

—— 医薬品の適正使用に欠かせない情報です。使用前に必ずお読みください。 ——

新医薬品の「使用上の注意」の解説

HIV インテグラーゼ阻害剤

アイセントレス[®]錠 600mg

ISENTRESS[®] Tablets 600mg

ラルテグラビルカリウム錠

劇薬、処方箋医薬品^{注)}

注) 注意 – 医師等の処方箋により使用すること

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

製造販売元 MSD株式会社

はじめに

ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）は、Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., U.S.A.によって創製され、2007年10月に米国で承認された世界初のヒト免疫不全ウイルス（HIV）インテグラーゼ阻害剤です。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ました。

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[®]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ます。

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ます。一方、抗HIV治療では治療法簡便化の一つの方法として、患者さん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ました。

新処方ラルテグラビルの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未滿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(292試験：ONCEMRK試験)を実施しました。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ました。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)、EU(2017年7月)等で承認を取得しました。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月に承認を取得しました。

本冊子では、本剤のご使用に際しての注意事項を各項ごとに解説いたしました。本剤の適正使用の一助となれば幸甚に存じます。

目 次

1. 効能・効果	1
2. 効能・効果に関連する使用上の注意	2
3. 用法・用量	3
4. 禁忌（次の患者には投与しないこと）	4
5. 使用上の注意	5
[1] 重要な基本的注意	5
[2] 相互作用	6
[3] 副作用	7
(1) 重大な副作用	11
(2) その他の副作用	12
[4] 高齢者への投与	13
[5] 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	13
[6] 小児等への投与	14
[7] 過量投与	14
[8] その他の注意	14

1. 効能・効果

HIV 感染症

解 説

ラルテグラビルカリウム（以下、ラルテグラビル）は、2007年10月に米国で承認された世界初の HIV インテグラーゼ阻害剤で、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ました。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ます。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り、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いと考えられることから、ラルテグラビルの有効性及び安全性の特性を維持しながら服薬回数を減らすことを目的として、その 1 日 1 回投与レジメンの開発を行いました。

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 試験）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ました。

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」と設定しました。

2. 効能・効果に関連する使用上の注意

- (1)本剤は抗 HIV 治療経験がない HIV 感染患者、あるいはラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回と他の抗 HIV 薬でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染患者に使用すること。
- (2)本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にすること。

解 説

- (1) 効能・効果の設定根拠となった ONCEMRK 試験 (292 試験) 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ました。本試験において、ラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回経口投与の有効性は、ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回経口投与に対して非劣性であることが示されました。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いものでした。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ました。一方で、感受性を有する 3 種以上の抗 HIV 薬を併用し、それらの曝露量が有効性を示すために十分であれば、良好な抗 HIV 治療効果が得られると考えられることから、ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回と他の抗 HIV 薬でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染患者では、ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回経口投与をラルテグラビル 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回経口投与に変更しても、同様の治療効果が得られると考えられました。以上に基づき、ラルテグラビルの 1,200 mg (600 mg 錠×2) 1 日 1 回の治療対象患者を、抗 HIV 薬の治療経験がない HIV 感染患者、あるいはラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回と他の抗 HIV 薬でウイルス学的抑制が得られている HIV 感染患者としました。
- (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くあります。さらに近年では、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ます。したがって、薬剤耐性ウイルスを出現させることなく、良好な治療効果を得るには、感受性を有する 3 種以上の抗 HIV 薬を併用し、有効性を示すために十分な曝露量とすることが必要です。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す。以上に基づき、「本剤による治療にあたっては、患者の治療歴及び薬剤耐性検査結果を参考にすること」を効能・効果に関連する使用上の注意として設定しました。

3. 用法・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。

解 説

- ・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 回投与に設定しました。
- ・また、ラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）1 日 1 回経口投与時の薬物動態に対する食事の影響は、ラルテグラビル 400 mg 1 日 2 回投与時の食事の影響と同程度あるいはそれ以下であり、臨床的に意味のある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ました。
- ・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すのでご注意ください。

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）を用いないようご注意ください。

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示唆されました。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）を用いないようご注意ください。

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%)] を以下に示します。

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 _{0-last} (µM·hr)	56.5 (38%)	33.8 (66%)
C _{max} (µM)	22.6 (43%)	9.2 (87%)
C _{24hr} (nM)	57.7 (44%)	46.7 (31%)

4. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

解 説

本剤の成分に対して過敏症の既往歴が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、禁忌としました。このような患者さんには投与しないでください。

5. 使用上の注意

[1] 重要な基本的注意

- (1)本剤の使用に際しては、患者又はそれに代わる適切な者に、次の事項についてよく説明し同意を得た後、使用すること。
- 1)本剤は HIV 感染症の根治療法薬ではないことから、日和見感染を含む HIV 感染症の進展に伴う疾病を発症し続ける可能性があるため、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。
 - 2)本剤の長期投与による影響については、現在のところ不明である。
 - 3)本剤が性的接触又は血液汚染等による他者への感染の危険性を低下させるかどうかは証明されていない。
 - 4)本剤の抗ウイルス効果を最大にするために、担当医の指示なしに用量を変更したり、服用を中止したりしないこと。
- (2)ラルテグラビルを含む抗 HIV 薬の多剤併用療法を行った患者で、免疫再構築症候群が報告されている。投与開始後、免疫機能が回復し、症候性のみならず無症候性日和見感染（マイコバクテリウムアビウムコンプレックス、サイトメガロウイルス、ニューモシスチス等によるもの）等に対する炎症反応が発現することがある。また、免疫機能の回復に伴い自己免疫疾患（甲状腺機能亢進症、多発性筋炎、ギラン・バレー症候群、ブドウ膜炎等）が発現すると報告があるので、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

- (1) 抗 HIV 薬において共通の一般的な注意事項を記載しました。
- 1) 抗 HIV 療法は HIV 感染症に対する根治療法ではなく、血中 HIV RNA 量の減少や CD4 リンパ球数の増加が認められた場合でも、その後 HIV 感染症が進行し、日和見感染等のエイズ関連疾患を発症する可能性があることから設定しました。
 - 2) 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ました。
 - 3) 本剤を含む抗 HIV 薬の併用投与により、血中 HIV RNA 量が検出限界以下となっても、HIV は体内に残存しており、性的接触又は血液汚染等により他の人に感染する危険性があるため設定しました。
 - 4) 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ました。
- (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あるいは新たに出現することがあります。これは、免疫再構築症候群と呼ばれています。ラルテグラビル 400 mg 錠の臨床試験で 2 件、国内市販後で 13 件（重篤 6 件、非重篤 7 件）の報告があることから設定しました。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ました。

[2] 相互作用

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

【併用注意】（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リファンピシン カルバマゼピン フェノバルビタール フェニトイン	これらの薬剤との併用により本剤の血漿中濃度が低下すると予測され、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤のUGT1A1誘導作用により本剤の代謝が促進すると予測される。【【薬物動態】の項参照】
マグネシウム／アルミニウム含有制酸剤 炭酸カルシウム含有制酸剤	本剤投与後 12 時間以内に水酸化マグネシウム／水酸化アルミニウム含有制酸剤又は炭酸カルシウム含有制酸剤を併用した場合、本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の有効性が減弱するおそれがある。	これらの薬剤とのキレート形成による本剤の吸収抑制等がおこるおそれがある。【【薬物動態】の項参照】

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ました。

・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ます。ラルテグラビル 600 mg 錠を用いた検討は実施していませんが、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ました。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ます。

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ります。

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、併用注意に設定しました。

・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ました。ラルテグラビルはこれら 2 価の金属イオンを含む薬剤とキレートを形成し吸収抑制を起こすと予測されます。ラルテグラビルの有効性が減弱するおそれがあるため、併用注意に設定しました。

[3] 副作用

600 mg 錠を使用した臨床試験（海外臨床試験）

治療経験がない HIV 感染患者を対象とした二重盲検試験（ONCEMRK）において、エムトリシタビン（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。

解 説

ラルテグラビル 1,200 mg（600 mg 錠×2）1 日 1 回投与の有効性、安全性を検討するために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 試験）の 96 週時までの結果を記載しました。

表 1. 項目別副作用発現頻度

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		1	0.2
	貧血	1	0.2
心臓障害		2	0.4
	動悸	1	0.2
	頻脈	1	0.2
眼障害		1	0.2
	眼刺激	1	0.2
胃腸障害		81	15.3
	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		15	2.8
	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		1	0.2
	自己免疫性肝炎	1	0.2
感染症および寄生虫症		3	0.6
	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		7	1.3
	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		13	2.4
	食欲減退	10	1.9
	低リン酸血症	1	0.2
	食欲亢進	2	0.4

安全性評価対象例数		531	
副作用の種類		発現件数	%
筋骨格系および結合組織障害		6	1.1
	関節痛	1	0.2
	筋肉痛	4	0.8
	骨減少症	1	0.2
神経系障害		37	7.0
	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
精神障害		21	4.0
	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
腎および尿路障害		1	0.2
	腎不全	1	0.2
生殖系および乳房障害		4	0.8
	勃起不全	3	0.6
	血精液症	1	0.2
皮膚および皮下組織障害		17	3.2
	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	4	0.8
社会環境		1	0.2
	治療非遵守	1	0.2
血管障害		2	0.4
	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を一覧にした (MedDRA/J version 20.1 を使用)。			

表 2. 項目別臨床検査値異常一覧

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。

(1) 重大な副作用

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

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ました。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試験）の600mg錠投与時の結果を基に記載しました。

(2) その他の副作用

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

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

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

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 試験) の 600 mg 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」の欄に記載しました。また、5 例未満の副作用のうち、400 mg 錠の臨床試験でも認められた副作用は「2%未満」の欄に記載しました。なお、自発報告、400 mg 錠の臨床試験でのみ認められた副作用については「頻度不明」欄に記載しています。

[4] 高齢者への投与

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

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ました。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ました。

[5] 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊婦に対する安全性は確立していない。ラット及びウサギにおける高用量投与で、胎盤移行が認められている。また、ラットにおける高用量投与で、過剰肋骨が報告されている。〕
- (2)本剤投与中は授乳を中止させること。〔動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されている。ラルテグラビルがヒトの乳汁中に移行するか否かは不明である。乳汁を介して HIV 母児感染の可能性がある。〕

解 説

- (1) 妊婦を対象にした臨床試験は実施しておらず、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため設定しました。

(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ます。(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 倍でした。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%でした。)

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ました。

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ませんでした。

- (2) ヒトを対象としたラルテグラビルの乳汁中への移行試験は実施していませんが、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ます。また、乳汁を介して HIV 母児感染の可能性があるので設定しました。

[6] 小児等への投与

小児等における安全性及び有効性は確立していない。

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ました。

[7] 過量投与

過量投与によるデータは限られている。ラルテグラビル 1,800 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。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。

解 説

海外で実施された成人を対象とした臨床試験において、1日に1,200 mg を超えて投与した高用量投与に関連する情報を記載しました。また、過量投与時の一般的な処置方法を記載しました。

[8] その他の注意

1群あたり雌雄各50匹のラットに、それぞれラルテグラビル 50 (雌雄)、150 (雄)、300 (雌雄) 又は 600 (雌) mg/kg/日を投与した長期 (2年間) がん原性試験を実施したところ、300 及び 600 mg/kg/日投与群で鼻/鼻咽頭の腫瘍 (扁平上皮癌) が認められたが、これらの腫瘍は種特異的であると考えられる。なお、マウスがん原性試験においては、ラルテグラビルの発がん性は認められなかった。

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ました。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ます。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ます。

製品情報お問い合わせ先

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）



MSD

MSD株式会社

〒102-8667 東京都千代田区九段北 1-13-12 北の丸スクエア
<http://www.msd.co.jp/>