

## 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



剤形	長円形・フィルムコーティング錠・うすい黄色
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600mg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：2018年5月14日 薬価基準収載年月日：2018年5月22日 販売開始年月日：2018年6月14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 .....	10
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 .....	11
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項.....	3	5. 臨床成績 .....	11
6. RMP の概要.....	3	<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>22</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..	22
1. 販売名 .....	4	2. 薬理作用 .....	22
2. 一般名.....	4	<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>23</b>
3. 構造式又は示性式.....	4	1. 血中濃度の推移 .....	23
4. 分子式及び分子量.....	4	2. 薬物速度論的パラメータ .....	26
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.....	27
6. 慣用名、別名、略号、記号番号 .....	4	4. 吸収.....	27
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>5</b>	5. 分布.....	28
1. 物理化学的性質.....	5	6. 代謝.....	29
2. 有効成分の各種条件下における安定性.....	5	7. 排泄.....	29
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 .....	30
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>6</b>	9. 透析等による除去率 .....	30
1. 剤形.....	6	10. 特定の背景を有する患者 .....	30
2. 製剤の組成.....	6	11. その他 .....	30
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>31</b>
4. 力価.....	7	1. 警告内容とその理由 .....	31
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 .....	31
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..	31
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..	31
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化） .....	7	5. 重要な基本的注意とその理由 .....	31
9. 溶出性.....	7	6. 特定の背景を有する患者に関する注意.....	32
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 .....	35
12. その他.....	8	9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	39
		10. 過量投与 .....	39

11. 適用上の注意.....	39
12. その他の注意.....	39
<b>IX. 非臨床試験に関する項目 .....</b>	<b>41</b>
1. 薬理試験.....	41
2. 毒性試験.....	41
<b>X. 管理的事項に関する項目 .....</b>	<b>44</b>
1. 規制区分.....	44
2. 有効期間.....	44
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

<b>XI. 文献.....</b>	<b>46</b>
1. 引用文献.....	46
2. その他の参考文献 .....	47
<b>XII. 参考資料.....</b>	<b>48</b>
1. 主な外国での発売状況 .....	48
2. 海外における臨床支援情報 .....	49
<b>XIII. 備考.....</b>	<b>52</b>
その他の関連資料.....	52

---

# I. 概要に関する項目

---

## 1. 開発の経緯

ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）は、Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc.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。

本邦において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、2007年11月に希少疾病用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、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。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。

新処方ラルテグラビル600 mg錠について、バイオアベイラビリティの向上が確認された海外第I相臨床試験に続き、抗HIV治療経験がない18歳以上の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海外第III相臨床試験（ONCEMRK）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回経口投与と同程度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。これらの試験成績及び3つの薬物相互作用試験のデータを基に、ラルテグラビルの1,200 mg（600 mg錠×2）1日1回投与の用法・用量について、米国（2017年5月）、欧州（2017年7月）等で承認を取得した。本邦においても、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申請を行い、2018年5月に承認を取得した。

## I. 概要に関する項目

### 2. 製品の治療学的特性

- 1) 抗 HIV 治療経験がない患者を対象とした海外第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK) において、ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回投与の有効性は、ラルテグラビル 400 mg 1日2回投与に対し非劣性であることが検証された。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)
- 2) 投与方法は1日1回経口投与であり、食事の有無に関わらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗 HIV 薬と併用する。(「V. 3. 用法及び用量」の項参照)
- 3) 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 により代謝を受ける (*in vitro*、*in vivo*)。(「VII. 6. (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種、寄与率」の項参照)
- 4) 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 1,200 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。(「V. 5. 臨床成績 (4) 検証的試験」の項参照)
- 5) 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 (0.2%)、肝炎 (頻度不明)、胃炎 (頻度不明)、陰部ヘルペス (頻度不明) (「VIII. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 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	有	「I. 6. RMP の概要」の項参照
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 (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。

I. 概要に関する項目

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 承認条件

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

注) 国内における薬物動態試験については、2019年6月20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、2019年11月26日付け事務連絡にて当該承認条件の解除が了承され、「日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。」を2020年2月に添付文書から削除した。

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項												
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】										
<ul style="list-style-type: none"> <li>・免疫再構築症候群</li> <li>・重篤な皮膚障害</li> <li>・過敏症</li> <li>・横紋筋融解症、ミオパチー</li> <li>・肝炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎不全</li> <li>・胃炎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日本人 HIV 感染症患者に対するラルテグラビル 1200mg（600mg×2錠）1日1回投与時の安全性</li> <li>・ラルテグラビル 1200mg（600mg×2錠）1日1回投与の長期使用</li> <li>・妊娠中の女性への投与</li> </ul>										
有効性に関する検討事項												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> <li>・長期使用時における有効性（薬剤耐性の発現を含む）</li> </ul>												
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動										
<table border="1"> <tr> <th>医薬品安全性監視計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td>追加の医薬品安全性監視活動</td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul> </td> </tr> <tr> <th>有効性に関する調査・試験の計画の概要</th> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul> </td> </tr> </table>		医薬品安全性監視計画の概要	通常の医薬品安全性監視活動	追加の医薬品安全性監視活動	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul>	有効性に関する調査・試験の計画の概要	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul>	<table border="1"> <tr> <th>リスク最小化計画の概要</th> </tr> <tr> <td>通常のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>追加のリスク最小化活動</td> </tr> <tr> <td>・なし</td> </tr> </table>	リスク最小化計画の概要	通常のリスク最小化活動	追加のリスク最小化活動	・なし
医薬品安全性監視計画の概要												
通常の医薬品安全性監視活動												
追加の医薬品安全性監視活動												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul>												
有効性に関する調査・試験の計画の概要												
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アイセントレス®錠 600mg 一般使用成績調査</li> <li>・アイセントレス®錠 600mg 特定使用成績調査</li> </ul>												
リスク最小化計画の概要												
通常のリスク最小化活動												
追加のリスク最小化活動												
・なし												

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。



## 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 600 mg

#### (2) 洋名

ISENTRESS<sup>®</sup> Tablets 600 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）

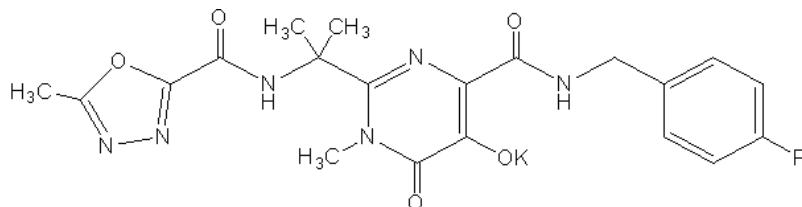
#### (2) 洋名（命名法）

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 高密度ポリエチレンドラム (窒素雰囲気下)	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 高密度ポリエチレンドラム (窒素雰囲気下)	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®錠 600 mg
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠・うすい黄色
外形	表面	 長径：19.1mm、 短径：9.7mm
	裏面	
	側面	 厚さ：6.1mm
重量		約 1.08 g

#### (3) 識別コード

表示部位：錠剤（表面）

表示内容： 242

#### (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®錠 600 mg
有効成分	1錠中ラルテグラビルカリウム 651.6 mg（ラルテグラビルとして 600 mg）
添加剤	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

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (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、有効成分の製造工程不純物（合成中間体、副生成物）及び製剤由来分解生成物である。「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		保存条件		包装形態	保存期間	結論
長期保存試験		25℃	60%RH	HDPE ボトル	3、6、9、12、18、 24 ヶ月	24 ヶ月まで 変化なし
長期保存試験		30℃	75%RH	HDPE ボトル	3、6、9、12、18、 24 ヶ月	24 ヶ月まで 変化なし
加速試験		40℃	75%RH	HDPE ボトル	3、6 ヶ月	6 ヶ月まで 変化なし
苛酷試験	光	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		無包装	—	変化なし
無包装状態での 試験		25℃	75%RH	無包装	1、2、3 ヶ月	2 ヶ月まで 規格内（3 ヶ月時点 で、溶出性の規格を 満たさなかった）

試験項目：性状、定量法、類縁物質、溶出性

### 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]

#### (3) 予備容量

該当しない

#### IV. 製剤に関する項目

---

##### (4) 容器の材質

ボトル：HDPE（高密度ポリエチレン）

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

(解説)

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、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®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。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ため、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 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回を用いて、抗 HIV 薬の治療経験がない成人 HIV 感染患者を対象に、有効性においてラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回経口投与に対し非劣性を検討する海外第Ⅲ相試験 (ONCEMRK) 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、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。

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。

### 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

- 5.1 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。
- 5.2 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こと。

(解説)

\* (解説) の番号は添付文書の項番号に対応

5.1 効能・効果の設定根拠となった海外第Ⅲ相試験 (ONCEMRK) は、海外の抗 HIV 薬の治療経験がない HIV 感染患者を対象として実施された。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、ONCEMRK 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 (HIV RNA 量 40 copies/mL 未満) が得られた患者の割合は、いずれの  $C_{trough}$  の四分位でも同様に高かった。この結果は、ONCEMRK 試験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を示唆しており、初回申請時 (400 mg 1 日 2 回経口投与の用法・用量) 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。一方で、感受性を有する 2 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。

5.2 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%

## V. 治療に関する項目

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 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。  
(解説)

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ものではなかったこと、さらに、食事の有無にかかわらず投与した第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK) では、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。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

- ・海外の抗 HIV 薬の治療経験がない患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK) から得られた有効性及び安全性データ、並びに本剤の薬物動態データに基づいて、ラルテグラビルの用法・用量を 1,200 mg (本剤を 2 錠) を 1 日 1 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。

なお、薬物動態プロファイルが異なるため、ラルテグラビルとして 1,200 mg を 1 日 1 回経口投与する際は、本剤 (600 mg 錠) を 2 錠用い、代替として 400 mg 錠 (3 錠) を用いないよう注意すること。  
(理由)

外国人健康成人を対象とした第Ⅰ相臨床試験 (290 試験) において、400 mg 錠×3 によるラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回経口投与では、600 mg 錠×2 によるラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回経口投与と比較して、ラルテグラビルの曝露量は低く、食事内容によっては食後投与により更にラルテグラビルの血漿中曝露量を低下させることがあるため、600 mg 錠×2 の代替として 400 mg 錠×3 を投与すると、同程度の有効性が得られない可能性が唆された。また、海外の抗 HIV 薬の治療経験がない患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK) では、ラルテグラビル 400 mg 錠 (3 錠) による 1,200 mg 1 日 1 回経口投与の検討は行なっていないことから、ラルテグラビルとして 1,200 mg を 1 日 1 回経口投与する際に、ラルテグラビルの 600 mg 錠 (2 錠) の代替として 400 mg 錠 (3 錠) を用いないよう注意すること。

600 mg 錠×2 及び 400 mg 錠×3 でラルテグラビル 1,200 mg を空腹時単回投与した際の、それぞれのラルテグラビルの薬物動態パラメータ [幾何平均 (個体間変動係数: CV%)] を以下に示す。

投与群別の薬物動態パラメータ (290 試験)

薬物動態パラメータ	ラルテグラビル 1,200 mg	
	600 mg 錠×2 幾何平均 (CV%)	400 mg 錠×3 幾何平均 (CV%)
AUC <sub>0-last</sub> (µM·hr)	56.5 (38%)	33.8 (66%)
C <sub>max</sub> (µM)	22.6 (43%)	9.2 (87%)
C <sub>24hr</sub> (nM)	57.7 (44%)	46.7 (31%)

V. 治療に関する項目

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

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。]

(1) 臨床データパッケージ

臨床試験一覧

試験番号	内容	投与群	ラルテグラビルを投与された患者数	有効性	安全性	薬物動態	概要
<b>海外第 I 相試験</b>							
290	食事の影響に関する単回投与試験	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) ラルテグラビル 1,200 mg (400 mg 錠×3)	18 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者及び健康女性被験者 36 例		○	○	非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー試験
291	5 日間の反復投与試験	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回を 5 日間投与 ラルテグラビル 1,200 mg (400 mg 錠×3) 1 日 1 回を 5 日間投与 ラルテグラビル 400 mg (400 mg 錠×1) 1 日 2 回を 5 日間投与	18 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者及び健康女性被験者 24 例		○	○	非盲検、無作為化、3 期、クロスオーバー試験
293	28 日間の反復投与試験	ラルテグラビル 1,800 mg (600 mg 錠×3) 1 日 1 回を 28 日間投与	18 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者及び健康女性被験者 24 例		○	○	二重盲検、無作為化、プラセボ対照試験
812	薬物相互作用試験 (エファビレンツ)	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回 エファビレンツ 600 mg (600 mg 錠×1) 1 日 1 回 + 12 日目にラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回	19 歳以上 55 歳以下の健康男性被験者及び健康女性被験者 21 例		○	○	非盲検、無作為化、2 期、固定順序試験



V. 治療に関する項目

試験番号	内容	投与群	ラルテグラビルを投与された患者数	有効性	安全性	薬物動態	概要
<b>海外第I相試験（続き）</b>							
823	薬物相互作用試験（アタザナビル）	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 アタザナビル 400 mg (200 mg 錠×2) 1日1回 +7日目にラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回	19歳以上 55歳以下の健康男性被験者及び健康女性被験者 14例		○	○	非盲検、2期、固定順序試験
824	薬物相互作用試験（金属陽イオンを含有する制酸剤）	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回を第1期の前に5日間投与  ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回の投与  ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 + TUMS® Ultra Strength 1,000 mg×3錠の併用投与  ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 +ラルテグラビル投与の12時間後に MAALOX® Maximum Strength 20 mLの投与  ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 +ラルテグラビル投与の12時間後に TUMS® Ultra Strength 1,000 mg×3錠の投与	19歳以上 55歳以下の男性及び女性の HIV 感染患者 22例		○	○	非盲検、非無作為化、4期、固定順序試験
<b>海外第III相試験</b>							
292(ONC EMRK)	治療未経験成人 HIV-1 感染患者対象試験 [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]	ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1日1回 +TRUVADA™ 1日1回  ラルテグラビル 400 mg (400 mg 錠×1) 1日2回 +TRUVADA™ 1日1回	18歳以上の男性及び女性の未治療 HIV-1 感染患者 802例	◎	◎		二重盲検、無作為化、実薬対照比較試験

◎：評価資料、○：参考資料

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### 食事の影響に関する単回投与試験（290 試験）<sup>1)</sup>

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。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。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。

#### 5 日間の反復投与試験（291 試験）<sup>1)</sup>

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。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。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。

#### 28 日間の反復投与試験（293 試験）<sup>2)</sup>

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。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。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。

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 1,200mg（本剤を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

## (3) 用量反応探索試験

### 1) 用法・用量設定試験

該当資料なし

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

抗 HIV 治療経験がない患者を対象にした海外第Ⅲ相臨床試験（ONCEMRK；292 試験）<sup>3)</sup>

試験デザイン	多施設共同、無作為化、実薬対照、二重盲検、並行群間比較試験
対象	抗 HIV 薬の治療経験がない外国人 HIV 感染患者（797 例） <ul style="list-style-type: none"> <li>・ラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）1 日 1 回経口投与群：531 例</li> <li>・ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回経口投与群：266 例</li> </ul>
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・18 歳以上の HIV-1 感染患者</li> <li>・治験薬開始前 60 日以内の HIV RNA 量 1,000 copies/mL 以上</li> <li>・治験薬を含む抗 HIV 薬の治療経験がない患者</li> </ul>
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラルテグラビル又はテノホビル及びエムトリシタビン（FTC）に対する薬剤耐性がある患者</li> <li>・B 型肝炎等の HIV-1 以外のウイルス感染で抗 HIV-1 活性のある薬（アデホビル、テノホビル、エンテカビル、FTC、ラミブジン等）による治療を受けている患者</li> <li>・治験薬開始前 30 日以内の全身性免疫抑制剤又は免疫調節剤の使用又は治験期間中の使用が想定される患者</li> </ul>
試験方法	無作為化にあたっては、スクリーニング時の HIV-1 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り付けを実施した。 合計で 802 例の患者が 2：1 の比で無作為割り付けされ、FTC 及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩（TDF）併用下、533 例にラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）を 1 日 1 回経口投与し、269 例にラルテグラビル 400 mg を 1 日 2 回経口投与した。
主要評価項目	48 週時における HIV RNA 量 40 copies/mL 未満の患者の割合
副次評価項目	48 週時における CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 96 週時における HIV RNA 量 40 copies/mL 未満の患者の割合 96 週時における CD4 陽性リンパ球数のベースラインからの変化量 48 週時及び 96 週時における安全性及び忍容性
補助評価項目	48 週時及び 96 週時における HIV RNA 量 50 copies/mL 未満の患者の割合 48 週時及び 96 週時における HIV RNA 量 200 copies/mL 未満の患者の割合

[結果]

**有効性の結果（48 週時：主要評価時点）**

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。

## V. 治療に関する項目

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 H<sub>2</sub> 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。

投与群別の有効性解析 48 週時（292 試験）（FAS）

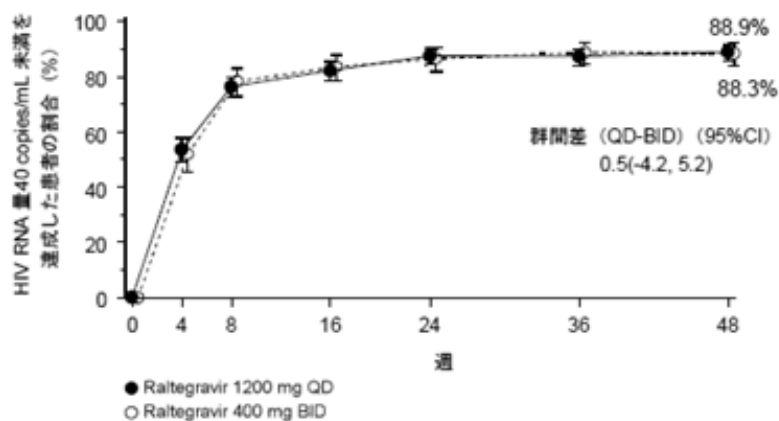
パラメータ	欠測値の取り扱い方法 <sup>†</sup>	投与群別の有効性の要約		群間差（1日1回 -1日2回） <sup>‡</sup>		結論 <sup>§</sup>
		ラルテグラビル 1,200 mg 1日1回 n/N (%)	ラルテグラビル 400 mg 1日2回 n/N (%)	推定値	95%信頼 区間	
主要評価項目						
HIV RNA 量 40 copies/mL 未満の患者の割合	Snapshot (NC=F)	472/531 (88.9)	235/266 (88.3)	0.510	(-4.204, 5.223)	非劣性
ウイルス学的失敗例	-	37/531 (7.0)	18/266 (6.8)	-	-	
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 (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 (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）  
<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。  
<sup>||</sup> ウイルス学的失敗は、ノンレスポnder：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。  
 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

## V. 治療に関する項目

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。

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)  
FDA 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)

副次評価項目である、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。

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 H<sub>2</sub> 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。

V. 治療に関する項目

投与群別の有効性解析 96 週時 (292 試験) (FAS)

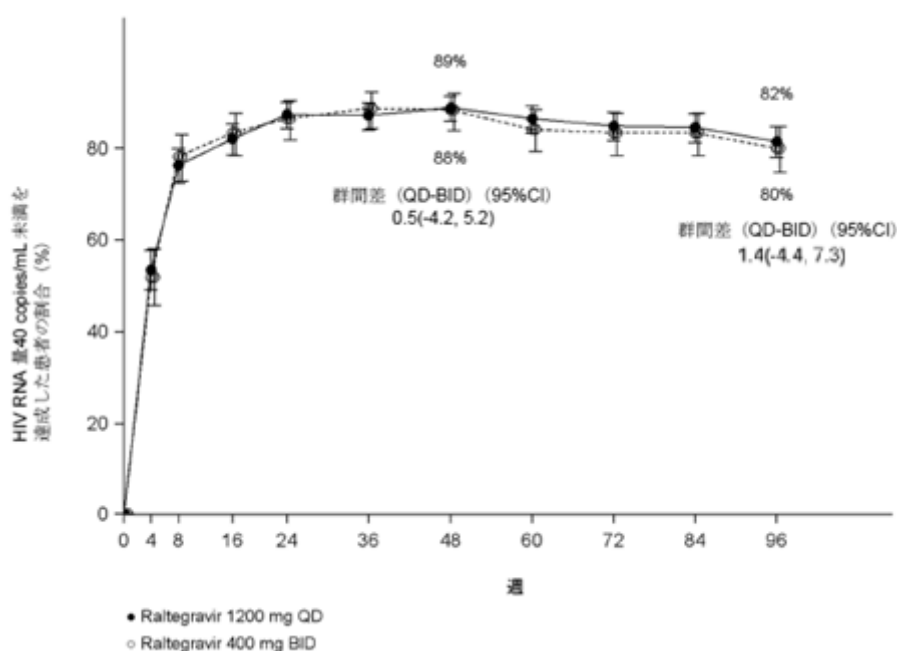
パラメータ	欠測値の取り扱い方法†	投与群別の有効性の要約		群間差 (1日1回 - 1日2回) ‡		結論§
		ラルテグラビル 1,200 mg 1日1回 n/N (%)	ラルテグラビル 400 mg 1日2回 n/N (%)	推定値	95%信頼 区間	
副次評価項目						
HIV RNA 量 40 copies/mL 未満の患者の割合	Snapshot (NC=F)	433/531 (81.5)	213/266 (80.1)	1.449	(-4.410, 7.308)	非劣性
ウイルス学的失敗例	-	51/531 (9.6)	26/266 (9.8)	-	-	
補助評価項目						
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 (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 (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)	

† 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)  
‡ 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。  
§ 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。  
|| ウイルス学的失敗は、ノンレスポnder: 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。  
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

## V. 治療に関する項目

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、48週時での有効性は96週時まで持続していた。

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）  
FDA スナップショット法（NC=F法）96週時（292試験）（FAS）



### 96週時までの安全性の結果

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、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。

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。

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。

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。

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。

V. 治療に関する項目

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 1 日 1 回		ラルテグラビル 400 mg 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†	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‡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)

† 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  
‡ 治験薬の中止  
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。  
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。

有害事象の要約（臨床検査値）0-96 週時（292 試験）（ASaT）

	ラルテグラビル 1,200 mg 1 日 1 回		ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回		計	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
患者数	531		266		797	
有害事象あり	56	(10.5)	35	(13.2)	91	(11.4)
有害事象なし	475	(89.5)	231	(86.8)	706	(88.6)
副作用†	7	(1.3)	6	(2.3)	13	(1.6)
重篤な有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)
重篤な副作用	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
死亡	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
投与中止‡に至った有害事象	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)
投与中止に至った副作用	2	(0.4)	0	(0.0)	2	(0.3)
投与中止に至った重篤な有害事象	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)

† 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  
‡ 治験薬の中止  
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。  
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。



## V. 治療に関する項目

また、96週時までにラルテグラビル 1,200 mg 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。

96週時における2%以上に認められた副作用（臨床症状）

	ラルテグラビル 1,200 mg 1日1回		ラルテグラビル 400 mg 1日2回	
	n	(%)	n	(%)
患者数	531		266	
副作用の発現例数	138	(26.0)	71	(26.7)
胃腸障害	81	(15.3)	34	(12.8)
腹痛	16	(3.0)	3	(1.1)
下痢	13	(2.4)	7	(2.6)
悪心	40	(7.5)	20	(7.5)
嘔吐	12	(2.3)	6	(2.3)
神経系障害	37	(7.0)	26	(9.8)
浮動性めまい	12	(2.3)	9	(3.4)
頭痛	16	(3.0)	13	(4.9)

### 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

### (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

健康成人男性 12 例にラルテグラビル 1,200mg（600mg 錠×2）を空腹時単回経口投与したところ、 $AUC_{0-\infty}$ の幾何平均は  $62.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 、 $C_{\text{max}}$ は  $20.2 \mu\text{M}$ 、 $C_{24\text{hr}}$ は  $74.5 \text{ nM}$ であった。本剤が投与された 12 例に有害事象の発現はなく、忍容性は概して良好であった。

注) 承認条件として実施中の内容又は実施した調査・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。

## V. 治療に関する項目

### 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

承認条件：日本人を対象とした薬物動態試験を実施し、その進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。

製造販売後臨床試験（日本人における薬物動態）（終了）	
目的	日本人健康男性被験者を対象にラルテグラビル 1,200 mg（600 mg×2錠）を単回経口投与した際の安全性、忍容性及び薬物動態を評価する
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	2018年9月～2018年12月
用法・用量	本剤 600 mg 錠を 2 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

承認条件：再審査期間が終了するまでの間、原則として国内の全投与症例を対象とした製造販売後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に提出すること。

#### ・一般使用成績調査（実施中）

HRD 共同調査（再審査中の HIV 感染症治療薬を有する企業における共同調査）の対象施設における全投与症例を対象として（登録見込み症例数：300 症例）、日常の診療下における HIV 感染症に対するラルテグラビル 1,200 mg（600 mg×2錠）1 日 1 回投与時の安全性及び有効性に関する情報の検出及び確認を行う。

#### ・特定使用成績調査（実施中）

HRD 共同特定使用成績調査に参加し、使用実態下におけるラルテグラビル 1,200 mg（600 mg×2錠）1 日 1 回投与時の妊産婦及びその出生児に対する安全性の確認を目的として、再審査期間中に 600 mg 錠が投与された妊産婦のうち、調査協力が得られた全症例について、レトロスペクティブに調査する。

### (7) その他

該当資料なし

## 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、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 5~12 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

血漿中濃度を液体クロマトグラフィータンデム質量分析法 (LC/MS/MS) により測定した。

#### (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〉

健康成人男性にラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を空腹時単回経口投与した際のラルテグラビルの薬物動態パラメータを表VII-1に示す。

表VII-1 ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠 × 2) 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> (μM・hr)	C <sub>max</sub> (μM)	C <sub>24hr</sub> (nM)	T <sub>max</sub> (hr)	t <sub>1/2</sub> (hr)
62.8 (41.8, 94.4)	20.2 (12.2, 33.3)	74.5 (53.9, 103)	1.75 <sup>†</sup> (0.500, 4.00)	7.50 <sup>‡</sup> (34.6)

幾何平均 (95%信頼区間)、<sup>†</sup>中央値 (範囲)、<sup>‡</sup>幾何平均 (CV%)

〈外国人における成績〉

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<sup>4)</sup>。ラルテグラビルの見かけの消失半減期は α 相では約 1 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>5)</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>1)</sup> (外国人データ)。

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 1,200mg (本剤を 2 錠) を 1 日 1 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%、

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

$C_{max}$  は 52%、 $C_{24hr}$  は 16% 低下した。また、高脂肪食の摂取により  $AUC_{0-last}$  は 1.9% 増加し、 $C_{max}$  は 28%、 $C_{24hr}$  は 12% 低下した（外国人データ）<sup>1)</sup>。

2) 併用薬の影響

<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

薬物相互作用の詳細を表Ⅶ-2 に示す（外国人データ）。

表Ⅶ-2 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 (90%信頼区間); 影響なし=1.00			
			例数	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$
エチニルエストラジオール/ノルエルゲストロミン <sup>6)</sup>	0.035mg/ 0.215mg 1日1回	400mg 1日2回	19	エチニルエストラジオール		
				1.06 (0.98, 1.14)	0.98 (0.93, 1.04)	— (—, —)
			19	ノルエルゲストロミン		
				1.29 (1.23, 1.37)	1.14 (1.08, 1.21)	— (—, —)
メサドン <sup>7)</sup>	40 又は 60mg 1日1回	400mg 1日2回	9	1.00 <sup>†</sup> (0.94, 1.07)	1.00 <sup>†</sup> (0.93, 1.09)	— (—, —)
TDF <sup>8)</sup>	300mg 1日1回	400mg 1日2回	9	0.77 (0.69, 0.85)	0.90 (0.82, 0.99)	0.87 <sup>§</sup> (0.74, 1.02)
ミダゾラム <sup>9)</sup>	2mg 単回投与	400mg 1日2回	10	1.03 (0.87, 1.22)	0.92 (0.82, 1.03)	— (—, —)
ラミブジン <sup>10)</sup>	300mg 1日1回	100~600mg 1日2回	22	1.20 <sup>‡</sup> (0.98, 1.47)	1.40 <sup>‡</sup> (0.95, 2.07)	1.11 <sup>‡, §</sup> (0.27, 4.61)
エトラピリン <sup>11)</sup>	200mg 1日2回	400mg 1日2回	19	1.04 (0.97, 1.12)	1.10 (1.03, 1.16)	1.17 <sup>  </sup> (1.10, 1.26)

— : 該当データなし  
AUC : 併用薬が単回投与の場合は  $AUC_{0-\infty}$ 、反復投与の場合は  $AUC_{0-\tau}$  (併用薬を 1 日 1 回投与した場合は  $\tau=24hr$ 、1 日 2 回投与した場合は  $\tau=12hr$ )、 $C_{min}$  : 1 日 1 回反復投与の場合は  $C_{24hr}$ 、1 日 2 回反復投与の場合は  $C_{12hr}$   
<sup>†</sup> メサドンの用量を 40mg に調整して算出した。  
<sup>‡</sup> 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。  
<sup>§</sup>  $C_{24hr}$ , <sup>||</sup>  $C_{12hr}$

薬物相互作用試験（ラルテグラビル 400mg 1 日 2 回投与）において、ラルテグラビルは、ホルモン避妊薬<sup>6)</sup>、メサドン<sup>7)</sup>、TDF<sup>8)</sup>、ミダゾラム<sup>9)</sup>、ラミブジン<sup>10)</sup>及びエトラピリン<sup>11)</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>6)</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 及びトランプ濃度は、TDF 単独投与時の 90%及び 87%であった<sup>8)</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 (CYP3A4 の感受性の高い基質) の AUC は、ミダゾラム単独投与時の 92%であった<sup>9)</sup>。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

VII. 薬物動態に関する項目

物動態を変化させる可能性は低い。また、第II相試験において、ラミブジンの薬物動態は、ラルテグラビル併用群とエファビレンツ併用群で同様であった<sup>10)</sup>。

②ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす他剤の影響

薬物相互作用の詳細を表VII-3に示す（外国人データ）。

表VII-3 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 (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>5)</sup>	1600mg/1600mg 12h後単回投与 <sup>  </sup>	1200mg 1日1回	19	0.86 (0.65, 1.15)	0.86 (0.73, 1.03)	0.42 (0.34, 0.52)
炭酸カルシウム <sup>5)</sup>	3000mg 単回投与	1200mg 1日1回	19	0.26 (0.21, 0.32)	0.28 (0.24, 0.32)	0.52 (0.45, 0.61)
	3000mg 12h後 単回投与 <sup>  </sup>	1200mg 1日1回	19	0.98 (0.81, 1.17)	0.90 (0.80, 1.03)	0.43 (0.36, 0.51)
アタザナビル <sup>12)</sup>	400mg 1日1回	1200mg 単回投与	14	1.16 (1.01, 1.33)	1.67 (1.34, 2.10)	1.26 (1.08, 1.46)
アタザナビル リトナビル <sup>13)</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)
エファビレンツ <sup>4)</sup>	600mg 1日1回	1200mg 単回投与	21	0.91 (0.70, 1.17)	0.86 (0.73, 1.01)	0.94 (0.76, 1.17)
オメプラゾール <sup>14)</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)
リファンピシン <sup>15)</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)
	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)
リトナビル <sup>16)</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>8)</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>17)</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)

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

薬物相互作用試験（ラルテグラビル 400mg 1日2回投与、800mg 1日2回投与又は 1200mg 単回投与）において、エファビレンツ<sup>4)</sup>、リトナビル<sup>16)</sup>及び TDF<sup>8)</sup>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。リファンピシン<sup>15)</sup>、水酸化アルミニウム/水酸化マグネシウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤<sup>5)</sup>の併用は、ラルテグラビルのトラフ濃度を低下させた（「VIII. 7. 相互作用」の項参照）。また、UGT1A1阻害剤であるアタザナビル<sup>12)</sup>の併用はラルテグラビルの AUC を増加させた。

## VII. 薬物動態に関する項目

### <UGT1A1 誘導剤>

ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与時において、UGT1A1 誘導剤であるリファンピシンの影響は不明であるが、ラルテグラビル 400mg 1日2回投与時にトラフ濃度の低下が認められたことから<sup>15)</sup>、ラルテグラビルの血漿中濃度は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。また、UGT の誘導剤であるカルバマゼピン、フェニトイン及びフェノバルビタールの併用においてもラルテグラビル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。薬物相互作用試験において、エファビレンツはラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与時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ことから<sup>4)</sup>、他の作用の弱い誘導剤 (例えば、エファビレンツ、ネビラピン、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 [1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与] と併用することができる。

### <制酸剤及び胃酸抑制剤>

ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与時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すると、ラルテグラビルの血漿中トラフ濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある<sup>5)</sup>。また、第Ⅲ相臨床試験 (ONCEMRK) の母集団薬物動態解析で、プロトンポンプ阻害剤又は H<sub>2</sub> ブロッカーの併用によりラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与時の薬物動態に統計学的に有意な変動は示されず、これらの胃内 pH を変動させる薬剤の併用時又は非併用時で同様の有効性及び安全性プロファイルが認められた。これらのデータに基づき、プロトンポンプ阻害剤又は H<sub>2</sub> ブロッカーは、本剤 [1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与] と併用することができる<sup>18)</sup>。

### <アタザナビル>

ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) 1日1回投与時にアタザナビルを併用した際、ラルテグラビルの血漿中濃度が増加した<sup>12)</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1,200mg (本剤を2錠) を1日1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

**3. 母集団 (ポピュレーション) 解析**

**(1) 解析方法**

シグモイド型吸収及び線形消失を仮定した 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<sup>19)</sup>**

**1) 性別**

母集団薬物動態解析において、ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態に、性別の違いによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。用量調節の必要はない。

**2) 年齢**

統合薬物動態解析及び母集団薬物動態解析において、ラルテグラビルの薬物動態に、年齢による臨床的に意味のある影響は認められなかった。用量調節の必要はない。

**3) 人種**

母集団薬物動態解析において、ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態に、人種の違いによる臨床的に意味のある影響は認められなかった。用量調節の必要はない。

**4) 体重**

母集団薬物動態解析において、ラルテグラビル 1,200mg (600mg 錠×2) を 1 日 1 回反復投与した際の薬物動態に、体重による臨床的に意味のある影響は認められなかった。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顕著な影響を受けるという証拠はない。  
\*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 (外国人データ)<sup>20)</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。



## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 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、イヌでは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 [ $^{14}\text{C}$ ] 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 時間で脳の放射能濃度はラルテグラビル当量として 0.00971  $\mu\text{g/g}$  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%）（18 例）及び 3%（範囲：1%~61%）（16 例）に相当した<sup>21),22)</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（外国人データ）。

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 1,200mg（本剤を 2 錠）を 1 日 1 回経口投与する。」である。

### (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。

## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

健康成人に放射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）。

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 1,200mg（本剤を 2錠）を 1日 1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生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>23)</sup>。

<参考>

- 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 ( $IC_{50} > 100\mu M$ )、CYP3A4 を誘導しなかった<sup>24)</sup>。
- 2) ラルテグラビルは UGT1A1、UGT2B7 を阻害せず ( $IC_{50} > 50\mu M$ )、P-糖蛋白による輸送も阻害しなかった<sup>24)</sup>。ラルテグラビルはこれら代謝酵素又は 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測される。

### (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

本剤及びその代謝物の主排泄経路は糞中である。

### (2) 排泄率<sup>23)</sup>

健康成人に放射能標識したラルテグラビルを単回経口投与したところ、投与後 240 時間までに投与した放射能の約 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）。

## 8. トランスポーターに関する情報<sup>25)</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) 腎機能障害者<sup>26)</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。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 (外国人データ)。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。

### (2) 肝機能障害者<sup>27)</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。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 (外国人データ)。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。

### (3) 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。

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 1,200mg (本剤を 2 錠) を 1 日 1 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歴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。

(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。

- ・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可能性があることから設定した。
- ・ラルテグラビル 1,200 mg 1 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。
- ・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ため設定した。

8.2 ラルテグラビルを含む抗 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

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

（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。

### 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>28)</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）

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。

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

ラットへの 600 mg/kg/日投与（ヒト推奨用量の曝露量の 4.3 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>29)</sup>。ラルテグラビルがヒトの乳汁中へ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）

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 母児感染の可能性はあるため設定した。

**(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）

小児等を対象にした臨床試験は実施しておらず、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。

**(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）

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。

**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 参照]

**(1) 併用禁忌とその理由**

設定されていない

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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
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 [16.7.2 参照]	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。
制酸剤 水酸化マグネシウム・ 水酸化アルミニウム 炭酸カルシウム [16.7.2 参照]	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。

（解説）

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。

・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の併用において、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、フェニトイン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、併用注意に設定した。

・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等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、併用注意に設定した。

## 8. 副作用

### (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>30)</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（0.2%）

##### 11.1.6 肝炎（頻度不明）

重篤な肝炎があらわれることがある。

##### 11.1.7 胃炎（頻度不明）

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（頻度不明）

重篤な陰部ヘルペスがあらわれることがある。

（解説）

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て記載した。発現頻度は、海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ONCEMRK）の 600mg 錠投与時の結果を基に記載した。



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	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（7.5%）、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（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、じん麻疹
臨床検査		AST上昇、ALT上昇、CK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

（解説）

その他の副作用は、海外で実施された抗 HIV 薬による治療経験のない患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（ONCEMRK）の 600mg 錠投与時の結果に基づき、5 例（1%）以上発現した副作用を「2%以上」又は「2%未満」の欄に記載した。また、5 例未満の副作用のうち、400mg 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、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」欄に記載した。

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

安全性評価対象例数		531	
副作用の種類		発現件数	%
血液およびリンパ系障害		<b>1</b>	<b>0.2</b>
	貧血	1	0.2
心臓障害		<b>2</b>	<b>0.4</b>
	動悸	1	0.2
	頻脈	1	0.2
眼障害		<b>1</b>	<b>0.2</b>
	眼刺激	1	0.2
胃腸障害		<b>81</b>	<b>15.3</b>
	腹部不快感	2	0.4
	腹部膨満	6	1.1
	腹痛	16	3.0
	上腹部痛	4	0.8
	異常便	1	0.2
	下痢	13	2.4
	口内乾燥	2	0.4
	消化不良	4	0.8
	心窩部不快感	1	0.2
	鼓腸	3	0.6
	排便回数増加	1	0.2
	胃食道逆流性疾患	2	0.4
	口の感覚鈍麻	1	0.2
	悪心	40	7.5
	膣炎	1	0.2
	嘔吐	12	2.3
一般・全身障害および投与部位の状態		<b>15</b>	<b>2.8</b>
	無力症	2	0.4
	薬剤離脱症候群	1	0.2
	疲労	9	1.7
	熱感	1	0.2
	発熱	1	0.2
	口渇	1	0.2
肝胆道系障害		<b>1</b>	<b>0.2</b>
	自己免疫性肝炎	1	0.2
感染症および寄生虫症		<b>3</b>	<b>0.6</b>
	肛門膿瘍	1	0.2
	口角口唇炎	1	0.2
	チクングニヤウイルス感染	1	0.2
臨床検査		<b>7</b>	<b>1.3</b>
	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2	0.4
	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	0.6
	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5	0.9
代謝および栄養障害		<b>13</b>	<b>2.4</b>
	食欲減退	10	1.9
	低リン酸血症	1	0.2
	食欲亢進	2	0.4
筋骨格系および結合組織障害		<b>6</b>	<b>1.1</b>
	関節痛	1	0.2
	筋肉痛	4	0.8
	骨減少症	1	0.2

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		531	
副作用の種類		発現件数	%
<b>神経系障害</b>		<b>37</b>	<b>7.0</b>
	浮動性めまい	12	2.3
	味覚異常	1	0.2
	頭痛	16	3.0
	過眠症	1	0.2
	嗜眠	3	0.6
	記憶障害	1	0.2
	錯感覚	1	0.2
	痙攣発作	2	0.4
	傾眠	5	0.9
	失神	1	0.2
<b>精神障害</b>		<b>21</b>	<b>4.0</b>
	異常な夢	9	1.7
	激越	1	0.2
	不安	1	0.2
	不眠症	7	1.3
	リビドー減退	1	0.2
	気分動揺	1	0.2
	神経過敏	1	0.2
	悪夢	1	0.2
	睡眠障害	2	0.4
<b>腎および尿路障害</b>		<b>1</b>	<b>0.2</b>
	腎不全	1	0.2
<b>生殖系および乳房障害</b>		<b>4</b>	<b>0.8</b>
	勃起不全	3	0.6
	血精液症	1	0.2
<b>皮膚および皮下組織障害</b>		<b>17</b>	<b>3.2</b>
	ざ瘡	1	0.2
	脱毛症	2	0.4
	水疱	1	0.2
	アレルギー性皮膚炎	2	0.4
	多汗症	1	0.2
	ばら色秕糠疹	1	0.2
	そう痒症	3	0.6
	全身性そう痒症	1	0.2
	発疹	4	0.8
	丘疹性皮膚疹	4	0.8
<b>社会環境</b>		<b>1</b>	<b>0.2</b>
	治療非遵守	1	0.2
<b>血管障害</b>		<b>2</b>	<b>0.4</b>
	ほてり	2	0.4
ONCEMRK 試験（292 試験）において、ラルテグラビル 1,200mg 1 日 1 回を TRUVADA™ と併用した群の被験薬の初回投与から最終投与の 14 日後までに発生又は悪化した有害事象のうち、治験責任医師がラルテグラビル（単独又は TRUVADA™ と併用）又は非盲検の TRUVADA™ のみの投与と関連ありとした副作用の 96 週時までの結果を一覧にした（MedDRA/J version 20.1 を使用）。			

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 2) 臨床検査値異常

臨床検査項目	グレード	範囲	n/m	%
血液生化学的検査				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (IU/L)	グレード 3	5.1 - 10.0 x ULN	11/530	2.1
	グレード 4	>10.0 x ULN	3/530	0.6
アラニンアミノトランスフェラーゼ (IU/L)	グレード 3	5.1 - 10.0 x ULN	6/530	1.1
	グレード 4	>10.0 x ULN	6/530	1.1
リパーゼ (IU/L)	グレード 3	3.1 - 5.0 x ULN	8/530	1.5
	グレード 4	>5.0 x ULN	9/530	1.7
クレアチンキナーゼ (IU/L)	グレード 3	10.0 - 19.9 x ULN	17/530	3.2
	グレード 4	≥ 20.0 x ULN	18/530	3.4
n=臨床検査値のグレードがベースラインより悪化かつベースライン後の検査結果が事前に規定した基準に合致する被験者数 m=ベースライン及び投与後に1つ以上の検査結果を有する被験者数 ULN=基準値上限 ONCEMRK 試験 (292 試験) において、ラルテグラビル 1,200mg 1 日 1 回を TRUVADA™ と併用した群で、グレード 3 以上の臨床検査値異常が患者の 2% 以上に認められた項目を示した (96 週時までの結果)。				

### 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。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、毒性は認められなかった<sup>3)</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。

### 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）が認められたため、本項に記載して注意喚起することとした。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

Ⅷ. 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 600mg 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：24 箇月

### 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. 患者向け資料

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料：

（服薬支援小冊子）アイセントレス<sup>®</sup>錠 600mg を服薬される方へ

（服薬過誤防止リーフ）アイセントレス<sup>®</sup>錠 400mg からアイセントレス<sup>®</sup>錠 600mg にお薬が変更になった患者様へ

「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 400 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、エトラビルン、ドラビルン、リルピビルン、リルピビルン/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、リルピビルン/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/リルピビルン、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 600mg	2018年5月14日	23000AMX00474000	2018年5月22日	2018年6月14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

該当しない

11. 再審査期間

6年1日：2018年5月14日～2024年5月14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 600 mg	6250032F2022	6250032F2022	126260501	622626001

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。（平成15年1月10日障発第0110001号）

---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Krishna R. et al. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018; 7(2): 196-206.(PMID : 28419778) (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)
- 2) 社内資料:海外第 I 相臨床試験 (293試験 ; 28日間の反復投与試験) (アイセントレス錠600 mg 2018年5月14日承認、CTD 2.5.3.1、CTD2.7.6)
- 3) 社内資料:海外臨床試験 (ONCEMRK) (アイセントレス錠600 mg 2018年5月14日承認、CTD 2.5.4.2、CTD2.7.6)
- 4) Krishna R. et al. *Biopharm Drug Dispos.* 2016; 37(9): 542-9.(PMID : 27704562) (812試験 ; エファビレンツとの薬物相互作用試験)
- 5) Krishna R. et al. *J Pharm Pharmacol.* 2016; 68(11): 1359-65.(PMID : 27671833) (824試験 ; 金属陽イオンを含有する制酸剤との薬物相互作用試験)
- 6) Anderson MS. et al. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71(4): 616-20.(PMID : 21395656)
- 7) Anderson MS. et al. *J Clin Pharmacol.* 2010; 50(12): 1461-6.(PMID : 20173085)
- 8) Wenning LA. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(9): 3253-8.(PMID : 18625763)
- 9) Iwamoto M. et al. *J Clin Pharmacol.* 2008; 48(2): 209-14.(PMID : 18077730)
- 10) Markowitz M. et al. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007; 46(2): 125-33.(PMID : 17721395)
- 11) Anderson MS. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(12): 4228-32.(PMID : 18838586)
- 12) Krishna R. et al. *Biopharm Drug Dispos.* 2016; 37(9): 533-41.(PMID : 27696440) (823試験 ; アタザナビルとの薬物相互作用試験)
- 13) Iwamoto M. et al. *Clin Infect Dis.* 2008; 47(1): 137-40.(PMID : 18513146)
- 14) Iwamoto M. et al. *Clin Infect Dis.* 2009; 48(4): 489-92.(PMID : 19143531)
- 15) Wenning LA. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(7): 2852-6.(PMID : 19433563)
- 16) Iwamoto M. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008; 52(12): 4338-43.(PMID : 18838589)
- 17) Hanley WD. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009; 53(7): 2752-5.(PMID : 19398643)
- 18) 社内資料:ラルテグラビルの薬物動態に及ぼす胃酸抑制剤の影響に関する検討 (アイセントレス錠600 mg 2018年5月14日承認、CTD 2.7.2.3)
- 19) 社内資料:内因性要因による薬物動態への影響に関する検討 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3、アイセントレス錠600 mg 2018年5月14日承認、CTD 2.7.2.3)
- 20) Wenning LA. et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2009; 85(6): 623-7.(PMID : 19279563)
- 21) Croteau D. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54(12): 5156-60.(PMID : 20876368)
- 22) Yilmaz A. et al. *PLoS One.* 2009; 4(9): e6877.(PMID : 19721718)
- 23) Kassahun K. et al. *Drug Metab Dispos.* 2007; 35(9): 1657-63.(PMID : 17591678)
- 24) 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 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.5)
- 25) Rizk ML. et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014; 58(3): 1294-301.(PMID : 24295974)
- 26) 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 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
- 27) 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 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3)
- 28) 社内資料:胎盤通過に関する検討 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.4)
- 29) 社内資料:乳汁移行に関する検討 (アイセントレス錠400 mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.6)
- 30) 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
- 31) 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 (アイセントレス錠600 mg 2018年5月14日承認、CTD 2.5.5.3)

**2. その他の参考文献**

- 1) Cahn P. et al. *Lancet HIV*. 2017; 4(11): e486-94.(PMID : 28918877) (292試験 ; ONCEMRKの48週時までの結果)
- 2) Cahn P. et al. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2018; 78(5): 589-598.(PMID : 29771789) (292試験 ; ONCEMRKの96週時までの結果)

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

ラルテグラビル 400 mg 錠は、2007年9月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の国又は地域において 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又は地域もある。

ラルテグラビル 400 mg 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

ラルテグラビル 600mg 錠は、2017年5月に米国で承認されて以来、2018年3月現在、36の国又は地域において承認されている。

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。

外国におけるラルテグラビル 600 mg 錠の承認状況

国名	米国
販売名	ISENTRESS® HD
剤形・規格	フィルムコーティング錠・600mg
承認年月	2017年5月
効能又は効果	HIV-1 感染症の治療
用法及び用量	成人及び小児（体重 40 kg 以上）：1,200mg を1日1回、食事の有無に関わらず経口投与できる。
国名	欧州（イギリス、ドイツ、フランス、スペイン等）
販売名	ISENTRESS 600 mg film-coated tablets
剤形・規格	フィルムコーティング錠・600mg
承認年月	2017年7月
効能又は効果	HIV-1 感染症の治療
用法及び用量	成人及び小児（体重 40 kg 以上）：1,200mg を1日1回、食事の有無に関わらず経口投与できる。

## X II. 参考資料

国名	オーストラリア
販売名	ISENTRESS HD <sup>®</sup>
剤形・規格	フィルムコーティング錠・600mg
承認年月	2017年8月
効能又は効果	HIV-1 感染症の治療
用法及び用量	成人及び小児（体重 40 kg 以上）：1,200mg を 1 日 1 回、食事の有無に関わらず経口投与できる。

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>28)</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>29)</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、米国及び欧州の添付文書とは異なる。

## 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 <i>Dosage and Administration (2.3)</i>, <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i> and <i>Clinical Studies (14.4)</i>]. The safety profile was comparable to that observed in adults [see <i>Adverse Reactions (6.1)</i>].</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 <i>Adverse Reactions (6.1)</i>]. 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>

<p>欧州の添付文書 (2022年10月)</p>	<p><b>4. CLINICAL PARTICULARS</b></p> <p><b>4.1 Therapeutic indications</b> 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).</p> <p><b>4.2 Posology and method of administration</b> Therapy should be initiated by a physician experienced in the management of HIV infection.</p> <p><u>Posology</u> ISENTRESS should be used in combination with other active anti-retroviral therapies (ARTs) (see sections 4.4 and 5.1).</p> <p><i>Adults and paediatric population</i> 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.</p> <p>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 and in granules for oral suspension formulation. Refer to the chewable tablet and granules for oral suspension SmPCs for additional dosing information. The safety and efficacy of raltegravir in preterm (&lt;37 weeks of gestation) and low birth weight (&lt;2,000 g) newborns have not been established. No data are available in this population and no dosing recommendations can be made. 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.</p>
-------------------------------	--

注) ISENTRESS : ラルテグラビル 400 mg 錠、ISENTRESS HD : ラルテグラビル 600 mg 錠



---

## 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 600mg を服薬される方へ
- ・服薬過誤防止リーフ：アイセントレス<sup>®</sup>錠 400mg からアイセントレス<sup>®</sup>錠 600mg にお薬が変更になった患者様へ

(URL : <https://www.msdconnect.jp/products/isentress/>)

