

別紙(2)

衛研発 第2062号

平成12年1月21日

厚生省医薬安全局長殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 レスクリプター錠 200mg

一般名 メシル酸デラビルジン

申請者名 ワーナー・ランバート株式会社

申請年月日 平成11年12月17日

薬効分類名 抗ウイルス剤(625)

申請区分 1-(1) 新有効成分含有医薬品

化学構造 別紙参照

化学名

(英名) 1-([3-(1-methylethyl) amino] pyridin-2-yl)-4-([5-(methylsulfonyl) amino]-1H-indol-2-yl) carbonyl piperazine monomethanesulfonate

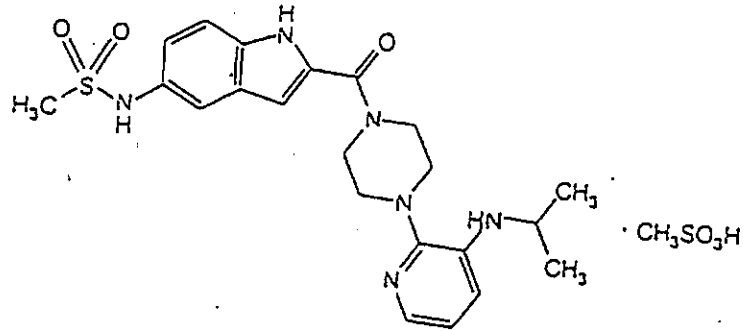
(日本名) 1-[3-(1-メチルエチル)アミノ]ピリジン-2-イル-4-([5-(メチルスルホニル)アミノ]-1H-インドール-2-イル)カルボニル)ピペラジン ーメタンスルホン酸塩

特記事項 希少疾病用医薬品 (指定日:平成11年12月9日)
平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目

審査担当部 審査第一部

別紙

メシル酸デラビルジンの化学構造



審査結果

平成12年1月20日作成

販売名 レスクリプター錠200mg
一般名 メシル酸デラビルジン
申請者名 ワーナー・ランバート株式会社
申請年月日 平成11年12月17日

審査結果

有効性・安全性について

本品目は提出された資料及び回答からは、現在のところ抗HIV治療の第一選択薬とは考えにくいですが、本品目を含んだ併用療法は選択肢の一つとして有効であり、本品目を承認して差し支えないと判断する。

日本人における薬物動態について

本品目は提出された資料からは、国内で実施された薬物動態試験データは添付されていないが、薬物動態が日本人と欧米人とで著しく異なるとは考えにくいと判断している。また、健常者とHIV感染者の間で薬物動態に相違が少ないと予測されること、及び半減期が短く短時間に頻回の採血が必要であることから、健常者の単回投与による薬物動態試験で日本人における動態を承認後に承認条件1)を踏まえて検討することは妥当であると判断する。

毒薬及び劇薬の指定について

本品目の毒性試験結果及び類薬との比較から、原体及び製剤について劇薬指定が妥当と判断する。

以上、医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、本品目は下記の条件を付した上で、下記の効能・効果、用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断した。

効能・効果：HIV-1感染症

用法・用量：通常、成人には、メシル酸デラビルジンとして1回400mgを1日3回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

承認条件：

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（6カ月に1回程度を目途）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の

安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。

- 5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

平成11年12月 3日

事前評価レポート (その1)

医薬品医療機器審査センター

- [予定の販売名] レスクリプター錠200mg
[事前評価依頼者] ワーナー・ランバート株式会社
[一般名] メシル酸デラビルジン
[剤型・含量] 錠剤・メシル酸デラビルジン 200mg 含有
[予定の効能・効果] HIV-1 感染症
[予定の用法・用量] 通常、成人には、メシル酸デラビルジンとして1回 400mg を1日3回経口投与する。なお、投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。

[事前評価準備会開催日] 平成11年11月12日

[特記事項] 希少疾病用医薬品指定 (予定)

本剤は、平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前評価対象品目である。

米国での承認年月日：平成11年7月28日 (200mg 錠：本剤)

平成 9年4月 4日 (100mg 錠)

今回の事前評価は、米国での申請資料によるものである。

1. 審査センターにおける事前評価準備会での依頼者に対する指摘事項及びその評価結果

1) 全般的事項

・本剤は、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTI) であり、HIV-1 の逆転写酵素に非競合的に結合して阻害し、HIV-1 の複製を防止する。本剤の逆転写酵素結合部位はヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NRTI) の結合部位とは異なるため、NRTI とは競合しない。臨床試験では、他の抗 HIV 薬との併用療法において HIV-1 に対して有効性が示されているが、事前評価準備会において、事前評価依頼者に対し、下記の事項について照会した。

1. 本剤と既承認の NNRTI (Efavirenz, Nevirapine) との臨床上の使い分けについて。
2. また、至適な併用療法 (用法用量も含む) について臨床試験および市販後臨床使用状況から説明すること。
3. 効果の持続性、薬剤耐性の発現も含めた臨床上の有用性を示すこと。
4. 小児への投与に関して、有効性・安全性について示すこと。

事前評価依頼者からの回答では、

1. 前治療歴のない又は zidovudine 治療歴6カ月以内の患者での試験はプロトコール 0021 パート1であり、delavirdine 300mg あるいは 400mg と zidovudine との併用療法は、zidovudine 単独療法に比べ、CD4 カウントの増加及び検出ウイルスの減少が

60週間にわたり観察されている。

さらに、承認後に米国で実施された2つの無作為化二重盲検試験（プロトコール0021 パート2及び0013c）では、前治療歴のない712例を対象として delavirudine と2剤の NRTI との3剤併用療法と、2剤の NRTI 併用療法の比較が行われ、delavirudine の臨床的に意味のある抗ウイルス作用が示されている。

これらのデータは前治療歴を有さない患者における有効性を示唆している。

また、zidovudine（プロトコール0021）または didanosine（プロトコール0021及び0017）の前治療歴を有する患者において、delavirudine の併用により CD4 カウント上昇、検出ウイルスの減少が認められている。最近の AIDS Clinical Trial Group による400例以上の前治療歴を有する患者においても delavirudine 併用療法がほかの併用療法よりも優れたウイルス減少効果を示している。

これらの臨床データは、前治療歴がある症例でも本薬を含んだ併用療法が有効であることを示唆している。

現時点において、本剤の臨床的位置づけは明確ではないが、前治療の有無とは関係なく本薬を含んだ併用療法の有効性は認められると考えられている。なお、米国での承認申請後に実施された追加の臨床試験データに関する情報を事前評価依頼者に請求している。

2. 至適併用療法を検討するために、追加試験として実施されている試験は delavirudine の3-4剤併用療法 (indinavir、nelfinavir のプロテアーゼ阻害剤 (PI) 及び1-2剤の NRTI との併用) と対照の3剤併用療法の比較では、24-48週間にわたり同等以上の抗ウイルス作用を示していることから「delavirudine と NRTI 1-2剤と PI 1剤の併用」の有用性が示唆される。
3. 効果の持続は現在のところ、併用療法で約1年間の抗ウイルス作用が観察されている。薬剤耐性については、ほかの NNRTI 耐性ウイルス分離株の20-33%に本剤が抗ウイルス活性を保持していることが示され、逆に delavirudine 耐性株に対してほかの NNRTI が有効であるということが示唆される。これらは、臨床的にはこれらを使い分けることにより治療法に対する耐性発現に対応が可能であると考えられる。
4. 米国においても小児に対する十分な臨床試験データがないことから、米国添付文書には「16歳未満の HIV-1 感染者に本剤を他の抗レトロウイルス薬と併用したときの安全性及び有効性は確立されていない」と記載されている。国内においても同様の記載を行う予定との申請者の考えであった。小児での臨床試験の予定については不明である。

2) 規格・安定性

- ・メシル酸デラビルジンは14種の結晶形を有しており、それぞれ赤外吸収スペクトル (IR) 又は粉末 X 線回折により区別できるとされている。原薬の結晶形は Form XI であるが、原薬の生成法 B2 は、Form XI、Form XII 及び Form VIII が生成する条件である。Form XI のみをどの様に作り分けるのか、Form XII、Form VIII との生成条件の違いを確認法も含めて説明を求めている。
- ・原薬の純度試験においては類縁物質と残留溶媒が、製剤の純度試験においては類縁物質

が規格が設定されている。原薬各ロットにおける類縁物質と残留溶媒のプロファイル、製剤各ロットにおける類縁物質のプロファイルを示し、規格値の妥当性を説明することを求めている。

- ・また申請資料には分析バリデーションの結果が記載されているが、室内再現精度の変動要因の組み合わせが十分に検討されているか説明を求めている。
- ・製剤については、その他、使用されている添加物の使用前例について調査と溶出試験及び含量均一性試験の判定基準として日本薬局方一般試験法が採用できるか検討を求めている。
- ・安定性に関して、有効期間が2年と設定することから原薬、製剤とも最低2年の安定性試験結果は必要であるため、現在までに終了している長期保存試験(25℃/60%RH)の結果を提出を求めている。

3) 毒性

- ・毒性試験としては、単回および反復毒性試験、特殊毒性試験、生殖発生毒性試験ならびに変異原性試験の資料が提出されている。
- ・ラットでの最小致死用量は5,000 mg/kgであり、臨床用量の250倍であった。
- ・イヌでの反復投与試験において、50 mg/kg/dayを投与したときに10%のイヌで異常が認められており、ヒトでの臨床用量(20 mg/kg/day)に近いことから、本薬の安全性についての考え方を尋ねている。
- ・イヌでの反復投与試験において、冠動脈を含む血管炎が認められ、その臨床的進行状況を尋ねたところ、イヌ特有のものであり、特異的な臨床症状はなく、投与中止後81日目には回復傾向を示した、主たる形態学的変化は内皮細胞下への平滑筋細胞の浸潤や増殖による血管内皮の肥厚であるとの回答を得た。しかしながら、イヌにのみ発生する理由は不明である。
- ・ウサギで反復投与試験において、肺血管の炎症が観察され、一般的な病態であるのか、肺の病態がどのように進行するのか、可逆的なものか不可逆的なものか、肺血管の進展予後に関する情報の提供を求めている。
- ・イヌでの反復投与試験において、血便が観察され、血便は上部消化管の潰瘍のみのように記載されているが、空回腸、結腸の消化管変化はどうであったのか尋ねている。
- ・イヌでの反復投与試験において、貧血が観察され、貧血の性質と発生機序を尋ねている。
- ・ラットでの反復投与試験において、甲状腺に対する影響を見た結果、TSHの遮断が観察され、その機序を尋ねている。また、げっ歯類特有のものであるという主張に対し、サルではどうであったのか尋ねている。
- ・反復投与試験において、生殖腺について観察した結果、ヒトへのリスクは定まらなかったが、長期間投与の場合の安全性の考え方を尋ねている。
- ・マウスでの反復投与試験においてプロラクチン刺激による偽妊娠が観察されていることに関連して、ヒトの腫瘍細胞での培養試験を行ったデータがあるのか尋ねている。
- ・ラットでの反復投与試験において、結合組織に本薬の結晶の沈着が観察されたが、ヒトでの臨床用量程度の低濃度で長期間摂取した場合にどのようなようになるのか尋ねている。
- ・ラットでの反復投与試験において、肝重量の増加が観察されたが、その機序について尋

ねている。

- ・反復投与試験において、全ての動物種でコレステロールの増加が観察されているが、その理由とヒトで問題ないのかということを探している。
- ・反復投与試験において観察された種々の腎変化がラット特有のものであるとしているが、ホルモン原性の違いによる腎尿細管の腫大を主徴とした腎変化がラット特有の問題である理由を探している。
- ・イヌでの反復投与試験において、血球数の変動が観察されたが、血球数、特に赤血球の形成と破壊のメカニズムとその回復性について探している。
- ・サルでの反復投与試験において、血球数の変動が観察されたが、血球コロニー・アッセイの結果を求めるとともに、血球破壊の結果が白血病の原因とならないのか探している。
- ・生殖発生毒性試験において、本薬の無毒性量が、ヒトでの臨床用量と同じであることから、妊産婦に対して使用制限を設けるべきではないかという点について見解を求めている。
- ・変異原性試験の結果は、陰性と判断されている。
- ・がん原性試験は実施されていない。
- ・類薬で、副作用として脾炎が観察されていることから、本薬の脾臓に対する影響について探している。
- ・類薬で、毒性試験において、しばしば神経症状が観察されていることから、本薬の毒性試験を通じて神経症状は観察されなかったのか探している。
- ・安全性薬理試験において、イヌでヒトでの臨床用量以下で心臓への影響が観察されたが、問題ないのかどうか探している。

4) 薬理・吸排

- ・本剤は CYP3A4 と CYP2D6 の 2 種類の代謝酵素によって代謝される。このうち CYP2D6 については代謝酵素欠損例 (PM) が報告されていることから、CYP2D6 の PM における本薬の薬物動態データの有無について訊ねた。PM における薬物動態を直接評価した試験はなかったが、第Ⅲ相試験の被験者のうち CYP2D6 遺伝子型が特定された 72 例 (非欠損例 (EM) : 71 例、PM : 1 例) を、プラセボ投与群、血中濃度正常群、少なくとも一度 75 μ M 以上の血中濃度を示した群の三群に分類したところ、少なくとも一度 75 μ M 以上の血中濃度を示した群に 8 例の EM と 1 例の PM が含まれていた。以上より、EM においても高い血中濃度を示すことが判明したが、念のためこの PM の詳しい血中濃度データについて、現在確認中である。また、これに関連して、臨床試験において CYP2D6 遺伝子型の特定が行われるか否かの基準について現在、回答を求めている。
- ・CYP2D6 の欠損が本薬の動態に及ぼす影響について訊ねたところ、CYP3A4、CYP2D6 それぞれの阻害剤との薬物相互作用を検討した母集団薬物動態試験の結果から、それらの阻害剤との併用においてデラビルジンのトラフ濃度は約 50% 増加することが示された。一方、400mg 1 日 3 回投与で通常の 10 倍の血中濃度を示した例においても重篤な有害事象は認められていない。また、上記の母集団薬物動態試験及びエリスロマイシンの *in vivo* 代謝に対するデラビルジンの影響を検討した試験の結果から、定常状態におけるデラビルジンの総クリアランスの 50% は CYP2D6 の代謝によるものであることが

示された。以上の結果から CYP2D6 の PM においても本剤は CYP3A4 で代謝され、その際の血中濃度の増加は投与量の調節を必要としない範囲にとどまると考えられる。

- ・アジア系人種の投与例について訊ねたところ、薬物血中濃度を測定した例は 11 例あり、いずれも完全な血中動態推移は得られていないが、平均的な血中動態推移より大きく外れた例は見られなかった。安全性については、米国承認時及び承認後の臨床試験において 17 例に投与されていたが、重篤な副作用の発生頻度、グレード 3 または 4 に相当する臨床検査値異常発生頻度については特別の問題はなかった。なお、米国承認後の拡大臨床試験において 32 例が登録され、うち 2 例に重篤な副作用が報告されている。この 2 例の詳細については現在確認中である。
- ・以上の本薬の代謝酵素、及びアジア系人種への投与例の結果から、本薬の薬物動態が欧米人と著しく異なるとは考えにくいと判断した。

5) 臨床

- ・Pivotal の臨床試験において測定項目によっては人種間で経時プロファイルがばらついていたため、本薬の有効性に及ぼす人種の影響について尋ねたところ、全般的有効性を示す項目である HIV-1 RNA のベースラインからの変化、%BLD、ウイルス消滅までの時間、CD4 カウントにおいて有意な差は見いだされておらず、また、有害事象の発現、安全性についても皮疹の発現頻度が黒人種において低いこと以外には顕著な人種差は見られていないとの回答を得て、これを了承した。なお、Surrogate marker の経時推移を示すグラフについて、各時点で対象者数が異なることが判るよう情報を加えるよう求めた。
- ・試験 0021 において、digestive system medical event が、DLV300mg+ZDV 群で 6.6%、DLV400mg+ZDV 群で 5.8%と ZDV 群の 1.0%に対して有意に高く ($p=0.0235$) 発生していることについて考察するよう求めた。
- ・提出資料中には盲検下の集計しか含まれていないが、現時点での key open に関する情報も含め、true endpoint に関する解析予定を示すよう求めた。
- ・Lost to follow-up、personal request/patient's request などの理由で脱落している症例について、治療効果との関連性について考察を加えることを求めた。

審査報告(1)

平成12年1月20日作成

販売名 レスクリプター錠200mg
一般名 メシル酸デラビルジン
申請者名 ワーナー・ランバート株式会社
申請年月日 平成11年12月17日

1. 審査内容

審査センターは事前評価レポート(その1)をもとに専門に関わる委員へ意見を求めた。委員との協議及び事前評価レポート後に提出された回答を踏まえた審査結果を報告する。

1) 全般的事項

①本剤の臨床的位置づけについて

事前評価の段階で、現時点において本剤の臨床的位置づけは明確ではないが、前治療の有無とは関係なく本薬を含んだ併用療法の有効性は認められると審査センターは判断した。これに対し、専門委員より、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤との交叉耐性が7~8割に認められ、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤が他に二剤承認されている現在では本剤の適用例は少ないと思われるが、将来的には必要になる可能性も考えられるので、選択肢の一つとして有用であるとの意見が提出され、申請は可であるという点で審査センターと専門委員は同意した。

本剤の臨床的位置づけについて、他の非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤(NNRTI)との使い分けについて申請者に尋ねたところ、以下の回答が提出された。

- 1) NNRTIのうち、エファビレンツはNRTI 2剤との3剤併用療法で、長期的効果が立証されているNRTI 2剤+PI 1剤の3剤併用療法との比較試験の結果、同等(非劣性)の効果が認められたことから、強力な抗レトロウイルス療法(Highly Active Antiretroviral Therapy: 以下HAART)に用いる第一選択薬に加えられている。しかしながら、ネビラピン及び本剤については十分な臨床試験データが出ていないため、現時点において第一選択薬と位置付けられていない。
- 2) 最近、米国承認後に実施された臨床試験の中間解析結果が報告されており、本剤+NRTI 2剤の3剤併用群、本剤+NRTI 1剤+PI 1剤の3剤併用群、本剤+NRTI 2剤+PI 1剤の4剤併用群での結果が報告されている。また、本剤はPIとの相互作用によりPIの血中濃度を大きく上昇させることから臨床応用が検討されている。
- 3) 従って、本剤は現時点においてはHAARTの第一選択薬ではないが、今後臨床試験成績の蓄積により、併用療法の際の組み合わせ薬剤のひとつとして位置付けが明確になることが期待される。

専門委員から、薬剤相互作用が本剤の利点になるのか欠点になるのかを最終的に判断するためには臨床データの蓄積が必要であるとの意見が出された。

本剤は、臨床的位置づけが必ずしも十分とは言えないため、海外で進行中の臨床試験成績を逐一報告するように申請者に指導し、本剤の臨床的位置づけを検討することが必要で

あると審査センターは判断した。

以上のような審査の結果、審査センターは、本剤は提出された資料及び回答からは、現在のところ HAART の第一選択薬とは考えにくい、本剤を含んだ併用療法は選択肢の一つとして有効であり、本剤を承認して差し支えないと判断し、専門委員も同意見で一致した。

②本剤の国内における薬物動態試験について

本剤は提出された資料からは、薬物動態が欧米人と著しく異なるとは考えにくく、日本人における薬物動態試験は承認後で差し支えないとの審査センターの判断に、専門委員は同意した。ただし、本剤は半減期が短いので連続投与時のトラフ濃度を確認するだけでは、不十分なデータしか得られない可能性もある。PK 試験デザインについては検討が必要であるので試験の骨子を承認時まで提出することとの意見が出された。

申請者から示された本邦での薬物動態試験の骨子は、以下の通りである。

- 1)本剤の薬物動態的特性から被験者への負担を考慮し、また患者では併用療法が標準的に行われているので単剤での検討は難しく、健常者での検討を行う予定であること。
- 2)実際の臨床用量から 200mg (最低投与量) 及び 400mg (米国での健康な被験者における忍容性が確認された最高投与量) を単回投与したときの薬物動態試験を行うこと。
- 3)経口吸収性が低いために血漿中濃度の個体間変動が予想されることから 10 ~ 12 例と例数を増やしたこと。
- 4)半減期を考慮して、採血時間は前、0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、2、4、6、8、10 及び 12 時間である。

審査センターは、承認後に今回提出された骨子に沿った薬物動態試験が実施されることので了承している。

2) 規格・安定性

原薬の生成法 B2 は、原薬 Form XI と共に Form XII 及び Form VIII が生成する条件である。審査センターでは、Form XI のみをどの様に作り分けるのか、Form XII、Form VIII との生成条件の違いを説明させた上で、FDA で規格として採用している粉末 X 線回折による確認試験を採用しなくても、赤外吸収(IR)スペクトルによる確認試験のみで Form XI、Form XII 及び Form VIII が区別できるとの回答を了承した。

製剤について、溶出試験及び含量均一性試験の判定基準として日本薬局方一般試験法が採用されたが、日局の判定基準に適合することを示す根拠データを提出するよう求めている。また確認試験は、標準品との IR スペクトルの比較法が設定されているが、現在の規格では添加物による吸収が十分除外されていない可能性があるため、再度見直しを求めている。

安定性に関して、200mg 錠の長期保存試験(25℃/60%RH)の結果は現在6ヶ月までしか提出されておらず、有効期間は6ヶ月で申請された。

3) 毒性

毒性試験としては、単回および反復毒性試験、特殊毒性試験、生殖発生毒性試験ならび

に変異原性試験の資料が提出されている。

ラットでの最小致死用量は 5,000 mg/kg であり、臨床用量の 250 倍であった。

イヌでの反復投与試験において、50 mg/kg/day を投与したときに 48 匹中 5 匹のイヌで異常が認められており、ヒトでの臨床用量 (20 mg/kg/day) に近いことから、本薬の安全性についての考え方を尋ねたところ、ヒトでの臨床投与量での平均トラフ値は PK 試験では 12 μ M、ZDV との併用臨床試験では 23 \pm 11.9 μ M であったが、イヌの平均最低血中濃度は 50 mg/kg では 180 μ M である。したがって、見かけの投与量は接近しているが、曝露量ベースで見ると十分な安全域があると考えられるとの回答を得、了承した。

イヌでの反復投与試験において、冠動脈を含む血管炎が認められ、その臨床的進行状況を尋ねたところ、イヌ特有のものであり、特異的な臨床症状はなく、投与中止後 81 日目には回復傾向を示した、主たる形態学的変化は内皮細胞下への平滑筋細胞の遊走や増殖による血管内皮の肥厚であるとの回答を得た。さらに、血管炎はイヌに比較的よく認められる所見であり、本剤との因果関係の低い自然発生的所見であり、イヌに特異的であることからヒトにおけるリスクの可能性は低いとの回答を得、了承した。しかしながら、イヌにのみ発生する理由は不明であるため、さらなる調査を行うよう求めた。

ウサギで反復投与試験において、肺血管の炎症が観察され、一般的な病態であるのか、肺の病態がどのように進行するのか、可逆的なものか不可逆的なものか、肺血管の進展予後について尋ねたところ、同一投与量の他のウサギには異常は認められず、肺血管の血球漏出にともなって発生した一般的变化であり、薬物由来の変化ではないと考えているとの回答を得、了承した。

イヌでの反復投与試験において、血便が観察され、血便は上部消化管の潰瘍のみのように記載されているが、空回腸、結腸などの変化はどうであったのか尋ねたところ、粘膜の出血、糜爛は消化管全般に渡って認められる。しかしながら発生機序は不明であるとの回答を得、これについて一応了承したが、ヒトでも胃腸出血が認められる (添付文書に記載済み) ため、さらなる調査を行うよう求めた。

イヌでの反復投与試験において、食欲不振が観察され、その性質と発生機序を尋ねたところ、一連の消化管障害に伴って発生するものであり、発生原因は不明であるとの回答を得、了承した。なお、消化管障害は、点滴静注においても発生しており、本剤の消化管への刺激性や薬剤の味に対する忌避反応ではないと考えられる。

ラットでの反復投与試験において、甲状腺に対する影響を見た結果、TSH の遮断が観察され、その機序を尋ねたところ、UDP グルクロノシドトランスフェラーゼ活性が上昇し、グルクロン酸抱合化が促進することにより T₁ の排泄が増加するためであり、ヒトでは脱ヨードが主回路であるためにヒトには当てはまらないとの回答を得、了承した。また、げっ歯類特有のものであるという主張に対し、サルではどうであったのか尋ねたところ、認められなかったとの回答を得た。

反復投与試験において、生殖腺について観察した結果、ヒトへのリスクは定まらなかったが、長期間投与の場合の安全性の考え方を尋ねたところ、ヒトでの投与量ではステロイドレベルが抑制されるレベルに達しない、たとえステロイドレベルの抑制が起きたとしても、長期投与の場合は代償性の反応により正常化に向かうと考えられるとの回答を得、了承した。

マウスでの反復投与試験において偽妊娠が観察されていることに関連して、ヒトの腫瘍細胞培養試験を行ったデータがあるのか尋ねたところ、実施はされていないが、ヒトにおいて本剤は N-イソプロピルピリジジニペラジンに代謝されないため、このような危険性はないと考えられるとの回答を得、了承した。

ラットでの反復投与試験において、結合組織に本薬の結晶の沈着が観察されたが、ヒトでの臨床用量程度の低濃度で長期間摂取した場合にどのようなようになるのか尋ねたところ、クリアランスの範囲内であれば排泄されるため、低用量で蓄積・沈着の起きる可能性は少ないと考えられるとの回答を得、了承した。

ラットでの反復投与試験において、肝重量の増加が観察されたが、その機序について尋ねたところ、未変化体の毒性と関連した所見であると思われ、代謝酵素に関しては増減両様であるため、代謝酵素により肝重量が増加したとは考えがたいとの回答を得、了承した。

反復投与試験において、全ての動物種でコレステロールの増加が観察されており、その理由を尋ねたところ、用量相関性が認められるため、本剤により誘発された所見であるが、発生機序は不明であるとの回答を得、一応了承したが、さらなる調査を行うよう求めた。なお、ヒトではコレステロールの増加は認められていない。

反復投与試験において観察された種々の腎変化がラット特有のものであるとしているが、ホルモン原性の違いによる腎尿細管の腫大を主徴とした腎変化がラット特有の問題である理由を尋ねたところ、ラットで認められた腎機能の変化の中で、血清中カルシウムの減少と無機リンの増加は副甲状腺ホルモンによる調節が関与し、血清中の塩素の減少とカリウムおよび塩素の排泄増加にはアルドステロンによる調節が関与しているものと思われる。血清中電解質のインバランスは消化管障害により組織液が大量に漏出する場合にしばしば認められる。それらを平衡状態に戻すために腎臓に変化が起きていると考えられる。ただし、これらは推測であり、証明はされていないが、一貫性はなく個体変動の範囲であったため、ラット特有であると判断したとの回答を得、了承した。

イヌでの反復投与試験において、血球数の変動が観察されたので、血球数、特に赤血球の形成と破壊のメカニズムとその回復性について尋ねたところ、消化管障害により初期に出血による貧血、続いて炎症反応による白血球増加が認められた。いずれの動物でもコレステロールの増加が認められるが、コレステロール過剰により赤血球膜の構成成分が変化し、棘赤血球などの出現を見ることがあるので同様の変化であると考えられる。また、イヌでは網状赤血球が増加することから、再生性の貧血もあるが休薬により回復する。ヒトではコレステロールの増加は認められず、貧血もないとの回答を得、了承した。

サルでの反復投与試験において、血球数の変動が観察されたが、血球コロニー・アッセイの結果を求めるとともに、血球破壊の結果が白血病の原因とならないのか尋ねたところ、血球コロニー・アッセイは実施されていないが、造血は亢進しており、GM-CSF、G-CSFなどの亢進はあると思われるが、一定レベルに白血球が増加すればそれらの増殖因子の産生は停止するはずであるため白血病の原因とはならないとの回答を得、了承した。

生殖発生毒性試験において、本薬の無毒性量が、ヒトでの臨床用量と同じであることから、妊産婦に対して使用制限を設けるべきではないかという点について見解を求めたところ、慎重に投与するよう添付文書で求めているとの回答を得た。審査センターではこの点をより重視して妊産婦に対する使用は禁忌とすることが妥当であると判断した。

変異原性試験の結果は、陰性と判断されている。

がん原性試験は実施されていない。

類薬で、副作用として肺炎が観察されていることから、本薬の脾臓に対する影響について尋ねたところ、異常は認められなかったとの回答を得た。

類薬で、毒性試験において、しばしば神経症状が観察されていることから、本薬の全毒性試験を通じて神経症状は観察されなかったのか尋ねたところ、中枢神経系の症状は認められなかったとの回答を得た。

安全性薬理試験において、イヌでヒトでの臨床用量以下で心臓への影響が観察されたが、問題ないのかどうか尋ねたところ、ヒトでの経口投与では血中濃度が本試験より低くなるためヒト臨床で心臓に影響が及ぶ可能性は低いと考えているとの回答を得、了承した。

以上、審査センターは、生殖発生毒性試験の結果から妊産婦に対する本剤の使用を禁忌とすることとし、その他、イヌでの血管炎、消化管障害等について機序が不明な点についてはさらなる調査が必要であるが、この点に注意を払って用いられる限り、さしあたりヒトへの臨床適用に対して毒性学的に大きな問題はないものと判断した。

4) 薬理・吸排

本剤の交叉耐性については、他の NNRTI 耐性ウイルス分離株の 20-33% に本剤が抗ウイルス活性を保持していることが示されたとの回答が得られているが、その出典については、現在調査中である。

第Ⅲ相試験の被験者のうち CYP2D6 遺伝子型が特定された 72 例（非欠損例(EM)：71 例、PM：1 例）のうち、少なくとも一度 75 μ M 以上の血中濃度を示した群の 8 例の EM と 1 例の PM の血中濃度データが申請者より提出された。恒常的に 75 μ M 以上の血中濃度を示した EM の 1 例を除いて 75 μ M 以上の血中濃度は散発的に認められていた。また専門委員よりこの PM の遺伝子型について調査すべきとの意見が出されたため、申請者に調査させたところ CYP2D6D(CYP2D6 * 5) のホモ接合体であった。なお、臨床試験において CYP2D6 遺伝子型の特定が行われるか否かの基準について現在、調査中である。

米国の拡大臨床試験において登録されたアジア系人種 32 例の内、重篤な有害事象が見られた 2 例は多形性紅斑と心不全であった。そのうち本剤と関連性ありとされたものは多形性紅斑であり、グレード 4 であったが回復している。

以上の回答から、審査センターは本薬の日本人における薬物動態が欧米人と大きく異なるとは考えにくいと判断した。

また、本剤とプロテアーゼ阻害剤との併用時の動態データのうち、インジナビルあるいはネルフィナビルと併用した臨床試験結果は提出されたが、リトナビルあるいはサキナビルと併用した結果については現在調査中である。

5) 臨床

試験 0021 において、投与中止に至った消化器系有害事象が、DLV300mg+ZDV 群で 6.6%、DLV400mg+ZDV 群で 5.8% と ZDV 群の 1.0% に対して有意に高く ($p=0.0235$) 発生していることについて考察するよう求めた。この差は嘔吐によるものであること、試験 0017 においても嘔吐の発生頻度は同様に増加しているが投与中止に至る嘔吐の発現率に

は対照群との有意差が見られなかったこと、嘔吐に関する差は本薬を用いたその他の試験では見られていないこと、との申請者の回答を得て、これを了承した。

Lost to follow-up、personal request/patient's requestなどの理由で脱落している症例について、治療効果との関連性についての考察を求めた。また、提出資料中には盲検下の集計しか含まれていなかったため、現時点での key open に関する情報も含め、true endpoint に関する解析予定を示すよう求めた。

前者については、脱落理由の内訳が試験 0017、0021 における各治療群毎それぞれにおいて異なることから、本薬の薬効との関連性は無いと考えられるとの回答を得て、これを了承した。また、後者についても回答を了承した。

6) 添付文書案について

妊婦、産婦への投与について、ヒトにおいても異所性妊娠、心室中隔欠損が見られ、ラットの生殖毒性試験でも催奇形性が認められていることから記載内容を検討させた。申請者は、安全を期して、本剤は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として、添付文書の「慎重投与」及び「使用上の注意」に詳細に記載すると回答した。しかしながら、審査センターはこの副作用について重篤であると考え、妊婦、産婦への投与については「禁忌」とすべき判断した。審査センターのこの判断について、「原則禁忌」との意見もあったが、最終的に専門委員は適切であると同意した。

皮膚の白血球破砕性血管炎（その他の副作用、皮膚）の記載は、病理組織所見であり、臨床症状などを参考に適切な記載に改めるように専門委員から指摘があった。

重大な副作用 2) 食道炎、胃腸出血についての報告件数、詳細情報については現在照会中であり、後日報告することで、審査センターは了解した。

2. 事前評価レポート（その1）の訂正事項について

誤記の訂正：p.8 毒性 17 行目

「貧血」は「食欲不振」に改める。

3. 総合評価

審査センターは、以下の条件を付した上で申請の効能・効果、用法・用量で本剤を承認して差し支えないと判断した。

[承認条件]

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（6 ヶ月に 1 回程度を目途）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、可能な限り重点

調査施設の全投与症例を市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。

- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを収集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。

[指導事項]

- 1) 本剤の体内動態に関する情報は、本剤の有効性を確保し副作用を防止するため必要な情報であるので、可能な限り収集し、国内の被験者における薬物動態については、結果がまとまり次第報告すること。ただし、国内の臨床試験において十分な検討ができなかった場合には、市販後も継続して調査すること。

なお、市販後調査における薬物動態に関する情報は、有害事象が発生した際の情報と有害事象が発生していない際の情報を比較対照して検討することが重要であるので、双方の情報を収集するよう十分留意すること。

- 2) 本剤投与後の有害事象や他の医薬品との相互作用に関して、新たな知見が得られた場合には、添付文書の改訂をするか否かに関わらず、医療機関に対して適切な情報提供を行うこと。
- 3) 審査の過程で不明ないしは調査中としている事項については、承認後であっても引き続き調査を実施し、調査結果が承認後に得られたとしても速やかに審査センターに報告すること。
- 4) 海外で行われている臨床試験については、結果がまとまり次第、報告の上、必要に応じ、その結果を添付文書に適切に反映させること。
- 5) 血友病患者において見られる特徴的な副作用の有無について十分に検討すること。特に出血性素因に関する調査については、何例かの血友病患者の症例について、本薬の服用前後の変動の有無を十分調査すること。
- 6) 胃腸出血、消化器症状、皮疹など重篤あるいは発現頻度の高い副作用については、国内の臨床試験及び市販後調査において情報収集に努め、本剤との因果関係及び対処方法を含めた検討を行うこと。
- 7) 本薬の臨床効果を評価するにあたっては、CD4リンパ球数とHIV RNA量の増減を指標とする他、HIV感染症における臨床症状の進展を追跡することが重要であり、CDCの分類に従って層別し、疾病の進行状況についても十分に解析すること。
- 8) HIVの本薬に対する耐性の獲得及び他剤耐性HIVの本薬に対する耐性について、今後も検討を継続すること。

9) 本剤が、H I V感染の防止、あるいは、H I V感染者の発症防止に効果のある薬剤か否かについても今後の検討が必要な分野と考えられるので、この点についても検討を加えること。

10) 本剤の小児用量について、別途、早急に検討すること。

4. 医薬品機構による資料適合性調査及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、不適合は認められなかった。従って審査センターとしては、承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

5. 毒薬劇薬等の指定の考え

- ・ HIV-1 逆転写酵素阻害剤 (非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤)。
- ・ 急性毒性は強くない (ラット経口投与致死量 >5000mg/kg)。
- ・ 副作用発現率は比較的高い (ジダノシン又はジドブジンとの併用で中等度以上の副作用発現率が延べ30%以上)。
- ・ 急性毒性は強くないが、副作用発現率が高いことから、原体、製剤とも劇薬、指定医薬品、要指示医薬品に指定することが適当と考える。
- ・ なお、類似薬効のエファビレンツ、ネビラピンは原体、製剤とも劇薬・指定医薬品・要指示医薬品に指定されている。

審査報告書

[審査品目] 販売名：レスクリプター錠 200mg
一般名：メシル酸デラビルジン
[申請年月日] 平成 11 年 12 月 17 日（輸入承認申請）
[申請者] ワーナー・ランバート株式会社

[審査結果]

有効期間を「18 ヶ月」に改めた上で承認して差し支えない。

(参考)

申請者より安定性に関する追加の試験成績が提出されたことから、医薬品医療機器審査センターにおいて審査を行った結果、本品目の有効期間を 18 ヶ月に延長することは妥当と判断されたものである。

1. 薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ア(ア)に該当する医薬品(希少疾病用医薬品)(平成12年2月25日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
レスクリプター錠200mg	フーナー・ランバート(株)	<p>1-[[3-(1-メチルエチル)アミノ]ピリジン-2-イル]-4-({[5-(メチルホモ)アミ]}-1H-インドール-2-イル)カルボニル]ピペラジンモノメタネスルホン酸塩</p> <p>1-[[3-(1-methylethyl)amino]pyridin-2-yl]-4-({[5-(methylsulfonyl)amino]-1H-indol-2-yl]carbonyl)piperazine monomethanesulfonate</p> <p>(一般的名称: メシル酸デラビルジン delavirdine mesilate)</p> <p>1錠中、メシル酸デラビルジンを200mg含有する錠剤</p> <p>効能・効果は「HIV-1感染症」</p> <p>(抗ウイルス剤: 625)</p>	10年	(注2) 承認条件は別紙1
			規制区分	
			劇薬 指定医薬品 要指示医薬品	

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の(1)第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。

レスクリプター錠200mg

(メシル酸デラピルジン)

<ワナー・ランバート(株)>

<承認条件>

- 1) 国内における薬物動態試験については、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 2) 臨床試験については、プロトコルを遵守し、定期的（6ヶ月に1回程度を目的）に試験成績を報告し、試験終了次第、可及的速やかに試験成績、及び解析結果を提出すること。
- 3) 今後、再審査期間の終了までは、国内で使用される症例に関しては、重点調査施設の全投与症例を可能な限り市販後調査の対象とし、患者背景、臨床効果、副作用、薬物相互作用等に関してデータの収集を行い、再審査の申請資料として提出すること。
- 4) 市販後、本剤の使用実態について詳細に調査を行い、他剤との併用における本剤の安全性、有効性に関する情報収集を実施し、定期的に報告すること。
- 5) 治療にあたっては、本剤は現在我が国における臨床試験が行われており、薬剤に関する科学的なデータを取集中であること等、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得るよう医師に対して要請すること。