

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018 に準拠して作成

HIVインテグラーゼ阻害剤  
ラルテグラビルカリウム錠  
**アイセントレス<sup>®</sup>錠400mg**  
ISENTRESS<sup>®</sup> Tablets 400mg

剤形	楕円形・フィルムコーティング錠・うすい赤色
製剤の規制区分	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
規格・含量	1錠中にラルテグラビルとして400mgを含有
一般名	和名：ラルテグラビルカリウム（JAN） 洋名：Raltegravir Potassium（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2008年6月24日 薬価基準収載年月日：2008年6月27日 販売開始年月日：2008年7月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元： <b>MSD株式会社</b>
医薬情報担当者の連絡先	TEL. : FAX. :
問い合わせ窓口	MSD カスタマーサポートセンター 医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961 <受付時間> 9:00～17:30（土日祝日・当社休日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.msconnect.jp/">https://www.msconnect.jp/</a>

本 IF は 2023 年 8 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR と略す）等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF と略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFは紙媒体の冊子としての提供方式からPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA と略す）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されて入手可能となっている。日病薬では、2008年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

この度、2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、新たに日病薬医薬情報委員会が記載要領を改め、「IF記載要領2018」として公表された。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。ただし、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、薬機法と略す）に基づく承認事項を逸脱するもの、製薬企業の機密等に関わるもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子媒体を基本とし、必要に応じて薬剤師が印刷して使用する。製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。しかし、薬機法の広告規制や医療用医薬品プロモーションコード等により、製薬企業が提供できる情報の範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

(2018 年 10 月改訂)

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>1</b>	<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>9</b>
1. 開発の経緯.....	1	1. 効能又は効果 .....	9
2. 製品の治療学的特性.....	2	2. 効能又は効果に関連する注意 .....	9
3. 製品の製剤学的特性.....	2	3. 用法及び用量 .....	9
4. 適正使用に関して周知すべき特性 .....	2	4. 用法及び用量に関連する注意 .....	9
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 臨床成績 .....	10
6. RMP の概要.....	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>21</b>
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>4</b>	1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群..	21
1. 販売名 .....	4	2. 薬理作用 .....	21
2. 一般名 .....	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>22</b>
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移 .....	22
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	25
5. 化学名（命名法）又は本質.....	4	3. 母集団（ポピュレーション）解析.....	25
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収 .....	26
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布 .....	26
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝 .....	27
2. 有効成分の各種条件下における安定性 .....	5	7. 排泄 .....	28
3. 有効成分の確認試験法、定量法 .....	5	8. トランスポーターに関する情報 .....	28
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	9. 透析等による除去率 .....	29
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者 .....	29
2. 製剤の組成.....	6	11. その他 .....	29
3. 添付溶解液の組成及び容量 .....	7	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> ..	<b>30</b>
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由 .....	30
5. 混入する可能性のある夾雑物 .....	7	2. 禁忌内容とその理由 .....	30
6. 製剤の各種条件下における安定性 .....	7	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由..	30
7. 調製法及び溶解後の安定性 .....	7	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由..	30
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化） .....	7	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	30
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	31
10. 容器・包装.....	7	7. 相互作用 .....	33
11. 別途提供される資材類.....	8	8. 副作用 .....	33
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	40
		10. 過量投与 .....	40

11. 適用上の注意.....	40	<b>XI. 文献.....</b>	<b>46</b>
12. その他の注意.....	40	1. 引用文献.....	46
<b>IX. 非臨床試験に関する項目.....</b>	<b>41</b>	2. その他の参考文献.....	46
1. 薬理試験.....	41	<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>47</b>
2. 毒性試験.....	41	1. 主な外国での発売状況.....	47
<b>X. 管理的事項に関する項目.....</b>	<b>44</b>	2. 海外における臨床支援情報.....	50
1. 規制区分.....	44	<b>XIII. 備考.....</b>	<b>52</b>
2. 有効期間.....	44	その他の関連資料.....	52
3. 包装状態での貯法.....	44		
4. 取扱い上の注意.....	44		
5. 患者向け資材.....	44		
6. 同一成分・同効薬.....	44		
7. 国際誕生年月日.....	44		
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、 薬価基準収載年月日、販売開始年月日.....	45		
9. 効能又は効果追加、用法及び用量 変更追加等の年月日及びその内容.....	45		
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日 及びその内容.....	45		
11. 再審査期間.....	45		
12. 投薬期間制限に関する情報.....	45		
13. 各種コード.....	45		
14. 保険給付上の注意.....	45		

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

HIV 感染症に対する治療法は急速に進歩しており、Highly active antiretroviral therapy (HAART) として知られるようになった HIV プロテアーゼ阻害剤 (protease inhibitor : PI) を基本にした核酸系逆転写酵素阻害剤 (nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NRTI) との併用療法 [非核酸系逆転写酵素阻害剤 (non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor : NNRTI) を基本にした併用療法も HAART と呼ぶ] が 1996 年に導入されたことにより、HIV 感染症は慢性疾患として管理可能となったが、一方で、種々の抗 HIV 薬を組み合わせた治療を受けている患者が増加し、複雑な投与方法による不耐用、長期毒性、又は多剤耐性が問題となっていた。

これらのことから、より良い忍容性をもたらし製剤の開発や、治療の成功に不可欠である患者の服薬率を向上させるための、忍容性や服薬の利便性を改善した併用方法が注目されてきた。

ラルテグラビルカリウム (以下、本剤) は、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc. により発見された初めての HIV インテグラーゼ阻害剤である。インテグラーゼは、HIV-1 の複製に必要な 3 つの酵素のうちの一つであり、HIV-1 の DNA を宿主細胞の遺伝子に組み込む過程を触媒する。非臨床試験のデータから、ラルテグラビルが種々の HIV-1 変異株 (既存の抗 HIV 薬に耐性を示す HIV-1 変異株を含む) に対して広い活性を有することが示されている。HIV インテグラーゼを標的とした抗 HIV 薬は、別の作用機序により活性を示す他のクラスの薬剤 (NRTI、NNRTI、PI) と交差耐性を示さないことから、既承認の抗 HIV 薬を補完するものとなりうる。

本剤の開発は、第 I 相試験及び HIV 治療歴のない患者又は HIV 治療歴のある患者を対象とした 2 つの第 II 相試験 (004 及び 005 試験) が実施された。その後、3 クラス [核酸系逆転写酵素阻害剤 (NRTI)、非核酸系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) 又は HIV プロテアーゼ阻害剤 (PI) ] 各々で 1 剤以上に耐性を示すことが確認された HIV 治療経験患者を対象とした 2 つの第 III 相試験 [BENCHMRK 1 (018 試験) 及び BENCHMRK 2 (019 試験) ] が実施され、これら第 III 相試験の中間解析結果を基に、米国では 2007 年 4 月に承認申請がなされ、2007 年 10 月に承認されている。

日本国内においては、2007 年 11 月に希少疾病医薬品指定申請を受け、海外で得られた非臨床試験及び臨床試験のデータを基に承認申請を行い、2008 年 6 月に承認を取得した。また、その後実施された海外の HIV 治療歴のない患者を対象とした第 III 相試験 [STARTMRK (021 試験) ] において本剤の有効性及び安全性が認められたことから、2009 年 10 月に添付文書における治療未経験患者に対する効能・効果に関連する注意事項等を削除した。

本剤は、2018 年 6 月 23 日に再審査期間が終了し、再審査結果は「薬機法 第 14 条 第 2 項 第 3 号 (承認拒否事由) イからハまでのいずれにも該当しない」 (2019 年 12 月) であった。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 世界初のインテグラーゼ阻害薬である。（「I. 1. 開発の経緯」参照）
- 2) 他のクラスの抗 HIV 薬（NRTI、NNRTI、PI）に対する多剤耐性ウイルスにも効果が認められる。（「V. 5. 臨床成績」参照）
- 3) ラルテグラビルはチトクローム P450（CYP）により代謝を受ける可能性は低く（*in vitro*）、主に UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ（UGT）1A1 により代謝を受ける（*in vitro*、*in vivo*）。（「VII. 6. 代謝」参照）
- 4) 投与方法は 1 日 2 回投与であり、食事の有無に関わらず投与できる。（「V. 3. 用法及び用量」参照）
- 5) [治療経験患者を対象にした試験]  
3つの臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）と最適基礎療法<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。（「V. 5. (7) その他」参照）  
[治療未経験患者を対象にした試験]  
二重盲検試験（STARTMRK）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）とエムトリシタビン（FTC）及びテノホビルジソプロキシシルフマル酸塩（TDF）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。（「V. 5. (4) 検証的試験」参照）
- 6) 重大な副作用として、次のような症状があらわれることがある。  
皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）、薬剤性過敏症候群（頻度不明）、過敏症（頻度不明）、横紋筋融解症、ミオパチー（いずれも頻度不明）、腎不全（0.1%）、肝炎（0.1%）、胃炎（0.3%）、陰部ヘルペス（0.1%）（「VIII. 8. 副作用」参照）

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

### 3. 製品の製剤学的特性

該当資料なし

### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有 無	タイトル、参照先等
RMP	無	
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	無	
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	有	身体障害者障害程度等級表の解説（身体障害認定基準）について（2003 年（平成 15 年）1 月 10 日障発第 0110001 号）（「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

〈希少疾病用医薬品〉

本剤の有効成分であるラルテグラビルカリウムは、希少疾病用医薬品として指定されている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

2008年6月に本剤の製造販売承認取得時、以下の承認条件<sup>注)</sup>が付されたが、2019年12月付の再審査結果通知に基づき、承認条件が解除となった。

- 1) 本剤の使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
- 2) 海外において現在実施中又は計画中の臨床試験については、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
- 3) 再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

注) 国内における薬物動態試験については、2009年3月27日に製造販売後臨床試験総括報告書を提出したことから、承認条件1)及び2)について、一部文言が改訂された（2009年9月8日付け事務連絡）。

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

本剤について、医薬品リスク管理計画（RMP）は策定されていない。



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

アイセントレス<sup>®</sup>錠 400 mg

#### (2) 洋名

ISENTRESS<sup>®</sup> Tablets 400 mg

#### (3) 名称の由来

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

ラルテグラビルカリウム（JAN）

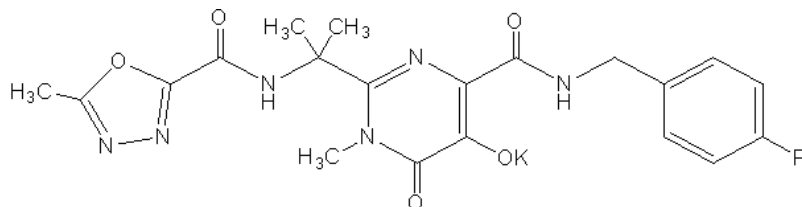
#### (2) 洋名（命名法）

Raltegravir Potassium（JAN）

#### (3) ステム（stem）

抗ウイルス剤：vir

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

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

分子量：482.51

### 5. 化学名（命名法）又は本質

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（JAN）

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

記号番号：RAL, MK-0518, L-000900612-003E

治験番号：MK-0518

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～帯灰白色の粉末

#### (2) 溶解性

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。

#### (3) 吸湿性

吸湿性は認められない。(25℃、相対湿度 95%あるいはそれより低い相対湿度)

#### (4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

融点：278.2～280.0℃

#### (5) 酸塩基解離定数

pKa=6.60 (推定値、純水)

溶媒 (V/V)	pKa (2回の平均値)
1 : 1=アセトニトリル : 水	8.09±0.02
4 : 6=アセトニトリル : 水	7.83±0.00
3 : 7=アセトニトリル : 水	7.49±0.00

#### (6) 分配係数

$D_{ow}=2.80\pm 0.08$  (pH=7.4、水-オクタノール系)

$\log D_{ow}=0.45\pm 0.01$  (pH=7.4、水-オクタノール系)

#### (7) その他の主な示性値

pH : 9.9 (水中におけるラルテグラビルの飽和溶液)

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験区分	保存条件	保存期間	保存形態	結果
長期保存試験	25℃-60%RH	36 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム	変化なし
加速試験	40℃-75%RH	6 ヶ月	二重ポリエチレン袋入り ファイバードラム	変化なし

試験項目：性状、定量法、類縁物質、水分

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

炎色反応試験法

定量法

液体クロマトグラフィー



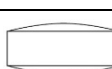
## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別


フィルムコーティング錠

#### (2) 製剤の外観及び性状

販売名		アイセントレス <sup>®</sup> 錠 400 mg
剤形・色調		楕円形・フィルムコーティング錠・うすい赤色
外形	表面	 長径：15.9mm 短径：8.8mm
	裏面	
	側面	 厚さ：7.0mm
重量		約 0.89 g

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤（表面）

表示内容： 227

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	アイセントレス <sup>®</sup> 錠 400 mg
有効成分	1錠中ラルテグラビルカリウム 434.4 mg（ラルテグラビルとして 400 mg）
添加剤	結晶セルロース、乳糖水和物、無水リン酸水素カルシウム、ヒプロメロース、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコール（部分けん化物）、マクロゴール 4000、タルク、酸化チタン、三二酸化鉄、黒酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当資料なし

#### IV. 製剤に関する項目

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

有効成分の製造工程中に混入する可能性のある類縁物質は、「IV-6 製剤の各種条件下における安定性」の項に示したように、いずれも品質に影響を与えない程度であった。

### 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	ロット番号	温度	湿度	光	包装形態	保存期間	結論	
長期保存試験	WL00016980, WL00016981, WL00016982	25℃	60% RH	暗所	HDPE ボトル	1、3、6、9、 12、18、24、 36 ヶ月	36 ヶ月 まで規格内	
長期保存試験	4NM02N, 4NN02N, 4NP02N	30℃	65% RH	暗所	HDPE ボトル	1、3、6、9、 12、18、24、 36 ヶ月	36 ヶ月 まで規格内	
加速試験	WL00016980, WL00016981, WL00016982	40℃	75% RH	暗所	HDPE ボトル	1、3、6 ヶ月	6 ヶ月 まで規格内	
苛酷試験	光	WL00016982	25℃	環境 湿度	ICH 条件*	無包装	—	規格内

\*120 万 lx-hr 以上の総照度及び 200W-h/m<sup>2</sup> 以上の総近紫外放射エネルギー  
測定項目：外観、含量、分解生成物、溶出性、水分

### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

### 9. 溶出性

日局 溶出試験法第 2 法（パドル法）により行う。

### 10. 容器・包装

#### (1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

#### (2) 包装

60 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (3) 予備容量

該当しない

##### (4) 容器の材質

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

##### 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

##### 12. その他

錠剤が粉砕された状態での薬物動態解析、有効性試験、安全性試験は実施されておらず、その有効性・安全性を評価する情報は存在しない。

以上の理由により、本剤の粉砕投与など承認されている用法・用量以外の投与方法は推奨されない。

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

HIV 感染症

### 2. 効能又は効果に関連する注意

#### 5. 効能又は効果に関連する注意

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。

(解説)

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。また、近年では、抗 HIV 薬の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 2 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。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用すること。

(解説)

本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を評価した臨床薬理試験では、臨床上問題となる食事の影響は認められなかったこと、さらに、食事の有無にかかわらず本剤が投与された第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験では、良好な有効性及び忍容性が示されたことから、食事の有無にかかわらず本剤を投与できることとした。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外で実施した 2 つの第Ⅱ相用量設定試験（HIV 治療歴のない患者を対象とした 004 試験及び HIV 治療歴のある患者を対象にした 005 試験）、及び HIV 治療歴のある患者を対象にした第Ⅲ相試験（BENCHMRK 1 及び BENCHMRK 2）から得られた有効性、安全性データ、並びに本剤の薬物動態データに基づいて、本剤の用法・用量を 400 mg 1 日 2 回投与に設定した。

HIV の増殖を効果的に抑制し感染症の進行を抑えるためには、本剤を必ず他の有効な抗 HIV 薬と併用することが必要である。

### 4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

## V. 治療に関する項目

---

### 5. 臨床成績

[本剤を用いた日本人における臨床試験成績は得られていないため、海外臨床試験の結果を示す。  
なお、アジア人における臨床成績も十分ではない]

#### 臨床試験の説明〈外国人における成績〉

本剤の効果の持続性は、抗 HIV 治療経験のある成人 HIV 感染患者を対象とした、2つの無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（BENCHMRK 1 及び BENCHMRK 2）における 96 週間データの解析結果、並びに抗 HIV 治療未経験の成人 HIV 感染患者を対象とした、無作為化、二重盲検、実薬対照試験（STARTMRK）の 240 週間データの解析結果により示されている（「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照）。

#### (1) 臨床データパッケージ

該当しない

#### (2) 臨床薬理試験

該当資料なし

#### (3) 用量反応探索試験

##### 用量設定 004 試験（Part 2）及び 005 試験

第Ⅱ相試験は、HIV 治療歴のない患者（004 試験）と HIV 治療歴のある患者（005 試験）を対象に実施され、幾つかの用量における長期安全性、忍容性及び有効性を評価するように計画された。

第Ⅱ相試験は、HIV 治療歴のない患者（004 試験）と HIV 治療歴のある患者（005 試験）を対象に、他の抗 HIV 薬と併用して、低用量 100 mg から高用量 600 mg のラルテグラビルを 1 日 2 回投与した際のより長期間の安全性、忍容性及び有効性を評価する目的で計画された。いずれの試験においても用量反応性は見られなかったが、二重盲検での投与期間（004 試験では 48 週間、005 試験では 24 週間）を通して、全ての用量のラルテグラビル投与群において抗ウイルス活性は持続していた。更に、005 試験では、二重盲検での投与期間と非盲検での 400 mg（1 日 2 回）投与期間を合わせた 48 週間を通して、抗ウイルス活性は持続していた。

注）本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

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

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

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

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

表 V-1 BENCHMRK 1 及び 2 患者背景

BENCHMRK 1 及び 2 の併合データ	本剤 400 mg 1 日 2 回＋ 最適基礎療法 (N=462)	プラセボ＋ 最適基礎療法 (N=237)
性別 n (%)		
男性	405 (87.7)	210 (88.6)
女性	57 (12.3)	27 (11.4)
人種 n (%)		
白人	301 (65.2)	173 (73.0)
黒人	65 (14.1)	26 (11.0)
アジア系	16 (3.5)	6 (2.5)
ヒスパニック	53 (11.5)	19 (8.0)
その他	27 (5.8)	13 (5.5)
年齢 (歳)		
中央値 (最小値、最大値)	45.0 (16～74)	45.0 (17～70)
CD4 リンパ球数		
中央値 (最小値、最大値)、cells/mm <sup>3</sup>	119 (1～792)	123 (0～759)
≤50 cells/mm <sup>3</sup> 、n (%)	146 (31.6)	78 (32.9)
50<～≤200 cells/mm <sup>3</sup> 、n (%)	173 (37.4)	85 (35.9)
血漿中 HIV RNA 量		
中央値 (最小値、最大値)、log <sub>10</sub> copies/mL	4.8 (2.3～5.9)	4.7 (2.3～5.9)
>100,000 copies/mL、n (%)	165 (35.7)	78 (32.9)
AIDS 確定診断 n (%)		
あり	427 (92.4)	215 (90.7)
抗 HIV 薬の使用歴、中央値 (第 1 四分位点、第 3 四分位点)		
抗 HIV 薬の使用年数	10.1 (7.3～12.1)	10.2 (7.9～12.4)
使用抗 HIV 薬の種類数	12.0 (9～15)	12.0 (9～14)



## V. 治療に関する項目

BENCHMRK 1 及び 2 の併合データ	本剤 400 mg 1 日 2 回＋ 最適基礎療法 (N=462)	プラセボ＋ 最適基礎療法 (N=237)
肝炎ウイルスの重複感染 <sup>†</sup> n (%)		
B 型又は C 型肝炎の感染なし	385 (83.3)	200 (84.4)
B 型肝炎の感染のみ	36 (7.8)	7 (3.0)
C 型肝炎の感染のみ	37 (8.0)	28 (11.8)
B 型及び C 型肝炎の重複感染	4 (0.9)	2 (0.8)
層別 n (%)		
最適基礎療法に enfuvirtide を含む	175 (37.9)	89 (37.6)
2 剤以上のプロテアーゼ阻害剤に耐性	447 (96.8)	226 (95.4)

<sup>†</sup> B 型肝炎ウイルス表面抗原陽性又は C 型肝炎ウイルス抗体陽性

本剤 400 mg 1 日 2 回投与群及びプラセボ群におけるベースライン時の最適基礎療法の背景因子の比較を表 V-2 に示す。

表 V-2 BENCHMRK 1 及び 2 最適基礎療法の背景因子

BENCHMRK 1 及び 2 の併合データ	本剤 400 mg 1 日 2 回＋ 最適基礎療法 (N=462)	プラセボ＋ 最適基礎療法 (N=237)
最適基礎療法中に含まれる抗 HIV 薬の数		
中央値 (最小値、最大値)	4.0 (1～7)	4.0 (2～7)
表現型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法中のプロテアーゼ阻害剤の数 <sup>†</sup>		
0	165 (35.7)	96 (40.5)
1 以上	278 (60.2)	137 (57.8)
表現型感受性スコア (PSS) <sup>‡</sup>		
0	67 (14.5)	43 (18.1)
1	144 (31.2)	71 (30.0)
2	142 (30.7)	66 (27.8)
3 以上	85 (18.4)	48 (20.3)
遺伝子型感受性スコア (GSS) <sup>‡</sup>		
0	116 (25.1)	65 (27.4)
1	177 (38.3)	95 (40.1)
2	111 (24.0)	49 (20.7)
3 以上	51 (11.0)	23 (9.7)

<sup>†</sup> ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを有効な薬剤の 1 つとしてカウントした。

<sup>‡</sup> 表現型感受性スコア (PSS) 及び遺伝子型感受性スコア (GSS) は、患者から分離したウイルス株が表現型又は遺伝子型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法に含まれる経口抗 HIV 薬の総数とした。Enfuvirtide 初回治療患者では、最適基礎療法に含まれる enfuvirtide を PSS 及び GSS において有効な薬剤の 1 つとしてカウントした。同様に、ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを有効な薬剤の 1 つとしてカウントした。

## V. 治療に関する項目

BENCHMRK 1 及び 2 試験において、無作為化され、本剤 400mg 1 日 2 回（本剤の推奨用量）又は対照薬の投与を受けた全患者 699 例の 48 及び 96 週時の転帰を表 V-3 に示す。

表 V-3 BENCHMRK 1 及び 2 投与群別の転帰（48 及び 96 週時）

BENCHMRK 1 及び 2 の 併合データ	48 週時		96 週時	
	本剤 400 mg 1 日 2 回 + 最適基礎療法 (N=462) n (%)	プラセボ + 最適基礎療法 (N=237) n (%)	本剤 400 mg 1 日 2 回 + 最適基礎療法 (N=462) n (%)	プラセボ + 最適基礎療法 (N=237) n (%)
HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者*	332 (72.3)	88 (37.1)	283 (61.5)	67 (28.3)
HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者*	285 (62.1)	78 (32.9)	262 (57.0)	62 (26.2)
HIV RNA 量 > 1 Log <sub>10</sub> copies/mL の低下 (drop) 又は HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者*	348 (75.8)	94 (39.7)	294 (63.9)	69 (29.1)
HIV RNA 量のベースラインからの平均 変化量 (Log <sub>10</sub> copies/mL) *	-1.71	-0.78	-1.51	-0.60
CD4 リンパ球数のベースラインからの 平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> ) *	109.4	44.6	123.4	48.9
ウイルス学的失敗 (確証) †	105 (22.7)	134 (56.5)	150 (32.5)	148 (62.4)
ノンレスポonder	12 (2.6)	72 (30.4)	12 (2.6)	72 (30.4)
再上昇	93 (20.1)	62 (26.2)	138 (29.9)	76 (32.1)
死亡‡	10 (2.2)	6 (2.5)	13 (2.8)	6 (2.5)
AIDS 指標疾患‡	17 (3.7)	11 (4.6)	18 (3.9)	11 (4.6)
有害事象 (臨床症状) による中止‡	10 (2.2)	7 (3.0)	16 (3.5)	10 (4.2)
有害事象 (臨床検査値) による中止‡	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.2)	0 (0.0)
他の理由による中止‡§	11 (2.4)	4 (1.7)	38 (8.2)	19 (8.0)

\* 欠測値の取扱い方法：二者択一で評価を行う項目（患者割合の評価）については、未完了例＝失敗例とした。ただし、規定した評価時点のデータが欠測であっても、その前後の来院とも HIV RNA 量が < 400 copies/mL、又は HIV RNA 量が < 50 copies/mL の場合は、当該欠測値を解析から除外した。HIV RNA 量 (Log<sub>10</sub> copies/mL) のベースラインからの変化量及び CD4 リンパ球数のベースラインからの変化量については、効果不十分のために割り付けられた治療を中止した患者では、ベースライン値を評価値として扱う Observed Failure 法を採用した (Observed Failure 法：効果不十分による中止例＝失敗例)。

† ウイルス学的失敗：第 16 週までに HIV RNA 量が > 1.0 log<sub>10</sub> copies/mL の低下をしなかった患者、又は HIV RNA 量が < 400 copies/mL に達しなかった患者をノンレスポonderと定義した。またウイルス量の再上昇は、1 週間以上の間隔で 2 回連続的に行った測定において、(a) HIV RNA 量がいったん < 400 copies/mL に到達後、> 400 copies/mL に上昇した患者又は (b) HIV RNA 量がいったん到達した最低レベルより > 1.0 log<sub>10</sub> copies/mL の再増加をした患者と定義した。

‡ 48 週時の結果は最低 48 週時のデータを含む。96 週時の結果は、96 週までのデータを含む。

§ 追跡不能、同意の撤回、服薬不良、治験実施計画書からの逸脱、その他の理由を含む。

N = 各投与群の患者数

HIV RNA 量 < 50 copies/mL を達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間) を図 V-1 に示す (未完了例＝失敗例；NC=F 法)。

V. 治療に関する項目

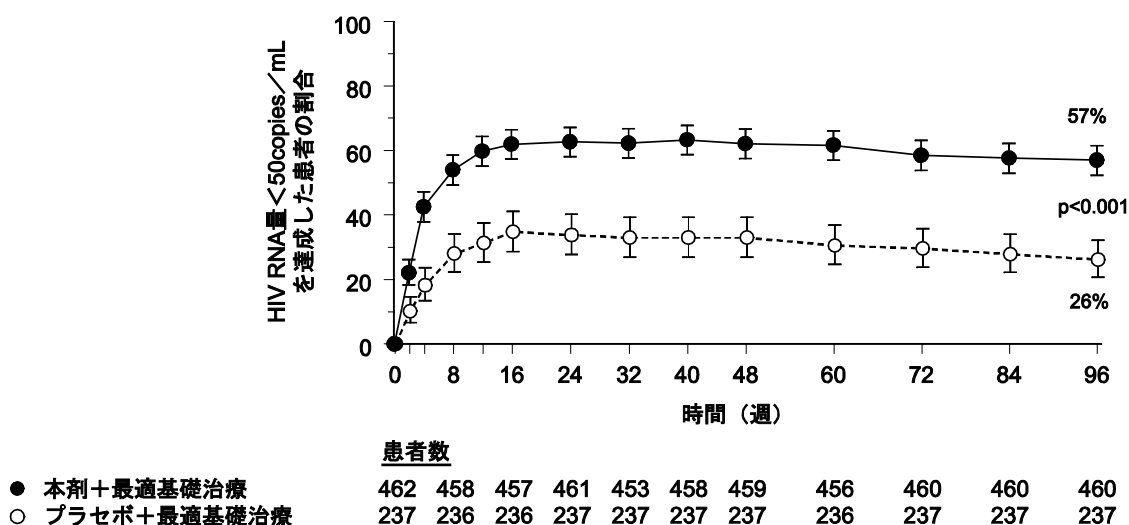


図 V-1 BENCHMRK 1 及び 2 HIV RNA 量<50copies/mL を達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間) (NC=F 法)

ベースラインにおける表現型及び遺伝子型感受性スコア別のウイルス学的治療効果 (96 週時) を表 V-4 に示す。

表 V-4 BENCHMRK 1 及び 2 表現型/遺伝子型感受性スコア別の臨床試験成績 (96 週時<sup>†</sup>)

BENCHMRK 1 及び 2 の 併合データ	本剤 400mg 1 日 2 回+最適基礎療法 (N=462)			プラセボ+最適基礎療法 (N=237)		
	n	HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合 (%)	HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合 (%)	n	HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者割合 (%)	HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合 (%)
表現型感受性スコア (PSS) ‡						
0	63	51	48	43	5	5
1	131	69	65	68	26	24
2	134	74	69	60	37	35
3 以上	74	62	54	40	53	48
遺伝子型感受性スコア (GSS) ‡						
0	111	46	41	64	5	5
1	160	76	72	89	31	28
2	102	75	70	41	61	61
3 以上	45	62	53	21	48	38

<sup>†</sup> Observed Failure 法 (効果不十分による中止例=失敗例)

<sup>‡</sup> 表現型感受性スコア (PSS) 及び遺伝子型感受性スコア (GSS) は、患者から分離したウイルス株が表現型又は遺伝子型耐性検査において感受性を示した最適基礎療法に含まれる経口抗 HIV 薬の総数とした。Enfuvirtide 初回治療患者では、最適基礎療法に含まれる enfuvirtide を PSS 及び GSS において有効な薬剤の 1 つとしてカウントした。同様に、ダルナビル初回治療患者では、最適基礎療法に含まれるダルナビルを有効な薬剤の 1 つとしてカウントした。

V. 治療に関する項目

②抗 HIV 治療未経験患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (STARTMRK)

STARTMRK は、HIV RNA 量 >5,000copies/mL の治療未経験 HIV 感染患者を対象に、エファビレンツ (EFV) + エムトリシタビン (FTC) + テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) に対する本剤 400 mg 1 日 2 回投与 + FTC + TDF の安全性及び抗 HIV 活性を評価する試験であり、無作為化にあたっては、スクリーニング時の HIV RNA 量 ( $\leq 50,000$ copies/mL 又は  $> 50,000$ copies/mL) 及び肝炎ウイルスの重複感染状況によって層別割付を実施した。

本剤 400 mg 1 日 2 回投与群と EFV 投与群における患者背景を表 V-5 に示す。

表 V-5 STARTMRK 患者背景

	本剤 400mg 1 日 2 回 (N=281)	EFV 600mg 就寝時 (N=282)
性別 n (%)		
男性	227 (80.8)	231 (81.9)
女性	54 (19.2)	51 (18.1)
人種 n (%)		
白人	116 (41.3)	123 (43.6)
黒人	33 (11.7)	23 (8.2)
アジア系	36 (12.8)	32 (11.3)
ヒスパニック系	60 (21.4)	67 (23.8)
アメリカ原住民	1 (0.4)	1 (0.4)
混血	35 (12.5)	36 (12.8)
地域 n (%)		
ラテンアメリカ	99 (35.2)	97 (34.4)
東南アジア	34 (12.1)	29 (10.3)
北アメリカ	82 (29.2)	90 (31.9)
EU/オーストラリア	66 (23.5)	66 (23.4)
年齢 (歳)		
18~64、n (%)	279 (99.3)	278 (98.6)
≥65、n (%)	2 (0.7)	4 (1.4)
平均 (標準偏差)	37.6 (9.0)	36.9 (10.0)
中央値 (最小値、最大値)	37.0 (19~67)	36.0 (19~71)
CD4 リンパ球数 (cells/mm <sup>3</sup> )		
N <sup>†</sup>	281	281
平均 (標準偏差)	218.9 (124.2)	217.4 (133.6)
中央値 (最小値、最大値)	212.0 (1~620)	204.0 (4~807)
血漿中 HIV RNA 量 (log <sub>10</sub> copies/mL)		
N <sup>†</sup>	281	282
平均 (標準偏差)	5.0 (0.6)	5.0 (0.6)
中央値 (最小値、最大値)	5.1 (2.6~5.9)	5.0 (3.6~5.9)
血漿中 HIV RNA 量 (copies/mL)		
N <sup>†</sup>	281	282
幾何平均	103,205	106,215
中央値 (最小値、最大値)	114,000 (400~750,000)	104,000 (4,410~750,000)

V. 治療に関する項目

	本剤 400mg 1日2回 (N=281)	EFV 600mg 就寝時 (N=282)
AIDS 確定診断 n (%)		
あり	52 (18.5)	59 (20.9)
層別 n (%)		
スクリーニング時 HIV RNA 量 ≤ 50,000copies/mL	75 (26.7)	80 (28.4)
B 型又は C 型肝炎陽性 <sup>‡</sup>	18 (6.4)	16 (5.7)
HIV サブタイプ n (%)		
サブタイプ B	219 (77.9)	230 (81.6)
サブタイプ B 以外 <sup>§</sup>	59 (21.0)	47 (16.7)
不明	3 (1.1)	5 (1.8)
ベースライン血漿中 HIV RNA 量 <sup>†</sup> n (%)		
≤ 50,000copies/mL	79 (28.1)	84 (29.8)
> 50,000copies/mL	202 (71.9)	198 (70.2)
≤ 100,000copies/mL	127 (45.2)	139 (49.3)
> 100,000copies/mL	154 (54.8)	143 (50.7)
ベースラインの CD4 リンパ球数 n (%)		
≤ 50cells/mm <sup>3</sup>	27 (9.6)	31 (11.0)
> 50cells/mm <sup>3</sup> かつ ≤ 200cells/mm <sup>3</sup>	104 (37.0)	105 (37.2)
> 200cells/mm <sup>3</sup>	150 (53.4)	145 (51.4)
不明	0 (0.0)	1 (0.4)

<sup>†</sup> 測定結果不明な患者は除外した。

<sup>‡</sup> B 型肝炎ウイルス表面抗原の検出、若しくは、C 型肝炎ウイルスではポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) 定量法における HCV RNA 検出

<sup>§</sup> サブタイプ B 以外 (患者数) : サブタイプ A (4) 、 A/C (1) 、 A/G (2) 、 A1 (1) 、 AE (29) 、 AG (12) 、 BF (6) 、 C (37) 、 D (2) 、 F (2) 、 F1 (5) 、 G (2) 及び複合 (3)

注 :

本剤及び EFV は、FTC+TDF と併用投与した。

N=各投与群の患者数

n (%) =各部分集団の患者数 (%)

STARTMRK における 48 及び 240 週時の転帰、ウイルス学的抑制及び免疫学的効果の解析結果における群間差及び 95%信頼区間を表 V-6 に示す。

表 V-6 STARTMRK 投与群別の転帰 (48 及び 240 週時) \*

STARTMRK (無作為化試験)	48 週時			240 週時		
	本剤 400mg 1日2回 (N=281) n (%)	EFV 600mg 就寝時 (N=282) n (%)	差 (本剤-EFV) (信頼区間 <sup>†</sup> )	本剤 400mg 1日2回 (N=281) n (%)	EFV 600mg 就寝時 (N=282) n (%)	差 (本剤-EFV) (信頼区間 <sup>†</sup> )
HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者 <sup>†</sup>	241 (86.1)	230 (81.9)	4.2% (-1.9, 10.3)	198 (71.0)	171 (61.3)	9.5% (1.7, 17.3)
HIV RNA 量 < 400 copies/mL の患者 <sup>†</sup>	252 (90.0)	241 (85.8)	4.1% (-1.3, 9.7)	206 (73.8)	181 (64.9)	8.8% (1.2, 16.4)

## V. 治療に関する項目

STARTMRK (無作為化試験)	48 週時			240 週時		
	本剤 400mg 1 日 2 回 (N=281) n (%)	EFV 600mg 就寝時 (N=282) n (%)	差 (本剤-EFV) (信頼区間 <sup>†</sup> )	本剤 400mg 1 日 2 回 (N=281) n (%)	EFV 600mg 就寝時 (N=282) n (%)	差 (本剤-EFV) (信頼区間 <sup>†</sup> )
CD4 リンパ球数の ベースラインから の平均変化量 (cells/mm <sup>3</sup> ) <sup>†</sup>	189.1	163.3	25.8 (4.4, 47.2)	373.7	311.6	62.1 (21.9, 102.2)
ウイルス学的失敗 (確認) <sup>‡</sup>	27 (9.6)	39 (13.8)		55 (19.6)	59 (20.9)	
ノンレスポonder	10 (3.6)	24 (8.5)		10 (3.6)	24 (8.5)	
再上昇	17 (6.0)	15 (5.3)		45 (16.0)	35 (12.4)	
死亡	2 (0.7)	0 (0.0)		5 (1.8)	5 (1.8)	
有害事象 (臨床症 状) による中止	8 (2.8)	17 (6.0)		14 (5.0)	25 (8.9)	
有害事象 (臨床検 査値) による中止	0 (0.0)	1 (0.4)		0 (0.0)	3 (1.1)	
他の理由による 中止 <sup>§</sup>	12 (4.3)	15 (5.3)		51 (18.1)	60 (21.3)	

\* 48 週時における有効率 (HIV RNA 量 < 50 copies/mL の患者割合) の差 [(本剤投与群) - (EFV 投与群)] の 95% 信頼区間の下側下限が -12% を上回る場合には EFV 群に対する本剤群の非劣性が示されたと結論付けられる。

<sup>†</sup> 欠測値の取扱い方法: 二者択一で評価を行う項目 (患者割合の評価) については、未完了例 = 失敗例とした。ただし、規定した評価時点のデータが欠測であっても、その前後の来院とも HIV RNA 量が < 400 copies/mL、又は HIV RNA 量が < 50 copies/mL の場合は、当該欠測値を解析から除外した。CD4 リンパ球数のベースラインからの変化量については、効果不十分のために割り付けられた治療を中止した患者では、ベースラインの値を評価値として扱う Observed Failure 法を採用した (Observed Failure 法: 効果不十分に拠る中止例 = 失敗例)。

<sup>‡</sup> ウイルス学的失敗 (a) 治験薬投与の早期中止例では、中止時の HIV RNA 量 > 50 copies/mL、(b) 24 週時の HIV RNA 量 > 50 copies/mL、又は HIV RNA 量がいったん < 50 copies/mL に到達後、> 50 copies/mL に再上昇した患者 (1 週間以上の間隔で 2 回連続的に行った測定において) をノンレスポonder と定義した。

<sup>§</sup> 追跡不能、同意の撤回、服薬不良、治験実施計画書からの逸脱、その他の理由を含む。

・注: 本剤及び EFV は、FTC+TDF と投与した。

・n (%) = 各部分集団の患者数

抗 HIV 治療未経験患者を対象にした複数の抗 HIV 薬による治療を行う STARTMRK 試験では、以下の背景因子及び予後因子のベースライン値にかかわらず、本剤+FTC+TDF の投与は EFV+FTC+TDF の投与に比較して、一貫して持続的なウイルス学的抑制及び免疫学的効果を示した。: ベースライン血漿中 HIV RNA 量、ベースラインの CD4 リンパ球数、患者背景 (年齢、性別、地域、人種を含む)、ウイルス性肝炎 (B 型/C 型肝炎) の重複感染の状態及び HIV サブタイプ (サブタイプ B 以外とサブタイプ B グループとを比較)

本剤の持続的効果はすべての HIV サブタイプにおいて認められ、サブタイプ B 及びサブタイプ B 以外の患者ではそれぞれ 89.6% (155/173 例) 及び 87.0% (40/46 例) が、240 週時に HIV RNA 量 < 50 copies/mL に達した (Observed Failure 法)。

## V. 治療に関する項目

血漿中 HIV RNA 量 < 50copies/mL を達成した患者割合の推移を投与群別に図 V-2 に示す。本剤投与群は EFV 投与群より早期にウイルス学的抑制 (HIV RNA 量 < 50copies/mL) を達成した (両投与群とも、FTC+TDF を併用)。240 週時には、本剤 400 mg 1 日 2 回投与群の 71% が、及び EFV 群の 61% が HIV RNA 量 < 50copies/mL に達した (未完了例=失敗例; NC=F 法)。

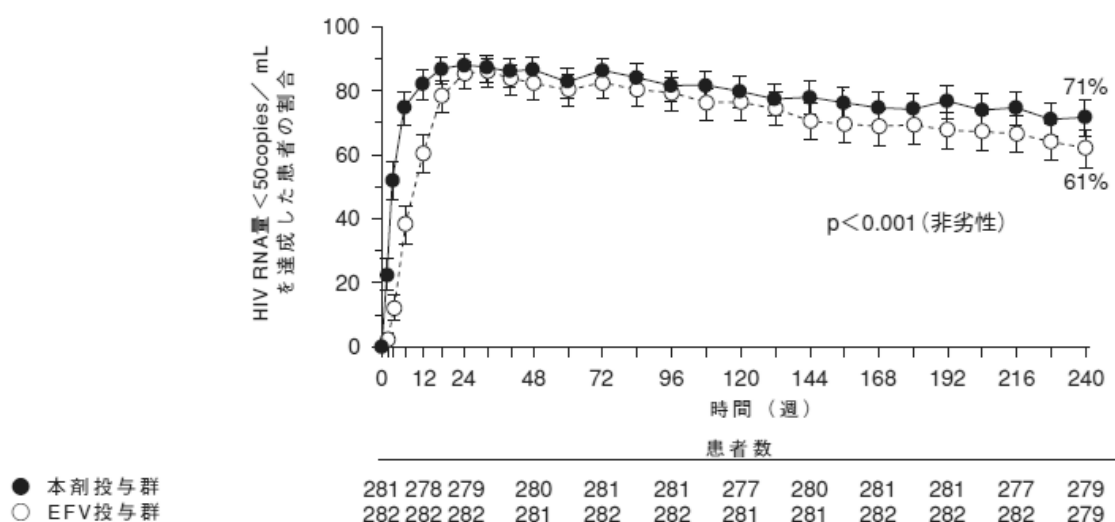


図 V-2 STARTMRK HIV RNA 量 < 50copies/mL を達成した患者の割合の推移 (95%信頼区間) (NC=F 法)

240 週間の治療を通して、本剤の血清脂質に対する影響は軽微であり、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド及び非 HDL-コレステロールはわずかに増加した。EFV 投与群では、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、トリグリセリド及び非 HDL コレステロールのベースラインからの平均変化量は、本剤投与群と比較して EFV 投与群で有意に大きかった。

### ・副作用 (STARTMRK)

STARTMRK において、本剤投与群 (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。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### (6) 治療的使用

#### 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

##### ①製造販売後臨床試験

日本人健康成人男性に対してラルテグラビル 400mg を空腹時単回経口投与したところ、ラルテグラビルは速やかに吸収され、その後、二相性で消失した。本剤が投与された 12 例のうち、4 例に有害事象が認められ、その内訳は、頭痛 2 件、背部痛及び第一度房室ブロック各 1 件であったが、いずれも軽度で一過性の事象で、無処置で回復した。また、臨床検査値等に臨床的に問題になる変動はなく、特段の問題は認められなかった。

##### ②使用成績調査

国内使用成績調査において、安全性解析対象 1,420 例のうち、260 例（18.3%）に 415 件の副作用が認められた。主な副作用（1%以上）は、肝機能異常 21 例（1.5%）、高脂血症 15 例（1.1%）であった。また、HIV-1 RNA 量が 50 copies/mL 未満を達成した患者の割合は、投与後 3 ヶ月後に全体の約 80%になり、その後も 80~90%程度の長期的なウイルス学的効果を示した。本剤投与開始後、いずれの症例でも CD4 陽性リンパ球数は増加し、本剤投与開始 36 ヶ月後以降は平均値 500/μL を維持していた。

##### ③特定使用成績調査（妊産婦における調査）

本調査で収集された 17 例の妊産婦のうち、4 例に 6 件（帝王切開<sup>\*1)</sup> 2 件、貧血、子宮出血、肝障害及び倦怠感各 1 件）の副作用が認められた。出生児 16 例のうち、6 例に 10 件（貧血 4 件、鉄欠乏性貧血、新生児呼吸窮迫症候群、悪心、嘔吐、低出生体重児及び頭蓋骨骨折各 1 件）の副作用が認められた。貧血については、母親側の要因等も考えられ、本剤との関連は明確ではなかった。

\*1) 17 例のうち、帝王切開は 16 例であるが（残り 1 例は人工流産）、当時の社内評価の規定により、2 例のみ帝王切開を副作用と取り扱っている。

注) 承認条件として実施した調査・試験の概要は、「V. 5. (6)2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照。

#### 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

日本人健康男性被験者を対象とした本剤の安全性、忍容性及び薬物動態評価を目的とした単回経口投与、オープン試験（終了）	
目的	日本人健康男性を対象に本剤を単回経口投与し、本剤の安全性及び忍容性を評価する。本剤を単回経口投与した際の血漿中薬物動態データを得る。
試験デザイン	単回経口投与、オープン試験
対象	日本人健康男性
実施期間	2008 年（平成 20 年）9 月～10 月
用法・用量	本剤 400 mg 錠を 1 錠（単回）
観察期間	本剤投与後 14 日まで
予定症例数	12 例
投与症例数	12 例
安全性解析対象症例数	12 例
薬物動態解析対象症例数	12 例



## V. 治療に関する項目

使用成績調査（終了）	
目的	本剤に関し以下の事項等を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。 (1) 未知の副作用（特に重要な副作用について） (2) 医薬品の使用実態下における副作用の発生状況の把握 (3) 安全性、有効性等に影響を与えられ考えられる要因
調査方法	全例調査方式 HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査（以下、「HRD 共同調査」）の対象施設において HRD 共同調査の規定に従い本剤を処方された全症例を対象とする全例調査
重点調査項目	本剤投与後に発現する有害事象
対象患者	本剤が投与される HIV 感染症患者
実施期間	2008 年（平成 20 年）7 月～2017 年（平成 29 年）3 月
目標症例数	HRD 共同調査に参加している特定施設において HRD 共同調査の規定に従い本剤を処方された全症例
観察期間	1 年間
実施施設数	33 施設
収集症例数	1,430 例
安全性解析対象症例数	1,420 例
有効性解析対象症例数	1,055 例

特定使用成績調査（妊産婦に対する調査）（終了）	
目的	本剤の妊産婦に対する安全性等の適正使用情報の検出又は確認を行うと共に出生児への影響の有無を確認すること。
調査方法	使用成績調査において本剤が妊産婦へ投与されたことが確認された場合に、調査協力可能な施設に対して調査を依頼するレトロスペクティブ調査
対象患者	本剤が妊産婦に使用され、出産、中絶等の経過を観察できた患者
実施期間	2008 年（平成 20 年）7 月～2018 年（平成 30 年）6 月
目標症例数	本剤を投与され、調査協力を得られた妊産婦全症例
観察期間	1 年間
実施施設数	7 施設
収集症例数	17 例
安全性解析対象症例数	17 例

### (7) その他

#### ・ 副作用（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）

3 つの臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）において、本剤（400 mg 1 日 2 回）と最適基礎療法<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。

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

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

ドルテグラビル、エルビテグラビル、ビクテグラビル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

HIV インテグラーゼは、HIV 遺伝子にコードされたウイルス複製に必要な酵素であり、ラルテグラビルは、HIV インテグラーゼの触媒活性を阻害する。HIV インテグラーゼの阻害により、HIV 感染初期において、HIV ゲノムの宿主細胞ゲノムへの共有結合的挿入又は組み込みが阻害される。組み込まれなかった HIV ゲノムは、感染性ウイルス粒子を新たに産生することができないため、ウイルスの感染拡大が阻止される。なお、ラルテグラビルは、DNA ポリメラーゼ  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  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) 薬効を裏付ける試験成績

##### 1) 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 ( $IC_{95}$ ) は  $31 \pm 20$  nM 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  $IC_{95}$  値は、6~50 nM であった。また、single-cycle 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 5~12 nM の  $IC_{50}$  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 ( $IC_{95} = 6$  nM)。HIV-1 変異株 H9 III 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、ロピナビル、ネルフィナビル又はアタザナビル) 又は融合阻害剤 (enfuvirtide) とを併用したところ、相加的若しくは相乗的な抗 HIV 活性が認められた。

##### 2) 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。

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 単回投与

〈日本人における成績〉

健康成人男性に対してラルテグラビル 400mg を空腹時単回経口投与したところ、ラルテグラビルは速やかに吸収され、その後、二相性で消失した。

表VII-1 健康成人にラルテグラビル 400mg を空腹時単回経口投与時の薬物動態パラメータ  
(n=12)

AUC <sub>0-∞</sub> ( $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ )	C <sub>max</sub> ( $\mu\text{M}$ )	C <sub>12hr</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2<math>\alpha</math></sub> (hr)	t <sub>1/2<math>\beta</math></sub> (hr)
11.7	3.1	137.5	3.0	1.0	7.3

〈外国人における成績〉

健康成人にラルテグラビルを空腹時単回投与したところ、速やかに吸収され、T<sub>max</sub>は投与後約3時間であった。ラルテグラビルのAUC及びC<sub>max</sub>は、100~1,600 mgの範囲で用量に比例して増加した。また、ラルテグラビルのC<sub>12hr</sub>は、100~800 mgの範囲で用量に比例して増加したが、100~1,600 mgの範囲では用量比例性をやや下回った<sup>1)</sup>。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、 $\alpha$ 相ではより短い約1時間である。また、AUCに対するこの $\alpha$ 相での消失の寄与は大きかった。

##### 2) 反復投与

〈外国人における成績〉

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

HIV感染患者にラルテグラビル 400mg を1日2回10日間反復投与したところ、投与10日目におけるラルテグラビルのAUC<sub>0-12hr</sub>及びC<sub>12hr</sub>の幾何平均値はそれぞれ14.3 $\mu\text{M}\cdot\text{hr}$ 及び142nMであった<sup>2)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして400 mgを1日2回経口投与する」である。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

##### 1) 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安全性及び有効性試験では、ラルテグラビルを食事と関係なく投与した。定常状態におけるラルテグラビルの薬物動態に及ぼす低、中及び高脂肪食の摂取の影響について、健康被験者を対象に評価した。中脂肪食摂取後のラルテグラビル反復投与では、空腹時に比べてラルテグラビルのAUCが13%増加したが、臨床的には意味のない程度の変化であった。また、空腹時に比べて、ラルテグラビルのC<sub>12hr</sub>は66%高く、C<sub>max</sub>は5%高かった。高脂肪食摂取後のラルテグラビル投与では、AUC及びC<sub>max</sub>は約2倍、C<sub>12hr</sub>は4.1倍増加した。低脂肪食摂取後のラルテグラビル投与では、AUC及びC<sub>max</sub>はそれぞれ46%

## VII. 薬物動態に関する項目

及び52%減少したが、 $C_{12hr}$ については本質的な変化はみられなかった。空腹時に比べ、食事摂取によって本剤の薬物動態のばらつきが増大すると考えられる（外国人データ）<sup>3)</sup>。

### 2) 併用薬の影響

- *In vivo*（外国人データ）及び *in vitro* 試験によれば、ラルテグラビルは、主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を介する代謝によって消失する<sup>4)</sup>。ラルテグラビルをリファンピシン<sup>5)</sup>のような強力な UGT1A1 誘導剤と併用すると、ラルテグラビルの血漿中濃度が低下するおそれがあるので、リファンピシン及び他の強力な UGT1A1 誘導剤と併用する場合は、注意すること〔「相互作用」の項参照〕。フェニトイン又はフェノバルビタールのようなリファンピシン以外の強力な薬物代謝酵素誘導剤の UGT1A1 に対する影響は不明である。他の作用の弱い誘導剤（例えば、エファビレンツ（EFV）、ネビラピン、リファブチン、グルココルチコイド、セント・ジョーンズ・ワート及びピオグリタゾン）は、本剤の推奨用量と併用することができる。
- ラルテグラビルと強力な UGT1A1 阻害剤であることが知られている薬剤（例えば、アタザナビル<sup>6)</sup>）との併用は、ラルテグラビルの血漿中濃度を増加させる可能性がある。しかしながら、増加の程度は大きくなく、また、これら阻害剤との併用療法は、臨床試験で良好な忍容性を示した（外国人データ）ことから、ラルテグラビルの用量調節の必要はない（表VII-2）。
- 2価金属イオンを含む制酸剤と併用した場合、キレート形成による本剤の吸収抑制等がおこる可能性がある。本剤服用前後6時間以内の水酸化マグネシウム/水酸化アルミニウム含有制酸剤の服用により本剤の  $C_{min}$  が著しく低下した（外国人データ）〔「相互作用」の項参照〕。
- 本剤の溶解度はより高い pH において増大するため、胃内 pH を上昇させることが知られている薬剤（例えば、オメプラゾール）と本剤との併用により、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。BENCHMRK1 及び 2 試験におけるプロトンポンプ阻害剤又は  $H_2$  ブロッカーと本剤の併用投与例では、非併用例のサブグループと同様の安全性プロファイルが認められた（外国人データ）。これらのデータに基づき、プロトンポンプ阻害剤又は  $H_2$  ブロッカーは、用量調整せず本剤と併用することができる<sup>7)</sup>。

<参考：薬物相互作用臨床試験>

#### ① 他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響

薬物相互作用試験において、ラルテグラビルは、ホルモン避妊薬<sup>8)</sup>、メサドン<sup>9)</sup>、TDF<sup>10)</sup>、ミダゾラム<sup>11)</sup>、ラミブジン<sup>12)</sup>及びエトラビル<sup>13)</sup>の薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。反復投与薬物相互作用試験において、ラルテグラビルと併用した場合のエチニルエストラジオールとノルエルゲストロミンの AUC は、ラルテグラビル非併用時のそれぞれ 98% 及び 114% であった<sup>8)</sup>。また、反復投与薬物相互作用試験において、ラルテグラビルと併用した場合のテノホビルの AUC 及びトラフ濃度は、TDF 単独投与時の 90% 及び 87% であった<sup>10)</sup>。別の薬物相互作用試験において、ラルテグラビルと併用した場合のミダゾラムの AUC は、ミダゾラム単独投与時の 92% であった<sup>11)</sup>。第 II 相試験において、ラミブジンの薬物動態は、ラルテグラビル併用群と EFV 併用群で同様であった（外国人データ）<sup>12)</sup>。

#### ② ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響

薬物相互作用試験において、アタザナビル<sup>6)</sup>、EFV<sup>14)</sup>、リトナビル<sup>14)</sup>、TDF<sup>10)</sup>、tipranavir/リトナビル<sup>15)</sup>及び炭酸カルシウム含有制酸剤は、ラルテグラビルの薬物動態に臨床的に意味のある影響を及ぼさなかった。強力な薬物代謝酵素誘導剤であるリファンピシンは、ラルテグラビルのトラフ濃度の低下をもたらした。薬物相互作用の詳細を、表VII-2 に記載する（外国人データ）。

VII. 薬物動態に関する項目

表VII-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	ラルテグラビルの薬物動態パラメータ比 併用時/非併用時 (90%信頼区間) ; 影響なし=1.00			
			n	C <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	1600mg/ 1600mg 同時 単回投与	400mg 1日2回	25	0.56 (0.42,0.73)	0.51 (0.40,0.65)	0.37 (0.29,0.48)
	1600mg/ 1600mg 2h 前 単回投与		23	0.49 (0.33,0.71)	0.49 (0.35,0.67)	0.44 (0.34,0.55)
	1600mg/ 1600mg 2h 後 単回投与		23	0.78 (0.53,1.13)	0.70 (0.50,0.96)	0.43 (0.34,0.55)
	1600mg/ 1600mg 6h 前 単回投与		16	0.90 (0.58, 1.40)	0.87 (0.64, 1.18)	0.50 (0.39, 0.65)
	1600mg/ 1600mg 6h 後 単回投与		16	0.90 (0.58, 1.41)	0.89 (0.64, 1.22)	0.51 (0.40, 0.64)
アタザナビル <sup>6)</sup>	400mg 1日1回	100mg 単回投与	10	1.53 (1.11, 2.12)	1.72 (1.47, 2.02)	1.95 (1.30, 2.92)
アタザナビル リトナビル <sup>6)</sup>	300mg 1日1回 100mg 1日1回	400mg 1日2回	10	1.24 (0.87, 1.77)	1.41 (1.12, 1.78)	1.77 (1.39, 2.25)
炭酸カルシウム	3000mg 単回投与	400mg 1日2回	24	0.48 (0.36,0.63)	0.45 (0.35,0.57)	0.68 (0.53,0.87)
EFV <sup>14)</sup>	600mg 1日1回	400mg 単回投与	9	0.64 (0.41, 0.98)	0.64 (0.52, 0.80)	0.79 (0.49, 1.28)
オメプラゾール <sup>7)</sup>	20mg 1日1回	400mg 単回投与	14	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 <sup>†</sup> (2.13, 4.56)	1.46 (1.10,1.93)
リトナビル <sup>14)</sup>	100mg 1日2回	400mg 単回投与	10	0.76 (0.55, 1.04)	0.84 (0.70, 1.01)	0.99 (0.70, 1.40)
TDF <sup>10)</sup>	300mg 1日1回	400mg 1日2回	9	1.64 (1.16, 2.32)	1.49 (1.15, 1.94)	1.03 (0.73, 1.45)
tipranavir リトナビル <sup>15)</sup>	500mg 1日2回 200mg 1日2回	400mg 1日2回	15	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 <sup>‡</sup> (0.31, 0.66)
リファンピシン <sup>5)</sup>	600mg 1日1回	400mg 単回投与	9	0.62 (0.37, 1.04)	0.60 (0.39, 0.91)	0.39 (0.30, 0.51)
リファンピシン <sup>5)</sup>	600mg 1日1回	800mg 1日2回	14	1.62 <sup>§</sup> (1.12, 2.33)	1.27 <sup>§</sup> (0.94, 1.71)	0.47 <sup>§</sup> (0.36, 0.61)

<sup>†</sup>n=10

<sup>‡</sup>n=14

<sup>§</sup>400 mg 1日2回投与時と比較

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1日2回経口投与する」である。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

ノンコンパートメント法

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を日本人健康成人男性に単回経口投与した際の見かけの血漿クリアランスは 39.6 L/hr であった。

### (5) 分布容積

ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を日本人健康成人男性に単回経口投与した際の見かけの分布容積は 429 L であった。

### (6) その他

該当資料なし

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

### (1) 解析方法

0 次吸収及び 1 次消失を仮定した 2-コンパートメントモデルを用いた母集団薬物動態解析

### (2) パラメータ変動要因

#### 1) 性別

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

#### 2) 年齢

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

#### 3) 人種

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

#### 4) Body Mass Index (BMI)

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

#### 5) UGT1A1 遺伝多型

UGT1A1 の遺伝多型によって、ラルテグラビルの薬物動態が臨床的に意味のある影響を受けるといふ証拠はない。<sup>16)</sup> \*28/\*28 遺伝子型を持つ被験者 30 例と野生型の遺伝子を持つ被験者 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（外国人データ）<sup>16)</sup>。

### 4. 吸収

#### バイオアベイラビリティ

ラルテグラビルの絶対生物学的利用率を求める試験は実施していないが、ラルテグラビルの <sup>14</sup>C 標識体 200 mg を経口投与したヒト ADME 試験での放射能尿中排泄率に基づき、少なくとも絶対的バイオアベイラビリティは 32%以上であることが示されている。

#### 吸収部位

イヌの局所吸収試験において、経口投与及び空腸投与では、ラルテグラビルの吸収は良好であったが、結腸投与ではほとんど吸収されなかった。以上より、ラルテグラビルは少なくとも小腸上部までの消化管で有意に吸収されることが示されている。

### 5. 分布

#### (1) 血液—脳関門通過性

血液—脳関門を通過する。

ラットに放射標識 [<sup>14</sup>C] したラルテグラビルを 6 mg/kg で経口投与した際、投与後 0.5 時間で脳での放射能濃度はラルテグラビル当量として 0.00971 µg/g であり、脳内移行性は低かった。

#### (2) 血液—胎盤関門通過性

ラット及びウサギにおけるトキシコキネティクス試験において本剤の胎盤移行が認められた（ラット母動物に 600 mg/kg/日投与したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、それぞれ母動物血漿中濃度の約 1.5~2.5 倍であった。ウサギ母動物に 1,000 mg/kg/日を投与したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、母動物の平均濃度の約 2%であった。）。

#### (3) 乳汁への移行性

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。授乳ラットにラルテグラビルを 300 又は 600mg/kg/day で反復投与した際、投与後約 2 時間での乳汁/血漿濃度比はいずれも約 3 であった。

#### (4) 髄液への移行性

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%）（n=18）及び 3%（範囲：1%~61%）（n=16）に相当した<sup>17),18)</sup>。これらは血漿中遊離体濃度の約 1/3~1/6 倍の濃度であった（外国人データ）。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (5) その他の組織への移行性

ラットに放射標識 [ $^{14}\text{C}$ ] したラルテグラビル 6 mg/kg を経口投与した際、血中及び血漿中の最高放射能濃度は、投与後 0.5 時間（初回サンプリング時間）で認められ [血中 (0.34  $\mu\text{g/g}$ )、血漿 (0.60  $\mu\text{g/g}$ ) ]、検討したすべての組織への放射能の分布が確認された。

投与後 0.5 時間で放射能濃度が高かったのは、胃 (30.9  $\mu\text{g/g}$ )、小腸 (8.97  $\mu\text{g/g}$ )、肝臓 (3.91  $\mu\text{g/g}$ )、腎臓 (1.72  $\mu\text{g/g}$ )、膀胱 (0.44  $\mu\text{g/g}$ ) であった。

### (6) 血漿蛋白結合率

ラルテグラビルのヒト血漿蛋白との結合率は、2~10  $\mu\text{M}$  の濃度範囲で約 83% であった。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に放射能標識したラルテグラビルを経口投与したところ、尿中にはラルテグラビル及びそのグルクロン酸抱合体が検出され、それぞれ投与量の約 9% 及び 23% に相当した。糞中にはラルテグラビルのみが存在し、その大部分は非臨床動物試験で認められたように胆汁中に排泄されたラルテグラビルのグルクロン酸抱合体が加水分解されて生成すると考えられる（外国人データ）。血漿中の主要な成分はラルテグラビルであり、総放射能の約 70% を占め、残りの放射能はラルテグラビルのグルクロン酸抱合体であった（外国人データ）。

#### In vivoにおける代謝：

マウス (20 mg/kg 経口)、ラット (3 mg/kg 静注)、イヌ (1.5 mg/kg 静注)、およびヒト (200 mg 経口) で、ラルテグラビル由来 [ $^{14}\text{C}$ ] の代謝が検討された。

ラルテグラビルのグルクロニド (M2) が主な放射能物質としてマウスの胆汁中で確認された。同様にラットとイヌの胆汁中と尿中の主な代謝物質は M2 で、それぞれ投与量の 62% と 31% であった。

親化合物のグルコース結合体 (M1、ラット尿、イヌ尿と胆汁) とアセチルヒドラジン誘導体 (M3、ラット尿) のみがラットとイヌで検出されたその他の代謝物質で、個々の代謝物質は投与量の 2% 未満であった。

未変化の親化合物として尿と胆汁に排泄された投与量の割合がラット 10%、イヌ 30% であった。

マウス	血漿中	M2
	胆汁中	M2
ラット	血漿中	M2
	胆汁中	M2
	尿中	M1、M2、M3
イヌ	血漿中	M1、M2
	胆汁中	M1、M2
	尿中	M1、M2
ヒト	血漿中	M2
	尿中	M2

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。



## (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

*In vivo* 及び *in vitro* 試験によれば、ラルテグラビルは、主に UGT1A1 によるグルクロン酸抱合を介する代謝によって消失する。

酵素分子種に選択的な化学的阻害剤及び cDNA 発現系 UGT を用いた試験で、UGT1A1 が、ラルテグラビルのグルクロン酸抱合体形成に関与する主要な酵素であることが示された。ヒトにおけるラルテグラビルの主要な消失機序は、UGT1A1 を介するグルクロン酸抱合である（外国人データ）<sup>4)</sup>。

<参考>

- 1) ラルテグラビルは、チトクローム P450 (CYP) の基質ではなく、*in vitro* で CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 又は CYP3A を阻害しなかった ( $IC_{50} > 100 \mu M$ )。さらに、*in vitro* でラルテグラビルは CYP3A4 を誘導しなかった<sup>19)</sup>。CYP3A4 の鋭敏な基質であるミダゾラムとの薬物相互作用試験において、ラルテグラビルはミダゾラムの薬物動態に有意な影響を及ぼさなかった（外国人データ）<sup>11)</sup>ことから、ラルテグラビルが、*in vivo* で CYP3A4 によって代謝される薬剤の薬物動態を変化させる可能性は低い。
- 2) ラルテグラビルは、UGT1A1、UGT2B7 を阻害することはない ( $IC_{50} > 50 \mu M$ )、また P-糖蛋白による輸送も阻害しないこと<sup>19)</sup>から、ラルテグラビルはこれらの酵素又は P-糖蛋白の基質である薬剤（例えば、プロテアーゼ阻害剤、非核酸系逆転写酵素阻害剤、メサドン、オピオイド系鎮痛薬、スタチン類、アゾール系抗真菌薬、プロトンポンプ阻害剤及び勃起不全治療薬）の薬物動態に影響を及ぼさないと予想される。

## (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

## (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

本剤の代謝物は HIV-1 に対して不活性であった。

## 7. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路

本剤及びその代謝産物の主排泄経路は糞中である。

### (2) 排泄率

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（外国人データ）<sup>4)</sup>。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>20)</sup>

ラルテグラビルは P-糖蛋白の基質であるが、*in vitro* において、1~100 $\mu M$  の濃度範囲で P-糖蛋白を阻害しなかった。ラルテグラビルは 100 $\mu M$  の濃度で薬剤排出トランスポーターである乳癌耐性蛋白 (BCRP) を介する輸送をわずかに阻害 (22%) した。また、*in vitro* において、ラルテグラビルは、有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) 1B1 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 2 を阻害しなかった。100 $\mu M$  の濃度では OATP1B3 を 40%阻害し、OCT1 をわずかに阻害 (16%) した。有機アニオントランスポーター (OAT) 1 及び OAT3 ( $IC_{50}$  はそれぞれ 108 $\mu M$  及び 18.8 $\mu M$ )、並びに多

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

---

剤・毒性物質排出蛋白（MATE）1 及び MATE2-K（100 $\mu$ M の濃度でそれぞれ 52%、29%の阻害）の強力な阻害剤ではなかった。

### 9. 透析等による除去率

該当資料なし

### 10. 特定の背景を有する患者

#### (1) 腎機能障害患者<sup>21)</sup>

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

#### (2) 肝機能障害患者<sup>22)</sup>

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

#### (3) 小児等

16歳未満の小児患者におけるラルテグラビルの薬物動態は確立していない。

注) 本剤の承認されている用法・用量は、「通常、成人にはラルテグラビルとして 400 mg を 1 日 2 回経口投与する」である。

### 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

設定されていない

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

##### 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

（解説）

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。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 治療に関する項目」を参照すること

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

### 5. 重要な基本的注意とその理由

#### 8. 重要な基本的注意

8.1 本剤の使用に際しては、国内外のガイドライン等の最新の情報を参考に、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。

8.2 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。

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

8.1 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項を記載した。

- ・本剤と他の有効な抗 HIV 薬との併用投与療法は、HIV-1 感染症に対する根治療法ではない。本剤と他の有効な抗 HIV 薬との併用投与により血中 HIV RNA 量の低下や CD4 リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後、HIV-1 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連症候群が発症する可能性がある。したがって、HIV-1 感染症の進行、エイズ関連症候群の発症を早期に発見し、適切な対処ができるよう、患者の身体状況の変化について、すべて担当医に報告するように指導すること。
- ・海外で実施された治療経験患者を対象とした第Ⅲ相試験（BENCHMRK 1 及び 2）では 96 週間、治療未経験患者を対象とした第Ⅲ相試験（STARTMRK）では 240 週間の本剤の有効性及び安全性が確認されたが、現時点では、より長期間の投与による有効性及び安全性の十分なデータがないため、本剤の長期投与による影響については不明とした。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

・本剤を含む抗 HIV 療法を医師の指示どおり行わなかった場合、薬剤耐性発現のリスクが上昇する。また、薬剤耐性発現後には治療の選択肢が制限されるため、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止しないように指導すること。

8.2 本剤を含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を開始後に、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あるいは新たに出現することがある。これは、免疫再構築症候群と呼ばれている。免疫再構築症候群は、時に抗 HIV 療法開始後に発生するため、治療の継続に支障をきたすことがある。非定型抗酸菌症、結核、ニューモシスチス肺炎、クリプトコッカス髄膜炎は、抗 HIV 療法開始後の比較的早期に発生する。したがって、これらの感染症の治療後に抗 HIV 療法を開始する場合は、免疫再構築症候群の発生に常に注意する必要がある。

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、自己免疫性疾患に対する注意する必要がある。（2013 年（平成 25 年）1 月 8 日付事務連絡に基づく改訂）

### 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### (1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

#### (2) 腎機能障害患者

設定されていない

#### (3) 肝機能障害患者

設定されていない

#### (4) 生殖能を有する者

設定されていない

#### (5) 妊婦

##### 9.5 妊婦

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。

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>23)</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。

（解説）

適切かつ十分にコントロールされた試験は実施されておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。本剤は、他の抗 HIV 薬と同様に、妊娠中の投与は推奨されていない。本剤の薬物動態は妊婦において検討されていない。

<動物実験データ>

ラット及びウサギにおけるトキシコキネティクス試験において、本剤の胎盤移行が認められている（ラット母動物に 600 mg/kg/日投与したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、それぞれ母動物血漿中濃度の約 1.5～2.5 倍であった。ウサギ母動物に 1,000 mg/kg/日を投与

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

したとき、投与 1 時間及び 24 時間後における胎児の平均血漿中濃度は、母動物の平均濃度の約 2% であった) <sup>26)</sup>。

ラットへの 600 mg/kg/日投与（ヒト推奨用量の曝露量の 4.4 倍）では、投与に関連した過剰肋骨の発現率が対照群を上回っていた。

ウサギ（1,000 mg/kg/日まで投与）及びラット（600 mg/kg/日まで投与）のいずれにおいても、投与に関連した胎児生存率又は胎児体重への影響は認められなかった。

### (6) 授乳婦

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

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>24)</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 母児感染の可能性はある。

（解説）

本剤がヒトの乳汁中へ移行するか否かは不明であるが、ラットでは本剤が乳汁中に移行することが報告されている <sup>24)</sup>。また、HIV や HIV 感染細胞が乳汁へ移行し、乳児が感染する可能性があることから、本剤投与中は授乳を中止すること。

### (7) 小児等

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

（解説）

現時点では、小児等を対象にした臨床試験の結果が得られていないため、安全性及び有効性は確立されていない。

### (8) 高齢者

#### 9.8 高齢者

一般に、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。

（解説）

海外で実施された臨床試験には 65 歳以上の患者が十分に含まれていなかったことから、本剤の安全性及び有効性が確立されていない旨を記載した。一般に高齢者では生理機能が低下しており、また合併症を有し、他の薬剤を併用している場合が多いため、副作用を発現しやすいことから十分に注意して投与すること。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 7. 相互作用

#### 10. 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。 [16.4、16.7.3 参照]

#### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

#### (2) 併用注意とその理由

10.2 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
UGT1A1 の強力な誘導剤 リファンピシン等 [16.7.3、16.7.7 参照]	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。
制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム [16.7.5、16.7.7 参照]	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。

（解説）

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ため、リファンピシンのような UGT1A1 の強力な誘導剤と併用する場合は、ラルテグラビルの血漿中濃度が低下するおそれがあるので注意が必要である。

### 8. 副作用

#### 11. 副作用

次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には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.2 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。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<sup>25)</sup>。

11.1.3 過敏症（頻度不明）

11.1.4 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 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。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 の上昇があらわれた場合には投与を中止すること。

11.1.5 腎不全（0.1%）

11.1.6 肝炎（0.1%）

重篤な肝炎があらわれることがある。

11.1.7 胃炎（0.3%）

重篤な胃炎があらわれることがある。

11.1.8 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。

（解説）

\*（解説）の番号は添付文書の項番号に対応

11.1.1 海外の市販後において報告された「皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）」を記載した。

11.1.2 海外において市販後の副作用報告が集積されたことから、重大な副作用の項に「薬剤性過敏症症候群（頻度不明）」を追記した。

11.1.3 海外の治療経験患者を対象にした第Ⅲ相無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験（BENCHMRK 1 及び 2）の 96 週時の安全性データが更新され、重篤な副作用として報告されていた過敏症と本剤との因果関係が否定され、臨床試験では重篤な過敏症の報告例がなくなった。ただし、海外市販後副作用報告において重篤な過敏症が報告されたことから、重大な副作用に『過敏症』を残し、発現頻度のみを『頻度不明』に変更した。

11.1.4 海外において市販後の副作用報告が集積されたことから、重大な副作用の項に『横紋筋融解症、ミオパチー』を追記した。

11.1.5～11.1.8 治療経験患者を対象とした海外臨床試験（005 試験、BENCHMRK 1 及び 2）と治療未経験患者を対象にした海外第Ⅲ相臨床試験（STARTMRK）の結果を合算した頻度に変更した。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	2%以上	2%未満	頻度不明
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	血小板減少症
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	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	
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	
代謝及び栄養障害	体脂肪の再分布／蓄積（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	
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	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	
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、紅斑、寝汗、乾皮症、痒疹、ざ瘡、脱毛症、そう痒症、じん麻疹	
臨床検査	AST 上昇、ALT 上昇、総ビリルビン上昇、CK 上昇		
その他		視覚障害、鼻出血、体重減少、体重増加	



## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

---

（解説）

### ① 副作用について

海外の治療経験患者を対象にした第Ⅱ相用量設定試験（005 試験）及び第Ⅲ相無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験（BENCHMRK 1 及び 2）、治療未経験患者を対象にした第Ⅲ相無作為化、二重盲検、実薬対照比較試験（STARTMRK）の安全性データに基づき、発現した副作用を「2%以上」又は「2%未満」の欄に記載した。

なお、市販後の自発報告で認められた副作用については「頻度不明」欄に記載した。

### ② 臨床検査値異常について

海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のある患者を対象とした試験〔第Ⅱ相用量設定試験（005 試験）及び第Ⅲ相試験（BENCHMRK 1 及び BENCHMRK 2）の併合中間解析〕において、被験薬（本剤＋最適基礎療法）との因果関係にかかわらず 2%以上報告された、臨床的に重要であるグレード 3～4 の臨床検査値異常を記載した。なお、そのグレードは、臨床検査値のベースラインからの変化量を National Institute of Allergy and Infectious Disease (NIAID) の Division of AIDS (DAIDS) が作成した有害事象の程度の分類基準<sup>注)</sup>に基づき分類した。

注) Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events, December 2004.

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

1) 副作用<sup>注)</sup>

安全性評価対象例数		788		
副作用の種類		発現件数	%	
血液およびリンパ系障害	貧血	1	0.1%	
	リンパ節痛	1	0.1%	
	リンパ節症	1	0.1%	
	好中球減少症	1	0.1%	
心臓障害	心室性期外収縮	1	0.1%	
	洞性徐脈	1	0.1%	
	動悸	2	0.3%	
耳および迷路障害	耳鳴	1	0.1%	
	回転性めまい	6	0.8%	
眼障害	視覚障害	1	0.1%	
胃腸障害	腹部不快感	3	0.4%	
	腹部膨満	9	1.1%	
	腹痛	12	1.5%	
	腹部圧痛	1	0.1%	
	唾液欠乏	1	0.1%	
	便秘	2	0.3%	
	下痢	22	2.8%	
	口内乾燥	3	0.4%	
	消化不良	7	0.9%	
	おくび	1	0.1%	
	鼓腸	12	1.5%	
	胃炎	5	0.6%	
	びらん性十二指腸炎	1	0.1%	
	胃食道逆流性疾患	5	0.6%	
	悪心	31	3.9%	
	嘔吐	6	0.8%	
	歯肉炎	1	0.1%	
	舌炎	2	0.3%	
	一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	12	1.5%
		悪寒	2	0.3%
顔面浮腫		1	0.1%	
疲労		22	2.8%	
末梢性浮腫		2	0.3%	
疼痛		1	0.1%	
発熱		7	0.9%	
顎下腫瘍		1	0.1%	
熱感		2	0.3%	
肝胆道系障害		脂肪肝	1	0.1%
	肝炎	1	0.1%	
免疫系障害	過敏症	2	0.3%	
	免疫再構築症候群	2	0.3%	
感染症および寄生虫症	毛包炎	1	0.1%	
	胃腸炎	2	0.3%	
	陰部ヘルペス	2	0.3%	
	単純ヘルペス	2	0.3%	

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

安全性評価対象例数		788	
副作用の種類		発現件数	%
	帯状疱疹	2	0.3%
	リンパ節腫瘍	1	0.1%
	鼻咽頭炎	1	0.1%
	上気道感染	1	0.1%
臨床検査	ALT 上昇	1	0.1%
	体重減少	1	0.1%
	体重増加	1	0.1%
代謝および栄養障害	食欲減退	7	0.9%
	糖尿病	4	0.5%
	体脂肪の再分布・蓄積	21	2.7%
	食欲亢進	2	0.3%
	過食	1	0.1%
	多飲症	1	0.1%
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	6	0.8%
	背部痛	2	0.3%
	筋骨格痛	1	0.1%
	筋痛	7	0.9%
	側腹部痛	1	0.1%
	骨粗鬆症	1	0.1%
	多発性関節炎	1	0.1%
	関節炎	1	0.1%
	頸部痛	1	0.1%
	筋萎縮症	1	0.1%
	骨減少症	1	0.1%
	四肢痛	2	0.3%
	神経系障害	認知障害	1
	注意力障害	1	0.1%
	浮動性めまい	27	3.4%
	頭痛	36	4.6%
	ニューロパシー	3	0.4%
	錯感覚	4	0.5%
	感覚鈍麻	2	0.3%
	睡眠の質低下	1	0.1%
	記憶障害	4	0.5%
	傾眠	5	0.6%
	緊張性頭痛	1	0.1%
	片頭痛	1	0.1%
	振戦	1	0.1%
	精神障害	異常な夢	27
	不安	6	0.8%
	錯乱状態	1	0.1%
	うつ病	10	1.3%
	不眠症	24	3.0%
	気分変化	1	0.1%
	自殺企図	1	0.1%
	パニック発作	1	0.1%
	睡眠障害	1	0.1%

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

安全性評価対象例数		788	
副作用の種類		発現件数	%
腎および尿路障害	腎炎	1	0.1%
	腎結石症	4	0.5%
	腎不全	1	0.1%
	間質性腎炎	1	0.1%
	頻尿	2	0.3%
	腎嚢胞	1	0.1%
生殖系および乳房障害	女性化乳房	1	0.1%
	勃起不全	4	0.5%
呼吸器、胸郭および縦隔障害	鼻出血	1	0.1%
皮膚および皮下組織障害	ざ瘡	4	0.5%
	紅斑	1	0.1%
	多汗症	2	0.3%
	脱毛症	2	0.3%
	寝汗	1	0.1%
	痒疹	1	0.1%
	そう痒症	3	0.4%
	発疹	12	1.5%
	乾皮症	1	0.1%
	蕁麻疹	2	0.3%

注) 本内容は、臨床試験（005試験、BENCHMRK1及び2、STARTMRK）で得られた有害事象情報から添付文書に記載した副作用について集計を行った。

2) 臨床検査値異常<sup>注)</sup>

安全性評価対象例数		787 (CKのみ 506 : 021試験 (N=281) で検査項目になし)			
血液生化学検査					
臨床検査項目 (Unit)	グレード	範囲	件数	母数	%
総血清ビリルビン	グレード 3	2.6 - 5.0 x ULN	26	787	3.3%
	グレード 4	>5.0 x ULN			
AST	グレード 3	5.1 - 10.0 x ULN	41	787	5.2%
	グレード 4	>10.0 x ULN			
ALT	グレード 3	5.1 - 10.0 x ULN	38	787	4.8%
	グレード 4	>10.0 x ULN			
CK	グレード 3	10.0 - 19.9 x ULN	36	506	7.1%
	グレード 4	≥20.0 x ULN			

ULN=基準値上限

注) 上記4つの臨床試験において、被験薬（本剤）との因果関係にかかわらず患者の2%以上に認められたグレード3~4 [ベースラインからの（悪化）変化値のグレード] の臨床検査値異常で臨床的に重要なものを示した。

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

### 10. 過量投与

設定されていない

<参考>

過量投与によるデータは限られている。本剤 1,600 mg の単回投与及び本剤 800 mg 1 日 2 回の反復投与の高用量について検討したが、毒性は認められなかった<sup>26)</sup>。また、1,800 mg の偶発的投与があったが、毒性は認められなかった。

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。

### 11. 適用上の注意

設定されていない

### 12. その他の注意

#### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

#### (2) 非臨床試験に基づく情報

##### 15.2 非臨床試験に基づく情報

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。

（解説）

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）が認められたが、これは投与時に鼻腔内に吸引された薬液が炎症を引き起こし、その慢性炎症により二次的に腫瘍が形成されたものと考えられる。げっ歯類は鼻でしか呼吸できず、口の周りに付着した薬液が鼻腔内に吸引される可能性が高いこと、本剤は局所刺激性を有すること、ラットで使用した溶媒の粘稠性が高く、局所に沈着しやすかったことが、その根拠として挙げられる。

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験として中枢神経系、呼吸・循環器系に対する作用を、これに加えて補足的安全性薬理試験では腎及び消化器系に対する作用を検討した。

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別/ 群毎の例数	結果
中枢神経系	ラット	経口	30、90、 120	♂/5、♀/5	影響なし
呼吸器系	ラット	経口	30、90、 120	♂/6	影響なし
循環器系	イヌ	経口	5、15、45	♀/4	影響なし

#### (3) その他の薬理試験

補足的安全性薬理試験

	動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性別/ 群毎の例数	結果
中枢神経系	マウス	経口	100	♀/5	行動、運動、握力の変化なし
呼吸器系	イヌ (麻酔下)	静注	5	♂/2、♀/1	呼吸機能/機構、血液ガス及びpH、うっ血、血小板機能の変化なし
循環器系	イヌ (麻酔下、迷走神経切断)	静注	1、3、5	♂/3	血圧、脈拍、心電図 (PR、QRS、QTc) の変化なし
腎機能	イヌ	経口	5	♀/3	腎血漿流量、糸球体濾過量、尿量、ナトリウム及びカリウム排泄、血漿電解質の変化なし
消化器系	マウス	経口	10、30	♀/10	30 mg/kg : 促進

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

概略の LD<sub>50</sub> (mg/kg)

動物種		経口
マウス	♂♀	♂ : >2000、♀ : >2000
ラット	♀	♀ : >2000
イヌ	♀	♀ : >1000

## 区. 非臨床試験に関する項目

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
マウス	14 週	経口	50、500、 1000、2500、 5000	♂♀ : 50	腹部膨満、努力性呼吸、可聴呼吸音、活動性低下、円背位、眼瞼部分閉鎖、蒼白、接触時の冷感、皮膚弾力の低下、間欠的振戦、腹臥位、体重減少、体重増加量減少、胃びらん、食道炎
ラット	5 週	経口	150、300、 450、600	♂ : 600 ♀ : 450	流涎、ALT 上昇、胃粘膜の炎症増加及び非腺胃粘膜の空胞化
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	投与後の嘔吐
イヌ	14 週	経口	5、15、45	♂♀ : 45	所見なし

#### 2) 慢性毒性

動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/day)	無毒性量 (mg/kg/day)	主な所見
ラット	27 週	経口	30、120、 90/600 <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、胃粘膜の炎症増加及び非腺胃粘膜の変性、鼻及び鼻咽頭の炎症
イヌ	53 週	経口	5/360 <sup>‡</sup> 、15、90	♂♀ : 5/360	投与後の嘔吐

<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

### (3) 遺伝毒性試験

細菌や哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 試験並びにマウスの *in vivo* 試験において、遺伝毒性は認められなかった。

### (4) がん原性試験

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。

### (5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験において、600 mg/kg/day の最高用量を投与した雄雌ラットの受胎能に、影響は認められなかった。妊娠ラット及び授乳ラットにおけるトキシコキネティクス試験において、ラルテグラビルは胎盤関門を通過し、胎児の曝露量は母動物の血漿中薬物濃度より 1.5~2.5 倍高く、乳汁中濃度は血漿中より約 3 倍高かった。ラットの発生毒性試験において、600 mg/kg/day の最高用量では、対照群と比較して過剰肋骨発現率がわずかに高かった。当該投与量においては、外観上及び内臓の異常はなく、また、その他の胎児発生及び出生後発育に及ぼす影響は認められなかった。これらの結果より、発生毒性の無毒性量を基にしたヒト推奨臨床用量投与時の安全域は、約 3.4 倍である。ウサギでは、最大投与量の 1,000 mg/kg/day において発生毒性は認められず、ヒト推奨臨床用量 (400 mg、1 日 2 回) 投与時の AUC における安全域は約 3.7 倍であった。

Ⅷ. 非臨床試験に関する項目

---

**(6) 局所刺激性試験**

該当資料なし

**(7) その他の特殊毒性**

該当資料なし



---

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤：アイセントレス<sup>®</sup>錠 400mg 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）  
有効成分：ラルテグラビルカリウム 劇薬

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

設定されていない

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：アイセントレス<sup>®</sup>錠 400mg を服薬されている方へ

「XⅢ. 備考 その他の関連資料」の項参照

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：アイセントレス<sup>®</sup>錠 600 mg

同効薬：

ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ジドブジン、ラミブジン、ジドブジン/ラミブジン、アバカビル、テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、アバカビル/ラミブジン、エムトリシタビン、エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩、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

非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤：ネビラピン、エファビレンツ、エトラビリン、ドラビリン、リルピビリン、リルピビリン/エムトリシタビン/テノホビルジソプロキシシルフマル酸塩、リルピビリン/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

プロテアーゼ阻害剤：リトナビル、ロピナビル、アタザナビル、ホスアンブレナビル、ダルナビル、ダルナビル/コビススタット、ダルナビル/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

インテグラーゼ阻害剤：エルビテグラビル/エムトリシタビン/テノホビル ジソプロキシシルフマル酸塩/コビススタット、エルビテグラビル/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/コビススタット、ドルテグラビル、ドルテグラビル/アバカビル/ラミブジン、ドルテグラビル/リルピビリン、ドルテグラビル/ラミブジン、ビクテグラビル/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

侵入阻止薬：マラビロク

### 7. 国際誕生年月日

2007年9月27日（メキシコ）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
アイセントレス <sup>®</sup> 錠 400 mg	2008年6月24日	22000AMX01647000	2008年6月27日	2008年7月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果

2019年12月19日：HIV感染症

[薬機法第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しない]

11. 再審査期間

10年：2008年6月24日～2018年6月23日（希少疾病用医薬品）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
アイセントレス <sup>®</sup> 錠 400 mg	6250032F1026	6250032F1026	118317701	620007815

14. 保険給付上の注意

HIV感染者の障害者認定が実施された患者には医療費の公費負担制度が適用される。（2003年（平成15年）1月10日障発第0110001号）

---

## XI . 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：単回及び反復投与に関する検討（2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.2、CTD 2.7.2.3）
- 2) Markowitz M. et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006; 43(5): 509-15.(PMID : 17133211)
- 3) Brainard DM. et al. *J Clin Pharmacol*. 2011; 51(3): 422-7.(PMID : 20457591)
- 4) Kassahun K. et al. *Drug Metab Dispos*. 2007; 35(9): 1657-63.(PMID : 17591678)
- 5) Wenning LA. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(7): 2852-6.(PMID : 19433563)
- 6) Iwamoto M. et al. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(1): 137-40.(PMID : 18513146)
- 7) Iwamoto M. et al. *Clin Infect Dis*. 2009; 48(4): 489-92.(PMID : 19143531)
- 8) Anderson MS. et al. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 71(4): 616-20.(PMID : 21395656)
- 9) Anderson MS. et al. *J Clin Pharmacol*. 2010; 50(12): 1461-6.(PMID : 20173085)
- 10) Wenning LA. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(9): 3253-8.(PMID : 18625763)
- 11) Iwamoto M. et al. *J Clin Pharmacol*. 2008; 48(2): 209-14.(PMID : 18077730)
- 12) Markowitz M. et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 46(2): 125-33.(PMID : 17721395)
- 13) Anderson MS. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(12): 4228-32.(PMID : 18838586)
- 14) Iwamoto M. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008; 52(12): 4338-43.(PMID : 18838589)
- 15) Hanley WD. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009; 53(7): 2752-5.(PMID : 19398643)
- 16) Wenning LA. et al. *Clin Pharmacol Ther*. 2009; 85(6): 623-7.(PMID : 19279563)
- 17) Croteau D. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54(12): 5156-60.(PMID : 20876368)
- 18) Yilmaz A. et al. *PLoS One*. 2009; 4(9): e6877.(PMID : 19721718)
- 19) 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（2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.5）
- 20) Rizk, ML. et al. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014; 58(3): 1294-301.(PMID : 24295974)
- 21) 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（2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3）
- 22) 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（2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3）
- 23) 社内資料：胎盤通過に関する検討（2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.4）
- 24) 社内資料：乳汁移行に関する検討（2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.6）
- 25) 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
- 26) 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（2008年6月24日承認、CTD 2.5.5.3、CTD 2.7.4.5）

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は 2007 年にメキシコで承認されて以来、2018 年 3 月現在、本邦を含む 111 の国や地域で Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc. 及びその関連会社から ISENTRESS® の名称で承認されている。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や地域もある。

ラルテグラビル 400mg 錠の主要国における承認状況

国名	販売名	承認年月
メキシコ	ISENTRESS®	2007 年 9 月
アメリカ		2007 年 10 月
イギリス		2007 年 12 月
ドイツ		2007 年 12 月
フランス		2007 年 12 月
スペイン		2007 年 12 月
オーストラリア		2008 年 1 月
アルゼンチン		2008 年 3 月

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

### 4. 効能又は効果

HIV 感染症

### 6. 用法及び用量

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。

国名	米国
販売名	ISENTRESS®
剤形	400mg フィルムコーティング錠 米国では他に ISENTRESS HD（ラルテグラビル 600 mg フィルムコーティング錠）、25mg チュアブル錠、割線入り 100mg チュアブル錠、100mg 単回使用経口懸濁用顆粒剤が販売されている。
発売年	2007 年
効能又は効果	成人： ISENTRESS および ISENTRESS HD は、他の抗 HIV 薬との併用で成人の HIV-1 感染症の治療を適応とするヒト免疫不全ウイルスインテグラーゼ阻害薬（HIV-1 INSTI）である。 小児： ISENTRESS は、体重 2 kg 以上の小児患者における HIV-1 感染症の治療を目的とした他の抗レトロウイルス薬との併用を適応とする。  ISENTRESS HD は、体重 40 kg 以上の小児患者における他の抗レトロウイルス薬との併用による HIV-1 感染症の治療を適応としている。

X II. 参考資料

用法及び用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製剤間で薬物動態プロファイルが異なるため、ISENTRESS 400 mg フィルムコーティング錠または ISENTRESS HD 600 mg フィルムコーティング錠の代わりに ISENTRESS チュアブル錠または ISENTRESS 経口懸濁液を使用しないこと。</li> <li>・ISENTRESS がどの程度透析可能かは不明であるため、透析前の投与は避けるべきである。</li> <li>・本剤はそのまま飲み込むこと。</li> <li>・ISENTRESS チュアブル錠はかんだり、そのまま飲み込んだりすることができる。最大1日量は300 mgの1日2回経口投与である。</li> <li>・25 mg チュアブル錠を嚙むのが難しい小児には、錠剤を粉砕することができる。             <ul style="list-style-type: none"> <li>・25mg チュアブル錠の粉砕と調製:                 <ul style="list-style-type: none"> <li>・小さな清潔なカップに錠剤を入れる。1錠につき、スプーン1杯(約5 mL)の水分(例えば、水、ジュースまたは母乳)を加える。</li> <li>・2分以内に錠剤は水分を吸収して崩壊する。</li> <li>・スプーンを用いて、残った錠剤の破片を砕く。直ちに全用量を経口投与する。</li> <li>・薬の一部がカップに残った場合は、スプーン1杯分(約5 mL)の水分を加え、混和して直ちに投与する。</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>・経口懸濁用顆粒剤:             <ul style="list-style-type: none"> <li>・経口懸濁用顆粒剤の調製および投与の詳細については、使用上の注意を参照のこと。</li> <li>・提供された混合カップを用いて、10 mLの水と経口懸濁用顆粒剤1包の全内容物を混合し、混和する。1包中にラルテグラビル100 mgを含有する経口懸濁用顆粒剤であり、10 mLの水で懸濁し、最終濃度を10 mg/mLとする。最大1日用量は100 mgの1日2回経口投与である。</li> <li>・混合カップを円を描くように45秒間静かに回し、粉末を均一な懸濁液に混合する。振盪しないこと。</li> <li>・混和したら、シリンジで懸濁液の規定量を量り、経口投与する。混合後30分以内に経口投与すること。</li> <li>・残った懸濁液はすべて廃棄する。</li> </ul> </li> </ul> <p>成人： ISENTRESS および ISENTRESS HD は経口で投与し、食事の有無を問わない。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 1 成人における ISENTRESS および ISENTRESS HD の推奨用法・用量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">集団</th> <th style="text-align: center;">推奨投与量</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>未治療患者又は ISENTRESS 400 mg 1日2回を含む治療レジメンでウイルス学的抑制が得られている患者</td> <td>1,200 mg (ISENTRESS HD 2×600 mg) 1日1回又は 本剤 400 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>既治療</td> <td>本剤 400 mg 1日2回</td> </tr> <tr> <td>リファンピシン併用時の未治療または既治療</td> <td>本剤 800 mg (2×400 mg) 1日2回</td> </tr> </tbody> </table> <p>小児： ISENTRESS フィルムコート錠、チュアブル錠及び経口懸濁液は経口で投与し、食事の有無を問わない。</p>	集団	推奨投与量	未治療患者又は ISENTRESS 400 mg 1日2回を含む治療レジメンでウイルス学的抑制が得られている患者	1,200 mg (ISENTRESS HD 2×600 mg) 1日1回又は 本剤 400 mg 1日2回	既治療	本剤 400 mg 1日2回	リファンピシン併用時の未治療または既治療	本剤 800 mg (2×400 mg) 1日2回
集団	推奨投与量								
未治療患者又は ISENTRESS 400 mg 1日2回を含む治療レジメンでウイルス学的抑制が得られている患者	1,200 mg (ISENTRESS HD 2×600 mg) 1日1回又は 本剤 400 mg 1日2回								
既治療	本剤 400 mg 1日2回								
リファンピシン併用時の未治療または既治療	本剤 800 mg (2×400 mg) 1日2回								

表 2 小児における ISENTRESS の推奨用法・用量				
集団/体重	本剤	推奨投与量		
		ISENTRESS HD (600mg)	ISENTRESS チュアブル錠 (100mg 及び 25mg)	ISENTRESS 経口懸濁用顆粒剤 (100mg)
体重が 40 kg 以上で、かつ: ・未治療 又は ・ ISENTRESS 400 mg 1 日 2 回を含む治療レジメンでウイルス学的抑制が得られている患者	400 mg 1 日 2 回	800 mg (2×400 mg) 1 日 2 回	300 mg 1 日 2 回 (下表参照)	該当なし
体重が 25 kg 以上	400 mg 1 日 2 回 (錠剤を飲み込むことができる場合)	該当なし	体重に基づく用量での 1 日 2 回投与 (表 3 参照)	該当なし
生後 4 週齢 かつ 体重 3 kg 以上 25 kg 未満	該当なし	該当なし	体重に基づく用量での 1 日 2 回投与 (表 4 参照)	体重に基づく用量 20kg まで 1 日 2 回投与 (表 4 参照)
出生から生後 4 週 (28 日) かつ 体重が少なくとも 2kg	該当なし	該当なし	該当なし	体重に基づく用量での 1 日 1 回又は 2 回投与 (表 5 参照)

表 3 体重 25 kg 以上の小児における ISENTRESS チュアブル錠の代替用量*		
体重 (kg)	用量	100g チュアブル錠の数
25kg 以上 28kg 未満	150mg、1 日 2 回	1.5×100mg**、1 日 2 回
28kg 以上 40 kg 未満	200mg、1 日 2 回	2×100mg、1 日 2 回
少なくとも 40kg	300mg、1 日 2 回	3×100mg、1 日 2 回

\*体重に基づくチュアブル錠の推奨用量は、1 回約 6 mg/kg、1 日 2 回投与  
\*\*チュアブル錠 100 mg は 1 錠を 2 等分することができる

表 4 体重 3kg 以上 25 kg 未満、生後 4 週以上の小児における ISENTRESS チュアブル錠及び経口懸濁用顆粒剤の推奨用量		
体重 (kg)	懸濁剤の容量 (用量)	チュアブル <sup>†</sup> の数
3kg 以上 4kg 未満	2.5mL (25mg)、1 日 1 回	1×25 mg、1 日 2 回 <sup>‡</sup>
4kg 以上 6kg 未満	3mL (30mg)、1 日 1 回	
6kg 以上 8kg 未満	4mL (40mg)、1 日 1 回	2×25mg、1 日 2 回 <sup>‡</sup>
8kg 以上 10kg 未満	6mL (60mg)、1 日 1 回	
10kg 以上 14kg 未満	8mL (80mg)、1 日 1 回	3×25mg、1 日 2 回 <sup>‡</sup>
14kg 以上 20kg 未満	10mL (100mg)、1 日 1 回	1×100mg、1 日 2 回
20kg 以上 25kg 未満	該当しない	1.5×100mg <sup>§</sup> 、1 日 2 回

\*体重に基づくチュアブル錠及び経口懸濁用顆粒剤の推奨用量は、1 回約 6 mg/kg、1 日 2 回投与に基づく  
<sup>†</sup>チュアブル錠には 25 mg 錠と 100 mg 錠がある  
<sup>‡</sup>粉砕した錠剤として投与することができる  
<sup>§</sup>チュアブル錠 100 mg は 1 錠を 2 等分することができる

## X II. 参考資料

	<p>・正期産新生児（出生～生後4週（28日）まで）：表5に示すように、経口懸濁液を体重に基づく用量で投与する。</p> <p>・早産新生児に関するデータは得られていない。早産児には本剤の使用は推奨されない。</p> <p style="text-align: center;"><b>表5 正期産新生児（出生～生後4週（28日）まで）における ISENTRESS 経口懸濁用顆粒剤の推奨用量</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">体重 (kg)</th> <th style="text-align: center;">懸濁剤の容量 (用量)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">出生～1週：1日1回投与*</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2kg以上 3kg未満</td> <td style="text-align: center;">0.4 mL (4 mg) を1日1回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3kg以上 4kg未満</td> <td style="text-align: center;">0.5mL (5 mg) を1日1回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4kg以上 5kg未満</td> <td style="text-align: center;">0.7 mL (7 mg) を1日1回</td> </tr> <tr> <td colspan="2">1週～4週：1日2回投与†</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2kg以上 3kg未満</td> <td style="text-align: center;">0.8 mL (8 mg) を1日2回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">3kg以上 4kg未満</td> <td style="text-align: center;">1mL (10mg) を1日2回</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">4kg以上 5kg未満</td> <td style="text-align: center;">1.5 mL (15 mg) を1日2回</td> </tr> <tr> <td colspan="2">*推奨用量は1回約 1.5 mg/kg に基づく</td> </tr> <tr> <td colspan="2">†推奨用量は1回約 3 mg/kg に基づく</td> </tr> </tbody> </table>	体重 (kg)	懸濁剤の容量 (用量)	出生～1週：1日1回投与*		2kg以上 3kg未満	0.4 mL (4 mg) を1日1回	3kg以上 4kg未満	0.5mL (5 mg) を1日1回	4kg以上 5kg未満	0.7 mL (7 mg) を1日1回	1週～4週：1日2回投与†		2kg以上 3kg未満	0.8 mL (8 mg) を1日2回	3kg以上 4kg未満	1mL (10mg) を1日2回	4kg以上 5kg未満	1.5 mL (15 mg) を1日2回	*推奨用量は1回約 1.5 mg/kg に基づく		†推奨用量は1回約 3 mg/kg に基づく	
体重 (kg)	懸濁剤の容量 (用量)																						
出生～1週：1日1回投与*																							
2kg以上 3kg未満	0.4 mL (4 mg) を1日1回																						
3kg以上 4kg未満	0.5mL (5 mg) を1日1回																						
4kg以上 5kg未満	0.7 mL (7 mg) を1日1回																						
1週～4週：1日2回投与†																							
2kg以上 3kg未満	0.8 mL (8 mg) を1日2回																						
3kg以上 4kg未満	1mL (10mg) を1日2回																						
4kg以上 5kg未満	1.5 mL (15 mg) を1日2回																						
*推奨用量は1回約 1.5 mg/kg に基づく																							
†推奨用量は1回約 3 mg/kg に基づく																							
規格	1錠中にラルテグラビルとして 400mg を含有。																						

米国添付文書（2021年5月）

注）国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

## 2. 海外における臨床支援情報

### (1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「9.5 妊婦」「9.6 授乳婦」の項の記載は以下の通りである。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 9.5 妊婦

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。

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>23)</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。

#### 9.6 授乳婦

授乳を避けさせること。

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>24)</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 母児感染の可能性はある。

<妊婦に関する海外情報>

FDA の分類（Pregnancy Category）は 2015 年 6 月に廃止された。

オーストラリアの分類：Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy

B3：Drugs which have been taken by only a limited number of pregnant women and women of childbearing age, without an increase in the frequency of malformation or other direct or indirect harmful effects on the human fetus having been observed. Studies in animals have shown evidence of an increased occurrence of fetal damage, the significance of which is considered uncertain in humans.

## (2) 小児等に関する記載

本邦における「9.7 小児等」の項の記載は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

## 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2021年5月)	<p><b>1 INDICATIONS AND USAGE</b></p> <p><b>Pediatric Patients:</b> ISENTRRESS is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 2 kg. ISENTRRESS HD is indicated in combination with other antiretroviral agents for the treatment of HIV-1 infection in pediatric patients weighing at least 40 kg.</p> <p><b>8.4 Pediatric Use</b></p> <p><b>ISENTRRESS</b></p> <p><i>HIV-1 Infected Children</i> 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)].</p> <p><i>HIV-1 Exposed Neonates</i> The safety and pharmacokinetics of ISENTRESS for oral suspension were evaluated in 42 full-term HIV1 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)]. ISENTRRESS is not recommended in pre-term neonates or in pediatric patients weighing less than 2 kg.</p> <p><b>ISENTRRESS HD</b> ISENTRRESS HD once daily has not been studied in pediatric patients. However population PK modeling and simulation support the use of 1,200 mg (2 x 600 mg) once daily in pediatric patients weighing at least 40 kg.</p>



---

## XIII. 備考

---

### その他の関連資料

- ・患者向け資料：アイセントレス<sup>®</sup>錠 400mg を服薬されている方へ  
(URL : <https://www.msconnect.jp/products/isentress/>)

