

If a dose of PREZISTA or ritonavir (NORVIR®) is skipped, do not double the next dose. Do not take more or less than your prescribed dose of PREZISTA or ritonavir (NORVIR®) at any one time.

### **WHAT ARE THE POSSIBLE SIDE EFFECTS OF PREZISTA?**

Like all prescription drugs, PREZISTA can cause side effects. The following is **not** a complete list of side effects reported with PREZISTA when taken either alone or with other anti-HIV medicines. Do not rely on this leaflet alone for information about side effects. Your doctor can discuss with you a more complete list of side effects.

Mild to moderate rash has been reported in 7% of subjects receiving PREZISTA. In some patients, PREZISTA has been reported to cause a severe or life-threatening rash. Contact your healthcare provider if you develop a rash. Your healthcare provider will advise you whether your symptoms can be managed on therapy or whether PREZISTA should be stopped.

As with other protease inhibitors, PREZISTA may cause side effects, including:

- high blood sugar (hyperglycemia) and diabetes. This can happen in patients taking PREZISTA or other protease inhibitor medicines. Some patients have diabetes before starting treatment with PREZISTA which gets worse. Some patients get diabetes during treatment with PREZISTA. Some patients will need changes in their diabetes medicine. Some patients may need new diabetes medicine.
- increased bleeding in patients with hemophilia. This may happen in patients taking PREZISTA as it has been reported with other protease inhibitor medicines.
- changes in body fat. These changes can happen in patients taking anti-HIV medicines. The changes may include an increased amount of fat in the upper back and neck, breast, and around the back, chest, and stomach area. Loss of fat from the legs, arms, and face may also happen. The exact cause and long-term health effects of these conditions are not known.
- immune reconstitution syndrome. In some patients with advanced HIV infection (AIDS) and a history of opportunistic infection, signs and symptoms of inflammation from previous infections may occur soon after anti-HIV treatment is started. It is believed that these symptoms are due to an improvement in the body's immune response, enabling the body to fight infections that may have been present with no obvious symptoms.

The most common side effects include diarrhea, nausea, headache, and common cold.

Tell your doctor promptly about these or any other unusual symptoms. If the condition persists or worsens, seek medical attention.

### **HOW SHOULD I STORE PREZISTA TABLETS?**

Store PREZISTA tablets at room temperature (77°F (25°C)). Short-term exposure to higher or lower temperatures [from 59°F (15°C) to 86°F (30°C)] is acceptable. Ask your doctor or pharmacist if you have any questions about storing your tablets.

**This medication is prescribed for your particular condition. Do not use it for any other condition or give it to anybody else. Keep PREZISTA and all of your medicines out of the reach of children. If you suspect that more than the prescribed dose of this medicine has been taken, contact your local poison control center or emergency room immediately.**

This leaflet provides a summary of information about PREZISTA. If you have any questions or concerns about either PREZISTA or HIV, talk to your doctor.

For additional information, you may also call Tibotec Therapeutics at 1-800-325-7504.

Manufactured for Tibotec, Inc. by:  
JOLLC, Gurabo, Puerto Rico

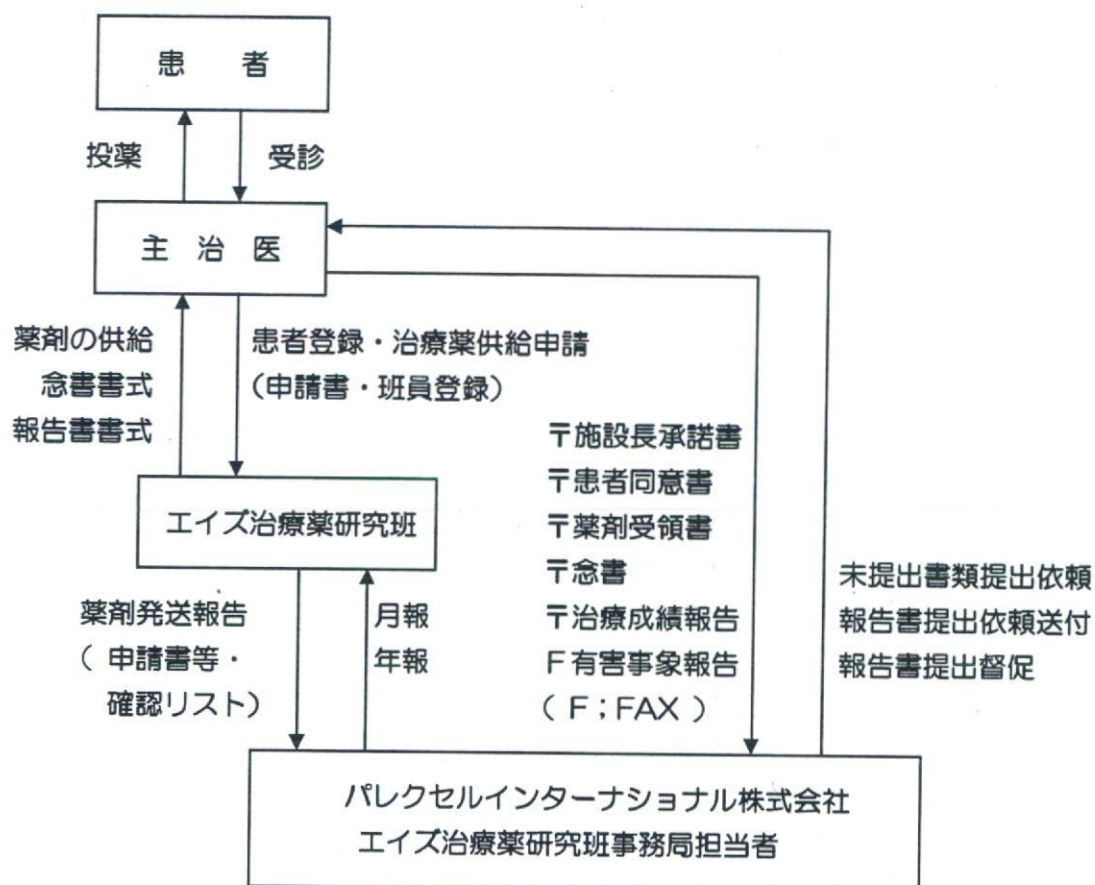
Distributed by:

Tibotec Therapeutics, Division of Ortho Biotech Products, L.P., Raritan NJ 08869

Issued: June 2006

10101700

# 臨床研究（薬剤供給）フローチャート



治療成績報告書の整理保存（薬剤別；複数薬剤のときはコピー作成）  
月報作成、年報作成

## 注意点

事務局機能の充実のために文書の回収、整理、保管をパレクセルインターナショナル株式会社へ委託する。これに伴い、患者登録・治療薬供給申請・班員登録以外の文書の提出先、ならびに文書提出に関する事務連絡先はパレクセル・インターナショナル株式会社のエイズ治療薬研究班事務局担当者となります。

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
TEL03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社  
エイズ治療薬研究班事務局担当者  
〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21 茅場町ファーストビル 6F  
TEL : 03-3537-5902 FAX : 03-3552-0452



## 研究班薬剤の入手方法と治療成績の報告について

1. この研究班が取り扱う薬剤の供給を受けることを希望する医師は、必ずFAX サービスまたはインターネットを通じて治療薬ごとに資料と文書の書式を取得し、当該患者がこの研究班からの薬剤供給の対象となることを確認して下さい。

2. 当該患者が研究班供給薬剤の適応疾患に罹患していて、他の薬剤による治療が困難であるか、他に有効な治療薬がないことを確認した上で、必要事項を(1)患者登録確認書、治療薬供給申請書に記載して班長へFAXにて送付して下さい。初めて患者登録を行う場合は同時に(2)研究班班員登録書を班長へFAXし、(2):研究班班員登録書と(3)施設長承諾書の原本を事務局へ郵送して下さい。

3. 班長は送付された書類の内容を確認の上、薬剤を担当医師へ宛てて発送します。

4. 薬剤を受領後、直ちに(4)患者同意書と(5)薬剤受領書および「厚生労働省大臣宛ての念書」を書留郵便(プライバシー保護のため)にて事務局へ返送して下さい。

5. 治療を開始したら(6)臨床研究使用成績調査票(1)と(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」について、開始時に記入できる範囲で記入しコピーを事務局へお送りください。

6. 治療が継続される場合は、治療開始から少なくとも約1ヶ月毎に臨床検査などを行い、経過を観察し(7)臨床研究使用成績調査票(2)「臨床経過と臨床検査値の推移」の表に記載し、記載ごとにコピーを事務局までお送りください。治療が終了したら、全ての臨床研究使用成績調査票の記載可能に記載の上事務局へ郵送して下さい。なお、事務局は定期的集計のために臨床研究使用成績調査票の送付をお願いすることがあります。ご協力をお願いいたします。

7. その他の臨床検査を行った際は(7)臨床研究使用成績調査票(3)「その他の重要な臨床検査成績」に記載し、事務局へ郵送にてご報告下さい。

8. 治療経過中に有害事象が発生した場合には、薬剤に起因する副作用を疑わない事象であっても、直ちに(9)有害事象発生報告書を作成し、FAXにて事務局へ送付して下さい。

### 担当医師へのお願い

この研究班は、日本で未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、主任研究者(班長)が医師個人輸入として輸入し、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としています。

従って、研究班の円滑な運営と存続のために各種報告書の返送をお願いいたします。また、当該薬剤はわが国の薬事法上の承認を有しておらず、担当医師による患者への十分な説明による同意を得た上で、担当医師の責任のもとに用いるものであることを承知して下さい。研究班では、研究班の薬剤を用いて賠償責任が生じた場合を想定して、担当医師が研究班薬剤の使用した際に生じた事故をカバーする班員に対する条項を加えた医師賠償責任保険に加入することをお勧めしています。



FAX 03-3340-5448 厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 へ送付してください。

## (1) 患者登録確認書・治療薬供給申請書 (新規・継続)

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

下記の患者の治療において、日本での既承認薬による治療は困難であり、厚生労働省エイズ治療薬研究班の保有する下記の薬剤による治療研究に参加することが医学的に必要であると判断し、ここに当該患者を登録して薬剤の供給を申請します。

なお、私は当該薬剤の適切な使用法や副作用などについて熟知しており、供給された薬剤は研究班の治療研究の目的に沿って、当該患者に対して十分な説明を行い、文書による同意を得た上で、私の責任において使用し、後日、使用成績を報告します。また、研究班の薬剤は医師個人輸入として輸入するもので患者に無償で提供することを承知しており、別紙にて念書を差し入れます。

フリガナ 申請者(主治医)氏名	病院名・〒住所		
診療科名			
職 責			
電話番号	( )	FAX番号	( )
E-Mail			

患者氏名(イニシャル) 姓 [ ], 名 [ ]	男 ・ 女		
カルテ番号 [ ]	生年月日	年 月 日	
最近のCD4数 年 月 日 [ ] / $\mu$ l	最近のHIV-RNA量 年 月 日 [ ]	[ ] $\times 10$ copies/ml	

研究班の薬剤を必要とする疾患

診断名1	診断日	年 月 日
診断名2	診断日	年 月 日
診断名3	診断日	年 月 日

希望薬剤

薬剤名1	1日投与量	[ ] / 日
薬剤名2	1日投与量	[ ] / 日
薬剤名3	1日投与量	[ ] / 日

希望理由(該当項目に○)

<input type="checkbox"/>	既承認薬に必要な剤形がない。
<input type="checkbox"/>	既承認薬による治療に障害が発生し継続出来ない。
<input type="checkbox"/>	既承認薬による治療の効果が不十分である。
<input type="checkbox"/>	目的とする適応症をもつ既承認薬がない。
<input type="checkbox"/>	そのほか(具体的に記載してください。)

班長連絡先; TEL 03-3342-6111 FAX 03-3340-5448

FAX 03-3340-5448 厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 へFAXでお送り下さい。  
 原本は施設長承諾書とともに事務局へ郵送してください。

## (2) 班員登録書

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

私は厚生労働省エイズ治療薬研究班に研究協力者（班員）として参加することを承諾します。

フリガナ 氏 名	印
所属病院名 住 所	
診療科名	
職 責	
緊急連絡先 自宅住所 電話 FAX E-mail 等	

厚生労働省エイズ治療薬研究班の薬剤による治療研究を実施する医師は、当研究班の規定により研究協力者（班員）となっていたいただかなければなりません。厚生労働省エイズ治療薬研究班はヒューマンサイエンス振興財団のエイズ医薬品等開発推進事業からの研究費により運営されています。

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸  
 〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
 TEL 03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社  
 エイズ治療薬研究班事務局担当者  
 〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21 茅場町ファーストビル 6F  
 TEL : 03-3537-5902 FAX : 03-3552-0452

(3) 施設長承諾書の原本は(2) 班員登録書とともに、厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へ郵便にて提出してください。

### (3) 施設長承諾書

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

フリガナ 氏 名	
診療科名	
職 責	

上記の者が厚生労働省エイズ治療薬研究班に研究協力者(班員)として参加することを承諾します。

施 設 長 氏 名	印
職 責	
施 設 名 住所	

厚生労働省エイズ治療薬研究班の薬剤による治療研究を実施する医師は、当研究班の規定により研究協力者(班員)となっていたいただかなければなりません。厚生労働省エイズ治療薬研究班はヒューマンサイエンス振興財団のエイズ医薬品等開発推進事業からの研究費により運営されています。

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸

〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

TEL03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社

エイズ治療薬研究班事務局担当者

〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21 茅場町ファーストビル 6F

TEL : 03-3537-5902 FAX : 03-3552-0452



本文書は3通作成し、1通は厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へ書留郵便で提出し、他は患者、主治医がそれぞれ保管してください。(同一薬剤の継続時は初回のみ必要です。)

## (4) 患者同意書

年 月 日

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

フリガナ 申請者(主治医)氏名		病院名・〒住所	
診療科名			
職 責			
患者氏名(イニシャル) 姓 [ ]、名 [ ]、		男 ・ 女	
カルテ番号 [ ]	生年月日	年 月 日	

上記の患者さんに対して、以下の内容について十分に説明したうえ同意を得ました。

### 同意書

私は私の病気( )の治療のために、厚生労働省エイズ治療薬研究班から治療薬( )の提供を受けることに関して、上記の担当医師から下記の内容について説明を受け、また質問する機会も得て理解いたしましたので、この治療を受けることに同意いたします。

#### 説明内容

- 1.この治療の目的と意義
- 2.予期される効果と副作用
- 3.他の治療法の有無とその内容
- 4.同意しない場合でも今後の治療に不利益を受けないこと。
- 5.同意した場合でも随時これを撤回でき今後の治療に不利益を受けないこと。
- 6.わからない点は、いつでも質問し説明を受けられること。
- 7.プライバシーは厳重に守られること。

同意取得日	年 月 日		
フリガナ 患者氏名 (自署)	印	フリガナ 代諾者氏名 (自署)	印
生年月日	年 月 日		
住所		代諾者住所	



本文書は薬剤を受け取り次第、念書とともに厚生労働省エイズ治療薬研究班事務局へ郵便で提出してください。

## (5) 薬剤受領書

年	月	日
---	---	---

厚生労働省エイズ治療薬研究班 班長 福武 勝幸 殿

薬 剤 名	数 量

上記の薬剤を確かに受領いたしました。

フリガナ 受領者（主治医） 氏名	印
診療科名	
職 責	
病院名・〒住所	

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
TEL03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社  
エイズ治療薬研究班事務局担当者  
〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21 茅場町ファーストビル 6F  
TEL : 03-3537-5902 FAX : 03-3552-0452





## (7) 臨床研究使用成績調査票 (2)

臨床経過と臨床検査値の推移

ポイント毎に記入し、記入毎に事務局へお送り下さい。

主治医氏名	印	病院名・〒住所		
診療科名				
職 責				
患者氏名 (イニシャル) 姓 [    ]. 名 [    ].		男・女		
カルテ番号 [    ]	生年月日	年	月	日

検査ポイント	投与前	開始後    ヶ月	開始後    ヶ月	開始後    ヶ月
検査日	年 月 日	年 月 日	年 月 日	年 月 日
外来・入院	外来・入院	外来・入院	外来・入院	外来・入院
体重	Kg	Kg	Kg	Kg
体温	℃	℃	℃	℃
血圧	/ mmHg	/ mmHg	/ mmHg	/ mmHg
症状の程度	3+・2+・1+・-	3+・2+・1+・-	3+・2+・1+・-	3+・2+・1+・-
CD4細胞数	/μl	/μl	/μl	/μl
HIV-RNA量	×10 /ml	×10 /ml	×10 /ml	×10 /ml
白血球数 WBC	/μl	/μl	/μl	/μl
赤血球数 RBC	/μl	/μl	/μl	/μl
Hb	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
Htc	%	%	%	%
血小板数	/μl	/μl	/μl	/μl
好中球%	%	%	%	%
好酸球%	%	%	%	%
好塩基球%	%	%	%	%
リンパ球%	%	%	%	%
単球%	%	%	%	%
TP	g/dl	g/dl	g/dl	g/dl
T-Bil	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
GOT	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L
GPT	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L
γGTP	IU/L	IU/L	IU/L	IU/L
BUN	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
クレアチニン	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
尿酸	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
総コレステロール	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
中性脂肪	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
グルコース	mg/dl	mg/dl	mg/dl	mg/dl
尿蛋白	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+
尿糖	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+
尿潜血反応	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+	-・+・+・+
尿沈さ異常と内容	無・(    )	無・(    )	無・(    )	無・(    )







# 念 書

平成 年 月 日

厚生労働大臣 殿

輸入業者（受取人）氏名（法人にあつては名称及び代表者の氏名）

\_\_\_\_\_ 印

同住所（法人にあつては主たる事務所の所在地）

今般、別紙輸入報告書により報告いたしました下記 医薬品は（ 医師個人用 ）として使用するもので、他に販売、授与するものではありません。

つきましては、本品の通関手続きに関しよろしくお取り計らい願います。

上述のとおり、後日のため念書差入れます。

## 記

品 名	数 量

（この様式の大きさは日本工業規格A4とすること）



## 念書の取扱についてのお願い

厚生労働省エイズ治療薬研究班  
主任研究者(班長) 福武 勝幸

この念書は医師個人輸入の手続きにおいて厚生労働省へ必ず提出しなければならないものです。研究班の存続のために最も重要な書類ですので、遅滞なく班長へご返送いただきますようお願いいたします。

当研究班においては、厚生労働省の特別な配慮により薬剤を班長名であらかじめ輸入し通関しておりますが、本念書をご提出いただくことにより、各主治医が個人輸入したのと同等に扱うこととなり、薬事法に抵触することなく各医師へ薬剤をお届けする形で研究班が機能できる仕組みになっております。(この念書は当研究班専用のもので、一般の個人輸入の書式とは異なります。)

### 記載上の注意

日付欄には薬剤をお受け取りになった日付をご記入ください。輸入業者(受取人)氏名(法人にあっては名称及び代表者の氏名)の欄には、薬剤を研究班へ申請された医師の所属施設と氏名をご記入ください。また、同住所(法人にあっては主たる事務所の所在地)の欄には、医師の所属する施設の住所を御記載ください。お受け取りになった薬剤の品名と数量をご記載ください。

### 念書返送先

班長連絡先 東京医科大学病院 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸  
〒160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1  
TEL03-3342-6111 EXT5086 FAX 03-3340-5448

### 薬剤受領書返送先

事務局連絡先 パレクセル・インターナショナル株式会社  
エイズ治療薬研究班事務局担当者  
〒104-0033 東京都中央区新川 1-17-21  
茅場町ファーストビル 6F  
TEL : 03-3537-5902 FAX : 03-3552-0452

**Panretin®**  
**(alitretinoin)**  
**gel 0.1%**  
(For topical use only)

**Description**

Panretin® gel 0.1% contains alitretinoin and is intended for topical application only. The chemical name is 9-*cis*-retinoic acid and the structural formula is as follows:

Chemically, alitretinoin is related to vitamin A. It is a yellow powder with a molecular weight of 300.44 and a molecular formula of C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>. It is slightly soluble in ethanol (7.01 mg/g at 25°C) and insoluble in water. Panretin® gel is a clear, yellow gel containing 0.1% (w/w) alitretinoin in a base of dehydrated alcohol USP, polyethylene glycol 400 NF, hydroxypropyl cellulose NF, and butylated hydroxytoluene NF.

**CLINICAL PHARMACOLOGY**

**Mechanism of Action**

Alitretinoin (9-*cis*-retinoic acid) is a naturally-occurring endogenous retinoid that binds to and activates all known intracellular retinoid receptor subtypes (RAR $\alpha$ , RAR $\beta$ , RAR $\gamma$ , RXR $\alpha$ , RXR $\beta$  and RXR $\gamma$ ). Once activated these receptors function as transcription factors that regulate the expression of genes that control the process of cellular differentiation and proliferation in both normal and neoplastic cells. Alitretinoin inhibits the growth of Kaposi's sarcoma (KS) cells in vitro.

**Pharmacokinetics**

No studies have examined plasma 9-*cis*-retinoic acid concentrations before and after treatment with Panretin® gel. There is, however, indirect evidence that absorption is not extensive. Plasma concentrations of 9-*cis*-retinoic acid were evaluated during clinical studies in patients with cutaneous lesions of AIDS-related KS after repeated multiple-daily dose application of Panretin® gel for up to 60 weeks. The range of 9-*cis*-retinoic



acid plasma concentrations in these patients was similar to the range of circulating, naturally-occurring 9-*cis*-retinoic acid plasma concentrations in untreated healthy volunteers.

Although there are no detectable plasma concentrations of 9-*cis*-retinoic acid metabolites after topical application of Panretin® gel, *in vitro* studies indicate that the drug is metabolized to 4-hydroxy-9-*cis*-retinoic acid and 4-oxo-9-*cis*-retinoic acid by CYP 2C9, 3A4, 1A1, and 1A2 enzymes. *In vivo*, 4-oxo-9-*cis*-retinoic acid is the major circulating metabolite following oral administration of 9-*cis*-retinoic acid.

No formal pharmacokinetic drug interaction studies between Panretin® gel and antiretroviral agents have been conducted.

### **Clinical Studies**

Panretin® gel is not a systemic therapy; it therefore cannot treat visceral Kaposi's sarcoma (KS) nor prevent the development of new KS lesions where it has not been applied. Visceral KS disease was not monitored in these trials, and the appearance of new KS lesions was not considered part of the response assessment in clinical trials.

Panretin® gel was evaluated in two multicenter, prospective, randomized, double-blind, vehicle-controlled studies in patients with cutaneous lesions of AIDS-related KS. In both studies the primary efficacy endpoint was the patients' cutaneous KS tumor response rate through 12 weeks of study drug treatment which was assessed by evaluating from 3 to 8 KS index lesions according to the modified AIDS Clinical Trials Group (ACTG) response criteria as applied to topical therapy (i.e., evaluation of height and area reductions of the index lesions only; progressive disease in non-index lesions and new lesions were not considered progressive disease; progressive disease was scored only in the treated index lesions). A global evaluation by physicians was also carried out. It considered all of the patient's treated lesions (index and other) compared to baseline. In this evaluation, patients with at least a 50% improvement in the KS lesions were considered responders. In addition, photographs of lesions in patients considered responders by the modified ACTG criteria were examined by the FDA for a cosmetically beneficial response, defined as at least a 50% improvement in appearance compared to baseline, considering both the KS lesions and dermal toxicity at the lesion site, in at least 50% of the index lesions and maintained for at least 3 weeks. Patients were also asked about their satisfaction with the treatment.

In Study 1, a total of 268 patients were entered from centers in the U.S. and Canada. Patients were treated topically three to four times a day with either Panretin® gel or a matching vehicle gel for a minimum of 12 weeks, followed by an open-label phase in patients who had not yet progressed on Panretin® gel. Responses during the double-blind phase are shown in Table 1. Responses to Panretin® gel were seen in both previously untreated patients and in patients with prior systemic and/or topical KS treatment. A total of 72 patients responded to Panretin® gel during the randomized or crossover portions of the study. At a median duration of monitoring of 16 weeks, only



15% of the 72 patients had relapsed. Panretin® gel would not be expected to affect development of new lesions in untreated areas and these were seen in about 50% of patients, at similar rates in treated and untreated patients, responders and non-responders. The patients' assessment of their overall satisfaction with the drug effect on all treated lesions significantly favored Panretin® gel.

Study 2 was an international study with a planned enrollment of 270 patients. Patients were treated topically twice a day with Panretin® gel or a matching vehicle for 12 weeks. The study was stopped early because of positive interim results in the initial 82 patient data set. Results of the study are shown in Table 1. Responses to Panretin® gel were seen both in previously untreated patients and in patients with prior systemic and/or topical KS treatment.

TABLE 1: Summary of Tumor Responses

	STUDY 1		STUDY 2	
	Panretin® Gel N=134	Vehicle Gel N=134	Panretin® Gel N=36	Vehicle Gel N=46
Modified ACTG Response (index lesions)	34% PR  1% CR	16% PR  p=0.0012	36% PR	7% PR
Physician's Global/ Subjective Assessment (all treated lesions)	19% PR	4% PR  p=0.00014	47% PR	11% PR
Beneficial Response Photographs (index lesions only)	15%	4%  p=0.0026	19%	2%

In the clinical trials, responses were seen as early as two (2) weeks; most patients, however, required four (4) to eight (8) weeks of treatment, and some patients did not experience significant improvement until 14 or more weeks of treatment. The cumulative percentage of patients who achieved a response was less than 1% at 2 weeks, 10% at 4 weeks, and 28% at 8 weeks.

In both studies, responses occurred in patients with a wide range of baseline CD4+ lymphocyte counts, including patients with CD4+ lymphocyte counts less than 50 cells/mm<sup>3</sup>. Nearly all patients received concomitant combination antiretroviral therapy.

Photographs of patients revealed a substantial erythematous and edematous response in some cases, leading to a cosmetically mixed outcome even in apparent responders. Nonetheless, in Study 1 it appeared that a cosmetically satisfactory result occurred at

about the same rate as the Physician's Global response rate and in both studies such a response was more frequent than in the vehicle control.

## INDICATIONS AND USAGE

Panretin® gel is indicated for topical treatment of cutaneous lesions in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. Panretin® gel is not indicated when systemic anti-KS therapy is required (e.g., more than 10 new KS lesions in the prior month, symptomatic lymphedema, symptomatic pulmonary KS, or symptomatic visceral involvement). There is no experience to date using Panretin® gel with systemic anti-KS treatment.

## CONTRAINDICATIONS

Panretin® gel is contraindicated in patients with a known hypersensitivity to retinoids or to any of the ingredients of the product.

## WARNINGS

**Pregnancy:** Panretin® gel could cause fetal harm if significant absorption were to occur in a pregnant woman. 9-*cis*-Retinoic acid has been shown to be teratogenic in rabbits and mice. An increased incidence of fused sternebrae and limb and craniofacial defects occurred in rabbits given oral doses of 0.5 mg/kg/day (about five times the estimated daily human topical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis, assuming complete systemic absorption of 9-*cis*-retinoic acid, when Panretin® gel is administered as a 60 g tube over 1 month in a 60 kg human) during the period of organogenesis. Limb and craniofacial defects also occurred in mice given a single oral dose of 50 mg/kg on day eleven of gestation (about 127 times the estimated daily human topical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis). Oral 9-*cis*-retinoic acid was also embryocidal, as indicated by early resorptions and post-implantation loss when it was given during the period of organogenesis to rabbits at doses of 1.5 mg/kg/day (about 15 times the estimated daily human topical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis) and to rats at doses of 5 mg/kg/day (about 25 times the estimated daily human topical dose on a mg/m<sup>2</sup> basis). Animal reproduction studies with topical 9-*cis*-retinoic acid have not been conducted. It is not known whether topical Panretin® gel can modulate endogenous 9-*cis*-retinoic acid levels in a pregnant woman nor whether systemic exposure is increased by application to ulcerated lesions or by duration of treatment. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If Panretin® gel is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking it, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus. Women of child-bearing potential should be advised to avoid becoming pregnant.

## PRECAUTIONS

Panretin® gel is indicated for topical treatment of Kaposi's sarcoma. Patients with cutaneous T-cell lymphoma were less tolerant of topical Panretin® gel; five of seven patients had 6 episodes of treatment-limiting toxicities—grade 3 dermal irritation—with Panretin® gel (0.01% or 0.05%).



### **Photosensitivity**

Retinoids as a class have been associated with photosensitivity. There were no reports of photosensitivity associated with the use of Panretin® gel in the clinical studies. Nonetheless, because in vitro data indicate that 9-*cis*-retinoic acid may have a weak photosensitizing effect, patients should be advised to minimize exposure of treated areas to sunlight and sunlamps during the use of Panretin® gel.

### **Drug Interactions**

Patients who are applying Panretin® gel should not concurrently use products that contain DEET (N,N-diethyl-m-toluamide), a common component of insect repellent products. Animal toxicology studies showed increased DEET toxicity when DEET was included as part of the formulation.

Although there was no clinical evidence in the vehicle-controlled studies of drug interactions with systemic antiretroviral agents, including protease inhibitors, macrolide antibiotics, and azole antifungals, the effect of Panretin® gel on the steady-state concentrations of these drugs is not known. No drug interaction data are available on concomitant administration of Panretin® gel and systemic anti-KS agents.

### **Drug/Laboratory Test Interactions**

No interference with laboratory tests has been observed.

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

Long-term studies in animals to assess the carcinogenic potential of 9-*cis*-retinoic acid have not been conducted. 9-*cis*-Retinoic acid was not mutagenic in vitro (bacterial assays, Chinese hamster ovary cell HGPRT mutation assay) and was not clastogenic in vitro (chromosome aberration test in human lymphocytes) nor in vivo (mouse micronucleus test).

### **Pregnancy Category D (see “Warnings” section)**

#### **Nursing Mothers**

It is not known whether alitretinoin or its metabolites are excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for adverse reactions from Panretin® gel in nursing infants, mothers should discontinue nursing prior to using the drug.

#### **Pediatric Use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.