場合、生命に危険を及ぼすおそれがある。

- 発疹

発疹は、ラルテグラビルを含みダルナビルを含まないレジメン又はダルナビルを含みラルテグラビルを含まないレジメンによる治療経験がある患者と比較して、ラルテグラビル及びダルナビルの両方を含むレジメンによる治療経験がある患者において、より多く発現する。

### 薬物相互作用

リファンピシンのような強力な UGT1A1 誘導剤のラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与への影響は不明である。しかし、強力な UGT1A1 誘導剤の併用によりラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回投与でのトラフ濃度が減少することから、その併用により、ラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与においてもラルテグラビルのトラフ濃度が低下すると考えられるため、併用は推奨しない。

UGT1A1 阻害剤のアタザナビルとラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与の併用により、ラルテグラビルの血漿中濃度が顕著に上昇するため、併用は推奨しない。

アルミニウム、マグネシウム又は炭酸カルシウムを含有する制酸剤とラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与の併用により、ラルテグラビルのトラフ血漿中濃度が低下する可能性があるため、併用は推奨しない。

リトナビル、tipranavir／リトナビル、ボセプレビル又はエトラビリンとラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与との薬物相互作用は評価していない。ラルテグラビル 400 mg を 1 日 1 回投与した際の、ラルテグラビルの曝露量の変化に対するリトナビル、ボセプレビル又はエトラビリンの影響は小さかったが、tipranavir／リトナビルの影響は、より大きかった（ $C_{trough}$  の幾何平均比=0.45、AUC の幾何平均比=0.76）。したがって、ラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与と tipranavir／リトナビルとの併用は推奨しない。

### 妊婦及び授乳婦への投与

妊婦にラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与したデータはない。動物試験において、生殖毒性が認められている。ヒトでの潜在的リスクは未知である。妊婦へのラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回投与は推奨しない。

ラルテグラビル及びその代謝物がヒトの乳汁中に排出されるか否かは不明である。動物での薬力学及び毒性学的データでは、ラルテグラビル及びその代謝物が乳汁中に排出されることが示さ

れている。新生児及び乳児に対するリスクを排除することはできない。授乳婦にラルテグラビルを投与するべきではない。原則として、HIV に感染した母親は、HIV の二次感染を避けるために授乳しないことが推奨される。

### 運転及び機械作業への影響

ラルテグラビルを含むレジメンで治療中の患者において、浮動性めまいが報告されている。浮動性めまいは、運転及び機械作業に影響を及ぼす可能性がある。

### 有害事象

ラルテグラビルの安全性プロファイルは、治療経験のある成人患者を対象とした2つの無作為化第Ⅲ相臨床試験、並びに治療未経験の成人患者を対象とした2つの無作為化第Ⅲ相臨床試験の結果を基に評価した。承認後の安全性試験及び自発報告データも併せて検討されている。

治療経験患者を対象とした試験では、最適基礎療法（OBT）及びプラセボ併用投与群（237例）並びに OBT 及びラルテグラビル400 mg 1日2回併用投与群（462例）を比較した。二重盲検治療期間における全追跡調査期間は、OBT 及びラルテグラビル400 mg 併用投与群で708人年、OBT 及びプラセボ併用投与群で244人年であった。

治療未経験患者を対象とした試験の1つは、エファビレンツ600 mg（就寝時）+エムトリシタビン200 mg+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩245 mg 投与群（282例）とラルテグラビル400 mg 1日2回+エムトリシタビン200 mg+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩245 mg 投与群（281例）を比較した。二重盲検治療期間における全追跡調査期間は、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群は1,104人年、就寝時のエファビレンツ600 mg 投与群では1,036人年であった。2つめの試験は、抗 HIV 治療未経験患者797例を対象に、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回+エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群（531例）とラルテグラビル400 mg 1日2回+エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群（266例）を比較した。全追跡調査期間は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群では515.6人年、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群では257.7人年であった。

5%以上の報告があった主な有害事象は、頭痛、悪心及び腹痛であった。最も多く報告された重篤な有害事象は、免疫再構築症候群及び重篤な発疹であった。ラルテグラビル400 mg 1日2回投与の市販後にまれに報告された重篤な有害事象は横紋筋融解症であった。

治療経験患者の併合解析では、有害事象による治療中止の割合は、ラルテグラビル及び OBT 併用投与群で3.9%、プラセボ及び OBT 併用投与群で4.6%であった。治療未経験患者では、有害事象による治療中止の割合は、エファビレンツ+エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群で10.0%、ラルテグラビル+エムトリシタビン+テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩投与群で5.0%であった。

### 過量投与

本剤の過量投与に関する特定の情報は無い。

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。ラルテグラビルがカリウム塩として投与されていることを考慮すべきである。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。

1.6.2.4 EU 添付文書（原文）

**ANNEX I**

**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## **1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT**

ISENTRESS 600 mg film-coated tablets

## **2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION**

Each film-coated tablet contains 600 mg of raltegravir (as potassium).

### Excipient with known effect

Each 600 mg tablet contains 5.72 mg lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

## **3. PHARMACEUTICAL FORM**

Film-coated tablet.

Yellow, oval-shaped, dimensions 19.1 mm x 9.7 mm x 6.1 mm, marked with Merck logo and “242” on one side and plain on the other side.

## **4. CLINICAL PARTICULARS**

### **4.1 Therapeutic indications**

ISENTRESS 600 mg film-coated tablets is indicated in combination with other anti-retroviral medicinal products for the treatment of human immunodeficiency virus (HIV-1) infection in adults, and paediatric patients weighing at least 40 kg (see sections 4.2, 4.4, 5.1 and 5.2).

### **4.2 Posology and method of administration**

Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.

#### Posology

ISENTRESS should be used in combination with other active anti-retroviral therapies (ARTs) (see sections 4.4 and 5.1).

#### *Adults and paediatric patients*

In adults and paediatric patients (weighing at least 40 kg), the recommended dosage is 1,200 mg (two 600 mg tablets) once daily for treatment-naïve patients or patients who are virologically suppressed on an initial regimen of ISENTRESS 400 mg twice daily.

#### *Additional formulations and strengths available*

ISENTRESS is also available as a 400 mg tablet for twice daily use in HIV infected adults or children and adolescents at least 25 kg. The 400 mg tablet should not be used to administer 1,200 mg once daily regimen (please refer to the 400 mg Summary of Product Characteristics).

ISENTRESS is also available in a chewable tablet formulation for children weighing at least 11 kg and in granules for oral suspension formulation for infants and toddlers from 4 weeks of age and weighing at least 3 kg to less than 20 kg. Refer to the chewable tablet and granules for oral suspension SmPCs for additional dosing information.

The maximum dose of the chewable tablet is 300 mg twice daily. Because the formulations have different pharmacokinetic profiles neither the chewable tablets nor the granules for oral suspension

should be substituted for the 400 mg tablet or the 600 mg tablet (see section 5.2). The chewable tablets and the granules for oral suspension have not been studied in HIV-infected adolescents (12 to 18 years) or adults.

#### *Elderly*

There is limited information regarding the use of raltegravir in the elderly (see section 5.2). Therefore, ISENTRESS should be used with caution in this population.

#### *Renal impairment*

No dosage adjustment is required for patients with renal impairment (see section 5.2).

#### *Hepatic impairment*

No dosage adjustment is required for patients with mild to moderate hepatic impairment. The safety and efficacy of raltegravir have not been established in patients with severe underlying liver disorders. Therefore, ISENTRESS should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.4 and 5.2).

#### *Paediatric population*

Safety and efficacy of raltegravir in infants below 4 weeks of age have not yet been established. No data are available.

ISENTRESS 600 mg film-coated tablet formulation should not be used in children weighing less than 40 kg.

### Method of administration

#### Oral use.

ISENTRESS 600 mg tablets can be administered with or without food as a 1,200 mg once daily dose. The tablets should not be chewed, crushed or split due to anticipated changes in the pharmacokinetic profile.

### **4.3 Contraindications**

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

#### General

Patients should be advised that current anti-retroviral therapy does not cure HIV and has not been proven to prevent the transmission of HIV to others through blood contact. While effective viral suppression with antiretroviral therapy has been proven to substantially reduce the risk of sexual transmission, a residual risk cannot be excluded. Precautions to prevent transmission should be taken in accordance with national guidelines.

Raltegravir has a relatively low genetic barrier to resistance. Therefore, whenever possible, raltegravir should be administered with two other active ARTs to minimise the potential for virological failure and the development of resistance (see section 5.1).

In treatment-naïve patients, the clinical study data on use of raltegravir are limited to use in combination with two nucleotide reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) (emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate).



## Depression

Depression, including suicidal ideation and behaviours, has been reported, particularly in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness. Caution should be used in patients with a pre-existing history of depression or psychiatric illness.

## Hepatic impairment

The safety and efficacy of raltegravir have not been established in patients with severe underlying liver disorders. Therefore, raltegravir should be used with caution in patients with severe hepatic impairment (see sections 4.2 and 5.2).

Patients with pre-existing liver dysfunction including chronic hepatitis have an increased frequency of liver function abnormalities during combination anti-retroviral therapy and should be monitored according to standard practice. If there is evidence of worsening liver disease in such patients, interruption or discontinuation of treatment should be considered.

Patients with chronic hepatitis B or C and treated with combination anti-retroviral therapy are at an increased risk for severe and potentially fatal hepatic adverse reactions.

## Osteonecrosis

Although the aetiology is considered to be multifactorial (including corticosteroid use, alcohol consumption, severe immunosuppression, higher body mass index), cases of osteonecrosis have been reported particularly in patients with advanced HIV disease and/or long-term exposure to combination anti-retroviral therapy. Patients should be advised to seek medical advice if they experience joint aches and pain, joint stiffness or difficulty in movement.

## Immune reactivation syndrome

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of institution of combination anti-retroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic pathogens may arise and cause serious clinical conditions, or aggravation of symptoms. Typically, such reactions have been observed within the first weeks or months of initiation of CART. Relevant examples are cytomegalovirus retinitis, generalised and/or focal mycobacterial infections and pneumonia caused by *Pneumocystis jiroveci* (formerly known as *Pneumocystis carinii*). Any inflammatory symptoms should be evaluated and treatment instituted when necessary.

Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported to occur in the setting of immune reactivation: however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment.

## Atazanavir

Co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily with atazanavir resulted in increased raltegravir plasma levels; therefore, co-administration is not recommended (see section 4.5).

## Tipranavir/ritonavir

Co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily with tipranavir/ritonavir could result in decreased raltegravir trough plasma levels; therefore, co-administration is not recommended (see section 4.5).

## Antacids

Co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily with calcium carbonate and aluminium/magnesium containing antacids resulted in reduced raltegravir plasma levels; therefore, co-administration is not recommended (see section 4.5).

### Strong inducers of drug metabolizing enzymes

Strong inducers of drug metabolizing enzymes (e.g., rifampicin) have not been studied with raltegravir 1,200 mg once daily, but could result in decreased raltegravir trough plasma levels; therefore, co-administration with raltegravir 1,200 mg once daily is not recommended.

### Myopathy and rhabdomyolysis

Myopathy and rhabdomyolysis have been reported. Use with caution in patients who have had myopathy or rhabdomyolysis in the past or have any predisposing issues including other medicinal products associated with these conditions (see section 4.8).

### Severe skin and hypersensitivity reactions

Severe, potentially life-threatening, and fatal skin reactions have been reported in patients taking raltegravir, in most cases concomitantly with other medicinal products associated with these reactions. These include cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Hypersensitivity reactions have also been reported and were characterized by rash, constitutional findings, and sometimes, organ dysfunction, including hepatic failure. Discontinue raltegravir and other suspect agents immediately if signs or symptoms of severe skin reactions or hypersensitivity reactions develop (including, but not limited to, severe rash or rash accompanied by fever, general malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, oral lesions, conjunctivitis, facial oedema, hepatitis, eosinophilia, angioedema). Clinical status including liver aminotransferases should be monitored and appropriate therapy initiated. Delay in stopping raltegravir treatment or other suspect agents after the onset of severe rash may result in a life-threatening reaction.

### Rash

Rash occurred more commonly in treatment-experienced patients receiving regimens containing raltegravir and darunavir compared to patients receiving raltegravir without darunavir or darunavir without raltegravir (see section 4.8).

### Lactose

ISENTRESS film-coated tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

## **4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction**

*In vitro* studies indicate that raltegravir is not a substrate of cytochrome P450 (CYP) enzymes, does not inhibit CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 or CYP3A, does not inhibit UDP glucuronosyltransferases (UGTs) 1A1 and 2B7, does not induce CYP3A4 and does not inhibit P-glycoprotein-mediated transport. Based on these data, raltegravir is not expected to affect the pharmacokinetics of medicinal products that are substrates of these enzymes or P-glycoprotein.

Based on *in vitro* and *in vivo* studies, raltegravir is eliminated mainly by metabolism via a UGT1A1-mediated glucuronidation pathway.

Considerable inter- and intra-individual variability was observed in the pharmacokinetics of raltegravir.

### Effect of raltegravir on the pharmacokinetics of other medicinal products

In drug interaction studies performed using raltegravir 400 mg twice daily, raltegravir did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of etravirine, maraviroc, tenofovir disoproxil

fumarate, hormonal contraceptives, methadone, midazolam or boceprevir. These findings can be extended to raltegravir 1,200 mg once daily and no dosage adjustment is required for these agents.

In some studies, co-administration of raltegravir 400 mg tablets twice daily with darunavir resulted in a modest but clinically insignificant decrease in darunavir plasma concentrations. Based on the magnitude of effect seen with raltegravir 400 mg tablets twice daily, it is expected that the effect of raltegravir 1,200 mg once daily on darunavir plasma concentrations is likely to be not clinically meaningful.

#### Effect of other medicinal products on the pharmacokinetics of raltegravir

##### *Inducers of drug metabolizing enzymes*

The impact of medicinal products that are strong inducers of UGT1A1 such as rifampicin on raltegravir 1,200 mg once daily is unknown, but co-administration is likely to decrease raltegravir trough levels based on the reduction in trough concentrations observed with raltegravir 400 mg twice daily; therefore, co-administration with raltegravir 1,200 mg once daily is not recommended. The impact of other strong inducers of drug metabolizing enzymes, such as phenytoin and phenobarbital, on UGT1A1 is unknown; therefore, co-administration with raltegravir 1,200 mg once daily is not recommended. In drug interaction studies, efavirenz did not have a clinically meaningful effect on the pharmacokinetics of raltegravir 1,200 mg once daily; therefore, other less potent inducers (e.g., efavirenz, nevirapine, rifabutin, glucocorticoids, St. John's wort, pioglitazone) may be used with the recommended dose of raltegravir.

##### *Inhibitors of UGT1A1*

Co-administration of atazanavir with raltegravir 1,200 mg once daily significantly increased plasma levels of raltegravir; therefore, co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily and atazanavir is not recommended.

##### *Antacids*

Co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily with aluminium/magnesium and calcium carbonate containing antacids are likely to result in clinically meaningful reductions in the plasma trough levels of raltegravir. Based on these findings, co-administration of aluminium/magnesium and calcium carbonate containing antacids with raltegravir 1,200 mg once daily is not recommended.

##### *Agents that increase gastric pH*

Population pharmacokinetic analysis from ONCEMRK (Protocol 292) showed that co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily with PPIs or H2 blockers did not result in statistically significant changes in the pharmacokinetics of raltegravir. Comparable efficacy and safety results were obtained in the absence or presence of these gastric pH-altering agents. Based on these data, proton pump inhibitors and H2 blockers may be co-administered with raltegravir 1,200 mg once daily.

##### *Additional considerations*

No studies have been conducted to evaluate the drug interactions of ritonavir, tipranavir/ritonavir, boceprevir or etravirine with raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) once daily. While the magnitudes of change on raltegravir exposure from raltegravir 400 mg twice daily by ritonavir, boceprevir or etravirine were small, the impact from tipranavir/ritonavir was greater (GMR  $C_{trough}$ =0.45, GMR AUC=0.76). Co-administration of raltegravir 1,200 mg once daily and tipranavir/ritonavir is not recommended.

Previous studies of raltegravir 400 mg twice daily showed that co-administration of tenofovir disoproxil fumarate (a component of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate) increased raltegravir exposure. Emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate was identified to increase raltegravir 1,200 mg once daily bioavailability by 12%, however its impact is not clinically meaningful. Therefore, co-administration of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate and raltegravir 1,200 mg once daily is permitted.

All interaction studies were performed in adults.

Comprehensive drug interaction studies were performed with raltegravir 400 mg twice daily and a limited number of drug interaction studies were performed for raltegravir 1,200 mg once daily.

Table 1 displays all available interaction study data along with recommendations for co-administration.

**Table 1**  
**Pharmacokinetic Interaction Data**

| Medicinal products by therapeutic area                           | Interaction (mechanism, if known)  | Recommendations concerning co-administration  |
|--|--|---|
| <b>ANTI-RETROVIRAL</b>   |  |   |
| <i>Protease inhibitors (PI)</i>                                  |  |   |
| <b>atazanavir /ritonavir</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily) | raltegravir AUC ↑ 41 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↑ 77 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 24 %<br><br>(UGT1A1 inhibition)   | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily).                                       |
| <b>atazanavir</b><br>(raltegravir 1,200 mg single dose)          | raltegravir AUC ↑ 67 %<br>raltegravir C <sub>24hr</sub> ↑ 26 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 16 %<br><br>(UGT1A1 inhibition)   | Co-administration of raltegravir (1,200 mg once daily) is not recommended.                              |
| <b>tipranavir /ritonavir</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily) | raltegravir AUC ↓ 24 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 55 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 18 %<br><br>(UGT1A1 induction)  | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily).                                       |
|  | Extrapolated from 400 mg twice daily study   | Co-administration of raltegravir (1,200 mg once daily) is not recommended.                              |
| <i>Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs)</i>  |  |   |
| <b>efavirenz</b><br>(raltegravir 400 mg Single Dose)             | raltegravir AUC ↓ 36 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 21 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 36 %<br><br>(UGT1A1 induction)  | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily).               |
| <b>efavirenz</b><br>(raltegravir 1,200 mg single dose)           | raltegravir AUC ↓ 14%<br>raltegravir C <sub>24hr</sub> ↓ 6%<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 9%<br><br>(UGT1A1 induction)   |   |
| <b>etravirine</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)            | raltegravir AUC ↓ 10 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 34 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 11 %<br><br>(UGT1A1 induction)<br><br>etravirine AUC ↑ 10 %<br>etravirine C <sub>12hr</sub> ↑ 17 %<br>etravirine C <sub>max</sub> ↑ 4 % | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or etravirine. |

| Medicinal products by therapeutic area   | Interaction<br>(mechanism, if known)  | Recommendations concerning co-administration  |
|--|---|---|
| Nucleoside/tide reverse transcriptase inhibitors   |   |   |
| <b>tenofovir disoproxil fumarate</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)                                 | raltegravir AUC ↑ 49 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↑ 3 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 64 %<br><br>(mechanism of interaction unknown)<br><br>tenofovir AUC ↓ 10 %<br>tenofovir C <sub>24hr</sub> ↓ 13 %<br>tenofovir C <sub>max</sub> ↓ 23 %                               | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or tenofovir disoproxil fumarate.  |
| <b>emtricitabine and tenofovir disoproxil fumarate</b><br>(raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) Once Daily) | Population PK analysis showed that the effect of emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate on raltegravir pharmacokinetics was minimal (12% increase in relative bioavailability), and was not statistically or clinically significant.<br><br>(Mechanism of interaction unknown) |   |
| CCR5 inhibitors  |   |   |
| <b>maraviroc</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)   | raltegravir AUC ↓ 37 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 28 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 33 %<br><br>(mechanism of interaction unknown)<br><br>maraviroc AUC ↓ 14 %<br>maraviroc C <sub>12hr</sub> ↓ 10 %<br>maraviroc C <sub>max</sub> ↓ 21 %                              | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or maraviroc.  |
| HCV ANTIVIRALS   |   |   |
| NS3/4A protease inhibitors (PI)  |   |   |
| <b>boceprevir</b><br>(raltegravir 400 mg Single Dose)  | raltegravir AUC ↑ 4 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 25 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 11 %<br><br>(mechanism of interaction unknown)  | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or boceprevir.   |
| ANTIMICROBIALS   |   |   |
| Antimycobacterial  |   |   |
| <b>rifampicin</b><br>(raltegravir 400 mg Single Dose)  | raltegravir AUC ↓ 40 %<br>raltegravir C <sub>12hr</sub> ↓ 61 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 38 %<br><br>(UGT1A1 induction)   | Rifampicin reduces plasma levels of raltegravir. If co-administration with rifampicin is unavoidable, a doubling of the dose of raltegravir (400 mg twice daily) can be considered. |
|  | Extrapolated from 400 mg twice daily study  | Co-administration of raltegravir (1,200 mg once daily) is not recommended.  |

| Medicinal products by therapeutic area   | Interaction<br>(mechanism, if known)  | Recommendations<br>concerning<br>co-administration  |
|--|---|---|
| <b>SEDATIVE</b>  |   |   |
| <b>midazolam</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)                                 | midazolam AUC ↓ 8 %<br>midazolam C <sub>max</sub> ↑ 3 %   | No dosage adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or midazolam.<br><br>These results indicate that raltegravir is not an inducer or inhibitor of CYP3A4, and raltegravir is thus not anticipated to affect the pharmacokinetics of medicinal products which are CYP3A4 substrates. |
| <b>METAL CATION ANTACIDS</b>   |   |   |
| <b>aluminium and magnesium hydroxide antacid</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily) | <p>raltegravir AUC ↓ 49 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 63 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 44 %</p> <p><u>2 hours before raltegravir</u><br/>raltegravir AUC ↓ 51 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 56 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 51 %</p> <p><u>2 hours after raltegravir</u><br/>raltegravir AUC ↓ 30 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 57 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 24 %</p> <p><u>6 hours before raltegravir</u><br/>raltegravir AUC ↓ 13 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 50 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p><u>6 hours after raltegravir</u><br/>raltegravir AUC ↓ 11 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 49 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 10 %</p> <p>(chelation of metal cations)</p> | Aluminium and magnesium containing antacids reduce raltegravir plasma levels. Co-administration of raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) with aluminium and/or magnesium containing antacids is not recommended.   |
| <b>aluminium/magnesium hydroxide antacid</b><br>(raltegravir 1,200 mg single dose)   | <p><u>12 hours after raltegravir</u><br/>raltegravir AUC ↓ 14 %<br/>raltegravir C<sub>24 hr</sub> ↓ 58 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 14 %</p> <p>(chelation of metal ions)</p>  |   |
| <b>calcium carbonate antacid</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)                 | <p>raltegravir AUC ↓ 55 %<br/>raltegravir C<sub>12 hr</sub> ↓ 32 %<br/>raltegravir C<sub>max</sub> ↓ 52 %</p> <p>(chelation of metal cations)</p>   | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily).   |

| Medicinal products by therapeutic area  | Interaction<br>(mechanism, if known)  | Recommendations concerning co-administration   |
|---|---|--|
| <b>calcium carbonate antacid</b><br>(raltegravir 1,200 mg single dose)  | raltegravir AUC ↓ 72 %<br>raltegravir C <sub>24 hr</sub> ↓ 48%<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 74 %<br><br><u>12 hours after raltegravir</u><br>raltegravir AUC ↓ 10 %<br>raltegravir C <sub>24 hr</sub> ↓ 57%<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↓ 2 %<br><br>(chelation of metal ions) | Co-administration of raltegravir (1,200 mg once daily) is not recommended.   |
| <b>H2 BLOCKERS AND PROTON PUMP INHIBITORS</b>   |   |  |
| <b>omeprazole</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)   | raltegravir AUC ↑ 37 %<br>raltegravir C <sub>12 hr</sub> ↑ 24 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 51 %<br><br>(increased solubility)  | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily).  |
| <b>famotidine</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)   | raltegravir AUC ↑ 44 %<br>raltegravir C <sub>12 hr</sub> ↑ 6 %<br>raltegravir C <sub>max</sub> ↑ 60 %<br><br>(increased solubility)   |  |
| <b>gastric pH altering agents:</b><br>proton pump inhibitors (e.g. omeprazole), H2 blockers (e.g. famotidine, ranitidine, cimetidine)<br><br>(raltegravir 1,200 mg) | Population PK analysis showed that the effect of gastric pH altering agents on raltegravir pharmacokinetics was minimal (8.8% decrease in relative bioavailability), and was not statistically or clinically significant.<br><br>(Increased drug solubility)                            |  |
| <b>HORMONAL CONTRACEPTIVES</b>  |   |  |
| <b>Ethinyl Estradiol</b><br><b>Norelgestromin</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)   | Ethinyl Estradiol AUC ↓ 2 %<br>Ethinyl Estradiol C <sub>max</sub> ↑ 6 %<br>Norelgestromin AUC ↑ 14 %<br>Norelgestromin C <sub>max</sub> ↑ 29 %  | No dosage adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or hormonal contraceptives (estrogen- and/or progesterone-based). |
| <b>OPIOID ANALGESICS</b>  |   |  |
| <b>methadone</b><br>(raltegravir 400 mg Twice Daily)  | methadone AUC ↔<br>methadon C <sub>max</sub> ↔  | No dose adjustment required for raltegravir (400 mg twice daily and 1,200 mg once daily) or methadone.   |

## 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

### Pregnancy

There are no data from the use of raltegravir 1,200 mg once daily in pregnant women. Studies in animals have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The potential risk for humans is unknown. Raltegravir 1,200 mg once daily is not recommended during pregnancy.

### *Anti-retroviral Pregnancy Registry*

To monitor maternal-foetal outcomes in patients inadvertently administered raltegravir while pregnant, an Anti-retroviral Pregnancy Registry has been established. Physicians are encouraged to register patients in this registry.

As a general rule, when deciding to use antiretroviral agents for the treatment of HIV infection in pregnant women and consequently for reducing the risk of HIV vertical transmission to the newborn, the animal data as well as the clinical experience in pregnant women should be taken into account in order to characterise the safety for the foetus.

### Breast-feeding

It is unknown whether raltegravir/metabolites are excreted in human milk. Available pharmacodynamics/toxicological data in animals have shown excretion of raltegravir/metabolites in milk (for details see section 5.3).

A risk to the newborns/infants cannot be excluded.

Raltegravir should not be used during breast-feeding. As a general rule, it is recommended that mothers infected by HIV do not breast-feed their babies in order to avoid transmission of HIV.

### Fertility

No effect on fertility was seen in male and female rats at doses up to 600 mg/kg/day which resulted in 3-fold exposure above the exposure at the recommended human dose.

## **4.7 Effects on ability to drive and use machines**

Dizziness has been reported in some patients during treatment with regimens containing raltegravir. Dizziness may influence some patients' ability to drive and use machines (see section 4.8).

## **4.8 Undesirable effects**

### Summary of the safety profile

The safety profile of raltegravir was established in two Phase III randomised clinical studies in treatment-experienced adult patients and two Phase III randomised clinical studies in treatment-naïve adult patients. Data from post-authorisation safety studies and spontaneous reporting have also contributed to the safety profile of raltegravir.

In treatment-experienced patients, the two clinical studies used the recommended dose of 400 mg twice daily in combination with optimised background therapy (OBT) in 462 patients, in comparison to 237 patients taking placebo in combination with OBT. During double-blind treatment, the total follow-up was 708 patient-years in the group receiving raltegravir 400 mg twice daily, and 244 patient-years in the group receiving placebo.



In treatment-naïve patients, one study used the recommended dose of 400 mg twice daily in combination with a fixed dose of emtricitabine 200 mg (+) tenofovir disoproxil fumarate 245 mg in 281 patients, in comparison to 282 patients taking efavirenz (EFV) 600 mg (at bedtime) in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. During double-blind treatment, the total follow-up was 1,104 patient-years in the group receiving raltegravir 400 mg twice daily, and 1,036 patient-years in the group receiving efavirenz 600 mg at bedtime. The second study evaluated raltegravir in 797 treatment-naïve HIV-1 infected patients, comparing 531 patients receiving raltegravir 1,200 mg once daily with 266 patients receiving raltegravir 400 mg twice daily, each in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate. The total follow-up for patients on raltegravir 1,200 mg once daily was 515.6 patient-years and for raltegravir 400 mg twice daily was 257.7 patient-years.

The most frequently reported adverse reactions during treatment were headache and nausea and abdominal pain, occurring at 5% or greater. The most frequently reported serious adverse reactions were immune reconstitution syndrome and serious rash. Rhabdomyolysis was an uncommonly reported serious adverse reaction in post-marketing use of raltegravir 400 mg twice daily.

In the pooled analysis of treatment-experienced patients, the rates of discontinuation of therapy due to adverse reactions were 3.9 % in patients receiving raltegravir + OBT and 4.6 % in patients receiving placebo + OBT. The rates of discontinuation of therapy in naïve patients due to adverse reactions were 5.0 % in patients receiving raltegravir + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate and 10.0 % in patients receiving efavirenz + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

#### Tabulated summary of adverse reactions

Adverse reactions considered by investigators to be causally related to raltegravir (alone or in combination with other ART), as well as adverse reactions established in post-marketing experience, are listed below by System Organ Class. Frequencies are defined as common ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ), uncommon ( $\geq 1/1,000$  to  $< 1/100$ ), and not known (cannot be estimated from the available data).

| <b>System Organ Class</b>  | <b>Frequency</b>       | <b>Adverse reactions<br/>Raltegravir (alone or in combination with<br/>other ART)</b>  |
|--|------------------------|--|
| Infections and infestations  | Uncommon               | genital herpes, folliculitis, gastroenteritis, herpes simplex, herpes virus infection, herpes zoster, influenza, lymph node abscess, molluscum contagiosum, nasopharyngitis, upper respiratory tract infection |
| Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps) | Uncommon               | skin papilloma   |
| Blood and lymphatic system disorders                                     | Uncommon               | anaemia, iron deficiency anaemia, lymph node pain, lymphadenopathy, neutropenia, thrombocytopenia  |
| Immune system disorders  | Uncommon               | immune reconstitution syndrome, drug hypersensitivity, hypersensitivity  |
| Metabolism and nutrition disorders                                       | Common<br><br>Uncommon | decreased appetite<br><br>cachexia, diabetes mellitus, dyslipidaemia, hypercholesterolaemia, hyperglycaemia, hyperlipidaemia, hyperphagia, increased appetite, polydipsia, body fat disorder                   |
| Psychiatric disorders  | Common                 | abnormal dreams, insomnia, nightmare, abnormal behaviour, depression   |

| <b>System Organ Class</b>                       | <b>Frequency</b> | <b>Adverse reactions<br/>Raltegravir (alone or in combination with<br/>other ART)</b>  |
|---|------------------|--|
|   | Uncommon         | mental disorder, suicide attempt, anxiety, confusional state, depressed mood, major depression, middle insomnia, mood altered, panic attack, sleep disorder, suicidal ideation, suicidal behaviour (particularly in patients with a pre-existing history of psychiatric illness)   |
| Nervous system disorders                        | Common           | dizziness, headache, psychomotor hyperactivity   |
|   | Uncommon         | amnesia, carpal tunnel syndrome, cognitive disorder, disturbance in attention, dizziness postural, dysgeusia, hypersomnia, hypoaesthesia, lethargy, memory impairment, migraine, neuropathy peripheral, paraesthesia, somnolence, tension headache, tremor, poor quality sleep   |
| Eye disorders                                   | Uncommon         | visual impairment  |
| Ear and labyrinth disorders                     | Common           | vertigo  |
|   | Uncommon         | tinnitus   |
| Cardiac disorders                               | Uncommon         | palpitations, sinus bradycardia, ventricular extrasystoles   |
| Vascular disorders                              | Uncommon         | hot flush, hypertension  |
| Respiratory, thoracic and mediastinal disorders | Uncommon         | dysphonia, epistaxis, nasal congestion   |
| Gastrointestinal disorders                      | Common           | abdominal distention, abdominal pain, diarrhoea, flatulence, nausea, vomiting, dyspepsia   |
|   | Uncommon         | gastritis, abdominal discomfort, abdominal pain upper, abdominal tenderness, anorectal discomfort, constipation, dry mouth, epigastric discomfort, erosive duodenitis, eructation, gastrooesophageal reflux disease, gingivitis, glossitis, odynophagia, pancreatitis acute, peptic ulcer, rectal haemorrhage  |
| Hepato-biliary disorders                        | Uncommon         | hepatitis, hepatic steatosis, hepatitis alcoholic, hepatic failure   |
| Skin and subcutaneous tissue disorders          | Common           | rash   |
|   | Uncommon         | acne, alopecia, dermatitis acneiforme, dry skin, erythema, facial wasting, hyperhidrosis, lipoatrophy, lipodystrophy acquired, lipohypertrophy, night sweats, prurigo, pruritus, pruritus generalised, rash macular, rash maculopapular, rash pruritic, skin lesion, urticaria, xeroderma, Stevens Johnson syndrome, drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) |

| <b>System Organ Class</b>                            | <b>Frequency</b> | <b>Adverse reactions<br/>Raltegravir (alone or in combination with<br/>other ART)</b>   |
|--|------------------|---|
| Musculoskeletal and connective tissue disorders      | Uncommon         | arthralgia, arthritis, back pain, flank pain, musculoskeletal pain, myalgia, neck pain, osteopenia, pain in extremity, tendonitis, rhabdomyolysis   |
| Renal and urinary disorders                          | Uncommon         | renal failure, nephritis, nephrolithiasis, nocturia, renal cyst, renal impairment, tubulointerstitial nephritis   |
| Reproductive system and breast disorders             | Uncommon         | erectile dysfunction, gynaecomastia, menopausal symptoms  |
| General disorders and administration site conditions | Common           | asthenia, fatigue, pyrexia  |
|  | Uncommon         | chest discomfort, chills, face oedema, fat tissue increased, feeling jittery, malaise, submandibular mass, oedema peripheral, pain  |
| Investigations                                       | Common           | alanine aminotransferase increased, atypical lymphocytes, aspartate aminotransferase increased, blood triglycerides increased, lipase increased, blood pancreatic amylase increased   |
|  | Uncommon         | absolute neutrophil count decreased, alkaline phosphatase increased, blood albumin decreased, blood amylase increased, blood bilirubin increased, blood cholesterol increased, blood creatinine increased, blood glucose increased, blood urea nitrogen increased, creatine phosphokinase increased, fasting blood glucose increased, glucose urine present, high density lipoprotein increased, international normalised ratio increased, low density lipoprotein increased, platelet count decreased, red blood cells urine positive, waist circumference increased, weight increased, white blood cell count decreased |
| Injury, poisoning and procedural complications       | Uncommon         | accidental overdose   |

#### Description of selected adverse reactions

In studies of raltegravir 400 mg twice daily, cancers were reported in treatment-experienced and treatment-naïve patients who initiated raltegravir in conjunction with other antiretroviral agents. The types and rates of specific cancers were those expected in a highly immunodeficient population. The risk of developing cancer in these studies was similar in the groups receiving raltegravir and in the groups receiving comparators.

Grade 2-4 creatine kinase laboratory abnormalities were observed in subjects treated with raltegravir. Myopathy and rhabdomyolysis have been reported. Use with caution in patients who have had myopathy or rhabdomyolysis in the past or have any predisposing issues including other medicinal products associated with these conditions (see section 4.4).

Cases of osteonecrosis have been reported, particularly in patients with generally acknowledged risk factors, advanced HIV disease or long-term exposure to combination antiretroviral therapy (CART). The frequency of this is unknown (see section 4.4).

In HIV-infected patients with severe immune deficiency at the time of initiation of combination antiretroviral therapy (CART), an inflammatory reaction to asymptomatic or residual opportunistic infections may arise. Autoimmune disorders (such as Graves' disease) have also been reported; however, the reported time to onset is more variable and these events can occur many months after initiation of treatment (see section 4.4).

For each of the following clinical adverse reactions there was at least one serious occurrence: genital herpes, anaemia, immune reconstitution syndrome, depression, mental disorder, suicide attempt, gastritis, hepatitis, renal failure, accidental overdose.

In clinical studies of treatment-experienced patients, rash, irrespective of causality, was more commonly observed with regimens containing raltegravir and darunavir compared to those containing raltegravir without darunavir or darunavir without raltegravir. Rash considered by the investigator to be drug-related occurred at similar rates. The exposure-adjusted rates of rash (all causality) were 10.9, 4.2, and 3.8 per 100 patient-years (PYR), respectively; and for drug-related rash were 2.4, 1.1, and 2.3 per 100 PYR, respectively. The rashes observed in clinical studies were mild to moderate in severity and did not result in discontinuation of therapy (see section 4.4).

#### *Patients co-infected with hepatitis B and/or hepatitis C virus*

In Phase III studies of raltegravir, patients with chronic (but not acute) active hepatitis B and/or hepatitis C co-infection were permitted to enroll provided that baseline liver function tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. In the treatment experienced studies, BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 (Protocol 018 and Protocol 019), 16% of all patients (114/699) were co-infected; in the treatment-naïve studies, STARTMRK (Protocol 021) and ONCEMRK (Protocol 292), 6% (34/563) and 2.9% (23/797), respectively, were co-infected. In general the safety profile of raltegravir in patients with hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection was similar to that in patients without hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection, although the rates of AST and ALT abnormalities were somewhat higher in the subgroup with hepatitis B and/or hepatitis C virus co-infection for both treatment groups.

At 96-weeks, in treatment-experienced patients, Grade 2 or higher laboratory abnormalities that represent a worsening Grade from baseline of AST, ALT or total bilirubin occurred in 29 %, 34 % and 13 %, respectively, of co-infected subjects treated with raltegravir as compared to 11 %, 10 % and 9 % of all other subjects treated with raltegravir. At 240-weeks, in treatment-naïve patients, Grade 2 or higher laboratory abnormalities that represent a worsening Grade from baseline of AST, ALT or total bilirubin occurred in 22 %, 44 % and 17 %, respectively, of co-infected subjects treated with raltegravir as compared to 13 %, 13 % and 5 % of all other subjects treated with raltegravir.

#### Paediatric population

ISENTRESS 600 mg tablet formulation has not been studied in paediatric patients (see section 4.2).

#### *Children and adolescents 2 to 18 years of age*

Raltegravir twice daily has been studied in 126 antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected children and adolescents 2 to 18 years of age, in combination with other antiretroviral agents in IMPAACT P1066 (see sections 5.1 and 5.2). Of the 126 patients, 96 received the recommended dose of raltegravir twice daily.

In these 96 children and adolescents, frequency, type and severity of drug related adverse reactions through Week 48 were comparable to those observed in adults.

One patient experienced drug related clinical adverse reactions of Grade 3 psychomotor hyperactivity, abnormal behaviour and insomnia; one patient experienced a Grade 2 serious drug related allergic rash.

One patient experienced drug related laboratory abnormalities, Grade 4 AST and Grade 3 ALT, which were considered serious.

#### *Infants and toddlers 4 weeks to less than 2 years of age*

Raltegravir twice daily has also been studied in 26 HIV-1 infected infants and toddlers 4 weeks to less than 2 years of age, in combination with other antiretroviral agents in IMPAACT P1066 (see sections 5.1 and 5.2).

In these 26 infants and toddlers, the frequency, type and severity of drug related adverse reactions through Week 48 were comparable to those observed in adults.

One patient experienced a Grade 3 serious drug related allergic rash that resulted in treatment discontinuation.

#### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

### **4.9 Overdose**

No specific information is available on the treatment of overdose with raltegravir.

In the event of an overdose, it is reasonable to employ the standard supportive measures, e.g., remove unabsorbed material from the gastrointestinal tract, employ clinical monitoring (including obtaining an electrocardiogram), and institute supportive therapy if required. It should be taken into account that raltegravir is presented for clinical use as the potassium salt. The extent to which raltegravir may be dialysable is unknown.

## **5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES**

### **5.1 Pharmacodynamic properties**

Pharmacotherapeutic group: antivirals for systemic use, other antivirals, ATC code: J05AX08.

#### Mechanism of action

Raltegravir is an integrase strand transfer inhibitor active against the Human Immunodeficiency Virus (HIV-1). Raltegravir inhibits the catalytic activity of integrase, an HIV-encoded enzyme that is required for viral replication. Inhibition of integrase prevents the covalent insertion, or integration, of the HIV genome into the host cell genome. HIV genomes that fail to integrate cannot direct the production of new infectious viral particles, so inhibiting integration prevents propagation of the viral infection.

#### Antiviral activity *in vitro*

Raltegravir at concentrations of  $31 \pm 20$  nM resulted in 95 % inhibition ( $IC_{95}$ ) of HIV-1 replication (relative to an untreated virus-infected culture) in human T-lymphoid cell cultures infected with the cell-line adapted HIV-1 variant H9IIIB. In addition, raltegravir inhibited viral replication in cultures of mitogen-activated human peripheral blood mononuclear cells infected with diverse, primary clinical isolates of HIV-1, including isolates from 5 non-B subtypes, and isolates resistant to reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors. In a single-cycle infection assay, raltegravir inhibited infection of 23 HIV isolates representing 5 non-B subtypes and 5 circulating recombinant forms with  $IC_{50}$  values ranging from 5 to 12 nM.

## Resistance

Resistance analyses were performed in twice daily and once daily studies of raltegravir. In twice daily studies, most viruses isolated from patients failing raltegravir had high-level raltegravir resistance resulting from the appearance of two or more mutations. Most had a signature mutation at amino acid 155 (N155 changed to H), amino acid 148 (Q148 changed to H, K, or R), or amino acid 143 (Y143 changed to H, C, or R), along with one or more additional integrase mutations (e.g., L74M, E92Q, T97A, E138A/K, G140A/S, V151I, G163R, S230R). The signature mutations decrease viral susceptibility to raltegravir and addition of other mutations results in a further decrease in raltegravir susceptibility. Raltegravir mutations identified in a once daily study were similar to those previously identified in twice daily studies (N155H, N155H/I203M and L74M/E92Q). Factors that reduced the likelihood of developing resistance included lower baseline viral load and use of other active anti-retroviral agents. Mutations conferring resistance to raltegravir generally also confer resistance to the integrase strand transfer inhibitor elvitegravir. Mutations at amino acid 143 confer greater resistance to raltegravir than to elvitegravir, and the E92Q mutation confers greater resistance to elvitegravir than to raltegravir. Viruses harbouring a mutation at amino acid 148, along with one or more other raltegravir resistance mutations, may also have clinically significant resistance to dolutegravir.

## Clinical experience

The evidence of efficacy of raltegravir was based on the analyses of 96-week data from two randomised, double-blind, placebo-controlled trials (BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2, Protocols 018 and 019) in antiretroviral treatment-experienced HIV-1 infected adult patients, the analysis of 240-week data from randomised, double-blind, active-control trial (STARTMRK, Protocol 021) in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult patients and the analysis of 48-week data from randomised, double-blind, active-control trial (ONCEMRK Protocol 292) in antiretroviral treatment-naïve HIV-1 infected adult patients.

## Efficacy

### *Treatment-experienced adult patients (400 mg twice daily)*

BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 (multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials) evaluated the safety and anti-retroviral activity of raltegravir 400 mg twice daily vs. placebo in a combination with optimized background therapy (OBT), in HIV-infected patients, 16 years or older, with documented resistance to at least 1 drug in each of 3 classes (NRTIs, NNRTIs, PIs) of anti-retroviral therapies. Prior to randomization, OBT were selected by the investigator based on the patient's prior treatment history, as well as baseline genotypic and phenotypic viral resistance testing.

Patient demographics (gender, age and race) and baseline characteristics were comparable between the groups receiving raltegravir 400 mg twice daily and placebo. Patients had prior exposure to a median of 12 anti-retrovirals for a median of 10 years. A median of 4 ARTs was used in OBT.

### *Results 48-week and 96-week analyses*

Durable outcomes (Week 48 and Week 96) for patients on the recommended dose raltegravir 400 mg twice daily from the pooled studies BENCHMRK 1 and BENCHMRK 2 are shown in Table 2.

**Table 2**  
**Efficacy Outcome at Weeks 48 and 96**

| BENCHMRK 1 and 2 Pooled<br><br>Parameter                    | 48 Weeks  |                               | 96 Weeks  |                               |
|---|---|-------------------------------|---|-------------------------------|
|   | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily + OBT<br>(N = 462) | Placebo +<br>OBT<br>(N = 237) | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily + OBT<br>(N = 462) | Placebo +<br>OBT<br>(N = 237) |
| <b>Percent HIV-RNA &lt; 400 copies/ml (95 % CI)</b>         |   |                               |   |                               |
| All patients <sup>†</sup>                                   | 72 (68, 76)   | 37 (31, 44)                   | 62 (57, 66)   | 28 (23, 34)                   |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>                        |   |                               |   |                               |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                                 | 62 (53, 69)   | 17 (9, 27)                    | 53 (45, 61)   | 15 (8, 25)                    |
| ≤ 100,000 copies/ml   | 82 (77, 86)   | 49 (41, 58)                   | 74 (69, 79)   | 39 (31, 47)                   |
| CD4-count ≤ 50 cells/mm <sup>3</sup>                        | 61 (53, 69)   | 21 (13, 32)                   | 51 (42, 60)   | 14 (7, 24)                    |
| > 50 and ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 80 (73, 85)   | 44 (33, 55)                   | 70 (62, 77)   | 36 (25, 48)                   |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                                 | 83 (76, 89)   | 51 (39, 63)                   | 78 (70, 85)   | 42 (30, 55)                   |
| Sensitivity score (GSS) <sup>§</sup>                        |   |                               |   |                               |
| 0   | 52 (42, 61)   | 8 (3, 17)                     | 46 (36, 56)   | 5 (1, 13)                     |
| 1   | 81 (75, 87)   | 40 (30, 51)                   | 76 (69, 83)   | 31 (22, 42)                   |
| 2 and above   | 84 (77, 89)   | 65 (52, 76)                   | 71 (63, 78)   | 56 (43, 69)                   |
| <b>Percent HIV-RNA &lt; 50 copies/ml (95 % CI)</b>          |   |                               |   |                               |
| All patients <sup>†</sup>                                   | 62 (57, 67)   | 33 (27, 39)                   | 57 (52, 62)   | 26 (21, 32)                   |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>                        |   |                               |   |                               |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                                 | 48 (40, 56)   | 16 (8, 26)                    | 47 (39, 55)   | 13 (7, 23)                    |
| ≤ 100,000 copies/ml   | 73 (68, 78)   | 43 (35, 52)                   | 70 (64, 75)   | 36 (28, 45)                   |
| CD4-count ≤ 50 cells/mm <sup>3</sup>                        | 50 (41, 58)   | 20 (12, 31)                   | 50 (41, 58)   | 13 (6, 22)                    |
| > 50 and ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 67 (59, 74)   | 39 (28, 50)                   | 65 (57, 72)   | 32 (22, 44)                   |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                                 | 76 (68, 83)   | 44 (32, 56)                   | 71 (62, 78)   | 41 (29, 53)                   |
| Sensitivity score (GSS) <sup>§</sup>                        |   |                               |   |                               |
| 0   | 45 (35, 54)   | 3 (0, 11)                     | 41 (32, 51)   | 5 (1, 13)                     |
| 1   | 67 (59, 74)   | 37 (27, 48)                   | 72 (64, 79)   | 28 (19, 39)                   |
| 2 and above   | 75 (68, 82)   | 59 (46, 71)                   | 65 (56, 72)   | 53 (40, 66)                   |
| <b>Mean CD4 Cell Change (95 % CI), cells/mm<sup>3</sup></b> |   |                               |   |                               |
| All patients <sup>†</sup>                                   | 109 (98, 121)   | 45 (32, 57)                   | 123 (110, 137)  | 49 (35, 63)                   |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>                        |   |                               |   |                               |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                                 | 126 (107, 144)  | 36 (17, 55)                   | 140 (115, 165)  | 40 (16, 65)                   |
| ≤ 100,000 copies/ml   | 100 (86, 115)   | 49 (33, 65)                   | 114 (98, 131)   | 53 (36, 70)                   |
| CD4-count ≤ 50 cells/mm <sup>3</sup>                        | 121 (100, 142)  | 33 (18, 48)                   | 130 (104, 156)  | 42 (17, 67)                   |
| > 50 and ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 104 (88, 119)   | 47 (28, 66)                   | 123 (103, 144)  | 56 (34, 79)                   |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                                 | 104 (80, 129)   | 54 (24, 84)                   | 117 (90, 143)   | 48 (23, 73)                   |
| Sensitivity score (GSS) <sup>§</sup>                        |   |                               |   |                               |
| 0   | 81 (55, 106)  | 11 (4, 26)                    | 97 (70, 124)  | 15 (-0, 31)                   |
| 1   | 113 (96, 130)   | 44 (24, 63)                   | 132 (111, 154)  | 45 (24, 66)                   |
| 2 and above   | 125 (105, 144)  | 76 (48, 103)                  | 134 (108, 159)  | 90 (57, 123)                  |

<sup>†</sup> Non-completer is failure imputation: patients who discontinued prematurely are imputed as failure thereafter. Percent of patients with response and associated 95 % confidence interval (CI) are reported.

<sup>‡</sup> For analysis by prognostic factors, virologic failures were carried forward for percent < 400 and 50 copies/ml. For mean CD4 changes, baseline-carry-forward was used for virologic failures.

<sup>§</sup> The Genotypic Sensitivity Score (GSS) was defined as the total oral ARTs in the optimised background therapy (OBT) to which a patient's viral isolate showed genotypic sensitivity based upon genotypic resistance test. Enfuvirtide use in OBT in enfuvirtide-naïve patients was counted as one active drug in OBT. Similarly, darunavir use in OBT in darunavir-naïve patients was counted as one active drug in OBT.

Raltegravir achieved virologic responses (using Not Completer=Failure approach) of HIV RNA < 50 copies/ml in 61.7 % of patients at Week 16, in 62.1 % at Week 48 and in 57.0 % at Week 96. Some patients experienced viral rebound between Week 16 and Week 96. Factors associated with failure include high baseline viral load and OBT that did not include at least one potent active agent.

### *Switch to raltegravir (400 mg twice daily)*

The SWITCHMRK 1 & 2 (Protocols 032 & 033) studies evaluated HIV-infected patients receiving suppressive (screening HIV RNA < 50 copies/ml; stable regimen > 3 months) therapy with lopinavir 200 mg (+) ritonavir 50 mg 2 tablets twice daily plus at least 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors and randomized them 1:1 to continue lopinavir (+) ritonavir 2 tablets twice daily (n=174 and n=178, respectively) or replace lopinavir (+) ritonavir with raltegravir 400 mg twice daily (n=174 and n=176, respectively). Patients with a prior history of virological failure were not excluded and the number of previous antiretroviral therapies was not limited.

These studies were terminated after the primary efficacy analysis at Week 24 because they failed to demonstrate non-inferiority of raltegravir versus lopinavir (+) ritonavir. In both studies at Week 24, suppression of HIV RNA to less than 50 copies/ml was maintained in 84.4 % of the raltegravir group versus 90.6 % of the lopinavir (+) ritonavir group, (Non-completers = Failure). See section 4.4 regarding the need to administer raltegravir with two other active agents.

### *Treatment-naïve adult patients (400 mg twice daily)*

STARTMRK (multi-centre, randomised, double-blind, active-control trial) evaluated the safety and anti-retroviral activity of raltegravir 400 mg twice daily vs. efavirenz 600 mg at bedtime, in a combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, in treatment-naïve HIV-infected patients with HIV RNA > 5,000 copies/ml. Randomization was stratified by screening HIV RNA level (≤ 50,000 copies/ml; and > 50,000 copies/ml) and by hepatitis B or C status (positive or negative).

Patient demographics (gender, age and race) and baseline characteristics were comparable between the group receiving raltegravir 400 mg twice daily and the group receiving efavirenz 600 mg at bedtime.

### *Results 48-week and 240-week analyses*

With respect to the primary efficacy endpoint, the proportion (%) of patients achieving HIV RNA < 50 copies/ml at Week 48 was 241/280 (86.1 %) in the group receiving raltegravir and 230/281 (81.9 %) in the group receiving efavirenz. The treatment difference (raltegravir – efavirenz) was 4.2 % with an associated 95 % CI of (-1.9, 10.3) establishing that raltegravir is non-inferior to efavirenz (p-value for non-inferiority < 0.001). At Week 240, the treatment difference (raltegravir – efavirenz) was 9.5 % with an associated 95 % CI of (1.7, 17.3). Week 48 and Week 240 outcomes for patients on the recommended dose of raltegravir 400 mg twice daily from STARTMRK are shown in Table 3.

**Table 3**  
**Efficacy Outcome at Weeks 48 and 240**

| STARTMRK Study<br>Parameter                        | 48 Weeks  |  | 240 Weeks   |  |
|--|---|--|---|--|
|  | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily<br>(N = 281) | Efavirenz<br>600 mg<br>at bedtime<br>(N = 282) | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily<br>(N = 281) | Efavirenz<br>600 mg<br>at bedtime<br>(N = 282) |
| <b>Percent HIV-RNA &lt; 50 copies/ml (95 % CI)</b> |   |  |   |  |
| All patients <sup>†</sup>                          | 86 (81, 90)                                       | 82 (77, 86)                                    | 71 (65, 76)                                       | 61 (55, 67)                                    |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>               |   |  |   |  |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                        | 91 (85, 95)                                       | 89 (83, 94)                                    | 70 (62, 77)                                       | 65 (56, 72)                                    |
| ≤ 100,000 copies/ml                                | 93 (86, 97)                                       | 89 (82, 94)                                    | 72 (64, 80)                                       | 58 (49, 66)                                    |
| CD4-count ≤ 50 cells/mm <sup>3</sup>               | 84 (64, 95)                                       | 86 (67, 96)                                    | 58 (37, 77)                                       | 77 (58, 90)                                    |
| > 50 and ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>               | 89 (81, 95)                                       | 86 (77, 92)                                    | 67 (57, 76)                                       | 60 (50, 69)                                    |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 94 (89, 98)                                       | 92 (87, 96)                                    | 76 (68, 82)                                       | 60 (51, 68)                                    |
| Viral Subtype Clade B                              | 90 (85, 94)                                       | 89 (83, 93)                                    | 71 (65, 77)                                       | 59 (52, 65)                                    |
| Non-Clade B  | 96 (87, 100)                                      | 91 (78, 97)                                    | 68 (54, 79)                                       | 70 (54, 82)                                    |



| STARTMRK Study<br>Parameter                                 | 48 Weeks  |  | 240 Weeks   |  |
|---|---|--|---|--|
|   | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily<br>(N = 281) | Efavirenz<br>600 mg<br>at bedtime<br>(N = 282) | Raltegravir<br>400 mg twice<br>daily<br>(N = 281) | Efavirenz<br>600 mg<br>at bedtime<br>(N = 282) |
| <b>Mean CD4 Cell Change (95 % CI), cells/mm<sup>3</sup></b> |   |  |   |  |
| All patients <sup>†</sup>                                   | 189 (174, 204)                                    | 163 (148, 178)                                 | 374 (345, 403)                                    | 312 (284, 339)                                 |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>                        |   |  |   |  |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                                 | 196 (174, 219)                                    | 192 (169, 214)                                 | 392 (350, 435)                                    | 329 (293, 364)                                 |
| ≤ 100,000 copies/ml   | 180 (160, 200)                                    | 134 (115, 153)                                 | 350 (312, 388)                                    | 294 (251, 337)                                 |
| CD4-count ≤ 50 cells/mm <sup>3</sup>                        | 170 (122, 218)                                    | 152 (123, 180)                                 | 304 (209, 399)                                    | 314 (242, 386)                                 |
| > 50 and ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 193 (169, 217)                                    | 175 (151, 198)                                 | 413 (360, 465)                                    | 306 (264, 348)                                 |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                                 | 190 (168, 212)                                    | 157 (134, 181)                                 | 358 (321, 395)                                    | 316 (272, 359)                                 |
| Viral Subtype Clade B                                       | 187 (170, 204)                                    | 164 (147, 181)                                 | 380 (346, 414)                                    | 303 (272, 333)                                 |
| Non-Clade B   | 189 (153, 225)                                    | 156 (121, 190)                                 | 332 (275, 388)                                    | 329 (260, 398)                                 |

<sup>†</sup> Non-completer is failure imputation: patients who discontinued prematurely are imputed as failure thereafter. Percent of patients with response and associated 95 % confidence interval (CI) are reported.

<sup>‡</sup> For analysis by prognostic factors, virologic failures were carried forward for percent < 50 and 400 copies/ml. For mean CD4 changes, baseline-carry-forward was used for virologic failures.

Notes: The analysis is based on all available data.  
Raltegravir and efavirenz were administered with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

#### *Treatment-naïve adult patients (1,200 mg [2 x 600 mg] once daily)*

ONCEMRK (multi-centre, randomised, double-blind, active-control trial) evaluated the safety and anti-retroviral activity of raltegravir 1,200 mg once daily + emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate vs. raltegravir 400 mg twice daily, in combination with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate, in treatment-naïve HIV-infected patients with HIV RNA > 1,000 copies/ml. Randomization was stratified by screening HIV RNA level (≤ 100,000 copies/ml; and > 100,000 copies/ml) and by hepatitis B or C status (positive or negative).

Patient demographics (gender, age and race) and baseline characteristics were comparable between the group receiving raltegravir 1,200 mg once daily and the group receiving raltegravir 400 mg twice daily.

#### *Results 48-week analyses*

With respect to the primary efficacy endpoint, the proportion (%) of patients achieving HIV RNA < 40 copies/ml at Week 48 was 472/531 (88.9%) in the group receiving raltegravir 1,200 mg once daily and 235/266 (88.3%) in the group receiving raltegravir 400 mg twice daily. The treatment difference (raltegravir 1,200 mg once daily-raltegravir 400 mg twice daily) was 0.5% with an associated 95% CI of (-4.2, 5.2) establishing that raltegravir 1,200 mg once daily is non-inferior to raltegravir 400 mg twice daily. Week 48 outcomes from ONCEMRK are shown in Table 4.

**Table 4**  
**Efficacy Outcome at Weeks 48**

| ONCEMRK Study<br>Parameter                         | 48 Weeks  |   |
|--|---|---|
|  | Raltegravir<br>600 mg (1,200 mg<br>once daily)<br>(N = 531) | Raltegravir<br>400 mg<br>twice daily<br>(N = 266) |
| <b>Percent HIV-RNA &lt; 40 copies/ml (95 % CI)</b> |   |   |
| All patients <sup>†</sup>                          | 88.9 (85.9, 91.4)   | 88.3 (83.9, 91.9)                                 |
| Baseline Characteristic <sup>‡</sup>               |   |   |
| HIV-RNA > 100,000 copies/ml                        | 86.7 (80.0, 91.8)   | 83.8 (73.4, 91.3)                                 |
| ≤ 100,000 copies/ml                                | 97.2 (94.9, 98.7)   | 97.7 (94.3, 99.4)                                 |
| CD4-count ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup>              | 85.1 (74.3, 92.6)   | 87.9 (71.8, 96.6)                                 |
| > 200 cells/mm <sup>3</sup>                        | 95.6 (93.2, 97.3)   | 94.5 (90.6, 97.1)                                 |
| Viral Subtype Clade B                              | 94.6 (91.4, 96.8)   | 93.7 (89.0, 96.8)                                 |

| ONCEMRK Study   |                                       | 48 Weeks  |   |
|---|---------------------------------------|---|---|
| Parameter   |                                       | Raltegravir<br>600 mg (1,200 mg<br>once daily)<br>(N = 531) | Raltegravir<br>400 mg<br>twice daily<br>(N = 266) |
|   | Non-Clade B                           | 93.6 (89.1, 96.6)   | 93.2 (84.9, 97.8)                                 |
| <b>Mean CD4 Cell Change (95 % CI), cells/mm<sup>3</sup></b> |                                       |   |   |
|   | All patients <sup>†</sup>             | 232 (215, 249)  | 234 (213, 255)                                    |
|   | Baseline Characteristic <sup>‡</sup>  |   |   |
|   | HIV-RNA > 100,000 copies/ml           | 276 (245, 308)  | 256 (218, 294)                                    |
|   | ≤ 100,000 copies/ml                   | 214 (194, 235)  | 225 (199, 251)                                    |
|   | CD4 count ≤ 200 cells/mm <sup>3</sup> | 209 (176, 243)  | 209 (172, 245)                                    |
|   | > 200 cells/mm <sup>3</sup>           | 235 (216, 255)  | 238 (214, 262)                                    |
|   | Viral Subtype Clade B                 | 232 (209, 254)  | 240 (213, 266)                                    |
|   | Non-Clade B                           | 233 (205, 261)  | 226 (191, 261)                                    |

<sup>†</sup> Non-completer is failure imputation: patients who discontinued prematurely are imputed as failure thereafter. Percent of patients with response and associated 95 % confidence interval (CI) are reported.

<sup>‡</sup> For analysis by prognostic factors, virologic failures were carried forward for percent < 40 copies/ml. For mean CD4 changes, baseline-carry-forward was used for virologic failures.

Raltegravir 1,200 mg QD and raltegravir 400 mg BID were administered with emtricitabine (+) tenofovir disoproxil fumarate.

## 5.2 Pharmacokinetic properties

### Absorption

As demonstrated in healthy volunteers administered single oral doses of raltegravir in the fasted state, raltegravir is rapidly absorbed with a  $t_{\max}$  of approximately 3 hours postdose. Raltegravir AUC and  $C_{\max}$  increase dose proportionally over the dose range 100 mg to 1,600 mg. Raltegravir  $C_{12 \text{ hr}}$  increases dose proportionally over the dose range of 100 to 800 mg and increases slightly less than dose proportionally over the dose range 100 mg to 1,600 mg.

With twice-daily dosing, pharmacokinetic steady state is achieved rapidly, within approximately the first 2 days of dosing. There is little to no accumulation in AUC and  $C_{\max}$  and evidence of slight accumulation in  $C_{12 \text{ hr}}$ . The absolute bioavailability of raltegravir has not been established.

Raltegravir 1,200 mg once daily is also rapidly absorbed with median  $T_{\max}$  ~1.5 to 2 hours in the fasted state and generates a sharper absorption peak with a tendency to higher  $C_{\max}$  in comparison to raltegravir twice daily (1 x 400 mg tablet twice daily). In addition, relative to the raltegravir 400 mg formulation the raltegravir 600 mg formulation used in the 1,200 mg (2 x 600 mg) once daily dosing regimen has higher relative bioavailability (by 21 to 66%). Once absorbed, both formulations of raltegravir exhibit similar systemic pharmacokinetics. In patients, after 1,200 mg once daily raltegravir dosing, steady state AUC<sub>0-24</sub> was 53.7 h·μM,  $C_{24}$  was 75.6 nM, and median  $T_{\max}$  was 1.50 h.

Raltegravir 400 mg twice daily may be administered with or without food. Raltegravir was administered without regard to food in the pivotal safety and efficacy studies in HIV-infected patients. Administration of multiple doses of raltegravir following a moderate-fat meal did not affect raltegravir AUC to a clinically meaningful degree with an increase of 13 % relative to fasting. Raltegravir  $C_{12 \text{ hr}}$  was 66 % higher and  $C_{\max}$  was 5 % higher following a moderate-fat meal compared to fasting. Administration of raltegravir following a high-fat meal increased AUC and  $C_{\max}$  by approximately 2-fold and increased  $C_{12 \text{ hr}}$  by 4.1-fold. Administration of raltegravir following a low-fat meal decreased AUC and  $C_{\max}$  by 46 % and 52 %, respectively;  $C_{12 \text{ hr}}$  was essentially unchanged. Food appears to increase pharmacokinetic variability relative to fasting.

Raltegravir 600 mg tablets (2 x 600 mg once daily) may be administered with or without food. A single dose food effect study demonstrated that the 1,200 mg once daily had similar or smaller food effects when studied under high-fat and low-fat meal conditions when compared to the 400 mg twice

daily. Administration of a low fat meal with raltegravir 1,200 mg once daily resulted in a 42% decrease in  $AUC_{0-last}$ , 52% decrease in  $C_{max}$ , and 16% decrease in  $C_{24hr}$ . Administration of a high fat meal resulted in a 1.9% increase in  $AUC_{0-last}$ , 28% decrease in  $C_{max}$ , and 12% decrease in  $C_{24 hr}$ .

Overall, considerable variability was observed in the pharmacokinetics of raltegravir. For observed  $C_{12 hr}$  in BENCHMRK 1 and 2 the coefficient of variation (CV) for inter-subject variability = 212 % and the CV for intra-subject variability = 122 %. Sources of variability may include differences in co-administration with food and concomitant medicines.

### Distribution

Raltegravir is approximately 83 % bound to human plasma protein over the concentration range of 2 to 10  $\mu M$ .

Raltegravir readily crossed the placenta in rats, but did not penetrate the brain to any appreciable extent.

In two studies of HIV-1 infected patients who received raltegravir 400 mg twice daily, raltegravir was readily detected in the cerebrospinal fluid. In the first study (n=18), the median cerebrospinal fluid concentration was 5.8 % (range 1 to 53.5 %) of the corresponding plasma concentration. In the second study (n=16), the median cerebrospinal fluid concentration was 3 % (range 1 to 61 %) of the corresponding plasma concentration. These median proportions are approximately 3- to 6-fold lower than the free fraction of raltegravir in plasma.

### Biotransformation and excretion

The apparent terminal half-life of raltegravir is approximately 9 hours, with a shorter  $\alpha$ -phase half-life (~1 hour) accounting for much of the AUC. Following administration of an oral dose of radiolabeled raltegravir, approximately 51 and 32 % of the dose was excreted in faeces and urine, respectively. In faeces, only raltegravir was present, most of which is likely to be derived from hydrolysis of raltegravir-glucuronide secreted in bile as observed in preclinical species. Two components, namely raltegravir and raltegravir-glucuronide, were detected in urine and accounted for approximately 9 and 23 % of the dose, respectively. The major circulating entity was raltegravir and represented approximately 70 % of the total radioactivity; the remaining radioactivity in plasma was accounted for by raltegravir-glucuronide. Studies using isoform-selective chemical inhibitors and cDNA-expressed UDP-glucuronosyltransferases (UGT) show that UGT1A1 is the main enzyme responsible for the formation of raltegravir-glucuronide. Thus the data indicate that the major mechanism of clearance of raltegravir in humans is UGT1A1-mediated glucuronidation.

#### *UGT1A1 Polymorphism*

In a comparison of 30 subjects with \*28/\*28 genotype to 27 subjects with wild-type genotype, the geometric mean ratio (90 % CI) of AUC was 1.41 (0.96, 2.09) and the geometric mean ratio of  $C_{12 hr}$  was 1.91 (1.43, 2.55). Dose adjustment is not considered necessary in subjects with reduced UGT1A1 activity due to genetic polymorphism.

### Special populations

#### *Paediatric population*

Based on a formulation comparison study in healthy adult volunteers, the chewable tablet and granules for oral suspension have higher oral bioavailability compared to the 400 mg tablet. In this study, administration of the chewable tablet with a high fat meal led to an average 6 % decrease in AUC, 62 % decrease in  $C_{max}$ , and 188 % increase in  $C_{12 hr}$  compared to administration in the fasted state. Administration of the chewable tablet with a high fat meal does not affect raltegravir pharmacokinetics to a clinically meaningful degree and the chewable tablet can be administered without regard to food. The effect of food on the granules for oral suspension formulation was not studied.

Table 5 displays pharmacokinetic parameters in the 400 mg tablet, the chewable tablet, and the granules for oral suspension, by body weight.

**Table 5**  
**Raltegravir Pharmacokinetic Parameters IMPAACT P1066 Following Administration of Doses in Section 4.2**

| Body weight  | Formulation        | Dose   | N* | Geometric mean<br>(%CV <sup>†</sup> )<br>AUC <sub>0-12hr</sub> (μM•hr) | Geometric mean<br>(%CV <sup>†</sup> )<br>C <sub>12hr</sub> (nM) |
|--|--------------------|--|----|--|---|
| ≥ 25 kg  | Film-coated tablet | 400 mg twice daily   | 18 | 14.1 (121 %)   | 233 (157 %)   |
| ≥ 25 kg  | Chewable tablet    | Weight based dosing, see dosing tables for the chewable tablet         | 9  | 22.1 (36 %)  | 113 (80 %)  |
| 11 to less than 25 kg  | Chewable tablet    | Weight based dosing, see dosing tables for the chewable tablet         | 13 | 18.6 (68 %)  | 82 (123 %)  |
| 3 to less than 20 kg   | Oral suspension    | Weight based dosing, see dosing table for granules for oral suspension | 19 | 24.5 (43 %)  | 113 (69 %)  |
| *Number of patients with intensive pharmacokinetic (PK) results at the final recommended dose. |                    |  |    |  |   |
| †Geometric coefficient of variation.   |                    |  |    |  |   |

The pharmacokinetics of raltegravir in infants under 4 weeks of age has not been established.

#### *Elderly*

There was no clinically meaningful effect of age on raltegravir pharmacokinetics over the age range studied with raltegravir 400 mg twice daily. There was no clinically meaningful effect of age on raltegravir pharmacokinetics over the age range studied in Protocol 292 with raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) once daily.

#### *Gender, race, ethnicity and body weight*

There were no clinically important pharmacokinetic differences due to gender, race, ethnicity or body weight in adults for raltegravir 400 mg twice daily, and no clinically meaningful effect on raltegravir pharmacokinetics was concluded. For raltegravir 1,200 mg (2 x 600 mg) once daily, population PK analysis also demonstrated that the impacts of gender, race, ethnicity and body weight are not clinically meaningful.

#### *Renal impairment*

Renal clearance of unchanged medicinal product is a minor pathway of elimination. In adults, there were no clinically important pharmacokinetic differences between patients with severe renal insufficiency and healthy subjects (see section 4.2 of the 400 mg twice daily SmPC). Because the extent to which raltegravir may be dialysable is unknown, dosing before a dialysis session should be avoided. No renal impairment study was conducted with raltegravir 1,200 mg once daily however, based on results with the 400 mg twice daily tablet, no clinically meaningful effect is anticipated.

#### *Hepatic impairment*

Raltegravir is eliminated primarily by glucuronidation in the liver. In adults, there were no clinically important pharmacokinetic differences between patients with moderate hepatic insufficiency and healthy subjects. The effect of severe hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of raltegravir has not been studied (see sections 4.2 and 4.4 of the 400 mg twice daily SmPC). No hepatic impairment study has been conducted with raltegravir 1,200 mg once daily, however, based on results with the 400 mg twice daily tablet, no clinically meaningful effect is expected for mild and moderate hepatic impairment.

### **5.3 Preclinical safety data**

Non-clinical toxicology studies, including conventional studies of safety pharmacology, repeated-dose toxicity, genotoxicity, developmental toxicity and juvenile toxicity, have been conducted with

raltegravir in mice, rats, dogs and rabbits. Effects at exposure levels sufficiently in excess of clinical exposure levels indicate no special hazard for humans.

### Mutagenicity

No evidence of mutagenicity or genotoxicity was observed in *in vitro* microbial mutagenesis (Ames) tests, *in vitro* alkaline elution assays for DNA breakage and *in vitro* and *in vivo* chromosomal aberration studies.

### Carcinogenicity

A carcinogenicity study of raltegravir in mice did not show any carcinogenic potential. At the highest dose levels, 400 mg/kg/day in females and 250 mg/kg/day in males, systemic exposure was similar to that at the clinical dose of 1,200 mg once daily. In rats, tumours (squamous cell carcinoma) of the nose/nasopharynx were identified at 300 and 600 mg/kg/day in females and at 300 mg/kg/day in males. This neoplasia could result from local deposition and/or aspiration of drug on the mucosa of the nose/nasopharynx during oral gavage dosing and subsequent chronic irritation and inflammation; it is likely that it is of limited relevance for the intended clinical use. At the NOAEL, systemic exposure was similar to that at the clinical dose of 1,200 mg once daily. Standard genotoxicity studies to evaluate mutagenicity and clastogenicity were negative.

### Developmental toxicity

Raltegravir was not teratogenic in developmental toxicity studies in rats and rabbits. A slight increase in incidence of supernumerary ribs was observed in rat pups of dams exposed to raltegravir at approximately 4.4-fold human exposure at 1,200 mg once daily based on AUC<sub>0-24 hr</sub>. No development effects were seen at 3.4-fold human exposure at 1,200 mg once daily based on AUC<sub>0-24 hr</sub> (see section 4.6). Similar findings were not observed in rabbits.

## **6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS**

### **6.1 List of excipients**

#### Tablet core

- Microcrystalline cellulose
- Hypromellose 2910
- Magnesium stearate
- Croscarmellose sodium

#### Film-coating

- Lactose monohydrate
- Hypromellose 2910
- Titanium dioxide
- Triacetin
- Iron oxide yellow
- Black iron oxide

The tablet may also contain trace amount of carnauba wax.

### **6.2 Incompatibilities**

Not applicable.

### **6.3 Shelf life**

2 years

#### **6.4 Special precautions for storage**

Keep the bottle tightly closed, with the desiccant in order to protect from moisture.

#### **6.5 Nature and contents of container**

High density polyethylene (HDPE) bottle with a child-resistant polypropylene closure, induction seal and silica gel dessicant.

Two pack sizes are available: 1 bottle with 60 tablets, and a multipack containing 180 (3 bottles of 60) tablets.

Not all pack sizes may be marketed.

#### **6.6 Special precautions for disposal**

No special requirements for disposal.

### **7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

Merck Sharp & Dohme Limited  
Hertford Road, Hoddesdon  
Hertfordshire EN11 9BU  
United Kingdom

### **8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)**

EU/1/07/436/006

EU/1/07/436/007

### **9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION**

Date of first authorisation: 20 December 2007

Date of latest renewal: 14 May 2014

### **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.emea.europa.eu>.

## CTD 第1部

### 1.7 同種同効品一覧表

各製品の最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

## 1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウムと同じ作用機序のインテグラーゼ阻害剤に分類され、本邦において臨床で使用されている薬剤は、ドルテグラビルナトリウムとエルビテグラビルである。

ドルテグラビルナトリウムについては、単剤及びドルテグラビルナトリウム／アバカビル硫酸塩／ラミブジン配合錠が承認されている。

一方、エルビテグラビルについては、単剤は承認されておらず、エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠及びエルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル アラフェナミドフマル酸塩配合錠が承認されている。

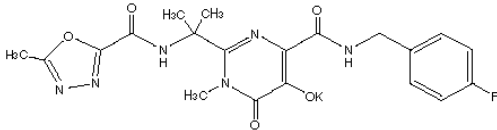
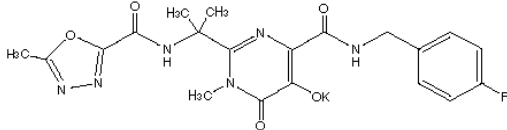
本項では、ラルテグラビルカリウムの600 mg 錠（申請製剤）、ラルテグラビルカリウムの400 mg 錠（既承認製剤）、ドルテグラビルナトリウムの単剤及びエルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠の添付文書（案）又は添付文書の概要を[表 1.7-1]に示す。



ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）

|                  |  |  |
|------------------|--|--|
| 一般的名称            | ラルテグラビルカリウム  | ラルテグラビルカリウム  |
| 販売名              | アイセントレス <sup>®</sup> 錠600mg  | アイセントレス <sup>®</sup> 錠400mg  |
| 会社名              | MSD 株式会社   | MSD 株式会社   |
| 承認年月日            | -  | 2008年6月24日   |
| 再評価年月日           | -  | -  |
| 再審査年月日           | -  | -  |
| 規制区分             | 劇薬、処方箋医薬品  | 劇薬、処方箋医薬品  |
| 化学構造式            |    |     |
| 剤形・含量            | フィルムコーティング錠、1錠中にラルテグラビルとして600 mg 含有  | フィルムコーティング錠、1錠中にラルテグラビルとして400 mg 含有  |
| 効能・効果            | HIV 感染症  | HIV 感染症  |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 | (1) 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 400mg 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 HIV 感染患者に使用すること。<br>(2) 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。 | 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。  |
| 用法・用量            | 通常、成人にはラルテグラビルとして1,200mg（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。   | 通常、成人にはラルテグラビルとして400mg 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。 |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称                       | ラルテグラビルカリウム  | ラルテグラビルカリウム  |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
|-----------------------------|--|--|-----------|---------|---------|--|---|---|------|-----------|---------|-----------------------------|---------------------------|--|
| 販売名                         | アイセントレス <sup>®</sup> 錠600mg  | アイセントレス <sup>®</sup> 錠400mg                        |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
| 禁忌                          | （次の患者には投与しないこと）<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  | （次の患者には投与しないこと）<br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者            |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
| 使用上の注意                      | <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>（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。</p> <p>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ため、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>（2）ラルテグラビルを含む抗 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p> <p>2. 相互作用</p> <p>ラルテグラビルは、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。【薬物動態】の項参照</p> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リファンピシン</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。【薬物動態】の項参照</td></tr> </tbody> </table> | 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | リファンピシン | これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。【薬物動態】の項参照 | <p>1. 重要な基本的注意</p> <p>（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。</p> <p>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ため、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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>（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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p> <p>2. 相互作用</p> <p>本剤は、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。【薬物動態】の項参照</p> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>UGT1A1 の強力な誘導剤：<br/>リファンピシン等</td><td>併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。</td><td>これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。【薬物動態】の項参照</td></tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | UGT1A1 の強力な誘導剤：<br>リファンピシン等 | 併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。 | これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。【薬物動態】の項参照 |
| 薬剤名等                        | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
| リファンピシン                     | これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。   | これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。【薬物動態】の項参照  |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
| 薬剤名等                        | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |
| UGT1A1 の強力な誘導剤：<br>リファンピシン等 | 併用により本剤の血漿中濃度が低下する可能性がある。  | これらの薬剤の UGT1A1 誘導作用により本剤の代謝が促進されるおそれがある。【薬物動態】の項参照 |           |         |         |  |   |   |      |           |         |                             |                           |  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ラルテグラビルカリウム   |   |  | ラルテグラビルカリウム   |  |  |
|-------|---|---|--|---|--|--|
| 販売名   | アイセントレス®錠600mg  |   |  | アイセントレス®錠400mg  |  |  |
|       | マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤<br><br>炭酸カルシウム含有制酸剤  | 本剤投与後12時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕 | マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤  | 本剤投与前後6時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤を併用投与した場合、本剤の血漿中濃度が低下する。 | これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕 |
|       | <p>3. 副作用</p> <p>600mg 錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）</p> <p>治療経験がない HIV 感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタビン（FTC）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）の併用下で、ラルテグラビル1,200mg（600mg 錠×2）1日1回投与群（531例）とラルテグラビル400mg 1日2回投与群（266例）を比較した。ラルテグラビル1,200mg（600mg 錠×2）1日1回投与群で2%以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。本試験において、いずれの投与群でも患者の2%以上に報告された中等度又は重度の副作用はなかった。</p> <p>（1）重大な副作用</p> <p>1）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>2）薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）</p> |   |  | <p>3. 副作用</p> <p>海外における臨床試験</p> <p>〈治療経験患者を対象にした試験〉</p> <p>3つの臨床試験（005試験、BENCHMRK 1及び2）において、本剤（400mg 1日2回）と最適基礎療法<sup>注</sup>の併用投与群（507例）の2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、頭痛（2.0%）であった。</p> <p>〈治療未経験患者を対象にした試験〉</p> <p>二重盲検試験（STARTMRK）において、本剤（400mg 1日2回）とエムトリシタビン及びテノホビルの併用投与群（281例）の2%以上に認められた中等度又は重度の副作用は、悪心（2.8%）、頭痛（3.9%）、不眠症（3.6%）であった。</p> <p>注）薬剤耐性検査及び抗 HIV 治療歴に基づいて治験責任医師が無作為化前に選択した、患者ごとの抗 HIV 薬の最適組み合わせ療法</p> <p>（1）重大な副作用</p> <p>1）皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>2）薬剤性過敏症症候群（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）</p> |  |  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般の名称 | ラルテグラビルカリウム  |      |      | ラルテグラビルカリウム  |      |                       |
|-------|--|------|------|--|------|-----------------------|
| 販売名   | アイセントレス®錠600mg   |      |      | アイセントレス®錠400mg   |      |                       |
|       | <p>等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3) 過敏症（頻度不明）：過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>4) 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) 腎不全（0.2%）：腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>6) 肝炎（頻度不明）：重篤な肝炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>7) 胃炎（頻度不明）：重篤な胃炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>8) 陰部ヘルペス（頻度不明）：重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>(2) その他の副作用<br/>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考慮すること。</p> |      |      | <p>等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3) 過敏症（頻度不明）：過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>4) 横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) 腎不全（0.1%）：腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>6) 肝炎（0.1%）：重篤な肝炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>7) 胃炎（0.3%）：重篤な胃炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>8) 陰部ヘルペス（0.1%）：重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>(2) その他の副作用<br/>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考慮すること。</p> |      |                       |
|       | 種類／頻度  | 2%以上 | 2%未満 | 種類／頻度  | 2%以上 | 2%未満                  |
|       | 血液及びリンパ系障害   |      | 貧血   | 血液及びリンパ系障害   |      | 貧血、好中球減少症、リンパ節痛、リンパ節症 |
|       | 心臓障害   |      | 動悸   | 心臓障害   |      | 動悸、心室性期外収縮、洞性徐脈       |
|       | 耳及び迷路障害  |      |      | 耳及び迷路障害  |      | 回転性めまい、耳鳴             |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ラルテグラビルカリウム    |             |                                  |  | ラルテグラビルカリウム    |   |  |  |
|-------|----------------|-------------|----------------------------------|--|----------------|---|--|--|
| 販売名   | アイセントレス®錠600mg |             |                                  |  | アイセントレス®錠400mg |   |  |  |
|       | 胃腸障害           | 下痢、悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部膨満、腹部不快感、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内乾燥 | 便秘、舌炎、おくび、びらん性十二指腸炎、腹部圧痛、唾液欠乏、歯肉炎                                  | 胃腸障害           | 下痢、悪心   | 腹痛、嘔吐、腹部膨満、便秘、腹部不快感、消化不良、鼓腸、舌炎、胃食道逆流性疾患、口内乾燥、おくび、びらん性十二指腸炎、腹部圧痛、唾液欠乏、歯肉炎 |  |
|       | 肝胆道系障害         |             |                                  | 脂肪肝  | 肝胆道系障害         |   | 脂肪肝  |  |
|       | 全身障害及び投与局所様態   |             | 疲労、無力症、発熱、熱感                     | 悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、顎下腫瘍、疼痛  | 全身障害及び投与局所様態   | 疲労  | 無力症、発熱、悪寒、熱感、顔面浮腫、末梢性浮腫、顎下腫瘍、疼痛  |  |
|       | 感染症及び寄生虫症      |             |                                  | 単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染                              | 感染症及び寄生虫症      |   | 単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染                                    |  |
|       | 代謝及び栄養障害       |             | 食欲減退、食欲亢進                        | 糖尿病、過食、多飲症、体脂肪の再分布／蓄積（後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症） | 代謝及び栄養障害       | 体脂肪の再分布／蓄積（後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症） | 糖尿病、食欲亢進、食欲減退、過食、多飲症   |  |
|       | 筋骨格系及び結合組織障害   |             | 関節痛、筋痛                           | 背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛                    | 筋骨格系及び結合組織障害   |   | 関節痛、筋痛、背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛                   |  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称  | ラルテグラビルカリウム    |           |                                 |   | ラルテグラビルカリウム  |  |   |         |
|--|----------------|-----------|---------------------------------|---|--|--|---|---------|
| 販売名  | アイセントレス®錠600mg |           |                                 |   | アイセントレス®錠400mg   |  |   |         |
|  | 神経系障害          | 頭痛、浮動性めまい | 錯感覚、傾眠、記憶障害                     | ニューロパシー、緊張性頭痛、振戦、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛、小脳性運動失調 | 神経系障害  | 頭痛、浮動性めまい                                      | ニューロパシー、錯感覚、傾眠、緊張性頭痛、振戦、記憶障害、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛 | 小脳性運動失調 |
|  | 精神障害           |           | 不眠症、異常な夢、不安、睡眠障害                | うつ病、パニック発作、錯乱状態、気分変化、自殺企図                           | 精神障害   | 不眠症、異常な夢                                       | うつ病、不安、錯乱状態、気分変化、パニック発作、睡眠障害                            | 自殺企図    |
|  | 腎及び尿路障害        |           |                                 | 腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞                                | 腎及び尿路障害  |  | 腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞                                    |         |
|  | 生殖系及び乳房障害      |           | 勃起不全                            | 女性化乳房   | 生殖系及び乳房障害  |  | 勃起不全、女性化乳房  |         |
|  | 皮膚及び皮下組織障害     |           | 発疹、多汗症、ざ瘡、脱毛症、そう痒症              | 紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、蕁麻疹                                    | 皮膚及び皮下組織障害   |  | 発疹、多汗症、紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、ざ瘡、脱毛症、そう痒症、蕁麻疹                     |         |
|  | 臨床検査           |           | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇 | 総ビリルビン上昇  | 臨床検査   | AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、総ビリルビン上昇、CK (CPK) 上昇 |   |         |
|  | その他            |           |                                 | 視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加                                  | その他  |  | 視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加                                      |         |
| 注) 自発報告又は400mg 錠の臨床試験でのみ認められた副作用については頻度不明とした。  |                |           |                                 |   |  |  |   |         |
| 4. 高齢者への投与<br>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 |                |           |                                 |   | 4. 高齢者への投与<br>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 |  |   |         |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ラルテグラビルカリウム   | ラルテグラビルカリウム  |
|-------|---|--|
| 販売名   | アイセントレス <sup>®</sup> 錠600mg   | アイセントレス <sup>®</sup> 錠400mg  |
|       | が多いので、注意して投与すること。   | が多いので、注意して投与すること。  |
|       | <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。]</p> <p>(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。ラルテグラビル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 母児感染の可能性はある。]</p> | <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。]</p> <p>(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 母児感染の可能性はある。]</p> |
|       | <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等における安全性及び有効性は確立していない。</p>   | <p>6. 小児等への投与</p> <p>小児等における安全性及び有効性は確立していない。</p>  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称      | ラルテグラビルカリウム   | ラルテグラビルカリウム  |
|------------|---|--|
| 販売名        | アイセントレス®錠600mg  | アイセントレス®錠400mg   |
|            | <p>7. 過量投与<br/>過量投与によるデータは限られている。ラルテグラビル1,800mg (600mg 錠×3) 1日1回の28日反復投与及びラルテグラビル800mg 1日2回の10日反復投与の高用量について、成人において検討したが、毒性は認められなかった。また、2,400mg の偶発的投与が成人に認められたが、毒性は認められなかった。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。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。</p> <p>8. その他の注意<br/>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(雄)、300(雌雄)又は600(雌) mg/kg/日を投与した長期（2年間）がん原性試験を実施したところ、300及び600mg/kg/日投与群で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。</p> | <p>7. 過量投与<br/>過量投与によるデータは限られている。本剤1,600mg の単回投与及び本剤800mg 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。また、1,800mg の偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。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。</p> <p>8. その他の注意<br/>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(雄)、300(雌雄)又は600(雌) mg/kg/日を投与した長期（2年間）がん原性試験を実施したところ、300及び600mg/kg/日投与群で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。</p> |
| 添付文書の作成年月日 | -   | 2018年3月改訂（第12版）  |
| 備考         | 申請薬剤  | 第Ⅲ相試験の対照薬（292試験）   |

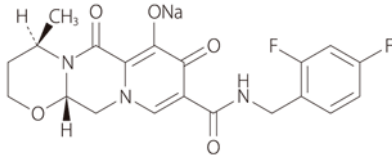
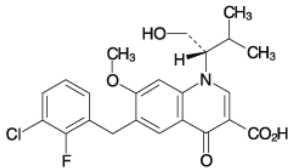
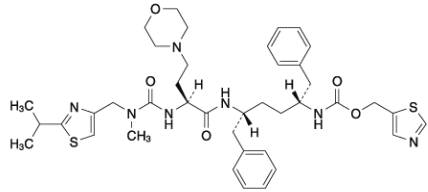
1.7 同種同効品一覧表



ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

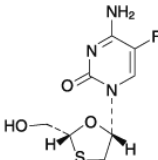
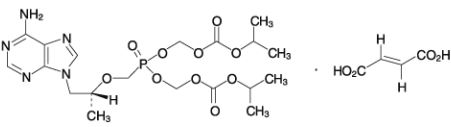
表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|        |  |   |
|--------|--|---|
| 一般的名称  | ドルテグラビルナトリウム   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠   |
| 販売名    | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg  | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |
| 会社名    | ヴィーブヘルスケア株式会社  | 日本たばこ産業株式会社   |
| 承認年月日  | 2014年3月24日   | 2013年3月25日  |
| 再評価年月日 | -  | -   |
| 再審査年月日 | -  | -   |
| 規制区分   | 劇薬、処方箋医薬品  | 劇薬、処方箋医薬品   |
| 化学構造式  |  | <p>エルビテグラビル</p>  <p>コビススタット</p>  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤  
1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|                  |  |   |
|------------------|--|---|
| 一般的名称            | ドルテグラビルナトリウム   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠   |
| 販売名              | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg                                      | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |
|                  |  | <p>エムトリシタビン</p>  <p>テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩</p>    |
| 剤形・含量            | フィルムコート錠、1錠中にドルテグラビルナトリウム52.6mg（ドルテグラビルとして50mg）含有            | フィルムコーティング錠、1錠中にエルビテグラビル150mg、コビススタット150mg、エムトリシタビン200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩300mg（テノホビル ジソプロキシルとして245mg）含有   |
| 効能・効果            | HIV 感染症  | HIV-1感染症  |
| 効能・効果に関連する使用上の注意 | 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする事。 | <p>1. 以下のいずれかの HIV-1感染症患者に使用すること。</p> <p>①抗 HIV 薬による治療経験がない患者</p> <p>②ウイルス学的失敗の経験がなく、切り替え前6ヵ月間以上においてウイルス学的抑制（HIV-1 RNA 量が50copies/mL 未満）が得られており、エルビテグラビル、エムトリシタビン又はテノホビル に対する耐性関連変異を持たず、本剤への切り替えが適切であると判断される抗 HIV 薬既治療患者</p> <p>2. 本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び可能な場合には薬剤耐性検査（遺伝子型解析あるいは表現型解析）を参考にする事。</p> <p>3. 小児 HIV 感染症に対しては、本剤投与による有効性、安全性が確立していない。</p> |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|                  |   |   |
|------------------|---|---|
| 一般的名称            | ドルテグラビルナトリウム  | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠   |
| 販売名              | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg   | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |
| 用法・用量            | <p>通常、成人には以下の用法・用量で経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。</p> <p>1. 未治療患者、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者<br/>ドルテグラビルとして50mg を1日1回経口投与する。</p> <p>2. インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者<br/>ドルテグラビルとして50mg を1日2回経口投与する。</p> <p>なお、12歳以上及び体重40kg 以上の未治療、インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験がある小児患者には、ドルテグラビルとして50mg を1日1回経口投与できる。</p> | <p>通常、成人には1回1錠（エルビテグラビルとして150mg、コビススタットとして150mg、エムトリシタビンとして200mg 及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩として300mg を含有）を1日1回食事中又は食直後に経口投与する。</p>   |
| 用法・用量に関連する使用上の注意 | 本剤による治療は、抗 HIV 療法に十分な経験を持つ医師のもとで開始すること。   | <p>1. 本剤は、エルビテグラビル、コビススタット、エムトリシタビン及びテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の4成分を含有した配合錠である。これらの成分を含む製剤と併用しないこと。また、テノホビル アラフェナミドフマル酸塩を含む製剤についても併用しないこと。</p> <p>2. 投与開始時にクレアチニンクリアランスが70mL/min 以上であることを確認すること。また、本剤投与後、クレアチニンクリアランスが50mL/min 未満に低下した場合には本剤の投与を中止すること。</p>   |
| 警告               | -   | B 型慢性肝炎を合併している患者では、本剤の投与中止により、B 型慢性肝炎が再燃するおそれがあるので、本剤の投与を中断する場合には十分注意すること。特に非代償性の場合、重症化するおそれがあるので注意すること。  |
| 禁忌               | <p>（次の患者には投与しないこと）<br/>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p>   | <p>（次の患者には投与しないこと）</p> <p>(1) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 次の薬剤を投与中の患者：カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン、ホスフェニトイン、リファンピシン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート）含有食品、ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩、エルゴタミン酒石酸塩、エルゴメトリンマレイン酸塩、メチルエルゴメトリンマレイン酸塩、アスナブレビル、パニプレビル、シンバスタチン、ピモジド、シルデナフィルクエン酸塩（レバチオ）、バルデナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル（アドシルカ）、プロナンセリン、アゼルニジピン、リバーロキサパン、トリアゾラム、ミダゾラム（「相互作用」の項参照）</p> <p>(3) 腎機能又は肝機能障害がありコルヒチンを投与中の患者（「相互作用」の</p> |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|        |   |  |
|--------|---|--|
| 一般的名称  | ドルテグラビルナトリウム  | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠  |
| 販売名    | デビケイ <sup>®</sup> 錠50mg   | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠  |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br/>B型又はC型肝炎ウイルス感染患者〔肝機能の悪化（トランスアミナーゼ上昇又は増悪）のおそれがある。（「重要な基本的注意」の項参照）〕</p> <p>2. 重要な基本的注意<br/>           (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。<br/>           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ため、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。<br/>           2) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること。〔「相互作用」の項参照〕また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合には、事前に担当医に報告すること。<br/>           3) 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こと。<br/>           4) 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こと。<br/>           5) 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。〔「相互作用」の項参照〕<br/>           (2) 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築炎症反応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症（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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。<br/>           (3) B型及びC型肝炎ウイルス重複感染患者では、トランスアミナーゼ上昇又は増悪の発現頻度が非重複感染患者より高かったことから、これらの</p> | <p>項参照)</p> <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）<br/>           (1) 腎機能障害のある患者〔中等度及び重度の腎機能障害のある患者では、エムトリシタビン及びテノホビルの血中濃度が上昇する（「薬物動態」の項参照）。〕<br/>           (2) 重度の肝機能障害のある患者〔エルビテグラビルの血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意<br/>           (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。<br/>           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ため、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。<br/>           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こと。<br/>           3) 本剤による治療が、性的接触又は血液汚染等による他者への HIV 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こと。<br/>           4) 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。<br/>           5) 本剤は併用薬剤と相互作用を起こすことがあるため、服用中のすべての薬剤を担当医に報告すること（「相互作用」の項参照）。また、本剤で治療中に新たに他の薬剤を服用する場合、事前に担当医に相談すること。<br/>           (2) 本剤は、CYP3A の選択的阻害薬であるコビススタットを含有するため、CYP3A により主として代謝される薬剤と併用する場合には、併用薬の血中濃度モニタリングや診察回数を増やす、また必要に応じて併用薬の減量を考慮する等、慎重に投与すること（「相互作用」の項及び「薬物動態」の項参照）。<br/>           (3) 本剤は、HIV-1感染症に対して1剤で治療を行うものであるため、他の抗 HIV 薬と併用しないこと。また、コビススタットと類似の薬理作用を有しているリトナビルを含む製剤、及びエムトリシタビンと類似の薬剤耐性、ウイルス学的特性を有しているラミブジンを含む製剤と併用しないこと。<br/>           (4) エムトリシタビン又はテノホビルを含む核酸系逆転写酵素阻害薬の単独</p> |

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム                         | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠  |
|-------|--------------------------------------|--|
| 販売名   | デビケイ <sup>®</sup> 錠50mg              | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠  |
|       | 患者に投与する場合には、定期的な肝機能検査を行う等観察を十分に行うこと。 | <p>投与又はこれらの併用療法により、重篤な乳酸アシドーシス及び脂肪沈着による重度の肝腫大（脂肪肝）が、女性に多く報告されているので、乳酸アシドーシス又は肝細胞毒性が疑われる臨床症状又は検査値異常（アミノトランスフェラーゼの急激な上昇等）が認められた場合には、本剤の投与を一時中止すること。特に肝疾患の危険因子を有する患者においては注意すること。</p> <p>(5) 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。</p> <p>(6) 本剤投与前にクレアチニンクリアランス、尿糖及び尿蛋白の検査を実施すること。また、本剤投与後も定期的な検査等により患者の状態を注意深く観察し、腎機能障害のリスクを有する患者には血清リンの検査も実施すること。腎毒性を有する薬剤との併用は避けることが望ましい。</p> <p>(7) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩を含む多剤併用療法を長期間行った患者において、骨粗鬆症が現れ、大腿骨頸部等の骨折を起こした症例が報告されている。長期投与時には定期的に骨密度検査を行う等骨密度減少に注意し、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。なお、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩の試験において、144週間の投与により腰椎と大腿骨頸部の骨密度の減少が見られている。骨密度の減少した患者の大部分は、投与開始後24～48週目にかけて発現し、以降は144週目まで持続していた。</p> <p>(8) アジア系人種におけるエムトリシタビンの薬物動態は十分に検討されていないが、少数例の健康成人及びB型慢性肝炎のアジア系人種において、C<sub>max</sub>の上昇を示唆する成績が得られているので、HBV感染症合併患者を含め、副作用の発現に注意すること。</p> <p>(9) 抗 HIV 薬の使用により、体脂肪の再分布／蓄積が現れることがあるので、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。</p> <p>(10) エムトリシタビン製剤の試験において皮膚変色が発現し、その発現頻度</p> |

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称  | ドルテグラビルナトリウム   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠   |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |
|--|--|---|------|-----------|---------|--|---------------------------------------|----------------------------------|---|--|---------------------------|
| 販売名  | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg  | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |
|  | 3. 相互作用<br>本剤は主に UGT1A1の基質であり、CYP3A4でもわずかに代謝される。また、本剤は有機カチオントランスポーター2（OCT2）及び Multidrug and Toxin Extrusion 1（MATE1）を阻害する。[「使用上の注意」及び「薬物動態」の項参照] | は有色人種で高いことが示唆されている。その原因は現在のところ不明である。<br><br>3. 相互作用<br>エルビテグラビル：CYP3A で代謝され、CYP2C9に対する弱い誘導作用を有する。<br>コビススタット：CYP3A 及び一部が CYP2D6で代謝され、CYP3A 及び CYP2D6を阻害する。また OCT2の基質であり、P-gp, BCRP, OATP1B1及び OATP1B3を含むトランスポーターを阻害する。<br>テノホビル及びエムトリシタビン：糸球体ろ過と能動的な尿細管分泌により腎排泄される。また、テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩は CYP1A をわずかに阻害する。<br><br>(1) 併用禁忌（併用しないこと）   |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |
|  |  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>カルバマゼピン<br/>(テグレート<sup>®</sup>等)<br/>フェノバルビタール<br/>(フェノバル<sup>®</sup>等)<br/>フェニトイン<br/>(アレビアチン<sup>®</sup>等)<br/>ホスフェニトイン<br/>(ホストイン<sup>®</sup>)<br/>リファンピシン<br/>(リファジン<sup>®</sup>等)<br/>セイヨウオトギリソウ<br/>(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)<br/>含有食品</td><td>エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。</td><td>これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。</td></tr> <tr> <td>ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br/>(ジヒデルゴット)<br/>エルゴタミン酒石酸塩<br/>(クリアミン)</td><td>これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮、四肢及びその他組織の虚血</td><td>コビススタットの CYP3A 阻害作用によるため。</td></tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | カルバマゼピン<br>(テグレート <sup>®</sup> 等)<br>フェノバルビタール<br>(フェノバル <sup>®</sup> 等)<br>フェニトイン<br>(アレビアチン <sup>®</sup> 等)<br>ホスフェニトイン<br>(ホストイン <sup>®</sup> )<br>リファンピシン<br>(リファジン <sup>®</sup> 等)<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)<br>含有食品 | エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。 | これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。 | ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>(ジヒデルゴット)<br>エルゴタミン酒石酸塩<br>(クリアミン) | これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮、四肢及びその他組織の虚血 | コビススタットの CYP3A 阻害作用によるため。 |
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子   |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |
| カルバマゼピン<br>(テグレート <sup>®</sup> 等)<br>フェノバルビタール<br>(フェノバル <sup>®</sup> 等)<br>フェニトイン<br>(アレビアチン <sup>®</sup> 等)<br>ホスフェニトイン<br>(ホストイン <sup>®</sup> )<br>リファンピシン<br>(リファジン <sup>®</sup> 等)<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort：セント・ジョーンズ・ワート)<br>含有食品 | エルビテグラビル及びコビススタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。  | これら薬剤の CYP3A 及び P-gp の誘導作用によるため。  |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |
| ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩<br>(ジヒデルゴット)<br>エルゴタミン酒石酸塩<br>(クリアミン)  | これら薬剤の血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（末梢血管攣縮、四肢及びその他組織の虚血   | コビススタットの CYP3A 阻害作用によるため。   |      |           |         |  |                                       |                                  |   |  |                           |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム            | エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠                         |  |                        |
|-------|-------------------------|--|--|------------------------|
| 販売名   | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠  |  |                        |
|       |                         | エルゴメトリンマレイン酸塩<br>（エルゴメトリン）<br>メチルエルゴメトリンマレイン酸塩<br>（メテルギン）              | 等）が起こる可能性がある。  |                        |
|       |                         | アスナプレビル<br>（スンベプラ）   | アスナプレビルの血中濃度が上昇し、肝臓に関連した有害事象が発現し、また重症化する可能性がある。      | コビスタットのCYP3A阻害作用によるため。 |
|       |                         | バニプレビル<br>（バニヘップ）  | バニプレビルの血中濃度が上昇し、悪心、嘔吐、下痢の発現が増加する可能性がある。              |                        |
|       |                         | シンバスタチン<br>（リポバス）  | シンバスタチンの血中濃度が上昇し、重篤な有害事象（横紋筋融解症を含むミオパチー等）が起こる可能性がある。 |                        |
|       |                         | ピモジド<br>（オーラップ）  | ピモジドの血中濃度が上昇し、重篤な又は生命に危険を及ぼすような事象（不整脈等）が起こる可能性がある。   |                        |
|       |                         | シルデナフィルクエン酸塩<br>（レバチオ）<br>バルデナフィル塩酸塩水和物<br>（レビトラ）<br>タダラフィル<br>（アドシルカ） | これら薬剤の血中濃度が上昇し、視覚障害、低血圧、持続勃起及び失神等の有害事象が起こる可能性がある。    |                        |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|                 |   |  |  |  |                             |
|-----------------|---|--|--|--|-----------------------------|
| 一般的名称           | ドルテグラビルナトリウム  |  | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠  |  |                             |
| 販売名             | テビケイ®錠50mg  |  | スタリビルド®配合錠   |  |                             |
| 併用注意（併用に注意すること） |   |  | ブロナンセリン<br>（ロナセン）<br>アゼルニジピン<br>（カルブロック）<br>リバーロキサバン<br>（イグザレト）                                      | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇し、重篤な又は生命<br>に危険を及ぼすような事<br>象が起こる可能性があ<br>る。                        |                             |
|                 |   |  | トリアゾラム<br>（ハルシオン）<br>ミダゾラム<br>（ドルミカム）  | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇し、重篤な又は生命<br>に危険を及ぼすような事<br>象（鎮静作用の延長や増<br>強又は呼吸抑制等）が起<br>こる可能性がある。 | コビススタットのCYP3A<br>阻害作用によるため。 |
|                 | (2) 併用注意（併用に注意すること）   |  |  |  |                             |
|                 | 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  | 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法                   |
| ビルシカイニド         | ビルシカイニドの血漿中濃度を増加させる可能性がある。併用により、ビルシカイニドで重大な副作用として報告されている心室頻拍、洞停止及び心室細動等の発現及び重篤化があらわれるおそれがあるので、併用中は注意深く観察すること。 | 本剤の OCT2及び MATE1の阻害作用により、ビルシカイニドの排出が阻害される可能性がある。 | アミオダロン塩酸塩<br>ベプリジル塩酸塩水和物<br>ジソピラミド<br>フレカイニド酢酸塩<br>リドカイン塩酸塩<br>メキシレチン塩酸塩<br>プロパフェノン塩酸塩<br>キニジン硫酸塩水和物 | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇する可能性がある。<br>本剤と併用する場合は、<br>これら薬剤の血中濃度を<br>モニタリングすることが<br>望ましい。     | コビススタットのCYP3A<br>阻害作用によるため。 |
| エトラビリン          | 本剤の血漿中濃度をCmaxで52%、Cτで88%低下させたとの報告があるので、以下の点に注意すること。<br>未治療患者及び HIV インテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者に本剤と併用     | これらの薬剤が CYP3A4及び UGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。   | シクロスポリン<br>タクロリムス水和物<br>テムシロリムス<br>クロナゼパム<br>エトスクシミド<br>アムロジピンベシル酸塩<br>ジルチアゼム塩酸塩<br>フェロジピン           | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇する可能性がある。<br>本剤と併用する場合は、<br>患者の状態を注意して観<br>察することが望ましい。              |                             |

1.7 同種同効品一覧表



ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム |  |   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠                            |   |                                 |
|-------|--------------|--|---|--|---|---------------------------------|
| 販売名   | デビケイ®錠50mg   |  |   | スタリビルド®配合錠   |   |                                 |
|       |              | <p>する場合には、本剤50mgを1日2回に増量する、又はアタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。</p> <p>また、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者に本剤と併用する場合には、アタザナビル/リトナビル、ダルナビル/リトナビル、ロピナビル/リトナビルのいずれかを併用投与すること。</p> |   | <p>ニカルジピン塩酸塩<br/>ニフェジピン<br/>ベラパミル塩酸塩</p>                                       |   | <p>コビススタットのCYP3A4阻害作用によるため。</p> |
|       |              |  |   | <p>パロキセチン塩酸塩水和物<br/>アミトリプチリン塩酸塩<br/>イミプラミン塩酸塩<br/>ノルトリプチリン塩酸塩<br/>トラゾドン塩酸塩</p> | <p>これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用時にこれら薬剤を増量する場合は慎重に行い、患者の状態を注意して観察することが望ましい。</p>       |                                 |
|       |              |  |   | <p>コルヒチン</p>   | <p>コルヒチンの血中濃度が上昇する可能性があるため、腎機能障害又は肝機能障害を有する患者には投与を避けること。</p>                        |                                 |
|       | エファビレンツ      | <p>本剤の血漿中濃度をC<sub>max</sub>で39%、C<sub>e</sub>で75%低下させたとの報告がある。未治療患者及びHIVインテグラーゼ阻害薬以外の抗HIV薬による治療経験のある患者では、本剤50mgを1日2回に増量すること。なお、HIVインテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。</p>               | <p>これらの薬剤がCYP3A4及びUGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。</p> | <p>フルチカゾンプロピオン酸エステル<br/>（吸入剤、点鼻剤）</p>  | <p>フルチカゾンの血中濃度が上昇し、血清コルチゾール濃度が低下する可能性がある。長期間併用する場合は、他剤への変更を考慮すること。</p>              |                                 |
|       |              |  |   | <p>アトルバスタチンカルシウム水和物</p>  | <p>アトルバスタチンの血中濃度が上昇する可能性がある。アトルバスタチンカルシウム水和物と併用する場合は、最少量から投与し、安全性を観察しながら増量すること。</p> |                                 |
|       |              |  |   | <p>サルメテロールキシナホ酸塩</p>   | <p>サルメテロールの血中濃度が上昇し、QT延長、動悸及び洞性頻脈等の心血管系有害事象の発現リスクが上昇する可能性があ</p>                     |                                 |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルナトリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム    |  |  | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠  |  |  |
|-------|-----------------|--|--|--|--|--|
| 販売名   | テビケイ®錠50mg      |  |  | スタリビルド®配合錠   |  |  |
|       | ネビラピン           | 本剤の血漿中濃度を低下させる可能性がある。未治療患者及びインテグラーゼ阻害薬以外の抗 HIV 薬による治療経験のある患者では、本剤50mg を1日2回に増量すること。なお、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。 |  | シルデナフィルクエン酸塩<br>(バイアグラ)<br>タダラフィル<br>(シアリス、ザルティア)  | これら薬剤の血中濃度が上昇し、低血圧、失神、視覚障害及び持続勃起等の有害事象が増加する可能性がある。                         |  |
|       | ホスアンプレナビル/リトナビル | 本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で24%、C <sub>τ</sub> で49% 低下させたとの報告があるため、HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。                    | ホスアンプレナビルが CYP3A4及び UGT1A1を誘導することにより、本剤の代謝が促進される。    | クロラゼブ酸二カリウム<br>ジアゼパム<br>エスタゾラム<br>フルラゼパム塩酸塩<br>ゾルピデム酒石酸塩   | これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、これら薬剤の減量を考慮すること。また、患者の状態を注意して観察することが望ましい。 |  |
|       | カルバマゼピン         | 本剤の血漿中濃度を C <sub>max</sub> で33%、C <sub>τ</sub> で73% 低下させたとの報告がある。本剤50mg を1日2回に増量すること。HIV インテグラーゼ阻害薬に対する耐性を有する患者では、本剤と併用しないこと。  | カルバマゼピンが CYP3A4及び UGT1A1を誘導することにより、ドルテグラビルの代謝が促進される。 | ボセンタン水和物   | ボセンタンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、ボセンタン水和物の減量を考慮すること。                       |  |
|       |                 |  |  | ダサチニブ水和物<br>ラパチニブトシル酸塩水和物<br>エベロリムス<br>ブデソニド<br>エプレレノン<br>トルバプタン<br>エレトリブタン臭化水素酸塩<br>クエチアピنفマル酸塩 | これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。   |  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム  |  |   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフル酸塩配合錠 |  |  |
|-------|---|--|---|--|--|--|
| 販売名   | デビケイ®錠50mg  |  |   | スタリビルド®配合錠   |  |  |
|       | フェニトイン<br>フェノバルビタール<br>セイヨウオトギリソウ<br>(St. John's Wort, セン<br>ト・ジョーンズ・ワート)<br>含有食品 | 本剤の血漿中濃度を低下<br>させる可能性がある。  | これらの薬剤並びにセイ<br>ヨウオトギリソウが<br>CYP3A4及びUGT1A1を<br>誘導することにより、本<br>剤の代謝が促進される。 | デキサメタゾン  | エルビテグラビル及びコ<br>ビススタットの血中濃度<br>が著しく低下する可能性<br>がある。                                    | デキサメタゾンのCYP3A<br>誘導作用によるため。                |
|       | リファンピシン   | 本剤の血漿中濃度を<br>C <sub>max</sub> で43%、C <sub>τ</sub> で72%<br>低下させたとの報告があ<br>る。未治療患者及びイン<br>テグラーゼ阻害薬以外の<br>抗HIV薬による治療経験<br>のある患者では、本剤<br>50mgを1日2回に増量す<br>ること。なお、HIVイン<br>テグラーゼ阻害薬に対す<br>る耐性を有する患者で<br>は、本剤と併用しないこ<br>と。 | リファンピシンが<br>CYP3A4及びUGT1A1を<br>誘導することにより、本<br>剤の代謝が促進される。                 | クラリスロマイシン  | クラリスロマイシン及び<br>コビススタットの血中濃<br>度が上昇する可能性があ<br>る。                                      | クラリスロマイシン及び<br>コビススタットのCYP3A<br>阻害作用によるため。 |
|       |   |  |   | イトラコナゾール<br>ポリコナゾール                                | エルビテグラビル、コビ<br>ススタット及びこれら薬<br>剤の血中濃度が上昇する<br>可能性がある。                                 | これら薬剤及びコビスス<br>タットのCYP3A等阻害<br>作用によるため。    |
|       |   |  |   | フレカイニド酢酸塩<br>メキシレチン塩酸塩                             | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇する可能性がある。<br>本剤と併用する場合は、<br>これら薬剤の血中濃度を<br>モニタリングすることが<br>望ましい。     | コビススタットの<br>CYP2D6阻害作用による<br>ため。           |
|       | 多価カチオン (Mg, Al 等)<br>含有製剤   | 本剤の血漿中濃度を<br>C <sub>max</sub> で72%、C <sub>24</sub> で74%低<br>下させる。本剤は多価カ<br>チオン含有制酸剤の投与<br>2時間前又は6時間後の投<br>与が推奨される。   | これらの多価カチオンと<br>錯体を形成することによ<br>り、本剤の吸収が阻害さ<br>れる。                          | ペルフェナジン  | これら薬剤の血中濃度が<br>上昇する可能性がある。<br>これら薬剤と併用する場<br>合は、患者の状態を注意<br>して観察し、減量等の措<br>置を考慮すること。 |  |
|       |   |  |   | メトプロロール酒石酸塩<br>チモロールマレイン酸塩                         |  |  |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルナトリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム            |   |   | エルビテグラビル／コビシスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠 |   |  |
|-------|-------------------------|---|---|---|---|--|
| 販売名   | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg |   |   | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠                             |   |  |
|       | 鉄剤、カルシウム含有製剤（サプリメント等）   | 本剤の血漿中濃度をC <sub>max</sub> で35%、C <sub>24</sub> で32%低下させる。食事と同時に摂取する場合を除き、本剤は鉄剤、カルシウム含有製剤の投与2時間前又は6時間後の投与が推奨される。     | 鉄、カルシウムと錯体を形成することにより、本剤の吸収が阻害される。             | リスペリドン  | リスペリドンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、リスペリドンの減量を考慮すること。   | コビシスタットのCYP3A及びCYP2D6阻害作用によるため。                  |
|       |                         |   |   | 酒石酸トルテロジン<br>デキストロメトर्फアン<br>臭化水素酸塩水和物              | これら薬剤の血中濃度が上昇する可能性がある。  |  |
|       | メトホルミン                  | メトホルミンの血漿中濃度をドルテグラビル50mg 1日1回投与時及び1日2回投与時でC <sub>max</sub> でそれぞれ66%及び111%上昇させる。注意深く観察し、必要に応じてメトホルミンを減量する等慎重に投与すること。 | 本剤のOCT2及びMATE1の阻害作用により、メトホルミンの排出が阻害される可能性がある。 | マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤                                  | エルビテグラビルの血中濃度が低下する可能性があるため、2時間以上間隔をあけて投与することが望ましい（「薬物動態」の項参照）。                                | エルビテグラビルが多価陽イオンと錯体（キレート）を形成し吸収が抑制されるため。          |
|       |                         |   |   | ジゴキシン   | ジゴキシンの血中濃度が上昇する可能性がある。本剤と併用する場合は、血中濃度のモニタリングを行うことが望ましい（「薬物動態」の項参照）。                           | コビシスタットが消化管においてP-gpを阻害するため。                      |
|       |                         |   |   | リファブチン  | エルビテグラビル及びコビシスタットの血中濃度が著しく低下する可能性がある。また、リファブチンの活性代謝物である25-脱アセチル体の血中濃度が上昇する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。 | リファブチンのCYP3A及びP-gp誘導作用、及びコビシスタットのCYP3A阻害作用によるため。 |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|  |              |   |   |   |
|--|--------------|---|---|---|
| 一般的名称  | ドルテグラビルナトリウム | エルビテグラビル／コビシタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠  |   |   |
| 販売名  | テビケイ®錠50mg   | スタリビルド®配合錠  |   |   |
|  |              | アシクロビル<br>バラシクロビル塩酸塩<br>ガンシクロビル<br>バルガンシクロビル塩酸塩   | これら薬剤、テノホビル又はエムトリシタビンの血中濃度が上昇し、これら薬剤又は本剤による有害事象を増強する可能性がある。 | 尿細管への能動輸送により排泄される薬剤と併用する場合、排泄経路の競合により排泄が遅延するため。 |
|  |              | レジバスビル／ソホスブビル   | 本剤による有害事象を増強するおそれがある（「薬物動態」の項参照）。                           | 機序不明。   |
|  |              | エチニルエストラジオール  | エチニルエストラジオールの血中濃度が低下する可能性がある（「薬物動態」の項参照）。                   |   |
|  |              | ワルファリンカリウム  | ワルファリンの血中濃度の変動する可能性があるため INR のモニタリングを行うことが望ましい。             |   |
| 4. 副作用<br>＜本剤1日1回投与を検討した試験＞<br>海外の臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）において、抗 HIV 薬による治療経験のない患者と治療経験がある患者を対象として、本剤50mg を1日1回投与した場合の副作用は33%（1,364例中452例）に認められ、主な副作用は悪心（8%）、下痢（6%）及び頭痛（4%）であった。（承認時）<br>＜本剤1日2回投与を検討した試験＞<br>海外の臨床試験（ING112574、ING112961）において、抗 HIV 薬による治療経験があり、かつ HIV インテグラーゼ阻害剤に耐性を有する患者を対象として、本剤50mg を1日2回投与した場合の副作用は27%（207例中56例）に認められ、主な副作用は悪心（5%）、下痢（5%）及び頭痛（5%）であった。（承認時）<br>（1）重大な副作用 <sup>注1）</sup> |              | 4. 副作用<br>抗 HIV 薬による治療経験がない HIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後144週時）において、701例中335例（47.8%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心110例（15.7%）、下痢86例（12.3%）、異常な夢64例（9.1%）、頭痛52例（7.4%）等であった。また、抗 HIV 薬による治療経験があり、ウイルス学的に抑制されている HIV-1感染症患者を対象とした本剤の海外臨床試験（投与後48週時）において、632例中153例（24.2%）に副作用が認められた。主な副作用は、悪心24例（3.8%）、不眠症17例（2.7%）、下痢14例（2.2%）、頭痛14例（2.2%）等であった。<br>（1）重大な副作用<br>1）腎不全又は重度の腎機能障害（1%未満）<br>腎機能不全、腎不全、急性腎障害、近位腎尿細管機能障害、ファンconi症候群、急性腎尿細管壊死、腎性尿崩症又は腎炎等の重度の腎機能 |   |   |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|       |  |                         |             |                  |   |              |               |   |
|-------|--|-------------------------|-------------|------------------|---|--------------|---------------|---|
| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム   |                         |             |                  | エルビテグラビル／コビスタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠  |              |               |   |
| 販売名   | テビケイ <sup>®</sup> 錠50mg  |                         |             |                  | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |              |               |   |
|       | 薬剤性過敏症症候群（1%未満）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、好酸球増多等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 |                         |             |                  | 能障害が現れることがあるので、定期的に検査を行う等、観察を十分に行い、臨床検査値に異常が認められた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。特に腎機能障害の既往がある患者や腎毒性のある薬剤が投与されている患者では注意すること。 |              |               |   |
|       |  |                         |             |                  | 2) 膵炎（頻度不明） <sup>注2)</sup><br>膵炎が現れることがあるので、血中アミラーゼ、リパーゼ、血中トリグリセリド等の検査値の上昇がみられた場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。              |              |               |   |
|       |  |                         |             |                  | 3) 乳酸アシドーシス（頻度不明） <sup>注2)</sup><br>乳酸アシドーシスが現れることがあるので、このような場合には、投与を中止する等、適切な処置を行うこと。                                |              |               |   |
|       |  |                         |             |                  | 注2) エムトリシタビン製剤又はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩製剤の臨床試験、製造販売後調査及び自発報告等で報告された副作用を示した。  |              |               |   |
|       | (2) その他の副作用 <sup>注1)</sup>   |                         |             |                  | (2) その他の副作用<br>下記の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は適切な処置を行うこと。  |              |               |   |
|       |  | 2%以上                    | 1～2%未満      | 1%未満             | 頻度不明 <sup>注2)</sup>   | 頻度<br>種類     | 2%<br>以上      | 2%<br>未満  |
|       | 免疫系  |                         |             | 免疫再構築炎症<br>反応症候群 |   | 代謝及び栄養<br>障害 |               | 脂質異常症、食欲減退、食欲亢進、アルコ<br>ール不耐性、インスリン抵抗性、ビタミン<br>D欠乏、耐糖能障害、低リン酸血症  |
|       | 精神・神経系   | 頭痛、不眠症、<br>めまい、異常な<br>夢 |             | うつ病              | 自殺念慮、自<br>殺企図   | 精神障害         | 異常な夢、不<br>眠症  | 気分変調性障害、うつ病、不安、リビドー<br>消失、自殺企図、パニック発作、妄想症、<br>ストレス              |
|       | 消化器  | 悪心、下痢、嘔<br>吐            | 上腹部痛、鼓<br>腸 | 腹部不快感、腹<br>痛     |   | 神経系障害        | 頭痛、浮動性<br>めまい | 傾眠、味覚異常、注意力障害、錯感覚、感<br>覚鈍麻、記憶障害、運動失調、協調運動異<br>常、嗅覚錯誤、認知障害、筋緊張亢進 |
|       | 肝臓   |                         |             | 肝炎               |   | 眼障害          |               | 黄疸眼、眼瞼痙攣、眼乾燥、流涙増加、視<br>力障害、眼そう痒症                                |
|       | 皮膚   |                         | 発疹、そう痒      |                  |   |              |               |   |

1.7 同種同効品一覧表

ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|       |  |    |  |  |                  |   |       |  |
|-------|--|----|--|--|------------------|---|-------|--|
| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム   |    |  |  |                  | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠                   |       |  |
| 販売名   | テビケイ®錠50mg   |    |  |  |                  | スタリビルド®配合錠  |       |  |
|       | 全身症状   | 疲労 |  |  |                  | 胃腸障害  | 悪心，下痢 | 放屁，胃腸障害，腹部膨満，嘔吐，腹痛，便秘，口内乾燥，胃食道逆流性疾患，口の感覚鈍麻，口唇炎，嚥下障害，肛門周囲痛，流涎過多，舌障害，おくび，耳下腺腫大   |
|       | 筋骨格  |    |  |  | 関節痛、筋肉痛          | 皮膚及び皮下組織障害  |       | 発疹，全身性そう痒症，寝汗，皮膚炎，多汗症，脱毛症，剥脱性皮膚炎，皮膚疼痛，光線過敏性反応，皮膚色素過剰，好酸球性膿疱性毛包炎，脂肪肥大症，ざ瘡，脂肪組織萎縮症，皮膚灼熱感                               |
|       | 臨床検査   |    |  |  | ビリルビン上昇、クレアチニン上昇 | CPK 上昇  |       |  |
|       | 注1) 副作用の頻度については、成人 HIV 感染症患者を対象とした海外臨床試験成績に基づき記載した。                                |    |  |  |                  | 筋骨格系及び結合組織障害  |       | 筋骨格痛，関節痛，骨粗鬆症，顎関節症候群，四肢不快感，筋痙縮，筋骨格不快感  |
|       | 注2) 海外臨床試験（ING111762、ING112276、ING112961、ING113086、ING114467）以外から報告された副作用は頻度不明とした。 |    |  |  |                  | 腎及び尿路障害   |       | 蛋白尿，血尿，頻尿，腎結石症，腎仙痛，結晶尿，糖尿  |
|       |  |    |  |  |                  | 一般・全身障害及び投与部位の状態  | 疲労    | 無力症，異常感，熱感，発熱，空腹，疼痛，末梢腫脹，胸痛，悪寒，脂肪組織増加，宿酔，インフルエンザ様疾患  |
|       |  |    |  |  |                  | 臨床検査  |       | 血中クレアチニン増加，肝機能検査異常，アミラーゼ増加，リパーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，糸球体濾過率異常，低比重リポ蛋白増加，体重減少，血中アルカリホスファターゼ増加，尿中結晶陽性，体重増加               |
|       |  |    |  |  |                  | その他   |       | 鼻炎，胃腸炎，ウイルス感染，バーキットリンパ腫，ホジキン病，肛門性器疣贅，好中球減少症，薬物過敏症，甲状腺機能低下症，回転性めまい，右脚ブロック，頻脈，高血圧，しゃっくり，中毒性肝炎，勃起不全，月経困難症，不規則月経，挫傷，腰椎骨折 |
|       | 5. 高齢者への投与   |    |  |  |                  | 5. 高齢者への投与  |       |  |
|       | 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。一般に高齢者では生理機能（肝機能、腎機能、心機能等）が低下しており、合併症を有している又は他             |    |  |  |                  | 本剤の高齢者における薬物動態は検討されていない。本剤の投与に際しては、患者の肝、腎及び心機能の低下、合併症、併用薬等を十分に考慮すること。 |       |  |

1.7 同種同効品一覧表



ラルテグラビルナトリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

| 一般的名称 | ドルテグラビルナトリウム   | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩配合錠  |
|-------|--|--|
| 販売名   | デビケイ <sup>®</sup> 錠50mg  | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠  |
|       | <p>の薬剤を併用している場合が多いので、患者の状態を観察しながら注意して投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物試験（ラット）で胎盤移行が認められている。]</p> <p>(2) 本剤投与中は授乳を中止させること。[ヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。動物試験（ラット）に基づく、ヒトにおいても乳汁中に移行することが予想される。また、一般に乳児への HIV 感染を防ぐため、あらゆる状況下において HIV に感染した女性は授乳すべきでない。]</p> | <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。動物試験（サル）においてテノホビルの胎児への移行が報告されている。]</p> <p>(2) 本剤服用中は授乳を中止させること。[テノホビル及びエムトリシタビンのヒト乳汁への移行が報告されている。なお、エルビテグラビル及びコビススタットのヒト乳汁への移行は不明であるが、動物実験（ラット）においてエルビテグラビル、コビススタット及びテノホビルの乳汁への移行が報告されている。また、女性の HIV 感染症患者は、乳児の HIV 感染を避けるため、乳児に母乳を与えないことが望ましい。]</p> |
|       | <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は12歳未満又は体重40kg 未満の小児に対する安全性は確立していない（使用経験が少ない）。</p>   | <p>7. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない。</p>   |
|       | <p>8. 過量投与</p> <p>徴候・症状：過量投与によるデータは限られている。臨床試験において本剤1回250mg まで健康成人に投与されたが、予測できない副作用は報告されていない。</p> <p>処置：本剤の過量投与に対して特別な治療法はない。過量投与の場合には、注意深く観察し、必要に応じて適切な支持療法を行うこと。本剤は高い蛋白結合率を有するため、血液透析により除去できる可能性は低い。</p>   | <p>8. 過量投与</p> <p>本剤の過量投与に関するデータは限られている。過量投与時に特有の徴候や症状は不明である。過量投与時には、本剤の副作用（「副作用」の項参照）について十分に観察を行い、必要に応じ一般的な対症療法を行うこと。エムトリシタビン及びテノホビルは血液透析により一部除去される。エルビテグラビル及びコビススタットは血漿蛋白との結合率が高いため、血液透析又は腹膜透析による除去は有用ではないと考えられる。</p>  |
|       | -  | <p>9. 適用上の注意</p> <p>粉碎時の安定性データは得られていないため、本剤を粉碎して使用しないこと。</p>   |
|       | -  | <p>10. その他の注意</p> <p>(1) テノホビル ジソプロキシルフマル酸塩のマウスを用いたがん原性試験（2年間）において、臨床用量におけるヒトの全身曝露量の10倍で雌に肝細胞腺腫が高頻度に発現したとの報告がある。</p> <p>(2) 健康被験者あるいは軽度から中等度の腎機能障害を有する被験者の腎機能（GFR）に及ぼすコビススタットの影響を検討した。イオヘキソールクリアランスは変化がなかったが、血清クレアチニン値を用いた推算ク</p>  |

1.7 同種同効品一覧表



ラルテグラビルカリウム 錠剤

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧（当該薬剤、その他）（続き）

|                |                         |   |
|----------------|-------------------------|---|
| 一般的名称          | ドルテグラビルナトリウム            | エルビテグラビル／コビススタット／エムトリシタビン／テノホビル ジソブ<br>ロキシルフマル酸塩配合錠   |
| 販売名            | デビケイ <sup>®</sup> 錠50mg | スタリビルド <sup>®</sup> 配合錠   |
|                |                         | レアチニンクリアランス及び24時間内因性クレアチニンクリアランスは<br>プラセボに比べ最大で約28%低下した。なお、健康被験者で腎血漿流量<br>を測定したところ、変化はなかった。 |
| 添付文書の<br>作成年月日 | 2017年12月改訂（第5版）         | 2017年11月改訂（第8版）   |
| 備考             | -                       | -   |

1.7 同種同効品一覧表

- 26 -

# CTD 第1部

## 1.8 添付文書（案）

最新の添付文書を参照のこと。

MSD 株式会社

2018年 XX 月作成

日本標準商品分類番号  
87625

## HIV インテグラーゼ阻害剤

劇薬



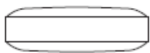

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

アイセントレス<sup>®</sup>錠600mg  
ISENTRESS<sup>®</sup> Tablets 600mg  
ラルテグラビルカリウム錠貯法：室温保存  
使用期間：24箇月  
使用期限：外箱に表示

## 【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 <sup>®</sup> 錠600mg  |
| 剤形・色調         |    | 長円形・フィルムコーティング錠・うすい黄色  |
| 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 |    | 600mg  |
| 添加物           |    | ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、乳糖水和物、酸化チタン、トリアセチン、黄色三二酸化鉄、黒酸化鉄、カルナウバロウ                          |
| 外形            | 表面 | <br>長径：19.1mm<br>短径：9.7mm |
|               | 裏面 |                           |
|               | 側面 | <br>厚さ：6.1mm              |
| 識別コード         |    |  242                      |

## 【効能・効果】

HIV 感染症

## 〈効能・効果に関連する使用上の注意〉

- 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400mg 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 HIV 感染患者に使用すること。
- 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。

## 【用法・用量】

通常、成人にはラルテグラビルとして1,200mg（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。

## 【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。
  - 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ため、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。
  - 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。
  - 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。
  - 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。
- ラルテグラビルを含む抗 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。

## 2. 相互作用

ラルテグラビルは、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 によるグルクロン酸抱合によって代謝される。【薬物動態】の項参照

## 【併用注意】（併用に注意すること）

| 薬剤名等                                      | 臨床症状・措置方法  | 機序・危険因子  |
|---|--|--|
| リファンピシン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン | これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤の UGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。<br>【薬物動態】の項参照 |

|  |   |  |
|--|---|--|
| マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤<br><br>炭酸カルシウム含有制酸剤 | 本剤投与後12時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。<br>【薬物動態】の項参照 |
|--|---|--|

### 3. 副作用

#### 600mg 錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）

治療経験がない HIV 感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタピン（FTC）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）の併用下で、ラルテグラビル1,200mg（600mg 錠×2）1日1回投与群（531例）とラルテグラビル400mg 1日2回投与群（266例）を比較した。ラルテグラビル1,200mg（600mg 錠×2）1日1回投与群で2%以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。本試験において、いずれの投与群でも患者の2%以上に報告された中等度又は重度の副作用はなかった。

#### (1) 重大な副作用

- 1) **皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）**（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。
- 2) **薬剤性過敏症症候群<sup>1)</sup>**（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。
- 3) **過敏症**（頻度不明）：過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。
- 4) **横紋筋融解症、ミオパチー**（いずれも頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。
- 5) **腎不全**（0.2%）：腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。
- 6) **肝炎**（頻度不明）：重篤な肝炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。
- 7) **胃炎**（頻度不明）：重篤な胃炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。
- 8) **陰部ヘルペス**（頻度不明）：重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。

は、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。

#### (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考慮すること。

| 種類／頻度        | 2%以上        | 2%未満                             | 頻度不明 <sup>注)</sup>   |
|--------------|-------------|----------------------------------|--|
| 血液及びリンパ系障害   |             | 貧血                               | 血小板減少症、好中球減少症、リンパ節痛、リンパ節症  |
| 心臓障害         |             | 動悸                               | 心室性期外収縮、洞性徐脈   |
| 耳及び迷路障害      |             |                                  | 回転性めまい、耳鳴  |
| 胃腸障害         | 下痢、悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部膨満、腹部不快感、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内乾燥 | 便秘、舌炎、おくび、びらん性十二指腸炎、腹部圧痛、唾液欠乏、歯肉炎                                  |
| 肝胆道系障害       |             |                                  | 脂肪肝  |
| 全身障害及び投与局所様態 |             | 疲労、無力症、発熱、熱感                     | 悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、顎下腫瘍、疼痛  |
| 感染症及び寄生虫症    |             |                                  | 単純ヘルペス、帯状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染                              |
| 代謝及び栄養障害     |             | 食欲減退、食欲亢進                        | 糖尿病、過食、多飲症、体脂肪の再分布／蓄積（後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症） |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |             | 関節痛、筋痛                           | 背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛                    |
| 神経系障害        | 頭痛、浮動性めまい   | 錯感覚、傾眠、記憶障害                      | ニューロパシー、緊張性頭痛、振戦、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛、小脳性運動失調                |
| 精神障害         |             | 不眠症、異常な夢、不安、睡眠障害                 | うつ病、パニック発作、錯乱状態、気分変化、自殺企図  |
| 腎及び尿路障害      |             |                                  | 腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞   |
| 生殖系及び乳房障害    |             | 勃起不全                             | 女性化乳房  |

|            |  |                                 |                    |
|------------|--|---------------------------------|--------------------|
| 皮膚及び皮下組織障害 |  | 発疹、多汗症、ざ瘡、脱毛症、そう痒症              | 紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、蕁麻疹   |
| 臨床検査       |  | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇 | 総ビリルビン上昇           |
| その他        |  |                                 | 視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加 |

注) 自発報告又は400mg錠の臨床試験でのみ認められた副作用については頻度不明とした。

#### 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) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている<sup>2)</sup>。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。〕
- (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<sup>3)</sup>。ラルテグラビル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していない。

#### 7. 過量投与

過量投与によるデータは限られている。ラルテグラビル 1,800mg (600mg錠×3) 1日1回の28日反復投与及びラルテグラビル800mg 1日2回の10日反復投与の高用量について、成人において検討したが、毒性は認められなかった。また、2,400mg の偶発的投与が成人に認められたが、毒性は認められなかった<sup>4)</sup>。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。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。

#### 8. その他の注意

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（雄）、300（雌雄）又は600（雌）mg/kg/日を投与した長期（2年間）がん原性試験を実施したところ、300及び600mg/kg/日投与群で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。

### 【薬物動態】

#### 〈外国人における成績〉

##### 1. 吸収

###### (1) 単回投与<sup>5)</sup>

健康成人にラルテグラビル1,200mg (600mg錠×2) を空腹時単回投与したところ、AUC<sub>0-∞</sub> (平均値) は50.1μM・hr、C<sub>max</sub> (平均値) は15.7μM、C<sub>24hr</sub> (平均値) は41.6nM、T<sub>max</sub> (中央値) は1.50時間、終末相での見かけの消失半減期 (平均値) は8.95時間であった。

###### (2) 反復投与

HIV 感染患者にラルテグラビル1,200mg (600mg錠×2)

を1日1回反復投与したところ、定常状態での AUC<sub>0-24hr</sub> (平均値) は53.7μM・hr、C<sub>24hr</sub> (平均値) は75.6nM、T<sub>max</sub> (中央値) は1.50時間であった<sup>6)</sup>。健康成人にラルテグラビル1,200mg (600mg錠×2) を1日1回反復投与したところ、投与開始から2日で概して定常状態に到達し、蓄積は認められない、又はほとんどみられなかった<sup>7)</sup>。

##### (3) 食事の影響

本剤は食事の有無にかかわらず投与できる。HIV 感染患者を対象とした主要な試験では、ラルテグラビルを食事と関係なく投与した。健康成人にラルテグラビル1,200mg (600mg錠×2) を単回投与した際、低脂肪食の摂取により AUC<sub>0-last</sub> (濃度測定が可能であった最終時点までの AUC) は42%、C<sub>max</sub> は52%、C<sub>24hr</sub> は16%低下した。また、高脂肪食の摂取により AUC<sub>0-last</sub> は1.9%増加し、C<sub>max</sub> は28%、C<sub>24hr</sub> は12%低下した<sup>7)</sup>。

##### 2. 分布

ラルテグラビルのヒト血漿蛋白との結合率は、2～10μM の濃度範囲で約83%であった。ラルテグラビルは、ラットにおいて胎盤を通過したが、脳内移行性は低かった。HIV-1感染患者にラルテグラビル400mg を1日2回投与した2つの試験で、ラルテグラビルは脳脊髄液中に検出された。各試験でのラルテグラビルの脳脊髄液中濃度 (中央値) はそれぞれ血漿中濃度の5.8% (範囲：1%～53.5%) (18例) 及び3% (範囲：1%～61%) (16例) に相当した<sup>8)、9)</sup>。これらは血漿中遊離体濃度の1/3～1/6倍の濃度であった。

##### 3. 代謝<sup>10)</sup>

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

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相では約1時間であった。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%がそれぞれ尿中及び糞中に排泄された<sup>10)</sup>。

##### 5. 腎機能障害者<sup>11)</sup>

薬物動態試験及び統合薬物動態解析において、健康被験者に対する重度腎機能障害者の AUC の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ0.85 (0.49, 1.49) 及び1.01 (0.66, 1.56) であった。腎機能障害に対し、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である。

##### 6. 肝機能障害者<sup>12)</sup>

薬物動態試験及び統合薬物動態解析において、健康被験者に対する中等度肝機能障害者の AUC の幾何平均比 (90%信頼区間) は、それぞれ0.86 (0.41, 1.77) 及び1.00 (0.62, 1.61) であった。軽度から中等度の肝機能障害者で、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

18歳未満の HIV 感染患者において、ラルテグラビル 600mg錠を投与した臨床試験は実施されておらず、600mg錠投与時の薬物動態データは得られていない。

##### 8. その他の要因

###### UGT1A1遺伝多型

\*28/\*28遺伝子型を持つ被験者30例と野生型の遺伝子型を持つ被験者27例との比較において、AUC の幾何平均比 (90%信頼区間) は1.41 (0.96, 2.09) であった<sup>13)</sup>。

##### 9. 薬物相互作用

###### (1) *In vitro*試験

1) *In vitro* において、ラルテグラビルは、UGT1A1の基質であるが、チトクローム P450 (CYP) の基質ではないことが示された。ラルテグラビルは CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3A を阻害せず (IC<sub>50</sub>>100μM)、CYP3A4を誘導

しなかった<sup>14)</sup>。

- 2) ラルテグラビルは UGT1A1、UGT2B7を阻害せず (IC<sub>50</sub> >50μM)、P-糖蛋白による輸送も阻害しなかった<sup>14)</sup>。

## (2) 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  
薬物相互作用の詳細を、表1に記載する。

表1 他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響

| 併用薬  | 併用薬の投与量                     | ラルテグラビルの投与量           | 併用時/非併用時<br>(90%信頼区間): 影響なし=1.00 |                                      |                                   |                                     |
|--|-----------------------------|-----------------------|----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
|  |                             |                       | 例数                               | C <sub>max</sub>                     | AUC                               | C <sub>min</sub>                    |
| エチニル<br>エストラ<br>ジオール<br>/ノルエ<br>ルゲスト<br>ロミン <sup>15)</sup> | 0.035mg/<br>0.215mg<br>1日1回 | 400mg<br>1日2回         | 19                               | エチニルエストラジオール<br>1.06<br>(0.98, 1.14) | 0.98<br>(0.93, 1.04)              | —<br>(—, —)                         |
|  |                             |                       | 19                               | ノルエルゲストロミン<br>1.29<br>(1.23, 1.37)   | 1.14<br>(1.08, 1.21)              | —<br>(—, —)                         |
| メサドン <sup>16)</sup>  | 40又は60mg<br>1日1回            | 400mg<br>1日2回         | 9                                | 1.00 <sup>†</sup><br>(0.94, 1.07)    | 1.00 <sup>†</sup><br>(0.93, 1.09) | —<br>(—, —)                         |
| TDF <sup>17)</sup>   | 300mg<br>1日1回               | 400mg<br>1日2回         | 9                                | 0.77<br>(0.69, 0.85)                 | 0.90<br>(0.82, 0.99)              | 0.87 <sup>‡</sup><br>(0.74, 1.02)   |
| ミダゾラム <sup>18)</sup>                                       | 2mg<br>単回投与                 | 400mg<br>1日2回         | 10                               | 1.03<br>(0.87, 1.22)                 | 0.92<br>(0.82, 1.03)              | —<br>(—, —)                         |
| ラミブジン <sup>19)</sup>                                       | 300mg<br>1日1回               | 100～<br>600mg<br>1日2回 | 22                               | 1.20 <sup>‡</sup><br>(0.98, 1.47)    | 1.40 <sup>‡</sup><br>(0.95, 2.07) | 1.11 <sup>‡4)</sup><br>(0.27, 4.61) |
| エトラピリン <sup>20)</sup>                                      | 200mg<br>1日2回               | 400mg<br>1日2回         | 19                               | 1.04<br>(0.97, 1.12)                 | 1.10<br>(1.03, 1.16)              | 1.17 <sup>‡</sup><br>(1.10, 1.26)   |

—: 該当データなし  
AUC: 併用薬が単回投与の場合は AUC<sub>0-∞</sub>、反復投与の場合は AUC<sub>0-τ</sub> (併用薬を1日1回投与した場合は τ=24hr、1日2回投与した場合は τ=12hr)、C<sub>min</sub>: 1日1回反復投与の場合は C<sub>24hr</sub>、1日2回反復投与の場合は C<sub>12hr</sub>  
† メサドンの用量を40mgに調整して算出した。  
‡ ラルテグラビル群/エファビレンツ群; ラミブジンはテノホビル (300mg 1日1回投与) + ラルテグラビル (100, 200, 400及び600mg 1日2回投与) [ラルテグラビル群] 又はテノホビル (300mg 1日1回投与) + エファビレンツ (600mg 1日1回投与) [エファビレンツ群] と併用した。  
§ C<sub>24hr</sub>  
‡ C<sub>12hr</sub>

- 2) ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響  
薬物相互作用の詳細を、表2に記載する。

表2 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    | 併用時/非併用時<br>(90%信頼区間): 影響なし=1.00 |                                   |                                   |                                   |
|------------------------------------|---|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
|                                    |   |                | 例数                               | C <sub>max</sub>                  | AUC                               | C <sub>min</sub>                  |
| 水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム <sup>21)</sup> | 1600mg/<br>1600mg<br>12h後単回投与 <sup>1)</sup> | 1200mg<br>1日1回 | 19                               | 0.86<br>(0.65, 1.15)              | 0.86<br>(0.73, 1.03)              | 0.42<br>(0.34, 0.52)              |
| 炭酸カルシウム <sup>22)</sup>             | 3000mg<br>単回投与                              | 1200mg<br>1日1回 | 19                               | 0.26<br>(0.21, 0.32)              | 0.28<br>(0.24, 0.32)              | 0.52<br>(0.45, 0.61)              |
|                                    | 3000mg<br>12h後単回投与 <sup>1)</sup>            | 1200mg<br>1日1回 | 19                               | 0.98<br>(0.81, 1.17)              | 0.90<br>(0.80, 1.03)              | 0.43<br>(0.36, 0.51)              |
| アタザナビル <sup>23)</sup>              | 400mg<br>1日1回                               | 1200mg<br>単回投与 | 14                               | 1.16<br>(1.01, 1.33)              | 1.67<br>(1.34, 2.10)              | 1.26<br>(1.08, 1.46)              |
| アタザナビル<br>リトナビル <sup>24)</sup>     | 300mg<br>1日1回<br>100mg<br>1日1回              | 400mg<br>1日2回  | 10                               | 1.24<br>(0.87, 1.77)              | 1.41<br>(1.12, 1.78)              | 1.77<br>(1.39, 2.25)              |
| エファビレンツ <sup>25)</sup>             | 600mg<br>1日1回                               | 1200mg<br>単回投与 | 21                               | 0.91<br>(0.70, 1.17)              | 0.86<br>(0.73, 1.01)              | 0.94<br>(0.76, 1.17)              |
| オメプラゾール <sup>26)</sup>             | 20mg<br>1日1回                                | 400mg<br>単回投与  | 14                               | 4.15<br>(2.82, 6.10)              | 3.12 <sup>†</sup><br>(2.13, 4.56) | 1.46<br>(1.10, 1.93)              |
| リファンピシン <sup>26)</sup>             | 600mg<br>1日1回                               | 400mg<br>単回投与  | 9                                | 0.62<br>(0.37, 1.04)              | 0.60<br>(0.39, 0.91)              | 0.39<br>(0.30, 0.51)              |
|                                    | 600mg<br>1日1回                               | 800mg<br>1日2回  | 14                               | 1.62 <sup>†</sup><br>(1.12, 2.33) | 1.27 <sup>‡</sup><br>(0.94, 1.71) | 0.47 <sup>‡</sup><br>(0.36, 0.61) |
| リトナビル <sup>25)</sup>               | 100mg<br>1日2回                               | 400mg<br>単回投与  | 10                               | 0.76<br>(0.55, 1.04)              | 0.84<br>(0.70, 1.01)              | 0.99<br>(0.70, 1.40)              |
| TDF <sup>17)</sup>                 | 300mg<br>1日1回                               | 400mg<br>1日2回  | 9                                | 1.64<br>(1.16, 2.32)              | 1.49<br>(1.15, 1.94)              | 1.03<br>(0.73, 1.45)              |
| tipranavir<br>リトナビル <sup>26)</sup> | 500mg<br>1日2回<br>200mg<br>1日2回              | 400mg<br>1日2回  | 15                               | 0.82<br>(0.46, 1.46)              | 0.76<br>(0.49, 1.19)              | 0.45 <sup>‡</sup><br>(0.31, 0.66) |

<sup>†</sup> 10例  
<sup>‡</sup> 14例  
<sup>§</sup> 400mg 1日2回投与時と比較  
<sup>1)</sup> ラルテグラビル投与後12時間に併用薬を投与

(注) 本剤の承認された用法・用量は1,200mg (600mg錠×2)

を1日1回である。

## 【臨床成績】

〈外国人における成績〉

抗 HIV 治療経験がない患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK<sup>27)</sup>)

HIV RNA 量 $\geq$ 1,000copies/mL の抗 HIV 治療経験がない患者797例を対象とし、ラルテグラビル1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与+FTC+TDF の安全性及び有効性を検討するために、ラルテグラビル400mg 1日2回投与+FTC+TDF を対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結果の概要を表3に示す。

表3 ONCEMRK 試験の結果

|   | 48週時                       |                          |                                   | 96週時                       |                          |                                   |
|---|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|   | ラルテグラビル<br>1,200mg<br>1日1回 | ラルテグラビル<br>400mg<br>1日2回 | 群間差 <sup>†</sup><br>(95%<br>信頼区間) | ラルテグラビル<br>1,200mg<br>1日1回 | ラルテグラビル<br>400mg<br>1日2回 | 群間差 <sup>†</sup><br>(95%<br>信頼区間) |
| HIV RNA 量 < 40copies/mL の患者の割合 <sup>‡</sup> | 88.9%<br>(472/531例)        | 88.3%<br>(235/266例)      | 0.5<br>(-4.2, 5.2) % <sup>§</sup> | 81.5%<br>(433/531例)        | 80.1%<br>(213/266例)      | 1.4 (-4.4, 7.3) %                 |
| ウイルス学的失敗例 <sup>§</sup>                      | 7.0%<br>(37/531例)          | 6.8%<br>(18/266例)        |                                   | 9.6%<br>(51/531例)          | 9.8%<br>(26/266例)        |                                   |

<sup>†</sup> スクリーニング時の HIV RNA 量 (HIV RNA 量 $\leq$ 100,000copies/mL 又は HIV RNA 量>100,000copies/mL) を層とした Mantel-Haenszel 法により算出。  
<sup>‡</sup> FDA の snapshot 法 (未完了例=失敗例)  
<sup>§</sup> ウイルス学的失敗は、ノンレスポナダー: 24週までに一度も HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成しなかった患者、又は再上昇: 最初に HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続して HIV RNA 量40 copies/mL 以上となった患者と定義する。  
<sup>||</sup> 有効率の投与群間差の95%信頼区間の下限が-10%を上回る場合には、ラルテグラビル400mg 1日2回投与に対するラルテグラビル1,200mg 1日1回投与の非劣性が示されたと結論付けられる。

## 【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的挿入又は組込みが阻害される。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トランスフェラーゼに対し、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 T 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 (IC<sub>95</sub>) は31±20nM であった (無処置感染細胞との比較)。また、マイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞に、5種のサブタイプ B 以外からの分離株や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 IC<sub>95</sub>値は、6～50nM であった。また、singlecycle infection assay において、ラルテグラビルは5種のサブタイプ B 以外及び5種の組換え型など23種の HIV 分離株の感染を5～12nM の IC<sub>50</sub>値で阻害した。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 (IC<sub>95</sub> = 6nM)。HIV-1 変異株 H9III B を感染させたヒト T 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（ジドブジン、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（エファビレンツ、ネビラピ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、アンブレナビル、ロビナビル、ネルフィナビル又はアタザナビル）又は融合阻害剤(enfuvirtide)とを併用したところ、相加的若しくは相乗的な抗 HIV 活性が認められた。

### 3. 薬剤耐性

*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、143番目のチロシン (Y) のシステイン (C)、ヒスチジン (H) 又はアルギニン (R) への置換、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。

単一の一次変異 (Q148H/K/R、あるいは N155H) 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)

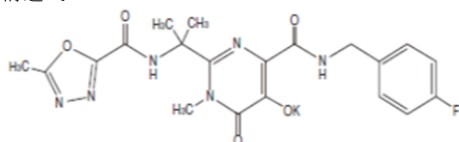
化学名：Monopotassium 4- [(4-fluorobenzyl) carbamoyl] - 1-methyl-2- [(1-methyl-1- { [(5-methyl-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl) carbonyl] amino} ethyl) -6-oxo-1, 6-dihydropyrimidin-5-olate

分子式：C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>5</sub>

分子量：482.51

性状：白色～帯灰白色の粉末。水にやや溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール又はアセトニトリルに極めて溶けにくく、2-プロパノールにほとんど溶けない。

構造式：



### 【包装】

アイセントレス®錠600mg：瓶60錠

### 【主要文献】

- 1) 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症症候群
- 2) 社内資料：胎盤通過に関する検討
- 3) 社内資料：乳汁移行に関する検討
- 4) 社内資料：ラルテグラビルの臨床用量を超える用量での検討
- 5) Krishna, R. et al.: Biopharm Drug Dispos., 37(9): 542-549, 2016
- 6) Krishna, R. et al.: J Pharm Pharmacol., 68(11): 1359-1365, 2016
- 7) Krishna, R. et al.: Clin Pharmacol Drug Dev., 7(2): 196-206, 2018
- 8) Croteau D, et al.: Antimicrob Agents Chemother., 54(12): 5156-5160, 2010
- 9) Yilmaz A, et al.: PLoS One., 4(9): e6877, 2009

- 10) Kassahun, K. et al.: Drug Metab Dispos., 35(9): 1657-1663, 2007
- 11) 社内資料：腎機能障害による薬物動態への影響に関する検討
- 12) 社内資料：肝機能障害による薬物動態への影響に関する検討
- 13) Wenning, L.A. et al.: Clin Pharmacol Ther., 85 (6): 623-627, 2009
- 14) 社内資料：代謝酵素及びトランスポーターに対する阻害及び誘導作用に関する検討
- 15) Anderson, MS. et al.: Br J Clin Pharmacol., 71(4): 616-620, 2011
- 16) Anderson, MS. et al.: J Clin Pharmacol., 50(12): 1461-1466, 2010
- 17) Wenning, L.A. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 52(9): 3253-3258, 2008
- 18) Iwamoto, M. et al.: J Clin Pharmacol., 48(2): 209-214, 2008
- 19) Markowitz, M. et al.: J Acquir Immune Defic Syndr., 46(2): 125-133, 2007
- 20) Anderson, MS. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 52(12): 4228-4232, 2008
- 21) Krishna, R. et al.: Biopharm Drug Dispos., 37(9): 533-541, 2016
- 22) Iwamoto, M. et al.: Clin Infect Dis. 47(1): 137-140, 2008
- 23) Iwamoto, M. et al.: Clin Infect Dis., 48(4): 489-492, 2009
- 24) Wenning, L.A. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 53(7): 2852-2856, 2009
- 25) Iwamoto, M. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 52(12): 4338-4343, 2008
- 26) Hanley, WD. et al.: Antimicrob Agents Chemother., 53(7): 2752-2755, 2009
- 27) 社内資料：海外臨床試験 (ONCEMRK)

### 【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

MSD 株式会社 MSD カスタマーサポートセンター

東京都千代田区九段北1-13-12

医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

製造販売元

**MSD 株式会社**

東京都千代田区九段北1-13-12

## 目次

|   | 頁  |
|---|----|
| 表一覧.....                                | 2  |
| 図一覧.....                                | 3  |
| 略号及び用語の定義.....                          | 4  |
| 1.8 添付文書（案） .....                       | 5  |
| 1.8.2 効能・効果（案） 及びその設定根拠.....            | 5  |
| 1.8.2.1 効能・効果（案） .....                  | 5  |
| 1.8.2.2 効能・効果（案） の設定根拠.....             | 5  |
| 1.8.2.3 効能・効果（案） に関連する使用上の注意 .....      | 6  |
| 1.8.2.4 効能・効果（案） に関連する使用上の注意の設定根拠 ..... | 6  |
| 1.8.3 用法・用量（案） 及びその設定根拠.....            | 8  |
| 1.8.3.1 用法・用量（案） .....                  | 8  |
| 1.8.3.2 用法・用量（案） の設定根拠.....             | 8  |
| 1.8.3.2.1 292試験の概要と有効性の結果 .....         | 9  |
| 1.8.3.2.2 292試験での曝露量と有効性に関する解析結果 .....  | 16 |
| 1.8.3.2.3 292試験での曝露量と安全性に関する解析結果 .....  | 17 |
| 1.8.4 使用上の注意（案） 及びその設定根拠.....           | 27 |



## 表一覧

|  | 頁  |
|--|----|
| 表 1.8.3.2-1 投与群別の有効性解析 48週時（292試験）（FAS） .....                                  | 10 |
| 表 1.8.3.2-2 投与群別の有効性解析 96週時（292試験）（FAS） .....                                  | 13 |
| 表 1.8.3.2-3 ウイルス学的失敗となった患者数 0-96週時（292試験） .....                                | 15 |
| 表 1.8.3.2-4 有害事象の要約（臨床症状） 0-48週時（292試験）（ASaT） .....                            | 19 |
| 表 1.8.3.2-5 ラルテグラビルの $C_{max}$ の四分位ごとの有害事象の要約（臨床症状） 0-48週時（292試験）（ASaT） .....  | 20 |
| 表 1.8.3.2-6 ラルテグラビルの AUC の四分位ごとの有害事象の要約（臨床症状） 0-48週時（292試験）（ASaT） .....        | 21 |
| 表 1.8.3.2-7 ラルテグラビルの $C_{max}$ の四分位ごとの有害事象の要約（臨床検査値） 0-48週時（292試験）（ASaT） ..... | 22 |
| 表 1.8.3.2-8 ラルテグラビルの AUC の四分位ごとの有害事象の要約（臨床検査値） 0-48週時（292試験）（ASaT） .....       | 23 |
| 表 1.8.3.2-9 有害事象の要約（臨床症状） 0-96週時（292試験）（ASaT） .....                            | 25 |
| 表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠.....   | 27 |

## 図一覧

|   | 頁  |
|---|----|
| 図 1.8.3.2-1 HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移（95%信頼区間）<br>スナップショット法（NC=F 法） 48週時（292試験）（FAS） .....            | 11 |
| 図 1.8.3.2-2 HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移（95%信頼区間）<br>スナップショット法（NC=F 法） 96週時（292試験）（FAS） .....            | 14 |
| 図 1.8.3.2-3 PK パラメータ四分位別のウイルス学的抑制を達成した患者の割合 ラルテ<br>グラビル1,200 mg 1日1回経口投与及びラルテグラビル400 mg 1日2回経口投<br>与（292試験） ..... | 17 |

## 略号及び用語の定義

| 略号                     | 正式名称（英語）   | 正式名称（日本語）                        |
|------------------------|--|----------------------------------|
| AIDS                   | Acquired immune deficiency syndrome  | 後天性免疫不全症候群                       |
| ALT                    | Alanine aminotransferase   | アラニンアミノトランスフェラーゼ                 |
| ASaT                   | All subjects as treated  | 治験薬を1回以上投与されたすべての患者              |
| AST                    | Aspartate aminotransferase   | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ              |
| AUC                    | Area under plasma concentration-time curve                                       | 血漿中濃度－時間曲線下面積                    |
| AUC <sub>0-24 hr</sub> | Area under plasma concentration-time curve (0 to 24 hours)                       | 投与後0時間から24時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積     |
| AUC <sub>0-last</sub>  | Area under plasma concentration-time curve (0 to the last measurable time point) | 投与後0時間から最終測定可能時点までの血漿中濃度－時間曲線下面積 |
| C <sub>24 hr</sub>     | Plasma concentration at 24 hr postdose   | 投与後24時間の血漿中濃度                    |
| CK                     | Creatine kinase  | クレアチンキナーゼ                        |
| C <sub>max</sub>       | Maximum plasma concentration   | 最高血漿中濃度                          |
| C <sub>trough</sub>    | Trough plasma concentration  | 血漿中トラフ濃度                         |
| CV                     | Coefficient of variation   | 変動係数                             |
| FAS                    | Full analysis set  | 最大の解析対象集団                        |
| FTC                    | Emtricitabine  | エムトリシタビン                         |
| HIV                    | Human immunodeficiency virus   | ヒト免疫不全ウイルス                       |
| PK                     | Pharmacokinetic(s)   | 薬物動態                             |
| RNA                    | Ribonucleic acid   | リボ核酸                             |
| TDF                    | Tenofovir disoproxil fumarate  | テノホビルジソプロキシルフマル酸塩                |
| UGT1A1                 | Uridine diphosphate glucuronosyltransferase isoform 1A1                          | ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素1A1            |

## 1.8 添付文書（案）

### 1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

#### 1.8.2.1 効能・効果（案）

|         |
|---------|
| HIV 感染症 |
|---------|

#### 1.8.2.2 効能・効果（案）の設定根拠

ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）は、2007年10月に米国で承認された世界初の HIV インテグラーゼ阻害剤であり、その後世界各国で承認・市販され、HIV 感染症治療に広く用いられてきた。本邦ではアイセントレス<sup>®</sup>錠400mg（400 mg 錠）として、「HIV 感染症」の効能・効果、及び「通常、成人には400 mg を1日2回経口投与する」の用法・用量で2008年6月に承認され、同年7月に販売が開始されている。ラルテグラビルは、抗 HIV 治療経験がない患者及び抗 HIV 治療経験がある患者での豊富な治療実績を有し、有効性及び安全性に関する広範で良好なエビデンスが蓄積されていることから、国内外の HIV 感染症治療ガイドラインにおいて第1選択とされる投与レジメンに含まれるキードラッグの1つとして推奨されている[資料5.4: 1] [資料5.4: 2] [資料5.4: 3] [資料5.4: 4] [資料5.4: 5]。

一方、HIV 感染患者は長期間にわたり抗 HIV 薬を服用する必要がある、その服薬負担を軽減するには投与回数はできるだけ少ない方が良くと考えられることから、ラルテグラビルの有効性及び安全性の特性を維持しながら服薬回数を減らすことを目的として、その1日1回投与レジメンの開発を行った。

ラルテグラビル1日1回投与の用量として当初800 mg を選択し、ラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与を検討したが、有効性においてラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対する非劣性を示せなかったため（071試験）[2.5.1.1.5 項]、ラルテグラビル1日1回投与の用量として1,200 mg を検討することとした。臨床薬理試験成績から、ラルテグラビル1,200 mg を1日1回経口投与する際に、新たに開発されたラルテグラビルの600 mg 錠（×2錠）は、既承認の400 mg 錠（×3錠）より、バイオアベイラビリティが高く、食事の影響をより受けにくいことが示された（290試験）[2.7.1.3 項]。さらに、ラルテグラビルの薬物動態と薬力学の関係を表すウイルス力学モデル解析を行った結果、ラルテグラビル1,200mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与と同様の有効性を有する確率が高いと予測された[2.5.1.1.5 項]。これらのことからラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回を用いて、抗 HIV 治療経験がない成人 HIV 感染患者を対象に、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対し、有効性における非劣性を検討する海外第Ⅲ相試験（292試験）を行った。

292試験で、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与は、有効性の主要評価項目（48週時に HIV RNA 量40 copies/mL 未満の患者の割合）において、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であり、高い有効性を示すことが確認された[1.8.3.2.1 項]。

以上の試験成績に基づき、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回の効能・効果をラルテグラビル400 mg 1日2回と同じく「HIV 感染症」と設定した。

## 1.8.2.3 効能・効果（案）に関連する使用上の注意

《効能・効果に関連する使用上の注意》

- (1) 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 HIV 感染患者に使用すること。
- (2) 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。

## 1.8.2.4 効能・効果（案）に関連する使用上の注意の設定根拠

- (1) 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 HIV 感染患者に使用すること。

効能・効果（案）の設定根拠となった292試験は、抗 HIV 治療経験がない HIV 感染患者を対象として実施した。本試験において、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与の有効性は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された。

また、後述する292試験でのラルテグラビルの曝露量と有効性に関する解析結果[1.8.3.2.2 項]から、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与及びラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与によりウイルス学的抑制が得られた（HIV RNA 量40 copies/mL未満）。患者の割合は、いずれの C<sub>trough</sub> の四分位でも同様に高かった[図 1.8.3.2-3]。この結果は、292試験のいずれの投与群においてもすべての C<sub>trough</sub> の四分位で有効性が最大反応を示す曝露量範囲に到達していることを示唆しており、初回申請時の有効性に関する曝露－応答関係の評価において、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与時の曝露量が最大反応を示す範囲に到達していることが示されたことと一貫していた[2.5.4.2.4 項]。

一方で、感受性を有する3種以上の抗 HIV 薬を併用し、それらの曝露量が有効性を示すために十分であれば、良好な抗 HIV 治療効果が得られると考えられることから、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 HIV 感染患者では、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与をラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与に変更しても、同様の治療効果が得られると考えられた。

以上に基づき、ラルテグラビルの1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回の治療対象患者を、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 HIV 感染患者とした。

- (2) 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。

HIV 感染症の治療では3種以上の抗 HIV 薬を併用するが、具体的な薬剤選択に際しては、副作用、食事との関連、錠剤数、薬剤の大きさなどを考慮して、患者に最も適したものを選ぶ必要がある。また、HIV は高頻度で変異を起こすため、薬剤耐性ウイルスが出現する危険性が高く、抗 HIV 薬の標的酵素（逆転写酵素、プロテアーゼ、インテグラーゼ）に対

する作用機序が同じ薬剤（核酸系逆転写酵素阻害剤間、非核酸系逆転写酵素阻害剤間、プロテアーゼ阻害剤間、インテグラーゼ阻害剤間）では、交叉耐性を示すことが多い。さらに近年では、抗 HIV 治療経験がない患者の10%程度に薬剤耐性変異が認められている。したがって、薬剤耐性ウイルスを出現させることなく、良好な治療効果を得るには、感受性を有する3種以上の抗 HIV 薬を併用し、有効性を示すために十分な曝露量とすることが必要である。そのため、治療開始前に薬剤耐性検査を行い、その検査結果と患者の治療歴を考慮して適切な治療薬を選択することが重要である[資料5.4: 2]。以上に基づき、「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」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定した。

### 1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

#### 1.8.3.1 用法・用量（案）

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。

#### 1.8.3.2 用法・用量（案）の設定根拠

[1.8.2.2 項]に記載したように、当初ラルテグラビル1日1回投与の用量として800 mg を選択し、ラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与とラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与の安全性及び有効性を、エムトリシタビン（FTC）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）併用下で比較した第Ⅲ相試験（071試験）を実施した。071試験において、48週時に HIV RNA 量50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与（83.2%）よりもラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与（88.9%）の方が高く、ラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与の有効性が、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることを示せなかった[2.7.2.1.3.1 項]。これらの用法・用量のデータを統合した四分位解析及び Receiver Operating Characteristic 解析を実施した結果、ラルテグラビルの  $C_{trough}$  が 45 nM 未満の患者で治療失敗となるリスクがわずかに高まると予測された。071試験ではラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与時の  $C_{trough}$  の25パーセンタイル値が43.28 nM であった[2.7.2.1.3.4 項]。

さらに、ラルテグラビルの有効性に対する曝露の影響を説明するために構築したウイルス力学モデルでの解析の結果、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与は、ラルテグラビル800 mg（400 mg 錠×2）1日1回経口投与に比べラルテグラビルの  $C_{trough}$  が増大して、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与と同様の有効性を示し、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対し非劣性を示す可能性が高いと予測された[2.7.2.1.3.1 項]。

以上から、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与の用法・用量を選択して、292試験を実施し、その結果[1.8.3.2.1 項]に基づき、通常、成人にはラルテグラビルとして1,200mg（本剤を2錠）を1日1回経口投与することとした。

ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響は、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与と同程度あるいはそれ以下であり、臨床的に意味のある影響を与えなかった[2.7.1.3.2 項]。このことから、ラルテグラビル600 mg 錠はラルテグラビル400 mg 錠と同様に食事の有無にかかわらず投与できるとした。また、292試験では、ラルテグラビルを食事の有無にかかわらず投与したが、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与での良好な安全性及び有効性が示された [2.7.1.3.1 項]。

### 1.8.3.2.1 292試験の概要と有効性の結果

#### 概要

292試験は、抗 HIV 治療経験がない HIV RNA 量1,000 copies/mL 以上の外国人 HIV 感染患者を対象に、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与とラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与の、FTC 及び TDF 併用下での安全性及び有効性を評価する、多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検試験である。無作為化にあたっては、スクリーニング時の HIV RNA 量（100,000 copies/mL 以下又は100,000 copies/mL 超）、B 型及び／又は C 型肝炎ウイルスの重複感染の有無によって層別割付けを実施した。患者の背景因子は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群とラルテグラビル400 mg 1日2回投与群との間で類似していた[2.5.4.2.1 項]、[2.5.4.2.2 項]。

#### 有効性の結果（48週時：主要評価時点）

合計で802例の患者が2：1の割合で無作為割り付けされ、533例がラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）を1日1回経口投与され、269例がラルテグラビル400 mg を1日2回経口投与された。

主要評価項目である、48週時に HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群では88.9%（472/531例）であったのに対し、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で88.3%（235/266例）であった。その結果、投与群間差は0.510%（95%信頼区間：-4.204, 5.223）となり、95%信頼区間の下限が-10%を上回ったことから、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与の有効性は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された[表 1.8.3.2-1]、[2.5.1.1.5 項]、[2.5.4.2.4 項]。

ベースライン時の患者背景（血漿中 HIV RNA 量、CD4リンパ球数、年齢、性別、地域、人種、民族、肝炎ウイルスの重複感染状況、プロトンポンプ阻害剤又は H2ブロッカーの併用及び HIV サブタイプ）にかかわらず、両投与群の有効性は変わらなかった[2.5.4.2.4.5 項]。



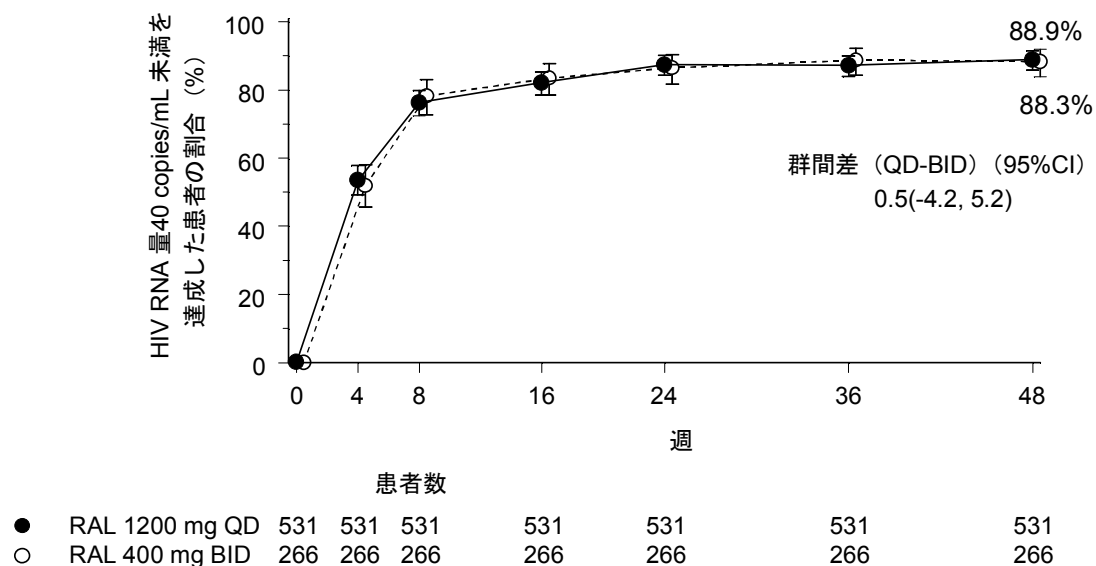
表 1.8.3.2-1 投与群別の有効性解析

48 週時（292 試験）（FAS）

| パラメータ  | 欠測値の<br>取り扱い方法 <sup>†</sup> | 投与群別の有効性の要約                         |                                   | 群間差（1日1回－1日2回） <sup>‡</sup> |                 | 結論 <sup>§</sup> |
|--|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
|  |                             | ラルテグラビル<br>1,200 mg 1日1回<br>n/N (%) | ラルテグラビル<br>400 mg 1日2回<br>n/N (%) | 推定値                         | 95%信頼区間         |                 |
| 主要評価項目   |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| HIV RNA 量40 copies/mL 未満の患者の割合   | Snapshot<br>(NC=F)          | 472/531 (88.9)                      | 235/266 (88.3)                    | 0.510                       | (-4.204, 5.223) | 非劣性             |
| 補助評価項目   |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| HIV RNA 量40 copies/mL 未満の患者の割合   | OF                          | 472/501 (94.2)                      | 235/251 (93.6)                    | 0.553                       | (-3.103, 4.209) |                 |
| HIV RNA 量50 copies/mL 未満の患者の割合   | Snapshot<br>(NC=F)          | 477/531 (89.8)                      | 240/266 (90.2)                    | -0.415                      | (-4.858, 4.027) |                 |
| HIV RNA 量50 copies/mL 未満の患者の割合   | OF                          | 477/501 (95.2)                      | 240/251 (95.6)                    | -0.432                      | (-3.633, 2.769) |                 |
| HIV RNA 量200 copies/mL 未満の患者の割合  | Snapshot<br>(NC=F)          | 484/531 (91.1)                      | 243/266 (91.4)                    | -0.212                      | (-4.428, 4.005) |                 |
| HIV RNA 量200 copies/mL 未満の患者の割合  | OF                          | 484/501 (96.6)                      | 243/251 (96.8)                    | -0.221                      | (-3.018, 2.576) |                 |
|  |                             | 平均（95%信頼区間）                         | 平均（95%信頼区間）                       | 平均の差                        | 95%信頼区間         |                 |
| 副次評価項目   |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| CD4リンパ球数のベースラインからの<br>変化量（cells/mm <sup>3</sup> ）  | OF                          | 232.0 (214.6, 249.4)                | 234.1 (212.8, 255.3)              | -2.1                        | (-30.9, 26.7)   |                 |
| <sup>†</sup> NC=F：FDA スナップショット法（未完了例＝失敗例）、OF：Observed Failure 法（効果不十分による中止例＝失敗例）<br><sup>‡</sup> 各層（スクリーニング時の HIV RNA 量100,000 copies/mL 以下又は HIV RNA 量100,000 copies/mL 超）の投与群ごとの例数の調和平均によって重み付けした Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を算出した。CD4リンパ球数の平均変化量の差の95%信頼区間は t 分布に基づいて求めた。<br><sup>§</sup> 有効率の投与群間差の95%信頼区間の下限が-10%を上回る場合には、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群に対するラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の非劣性が示されたと結論付けられる。<br>注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回又はラルテグラビル400 mg 1日2回を FTC 及び TDF と併用した。<br>N = 各投与群の患者数 |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |

データソース：[2.5.4.2.4.1 項]

HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移を[図 1.8.3.2-1]に示した。ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群及びラルテグラビル400 mg 1日2回投与群のいずれの投与群でも、4週時で50%以上、8週時で75%以上の患者が HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した。



データソース：[2.5.4.2.4.2 項]

図 1.8.3.2-1 HIV RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移（95%信頼区間）  
スナップショット法（NC=F 法）48 週時（292 試験）（FAS）

有効性の結果（96週時：最終評価時点）

96週時に HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群では81.5%（433/531例）であったのに対し、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群では80.1%（213/266例）であった。その結果、投与群間差は1.449%（95%信頼区間：-4.410, 7.308）となり、95%信頼区間の下限が-10%を上回ったことから、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与の有効性は、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与に対して非劣性であることが示された[表 1.8.3.2-2]、[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.1 項]。

ベースライン時の患者背景（血漿中 HIV RNA 量、CD4リンパ球数、年齢、性別、地域、人種、民族、肝炎ウイルスの重複感染状況、プロトンポンプ阻害剤又は H2ブロッカーの併用及び HIV サブタイプ）にかかわらず、両投与群の有効性は変わらなかった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.5 項]

表 1.8.3.2-2 投与群別の有効性解析

96 週時（292 試験）（FAS）

| パラメータ   | 欠測値の<br>取り扱い方法 <sup>†</sup> | 投与群別の有効性の要約                         |                                   | 群間差（1日1回－1日2回） <sup>‡</sup> |                 | 結論 <sup>§</sup> |
|---|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------|
|   |                             | ラルテグラビル<br>1,200 mg 1日1回<br>n/N (%) | ラルテグラビル<br>400 mg 1日2回<br>n/N (%) | 推定値                         | 95%信頼区間         |                 |
| 副次評価項目  |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| HIV RNA 量40 copies/mL 未満の患者の割合                    | Snapshot<br>(NC=F)          | 433/531 (81.5)                      | 213/266 (80.1)                    | 1.449                       | (-4.410, 7.308) | 非劣性             |
| 補助評価項目  |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| HIV RNA 量40 copies/mL 未満の患者の割合                    | OF                          | 433/482 (89.8)                      | 213/235 (90.6)                    | -0.883                      | (-5.514, 3.748) |                 |
| HIV RNA 量50 copies/mL 未満の患者の割合                    | Snapshot<br>(NC=F)          | 439/531 (82.7)                      | 215/266 (80.8)                    | 1.833                       | (-3.929, 7.594) |                 |
| HIV RNA 量50 copies/mL 未満の患者の割合                    | OF                          | 439/482 (91.1)                      | 215/235 (91.5)                    | -0.479                      | (-4.917, 3.959) |                 |
| HIV RNA 量200 copies/mL 未満の患者の割合                   | Snapshot<br>(NC=F)          | 453/531 (85.3)                      | 220/266 (82.7)                    | 2.598                       | (-2.898, 8.093) |                 |
| HIV RNA 量200 copies/mL 未満の患者の割合                   | OF                          | 453/482 (94.0)                      | 220/235 (93.6)                    | 0.314                       | (-3.531, 4.159) |                 |
|   |                             | 平均（95%信頼区間）                         | 平均（95%信頼区間）                       | 平均の差                        | 95%信頼区間         |                 |
| 副次評価項目  |                             |                                     |                                   |                             |                 |                 |
| CD4リンパ球数のベースラインからの<br>変化量（cells/mm <sup>3</sup> ） | OF                          | 261.6 (242.9, 280.3)                | 262.2 (236.4, 288.0)              | -0.6                        | (-32.8, 31.6)   |                 |

<sup>†</sup> NC=F：FDA スナップショット法（未完了例＝失敗例）、OF：Observed Failure 法（効果不十分による中止例＝失敗例）  
<sup>‡</sup> 各層（スクリーニング時の HIV RNA 量100,000 copies/mL 以下又は HIV RNA 量100,000 copies/mL 超）の投与群ごとの例数の調和平均によって重み付けした Mantel-Haenszel 法により、有効率の投与群間差の95%信頼区間を算出した。CD4リンパ球数の平均変化量の差の95%信頼区間は t 分布に基づいて求めた。  
<sup>§</sup> 有効率の投与群間差の95%信頼区間の下限が-10%を上回る場合には、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群に対するラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の非劣性が示されたと結論付けられる。  
ベースライン後の解析には、治験薬の最初の投与から最終投与の14日後までに収集されたデータのみを含む。  
注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回又はラルテグラビル400 mg 1日2回を FTC 及び TDF と併用した。  
n = 各サブカテゴリーの患者数  
N = 各投与群の患者数

データソース：[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.1 項]

HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移を[図 1.8.3.2-2]に示した。ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群及びラルテグラビル400 mg 1日2回投与群のいずれの投与群でも、4週時で50%以上、8週時で75%以上の患者が HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成し、48週時での有効性は96週時まで持続していた。

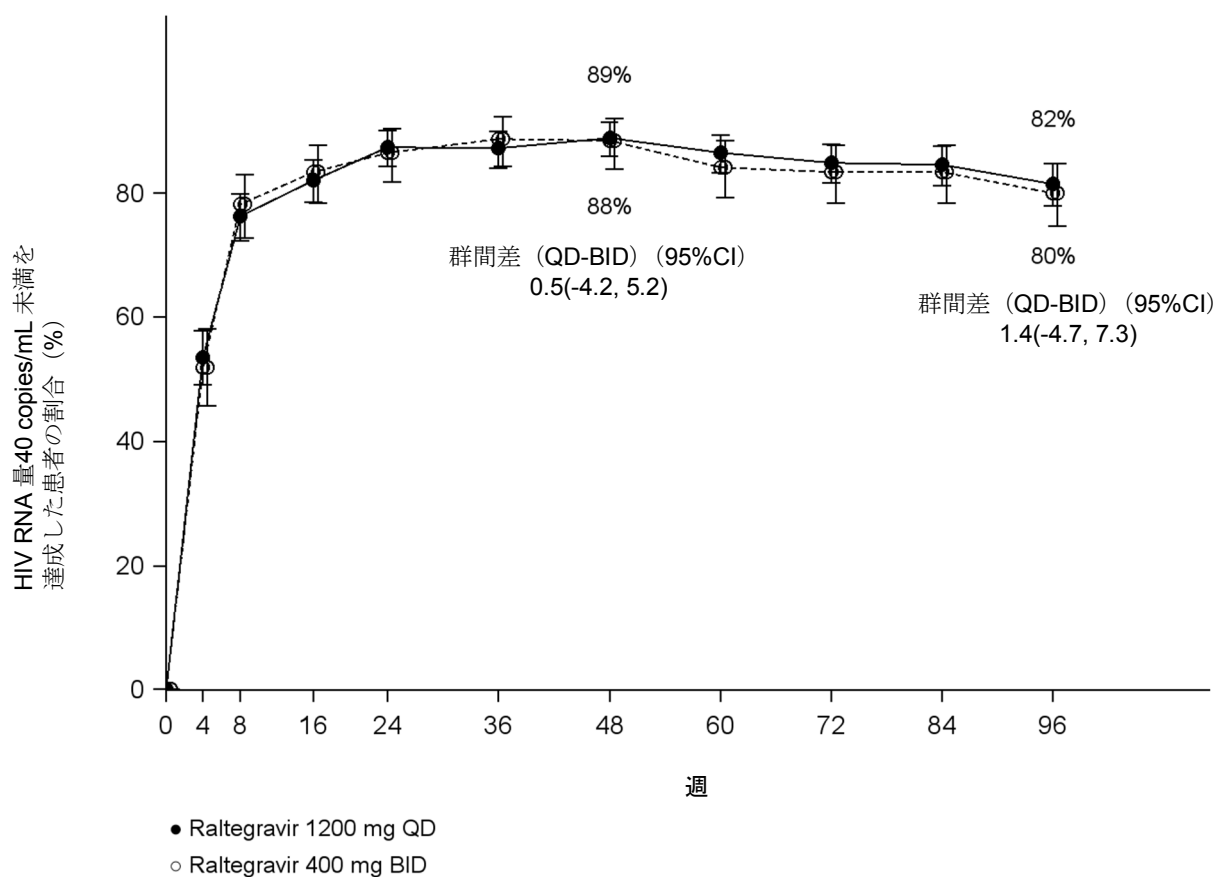


図 1.8.3.2-2 HIV RNA 量 40 copies/mL 未満を達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間)  
スナップショット法 (NC=F 法) 96 週時 (292 試験) (FAS)

データソース: [資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.2 項]

96週までの治療失敗例は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で51/531例（9.6%）、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で26/266例（9.8%）の計77例であった[表 1.8.3.2-3]。

表 1.8.3.2-3 ウイルス学的失敗となった患者数

0-96 週時（292 試験）

|  | ラルテグラビル<br>1,200 mg 1日1回<br>N=(531)<br>n (%) | ラルテグラビル<br>400 mg 1日2回<br>N=(266)<br>n (%) |
|--|--|--|
| ウイルス学的失敗（確証） <sup>†</sup> 24週まで<br>ノンレスポonder<br>再上昇 | 18 (3.4)<br>12 (2.3)                         | 9 (3.4)<br>7 (2.6)                         |
| ウイルス学的失敗（確証） <sup>†</sup> 48週まで<br>ノンレスポonder<br>再上昇 | 18 (3.4)<br>19 (3.6)                         | 9 (3.4)<br>9 (3.4)                         |
| ウイルス学的失敗（確証） <sup>†</sup> 96週まで<br>ノンレスポonder<br>再上昇 | 18 (3.4)<br>33 (6.2)                         | 9 (3.4)<br>17 (6.4)                        |

<sup>†</sup> ウイルス学的失敗は、1) ノンレスポonder：24週までに一度も HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成しなかった患者、又は2) 再上昇：最初に HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した後、1週間以上間隔を空けて2回連続して測定した HIV RNA 量40 copies/mL 以上となった患者と定義する。  
ベースライン後の解析には、治験薬の最初の投与から最終投与の14日後までに収集されたデータのみを含む。  
注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回又はラルテグラビル 400 mg 1日2回を FTC 及び TDF と併用した。  
N = 各投与群の患者数

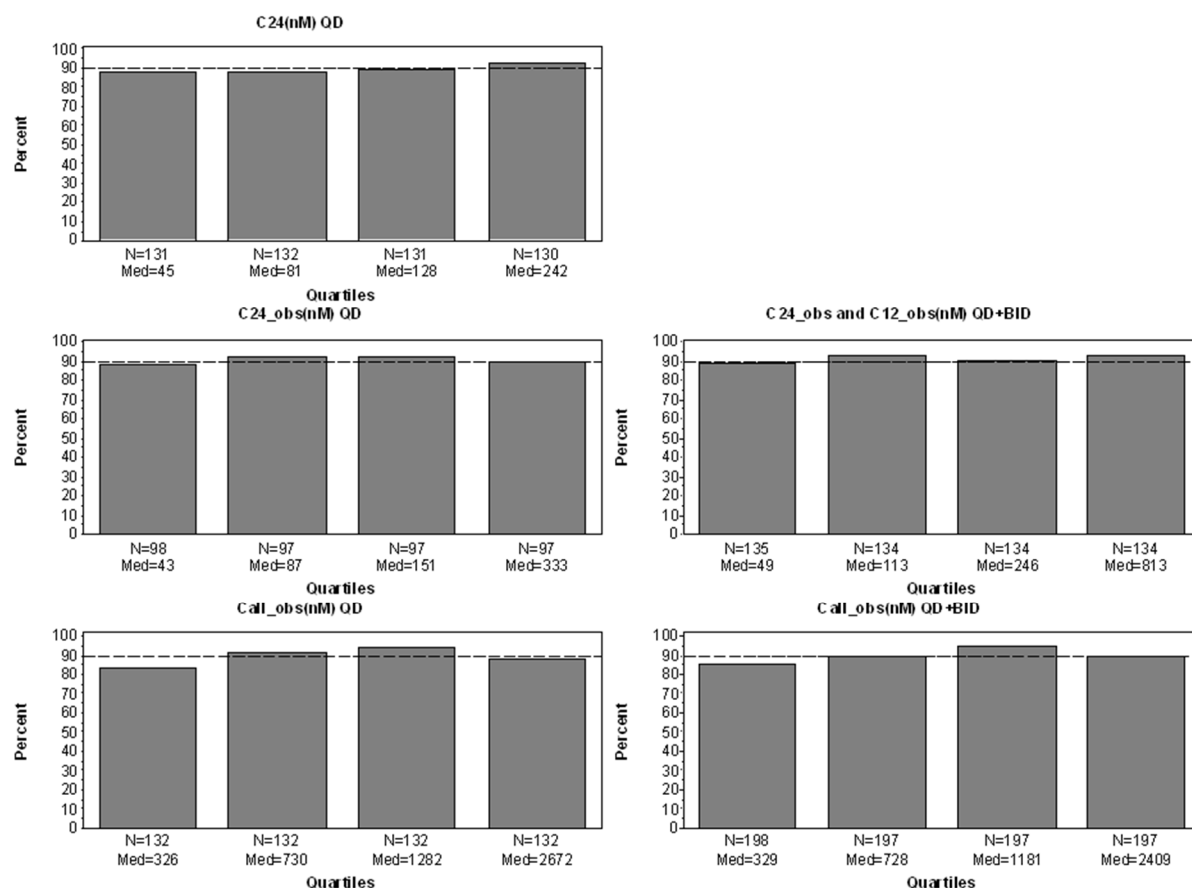
データソース：[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.6.1 項]

治療失敗例（ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群51例、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群26例）のうち、薬剤耐性検査の実施基準（薬剤耐性検査の閾値に基づき、HIV RNA 量500 copies/mL 以上と定義）に該当したのは、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の17例とラルテグラビル400 mg 1日2回投与群の8例であった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.6.2 項]。薬剤耐性検査が実施された患者のうち、薬剤耐性が認められたのは、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群では6/17例（ラルテグラビルと FTC に耐性：4例、FTC のみに耐性：2例）、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群では3/8例（ラルテグラビル、FTC 及び TDF に耐性：1例、ラルテグラビルと FTC に耐性：1例、FTC 及び TDF に耐性：1例）であった。96週時のラルテグラビルに対する耐性発現率は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で0.8%（4/531例）、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で0.8%（2/266例）であった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.6.2 項]。

292試験において薬剤耐性発現はまれであり、本試験の薬剤耐性発現割合はラルテグラビルの他の試験でみられた薬剤耐性発現割合の範囲の下限と同程度であった。また、薬剤耐性発現パターンは、抗 HIV 治療経験がない患者及び抗 HIV 治療経験がある患者を対象として海外で実施されたラルテグラビル1日2回経口投与の第Ⅲ相臨床試験で報告されたものと類似していた[資料1.13.4.1.3.1の2.5.4.4.6.2 項]。

#### 1.8.3.2.2 292試験での曝露量と有効性に関する解析結果

ラルテグラビルの曝露量と有効性の関係性を評価するために、四分位解析を行った。その結果、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与によりウイルス学的抑制が得られた患者の割合は、ラルテグラビルの  $C_{trough}$  値が最も低い四分位を含むすべての  $C_{trough}$  の四分位で高く、いずれも同程度であった。また、ラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与との統合データに基づく四分位解析においても同様の結果が示された。これらのことから、292試験では、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与及びラルテグラビル400 mg 1日2回経口投与のいずれの投与群においても、すべての  $C_{trough}$  の四分位で有効性が最大反応を示す曝露量範囲に到達していることが示唆された[図 1.8.3.2-3]。



点線 = HIV RNA 量40 copies/mL 未満を達成した割合が90%

Med = 中央値 (nM)

C<sub>all\_obs</sub> = 観測されたすべての血漿中濃度の幾何平均

C<sub>24\_obs</sub> and C<sub>12\_obs</sub> = ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群での投与後22時間から26時間後の血漿中濃度又はラルテグラビル400 mg 1日2回投与群での投与後11時間から13時間後の血漿中濃度の幾何平均

C<sub>24</sub> = ポピュレーション PK モデルから予測された、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の投与24時間後の定常状態での血漿中濃度

データソース：[2.7.2.1.3.2 項]

図 1.8.3.2-3 PK パラメータ四分位別のウイルス学的抑制を達成した患者の割合  
ラルテグラビル 1,200 mg 1日1回経口投与及びラルテグラビル 400 mg 1日2回経口投与  
(292 試験)

### 1.8.3.2.3 292試験での曝露量と安全性に関する解析結果

#### 48週時までの結果

ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の安全性（有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象等の発現率）は、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群と同様に良好であり[表 1.8.3.2-4]、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与の確立された安全性プロファイルと一致していた[2.5.5.6.2 項]。

死亡に至った有害事象は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で2/531例（0.4%、結核及び



免疫芽球性リンパ腫)、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で1/266例 (0.4%、AIDS) であった。いずれも副作用とは判定されなかった[2.5.5.2.1.1.1 項]。

重篤な副作用は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で1/531例 (0.2%)、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で2/266例 (0.8%) であった。ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群における重篤な副作用は頭痛であり、FTC と TDF の配合剤 (TRUVADA<sup>®</sup>) に関連し、ラルテグラビルとの関連性はないと判定された。ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群における重篤な副作用は、HIV RNA 量の一過性の増加 (薬効欠如)、過量投与 (プラセボを余分に2錠投与) に関連すると判定された嘔吐であった。重篤な副作用による中止例はなかった[2.5.5.2.1.1.1 項]。

ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群とラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で多く発現した有害事象 (いずれかの投与群で発現率10%以上) は、頭痛 [71/531例 (13.4%)、29/266例 (10.9%) ]、悪心 [60/531例 (11.3%)、26/266例 (9.8%) ] 及び下痢 [58/531例 (10.9%)、30/266例 (11.3%) ] であり、いずれの投与群でも個々の有害事象の発現率は同程度であった[2.5.5.2.1.1 項]、[Table 2.7.4:5]。

さらに、ラルテグラビルの曝露量 ( $AUC_{0-24\text{ hr}}$  及び  $C_{\text{max}}$ ) の四分位別の安全性解析では、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回投与の安全性プロファイルは、曝露量が最も高い四分位 ( $AUC_{0-24\text{ hr}}$  : 69~365  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、 $C_{\text{max}}$  : 20.5~48  $\mu\text{M}$ ) とそれ以外の四分位 ( $AUC_{0-24\text{ hr}}$  : 16.5~69  $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 、 $C_{\text{max}}$  : 1.8~20.5  $\mu\text{M}$ ) の患者間で顕著な違いは認められず、曝露量増加に関連した傾向もみられなかった。したがって、ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回投与時の最も高い曝露量においても、安全性のリスクが上昇する可能性がないことが確認された[2.7.2.1.3.3 項]、[表 1.8.3.2-5]、[表 1.8.3.2-6]、[表 1.8.3.2-7]、[表 1.8.3.2-8]。

表 1.8.3.2-4 有害事象の要約（臨床症状）

0-48 週時（292 試験）（ASaT）

|  | ラルテグラビル 1,200 mg<br>1日1回 |        | ラルテグラビル 400 mg<br>1日2回 |        | 計   |        |
|--|--------------------------|--------|------------------------|--------|-----|--------|
|  | n                        | (%)    | n                      | (%)    | n   | (%)    |
| 患者数  | 531                      |        | 266                    |        | 797 |        |
| 有害事象あり   | 439                      | (82.7) | 231                    | (86.8) | 670 | (84.1) |
| 有害事象なし   | 92                       | (17.3) | 35                     | (13.2) | 127 | (15.9) |
| 副作用 <sup>†</sup>   | 130                      | (24.5) | 68                     | (25.6) | 198 | (24.8) |
| 重篤な有害事象  | 31                       | (5.8)  | 25                     | (9.4)  | 56  | (7.0)  |
| 重篤な副作用   | 1                        | (0.2)  | 2                      | (0.8)  | 3   | (0.4)  |
| 死亡   | 2                        | (0.4)  | 1                      | (0.4)  | 3   | (0.4)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象   | 4                        | (0.8)  | 6                      | (2.3)  | 10  | (1.3)  |
| 投与中止に至った副作用  | 0                        | (0.0)  | 2                      | (0.8)  | 2   | (0.3)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象  | 3                        | (0.6)  | 2                      | (0.8)  | 5   | (0.6)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用   | 0                        | (0.0)  | 0                      | (0.0)  | 0   | (0.0)  |
| <sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象                             |                          |        |                        |        |     |        |
| <sup>‡</sup> 治験薬の中止  |                          |        |                        |        |     |        |
| 注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回又はラルテグラビル400 mg 1日2回を FTC 及び TDF と併用した。 |                          |        |                        |        |     |        |

データソース：[2.7.4 項]、[Table 2.7.4.3]

表 1.8.3.2-5 ラルテグラビルの  $C_{\max}$  の四分位ごとの有害事象の要約（臨床症状）

0-48 週時（292 試験）（ASaT）

|  | ラルテグラビル1,200 mg 1日1回 |        |            |        |            |        |            |        |
|--|----------------------|--------|------------|--------|------------|--------|------------|--------|
|  | Cmax 第1四分位           |        | Cmax 第2四分位 |        | Cmax 第3四分位 |        | Cmax 第4四分位 |        |
|  | n                    | (%)    | n          | (%)    | n          | (%)    | n          | (%)    |
| 患者数  | 134                  |        | 128        |        | 132        |        | 130        |        |
| 有害事象あり   | 103                  | (76.9) | 106        | (82.8) | 111        | (84.1) | 112        | (86.2) |
| 有害事象なし   | 31                   | (23.1) | 22         | (17.2) | 21         | (15.9) | 18         | (13.8) |
| 副作用 <sup>†</sup>   | 30                   | (22.4) | 34         | (26.6) | 34         | (25.8) | 28         | (21.5) |
| 重篤な有害事象  | 6                    | (4.5)  | 5          | (3.9)  | 4          | (3.0)  | 14         | (10.8) |
| 重篤な副作用   | 0                    | (0.0)  | 1          | (0.8)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  |
| 死亡   | 1                    | (0.7)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象   | 1                    | (0.7)  | 0          | (0.0)  | 1          | (0.8)  | 0          | (0.0)  |
| 投与中止に至った副作用  | 0                    | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象  | 1                    | (0.7)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用   | 0                    | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  | 0          | (0.0)  |
| <sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象<br><sup>‡</sup> 治験薬の中止<br>$C_{\max}$ 四分位：Q1= 13,100 (nM), 中央値= 16,850 (nM), Q3= 20,500 (nM).<br>$C_{\max}$ =定常状態の $C_{\max}$ (nM)<br>注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回を FTC 及び TDF と併用した。 |                      |        |            |        |            |        |            |        |

データソース：[2.7.4 項]、[Table2.7.4:65]

表 1.8.3.2-6 ラルテグラビルの AUC の四分位ごとの有害事象の要約（臨床症状）

0-48 週時（292 試験）（ASaT）

|  | ラルテグラビル1,200 mg 1日1回 |        |           |        |           |        |           |        |
|--|----------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|  | AUC 第1四分位            |        | AUC 第2四分位 |        | AUC 第3四分位 |        | AUC 第4四分位 |        |
|  | n                    | (%)    | n         | (%)    | n         | (%)    | n         | (%)    |
| 患者数  | 131                  |        | 133       |        | 130       |        | 130       |        |
| 有害事象あり   | 104                  | (79.4) | 109       | (82.0) | 109       | (83.8) | 110       | (84.6) |
| 有害事象なし   | 27                   | (20.6) | 24        | (18.0) | 21        | (16.2) | 20        | (15.4) |
| 副作用 <sup>†</sup>   | 27                   | (20.6) | 37        | (27.8) | 34        | (26.2) | 28        | (21.5) |
| 重篤な有害事象  | 6                    | (4.6)  | 4         | (3.0)  | 8         | (6.2)  | 11        | (8.5)  |
| 重篤な副作用   | 0                    | (0.0)  | 1         | (0.8)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 死亡   | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 1         | (0.8)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象   | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 2         | (1.5)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った副作用  | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象  | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 1         | (0.8)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用   | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| <sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象<br><sup>‡</sup> 治験薬の中止<br>AUC 四分位：Q1= 42,250 (nM・hr), 中央値= 54,600 (nM・hr), Q3= 69,000 (nM・hr).<br>AUC= 定常状態の AUC <sub>0-24 hr</sub> (nM・hr)<br>注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回を FTC 及び TDF と併用した。 |                      |        |           |        |           |        |           |        |

データソース：[2.7.4 項]、[Table 2.7.4:66]

表 1.8.3.2-7 ラルテグラビルの  $C_{\max}$  の四分位ごとの有害事象の要約（臨床検査値）

0-48 週時（292 試験）（ASaT）

|   | ラルテグラビル1,200 mg 1日1回 |        |                  |        |                  |        |                  |        |
|---|----------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|------------------|--------|
|   | $C_{\max}$ 第1四分位     |        | $C_{\max}$ 第2四分位 |        | $C_{\max}$ 第3四分位 |        | $C_{\max}$ 第4四分位 |        |
|   | n                    | (%)    | n                | (%)    | n                | (%)    | n                | (%)    |
| 患者数   | 134                  |        | 128              |        | 132              |        | 130              |        |
| 有害事象あり  | 9                    | (6.7)  | 11               | (8.6)  | 10               | (7.6)  | 7                | (5.4)  |
| 有害事象なし  | 125                  | (93.3) | 117              | (91.4) | 122              | (92.4) | 123              | (94.6) |
| 副作用 <sup>†</sup>  | 3                    | (2.2)  | 2                | (1.6)  | 3                | (2.3)  | 0                | (0.0)  |
| 重篤な有害事象   | 1                    | (0.7)  | 0                | (0.0)  | 1                | (0.8)  | 0                | (0.0)  |
| 重篤な副作用  | 0                    | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  |
| 死亡  | 0                    | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象  | 1                    | (0.7)  | 0                | (0.0)  | 1                | (0.8)  | 0                | (0.0)  |
| 投与中止に至った副作用   | 1                    | (0.7)  | 0                | (0.0)  | 1                | (0.8)  | 0                | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象   | 0                    | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用  | 0                    | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  | 0                | (0.0)  |
| <sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象<br><sup>‡</sup> 治験薬の中止<br>$C_{\max}$ 四分位：Q1= 13,100 (nM), 中央値= 16,850 (nM), Q3= 20,500 (nM).<br>$C_{\max}$ = 定常状態の $C_{\max}$ (nM)<br>注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回を FTC 及び TDF と併用した。 |                      |        |                  |        |                  |        |                  |        |

データソース：[2.7.4 項]、[Table2.7.4:67]

表 1.8.3.2-8 ラルテグラビルの AUC の四分位ごとの有害事象の要約（臨床検査値）

0-48 週時（292 試験）（ASaT）

|                            | ラルテグラビル1,200 mg 1日1回 |        |           |        |           |        |           |        |
|----------------------------|----------------------|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|--------|
|                            | AUC 第1四分位            |        | AUC 第2四分位 |        | AUC 第3四分位 |        | AUC 第4四分位 |        |
|                            | n                    | (%)    | n         | (%)    | n         | (%)    | n         | (%)    |
| 患者数                        | 131                  |        | 133       |        | 130       |        | 130       |        |
| 有害事象あり                     | 9                    | (6.9)  | 17        | (12.8) | 4         | (3.1)  | 7         | (5.4)  |
| 有害事象なし                     | 122                  | (93.1) | 116       | (87.2) | 126       | (96.9) | 123       | (94.6) |
| 副作用 <sup>†</sup>           | 3                    | (2.3)  | 3         | (2.3)  | 2         | (1.5)  | 0         | (0.0)  |
| 重篤な有害事象                    | 1                    | (0.8)  | 1         | (0.8)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 重篤な副作用                     | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 死亡                         | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象 | 0                    | (0.0)  | 2         | (1.5)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った副作用                | 0                    | (0.0)  | 2         | (1.5)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象            | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用             | 0                    | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  | 0         | (0.0)  |

<sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象  
<sup>‡</sup> 治験薬の中止  
AUC 四分位: Q1= 42,250 (nM・hr), 中央値= 54,600 (nM・hr), Q3= 69,000 (nM・hr).  
AUC= 定常状態の AUC<sub>0-24 hr</sub> (nM・hr)  
注: ラルテグラビル1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回を FTC 及び TDF と併用した。

データソース: [2.7.4 項]、[Table2.7.4:68]

### 96週時までの結果

ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群の安全性（有害事象、副作用、重篤な有害事象、重篤な副作用、死亡、投与中止に至った有害事象等の発現率）は、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群と同様に良好であり[表 1.8.3.2-9]、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与の確立された安全性プロファイルと一致していた[資料1.13.4.1.3.1の2.5.5.6 項]。

死亡に至った有害事象は、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で2/531例 [0.4%、結核性髄膜炎（48週時までの報告では「結核」であったが、その後、治験担当医師による再評価の結果、事象名が変更となった。）及び免疫芽球性リンパ腫]、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で1/266例（0.4%、AIDS）であり、いずれも48週時までに発現し、副作用とは判定されなかった。48週時から96週時までに新たな死亡例はなかった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.5.2.1.1 項]。

重篤な副作用は、まれであり、ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群で1/531例（0.2%、頭痛）、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で2/266例（0.8%、嘔吐及び薬効欠如）であった。重篤な副作用による中止例はなかった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.5.2.1.1 項]。

ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群とラルテグラビル400 mg 1日2回投与群で多く発現した有害事象（いずれかの投与群で発現率10%以上）は、頭痛（ラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与群：16.0%、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与群：13.9%）、悪心（13.6%、12.8%）、下痢（13.4%、12.8%）、上気道感染（12.6%、10.2%）及び鼻咽頭炎（12.2%、9.8%）であり、いずれの投与群でも個々の有害事象の発現率は同程度であった[資料1.13.4.1.3.1の2.5.5.2.1 項]、[Table 2.7.4:5]。

これらのことから、試験の最終評価時点である96週時までのラルテグラビル1,200 mg 1日1回投与の安全性プロファイルは、48週時までの安全性プロファイルと類似しており、新たな懸念はないことが示された。

表 1.8.3.2-9 有害事象の要約（臨床症状）

0-96 週時（292 試験）（ASaT）

|  | ラルテグラビル 1,200 mg<br>1日1回 |        | ラルテグラビル 400 mg<br>1日2回 |        | 計   |        |
|--|--------------------------|--------|------------------------|--------|-----|--------|
|  | n                        | (%)    | n                      | (%)    | n   | (%)    |
| 患者数  | 531                      |        | 266                    |        | 797 |        |
| 有害事象あり   | 479                      | (90.2) | 248                    | (93.2) | 727 | (91.2) |
| 有害事象なし   | 52                       | (9.8)  | 18                     | (6.8)  | 70  | (8.8)  |
| 副作用 <sup>†</sup>   | 138                      | (26.0) | 71                     | (26.7) | 209 | (26.2) |
| 重篤な有害事象  | 49                       | (9.2)  | 42                     | (15.8) | 91  | (11.4) |
| 重篤な副作用   | 1                        | (0.2)  | 2                      | (0.8)  | 3   | (0.4)  |
| 死亡   | 2                        | (0.4)  | 1                      | (0.4)  | 3   | (0.4)  |
| 投与中止 <sup>‡</sup> に至った有害事象   | 5                        | (0.9)  | 6                      | (2.3)  | 11  | (1.4)  |
| 投与中止に至った副作用  | 0                        | (0.0)  | 2                      | (0.8)  | 2   | (0.3)  |
| 投与中止に至った重篤な有害事象  | 4                        | (0.8)  | 2                      | (0.8)  | 6   | (0.8)  |
| 投与中止に至った重篤な副作用   | 0                        | (0.0)  | 0                      | (0.0)  | 0   | (0.0)  |
| <sup>†</sup> 治験責任医師等により治験薬との因果関係ありと判断された有害事象<br><sup>‡</sup> 治験薬の中止<br>治験薬の最初の投与から最終投与の14日後までに発現又は悪化した有害事象のみを含む。<br>注：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回又はラルテグラビル400 mg 1日2回を FTC 及び TDF と併用した。 |                          |        |                        |        |     |        |

データソース：[資料1.13.4.1.3.3の2.7.4 項]、[資料1.13.4.1.3.3の Table2.7.4:3]



以上より、ラルテグラビルの600 mg 錠の用法・用量は、「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」とした。

ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響は、ラルテグラビル400 mg 1日2回投与時の食事の影響と同程度あるいはそれ以下であり、臨床的に意味のある変化ではなかった[2.7.1.2.1.1 項]。このことから、ラルテグラビルの600 mg 錠は食事の有無にかかわらず投与できるとした。また、292試験では、ラルテグラビルを食事の有無にかかわらず投与したが、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回経口投与での良好な安全性及び有効性が示された[2.7.1.3.2 項]。

## 1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を[表 1.8.4-1]に示す。

表 1.8.4-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

| 使用上の注意（案）   | 設定根拠   |
|---|--|
| <b>【禁忌（次の患者には投与しないこと）】</b><br>本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者  | 本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者に本剤を投与した場合、過敏症を起こす可能性があるため、禁忌とした。   |
| <b>【使用上の注意】</b><br><b>1. 重要な基本的注意</b><br>(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。<br>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ため、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。<br>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。<br>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。<br>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。 | (1) 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意喚起事項として記載した。<br>1) 抗 HIV 療法は HIV 感染症に対する根治療法ではなく、血中 HIV RNA 量の減少や CD4 リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後 HIV 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連疾患を発症する場合があることから設定した。<br>2) ラルテグラビル1,200 mg1日1回の長期投与時の有効性及び安全性の十分なデータがないため設定した。<br>3) 抗 HIV 療法により血中 HIV RNA 量が検出限界以下となっても、HIV は体内に残存しており、性的接触又は血液汚染等により他者に感染する危険性があるため設定した。<br>4) 抗 HIV 療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現等の治療失敗リスクが増加するため設定した。 |
| (2) ラルテグラビルを含む抗 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。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現するとの報告があるので、これらの症状を評価し、必要時には適切な治療を考慮すること。  | (2) 抗 HIV 薬の多剤併用療法を開始後、血中 HIV RNA 量の低下及び CD4 リンパ球数の増加に伴い免疫機能が回復し、日和見感染の症状が再燃又は新たに出現する免疫再構築症候群が発現することがあり、ラルテグラビル400 mg 錠の臨床試験で2件、国内市販後で13件（重篤6件、非重篤7件）の報告があることから設定した。また、免疫機能の回復により、免疫再構築症候群だけでなく、自己免疫疾患も発現する可能性が考えられることから設定した。  |

| <div>2. 相互作用</div> <div>ラルテグラビルは、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ (UGT) 1A1によるグルクロン酸抱合によって代謝される。〔【薬物動態】の項参照〕</div> <div>〔併用注意〕（併用に注意すること）</div> <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>リファンピシン<br/>カルバマゼピン<br/>フェノバルビタール<br/>フェニトイン</td><td>これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤のUGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。〔【薬物動態】の項参照〕</td></tr><tr><td>マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤<br/><br/>炭酸カルシウム含有制酸剤</td><td>本剤投与後12時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕</td></tr></table> | 薬剤名等  | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子 | リファンピシン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン | これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤のUGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。〔【薬物動態】の項参照〕 | マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤<br><br>炭酸カルシウム含有制酸剤 | 本剤投与後12時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕 | <div>ラルテグラビルの臨床試験結果に基づき、注意すべき併用薬について設定した。</div> <div>リファンピシン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、フェニトイン：ラルテグラビルは主に UGT1A1によるグルクロン酸抱合によって代謝される。ラルテグラビル600 mg 錠を用いた検討は実施していないが、ラルテグラビル400 mg 錠を用いた臨床薬物相互作用試験（009試験）の結果、UGT1A1の誘導作用を有するリファンピシンとの併用により、臨床的に意味のあるラルテグラビルの血漿中濃度の低下が認められた。本結果より、ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回投与時でも、UGT1A1の誘導剤であるリファンピシンと併用した際に、臨床的に意味のあるラルテグラビルの血漿中濃度の低下が起こると予測される。また、UGTの誘導剤であるカルバマゼピン、フェノバルビタール、フェノバルビタールとの併用においても臨床的に意味のあるラルテグラビルの血漿中濃度の低下が起こるおそれがある。よって、これら薬剤との併用によりラルテグラビルの有効性が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定し、注意喚起した。</div> <div>マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤、炭酸カルシウム含有制酸剤：ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）の単回経口投与時にこれら薬剤を併用した際、臨床的に意味のあるラルテグラビルの血漿中濃度の低下が認められた（824試験）。ラルテグラビルはこれら2価の金属イオンを含む薬剤とキレートを形成し吸収抑制を起こすと予測される。ラルテグラビルの有効性が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定し、注意喚起した。</div> |
|--|---|---|---------|---|--|---|--|---|--|--|
| 薬剤名等   | 臨床症状・措置方法   | 機序・危険因子   |         |   |  |   |  |   |  |  |
| リファンピシン<br>カルバマゼピン<br>フェノバルビタール<br>フェニトイン  | これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。  | これらの薬剤のUGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。〔【薬物動態】の項参照〕 |         |   |  |   |  |   |  |  |
| マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤<br><br>炭酸カルシウム含有制酸剤   | 本剤投与後12時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。 | これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。〔【薬物動態】の項参照〕  |         |   |  |   |  |   |  |  |
| <div>3. 副作用</div> <div>600 mg 錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）</div> <div>治療経験がない HIV 感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタビン（FTC）及びビ</div>   | <div>ラルテグラビル1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回投与の有効性、安全性を検討した ONCEMRK 試験結果（292</div>                |   |         |   |  |   |  |   |  |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>ノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）の併用下で、ラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回投与群（531例）とラルテグラビル400 mg 1日2回投与群（266例）を比較した。ラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）1日1回投与群で2%以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。本試験において、いずれの投与群でも患者の2%以上に報告された中等度又は重度の副作用はなかった。</p>   | <p>試験）を記載した。</p>  |
| <p><b>(1) 重大な副作用</b></p> <p>1) <b>皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）</b>（頻度不明）：皮膚粘膜眼症候群があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>2) <b>薬剤性過敏症症候群</b>（頻度不明）：初期症状として発疹、発熱がみられ、さらに肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。なお、ヒトヘルペスウイルス6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。</p> <p>3) <b>過敏症</b>（頻度不明）：過敏症があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>4) <b>横紋筋融解症、ミオパチー</b>（いずれも頻度不明）：筋肉痛、脱力感、CK（CPK）上昇、血中及び尿中ミオグロビン上昇を特徴とする横紋筋融解症があらわれ、急性腎障害等の重篤な腎障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、このような症状があらわれた場合には直ちに投与を中止すること。また、ミオパチーがあらわれることがあるので、筋力低下、筋痛や著明な CK（CPK）の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。</p> <p>5) <b>腎不全（0.2%）</b>：腎不全があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>6) <b>肝炎</b>（頻度不明）：重篤な肝炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>7) <b>胃炎</b>（頻度不明）：重篤な胃炎があらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> <p>8) <b>陰部ヘルペス</b>（頻度不明）：重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがあるので、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を考慮すること。</p> | <p>既存の400 mg 錠の添付文書を参考に、特に注意が必要な副作用を重大な副作用とした。発現頻度は ONCEMRK 試験結果（292試験）を基に記載した。</p> |
| <p><b>(2) その他の副作用</b></p> <p>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考慮すること。</p>   | <p>その他の副作用は ONCEMRK 試験（292試験）の600 mg 錠投与時の結果</p>                                    |

## 1.8 添付文書（案）

| 種類／頻度        | 2%以上        | 2%未満                             | 頻度不明 <sup>注)</sup>   | に基づき、5例以上発現した副作用を記載した。また、5例未満の副作用のうち、400 mg 錠の臨床試験でも認められた副作用は「2%未満」の欄に記載した。なお、自発報告、400 mg 錠の臨床試験でのみ認められた副作用については「頻度不明」欄に記載した。 |
|--------------|-------------|----------------------------------|--|---|
| 血液及びリンパ系障害   |             | 貧血                               | 血小板減少症、好中球減少症、リンパ節痛、リンパ節症  |   |
| 心臓障害         |             | 動悸                               | 心室性期外収縮、洞性徐脈   |   |
| 耳及び迷路障害      |             |                                  | 回転性めまい、耳鳴  |   |
| 胃腸障害         | 下痢、悪心、嘔吐、腹痛 | 腹部膨満、腹部不快感、消化不良、鼓腸、胃食道逆流性疾患、口内乾燥 | 便秘、舌炎、おくび、びらん性十二指腸炎、腹部圧痛、唾液欠乏、歯肉炎                                  |   |
| 肝胆道系障害       |             |                                  | 脂肪肝  |   |
| 全身障害及び投与局所様態 |             | 疲労、無力症、発熱、熱感                     | 悪寒、顔面浮腫、末梢性浮腫、顎下腫瘍、疼痛  |   |
| 感染症及び寄生虫症    |             |                                  | 単純ヘルペス、带状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染                              |   |
| 代謝及び栄養障害     |             | 食欲減退、食欲亢進                        | 糖尿病、過食、多飲症、体脂肪の再分布／蓄積（後天性リポジストロフィー、脂肪組織萎縮症、脂肪肥大症、顔のやせ、中心性肥満、異脂肪血症） |   |
| 筋骨格系及び結合組織障害 |             | 関節痛、筋痛                           | 背部痛、筋骨格痛、筋萎縮症、骨粗鬆症、関節炎、頸部痛、多発性関節炎、側腹部痛、骨減少症、四肢痛                    |   |
| 神経系障害        | 頭痛、浮動性めまい   | 錯感覚、傾眠、記憶障害                      | ニューロパシー、緊張性頭痛、振戦、認知障害、注意力障害、感覚鈍麻、睡眠の質低下、片頭痛、小脳性運動失調                |   |
| 精神障害         |             | 不眠症、異常な夢、不安、睡眠障害                 | うつ病、パニック発作、錯乱状態、気分変化、自殺企図  |   |

## 1.8 添付文書（案）

|  |  |                                 |                      |   |
|--|--|---------------------------------|----------------------|---|
| 腎及び尿路障害  |  |                                 | 腎炎、間質性腎炎、腎結石症、頻尿、腎嚢胞 |   |
| 生殖系及び乳房障害  |  | 勃起不全                            | 女性化乳房                |   |
| 皮膚及び皮下組織障害   |  | 発疹、多汗症、ざ瘡、脱毛症、そう痒症              | 紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、蕁麻疹     |   |
| 臨床検査   |  | AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、CK(CPK)上昇 | 総ビリルビン上昇             |   |
| その他  |  |                                 | 視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加   |   |
| 注) 自発報告又は400 mg 錠の臨床試験でのみ認められた副作用については頻度不明とした。   |  |                                 |                      |   |
| <b>4. 高齢者への投与</b><br>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。   |  |                                 |                      | 高齢者における本剤の使用経験が少ないことから設定した。また、一般に高齢者では生理機能が低下しており、合併症や他の薬剤を併用している場合が多く副作用を発現しやすいことから設定した。   |
| <b>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</b><br>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。〕<br>(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。ラルテグラビル 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 母児感染の可能性はある。〕 |  |                                 |                      | (1) 妊婦を対象にした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。<br>(2) ヒトを対象としたラルテグラビルの乳汁中への移行試験は実施していないが、動物実験（ラット）ではラルテグラビルの乳汁中への移行が確認されている。また、乳汁を介して HIV 母子感染の可能性はある。以上のことを踏まえ設定した。 |
| <b>6. 小児等への投与</b><br>小児等における安全性及び有効性は確立していない。  |  |                                 |                      | 小児等に対する安全性及び有効性は確立していないため設定した。  |
| <b>7. 過量投与</b><br>過量投与によるデータは限られている。ラルテグラビル 1,800 mg（600 mg 錠×3）1日1回の28日反復投与及びラルテグラビル 800 mg 1日2回の10日反復投与の高用量について、成人において検討したが、毒性は認められなかった。また、2,400 mg の偶発的投与が成人に認められたが、毒性は認め   |  |                                 |                      | 海外で実施された臨床試験において、1日に1,200 mg を超えて投与した高用量投与に関連する情報を記載した。また、過量投与時の一般的な処置方法を記載した。  |



|   |   |
|---|---|
| <p>られなかった。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。血液透析によるラルテグラビル除去の程度は不明である。</p>  |   |
| <p><b>8. その他の注意</b><br/>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（雄）、300（雌雄）又は600（雌）mg/kg／日を投与した長期（2年間）がん原性試験を実施したところ、300及び600 mg/kg／日投与群で鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。</p> | <p>ラットのがん原性試験において、鼻／鼻咽頭の腫瘍（扁平上皮癌）が認められたため、本項に記載して注意喚起することとした。</p> |

## CTD 第1部

### 1.9 一般的名称に係る文書

MSD 株式会社



## 目次

|                         | 頁 |
|-------------------------|---|
| 1.9 一般的名称に係る文書 .....    | 2 |
| 1.9.1 一般的名称 (JAN) ..... | 2 |
| 1.9.2 国際一般名 (INN) ..... | 2 |

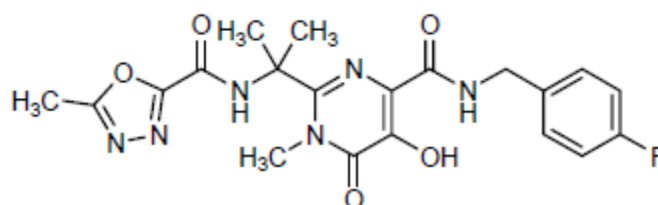
## 1.9 一般的名称に係る文書

### 1.9.1 一般的名称（JAN）

日本における医薬品一般的名称（JAN）及び化学構造式は、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。

【JAN】： （日本名） ラルテグラビルカリウム  
（英 名） Raltegravir Potassium

【化学構造式】



### 1.9.2 国際一般名（INN）

INN は、raltegravir として List 59 (WHO Drug Information, 2008, Vol. 22, No. 1, P. 63) に収載された。

## CTD 第1部

### 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

MSD 株式会社

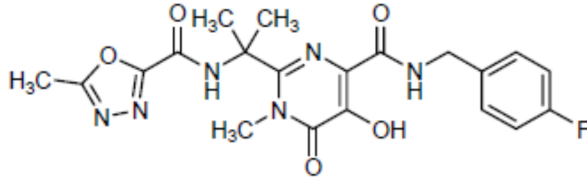
## 目次

|                              | 頁 |
|------------------------------|---|
| 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ ..... | 2 |

## 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

(現行)

|   |   |      |                |                            |                  |   |
|---|---|------|----------------|----------------------------|------------------|---|
| 化学名・別名  | N-[(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 感染症   |      |                |                            |                  |   |
| 用 法 ・ 用 量   | 通常、成人にはラルテグラビルとして400mg 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  | 劇薬 処方せん医薬品  |      |                |                            |                  |   |
| 市販名及び有効成分・分量  | 原体：ラルテグラビルカリウム<br>製剤：アイセントレス錠400 mg（1錠中にラルテグラビル400 mg を含有）  |      |                |                            |                  |   |
| 毒 性   | 急性 LD <sub>50</sub> (mg/kg)   |      | 経口             |                            |                  |   |
|   | マウス   | ♂♀   | ♂：2000、♀：>2000 |                            |                  |   |
|   | ラット   | ♀    | ♀：>2000        |                            |                  |   |
|   | イヌ  | ♀    | ♀：>1000        |                            |                  |   |
|   | 亜急性   | 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  |
|   | 動物種   |      |                |                            |                  |   |
|   | 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  | 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  |
|   | 動物種   |      |                |                            |                  |   |
|   | ラット   | 27 週 | 経口             | 30、120、90/600 <sup>†</sup> | 120              | 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 <sup>‡</sup> 、15、90  | 5/360            | 嘔吐  |
| <sup>†</sup> 投与9週までは90 mg/kg/day、それ以降は600 mg/kg/dayを投与      |   |      |                |                            |                  |   |
| <sup>‡</sup> 投与 14 週までは 5 mg/kg/day、それ以降は 360 mg/kg/day を投与 |   |      |                |                            |                  |   |

<sup>†</sup> 投与9週までは90 mg/kg/day、それ以降は600 mg/kg/dayを投与<sup>‡</sup> 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><br>下痢 44 (8.7)<br>注射部位の反応 44 (8.7)<br>悪心 32 (6.3)<br>頭痛 24 (4.7)<br>腹痛 14 (2.8)<br>疲労 14 (2.8)<br>*他剤併用試験において認められた副作用 | <u>主な臨床検査値異常の種類 頻度 (%)</u><br>ALT (GPT)上昇 16 (3.2)<br>AST (GOT)上昇 13 (2.6)<br>血中トリグリセリド上昇 13 (2.6)<br>血中クレアチニン上昇 7 (1.4)<br>**他剤併用試験において認められた臨床検査値異常 |
| 会社  | MSD 株式会社 製剤：輸入  |  |

(追加)

|              |  |
|--------------|--|
| 化学名・別名       |  |
| 構造式          |  |
| 効能・効果        |  |
| 用法・用量        | 通常、成人にはラルテグラビルとして1,200mg（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。   |
| 劇薬等の指定       |  |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体：ラルテグラビルカリウム<br>製剤：アイセントレス錠600 mg（1錠中にラルテグラビル600 mgを含有）  |
| 毒性           |  |
| 副作用          | 600mg錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）<br>治療経験がないHIV感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタビン（FTC）及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）の併用下で、ラルテグラビル1,200mg（600mg錠×2）1日1回投与群（531例）とラルテグラビル400mg 1日2回投与群（266例）を比較した。ラルテグラビル1,200mg（600mg錠×2）1日1回投与群で2%以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。本試験において、いずれの投与群でも患者の2%以上に報告された中等度又は重度の副作用はなかった。 |
| 会社名          |  |

CTD 第1部  
1.12 添付資料一覽

MSD 株式会社

## 1.12 添付資料一覧

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号      | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌 | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|-------------|--|----|--------|--------|--------------------|-----|-------------|--------------|
| 3           | Module 3 Quality   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2         | Body of data   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S       | Drug Substance   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.1     | General Information  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.1.3   | General properties   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.2     | Manufacture  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.2.1   | Manufacturer   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.2.2   | Description of Manufacturing Process/Process Controls            |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.2.5   | Process Validation and/or Evaluation                             |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.2.6   | Manufacturing Process Development                                |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4     | Control of Drug Substance  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.1   | Specification  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.2   | Analytical Procedures  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.2.1 | Analytical Procedures - Particle Size Distribution               |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.3   | Validation of Analytical Procedures                              |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.3.1 | Validation of Analytical Procedures - Particle Size Distribution |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.4   | Batch Analyses   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.4.5   | Justification of Specification                                   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.6     | Container Closure Systems  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.7     | Stability  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.7.1   | Stability Summary and Conclusions                                |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.S.7.3   | Stability Data   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P       | Drug product   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.1     | Description/Composition of the Drug Product                      |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2     | Pharmaceutical Development                                       |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.1   | Components of The Drug Product                                   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.2   | Drug Product   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.3   | Manufacturing Process Development                                |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.4   | Container Closure System   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.5   | Microbiological Attributes                                       |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.2.6   | Compatibility  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.3     | Manufacture  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.3.1   | Manufacturer(s)  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.3.2   | Batch Formula  |    |        |        |                    |     |             |              |



## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号      | タイトル   | 著者 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌 | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|-------------|--|----|--------|--------|--------------------|-----|-------------|--------------|
| 3.2.P.3.3   | Description of Manufacturing Process and Process Controls  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.3.4   | Controls of Critical Steps/Intermediates   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.3.5   | Process Validation and/or Evaluation   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4     | Control of Excipients  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.1   | Specifications   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.2   | Analytical Procedures  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.3   | Validation of Analytical Procedures  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.4   | Justification of Specifications  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.5   | Excipients of Human or Animal Origin   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.4.6   | Novel Excipients   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5     | Control of Drug Product  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.1   | Specification(s)   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.2   | Analytical Procedures  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.2.1 | Analytical Procedures - Assay, Degradation Products and Identity                                     |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.2.2 | Analytical Procedures - Identity by HPLC with Photodiode Array (PDA) Detector                        |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.2.3 | Analytical Procedures - Identity by NIR  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.2.4 | Analytical Procedures - Dissolution  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.3   | Validation of Analytical Procedures  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.3.1 | Validation of Analytical Procedures - HPLC Assay Method  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.3.2 | Validation of Analytical Procedures - Identification by UV with HPLC Photodiode Array (PDA) Detector |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.3.3 | Validation of Analytical Procedures - Identity by NIR  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.3.4 | Validation of Analytical Procedures - Dissolution  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.4   | Batch Analyses   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.5   | Characterization of Impurities   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.5.6   | Justification of Specifications  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.6     | Reference Standards or Materials   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.7     | Container Closure System   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8     | Stability  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.1   | Stability Summary and Conclusion   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.2   | Post-approval Stability Protocol/Stability Commitment  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.3   | Stability Data   |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.3.1 | Stability Data - Formal Stability Study  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.3.2 | Stability Data - Photostability  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.3.3 | Stability Data - In-use Stability  |    |        |        |                    |     |             |              |
| 3.2.P.8.3.4 | Stability Data - Bulk hold Stability   |    |        |        |                    |     |             |              |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号              | タイトル  | 著者   | 試験実施期間                       | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---------------------|---|--|------------------------------|--------|--------------------|---|-------------|--------------|
| 3.2.R               | Regional Information  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 3.2.R.1.1.1         | Regional Information  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 3.2.R.1.1.2         | Regional Information  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 3.2.R.2             | Methods Validation Package  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 3.3                 | Literature references   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| [Ref. 3.3: 04DLSJ]  | Dissolution Method Development Report for Raltegravir 600 mg Tablets  | Merck Research Labs Merck & Co, Inc                          | -                            | -      | -                  | 社内資料  | -           | -            |
| 4                   | Module 4 Nonclinical Study Reports  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 4.3                 | Literature references   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| [Ref. 4.3: 03Z7Q3]  | Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. | Rizk ML, Houle R, Chan GH, et al.                            | -                            | -      | -                  | Antimicrob Agents Chemother. 2014 Mar;58(3):1294-301. | -           | -            |
| 5                   | Module 5 Clinical Study Reports   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.2                 | Tabular listing of all clinical studies   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.2                 | Table of all clinical studies   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.2                 | Summary Level Clinical Site Information   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.3                 | Clinical study reports and related information  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.3.1               | Reports of biopharmaceutic studies  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.3.1.1             | Bioavailability (BA) Study reports and related information (P290/P291)  |  |                              |        |                    |   |             |              |
| [Ref 5 3 1.1: P290] | A Single Dose Food Effect Study of Raltegravir Formulations   |  | ■■■■-20■■<br>to<br>■■■■-20■■ | Canada | 海外                 | 社内資料  | 参考資料        | 無し           |
| [Ref.5.3.1.1: P291] | A Multiple Dose Study of Raltegravir Formulations   |  | ■■■■-20■■<br>to<br>■■■■-20■■ | Canada | 海外                 | 社内資料  | 参考資料        | 無し           |
| 5.3.2               | Reports of studies pertinent to pharmacokinetics using human biomaterials   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| 5.3.2.2             | Reports of hepatic metabolism and drug interaction studies (P812, P823, P824)   |  |                              |        |                    |   |             |              |
| [Ref 5 3 2.2: P812] | A Study to Evaluate the Influence of Efavirenz on a Single Dose of MK-0518 in Healthy Subjects  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | ■■■■-20■■<br>to<br>■■■■-20■■ | USA    | 海外                 | 社内資料  | 参考資料        | 無し           |

## 1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号                 | タイトル  | 著者   | 試験実施期間                           | 試験実施場所   | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌  | 評価資<br>料・参考資<br>料の別 | 申請電子<br>データの<br>提出有無 |
|------------------------|---|--|----------------------------------|--|--------------------|------|---------------------|----------------------|
| [Ref 5 3 2.2: P823]    | A Study to Evaluate the Influence of Atazanavir on a Single Dose of MK-0518 in Healthy Subjects   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | ■■■■-20■■<br>to<br>■■■■-20■■     | USA  | 海外                 | 社内資料 | 参考資料                | 無し                   |
| [Ref 5 3 2.2: P824]    | A Study to Evaluate the Influence of Metal Cation-Containing Antacids on MK-0518 Pharmacokinetics in HIV-Infected Subjects on a Stable Raltegravir-Containing Regimen   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 23-JUN-2015<br>to<br>09-OCT-2015 | USA  | 海外                 | 社内資料 | 参考資料                | 無し                   |
| 5.3.3<br>5.3.3.1       | Reports of human pharmacokinetic (PK) studies<br>Healthy subject PK and initial tolerability Study reports and related information (P293)   |  |                                  |  |                    |      |                     |                      |
| [Ref 5 3 3.1: P293]    | A Multiple Dose, Randomized, Double-blind, Placebocontrolled, 2-Treatment Study to Evaluate the Safety and Tolerability and to Assess the Pharmacokinetics of MK-0518 in healthy adult subjects   | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | ■■■■-20■■<br>to<br>■■■■-20■■     | Netherlands  | 海外                 | 社内資料 | 参考資料                | 無し                   |
| 5.3.3.5                | Population PK Study reports and related information   |  |                                  |  |                    |      |                     |                      |
| [Ref.5.3.3.5: 03RSDZ]  | Population PK modeling analysis report to support the pediatric filing of raltegravir (MK-0518) granules for suspension formulation in HIV infected pediatric patients 4 weeks to less than 2 years of age  | Merck Research Labs Merck & Co, Inc.                         | -                                | -  | -                  | 社内資料 | 参考資料                | 無し                   |
| 5.3.4<br>5.3.4.2       | Reports of human pharmacodynamic (PD) studies<br>Patient PD and PK/PD Study reports and related information   |  |                                  |  |                    |      |                     |                      |
| [Ref.5.3.4.2: 03RLCB]  | Modeling and Simulation of Raltegravir (MK-0518) Viral Dynamics   | Merck Research Labs Merck & Co, Inc.                         | -                                | -  | -                  | 社内資料 | 参考資料                | 無し                   |
| 5.3.5<br>5.3.5.1       | Reports of efficacy and safety studies [qd1200] (P292 in 5.3.5.1, M&S in 5.3.5 3, OSI in 5.3.5.4)<br>Study reports and related information of controlled clinical studies pertinent to the claimed indication [type of control]   |  |                                  |  |                    |      |                     |                      |
| [Ref 5 3 5.1: P292V01] | A Phase III Multicenter, Double- Blind, Randomized, Active Comparator-Controlled Clinical Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Reformulated Raltegravir 1200 mg Once Daily Versus Raltegravir 400 mg Twice Daily, Each in Combination With TRUVADA™, in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Subjects | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. | 26-May-2014<br>to<br>21-Dec-2015 | Europe, North America, Asia/Pacific, Latin America, Africa | 海外                 | 社内資料 | 評価資料                | 無し                   |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号                    | タイトル   | 著者  | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、海外) | 掲載誌  | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|---------------------------|--|---|--------|--------|----------------|------|-------------|--------------|
| [Ref.5.3.5.1: 04FHKK]     | Sensitivity Analysis Report  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.  | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| 5.3.5.3                   | Reports of analyses of data from more than one study<br>Integrated analysis of safety                                      |   |        |        |                |      |             |              |
| [Ref 5 3 5.3.3: 04FQNP]   | Integrated Summary of Safety (ISS) report  | Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc.  | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| 5.3.5.3.4                 | Statistical Report   |   |        |        |                |      |             |              |
| [Ref 5 3 5.3.4.1: 04C39T] | Population Pharmacokinetic Evaluation of Raltegravir Once Daily Program in Adults  | Merck and Company Incorporated<br>Merck Research Laboratories | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| [Ref 5 3 5.3.4.1: 04C3B0] | Exposure Efficacy Analysis Report for MK-0518 Once Daily Program (QD)  | Merck Research Labs Merck & Co, Inc.                          | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| [Ref 5 3 5.3.4.1: 04C3B7] | Pediatric Simulation Analysis Plan for MK-0518 Once Daily (QD) Program   | Merck Research Labs Merck & Co, Inc.                          | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| [Ref 5 3 5.3.4.1: 04CNKQ] | Application of Raltegravir PK-PD Viral Dynamics Model in Project Efficacy of Once-Daily Raltegravir, including Food Effect | Merck Research Labs Merck & Co, Inc.                          | -      | -      | -              | 社内資料 | 参考資料        | 無し           |
| 5.4                       | Literature references  |   |        |        |                |      |             |              |
| [資料5.4: 1]                | 抗 HIV 治療ガイドライン (2017年3月)   | H28年度厚生労働行政推進調査事業補助金エイズ対策政策研究事業 HIV 感染症及びその合併症の課題を克服する研究班     | -      | -      | -              | —    | -           | -            |
| [資料5.4: 2]                | HIV 感染症「治療の手引き」第21版 (2017年11月発行)   | 日本エイズ学会 HIV 感染症治療委員会  | -      | -      | -              | —    | -           | -            |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号     | タイトル   | 著者   | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|------------|--|--|--------|--------|--------------------|---|-------------|--------------|
| [資料5.4: 3] | Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents Living with HIV (Oct 2017)   | The DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) | -      | -      | -                  | [Internet] updated Oct 2017 [cited 14 Nov 2017]. Available from <a href="https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf">https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf</a> | -           | -            |
| [資料5.4: 4] | Antiretroviral Drugs for Treatment and Prevention of HIV Infection in Adults 2016 Recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel | Günthard HF, Saag MS, Benson CA, et al.  | -      | -      | -                  | JAMA. 2016 Jul 12;316(2):191-210  | -           | -            |
| [資料5.4: 5] | EACS Guidelines Version 9.0 October 2017   | European AIDS Clinical Society   | -      | -      | -                  | [Internet] EACS, October 2017 [cited 14 Nov 2017]. Available from <a href="http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf">http://www.eacsociety.org/files/guidelines_9.0-english.pdf</a>                                 | -           | -            |
| [資料5.4: 6] | FACT SHEET - WORLD AIDS DAY 2017   | UNAIDS   | -      | -      | -                  | [Internet] UNAIDS, 2017 [cited 23 Aug 2017]. Available from <a href="http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf">http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf</a> | -           | -            |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル   | 著者   | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|--|--|--------|--------|--------------------|---|-------------|--------------|
| [資料5.4: 7]         | 平成28（2016）年エイズ発生動向 - 概要 -  | 厚生労働省エイズ動向委員会  | -      | -      | -                  | [Internet] 厚生労働省エイズ動向委員会 2016 [cited 14 Nov 2017]. Available from <a href="http://api-net.jfap.or.jp/status/2016/16nenpo/h28gaiyo.pdf">http://api-net.jfap.or.jp/status/2016/16nenpo/h28gaiyo.pdf</a> | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03PZQV] | Guidance for industry: antiretroviral drugs using plasma HIV RNA measurements--clinical considerations for accelerated and traditional approval.   | U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration.            | -      | -      | -                  | October. 2002   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03Q0NV] | Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events  | National Institute of Health (National Institute of Allergy and Infectious Disease). | -      | -      | -                  | December. 2004  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03NSTY] | The use of plasma HIV RNA as a study endpoint in efficacy trials of antiretroviral drugs.  | Murray JS, Elashoff MR, Iacono-Connors LC, et al.                                    | -      | -      | -                  | AIDS. 1999 May 7;13(7):797-804.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03Q8DT] | CHMP Committee for medicinal products for human use, guidelines on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection.  | European Medicines Agency.   | -      | -      | -                  | London, 17 November 2005 CPMP/EWP/633/02, Rev. 1  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03QX7X] | Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. | Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al.   | -      | -      | -                  | Lancet. 2009 Sep 5;374(9692):796-806  | -           | -            |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル   | 著者   | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|--|--|--------|--------|--------------------|---|-------------|--------------|
| [Ref. 5.4: 03QZJS] | Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. pp 1-139.   | Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. | -      | -      | -                  | [Internet] November 3, 2008 [cited 05-Oct-2009]. Available from <a href="http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGuidelines.pdf">http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGuidelines.pdf</a> | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03RFJG] | QDMRK, a phase III study of the safety & efficacy of once daily (QD) versus twice daily (BID) raltegravir (RAL) in combination therapy for treatment-naïve HIV-infected patients (Pts) [abstract].   | Eron J, Rockstroh J, Reynes J, et al.                          | -      | -      | -                  | 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2011 Feb 27 - Mar 2. Boston, MA, 2011.  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03RJMh] | Supplementary Appendix [additional tables and figures] for Raltegravir Once or Twice Daily in Treatment-Naïve HIV-1 Infected Patients.   | Eron Jr JJ, Rockstroh JK, et al.                               | -      | -      | -                  | Lancet Infect Dis 2011;DOI: 10.1016/S1473-3099(11)70196-770196.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03RJMK] | Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial.   | Eron Jr JJ, Rockstroh JK, Reynes J, et al.                     | -      | -      | -                  | Lancet Infect Dis.2011;DOI:10.1016/S1473-3099(11)70250-X.   | -           | -            |
| Ref. 5.4: 03RP3X]  | Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily versus twice-daily raltegravir in treatment-naïve HIV-infected patients.   | Rizk ML, Hang Y, Luo WL, et al.                                | -      | -      | -                  | Antimicrob Agents Chemother. 2012 Jun;56(6):3101-6.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03RSF2] | Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK.               | Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al.                     | -      | -      | -                  | J Acquir Immune Defic Syndr. 2013 May 1;63(1):77-85.  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03TFV3] | Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. | Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al.                     | -      | -      | -                  | Lancet Infect Dis. 2013 Nov;13(11):927-35.  | -           | -            |

| 添付資料番号             | タイトル   | 著者  | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌  | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|--|---|--------|--------|--------------------|--|-------------|--------------|
| [Ref. 5.4: 03WQJZ] | Co-formulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus co-formulated efavirenz, emtricitabine, and tenofovir for initial treatment of HIV-1 infection: a randomised, double-blind, phase 3 trial, analysis of results after 48 weeks. | Sax PE, DeJesus E, Mills A, et al.          | -      | -      | -                  | Lancet. 2012 Jun 30;379(9835):2439-48.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 042KWT] | Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study.   | Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al.  | -      | -      | -                  | Lancet. 2014 Jun 28;383(9936):2222-31.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 042L5D] | Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study.   | Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, et al.   | -      | -      | -                  | Lancet. 2013 Mar 2;381(9868):735-43.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04C29S] | U.S. Prescribing Information: ISENTRESS (raltegravir) film-Coated Tablets, chewable tablets, oral suspension:  |   | -      | -      | -                  | 2015   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04D0C0] | Efficacy and tolerability of 3 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-sparing antiretroviral regimens for treatment-naïve volunteers infected with HIV-1: a randomized, controlled equivalence trial.   | Lennox JL, Landovitz RJ, Ribaud HJ, et al.  | -      | -      | -                  | Ann Intern Med. 2014 Oct 7;161(7):461-71. Erratum in: Ann Intern Med. 2014 Nov 4;161(9):680. | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DBN4] | Predictors and correlates of adherence to combination antiretroviral therapy (ART) for chronic HIV infection: a meta-analysis.   | Langebeek N, Gisolf EH, Reiss P, et al.     | -      | -      | -                  | BMC Med. 2014 Aug 21;12:142.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DBN6] | Adherence to HAART: a systematic review of developed and developing nation patient-reported barriers and facilitators.   | Mills EJ, Nachega JB, Bangsberg DR, et al.  | -      | -      | -                  | PLoS Med. 2006 Nov;3(11):e438.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DBNH] | Lower pill burden and once-daily antiretroviral treatment regimens for HIV infection: A meta-analysis of randomized controlled trials.   | Nachega JB, Parienti JJ, Uthman OA, et al.  | -      | -      | -                  | Clin Infect Dis. 2014 May;58(9):1297-307.  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DBP4] | Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis.   | Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R, et al. | -      | -      | -                  | Clin Infect Dis. 2009 Feb 15;48(4):484-8.  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DCLH] | Perspectives on adherence and simplicity for HIV-infected patients on antiretroviral therapy: self-report of the relative importance of multiple attributes of highly active antiretroviral therapy (HAART) regimens in predicting adherence.              | Stone VE, Jordan J, Tolson J, et al.        | -      | -      | -                  | J Acquir Immune Defic Syndr. 2004 Jul 1;36(3):808-16.  | -           | -            |



## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル  | 著者  | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌  | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|---|---|--------|--------|--------------------|--|-------------|--------------|
| [Ref. 5.4: 04DCLS] | Guidelines for improving entry into and retention in care and antiretroviral adherence for persons with HIV: evidence-based recommendations from an International Association of Physicians in AIDS Care panel. | Thompson MA, Mugavero MJ, Amico KR, et al.  | -      | -      | -                  | Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):817-33  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DCQ9] | Italian guidelines for the use of antiretroviral agents and the diagnostic-clinical management of HIV-1 infected persons.   | Antinori A, Marcotullio S, Ammassari A, et al.  | -      | -      | -                  | New Microbiol. 2011 Apr;34(2):109-46.  | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DCQH] | Costs and cost-efficacy analysis of the 2014 GESIDA/Spanish National AIDS Plan recommended guidelines for initial antiretroviral therapy in HIV-infected adults.  | Blasco AJ, Llibre JM, Berenguer J, et al.   | -      | -      | -                  | Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015 Mar;33(3):156-65.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DCQR] | Adherence to HAART regimens.  | Chesney M.  | -      | -      | -                  | AIDS Patient Care STDS. 2003 Apr;17(4):169-77.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DCQZ] | Association between daily antiretroviral pill burden and treatment adherence, hospitalisation risk, and other healthcare utilisation and costs in a US medicaid population with HIV.                            | Cohen CJ, Meyers JL, Davis KL.  | -      | -      | -                  | BMJ Open. 2013 Aug 1;3(8). pii: e003028.   | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DK0G] | Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents.   | Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC) | -      | -      | -                  | [Internet] January 28, 2016. Rockville: U.S. Department of Health & Human Services; 2016. Available from: <a href="https://aidsinfo.nih.gov/guidelines">https://aidsinfo.nih.gov/guidelines</a> .                | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DK20] | Guidelines version 8.0 October 2015   | European AIDS Clinical Society.   | -      | -      | -                  | [Internet]. Brussels: European AIDS Clinical Society; 2015. Available from: <a href="http://www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf">www.eacsociety.org/files/guidelines_8_0-english_web.pdf</a> | -           | -            |

## 1.12.1 添付資料一覧表

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル  | 著者   | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|---|--|--------|--------|--------------------|---|-------------|--------------|
| [Ref. 5.4: 04DT6Q] | Human immunodeficiency virus-1 infection: developing antiretroviral drugs for treatment guidance for industry. Silver Spring,   | Food and Drug Administration (CDER).   | -      | -      | -                  | MD: U.S. Department of Health and Human Services; 2015. 43 p. | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DXV3] | Ritonavir-boosted darunavir combined with raltegravir or tenofovir-emtricitabine in antiretroviral-naïve adults infected with HIV-1: 96 week results from the NEAT001/ANRS143 randomised non-inferiority trial.   | Raffi F, Babiker AG, Richert L, et al.   | -      | -      | -                  | Lancet. 2014 Nov 29;384(9958):1942-51.                        | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DXV8] | Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND-LINE): a randomised, open-label, non-inferiority study. | Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al.  | -      | -      | -                  | Lancet. 2013 Jun 15;381(9883):2091-9.                         | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04DXVF] | Raltegravir non-inferior to nucleoside based regimens in second-line therapy with lopinavir/ritonavir over 96 weeks: a randomised open label study for the treatment of HIV-1 infection.  | Amin J, Boyd MA, Kumarasamy N, et al.  | -      | -      | -                  | PLoS One. 2015 Feb 27;10(2):e0118228.                         | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03QMY6] | Lack of a significant drug interaction between raltegravir and tenofovir.   | Wenning LA, Friedman EJ, Kost JT, et al.   | -      | -      | -                  | Antimicrob Agents Chemother. 2008 Sep;52(9):3253-8.           | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 03QWGP] | Guidance for industry bioanalytical method validation.  | U.S.Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Veterinary Medicine (CVM). | -      | -      | -                  | May 2001  | -           | -            |

## 1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル  | 著者   | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌   | 評価資<br>料・参考資<br>料の別 | 申請電子<br>データの<br>提出有無 |
|--------------------|---|--|--------|--------|--------------------|---|---------------------|----------------------|
| [Ref. 5.4: 03RL3R] | Population PK and viral dynamic modeling of S/GSK1349572 in patients with HIV infection.  | Zhang J, Kim TE, Kim J, et al.   | -      | -      | -                  | 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy; 2010 Apr 7-9. Sorrento, Italy, 2010. | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03RL43] | Final Analysis MK-0518 PK/PD Associations of Once-Daily Versus Twice-Daily Raltegravir in Treatment-Naïve HIV-Infected Patients in a Phase III Study After 48 Weeks of Treatment (MK-0518 Protocol 071), 2011.  | Memo to File from Wenning L, Hang Y, Luo W-L, et al.                             | -      | -      | -                  | -   | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03RV3F] | Drug-drug interactions between raltegravir and pravastatin in healthy volunteers.   | van Luin M, Colbers A, van Ewijk-Beneken Kolmer EW, et al.                       | -      | -      | -                  | J Acquir Immune Defic Syndr. 2010 Sep;55(1):82-6.   | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03TSW9] | MRL Modeling & Simulation Report: Development of a population pharmacokinetic model for the raltegravir component of [REDACTED], projection of exposure in pediatric patients, and application of a PK-PD viral dynamics model to project efficacy of [REDACTED] [REDACTED]-20[REDACTED]. | Merck Research Labs Merck & Co, Inc  | -      | -      | -                  | -   | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03TSXC] | Guideline on bioanalytical method validation (EMA/CHMP/EWP/192217/2009), 2011.  | European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) | -      | -      | -                  | -   | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03TTQ5] | Quantification of in vivo replicative capacity of HIV-1 in different compartments of infected cells.  | Funk GA, Fischer M, Joos B, et al.   | -      | -      | -                  | J Acquir Immune Defic Syndr. 2001 Apr 15;26(5):397-404.   | -                   | -                    |
| [Ref. 5.4: 03Z7Q3] | Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation.   | Rizk ML, Houle R, Chan GH, et al.  | -      | -      | -                  | Antimicrob Agents Chemother. 2014 Mar;58(3):1294-301.   | -                   | -                    |

## 1.12.1 添付資料一覧表

1.12.1 添付資料一覧表

| 添付資料番号             | タイトル   | 著者                                    | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 報種類<br>(国内、<br>海外) | 掲載誌                                    | 評価資料・参考資料の別 | 申請電子データの提出有無 |
|--------------------|--|---------------------------------------|--------|--------|--------------------|--|-------------|--------------|
| [Ref. 5.4: 04DLSJ] | Dissolution Method Development Report for Raltegravir 600 mg Tablets, ■■■-20■■■. | Merck Research Labs Merck & Co, Inc   | -      | -      | -                  | -                                      | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04F24P] | Population clinical pharmacology of children: general principles.                | Anderson BJ, Allegaert K, Holford NH. | -      | -      | -                  | Eur J Pediatr. 2006 Nov;165(11):741-6. | -           | -            |
| [Ref. 5.4: 04F25V] | Understanding dosing: children are small adults, neonates are immature children. | Anderson BJ, Holford NH.              | -      | -      | -                  | Arch Dis Child. 2013 Sep;98(9):737-44. | -           | -            |