

審議結果報告書

平成 26 年 5 月 16 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] デルティバ錠50mg
[一 般 名] デラマニド
[申 請 者 名] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 26 年 4 月 30 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告書

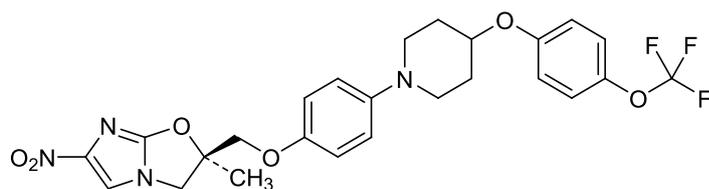
平成 26 年 4 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] デルティバ錠 50mg
[一般名] デラマニド
[申請者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日
[剤形・含量] 1 錠中にデラマニド 50mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : $C_{25}H_{25}F_3N_4O_6$

分子量 : 534.48

化学名 :

(日本名) (2*R*)-2-メチル-6-ニトロ-2-[(4-{4-[4-(トリフルオロオロメトキシ)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}フェノキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール

(英名) (2*R*)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole

- [特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号 (20 薬) 第 205 号、平成 20 年 2 月 18 日付薬食審査発第 0218001 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知)
[審査担当部] 新薬審査第四部

審査結果

平成 26 年 4 月 18 日

[販 売 名] デルティバ錠 50mg

[一 般 名] デラマニド

[申 請 者] 大塚製薬株式会社

[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日

[審査結果]

提出された資料から、本剤の多剤耐性肺結核に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。なお、本剤の日本人における投与経験は極めて限られていること、本剤は QT 延長作用を有していること、本剤の長期投与時の有効性及び安全性は検討されていないことから、これらの点については、製造販売後のさらなる検討が必要と考える。また、多剤耐性肺結核に対する治療薬は非常に限られていることから、本薬に対する耐性の発現を防ぐため、本剤の投与対象を適切に選択したうえで十分な治療を行うことが必要であり、Responsible Access Program (RAP) の適切な運用が重要と考える。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] <適応菌種>本剤に感性の結核菌

<適 応 症>多剤耐性肺結核

[用法・用量] 通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。

[承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

審査報告 (1)

平成 26 年 3 月 31 日

I. 申請品目

| | |
|------------|--|
| [販 売 名] | デルティバ錠 50mg |
| [一 般 名] | デラマニド |
| [申 請 者 名] | 大塚製薬株式会社 |
| [申請年月日] | 平成 25 年 3 月 27 日 |
| [剤形・含量] | 1 錠中にデラマニド 50mg を含有する錠剤 |
| [申請時効能・効果] | <適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核症 |
| [申請時用法・用量] | 通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。 |

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

デラマニド（以下、「本薬」）は、大塚製薬株式会社により発見されたニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体であり、抗酸菌に特異的なニコール酸の生合成を阻害することにより抗結核作用を示すとされている。また、本薬は、既存の抗結核薬に感受性及び耐性を示す臨床分離結核菌株のいずれに対しても抗結核作用を示し、既存の抗結核薬との交叉耐性は認められていない。

結核の標準治療は、リファンピシン（以下、「RFP」）、イソニアジド（以下、「INH」）、エタンブトール（以下、「EB」）及びピラジナミド（以下、「PZA」）の 4 剤併用による 2 カ月間の強化療法に続き、RFP 及び INH の併用による 4 カ月の維持療法を行うとされており、薬剤感受性結核患者での治癒率は 90%¹⁾とされている。一方、多剤耐性肺結核 [少なくとも RFP 及び INH に耐性のある *M. tuberculosis*（以下、「結核菌」）による結核] 患者では、最適な治療プログラムを行った場合でも治癒率は 50~70%とされ、死亡率は 25%と報告されている²⁾。

2008 年に World Health Organization（以下、「WHO」）が発表したガイドラインでは、多剤耐性肺結核は RFP 及び INH に耐性を示すことから、多剤耐性肺結核患者に対して、両薬剤を含む標準治療が使用できないため、第 1 選択薬である EB 及び PZA に第 2 選択薬である注射用抗結核薬 [カナマイシン（以下、「KM」）、アミカシン（以下、「AMK」）、カプレオマイシン又はストレプトマイシン（以下、「SM」）のいずれか 1 剤] 及びフルオロキノロン系抗菌薬 [レボフロキサシン（以下、「LVFX」）、モキシフロキサシン（以下、「MXF」）又はオフロキサシンのいずれか 1 剤] を加えた 4 剤での治療法

¹⁾ World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.

²⁾ Orenstein EW et al, Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009; 9(3): 153-161.

■) の3工程が設定されている。また、原薬の品質を恒常的に確保するため、重要中間体として、
■
■及び■が管理されている。

3) 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (UV/VIS、IR)、融点、純度試験 [重金属、類縁物質 (HPLC)、■ (HPLC)、光学純度 (HPLC)、■ (ガスクロマトグラフィー：以下、「GC」)]、乾燥減量、強熱残分及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表1のとおりであった。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|-----------|-----|-------|-----------|------|
| 長期保存試験 | パイロット3ロット | 30℃ | 65%RH | 二重ポリエチレン袋 | 48カ月 |
| 加速試験 | パイロット3ロット | 40℃ | 75%RH | +ファイバードラム | 6カ月 |

以上より、原薬のリテスト期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」(平成15年6月3日 医薬審発第0603004号)に基づき、二重ポリエチレン袋に入れ、これをファイバードラムで室温保存するとき、■年と設定された。なお、長期保存試験は■カ月まで継続予定である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬50mgを含有する錠剤である。製剤には、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、軽質無水ケイ酸、ポビドン、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール6000、酸化チタン、タルク及び黄色三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2) 製造方法

製剤は、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。なお、■工程、■工程、■工程、■工程及び■工程が重要工程とされ、■工程、■工程、■工程、■工程及び包装・表示・保管・試験工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

QbDの手法を利用し、主に以下の検討がなされている。

- ・ CQAとして、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■、■及び■を特定
- ・ 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づくCPPの特定

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状(外観)、確認試験 (HPLC)、類縁物質 (HPLC)、製剤均一性 (含量均一性試験)、溶出性及び定量法 (HPLC) が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりであった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

| 試験名 | 基準ロット | 温度 | 湿度 | 保存形態 | 保存期間 |
|--------|-------------|-----|-------|--------|-------|
| 長期保存試験 | パイロット 3 ロット | 25℃ | 60%RH | PTP 包装 | 48 カ月 |
| 加速試験 | パイロット 3 ロット | 40℃ | 75%RH | | 6 カ月 |

以上より、製剤の有効期間は、PTP (アルミニウムラミネートフィルム/アルミニウム箔) に包装し、室温保存するとき 48 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 6 カ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討結果から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 原薬製造工程における類縁物質の生成について

機構は、申請された製造方法で製造された原薬において、製造工程における不純物である 類縁物質I* の残留量が高い傾向が認められたロットが存在していることから、製造ロット間で 類縁物質I* の残留量が異なる理由を説明した上で、類縁物質の規格値として 類縁物質I* を個別に設定する必要性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

類縁物質I* は であることから、残留量について検討を行っており、20 ~20 年に製造されたロットでは最大 の残留が認められたが、原薬の製造工程 Step の における を に変更することで 類縁物質I* が効率的に除去されることが可能となり、その後の製造ロットでは 以下へのコントロールが可能となっている。さらに、原薬の製造工程についてリスクアセスメントを行い、 を ところ、 原薬 において、類縁物質I* を検出限界 未満にコントロールすることが可能となったことから、類縁物質I* を原薬の規格として設定する必要はないと考える。

機構は、以上の申請者の説明を受け入れ可能と判断した。

(2) 新添加剤について

製剤には、経口投与製剤における使用前例量を超える 添加物I* が として、また、 添加物II* が として含有されており、これらの添加剤は新添加剤に該当する。機構は、両添加剤は日局適合品であり、これらの規格及び試験方法、安定性並びに今回の使用量における安全性について、提出された資料からみて特段の問題はないと判断した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、評価資料として、効力を裏付ける試験 43 試験、安全性薬理試験 8 試験の成績が提出

された。また、参考資料として、効力を裏付ける試験 37 試験、安全性薬理試験 4 試験の成績が提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 試験

① 接種菌数及び培地 pH を変化させたときの本薬の抗結核菌活性 (4.2.1.1-01 及び 4.2.1.1-02)

本薬の *in vitro* 抗結核菌活性に及ぼす接種菌数及び培地 pH の影響が、寒天希釈法で検討された。本薬を 2 倍連続希釈濃度で含有する寒天平板に試験菌株 [結核菌 3 菌株 (H37Rv、Erdman 及び Kurono 株) 並びに *M. bovis* (以下、「ウシ型結核菌」) Bacillus Calmette-Guérin (BCG) 2 菌株 (Pasteur 及び Tokyo 株)] を植菌し、37°C で 14 日間培養し、最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration、以下、「MIC」)⁷⁾ が算出された。その結果、5 菌株における本薬の MIC (いずれも 0.006µg/mL) は、接種菌数 10⁵~10⁷ コロニー形成単位 (以下、「CFU」) /mL で影響を受けず、10⁸ CFU/mL で上昇した (0.2~6.25µg/mL)。また、pH 6~8 の寒天培地を用いて pH の影響を検討した結果、5 菌株における本薬の MIC は pH 6 及び 7 ではいずれも 0.012µg/mL であり、pH 8 では 4 株で上昇が認められた (0.024~0.78µg/mL)。

② 寒天希釈法とプロポーシオン法での MIC 比較 (4.2.1.1-03)

本薬の抗結核菌活性が Clinical and Laboratory Standards Institute (以下、「CLSI」) のプロポーシオン法に準じて測定され、寒天希釈法の測定結果と比較された。その結果、結核菌 7 菌株⁸⁾ に対する本薬の MIC の範囲は、プロポーシオン法及び寒天希釈法で、それぞれ 0.003~0.012 及び 0.006~0.012µg/mL であった。

③ 結核菌株及び臨床分離株に対する抗結核菌活性 (4.2.1.1-04~4.2.1.1-15)

各被験化合物の結核菌及びウシ型結核菌 BCG 標準株及び臨床分離株に対する *in vitro* 抗結核菌活性が、寒天希釈法、好氣的液体培養又はプロポーシオン法を用いて検討された。結果は、表 3 のとおりであった。

⁷⁾ 肉眼で増殖が認められない被験化合物の最小濃度

⁸⁾ H37Rv、H37Rv RIF-R、H37Rv INH-R、H37Rv EMB-R、H37Rv SM-R、H37Rv PZA-R 及び Kurono 株

表3 結核菌群又は非定型抗酸菌の各被験化合物に対する感受性

| 試験 | 種/株・系統 | 結核菌群又は非定型抗酸菌の感受性 | | | |
|-------------------------------|--|-----------------------|---|----------------|----------|
| | | 被験化合物 | MIC ₉₀ (µg/mL) | MIC 範囲 (µg/mL) | |
| 寒天希釈法での <i>in vitro</i> 活性 | 結核菌 11 菌株 ^{a)} 並びにウシ型結核菌 BCG 4 菌株 (Pasteur, Montreal, Glaxo 及 び Tokyo, NIHJ 1608) | 本薬 | 0.012 | 0.006~0.024 | |
| | | INH | 12.5 | 0.05~> 100 | |
| | | PA-824 | 0.2 | 0.05~0.78 | |
| | | RFP | > 100 | 0.05~> 100 | |
| | | SM | 6.25 | 0.39~> 100 | |
| | | EB | 12.5 | 1.56~50 | |
| | | PZA | > 6400 | 3200~> 6400 | |
| | 結核菌 臨床分離 67 菌株 | 本薬 | 0.024 | 0.006~0.024 | |
| | | INH | 100 | 0.05~> 100 | |
| | | RFP | > 100 | 0.05~> 100 | |
| | | SM | > 100 | 0.39~> 100 | |
| | | PA-824 | 0.2 | 0.05~0.78 | |
| | | EB | 12.5 | 0.78~25 | |
| | 非定型抗酸菌 10 菌種 12 菌株 | 本薬 | - | 0.024~1.56 | |
| | | RFP、SM、 PA-824 | - | 0.024~> 100 | |
| | | INH | - | 0.39~100 | |
| | <i>M. africanum</i> ATCC 35711 株 ^{b)} 及び非定型 抗酸菌 5 菌種 5 菌株 | 本薬 | - | > 100 | |
| | | EB | - | 0.39~12.5 | |
| | 好氣的液体培養 での <i>in vitro</i> 活性 | ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株 | 本薬 (0.016、0.08 及び 0.4µg/mL) 又は INH (0.4 及び 2.0µg/mL) において、3 及び 7 日後に溶媒対照と比較して CFU/mL が減少し、MNZ (10~250µg/mL) の CFU/mL は溶媒対照と同程度であった。 | | |
| | プロポーシオン 法での <i>in vitro</i> 活 性 (結核菌群) | <i>M. africanum</i> | 本薬 | - | ≤ 0.0005 |
| ウシ型結核菌 | | - | | 0.004 | |
| <i>M. caprae</i> | | - | | 0.002 | |
| <i>M. pinnipedii</i> | | - | | 0.002 | |
| <i>M. microti</i> | | - | | 0.002 | |
| 結核菌 H37Rv 株 (ATCC 25618) | 本薬 | - | 0.002 | | |

PA-824 : (6S)-2-ニトロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン、MTZ : メトロニダゾール

MIC₉₀ : 測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲 : 各菌株における MIC の最小値~最大値 (1 株のみ測定された場合は 1 点のみを記載)

a) H37Ra、H37Rv、Erdman、Aoyama B、H37Rv-SM-R、H37Rv-INH-R、H37Rv-PZA-R、H37Rv-EMB-R、H37Rv-RIF-R、Kurono 及び Tu-26 株

b) 使用された *M. africanum* ATCC 35711 株は本薬自然耐性菌が混在していたことが判明し、無作為に単離された 20 クローンのうち、16 クローンにおける本薬の MIC はいずれも ≤ 0.002µg/mL であること、及び単離された本薬感受性クローンの自然耐性菌出現頻度は、結核菌の自然耐性菌出現頻度と大差はなかったことから、*M. africanum* ATCC 35711 株は本薬に対して感受性であると判断されている。

また、感受性、多剤耐性又は超多剤耐性に分類された結核菌の臨床分離株の本薬に対する感受性が測定された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 臨床分離株の本薬に対する感受性

| 試験方法 | 分離年 (場所) | 種/株 | 株数 | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) | H37Rv 株に対する MIC ($\mu\text{g/mL}$) |
|----------------------------|---|---------------------|------------|---|-----------------------------|---|
| 寒天希釈 法 ^{a)} | 1990～1994 年 分離 (日本)、 及び 1997 年入 手 (海外) | 感受性結核菌 | 34 | 0.024 | 0.006～0.024 | 未実施 |
| | | 多剤耐性結核菌 | 33 | 0.024 | 0.006～0.024 | |
| プロポーシ ョン法 ^{b)} | 不明 (南アフリ カ) | 感受性結核菌 | 7 | - | $\leq 0.00625 \sim 0.0125$ | ≤ 0.00625 |
| | | 多剤耐性結核菌 | 10 | 0.0125 | $\leq 0.00625 \sim 0.0125$ | |
| | | 超多剤耐性結核菌 | 6 | - | $\leq 0.00625 \sim 0.0125$ | |
| プロポーシ ョン法 ^{c)} | 2007～2012 年 (日本) | 多剤耐性結核菌 | 37 | 0.008 | 0.002～0.008 | 0.004 |
| | | 超多剤耐性結核菌 | 8 | - | 0.002～0.004 | |
| プロポーシ ョン法 ^{d)} | 20██ 年～20██ 年 (242-██-204 試験) | 多剤耐性結核菌 (日本人由来) | 290 (6) | 0.008 (-) | 0.001～> 8 (0.002～0.004) | 0.002～0.008 |
| | | 超多剤耐性結核菌 (日本人由来) | 21 (1) | 0.008 (-) | 0.002～0.031 (0.004) | |

MIC₉₀：測定に用いられた 90% の菌株において、発育を阻止する最小濃度

MIC 範囲及び H37Rv 株に対する MIC：各菌株における MIC の最小値～最大値 (1 株のみ測定された場合は 1 点のみを記載)

a) CLSI 記載の基準により RFP 及び INH の両薬剤に耐性を示した株が多剤耐性結核菌に分類された。

b) 感受性結核菌、多剤耐性結核菌 (RFP 及び INH の両薬剤に耐性を示す株)、又は超多剤耐性結核菌 (RFP、INH、オフロキサシン及び KM すべての薬剤に耐性を示す株) に分類された。

c) Policy Guideline on Drug Susceptibility Testing [DST] of second line antituberculosis drugs. World Health Organization Geneva, 2008 の基準により、多剤耐性結核菌 (RFP 及び INH の両薬剤に耐性を示す株)、超多剤耐性結核菌 (RFP、INH、LVFX 及び KM すべての薬剤に耐性を示す株) に分類された。

d) 原則として Policy Guideline on Drug Susceptibility Testing [DST] of second line antituberculosis drugs. World Health Organization Geneva, 2008 の基準により、多剤耐性結核菌 (RFP 及び INH の両薬剤に耐性を示す株)、超多剤耐性結核菌 (多剤耐性結核菌のうち、KM、AMK、カプレオマイシンのいずれかの薬剤及びオフロキサシン、LVFX、シプロフロキサシンのいずれかの薬剤に耐性を示す株) に分類された。

④ 細胞内結核菌及び細胞内ウシ型結核菌 BCG 株に対する本薬の抗菌活性 (4.2.1.1-19、4.2.1.1-20、4.2.1.1-21 及び参考 4.2.2.1-22)

結核菌は肺感染後、宿主マクロファージ内で生存し、感染を長引かせ再発を引き起こすと考えられている⁹⁾ ことから、細胞内の結核菌に対する活性が評価された。ヒト急性単核球白血球細胞株 (以下、「THP-1」) 細胞をホルボール 12-ミリステート 13-アセテート (以下、「PMA」) 0.1 $\mu\text{g/mL}$ で処置し、接着マクロファージ様細胞に分化させた後、結核菌に感染させ各被験化合物が 37°C で 72 時間処置された。感染 THP-1 細胞を溶解して遊離した菌を寒天平板に塗抹し、37°C で 15 日間培養後、コロニー数を測定して対数変換した CFU/well が算出された。細胞内結核菌 H37Rv 株に対する本薬、INH 及び PA-824 の殺菌活性 (IC₉₀) [95%信頼区間]¹⁰⁾ は、それぞれ 0.215 [0.178, 0.261] $\mu\text{g/mL}$ 、0.123 [0.104, 0.146] $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.535 [0.423, 0.677] $\mu\text{g/mL}$ であった。RFP は IC₉₀ > 0.78 $\mu\text{g/mL}$ 、EB、SM 及び PZA はいずれも IC₉₀ > 6.25 $\mu\text{g/mL}$ であった。また、細胞内ウシ型結核菌 BCG 株感染 THP-1 細胞に 4 倍段階希釈の各被験薬を 24 時間処置後、細胞を溶解して細胞内菌数が測定された。その結果、EB、PZA、SM 及び INH の IC₉₀ はいずれも > 25 $\mu\text{g/mL}$ であり、本薬、RFP 及び PA-824 の IC₉₀ [95%信頼区間] はそれぞれ 0.199 [0.133, 0.298] $\mu\text{g/mL}$ 、0.403 [0.345, 0.470] $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.560 [0.350, 0.896] $\mu\text{g/mL}$ であった。

THP-1 細胞内に感染した結核菌に対する本薬、INH、PA-824 及び RFP の短時間暴露による細胞内活性が検討された。PMA により分化させ結核菌 H37Rv 株に感染させた THP-1 細胞を、本薬 (0.1～1 $\mu\text{g/mL}$)、PA-824 (0.1～1 $\mu\text{g/mL}$)、INH (0.3～3 $\mu\text{g/mL}$) 又は RFP (0.3～3 $\mu\text{g/mL}$) の存在下で 2、4、8 又は 24 時間処置し、薬物除去 72 時間後の細胞内生菌数が標準法で測定された。いずれの濃度及び処置時間においても、本薬処置により溶媒対照群と比較して細胞内生菌数の減少が認めら

⁹⁾ Armstrong JA and Hart PD, *J Exp Med*, 134(3 Pt 1): 713-740, 1971, Parrish NM et al, *Trends Microbiol*, 6(3): 107-112, 1998

¹⁰⁾ 無処置対照群から生菌数を 1 log₁₀ 減少させる薬剤の濃度 (IC₉₀) が線形回帰分析モデルを用いて算出された。

れた。

結核菌は肺内環境において肺胞上皮細胞にも感染することが報告されている¹¹⁾。ヒト肺上皮細胞由来の A549 細胞及び THP-1 細胞に結核菌 H37Rv 株又はウシ型結核菌 BCG 株を感染させ、本薬及び INH (0.39~6.25µg/mL) 並びに PA-824 及び RFP (0.39 及び 1.56µg/mL) の細胞内殺菌活性が検討された。その結果、1~7 日又は 2~120 時間のいずれにおいても、時間依存的に各被験化合物の抗結核菌活性が増大する傾向が認められた。

⑤ 休眠型ウシ型結核菌に対する本薬の *in vitro* 活性 (4.2.1.1-25 及び 4.2.1.1-26)

結核患者の肺病巣内¹²⁾において、休眠型結核菌は既存の抗結核薬抵抗性であり、難治化や再発の要因となっていると考えられる¹³⁾ことから、休眠型結核菌に対する本薬の殺菌活性が評価された。

休眠型ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対する本薬の殺菌活性が、完全な嫌気環境下での Wayne 培養法¹⁴⁾により検討された。酸素を緩やかに欠乏させた嫌気環境において結核菌を培養し、本薬 (0.016~10µg/mL)、INH (0.4~10µg/mL)、メトロニダゾール (2~50µg/mL) 又は溶媒対照ジメチルスルホキシド (以下、「DMSO」) を加えて 8 日間処置し、培養液を寒天平板に塗抹して 14 日間培養後、生菌数が測定された。その結果、溶媒対照群 (5.486 log₁₀CFU/mL) と比較して、本薬 0.4µg/mL 以上で濃度依存的に生菌数は減少した (4.936~3.949 log₁₀CFU/mL)。メトロニダゾールは 2µg/mL で殺菌活性を示し (4.861 log₁₀CFU/mL)、INH は 10µg/mL においても殺菌活性は認められなかった (5.681 log₁₀CFU/mL)。

⑥ 結核菌及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株の自然耐性菌出現頻度 (4.2.1.1-04、4.2.1.1-27 及び 4.2.1.1-28)

結核菌 H37Rv 株から 10 コロニーを単離し、本薬、RFP 及び INH の MIC が寒天希釈法により検討された。各コロニーから増殖した菌液を、本薬[MIC(すべて 0.012µg/mL)の 16 倍濃度、0.192µg/mL]、RFP[MIC (0.05 又は 0.1µg/mL) の 16 倍濃度、0.8 又は 1.6µg/mL] 又は INH[MIC(すべて 0.05µg/mL) の 32 倍濃度、1.6µg/mL] を含有する寒天平板に塗抹し、37°C で 4 週間培養後、平板上の耐性菌を含むコロニー数が測定された。その結果、本薬、RFP 及び INH の自然耐性菌出現頻度¹⁵⁾ は、それぞれ、 $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$ 、 $1.77 \times 10^{-8} \sim 4.26 \times 10^{-6}$ 及び $1.74 \times 10^{-5} \sim 3.13 \times 10^{-5}$ であった。

結核菌 Kurono 株及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株の菌液を、MIC の 4、16、64 倍濃度の各被験化合物¹⁶⁾ を含む寒天平板へ塗抹し、37°C で 27 又は 28 日間培養後、各菌株における各被験化合物の自然耐性菌出現頻度¹⁷⁾ が算出された。本薬、RFP、INH、MFX 及び PA-824 の自然耐性菌出現頻度¹⁷⁾ は、結核菌 Kurono 株でそれぞれ $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ 、 $< 3.42 \times 10^{-9} \sim 1.03 \times 10^{-8}$ 、 $1.20 \times 10^{-5} \sim 1.16 \times 10^{-4}$ 、 $< 3.42 \times 10^{-9} \sim 1.03 \times 10^{-8}$ 及び $1.18 \times 10^{-4} \sim 2.82 \times 10^{-4}$ であり、ウシ型結核菌 BCG Tokyo

¹¹⁾ Bermudez LE and Goodman J, *Infect Immun*, 64(4): 1400-1406, 1996

¹²⁾ 結核患者の肺病巣内の環境では、結核菌は活動性結核菌と休眠型を含む非増殖結核菌の不均一な集団と考えられている。

¹³⁾ Sacchetti JC et al, *Nat Rev Microbiol*, 6(1): 41-52, 2008, Yew WW et al, *Expert Opin Emerg Drugs*, 16(1): 1-21, 2011

¹⁴⁾ Wayne LG, *Am Rev Respir Dis*, 114: 807-811, 1976

¹⁵⁾ 単離された 10 コロニーそれぞれの菌液が 10⁴、10⁵ 及び 10⁶ 倍希釈されて 2 枚ずつ平板に塗抹され、培養後のコロニー数が計測された。初期菌数あたりのコロニー数が算出され、その平均が自然耐性菌出現頻度と定義された。

¹⁶⁾ 結核菌 Kurono 株における各被験化合物濃度：本薬 (MIC 0.012µg/mL) 0.05~0.7825µg/mL、RFP (MIC 0.39µg/mL) 1.5625~25µg/mL、INH (MIC 0.1µg/mL) 0.39~6.25µg/mL、MFX (MIC 0.1µg/mL) 0.39~6.25µg/mL 又は PA-824 (MIC 0.2µg/mL) 0.7825~1.25µg/mL、ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株における各被験化合物濃度：本薬 (MIC 0.012µg/mL) 0.05~0.7825µg/mL、RFP (MIC 0.2µg/mL) 0.7825~12.5µg/mL、INH (MIC 0.1µg/mL) 0.39~6.25µg/mL、MFX (MIC 0.2µg/mL) 0.7825~12.5µg/mL 又は PA-824 (MIC 0.1µg/mL) 0.39~6.25µg/mL

¹⁷⁾ 平板に塗抹され、培養後のコロニー数が計測され、算出された初期菌数あたりのコロニー数が自然耐性菌出現頻度と定義された。

株でそれぞれ $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ 、 $8.66 \times 10^{-10} \sim 3.46 \times 10^{-9}$ 、 $1.06 \times 10^{-5} \sim 1.46 \times 10^{-5}$ 、 $< 8.66 \times 10^{-10} \sim 3.03 \times 10^{-8}$ 及び $3.05 \times 10^{-5} \sim 5.04 \times 10^{-5}$ であった。

⑦ 本薬のミコール酸合成阻害作用 (4.2.1.1-32)

結核菌細胞壁の主要な構成成分であるミコール酸は抗結核薬の有力な標的部位とされている¹⁸⁾。ウシ型結核菌 BCG 株を本薬、INH 又は溶媒 (DMSO) を添加した ¹⁴C 標識体酢酸含有液体培地で 30~60 分間増殖させ、脂肪酸及びミコール酸サブクラス内への ¹⁴C の取り込みについて薄層クロマトグラフィーで測定された。その結果、ウシ型結核菌 BCG 株のメトキシミコール酸、ケトミコール酸、アルファミコール酸及び非極性脂肪酸の合成に対する本薬の IC₅₀¹⁹⁾ はそれぞれ 0.036、0.021、 > 0.25 及び $> 0.25 \mu\text{g/mL}$ であり、INH の IC₅₀ はそれぞれ 0.685、0.690、1.851 及び $> 4 \mu\text{g/mL}$ であった。

⑧ 本薬に対する耐性発現の機序 (4.2.1.1-33~4.2.1.1-36)

本薬は、F₄₂₀ の補酵素システムを介して、ニトロ芳香族の生物還元により抗結核菌活性を示すとされている²⁰⁾。本薬耐性ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株 (補酵素 F₄₂₀ 関連遺伝子である *fgd*、*Rv3547*、*fbiA*、*fbiB* 又は *fbiC* それぞれの変異株) に、野生型の各遺伝子又は *fbiA* 及び *fbiB* を導入した結果、形質転換体における本薬の MIC の範囲 (0.006~0.024 $\mu\text{g/mL}$) は感受性株及びプラスミドベクターのみを形質転換した株の MIC の範囲 (0.006~0.012 $\mu\text{g/mL}$) と同程度であった。

国際共同第 II 相試験 (242-■■■-208 試験) で 4 例の被験者から本薬耐性株²¹⁾ が分離され、これらの分離株に対し、感受性試験において耐性が確認された株²²⁾ における耐性機序を確認した結果、*fbiC* 変異及び *Rv3547* の機能不全が確認された。

⑨ 本薬とその代謝物及び対照化合物の抗結核菌活性 (4.2.1.1-38、4.2.1.1-39、4.2.2.2-03、4.2.2.2-08 及び 4.2.2.4-10)

本薬、RFP、本薬を経口投与されたラット及びイヌの血漿にて同定された代謝物 [(*R*)-DM-6701、(*R*)-DM-6702 及び (*R*)-DM-6703] の結核菌²³⁾ に対する抗結核菌活性が寒天希釈法で測定され、MIC の範囲はそれぞれ 0.006~0.012、0.05~100、6.25~50、12.5 及び $\geq 50 \mu\text{g/mL}$ であった。また、本薬、RFP、本薬含有 ■■■ 新製法品* を投与したマウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中にて同定された代謝物 [(*S*)-DM-6717、(*S*)-DM-6718、(4*RS*, 5*S*)-DM-6720、(4*R*, 5*S*)-DM-6721 及び (4*S*, 5*S*)-DM-6722] の抗結核菌活性が同様に測定され、MIC の範囲はそれぞれ 0.003~0.012、0.05~100、50~100、12.5~ > 100 、12.5~25、12.5~50 及び 12.5~50 $\mu\text{g/mL}$ であった。

⑩ 本薬とその代謝物及び対照化合物の抗菌活性 (4.2.1.1-40)

既承認の抗結核薬は、投与後に下痢等の消化器症状が認められることから²⁴⁾、腸内細菌を含む標

¹⁸⁾ Brennan PJ and Nikaido H, *Annu Rev Biochem*, 64: 29-63, 1995、Rozwarski DA et al, *Science*, 279(5347): 98-102, 1998

¹⁹⁾ ウシ型結核菌 BCG 株の非極性脂肪酸と各ミコール酸サブクラスの放射能を画像解析ソフトで測定し、溶媒対照 (DMSO) における放射能測定値に対する割合を測定し、線形回帰分析モデルを用いて IC₅₀ 値が算出された。

²⁰⁾ Matsumoto M et al, *PLoS Med*, 3(11): e466, 2006

²¹⁾ 本薬非添加培地で認められた発育の 1% を超える発育が本薬 0.2 $\mu\text{g/mL}$ 存在下で認められた場合が本薬耐性と定義された。

²²⁾ 3 例 (投与開始 4、6 及び 14 週並びに中断時の分離株、投与開始 22 週時の分離株及び投与開始 14 週時の分離株)

²³⁾ 既存の抗結核薬に耐性である株を含む結核菌 10 菌株 (H37Ra、H37Rv、Erdman、Kurono、Aoyama B、H37Rv-SM-R、H37Rv-INH-R、H37Rv-PZA-R、H37Rv-EMB-R 及び H37Rv-RIF-R 株)

²⁴⁾ Iseman MD, *A Clinician's Guide to Tuberculosis 1st ed*, 2000、Rom WN Garay S, editors, *Tuberculosis 1st ed*, 1996

準細菌株（好気性細菌 24 菌株²⁵⁾ 及び嫌気性細菌 10 菌株²⁶⁾）に対する本薬、本薬の代謝物 [(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703]、RFP、SM 及び PA-824 の抗菌活性が寒天希釈法により測定された。本薬の MIC は、いずれの菌株に対しても >100µg/mL であった。本薬の代謝物である (R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 の MIC の範囲はそれぞれ 12.5~>100、6.25~>100 及び 50~>100µg/mL であった。また、RFP、SM 及び PA-824 の MIC の範囲はそれぞれ ≤0.006~25、1.56~>100 及び 6.25~>100µg/mL であった。

⑩ 本薬と第一選択抗結核薬との *in vitro* 併用効果 (4.2.1.4-01~4.2.1.4-04)

結核菌臨床分離 27 菌株に対する本薬と第一選択抗結核薬²⁷⁾ の *in vitro* 併用効果が、寒天希釈法を用いたチェッカーボード法により検討された²⁸⁾。本薬 (0.0002~0.1µg/mL) と INH (0.0015~0.39µg/mL)、RFP (0.0015~1.56µg/mL)、SM (0.012~6.25µg/mL) 及び EB (0.024~12.5µg/mL) の組み合わせで測定された MIC により FIC index²⁹⁾ が算出され、結果は表 5 のとおりであり、拮抗は認められなかった。

表 5 結核菌臨床分離 27 菌株に対する本薬及び第一選択抗結核薬の *in vitro* 併用効果 (FIC index)

| 併用化合物 | FIC Index 分類 ^{a)} 株数 (%) | | | | |
|-------|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|----|
| | 相乗効果 | 部分相乗効果 | 相加効果 | 不関 | 拮抗 |
| EB | 3 (11.1) | 21 (77.8) | 3 (11.1) | 0 | 0 |
| INH | 0 | 12 (44.4) | 5 (18.5) | 10 (37.0) | 0 |
| RFP | 1 (3.7) | 24 (88.9) | 2 (7.4) | 0 | 0 |
| SM | 0 | 7 (25.9) | 10 (37.0) | 10 (37.0) | 0 |

a) FIC index は 2 薬剤併用の各濃度で計算し、最低値が採用された。

2) *in vivo* 試験

① マウス慢性結核症モデルにおける各被験薬の治療効果 (4.2.1.1-41)

Slc:ICR マウスに結核菌 Kurono 株 (接種菌数: 8.6×10^4 CFU) を尾静脈内接種により感染させたマウス慢性結核症モデルに対し、溶媒 (5%アラビアゴム又は生理食塩水)、本薬 (0.156~40mg/kg/日)、EB (20~160mg/kg/日)、PZA (40~320mg/kg/日)、INH 及び RFP (それぞれ 1.25~20mg/kg/日) 並びに PA-824 (1.25~40mg/kg/日) を強制経口投与により、また SM (20~160mg/kg/日) を皮下注射により、1 日 1 回 (以下、「QD」) 4 週間投与し、各投与群の治療終了後の肺内生菌数が測定された。本薬、EB、PZA、INH、RFP、PA-824 及び SM はそれぞれ、0.313mg/kg/日以上、160mg/kg/日以上、80mg/kg/日以上、2.5mg/kg/日以上、3.5mg/kg/日以上、20mg/kg/日以上及び 20mg/kg/日以上の用量で、溶媒対照群と比較して、肺内生菌数は低値を示した。

²⁵⁾ *Staphylococcus aureus* ATCC 29213、*S. aureus* ATCC 43300、*Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228、*Staphylococcus haemolyticus* ATCC 29970、*Streptococcus pyogenes* ATCC 12351、*Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619、*Enterococcus faecalis* ATCC 29212、*Enterococcus faecium* ATCC 49224、*Bacillus subtilis* ATCC 6633、*Micrococcus luteus* ATCC 7468、*Escherichia coli* ATCC 25922、*E. coli* ATCC 35218、*Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603、*Klebsiella oxytoca* ATCC 15764、*Serratia marcescens* ATCC 14756、*Proteus mirabilis* ATCC 4630、*Enterobacter aerogenes* ATCC 13048、*Enterobacter cloacae* ATCC 13047、*Acinetobacter lwoffii* ATCC 15309、*Stenotrophomonas maltophilia* ATCC 13637、*Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853、*Burkholderia cepacia* ATCC 25416、*Haemophilis influenzae* ATCC 49247 及び *Neisseria gonorrhoeae* ATCC 49226

²⁶⁾ *Propionibacterium acnes* ATCC 6919、*Clostridium perfringens* ATCC 13124、*Eubacterium lentum* ATCC 43055、*Lactobacillus acidophilus* JCM 1028、*Anaerococcus hydrogenalis* JCM 7635、*Bifidobacterium bifidum* JCM 7004、*Bacteroides fragilis* ATCC 25285、*Bacteroides thetaiotaomicron* ATCC 29741、*Bacteroides caccae* JCM 9498 及び *Prevotella melaninogenica* JCM 6325

²⁷⁾ Laurenzi M et al, *Infect Disord Drug Targets*, 7(2): 105-119, 2007

²⁸⁾ Martin SJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 40(6): 1419-1420, 1996

²⁹⁾ 薬剤 A の FIC : 薬剤 A の併用時の MIC/薬剤 A の単独時の MIC、薬剤 B の FIC : 薬剤 B の併用時の MIC/薬剤 B の単独時の MIC、FIC index : 薬剤 A の FIC + 薬剤 B の FIC、FIC index ≤ 0.5 ; 相乗効果、0.5 < FIC index ≤ 0.75 ; 部分相乗効果、0.75 < FIC index ≤ 1.0 ; 相加効果、1.0 < FIC index ≤ 4.0 ; 不関、4.0 < FIC index ; 拮抗 [Martin SJ et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 40(6): 1419-1421, 1996]

② 免疫不全マウスモデルにおける各被験薬の治療効果 (4.2.1.1-50)

免疫不全 BALB/c スードマウス又は免疫応答 BALB/c マウスに結核菌 Kurono 株 (接種菌数: 不明) を尾静脈内接種により感染させた免疫不全及び免疫応答マウスに対し、感染 1 日後から本薬 (0.313~10mg/kg/日) が QD にて 10 日間経口投与された。いずれのマウスにおいても、本薬は 0.625mg/kg/日以上で、用量依存的に肺、肝臓及び脾臓の生菌数が減少し、免疫不全マウスの肝臓及び免疫応答マウスの肺においては、0.313mg/kg/日以上の用量で生菌数の減少が認められた。

③ 多剤耐性結核菌を用いたマウス結核症モデルにおける効果 (参考 4.2.1.1-54、参考 4.2.1.1-55 及び参考 4.2.1.1-56)

BALB/c マウスに強病原性の多剤耐性結核菌 0308-0783 株又は多剤耐性結核菌 0306-0206 株 (接種菌数: 5×10^5 CFU) を尾静脈内接種により感染させたマウス急性結核症モデルに、本薬、INH 又は RFP (それぞれ 0.03125~0.5mg/マウス) が 30 日間経口投与され、本薬 (0.03125mg/マウス) の投与により脾臓、肺又は肝臓で 3~4 \log_{10} CFU の減少が示されたが、INH 又は RFP 投与では約 1 \log_{10} CFU 以下の減少であった。

また、BALB/c マウスに多剤耐性結核菌 QR-9 株 (接種菌数: 約 10^6 CFU) を経気道感染させた結核マウスモデルに、感染 8 日後、本薬 (0.156~5mg/kg/日)、INH (2.5~10mg/kg/日)、PA-824 又は RFP (5~20mg/kg/日) が 10 日間経口投与された結果、本薬 0.313mg/kg/日以上の濃度における感染後の平均生存日数は 73.1~151.2 日間であったが、未投与群、INH 及び RFP のすべての用量群、並びに本薬 0.156mg/kg/日群では、投与終了後 5 日以内に全例、死亡した。また、同様の条件³⁰⁾ にて実施された試験において、本薬 1.25mg/kg/日以上群でのみ、投与終了時の肺内菌数が投与開始時点の肺内菌数 (7.21 \log_{10} CFU) を下回った。

④ マウス慢性結核症モデルにおける各被験薬の初期治療効果 (EBA) (4.2.1.1-57~59)

抗結核薬の EBA は、投与初日の喀痰中結核菌からの CFU の減少として定義されている³¹⁾。Slc:ICR マウスに結核菌 Kurono 株 (接種菌数: 375~2000 CFU) を気管内接種させたマウス慢性結核症モデルに、本薬、INH、MFX、PZA、RFP 又は溶媒 (5%アラビアゴム溶液) が感染 21 日後より QD にて 7 日間経口投与された。投与 1 (溶媒対照群のみ)、3、5、7 及び 8 日目における気管支肺胞洗浄液中の生菌数が測定され、投与 1 日目から投与 3 日目における 1 日当たりの平均減少値 (\log_{10} CFU/mL/日) が EBA とされた。その結果、本薬 (0.625~10mg/kg/日)、INH (2.5~10mg/kg/日) 及び RFP (2.5~10mg/kg/日) の EBA は、それぞれ 0.355~0.648、0.352~0.514 及び 0.165~0.371 \log_{10} CFU/mL/日であった。

⑤ マウスにおける本薬の肺内及び血漿中濃度並びに薬物動態及び薬力学 (PK/PD) 試験 (4.2.1.1-62 及び 4.2.1.1-70)

Slc:ICR マウスに本薬 (0.156~40mg/kg) を各設定時間に単回経口投与し、HPLC を用いて肺内及び血漿中濃度が測定された。 C_{max} 及び AUC_{0-24h} は用量依存的に増加し、マウス慢性結核症モデルに

³⁰⁾ INH は 1.25mg/kg/日の濃度も検討された。

³¹⁾ Hafner R et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 918-923, 1997

における治療効果の検討 (4.2.1.1-41) において本薬の有効用量と判断された 0.625mg/kg³²⁾ を投与したときの本薬の血漿中 C_{max} は 0.1004µg/mL、肺内 C_{max} は 0.273µg/mL であった。代謝物である DM-6702 の肺内 C_{max} は本薬の 77.3~114.6% であった。

ICR マウスに結核菌 Kuro no 株 (接種菌数: 1.2×10³ CFU) を静脈内接種することで作成されたマウス慢性結核症モデルに、本薬 (0.625~10mg/kg を QD にて 7 日/週、2.5mg/kg を 1 日 2 回 (以下、「**BID**」) にて 7 日/週、2.5~10mg/kg を QD にて 1 又は 3 日/週) が 28 日間経口投与された。すべての投与群で、1.672 log₁₀CFU (約 98%) 以上の肺内菌数の減少が認められ、1 回投与量 2.5mg/kg 以上、総投与量 30、70、120、140 及び 280mg/kg の群で肺内生菌数が 2 log₁₀CFU (99%) 以上減少した。

⑥ 本薬と第一選択薬の *in vivo* 併用効果 (4.2.1.4-06)

Slc:ICR マウスに結核菌 Kuro no 株 (接種菌数: 455 CFU) を気管内接種させたマウス慢性結核症モデル (1 群 4 例) に、本薬 (0.313~2.5mg/kg/日) の単剤、又は、INH 又は RFP (それぞれ 2.5 又は 5mg/kg/日)、EB 又は PZA (それぞれ 80 又は 320mg/kg/日)、SM (40 又は 160mg/kg/日の皮下投与) との併用で QD にて 4 週間経口投与された。溶媒対照群には、5% アラビアゴム溶液 10mL/kg、又は 5% アラビアゴム溶液 (経口投与) と生理食塩水 (皮下投与) の併用で 10mL/kg が経口投与された。投与終了後、肺内生菌数が対数值/肺 (log₁₀CFU) で算出された。各併用で肺内生菌数は本薬の用量に依存して減少し、溶媒 (5% アラビアゴム溶液) 対照群の生菌数 7.157 log₁₀CFU に対し、本薬単剤の 2.5mg/kg/日では 5.037 log₁₀CFU、EB (320mg/kg/日) 併用では 4.322 log₁₀CFU、INH (5mg/kg/日) 併用では 4.693 log₁₀CFU、PZA (320mg/kg/日) 併用では 2.497 log₁₀CFU、RFP (5mg/kg/日) 併用では 4.114 log₁₀CFU、SM (160mg/kg/日) 併用では 3.868 log₁₀CFU であった。

⑦ マウス慢性結核症モデルにおける併用療法の効果

i) マウス慢性結核症モデル併用療法における肺内生菌数への効果 (4.2.1.4-10 及び 4.2.1.4-11)

BALB/c マウスに結核菌 Kuro no 株 (接種菌数: 205、350 CFU) を気管内接種させたマウス慢性結核症モデルを用い、本薬を含む併用療法による肺内生菌数への効果が検討された。結果は表 6 のとおりであった。

表6 マウス慢性結核症モデルに対する併用投与時の肺内生菌数

| 投与法 ^{a)} (強化療法期/維持療法期 ^{b)}) | 肺内生菌数 (log ₁₀ CFU) | 評価時期 | 評価モデル (菌株、菌接種から投与開始までの期間) |
|--|-------------------------------|-------|---------------------------|
| INH+PZA+RFP (2 カ月) /INH+RFP (3 カ月) | 1.68 ± 0.26 | 2 カ月目 | Kuro no 株、2 週間 |
| 本薬+PZA+RFP (2 カ月) /本薬+RFP (3 カ月) | 0.60 ± 0.70 | | |
| INH+PZA+RFP (2 カ月) /INH+RFP (2 カ月) | 0.28 ± 0.45 | 2 カ月目 | Kuro no 株、2 週間 |
| 本薬+AMK+MXF+PZA (2 カ月) /本薬+MXF (2 カ月) | 0.01 ± 0.02 | | |
| 本薬+AMK+LVFX+PZA (2 カ月) /本薬+LVFX (2 カ月) | 0.03 ± 0.02 | | |

a) 各被験薬の用量: 本薬 2.5mg/kg/日、RFP 10mg/kg/日、INH 25mg/kg/日、PZA 150mg/kg/日、MXF 100mg/kg/日、LVFX 300mg/kg/日 (以上、経口投与)、AMK 150mg/kg/日 (皮下投与)

b) 投与期間は 2 カ月の強化療法期と 2 又は 3 カ月の維持療法期に分けられた。
データは 5 例のマウスの平均値±標準偏差

ii) マウス慢性結核症モデルにおける再発率から見た併用投与の効果 (4.2.1.4-10 及び 4.2.1.4-11)

BALB/c マウスに結核菌 Kuro no 株 (接種菌数: 205、350 CFU) を気管内又は経気道接種させ

³²⁾ マウス慢性結核症モデルにおける治療効果の検討 (4.2.1.1-41) において、本薬 0.156、0.313、0.625、1.25、2.5、5、10、20 及び 40mg/kg/日の用量が検討され、0.313mg/kg/日以上の用量で肺内生菌数は溶媒対照群より低値を示し、また、RFP (3.5mg/kg/日) に相当する本薬の効果用量が 0.52mg/kg/日と推定されたこと (線形回帰分析モデル) から、本薬の有効用量は 0.625mg/kg と判断された。

たマウス慢性結核症モデルでの投与終了後 12 週目の再発率が、肺ホモジネート液を培養し結核陽性であったマウスの割合で検討された。結果は、表 7 のとおりであった。

表 7 本薬を含むマウス併用投与時の結核再発率

| 投与法 ^{a)} (強化療法期/維持療法期 ^{b)}) | 再発例数 (再発率) | |
|--|--------------------|--------------------|
| | 投与期間 | |
| | 4 カ月 | 5 カ月 |
| INH+PZA+RFP (2 カ月) /INH+RFP (2 又は 3 カ月) | 2/14 (14.3%) | 0/14 (0%) |
| PZA+RFP (2 カ月) /RFP (2 又は 3 カ月) | 15/15 (100%) | 10/15 (66.7%) |
| 本薬+INH+PZA+RFP (2 カ月) /本薬+INH+RFP (2 又は 3 カ月) | 3/15 (20%) | 0/15 (0%) |
| 本薬+PZA+RFP (2 カ月) /本薬+RFP (2 又は 3 カ月) | 0/15 (0%) | 0/15 (0%) |
| 本薬+INH+RFP (2 カ月) /INH+RFP (2 又は 3 カ月) | 12/15 (80%) | 4/15 (26.7%) |
| 4 又は 5 カ月 本薬+INH+RFP | 9/15 (60%) | 3/15 (20%) |
| | 13 週 ^{c)} | 16 週 ^{c)} |
| INH+PZA+RFP (8 週) /INH+RFP (5 又は 8 週) | 3/20 (15%) | 0/20 (0%) |
| 本薬+AMK+MFX+PZA (8 週) /本薬+MFX (5 又は 8 週) | 3/19 (15.8%) | 1/18 (5.6%) |
| 本薬+AMK+LVFX+PZA (8 週) /本薬+LVFX (5 又は 8 週) | 9/18 (50%) | 3/18 (16.7%) |
| 本薬+AMK+TH+MFX+PZA (8 週) /本薬+MFX (5 又は 8 週) | 4/18 (22.2%) | 1/19 (5.3%) |
| 本薬+AMK+TH+LVFX+PZA (8 週) /本薬+LVFX (5 又は 8 週) | 11/18 (61.1%) | 5/18 (27.8%) |

a) 各被験薬の用量：本薬 2.5mg/kg/日、RFP 10mg/kg/日、INH 25mg/kg/日、PZA 150mg/kg/日、TH 50mg/kg/日、MFX 100mg/kg/日、LVFX 300mg/kg/日 (以上、経口投与)、AMK 150mg/kg (皮下投与)

b) 投与期間は 2 カ月の強化療法期と 2 又は 3 カ月の維持療法期に分けられた。また、本薬+INH+RFP の 4 又は 5 カ月間投与も実施された。

c) 試験計画では、2 カ月の強化療法と 4 カ月の維持療法の計 6 カ月と計画されていたが、投与 2 カ月後の肺内生菌数が少なかつたため、維持療法期を 2 カ月 (8 週間) までに短縮し、投与期間は最大 4 カ月 (16 週間) とされた。再発率は、初期に計画した 4 カ月間及び 6 カ月間投与後に代わり 13 週間及び 16 週間投与後の 12 週間後に評価された。

⑧ モルモット慢性結核症モデルにおける本薬と他の抗結核薬との併用効果 (4.2.1.1-62、4.2.1.4-18、参考 4.2.1.4-19)

Hartley モルモットに結核菌 Kurono 株 (接種菌数： 4.34×10^2 又は 6.04×10^2 CFU) を気管内接種し、28 又は 33 日間飼育して作成された慢性結核症モデルに、本薬 (10 又は 100mg/kg/日³³⁾)、INH、RFP、本薬 (10 又は 100mg/kg/日) +PZA+RFP、AMK+TH+LVFX+PZA、本薬 (100mg/kg/日) +AMK+TH+LVFX+PZA 又は標準療法の INH+PZA+RFP を 5 日/週経口投与 (AMK のみ皮下投与) し、4 週間及び 8 週間投与後における肺内生菌数 (\log_{10} CFU) が測定された。溶媒対照群は 5%アラビアゴム溶液が投与された。肺内生菌数の結果は、表 8 のとおりであった。

³³⁾ 予備的に検討した体内動態試験において、本薬のモルモットにおける血漿中濃度をマウスの血漿中濃度と比較したところ、モルモットに本薬 100mg/kg 投与時と、マウスに本薬 2.5mg/kg 投与時の薬物動態パラメータは同様であった。

表8 本薬と他の抗結核薬を併用投与した際の肺内生菌数

| 投与方法 ^{a)} | 本薬の投与量 (mg/kg) | 肺内生菌数 (log ₁₀ CFU) | |
|--------------------|-------------------|---|----------------------------|
| | | 4週間後 | 8週間後 |
| 本薬 | 10 | 4.025 ± 0.181 | 3.214, 3.368 ^{b)} |
| 本薬 | 100 | 2.040 ± 1.774 | 0 |
| INH | 0 | 4.407, 4.858 ^{b)} | 3.014 ± 0.181 |
| RFP | 0 | 4.195 ± 0.145 | — ^{e)} |
| 本薬+PZA+RFP | 10 | 2.410 ± 0.902 | 0 |
| 本薬+PZA+RFP | 100 | 0 | 0 |
| AMK+TH+LVFX+PZA | 0 | 1.915 ± 1.798 | 0 |
| 本薬+AMK+TH+LVFX+PZA | 100 | 0 | 0 |
| INH+PZA+RFP | 0 | 2.410 ± 0.437 ^{c)} , 2.989 ± 0.544 ^{d)} | 0 |

平均値 ± 標準偏差

a) 対照化合物の用量：INH 25mg/kg、RFP 25mg/kg、PZA 150mg/kg、AMK 150mg/kg、TH 50mg/kg、LVFX 50mg/kg

b) 肺内生菌数が測定された2例の結果を記載。寒天平板培養でコロニーが検出されなかった1例については、検出限界値（本薬 10mg/kg 投与 1.919、INH 投与 2.871）以下の肺内生菌数と考えられている。

c) 本薬 10mg/kg、INH、RFP 及び本薬 10mg/kg+PZA+RFP が検討された試験における INH+PZA+RFP 群の肺内生菌数

d) 本薬 100mg/kg、本薬 100mg/kg+PZA+RFP、AMK+TH+LVFX+PZA 及び本薬 100mg/kg+AMK+TH+LVFX+PZA が検討された試験における INH+PZA+RFP 群の肺内生菌数

e) 1例は投与期間中に死亡し、2例は寒天平板培養でコロニーが検出されず、検出限界値（1.894, 1.911）以下の肺内生菌数と考えられている。

(2) 副次的薬理試験 (4.2.1.2-01)

53種類の受容体、5種類のイオンチャネル及び3種類のトランスポーターへの特異的リガンドの結合に対する本薬の抑制作用が検討された。その結果、本薬 (3µmol/L) において、いずれのリガンドに対しても抑制率は50%未満であった。

(3) 安全性薬理試験 (4.2.1.3-04、4.2.1.3-06~12)

本申請に際し、安全性薬理試験として、hERG電流に対する作用、モルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に対する作用、中枢神経系（一般症状及び行動）、呼吸器系及び心血管系に対する作用が検討された。結果は表9のとおりであった。

表9 安全性薬理試験

| 試験項目 | | 動物種 (性、例/群) | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) | 特記すべき所見 |
|---------------------|------------|------------------------------|-----------------|------------------------|---|
| 中枢神経系 (一般症状及び行動) | 一般症状及び行動 | ラット (雄、6) | 経口 | 10、100、1000 | 10mg/kg：影響なし 100mg/kg：軟便（投与8時間後、1/6例） 1000mg/kg：白色軟便（投与4、6及び8時間後、2/6、5/6及び全例） |
| | 一般状態 | 覚醒イヌ (雄、5 ^{a)}) | 経口 | 50、150、450 | 影響なし |
| 呼吸器系及び心血管系 | 呼吸器系及び心血管系 | 覚醒イヌ (雄、5 ^{a)}) | 経口 | 50、150、450 | 影響なし |
| | hERG電流 | hERGチャネル発現細胞 | <i>in vitro</i> | 0.03、0.1、0.3、1、3µmol/L | 0.03、0.1、0.3、1及び3µmol/Lでそれぞれ19.6、21.7、21.8、23.2及び35.4%阻害 |
| | hERG電流 | hERGチャネル発現細胞 | <i>in vitro</i> | 代謝物8種類 | (R)-DM-6702：IC ₅₀ =0.0822µmol/L (R)-DM-6701：IC ₅₀ =1.60µmol/L (4RS, 5S)-DM-6720：1µmol/L処置時に54.9%の電流阻害 |
| | 活動電位 | モルモット摘出右心室乳頭筋 | <i>in vitro</i> | 3µmol/L | 影響なし |

a) 各用量が5例すべてに6~8日間の間隔で投与された。

<審査の概略>

(1) 本薬の抗結核菌活性及び国内外における多剤耐性結核菌の本薬に対する感受性の異同について
機構は、提出された資料から、近年（2007~2012年）に本邦で臨床分離された多剤耐性結核菌（37

株)及び超多剤耐性結核菌(8株)の本薬に対する感受性(MICの範囲はそれぞれ0.002~0.008及び0.002~0.004 $\mu\text{g}/\text{mL}$)は、国際共同第II相試験(242-■■■-204試験)で臨床分離された多剤耐性結核菌(290株)及び超多剤耐性結核菌(21株)の本薬に対する感受性(MICの範囲はそれぞれ0.001~>8及び0.002~0.031 $\mu\text{g}/\text{mL}$)の範囲内であることを確認した。

以上を踏まえ機構は、本薬に対する国内外の多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌の感受性に大きな差異はなく、多剤耐性結核菌(超多剤耐性結核菌を含む)に対する本薬の抗結核菌活性に大きな問題は無いと考える。

(2) 本薬の作用機序について

機構は、本薬はミコール酸合成阻害作用を有すると説明されているが、同様にミコール酸合成阻害作用を有するINHが休眠型結核菌に作用しないことから、本薬の作用機序の詳細について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

INHは、結核菌が有するKatG酵素により代謝され、NADと結合し、ミコール酸合成経路の重要な酵素の一つであるInhAを抑制することにより、ミコール酸のすべてのサブクラス(アルファ、メトキシ、ケト)の合成を阻害することが報告されている³⁴⁾。一方で、本薬はメトキシミコール酸及びケトミコール酸の産生を阻害し、アルファミコール酸及び非極性脂肪酸に対する阻害は認められなかったことから、INHとは異なる作用点によりミコール酸合成を阻害すると考えられる。本薬を作用させることでミコール酸合成経路の中間体であるヒドロキシミコール酸が蓄積することから、本薬はヒドロキシミコール酸からメトキシミコール酸の生合成を行うMmaA3(Rv0643c)及びヒドロキシミコール酸からケトミコール酸の生合成を行う酵素(未知)の反応を阻害していると考えられる。

また、KatGは酸素依存的に活性を示すことが明らかになっており³⁵⁾、結核患者由来の肺組織の乾酪壊死層(嫌気部位)の結核菌の遺伝子発現量解析から、KatGの発現が低下していることが確認されている³⁶⁾ことを踏まえると、嫌気状態である乾酪壊死層の菌体内ではKatGによるINHの代謝が低下し、INHが活性化されないことにより、INHが休眠型結核菌に抗菌活性を示さないと考えられる。一方で、本薬の耐性機序の検討(4.2.1.1-33~4.2.1.1-36)において、本薬の活性化に必要な酵素は酸素非依存的なRv3547と考えられることから、本薬は休眠型結核菌内でも活性化されることにより、休眠菌にも効果を示すと考えられる。

機構は、本薬の作用機序について、現時点で明確になっていない点もあるが、得られている科学的な知見に基づき適切な説明がなされているものと考え、以上の申請者の説明を受け入れ可能と考える。

(3) 本薬に対する耐性菌の発現について

機構は、提出された資料から、結核菌H37Rv株における本薬、RFP及びINHの自然耐性菌出現頻度¹⁵⁾は、それぞれ $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$ 、 $1.77 \times 10^{-8} \sim 4.26 \times 10^{-6}$ 及び $1.74 \times 10^{-5} \sim 3.13 \times 10^{-5}$ であり、本薬、RFP、INH、MFX及びPA-824の自然耐性菌出現頻度¹⁷⁾は、結核菌Kuronon株でそれぞれ $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ 、 $< 3.42 \times 10^{-9} \sim 1.03 \times 10^{-8}$ 、 $1.20 \times 10^{-5} \sim 1.16 \times 10^{-4}$ 、 $< 3.42 \times 10^{-9} \sim 1.03 \times 10^{-8}$ 及び1.18

³⁴⁾ Vilcheze C and Jacobs WR, *Annu Rev Microbiol*, 61: 35-50, 2007

³⁵⁾ Zabinski RF and Blanchard JS, *Journal of the American Chemical Society*, 119(9): 2331-2332, 1997

³⁶⁾ Helmy Rachman et al, *Infection and Immunity*, 74(2): 1233-1242, 2006

$\times 10^{-4} \sim 2.82 \times 10^{-4}$ であり、ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株でそれぞれ $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ 、 $8.66 \times 10^{-10} \sim 3.46 \times 10^{-9}$ 、 $1.06 \times 10^{-5} \sim 1.46 \times 10^{-5}$ 、 $< 8.66 \times 10^{-10} \sim 3.03 \times 10^{-8}$ 及び $3.05 \times 10^{-5} \sim 5.04 \times 10^{-5}$ であったことから、本薬の自然耐性菌出現頻度は他の被験化合物の自然耐性菌出現頻度の範囲内であることを確認した。なお、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-208 試験）で本薬耐性株²¹⁾が分離された被験者は4例であったが、本薬の26週を超える長期投与時における耐性発現に関する検討はなされていないと考えることから、本薬に対する耐性菌の出現については引き続き情報収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際し、マウス、ラット、ウサギ及びイヌに対し、本薬 ^{14}C 標識体又は非標識体（旧製法品* 及び 新製法品*³⁷⁾）を投与したときの薬物動態が検討された。マウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中、マウス肺ホモジネート中、並びにラット肝上清（S9）を含む細胞培養液中の本薬及び代謝物濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析（以下、「LC/MS/MS」）法³⁸⁾が用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは平均値又は平均値 \pm 標準偏差で示している。

(1) 吸収

1) マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける単回経口投与（4.2.2.2-03、4.2.2.2-06～4.2.2.2-08、4.2.2.2-13、参考 4.2.2.2-01、参考 4.2.2.2-04 及び参考 4.2.2.2-09）

雄 ICR マウス（3例）、雄 SD ラット（3例）及び雄ビーグル犬（4例）に対し本薬 旧製法品*（0.3～1000mg/kg）を、雄 SD ラット（3例）及び雄ビーグル犬（4例）に対し本薬 新製法品*（10mg/kg）を、また、雌雄 SD ラット（各3例）、雌 NZW ウサギ（3例）及び雄ビーグル犬（3例）に本薬 ^{14}C 標識体（3～10mg/kg）を、それぞれ非絶食下又は絶食下にて単回経口投与した際の血漿中薬物動態パラメータは、それぞれ表 10～表 12 のとおりであった。いずれの場合においても、最高濃度（以下、「 C_{\max} 」）及び投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積（以下、「 AUC_0 」）について、線形性は示されず、ラットでは性差は認められなかった。

³⁷⁾ 本剤の開発初期には、本薬の 旧製法品* を用いて製造した錠剤が使用されていたが、その後、本薬のバイオアベイラビリティの改善を目的として、 新製法品* が開発された。

³⁸⁾ 定量下限

マウス血漿中濃度：本薬及び代謝物 6ng/mL、マウス肺ホモジネート中濃度：本薬及び代謝物 10ng/mL、ラット血漿中濃度：本薬及び代謝物 3ng/mL、ラット肝 S9 を含む細胞培養液中濃度：本薬及び代謝物 10ng/mL、ウサギ血漿中濃度：本薬及び代謝物 3ng/mL、イヌ血漿中濃度：本薬及び代謝物 3ng/mL 又は 6ng/mL

表 10 本薬 旧製法品* をマウス、ラット及びイヌに単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 食餌条件 | 投与量 (mg/kg) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _t (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|------|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 雄性マウス | 非絶食 | 0.3 | 54.4 | 2.0 | 497.9 | 4.5 |
| | | 1 | 155.3 | 2.0 | 1783.1 | 5.2 |
| | | 3 | 430.6 | 4.0 | 5673.3 | 5.9 |
| | | 10 | 820.2 | 4.0 | 10852.4 | 6.8 |
| | | 30 | 1198.6 | 4.0 | 21975.7 | 5.8 |
| 雄性ラット | 非絶食 | 3 | 493.5 | 6.0 | 7475.1 | 6.4 |
| | | 10 | 982.6 | 6.0 | 13698.6 | 8.2 |
| | | 30 | 1468.7 | 4.0 | 19671.9 | 7.5 |
| | | 100 | 1619.3 | 8.0 | 27163.0 | 6.9 |
| | 絶食 | 1000 | 1974.7 | 12.0 | 37266.1 | 7.2 |
| 雌性ラット | 絶食 | 10 | 894.6 | 8.0 | 13997.6 | 7.0 |
| 雄性イヌ | 非絶食 | 10 | 1060.0 | 6.0 | 12659.4 | 6.8 |
| | | 3 | 324.8 ± 151.6 | 9.5 ± 3.0 | 8313.0 ± 3256.7 | 17.0 ± 3.6 |
| | | 10 | 296.9 ± 85.2 | 16.0 ± 9.8 | 10047.7 ± 4675.3 | 20.6 ± 6.5 |
| | | 30 | 505.6 ± 148.3 | 14.0 ± 6.9 | 14059.4 ± 3241.1 | 17.3 ± 2.8 |
| | | 100 | 493.0 ± 139.5 | 17.5 ± 20.4 | 17517.2 ± 3955.3 | 14.3 ± 0.8 |
| | 1000 | 1184.6 ± 163.1 | 18.0 ± 6.9 | 51016.4 ± 10628.7 | 20.7 ± 4.7 | |
| 絶食 | 10 | 74.6 ± 28.4 | 14.8 ± 10.9 | 1644.7 ± 891.0 | 14.5 ± 2.7 | |

t_{max}：最高濃度到達時間、t_{1/2}：消失半減期

マウス及びラット：各値は3例の平均値、イヌ：各値は4例の平均値 ± 標準偏差

表 11 本薬 新製法品* をラット及びイヌに単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 食餌条件 | 投与量 (mg/kg) | C _{max} (ng/mL) | t _{max} (h) | AUC _t (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|------|----------------|-----------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| 雄性ラット | 非絶食 | 10 | 2173.1 | 8.0 | 19518.9 | 9.0 |
| | 絶食 | 10 | 1139.1 | 4.0 | 19815.3 | 5.7 |
| 雄性イヌ | 非絶食 | 10 | 898.8 ± 344.3 | 9.5 ± 3.0 | 20200.2 ± 5779.2 | 15.5 ± 5.0 |
| | 絶食 | 10 | 337.3 ± 313.1 | 11.0 ± 14.1 | 6432.6 ± 5107.4 | 12.0 ± 2.6 |

ラット：各値は3例の平均値、イヌ：各値は4例の平均値 ± 標準偏差

表 12 本薬 ¹⁴C 標識体をラット、ウサギ及びイヌに単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 食餌条件 | 投与量 (mg/kg) | 試料 | C _{max} (ng·eq/mL) | t _{max} (h) | AUC _t (ng·eq·h/mL) | t _{1/2} (h) |
|-------|------|----------------|----|--------------------------------|-------------------------|----------------------------------|-------------------------|
| 雄性ラット | 非絶食 | 3 | 血液 | 582 ± 285 | 8.0 ± 0.0 | 19400 ± 5100 | 82.3 ± 17.1 |
| | 絶食 | 3 | 血液 | 735 ± 96 | 6.3 ± 3.5 | 19600 ± 1400 | 49.5 ± 1.9 |
| 雌性ラット | 非絶食 | 3 | 血液 | 643 ± 307 | 8.0 ± 0.0 | 20300 ± 2700 | 57.2 ± 3.7 |
| | 絶食 | 3 | 血液 | 815 ± 283 | 5.0 ± 1.7 | 19700 ± 4000 | 59.8 ± 7.3 |
| 雌性ウサギ | 非絶食 | 3 | 血漿 | 692 ± 116 | 48 ± 0 | 91697 ± 11035 | 142 ± 35 |
| 雄性イヌ | 非絶食 | 10 | 血液 | 891.5 ± 308.2 | 18.7 ± 9.2 | 97515.6 ± 24756.6 | 148.1 ± 27.2 |
| | 非絶食 | 10 | 血漿 | 1162.2 ± 429.7 | 18.7 ± 9.2 | 116168.9 ± 29888.1 | 158.7 ± 6.7 |

各値は3例の平均値 ± 標準偏差

2) マウス、ラット及びイヌにおける単回静脈内投与 (4.2.2.2-03、4.2.2.2-06、4.2.2.2-08 及び参考 4.2.2.2-01)

雄 ICR マウス (3 例)、雄 SD ラット (3 例)、雌 SD ラット (3 例) 及び雄ビーグル犬 (4 例) に対し、本薬 旧製法品* (3mg/kg) を単回静脈内投与したとき、血漿中本薬の t_{1/2} はそれぞれ 6.3、9.2、8.8 及び 17.6 時間、全身クリアランス (以下、「CL」) はそれぞれ 222.4、139.1、161.9 及び 215.1 mL/h/kg、最終相の分布容積 (以下、「V_d」) はそれぞれ 2025.8、1841.4、2055.5 及び 5387.9 mL/kg であった。また、ラットの CL 及び V_d に性差は認められなかった。

3) マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける反復経口投与 (4.2.3.2-02、4.2.3.2-04、4.2.3.2-14、4.2.3.7.3-06、4.2.3.7.3-09 及び 4.2.2.2-14)

トキシコキネティクス試験として、雌雄 ICR マウス (各 3 例)、雌雄 SD ラット (各 3 例)、雌雄 NZW ウサギ (雄 3~8 例、雌 5 例) 及び雌雄ビーグル犬 (各 4 例) に対し、本薬 新製法品* (1

～300mg/kg/日)を QD にて 2～39 週間反復経口投与³⁹⁾した際の血漿中薬物動態パラメータは表 13 のとおりであり、初回投与時及び最終投与時の血漿中本薬の C_{max} 及び投与後 0 時間から 24 時間までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「AUC_{0-24h}」) について、線形性は示されず、性差は認められなかった。

表 13 新製法品* をラット及びイヌに反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 動物種 | 投与日数 | 投与量 (mg/kg/日) | C _{max} (ng/mL) | | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | |
|-----|------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | | | 雄 | 雌 | 雄 | 雌 |
| マウス | 1 日 | 3 | 559.6 | 693.6 | 6511.8 | 8955.5 |
| | | 30 | 2314.1 | 3675.7 | 35840.3 | 38700.5 |
| | | 300 | 4710.6 | 4764.1 | 72054.2 | 76057.5 |
| | 13 週 | 3 | 1004.7 | 782.0 | 13268.0 | 10071.6 |
| | | 30 | 2920.9 | 2780.5 | 36509.4 | 45126.5 |
| | | 300 | 5603.1 | 4144.8 | 82002.5 | 70916.9 |
| ラット | 1 日 | 3 | 835.8 | 650.2 | 8860.1 | 9994.7 |
| | | 30 | 2695.3 | 2377.7 | 36639.7 | 24998.1 |
| | | 300 | 2977.3 | 3840.5 | 42086.3 | 58009.0 |
| | 26 週 | 3 | 1076.3 | 2202.6 | 17691.4 | 29736.9 |
| | | 30 | 1799.2 | 4669.5 | 34237.9 | 80352.6 |
| | | 300 | 2727.8 | 6835.3 | 54163.9 | 132737.5 |
| ウサギ | 1 日 | 5 | 246 ± 53 | 225 ± 34 | 2775 ± 513 | 2699 ± 294 |
| | | 10 | NE | 401 ± 63 | NE | 4889 ± 733 |
| | | 30 | 637 ± 175 | 553 ± 71 | 9707 ± 2535 | 9229 ± 1227 |
| | 2 週 | 5 | 408 ± 69 | 281 ± 34 | 4565 ± 1143 | 3759 ± 518 |
| | | 10 | NE | 446 ± 79 | NE | 6238 ± 490 |
| | | 30 | 1048 ± 544 | 1018 ± 578 | 19459 ± 12000 | 19737 ± 12609 |
| イヌ | 1 日 | 1 | 97.5 ± 43.9 ^{a)} | 60.9 ± 16.5 ^{a)} | — | — |
| | | 3 | 237.9 ± 155.0 ^{a)} | 83.4 ± 50.0 ^{a)} | — | — |
| | | 30 | 383.1 ± 414.2 ^{a)} | 340.5 ± 270.8 ^{a)} | — | — |
| | 39 週 | 1 | 269.3 ± 71.6 | 274.9 ± 126.4 | 3878.2 ± 849.6 | 4355.4 ± 1647.3 |
| | | 3 | 586.1 ± 70.2 | 453.4 ± 260.4 | 10456.6 ± 1212.7 | 7284.4 ± 4546.6 |
| | | 30 | 1400.7 ± 326.9 | 2130.5 ± 859.7 | 21769.2 ± 6884.2 | 36333.6 ± 10519.3 |

マウス及びラットは 3 例の平均値、雄ウサギは 3 例 (5 mg/kg) 又は 7-8 例 (30 mg/kg)、雌ウサギは 5 例、イヌは 4 例の平均値 ± 標準偏差

NE: 試験せず、—: 測定時点が少ないため評価されず

a) 投与後 2 又は 6 時間における値

また、雄 SD ラットに対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg/日) を QD にて 21 日間反復経口投与したとき、血液中放射能濃度は投与回数に伴い増加し、最終投与 8 及び 24 時間後の血液中放射能濃度は、単回投与後と比較してそれぞれ 1.74 及び 2.68 倍に達し⁴⁰⁾、血液中放射能の消失は緩徐であった (t_{1/2}: 370 時間)。

(2) 分布

1) ラットにおける単回経口投与時の組織分布 (4.2.2.3-01～4.2.2.3-03)

雌雄 SD ラット (それぞれ各 1 例及び各 3 例) に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を単回経口投与した際の組織内放射能濃度⁴¹⁾ が検討された。投与 8 時間後にほとんどの組織で C_{max} が得られた。高濃度の放射能が認められた組織は、肝臓、副腎、ハーダー腺、褐色脂肪、腓臓、腎臓及び脂肪の順で

³⁹⁾ 雌雄マウスに 3～300mg/kg/日、13 週間、雌雄ラットに 3～300mg/kg/日、26 週間、雌雄ウサギに 5～30mg/kg/日、2 週間、雌雄イヌに 1～30mg/kg/日、39 週間として、それぞれ投与された。

⁴⁰⁾ 単回投与 8 時間後: 556.6 ± 168.8ng·eq/mL、単回投与 24 時間後: 224.0 ± 61.2ng·eq/mL、最終投与 8 時間後: 968.1 ± 51.2ng·eq/mL、最終投与 24 時間後: 599.5 ± 51.5ng·eq/mL

⁴¹⁾ 投与 2、8、72 及び 168 時間後に全身オートラジオグラフィー並びに投与 2、8、24、72 及び 168 時間後に組織計数法を用いて検討された。

あり、肺にも比較的高い放射能が認められた⁴²⁾。ほとんどの組織における放射能濃度は血液中放射能濃度⁴³⁾より高かった。組織からの放射能の消失は遅く、投与 168 時間後まで放射能が認められた。なお、放射能の組織内分布に、明らかな性差は認められなかった。

雄 Long-Evans ラット (有色: 3 例) に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を単回経口投与した際のメラニン含有組織である眼球中の放射能は、投与 24 時間後に C_{max} (915.1ng·eq./g tissue) が得られ、雄性白色ラットにおける C_{max} (264.0ng·eq./g tissue) と比較して高かった。眼球中放射能の t_{1/2} は 1073 時間であった。

2) ラットにおける反復経口投与時の組織分布 (4.2.2.2-14 及び 4.2.2.4-12)

雄 SD ラット (3 例) に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を QD にて 21 日間反復経口投与したとき、最終投与後の組織内放射能濃度は投与 8 時間後に C_{max} を示した。最終投与後の組織内放射能濃度は、単回投与時と比較して多くの組織で高値を示し、その比は精巣で 5.19、延髄で 4.72、副腎で 4.20、腎臓、大脳、小脳、心臓及び脾臓で 3.04~3.69、肺で 1.91、その他の組織では 0.87~2.77 であった。反復経口投与後、すべての組織において最終投与 672 時間後まで組織内放射能濃度が認められた。

雄 SD ラット (3 例) に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を QD にて 21 日間反復経口投与した際の組織内放射能の存在様式 (共有結合) について評価された結果、本薬由来の放射能は組織と強く結合しているものと考えられた⁴⁴⁾。また、各組織における共有結合量は、時間経過とともに減少した。

3) 血球移行 (4.2.2.3-01、4.2.2.2-13~4.2.2.2-14 及び 5.3.4.1-01)

雌雄 SD ラット (各 3 例) 及び雄性ビーグル犬 (3 例) に本薬 ¹⁴C 標識体 (ラット: 3mg/kg、イヌ: 10mg/kg) を単回経口投与したとき、本薬の血球移行率は、ラットでは時間経過に伴い上昇したが⁴⁵⁾、イヌでは時間経過に伴う上昇は認められなかった⁴⁶⁾。また、雄 SD ラット (3 例) に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg/日) を QD にて 21 日間反復経口投与したとき、本薬の血球移行率は、最終投与 2 時間後に 36.7%、投与 336 時間後に 94.2% と時間経過に伴い増加した。ヒトでの放射能の血球移行率は 5.2~25.8% であった⁴⁷⁾。

4) 血清タンパク結合 (4.2.2.3-04、4.2.2.3-05、4.2.2.3-08 及び 4.2.2.3-09)

⁴²⁾ 肝臓: 雄: 5193.7ng·eq./g tissue、雌: 3035.0ng·eq./g tissue、副腎: 雄: 3232.9ng·eq./g tissue、雌: 2365.6ng·eq./g tissue、腎臓: 雄: 2033.9ng·eq./g tissue、雌: 1419.8ng·eq./g tissue、脾臓: 雄: 2087.6ng·eq./g tissue、雌: 1457.8ng·eq./g tissue、ハーダー腺: 雄: 2910.1ng·eq./g tissue、雌: 1952.3ng·eq./g tissue、褐色脂肪: 雄: 2395.2ng·eq./g tissue、雌: 1425.6ng·eq./g tissue、肺: 雄: 1563.2ng·eq./g tissue、雌: 2184.9ng·eq./g tissue (いずれも投与 8 時間後の値)

⁴³⁾ 投与 8 時間後の血液中放射能濃度は、雄: 403.0ng·eq./mL、雌: 294.0ng·eq./mL。

⁴⁴⁾ 各組織における本薬の共有結合量 (pmol eq./mg protein) は、液体シンチレーションカウンター及び分光光度計により測定された組織内放射能及びタンパク濃度に基づき以下の式により算出された。

「共有結合量 (pmol eq./mg protein) = 組織内共有結合濃度 (pmol/mL) / 組織内タンパク濃度 (mg/mL)」

また、各組織における共有結合量は、大脳: 13.76~48.96 pmol eq./mg protein、心臓: 8.84~18.38 pmol eq./mg protein、肺: 5.56~13.75 pmol eq./mg protein、肝臓: 1.91~46.64 pmol eq./mg protein、腎臓: 3.16~29.40 pmol eq./mg protein、及び精巣: 9.06~9.77 pmol eq./mg protein であった。

⁴⁵⁾ 雄性ラットにおいては、投与 2 時間後: 4%、投与 8 時間後: 13%、投与 24 時間後: 22%、投与 72 時間後: 49%、投与 168 時間後: 76% であり、雌性ラットにおいては、投与 2 時間後: 10%、投与 8 時間後: 12%、投与 24 時間後: 9%、投与 72 時間後: 32%、投与 168 時間後: 60% であった。

⁴⁶⁾ 投与 4 時間後: 35.2%、投与 8 時間後: 26.2%、投与 12 時間後: 23.8%、投与 24 時間後: 27.5%、投与 32 時間後: 32.8%、投与 48 時間後: 26.6%、投与 72 時間後: 32.0% であった。

⁴⁷⁾ マスバランス試験 (242-102 試験、「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要、<提出された資料の概略> (1) 健康成人における検討、4) 英国にて実施されたマスバランス試験」の項参照) における血漿中放射能濃度、血液中放射能濃度及びヘマトクリット値を用いて算出された。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける本薬 ^{14}C 標識体 (500 及び 5000ng/mL) の血清タンパク結合率は、いずれも 99.3%以上であった。ヒトにおける本薬 ^{14}C 標識体⁴⁸⁾ の血清アルブミン (40mg/mL)、超低密度リポタンパク (1mg/mL)、低密度リポタンパク (4mg/mL)、高密度リポタンパク (3mg/mL)、 α_1 -酸性糖タンパク (1mg/mL) 及び γ -グロブリン (12mg/mL) に対する結合率は、それぞれ 97.4~98.5%、97.3%、97.6%、97.8%、68.7~87.9%及び 77.6~97.1%であり、血清アルブミン及びリポタンパクとの結合率が高かった。

ラット、ウサギ、イヌ及びヒトにおける本薬代謝物 [(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び (R)-DM-6703] の血清タンパク結合率は、検討された濃度 (500 及び 5000ng/mL) においていずれも 97.4%以上であった。

5) 妊娠ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性 (4.2.2.3-03 及び 4.2.2.3-10)

妊娠 SD ラット [妊娠 16 日目 (1 例) 及び 17 日目 (3 例)] に対し、本薬 ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を単回経口投与した際の母動物及び胎児における組織内放射能が検討された⁴⁹⁾。胎児における組織内放射能濃度は投与 8 時間後に C_{max} を示し、肝臓で最も高濃度 (725.9ng·eq./g tissue) の放射能が認められた。投与 24 時間以降の胎児組織内放射能濃度は、母動物血漿中放射能濃度以上であった。また、母動物では、血液、眼球、大腿骨、羊水及び脳脊髄液を除き、投与 8 時間後の組織内放射能濃度は血漿中放射能濃度より高く、卵巣、子宮及び胎盤にも比較的高濃度の放射能が認められた。

(3) 代謝

1) 推定代謝経路

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおける本薬の推定代謝経路は図 1 のとおりである。本薬については、8 種類の代謝物 (DM-6701、DM-6702、DM-6703、DM-6717、DM-6718、DM-6720、DM-6721 及び DM-6722) が同定された。なお、本薬は立体配置が R の光学活性体であるが、光学異性化は認められなかった。

⁴⁸⁾ ヒト血清アルブミン、 α_1 -酸性糖タンパク及び γ -グロブリンに対して 50~5000ng/mL、超低密度リポタンパク、低密度リポタンパク及び高密度リポタンパクに対して 500ng/mL

⁴⁹⁾ 投与 2、8 及び 24 時間後に全身オートラジオグラフィー並びに投与 2、8、24、48 及び 72 時間後に組織計数法を用いて検討された。

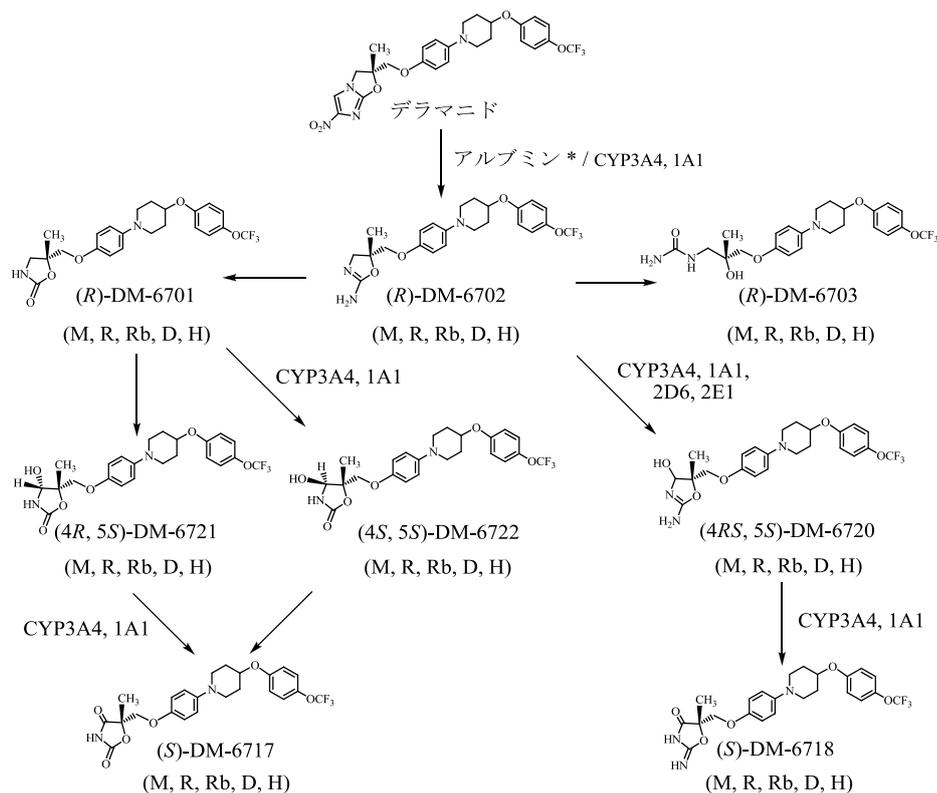


図1 本薬の各種動物及びヒトにおける推定代謝経路

M : マウス、R : ラット、Rb : ウサギ、D : イヌ、H : ヒト

* : CYP3A4 及び CYP1A1 による NADH/NADPH 依存的な代謝物は検出されなかった。

2) 血漿中及び組織内代謝物 (4.2.2.4-02~4.2.2.4-14、4.2.3.2-02、4.2.3.2-04、4.2.3.2-14、4.2.3.7.3-06、4.2.3.7.3-09 及び参考 4.2.2.2-01)

雌雄 ICR マウス、雌雄 SD ラット、雌雄 NZW ウサギ及び雌雄ビーグル犬に対し、本薬 新製法⁵⁰⁾

を反復経口投与⁵¹⁾したとき、マウス、ラット及びイヌの血漿中には本薬が最も多く認められ、代謝物は本薬と比較して低濃度であった。一方、ウサギの血漿中には DM-6717 が最も多く認められた。

雄 ICR マウスに対し、本薬 旧製法⁵⁰⁾ (0.3~30mg/kg) を単回経口投与し、本薬、DM-6701、DM-6702 及び DM-6703 肺内濃度を測定した結果、肺内では本薬及び DM-6702 が定量され、肺内 DM-6702 濃度は肺内本薬濃度よりも高値であった。また、雄 SD ラットに対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (3mg/kg) を反復経口投与し、肺、大脳、肝臓、腎臓、心臓及び精巣中放射能を分析した結果、すべての組織で本薬が主に認められ、(R)-DM-6702 は肺、大脳、肝臓、腎臓及び精巣内で認められた。

雌雄 SD ラット及び雄性ビーグル犬に対し、本薬 ¹⁴C 標識体 (ラット : 3mg/kg、イヌ : 10mg/kg) を単回経口投与し、尿、糞及び胆汁中 (ラットのみ) 放射能が分析された。その結果、ラット尿中では DM-6702 が認められ、ラット糞中では本薬が主に認められ、その他に DM-6701、DM-6702 及び DM-6703 が認められた。また、ラット胆汁中では DM-6702 及び DM-6703 が認められた。イヌの尿中では本薬及び既知代謝物は認められず、糞中では本薬が主に認められ、その他に DM-6701 及び DM-6702

⁵⁰⁾ 雌雄マウスに 3~300mg/kg/日、13 週間、雌雄ラットに 3~300mg/kg/日、26 週間、雌雄ウサギに 5~30mg/kg/日、2 週間、雌雄イヌに 1~100mg/kg/日、39 週間として、それぞれ投与された。

⁵¹⁾ マウスにおける C_{max} : 2920.9ng/mL (雄) 及び 2780.5ng/mL (雌)、マウスにおける AUC_{0-24h} : 36509.4ng·h/mL (雄) 及び 45126.5ng·h/mL (雌)、ラットにおける C_{max} : 1799.2ng/mL (雄) 及び 4669.5ng/mL (雌)、ラットにおける AUC_{0-24h} : 34237.9ng·h/mL (雄) 及び 80352.6ng·h/mL (雌)、イヌにおける C_{max} : 1400.7 ± 326.9ng/mL (雄) 及び 2130.5 ± 859.7ng/mL (雌)、イヌにおける AUC_{0-24h} : 21769.2 ± 6884.2ng·h/mL (雄) 及び 36333.6 ± 10519.3ng·h/mL (雌) ; いずれの動物種についても 30mg/kg 投与時の値

が認められた。

(4) 排泄

1) 尿糞中排泄 (4.2.2.2-13~4.2.2.2-14 及び 4.2.2.3-01)

雌雄 SD ラット及び雄性ビーグル犬に対し、本薬 ^{14}C 標識体 (ラット : 3mg/kg、イヌ : 10mg/kg) を単回経口投与したとき、ラットでは投与 168 時間後までに投与量の 91.6~92.2%が糞中に、6.3~6.5%が尿中へ排泄され、イヌでは投与 168 時間後までに投与量の 89.8%が糞中に、3.0%が尿中へ排泄された。また、雄ラットに対し、本薬 ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を QD にて 21 日間反復経口投与したとき、最終投与 336 時間までの尿及び糞中累積排泄率は、それぞれ投与量の 4.9%及び 90.1%であった。

2) 胆汁中排泄及び腸肝循環 (4.2.2.5-01)

雌雄 SD ラットに対し、本薬 ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を単回経口投与したとき、投与 72 時間後までの胆汁中累積排泄率は 34.1~36.9%であった。また、採取した胆汁を別の雄性ラットの十二指腸内に投与したところ、投与された放射能の 10.5%が腸肝循環した。

3) 乳汁中排泄 (4.2.2.3-10)

分娩 10 日後の SD ラットに対し、本薬 ^{14}C 標識体 (3mg/kg) を単回経口投与したときの乳汁中放射能の C_{\max} 及び投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積 (以下、「 $\text{AUC}_{0-\infty}$ 」) はそれぞれ 1739.8 ng eq./mL 及び 32800 ng eq.·h/mL であり、血液中 (C_{\max} : 411.5 ng eq./mL、 $\text{AUC}_{0-\infty}$: 15400 ng eq.·h/mL) に対する比は、それぞれ 4.2 及び 2.1 であった。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

1) CYP 阻害作用 (4.2.2.4-27~4.2.2.4-30)

ヒト肝ミクロソームを用いて本薬及び代謝物の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4) に対する阻害作用が検討された。その結果、いずれの分子種においても、50%阻害濃度 (IC_{50}) は数 $10\mu\text{mol/L}$ から $100\mu\text{mol/L}$ 超であり、本薬はいずれの CYP 分子種に対しても阻害作用を示さなかったが、代謝物では各 CYP 分子種に対する阻害作用が認められた。

2) CYP 誘導作用 (4.2.2.4-31 及び参考 4.2.2.4-32)

ヒト肝細胞を用いて、本薬 (0.1、1 及び $10\mu\text{mol/L}$) のヒト CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、及び CYP3A4/5) に対する誘導作用が検討され、本薬は CYP1A2、CYP2C9 及び CYP3A4/5 の酵素活性、並びに CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の mRNA 量に影響を及ぼさなかったことから、これらの CYP 分子種に対する誘導能は有さないと考えられた。

3) ヒト薬物トランスポーターの基質性 (4.2.2.7-01 及び参考 4.2.2.7-03)

Multidrug resistance (MDR) 1 発現 LLC-PK1 細胞を用いて P-糖タンパク (P-gp) を介した、また Breast cancer resistance protein (BCRP)、Organic cation transporter (OCT) 1、Organic anion transporting

polypeptide (OATP) 1B1 及び OATP1B3⁵²⁾ 発現細胞を用いて各種トランスポーターを介した本薬 (5 μ mol/L) の輸送又は取り込みが検討された。その結果、本薬は P-gp 及びその他のトランスポーターの基質ではないことが示された。

4) ヒト薬物トランスポーター阻害作用 (4.2.2.7-01~4.2.2.7-02)

MDR1、BCRP、organic anion transporter (OAT) 1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び bile salt export pump (BSEP) の発現細胞又はベシクルを用いて、本薬、(R)-DM-6701、(R)-DM-6702、(S)-DM-6718 及び(4RS,5S)-DM-6720 のヒト薬物トランスポーター基質輸送能に対する阻害作用が検討された。その結果、本薬はいずれのトランスポーター基質輸送に対しても阻害作用を示さなかったが、(R)-DM-6702 及び(4RS,5S)-DM-6720 は MDR1 及び BCRP の基質輸送に対して阻害作用を示した⁵³⁾。

5) イヌにおける抗結核薬との薬物相互作用 (4.2.2.6-01、4.2.2.6-03 及び 4.2.2.6-04)

RFP (150mg) を 7 日間反復経口投与後のイヌ肝ミクロソームに、本薬 ¹⁴C 標識体を NADH/NADPH 存在下で反応させた結果、肝固有クリアランス (CL_{int}) は RFP 非投与時と比較して 2.1 倍となり、RFP 投与後の肝では本薬の代謝が亢進された。

雌雄ビーグル犬に、本薬 (50mg) 及び抗結核薬 [RFP (120mg)、INH (50mg)、PZA (300mg) 及び EB (200mg)] を 8 日間反復経口投与した際の本薬及び代謝物の血漿中薬物動態に及ぼす抗結核薬の影響が検討された。最終投与後、抗結核薬併用群における血漿中本薬の C_{max} は 835.8 \pm 340.3ng/mL、AUC_t は 13970 \pm 5607ng \cdot h/mL であり、本薬単独投与群 (C_{max}: 1315.8 \pm 338.8ng/mL、AUC_t: 19900 \pm 5996ng \cdot h/mL) と比較してそれぞれ 63.5% 及び 70.2% まで低下した。また、血漿中(R)-DM-6702 濃度は抗結核薬との併用投与と本薬単独投与時とほぼ同様であったが、血漿中(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 濃度は本薬単独投与時と比較して減少した。また、本薬/RFP、又は、本薬/INH/PZA/EB を反復経口投与した際の本薬及び代謝物の血漿中薬物動態を検討した結果⁵⁴⁾ から、抗結核薬との併用投与により血漿中本薬濃度が低下した要因として、RFP の関与が考えられた。

6) マウスにおける抗結核薬との薬物相互作用 (4.2.2.6-07)

雌 Slc-BALB/c Cr マウスに本薬 (2.5mg/kg) 及び抗結核薬 [RFP (10mg/kg)、TH (50mg/kg)、CS (60mg/kg)、MFX (100mg/kg)、AMK (150mg/kg)、PZA (150mg/kg) 及び PAS (1000mg/kg)] を単回経口投与 (AMK のみ皮下投与) した際の本薬の血漿中薬物動態に及ぼす抗結核薬の影響及び併用薬の血漿中薬物動態に及ぼす本薬の影響が検討された。本薬/PAS/CS 併用投与群における血漿中本薬及び CS の C_{max} は 0.195 及び 26.0 μ g/mL、AUC_{0- ∞} は 1.75 及び 47.8ng \cdot h/mL であり、本薬単独投与群 (C_{max}: 0.234 μ g/mL、AUC_{0- ∞} : 2.49ng \cdot h/mL) 及び CS 単独投与群 (C_{max}: 54.0 μ g/mL、AUC_{0- ∞} : 58.6ng \cdot h/mL)

⁵²⁾ ヒトにおける本薬由来の尿中放射能排泄量は投与量の約 3% と少ない (242-102 試験、「4. 臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験の概要、<提出された資料の概略> (2) 健康成人における検討、4) 英国にて実施された外国人健康成人を対象としたマスバランス試験」の項参照) ことから、本薬の薬物動態における腎トランスポーター (OAT1、OAT3 及び OCT2) の関与は低いと考えられたことから、これらのトランスポーターに対する本薬の基質性については検討されなかった。

⁵³⁾ (R)-DM-6702 の MDR1 に対する IC₅₀: 4.65 μ mol/mL、(R)-DM-6702 の BCRP に対する IC₅₀: 5.71 μ mol/mL、(4RS,5S)-DM-6720 の MDR1 に対する IC₅₀: 7.80 μ mol/mL、(4RS,5S)-DM-6720 の BCRP に対する IC₅₀: 6.02 μ mol/mL

⁵⁴⁾ 本薬 (50mg) 及び RFP (150mg)、INH (50mg)、PZA (300mg) 及び EB (200mg) を 8 日間反復経口投与したとき、最終投与後の RFP 併用群における血漿中本薬濃度は C_{max} が 729.7ng/mL、AUC_t が 11710ng \cdot h/mL であり、本薬単独投与群 (C_{max}: 1451.8ng/mL、AUC_t: 22370ng \cdot h/mL) と比較してそれぞれ 50.3% 及び 52.3% まで低下した。一方、INH/PZA/EB 併用群における血漿中本薬濃度は C_{max} が 848.8ng/mL、AUC_t が 14420ng \cdot h/mL であり、本薬単独投与群 (C_{max}: 1123.0ng/mL、AUC_t: 16570ng \cdot h/mL) と比較して、ほぼ同様であった。

と比較して低下した⁵⁵⁾。

<審査の概略>

(1) 血清アルブミンによる本薬の代謝について

申請者は、血清アルブミンによる本薬の代謝について、以下のように説明している。

本薬から(R)-DM-6702 への代謝について、*in vitro*にて、本薬 ¹⁴C 標識体 (5µg/mL、約 9.3µmol/L) とヒト血漿、精製血清タンパク及び組換え体を用いて検討した。その結果、本薬から(R)-DM-6702 への代謝反応には温度依存性及び pH 依存性が認められ、血漿のアルブミン画分、精製血清アルブミン及び組換えヒト血清アルブミンにおいて反応が生じること及び血漿と精製血清アルブミンによる薬物動態パラメータに類似性が認められることから、本薬の(R)-DM-6702 への代謝には血清アルブミンが関与すると考えられる (4.2.2.4-22 及び 4.2.2.3-05)。

機構は、本薬の代謝に血清アルブミンが関与すること並びに本薬及び代謝物の血清タンパク結合率はいずれも高いことから、血清アルブミンに結合している本薬が代謝物に置換することにより、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のタンパク結合について検討した *in vitro* 試験において、アルブミン濃度を生体内血漿中濃度の 1/40 (1mg/mL) としたときの本薬のタンパク結合及び結合サイトを検討した。その結果、30µmol/L (約 16000ng/mL) の高濃度においてもタンパク結合に飽和性は認められず、ワルファリン (サイト I)、ジアゼパム (サイト II) 及びジギトキシン (サイト III) を用いた本薬のタンパク置換試験において、本薬のタンパク結合の低下は認められなかったことから、本薬のアルブミン上の結合サイトは特異的なものではなく、代謝物による同一サイト上での競合置換を引き起こす可能性は低いと考える。また本薬は、血漿内でアルブミン以外の多くのタンパク質 (超低密度リポタンパク、低密度リポタンパク、高密度リポタンパク、 α_1 -酸性糖タンパク及び γ -グロブリン) に結合し (4.2.2.3-05、4.2.2.3-07 及び 4.2.2.3-09)、5000ng/mL の濃度まで飽和性が認められていないことから、代謝物により血清アルブミンのタンパク置換が生じた場合でも、本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

さらに、日本人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験 [242-001 試験 (5.3.3.1-03)] において、本剤 400mg を単回経口投与と本剤 400mg を QD にて 10 日間反復経口投与したときの本薬及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} を比較したところ、反復経口投与により本薬よりも各代謝物の蓄積率が高く、本薬に対する代謝物の占める割合が単回経口投与時に比べて増加しているものの、本薬の全身クリアランス及び分布容積は単回経口投与時と反復経口投与時で明らかな差異が認められていないことから、生成した代謝物が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いと考える。

機構は、本薬のタンパク結合及びアルブミンへの結合サイトについて検討された *in vitro* 試験、日本人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験成績、及び多剤耐性肺結核患者を対象とした第 II 相試験〔(「4. 臨床に関する資料、(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略> (3) 結核患者における検討、2) 多剤耐性肺結核患者を対象とした第 II 相試験」の項参照) において、長期投与時のヒトにおける各代謝物濃度は、タンパク結合の飽和性が認められ

⁵⁵⁾ 各単剤投与群と本薬/AMK、本薬/TH、本薬/PAS、本薬/CS 及び本薬/RFP 併用投与群の比較並びに本薬/MFX/TH/PZA/AMK 併用投与群と本薬投与群及び MFX/TH/PZA/AMK 併用投与群の比較においては、 C_{max} 及び AUC_{∞} に大きな差異は認められなかった。

なかった最大濃度以下であったことを踏まえ、生成した代謝物が本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性は低いとする申請者の説明を了承した。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験（毒性機序に関する試験、幼若動物を用いた試験及び光毒性試験）の成績が提出された。また、代謝物の遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-01、4.2.3.1-02、参考 4.2.3.1-03 及び参考 4.2.3.1-04）

単回投与毒性試験として、本薬 新製法品* を用いたラット及びイヌにおける経口投与試験の成績が提出された。概略の致死量は、ラットで 1000mg/kg 超、イヌで 900mg/kg 超と判断された。投与後の症状として、イヌで摂餌量の減少が認められた以外に、明らかな毒性所見は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験（4.2.3.2-01～04 及び参考 4.2.3.2-05～13）

主な反復投与毒性試験として、ラット（4 週間及び 26 週間）及びイヌ（13 週間及び 39 週間）における経口投与試験の成績が提出された。本薬投与に関連する主な所見として、ラット及びイヌでヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少及び網状赤血球比の増加等の血液パラメータの変動、ラットでプロトロンビン時間（以下、「PT」）及び活性化部分トロンボプラスチン時間（以下、「APTT」）の延長、トロンボテスト（以下、「TTO」）の低値等の血液凝固パラメータの変動、イヌで QT 及び QTc 延長、肝臓におけるリポスチン沈着及びリンパ系組織における泡沫細胞の出現等が認められた。

本薬のラットにおける 26 週間経口投与試験の無毒性量（雄 30mg/kg/日、雌 300mg/kg/日）又はイヌにおける 39 週間経口投与試験における無毒性量（雄 1mg/kg/日、雌 3mg/kg/日）における暴露量は、臨床推奨用法・用量である本剤 100mg BID にて 2 カ月間投与した時の定常状態における C_{max} 及び AUC_{0-24h} ⁵⁶⁾ に対し、 C_{max} ではラットで雄 4.3 倍及び雌 16.5 倍、イヌで雄 0.7 倍及び雌 1.1 倍、 AUC_{0-24h} ではラットで雄 4.3 倍及び雌 16.7 倍、イヌで雄 0.5 倍及び雌 0.9 倍であった。

なお、ヒトにおいて総暴露量の 10% を超える代謝物である (R)-DM-6702 及び DM-6718 について、無毒性量の臨床推奨用法・用量の AUC_{0-24h} ⁵⁷⁾ との比は、(R)-DM-6702 についてラットで雄 0.2 倍及び雌 0.9 倍、イヌで雄 0.4 倍及び雌 1.1 倍、DM-6718⁵⁸⁾ についてイヌで雄 0.9 倍及び雌 2.0 倍であった。

1) ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-01）

雌雄 SD ラット（各群雌雄 10 例）に本薬 0 { プラセボ対照： 新製法品* [添加物II* （以下、「添加物II*」）] }、3、30 及び 300mg/kg/日 が 4 週間経口投与された。30mg/kg/日以上 の群の雌で尿中 Na 排泄量の増加、300mg/kg/日群の雌雄で盲腸の慢性炎症及び網膜ロゼットが認められた。尿中 Na 排泄量の増加については、血中 Na 量の変化は認め

⁵⁶⁾ C_{max} 414ng/mL 及び AUC_{0-24h} 7925ng·h/mL [国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）]（「4.臨床に関する資料、(ii) 臨床薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 結核患者における検討、2) 多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同第 II 相試験」の項参照）

⁵⁷⁾ 国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）での (R)-DM-6702 及び DM-6718 の AUC_{0-24h} （それぞれ 3207 ng·h/mL 及び 2959 ng·h/mL）

⁵⁸⁾ ラットにおいては全例が定量下限未満であったため、 AUC_{0-24h} は算出されなかった

られないことから毒性変化とは判断されなかった。盲腸の慢性炎症又は網膜ロゼットについては、自然発生性に認められる病変であり、本試験における発現頻度及び程度は低く、本薬に起因する変化とは判断されなかった。以上より、無毒性量は 300mg/kg/日と判断された。

2) ラットにおける 26 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-02)

雌雄 SD ラット (各群雌雄 15 例) に本薬 0 [媒体対照 : 5%アラビアゴム溶液、プラセボ対照 : 新製法品* (添加物II*、XXXXXXXXXX及び 添加物I*)]、3、30 及び 300mg/kg/日 が 26 週間経口投与された。30mg/kg/日群の雌 1 例及び 300mg/kg/日群の雄 1 例の死亡が認められたが、それぞれハーダー腺の血管肉腫及び誤投与が死因と考えられた。30mg/kg/日以上群の雄でヘマトクリット値の減少、300mg/kg/日群の雌雄で APTT の延長、雄でヘモグロビン量及び赤血球数の減少、網状赤血球比の増加、網状赤血球数の増加傾向、PT の延長及び TTO の減少が認められた。30mg/kg/日群の雄で認められたヘマトクリット値の減少はごく軽度な変化であること、300mg/kg/日群の雌で認められた APTT の延長は TTO には変動がないことから毒性変化とは判断されなかった。以上より、無毒性量は雄で 30mg/kg/日及び雌で 300mg/kg/日と判断された。

3) イヌにおける 13 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-03)

雌雄ビーグル犬 (各群雌雄 3 例) にゼラチンカプセルに充填した本薬 0 [プラセボ対照 : 新製法品* (添加物II*)]、3、10、30 及び 100mg/kg/日 が 13 週間経口投与された。10mg/kg/日以上群の雌雄で下顎リンパ節、腸間膜リンパ節、内側咽頭後リンパ節、胃、回腸及び盲腸のリンパ濾胞及び脾臓の白脾髄における泡沫細胞、雄で QT 及び QTc 延長、雌雄で白色便、30mg/kg/日以上群の雌雄で胸腺の萎縮、30mg/kg/日群の雄でアラニンアミノトランスフェラーゼ (以下、「ALT」) の上昇、雌で体重増加量の減少、QT 及び QTc 延長及び α_1 -グロブリンの低下、100mg/kg/日の雄で体重増加量の減少、平均赤血球ヘモグロビン量及び平均赤血球ヘモグロビン濃度の増加、血小板数及び白血球数の減少、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、骨髓造血亢進、脾臓、肝臓及び腎臓における髓外造血並びに肝臓相対重量の増加及び回腸リンパ小節の萎縮、雌で ALT の上昇が認められた。4 週間の休薬期間後に肝臓相対重量の増加以外の変化は回復性が認められた。以上より、無毒性量は 3mg/kg/日と判断された。

4) イヌにおける 39 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-04)

雌雄ビーグル犬 (各群雌雄 4 例) にゼラチンカプセルに充填した本薬 0 [媒体対照 : 空カプセル、プラセボ対照 : 新製法品* (添加物II*、XXXXXXXXXX及び 添加物I*)]、1、3 及び 30mg/kg/日 が 39 週間経口投与された。1mg/kg/日以上群の雌雄で肝臓小葉中心帯肝細胞、胆管上皮細胞、胆嚢の粘膜上皮細胞におけるリポフスチン沈着及び肝臓における小肉芽種、雄で片側性の限局性精細管萎縮、3mg/kg/日以上群の雄で体重増加量の減少、QT 及び QTc 延長、内側咽頭後リンパ節の濾胞における泡沫細胞及び両側性の限局性精細管萎縮、30mg/kg/日群の雌雄で内側咽頭後リンパ節、腸間膜リンパ節及びパイエル板の濾胞における泡沫細胞、雄で流涙及び精子停滞、雌で体重増加量の減少、QT 及び QTc 延長、ST 下降、脾臓白脾髄及び下顎リンパ節の濾胞における泡沫細胞が認められた。申請者は、本薬投与によるリポフスチン沈着、小肉芽種、泡沫細胞の集簇の頻度又は程度が増加したことについて、本薬投与による発現機序は不明であるが、病理組織学的検査において肝細胞及び胆嚢粘膜上皮細胞に変性又は壊死の変化が認められていないこと、電子顕微鏡検査にお

いて肝細胞の細胞小器官に変化は認められていないこと、ALT、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下、「AST」）、アルカリフォスファターゼ（以下、「ALP」）及びビリルビン等の肝臓及び胆道系臨床検査値に変動は認められていないことから、毒性学的に意義のない変化と判断されている。また、精細管萎縮及び精子停滞については、いずれも自然発生性に認められる病変であり、本試験で認められた変化は軽度であり、用量反応関係が認められていないことから、本薬に起因する変化ではないと判断されている。以上より、無毒性量は雄で 1mg/kg/日及び雌で 3mg/kg/日と判断された。

(3) 遺伝毒性試験 (4.2.3.3.1-01~04、4.2.3.3.1-07~09、4.2.3.3.2-01~03、参考 4.2.3.3.1-05~06 及び参考 4.2.3.3.2-04~06)

遺伝毒性試験について、本薬については、細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた前進突然変異試験及びラットを用いた小核試験成績が提出された。また、ヒトにおいて総暴露量の 10%を超える代謝物である(R)-DM-6702 及び DM-6718、その他の代謝物として(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703⁵⁹⁾については、細菌（ネズミチフス菌）を用いた復帰突然変異試験及びラットを用いた小核試験の成績が提出された。いずれの試験においても、本薬及び代謝物の遺伝毒性は示されなかった。

(4) がん原性試験 (4.2.3.4.1-01~03)

本薬のがん原性試験については、マウス及びラットにおける経口投与によるがん原性試験成績が提出された。マウス及びラットにおいて、本薬投与に関連する増殖性の変化及び腫瘍性の変化は認められなかった。なお、ヒトにおいて総暴露量の 10%を超える代謝物である DM-6718 に関し、マウス及びラットにおいては DM-6718 の暴露量が低いことから、これらの試験において DM-6718 のがん原性については評価されていない。

1) マウスにおける 104 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-01~02)

雌雄 ICR マウス（各群雌雄 55 例）に、本薬 0 [媒体対照：5%アラビアゴム溶液、プラセボ対照：新製法品*（添加物II*、XXXXXXXXXX及び 添加物I*）]、3、30 及び 300mg/kg/日が経口投与された。雄の 300mg/kg/日群は投与 52 週より生存率が低下したため、投与 67 週で早期終了された。投与終了時の生存率は 50.9%（28/55 例）であった。また、雄のプラセボ対照群及び雌の媒体対照群の生存動物数が減少したため、投与 92 週で投与が中止され、すべての群の動物について雄では投与 100 週、雌では投与 93 週に剖検が実施された。剖検時の生存率は、媒体対照群、プラセボ対照群、本薬 3 及び 30mg/kg/日群で、雄でそれぞれ 42.6%（23/55 例）、37.7%（20/55 例）、40.7%（22/55 例）及び 29.6%（16/55 例）、雌でそれぞれ 36.4%（20/55 例）、64.8%（35/55 例）、50.9%（28/55 例）及び 69.1%（38/55 例）であり、雌の 300mg/kg/日群では 50.9%（28/55 例）であった。雄のプラセボ対照群及び雌の媒体対照群の生存数の減少について、それぞれの生存率は施設の対照群の背景値の最小値（雄：投与 100 週時 41%、雌：投与 93 週時 36%）を下回る又は同程度であったが、他の投与群と比べ発現頻度の高い死因は認められず、いずれも偶発的な変動と考察されている。300mg/kg/日群の雄の死亡及び切迫屠殺例については、心臓に出血、心筋壊死、多形核白血球浸潤、へ

⁵⁹⁾ (R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 については、ヒト代謝物暴露情報が得られる前に、ヒトにおいて総暴露量の 10%超の主要代謝物の可能性が高いものとして推定されたことから、遺伝毒性試験が実施された。

モジデリン色素沈着、TTO の低値を伴う PT 及び APTT の延長が認められたこと、作用機序の検討試験の結果（「(7) その他の毒性試験」の項参照）から、死因はビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下による血液凝固系の異常に起因すると考察されている。雄で死亡が強く認められた要因について、ラットではビタミン K 欠乏食を与えると雄は雌よりも早期に出血を呈することや心臓の出血性病変が誘発されることが報告されており⁶⁰⁾、ラットと同様にマウスの雄においてもビタミン K 欠乏に対する感受性の高さが影響したと考えられ、本薬の作用機序に起因するものではないと考察されている。本薬投与と関連する腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はマウスに対してがん原性を示さないと判断された。

なお、雌の 300mg/kg/日群において軽度の TTO の低値及び PT の延長以外に、雌雄ともに本薬投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。

2) ラットにおける 104 週間反復経口投与がん原性試験 (4.2.3.4.1-03)

雌雄 SD ラット（各群雌雄 55 例）に、本薬 0 [媒体対照：5%アラビアゴム溶液、プラセボ対照：新製法^{*}（添加物^{II}、XXXXXXXXXX及び 添加物^{*}）]、3、30 及び 300mg/kg/日が経口投与された。雄のプラセボ対照群及び雌の媒体対照群の生存動物数が 20 例まで減少したため、雄の生存動物は投与 100 週（投与期間は 99 週間）、雌の生存動物は投与 97 週（投与期間は 96 週間）に剖検が実施された。剖検時の生存率は、媒体対照群、プラセボ対照群、本薬 3、30 及び 300mg/kg/日群で、雄でそれぞれ 50.9%（28/55 例）、36.4%（20/55 例）、60.0%（33/55 例）、40.0%（22/55 例）及び 50.9%（28/55 例）、雌でそれぞれ 36.4%（20/55 例）、47.3%（26/55 例）、38.2%（21/55 例）、49.1%（27/55 例）及び 50.9%（28/55 例）であった。雄のプラセボ対照群及び雌の媒体対照群の生存数の減少について、それぞれの生存率は施設の対照群の背景値の最小値（雄：投与 100 週時 41.7%及び雌：投与 97 週時、41.7%）を下回ったが、本薬投与群も含む他の投与群と比べ発現頻度の高い死因は認められず、いずれも偶発的な変動と考察されている。本薬投与と関連する腫瘍の発生頻度の増加は認められず、本薬はラットに対してがん原性を示さないと判断された。

なお、非腫瘍性的変化として、30mg/kg/日以上群の雌雄で副腎皮質細胞におけるリポフスチン色素沈着及び皮質細胞のびまん性肥大、雌で網状赤血球比/数の増加、300mg/kg/日群の雌雄で体重の低値、雌でヘマトクリット値の減少が認められた。副腎皮質細胞のびまん性肥大については、30 mg/kg/日以上群において体重低値傾向が認められたことから、投薬によるストレスに起因した二次的な変化であると考察されている。

(5) 生殖発生毒性試験 (4.2.3.5.1-01、4.2.3.5.2-01~04、4.2.3.5.3-01、4.2.3.5.4-01、参考 4.2.3.5.2-05~08 及び参考資料 4.2.3.5.4-02)

本薬の生殖発生毒性試験として、ラットを用いた受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギを用いた胚及び胎児発生に関する試験、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験の成績が提出された。また、ヒトにおいて総暴露量の 10%を超える代謝物である(R)-DM-6702 及び(S)-DM-6718 について、ラットを用いた胚・胎児発生に関する試験成績が提出された。本薬投与により、ウサギにおいて早期吸収胚の増加、(R)-DM-6702 及び(S)-DM-6718 投与により全身浮腫、内臓変異、骨格変異等が認められた。胚及び胎児に対する無毒性量と臨床推奨用法・

⁶⁰⁾ Metta VC, *J Nutr*, 72: 455-458, 1960, Mellette SJ, *Am J Clin Nutr*, 9: 109-116, 1961

用量⁵⁶⁾との暴露量比について、本薬の無毒性量（ラット：300mg/kg/日、ウサギ：5mg/kg/日）では、ラットで13倍、ウサギで1倍、(R)-DM-6702の無毒性量（ラット：10mg/kg/日）ではラットで3.8倍、(S)-DM-6718の無毒性量（ラット：0.5mg/kg/日）ではラットで0.9倍であった。なお、本薬はラットにおいて胎盤通過性及び乳汁移行性が示されている（「(ii)薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞(4)排泄、3)乳汁中排泄」の項参照）。

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (4.2.3.5.1-01)

雌雄SDラット（各群雌雄20例）に本薬0〔媒体対照：5%アラビアゴム溶液、プラセボ対照：新製法品*（添加物II*、XXXXXXXXXX及び添加物I*）〕、3、30及び300mg/kg/日が、雄は交配14日前～剖検前日まで、雌には交配14日前～妊娠6日目まで経口投与された。親動物の一般状態、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響は認められず、無毒性量は親動物の一般毒性、生殖及び初期胚発生について、いずれも300mg/kg/日と判断された。

2) 胚及び胎児発生に関する試験

① 本薬を用いたラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-01)

妊娠SDラット（各群20例）に本薬0〔プラセボ対照：新製法品*（添加物II*）〕、3、30及び300mg/kg/日が妊娠7～17日まで経口投与された。母動物において本薬投与の影響は認められず、黄体数、着床数、死亡吸収胚数、死亡及び生存胎児数、性比及び胎児の形態等に影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物の一般毒性、生殖（妊娠の維持）及び胚・胎児発生について、いずれも300mg/kg/日と判断された。

② 本薬を用いたウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-04)

妊娠NZWウサギ（各群20例）に本薬0〔プラセボ対照：新製法品*（添加物II*）〕、1、5及び10mg/kg/日が妊娠6～18日目まで経口投与された。母動物において、10mg/kg/日群で臍出血、摂餌量及び体重増加量の低下が認められた。なお、本試験の用量設定試験（参考4.2.3.5.2-08）において、本薬10mg/kg/日群で体重及び摂餌量の減少、肺、皮下組織、子宮における出血、流産、20mg/kg/日群及び30mg/kg/日群で死亡が認められている。胎児では、10mg/kg/日群で早期吸収胚の数及び発生率の増加、生存胎児の性比（雄/雌）の低値、脊髄裂及び骨格変異（第7肋軟骨と胸骨の非関節）が認められた。生存胎児の性比（雄/雌）の低値については、発現割合が試験施設の背景データ範囲内であり生殖器系への形態異常は確認されていないこと、脊髄裂及び第7肋軟骨と胸骨の非関節については発現割合が試験施設の背景データ範囲内であり、自然発生性の変化で本薬投与に関連する変化ではないと考察されている。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性、胚・胎児発生についていずれも5mg/kg/日と判断された。

③ (R)-DM-6702を用いたラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-02)

妊娠SDラット（各群20例）に(R)-DM-6702が0（媒体対照：5%アラビアゴム溶液）、5、10及び30mg/kg/日が妊娠7～17日目まで経口投与された。母動物において、30mg/kg/日群で体重増加抑制及び摂餌量の減少、胎児において、30mg/kg/日群で外形異常（全身浮腫）、内臓変異（胸腺頸部残留）、骨格変異（胸椎体歪鈴様、胸椎体二分骨化）が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性、胚・胎児発生について、いずれも10mg/kg/日と判断された。

④ (S)-DM-6718 を用いたラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (4.2.3.5.2-03)

妊娠 SD ラット (各群 20 例) に (S)-DM-6718 が 0 (媒体対照: 5%アラビアゴム溶液)、0.5、1 及び 3mg/kg/日が妊娠 7~17 日目まで経口投与された。母動物において毒性は認められず、胎児においては、1mg/kg/日以上で外形異常 (全身浮腫) が認められた。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性について 3mg/kg/日、胚・胎児発生について 0.5mg/kg/日と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 (4.2.3.5.3-01)

妊娠 SD ラット (各群 20 例) に本薬 0 [媒体対照: 5%アラビアゴム溶液、プラセボ対照: 新製法品* (添加物II*、XXXXXXXXXX 及び 添加物I*)]、3、30 及び 300mg/kg/日が妊娠 6 日~哺乳 20 日目まで経口投与された。母動物において本薬投与の影響は認められなかった。出生児において、3 及び 300mg/kg/日群で眼瞼開裂の低値、300mg/kg/日群で下顎切歯萌出の低値が認められた。これらの下顎切歯萌出、眼瞼開裂の低値については、発現割合が試験施設の背景データ範囲内であり、用量相関性がなく、出生児体重にも本薬投与による影響が認められなかったことから、本薬投与に起因しない変化であると考察されている。以上より、無毒性量は、母動物の一般毒性、生殖及び次世代の発生について、いずれも 300mg/kg/日と判断された。

(6) 局所刺激性試験 (4.2.3.6-01~02)

本薬製造時の安全性評価の一環として、本薬の局所刺激性を評価するために、ウサギを用いた急性皮膚刺激性試験及び急性眼刺激性試験が実施され、本薬に皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。

(7) その他の毒性試験

1) マウスの出血に関する機序検討試験 (4.2.3.7.3-01)

マウスがん原性試験の雄において、死亡及び切迫屠殺例で出血性変化が認められたこと及び早期終了例において血液凝固系因子の変化が認められたことから、マウスの血液凝固に関する機序検討試験が実施された。

雄 ICR マウス (各群 20 例) に、本薬 0 (媒体対照: 5%アラビアゴム溶液) 及び 300mg/kg/日が 24 週間経口投与された。また、雄 ICR マウス (各群 10 例) に本薬 0 (媒体対照: 5%アラビアゴム溶液) 及び 300mg/kg/日が 24 週間経口投与され、投与 21 週より 15mg/kg/日のビタミン K₁ が反復皮下併用投与された (ビタミン K₁ 併用群)。その結果、300mg/kg/日群において PT 延長、APTT 延長傾向及び TTO 低値が認められたが、ビタミン K₁ 併用群ではこれらの血液凝固パラメータへの影響は認められなかった。なお、本薬投与後 4 週間の回復期間終了時において、300mg/kg/日群で認められた変化については回復性を示し、300mg/kg/日群における肝臓中のビタミン K₁ 及びビタミン K₂ の濃度を測定した結果、対照群と比較して、投与期間終了時でそれぞれ 87.9%及び 70.5%、回復期間終了時でそれぞれ 114.3%及び 109.7%であった。以上より、マウスにおける本薬の血液凝固パラメータへの影響はビタミン K 欠乏と関連していると考察されている。

2) ウサギの出血に関する反復投与毒性試験 (4.2.3.7.3-05~06)

雌雄 NZW ウサギ (雌雄各群 5 例) に、本薬 0 [プラセボ対照: 新製法品* (添加物II*)]、

5、30 及び 100mg/kg/日が 2 週間経口投与された。また、0 及び 100mg/kg/日群に雌各 3 例が追加され、回復群とされた。なお、100mg/kg/日群では、投与開始後著しい状態悪化が認められたため、雄では 8 日後、雌では 10 日後に投与が中止された。その結果、投与期間中に 30mg/kg/日群の雌雄各 1 例、100mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 2 例に死亡が認められ、投与中止後に 100mg/kg/日群の雄 1 例及び雌 3 例が死亡又は切迫屠殺された。死亡動物では、眼瞼結膜の蒼白、体重及び摂餌量の減少、PT 及び APTT の延長、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少、臓器出血及び骨髄の造血実質比率増加、肝臓の小葉中心性肝細胞壊死及び脂肪化、腎臓の近位尿細管上皮の空胞化、大動脈の平滑筋壊死並びに副腎球状帯細胞の腫大等が認められた。生存動物では、30mg/kg/日以上群の雌雄で体重、体重増加量、摂餌量の減少、雄で眼瞼結膜の蒼白、100mg/kg/日群の雌雄で軟便、PT 及び APTT の延長、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、臓器出血、肝臓の小葉中心性及び辺縁性の脂肪化、腎臓の近位尿細管上皮の空胞化、大動脈の平滑筋壊死並びに骨髄の造血実質比率増加、雄でクレアチニンの増加、尿素窒素の減少、無機リン、カリウム及びカルシウムの減少並びに QT 延長、雌で眼瞼結膜及び瞬膜の変色巣、脾臓のヘモジデリン沈着、副腎の球状帯細胞の腫大及び壊死、限局性単核細胞浸潤、副腎皮質の束状帯及び網状帯の腫大並びに副腎髄質細胞の空胞化が認められた。以上より、無毒性量は雌雄それぞれ 5mg/kg/日と判断された。

3) ウサギの出血に関する機序検討試験 (4.2.3.7.3-04~14)

ウサギの出血に関する 2 週間反復投与毒性試験 (4.2.3.7.3-05~06) において、本薬がビタミン K 依存性血液凝固パラメータに影響を及ぼすことが示唆されたことから、この影響について検討するため、下記の試験が実施された。申請者は、下記の試験成績を踏まえ、ウサギにおける本薬の血液凝固パラメータへの影響 (血液凝固時間の延長) は、ビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下に起因し、ビタミン K₁ エポキシド還元酵素活性の阻害効果を持つ本薬代謝物の(S)-DM-6717 がその主因であると考察している。また、ビタミン K 非依存性凝固因子 (第 VIII 及び第 XII 因子) の活性低下が認められていることについて、ビタミン K 依存性因子の変化と比較して、ビタミン K 非依存性因子の低下は軽度であり、生体にとって毒性学的な意義はないと考察している。

① 血液凝固に対する作用発現時期及び回復性 (4.2.3.7.3-07)

雌 NZW ウサギ (各群 4 例) に本薬 0 [プラセボ対照: 新製法品* 添加物II*)] 又は 100mg/kg/日が単回又は 4 日間反復経口投与された。その結果、単回投与では、体重増加量及び摂餌量の減少、PT 延長傾向、血液凝固第 II、第 VII、第 VIII、第 IX 及び第 X 因子活性の低下が認められ、7 日間の回復期間後にこれらの変化は回復した。4 日間の反復投与では、本薬群で 2 例死亡し、生存例では体重、体重増加量及び摂餌量の減少、PT 及び APTT の延長、血液凝固第 II、第 VII、第 VIII、第 IX、第 X 及び第 XII 因子活性の低下が認められ、10 日間の回復期間終了時には、第 II 及び第 VII 因子を除き回復した。

② ビタミン K₁ 補充投与の効果 (4.2.3.7.3-08)

雌 NZW ウサギ (各群 4 例) に本薬 0 [プラセボ対照: 新製法品* 添加物II*)] 又は 100mg/kg/日、本薬 (経口投与) / ビタミン K₁ (静脈投与) が 100/0.5mg/kg/日又は 100/5mg/kg/日がそれぞれ単回又は 3 日間反復投与された。単回投与では、100mg/kg/日群で PT の延長、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子活性の低下、100/0.5mg/kg/日のビタミン K₁ 併用群では血液凝固第 II、第 VII、

第 IX 及び第 X 因子活性の低下、100/5mg/kg/日のビタミン K1 併用群では血液凝固第 II 因子活性の軽度低下、第 VII 因子活性の低下が認められた。3 日間反復経口投与では、本薬単独群で体重増加量及び摂餌量の減少、PT の延長、血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子活性の低下が 4 日間の回復期間終了後においても認められ、100/5mg/kg/日のビタミン K1 併用投与群では血液凝固第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子活性の低下が認められたが、4 日間の回復期間中に回復した。

③ 代謝物の *In vitro* 及びウサギにおける血液凝固試験 (4.2.3.7.3-04)

雌ウサギ肝ミクロゾームに 0、1、10 及び 100 μ mol/L の濃度で、本薬又は代謝物(R)-DM-6701、(R)-DM-6702、(R)-DM-6703、(S)-DM-6717、(S)-DM-6718、(4RS, 5S)-DM-6720、(4RS, 5S)-DM-6721、(4RS, 5S)-DM-6722 と培養し、ビタミン K₁ エポキシドから生成されるビタミン K₁ を測定することにより、本薬又は代謝物のビタミン K₁ エポキシド還元酵素活性の阻害作用が検討された。その結果、(S)-DM-6717、(R)-DM-6701 及び(S)-DM-6718 ではビタミン K₁ の産生を阻害し、(S)-DM-6717 では、50%以上のビタミン K₁ エポキシド還元酵素活性の阻害作用を示し、その IC₅₀ は 76 μ mol/L であった。また、(R)-DM-6701 及び(S)-DM-6718 は 100 μ mol/L でそれぞれ 29.9%及び 38.0%の阻害作用を示した。さらに、これらの代謝物をウサギにそれぞれ経口投与し、血液凝固因子に及ぼす影響及び血漿中濃度を測定した結果、(S)-DM-6717 投与により著しい PT 及び血液凝固第 VII 因子活性の低下が認められた。

4) 幼若動物を用いた試験 (4.2.3.5.4-01)

4 日齢の幼若雌雄 SD ラット (各群雌雄 15 例) に本薬 0 [媒体対照 : アラビアゴム、プラセボ対照 : 新製法品* (添加物II*、XXXXXXXXXX 及び 添加物I*)]、3、30 及び 300mg/kg/日が 10 週間経口投与された。また、交配群として、雌雄各 10 例に本薬 0 [媒体対照 : アラビアゴム、プラセボ対照 : 新製法品* (添加物II*、XXXXXXXXXX 及び 添加物I*)]、3、30 及び 300mg/kg/日が 10 週間投与され、4 週間の休薬期間後における受胎能及び生殖機能が検討された。授乳期間中にプラセボ群の雄 1 例、300mg/kg 群の雄 1 例及び雌 2 例が死亡した。本薬 300mg/kg 群の死亡について、死因を推定できるような病理組織学的所見や剖検所見は認めらず、死因は特定されていない。30mg/kg/日以上投与群の雄で摂餌量の減少、体重増加抑制、300mg/kg/日群の雌雄で PT 及び APTT の延長、雌で活動性亢進が認められ、交配群では 300mg/kg/日群で黄体数の減少が認められた。黄体数の減少については、300mg/kg/日群 2/10 例に認められた変化であり、300mg/kg/日群のいずれの動物にも性周期には異常は認められなかったこと、ラットを用いた受胎能試験や出生前後試験においても黄体数に変化が認められていないことから、偶発的な所見と判断されている。

5) 光毒性試験 (4.2.3.7.7-01)

マウス由来 BALB/3T3 線維芽細胞に、本薬を 2.13~31.6 μ g/mL の濃度範囲で添加し、UVA (5J/cm²) を照射したとき、UVA 照射による細胞生存性への影響は認められなかった。

< 審査の概略 >

(1) 血液凝固系への影響について

機構は、本薬投与によるマウス、ラット、ウサギにおいて認められた血液凝固系への影響について、げっ歯類 (マウス及びラット) については肝臓内ビタミン K の低下、ウサギにおいてはビタミン K 依

存性血液凝固因子活性の低下が要因とされていることを踏まえ、ヒトでの安全性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

げっ歯類において、肝臓中ビタミン K が低下した要因について、マウスの出血に関する機序検討試験 (4.2.3.7.3-01) において、本薬投与により摂餌量への影響は認められておらず、食餌由来のビタミン K 摂取にも大きな差異はないと考えられることから、その要因は明確にならなかった。また、マウスにおける代謝物プロファイル (「(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 代謝、2) 血漿中及び組織内代謝物」の項参照) 及び各代謝物の *in vitro* ビタミン K エポキシド還元酵素阻害作用 (4.2.3.7.3-04) を考慮すると、げっ歯類ではウサギにおける出血傾向の主な原因物質と考えられる DM-6717 の暴露は非常に低く、特定の代謝物が血液凝固系へ影響を及ぼした可能性は低く、本薬による影響と考えられた。げっ歯類で認められた血液凝固系への影響に対する本薬の安全域はマウス (13 週間反復投与時) で雄 1.7 倍及び雌 6.7 倍、ラット (26 週間反復投与時) で雄 4.3 倍及び雌 16.7 倍であり、特に雄で血液凝固系への影響が強く認められているが、げっ歯類の雄はビタミン K 欠乏に対する感受性が高いことが知られている⁶¹⁾。

一方、ウサギにおいて血液凝固への影響の要因と考えられるビタミン K 依存性の血液凝固因子第 II、第 VII、第 IX 及び第 X 因子活性の低下については、ビタミン K エポキシド還元酵素活性の阻害作用を示す代謝物(S)-DM-6717 の高暴露により生じたと考えられるが、ヒトにおける代謝物 DM-6717 の AUC_{0-24h} は 1142ng・h/mL であり、ウサギの無毒性量 (10mg/kg/日、018762 試験) における DM-6717 の AUC_{0-24h} (30116ng・h/mL) と比較して、ヒトでの安全域は 26.4 倍となり、十分な安全域が確保されていると考える。

また、臨床試験 (242-■■■-204 試験及び 242-■■■-208 試験) において、本剤投与による PT 又は APTT に対する明らかな影響は認められておらず、また本剤投与時に認められた出血傾向等に関連する有害事象である貧血、血尿、喀血、皮下出血及び血尿等の発現頻度は低く、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められていないことから、動物で認められた血液凝固系に関する毒性がヒトで発現する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

臨床試験成績を踏まえると、毒性試験で認められた血液凝固系の所見が、臨床使用において重大なリスクになる可能性は低いと考えるものの、げっ歯類における本剤によるビタミン K の低下の発現機序は明確ではなく、臨床推奨用法・用量における暴露量との比較では安全域が十分に確保できているとはいえないことから、添付文書においてげっ歯類でビタミン K 低下による出血が認められていることについて情報提供を行う必要があると考える。また、臨床試験において本剤とワルファリン等のビタミン K を阻害する薬剤と併用した症例はなく、併用による影響は不明であることから、ワルファリン等ビタミン K を阻害する薬剤との併用時の情報については製造販売後調査等において適切に情報収集を行う必要があると考える。

(2) 代謝物のがん原性について

機構は、本薬総投与量の 10% を超える代謝物 DM-6718 について、マウス及びラットがん原性試験で

⁶¹⁾ Metta VC and Jonson BC, *J.Nutr.*, 72: 455-458, 1960、Mellette SJ, *Am J Clin Nutr.*, 9: 109-116, 1961

の DM-6718 の暴露量（マウス：AUC_{0-24h} 31.2~171.0ng・h/mL、ラット：AUC_{0-24h} 29.2ng・h/mL）は臨床推奨用法・用量における暴露量（AUC_{0-24h} 2959 ng・h/mL⁵⁷⁾）を下回っていることから、DM-6718 のがん原性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

(S)-DM-6718 を用いた遺伝毒性試験として、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験、雄ラットを用いた骨髄小核試験が実施されており、ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験では 5000µg/mL まで遺伝子突然変異を誘発しなかったこと、雄ラットを用いた骨髄小核試験では、染色体損傷誘発性は示されず、最高投与量である 8mg/kg/日群での AUC_{0-24h} は 58850ng・h/mL であり、臨床推奨用法・用量における AUC_{0-24h}⁵⁷⁾ の 19.9 倍であった。さらに、DM-6718 について、*in silico* による評価において、がん原性の懸念を示すような構造アラートは認められていない。また、DM-6718 が高暴露された毒性試験として、イヌの 39 週間反復経口投与毒性試験（4.2.3.2-04）の最高投与量 30mg/kg/日群においても、投与 39 週時点における DM-6718 の AUC_{0-24h} は、雄で 11379.6ng・h/mL 及び雌で 10784.5ng・h/mL であり、臨床推奨用法・用量における AUC_{0-24h}⁵⁷⁾ と比較して雄 3.6 倍及び雌 3.8 倍を示したが、病理組織学的検査では壊死性病変や増殖性病変は認められなかった。以上より、DM-6718 による臨床使用上のがん原性のリスクは低いと考える。

機構は、以下のように考える。

マウス及びラットを用いたがん原性試験（4.2.3.4.1-02 及び 4.2.3.4.1-03）において、代謝物 DM-6718 の暴露量は低かったことから、がん原性について十分に評価されていないと考える。しかしながら、代謝物を用いた遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-04 及び 4.2.3.3.2-03）、イヌ 39 週間反復投与毒性試験（4.2.3.2-04）及び *in silico* による評価において、代謝物 DM-6718 のがん原性リスクを示唆する事象は認められていないこと及び適応疾患の重篤性を踏まえると、本薬の臨床使用に大きな問題はないと考える。

(3) 胎児毒性について

申請時の添付文書（案）における「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項について、「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」と設定されている。

機構は、以下の理由から、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人については投与禁忌とすべきと考えることから、添付文書においてこれらの患者を「禁忌」とするとともに、胚・胎児発生に関する試験の所見について、「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項で具体的に記載するよう申請者に求めたところ、申請者は了解し、適切に対応した。

- ・ 本薬のウサギ胚・胎児毒性試験においては、本薬の親動物に対する毒性のためヒト暴露量に対し約 1 倍程度の暴露量での検討のみしか行われていないものの、ヒト暴露量に対し 1.0 倍の暴露量において早期吸収胚の増加が認められており、胚発生への影響が認められていること。
- ・ 代謝物 DM-6702 を用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児の外形異常、内臓変異、骨格変異（安全域は 3.8 倍）、代謝物 DM-6718 を用いた胚・胎児発生に関する試験において胎児の外形異常（安全域は 0.9 倍）等、胎児への影響が認められていること。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬試験成績及び関連する分析法の概要

<提出された資料の概略>

本剤は、**■**とともに**■**された本薬を 50mg 含有する即放性錠剤である。本剤開発初期の第 I 相試験には、旧製法原薬^{*} を用いて製造された錠剤（以下、「A錠^{*}」）が用いられたが、本薬のバイオアベイラビリティ（以下、「BA」）を改善し、血漿中本薬濃度の変動を低減することを目的として、本薬の新製法原薬^{*} を用いて製造された錠剤（本剤）が開発された⁶²⁾。本申請に際し A錠^{*} を用いた試験として、食事の影響を検討した試験 2 試験の成績が提出されているが、本項では、A錠^{*} を用いた試験成績について省略する。また、本剤の薬物動態を評価した試験として、国内第 I 相試験 2 試験（2 試験において食事の影響が検討された）、海外第 I 相試験 8 試験（うち 2 試験において食事の影響が検討された；薬物相互作用試験 3 試験を含む）、第 II 相試験 4 試験の他、第 I 相試験及び第 II 相試験成績に基づく母集団薬物動態（PPK）解析の成績が提出された。

血漿中及び尿中本薬濃度測定には、LC/MS/MS が用いられた⁶³⁾。また、242-**■**-102 試験における血漿及び血液中放射能濃度測定には加速器質量分析法が、尿及び糞中放射能濃度測定には液体シンチレーションカウンタが用いられた。

なお、特に記載のない限り、薬物動態パラメータは幾何平均で示している。

(1) ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験として、ヒト血清タンパク結合に関する試験、ヒト肝ミクロソーム、肝 S9 画分、ヒト CYP 発現系酵素及びヒト血漿を用いた *in vitro* 代謝試験、ヒト肝ミクロソーム又は初代培養肝細胞を用いた *in vitro* CYP 阻害及び誘導試験が実施された。（試験成績の概要は「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、<提出された資料の概略> (2) 分布、及び (3) 代謝」の項参照)

(2) 健康成人における検討

1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-01 : 242-**■**-001 試験<20**■**年**■**月~20**■**年**■**月>)

日本人健康成人男性（薬物動態評価例数 42 例、各投与群 6 例）を対象に、本剤 50、100、200 及び 400mg を絶食下、本剤 200mg 及び 400mg を標準食⁶⁴⁾ 摂取後、又は本剤 400mg を高脂肪食⁶⁵⁾ 摂取後

⁶²⁾ 本剤を用いた 242-**■**-101 試験と、本薬 A錠^{*} を用いた臨床薬理試験において同様の投与条件下で本薬を単回経口投与した際の薬物動態パラメータは以下のとおりであり、本剤投与時の本薬の BA は A錠^{*} 投与時よりも高かった。

- 100mg 絶食時 本剤 C_{max} : 49.10ng/mL、本剤 AUC_{0-∞} : 715.4ng-h/mL、A錠^{*} C_{max} : 20.92ng/mL、A錠^{*} AUC_{0-∞} : 213.1ng-h/mL
- 200mg 絶食時 本剤 C_{max} : 60.05ng/mL、本剤 AUC_{0-∞} : 1100ng-h/mL A錠^{*} C_{max} : 33.29ng/mL、A錠^{*} AUC_{0-∞} : 495.3ng-h/mL
- 200mg 標準食後 本剤 C_{max} : 205.4ng/mL、本剤 AUC_{0-∞} : 3153ng-h/mL A錠^{*} C_{max} : 169.5ng/mL、A錠^{*} AUC_{0-∞} : 2742ng-h/mL
- 400mg 標準食後 本剤 C_{max} : 250.6ng/mL、本剤 AUC_{0-∞} : 4304ng-h/mL A錠^{*} C_{max} : 172.4ng/mL、A錠^{*} AUC_{0-∞} : 2814ng-h/mL
- 400mg 高脂肪食後 本剤 C_{max} : 384.5ng/mL、本剤 AUC_{0-∞} : 7250ng-h/mL A錠^{*} C_{max} : 263.2ng/mL A錠^{*} AUC_{0-∞} : 4610ng-h/mL

⁶³⁾ 各生物薬剤学試験及び臨床薬理試験において用いられた定量法の定量下限は以下のとおりである。

- 242-**■**-001 試験、242-**■**-101 試験、242-**■**-001 試験、242-**■**-801-01 試験、242-**■**-802-02 試験及び 242-**■**-211 試験：血漿中：1.00ng/mL もしくは 1.000ng/mL、尿中：5.000ng/mL
- 242-**■**-101 試験：0.250ng/mL（本薬）もしくは 0.105~0.209ng/mL（代謝物）
- 242-**■**-102 試験：1.000ng/mL（本薬）もしくは 1.000ng/mL（代謝物）
- 242-**■**-204 試験、242-**■**-208 試験、242-**■**-202 試験、242-**■**-209 試験及び 242-**■**-212 試験：1.00ng/mL

⁶⁴⁾ 総カロリー-555.3kcal、脂肪 15.6g

⁶⁵⁾ 総カロリー-913.4kcal、脂肪 54.4g

に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 14 のとおりであり、絶食下投与時の血漿中本薬の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ について、線形性は示されなかった。また、食後投与時には、絶食下投与時と比較して C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は高値を示し、標準食摂取後投与時と比較して、高脂肪食摂取後投与時でより高値を示した。

表 14 日本人健康成人に本剤 50～400mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 投与群 ^{a)} | 例数 | C_{max} (ng/mL) | t_{max} ^{b)} (h) | $AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | 幾何平均比 [90%信頼区間] | |
|-------|-------------------|----|----------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | | | | | | | C_{max} | $AUC_{0-\infty}$ |
| 50mg | 男性、絶食 | 6 | 70.3 (45.6) | 3.0 [2.0, 5.0] | 991.3 (43.2) | 21.4 (14.8) | NA | NA |
| 100mg | 男性、絶食 | 6 | 72.3 (41.8) | 3.0 [2.0, 4.0] | 1101.9 (39.1) | 18.5 (34.9) | NA | NA |
| 200mg | 男性、絶食 | 6 | 109.7 (31.3) | 3.5 [2.0, 4.0] | 1871.8 (41.1) | 27.7 (27.5) | 標準食/絶食 1.89 [1.37, 2.61] | 標準食/絶食 1.79 [1.26, 2.53] |
| | 男性、標準食 | 6 | 208.0 (33.1) | 4.5 [3.0, 5.0] | 3243.2 (27.1) | 20.6 (22.7) | | |
| 400mg | 男性、絶食 | 6 | 165.07 (22.2) | 3.5 [2.0, 4.0] | 2820.0 (13.0) | 20.9 (26.5) | 標準食/絶食 1.42 [1.10, 1.84] | 標準食/絶食 1.30 [1.08, 1.58] |
| | 男性、標準食 | 6 | 238.2 (29.4) | 4.0 [3.0, 4.0] | 3740.2 (26.4) | 26.1 (52.8) | 高脂肪食/絶食 3.15 [2.51, 3.95] | 高脂肪食/絶食 2.68 [2.30, 3.13] |
| | 男性、高脂肪食 | 6 | 520.6 (22.6) | 4.5 [3.0, 5.0] | 7592.7 (16.6) | 27.9 (14.8) | 高脂肪食/標準食 2.21 [1.70, 2.87] | 高脂肪食/標準食 2.06 [1.67, 2.53] |

平均値 (変動係数 (以下、「CV%」))

t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、 $t_{1/2}$: 最終相の血中消失半減期

NA : 算出できず、ND : 算出せず

a) 本剤は、絶食下又は朝食 (標準食又は高脂肪食) を摂取後 30 分以内に 200mL の水と共に投与された。

b) 中央値 [範囲]

また、本剤 100mg を絶食下单回経口投与時の各代謝物の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、DM-6704⁶⁶⁾ でそれぞれ 2.28ng/mL 及び 381.4ng·h/mL、DM-6705 でそれぞれ 0.0394ng/mL 及び 766.5ng·h/mL、DM-6706 でそれぞれ 0.840ng/mL 及び 544.6ng·h/mL であった。

2) 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験 (5.3.3.1-03 : 242-■■■-001 試験 <20■■■年■月■月～20■■■年■月>)

日本人健康成人男性 (薬物動態評価例数 18 例、各投与群 6 例) に対し、本剤 100、200 又は 400mg を標準食⁶⁴⁾ 摂取後に単回経口投与、又は標準食⁶⁴⁾ 摂取後に QD にて 10 日間反復経口投与したときの薬物動態が検討された。本剤を単回投与又は反復投与したときの薬物動態パラメータは表 15 のとおりであり、血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、線形性は示されなかった。また、すべての用量で血漿中本薬濃度は投与 10 日目にほぼ定常状態に達しており、10 日間投与後の累積係数 (以下、「 R_{ac} 」) (C_{max}) は 1.45～1.98、 R_{ac} (AUC_{0-24h}) は 1.82～2.70 であった。

⁶⁶⁾ 本薬代謝物である DM-6704、DM-6705、DM-6706 について、当初、これらの R 体の光学異性体はラセミ体である DM-6701、DM-6702 及び DM-6703 を標準として測定された。「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要」の項においては、DM-6704、DM-6705 及び DM-6706 の R 体の光学異性体について、それぞれ(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 を標準として測定された。

表 15 日本人健康成人に本剤 100~400mg を単回もしくは反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|------------------|-------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 単回 | 100mg | 6 | 201.13 (17.5) | 4.00 [4.0, 5.0] | 1898.2 (22.1) | 25.62 (35.2) | 511.5 (14.4) |
| | 200mg | 6 | 212.37 (26.9) | 4.50 [2.0, 5.0] | 1908.8 (15.6) | 29.40 (18.7) | 963.3 (19.4) |
| | 400mg | 6 | 267.75 (12.0) | 4.00 [4.0, 4.0] | 2754.3 (17.6) | 25.80 (14.3) | 1346.8 (22.4) |
| 反復 ^{b)} | 100mg | 6 | 327.73 (16.5) | 4.50 [4.0, 5.0] | 4207.5 (20.9) | 26.38 (32.3) | 385.5 (10.1) |
| | 200mg | 6 | 421.96 (20.1) | 4.00 [3.0, 5.0] | 5230.0 (16.2) | 33.00 (10.4) | 578.4 (12.5) |
| | 400mg | 6 | 384.57 (19.9) | 4.00 [3.0, 4.0] | 5015.7 (19.3) | 31.95 (31.7) | 1286.2 (11.9) |

平均値 (CV%)

CL/F: 見かけのクリアランス

a) 中央値 [範囲]

b) 投与 10 日目の値

また、本剤 100mg を標準食摂取後に QD にて 10 日間反復経口投与した際の各代謝物の暴露量 (C_{max} 及び AUC_{0-24h}) はそれぞれ表 16 のとおりであった。

表 16 日本人健康成人に本剤 100mg を反復経口投与した際の血漿中代謝物の薬物動態パラメータ

| 代謝物 | 例数 | 投与日 | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) |
|---------|----|-------|--------------------------|--------------------------------|
| DM-6704 | 6 | 1 日目 | 1.49 ± 1.49 | 9.22 ± 9.49 |
| | | 10 日目 | 17.60 ± 11.96 | 375.93 ± 246.17 |
| DM-6705 | 6 | 1 日目 | 2.32 ± 0.42 | 43.48 ± 10.50 |
| | | 10 日目 | 28.20 ± 7.42 | 621.18 ± 171.53 |
| DM-6706 | 6 | 1 日目 | 0.77 ± 0.96 | 1.12 ± 2.74 |
| | | 10 日目 | 13.51 ± 4.72 | 293.30 ± 101.18 |
| DM-6717 | 6 | 1 日目 | 0 | 0 |
| | | 10 日目 | 1.75 ± 1.16 | 11.98 ± 18.56 |
| DM-6718 | 6 | 1 日目 | 0 | 0 |
| | | 10 日目 | 7.99 ± 3.17 | 85.56 ± 30.14 |
| DM-6720 | 6 | 1 日目 | 0 | 0 |
| | | 10 日目 | 8.45 ± 2.18 | 116.91 ± 30.55 |
| DM-6721 | 6 | 1 日目 | 0 | 0 |
| | | 10 日目 | 0.84 ± 0.96 | 12.19 ± 16.82 |
| DM-6722 | 6 | 1 日目 | 0 | 0 |
| | | 10 日目 | 6.44 ± 3.81 | 137.96 ± 78.69 |

平均値 ± 標準偏差

3) 英国にて実施された外国人健康成人を対象とした第 I 相単回・反復投与試験 (5.3.1.1-02 : 242-101 試験 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 42 例、各投与群 6 例) を対象に、本剤 100、200 及び 400mg を絶食下、本剤 200mg 及び 400mg を標準食⁶⁷⁾ 摂取後、又は本剤 400mg を高脂肪食⁶⁸⁾ 摂取後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 17 のとおりであり、絶食下投与時の血漿中本薬 C_{max} 及び AUC_{0-∞} について、線形性は示されなかった。また、食後投与時には、絶食下投与時と比較して C_{max} 及び AUC_{0-∞} は高値を示し、標準食摂取後投与時と比較して、高脂肪食摂取後投与時でより高値を示した。

⁶⁷⁾ 総カロリー 552.0kcal、脂肪 16.6g

⁶⁸⁾ 総カロリー 725.0kcal、脂肪 55.6g

表 17 外国人健康成人に本剤 100~400mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 投与群 ^{a)} | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{b)} (h) | AUC _{0-∞} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | 幾何平均比 [90%信頼区間] | |
|-------|-------------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|-------------------------|---|---|
| | | | | | | | C _{max} | AUC _{0-∞} |
| 100mg | 男性、絶食 | 6 | 49.1 (35.1) | 2.0 [1.0, 4.0] | 715.4 (35.9) | 23.3 (19.8) | NA | NA |
| 200mg | 女性、絶食 | 6 | 80.0 (27.0) | 3.0 [2.0, 4.0] | 1567 (31.9) | 37.4 (21.3) | NA | NA |
| | 男性、絶食 | 6 | 60.1 (32.9) | 2.5 [1.0, 4.0] | 1100 (35.4) | 26.6 (17.4) | 標準食/絶食 3.49 [2.56, 4.78] | 標準食/絶食 2.91 [2.02, 4.21] |
| | 男性、標準食 | 6 | 205.4 (25.6) | 4.0 [3.0, 5.0] | 3153 (33.5) | 31.6 (36.5) | | |
| 400mg | 男性、絶食 | 6 | 117.5 (28.7) | 2.50 [1.0, 4.0] | 2086 (38.5) | 25.5 (26.2) | 標準食/絶食 2.20 [1.76, 2.74] 高脂肪食/絶食 3.37 [2.70, 4.20] | 標準食/絶食 2.17 [1.65, 2.84] 高脂肪食/絶食 3.53 [2.69, 4.62] |
| | 男性、標準食 | 6 | 250.6 (14.2) | 3.0 [2.0, 5.0] | 4304 (9.5) | 21.5 (12.8) | | |
| | 男性、高脂肪食 | 6 | 384.5 (14.7) | 3.5 [1.0, 5.0] | 7250 (31.3) | 33.7 (13.8) | 高脂肪食/標準食 1.53 [1.23, 1.91] | 高脂肪食/標準食 1.63 [1.24, 2.13] |

平均値 (CV%)

NA : 算出できず

a) 本剤は、絶食下又は朝食（標準食又は高脂肪食）を摂取後 5 分以内に 240 mL の水と共に投与された。

b) 中央値 [範囲]

また、外国人健康成人男女（薬物動態評価例数 36 例、各投与群 6 例）を対象に、本剤 100、200 及び 400mg を標準食⁶⁷⁾ 摂取後に QD にて 10 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。本剤反復投与時の結果は表 18 のとおりであり、血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} について、線形性は示されなかった。反復投与時の R_{ac} (C_{max}) は 1.5~2.3 及び R_{ac} (AUC_{0-24h}) は 1.8~3.2 であった。

表 18 外国人健康成人に本剤 100~400mg を反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 投与群 | 例数 | 投与日 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|-------|--------|----|-------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 100mg | 男性、標準食 | 6 | 1 日目 | 146.5 (33.5) | 4.52 [3.00, 5.00] | 1542 (33.4) | 29.10 (15.6) | 556.7 (49.4) |
| | | 6 | 10 日目 | 212.7 (14.5) | 3.50 [2.00, 4.00] | 2621 (18.7) | 34.62 (16.6) | 515.6 (11.0) |
| | 女性、標準食 | 6 | 1 日目 | 133.7 (10.5) | 4.00 [3.03, 4.00] | 1130 (21.8) | 38.40 (14.9) | 700.3 (28.1) |
| | | 6 | 10 日目 | 194.7 (17.1) | 4.00 [2.00, 4.00] | 2373 (5.2) | 42.79 (17.4) | 656.2 (13.1) |
| 200mg | 男性、標準食 | 6 | 1 日目 | 181.1 (26.7) | 3.00 [2.00, 4.00] | 1851 (22.9) | 27.07 (20.2) | 812.1 (7.7) |
| | | 6 | 10 日目 | 255.0 (18.3) | 3.50 [3.00, 5.00] | 3259 (20.3) | 31.24 (17.7) | 776.3 (18.6) |
| | 女性、標準食 | 6 | 1 日目 | 182.1 (18.1) | 4.00 [3.00, 5.02] | 1934 (20.8) | 39.23 (20.5) | 850.9 (31.3) |
| | | 6 | 10 日目 | 292.8 (25.9) | 4.50 [4.00, 5.00] | 4075 (19.5) | 44.85 (23.5) | 801.7 (23.6) |
| 400mg | 男性、標準食 | 6 | 1 日目 | 275.7 (28.3) | 3.50 [1.00, 4.00] | 2806 (31.8) | 24.91 (27.2) | 1399 (29.8) |
| | | 5 | 10 日目 | 421.8 (26.0) | 4.00 [3.00, 5.00] | 5851 (41.8) | 27.56 (17.1) | 1098 (34.1) |
| | 女性、標準食 | 6 | 1 日目 | 215.6 (32.0) | 3.00 [1.02, 4.00] | 1888 (29.1) | 46.02 (25.1) | 1555 (20.2) |
| | | 6 | 10 日目 | 450.9 (18.6) | 4.00 [3.00, 4.00] | 5525 (21.4) | 45.47 (19.0) | 1117 (25.1) |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

4) 英国にて実施された外国健康成人を対象としたマスバランス試験 (5.3.4.1-01 : 242-■■■-102 試験< 20■■■年■■月~20■■■年■■月>)

外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬 ^{14}C 標識体 100mg を含むカプセルを、標準食⁶⁷⁾ 摂取後に単回経口投与した際の吸収、代謝及び排泄について検討された。血漿中本薬濃度の C_{\max} は 49.14 (35.2) ng/mL であり、血漿中総放射能の 45.6% であった。血漿中の代謝物プロファイルより、本薬は主に DM-6705 に代謝され、DM-6705 及び本薬の血漿中総放射能に占める割合は、投与 8 時間後でそれぞれ 18.29 及び 11.72%、投与 72 時間後でそれぞれ 3.3 及び 2.8% であった。血漿中の $t_{1/2}$ は本薬で 31.9 時間及び総放射能で 180.0 時間であり、本薬の代謝物は本薬と比較して長時間血漿中に存在することが示唆された。また、投与 196 時間後までに投与された総放射能の 92.4% が回収され、その内訳は、糞中 89.3% 及び尿中 3.1% であった。糞中に検出された主な成分は、本薬の未変化体（用量の 52.9~74.8%）であり、DM-6704（0.4~11.0%）及び DM-6705（1.0~3.8%）は 5/6 例で検出された。また、尿中で本薬は検出されなかったものの、DM-6705 が 0.14~0.22% 検出された。

5) 中国人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.1.1-03 : 242-■■■-801-01 試験 <20■■■ 年 ■ 月 ~ 20■■■ 年 ■ 月 >)

中国人健康成人男性（薬物動態評価例数 36 例、各投与群 9 例）に対し、本剤 100、200 及び 400mg を絶食下、又は本剤 400mg を高脂肪食⁶⁹⁾ 摂取後に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 19 のとおりであり、血漿中本薬の C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ について、線形性は示されなかった。また、400mg を高脂肪食⁶⁹⁾ 摂取後に単回投与した際の本薬 C_{\max} 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ は、絶食下投与時と比較して高値を示した。

表 19 中国人健康成人に本剤 100~400mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 投与群 ^{a)} | 例数 | C_{\max} (ng/mL) | t_{\max} ^{b)} (h) | $\text{AUC}_{0-\infty}$ (ng·h/mL) | $t_{1/2}$ (h) | 幾何平均比 [90%信頼区間] | |
|-------|-------------------|----|-----------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | | | | | | | C_{\max} | $\text{AUC}_{0-\infty}$ |
| 100mg | 男性、絶食 | 9 | 80.7 (19.3) | 3.0 [2.0, 4.0] | 1130 (19.5) | 16.6 (28.8) | NA | NA |
| 200mg | 男性、絶食 | 9 | 108 (19.2) | 2.0 [2.0, 4.0] | 1630 (24.2) | 22.4 (28.4) | NA | NA |
| 400mg | 男性、絶食 | 9 | 126 (26.7) | 3.0 [1.0, 6.0] | 2010 (26.0) | 24.3 (28.8) | 高脂肪食/絶食 4.68 [3.69, 5.93] | 高脂肪食/絶食 4.51 [3.54, 5.73] |
| | 男性、高脂肪食 | 9 | 592 (29.7) | 4.0 [2.0, 5.0] | 9210 (30.4) | 25.6 (22.6) | | |

平均値 (CV%)

NA : 算出できず

a) 本剤は、絶食下又は朝食（高脂肪食）を摂取後 30 分以内に 200mL の水と共に投与された。

b) 中央値 [範囲]

6) 中国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.1.1-04 : 242-■■■-802-01 試験 <20■■■ 年 ■ 月 ~ 20■■■ 年 ■ 月 >)

中国人健康成人男女（薬物動態評価例数 24 例、各投与群 12 例）を対象に、本剤 100 及び 200mg を標準食⁷⁰⁾ 摂取後に 10 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果は表 20 のとおりであり、BID にて 10 日間投与後の R_{ac} (C_{\max}) は 2.41~2.83、 R_{ac} (AUC_{0-12h}) は 3.30~3.40 であった。

⁶⁹⁾ 総カロリー 800~1000kcal、脂肪 66.4g

⁷⁰⁾ 総カロリー 550kcal、脂肪 15.3g 以上

表 20 中国人健康成人に本剤 100~200mg を単回又は BID 反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|------------------|--------------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 単回 ^{b)} | 100mg | 12 | 238 (18.2) | 3.50 [2.00, 6.00] | 3470 (23.3) | ND | ND |
| | 200mg | 12 | 301 (23.4) | 3.50 [2.00, 5.00] | 4350 (16.5) | ND | ND |
| 反復 ^{c)} | 100mg BID | 12 | 672 (20.7) | 4.00 [3.00, 5.00] | 10100 (18.7) | 37.11 (30.3) | 344 (14.1) |
| | 200mg BID | 12 | 709 (27.1) | 4.00 [2.00, 8.00] | 12200 (17.7) | 37.87 (19.1) | 549 (23.1) |

平均値 (CV%)

ND: 算出せず

a) 中央値 [範囲]

b) 投与 1 日目 1 回投与後の値

c) 投与 10 日目 2 回投与後の値

7) 米国にて実施された外国人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-04: 242-■■■-211 試験 <20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

外国人健康成人男女 (薬物動態評価例数 28 例) を対象に、本剤 1 日 300mg を QD、BID 又は 1 日 3 回 (以下、「TID」) にて標準食 70' 摂取後に 10 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。その結果は表 21 のとおりであった。血漿中本薬濃度は投与 10 日後に定常状態に達し、定常状態における AUC_{0-24h} は、300mg QD と比較して 100mg TID 及び 150mg BID で高く、AUC_{0-24h} は 300mg QD 投与時のそれぞれ 2.02 倍及び 1.75 倍であった。

表 21 外国人健康成人に本剤 300mg を 10 日間反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与方法 | 投与群 | 例数 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | CL/F (mL/h/kg) |
|-----------|--------|----|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| 300mg QD | 男女、標準食 | 9 | 412 (12.3) | 5.00 [2.03, 6.00] | 5840 (17.0) | 729 (16.6) |
| 150mg BID | 男女、標準食 | 10 | 512 (15.8) | 5.00 [1.00, 6.00] | 10200 (15.4) | 396 (19.0) |
| 100mg TID | 男女、標準食 | 9 | 606 (27.8) | 11.92 [10.00, 12.00] | 11800 (17.70) | ND |

平均値 (CV%)

ND: 算出せず

a) 中央値 [範囲]

(3) 結核患者における検討

1) 合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の外国人肺結核患者を対象とした第 II 相試験 (5.3.3.2-02: 242-■■■-101 試験 <20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の外国人肺結核患者 (薬物動態評価例数 43 例) を対象に、食後に本剤 100、200、300 又は 400mg を QD にて 14 日間投与した際の薬物動態が検討された。結果は表 22 のとおりであり、R_{ac} (C_{max}) は 1.41~2.00、R_{ac} (AUC_{0-24h}) は 1.96~2.75 であった。

表 22 合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の肺結核患者に本剤 100~400mg を投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 | 例数 | 投与日 | C _{max} (ng/mL) | t _{max} ^{a)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) |
|-------|----|-------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------|
| 100mg | 11 | 1 日目 | 123.80 (23.4) | 4.00 [2.08, 7.97] | 1273.79 (33.6) |
| | 11 | 14 日目 | 174.55 (46.8) | 3.97 [3.90, 6.08] | 2500.22 (58.2) |
| 200mg | 11 | 1 日目 | 146.71 (37.7) | 5.97 [1.93, 7.97] | 1763.78 (36.5) |
| | 10 | 14 日目 | 227.81 (37.0) | 4.03 [2.08, 11.98] | 3550.60 (43.7) |
| 300mg | 10 | 1 日目 | 176.28 (33.5) | 4.08 [3.97, 6.08] | 1998.18 (46.6) |
| | 10 | 14 日目 | 351.74 (25.6) | 4.96 [2.08, 7.93] | 5488.70 (27.0) |
| 400mg | 11 | 1 日目 | 181.22 (32.7) | 5.88 [2.08, 8] | 2162.75 (39.2) |
| | 11 | 14 日目 | 285.86 (32.3) | 4.08 [2.25, 12] | 4877.25 (43.1) |

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

2) 多剤耐性肺結核患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.1-01 : 242-■■-204 試験<20■■年■月~20■■年■月>及び 5.3.5.2-01 : 242-■■-208 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

多剤耐性肺結核患者 321 例を対象に、本剤 100mg BID 及び最適な標準治療法 (Optimized background treatment regimen : 以下、「OBR」) 又は本剤 200mg BID 及び OBR を 56 日間投与した際の血漿中本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。本試験における血漿中本薬の薬物動態パラメータは表 23 のとおりであり、投与 14 日後までに定常状態に達し、定常状態での R_{ac} (C_{max1}) は 3.37~5.90、R_{ac} (C_{max2}) は 2.81~2.92 及び R_{ac} (AUC_{0-24h}) は 3.41~3.52 であった。

表 23 多剤耐性肺結核患者に本剤 100 又は 200mg 及び OBR を 56 日間投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

| 投与量 ^{a)} | 投与日 | 例数 | C _{max1} ^{a)} (ng/mL) | C _{max2} ^{a)} (ng/mL) | t _{max1} ^{a),b)} (h) | t _{max2} ^{a),b)} (h) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | t _{1/2} (h) | CL/F (mL/h/kg) |
|-------------------|-------|---------|--|--|---|---|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|
| 100mg | 1 日目 | 159 | 135 (40.7) | 151 (40.1) | 4.00 [1.85, 10.0] | 4.00 [1.7, 14.0] | 2441 (36.1) | ND | ND |
| | 14 日目 | 149-150 | 369 (37.1) | 361 (35.3) | 3.02 [0.00, 10.0] | 4.00 [1.9, 14.0] | 7234 (32.4) | ND | 602 (47.8) |
| | 28 日目 | 144-145 | 404 (35.7) | 381 (33.5) | 3.02 [0.00, 10.0] | 4.00 [2.0, 14.0] | 7700 (30.2) | ND | 546 (36.5) |
| | 56 日目 | 66-144 | 414 (39.9) | 400 (40.5) | 3.02 [0.00, 9.97] | 4.00 [2.0, 14.0] | 7925 (37.5) | 37.8 (34.3) | 597 (73.6) |
| 200mg | 1 日目 | 159 | 187 (39.7) | 228 (40.2) | 4.00 [2.00, 10.0] | 4.00 [1.9, 14.0] | 3598 (36.5) | ND | ND |
| | 14 日目 | 153 | 547 (36.5) | 513 (34.7) | 3.00 [0.00, 10.0] | 4.00 [2.0, 14.0] | 10490 (32.2) | ND | 825 (45.1) |
| | 28 日目 | 150 | 599 (37.0) | 560 (35.0) | 3.00 [0.00, 10.0] | 4.00 [2.0, 14.0] | 11251 (32.2) | ND | 764 (40.8) |
| | 56 日目 | 59-145 | 611 (35.6) | 588 (36.2) | 3.02 [0.00, 10.0] | 4.00 [2.0, 14.0] | 11837 (33.6) | 38.3 (37.5) | 801 (93.6) |

平均値 (CV%)

ND : 算出せず

a) C_{max1} : 1 日目の 1 回目投与後の C_{max}、C_{max2} : 1 日目の 2 回目投与後の C_{max}、t_{max1} : 1 日目の 1 回目投与後の t_{max}、t_{max2} : 1 日目の 2 回目投与後の t_{max}

b) 中央値 [範囲]

本薬代謝物⁷¹⁾ の消失はいずれも緩徐であり (投与 56 日目における t_{1/2} : 134~424 時間)、代謝物の血漿中濃度は投与 56 日目まで増加した。本剤 100mg 及び OBR 又は本剤 200mg 及び OBR の投与 56 日後における、主要代謝物である DM-6705 の C_{max} はそれぞれ 151ng/mL 及び 233ng/mL、AUC_{0-24h} はそれぞれ 3125ng·h/mL 及び 4907ng·h/mL であった。また、本剤投与終了後、投与 84 日目 (投与終了 28 日目) における血漿中代謝物濃度を測定した結果、DM-6705 はほぼ消失した。

242-■■-204 試験を完了した多剤耐性結核患者 213 例を対象に、本剤及び OBR を最長 6 カ月間 (26

⁷¹⁾ DM-6704 [(R)-DM-6701]、DM-6705 [(R)-DM-6702]、DM-6706 [(R)-DM-6703]、DM-6717、DM-6718、DM-6720、DM-6721 及び DM-6722

週間) 投与した際の、本薬及び代謝物の薬物動態について検討された。投与 6~26 週目の投与後の各時点 (1.6~13.9 時間目、中央値 : 2.0 時間) における血漿中本薬濃度の中央値は、本剤 100mg BID 及び OBR で 365~408ng/mL、本剤 200mg BID 及び OBR で 378~540ng/mL であった。血漿中代謝物濃度については、DM-6704、DM-6705 及び DM-6706 は投与 6~10 週目までに定常状態に達し、DM-6717、DM-6718、DM-6720、DM-6721 及び DM-6722 は投与 14 週目までに定常状態に達した。

3) 治療抵抗性の多剤耐性肺結核患者を対象とした第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-02 : 242-■■-210 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

治療抵抗性の多剤耐性肺結核患者 10 例を対象に、本剤 250mg BID 及び OBR 又は本剤 300mg BID 及び OBR を最長 6.5 カ月間投与した際の血漿中本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。その結果、血漿中本薬濃度は投与 14 日目までに定常状態に達し、定常状態における本薬の R_{ac} (C_{max}) は 1.42~2.10、 R_{ac} (AUC_{0-24h}) は 1.93~2.98 であった。また、血漿中 DM-6704、DM-6705 及び DM-6706 濃度は投与 56 日目までに定常状態に達した。本剤 250mg 及び OBR 又は本剤 300mg 及び OBR の投与 56 日後における DM-6705 の AUC_{0-24h} は、それぞれ 3100ng·h/mL 及び 3150ng·h/mL であった。

(4) 薬物相互作用の検討

1) 抗結核薬との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-01 : 242-■■-202 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 30 例) を対象に、本剤と、抗結核薬である INH/RFP/PZA 及び EB との薬物相互作用が検討された。結果は表 24 のとおりであった。本薬及び代謝物の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、抗結核薬との併用投与により約 15~45% 低下した。この低下の要因について、本剤と INH/RFP/PZA 及び EB との併用投与により、RFP による CYP アイソザイムの誘導、及び抗結核薬 (15 錠) を同時服用したことによる本剤の溶解性の低下に起因する吸収率の低下により、本剤の BA の低下が生じたためと説明されている。また、EB の暴露量は本剤との併用投与により約 25% 上昇したものの、INH/RFP/PZA 及び EB 併用投与群において、プラセボ併用投与群と比較して安全性の観点から特に問題となる事象が認められていないことから、臨床的には問題がないと説明されている。

表 24 本剤と抗結核薬との薬物相互作用

| 分析物 | 投与方法 ^{a)} | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 薬物動態パラメータの比 ^{b)} [90%信頼区間] | |
|-----|---------------------------|--------------------------|--------------------------------|--|-------------------------|
| | | | | C _{max} | AUC _{0-24h} |
| 本薬 | 本剤及びプラセボ | 476 (24.9) | 5950 (24.2) | 0.577 [0.49, 0.68] | 0.525 [0.439, 0.628] |
| | 本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 270 (14.4) | 3110 (22.7) | | |
| RFP | プラセボ/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 11200 (34.7) | 48200 (37.8) | 1.141 [0.78, 1.68] | 1.071 [0.687, 1.670] |
| | 本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 13200 (40.9) | 55900 (51.1) | | |
| INH | プラセボ/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 5540 (30.5) | 20000 (39.7) | 0.854 [0.68, 1.08] | 0.588 [0.40, 0.87] |
| | 本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 4620 (21.2) | 12100 (56.9) | | |
| PZA | プラセボ/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 49700 (21.0) | 488000 (18.5) | 1.043 [0.88, 1.24] | 1.074 [0.89, 1.30] |
| | 本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 51400 (17.6) | 533000 (26.4) | | |
| EB | プラセボ/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 35600 (26.1) | 18200 (17.6) | 1.268 [1.05, 1.54] | 1.226 [1.04, 1.44] |
| | 本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) | 4450 (18.5) | 22400 (21.3) | | |

薬物動態パラメータは平均値 (CV%) で記載

a) 本剤: 本剤 200mg QD 15 日間 (13 例)、本剤/ (INH/RFP/PZA 及び EB) : 本剤 200 mg QD 15 日間、INH/RFP/PZA 720/300/1800mg QD 及び EB 1100mg QD 19 日間 (8 例)、プラセボ/ (INH/RFP/PZA 及び EB) : INH/RFP/PZA 720/300/1800mg QD + EB 1100mg QD 19 日間 (8 例)

本剤は、標準の朝食の摂取開始後 30 分以内に 240 mL の水と共に投与された。INH/RFP/PZA 及び EB は、朝食の摂取開始 1 時間前に投与された。全患者にピリドキシン 25mg が QD 投与された。

b) 薬物動態パラメータの比は、[本薬及び (INH/RFP/PZA 及び EB)] / [本薬及びプラセボ] 又は [本薬及び (INH/RFP/PZA 及び EB)] / [プラセボ及び (INH/RFP/PZA 及び EB)] として、算出。

2) 抗 HIV 薬との薬物相互作用試験 (5.3.3.4-02 : 242-■■-209 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>及び 5.3.3.4-03 : 242-■■-212 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人 (薬物動態評価例数 59 例) を対象に、本剤とエファビレンツ (以下、「EFV」)、テノホビル (以下、「TFV」)、又はロピナビル (以下、「LPV」) / リトナビル (以下、「RTV」) との薬物相互作用が検討された⁷²⁾ (242-■■-209 試験)。また、外国人健康成人 (薬物動態評価例数 28 例) を対象に、本剤と EFV との相互作用が検討された (242-■■-212 試験)。結果は表 25 のとおりであり、EFV、TFV 及び LPV/RTV は本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に大きな影響を及ぼさなかった。一方で、LPV/RTV との併用により、代謝物 DM-6704 の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ 74.7% 及び 72.9% 増加した [C_{max}: 非併用時 68.2 (48.8) ng/mL 及び併用時 120 (53.3) ng/mL、AUC_{0-24h}: 非併用時 1470 (47.1) ng·h/mL 及び併用時 2570 (53.8) ng·h/mL]。なお、本剤は併用による各抗 HIV 薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に対する影響は認められなかった。

⁷²⁾ 試験開始後に本剤/EFV 群全例で神経系及び精神障害に関する有害事象が認められ、EFV 投与は中止とされたため、薬物動態は評価されなかった。

表 25 本剤と抗 HIV 薬との薬物相互作用

| 併用薬 | 分析物 | 投与方法 ^{a)} | C _{max} (ng/mL) | AUC _{0-24h} (ng·h/mL) | 薬物動態パラメータの比 ^{b)} [90%信頼区間] | |
|---------|-----|--------------------|--------------------------|--------------------------------|--|----------------------|
| | | | | | C _{max} | AUC _{0-24h} |
| EFV | 本薬 | 本剤 | 391 (16.9) | 4382 (17.2) ^{c)} | 0.995 | 0.968 |
| | | 本剤及び EFV | 394 (18.5) | 4239 (18.3) ^{c)} | [0.926, 1.069] | [0.910, 1.030] |
| | EFV | EFV | 5952 (28.0) | 84678 (44.6) ^{c)} | 0.937 | 0.937 |
| | | 本剤及び EFV | 5809 (52.1) | 83056 (69.6) ^{c)} | [0.754, 1.165] | [0.715, 1.228] |
| TFV | 本薬 | 本剤 | 617 (21.8) | 9610 (21.3) | 0.844 | 0.958 |
| | | 本剤及び TFV | 518 (22.0) | 8860 (17.5) | [0.714, 0.989] | [0.835, 1.099] |
| | TFV | TFV | 326 (21.1) | 3130 (23.3) | 0.894 | 0.914 |
| | | 本剤及び TFV | 294 (26.0) | 2850 (22.6) | [0.768, 1.040] | [0.781, 1.068] |
| LPV/RTV | 本薬 | 本剤 | 617 (21.8) | 9610 (21.3) | 1.177 | 1.216 |
| | | 本剤及び LPV/RTV | 734 (26.6) | 11800 (32.6) | [0.997, 1.390] | [1.057, 1.399] |
| | LPV | LPV | 12900 (24.6) | 211000 (21.5) | 1.050 | 1.036 |
| | | 本剤及び LPV/RTV | 13600 (24.9) | 226000 (31.4) | [0.880, 1.254] | [0.864, 1.244] |
| | RTV | RTV | 1300 (52.7) | 10500 (31.5) | 0.959 | 1.031 |
| | | 本剤及び LPV/RTV | 1270 (63.1) | 11800 (52.3) | [0.657, 1.399] | [0.773, 1.373] |

薬物動態パラメータは平均値 (CV%) で記載

a) EFV との併用投与 :

本剤 : 本剤 100mg BID 7 日間 (14 例) 、本剤及び EFV : 本剤 100mg BID 18 日間及び EFV 600mg QD 10 日間 (12 例) 、EFV : EFV 600mg QD 10 日間 (14 例) 。

本剤は朝夕に標準食の摂取開始後 30 分以内に 240mL の水と共に投与され、夕投与は朝投与の 10 時間後とされた。EFV は、夜に標準食後 2 時間に QD 投与された。

TFV との併用投与 :

本剤 : 本剤 100mg BID 14 日間 (11 例) 、本剤及び TFV : 本剤 100mg BID 14 日間及び TFV 300mg QD 14 日間 (13 例) 、TFV : TFV 300mg QD 14 日間 (12 例) 。なお、TFV はテノホビル ジソプロキシルフマル酸塩 (TDF) として投与された。

本剤は朝夕に標準食の摂取開始後 30 分以内に 240mL の水と共に投与され、夕投与は朝投与の 12 時間後とされた。TFV は朝に本剤と同時に投与された。

LPV/RTV との併用投与 :

本剤 : 本剤 100mg BID 14 日間 (11 例) 、本剤及び LPV/RTV : 本剤 100mg BID 及び LPV/RTV 400/100mg BID 14 日間 (12 例) 、LPV/RTV : LPV/RTV 400/100mg BID 14 日間 (11 例) 。

本剤は朝夕に標準食の摂取開始後 30 分以内に 240mL の水と共に投与され、夕投与は朝投与の 12 時間後とされた。LPV/RTV は本剤と同時に投与された。

b) 薬物動態パラメータの比は、(本薬+併用薬) /本薬、又は (本薬+併用薬) /併用薬として算出。

c) EFV との併用投与時の AUC については、投与間隔までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) が算出された。

(6) 本剤による QT 延長に関する検討 (5.3.5.1-01 及び 5.3.3.5-04)

国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) において、本剤の QT 間隔に及ぼす影響について検討された⁷³⁾。本試験における、プラセボ及び OBR、本剤 100mg 及び OBR、又は本剤 200mg 及び OBR 投与後の QTcF のベースライン及び時間を一致させた変化量 (以下、「ΔQTcF」)、並びに本剤 100mg 及び OBR 又は本剤 200mg 及び OBR 投与後の QTcF のベースラインからのプラセボ補正変化量 (以下、「ΔΔQTcF」) は表 26 のとおりであった。

⁷³⁾ 国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) において QT 評価を実施した理由について、申請者は以下のとおり説明している。本剤の長期投与によって QT 間隔の延長が認められており、その要因として、安全性薬理試験成績 (「3. 非臨床に関する資料、(i) 薬理試験成績の概要、<提出された資料の概略> (3) 安全性薬理試験」) の項参照) より、DM-6705 の血漿中濃度によるものである可能性が示唆されている。しかしながら、DM-6705 が定常状態に達するまでには 6 週間を要するため (「(3) 結核患者における検討、2) 多剤耐性肺結核患者を対象とした第 II 相試験」の項参照)、健康成人を対象とした Thorough QT/QTc 試験の実施は困難であると考えられたことから、多剤耐性肺結核患者を対象とした当該試験において、QT 評価 (陽性対照の設定を除く、ICH E14 ガイドラインに基づく Thorough QT/QTc 試験の主な評価項目) が計画・実施された。

表 26 本剤及び OBR 又はプラセボ及び OBR 投与時の $\Delta QTcF$ 及び $\Delta\Delta QTcF$ (心電図解析対象集団)

| 投与日 | 投与後時間 | 本剤 100mg BID/OBR 投与後 の $\Delta QTcF$ ^{a)} | 本剤 200mg BID/OBR 投与後 の $\Delta QTcF$ ^{a)} | プラセボ/OBR 投 与後の $\Delta QTcF$ ^{a)} | 本剤 100mg BID/OBR 投与後の $\Delta\Delta QTcF$ ^{b)} | 本剤 200mg BID/OBR 投与後の $\Delta\Delta QTcF$ ^{b)} |
|-------|-------|--|--|---|--|--|
| | | 161 例 | 160 例 | 160 例 | | |
| 1 日目 | 2 時間 | -3.6 (10.8) | -2.3 (9.9) | -3.6 (9.6) | 0.0 [-1.90, 1.87] | 1.2 [-0.56, 3.05] |
| | 3 時間 | -0.1 (11.7) | -1.2 (10.5) | -3.2 (10.4) | 3.1 [1.05, 5.14] | 1.9 [0.01, 3.86] |
| | 4 時間 | 1.6 (11.9) | 0.1 (11.2) | -1.1 (11.3) | 2.6 [0.49, 4.76] | 1.2 [-0.89, 3.27] |
| | 10 時間 | 1.3 (12.6) | 2.1 (11.8) | -0.9 (12.9) | 2.1 [-0.22, 4.49] | 2.9 [0.63, 5.20] |
| | 12 時間 | 0.5 (11.9) | -1.2 (11.4) | -2.2 (13.2) | 2.7 [0.40, 5.03] | 1.0 [-1.29, 3.28] |
| | 24 時間 | 0.3 (14.0) | 1.1 (14.3) | -0.8 (18.2) | 1.1 [-1.85, 4.15] | 2.0 [-1.07, 4.99] |
| 14 日目 | 2 時間 | 4.9 (12.8) | 6.2 (14.1) | -2.3 (14.6) | 7.2 [4.57, 9.75] | 8.5 [5.81, 11.19] |
| | 3 時間 | 6.7 (13.2) | 6.8 (13.1) | -1.2 (14.6) | 7.9 [5.22, 10.48] | 8.0 [5.38, 10.59] |
| | 4 時間 | 9.5 (13.6) | 10.0 (14.2) | 2.6 (14.5) | 6.9 [4.24, 9.54] | 7.3 [4.63, 10.01] |
| | 10 時間 | 10.1 (17.0) | 11.2 (16.6) | 2.6 (15.5) | 7.6 [4.51, 10.63] | 8.6 [5.58, 11.60] |
| | 12 時間 | 7.3 (15.4) | 8.5 (14.0) | 0.9 (13.2) | 6.4 [3.74, 9.14] | 7.7 [5.12, 10.23] |
| | 24 時間 | 7.5 (15.7) | 12.4 (15.3) | 1.6 (15.3) | 5.8 [2.92, 8.74] | 10.7 [7.86, 13.60] |
| 28 日目 | 2 時間 | 6.7 (16.1) | 10.5 (17.0) | 0.5 (14.9) | 6.2 [3.21, 9.12] | 10.0 [6.97, 13.04] |
| | 3 時間 | 6.1 (17.7) | 11.4 (15.1) | 0.1 (15.1) | 6.0 [2.87, 9.12] | 11.3 [8.40, 14.13] |
| | 4 時間 | 11.7 (14.9) | 14.5 (15.1) | 3.3 (14.5) | 8.4 [5.56, 11.16] | 11.2 [8.36, 13.98] |
| | 10 時間 | 12.6 (15.4) | 16.5 (16.5) | 3.6 (13.2) | 9.0 [6.26, 11.73] | 12.9 [10.04, 15.72] |
| | 12 時間 | 10.6 (15.3) | 13.3 (16.7) | 1.9 (14.3) | 8.7 [5.85, 11.48] | 11.4 [8.41, 14.32] |
| | 24 時間 | 11.5 (16.6) | 17.8 (17.0) | 3.9 (14.0) | 7.6 [4.68, 10.51] | 13.9 [10.99, 16.89] |
| 56 日目 | 2 時間 | 11.8 (16.3) | 14.6 (18.8) | -0.5 (14.3) | 12.3 [9.34, 15.25] | 15.1 [11.87, 18.29] |
| | 3 時間 | 12.8 (16.6) | 14.7 (16.0) | -0.4 (14.5) | 13.1 [10.14, 16.14] | 15.1 [12.13, 18.00] |
| | 4 時間 | 16.8 (16.3) | 19.4 (17.3) | 5.0 (15.8) | 11.9 [8.76, 14.96] | 14.4 [11.20, 17.57] |
| | 10 時間 | 16.5 (17.4) | 20.8 (17.3) | 5.2 (15.5) | 11.3 [8.09, 14.45] | 15.6 [12.45, 18.76] |
| | 12 時間 | 15.6 (17.4) | 16.7 (17.0) | 2.6 (15.6) | 13.0 [9.80, 16.19] | 14.1 [10.99, 17.28] |
| | 24 時間 | 15.5 (18.9) | 18.3 (18.5) | 3.4 (15.0) | 12.0 [8.75, 15.32] | 14.9 [11.64, 18.10] |

単位 : msec

a) 平均値 (標準偏差)

b) 平均値 [90%信頼区間]

本試験結果に基づき、線形モデル及び最大薬理効果 (E_{max}) モデルを用いた解析が実施された。

線形モデルを用い、本剤 100mg 及び OBR、又は本剤 200mg 及び OBR を 56 日間投与した際の、本薬、DM-6704、DM-6705 及び DM-6720 の平均 C_{max} 到達時点における、 $\Delta\Delta QTcF$ の平均値及び 95%信頼区間の上限値を算出したところ、投与 56 日目の血漿中本薬及び DM-6705 の C_{max} が得られる時点で $\Delta\Delta QTcF$ の予測値は最も高値を示し、本剤 + OBR 投与による QT 延長は投与終了後に回復した。また、国際共同第 II 相試験 (242-■■-204 試験) における DM-6705 の暴露量に基づき、 $\Delta QTcF$ の線形モデル及び E_{max} モデルを用いて予測された本剤 100mg 及び OBR、又は本剤 200mg 及び OBR 投与 56 日目における DM-6705 の C_{max} (151ng/mL) 時点における $\Delta\Delta QTcF$ (95%信頼区間の上限値) は、それぞれ 14.24msec (15.39msec) 及び 13.72msec (14.90msec) であった。

242-■■-208 試験において、242-■■-204 試験後 26 週間継続投与した際の $\Delta QTcF$ は表 27 のとおりであった。なお、242-■■-204 試験の投与前日の投与前 24 時間ベースライン評価を基準として変化量が推定された。血漿中 DM-6705 濃度と同様、10 週目以降変化は認められなかった。

表 27 本剤+OBR 投与時の Δ QTcF

| 週目 | 本剤 100mg BID/OBR | | 本剤 200mg BID/OBR | |
|----|------------------|----------------------|------------------|----------------------|
| | 例数 | Δ QTcF (msec) | 例数 | Δ QTcF (msec) |
| 2 | 115 | 10.4 (194.2) | 68 | 11.2 (192.2) |
| 6 | 110 | 13.5 (140.8) | 65 | 9.60 (195.2) |
| 10 | 74 | 16.5 (133.8) | 39 | 10.4 (249.0) |
| 14 | 104 | 13.7 (141.7) | 60 | 10.0 (217.5) |
| 18 | 86 | 13.0 (167.9) | 43 | 12.3 (188.5) |
| 22 | 94 | 14.4 (147.0) | 49 | 9.73 (223.7) |
| 26 | 98 | 14.6 (140.7) | 55 | 13.7 (154.3) |

平均値 (CV%)

(7) 健康成人及び結核患者における本薬の PPK 解析 (5.3.3.5-01 及び 5.3.3.5-02)

第 I 相試験 9 試験⁷⁴⁾ 及び合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象とした第 II 相試験 (242-■■-101 試験) における血漿中本薬濃度 [357 例 (健康成人 314 例、合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の肺結核患者 43 例)、6715 点] を用いて第 I 相 PPK 解析が実施され⁷⁵⁾、用量及び投与方法 (食事の影響を含む)、人口統計学的特性 (人種、体重及び性別)、薬物相互作用 (抗結核薬及び抗 HIV 薬) 並びに病態が本剤経口投与時の薬物動態に及ぼす影響について評価された。その結果、本薬の薬物動態に影響を及ぼす要因として、用量、食事、投与方法及び体重が挙げられた。用量の増加に伴って相対的生物学的利用率 (F_1) が低下することが示された。一方、 F_1 は食事の影響によって上昇し、標準食摂取後と比較して絶食条件下では 36%、高脂肪食摂取後では 165% と推定された。投与方法については、CL/F は単回投与と比較して QD 反復投与では 15%、BID/TID 反復投与では 35% 減少すると推定された。また、体重の増加に伴って見かけのクリアランスのパラメータ [CL/F、及びコンパートメント間クリアランス (Q/F)] は増加し、見かけの分布容積 [中央コンパートメント (V_2/F) 及び末梢コンパートメント (V_3/F)] は体重比を上回った。なお、年齢 (18~58 歳)、性別、及び人種については、本薬の薬物動態への影響はないと説明されている。

多剤耐性肺結核患者を対象とした第 II 相試験 3 試験 (242-■■-204 試験、242-■■-208 試験及び 242-■■-210 試験) における血漿中濃度 (405 例、12503 点) を用いて第 II 相 PPK 解析が実施され⁷⁶⁾、用量、人口統計学的特性、腎機能障害、肝機能障害⁷⁷⁾、臨床検査値及び併用薬 (OBR を含む) が本剤経口投与時の薬物動態に及ぼす影響について評価された。典型的な多剤耐性肺結核患者 (55kg の男性、血清アルブミン値 >3.4 mg/dL) における本薬の薬物動態パラメータ [95% 信頼区間] は、CL/F = 39.3 [37.5, 41.1] L/h、Q/F = 106 [92.3, 120] L/h、 V_2/F = 624 [573, 675] L、 V_3/F = 930 [843, 1020] L と推定された。本薬の暴露量は用量比を下回り、本剤 200mg 及びさらに高用量 (250 及び 300mg) を投与した際の F_1 は、本剤 100mg 投与時と比較してそれぞれ 28.6% 及び 42.3% 低値を示すと推定された。 F_1 は朝投与より夕投与で 45% 及び入院時より外来で 19% それぞれ高値を示し、その要因として食事内容及び量の差が関与していると説明されている。また、北東アジア及び東南アジア地域の患者 (又は試験施設) における F_1 は、アジア地域以外の患者 (又は試験施設) と比較してそれぞれ 50% 及び 39% 高値を示すと推定されたものの、多剤耐性結核患者を対象とした第 II 相試験において、本剤の安全性及び有効性に地域間差は認められなかったことから、臨床上問題となるものではないと考えられた。なお、年齢

⁷⁴⁾ 242-■■-101 試験、242-■■-001 試験、242-■■-001 試験、242-■■-801-01 試験、242-■■-802-01 試験、242-■■-211 試験、242-■■-202 試験、242-■■-209 試験、及び 242-■■-212 試験。マスバランス試験 (242-■■-102 試験) における血漿中本薬濃度は第 I 相 PPK 解析に組み入れられなかった。

⁷⁵⁾ 血漿中本薬濃度はラグタイム付き一次吸収 2 コンパートメントモデルを用いて解析された (NONMEM ver. 7.1.2)。

⁷⁶⁾ 血漿中本薬濃度はラグタイム付き一次吸収 2 コンパートメントモデルを用いて解析され、用量増加に伴う F_1 の減少の影響が組み込まれた (NONMEM ver. 7.2)。

⁷⁷⁾ 肝機能障害患者は多剤耐性肺結核患者を対象とした第 II 相試験 3 試験に登録されなかった。

(18～63 歳)、性別、体重、ベースラインの超多剤耐性結核耐性状況、OBR を含む併用薬⁷⁸⁾ 及び軽度の腎機能障害⁷⁹⁾ については、本薬の薬物動態に影響を及ぼさないと説明されている。

<審査の概略>

(1) 本剤の薬物動態に対する食事の影響について

機構は、本剤の申請用法・用量として、食後投与と規定されており、本剤の薬物動態に対する食事の影響について、空腹時投与と比較して食後投与により C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ の増加が認められた要因、並びに標準食摂取後投与では本剤 200mg 投与時と比較して本剤 400mg 投与時で C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差異が認められなかった理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬は溶解度が低いいため、用量増加に伴い暴露量の増加率が用量比より低くなる。しかしながら、本薬は脂溶性が高いことから、食事の脂肪量や食事による胆汁酸分泌によって、絶食下と比較して食後では溶解度が上がり、本薬の吸収率が上昇すると考えられ、英国人健康成人を対象とした食事の影響試験 (242-■-101 試験) 及び日本人健康成人を対象とした食事の影響試験 (242-■-001 試験) において、標準食摂取後と比較して高脂肪食摂取後に本剤を投与することで、高い C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ を示すことが明らかとなっている。一方で、食後であっても投与量増加に伴い溶解性が飽和するため、本剤 200mg 投与時と本剤 400mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差異は認められなかったと考える。

機構は、食後投与により本剤の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ が増加した要因として、本薬は脂溶性が高いため、食事の脂肪摂取や食事による胆汁酸分泌の影響を受けたこと、また本薬の溶解度が低いことによって用量増加に伴う吸収率の低下が考えられることから、食後投与では絶食下投与よりも非線形の傾向がさらに大きくなり、標準食摂取後の本剤 200mg と 400mg 投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ に大きな差異が認められなかったとする申請者の説明を了承した。

機構は、本剤の脂溶性が高く、絶食下投与では溶出性が飽和し、食後投与により BA の増加が認められていることを踏まえると、本剤の用法を食後と規定することに特段の問題はないと考える。

(2) 他剤との薬物相互作用について

1) 抗結核薬との相互作用について

機構は、本剤の投与方法について、既存の抗結核薬 3 剤以上と併用投与することとされていることから、実臨床において本剤と併用投与される抗結核薬の併用投与による薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多剤耐性結核に使用される抗結核薬 (抗菌薬) の組合せについて、国内文献調査を行った結果、本邦の実臨床で本剤と併用投与される可能性がある抗結核薬 (抗菌薬) は、LVFX、PZA、CS、TH、PAS、KM、SM、リネゾリド、クラリスロマイシン (以下、「CAM」)、EB、リファブチン (以下、「RBT」)、エンビオマイシン、シタフロキサシン、ガレノキサシン及び MFX であった。

これらの併用薬が本薬の薬物動態に及ぼす影響について、以下のように考える。

⁷⁸⁾ OBR としては、AMK、PAS、アモキシシリン/クラブラン酸、カプレオマイシン、CS、EB、TH、ガチフロキサシン、INH、KM、LVFX 及びオフロキサシン、プロチオナミド、並びに PZA。その他の併用薬としては、ピリドキシ、CYP 阻害薬、CYP 誘導薬、及び胃酸に関連した疾患に対する胃腸薬

⁷⁹⁾ 50mL/min < 推定クレアチニンクリアランス (CrCLN) < 80mL/min

上記の併用薬のうち、CAMはCYP3A4に対する強い阻害作用、RBTはCYP3A及び1Aアイソザイム誘導作用をそれぞれ有している。

本剤と3種の抗HIV薬との薬物相互作用試験(242-209試験、「<提出された資料の概略>(4)薬物相互作用の検討、2)抗HIV薬との薬物相互作用試験」の項参照)において、CAMと同様に強いCYP3A4阻害剤であるRTVを含むLPV/RTVと併用投与した際、血漿中本薬の C_{max} 及び AUC_{0-24h} に大きな変化は認められなかったが、血漿中DM-6705の C_{max} 及び AUC_{0-24h} はそれぞれ28.1%及び27.5%増加しており、CAMが併用された場合にはLPV/RTVの併用時と同様に本薬代謝物の増加が認められると考える。しかしながら、LPV/RTV併用時の血漿中DM-6705暴露量の増加率は、本剤の申請用法・用量である100mg BIDから200mg BIDへの増量時の増加率(C_{max} :54.3%、 AUC_{0-24h} :57.0%)よりも小さく、本剤200mg BID投与時に臨床大きな問題となる有害事象は認められていない。CAMのCYP3A4に対する IC_{50} は99 μ mol/Lであり、RTV(IC_{50} :0.0042 μ mol/L)と比較してCYP3A4の阻害の強さは小さいことから⁸⁰⁾、本剤とCAMの併用に際し、注意喚起を要する程度の薬物相互作用が生じる可能性は低いと考える。

また、RBTについては、CYP3A4の基質であるアンチピリンとRFP又はRBTを併用投与した場合、アンチピリンのCLはRFPとの併用により90%低下するものの、RBTとの併用時には29%の低下であったことから⁸¹⁾、RBTはRFPと同様にCYP3A4誘導作用を有するものの、その作用はRFPと比較して弱く、本薬の暴露量に及ぼす影響はRFPとの併用よりも小さいと考える。

本薬及び代謝物が併用薬の薬物動態に及ぼす影響については以下のように考える。本薬は、臨床用法・用量を投与時のヒトにおける暴露量を大きく上回る100 μ mol/Lの濃度でCYPアイソザイムをほとんど阻害しない。一方、代謝物は非臨床試験結果よりCYPアイソザイムを阻害することが示されているものの、それぞれの IC_{50} ($\geq 10.9\sim 25\mu$ mol/L)は実臨床における本剤及びOBRを投与中の患者で予測される代謝物の最高血漿中濃度を大きく上回るものと考えられる。また、本剤と併用投与される可能性がある上述の抗結核薬(抗菌薬)の添付文書を調査した結果、ほとんどの薬剤がCYPアイソザイムによる代謝を受けないか、受けてもその寄与が小さいと考えられる。

以上から、本剤及び併用される可能性のある抗結核薬(抗菌薬)を併用投与することにより、本薬及び代謝物並びに併用薬の薬物動態に大きな影響を及ぼすことはないと考えられる。

2) 抗結核薬及び抗HIV薬以外に本剤と併用投与される可能性がある薬剤との相互作用について

機構は、本剤と抗結核薬又は抗HIV薬との薬物相互作用試験が実施されているが、検討されている薬剤以外に本剤と併用投与される可能性がある薬剤との薬物相互作用について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦のレセプトデータベース(JMDCクレームデータベース)を用いて2012年12月における結核患者(推定患者数:17106例)の併用薬を調査した結果、抗結核薬、抗HIV薬及び補液類等を除く併用薬のうち、10%以上の患者で使用された薬剤は21剤⁸²⁾あった。このうち、コハク酸ソリフェナシ

⁸⁰⁾ Obach RS et al, *JPET*, 316: 336-348, 2006

⁸¹⁾ ミコブティンカプセル 150mg (リファブチン) 公開資料 CTD 2.5.3.3.2

⁸²⁾ レバミピド、ウルソデオキシコール酸、チアミン塩化物塩酸塩・ピリドキシン塩酸塩・シアノコバラミン、ピリドキサルリン酸エステル、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、アロプリノール、シタグリブチンリン酸塩、ケトプロフェン、グリメピリド、アトルバスタチンカルシウム、コハク酸ソリフェナシン、ポピドンヨード、バルサルタン・アムロジピンベシル酸塩、塩酸メトクロプラミド、アルプロスタジール、トラフェルミン、プレドニゾン、ロキソプロフェンナトリウム、葉酸、及びメトトレキサート

ンは QT 延長作用を、アトルバスタチンカルシウム及びアムロジピンベシル酸塩は CYP3A4 阻害作用を、また、塩酸メトクロプラミドは CYP2D6 阻害作用を有することが知られている。

強い CYP3A4 阻害剤である LPV/RTV と本剤との薬物相互作用試験成績を踏まえると、LPV/RTV より阻害作用の弱いアトルバスタチンカルシウム又はアムロジピンベシル酸塩と本剤を併用した際に本薬及び代謝物の暴露量が著しく上昇する可能性は低いと考える。また、塩酸メトクロプラミドについては、当該薬剤が阻害する CYP2D6 の寄与が本薬の代謝経路においては少ないこと（「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 代謝、1) 推定代謝経路」の項参照）から、併用により本薬及び代謝物の薬物動態に影響を及ぼすことはないと考えられる。

一方、コハク酸ソリフェナシンでは QT 延長作用が認められており、本剤投与によっても QT 延長が認められることから、添付文書において、コハク酸ソリフェナシンを「併用注意」として記載することとする。

機構は、上記の 1) 及び 2) について、以下のように考える。

本剤や本剤と併用される可能性がある抗結核薬（抗菌薬）についての非臨床試験及び臨床試験成績を踏まえると、併用される可能性がある抗結核薬及び抗 HIV 薬以外で本剤と併用投与される可能性が大きい薬剤のうち、現時点で、QT 延長作用を有する薬剤以外の薬剤との併用に際して薬物相互作用の観点から注意喚起を行う必要は低いとの申請者の説明を了承した。しかしながら、本剤は他の抗結核薬との併用投与が基本であり、多剤耐性結核の治療では長期にわたる投与が必要となるため、臨床現場では多岐にわたる薬剤との併用が考えられることから、本剤の製造販売後には引き続き他剤と併用投与したときの安全性及び薬物動態に関する情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

(3) 肝機能障害患者における本剤の薬物動態について

機構は、肝機能障害被験者を対象とした本剤の薬物動態試験は実施されていないことから、肝機能が低下している肝機能障害患者に対し本剤を投与したときの本薬及び代謝物の薬物動態に及ぼす影響、及び肝機能障害患者における用量調節の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害患者における本剤の薬物動態については検討されていないが、肝機能の低下により肝薬物代謝酵素の活性が低下することが考えられる。本薬は主にアルブミンで代謝されるが、一部は肝臓において主に CYP3A4 により代謝される。CYP3A4 の代謝クリアランスは、健康成人と比較して慢性肝炎患者で 36%、肝硬変患者で 50%、それぞれ低下するとされている⁸³⁾。また、本薬と CYP3A4 阻害剤である LPV/RTV との薬物相互作用試験において、CYP3A4 阻害剤との併用により、本薬及び代謝物 DM-6705 の AUC はそれぞれ 22% 及び 28% 増加した (242-209 試験、「＜提出された資料の概略＞

(4) 薬物相互作用の検討、2) 抗 HIV 薬との薬物相互作用試験」の項参照) ことから、肝機能障害患者に対し本剤を投与した際には、上記試験成績と同様、本薬及び DM-6705 の暴露量は上昇する可能性があると考えられる。さらに、DM-6705 については、一部は CYP3A4 で代謝されるものの、CYP3A4 以外の代謝経路 (CYP1A1、CYP2D6 及び CYP2E1) によっても代謝される（「3. 非臨床に関する資料、(ii) 薬物動態試験成績の概要、＜提出された資料の概略＞ (3) 代謝、1) 推定代謝経路」の項参照)

⁸³⁾ 大西明弘, 慈恵医大誌, 126: 71-78, 2011

ことから、肝機能障害患者に対して本剤を投与した際の DM-6705 の薬物動態は、CYP3A4 阻害時に認められた暴露量の増加に加え、他の CYP の低下によりさらに暴露量が増加する可能性が否定できないと考える。

したがって、肝機能障害患者では、本薬の暴露量の増加は大きくないと考えるものの、QT 延長のリスクを有する DM-6705 については CYP3A4 以外の代謝経路による影響が不明であり、安全性に影響を及ぼす可能性が否定できないものと考ええる。

以上を踏まえ、添付文書の慎重投与の項において、肝機能障害のある患者では血漿中本薬及び代謝物 (DM-6705) の濃度が上昇する可能性がある旨を注意喚起する。なお、肝機能障害患者に対する用量調整については、肝機能低下時の暴露量の増加の程度が不明であり、用量の低下により、効果が得られなくなるとともに耐性菌の出現のおそれがあることから不要と考える。

機構は、以下のように考える。

肝機能障害患者における本剤の薬物動態は検討されておらず、肝機能障害が本剤投与時の本薬及び DM-6705 の薬物動態に与える影響は不明であり、これらの暴露量が増加する可能性が否定できないこと、及び DM-6705 により QT 延長が誘発されることが示唆されていることを踏まえると、肝機能障害患者は慎重投与とするとともに、本薬及び代謝物の濃度が上昇する可能性がある旨を情報提供する必要があると考える。さらに、製造販売後に肝機能障害患者に対して本剤が投与された症例があれば、それらの患者における安全性の情報を収集し、新たな知見が得られた場合には、臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。なお、現時点で肝機能障害患者における薬物動態が不明であり、耐性菌出現の観点から用量調節を考慮する必要はないとする申請者の考えは受け入れ可能と考える。

(ii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本申請に際して、有効性及び安全性の評価資料として、多剤耐性肺結核患者を対象とした、日本人患者を含む国際共同第 II 相試験 2 試験及び海外第 II 相試験 1 試験の 3 試験、参考資料として治療の最終転帰を確認することを目的とした観察試験 1 試験の成績が提出された。また、安全性の評価資料として日本人健康成人を対象とした臨床薬理試験 2 試験、外国人を対象とした生物薬剤学試験 3 試験、臨床薬理試験 5 試験、臨床薬力学試験 1 試験の成績が提出された。安全性の参考資料として生物薬剤学試験 1 試験、臨床薬理試験 2 試験が提出された。

本申請の臨床試験データパッケージは表 28 のとおりである。

表 28 臨床試験データパッケージ

| 国内/ 海外 | 試験番号 | 対象 | 用法・用量 | 投与例数 ^{a)} | 試験の目的 |
|-----------|---------------|---------------|--|--|------------------|
| 評価資料 | | | | | |
| 国内 | 242-■■-001 | 健康成人 男性 | 本剤 50、100、200、400mg 又はプラセボ単回 | 本剤群 42 例 プラセボ群 14 例 | 薬物動態、安全性 |
| 国内 | 242-■■-001 | 健康成人 男性 | 本剤 100、200、400mg 又はプラセボ 単回及び QD10 日間反復 | 本剤群 18 例 プラセボ群 6 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-101 | 健康成人 男性 | 本剤 100、200、400mg 及びプラセボ単回 及び本剤 100、200、400mg 及びプラセボ QD 10 日間 | 本剤群 78 例 プラセボ群 26 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-801-01 | 健康成人 男性 | 本剤 100、200、400mg 単回 | 本剤群 36 例 プラセボ群 12 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-802-01 | 健康成人 | 本剤 100、200mg BID10 日間 | 本剤群 24 例 プラセボ群 8 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-211 | 健康成人 | 本剤 300mg QD、150mg BID、100mg TID 10 日間 | 本剤各群 12 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-202 | 健康成人 | 本剤 200mg 及びプラセボ (本剤群)、本剤 200mg/EB1100mg/Rifater 錠 ⁸⁴⁾ (本剤/EB/Rifater 群) 又はプラセボ/EB1100mg/Rifater 錠 (EB/Rifater 群) QD 19 日間 (本剤のみ投与 1 日目～15 日目まで) | 本剤群 14 例 本剤/EB/Rifater 群 22 例 EB/Rifater 群 19 例 | 薬物相互作用、 安全性 |
| 海外 | 242-■■-209 | 健康成人 | 本剤 100mg BID (本剤群)、EFV 600mg QD (EFV 群)、本剤 100mg BID 及び EFV 600mg QD (本剤/EFV 群)、テノホビル ジソプロキ シルフマル酸塩 (TDF) 300mg QD (TDF 群)、 本剤 100mg BID 及び DF 300mg QD (本剤/TDF 群)、LPV/RTV 400/100mg BID 群 (LPV/RTV 群)、本剤 100mg BID 及び LPV/RTV 400/100mg BID (本剤/LPV/RTV 群) 14 日間 | 本剤群 15 例 EFV 群 5 例 本剤/EFV 群 4 例 TDF 群 17 例 本剤/TDF 群 18 例 LPV/RTV 群 14 例、本 剤/LPV/RTV 群 16 例 | 薬物相互作用、 安全性 |
| 海外 | 242-■■-212 | 健康成人 | 本剤 100mg BID 7 日間投与後、本剤 100mg BID 及び EFV 600mg QD 10 日間 (本剤/EFV 群) 又は EFV 600mg QD10 日間 (EFV 群) | 本剤/EFV 群 15 例 EFV 群 15 例 | 薬物相互作用、 安全性 |
| 海外 | 242-■■-102 | 健康成人 男性 | ¹⁴ C 標識体の本薬 (カプセル剤) 100mg 単回 | 6 例 | 薬物動態、安全性 |
| 海外 | 242-■■-101 | 肺結核患者 | 本剤 100、200、300、400mg QD 14 日間又は Rifafour 錠 ⁸⁵⁾ QD 10 日間 | 本剤各用量群 12 例 Rifafour 錠群 6 例 | 安全性、有効性、 薬物動態 |
| 海外 | 242-■■-210 | 多剤耐性 肺結核患者 | 本剤 250～400mg BID 及び OBR | 10 例 | 有効性、安全性、薬 物動態 |
| 国際 共同 | 242-■■-204 | 多剤耐性 肺結核患者 | 本剤 100、200mg 又はプラセボ BID 及び OBR | 本剤 100mg 161 例 本剤 200mg 160 例 プラセボ 160 例 | 有効性、安全性、薬 物動態 |
| 国際 共同 | 242-■■-208 | 多剤耐性 肺結核患者 | 本剤 100 又は 200mg BID 及び OBR | 本剤 100mg 群 137 例 本剤 200mg 群 76 例 | 有効性、安全性 |
| 参考資料 | | | | | |
| 海外 | 242-■■-101 | 健康成人 | 本剤 5、15、50、100、200、300mg 単回 (絶 食)、200mg 単回 (高脂肪食) | 本剤群 42 例 プラセボ群 14 例 | 薬物動態、 安全性 |
| 海外 | 242-■■-101 | 健康成人 | 本薬 (旧製法錠*) 100、400mg 単回及び 10 日間反復 | 本薬群 36 例 プラセボ群 16 例 | 薬物動態、 安全性 |
| 海外 | 242-■■-102 | 肺結核患者 | 本薬 400mg (旧製法錠*) QD 及び INH300mg QD | 24 例 | 薬物相互作用、 安全性 |
| 国内外 | 242-■■-116 | 多剤耐性 肺結核患者 | なし ^{b)} | 425 例 | 最終の治療転帰 |

a) 安全性解析対象集団

b) 242-■■-204 及び 242-■■-210 試験に参加した患者の最終の治療転帰を評価することを目的とした試験。

(1) 臨床薬物動態試験

1) 日本人健康成人を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.3.1-01:242-■■-001 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

⁸⁴⁾ 1 錠あたり RFP120mg、INH50mg 及び PZA300mg を含む配合錠。1 日 6 錠が投与された。

⁸⁵⁾ 1 錠あたり RFP150mg、INH75mg、PZA400mg 及び EB275mg を含む配合錠。体重に応じて次の量が投与された。体重 30～37kg 1 日 2 錠、体重 38～54kg 1 日 3 錠、体重 55～70kg 1 日 4 錠、体重 71kg 以上 1 日 5 錠。

日本人健康成人男性〔目標例数 56 例（各ステップ：本薬 6 例及びプラセボ 2 例、計 7 ステップ）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態については、「（i）生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本薬 50、100、200 及び 400mg 又はプラセボを絶食下及び食後（標準食⁶⁴⁾又は高脂肪食⁶⁵⁾）に単回経口投与することと設定された⁸⁶⁾。

治験薬が投与された 56 例（本剤群 42 例及びプラセボ群 14 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は本剤群 21.4%（9/42 例）及びプラセボ群 35.7%（5/14 例）に認められた。本剤群で認められた有害事象は ALT 増加及び血中コルチゾール増加各 2 例、AST 増加、血中トリグリセリド増加、下痢、硬便、尿中白血球陽性、尿中タンパク陽性、頭痛、精神的機能障害が各 1 例であり、プラセボ群では下痢 2 例、頭痛、傾眠、血中ビリルビン増加、血中コルチコトロピン増加及び白血球数増加各 1 例であった。認められた有害事象のうち、本剤群の血中トリグリセリド増加 1 例を除き、治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 日本人健康成人を対象とした第 I 相反復投与試験（5.3.3.1-03:242-■■■-001 試験<20■■■年■月~20■■■年■月>）

日本人健康成人男性〔目標例数 24 例（各ステップ：本薬 6 例及びプラセボ 2 例、計 3 ステップ）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された（薬物動態については、「（i）生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、ステップ 1 では本剤 100mg 又はプラセボ、ステップ 2 では本剤 200mg 又はプラセボ、ステップ 3 では本剤 400mg 又はプラセボが食後（標準食⁶⁴⁾）に単回経口投与され、投与 7 日後に、QD にて 10 日反復経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 24 例（本剤群 18 例及びプラセボ群 6 例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤群 66.7%（12/18 例）及びプラセボ群 50.0%（3/6 例）に認められた。認められた有害事象は、本剤群で INR 増加 4 例、ALT 増加、血中コルチコトロピン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加及び頭痛各 2 例、硬便、APTT 短縮、血中ビリルビン増加、血中コレステロール増加、血中コルチゾール増加、背部痛、発疹及び尿中ブドウ糖陽性各 1 例であり、プラセボ群で下痢 2 例、胃不快感、腹痛、硬便、悪心、口内炎、無力症、鼻咽頭炎、APTT 短縮、ALT 増加及び PT 延長各 1 例であった。治験薬との因果関係が否定されなかった有害事象（以下、「副作用」⁸⁷⁾）は本剤群 44.4%〔8/18 例（INR 増加 4 例、頭痛 2 例、APTT 短縮及び血中ビリルビン増加各 1 例）〕及びプラセボ群 50.0%〔3/6 例（下痢 2 例、腹痛、硬便、口内炎及び無力症各 1 例）〕（重複を含む）であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

⁸⁶⁾ ステップ 1 は本剤 50mg 又はプラセボを絶食下、ステップ 2 は本剤 100mg 又はプラセボを絶食下、ステップ 3 は本剤 200mg 又はプラセボを絶食下、ステップ 4 は本剤 200mg 又はプラセボを食後（標準食）、ステップ 5 は本剤 400mg 又はプラセボを絶食下、ステップ 6 は本剤 400mg 又はプラセボを食後（標準食）及びステップ 7 は本剤 400mg 又はプラセボを食後（高脂肪食）に投与された。

⁸⁷⁾ 治験薬との関連性が「関連なし」、「関連あるかもしれない」、「関連あり」に分類され、「関連あるかもしれない」、「関連あり」と判定された事象が副作用とされた。

3) 外国人健康成人を対象とした単回及び反復投与試験 (5.3.1.1-02:242-■■-101 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人健康成人 [目標例数：単回投与期 56 例 (本剤群各 6 例及びプラセボ群各 2 例)、反復投与期 48 例 (本剤群各 6 例及びプラセボ群各 2 例)] を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び性差の影響を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が英国 1 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、単回投与期では本剤 100、200 及び 400mg 又はプラセボを絶食又は食後 (標準食⁶⁷⁾ 又は高脂肪食⁶⁸⁾) に単回経口投与することと設定され、反復投与期では本剤 100、200 及び 400mg 又はプラセボを QD にて食後 (標準食⁶⁷⁾) に 10 日間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 104 例 (単回投与期 56 例及び反復投与期 48 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、単回投与期で本剤 100mg 群 33.3% (2/6 例)、本剤 200mg 群 50.0% (9/18 例)、本剤 400mg 群 55.6% (10/18 例) 及びプラセボ群 64.3% (9/14 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤 100mg 群で咽喉頭疼痛 2 例、本剤 200mg 群で腹痛 2 例、本剤 400mg 群で頭痛 4 例、処置後局所反応 3 例及び咽喉頭疼痛 2 例並びにプラセボ群で咽喉頭疼痛 4 例、処置後局所反応 3 例及び鼻咽頭炎 2 例であった。また反復投与期では、本剤 100mg 群 75.0% (9/12 例)、本剤 200mg 群 75.0% (9/12 例)、本剤 400mg 群 58.3% (7/12 例) 及びプラセボ群 75.0% (9/12 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤 100mg 群で頭痛 6 例、咽喉頭疼痛 4 例、浮動性めまい及び発疹各 3 例、結膜炎、下腹部痛、頸部痛及び脱毛症が各 2 例、本剤 200mg 群で鼻咽頭炎及び頭痛各 4 例、便秘、処置後局所反応、背部痛及び脱毛症各 2 例、本剤 400mg 群で頭痛 5 例、鼻咽頭炎、関節痛、浮動性めまい及び咽喉頭疼痛各 2 例、プラセボ群で鼻出血 4 例、頭痛及び咽喉頭疼痛 3 例、月経困難症 2 例であった。

副作用⁸⁸⁾ は、単回投与期で本剤 100mg 群 0% (0/6 例)、本剤 200mg 群 16.7% (3/18 例、上腹部痛、悪心及び ALT 増加各 1 例)、本剤 400mg 群 11.1% (2/18 例、頭痛及び紅潮各 1 例) 及びプラセボ群 7.1% (1/14 例、白血球尿 1 例) に認められた。反復投与期では、本剤 100mg 群 58.3% (7/12 例)、本剤 200mg 群 50.0% (6/12 例)、本剤 400mg 群 33.3% (4/12 例) 及びプラセボ群 25.0% (3/12 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象は、本剤 100mg 群で頭痛 3 例、発疹及び脱毛症各 2 例、本剤 200mg 群で頭痛及び脱毛症各 2 例、本剤 400mg 群で頭痛 3 例並びにプラセボ群で頭痛 2 例であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

4) 外国人健康成人男性を対象とした第 I 相単回投与試験 (5.3.1.1-03:242-■■-801-01 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>)

外国人健康成人男性 [目標例数：48 例 (本剤群各 9 例及びプラセボ群各 3 例)] を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が中国 1 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

⁸⁸⁾ 治験薬との関連性が「関連あり」、「関連なし」に分類され、「関連あり」と判定された事象が副作用とされた。

用法・用量は、本剤 100、200 及び 400mg 又はプラセボを絶食下で、本剤 400mg 又はプラセボを食後（高脂肪食⁶⁹⁾）に経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 48 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 100mg 群 66.7% (6/9 例)、本剤 200mg 群 33.3% (3/9 例)、本剤 400mg 群（絶食）33.3% (3/9 例)、本剤 400mg（食後）群 11.1% (1/9 例) 及びプラセボ群 16.7% (2/12 例) に認められた。副作用⁸⁹⁾ は、本剤 100mg 群 55.6% (5/9 例)、本剤 200mg 群 33.3% (3/9 例)、本剤 400mg 群（絶食）33.3% (3/9 例)、本剤 400mg（食後）群 11.1% (1/9 例)、プラセボ群 16.7% (2/12 例) で認められた。2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、本剤 100mg 群のそう痒症 2 例及びプラセボ群の発疹 2 例であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

5) 外国人健康成人を対象とした反復投与試験 (5.3.1.1-04:242-■■■-802-01 試験<20■■■年■月~20■■■年■月>)

外国人健康成人 [目標例数: 32 例 (本剤群各 12 例、プラセボ群各 4 例)] を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が中国 1 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 100 及び 200mg 又はプラセボを BID にて 10 日間食後経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 32 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象及び副作用⁸⁹⁾ は、本剤 100mg 群 41.7% (5/12 例)、本剤 200mg 群 25.0% (3/12 例) 及びプラセボ群 12.5% (1/8 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上の発現が認められた有害事象及び副作用は、本剤 100mg 群で発疹 3 例、浮動性めまい及び頭痛各 2 例、本剤 200mg 群で ALT 増加 2 例であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

6) 外国人健康成人を対象とした投与法検討試験 (5.3.3.1-04:242-■■■-211 試験<20■■■年■月~20■■■年■月>)

外国人健康成人 (目標例数 36 例、各用法群 12 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国 1 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 300mg を QD、本剤 150mg を BID 又は本剤 100mg を TID にて 10 日間反復経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤 300mg QD 群 91.7% (11/12 例)、本剤 150mg BID 群 66.7% (8/12 例) 及び本剤 100mg TID 群 83.3% (10/12 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた有害事象は、本剤 300mg QD 群で頭痛 8 例、悪心 7 例、浮動性めまい 4 例、下痢、便秘、味覚異常、不眠症及び鼻出血各 2 例、本剤 150mg BID 群で頭痛 4 例、回転性めまい、腹痛及び悪心各 2 例、本剤 100mg TID 群で悪心 7 例、頭痛 6 例、背部痛及び不眠症各 4 例、下痢 3 例、腹痛、血便排泄及び嘔吐各 2 例

⁸⁹⁾ 治験薬との関連性が「関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」に分類され、「関連あり」、「関連があるかもしれない」と判定された事象が副作用とされた。

であった。副作用⁸⁹⁾は、本剤 300mg QD 群 83.3% (10/12 例)、本剤 150mg BID 群 58.3% (7/12 例) 及び本剤 100mg TID 群 83.3% (10/12 例) に認められ、いずれかの群で 2 例以上に発現が認められた副作用は、本剤 300mg QD 群で頭痛 8 例、悪心 7 例、浮動性めまい 4 例、下痢、便秘、味覚異常及び不眠症各 2 例、本剤 150mg BID 群で頭痛 4 例、回転性めまい、腹痛及び悪心各 2 例、本剤 100mg TID 群で悪心 7 例、頭痛 6 例、不眠症及び下痢各 3 例、腹痛、血便排泄及び嘔吐各 2 例であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は本剤 300mg QD 群 3 例 (血便排泄、吐血及び頭痛各 1 例)、本剤 150mg BID 群 2 例 (頭痛 2 例) 及び本剤 100mg TID 群 3 例 (血便排泄 2 例及び下痢 1 例) に認められ、転帰はいずれも消失であった。

7) 外国人健康成人を対象とした抗結核薬併用時の相互作用試験 (5.3.3.4-01:242-■■■-202 試験<20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

健康成人 [目標例数: 39 例 (各群に 12 例以上が割付けられること)] を対象に、本剤の安全性及び薬物相互作用を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が米国 1 施設で実施された (薬物相互作用については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 200mg 及びプラセボ (本剤群)、本剤 200mg、EB1100mg 及び Rifater 錠⁸⁴⁾ (本剤/EB/Rifater 群) 又はプラセボ、EB1100mg 及び Rifater 錠 (EB/Rifater 群) を QD にて 19 日間 (本剤又はプラセボは投与 1 日目~15 日目まで) 経口投与 (本剤: 朝食後、EB 及び Rifater 錠: 朝食前) することと設定された。

治験薬が投与された 55 例 (本剤群 14 例、本剤 + EB + Rifater 群 22 例及び EB + Rifater 群 19 例) 全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤群 85.7% (12/14 例)、本剤/EB/Rifater 群 90.9% (20/22 例)、EB/Rifater 群 94.7% (18/19 例) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤群で腹痛及び頭痛各 3 例及び歯痛 2 例、本剤/EB/Rifater 群で全身性皮疹 12 例、頭痛 7 例、腹痛及び着色尿各 4 例、悪心、悪寒、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ (以下、「 γ -GTP」) 増加及び嗅覚錯誤各 3 例、腹部膨満、鼓腸、発熱、ALT 増加、AST 増加、食欲減退、関節痛、浮動性めまい、ざ瘡、そう痒症、全身性そう痒症及び潮紅各 2 例、EB/Rifater 群で全身性皮疹 9 例、着色尿 6 例、全身性そう痒症及び頭痛各 4 例、下痢及び傾眠各 2 例であった (重複含む)。副作用⁸⁹⁾は、本剤群 50.0% (7/14 例)、本剤/EB/Rifater 群 45.5% (10/22 例)、EB/Rifater 群 31.6% (6/19 例) に認められた。各群で 2 例以上に発現が認められた副作用は、本剤群で腹痛及び頭痛各 3 例、本剤/EB/Rifater 群で頭痛 6 例、腹痛 4 例、 γ -GTP 増加 3 例、腹部膨満、鼓腸、悪心、ALT 増加、AST 増加、浮動性めまい、そう痒症及び全身性皮疹各 2 例、EB/Rifater 群で頭痛 4 例、下痢及び全身性そう痒症各 2 例であった (重複含む)。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は 21 例 (本剤群 1 例、本剤/EB/Rifater 群 12 例、EB/Rifater 群 8 例) に認められ、そのうち 19 例で、EB/Rifater 錠 (実薬又はプラセボ) を初回投与後、本剤 (本薬又はプラセボ) 投与前に全身性皮疹が発現し、投与が中止された。その他、本薬/EB/Rifater 群の 2 例に全身性皮疹及び発熱が認められ、投与が中止された。21 例いずれも転帰は回復又は消失であった。

8) 外国人健康成人を対象にした抗 HIV 薬併用時の相互作用試験 (5.3.3.4-02:242-■■■-209 試験<20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

外国人健康成人〔目標例数：84例（各群12例）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物相互作用を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国1施設で実施された（薬物相互作用については、「(i)生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、①本剤100mg BID（本剤群）、②EFV 600mg QD（EFV群）、③本剤100mg BID及びEFV 600mg QD（本剤/EFV群）、④TDF 300mg QD（TDF群）、⑤本剤100mg BID及びTDF 300mg QD（本剤/TDF群）、⑥LPV/RTV 400/100mg BID（LPV/RTV群）及び⑦本剤100mg BID及びLPV/RTV 400/100mg BID（本剤/LPV/RTV群）を食後に14日間経口投与することと設定された。

治験薬が投与された89例（本剤群15例、EFV群5例、本剤/EFV群4例、TDF群17例、本剤/TDF群18例、LPV/RTV群14例及び本剤/LPV/RTV群16例）全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤群26.7%（4/15例）、EFV群60.0%（3/5例）、本剤/EFV群100.0%（4/4例）、TDF群52.9%（9/17例）、本剤/TDF群55.6%（10/18例）、LPV/RTV群71.4%（10/14例）及び本剤/LPV/RTV群68.8%（11/16例）に認められた。各群で2例以上に発現が認められた有害事象は、本剤群で悪心、浮動性めまい及び頭痛各2例、EFV群で酩酊感2例、本剤/EFV群で酩酊感及び頭痛各3例、口内乾燥、疲労及び異常な夢各2例、TDF群でウイルス感染及び接触性皮膚炎各2例、本剤/TDF群で悪心5例、浮動性めまい及び頭痛各4例、背部痛3例、腹痛、嘔吐、異常な夢、不眠症及び早発初経各2例、LPV/RTV群で頭痛4例、味覚異常3例及び異常な夢2例、本剤/LPV/RTV群で下痢4例、口腔咽頭痛3例、眼刺激、霧視、腹痛、悪心、嘔吐、筋骨格系胸痛、浮動性めまい、頭痛、鼻漏及び接触性皮膚炎各2例であった。

副作用⁸⁹⁾は、本剤群13.3%（2/15例）、EFV群60.0%（3/5例）、本剤/EFV群100.0%（4/4例）、TDF群11.8%（2/17例）、本剤/TDF群33.3%（6/18例）、LPV/RTV群35.7%（5/14例）及び本剤/LPV/RTV群43.8%（7/16例）に認められた。各群で2例以上に発現が認められた副作用は、本剤群で頭痛2例、EFV群で酩酊感2例、本剤/EFV群で酩酊感3例、口内乾燥、頭痛及び異常な夢各2例、本剤/TDF群で悪心4例、腹痛、嘔吐及び頭痛各2例、LPV/RTV群で味覚異常3例、本剤/LPV/RTV群で下痢4例、悪心及び嘔吐各2例であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤/EFV群1例（せん妄）、本剤/LPV/RTV群1例（虚血性大腸炎）に認められ、転帰はいずれも回復又は消失であった。中止に至った有害事象は、本剤/EFV群1例（不安）及び本剤/TDF群1例（嘔吐）に認められ、転帰はいずれも回復又は消失であった。

9) 外国人健康成人を対象にしたエファビレンツ併用時の相互作用試験（5.3.3.4-03:242-212試験<20■年■月~20■年■月>）

外国人健康成人〔目標例数36例（各群18例）〕を対象に、本剤の安全性及び薬物相互作用を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が米国1施設で実施された（薬物相互作用については、「(i)生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照）。

用法・用量は、本剤100mg BID 7日間経口投与後、本剤100mg BID及びEFV 600mgをQDにて10日間経口投与（本剤/EFV群）又はEFV 600mgをQDにて10日間経口投与（EFV群）することと設定された。

治験薬が投与された30例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は、本剤/EFV群93.3%（14/15例）、EFV群73.3%（11/15例）に認められた。副作用⁸⁹⁾は、本剤/EFV群93.3%（14/15例）、EFV群66.7%（10/15例）に認められ、各群で5例以上に認め

られた有害事象及び副作用は、本剤/EFV 群で悪心及び頭痛各 9 例、浮動性めまい及び多幸気分各 5 例、EFV 群で多幸気分各 5 例であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、本剤/EFV 群の 1 例 [肝機能検査異常 (ALP、AST、ALT 及び γ -GTP)] に認められ、転帰は消失であった。

10) 外国人健康成人を対象にした単回投与マスバランス試験 (5.3.4.1-01:242-■■-102 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

外国人健康成人男性 [目標例数: 6 例] を対象に、本薬 ^{14}C 標識体の薬物動態及び安全性を検討することを目的とした非盲検試験が英国 1 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本薬 ^{14}C 標識体 100mg を単回経口投与することと設定された。

治験薬が投与された 6 例全例が安全性解析対象集団とされた。

有害事象は 66.7% (4/6 例) に認められ、心房細動、鼻咽頭炎、ALT 増加、 γ -GTP 増加及び尿道出血が各 1 例 (重複含む) に認められ、ALT 増加及び γ -GTP 増加については因果関係が否定されなかった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

(2) 第 II 相試験

1) 外国人肺結核患者を対象とした早期殺菌効果試験 (5.3.3.2-02:242-■■-101 試験<20■■年■■月~20■■年■■月>)

合併症を伴わない喀痰培養陽性の外国人肺結核患者 [目標例数 54 例 (本剤群各 12 例、標準療法群 6 例)] を対象に、本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的とした無作為化非盲検並行群間比較試験が南アフリカ共和国 3 施設で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、本剤 100、200、300 又は 400mg を QD にて朝食後 14 日間又は Rifafour 錠⁸⁵⁾ を QD にて朝食前に 10 日間経口投与することと設定された (ただし、Rifafour 錠は 5 日間の投与後に 2 日間休薬することと設定された)。

無作為化され、治験薬が投与された 54 例全例が安全性解析対象集団とされ、9 例 (有効性主要評価項目のデータの欠如、RFP 耐性の検出、投与期間不足、投与前の禁止薬物使用、文書による同意取得無し、GCP 違反) を除いた 45 例 (本剤各群 10 例及び Rifafour 群 5 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされ、有効性解析対象集団とされた。

主要評価項目である喀痰培養から算出された結核菌の生菌数⁹⁰⁾ は表 29 のとおりであった。

⁹⁰⁾ 各被験者は本剤投与開始 2 日前、1 日前、投与開始翌日、以降 1 日おきに 15 日目まで、それぞれ 16 時間の蓄痰をすることとされた。

表 29 喀痰培養から算出された結核菌の生菌数 (CFU×10³/mL)

| | 100mg | 200mg | 300mg | 400mg |
|-------------------------|--------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| 例数 | 10 | 10 | 10 | 10 |
| 治験薬投与前生菌数 ^{a)} | 16871 (12495.04) | 16997 (31272.9) | 8405.7 (8158.42) | 21844 (47544.6) |
| 最終時生菌数 ^{b)} | 14397.8 (20177.16) | 1579 (1816.4) | 7824.25 (15671.34) | 5805.4 (7651) |
| 生菌数変化量 ^{c)} | -2473.2 (19561.23) | -15418 (29877.5) | -581.44 (8653.4) | -16038.6 (43033.7) |

平均値 (標準偏差)

a) 投与開始前 2 日前及び 1 日前の生菌数の平均値。

b) 治験薬投与後に最後に得られた喀痰培養から算出された生菌数。

c) 最終時生菌数と治験薬投与前生菌数の差。

有害事象は、本剤 100mg 群 58.3% (7/12 例)、本剤 200mg 群 50.0% (6/12 例)、本剤 300mg 群 41.7% (5/12 例)、本剤 400mg 群 33.3% (4/12 例) 及び Rifafour 群 83.3% (5/6 例) に認められた。各群で 2 例以上に認められた有害事象は、本剤 100mg 群で胸膜痛 2 例、本剤 300mg 群で適応部位そう痒感及び全身性そう痒症各 2 例、Rifafour 群で咯血 2 例であった。副作用⁹¹⁾ は、本剤 100mg 群 0% (0/12 例)、本剤 200mg 群 25.0% (3/12 例)、本剤 300mg 群 8.3% (1/12 例)、本剤 400mg 群 8.3% (1/12 例) 及び Rifafour 群 50.0% (3/6 例) に認められ、2 例以上に発現が認められた副作用は認められなかった。死亡は認められなかったが、重篤な有害事象は 4 例 [本剤 100mg 群 1 例 (心電図 QT 延長)、本剤 200mg 群 1 例 (心電図 QT 延長)、本剤 300mg 群 1 例 (心電図 QT 延長及びトランスアミナーゼ上昇)、本剤 400mg 群 1 例 (トランスアミナーゼ上昇)] に認められ、本剤 200mg 群 1 例 (心電図 QT 延長) については、本剤との因果関係は否定されなかった。中止に至った有害事象は認められなかった。

2) 外国人治療抵抗性多剤耐性肺結核患者を対象にした第 II 相試験 (5.3.5.2-02: 242-■■■-210 試験<20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>)

外国人治療抵抗性多剤耐性肺結核⁹²⁾ 患者 [目標例数 30 例 (各群 5 例)] を対象に、OBR との併用下における本剤の安全性、有効性及び薬物動態を検討することを目的とした用量漸増非盲検試験が海外 2 カ国 3 施設 (ラトビア 1 施設及びリトアニア 2 施設) で実施された (薬物動態については、「(i) 生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要」の項参照)。

用法・用量は、患者ごとに選択された OBR とともに、本剤 250mg BID 経口投与から開始し、本剤 100mg/日 (1 回 50mg) ごとに漸増 (最大本剤 400mg BID まで) 可能と設定された。投与期間は 196 日間と設定された。なお、OBR は WHO ガイドライン³⁾ に従い、当該患者の結核菌に対して有効であることが知られている又は推定される薬剤を少なくとも 4 剤以上併用することとされ、表 30 のステップにしたがって選択することと設定された。

⁹¹⁾ 治験薬との関連性が「明らかに関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連なし」、「関連なし」に分類され、「明らかに関連あり」、「たぶん関連あり」、「関連があるかもしれない」と判定された事象が副作用とされた。

⁹²⁾ INH 及び RFP による治療に対して *in vitro* での耐性を有し、第一選択抗結核薬又は第二選択抗結核薬による治療にもかかわらず 270 日間 (9 カ月) にわたり 3 回以上喀痰陽性である者 (うち 1 回は組入れ予定日前 60 日以内の陽性)。

表 30 多剤耐性肺結核治療薬選択の段階的アプローチ (WHO ガイドラインより)

| | | |
|--------|--|--|
| ステップ 1 | グループ 1: 使用可能な第 1 選択経口薬: PZA、EB、RBT | 臨床検査所見と臨床治療歴より、このグループの薬剤が有効であると認められる場合は、最も強力かつ最も忍容性に優れたグループ 1 の薬剤を使用する。 |
| ステップ 2 | グループ 2: 少なくとも 1 つの注射剤: KM (又は AMK)、カプレオマイシン、SM | 感受性があることが記録されている場合又は推測される場合は、グループ 2 の注射剤を必ず投与する。この患者集団は SM 耐性率が高いこと (結核の第 1 選択薬として使用した結果) を踏まえ、通常、KM 又は AMK を第 1 選択薬とする。 |
| ステップ 3 | グループ 3: 少なくとも 1 つのフルオロキノロン系抗菌薬: LVFX、MFX、オフロキサシン | 薬剤感受性検査 (DST) の結果と治療歴に基づいてフルオロキノロン系抗菌薬を追加する。オフロキサシン耐性や超多剤耐性結核が疑われる場合は、新世代のフルオロキノロン系抗菌薬を使用する。 |
| ステップ 4 | グループ 4: 1 つ以上の第 2 経口静菌薬: PAS、CS (又はテリジドン)、TH (又はプロチオナミド) | 有効と考えられる薬剤が少なくとも 4 剤投与されるようになるまでグループ 4 の薬剤を追加する。治療歴、副作用プロファイル及び費用を考慮して最良の選択を行う。本グループの薬剤に関する DST は標準化されていない。 |
| ステップ 5 | グループ 5: 薬剤耐性結核における役割が不明瞭な薬剤: クロファジミン、リネゾリド、アモキシシリン/クラブラン酸、チオアセタゾン、イミペネム/シラスタチン、高用量 INH、CAM | 多剤療法におけるグループ 5 の有効性は明らかでないため、グループ 1~4 の中で有効と考えられる薬剤が 4 剤に満たない場合にのみ使用する。多剤耐性結核専門医との相談を考慮すること。本グループの薬剤を必要とする場合は、少なくとも 2 剤追加するのが望ましい。本グループの薬剤に関する DST は標準化されていない。 |

治験薬が投与された 10 例 (本剤 250mg 群 5 例、本剤 300mg 群 5 例) 全例が、Intention-to treat 集団 (以下、「ITT 集団」) 及び安全性解析対象集団とされ、有効性解析集団とされた。

有効性の評価項目である投与 168 日目の Mycobacterium Growth Indicator Tubes (以下、「MGIT」) 又は固形培地における喀痰培養陰性化 (sputum culture conversion: 以下、「SCC」)⁹³⁾ を達成した被験者の割合は 250mg 群で 0/5 例、300mg 群で 1/5 例⁹⁴⁾ であった。

有害事象 (臨床検査値異常変動を含む)⁹⁵⁾ は、本剤 250mg 群で 5/5 例、本剤 300mg 群で 5/5 例に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、表 31 のとおりであった。副作用⁸⁹⁾ は、本剤 300mg 群 1 例 (急性心筋梗塞、心房細動、第一度房室ブロック、冠動脈疾患、洞性頻脈、心電図 QT 延長、心電図 ST-T 変化) に認められた。

⁹³⁾ 培養が陰性化し、その後少なくとも 28 日以上間隔をおいて採取された少なくとも 1 回以上培養陰性が確認され、以後の治験期間中培養陽性とならないことと定義された。

⁹⁴⁾ 本試験は、有効性が不十分であり、本薬の血漿中濃度について、線形性が認められず、データモニタリング委員会によるデータレビューの結果、最初の 2 群以降、新たな被験者は組み入れられなかった。

⁹⁵⁾ 治験薬投与開始後に発現した有害事象又は投与開始前から継続している事象で、重篤である、治験薬と関係性がある、又は死亡、治験薬の投与中止、中断、又は減量した場合のすべての有害事象を含むとされた。

表 31 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

| 用法・用量 | 本剤 250mg BID | 本剤 300mg BID |
|------------|--------------|--------------|
| 例数 | 5 | 5 |
| 発現例数（発現率%） | 5（100） | 5（100） |
| 貧血 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 腹部膨満 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 上腹部痛 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 下痢 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 悪心 | 3（60.0） | 1（20.0） |
| 嘔吐 | 3（60.0） | 0（0.0） |
| 胸痛 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 肝腫大 | 3（60.0） | 0（0.0） |
| 結核 | 1（20.0） | 4（80.0） |
| ウイルス性上気道感染 | 1（20.0） | 3（60.0） |
| 体重減少 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 食欲減退 | 3（60.0） | 0（0.0） |
| 高血糖 | 4（80.0） | 2（40.0） |
| 高カリウム血症 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 不眠症 | 2（40.0） | 0（0.0） |
| 喘息 | 0（0.0） | 2（40.0） |
| 咳嗽 | 3（60.0） | 0（0.0） |
| 肺葉切除 | 2（40.0） | 0（0.0） |

例数（%）

死亡例は、本剤 300mg 群 1 例（結核、アルコール乱用、急性心筋梗塞及び冠動脈疾患）に認められ、急性心筋梗塞及び冠動脈疾患は治験薬との関連は否定されなかった。その他の重篤な有害事象は 250mg 群 2 例 [肺葉切除 2 例、処置後出血及び貧血各 1 例（重複含む）]、300mg 群 2 例 [結核、肺全摘除、心房細動及び心電図 QT 延長が各 1 例（重複含む）] に認められたが、いずれも回復又は軽快した。中止に至った有害事象は、本剤 300mg 群 2 例 [心房細動及び結核が各 1 例] に認められ、いずれも中止後に回復又は軽快した。

3) 多剤耐性肺結核患者を対象にした国際共同第Ⅱ相試験（5.3.5.1-01: 242-■■-204 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

喀痰培養陽性の多剤耐性肺結核患者⁹⁶⁾ [目標例数 430 例（各群約 140 例）] を対象に、OBR 併用下における本剤の有効性、安全性及び薬物動態を検討することを目的としたプラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が 9 カ国 17 施設（韓国 4 施設、ペルー 3 施設、エストニア 2 施設、中国 2 施設、日本 2 施設、米国 1 施設、ラトビア 1 施設、エジプト 1 施設及び、フィリピン 1 施設）で実施された。

用法・用量は、患者ごとに選択された OBR とともに、本剤 100mg、200mg 又はプラセボを BID にて経口投与することと設定された。投与期間は 56 日間と設定された。

無作為化され、治験薬が投与された 481 例（本剤 100mg 群 161 例、本剤 200mg 群 160 例及びプラセボ群 160 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団とされ、MGIT による喀痰培養で投与前（投与開始前日及び/又は投与 1 日目）に多剤耐性肺結核であることが確認されなかった 79 例を除く 402 例（本剤 100mg 群 141 例、本剤 200mg 群 136 例及びプラセボ群 125 例）が mITT（modified ITT）集団とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である投与 57 日目までに MGIT において SCC を達成していた被験者⁹⁷⁾ の

⁹⁶⁾ 喀痰検体において、INH 及び RFP による治療に対して耐性を有する、又は RFP 耐性迅速検査陽性かつ抗酸菌喀痰塗抹検査陽性、又は結核菌培養陽性であると確認された結核菌群の分離株に起因する結核患者。

⁹⁷⁾ 投与 57 日目までに MGIT において SCC となり、その 27 日以上経過後にも SCC が認められ、かつ SCC 後の残りの治験期間（84 日目まで）のいかなる時点においても、喀痰培養陽性が認められなかった被験者。

割合（以下、「2 カ月 SCC 達成率」）は、本剤 100mg 群 45.4%（64/141 例）、本剤 200mg 群 41.9%（57/136 例）及びプラセボ群 29.6%（37/125 例）であり、プラセボに対する本剤 100mg 及び本剤 200mg のリスク比 [95%信頼区間] はそれぞれ 1.53 [1.11, 2.12] 及び 1.42 [1.01, 1.98] であり、プラセボに対する本剤 100mg 群及び本剤 200mg 群の優越性が検証された（ $p=0.0083$ 及び $p=0.0393$ 、空洞形成の有無を層とした Cochran-Mantel Haenszel 検定。検定の多重性は、Hochberg 法により調整）。

日本人被験者は 12 例組み入れられ、うち 8 例が有効性の主要評価項目の評価対象とされ、3 例（本剤 100mg 群、本剤 200mg 群、及びプラセボ群のそれぞれ 1 例）が 2 カ月 SCC を達成した。

有害事象⁹⁸⁾ は、本剤 100mg 群 90.1%（145/161 例）、本剤 200mg 群 93.1%（149/160 例）及びプラセボ群 93.1%（149/160 例）に認められた。副作用⁸⁹⁾ は本剤 100mg 群 38.5%（62/161 例）、本剤 200mg 群 40.6%（65/160 例）及びプラセボ群 35.6%（57/160 例）に認められた。いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象及び副作用は表 32 のとおりであった。

表 32 いずれかの群で 10%以上に認められた有害事象 (ITT 集団)

| | 本剤 100mg 群 (161 例) | | 本剤 200mg 群 (160 例) | | プラセボ群 (160 例) | |
|-----------|--------------------|-----------|--------------------|-----------|---------------|-----------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数 | 145 (90.1) | 62 (38.5) | 149 (93.1) | 65 (40.6) | 149 (93.1) | 57 (35.6) |
| 貧血 | 18 (11.2) | 2 (1.2) | 10 (6.3) | 2 (1.3) | 14 (8.8) | 1 (0.6) |
| 網状赤血球増加症 | 19 (11.8) | 2 (1.2) | 20 (12.5) | 2 (1.3) | 17 (10.6) | 3 (1.9) |
| 動悸 | 13 (8.1) | 2 (1.2) | 20 (12.5) | 8 (5.0) | 10 (6.3) | 4 (2.5) |
| 耳鳴 | 16 (9.9) | 2 (1.2) | 22 (13.8) | 2 (1.3) | 12 (7.5) | 1 (0.6) |
| 上腹部痛 | 41 (25.5) | 1 (0.6) | 36 (22.5) | 4 (2.5) | 38 (23.8) | 3 (1.9) |
| 下痢 | 20 (12.4) | 1 (0.6) | 12 (7.5) | 4 (2.5) | 22 (13.8) | 2 (1.3) |
| 胃炎 | 8 (5.0) | 1 (0.6) | 14 (8.8) | 1 (0.6) | 16 (10.0) | 1 (0.6) |
| 悪心 | 58 (36.0) | 6 (3.7) | 65 (40.6) | 7 (4.4) | 53 (33.1) | 6 (3.8) |
| 嘔吐 | 48 (29.8) | 10 (6.2) | 58 (36.3) | 5 (3.1) | 44 (27.5) | 2 (1.3) |
| 無力症 | 20 (12.4) | 4 (2.5) | 27 (16.9) | 2 (1.3) | 20 (12.5) | 1 (0.6) |
| 注射部位疼痛 | 13 (8.1) | 0 (0) | 12 (7.5) | 0 (0) | 23 (14.4) | 0 (0) |
| 倦怠感 | 12 (7.5) | 0 (0) | 16 (10.0) | 2 (1.3) | 12 (7.5) | 0 (0) |
| 発熱 | 9 (5.6) | 0 (0) | 18 (11.3) | 1 (0.6) | 18 (11.3) | 0 (0) |
| 心電図 QT 延長 | 16 (9.9) | 10 (6.2) | 21 (13.1) | 13 (8.1) | 6 (3.8) | 2 (1.3) |
| 食欲不振 | 23 (14.3) | 1 (0.6) | 34 (21.3) | 3 (1.9) | 24 (15.0) | 5 (3.1) |
| 高尿酸血症 | 31 (19.3) | 0 (0) | 38 (23.8) | 1 (0.6) | 35 (21.9) | 1 (0.6) |
| 低カリウム血症 | 20 (12.4) | 6 (3.7) | 31 (19.4) | 2 (1.3) | 24 (15.0) | 3 (1.9) |
| 関節痛 | 32 (19.9) | 4 (2.5) | 43 (26.9) | 1 (0.6) | 46 (28.8) | 3 (1.9) |
| 背部痛 | 12 (7.5) | 0 (0) | 16 (10.0) | 0 (0) | 19 (11.9) | 1 (0.6) |
| 筋肉痛 | 15 (9.3) | 3 (1.9) | 21 (13.1) | 1 (0.6) | 26 (16.3) | 1 (0.6) |
| 浮動性めまい | 48 (29.8) | 4 (2.5) | 49 (30.6) | 7 (4.4) | 49 (30.6) | 6 (3.8) |
| 頭痛 | 36 (22.4) | 3 (1.9) | 41 (25.6) | 5 (3.1) | 30 (18.8) | 5 (3.1) |
| 錯感覚 | 17 (10.6) | 1 (0.6) | 20 (12.5) | 0 (0) | 12 (7.5) | 1 (0.6) |
| 振戦 | 19 (11.8) | 4 (2.5) | 16 (10.0) | 2 (1.3) | 13 (8.1) | 1 (0.6) |
| 不眠症 | 42 (26.1) | 13 (8.1) | 52 (32.5) | 19 (11.9) | 42 (26.3) | 9 (5.6) |
| 喀血 | 19 (11.8) | 1 (0.6) | 15 (9.4) | 0 (0) | 17 (10.6) | 0 (0) |
| ラ音 | 12 (7.5) | 0 (0) | 11 (6.9) | 0 (0) | 16 (10.0) | 0 (0) |
| そう痒症 | 15 (9.3) | 2 (1.2) | 15 (9.4) | 1 (0.6) | 20 (12.5) | 4 (2.5) |

例数 (%)

死亡は、本剤 200mg 群の 1 例（呼吸不全）に認められたが、治験薬との因果関係は否定されている。その他の重篤な有害事象は、本剤 100mg 群 9.9%（16/161 例） [心電図 QT 延長 7 例、貧血及び喀血各 3 例、精神病性障害 2 例、血小板減少症、肝炎、転倒、激越、幻聴、関連念慮、気胸、血腫及び低血圧各 1 例（重複含む）]、本剤 200mg 群 12.5%（20/160 例） [心電図 QT 延長 9 例、貧血、低カリウム血症及び精神病性障害各 2 例、白血球減少症、血小板減少症、洞性頻脈、難聴、胸部不快感、

⁹⁸⁾ 治験薬投与開始後に発現した有害事象又は投与開始前から継続している事象で、重篤である、治験薬と関係性がある、又は死亡、治験薬の投与中止、中断、又は減量した場合のすべての有害事象を含む。

肝炎、肝障害、下気道感染、中咽頭カンジダ症、心電図異常 T 波、失神、激越、不安、妄想型傷害・被害型、精神障害、自殺念慮、腎不全、喀血及び呼吸不全各 1 例（重複含む）]、プラセボ群 8.8%（14/160 例）[心電図 QT 延長及び精神病性障害各 3 例、喀血 2 例、貧血、肝炎、肺炎、低血糖症、失神、幻覚、統合失調症・妄想型、水気胸、気胸及びアレルギー性皮膚炎各 1 例（重複含む）]に認められた。中止に至った有害事象は、本剤 100mg 群 4 例（血小板減少症、攻撃性、不快気分及び関節性紅斑各 1 例）、本剤 200mg 群 6 例（精神病性障害 2 例、白血球減少症、精神障害、呼吸不全及び全身性皮疹各 1 例）、プラセボ群 4 例（肝炎、失神、精神病性障害及びアレルギー性皮膚炎各 1 例）に認められた。このうち、本剤 200mg 群 2 例（呼吸不全及び全身性皮疹各 1 例）は治験薬との関連が否定され、本剤 100mg 群 1 例（呼吸不全）を除き回復又は軽快した。

日本人被験者（12 例）における有害事象は、本剤 100mg 群 4/4 例 [硬結 4 例、貧血、胃炎、倦怠感、頭痛、感覚鈍麻、皮膚出血、湿疹及び皮膚乾燥各 1 例（重複含む）]、本剤 200mg 群 5/6 例 [発疹及び好酸球数増加が各 2 例、悪心、胃炎、消化不良、肝機能異常、ヘモグロビン減少、うつ病、上気道の炎症、湿疹、乾癬、全身性皮疹及び脱毛症各 1 例（重複含む）]、プラセボ群 2/2 例 [胃炎 2 例、貧血、葉酸欠乏、骨粗鬆症、錯感覚、傾眠、不眠症、うつ病、発疹及び湿疹が各 1 例（重複含む）]に認められ、副作用は、本剤 200mg 群 1/6 例（消化不良）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められず、中止に至った有害事象は本剤 200mg 群 1 例（全身性皮疹）に認められ、治験薬との因果関係は否定されなかった。

4) 多剤耐性肺結核患者を対象にした国際共同長期投与試験（5.3.5.2-01：242-■■■-208 試験<20■■■年■■■月~20■■■年■■■月>）

国際共同第Ⅱ相試験（242-■■■-204 試験）を完了した多剤耐性肺結核患者 [目標被験者数：250 例] を対象に、OBR 併用下における本剤の安全性及び有効性を検討することを目的とした非盲検非対照試験が国内外 7 カ国 14 施設（ペルー、韓国各 3 施設、日本、エストニア、中国各 2 施設、ラトビア、フィリピン各 1 施設）で実施された。

用法・用量は、患者ごとに選択された OBR とともに、本剤 100mg BID を経口投与することと設定され、治験責任医師の判断により投与開始 2 週間後に本剤 200mg BID に増量可能と設定された。投与期間は 26 週間と設定された。

治験薬が投与された 213 例（本剤 100mg 群⁹⁹⁾ 137 例及び本剤 200mg 群¹⁰⁰⁾ 76 例）が安全性解析対象集団とされ、投与前後の有効性評価が実施されなかった 8 例（本剤 100mg 群 5 例及び本剤 200mg 群 3 例）を除く 205 例が有効性解析対象集団とされた。

有効性の評価項目である MGIT 又は固形培地による喀痰培養によって陰性化持続例及び陰性化例と判定された被験者¹⁰¹⁾ の割合は、MGIT の培養結果による判定では、本剤 100mg 群 79.5%（105/132 例）及び本剤 200mg 群 75.3%（55/73 例）であり、固形培地の培養結果による判定では本剤 100mg 群 81.8%（108/132 例）及び本剤 200mg 群 82.2%（60/73 例）であった。

日本人被験者は 7 例組み入れられ、MGIT 又は固形培地による喀痰培養によって陰性化持続例及び

⁹⁹⁾ 本剤 100mg BID の投与期間が本剤 200mg BID の投与期間を上回る被験者で構成される集団

¹⁰⁰⁾ 本剤 200mg BID の投与期間が本剤 100mg BID の投与期間を上回る被験者で構成される集団

¹⁰¹⁾ ① 陰性化持続例：投与前来院日に SCC に達しており、その後 26 週間の投与期間中に陽性とならなかった被験者。② 陰性化例：投与前来院日に喀痰培養陽性であったが、後に SCC を達成した被験者。③ 非陰性化例：投与前来院日に喀痰培養陽性であり、その後 26 週間の投与期間中も陰性化しなかった被験者。④ 再陽性化例：投与前来院日に SCC に達しており、その後 26 週間の投与期間中に 1 回以上陽性と判定された被験者。①~④の分類のうち、陰性化持続例及び陰性化例を有効例、非陰性化例及び再陽性化例を無効例とした。

陰性化例と判定された被験者は、MGIT の培養結果による判定では、本剤 100mg 群 4/4 例、及び本剤 200mg 群 2/3 例であり、固形培地の培養結果による判定では本剤 100mg 群 4/4 例、及び本剤 200mg 群 2/3 例であった。

有害事象¹⁰²⁾ は、本剤 100mg 群 92.0% (126/137 例)、本剤 200mg 群 97.4% (74/76 例) に認められた。副作用⁸⁹⁾ は、本剤群 100mg 群 64.2% (88/137 例)、本剤 200mg 群 34.2% (26/76 例) に認められた。いずれかの群で 10%以上認められた有害事象及び副作用は表 33 のとおりであった。

表 33 いずれかの群で 10%以上認められた有害事象

| | 本剤 100mg 群 (137 例) | | 本剤 200mg 群 (76 例) | | 合計 (213 例) | |
|--------|--------------------|-----------|-------------------|-----------|------------|------------|
| | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 | 有害事象 | 副作用 |
| 発現例数 | 126 (92.0) | 88 (64.2) | 74 (97.4) | 26 (34.2) | 200 (93.9) | 53.5 (114) |
| 動悸 | 18 (13.1) | 9 (6.6) | 0 (0) | 0 (0) | 18 (8.5) | 9 (4.2) |
| 耳鳴 | 16 (11.7) | 1 (0.7) | 5 (6.6) | 0 (0) | 21 (9.9) | 1 (0.5) |
| 上腹部痛 | 19 (13.9) | 10 (7.3) | 6 (7.9) | 1 (1.3) | 25 (11.7) | 11 (5.2) |
| 下痢 | 14 (10.2) | 1 (0.7) | 7 (9.2) | 1 (1.3) | 21 (9.9) | 2 (0.9) |
| 胃炎 | 10 (7.3) | 7 (5.1) | 8 (10.5) | 4 (5.3) | 18 (8.5) | 11 (5.2) |
| 悪心 | 20 (14.6) | 6 (4.4) | 15 (19.7) | 1 (1.3) | 35 (16.4) | 7 (3.3) |
| 嘔吐 | 24 (17.5) | 5 (3.6) | 5 (6.6) | 0 (0) | 29 (13.6) | 5 (2.3) |
| 鼻咽頭炎 | 12 (8.8) | 0 (0) | 12 (15.8) | 0 (0) | 24 (11.3) | 0 (0) |
| 関節痛 | 21 (15.3) | 2 (1.5) | 8 (10.5) | 0 (0) | 29 (13.6) | 2 (0.9) |
| 筋肉痛 | 15 (10.9) | 5 (3.6) | 2 (2.6) | 0 (0) | 17 (8.0) | 5 (2.3) |
| 浮動性めまい | 19 (13.9) | 6 (4.4) | 3 (3.9) | 0 (0) | 22 (10.3) | 6 (2.8) |
| 頭痛 | 42 (30.7) | 25 (18.2) | 12 (15.8) | 8 (10.5) | 54 (25.4) | 33 (15.5) |
| 傾眠 | 14 (10.2) | 11 (8.0) | 4 (5.3) | 3 (3.9) | 18 (8.5) | 14 (6.6) |
| 振戦 | 9 (6.6) | 2 (1.5) | 0 (0) | 0 (0) | 9 (4.2) | 2 (0.9) |
| 不眠症 | 30 (21.9) | 10 (7.3) | 20 (26.3) | 6 (7.9) | 50 (23.5) | 16 (7.5) |
| そう痒症 | 14 (10.2) | 6 (4.4) | 4 (5.3) | 1 (1.3) | 18 (8.5) | 7 (3.3) |

例数 (%)

死亡は、本剤 100mg 群 1 例 (右心不全) に認められた。重篤な有害事象は、本剤 100mg 群 13.9% (19/137 例) [高ビリルビン血症、結核及び喀血各 2 例、右室不全、虫垂炎、肺感染、肺結核腫、銃創、血圧上昇、心電図 QT 延長、低カリウム血症、頭痛、多発ニューロパチー、不全流産、自殺既遂、呼吸困難、水気胸、呼吸不全及びトランスアミナーゼ上昇各 1 例 (重複含む)]、本剤 200mg 群 7.9% (6/76 例) [心電図 QT 延長、急性肝炎、高ビリルビン血症、結核、企図的過量投与、口唇・口腔内癌及び自殺企図各 1 例 (重複含む)] に認められた。本剤 100mg 群 4 例 (頭痛、心電図 QT 延長、トランスアミナーゼ上昇及び不全流産各 1 例)、本剤 200mg 群 1 例 (心電図 QT 延長) については、治験薬との因果関係は否定されなかったが、いずれも回復又は軽快した。中止に至った有害事象は、本剤 100mg 群 3 例 [右心不全、心電図 QT 延長、不全流産各 1 例 (死亡例 1 例を含む)]、本剤 200mg 群 4 例 (急性肝炎、心電図 QT 延長、自殺企図及び口唇・口腔内癌各 1 例) に認められた。本剤 200mg 群 3 例 (急性肝炎、自殺企図及び口唇・口腔内癌) を除き、治験薬との因果関係は否定されなかったが、死亡に至った 1 例 (右心不全) 以外はいずれも回復又は軽快した。

日本人被験者 (7 例) における有害事象は、本剤 100mg 群 3/4 例 [そう痒症及び脱毛各 2 例、動悸、甲状腺機能低下、眼乾燥、嘔吐、下痢、腹痛、口唇炎、口内炎、胸痛、血小板数増加、ニコチン酸欠乏、筋力低下、頭痛、うつ病、咽喉刺激感、水疱及び過角化各 1 例 (重複含む)] 及び本剤 200mg 群 3/3 例 [胃炎、痔瘻、口内炎、挫傷、熱中症、鼻咽頭炎、白癬感染、関節痛、うつ病、皮膚潰瘍各 1 例 (重複含む)] に認められ、副作用は本剤 100mg 群 1 例 (そう痒症) であった。死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象は認められなかった。

¹⁰²⁾ 治験薬投与開始後に発現した有害事象又は投与開始前から継続している事象で、重篤である、治験薬と関係性がある、又は死亡、治験薬の投与中止、中断、又は減量した場合のすべての有害事象を含む。

5) 治療転帰評価のための登録試験（参考 5.3.5.4-01：242-■■-116 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

242-■■-204 試験又は 242-■■-210 試験に参加した多剤耐性肺結核患者〔目標被験者数：最大 491 例〕を対象に、多剤耐性肺結核患者における最終の治療転帰を評価するためのデータを収集することを目的とした観察試験が、9 カ国 18 施設（韓国 4 施設、ペルー 3 施設、中国、エストニア、日本及びラトビア各 2 施設、エジプト、フィリピン及び米国各 1 施設）で実施された。

本試験に組み入れられた 425 例（242-■■-204 試験参加群 421 例、242-■■-210 試験参加群 4 例）が有効性解析対象集団とされた。

有効性の主要評価項目である治験責任医師等の判定による最終の治療転帰¹⁰³⁾は、治癒 52.2%（222/425 例）、治療完了 11.3%（48/425 例）、治療不履行 17.2%（73/425 例）、治療失敗 14.1%（60/425 例）及び死亡 5.2%（22/425 例）であった。

本試験では安全性は検討されなかった。

日本人被験者は 11 例組み入れられ、有効性の主要評価項目である治験責任医師等の判定による最終の治療転帰は、3 例が治癒、8 例が治療失敗であった。（ただし、24 カ月時点での培養陰性化をベースに WHO³⁾の基準に従い、最終転帰を判定した場合は、治癒 6 例、治療完了 3 例、治療失敗 2 例であった。）

<審査の概略>

(1) 国際共同第Ⅱ相試験（242-■■-204 試験）の試験デザインについて

1) 国際共同第Ⅱ相試験（242-■■-204 試験）を中心に評価することの適切性について

機構は、国内における多剤耐性肺結核患者は年間 100 例程度⁵⁾と限られていることから、本申請において日本人が参加した国際共同第Ⅱ相試験（242-■■-204 試験）の成績を中心として臨床データパッケージを構築したことについて、以下の 3 点からその適切性を説明するよう申請者に求めた。

- ① 日本人患者と外国人患者における患者背景及び薬物動態の異同について
- ② 地域ごとの OBR の異同が本剤の有効性及び安全性評価に与える影響について
- ③ 国内外での多剤耐性結核菌の感受性の異同が本剤の有効性に及ぼす影響について

申請者は、以下のように説明した。

① 日本人患者と外国人患者における患者背景及び薬物動態の異同について

結核菌に暴露すると、自然免疫による非特異的反応が生じることで殺菌が行われ、次いで菌を貪食した肺胞マクロファージ等から抗原物質が T リンパ球に提示され、特異的な細胞性免疫反応が生じ菌の不活化が生じる。しかしながら、結核菌は病巣に潜在しており、何らかの機序で宿主側の抵抗力が低下すると休眠状態にあった菌が活動を再開することが知られており、結核感染者全体の約 10%において潜伏感染が活動性疾患に発展する。菌の活動化を促す要因として、免疫障害（特に HIV

¹⁰³⁾ 継続投与期間終了時に、被験者の最終の治療転帰を「Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis (2008 年)」に記述された以下の定義に基づいて評価した。治癒：投与計画に基づき投与を終了し、最終 12 カ間で 30 日以上の間隔をあげて採取した喀痰検体が 5 回以上連続して喀痰培養陰性した場合（その期間中に 1 度だけ培養陽性が報告された場合は、それに伴う臨床状態悪化が認められず、この培養陽性後に 30 日以上の間隔をあげて採取した検体で 3 回以上連続して培養陰性が示された場合）。治療完了：投与計画に基づき投与を完了したが、細菌学的検査の結果（最終 12 カ間の投与中に 5 回未満の喀痰培養しか実施されなかった等）の不足のため、治癒の定義を満たさない場合。死亡：多剤耐性結核治療薬投与期間中に何らかの理由で死亡した場合。治療失敗：最終 12 カ間の投与中の 5 回の喀痰培養で 2 回以上陽性が記録された又は最後の 3 回の喀痰培養のいずれかが陽性であった場合。治療不履行：医学的な承諾なしに何らかの理由で投与を 2 カ月以上連続して中断した場合。

感染)、ある種の免疫抑制薬(コルチコステロイド、インフリキシマブ及び他の腫瘍壊死因子阻害剤等)、胃切除、空回腸バイパス術、珪肺症、腎不全、ストレス、糖尿病、頭頸部癌、青年期及び高齢(特に70歳超)等があるが、これらの要因は患者個々の状態によるものであり、民族による差異ではないことから、日本人と外国人による患者背景に大きな差異はないと考える。

また、国際共同第Ⅱ相試験(242-204試験)における日本人患者での本薬のC_{max}及びAUC_{0-24h}並びにDM-6705のC_{max}は、外国人症例の変動の範囲内にあったこと(「(i)生物薬剤学試験成績、臨床薬理試験成績及び関連する分析法の概要、<提出された資料の概略>(3)結核患者における検討、2)多剤耐性肺結核患者を対象とした第Ⅱ相試験」の項参照)から、日本人と外国人で本薬の薬物動態に大きな差異はないと考える。

② 地域ごとのOBRの異同が本剤の有効性及び安全性評価に与える影響について

多剤耐性結核に対する治療は、WHOが作成した薬剤耐性結核治療ガイドライン³⁾が世界的に広く使用されており、当該ガイドラインでは、抗結核薬を5グループに分類し(表30)、有効と想定される抗結核薬を、強化期(治療開始から6カ月の注射剤を含む集中治療期間)には4剤以上、維持期(強化期に続く経口剤のみによる継続治療、20カ月)には3剤以上併用することとされており、抗結核薬の選択は以下の1)~5)の原則に従うことが推奨されている。

- 1) 有効と想定されるグループ1の薬剤をすべて使用する。
- 2) 有効と想定されるグループ2の注射剤(1剤)を使用する。
- 3) 有効と想定されるグループ3のフルオロキノロン系抗菌薬(1剤)を使用する。
- 4) 最低4剤(強化期間)になるようグループ4から有効と想定される薬剤を選択する。
- 5) 1)~4)の手順で4剤に満たない場合、薬剤耐性結核の専門家と相談した上で、グループ5から薬剤(2剤以上)を選択する。

一方、日本では日本結核病学会治療委員会により、国内で使用可能な抗結核薬にフルオロキノロン系抗菌薬を加えた薬剤の分類及び薬剤選択の方法が示されており⁴⁾、治療当初には感受性のある薬剤を最低でも3剤(可能なら4~5剤)投与し、治療期間は培養陰性化後24カ月とされている。薬剤の選択は表34の記載順に従うこととされている。

表34 国内での抗結核薬の分類と使用の原則

| | 特徴 | 薬剤 |
|----------|---------------------------------|--|
| 第1選択薬(a) | 最も強力な抗菌作用を示し、菌の撲滅に必須の薬剤 | INH、RFP [RBT] ^{a)} 、PZA |
| 第1選択薬(b) | 第1選択薬(a)との併用で効果が期待される薬剤 | SM、EB |
| 第2選択薬 | 第1選択薬に比し抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤 | KM、TH、エンビオマイシン、PAS、CS、LVFX ^{b)} |

表中の薬剤は優先選択すべき順に示した。

SM、KM及びエンビオマイシンの同時併用はできない。抗菌力や交差耐性を考慮し、SM→KM→エンビオマイシンの順に選択する。

a) 薬物相互作用や副作用のためRFPが使用できない場合は、RBTの使用を検討する。

b) LVFXは他のフルオロキノロン系抗菌薬と替えることができる。抗菌力や副作用等を考慮してMFX、ガチフロキサシン、シプロフロキサシン、スパルフロキサシンの中から選択する。

WHOガイドラインと本邦の治療指針を比較すると、本邦ではフルオロキノロン系抗菌薬が結核に対する効能・効果を有しておらず、薬剤選択の優先順位に違いが認められるが、使用可能な第1選択薬(経口剤)に加え、アミノグリコシド系の注射剤から1剤、フルオロキノロン系抗菌薬を加えて4剤(PZAが使用できない場合は3剤)とする点は共通であり、多剤耐性結核に対する治療方

針に国内外で大きな差異はないと考える。

③ 国内外での多剤耐性結核菌の感受性の異同が本剤の有効性に及ぼす影響について

WHO の抗結核薬に対する耐性に関するレポート及び国内外公表文献より、グループ 1～4 の薬剤に対する多剤耐性結核菌の感受性について、国際共同第Ⅱ相試験（242-■■■-204 試験）が実施された 9 カ国（フィリピン、ラトビア、エストニア、韓国、中国、日本、ペルー、米国、エジプト）は、表 35 のとおりであった。

表 35 既存抗結核薬の耐性率

| | グループ 1 | グループ 2 | | | | グループ 3 | グループ 4 | |
|-------|---------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | EB | SM | AMK | KM | カプレオマイシン | フルオロキノロン | TH | PAS |
| フィリピン | 54.5% ¹⁾ | 60.6% ¹⁾ | 1.8% ²⁾ | 1.8% ²⁾ | 0.3% ²⁾ | 50.9% ¹⁾ | 30.5% ²⁾ | 2.0% ²⁾ |
| | 77.6% ²⁾ | 60.4% ²⁾ | | | | 7.1% ²⁾ | | |
| ラトビア | 88.1% ¹⁾ | 98.8% ¹⁾ | 35.0% ²⁾ | 42.0% ²⁾ | 15.0% ²⁾ | 0% ¹⁾ | 23.0% ²⁾ | 24.0% ²⁾ |
| | 65.0% ²⁾ | 96.0% ²⁾ | | | | 14.0% ²⁾ | | |
| エストニア | 93.7% ¹⁾ | 98.7% ¹⁾ | 23.9% ²⁾ | 28.3% ²⁾ | 4.4% ²⁾ | 0% ¹⁾ | 10.9% ²⁾ | 4.4% ²⁾ |
| | 89.1% ²⁾ | 100.0% ²⁾ | | | | 26.1% ²⁾ | | |
| 韓国 | 58.2% ¹⁾ | 20.9% ¹⁾ | 18.2% ²⁾ | 23.2% ²⁾ | 14.1% ²⁾ | 11.8% ¹⁾ | 11.1% ²⁾ | 34.3% ²⁾ |
| | 57.6% ²⁾ | 46.5% ²⁾ | | | | 32.3% ²⁾ | | |
| 中国 | 51.0% ¹⁾ | 52.2% ¹⁾ | 16.3% ³⁾ | 18.6% ³⁾ | 14.0% ³⁾ | 30.2% ³⁾ | | |
| | | | 11.9% ⁴⁾ | 16.1% ⁴⁾ | 17.5% ⁴⁾ | 34.3% ⁴⁾ | | |
| 日本 | 65.0% ¹⁾ | 71.7% ¹⁾ | 56.1% (超多剤耐性結核) ⁵⁾ | | | 38.2% ¹⁾ | | |
| ペルー | 35.0% ¹⁾ | 75.0% ¹⁾ | 17.5% ²⁾ | 17.0% ²⁾ | 17.0% ²⁾ | 9.0% ²⁾ | 7.3% ²⁾ | 13.0% ²⁾ |
| | 52.0% ²⁾ | 55.9% ²⁾ | | | | | | |
| 米国 | 54.8% ¹⁾ | 66.9% ¹⁾ | | | | 9.2% ¹⁾ | | |
| エジプト | 68.0% ¹⁾ | 92.8% ¹⁾ | | | | | | |

1) WHO:Anti-tuberculosis drug resistance in the world Forth Global Report. 2008

2) Dalton et al, *Lancet*, 380(9851): 1406-1417, 2012

3) Hu Y et al, *Antimicrob Agents Chemother*, 57(8): 3587-3863, 2013

4) Shi D et al, *Emerg Infect Dis*, 18(11): 1904-1905, 2012

5) 鹿住祐子ら, *結核*, 82(12): 891-896, 2007

多剤耐性結核の治療において、グループ 1～3 の経口剤及び注射剤はキードラッグであり、本邦における EB、SM 及びフルオロキノロン系抗菌薬に対する耐性率は国際共同第Ⅱ相試験が実施された他の国と大きな差異はないと考えられる。グループ 2 の AMK 又は KM の耐性率は、本邦における耐性率が 56.1%と高値を示したものの、本邦の感受性データは超多剤耐性結核から得られたデータであり、ラトビア等の KM に対する耐性率が比較的高い地域も認められることを踏まえると本邦における多剤耐性結核における感受性はその他の国と大きく変わるものではないと推測される。以上より、多剤耐性結核菌の感受性に国内外で大きな差異はないと推測される。

機構は、多剤耐性肺結核患者の予後は悪く、新規の治療薬の開発が望まれている一方で、国内における症例数は限られていることから、国内の被験者のみによる臨床試験の実施は困難であり、日本人を含む国際共同試験により、本剤の有効性及び安全性を評価することについては理解できる。

肺結核の病態については、個々の患者の背景等による影響が大きく、病態についても国内外で大きな差異はないとする申請者の説明は了承できる。また、日本人と外国人の薬物動態についても大きな差異はないと考える。

さらに、国際共同第Ⅱ相試験（242-■■■-204 試験）において併用された OBR は、WHO ガイドラインに準じた基準で薬剤が選択されており、国内外で多剤耐性結核に対しては同様の治療が行われていると考える。

一方でグループ2の抗結核薬に対する感受性は地域による違いが認められていることから、グループ2抗結核薬及びフルオロキノロン系抗菌薬に耐性で、特に難治であるとされている超多剤耐性結核の頻度が地域により異なり、有効性評価に影響を及ぼす可能性はあるものとする。超多剤耐性結核患者における病態についても、個々の患者背景の影響が大きく、国内外で大きな差異はないと考えられることから、国際共同第II相試験（242-■-204試験）で認められた超多剤耐性結核における本剤の有効性を検討することにより、国内における超多剤耐性結核に対する有効性は評価できると考える。そのほかの各種抗結核薬に対する多剤耐性結核菌の感受性に大きな差異は認められないこと、本薬に対する多剤耐性結核菌の感受性については国内外で大きな差異はないと考えられたこと「3. 非臨床に関する資料、（i）薬理試験成績の概要、＜審査の概略＞（1）本薬の抗結核菌活性及び国内外における多剤耐性結核菌の本薬に対する感受性の異同について」の項参照）を踏まえると、日本人における本剤の有効性及び安全性について、国際共同第II相試験（242-■-204試験）成績を中心として評価することは可能であると判断した。

2) 国際共同第II相試験（242-■-204試験）における有効性の主要評価項目について

申請者は、国際共同第II相試験（242-■-204試験）における有効性の主要評価項目として、投与開始2カ月時点のSCC達成率を設定したことについて、以下のように説明している。

WHOガイドライン¹⁰⁴⁾では、薬剤感受性結核及び多剤耐性結核に対し、結核治療の効果持続を評価する最も信頼性の高い評価方法は細菌学的検査とされており、薬剤感受性結核患者における検討結果から、喀痰培養による結核菌の発育が陽性から陰性となる菌の消失（SCC）が、再発を伴わない結核治癒を予測できる唯一の指標とされている¹⁰⁵⁾。また、結核治療を最適化するために行われた多くの比較試験の結果より、薬剤感受性結核患者において治療開始2カ月以内にSCCを達成した症例では、治療完了後の再発がなく良好な治療転帰が得られることが示されている¹⁰⁶⁾。

一方で、多剤耐性結核については、ラトビアで実施された観察研究¹⁰⁷⁾において、様々な時点のSCCと最終治療転帰¹⁰⁸⁾の関連性が検討され、多剤耐性結核治療においても、最初の2カ月以内にSCCが達成された場合には、良好な治療転帰（治癒及び治療完了）が得られる傾向が認められている。また、多剤耐性結核患者1,146例において、投与開始2カ月以内にSCCを達成した患者のうち良好な治療転帰¹⁰⁹⁾を示した患者は82.6%（328/397例）であったが、投与開始3～6カ月時点でSCCを達成した患者では75.7%（364/481例）、投与開始7～24カ月時点でSCCを達成した患者では64.6%（173/268例）であったことから、投与開始2カ月時点のSCCが結核治療の転帰を予測する因子であると報告されている¹⁰⁶⁾。以上を踏まえ、多剤耐性結核の治療早期にSCCを達成すれば、患者の治療負担を軽減し、疾患の伝播を抑制できる可能性があると考えられたことから、国際共同第II相試験（242-■-204試験）では、投与開始2カ月時点でのSCC達成率を主要評価項目と設定したことは妥当と考える。

¹⁰⁴⁾ World Health Organization (WHO). Treatment of tuberculosis. 4th ed. Geneva: WHO; 2009

¹⁰⁵⁾ Wallis RS et al, *Lancet Infect Dis*, 10: 68-69, 2010

¹⁰⁶⁾ Gammino VM et al, *Int J Tuberc Lung Dis*, 15: 1315-1322, 2011

¹⁰⁷⁾ Holtz TH et al, *Ann Intern Med*, 144: 650-659, 2006

¹⁰⁸⁾ 最終治療転帰は以下のように判定された。治癒（投与後期12カ月において少なくとも5回以上の培養陰性が持続）、治療完了（治癒及び治療失敗以外で、投与完了したもの）、死亡（治療経過中のすべての死亡）、治療中断（治療経過中のすべての治療中断）、治療失敗（投与後期12カ月において少なくとも5回実施した培養のうち2回以上陽性、又は最終3回の培養のうち1回以上陽性）

¹⁰⁹⁾ 最終治療転帰が「治癒」または「治療完了」であったものを「良好な治療転帰」とされた。

機構は、多剤耐性結核における投与開始 2 カ月時点での SCC と結核関連死との関連性について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多剤耐性結核又は超多剤耐性結核の治療において、投与開始 2 カ月時点での SCC と死亡との関連については、治療前喀痰培養陽性であった多剤耐性結核 2942 例において、治療開始 2 カ月時点で SCC を達成した患者では、治療開始後 4 年間の死亡率が 3.9% (42/1090 例) であったのに対し、治療開始 2 カ月時点で SCC を達成しなかった患者では、治療開始 4 年間の死亡率が 16.7% (309/1852 例) であったとされている¹¹⁰⁾。また、エストニア、ラトビア、フィリピン、ロシア及びペルーで第 2 選択薬により治療した多剤耐性結核患者 1768 例の解析結果では、45 歳以上、HIV 感染、肺外結核、BMI<18.5、過去のキノロン使用、thioamide に対する耐性、投与前の塗抹陽性に加え、3 カ月以内の SCC 非達成が死亡の独立した予測因子として挙げられている¹¹¹⁾。その他、ドミニカにおける 289 例の報告¹¹²⁾、ラトビアにおける 167 例の報告¹¹³⁾ 及び南アフリカにおける 114 例の報告¹¹⁴⁾ においても、多剤耐性結核患者において、治療開始 2 カ月時点で SCC を達成することが生存と関連することが報告されており、多剤耐性結核において、治療 2 カ月時点の SCC の達成が、死亡率の低下を含む長期の治療結果を予測する良い指標となると考える。

機構は、多剤耐性結核において治療開始 2 カ月時点での SCC と治療中又は再発時の耐性の獲得との関連について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多剤耐性結核治療中の耐性発現について、WHO ガイドライン¹⁰⁴⁾ を遵守し、良好にコントロールされた場合でも、フルオロキノロン系抗菌薬の耐性と超多剤耐性結核が治療中に出現したとの報告¹¹⁵⁾ があること、米国での大規模試験においても、注射剤で 2.2%、フルオロキノロン系抗菌薬で 2.8% の耐性獲得が報告されており¹¹⁶⁾、治療開始 2~3 カ月を超えるような SCC の遅れが、治療失敗や超多剤耐性結核菌が出現するリスク因子であることが、多剤耐性結核の複数の観察研究で報告されている^{117, 118, 119)}。

機構は、国際共同第 II 相試験 (242-■■-204 試験) において、有効性の主要評価項目として設定された投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率について、以下のように考える。

薬剤感受性結核では、複数の臨床試験成績から、治療 2 カ月時点の SCC と最終治療転帰との間に関連が示されている。一方、多剤耐性結核では、治療 2 カ月時点の SCC と最終治療転帰の関連をプロスペクティブに検討した臨床試験成績は報告されていないものの、複数の観察研究から投与 2 カ月時点の SCC と治癒及び死亡等の重要な最終治療転帰の間に、関連を示唆するデータが得られていること、治療開始 2~3 カ月を超える SCC が超多剤耐性結核出現のリスク因子であることが示されてい

¹¹⁰⁾ Ahuja SD et al, *PLoS Med*, 9(8): e1001300, 2012

¹¹¹⁾ Kurbatova EV et al, *Tuberculosis*, 92(5): 397-403, 2012

¹¹²⁾ Rodriguez M et al, *Int J Tuberc Lung Dis*, 17(4): 520-555, 2013

¹¹³⁾ Holtz TH et al, *Ann Intern Med*, 144(9): 650-659, 2006

¹¹⁴⁾ O'Donnell MR et al, *Emerg Infect Dis*, 19(3): 416-424, 2013

¹¹⁵⁾ Cox HS et al, *N Engl J Med*, 359: 2398-2400, 2008;

¹¹⁶⁾ Ershova JV et al, *Clin Infect Dis*, 55(12): 1600-1607, 2012

¹¹⁷⁾ Ekaterina V et al, *Tuberculosis*, 92(5): 397-403, 2012

¹¹⁸⁾ Sonya S et al, *Am J Respir Crit Care Med*, 182: 426-432, 2010

¹¹⁹⁾ Beth Temple et al, *Clin Infect Dis*, 47(9): 1126-1134, 2008

ること、多剤耐性結核の最終治療転帰を評価項目とした場合は、臨床試験の実施期間が極めて長期となることから、有効な抗結核薬が乏しく、新たな薬剤が早急に必要とされている現状も踏まえると、多剤耐性結核を対象とした国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、有効性の主要評価項目を2カ月 SCC 達成率とすることにより、本剤の有効性を評価することに大きな問題はないと考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討内容を踏まえ、本剤の多剤耐性結核に対する有効性は示されたと判断する。

また、国内における多剤耐性結核は年間 110～120 例程度とされており、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）に組入れられた日本人被験者数が限定的（12/481 例）であったことはやむを得ないと考える。また、12 例のうち 2 カ月時の SCC が評価可能であった被験者は 8 例であり、本剤の有効性について国内外の一貫性を検討することは困難であるが、本剤が投与された被験者における 24 カ月時点での培養陰性化に基づく治療転帰は日本人及び外国人で大きな差異は認められていないことから、本剤の日本人多剤耐性肺結核患者における有効性は期待できると考える。なお、日本人多剤耐性結核患者に対する本剤の投与経験は極めて限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集する必要があると考える。

1) 国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）における本剤の有効性について

国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、有効性の主要評価項目である投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は、本剤 100mg 1 日 2 回及び OBR 群（以下、「本剤 100mg 群」）45.4%（64/141 例）、本剤 200mg 1 日 2 回及び OBR 群（以下、「本剤 200mg 群」）41.9%（57/136 例）及びプラセボ群 29.6%（37/125 例）であり、本剤 100mg 及び 200mg のプラセボに対するリスク比 [95%信頼区間] は、それぞれ 1.53 [(1.11, 2.12)] 及び 1.42 [(1.01, 1.98)] であり、プラセボに対する本剤 100mg 及び本剤 200mg の優越性が検証された（ $p=0.0083$ 及び $p=0.0393$ 、空洞形成の有無を層とした Cochran-Mantel Haenszel 検定。検定の多重性は、Hochberg 法により調整）。

申請者は、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、各投与群で併用された OBR の種類及び分布について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、OBR として使用された抗結核薬は、被験者ごとに異なっていたものの、薬剤のグループ別ではいずれの投与群においても大きな差異は認められなかった（表 36）。

表 36 いずれかの投与群で 10%以上の被験者に OBR として使用された抗結核薬

| 薬剤 | 本剤 100mg 群 (161 例) | 本剤 200mg 群 (160 例) | プラセボ群 (160 例) |
|---------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| グループ 1 | 131 (81.4) | 131 (81.9) | 132 (82.5) |
| EB | 100 (62.1) | 101 (63.1) | 95 (59.4) |
| INH | 17 (10.6) | 13 (8.1) | 10 (6.3) |
| PZA | 118 (73.3) | 119 (74.4) | 120 (75.0) |
| グループ 2 | 158 (98.1) | 156 (97.5) | 157 (98.1) |
| AMK | 12 (7.5) | 12 (7.5) | 11 (9.4) |
| KM | 97 (60.2) | 88 (55.0) | 97 (60.6) |
| カプレオマイシン | 42 (26.1) | 41 (25.6) | 39 (24.4) |
| SM | 18 (11.2) | 24 (15.0) | 24 (15.0) |

| 薬剤 | 本剤 100mg 群 (161 例) | 本剤 200mg 群 (160 例) | プラセボ群 (160 例) |
|------------------------|-----------------------|-----------------------|-------------------|
| グループ 3 | 155 (96.3) | 157 (98.1) | 156 (97.5) |
| ガチフロキサシン | 7 (4.3) | 10 (6.3) | 12 (7.5) |
| LVFX | 94 (58.4) | 103 (64.4) | 97 (60.6) |
| オフロキサシン | 56 (34.8) | 48 (30.0) | 50 (31.3) |
| グループ 4 | 160 (99.4) | 158 (98.8) | 159 (99.4) |
| PAS | 79 (49.1) | 84 (52.5) | 88 (55.0) |
| CS | 135 (83.9) | 137 (85.6) | 136 (85.0) |
| TH | 49 (30.4) | 51 (31.9) | 49 (30.6) |
| プロチオナミド | 101 (62.7) | 97 (60.6) | 101 (63.1) |
| グループ 5 | 26 (16.1) | 23 (14.4) | 30 (18.8) |
| アモキシシリン/クラ ブラン酸カリウム | 5 (3.1) | 7 (4.4) | 8 (5.0) |

例数 (%)

機構は、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、組入れ時の起因菌の OBR に対する感受性が、本剤の有効性評価に与えた影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

主要な抗結核薬に対する投与前日の臨床分離株の感受性株の割合は表 37 のとおりであり、RBT 及びプロチオナミドは試験株数が少なく、正確な評価は困難であった。CS については、本剤 100mg 群で感受性の高い傾向が認められたものの、WHO の推奨する OBR の主要な薬剤はグループ 1 (INH、RFP、PZA 及び EB)、グループ 2 (注射用抗結核薬) 及びグループ 3 (フルオロキノロン系抗菌薬) では、これらの薬剤に対する臨床分離株の感受性は、いずれの群でも大きな差異は認められなかったことから、本剤の有効性評価に与える影響は小さいと考える。

表 37 投与前日の臨床分離株の既存抗結核薬に対する感受性株の割合 [国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験)、MITT 集団]

| 抗結核薬 | 本剤 100mg 群 | 本剤 200mg 群 | プラセボ群 |
|----------|------------------|------------------|------------------|
| 第 1 グループ | | | |
| INH | 0.8% (1/133 例) | 0.0% (0/120 例) | 0.0% (0/114 例) |
| RFP | 0.8% (1/133 例) | 0.0% (0/120 例) | 1.8% (2/114 例) |
| PZA | 40.5% (53/131 例) | 37.8% (45/119 例) | 37.7% (43/114 例) |
| EB | 47.4% (63/133 例) | 53.3% (64/120 例) | 47.4% (54/114 例) |
| RBT | 0.0% (0/7 例) | 10.0% (1/10 例) | 33.3% (2/6 例) |
| 第 2 グループ | | | |
| KM | 79.5% (97/122 例) | 83.3% (95/114 例) | 79.0% (83/105 例) |
| AMK | 73.3% (63/86 例) | 77.5% (55/71 例) | 72.9% (51/70 例) |
| カブレオマイシン | 68.6% (59/86 例) | 75.0% (54/72 例) | 74.6% (53/71 例) |
| SM | 24.8% (33/133 例) | 32.8% (39/119 例) | 28.9% (33/114 例) |
| 第 3 グループ | | | |
| オフロキサシン | 68.3% (43/63 例) | 73.2% (41/56 例) | 61.5% (32/52 例) |
| LVFX | 88.7% (86/97 例) | 92.6% (88/95 例) | 87.9% (80/91 例) |
| 第 4 グループ | | | |
| CS | 93.8% (30/32 例) | 85.2% (23/27 例) | 82.4% (14/17 例) |
| TH | 74.6% (50/67 例) | 70.4% (38/54 例) | 70.0% (35/50 例) |
| プロチオナミド | 56.3% (9/16 例) | 53.3% (8/15 例) | 50.0% (7/14 例) |
| PAS | 82.7% (67/81 例) | 82.1% (55/67 例) | 75.8% (47/62 例) |

(感受性株/感受性株+耐性株) × 100

機構は、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において治験薬投与前の抗結核薬の投与が本剤の有効性評価に及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

治験薬投与前の抗結核薬投与について、投与期間別 (Limited : 治験薬投与前 90 日以内、Moderate : 治験薬投与前 90 日～180 日、Extensive : 治験薬投与前 180 日以上) の投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率 (MGIT) は表 38 のとおりであり、いずれの投与群においても 90～180 日 (Moderate) が高か

った。その要因として、多剤耐性結核に対する 90～180 日 (Moderate) の投与により、国際共同第 II 相試験 (242-204 試験) 組み入れ時に改善へ向かいつつあった患者が、その他の前治療歴 (Limited 及び Extensive) の患者よりも多かった可能性が考えられた。しかしながら、本剤 100mg 及び 200mg 群のいずれの抗結核薬治療歴においても、投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は、プラセボ群より高かったことから、治験薬投与前の抗結核薬投与期間が本剤の有効性評価に与えた影響は小さいと考える。

表 38 治験薬投与前の OBR 投与期間別の 2 カ月 SCC 達成率 (MIGT)

| 治験薬投与前の抗結核薬治療歴 | 本剤 100mg 群 | 本剤 200mg 群 | プラセボ群 |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|
| 90 日以内 (Limited) | 41.7 (15/36 例) | 54.3% (19/35 例) | 24.0% (6/25 例) |
| 90～180 日 (Moderate) | 60.0% (9/15 例) | 75.0% (12/16 例) | 50.0% (2/4 例) |
| 180 日以上 (Extensive) | 44.4% (40/90 例) | 30.6% (26/85 例) | 30.2% (29/96 例) |
| 計 | 45.4% (64/141 例) | 41.9% (57/136 例) | 29.6% (37/125 例) |

機構は、国際共同第 II 相試験 (242-204 試験) において併用された OBR が、本剤の有効性評価に与える影響について、以下のように考える。

多剤耐性結核における OBR は多様な組み合わせの抗結核薬からなり、実臨床においても多剤耐性肺結核患者は多様な患者背景を有することを踏まえると、併用する OBR を規定しなかったことはやむを得ないと考える。その上で、国際共同第 II 相試験における OBR の使用状況は投与群間で類似していること、治験薬投与前の抗結核薬の治療歴別の投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率について、プラセボに対する本剤 100mg 及び本剤 200mg の優越性が検証されており、各投与群で併用された OBR について、本剤の有効性評価に影響を与えるような大きな差異は認められていないと考える。

2) 部分集団における有効性について

① 超多剤耐性肺結核における有効性について

申請者は、超多剤耐性肺結核に対する本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験 (242-204 試験) において、多剤耐性肺結核及び超多剤耐性肺結核における投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は表 39 のとおりであり、超多剤耐性肺結核患者における投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は、多剤耐性肺結核患者より低値であったが、プラセボ群と比較して本剤群で高値を示した。

表 39 多剤耐性肺結核と超多剤耐性肺結核における投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率 (MIGT)

| | 本剤 100 mg 群 | 本剤 200 mg 群 | プラセボ群 |
|----------|------------------|------------------|------------------|
| 多剤耐性肺結核 | 51.3% (60/117 例) | 44.1% (52/118 例) | 35.7% (35/98 例) |
| 超多剤耐性肺結核 | 16.7% (4/24 例) | 27.8% (5/18 例) | 7.4% (2/27 例) |
| 合計 | 45.4% (64/141 例) | 41.9% (57/136 例) | 29.6% (37/125 例) |

② 投与開始前の空洞形成の有無別の本剤の有効性について

申請者は、スクリーニング検査時の空洞形成の有無別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

国際共同第 II 相試験 (242-204 試験) において、空洞形成有無別の投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は、表 40 のとおりであり、空洞形成の有無によらず、プラセボ群と比較して本剤群で高値であった。

表 40 空洞形成有無別の投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率 (MIGT、MITT 集団)

| | 本剤 100mg 群 (141 例) | 本剤 200mg 群 (136 例) | プラセボ群 (125 例) |
|----|-----------------------|-----------------------|------------------|
| 有 | 46.0% (46/100 例) | 44.2% (42/95 例) | 28.7% (25/87 例) |
| 無 | 43.9% (18/41 例) | 36.6% (15/41 例) | 31.6% (12/38 例) |
| 合計 | 45.4% (64/141 例) | 41.9% (57/136 例) | 29.6% (37/125 例) |

機構は、有効性に影響を与えると考えられる背景因子である、結核菌の耐性状況及び投与開始時の空洞形成について、いずれの背景因子を有する場合でもプラセボ群と比較して本剤群で投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率が高い傾向が認められており、大きな問題はないと考える。

3) 欧州規制当局の見解について

欧州医薬品委員会（以下、「CHMP」）は 2013 年 7 月 26 日付けで本剤の承認について否定的見解を示したが¹²⁰⁾、その後の再検討により、2013 年 11 月 21 日付けで本剤の承認を肯定する見解を示した¹²¹⁾、¹²²⁾。

先の否定的見解における主な懸念事項として、本剤を OBR と 2 カ月併用した後の SCC 達成率で評価している国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）では、6 カ月投与される本剤の有用性を判定するには投与期間が短いことが挙げられていた。これに対して、申請者は再審査要請を行い、CHMP において再度検討がなされた結果、国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）における 2 カ月の投与成績から本剤の 6 カ月投与での効果が予測可能であるとして、本剤の承認を肯定する見解が示された。

機構は、欧州規制当局の見解は「<審査の概略> (1) 国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）の試験デザインについて」で議論した内容と矛盾するものではなく、「<審査の概略> (2) 有効性について」において検討した本剤の有効性に関する結論に影響を与えるものではないと判断した。

(3) 安全性について

機構は、本剤の安全性について、国際共同第 II 相試験（242-■-204 試験）における本剤 100 mg 群、本剤 200 mg 群及びプラセボ群の有害事象発現率は、それぞれ 90.1%（145/161 例）、93.1%（149/160 例）及び 93.1%（149/160 例）と同程度であり、本剤を OBR と併用投与することで発現率が上昇する傾向は認められなかったこと、また、有害事象の重症度及び発現時期がプラセボ群と異なる傾向が認められなかったことを踏まえると、本剤を適切な OBR と併用投与することは忍容可能と判断する。ただし、日本人に対する投与経験は極めて限られており、本剤の投与にともなう心電図 QT 延長が認められていることから、製造販売後にも引き続き安全性に関する情報を収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

¹²⁰⁾ Questions and answers (EMA/CHMP/446276/2013, 26 July 2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002552/WC500146651.pdf#search=%EF%BC%89Questions+and+answers+%28EMA%2FCHMP%2F446276%2F013%2C+26+July+2013%29 (URL 確認日：平成 26 年 3 月)

¹²¹⁾ Summary of opinion (EMA/CHMP/713909/2013, 21 November 2013)
https://www.ghdonline.org/uploads/EMA_conditional_authorization_on_Delamanid.pdf#search='Summary+of+opinion+%28EMA%2FCHMP%2F713909%2F2013%2C+21+November+2013%29' (URL 確認日：平成 26 年 3 月)

¹²²⁾ Questions and answers (EMA/CHMP/713953/2013, 22 November 2013)
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/human/002552/WC500155462.pdf#search='Questions+and+answers+%28EMA%2FCHMP%2F713953%2F2013%2C+22+November+2013%29' (URL 確認日：平成 26 年 3 月)

1) 心電図 QT 延長リスクについて

申請者は、本剤による心電図 QT 延長リスクについて、以下のように説明している。

本申請に際し、Thorough QT/QTc 試験は実施されていない⁷³⁾が、国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験) において QT/QTc に関する評価を実施した。プラセボで補正した QTcF の投与前からの変化量は投与期間に伴い延長し、その変化量は投与 56 日目におけるすべての測定時点で、本剤 100mg 群で 11.3~13.1msec、本剤 200mg 群で 14.1~15.6msec の延長であり、心電図 QT 延長には用量依存性が認められた。また、国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験) における QT/QTc 延長の有害事象¹²³⁾は、プラセボ群 3.8% (6/160 例)、本剤 100 mg 群 9.9% (16/161 例) 及び本剤 200 mg 群 13.1% (21/160 例) であった。

国際共同長期投与試験 (242-■-208 試験) では、投与 6 週目以降の平均 QTcF 間隔は安定していた (絶対値の平均値 : 415.5~417.5msec、投与前からの変化量の平均値 6.48~8.52 msec)。2 例で QTcF 間隔が 500msec を超えたが、本剤の投与は中止され、その後 500msec 以下に減少した。QT/QTc 延長の有害事象¹²³⁾は 2.8% (6/213 例) に認められ、そのうち心電図 QT 延長の 2 例は重篤な有害事象とされ、治験薬の中止後に消失した。

QTcF の絶対値が 500msec を超えた患者又はベースラインからの QTcF の変化量が 60msec を超えた患者では、女性、心血管疾患及び低カリウム血症等の既知のリスク因子を有していたが、国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験) 及び国際共同長期投与試験 (242-■-208 試験) のいずれにおいても Torsade de Pointes は認められなかった。

機構は、国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験) で認められた QT 延長に関するリスクについて、人種により差異が認められないか申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅱ相試験 (242-■-204 試験) の安全性データから、被験者の QTcF 延長幅 (ベースラインからの 56 日目の変化量の平均値) を人種別に比較した結果は、表 41 のとおりであり、アジア人で QT 延長幅が大きい傾向が認められた。

表 41 ベースラインからの QT 延長幅 (ms) に関する投与群毎の比較 (242-■-204 試験、人種別)

| 人種 | 本剤 100mg 群 | | 本剤 200mg 群 | | プラセボ群 | |
|------|------------|-------------------|------------|-------------------|-------|-----------------|
| | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] |
| 白人 | 36 | 11.3 [8.0, 14.6] | 28 | 16.4 [13.1, 19.7] | 23 | 0.2 [-3.6, 3.9] |
| 黒人 | 0 | - | 1 | 10.7 | 0 | - |
| アジア人 | 75 | 18.8 [15.8, 21.8] | 79 | 20.5 [17.8, 23.2] | 83 | 3.1 [0.6, 5.6] |
| その他 | 33 | 9.6 [6.1, 13.0] | 38 | 11.9 [8.2, 15.5] | 42 | 2.9 [0.2, 5.6] |
| 計 | 144 | 14.8 [12.8, 16.8] | 146 | 17.4 [15.5, 19.3] | 148 | 2.6 [0.9, 4.3] |

各投与群の症例数の合計は、投与 56 日目に QTcF 間隔を測定できた例数

アジア人で QT 延長幅が大きい傾向が認められたことから、地域別の QTcF 延長幅について検討したところ、東南アジアで最も大きな QTcF 延長幅が認められ、北東アジア (日本、韓国及び中国) については、欧州/地中海地域及びアメリカ地域と同程度であった (表 42)。なお、東南アジアで QTcF 延長幅が大きかったことについて、その要因を検討したものの、明確な要因は認められなかった。

¹²³⁾ 治験責任医師の判断により有害事象として報告された事象のうち MedDRA (Version13.1) の基本語「心電図 QT 延長」とされたものの。

表 42 ベースラインからの QT 延長幅 (ms) に関する投与群毎の比較 (242-■■■-204 試験、地域別)

| 地域 | 本剤 100mg 群 | | 本剤 200mg 群 | | プラセボ群 | |
|----------|------------|-------------------|------------|-------------------|-------|------------------|
| | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] | 例数 | 平均値 [90%信頼区間] |
| 東南アジア地域 | 43 | 23.6 [19.7, 27.4] | 45 | 26.2 [22.7, 29.7] | 50 | 5.2 [1.9, 8.6] |
| 欧州/地中海地域 | 36 | 11.3 [8.0, 14.6] | 26 | 15.8 [12.3, 19.3] | 22 | 0.2 [-3.7, 4.1] |
| 北東アジア | 31 | 12.4 [8.2, 16.7] | 34 | 13.3 [10.0, 16.7] | 33 | -0.1 [-3.7, 3.6] |
| 南北アメリカ | 34 | 9.6 [6.2, 12.9] | 41 | 12.1 [8.6, 15.6] | 43 | 2.8 [0.2, 5.5] |
| 計 | 144 | 14.8 [12.8, 16.8] | 146 | 17.4 [15.5, 19.3] | 148 | 2.6 [0.9, 4.3] |

各投与群の例数の合計は、投与 56 日目に QTcF 間隔を測定できた例数

機構は、本剤の長期投与時の QT 延長に関するリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) 及び国際共同長期投与試験 (242-■■■-208 試験) において、心電図 QT 延長の有害事象 (本剤 100mg 群 16 例、本剤 200mg 群 21 例及びプラセボ群 6 例) の発現時期及び重症度¹²⁴⁾ を検討した結果、国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) における心電図 QT 延長の発現時期は、本剤 100mg 群 22.4 日、本剤 200mg 群 31.5~32.9 日、プラセボ群 30.7 日であり、プラセボ群と比較して本剤群での発現時期が遅延する傾向は認められず、重症度についても本剤 200mg 群の 2 例で中等度であったが、残りは軽度であった。

また、国際共同長期投与試験 (242-■■■-208 試験) では、参加した被験者の約 2/3 が最終的に本剤 200mg を投与されたにもかかわらず、国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) と比較して心電図 QT 延長は 2.8% (6/213 例) に認められたのみであり、発現時期は 7~126 日、重症度は中等度の 1 例を除き軽度であった。

以上より、本剤の長期間投与により、QT 延長のリスクが高まる可能性は低いと考える。

機構は、本剤による QT 延長のリスクについて、以下のように考える。

国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) において、投与 56 日目のプラセボで補正した QTcF の投与前からの変化量は、本剤 100mg 群で 11.3~13.1msec、本剤 200mg 群で 14.1~15.6msec の延長であり、用量反応関係が認められていること、本剤の投与期間の延長に伴い QTcF 間隔が延長する傾向が認められたことから、QT 延長は本剤の重要な安全性上の懸念点であると考えます。

しかしながら、国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) で認められた心電図 QT 延長については、日常生活に影響を及ぼす頻度は少なく、Torsade de Pointes 等の重篤な心血管系有害事象の発現は認められておらず、予後不良で治療困難な疾患である多剤耐性結核において、治療の選択肢は乏しいことを踏まえると、本剤投与に際し、定期的な心電図測定等を実施し、患者の状態を慎重に観察することにより、本剤を多剤耐性肺結核に対し投与することは可能と考える。

なお、製造販売後には、医師及び患者に対し、本剤の QT 延長のリスクを説明するとともに、QT 延長に関連する事象の発現状況について、調査を行う必要があると考える。

(4) 臨床的位置付けについて

機構は、本剤を含む治療レジメンの臨床的位置付けについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

¹²⁴⁾ 治験医師が軽度、中等度、高度に分類。分類基準は、以下のとおり。
 軽度：不快感が少なく日常生活に支障をきたすことなく、容易に忍容できる有害事象
 中等度：不快感をもたらす、正常な日常生活に支障をきたす有害事象
 重度：機能不全を起し、正常な日常生活を妨げる有害事象

多剤耐性結核は、WHO ガイドラインで示されている第 1 選択薬のうち、INH 及び RFP に対する耐性を有しているため、治療に用いられる薬剤はいわゆる「第 2 選択薬」であり、薬剤感受性結核の治療に用いられる「第 1 選択薬」より効力が弱く、有害作用が強いとされている³⁾。WHO ガイドライン³⁾では、第 2 選択薬のうち注射抗結核薬は最も強力であることから、可能な限り治療レジメンにいずれか 1 剤を含めることとし、フルオロキノロン系抗菌薬の併用投与についても強く推奨されている。2011 年に発表された WHO ガイドラインの更新¹²⁵⁾においても、注射抗結核薬及びフルオロキノロン系抗菌薬を含む治療レジメンの重要性は引き続き強調されている。本邦においても、日本結核病学会治療委員会により推奨されている多剤耐性結核の治療レジメンには、フルオロキノロン系抗菌薬及び注射用抗結核薬を含む薬剤群から、感受性を有する薬剤を 3 剤以上使用することとされている⁴⁾。

感受性結核では、第 1 選択薬の 6 カ月の治療で 90% 以上の患者が治癒に至るが、多剤耐性結核では、注射用抗結核薬及びフルオロキノロン系抗菌薬を含む治療レジメンで 24 カ月以上治療が行われても、良好な治療転帰が得られる割合は 60~70% と低く¹²⁶⁾、¹²⁷⁾、超多剤耐性結核患者では、35~55% へと低下したとの報告があり¹²⁸⁾、¹²⁹⁾、多剤耐性結核の治療における有効な選択肢が限られていることが大きな課題となっている。

本剤は、国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) において、フルオロキノロン系抗菌薬及び注射用抗結核薬を含む OBR との併用により、治療開始 2 カ月時点での SCC 達成割合が、プラセボと OBR 併用と比較して有意に改善することが確認されている。

安全性については、本剤には QT 延長作用の他に、現時点で大きな安全性上の懸念は認められておらず、注射用抗結核薬、フルオロキノロン系抗菌薬及び CS との併用投与においても、それぞれの薬剤により認められている有害事象の発現頻度及び重症度を増悪させる傾向は認められていない。本剤の QT 延長作用については、本剤投与前に患者の背景要因を確認するとともに、本剤投与中は定期的に心電図検査等を実施することにより、安全に投与することが可能と考える。

以上より、多剤耐性結核の治療において、本剤は感受性を有する抗結核薬 3 剤以上と併用され、心血管系の有害事象の発現等に注意しながら使用されることにより、多剤耐性結核の早期培養陰性化をもたらすと考えられることから、新しい治療選択肢となり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

現在、国内外における多剤耐性結核の標準療法として、注射用抗結核薬及びフルオロキノロン系抗菌薬を含む治療がなされているものの、その治療効果は十分ではなく、治療転帰を改善する新たな薬剤が求められており、本剤は多剤耐性結核の標準療法と併用することにより、国際共同第 II 相試験 (242-■■■-204 試験) において、早期の培養陰性化を得られることが示されていることから、多剤耐性結核治療に対する新たな治療の選択肢になり得ると考える。

(5) 効能・効果について

機構は、上述の議論を踏まえ、多剤耐性結核菌を起因菌とする肺結核において、本剤の有効性は示

¹²⁵⁾ World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis – 2011 update. WHO/HTM/TB/2011.6. Geneva: WHO; 2011.

¹²⁶⁾ Orenstein EW et al, *Lancet Infect Dis*, 9(3): 153-161, 2009

¹²⁷⁾ Johnston J et al, *PLoS ONE*, 4: e-6914, 2009

¹²⁸⁾ Jacobson KR et al, *Clin Infect Dis*, 51(1): 6-14, 2010

¹²⁹⁾ Jeon DS et al, *Int J Tuberc Lung Dis*, 13(5): 594-600, 2009

されたと考える。なお、申請効能・効果では、適応症として「多剤耐性肺結核症」とされているが、「疾病及び関連保健問題の国際統計分類（ICD-10）」における疾病分類として「肺結核」が採用されていること、既承認の抗結核薬における適応症として「肺結核」とされていることから、本剤の効能・効果における適応症は「多剤耐性肺結核」とすることが適切と判断する。

(6) 用法・用量について

申請者は、本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、有効性の主要評価項目である MGIT の評価による投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は、本剤 100mg BID 群で 45.4%（64/141 例）、200mg BID 群で 41.9%（57/136 例）であり、用量間で差異は認められなかった。また、血漿中本薬の AUC_{0-24h} は、本剤 100mg BID 群で 7925ng・h/mL、本剤 200mg BID 群で 11837ng・h/mL であった。また、本剤の用量を 100mg BID から 200mg BID に増加させることにより、血漿中本薬の AUC_{0-24h} は増加したものの、投与開始 2 カ月時点での SCC 達成率は同程度であったことから、有効性の観点から、本剤の用量は 100mg BID とすることで十分と考えた。

安全性については、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）における有害事象発現率は、本剤群とプラセボ群で心電図 QT 延長の頻度を除き同程度であり（「<提出された資料の概略>（2）第Ⅱ相試験、3）多剤耐性肺結核患者を対象にした国際共同第Ⅱ相試験」の項参照）、心電図 QT 延長の発現率は、用量反応関係が認められた（「<審査の概略>（2）安全性について、1）心電図 QT 延長リスクについて」の項参照）。

以上を踏まえ、多剤耐性結核の治療に対する本剤の用量として、ベネフィット・リスクの関係が最も良好と考えられた 1 回 100mg BID とすることが適切と考えた。

機構は、本剤の長期投与時における有効性の持続について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）に組み入れられた被験者のうち、国際共同長期投与試験（242-■-208 試験）に参加（本剤 100mg 又は本剤 200mg を BID にて OBR と 6 カ月併用投与）又は不参加（本剤投与無し）で分類した被験者集団における死亡率、持続的 SCC 達成率及び「良好な治療転帰」達成率は表 43 のとおりであった。国際共同長期投与試験（242-■-208 試験）における死亡率は、本試験に参加しなかった被験者と比較して低く、持続的 SCC 達成率は高い値を示したが、本剤の用量間で死亡率に大きな差異は認められなかった。

表 43 国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）に組み入れられた被験者のうち国際共同長期投与試験（242-■-208 試験）に参加又は不参加であった被験者の死亡率、持続 SCC 達成率及び「良好な治療転帰」達成率

| 242-■-204 試験投与群 | 242-■-208 試験 | 死亡率 | | 持続 SCC 達成率 | | 「良好な治療転帰」達成率 | |
|-----------------------|--------------|-----|-----------|------------|------------|--------------|------------|
| 本剤 100mg BID 群（155 例） | 本剤 100mg BID | 42 | 2.4%（1） | 25 | 96.0%（24） | 25 | 64.0%（16） |
| | 本剤 200mg BID | 22 | 4.5%（1） | 17 | 88.2%（15） | 17 | 82.4%（14） |
| | 不参加 | 91 | 13.2%（12） | 58 | 60.3%（35） | 58 | 41.4%（24） |
| 本剤 200mg BID 群（157 例） | 本剤 100mg BID | 47 | 2.1%（1） | 34 | 100%（34） | 34 | 88.2%（30） |
| | 本剤 200mg BID | 25 | 0 | 19 | 89.5%（17） | 19 | 78.9%（15） |
| | 不参加 | 85 | 8.2%（7） | 52 | 80.8%（42） | 52 | 61.5%（32） |
| プラセボ群（152 例） | 本剤 100mg BID | 41 | 2.4%（1） | 29 | 89.7%（26） | 29 | 79.3%（23） |
| | 本剤 200mg BID | 28 | 7.1%（2） | 19 | 84.2%（16） | 19 | 78.9%（15） |
| | 不参加 | 83 | 14.5%（12） | 48 | 81.3%（39） | 48 | 60.4%（29） |
| 計（464 例） | | 464 | 8.0%（37） | 301 | 82.4%（248） | 301 | 65.4%（197） |

機構は、想定される本剤の投与期間について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

多剤耐性結核の治療に関する WHO ガイドライン³⁾、¹³⁰⁾ では、第 2 選択薬（注射用抗結核薬 1 剤を含む）での強化療法期間を少なくとも 6 カ月、培養陰性化後は更に注射用抗結核薬以外の薬剤で 18～24 カ月の薬物療法を継続することとされている。一方、日本の結核医療の基準は WHO ガイドラインのような強化治療期間が設定されておらず、培養陰性化後 24 カ月間治療継続することとされている。

国内の結核治療の現状を鑑みると、投与期間を限定することは現実的ではないと考える。しかしながら、これまでに実施された臨床試験において、継続して 6 カ月を超える本剤の使用経験はないことから、添付文書においてその旨を記載することとした。なお、本剤の製造販売後には、Responsible Access Program（「<審査の概略>（8）製造販売後の検討事項について、2）Responsible Access Program について」の項参照）を実施するとともに、全例を対象とした製造販売後調査を実施し、治療終了までの安全性情報を入手する予定である。

機構は、結核治療においては、長期間の高い服薬遵守を確保するため医療従事者の対面下に服薬を確認する DOTS（Directory observed treatment）が推奨されており¹⁰⁴⁾、¹³¹⁾、特に難治な多剤耐性結核では高い服薬遵守が求められることから、1 日あたりの投与回数を減らし、DOTS の実施が容易になる本剤の QD 投与の可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

現時点では、本剤の QD 投与による有効性及び安全性を検討した臨床試験成績は得られていない。しかしながら、喀痰培養陽性の多剤耐性結核患者を対象とした第Ⅲ相比較試験（242-■-213 試験）が、フィリピン、ラトビア等 7 カ国において実施中であり、当該試験の用法・用量は、投与開始 2 カ月間は、本剤 100mg 又はプラセボを BID にて OBR と併用投与した後、本剤 200mg 又はプラセボを QD にて 4 カ月間 OBR と併用投与し、安全性及び有効性を比較検討する計画である。

また、欧州規制当局からの要請により、申請用法・用量である本剤 100mg BID よりも高用量での有効性を明らかにすることが求められており、当該試験において本剤 400mg QD 投与における有効性及び安全性を検討することも考えている。

これらの試験成績が得られた時点で、本邦における本剤の用法について検討したいと考える。

機構は、本剤の用法・用量について以下のように考える。

国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）において、本剤 100mg BID 及び 200mg BID は、主要評価項目である投与開始 2 カ月後の SCC 達成率において、いずれもプラセボに対する優越性が示されているものの、用量反応関係は認められていない。また、本剤は用量依存的に QT 間隔を延長することが示されており、本剤の高用量投与により安全性上の懸念が生じることから、本剤の推奨用法・用量を 100mg BID とすべきとする申請者の説明は受け入れ可能と考える。

また、本剤の投与期間については、国際共同長期投与試験（242-■-208 試験）において、投与期間の長期化に伴い新たな有害事象が発現する傾向は認められておらず、国際共同長期投与試験（242-■-208 試験）に参加した被験者の死亡率が、国際共同第Ⅱ相試験（242-■-204 試験）のみに参加した患者

¹³⁰⁾ 2011 年に発表された WHO ガイドラインの更新（WHO/HTM/TB/2011.6）では、大部分の多剤耐性肺結核患者で強化療法期間 8 カ月が推奨され、大部分の新規に診断された多剤耐性肺結核患者では全治療期間 20 カ月が推奨されるが、治療期間は治療への反応に応じて個別の患者で変更しうるとされている。

¹³¹⁾ 結核に関する特定感染症予防指針（平成 19 年厚生労働省告示 72 号）

の死亡率を上回る傾向は認められなかったこと、多剤耐性結核治療において、注射用抗結核薬以外は十分な結核菌の増殖抑制を目的として通常 18 カ月以上の治療期間が想定されており³⁾、本剤においても 6 カ月を超える投与が必要とされる可能性はあること等を踏まえると、本剤の投与期間を具体的に設定することは困難であると考え。しかしながら、国内外において連続して 6 カ月を越える投与の経験は乏しいことから、その旨を添付文書において注意喚起することが必要と考える。

また、本剤の用法について、結核治療では QD 投与とすることにより服薬遵守性の向上が図られ、患者の予後改善及び感染拡大防止につながると考えられることから、現在実施中及び計画中の本剤 QD (100mg BID 以上の用量を含む) の用法・用量を検討した臨床試験成績が得られ次第、本邦における当該用法・用量の開発を検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

(7) 小児について

機構は、小児多剤耐性肺結核に対する本剤の開発計画等について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

近年の本邦の小児結核患者は減少しており、小児における多剤耐性結核患者は極めて少ないと考えられるため、現時点で開発計画はないものの、欧州では、成人多剤耐性肺結核患者を対象とした承認申請を行う際、欧州規制当局と小児に対する開発について議論され、小児開発計画が作成されており、小児における適正な用法・用量を決定するため、小児多剤耐性結核患者を対象とした臨床薬理試験の実施が計画されている。当該試験では、小児に対する投薬の状況を考慮して、6 歳以上では本剤の錠剤（成人の臨床試験で使用された錠剤）を、5 歳以下では現在開発中の小児用製剤（dispersible tablet）を用いる予定とされており、本試験終了後には、引き続き長期投与試験に登録され、長期投与時の安全性と最終治療転帰を確認する予定である。

機構は、本邦における小児の多剤耐性肺結核患者は少ないと考えられ、現時点で本邦における開発計画がないことはやむを得ないと考えが、小児においても多剤耐性結核の感染の可能性は否定できず、治療の選択肢も限られていることから、本邦における小児の開発について、引き続き検討する必要があると考える。

(8) 製造販売後の検討事項について

1) 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後に以下の使用成績調査を計画している。

- 調査目的：本剤が使用されたすべての症例における使用実態下での安全性及び有効性の確認
- 調査予定被験者数：5 年間の登録期間内に登録された全症例
- 調査方式：全例調査方式（調査中に心電図検査の実施、投与前後での薬剤耐性獲得有無の検査を実施）
- 重点調査項目：QT 延長、薬剤耐性

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても検討する必要があると考える。

- 併用される OBR による有効性及び安全性への影響について

- ・本剤のQT延長に伴う心血管系事象の発現状況について
- ・肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性について

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

2) Responsible Access Program (RAP) について

申請者は、抗結核薬の不適切な使用による耐性菌の発生リスクを防止し、本剤の安全性確保を確実に遂行する必要があることから、本剤の製造販売時には、適正使用に関連する対策として、納入制限を伴う Responsible Access Program (以下、「RAP」) を実施する予定であり、その詳細について以下のように説明している。

RAP は、① 適格性確認システムによる薬剤供給適否の判断、② 全例調査による確実な安全性情報収集、③ 医療従事者及び患者への情報提供、④ 添付文書での注意喚起から構成されるプログラムである。このうち、① 適格性確認システムによる薬剤供給適否の判断については、以下のとおり実施する予定である。

- 1) 患者の同意取得後、本剤投与の適格性を判断するために必要な情報（施設名、使用予定症例等）について、医師が患者登録用のサーバに入力する。
- 2) 患者登録用サーバに登録された内容に基づき、本剤を使用した際の有効性、安全性の懸念を第三者委員会¹³²⁾へ諮問する（第三者委員会は、日本結核病学会 治療委員会作成の使用指針及び添付文書を基にした第三者委員会内規に従い評価する）。第三者委員会からの使用に関する適否及び助言を得た後、申請者において、薬剤供給の適否¹³³⁾を判断する。
- 3) 薬剤供給が「適」と判断された場合には、当該施設での全例調査の依頼を申請者より実施するとともに、本剤の適正使用に関する情報を提供した上で、薬剤の供給を行う。
- 4) 本剤投与継続の適否について、90 日ごとに使用経過報告（喀痰塗抹培養結果、薬剤感受性結果、併用薬剤）を医師より入手し、第三者委員会で評価する。第三者委員会は、培養陰性化が得られておらず耐性化のリスクが高い症例について、本剤使用中止の助言を行う。

機構は、多剤耐性結核の治療は長期間にわたり、患者の状態が安定した際には、高度専門施設から地域の医療機関に移行することが想定されることから、患者が受診する医療機関の変更が生じた場合でも、情報収集を徹底するための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本剤の適正使用を推進するために、一度高度専門施設で登録された症例が地域の医療機関で治療を継続する場合においても、当該患者を登録の上、薬剤供給する。地域の医療機関での治療内容についても全例調査の対象として調査を実施し、適正使用の依頼及び定期的な情報収集を行い、当該データに基づき本剤投与継続の適否について、第三者委員会において評価する。

なお、高度専門施設で処方を開始した結核・抗酸菌症指導医資格を有する医師が、引き続き、地域の医療機関の医師に有効性・安全性に関するアドバイスをすることを RAP の要件としている。

¹³²⁾ 外部専門家で構成（結核病学会 治療委員会メンバー等の結核専門家及び循環器専門家）

¹³³⁾ 薬剤供給適否は、下記の基準で判断する。

- ・適応内使用であること
- ・禁忌症例ではないこと
- ・第三者委員会による適否判断が「適」であること

機構は、本剤の適正使用に関する方策について、以下のように考える。

多剤耐性結核における治療薬は非常に限られており、本剤は多剤耐性結核に有効性が期待される数少ない薬剤であることから、濫用による耐性の発現及び拡大等のリスクを最小化するため、本剤の投与は多剤耐性結核の治療経験が豊富な施設及び医師により行われることが重要と考える。また、本剤は長期間投与が想定されることから、高度専門施設と地域の医療機関の連携体制が確立されるべきであり、患者の情報については適切に情報共有する必要があると考える。以上を踏まえ、申請者が計画中のRAPによる本剤の流通管理体制が適切に実施されることにより、本剤の適正使用が図られることになることから、本剤承認後には適切に運用することが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議での検討を踏まえて、最終的に判断することとしたい。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-01、5.3.5.2-01）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱事例（除外基準に抵触する被験者の組み入れ、薬物動態用採血及び検査の一部未実施）が認められた。また、治験依頼者において、上記の治験実施計画書からの逸脱事例をモニタリングで適切に把握していない事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、該当する症例に適切な取り扱いがなされていたことから、機構は、全体としては治験がGCPに従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、本剤の多剤耐性肺結核に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本剤は結核治療の標準療法と併用して使用することで、早期の培養陰性化を得られることが示されていることから、多剤耐性結核治療に新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。なお機構は、本剤は日本人における投与経験は極めて限られていること、本剤はQT延長作用を有していること、本剤の長期投与時の有効性及び安全性については検討されていないことから、これらの事項については、さらに検討が必要と考える。また機構は、本剤は多剤耐性肺結核の数少ない治療薬となることから、本薬に対する耐性菌の発現を防ぐため、本剤の投与対象患者を適切に選択し、投与することが重要となると考えるため、RAPの適切な運用を行うことが重要と考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 26 年 4 月 18 日

I. 申請品目

[販 売 名] デルティバ錠 50mg
[一 般 名] デラマニド
[申 請 者] 大塚製薬株式会社
[申請年月日] 平成 25 年 3 月 27 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した機構の判断は支持され、下記の点については追加で検討し、必要な対応を行った。

(1) 安全性について

1) QT 延長について

機構は、本剤の日本人に対する投与経験は極めて限られており、本剤の投与に伴う QT 延長が認められていることから、QT 延長に関して添付文書で注意喚起するとともに、製造販売後には安全性情報を収集の上、適切に医療現場に情報提供を行う必要があると考えた。

以上の判断は、専門委員により支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- ・ 臨床試験において急性心筋梗塞及び冠動脈疾患が認められた症例において、QT 延長が認められていることから、冠動脈疾患を有する患者には、慎重投与として注意喚起する必要があると考える。
- ・ 本邦における本剤の投与対象となる患者は高齢者が比較的多いことから、QT 延長リスクが高いと考えられるため、十分な注意喚起が必要と考える。
- ・ 特に QT 延長について投与前の注意や投与中の検査による確認が必要であり、少なくとも添付文書の警告欄に記載し、注意喚起することが必要と考える。

機構は、以上の専門委員の意見及び多剤耐性肺結核の治療において本剤と併用される薬剤の中には、フルオロキノロン系抗菌薬等の QT 延長作用を有する薬剤が含まれる場合が想定されることから、本剤を含む治療においては、QT 延長が重要な安全性上の懸念であると考えた。したがって、添付文書の警告及び効能・効果に関連する使用上の注意の項において、以下のように注意喚起すること、また QT 延長を起こしやすい患者として心疾患のある患者を慎重投与に加えるべきであると判断し、申請者に指示したところ、申請者は了解した。

【警告】

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

(2) 用法・用量について

1) 投与期間について

機構は、本剤の投与期間に関し、国際共同長期投与試験（242-■■■-208 試験）において、投与期間の長期化に伴い新たな有害事象が発現する傾向は認められておらず、同試験に参加した被験者の死亡率が、国際共同第Ⅱ相試験（242-■■■-204 試験）のみに参加した患者の死亡率を上回る傾向は認められなかったこと、多剤耐性結核治療において、静注抗結核薬以外は十分な結核菌の増殖抑制を目的として通常菌陰性化後 18 カ月以上の治療期間が想定されており³⁾、本剤においても 6 カ月を超える投与が必要とされる可能性はあること等を踏まえ、本剤の投与期間を具体的に設定することは困難であると考えた。しかしながら、国内外において連続して 6 カ月を越える投与の経験は乏しいことから、その旨を添付文書において注意喚起することが必要と判断した。

以上の判断は、専門委員により支持され、追加で以下の意見が述べられた。

- ・ 「連続して 6 カ月を越える投与の経験は乏しい」との表現では、6 カ月を超える投与は控えるべきと捉えられかねないことから、補足説明が必要と考える。

機構は、以上の専門委員の意見を踏まえ、本剤の投与期間について、「本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること（継続して 6 カ月を超える使用経験はない）」との旨を添付文書において注意喚起するよう、申請者に指示し、申請者は了解した。

(3) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、「審査報告（1）、Ⅱ.4. 臨床に関する資料、（iii）有効性及び安全性試験成績の概要、＜審査の概略＞（8）製造販売後の検討事項について、1）製造販売後調査について」の項における検討及び専門協議における専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了解した。

- ・ 併用される OBR による有効性及び安全性への影響について
- ・ 本剤投与による QT 延長及び心血管系事象の発現状況について
- ・ 肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性について
- ・ 2 カ月 SCC が達成できなかった症例の治療経過を含む転帰について

また、専門委員から、本薬の薬剤耐性について、以下の意見が述べられた。

- ・ 申請資料では本薬のブレイクポイントを MIC 0.2µg/mL とされているが、製造販売後において、本剤が投与された患者から得られた情報等を蓄積し、より適切なブレイクポイントの確立のため検討を実施する必要がある。

- ・ 今後も本薬に対する薬剤感受性検査法の検討を継続し、検査法を確立する必要がある。

機構は、以上の専門委員からの意見を踏まえ、申請者に対して、本薬の薬剤感受性の測定方法の改良及びブレイクポイントについて引き続き検討し、適切に情報提供することを指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画について、表 44 に示す安全性及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 45 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 46 に示す使用成績調査計画の骨子（案）について特段の問題はないと判断した。

表44 医薬品リスク管理計画における安全性及び有効性に関する検討事項

| 安全性検討事項 | | |
|---------------------------------|-----------|---------|
| 重要な特定されたリスク | 重要な潜在的リスク | 重要な不足情報 |
| ・ QT 延長 | ・ 薬剤耐性 | ・ 長期使用 |
| 有効性に関する検討事項 | | |
| ・ 使用実態下における有効性（多剤耐性結核菌に対する菌陰性化） | | |

表45 医薬品リスク管理計画における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 追加のリスク最小化活動 |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 使用成績調査（全例調査） | <ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材 ・ 患者向け資材 ・ 新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施（Responsible Access Program） |

表46 使用成績調査計画の骨子（案）

| | |
|--------|--|
| 目 的 | 本剤が使用されたすべての症例における使用実態下での安全性及び有効性の確認 |
| 調査方法 | 全例調査方式（調査中に心電図検査の実施、投与前後での薬剤耐性獲得有無の検査を実施） |
| 対象患者 | 「多剤耐性肺結核」と診断され、新たに本剤を投与開始した全症例 |
| 観察期間 | 治療終了症例について、投与期間終了後 2 年間 |
| 予定例数 | 5 年間の登録期間内に登録された全症例 |
| 主な調査項目 | 施設情報、患者情報、患者背景、本剤の投与歴、医薬品副作用歴、本剤の投与状況及び服薬状況、臨床症状、画像検査、喀痰検査、薬剤感受性検査、喀痰培養陰性化（SCC）、再排菌、投与中止、最終転帰、転院、本剤以外の抗結核薬の投与状況、抗結核薬以外の使用薬剤の投与状況、化学療法以外の肺結核治療、心電図、臨床検査値、本剤投与開始後の有害事象 |

Ⅲ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当し、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] <適応菌種> 本剤に感性的結核菌

<適 応 症> 多剤耐性肺結核

[用法・用量] 通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。

[承認条件] 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。