

カレトラ・ソフトカプセル  
カレトラ・リキッド  
(ロピナビル／リトナビル)  
に関する資料

ダイナボット株式会社

本資料に記載された情報に係わる権利及び内容の  
責任はダイナボット株式会社にあります。

新薬承認情報集をご利用される方々に

- 1 新薬承認情報集は、新医薬品の適正使用の推進とそれによる国民医療の向上のため、承認された個々の新医薬品の審査報告書及び当該医薬品の非臨床・臨床試験成績等に関する資料等を取りまとめたものです。
- 2 本情報集は、
  - 1) 審査報告書（調査報告書）
  - 2) 非臨床・臨床試験成績等に関する資料
  - 3) 規制区分等に関する資料から構成されています。
- 3 審査報告書（調査報告書）は、当該医薬品の審査経過、評価結果等を厚生省が取りまとめたものです。
- 4 非臨床・臨床試験成績等に関する資料は、当該医薬品の審査結果に基づき、申請資料の内容を承認取得者が取りまとめたものです。  
本資料については、各承認取得者の承諾を得た上で使用しています。本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は承認取得者に帰属するものであり、本情報の全部又は一部を承認取得者に無断で複製、転載又は翻訳することを禁止します。
- 5 本情報集は、使用される方々として、医薬品を処方される医師・歯科医師、DI活動、調剤及び服薬指導をされる薬剤師等の医療関係者を第一に想定しています。
- 6 本情報集は、各医薬品の承認時点のものです。当該医薬品の使用に当たっては、最新の添付文書等を併せて読まれるようお願いします。

衛研発第 3126 号

平成 12 年 11 月 15 日

厚生省医薬安全局長 殿

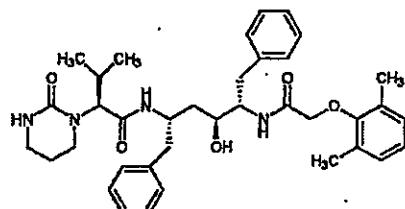
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別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。

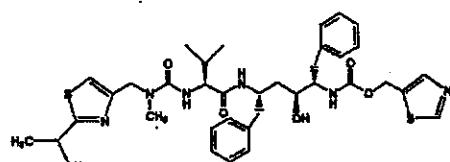
記

[販売名]	カレトラ・ソフトカプセル カレトラ・リキッド
[一般名]	ロピナビル、リトナビル
[申請者]	ダイナボット株式会社
[申請年月日]	平成 12 年 9 月 22 日（輸入承認申請）
[申請区分]	1-(1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]	ロピナビル



分子式： $C_{37}H_{48}N_6O_5$

分子量：628.80



分子式： $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$

分子量：720.96

[化 学 名] ロピナビル

英 名 : (-)-(2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-benzyl-4-[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl-amino]-3-hydroxy-5-phenylpentyl]-3-methyl-2-(2-oxotetrahydro-pyrimidin-1-yl)butyramide

日本名：(−)-(2S)-N-[(1S,3S,4S)-1-ベンジル-4-[2-(2,6-ジメチルフェノキシ)アセチルアミノ]-3-ヒドロキシ-5-フェニルペンチル]-3-メチル-2-(オキソテトラヒドロピリジン-1-イル)ブチルアミド

リトナビル

英 名 : (+)-5-thiazolylmethyl[[( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(1S,3S)-1-hydroxy-3-[(2S)-2-[3-[(2-isopropyl-4-thiazolyl)methyl]-3-methylureido]-3-methylbutyramido]-4-phenylbutyl]phenethyl]carbamate

日本名：(+)-[( $\alpha$ S)- $\alpha$ -[(1S,3S)-1-ヒドロキシ-3-[(2S)-2-[3-[(2-イソプロピル-4-チアゾリル)メチル]-3-メチルウレイド]-3-メチルブチラミド]-4-フェニルブチル]フェネチル]カルバミン酸 5-チアゾリルメチルエステル

## 「特記事項」

- ・希少疾病用医薬品（指定日：平成12年9月20日）
  - ・平成10年11月12日医薬審第1015号に基づく事前

### 「審査担当部」

審查第一部

## 審査結果

平成 12 年 11 月 15 日作成

[販 売 名] カレトラ・ソフトカプセル  
カレトラ・リキッド

[一 般 名] ロピナビル、リトナビル

[申 請 者] ダイナボット株式会社

[申請年月日] 平成 12 年 9 月 22 日 (輸入承認申請)

[審 査 結 果] (1) 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 HIV 感染症に対する有効性が確認され、安全性についても既存の抗 HIV 薬と比べ劣る点はみられなかった。

(2) 日本人における薬物動態について

提出された資料には、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ものの、薬物動態が日本人と欧米人で著しく異なるとは考えにくくないとされたことから、承認後に日本人における薬物動態試験を実施することが妥当であると判断する。

(3) 毒薬及び劇薬の指定について

本品目の毒性試験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の審査の結果、本品目は下記の承認条件を付した上で、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する。

[効能・効果] HIV 感染症

[用法・用量] ソフトカプセル：

通常、成人には、ロピナビル／リトナビルとして 1 回 400mg/100mg (3 カプセル) を 1 日 2 回食後に経口投与する。

リキッド：

通常、成人には、ロピナビル／リトナビルとして 1 回 400mg/100mg (5mL) を 1 日 2 回食後に経口投与する。

通常、小児には、体重 7kg 以上 15kg 以下で 1kg 当たり 12・3mg、15kg 以上 40kg 以下で 1kg 当たり 10・2.5mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。最大投与量は 400・100mg (5mL) 1 日 2 回とする。

- [承認条件] 1) 国内における薬物動態試験については、プロトコールを遵守し、定期的に進捗状況を報告し、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。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルは CYP3A4 との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 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、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、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。
- 4) 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。
- なお、データの収集においては、特に HIV プロテアーゼ阻害剤を含む他の医薬品との併用による相互作用について十分な注意が必要であることに留意すること。
- 5) 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。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。
- 6) 本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。
- 7) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再整備を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

## 事前評価レポート（その1）

平成12年9月28日

[予定の販売名] カレトラ・ソフトカプセル  
カレトラ・リキッド

[事前評価依頼者] ダイナボット株式会社

[一般名] ロピナビル、リトナビル

[剤型・含量] ソフトカプセル剤：ロピナビル 133.3mg+リトナビル 33.3mg 含有  
液剤：1mL 中ロピナビル 80mg+リトナビル 20mg 含有

[予定の効能・効果] HIV 感染症

[予定の用法・用量] ソフトカプセル：

通常、成人には、ロピナビル/リトナビルとして 1 回 400mg/100mg  
(3 カプセル) を 1 日 2 回食後に経口投与する。

リキッド：

通常、成人には、ロピナビル/リトナビルとして 1 回 400mg/100mg  
(5mL) を 1 日 2 回食後に経口投与する。

通常、小児には体表面積 1m<sup>2</sup>あたり、1 回 300mg/75mg(3.75mL)を 1  
日 2 回投与する。なお、最大投与量を 400mg/100mg 1 日 2 回とする。

[事前評価準備会開催日] 平成 12 年 9 月 7 日

[特記事項] 希少疾病用医薬品指定（平成 12 年 9 月 20 日指定）

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 12 年 9 月 15 日

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事前評価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

- 本剤の有効成分中、ロピナビルは HIV プロテアーゼ阻害剤であり、HIV のプロテアーゼを阻害することによって HIV の複製を防止し、その EC<sub>50</sub> はリトナビルの約 10 倍強い値を示した。ただし、ロピナビルは初回通過効果が大きく、単剤で経口投与すると、血中に到達する量はわずかである。リトナビルも同じく HIV プロテアーゼ阻害剤（既承認）であるが、強い CYP3A 阻害作用をあわせもつため、本剤においては肝臓におけるロピナビルの代謝を阻害する代謝阻害剤として配合されている。その結果、経口投与でロピナビルの十分量を血中に到達させることに成功したのが本剤である。

- ・ ロピナビルとリトナビルの配合によるメリットについてリトナビル単剤との比較で尋ねたところ、有効性はおおむね同等以上、安全性は脱落例がリトナビル単剤が7~14%であるのに対して本剤では4%であり、本剤の方が忍容性が高いとの回答が得られている。
- ・ 臨床試験では他の抗HIV薬との併用療法において有効性が示されているが、事前評価準備会においては、事前評価依頼者に対して主に下記の事項について照会した。なお、以下本稿ではロピナビルの値Aとリトナビルの値BをA/Bと表記する。
  1. 申請されている剤形における配合比は、ロピナビル4：リトナビル1であるが、毒性試験においてはその比率で配合された薬剤で試験されていない。配合比の変化によって毒性のプロファイルが異なるということはないか。本剤の安全性を担保できるとする理由を回答すること。（回答は3）毒性の項を参照のこと）
  2. 本剤のヒト臨床投与条件下におけるAUCは $160/9\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ （ロピナビル/リトナビル）であるが、毒性試験における無毒性量は、それと同等かそれ以下である。本剤の安全性についてどのように考えるのか回答すること。（回答は3）毒性の項を参照のこと）
  3. 毒性試験の小括で、動物で何か起こっていても、臨床試験においてヒトで何も起こっていないので問題ないという表記がみられるが、そうであれば最初から毒性試験を行う必要はない。この点について事前評価依頼者の考えを述べること。（回答は3）毒性の項を参照のこと）
  4. 本剤を投与した全例から、アジア系人種の投与例がないか調査すること。あれば、その詳細（薬物血中濃度、有効性、安全性）を報告すること（回答は4）薬理・吸排の項を参照のこと）。
  5. 4.の結果及び本剤の薬物動態（吸収、分布、代謝、排泄）から承認前における日本人での薬物動態試験実施の必要性について、事前評価依頼者の考えを述べること。また、申請予定用量は海外のものと同一であるが、日本人に対する用量の適切性について事前評価依頼者の考えを述べること（回答は4）薬理・吸排の項を参照のこと）。
  6. 本剤の用量は最終的にロピナビル/リトナビルを1回400mg/100mgで1日2回投与とされているが、臨床試験M97-720 Group Iにおいて、72週目でHIV-RNAレベルが50copies/mLとなった症例が200mg/100mg群よりも400mg/100mg群で少なくなっている。本剤の申請予定用量の設定根拠を説明すること。（回答は5）臨床の項を参照のこと）。

## 2) 規格・安定性

- ・ 本剤は新有効成分ロピナビルと既承認有効成分であるリトナビルの配合剤である。よって規格及び安定性の評価は各製剤とロピナビルを中心に行つた。
- ・ ロピナビルは、1つの非晶形と4つの結晶形が存在する。原薬の結晶形について、確認試験である赤外吸収スペクトルから説明することを求めたところ、事前評価依頼者は原薬には通常非晶形とタイプIの混合物が用いられており、現在の確認試験は原薬及びロピナビル標準品とも臭化カリウム錠剤法が設定されているが、溶液法の赤外吸収スペクトルを追加又は変更する予定であると回答した。新たな溶液法による赤外吸収スペクトル法については現在照会

中である。

- ・ 純度試験中でヨーロッパ薬局方で規定されている溶液が、試薬及ぶ試液に規定されることなく使用されているので、試薬試液として設定するよう求めている。
- ・ ソフトカプセル、リキッドとも5℃における安定性試験で12ヶ月間の安定性が確認されたことから、気密容器、遮光、2~8℃保存で有効期間を1年とすることは妥当であると判断した。

### 3) 毒性

- ・ 毒性試験としては、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験の資料が提出されている。なお、がん原性試験は現在継続中で2001年11月終了予定である。
- ・ 今回申請された本剤は、ロピナビル4に対してリトナビル1を配合したものであるが、毒性試験実施時点ではこの配合比は確定しておらず、毒性試験は主にロピナビル2に対してリトナビル1を配合した薬剤で実施されている。ただし、ラットでの経口単回投与試験でロピナビル単独、イヌの6ヶ月反復投与試験では3:1で配合された薬剤が用いられている。

審査センターでは、この配合比の違いの妥当性について事前評価依頼者に尋ねたところ、ラット(雄)、イヌ、ヒトにおいて、ロピナビルの投与量を固定してリトナビルの投与量を変えた時、リトナビルの投与量増加にしたがってロピナビルのAUCの増加が観察された。逆にリトナビルの投与量を固定しロピナビルの投与量を増加させるとロピナビルのAUCは増加した。いずれもリトナビルの代謝阻害作用によるロピナビルの血中濃度上昇であり、阻害の程度によりロピナビルの血中濃度が変化する。リトナビルの投与量を減少させるとロピナビルのAUCも減少するので、ロピナビルを同量として比較すると、動物種を問わずロピナビル4に対してリトナビル1を配合した本剤はロピナビル2に対してリトナビル1を配合した薬剤よりも安全性が高く、実施された毒性試験は本剤の毒性プロファイルを十分に表現しているとの説明を得、了承した。

- ・ ラット及びマウスでの概略の致死用量は経口投与で>1,250/625 mg/kgであり、臨床用量の100倍程度であった。なお、静脈内投与ではマウスで>62.5/31.3 mg/kg、ラットで31.3/15.6 mg/kgであった。審査センターでは、単回投与毒性試験をげつ歯類のみで行った妥当性について事前評価依頼者に尋ねたところ、同種同効薬であるリトナビルにおいて十分な検討が行われており、イヌにおける反復投与試験に引き継ぎ、予想される毒性については詳細に調査したとの回答を得、了承した。
- ・ 反復投与毒性試験は、マウス、ラット(新生及び幼若動物を含む)及びイヌを用いて2週間から9ヶ月の期間で10試験が実施された。
- ・ 本剤の標的臓器は肝臓であり、すべての試験で肝機能値の変化が観察された。高用量では、肝酵素の上昇、肝重量増加、肝細胞変化が観察された。とりわけコレステロール値とトリグリセリド値の上昇は顕著であり、ヒトでも観察されている。しかしながらこの機序については現時点では不明である。審査センターは事前評価依頼者より、高脂血症への注意を添付文書等で喚起しているとの回答を得ているが、事前評価依頼者に対し、機序の解明を求めてい

る。

- 反復投与毒性試験において求められた本剤の無毒性量における平均的な AUC は、ラット 6 ヶ月 10/5mg/kg/day 投与で 18/0.5 $\mu$ g·hr/mL、イヌ 9 ヶ月 50/25mg/kg/day 投与で 70/50 $\mu$ g·hr/mL であった。本剤のヒト投与量 400/100mg bid は体重 70 kg で換算すると、11.4/2.8mg/kg/day に相当し、平均 AUC は約 160/9 $\mu$ g·hr/mL であり、ラットと比較すると投与量はほぼ同じであるが、AUC ではヒトはラットの無毒性量の約 9 倍となつた。

審査センターでは、この点について事前評価依頼者の見解を求めた。事前評価依頼者は、同じ投与量で AUC が異なるのは、ロピナビル、リトナビルの CYP3A サブファミリーにおける代謝活性の差異（例えばラットでは CYP3A、3A2 により酸化される）に加えてリトナビルのロピナビル代謝阻害活性の差異によるものと推察され、ヒト CYP3A ではリトナビルの親和性が強く、ロピナビルの代謝を強く阻害するため、逆にロピナビルの血中出現が高くなると説明した。さらに、動物で AUC が小さいにもかかわらず、肝機能障害等が観察される理由は、初回通過を含むクリアランスのため代謝回転上の過負荷による。このため本来解毒・排泄作用を受けるべき体内老廃物が排泄されず、障害を引き起こしている可能性がある。逆にヒトでは初回通過やクリアランスに対する肝ミクロソームの代謝負荷は少ないため、肝機能障害の発生率が低い。このため、AUC は動物に比して増加するが、肝機能への障害性は少ないと言える、との回答を得、了承した。また、添付文書等を通じて、肝機能障害患者への減量や肝機能検査の実施等慎重投与への配慮を促すとともに、長期服用患者の経過観察を怠らないよう注意を促していく、との回答を得ている。

審査センターはまた、ラット 6 ヶ月、イヌ 3 ヶ月投与試験において、ヒトの臨床条件下における AUC 値と同等か低値で死亡動物が認められたことについて尋ねたところ、事前評価依頼者から、ラットについては感受性の差、イヌについては、投与量を高用量から減量する前に発生したものであり、死亡前に多量に暴露されたために電解質異常を来たし、循環器系に影響が出たものであるとの回答を得、了承した。

さらに審査センターは、反復投与毒性試験において、ロピナビルあるいはリトナビル単独投与群がないため、どちらの薬剤に起因するものか特定できない、と指摘したところ、事前評価依頼者は、本剤とリトナビル単独投与群を比較した表を提示し、毒性についてほぼ同等であると回答した。

また、審査センターは成熟ラットと比較した場合、新生児ラットで AUC 値が高値を示す理由とそれにもかかわらず毒性に対する感受性が低いとする理由について尋ねた。事前評価依頼者は、AUC 値が高値を示す理由は、肝ミクロソームにおける AUC サブファミリーの活性が十分に整わないので、投与された本剤が初回通過効果を受け難く、そのまま血中に出現するためと推察され、それにもかかわらず毒性に対する感受性が低い理由は、肝 CYP3A の代謝負荷が結果として小さかったためであると判断しているとの回答を得、了承した。

イヌ反復経口毒性試験において、嘔気、嘔吐、下痢等の消化器症状が観察された。審査センターでは、これらの発生機序及びヒトの臨床上の副作用との関連について尋ねた。事前評価依頼者は、嘔気、嘔吐は本剤が嘔吐中枢である延髄にも分布するためであり、下痢について

- は分泌性下痢と考えられると述べ、さらに、ヒトでも下痢は 50%以上の発生率であるが、治験における脱落例は 4%程度であり、下痢は忍容の範囲内であるとの回答を得、了承した。
- 一部のラットの反復投与毒性試験において甲状腺濾胞細胞肥大と甲状腺過形成が観察された。専門委員は、本剤投与により生じる CYP3A 等の上昇による肝臓に対する影響と甲状腺の過形成の関連について説明を求めた。事前評価依頼者は、甲状腺肥大と肝酵素誘導の関係は、事象としては典型的なフェノバルビタール型ではなく、リトナビルのグルクロニダーゼ誘導活性によると解釈されると回答した。
  - 生殖発生毒性試験は、ラットを用いて Seg.I、Seg.II、Seg.III 試験が、ウサギを用いて Seg.II 試験が行われている。いずれの試験においても、無毒性量は、ヒトでの臨床用量を下回っていた。
- 審査センターでは、最高投与量が少ないためもっと高用量を投与できなかつたのかと尋ねたところ、事前評価依頼者より、投与量と毒性所見の間に相関関係がみられたこと、及び高用量投与では通常生体生成物に対する解毒作用が不十分になり、二次的な毒性が発生するために行わなかつたとの回答を得、了承した。
- また、審査センターはラット Seg.II 試験において観察された胎児生存率及び胎児体重の低値、骨化遅延や骨格変異の増加の原因について尋ねたところ、事前評価依頼者より、母体における代謝負荷が胎児発育に影響したものと推察されるとの回答を得、了承した
- 遺伝毒性試験は、細菌を用いる遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス骨髄小核試験が行われており、結果は、いずれも陰性と判断されている。

#### 4) 薬理・吸排

- ロピナビル、リトナビル及び 2 剤併用での一般薬理を整理させ、併用による毒性プロファイル及び毒性発現濃度の変化を調査させたところ、イオン輸送に関する試験を除いてロピナビル単独投与の試験は行われていないため、リトナビル単独投与とロピナビル+リトナビル併用投与の結果が比較された。その結果、リトナビル単独投与時と大差はないとの回答であつた。
- 本剤の投与でリトナビルが低濃度負荷されることによるリトナビル耐性株出現の可能性について事前評価依頼者に回答を求めたところ、本剤投与時のリトナビル濃度では抗 HIV 効果はなく耐性を誘導しうる濃度ではあるが、ロピナビルは十分な抗 HIV 効果を示す濃度に達し、臨床分離株で交差耐性を検討したところロピナビルはリトナビル、インジナビルと EC<sub>50</sub> について相関を示した。従って低濃度リトナビル曝露でリトナビル耐性株が出現してもロピナビルによって駆逐されると考えられるとの回答を得、これを了承した。
- 薬物動態試験の結果、本剤を臨床用量投与した場合、ヒトにおける最高血中濃度 (C<sub>max</sub>) は 9.58±4.41μg/mL、最低血中濃度 (C<sub>min</sub>) は 3.83±3.44μg/mL であり、HIV の野生株及び臨床分離された他剤耐性株に対して十分な治療濃度を示した。また、食後投与の検討試験では中等度に脂肪分を含む食事 (500~682kcal, 22.7~25.1% 脂肪分) を対象として行われ、食後投与に

において吸収率が高いことが示されているが、この食事内容は日本人の食事内容と乖離したものではないとされている。本剤のヒトにおける代謝は CYP3A4 によることが *in vitro* 試験で示されている。排泄の主なルートは肝胆道排泄であり、糞及び尿中に排泄される。

- 審査センターにおいて、実施した全臨床試験（28 試験、3,072 人）からアジア系人種の投与例を調査させた結果、41 例が集計された。薬物動態パラメータについては、アジア系人種各個人のパラメータとその個人が含まれる治験群の平均パラメータとの比を求めて各パラメータごとに平均した結果、ロピナビルで 0.93～1.45、リトナビルで 0.92～1.50 の値を示し、各治験群との特別な乖離は認められなかった（n=6～16）。有効性については、試験 M97-765 及び試験 M98-863 にエントリーされたアジア系人種 9 例について調査され、HIV-RNA レベルは 9 例全てにおいて投与 24 週で 400copies/mL 以下を示し、CD4 細胞数も投与 24 週で各治験群全体の平均値と変わらない増加を示した。安全性については、臨床試験全体で 90 例の被験者において重篤な有害事象が認められたが、アジア系人種は含まれていなかった。また、試験 M97-765 及び試験 M98-863 でアジア系人種に認められた中等度以下の薬剤に関連する有害事象については、多幸感を除いて全て全臨床試験の中で報告された副作用の範囲であり、多幸感も 1 例のみの報告であることから、アジア系人種特有に発現する有害事象とは考えがたいとの回答を得、これを了承した。
- 上記の本剤の薬物動態及びアジア系人種における臨床試験データから、日本人における薬物動態、有効性、安全性も海外の結果と大きく変わらないであろうと推定され、本剤の日本人における薬物動態試験は承認前に実施する必要性はないと考えると事前評価依頼者は回答し、審査センターはこの回答は妥当であると判断した。
- 本剤は血漿蛋白結合率が高く、かつ 10 $\mu$ g/mL で 99.5%、100 $\mu$ g/mL で 97.4% と結合率に変動が認められたことから、肝機能低下によって血漿蛋白が減少した患者における遊離型薬物濃度の予想以上の上昇の可能性について質問したところ、臨床用量を投与した際の本剤の血中濃度付近では結合率に変化はなく、本剤の血中濃度に比較して血漿蛋白質濃度が大過剰であることから、遊離型薬物濃度が上昇する可能性は少ないと回答を得た。

## 5) 臨床

- CYP3A の代謝阻害薬としてリトナビルを選んだ理由を尋ねたところ、リトナビルは CYP3A4 に強い親和性を持ち、酵素からの離脱速度も遅く酵素占有時間が長いという特徴から、ロピナビルの初回通過効果を回避するのに適した薬剤であり、また、薬効の同じ薬剤を用いることで不要な薬理的作用を避けることができるからとの回答を得た。
- 試験 M97-720 Group Iにおいて、72 週目で HIV-RNA が 50copies/mL 以下となった症例が、200mg/100mg 群よりも 400mg/100mg 群で少なくなっていることから、投与量を 200mg/100mg ではなく 400mg/100mg とした根拠を尋ねたところ、事前評価依頼者より以下の回答が得られた。

試験 M97-720 Group Iにおいては、72 週で HIV-RNA が 50copies/mL 以下の患者の割合が、200mg/100mg 群で 93% (13/14)、400mg/100mg 群で 85% (11/13) となつたが、統計的有意差は

認められなかった。一方、400mg/100mg と 400mg/200mg を比較した同試験の Group II では、72 週後の HIV-RNA 50copies/mL 以下の割合は 400mg/200mg 群で 85%(23/27)、400mg/100mg 群で 97%(29/30) であり、この群でも各用量間の統計的有意差は認められなかった。この結果は Group I の症例数が少ないとため、1 例の有効率脱落が大きく効いているものと考えている。また、ヒトにおけるロピナビルの AUC 及び  $C_{max}$  は 200mg/100mg と 400mg/100mg で約 2 倍の差があり、耐性株の発現を抑制するためなるべくロピナビルの血中濃度を高く維持することが必要であり、投与量を 400mg/100mg と設定した。

- ・ 400mg/100mg におけるリトナビル単独の抗ウイルス活性と安全性について考察を求めたところ、本剤投与時のリトナビルの  $C_{max}$  は  $0.44\mu M$  であるのに対し、リトナビルの  $EC_{50}$  は  $1.044\mu M$  であり、単独での抗 HIV 効果は期待できない。また、AUC は  $2.3\mu g \cdot hr/mL$  であり動物試験において見いだされた無毒性量以下の値であるとの回答を得、これを了承した。
- ・ カプセル剤と液剤の臨床現場での使い分けについて尋ねたところ、成人には主としてカプセル剤が使われ、用量調整が容易な液剤は小児に、また、嚥下困難な患者に使用されると考えているとの回答を得、これを了承した。
- ・ 各臨床試験で使用された有害事象の判定基準を尋ねたところ、重度は「日常生活において相当な障害を引き起こし、許容し難いあるいは生命を脅かす様な副作用」、中等度は「不快感を引き起こし、日常生活に支障を来す様な副作用」、軽度は「一時的で容易に許容できる様な副作用」との回答を得た。
- ・ 臨床試験における 24 週目、72 週目の副作用、有害事象等から本剤の長期投与の安全性について考察を求めたところ、本剤に関連した有害事象で 24 週目ではみられなかつたが 72 週目で認められたものとして異常便、筋肉痛、発疹、脂肪ジストロフィの発生が認められたが発生頻度は 2.8%～5.7% と低く、試験条件の類似した M98-863 (24 週) と M97-720 (72 週) を比較すると発疹以外新たにみられた本剤に関連した有害事象はなく、特に安全性に問題はないと考えるとの回答を得た。
- ・ 膜炎発症の危険因子として高トリグリセリド血症があるが、その旨を使用上の注意に反映する必要はないか検討するよう指示したところ、重要な基本的注意 (4) の記載を「本剤の使用例で膜炎が報告されている。血清アミラーゼ、トリグリセリド等の検査を行うこと」とし、トリグリセリド検査を追記するとの回答を得た。
- ・ 試験 M98-957 のロピナビル／リトナビル群の下痢の頻度が他の試験での同量の投与群と比べ少なくなっている理由、及び、下痢への対処法として特異的なものが存在するのか尋ねたところ、同試験で併用したエファビレンツが CYP3A4 を誘導しロピナビルの血中濃度を低下させたためと考えており、エファビレンツの酵素誘導作用について添付文書に記載するとの回答を得た。また、対処法としては同じプロテアーゼ阻害剤で代謝経路が類似しているリトナビルの経験から塩酸ロペラミド投与が勧められるとの回答を得た。
- ・ 試験 M97-720 の 400mg/200mg の 72 週目の吐き気の頻度が試験 M97-765 の頻度より多くなった理由、試験 M97-720 の 400mg/100mg の Group I と II で吐き気の頻度が異なった理由、及び吐き気の対処法として本剤に特異的なものが存在するのか尋ねた。事前評価依頼者は、試験

M97-765 は抗 HIV 薬の服用経験がある患者で、M97-720 では抗 HIV 薬の服薬経験がない患者であり、患者がプロテアーゼ阻害剤と他の併用薬に対して馴致され、吐き気の発現頻度が低かったこと、試験 M97-720 では、グループ I が II に比べ 3 週間前からロピナビル／リトナビルを投与されて患者が馴致されたことが考えられ、また、対処療法は確立していないが、リトナビル投与の経験からナウゼリン投与が勧められているとの回答を得た。

- ・ 本薬の肝障害の機序について考察を求めるとともに、試験 M97-720 において 400mg/100mg の Group II で肝障害の割合が他の試験の同量投与群に比して高くなった理由を尋ねた。事前評価依頼者からはヒトではバイオプシーなどの所見はないが、動物毒性試験では肝細胞変化や単一細胞壊死がみられたことから肝細胞機能障害型と考えていること、試験 M97-720 で肝機能障害が多く発生した理由は、抗 HIV 薬未経験の被験者に、いきなり本薬とサニルブジン、ラミブジンを併用したからであると考えると答えるとの回答を得た。
- ・ 肝機能障害発症の危険因子として HIV 感染者にはしばしばみられる C 型肝炎ウイルス感染例があるが、使用上の注意に反映させる必要はないか検討を指示したところ、C 型肝炎ウイルス感染がある患者では肝機能障害に至ることが考えられ、添付文書に肝機能障害患者への使用上の注意として減量等適切な処置をするよう記載する旨回答を得た。

## 審査報告（1）

平成 12 年 11 月 9 日

### 1. 申請品目

[販 売 名] カレトラ・ソフトカプセル  
カレトラ・リキッド  
[一 般 名] ロピナビル、リトナビル  
[申 請 者] ダイナボット株式会社  
[申請年月日] 平成 12 年 9 月 22 日

### 2. 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に意見を求めた。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) 規格・安定性

- ロピナビルの確認試験に関しては、新たに溶液法による確認試験が設定され、試薬試液に関しても新たに設定すると回答されたため、審査センターはこれを了承した。
- 専門委員及び審査センターは、HPLC 法の分析法バリデーション、システム再現性等の検討が不十分であり、また含量規格が実測値及び安定性試験結果からみて広めに設定されているのではないかと指摘した。申請者より追加の回答は得られていないが、審査センターは承認後に適切な検討結果が提出され、必要に応じて規格及び試験方法の見直しが行われれば、現在の申請規格で承認することは差し支えないと判断した。

#### 2) 毒性

- 毒性試験としては、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験及びがん原性試験の資料が提出されている。なお、がん原性試験は現在継続中で 2001 年 11 月終了予定である。
- 今回申請された製剤は、ロピナビル 4 に対してリトナビル 1 を配合したものであるが、毒性試験実施時点ではこの配合比は確定しておらず、毒性試験は主にロピナビル 2 に対してリトナビル 1 を配合した薬剤で実施されている。ただし、ラットでの経口単回投与試験でロピナビル単独、イヌの 6 ヶ月反復投与試験では 3 : 1 で配合された薬剤が用いられている。

審査センターでは、この妥当性について申請者に尋ねたところ、ラット（雄）、イヌ、ヒトにおいて、ロピナビルの投与量を固定してリトナビルの投与量を変えた時、リトナビルの投与量増加にしたがってロピナビルの AUC の増加が観察された。逆にリトナビルの投与量を固定しロピナビルの投与量を増加させるとロピナビルの AUC は増加した。いずれもリトナビルの代謝阻害作用によるロピナビルの血中出現であり、阻害の程度によりロピナビルの血中出

現率が変化する。リトナビルの投与量を減少させるとロピナビルのAUCも減少するので、動物種を問わずロピナビル4に対してリトナビル1を配合した本剤はロピナビル2に対してリトナビル1を配合した薬剤よりも安全性が高く、実施された毒性試験は本剤の毒性プロファイルを十分に表現しているとの説明を得、了承した。

- ラット及びマウスでの概略の致死用量は経口投与で $>1,250/625\text{mg/kg}$ であり、臨床用量の2倍強であった。なお、静脈内投与ではマウスで $>62.5/31.3\text{mg/kg}$ 、ラットで $31.3/15.6\text{mg/kg}$ であった。

審査センターでは、単回投与毒性試験をげつ歯類のみで行った妥当性について申請者に尋ねたところ、同種同効薬であるリトナビルにおいて十分な検討が行われており、イヌにおける反復投与試験に引き継ぎ、予想される毒性については詳細に調査したとの回答を得、了承した。

- 反復投与毒性試験は、マウス、ラット（新生及び幼若を含む）及びイヌを用いて2週間から9ヶ月の期間で10試験が実施された。

本剤の標的臓器は肝臓であり、すべての試験で肝機能値の変化が観察された。高用量では、肝酵素の上昇、肝重量増加、肝細胞変化が観察された。とりわけコレステロール値とトリグリセリド値の上昇は顕著であり、ヒトでも観察されている。しかしながらこの機序については現時点では不明である。審査センターは申請者に対し、機序の解明を求めると共に、申請者より、高脂血症への注意を添付文書等で喚起しているとの回答を得ている。

- 反復投与毒性試験において求められた本剤の無毒性量における平均的なAUCは、ラット6ヶ月 $10/5\text{mg/kg/day}$ 投与で $18/0.5\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、イヌ9ヶ月 $50/25\text{mg/kg/day}$ 投与で $70/50\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。本剤のヒト投与量 $400/100\text{mg bid}$ は体重70kgで換算すると、 $11.4/2.8\text{mg/kg/day}$ に相当し、平均AUC約 $160/9\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、ラットと比較すると投与量はほぼ同じであるが、AUCではヒトはラットの無毒性量の約9倍となった。

審査センターでは、この点について申請者の見解を求めた。申請者は、同じ投与量でAUCが異なるのは、ロピナビル、リトナビルのCYP3Aサブファミリーにおける代謝活性の差異（例えばラットではCYP3A、3A2により酸化される）に加えてリトナビルのロピナビル阻害活性の差異によるものと推察され、ヒトCYP3Aではリトナビルの親和性が強く、ロピナビルの代謝を強く阻害するため、逆にロピナビルの血中出現が高くなると説明した。さらに、動物でAUCが小さいにもかかわらず肝機能障害等が観察される理由は、初回通過を含むクリアランス時の代謝回転上の過負荷によるものであり、このため本来解毒・排泄作用を受けるべき体内老廃物が排泄されず、障害を引き起こしている可能性があるとされた。逆にヒトでは初回通過やクリアランスに肝ミクロソームの代謝負荷は少ないため、肝機能障害の発生率が低いと推察され、したがって、AUCは動物に比して増加するが、肝機能への障害性は少ないとえると回答された。また、投与量に比べてAUCが小さいことは、代謝負荷がかかり肝機能がフル回転するため、老廃物等本来代謝を阻害するため、二次的に毒性所見が発現する、との回答が得られた。しかしながら、専門委員より、肝臓にはさまざまな代謝系・排泄系が存在しており、CYP3Aという一酵素を阻害しただけで体内老廃物が蓄積し、肝障害を引き起こす

とは考えがたいとの意見が出された。これらについて、申請者からは、添付文書等を通じて、肝機能障害患者でのトラフ値による用量調整や肝機能検査の実施等、慎重投与への配慮を促すとともに、長期服用患者の経過観察を怠らないよう注意を促していく、との回答を得られ、審査センターはこれを了承した。

- ・ 審査センターは、ラット6ヶ月、イヌ3ヶ月投与試験において、ヒトの臨床条件下におけるAUC値と同等か低値で死亡動物が認められたことについて尋ねたところ、申請者は、ラットについては感受性の差、イヌについては、投与量を高用量から減量する前に発生したものであり、死亡前に多量に暴露されたために電解質異常を来たし、循環器系に影響が出たものであるとの回答を得、了承した。なお、審査センターは、ヒトでのAUCがラットの無毒性量の9倍になるということ、及び、ヒトでのAUCと同等か低値で死亡動物が認められたという動物試験の結果を、添付文書に記載するよう求めている。
- ・ 審査センターは、反復投与毒性試験において、ロピナビルあるいはリトナビル単独投与群がないため、どちらの薬剤に起因するものか特定できない、と指摘したところ、申請者は、本剤とリトナビル単独投与群を比較した表を提示し、ほぼ同等であると回答した。
- ・ 審査センターは、成熟ラットと比較した場合、新生児ラットでAUC値が高値を示す理由とそれにもかかわらず毒性に対する感受性が低いとする理由について尋ねた。申請者は、AUC値が高値を示す理由は、肝ミクロソームにおけるCYP3Aサブファミリーの活性が十分に整わなかったため、投与された本剤が初期通過効果を受け難く、そのまま血中に出現するためと推察され、それにもかかわらず毒性に対する感受性が低い理由は、肝CYP3Aの代謝負荷が結果として小さかったためであると判断しているとの回答を得、了承した。
- ・ イヌ反復経口毒性試験において、嘔気、嘔吐、下痢等の消化器症状が観察された。審査センターでは、これらの発生機序及びヒトの臨床上の副作用との関連について尋ねた。申請者は、嘔気、嘔吐は本剤が嘔吐中枢である延髄にも分布するためであり、下痢については分泌性下痢と考えられると述べ、さらに、ヒトでも下痢は50%以上の発生率であるが、治験における脱落例は4%程度であり、統計的に下痢は忍容の範囲内である、との回答を得、了承した。
- ・ 一部のラットの反復投与毒性試験において甲状腺濾胞細胞肥大と甲状腺過形成が観察された。専門委員は、本剤投与により生じるCYP3A等の上昇による肝臓に対する影響と甲状腺の過形成の関連について説明を求めた。申請者より、甲状腺肥大と肝酵素誘導の関係は、事象としては典型的なフェノバルビタール型ではなく、リトナビルのグルクロニダーゼ誘導活性によると解釈されるとの回答を得、了承した
- ・ 生殖発生毒性試験は、ラットを用いてSeg.I、Seg.II、Seg.III試験が、ウサギを用いてSeg.II試験が行われている。いずれの試験においても、無毒性量は、ヒトでの臨床用量を下回っていた。

審査センターでは、最高投与量が少ないためもっと高用量を投与できなかつたのか尋ねたところ、申請者より、投与量と毒性所見の間に相關関係がみられたこと、通常生体生成物に対する解毒作用が不十分になり、二次的な毒性が発生するために行わなかつたとの回答を得、了承した。

また、審査センターはラット Seg.II 試験において観察された胎児生存率及び胎児体重の低値、骨化遅延や骨格変異の増加の原因について尋ねたところ、申請者より、母体による代謝負荷が胎児発育に影響したものと推察されるとの回答を得た。これに対して、審査センターと専門委員は、さらに詳細な説明を求めていた。

- ・ 遺伝毒性試験は、細菌を用いる遺伝子突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、マウス骨髄小核試験が行われている。結果は、いずれも陰性と判断されている。

以上より、審査センターは、肝障害の発現機序が不明である点についてさらなる調査が必要であり、生殖発生毒性試験の回答中の一部が不十分である点、添付文書による情報提供の方法等についてさらなる検討が必要であるが、さしあたり毒性学的にヒトへの臨床適用を拒否しなければならないような大きな問題点はないものと判断した。

### 3) 薬理・吸排

- ・ 審査センターは、ソフトカプセル剤とリキッド剤の体内動態の同等性について回答を求めた。これに対し申請者より、絶食条件下と食後投与での  $C_{max}$ 、 $T_{max}$ 、AUC 等の PK パラメータは両条件下でそれぞれ有意差はなく、生物学的同等性が示されている、と回答された。また、両剤とも食後投与の  $C_{max}$ 、AUC が大きく、食事により本剤の吸収が促進されることが示された。
- ・ 専門委員より、リトナビルとしての投与量が少なく耐性誘導のリスクが懸念されるとの意見が出されたが、ロピナビルも同じプロテアーゼ阻害薬であり、交差耐性が示唆されるデータが示されていることから、ロピナビルとして十分量の投与がなされているのであれば、耐性誘導の懸念は少ないとの意味もあり、事前評価時にも申請者から同様の回答がなされている。しかし、現状では耐性誘導に関する知見が少ないため、市販後に耐性ウイルスに関する情報収集を行うことを承認条件とすることとした。

### 4) 臨床

- ・ カレトラ・リキッドの小児用量の設定が一律に体表面積あたり 1 回 300mg/75mg とされているが、2 歳未満の乳幼児では体重が小さくても体表面積は大きいことから、小児用量の妥当性について説明を求めた。これに対し申請者より、米国 FDA 承認（本年 9 月 15 日）において体重に基づく投与量に変更されたため、国内でもそれに併せ「通常、小児には、体重 7kg 以上 15kg 以下で 1kg 当たり 12・3mg、15kg 以上 40kg 以下で 1kg 当たり 10・25mg を 1 日 2 回食後に経口投与する。最大投与量は 400・100mg (5mL) 1 日 2 回とする。」と変更するとの回答がなされ、これを了承した。
- ・ インジナビルでは海外臨床結果では腹痛等の表記に留まっていたものの、本邦では腎結石が 20% を超えるとされた。本剤においても腎結石症例がみられていることから、本剤の腎結石の可能性について説明を求めたところ、腎結石がみられた症例は本剤と因果関係がないと推定されていること、本剤の尿中排泄率はインジナビル、リトナビルより低いこと等から、本

剤が腎結石発現に与える影響は他の薬剤と同等以下と推察しているが、添付文書ではその他の副作用の項で腎結石を記載し注意喚起するとの回答がなされ、これを了承した。

- ・ 血中濃度測定の具体的な対応について説明を求めたところ、既存のリトナビル等のHIVプロテアーゼ阻害剤については、血中濃度測定について臨床検査センターに委託し、全国の医療機関からの依頼に対応する体制を整え測定を行っており、本剤についても同様の測定実施体制を整える予定であるとの回答がなされ、これを了承した。

#### 5) 添付文書案について

- ・ リトナビルがCYP3A4、CYP2D6の阻害作用を有することから、併用禁忌又は併用注意の薬剤の記載について説明を求めたところ、CYP3A4により酸化される薬物、CYP2D6による酸化のためリトナビルの影響を若干受ける薬物、酵素誘導を起こす薬剤である薬物等を考慮し記載したとの回答がなされ、これを了承した。
- ・ 添付文書中のその他の副作用の「眼疾患」について、白内障等の視力異常を伴うものであれば注意が必要となることから、内容を再確認し、より具体的に記載とするよう求めている。

### 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、プロトコールを遵守し、定期的に進歩状況を報告し、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。
- 2) 本剤に配合されているリトナビルはCYP3A4との親和性が高く、他の医薬品と併用した場合、併用薬の体内動態に多大な影響を与える可能性が大きい。このため、医療機関に対し、本剤に他の医薬品を併用する場合には、併用薬の血中濃度測定を実施する等慎重を期す必要があることを含め、併用薬に関する情報が適切に提供され、注意喚起されるよう、可能な限り措置を行うこと。
- 3) 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、本剤は他の医薬品との併用には厳重な注意が必要であり、治療には併用されている医薬品の把握が不可欠であること等、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。
- 4) 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。  
なお、データの収集においては、特にHIVプロテアーゼ阻害剤を含む他の医薬品との併用による相互作用について十分な注意が必要であることに留意すること。
- 5) 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。併用薬剤の副作用と思われるものについても注意深く情報収集を行い、医療機関に適切に情報を提供すること。

- 6) 本剤の HIV 以外のレトロウイルスに対する作用、HIV 及び他のレトロウイルスの本薬に対する耐性の獲得、及び本剤と他の抗 HIV 薬との併用による耐性ウイルスの発現について情報収集を行い、適宜結果を報告すること。
- 7) 本剤の規格及び試験方法等については、本邦の品質規格のあり方に沿って所要の再整備を行い、可及的速やかに承認事項一部変更承認申請を行うこと。

#### 「指導事項」

- 1) 本剤と他の医薬品との併用には厳重な注意が必要である。併用薬を把握しつつ治療を行うためには、患者に十分な認識を持ってもらうことが必要不可欠であり、患者への情報提供及び注意喚起について万全を期すこと。
- 2) 本剤と他の HIV プロテアーゼ阻害剤との併用療法の可能性については、併用による相互作用を十分に注意しつつ、継続して検討すること。
- 3) 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。
- 4) 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があるので、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。
- 5) 審査の過程で引き続き検討すること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。
- 6) 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的確に反映させること。
- 7) 血友病患者においてみ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検査については、何例かの血友病患者の症例について、本剤の服用前後の変動の有無を経時に検討すること。
- 8) 悪心・嘔吐、頭痛といった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、本剤との因果関係を含めた検討を行うこと。
- 9) 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、米国疾病管理センター (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。
- 10) 本剤が、HIV 感染の防止、あるいは HIV 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。

## 審査報告（2）

平成 12 年 11 月 15 日

### 1. 申請品目

[販売名] カレトラ・ソフトカプセル  
カレトラ・リキッド  
[一般名] ロピナビル、リトナビル  
[申請者] ダイナボット株式会社  
[申請年月日] 平成 12 年 9 月 22 日

### 2. 審査内容

生殖毒性試験のラット Seg. II 試験において観察された胎児生存率の低下等の原因について、申請者より、本薬による催奇形性ではなく母体毒性によるものと推察されるとの説明がさらに詳しく述べられ、審査センター及び専門委員はこれを了承した。

また、添付文書（案）に関して記載を求めていた点について、審査センターは、適切な情報提供が必要であると判断した。

### 3. 医薬品機構による承認審査資料適合性調査結果及び審査センターの判断

#### 1) 適合性書面調査結果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。したがって審査センターは、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との判断した。

### 4. 総合評価

本薬は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年とすることが適当であると判断する。

また、本薬は原薬及び製剤共に劇薬に該当すると判断する。

### 5. 審査報告（1）の訂正

- 8 頁 8 行目及び 14 頁 12 行目、「ラットでは CYP3A、3A2 により」を「ラットでは CYP3A1、3A2 により」と訂正する。