

貯法：室温保存
有効期間：24箇月

HIVインテグラーゼ阻害剤

承認番号	23000AMX00474000
販売開始	2018年6月

ラルテグラビルカリウム錠

アイセントレス[®]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

ISENTRESS[®] Tablets 600mg



2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

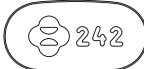
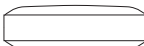
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	アイセントレス [®] 錠600mg
有効成分	1錠中ラルテグラビルカリウム651.6mg（ラルテグラビルとして600mg）
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

3.2 製剤の性状

販売名		アイセントレス [®] 錠600mg
剤形・色調		長円形・フィルムコーティング錠・うすい黄色
外形	表面	 長径：19.1mm 短径：9.7mm
	裏面	
	側面	 厚さ：6.1mm
識別コード		 242

4. 効能又は効果

HIV感染症

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400mg1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。

6. 用法及び用量

通常、成人にはラルテグラビルとして1,200mg（本剤を2錠）を1日1回経口投与する。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。なお、投与に際しては、必ず他の抗HIV薬と併用すること。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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¹⁾。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²⁾。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。

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。

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。

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]

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。

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。

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³⁾。

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。

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、带状疱疹、胃腸炎、毛包炎、リンパ節膿瘍、鼻咽頭炎、上気道感染
代謝及び栄養障害		食欲減退、食欲亢進	糖尿病、過食、多飲症、体脂肪の再分布／蓄積（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	ニューロパチー、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

	2%以上	2%未満	頻度不明
臨床検査		A S T 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

15. その他の注意

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

(1) 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1に示す。

表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 _{0-∞} ($\mu\text{M} \cdot \text{hr}$)	C _{max} (μM)	C _{24hr} (nM)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
62.8 (41.8, 94.4)	20.2 (12.2, 33.3)	74.5 (53.9, 103)	1.75 [†] (0.500, 4.00)	7.50 [‡] (34.6)

幾何平均（95%信頼区間）、[†]中央値（範囲）、[‡]幾何平均（CV%）

(2) 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_{0-∞}（平均値）は50.1 $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 、C_{max}（平均値）は15.7 μM 、C_{24hr}（平均値）は41.6nM、T_{max}（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⁴⁾。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（外国人データ）。

16.1.2 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_{0-24hr}（平均値）は53.7 $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 、C_{24hr}（平均値）は75.6nM、T_{max}（中央値）は1.50時間であった⁵⁾。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⁶⁾（外国人データ）。

16.2 吸収

16.2.1 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_{0-last}（濃度測定が可能であった最終時点までのAUC）は42%、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⁶⁾（外国人データ）。

16.3 分布

ラルテグラビルのヒト血漿蛋白との結合率は、2～10 μM の濃度範囲で約83%であった。ラルテグラビルは、ラットにおいて胎盤を通過したが、脳内移行性は低かった。HIV-1感染患者にラルテグラビル400mgを1日2回投与した2つの試験で、ラルテグラビルは脳脊髄液中に検出された。各試験でのラルテグラビルの脳脊髄液中濃度（中央値）はそれぞれ血漿中濃度の5.8%（範囲：1%～53.5%）（18例）及び3%（範囲：1%～61%）（16例）に相当した^{7)、8)}。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）。

16.4 代謝

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⁹⁾。[10. 参照]

16.5 排泄

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⁹⁾（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害者

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¹⁰⁾。

16.6.2 肝機能障害者

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¹¹⁾。

16.6.3 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。

16.6.4 その他の要因

(1) UGT1A1遺伝多型

*28/*28遺伝子型を持つ被験者30例と野生型の遺伝子型を持つ被験者27例との比較において、AUCの幾何平均比（90%信頼区間）は1.41（0.96, 2.09）であった¹²⁾（外国人データ）。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *In vitro*試験

(1) *In vitro*において、ラルテグラビルは、UGT1A1の基質であるが、チトクロームP450（CYP）の基質ではないことが示された。ラルテグラビルはCYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP3Aを阻害せず（IC₅₀>100μM）、CYP3A4を誘導しなかった¹³⁾。

(2) ラルテグラビルはUGT1A1、UGT2B7を阻害せず（IC₅₀>50μM）、P-糖蛋白による輸送も阻害しなかった¹³⁾。

16.7.2 薬物相互作用臨床試験

(1) 他剤の薬物動態に及ぼすラルテグラビルの影響

薬物相互作用の詳細を、表2に記載する（外国人データ）。[10.2 参照]

表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}
エチニルエストロジオール・ノルエルゲストロミン ¹⁴⁾	0.035mg・0.215mg 1日1回	400mg 1日2回	19	エチニルエストロジオール 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 ¹⁵⁾	40又は60mg 1日1回	400mg 1日2回	9	1.00 [†] (0.94, 1.07)	1.00 [†] (0.93, 1.09)	— (—, —)
TDF ¹⁶⁾	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 [§] (0.74, 1.02)
ミダゾラム ¹⁷⁾	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 ¹⁸⁾	300mg 1日1回	100～600mg 1日2回	22	1.20 [‡] (0.98, 1.47)	1.40 [‡] (0.95, 2.07)	1.11 ^{‡, §} (0.27, 4.61)
エトラビル ¹⁹⁾	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 (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-∞} 、反復投与の場合はAUC _{0-τ} （併用薬を1日1回投与した場合はτ=24hr、1日2回投与した場合はτ=12hr）、C _{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} †メサドンの用量を40mgに調整して算出した。 ‡ラルテグラビル群／エファビレンツ群；ラミブジンはテノホビル（300mg1日1回投与）＋ラルテグラビル（100、200、400及び600mg1日2回投与）[ラルテグラビル群]又はテノホビル（300mg1日1回投与）＋エファビレンツ（600mg1日1回投与）[エファビレンツ群]と併用した。 § C _{24hr} C _{12hr}						

(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3に記載する（外国人データ）。[10.2 参照]

表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 _{max}	AUC	C _{min}
水酸化アルミニウム・水酸化マグネシウム ⁵⁾	1600mg・1600mg 12h後 単回投与	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 ⁵⁾	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	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 ²⁰⁾	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 ²¹⁾	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)

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}
エファビレン ツ ⁴⁾	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 ²²⁾	20mg 1日1回	400mg 単回投与	14	4.15 (2.82, 6.10)	3.12 [†] (2.13, 4.56)	1.46 (1.10, 1.93)
リファンピシ ン ²³⁾	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 [§] (1.12, 2.33)	1.27 [§] (0.94, 1.71)	0.47 [§] (0.36, 0.61)
リトナビル ²⁴⁾	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 ¹⁶⁾	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	500mg 1日2回	400mg 1日2回	15	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 [‡] (0.31, 0.66)
リトナビル ²⁵⁾	200mg 1日2回					
† 10例						
‡ 14例						
§ 400mg1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						

注）本剤の承認された用法及び用量は1,200mg（600mg錠×2）を1日1回である。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 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）

HIV RNA量≥1,000copies/mLの抗HIV治療経験がない患者797例を対象とし、ラルテグラビル1,200mg（600mg錠×2）1日1回投与＋FTC＋TDFの安全性及び有効性を検討するために、ラルテグラビル400mg1日2回投与＋FTC＋TDFを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結果の概要を下表に示す²⁶⁾。

表 ONCEMRK試験の結果

	48週時			96週時		
	ラルテグラビル 1,200mg 1日1回	ラルテグラビル 400mg 1日2回	群間差 [†] (95%信頼区間)	ラルテグラビル 1,200mg 1日1回	ラルテグラビル 400mg 1日2回	群間差 [†] (95%信頼区間)
HIV RNA量 <40copies/mL の患者の割合 [‡]	88.9% (472/ 531例)	88.3% (235/ 266例)	0.5 (-4.2, 5.2) %	81.5% (433/ 531例)	80.1% (213/ 266例)	1.4 (-4.4, 7.3) %
ウイルス学的失敗例 [§]	7.0% (37/ 531例)	6.8% (18/ 266例)		9.6% (51/ 531例)	9.8% (26/ 266例)	
†スクリーニング時のHIV RNA量（HIV RNA量≤100,000copies/mL又はHIV RNA量>100,000copies/mL）を層としたMantel-Haenszel法により算出。 ‡FDAのsnapshot法（未完了例=失敗例） §ウイルス学的失敗は、ノンレスポンス：24週までに一度もHIV RNA量40copies/mL未満を達成しなかった患者、又は再上昇：最初にHIV RNA量40copies/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40copies/mL以上となった患者と定義する。 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400mg1日2回投与に対するラルテグラビル1,200mg1日1回投与の非劣性が示されたと結論付けられる。						

また、ラルテグラビル1,200mg（600mg錠×2）1日1回投与群で2%以上に認められた主な副作用は、悪心（7.5%）、腹痛（3.0%）、頭痛（3.0%）、下痢（2.4%）、嘔吐（2.3%）、浮動性めまい（2.3%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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

18.2 抗ウイルス作用（*in vitro*）

ヒトTリンパ球系細胞に、その細胞に適応したHIV-1変異株H9ⅢBを感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルの95%阻害濃度（IC₉₅）は31±20nMであった（無処置感染細胞との比較）。また、マイトジェン活性化ヒト末梢血単核細胞に、5種のサブタイプB以外からの分離株や逆転写酵素阻害剤及びプロテアーゼ阻害剤耐性分離株を含む様々なHIV-1初代臨床分離株を感染させた試験系において、ウイルス増殖に対するラルテグラビルのIC₉₅値は、6～50nMであった。また、singlecycle infection assayにおいて、ラルテグラ

ビルは5種のサブタイプB以外及び5種の組換え型など23種のHIV分離株の感染を5～12nMのIC₅₀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（IC₉₅=6nM）。HIV-1変異株H9ⅢB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、相乗的若しくは相乗的な抗HIV活性が認められた。

18.3 薬剤耐性

*In vitro*試験又はラルテグラビル投与患者でみられた、ラルテグラビル耐性を示すHIV-1インテグラーゼの変異は、概して、143番目のチロシン（Y）のシステイン（C）、ヒスチジン（H）又はアルギニン（R）への置換、148番目のグルタミン（Q）のヒスチジン（H）、リシン（K）又はアルギニン（R）への置換、あるいは155番目のアスパラギン（N）のヒスチジン（H）への置換に、さらに1つ以上の変異（L74I/M、E92Q、E138A/K、G140A/S又はV151I等）が加わるものであった。

単一の一次変異（Q148H/K/R、あるいはN155H）を含む組換えウイルスでは、*in vitro*において、ラルテグラビル感受性の低下及び複製能力の低下がみられた。また二次的な変異では、ラルテグラビル感受性のさらなる低下と、複製能力の代償的ウイルス変異がときにみられた。

19. 有効成分に関する理化学的知見

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

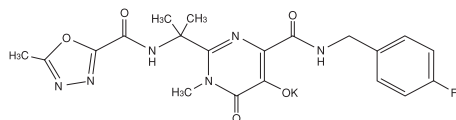
化学名：Monopotassium 4-[(4-fluorobenzyl)carbamoyl]-1-methyl-2-(1-methyl-1-[[[5-methyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl]carbonyl]amino]ethyl)-6-oxo-1,6-dihydropyrimidin-5-olate

分子式：C₂₀H₂₀FN₆O₅

分子量：482.51

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

構造式：



22. 包装

60錠〔瓶、バラ、乾燥剤入り〕

23. 主要文献

- 社内資料：胎盤通過に関する検討（アイセントレス錠400mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.4）
- 社内資料：乳汁移行に関する検討（アイセントレス錠400mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.6）
- 厚生労働省：重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性過敏症候群
- Krishna, R. et al. Biopharm Drug Dispos. 2016 ; 37 (9) : 542-9.
- Krishna, R. et al. J Pharm Pharmacol. 2016 ; 68 (11) : 1359-65.
- Krishna, R. et al. Clin Pharmacol Drug Dev. 2018 ; 7 (2) : 196-206.
- Croteau, D. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2010 ; 54 (12) : 5156-60.
- Yilmaz, A. et al. PLoS One. 2009 ; 4 (9) : e6877.
- Kassahun, K. et al. Drug Metab Dispos. 2007 ; 35 (9) : 1657-63.
- 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400mg 2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3）
- 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400mg 2008年6月24日承認、CTD 2.7.2.3）
- Wenning, LA. et al. Clin Pharmacol Ther. 2009 ; 85 (6) : 623-7.
- 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400mg 2008年6月24日承認、CTD 2.6.4.5）
- Anderson, MS. et al. Br J Clin Pharmacol. 2011 ; 71 (4) : 616-20.
- Anderson, MS. et al. J Clin Pharmacol. 2010 ; 50 (12) : 1461-6.
- Wenning, LA. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ; 52 (9) : 3253-8.
- Iwamoto, M. et al. J Clin Pharmacol. 2008 ; 48 (2) : 209-14.
- Markowitz, M. et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2007 ; 46 (2) : 125-33.
- Anderson, MS. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ; 52 (12) : 4228-32.
- Krishna, R. et al. Biopharm Drug Dispos. 2016 ; 37 (9) : 533-41.
- Iwamoto, M. et al. Clin Infect Dis. 2008 ; 47 (1) : 137-40.
- Iwamoto, M. et al. Clin Infect Dis. 2009 ; 48 (4) : 489-92.
- Wenning, LA. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 (7) : 2852-6.
- Iwamoto, M. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2008 ; 52 (12) : 4338-43.

25) Hanley, WD. et al. Antimicrob Agents Chemother. 2009 ; 53 (7) : 2752-5.

26) 社内資料：海外臨床試験（ONCEMRK）（アイセントレス錠600mg 2018年5月14日承認、CTD 2.5.4.2、CTD 2.7.6）

24. 文献請求先及び問い合わせ先

MSD株式会社 MSDカスタマーサポートセンター
東京都千代田区九段北1-13-12
医療関係者の方：フリーダイヤル 0120-024-961

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

MSD株式会社
東京都千代田区九段北1-13-12