

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 5 日

医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サチュロ錠100 mg
[一 般 名] ベダキリンフマル酸塩
[申 請 者 名] ヤンセンファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 29 年 4 月 25 日

[審 議 結 果]

平成 29 年 11 月 24 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。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 10 年、原体及び製剤はいずれも劇薬に該当するとされた。

[承 認 条 件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。

この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前
68 頁、2 行目	<u>結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師</u>	結核 <u>専門医</u>
73 頁、表 48 脚注 a)	<u>承認取得後も製造販売後臨床試験として</u>	承認取得後も製造販売臨床試験として

(下線部変更)

以上

審査報告書

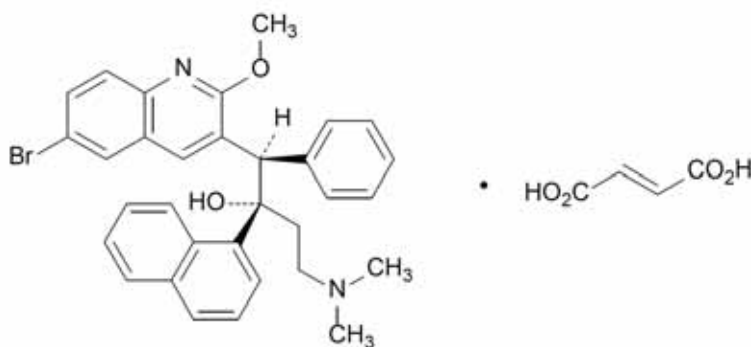
平成 29 年 11 月 14 日

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] サチュロ錠 100 mg
[一 般 名] ベダキリンフマル酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 25 日
[剤形・含量] 1 錠中にベダキリンフマル酸塩 120.89 mg（ベダキリンとして 100 mg）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： $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量： 671.58

化学名：

（日 本 名）

(1R,2S)-1-(6-ブromo-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オール ーフマル酸塩

（英 名）

(1R,2S)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

- [特 記 事 項] 「希少疾病用医薬品」（指定番号：（27 薬）第 366 号、平成 27 年 9 月 14 日付け薬食審査発 0914 第 1 号）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。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延長リスクを有していること、本剤の長期投与時の有効性及び安全性に関する情報は限られていることから、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上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。

[効能又は効果]

<適応菌種>

本剤に感性の結核菌

<適応症>

多剤耐性肺結核

[用法及び用量]

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400 mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200 mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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 29 年 10 月 13 日

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における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] サチュロ錠 100 mg
[一 般 名] ベダキリンフマル酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 25 日
[剤形・含量] 1 錠中にベダキリンフマル酸塩 120.89 mg（ベダキリンとして 100 mg）を含有する錠剤

[申請時の効能・効果] <適応菌種>
多剤耐性結核菌
<適応症>
多剤耐性肺結核

[申請時の用法・用量] 通常成人には、投与開始から 2 週間はベダキリンとして 400 mg を 1 日 1 回食直後に経口投与する。その後、3～24 週間は、ベダキリンとして 200 mg を週 3 回、48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用する。

目 次

申請品目	1
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	27
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	39
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	50
8. 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	68
9. 審査報告（1）作成時における総合評価	69

略語等一覧

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤の有効成分であるベダキリン (BDQ) フマル酸塩は、Tibotec 社 (現 Janssen Research & Development 社) が創製したジアリルキノリン系の抗結核薬であり、*M. tuberculosis* の ATP 合成酵素を特異的に阻害することにより、抗菌活性を示す。

多剤耐性結核とは、一次抗結核薬のうち少なくとも RFP 及び INH に耐性を示す *M. tuberculosis* による結核を指す。多剤耐性結核は世界的に蔓延しつつあり、さらに RFP 及び INH に加え、二次抗結核薬であるアミノ配糖体系抗菌薬の注射剤のいずれか 1 剤以上及びフルオロキノロン系抗結核薬のいずれか 1 剤以上の両方に耐性を示す超多剤耐性結核も大きな問題となっている。

WHO の報告¹⁾ では、2015 年の新規結核患者は約 1,040 万人、多剤耐性結核菌による新規患者は全世界で 58 万人とされており、厚生労働省の調査では、本邦における 2015 年の新規登録結核患者は 18,280 人、多剤耐性結核菌によることが検査で確認された新規患者は 48 人とされている (厚生労働省、平成 27 年結核登録者情報調査年報集計結果について)。本邦では多剤耐性結核に占める超多剤耐性結核の割合が諸外国に比べて高いことが報告されている (結核 2012; 87: 565-75)。

結核治療は、WHO のガイドライン²⁾ 及び結核医療の国際基準 (International Standards for Tuberculosis Care)³⁾ により国際的に標準化されており、国内では厚生労働省から「結核医療の基準」の一部改正について (平成 28 年 1 月 29 日付け健感発 0129 第 1 号) 及び日本結核病学会から結核診療ガイドラインが公表され、治療の標準化が図られている。本邦における多剤耐性結核に対する標準治療は、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB)、ストレプトマイシン (SM)、レボフロキサシン (LVFX)、エチオナミド (TH) の 5 剤を使用する。これらのうち薬剤耐性又は副作用等により使用できない薬剤があれば、パラアミノサリチル酸 (PAS)、サイクロセリン (CS) の順に入れ替える。SM が使用不可の場合にはカナマイシン (KM)、エンビオマイシン (EVM) の順に使用する。使用可能な薬剤が 4 剤以下の場合にはデラマニド (DLM) の使用を検討する。投与期間については、アミノ配糖体系薬 (SM、KM 及び EVM) の使用は原則として 6 カ月間で終了し、その他の薬剤は菌陰性化後 18 カ月間継続することとされている (結核診療ガイドライン 改訂第 3 版 南江堂 2015)。

本邦における薬剤感受性結核患者に対する初回治療成功率が 97%以上であるのに対し、多剤耐性結核患者に対する治療成功率は 50~75%と報告されており (日老医誌 2010; 47: 174-9、結核 2005; 80: 687-93 等)、これらの患者の治療成功率を高め、治療失敗や再燃の繰り返しによる超多剤耐性結核の進展を防ぐ必要がある。

本剤は、多剤耐性肺結核の治療薬として、2012 年 12 月に米国、2014 年 3 月に欧州で承認され、2017 年 9 月時点で 49 の国又は地域で承認されている。また、WHO は 2013 年 6 月に多剤耐性肺結核治療における本剤の併用に関する暫定ガイダンス⁴⁾ を公表し、2016 年に改訂した WHO 多剤耐性結核診療ガイドライン⁵⁾ では本剤は治療レジメンの中心となる薬剤とは位置付けられていないものの、治療レジメンに追加する薬剤として本剤の使用を推奨している。

今般、申請者は、日本人の多剤耐性肺結核患者を対象とした国内試験 (2001 試験) の成績、海外の臨床試験成績等を踏まえ、多剤耐性肺結核患者における有効性及び安全性が確認されたとして、本剤の製造販売承認申請を行った。

¹⁾ Global tuberculosis report, WHO, 2016

²⁾ Guidelines for the Programmatic Management of Drug-Resistant Tuberculosis: 2011 Update. WHO; 2011 他

³⁾ International standards for tuberculosis care. 3rd edition, TB CARE I; 2014

⁴⁾ The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: WHO; 2013

⁵⁾ Treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, WHO; 2016

2.1 原藥

原薬は白色の粉末であり、性状、融点、溶解度、解離定数、分配係数、比旋光度、結晶多形及び吸湿性について検討されている。結晶形スクリーニングの結果、原薬には 3 種類の結晶形（結晶形 A、B 及び C）が認められるが、実生産における製造方法では結晶形 A（XXXXXXXXXX）のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

2.1.2 製造方法

重要工程として、中間体である [] の合成工程、[] の [] 工程、[] の [] 工程及び [] の [] 工程が設定されている。また、重要中間体として [] が設定され、管理項目及び管理値が設定されている。

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

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	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）及びカードボードドラム	48 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH		6 カ月

6) 長期保存試験において、原薬は■カ月まで安定であることが確認されているが、■■カ月と設定されている。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は、1錠中に原薬 120.89 mg (BDQ として 100 mg) 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、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸及びポリソルベート 20 が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、打錠、包装、試験及び保管からなる工程により製造される。これらのうち、XXXX工程及びXXXX工程が重要工程とされ、XXXX工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている。

- 重要品質特性として、XXXXXXXXXX及びXXXXを特定。
- 品質リスクアセスメント、実験計画法に基づく重要工程パラメータの特定。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル及び HPLC）、純度試験〔分解生成物（HPLC）〕、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主な安定性試験は表 2 のとおりである。また、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	小規模 1 ロット ^{a)}	25℃	60%RH	PTP（延伸ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及び紙/アルミニウム）包装	36 カ月
	パイロット 1 ロット				
	実生産 1 ロット				
加速試験	小規模 1 ロット ^{a)}	40℃	75%RH	PTP（延伸ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及び紙/アルミニウム）包装	6 カ月
	パイロット 1 ロット				
	実生産 1 ロット				

a) 当該ロットはXXXX工程まで実生産スケールで製造し、XXXXXXXXXXしたものであることから、基準ロットとして本剤の安定性を評価可能であると、申請者は説明している。

以上より、製剤の有効期間は、PTP（延伸ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及び紙/アルミニウム）に包装し、遮光下で室温保存するとき、36 カ月と設定された。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、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。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

BDQ の薬理作用は、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験において、検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 *in vitro* 抗菌活性

3.1.1.1 *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性 (CTD 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4、5.3.5.4.1～5.3.5.4.6)

M. tuberculosis 実験室保存株に対する BDQ の抗菌活性が、7H10 寒天培地法により検討された。その結果、薬剤感受性結核菌 41 株及び多剤耐性結核菌 44 株⁷⁾ に対する BDQ の MIC₉₀ (MIC⁸⁾ 範囲) は、それぞれ 0.06 (≤0.008–0.06) µg/mL、0.06 (≤0.008–0.12) µg/mL であった。

2012～2015 年に国内で分離された多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌に対する BDQ の抗菌活性が、7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法により検討され、その結果は表 3 のとおりであった。

また、国内試験 (2001 試験) において分離された多剤耐性結核菌 4 株⁹⁾ に対する BDQ の抗菌活性が、7H11 寒天培地法又は 7H9 液体培地法により検討された。その結果、7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法における BDQ の MIC¹⁰⁾ 範囲はそれぞれ ≤0.008～0.06 µg/mL 及び ≤0.008～0.12 µg/mL であった。

表 3 国内臨床分離株に対する BDQ の感受性

菌種 (株数) ^{a)}	測定法	MIC ₉₀ (MIC 範囲) (µg/mL)
多剤耐性結核菌 (39)	7H11 寒天培地法 (99%発育阻害)	0.06 (0.015–0.12)
	7H11 寒天培地法 (完全発育阻害)	0.06 (0.015–0.12)
	7H9 液体培地法	0.12 (0.03 –0.25)
超多剤耐性結核菌 (20)	7H11 寒天培地法 (99%発育阻害)	0.06 (0.015–0.12)
	7H11 寒天培地法 (完全発育阻害)	0.06 (0.015–0.12)
	7H9 液体培地法	0.12 (0.03 –0.12)

MIC: 寒天培地法では 99%発育阻害又は完全発育阻害を示す最小濃度を、液体培地法では目視で発育が認められなかった最小濃度を MIC と定義。

a) ウエルバック培地 S を用いて、多剤耐性結核菌又は超多剤耐性結核菌に分類された。薬剤感受性の判定基準は次のとおり。INH (0.2 µg/mL)、RFP (40 µg/mL)、EB (2.5 µg/mL)、SM (10 µg/mL)、KM (20 µg/mL)、TH (20 µg/mL) 及び LVFX (1 µg/mL)。

多剤耐性結核菌: INH 及び RFP に耐性を示す株

超多剤耐性結核菌: INH、RFP、LVFX 及び KM に耐性を示す株

海外試験 (C208 試験及び C209 試験) において分離された多剤耐性結核菌 (超多剤耐性結核菌を含む) に対する BDQ の抗菌活性が、7H11 寒天培地法及び酸化還元指示薬レサズリンを用いた 7H9 液体培地法 (レサズリン 7H9 液体培地法) により検討され、結果は表 4 のとおりであった。

⁷⁾ BACTEC460 システムを用いて、薬剤感受性結核菌及び多剤耐性結核菌に分類された。薬剤感受性の判定基準は次のとおり。INH (0.2 µg/mL)、RFP (2 µg/mL)、EB (5 µg/mL)、SM (4 µg/mL)。

⁸⁾ 完全発育阻害を示す最小濃度を MIC と定義。

⁹⁾ 各測定法ごとに次の薬剤感受性の判定基準により、多剤耐性結核菌、Pre-超多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌に分類した。

・7H11 寒天培地プロポーシオン法: INH (0.2 µg/mL)、RFP (1 µg/mL)、EB (7.5 µg/mL)、TH (10 µg/mL)、KM (6 µg/mL)、SM (2 µg/mL)、オフロキサシン (2 µg/mL)

・BACTEC MGIT 960 システム法: PZA (100 µg/mL)

・レサズリン 7H9 液体培地法: INH (0.25 µg/mL)、RFP (1 µg/mL)、EB (4 µg/mL)、SM (1 µg/mL)、TH (2.5 µg/mL)、オフロキサシン (2 µg/mL)、KM (2.5 µg/mL)

BR 薬に対する薬剤感受性について、7H11 寒天培地法において評価が得られた被験者 3 例の臨床分離株はいずれも INH 及び RFP に耐性を示した。7H9 液体培地法において評価が得られた被験者 4 例の臨床分離株はいずれも INH 及び RFP に耐性を示し、うち 2 例では KM に耐性を示した。

¹⁰⁾ 7H11 寒天培地法では 99%発育阻害又は完全発育阻害を示す最小濃度を、7H9 液体培地法では目視で発育が認められなかった最小濃度を MIC と定義。

表 4 海外試験における臨床分離株に対する BDQ の感受性

臨床試験	試験方法	菌種 (株数) ^{a)}	MIC ₉₀ (MIC 範囲) (μg/mL)
C208 試験 (Stage 2)	7H11 寒天培地法	多剤耐性結核菌 (83)	0.12 (0.0075–0.48)
		Pre-超多剤耐性結核菌 (26)	0.12 (0.015 –0.12)
	レサズリン 7H9 液体培地法	多剤耐性結核菌 (79)	0.06 (0.0039–0.25)
		Pre-超多剤耐性結核菌 (26)	0.06 (0.0078–0.06)
C209 試験	7H11 寒天培地法	多剤耐性結核菌 (88)	0.12 (0.0075–0.48)
		Pre-超多剤耐性結核菌 (44)	0.12 (0.015 –>0.48)
		超多剤耐性結核菌 (35)	0.12 (0.015 –0.48)
	レサズリン 7H9 液体培地法	多剤耐性結核菌 (91)	0.06 (0.0039–0.25)
		Pre-超多剤耐性結核菌 (41)	0.06 (0.0078–0.25)
		超多剤耐性結核菌 (35)	0.06 (0.0039–0.5)

MIC：寒天培地法では 99%発育阻害を示す最小濃度、液体培地法では目視でレサズリンの色調の変化が認められなかった最小濃度を MIC と定義した。

a) 各測定法ごとに次の薬剤感受性の判定基準により、多剤耐性結核菌、Pre-超多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌に分類。

・7H11 寒天培地プロポーショナル法：INH (0.2 μg/mL)、RFP (1 μg/mL)、EB (7.5 μg/mL)、PAS (8 μg/mL)、TH (10 μg/mL)、KM (6 μg/mL)、capreomycin (10 μg/mL)、オフロキサシン (2 μg/mL)、SM (2 μg/mL) リネゾリド (4 μg/mL)、アモキシシリン・クラバン酸 (8 μg/mL, 4 μg/mL)、CFZ (1 μg/mL)、Thiacetazone (2 μg/mL)

・BACTEC MGIT 960 システム法：PZA (100 μg/mL)

・レサズリン 7H9 液体培地法：INH (0.25 μg/mL)、RFP (1 μg/mL)、EB (4 μg/mL)、SM (1 μg/mL)、TH (2.5 μg/mL)、capreomycin (2.5 μg/mL)、オフロキサシン (2 μg/mL)、KM (2.5 μg/mL)、リネゾリド (4 μg/mL)、アモキシシリン・クラバン酸 (8 μg/mL, 4 μg/mL)、CFZ (1 μg/mL)、Thiacetazone (2 μg/mL)

多剤耐性結核菌：INH 及び RFP に耐性、かつアミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM、Capreomycin) 又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれにも耐性を示さない株

Pre-超多剤耐性結核菌：INH 及び RFP 耐性に加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM、capreomycin) 又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 剤以上に対して耐性を示す株

超多剤耐性結核菌：INH 及び RFP 耐性に加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM 又は capreomycin) のいずれか 1 剤以上及びフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 剤以上の両方に耐性を示す株

3.1.1.2 *M. tuberculosis* 以外の各種細菌に対する BDQ の抗菌活性 (CTD 5.3.5.4.7)

M. tuberculosis 以外のマイコバクテリウム属 (*M. avium* complex、*M. smegmatis*、*M. fortuitum* 等) に対する BDQ の抗菌活性が 7H11 寒天培地法により検討された結果、MIC¹¹⁾ は、0.003～0.5 μg/mL であった。

マイコバクテリウム属以外の細菌¹²⁾ に対する BDQ の抗菌活性が CLSI 法により検討された。その結果、検討されたマイコバクテリウム属以外の細菌に対して抗菌活性を示さなかった (MIC : ≥4 μg/mL)。

3.1.1.3 代謝物 M2 及び M3 の抗菌活性 (CTD 5.3.5.4.8、5.3.5.4.9)

M. tuberculosis H37Rv 株に対する BDQ 及びその代謝物 M2 の抗菌活性が、7H10 寒天培地法又は 7H9 液体培地法により検討された。BDQ 及び M2 の MIC¹³⁾ は、7H10 寒天培地法では、それぞれ 0.025/0.020 及び 0.10 μg/mL、7H9 液体培地法では、それぞれ 0.015 及び 0.10 μg/mL であった。

M. tuberculosis H37Rv 株に対する BDQ の代謝物 M3 の抗菌活性が、7H11 寒天培地法又は 7H9 液体培地法により検討された。BDQ 及び M3 の MIC¹³⁾ は、7H11 寒天培地法では、それぞれ 0.06 及び 5.6 μg/mL、7H9 液体培地法では、それぞれ 0.02 及び 5.6 μg/mL であった。

3.1.1.4 BDQ の抗菌活性に及ぼす諸因子の影響 (CTD 5.3.5.4.12～5.3.5.4.17)

M. tuberculosis H37Rv 株又は *M. smegmatis* を用いて、BDQ の抗菌活性に及ぼす諸因子の影響が 7H11 寒天培地法又は 7H9 液体培地法により検討され、結果は表 5 のとおりであった。

¹¹⁾ 99%の発育阻害を示す最小濃度を MIC と定義。

¹²⁾ *Corynebacterium jeikeium* 1 株、*Corynebacterium urealyticum* 1 株、*Helicobacter pylori* 20 株、*Nocardia asteroides* 1 株、*Nocardia farcinia* 1 株、*Escherichia coli* 1 株、*Haemophilus influenza* 1 株、*Streptococcus pneumonia* 10 株、*Staphylococcus aureus* 1 株

¹³⁾ 寒天培地法では 99%発育阻害を示す最小濃度、液体培地法では目視で発育が認められなかった最小濃度を MIC と定義。

表 5 BDQ の抗菌活性に及ぼす諸因子の影響

検討菌	検討条件	検討薬物	検討方法	結果の概要
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv 株	血清タンパク (5% ウシ血清アルブミン)	BDQ M2 M3	7H11 寒天培地法	血清アルブミン添加時に、非添加時と比較して BDQ、M2 及び M3 の MIC がそれぞれ 1/28～1/9、1/27～1/9 及び 1/9～1/3 に低下
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv 株	接種菌量 (10^5 、 10^6 、 10^7 CFU/mL)	BDQ	7H9 液体培地法	菌量 10^6 CFU/mL 以上で、 10^5 CFU/mL と比較して BDQ の MIC 上昇
			7H11 寒天培地法	菌量 10^7 CFU/mL で、 10^5 CFU/mL と比較して BDQ の MIC 上昇
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv 株	培地 pH (pH 6, 7, 8)	BDQ	7H9 液体培地法	pH 6.0 又は pH 8.0 の場合、pH 7.0 と比較して BDQ の MIC 上昇
			7H11 寒天培地法	pH による BDQ の MIC への影響は認められなかった
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv 株	培養温度 (33、37、41℃)	BDQ	7H9 液体培地法	33 又は 37℃では、BDQ の MIC は同程度
			7H11 寒天培地法	(41℃では菌の増殖が認められなかった)
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv 株	Tween 80 (0.02 及び 0.2%)	BDQ	7H9 液体培地法	0.02%以下の Tween 80 添加では無添加時と同程度の BDQ の MIC であったが、0.2%の Tween 80 添加では、無添加時と比較して BDQ の MIC 上昇。
<i>M. smegmatis</i>	培養容器 (ポリプロピレン及びポリスチレン)	BDQ	7H11 寒天培地法	ポリプロピレン容器使用時に、ポリスチレン容器使用時と比較して BDQ の MIC 上昇

3.1.1.5 増殖期又は休眠期の *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性 (CTD 5.3.5.4.18)

増殖期又は休眠期¹⁴⁾ の *M. tuberculosis* H37Rv 株 ($10^7 \sim 10^8$ CFU/mL) に対する BDQ ($10 \mu\text{g/mL}$) 及び INH ($10 \mu\text{g/mL}$) の抗菌活性が、培養 1、4、7 及び 14 日目の生菌数を指標に検討された。その結果、増殖期の *M. tuberculosis* H37Rv 株では、BDQ 添加により培養 7 日目の生菌数は未処置群と比較して $2.2 \log_{10}$ CFU/mL 減少し、14 日目にはさらに $0.8 \log_{10}$ CFU/mL 減少した。休眠期の *M. tuberculosis* H37Rv 株では、BDQ 添加により培養 7 日目の生菌数は未処置群と比較して $1.8 \log_{10}$ CFU/mL 減少し、14 日目にはさらに $3 \log_{10}$ CFU/mL 減少した。INH は増殖期の *M. tuberculosis* H37Rv 株に対して抗菌活性を示したが、休眠期の *M. tuberculosis* H37Rv 株に対しては抗菌活性を示さなかった。

3.1.1.6 *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性と細胞内 ATP 濃度について (CTD 5.3.5.4.19)

M. tuberculosis H37Rv 株に対する BDQ の抗菌活性と細胞内 ATP 濃度との関係を検討するため、対数増殖期の *M. tuberculosis* H37Rv 株 (10^6 CFU/mL) に BDQ (0.1、1、 $10 \mu\text{g/mL}$) を添加し、経時的に生菌数及び細胞内 ATP 濃度が測定された。BDQ $10 \mu\text{g/mL}$ の添加により、培養 4 日目までの生菌数の減少は $1 \log_{10}$ CFU/mL 未満であったが、14 日目では $4 \log_{10}$ CFU/mL の生菌数の減少が認められた。細胞内 ATP 濃度は BDQ $10 \mu\text{g/mL}$ の添加により、2 日目では 1/10 まで低下し、9 日目では 1/1,000 まで低下した。

なお、BDQ の標的分子である ATP 合成酵素に変異を有する BDQ 耐性株では、BDQ 添加による細胞内の ATP 濃度の低下は認められなかった。

3.1.1.7 細胞内及び細胞外 *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性 (CTD 5.3.5.4.22)

M. tuberculosis は肺感染後、マクロファージに貪食されてもマクロファージ内で増殖することが可能な細胞内寄生菌であることから、マウスのマクロファージ (腹腔内マクロファージ又は J774 細胞) に感染させた細胞内 *M. tuberculosis* 及び細胞外 *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性が検討された。細胞内及び細胞外 *M. tuberculosis* に対して BDQ ($0.006 \sim 1 \mu\text{g/mL}$) を 5～21 日間処置した結果、静菌作用を示した BDQ 濃度は、マウスマクロファージ細胞内 (腹腔内マクロファージ又は J774 細胞) の *M. tuberculosis* では 0.17 又は $0.06 \mu\text{g/mL}$ 、細胞外 *M. tuberculosis* では $0.22 \mu\text{g/mL}$ であった。

¹⁴⁾ 増殖期の *M. tuberculosis* は、好気培養した菌液を用い、休眠期の *M. tuberculosis* は、Wayne 培養法 (Infect Immun 1996; 64: 2062-9) による嫌気培養した菌液を用いて評価。

3.1.2 作用機序 (CTD 5.3.5.4.20、5.3.5.4.21)

BDQ 耐性株である *M. tuberculosis* BK12 株又は *M. smegmatis* R09 及び R10 株の遺伝子配列について、各菌種の薬剤感受性株と比較した結果、両菌種の BDQ 耐性株では、共通して ATP 合成酵素のサブユニット c をコードする遺伝子 *atpE* に変異¹⁵⁾ が認められた。

M. smegmatis の膜小胞を用いて、ATP 合成酵素に対する BDQ の阻害活性が検討され、野生型の ATP 合成酵素に対する BDQ の IC₅₀ は 0.0014 µg/mL であった。なお、*M. smegmatis* 由来の変異型の ATP 合成酵素 (AtpE^{D32V}) の酵素活性に対しては、野生型の IC₅₀ の 10 倍濃度の BDQ においても阻害活性は認められなかった。

M. smegmatis の膜小胞及びヒト卵巣癌由来 OVCA3 細胞を用いて、ATP 合成酵素に対する BDQ の阻害活性の種選択性が検討された。その結果、*M. smegmatis* 及びヒトミトコンドリアの ATP 合成酵素に対する BDQ の IC₅₀ はそれぞれ 0.01 µg/mL 及び >100 µg/mL であった。

以上の結果及び *M. tuberculosis* に対する BDQ の抗菌活性と細胞内 ATP 濃度との関連を検討した試験成績 (3.1.1.6 参照) より、BDQ は *M. tuberculosis* の ATP 合成酵素を阻害することにより、抗菌活性を示すと申請者は説明している。

3.1.3 耐性プロファイルについて

3.1.3.1 *in vitro* 耐性発現試験 (CTD 5.3.5.4.7、5.3.5.4.23)

M. tuberculosis H37Rv 株 (BDQ の MIC : 0.03 µg/mL) 及び *M. smegmatis* mc2155 株 (BDQ の MIC : 0.003 µg/mL) を MIC の 4 又は 8 倍の濃度 (4 MIC、8 MIC) の BDQ 存在下で培養した結果、BDQ 耐性株の発現頻度は、4 MIC ではそれぞれ 5×10^{-7} 及び 2×10^{-8} 、8 MIC ではそれぞれ 5×10^{-8} 及び 1×10^{-8} であった。なお、RFP に対する *M. tuberculosis* H37Rv 株 (RFP の MIC : 0.5 µg/mL) の耐性発現頻度は 4 MIC では 1×10^{-7} 、8 MIC では 2×10^{-8} であった。

M. tuberculosis H37Rv 株及び臨床分離株 (薬剤感受性株 : 2 株、多剤耐性株 : 4 株) の計 7 株 (MIC : 0.03 µg/mL) を 10 MIC、30 MIC 及び 100 MIC の濃度の BDQ 存在下で培養した結果、BDQ 耐性株の発現頻度は、10 MIC では $4.7 \times 10^{-7} \sim 8.9 \times 10^{-9}$ 、30 MIC では $3.9 \times 10^{-8} \sim 2.4 \times 10^{-9}$ 、100 MIC では耐性菌は検出されなかった。

3.1.3.2 薬剤耐性機序について

3.1.3.2.1 *atpE* 遺伝子変異の影響 (CTD 5.3.5.4.11、5.3.5.4.23)

in vitro 耐性発現試験 (3.1.3.1 参照) で選択された BDQ 耐性株 53 株について、ATP 合成酵素のサブユニット c をコードする遺伝子 *atpE* の遺伝子解析を行った結果、15 株において、*atpE* の 5 カ所にアミノ酸変異¹⁶⁾ が認められ、これらの株に対する BDQ の MIC は親株と比較して、8~128 倍上昇した (MIC : 0.24~3.84 µg/mL)。その他の 38 株では、親株と比較して MIC は 4~32 倍上昇したが、*atpE* に変異はなく、これら菌株のうち、3 株を用いて ATP 合成酵素の F0 オペロン (*atpB*、*atpE* 及び *atpF*) 及び F1 オペロン (*atpH*、*atpA*、*atpG*、*atpD* 及び *atpC*) の遺伝子解析を行ったが、変異は認められなかった。

また、野生型の *M. tuberculosis* H37Rv 株及び *atpE* 変異株 (EH4.1 株、LV13 株及び BK12 株) に対する BDQ 及び代謝物 M2 の抗菌活性が 7H9 液体培地法により検討された。その結果、*M. tuberculosis* H37Rv

¹⁵⁾ *M. tuberculosis* 及び *M. smegmatis* の ATP 合成酵素を構成するサブユニット c をコードする *atpE* の遺伝子配列は高い相同性 (82%) が認められている (Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:2853-6)。BDQ 耐性株である *M. tuberculosis* BK12 株では A63P、*M. smegmatis* R09 株及び R10 株では D32V の点変異が確認された。

¹⁶⁾ *atpE* 遺伝子領域に認められた点変異は、D28V、A63P、I66M、D28P、E61D であった。

株に対する BDQ 及び M2 の MIC はそれぞれ 0.05 及び 0.17 µg/mL であったのに対し、*atpE* 変異株に対する BDQ 及び M2 の MIC はそれぞれ 0.82~7.16 及び 0.66~6.62 µg/mL であった。

3.1.3.2.2 標的遺伝子の変異以外の薬剤耐性機序について

3.1.3.2.2.1 BDQ の抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプの影響 (CTD 5.3.5.4.24)

BDQ に対する耐性機序について、標的分子 (ATP 合成酵素) 以外の機序を検討するため、*M. tuberculosis* H37Rv 株又は EH3.0 株 (多剤耐性株) を BDQ 存在下で培養することにより得られた、BDQ 耐性株 [*atpE* 変異株 (BK12 株、LV13 株) 及び non-*atpE* 変異株 (BCLA2 株、BCA4 株、EH3.2 株、EH3.6 株)] を用いて、BDQ 及び CFZ の抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害剤 (RES 3 µg/mL 又は VER 40 µg/mL) の影響が、レサズリン 7H9 液体培地法により検討され、その結果は表 6 のとおりであった。

表 6 BDQ 及び CFZ の抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害剤の影響

株		MIC (µg/mL)					
		BDQ	BDQ+VER	BDQ+RES	CFZ	CFZ+VER	CFZ+RES
H37Rv (親株、薬剤感受性結核菌)		0.063	0.004	0.016	0.25	0.031	0.125
H37Rv 株由来	BCLA2 (non- <i>atpE</i> 変異株)	0.25	0.031	0.125	0.5	0.125	0.5
	BCA4 (non- <i>atpE</i> 変異株)	0.5	0.125	0.25	1	0.5	1
	BK12 (<i>atpE</i> 変異株、A63P)	2	1	2	0.25	0.031	0.063
	LV13 (<i>atpE</i> 変異株、I66M)	4	2	4	1	0.5	1
EH3.0 (親株、多剤耐性結核菌)		0.125	0.008	0.016	0.25	0.016	0.031
EH3.0 株由来	EH3.2 (non- <i>atpE</i> 変異株)	0.5	0.016	0.25	1	0.016	0.125
	EH3.6 (non- <i>atpE</i> 変異株)	1	0.25	0.5	2	1	1

平均値

3.1.3.2.2.2 *atpE* 以外の遺伝子解析 (CTD 5.3.5.4.24)

BDQ 耐性に関与する *atpE* 以外の遺伝子領域を検討するため、454/Roche GS-FLX を用いて、non-*atpE* 変異株である EH3.2 株及び EH3.6 株並びに EH3.0 株 (親株) の全遺伝子解析を行った結果、non-*atpE* 変異株の *Rv0678* に変異が認められた。

また、BDQ 耐性株 [*atpE* 変異株 (BK12 株、LV13 株) 及び non-*atpE* 変異株 (BCLA2 株、BCA4 株、BCA8 株、EH3.2 株、EH3.6 株)] について、サンガー法により、*Rv0678* の遺伝子解析を行った結果、検討したすべての non-*atpE* 変異株において、*Rv0678* に変異が認められた。*atpE* 変異株の LV13 株では、*atpE* 領域の変異に加え、*Rv0678* 領域の変異が検出されたが、BK12 株では、*Rv0678* 領域に変異は認められなかった (表 7)。

表 7 BDQ 耐性株の *Rv0678* 領域の遺伝子解析

菌種		<i>Rv0678</i> 領域の変異
H37Rv (親株、DS-TB)		野生型
H37Rv 株由来	BCLA2 (non- <i>atpE</i> 変異株)	A413G
	BCA4 (non- <i>atpE</i> 変異株)	G281A
	BCA8 (non- <i>atpE</i> 変異株)	G281A
	BK12 (<i>atpE</i> 変異株、A63P)	変異なし
	LV13 (<i>atpE</i> 変異株、I66M)	192_193insG
EH3.0 (親株、MDR-TB)		変異なし
EH3.0 株由来	EH3.2 (non- <i>atpE</i> 変異株)	A202G
	EH3.6 (non- <i>atpE</i> 変異株)	272insIS6110

ins : insertion、IS6110 : 結核菌群に特異的な挿入配列

3.1.3.2.2.3 *Rv0678* 変異株のマイクロアレイ解析及びタンパクの網羅的解析 (CTD 5.3.5.4.24)

Rv0678 変異株 (BCLA2 株、BCA4 株、EH3.2 株、EH3.6 株) において、遺伝子発現が亢進又は抑制されている領域を特定するため、マイクロアレイ解析により、*Rv0678* 変異株の mRNA 発現量について *M.*

tuberculosis H37Rv 株又は EH3.0 株（親株）と比較された。その結果、mRNA の発現が最も亢進していた領域は、薬剤排出ポンプを形成する 2 種類のタンパクをコードする *mycobacterial membrane protein large 5* (*mmpL5*)¹⁷⁾ 及び *mycobacterial membrane protein small 5* (*mmpS5*)¹⁷⁾ 並びに *Rv0678* であった（表 8）。なお、*M. tuberculosis* で既知の薬剤排出ポンプの mRNA 発現量について H37Rv 株又は EH3.0 株と比較したところ、その他の排出ポンプでは mRNA 発現量に差は認められなかった。

表 8 *Rv0678* 変異株における *mmpS5*、*mmpL5* 及び *Rv0678* の mRNA 発現率

遺伝子	mRNA 発現率（変異株/親株の比）			
	BCLA2/H37Rv	BCA4/H37Rv	EH3.2/EH3.0	EH3.6/EH3.0
<i>mmpL5</i>	1.77	2.69	3.38	4.33
<i>Rv0678</i>	1.52	2.57	2.64	2.22
<i>mmpS5</i>	1.21	1.62	1.81	2.01

また、*Rv0678* 変異株（EH3.2 株及び EH3.6 株）において、発現が亢進又は抑制しているタンパクの種類を isobaric tags for relative and absolute quantification（iTRAQ）法で測定し、EH3.0 株（親株）と比較された。その結果、両変異株において、*MmpL5* 及び *MmpS5* の 2 種類のタンパクの発現の亢進が認められた。

3.1.3.2.2.4 *MmpS5*-*MmpL5* 過剰発現株に対する BDQ の抗菌活性（CTD 5.3.5.4.24）

MmpS5、*MmpL5* 及び *MmpS5*-*MmpL5* 薬剤排出ポンプの過剰発現株に対する BDQ 及び CFZ の抗菌活性が、レサズリン 7H9 液体培地法により検討された。*MmpS5*-*MmpL5* 過剰発現株に対する BDQ 及び CFZ の MIC は、H37Rv 株（親株、BDQ : 0.063 µg/mL、CFZ : 0.25 µg/mL）と比較して、それぞれ 4 及び 2 倍（BDQ : 0.25 µg/mL、CFZ : 0.50 µg/mL）の変化が認められたが、VER 併用により、両薬剤の MIC は H37Rv 株と同程度まで減少した。なお、*MmpS5* 又は *MmpL5* が個別に過剰発現した株では、両薬物ともに MIC の上昇は認められなかった。

3.1.3.2.2.5 *Rv0678* 変異株の *in vitro* 及び *in vivo* 増殖能（CTD 5.3.5.4.24）

M. tuberculosis H37Rv 株（親株）及び *Rv0678* 変異株（BCLA2 株又は BCA4 株）を 7H9 液体培地により、14 日間混合培養し、得られた培養液を BDQ 存在下又は非存在下の 7H11 寒天培地に接種し、生菌数を測定した。BDQ 存在下及び非存在下の 7H11 寒天培地に増殖する生菌数から、H37Rv 株又は *Rv0678* 変異株の生菌数が算出され、*in vitro* 増殖能が比較された。その結果、*Rv0678* 変異株の *in vitro* 増殖能は、H37Rv 株と明らかな差は認められなかった。

マウス（各群 6 例）に $0.9 \sim 1.76 \times 10^5$ CFU の *M. tuberculosis* H37Rv 株（親株）又は *Rv0678* 変異株（BCLA2、BCA4 及び BCA8 株）を静脈内接種し、接種 1 日目並びに 2、4 及び 6 週間目の肺内生菌数を指標に *in vivo* 増殖能が比較された。その結果、*Rv0678* 変異株の *in vivo* 増殖能は、H37Rv 株と同程度であった。

3.1.3.3 海外臨床試験で分離された BDQ 耐性株について

3.1.3.3.1 海外臨床試験における BDQ 耐性株の発現状況（CTD 5.3.5.4.3、5.3.5.4.6、5.3.5.4.25）

海外試験（C208 試験及び C209 試験）に組み入れられた被験者より、ベースライン時及び BDQ 8 又は 24 週投与後に分離された臨床分離株に対する BDQ の感受性が、7H11 寒天培地法又はレサズリン 7H9 液体培地法を用いて検討された。その結果、BDQ 投与 8 又は 24 週間後に分離された臨床分離株におけ

¹⁷⁾ *mmpL5* 及び *mmpS5* は、その転写抑制因子である *Rv0678* により制御されるオペロンを形成することが知られている（Tuberculosis 2009; 89: 84-90）。

る BDQ の MIC が、ベースラインから 4 倍以上の上昇を示し、かつベースライン時と遺伝子型が一致した臨床分離耐性株¹⁸⁾ は、C208 試験では 2 株 [多剤耐性結核菌、pre-超多剤耐性結核菌各 1 株]¹⁹⁾、C209 試験で 14 株 [多剤耐性結核菌：1 株、pre-超多剤耐性結核菌：4 株、超多剤耐性結核菌：9 株]¹⁹⁾ に認められたが、いずれの株においても *atpE* の変異は検出されなかった。

3.1.3.3.2 臨床分離耐性株に対する BDQ 及び CFZ の抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害剤の影響 (CTD 5.3.5.4.24)

海外試験 (C209 試験) において分離された、ベースラインから BDQ の MIC が 4 倍以上の上昇を示した臨床分離耐性株 8 株及びベースライン時に既に MIC が上昇していた臨床分離株 1 株を用い、臨床分離耐性株に対する BDQ 及び CFZ の抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害剤 RES (3 µg/mL) の影響が、レサズリン 7H9 液体培地法にて検討された。

ベースライン分離株における BDQ の MIC は、RES 添加により、非添加時の 1/4～1/32 倍に低下した。また、BDQ 投与後に MIC が 4 倍以上上昇した分離株における BDQ の MIC は、RES 添加により、非添加時の 1/2～1/64 倍に低下し、うち 1 株は RES 非添加時のベースライン分離株の MIC よりも低かった。

3.1.3.3.3 臨床分離耐性株における Rv0678 の遺伝子解析 (CTD 5.3.5.4.24)

海外試験 (C209 試験) において分離された、ベースラインから BDQ の MIC が 4 倍以上の上昇を示した臨床分離耐性株 8 株及びベースライン時に既に MIC が上昇していた臨床分離株 1 株について、Rv0678 の遺伝子解析が、サンガー法を用いて実施された結果、いずれの臨床分離株においても Rv0678 の変異が認められた (表 9)。また、これらの株 (C 及び F を除く) を用いて、Illumina 法による全遺伝子解析を行った結果、表 9 で認められた全ての Rv0678 の変異が検出され、D 株については、Rv0678 に新たに別の変異 (コドン 13 にアデニンの挿入) が認められた。

表 9 臨床分離耐性株の Rv0678 の遺伝子解析

	各被験者								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I ^{a)}
DNA	212delC	427_428ins TG	138_139ins G	C107T	A97G	172insIS61 10	138_139ins GA	C466T	C155T
タンパク	71fs	143fs	47fs	Ala36Val	Thr33Ala	58fs	47fs	Arg156*	Ser52Phe

del : deletion、fs : frameshift、ins : insertion、* : stop codon

a) ベースライン時及び BDQ 投与後の両時点で Rv0678 変異が認められた。

3.1.3.4 BDQ 耐性株の標的分子又は薬剤排出ポンプの変異の割合 (CTD 5.3.5.4.24)

M. tuberculosis H37Rv 株 (MIC : 0.03 µg/mL) 又は CDC1551 (MIC : 0.03 µg/mL) を 10 MIC 又は 30 MIC の濃度の BDQ 存在下で培養し、選択された BDQ 耐性株 80 株を用いて、ATP 合成酵素 (*atpE*) 又は薬剤排出ポンプに関連する転写抑制因子 (Rv0678) の遺伝子解析が、サンガー法を用いて実施された。BDQ 耐性株 80 株は、Rv0678 又は *atpE* のいずれかに変異が認められ、その割合はそれぞれ 96.3% (77 株)、3.8% (3 株) であった。

¹⁸⁾ BDQ 投与後の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合に、BDQ 耐性株と定義。

¹⁹⁾ なお、C208 試験及び C209 試験では、多剤耐性結核菌を耐性度別に以下のように定義。

多剤耐性結核菌：INH 及び RFP に耐性で、かつアミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM、capreomycin) 又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれにも耐性を示さない株

Pre-超多剤耐性結核菌：INH 及び RFP 耐性に加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM、capreomycin) 又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 剤に対して耐性を示す株

超多剤耐性結核菌：INH 及び RFP 耐性に加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤 (AMK、KM 又は capreomycin) のいずれか 1 剤及びフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 剤の両方に耐性を示す株

3.1.3.5 BDQ と他の抗結核薬との交差耐性 (CTD 5.3.5.4.24)

BDQ と他の抗結核薬²⁰⁾ との交差耐性について、*M. tuberculosis* H37Rv 株 (親株) 及び Rv0678 変異株 BCA8 株を用いて、レザスリン 7H9 液体培地法を用いて検討された結果、BDQ との交差耐性が認められた薬物は CFZ のみであり、BDQ と他の抗結核薬との交差耐性は認められなかった。

3.1.4 in vivo 抗菌活性について

3.1.4.1 マウス感染予防モデルにおける BDQ 単独投与の影響 (CTD 5.3.5.4.7)

M. tuberculosis H37Rv 株 (1×10^7 CFU) を静脈内接種した雌マウスに、BDQ (1.5、3.2、6.5、12.5、25 又は 50 mg/kg を週 5 回、若しくは 12.5 mg/kg を週 1 回)、又は INH (25 mg/kg を週 5 回) を 4 週間反復経口投与し、投与 4 週後の肺内生菌数が測定された。BDQ 6.5 mg/kg 週 5 回投与群では、未処置群 (接種 1 日目) と比較して肺内生菌数の減少が認められ、BDQ 12.5 mg/kg 週 5 回投与群では、未処置群と比較して肺内生菌数が約 3 log₁₀ CFU 減少した。BDQ 12.5 mg/kg 又は 25 mg/kg 週 5 回投与群では、INH 25 mg/kg 投与群と比較して肺内生菌数が減少した。

3.1.4.2 マウス結核感染治療モデルにおける BDQ の抗菌活性

3.1.4.2.1 一次抗結核薬との併用 (CTD 5.3.5.4.7、5.3.5.4.28、5.3.5.4.29)

M. tuberculosis H37Rv 株 (2×10^6 CFU) を静脈内接種したマウスに、接種 2 週間後より、BDQ 単独又は既存の抗結核薬 (RFP、INH、PZA 等)²¹⁾ との併用で週 5 回、1 カ月又は 2 カ月反復経口投与し、投与 1 又は 2 カ月後の肺内生菌数が測定された。その結果、BDQ 及び PZA を含む投与群 [BDQ+PZA、BDQ+PZA+RFP、BDQ+PZA+INH] における投与 2 カ月後の肺内生菌数の培養陰性化率は 70~100% であった。一方、BDQ 又は PZA のいずれかを含む 3 剤併用群 [BDQ+RFP+INH、PZA+RFP+INH、BDQ+RFP+MXF、PZA+RFP+MXF] における投与 2 カ月後の肺内生菌数の培養陰性化率は 0~20% であった。

M. tuberculosis H37Rv 株 (5×10^7 CFU) を静脈内接種した雌マウスに、接種 12 日目より、BDQ 単独又は一次抗結核薬 (RFP、INH 又は PZA) との併用で週 5 回、1 カ月又は 2 カ月間反復経口投与し、投与 1 又は 2 カ月後の肺内生菌数が測定された結果は表 10 のとおりであった。

表 10 マウス結核感染治療モデルにおける BDQ 単独又は一次結核薬併用投与時の肺内生菌数への影響

		投与レジメン (1 カ月又は 2 カ月投与時)						
		未処置 day 0	BDQ	RFP+INH +PZA	RFP+INH +BDQ	BDQ+INH +PZA	BDQ+RFP +PZA	BDQ+RFP +INH+PZA
肺内生菌数 (log ₁₀ CFU)	1 カ月後	5.94±0.51 ^{a)}	2.95±0.93	3.71±0.43	1.69±0.71	0.50±0.74	1.07±0.53	1.81±0.43
	2 カ月後	5.94±0.51 ^{a)}	0.22±0.32	0.97±0.61	0.19±0.36	<0.07±0.00 ^{b)}	<0.07±0.00 ^{b)}	<0.07±0.00 ^{b)}

平均値±標準偏差

各薬物の濃度: BDQ (25 mg/kg)、RFP (10 mg/kg)、INH (25 mg/kg)、PZA (150 mg/kg)

a) *M. tuberculosis* H37Rv 株接種 12 日目の生菌数、b) 肺内生菌数の培養陰性化が認められた。

M. tuberculosis H37Rv 株 (1.3×10^6 CFU) を静脈内接種した雌マウスに、接種 19 日目より BDQ 及び既存の抗結核薬 (RFP、INH、MXF 及び PZA) を含む各種併用療法がそれぞれ 2~6 カ月間経口投与され、投与終了時及び投与終了から 3 カ月後の肺及び脾臓内生菌数に対する影響が検討された結果は表 11 のとおりであった。

²⁰⁾ 検討された薬物は次のとおり。

Telithromycin、CFZ、RFP、アモキシシリン/クラブリ酸 (2:1)、Rifapentin、チオリダジン、EB、MXF、エリスロマイシン、クラリスロマイシン、リファブチン、AMK、オフロキサシン、Terizidone、LVFX、リネゾリド、Capreomycin、PAS、SM、INH、プロチオナミド

²¹⁾ 各薬物の濃度は BDQ (25 mg/kg)、RFP (10 mg/kg)、INH (25 mg/kg)、MXF (100 mg/kg)、PZA (150 mg/kg) であった。

表 11 マウス結核感染治療モデルにおける BDQ 及び一次抗結核薬を含む各種併用療法投与時の肺又は脾臓内生菌数への影響

投与レジメン	肺又は脾臓内に生菌が認められた割合（培養陽性例）（％）							
	薬物投与終了時				薬物投与終了から 3 カ月後			
	2 カ月	3 カ月	4 カ月	6 カ月	2 カ月 (+3)	3 カ月 (+3)	4 カ月 (+3)	6 カ月 (+3)
[INH+RFP+PZA (2 カ月)] + [INH+RFP (4 カ月)] (WHO 標準治療)	—	—	—	0/10 (0%)	—	—	—	5/30 (17%)
[RFP+MFX+PZA (2 カ月)] + [RFP+MFX (1 又は 2 カ月)]	—	5/9 (56%)	0/8 (0%)	—	—	16/19 (84%)	8/19 (42%)	—
[BDQ+RFP+PZA (2 カ月)] + [BDQ+RFP (0、1 又は 2 カ月)]	1/6 (17%)	1/7 (14%)	0/7 (0%)	—	10/18 (56%)	5/18 (28%)	2/15 (13%)	—
[BDQ+INH+PZA (2 カ月)] + [BDQ+INH (0、1 又は 2 カ月)]	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/8 (0%)	—	13/19 (68%)	13/18 (72%)	5/17 (29%)	—
[BDQ+RFP+INH+PZA (2 カ月)] + [BDQ+RFP+INH (0、1 又は 2 カ月)]	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	—	12/18 (67%)	7/20 (35%)	1/17 (6%)	—

—：未検討、各薬物の投与量：BDQ (25 mg/kg)、RFP (10 mg/kg)、INH (25 mg/kg)、MFX (100 mg/kg)、PZA (150 mg/kg)
2 カ月 (+3)、3 カ月 (+3)、4 カ月 (+3)、6 カ月 (+3)：2、3、4 又は 6 カ月の薬物投与終了から 3 カ月後

3.1.4.2.2 二次抗結核薬との併用（CTD 5.3.5.4.30、5.3.5.4.31）

M. tuberculosis H37Rv 株 (5×10⁶ CFU) を静脈内接種した雌マウスに、接種 2 週間後より BDQ 及び既存の抗結核薬 (RFP、INH、PZA、AMK、TH 及び MFX) との併用で週 5 回、1 カ月又は 2 カ月間反復経口投与 (AMK のみ皮下投与) し、投与 1 又は 2 カ月後の肺及び脾臓内生菌数が測定された結果は表 12 のとおりであった。

表 12 マウス結核治療モデルにおける BDQ 及び二次抗結核薬併用時の肺又は脾臓内生菌数への影響

投与レジメン	肺内生菌数 (log ₁₀ CFU)		脾臓内生菌数 (log ₁₀ CFU)	
	1 カ月後	2 カ月後 (培養陰性化例)	1 カ月後	2 カ月後 (培養陰性化例)
未処置 (投与開始時点)	5.9±0.5 ^{a)}	—	6.5±0.2 ^{a)}	—
RFP+INH+PZA	3.7±0.4	1.0±0.5 (0/10)	4.5±0.3	1.9±0.5 (1/10)
RFP+INH+PZA+BDQ	1.8±0.4	0±0 (10/10)	1.9±0.31	0.1±0.2 (4/10)
AMK+TH+PZA	3.7±0.2	1.2±0.3 (0/10)	4.0±0.3	2.8±0.3 (0/10)
AMK+TH+PZA+BDQ	0.2±0.3	0±0 (9/9)	1.2±0.2	0.1±0.1 (7/9)
AMK+MFX+PZA	3.4±0.3	0.8±0.6 (0/10)	3.6±0.2	1.9±0.5 (0/10)
AMK+MFX+PZA+BDQ	0.2±0.3	0±0 (8/8)	1.2±0.2	0±0 (8/8)
AMK+TH+MFX+PZA	2.9±0.2	0.1±0.1 (5/10)	3.2±0.5	1.6±0.4 (1/10)
AMK+TH+MFX+PZA+BDQ	0.5±0.4	0±0 (8/8)	1.2±0.3	0±0 (8/8)

平均値±標準偏差、各薬物の投与量：AMK (150 mg/kg)、BDQ (25 mg/kg)、INH (25 mg/kg)、MFX (100 mg/kg)、PZA (150 mg/kg)、RFP (10 mg/kg) TH (50 mg/kg)

a) *M. tuberculosis* H37Rv 株接種 14 日目の生菌数

M. tuberculosis H37Rv 株 (1.1×10⁶ CFU) を静脈内接種した雌マウスに、接種 19 日後より BDQ 及び既存の抗結核薬 (RFP、INH、PZA、AMK、TH 及び MFX) を含む各種併用療法が投与され、投与終了から 3 カ月後の肺内生菌数に対する影響が検討された結果は表 13 のとおりであった。

表 13 マウス結核感染治療モデルにおける BDQ 及び二次抗結核薬を含む各種併用療法投与時の肺内生菌数への影響

投与レジメン	投与終了 3 カ月後に、肺内に生菌が認められた割合（培養陽性例）
[RFP+INH+PZA (2 カ月)] + [RFP+INH (4 カ月)] ^{a)}	11% (3/28)
[BDQ+RFP+PZA (2 カ月)] + [BDQ+RFP (2 カ月)]	16% (3/19)
[BDQ+PZA+MFX (2 カ月)] + [BDQ+MFX (2 カ月)]	40% (8/20)
[BDQ+PZA+MFX (2 カ月)] + [BDQ+MFX (4 カ月)]	11% (2/19)
[BDQ+PZA+MFX (2 カ月)] + [BDQ+MFX (7 カ月)]	25% (5/20)
[AMK+TH+MFX+PZA (2 カ月)] + [TH+MFX (4 カ月)] ^{b)}	58% (11/19)
[AMK+TH+MFX+PZA (2 カ月)] + [TH+MFX (7 カ月)] ^{b)}	50% (8/16)
[AMK+TH+MFX+PZA (2 カ月)] + [TH+MFX (10 カ月)] ^{b)}	22% (4/18)
[BDQ+AMK+TH+MFX+PZA (2 カ月)] + [BDQ+TH+MFX (4 カ月)]	28% (5/18)

平均値±標準偏差

各薬物の投与量：AMK (150 mg/kg)、BDQ (25 mg/kg)、INH (25 mg/kg)、MFX (100 mg/kg)、PZA (150 mg/kg)、RFP (10 mg/kg)、TH (50 mg/kg)

a) 薬剤感受性肺結核に対する WHO 推奨レジメン、b) 多剤耐性肺結核に対する WHO 推奨レジメン

3.1.4.3 モルモット感染モデルにおける BDQ の抗菌活性 (CTD 5.3.5.4.32)

結核菌に感染したモルモットの肺病変は、ヒトの自然感染で認められるものと同様の症状を示し、肺の壊死、石灰化及び低酸素症を認めることが知られている。*M. tuberculosis* H37Rv 株をエアロゾルにて接種 (20~30 菌/肺) した雌モルモットに、接種 30 日後より BDQ (5、10、15 mg/kg) 及び対照薬 (RFP : 12 mg/kg、INH : 10 mg/kg 及び PZA : 25 mg/kg の併用) を週 5 回、6 週間反復経口投与し、投与 6 週後の肺及び脾臓内生菌数が測定された。

BDQ (5、10、15 mg/kg) 群では、溶媒 (40%スクロース溶液) 群と比較して肺内生菌数はそれぞれ 3.08 log₁₀ CFU、4.06 log₁₀ CFU、4.42 log₁₀ CFU、脾臓内生菌数はそれぞれ 4.5 log₁₀ CFU、4.58 log₁₀ CFU、4.06 log₁₀ CFU 減少し、BDQ 15 mg/kg 投与群では 5 例中 3 例において肺及び脾臓内での生菌が認められなかった。対照群では、溶媒 (40%スクロース溶液) 群と比較して肺及び脾臓内生菌数がそれぞれ 1.73 log₁₀ CFU、3.67 log₁₀ CFU 減少した。

3.1.4.4 Rv0678 変異株に対する BDQ の *in vivo* 抗菌活性及び薬剤排出ポンプ阻害の影響 (CTD 5.3.5.4.24)

M. tuberculosis H37Rv 株 (親株) 又は Rv0678 変異株 (BCLA2 株、BCA4 株及び BCA8 株) (0.9~1.7 × 10⁵ CFU) を静脈内接種した雌マウスに、接種 12 日目から VER (25 mg/kg) 存在下又は非存在下で BDQ (6.25 又は 50 mg/kg) を週 5 回、4 週間反復経口投与し、投与 4 週後の肺内生菌数を指標に Rv0678 変異株に対する BDQ の *in vivo* 抗菌活性及び薬剤排出ポンプ阻害薬に対する影響が検討された。Rv0678 変異株に対する BDQ の *in vivo* 抗菌活性は H37Rv 株と比較して弱く、BCLA2 株接種群 (親株と比較して MIC が 4 倍上昇) では、BDQ 50 mg/kg 投与により、H37Rv 株接種群に BDQ 6.25 mg/kg 投与した時と同程度の抗菌活性が認められた。一方、BCA4 株及び BCA8 株接種群 (親株と比較して MIC が 8 倍上昇) では、BDQ 50 mg/kg を投与しても H37Rv 株接種群に BDQ 6.25 mg/kg 投与した時と同程度の抗菌活性は認められなかった。なお、VER 併用による BDQ の *in vivo* 抗菌活性の上昇は認められなかった。

3.2 副次的薬理試験 (CTD 4.2.1.2.1)

in vitro 受容体結合性試験において、各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターへのリガンド結合に対する BDQ の阻害活性が検討された。BDQ 10 µmol/L [ヒト臨床曝露量 (C_{max}) の 85 倍²²⁾] の添加により、ヒスタミン H₂ 受容体 (87%)、ナトリウムチャネル (71%) 及びドパミントランスポーター (54%) において、阻害率 50%を超えるリガンド特異的結合の阻害が認められた。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3.15~4.2.1.3.17、参考 CTD 4.2.1.3.1~4.2.1.3.14)

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に対する BDQ の影響が検討された (表 14)。

表 14 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
心血管系	HEK-293 細胞 (各濃度 3~4 標本) a)	hERG 電流	BDQ : 0.1、0.3、3 µmol/L (溶媒 : 0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	BDQ (0.1、0.3、3 µmol/L) : I _{Kr} 電流をそれぞれ 14、19、36%阻害。
	HEK-293 細胞 (各濃度 5 標本) a)	hERG 電流	BDQ : 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 µmol/L (溶媒 : 0.3% DMSO)	<i>in vitro</i>	I _{Kr} 電流阻害 (IC ₅₀ : 0.37 µmol/L) なお、3 µmol/L 作用時の BDQ の回収率は 39%であった。
	HEK-293 細胞 (各濃度 5 標本) a)	hERG 電流	M2 : 0.01、0.03、0.1、0.3、1、3 µmol/L	<i>in vitro</i>	I _{Kr} 電流阻害 (IC ₅₀ : 0.92 µmol/L)

²²⁾ 曝露量比は、MDR-TB による日本人肺結核症患者に本薬 400 mg を 1 日 1 回、2 週間反復投与したときの平均血漿中 BDQ 濃度 (C_{max} : 6.552 µg/mL) から (6.2.2.3 参照)、ヒト血漿中タンパク結合率 (99%) を考慮して算出された平均血漿中非結合型 BDQ 濃度 (C_{max} : 0.06552 µg/mL) を用いて算出された。

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見
			(溶媒：0.3% DMSO)		なお、1 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の M2 の回収率はそれぞれ 0.5 及び 0.6%であった。
	HEK-293 細胞 (各濃度 5～7 標本) a)	I_{hERG} 電流	M2：0.01、0.03、0.1、0.3、 1、3 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.3% DMSO)	<i>in vitro</i>	I_{Kr} 電流阻害 (IC_{50} ：0.45 $\mu\text{mol/L}$) なお、0.03、0.3 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の M2 の回収率はそれぞれ 5、11 及び 17%であった。
	KvLQT1/minK 発現 CHO 細胞 (各濃度 5 ～6 標本) a)	I_{Ks} 電流	BDQ：0.003、0.1、1、3、 10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.3% DMSO)	<i>in vitro</i>	BDQ (0.003、0.1、1、3、10 $\mu\text{mol/L}$)： I_{Ks} 電流をそれぞれ 13、20、27、32、26%阻害。な お、0.1、1、3 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の BDQ の回収 率はそれぞれ 22、44、45 及び 51%であった。
	KvLQT1/minK 発現 CHO 細胞 (各濃度 5 ～6 標本) a)	I_{Ks} 電流	M2：0.3、1、3 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.3% DMSO)	<i>in vitro</i>	M2 (0.3、1、3 $\mu\text{mol/L}$)： I_{Ks} 電流をそれぞれ 10、17、37%阻害 (% net effect)。 なお、3 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の M2 の回収率は 0.6%であ った。
	摘出モルモット右心 房 (各濃度 3 標本) a)	心筋収縮 力、収縮率 及び有効 不応期	BDQ：1、3、 10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.01～ 0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	なし
	摘出モルモット右心 房 (各濃度 6 標本) a)		BDQ：1、3、 10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.01～ 0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	なし なお、10 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の回収率は 51%であった。
	摘出モルモット右心 房 (各濃度 3 標本) a)		M2：1、3、10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.01～0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	M2 (1、3、10 $\mu\text{mol/L}$)：心筋収縮力はそれぞれベ ースラインの 98.9、97.3、97.8%であった。 なお、10 $\mu\text{mol/L}$ 作用時の回収率は 19%であった。
	摘出ウサギランゲン ドルフ灌流心 (各濃度 6 標本) a)	活動電位、 冠血流量 等	BDQ：0.1、0.3、1、3、 10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	BDQ 10 $\mu\text{mol/L}$ ：3/6 例に冠血流量の減少、活動電位 持続時間不安定性の増加及び心室内伝導時間の遅 延が認められ、1/6 例に心室細動が認められた。
	摘出ウサギ左心室 Wedge 標本 (各濃度 6 標本) a)	心電図	BDQ:0.01、0.1、1、10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	なし
	摘出ウサギ左心室 Wedge 標本 (各濃度 6 標本) a)	心電図	M2：0.01、0.1、1、 10 $\mu\text{mol/L}$ (溶媒：0.1% DMSO)	<i>in vitro</i>	M2 10 $\mu\text{mol/L}$ ：QT 間隔の短縮が認められた。(溶 媒と比べて 12%短縮)
	麻酔下モルモット (1 群雌 7 例) a)	心電図、血 圧、心拍数	BDQ：0.16、0.32、0.64、1.25 及び 2.5 mg/kg (溶媒：20% HP- β -CD)	静脈内 15 分 間隔	0.16 mg/kg 以上で心拍数増加、0.64 mg/kg 以上で QT 間隔の短縮、1.25 mg/kg 以上で QTc 間隔の短縮及 び一過性の血圧上昇が認められた。
	ビーグル犬 (1 群雌 4 例) a)	心電図、血 行動態	BDQ：20 mg/kg (溶媒：20% HP- β -CD)	経口	全身血管抵抗増加、1 回拍出量及び心拍出量減少が 認められた。
	ビーグル犬 (1 群雌雄各 2～3 例)	心電図、血 行動態	BDQ/MFLX：0/0、0/100、 100/100 mg/kg (溶媒：40% HP- β -CD 又は 0.5% sodium carboxymethyl-cellulose)	経口	MFLX 単独投与及び BDQ/MFLX 併用投与 (7 日目) により、QT 及び QTc 間隔延長 (約 15%)。 BDQ/MFLX 併用投与群 3 例において、BDQ 6 日間 単独投与で QT 及び QTc 間隔のわずかな延長が認 められ、投与 7 日目に MFLX との併用により、MFLX 単独投与群と比較して QT 及び QTc 間隔の延長が 認められた。
心 血 管 系、呼吸 系	ビーグル犬 (雄 4 例)	テレメト リー法	BDQ：0、10、40、160 mg/kg (溶媒：40% HP- β -CD)	経口	BDQ 40 及び 160 mg/kg 投与で投与 1 時間後に PQ 間隔の軽微な短縮が認められ、160 mg/kg 投与では 投与 30 分後に P 波幅の軽微な延長が認められた。
中枢神経 系	SD ラット (1 群雄 5 例)	Irwin 変法	BDQ：50、200、800 mg/kg (溶 媒：40% HP- β -CD)	経口	BDQ 800 mg/mL：行動 (自発運動量の増加、警戒性 の亢進、驚愕反応の消失) 及び自律神経系への影響 (流涎、下痢、立毛)、体温低下、呼吸数低下が認 められた。

HP- β -CD：hydroxypropyl- β -cyclodextrin、 I_{Kr} ：急速活性型遅延整流カリウム電流、 I_{Ks} ：緩徐活性型遅延整流カリウム電流

a) 非 GLP 下で実施された。

申請者は、心血管系、中枢神経系及び呼吸系に対する BDQ の影響について、以下のように説明してい
る。

心血管系について、*in vitro* 試験において、BDQ は I_{Kr} 電流及び I_{Ks} 電流を濃度依存的に阻害したもの
の、摘出モルモット右心房、摘出ウサギランゲルドルフ灌流心及び摘出ウサギ左心室 wedge 標本におけ
る BDQ の無作用量はそれぞれ 10 $\mu\text{mol/L}$ 、3 $\mu\text{mol/L}$ 及び 10 $\mu\text{mol/L}$ (ヒト臨床曝露量比 C_{max} の約 86 倍、
約 26 倍、約 86 倍²²⁾) であった。*in vivo* 試験において、無麻酔イヌに BDQ と MFLX (各濃度 100 mg/kg)

を併用投与した試験において、BDQ 単独投与 6 日目に 3/6 例でベースラインと比較して QT 及び QTc 間隔のわずかな延長が認められ、投与 7 日目に MFLX と併用した場合、MFLX 単独群と比較して QT 及び QTc 間隔の延長が認められた。また、イヌの 2 及び 6 カ月間反復投与毒性試験において、BDQ 投与 8 週時に 40 mg/kg/日群で心拍数の減少及び QT 間隔又は QTc 間隔延長が認められ、20 mg/kg/日へ減量後、投与 13 週には QTc 間隔の延長は認められず、投与 6 カ月目の心電図検査では本薬投与による変化は認められなかった。

以上より、BDQ の臨床使用時において QT 間隔延長を誘発する可能性は否定できないと考える。

中枢神経系について、ラット Irwin 変法では 200 mg/kg 投与 ($C_{\max}$ 3.3 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒト臨床曝露量の 0.5 倍²³⁾) まで影響は認められず、800 mg/kg 投与 ($C_{\max}$ 7.2 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒト臨床曝露量の 1.1 倍²³⁾) により行動及び自律神経系への軽微な作用が認められた。また、テレメトリー法を用いたイヌの試験では、最大 160 mg/kg (C_{6h} 4.9 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒト臨床曝露量の 0.75 倍²³⁾) 投与時、影響は認められなかった。

呼吸系について、テレメトリー法を用いたイヌの試験において最大 160 mg/kg (C_{6h} 4.9 $\mu\text{g/mL}$ 、ヒト臨床曝露量の 0.75 倍²³⁾) 投与時に影響は認められなかった。

中枢神経系及び呼吸系への影響を検討した試験において、ラット又はイヌの無作用量における曝露量はヒト臨床曝露量よりも低いものの、ラットに 800 mg/kg を投与した時の中枢神経系に対する作用は軽微であり、また国内外で実施された臨床試験 (C208 試験、C209 試験及び 2001 試験) において、BDQ に関連のある中枢神経系及び呼吸系の重篤な有害事象は認められなかったことから、BDQ の臨床使用時に中枢神経系及び呼吸系に対して影響を及ぼす可能性は低いと考える。

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 BDQ の抗菌活性について

機構は、*in vitro* 試験の結果から、近年 (2012～2015 年) に本邦で分離された多剤耐性結核菌 (39 株) 及び超多剤耐性結核菌 (20 株) 並びに国内試験 (2001 試験) において分離された多剤耐性結核菌 (4 株) の BDQ に対する感受性 (多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌それぞれの MIC の範囲は 7H11 寒天培地法では、いずれも $\leq 0.008 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ 、7H9 液体培地法では $\leq 0.008 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.03 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$) は、海外試験 (C208 試験及び C209 試験) において分離された多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌に対する BDQ の感受性 (多剤耐性結核菌、pre-超多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌それぞれの MIC の範囲は 7H11 寒天培地法では、 $0.0075 \sim 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.015 \sim >0.48 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.015 \sim 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、レザズリン 7H9 液体培地法では $0.0039 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.0078 \sim 0.25 \mu\text{g/mL}$ 及び $0.0039 \sim 0.5 \mu\text{g/mL}$) の範囲内であることを確認した (3.1.1.1 参照)。また、マウス及びモルモット結核感染モデルにおいて、BDQ 単独投与又は既存の抗結核薬との併用により、肺及び脾臓内生菌数が減少することを確認した (3.1.4 参照)。

以上を踏まえ、機構は国内外の多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌の BDQ に対する感受性に大きな差異はなく、多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌に対する BDQ の抗菌活性は期待できると考える。なお、多剤耐性結核菌 (超多剤耐性結核菌を含む) による肺結核患者における本剤の有効性については、7.R.2 項で議論する。

3.R.2 BDQ に対する耐性菌の発現について

機構は、*in vitro* 試験の結果から、*M. tuberculosis* H37Rv 株及び臨床分離株 (薬剤感受性株及び多剤耐性株) における BDQ に対する耐性発生頻度は、RFP に対する耐性発現頻度と大きな差は認められてい

²³⁾ 曝露量比は、多剤耐性結核菌による日本人肺結核症患者に本剤 400 mg を QD、2 週間反復投与したときの平均血漿中 BDQ 濃度 ($C_{\max}$: 6.552 $\mu\text{g/mL}$) を用いて算出された (6.2.2.3 参照)。

ないこと（3.1.3.1 参照）、BDQ の標的分子である ATP 合成酵素の変異又は転写抑制因子 *Rv0678* の変異が、*M. tuberculosis* の BDQ に対する感受性の低下に寄与すること（3.1.3.2 及び 3.1.3.4 参照）、BDQ と既存の抗結核薬（CFZ を除く）との間に交差耐性が認められていないことを確認した（3.1.3.5 参照）。また、海外試験（C209 試験）において、ベースライン時に分離した株から BDQ の MIC について 4 倍以上の上昇を示した臨床分離株 8 株全てにおいて、*Rv0678* 遺伝子の変異が認められたことを確認した（3.1.3.3.3 参照）。

臨床試験から得られた情報は限られていること、また BDQ の 24 週を超える長期投与時における耐性発現について検討されていないことから、BDQ に対する耐性に関する情報は製造販売後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には速やかに医療現場に情報提供することが重要と考える。

3.R.3 BDQ の心伝導系への影響について

機構は、*in vitro* 試験の結果において、BDQ が I_{Kr} 電流及び I_{Ks} 電流を濃度依存的に阻害すること、また、イヌの 2 及び 6 カ月間反復経口投与機序検討試験において、BDQ 投与により QTc 間隔の延長が認められたことを確認した（3.3 参照）。なお、臨床試験成績等を踏まえた BDQ の心伝導系への影響については、7.R.3.3 項に記載する。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、イヌ及びサルに BDQ（放射性標識体・非標識体）又は BDQ フマル酸塩（放射性標識体・非標識体）を投与したときの PK が検討された。生体試料中の BDQ とその代謝物の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法〔定量下限 BDQ：血漿 0.001～0.1 µg/mL、組織 0.001～0.1 µg/g、乳汁 10.0 µg/mL、代謝物 M2：血漿 0.001～0.01 µg/mL、組織 0.01～2 µg/g、乳汁 10.0 µg/mL、代謝物 M3：血漿 0.001 µg/mL〕、生体試料中の BDQ とその代謝物の放射能濃度の測定には液体シンチレーション計測法、組織中放射能濃度の測定には定量的全身オートラジオグラフィー（定量下限 0.05 µg eq./g）が用いられた。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値で示し、BDQ フマル酸塩の投与量は BDQ 換算値として示している。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与試験（CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.2-7、4.2.2.2-9）

ラット、イヌ及びサル（それぞれ雄 3 例/時点、4 例、及び 4 例）に BDQ を単回経口又は静脈内投与したときの血漿中の PK パラメータは、表 15 のとおりであった。BDQ の経口バイオアベイラビリティは、それぞれ 79、36.0 及び 40.4%であった。

表 15 BDQ 単回経口及び静脈内投与時の PK パラメータ

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	例数	C_{max} (µg/mL)	t_{max} (h)	AUC_{inf} (µg·h/mL)	CL (L/h/kg)	$V_{d,ss}$ (L/kg)	$t_{1/2}$ (h)
ラット	経口	20	雄各 3/時点	1.938	4	24.7 ^{a)}	—	—	5.79 ^{a)}
	静脈内	5	雄各 3/時点	—	—	7.64 ^{a)}	0.63 ^{a)}	4.44 ^{a)}	5.2 ^{a)}
イヌ	経口	5	4	0.482 ± 0.307	2 ± 0	10.1 ± 5.76 ^{b)}	—	—	267 ± 89
	静脈内	1	4	0.883 ± 0.276 ^{c)}	—	5.59 ± 0.91 ^{b)}	0.10 ± 0.02	38.0 ± 8.3	347 ± 79
サル	経口	5	4	0.373 ± 0.114	4.50 ± 2.52	7.82 ± 1.38	0.655 ± 0.121 ^{a)}	—	16.4 ± 2.39 ^{a)}
	静脈内	1	4	2.41 ± 0.996 ^{c)}	—	3.91 ± 0.376	0.258 ± 0.0247 ^{a)}	4.00 ± 0.845 ^{a)}	16.9 ± 1.61 ^{a)}

平均値 ± 標準偏差

—：未検討又は該当せず、 $V_{d,ss}$ ：定常状態の分布容積

a) 最終試料採取時点が早かったため（ラット：投与後 24 時間、サル：投与後 72 時間）、適切に推定されていない可能性がある、と申請者は説明している、b) AUC_{0-264} 、c) C_{0h}

4.1.2 反復投与試験 (CTD 4.2.2.2-11、4.2.3.2-3、4.2.3.2-8、4.2.3.2-13)

マウス、ラット及びイヌに BDQ 又は BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの PK パラメータは、表 16 のとおりであった。

雄マウスに BDQ 6.25 及び 25 mg/kg QD 5 日間反復投与したとき、単回投与時に対する反復投与 5 日目の BDQ の AUC_{0-168} の比は 1.18 及び 0.95 であった。

マウスに BDQ フマル酸塩 5～30 mg/kg QD 13 週間反復経口投与したとき、BDQ 及び M2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} について、顕著な性差は認められなかった。試験 28 及び 90 日目における BDQ 及び M2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は概ね用量比例的又は用量比を下回って増加した。BDQ の AUC_{0-24} は投与後 28 及び 90 日目で同程度であり、投与後 28 日目までに定常状態に達していると考えられた。なお、投与後 28 及び 90 日目におけるマウスの M2/BDQ の血漿中 AUC_{0-24} 比は 2～7 倍であった。

ラットに BDQ フマル酸塩 5～20 mg/kg QD 26 週間反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について、BDQ は雄と比較して雌で高値傾向を示し、M2 で顕著な性差は認められなかった。単回及び反復投与後の BDQ C_{max} 及び AUC_{0-24} は、概ね用量比例性又は用量比を下回って増加し、M2 の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、概ね用量比例性又は用量比を上回って増加した。投与後 1 日目に対する投与後 176 日目の AUC_{0-24} の比について、BDQ は雄及び雌でそれぞれ 1.3～2.0 及び 1.5～3.4 であり、M2 は雄及び雌でそれぞれ 4.1～5.2 及び 7.2～11.7 であった。

イヌに BDQ フマル酸塩 2～18 mg/kg QD 39 週間反復経口投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-24} について、BDQ、M2 及び M3 で顕著な性差は認められず、BDQ は投与後 13 週目までに定常状態に達していた。BDQ の C_{max} 及び AUC_{0-24} は、単回投与後の 2 及び 6 mg/kg では概ね用量比例性、6 及び 18 mg/kg では用量比例性又は用量比を上回る増加傾向が認められ、反復投与後は 2～18 mg/kg で用量比例性又は用量比を下回る増加傾向が認められた。BDQ 反復投与の投与後 1 日目に対する投与後 39 週目の AUC_{0-24} の比について、BDQ は雄及び雌でそれぞれ 2.6～6.9 及び 3.6～5.5 であり、M2 は雄及び雌でそれぞれ 7.3～20.0 及び 10.2～18.7 であった。

表 16 BDQ 又は BDQ フマル酸塩反復経口投与時の PK パラメータ

動物種	測定対象	投与量 (mg/kg/日)	例数	試料採取 時期	C _{max} (µg/mL)		t _{max} (h)		AUC ₀₋₂₄ (µg・h/mL)	
					雄	雌	雄	雌	雄	雌
マウス	BDQ	6.25 (BDQ)	雄各 3/時点	1 日目	0.401	—	1.0	—	5.01 ^{a)}	—
			雄各 2～3/時点	5 日目	0.541	—	1.0	—	5.92 ^{a)}	—
		25 (BDQ)	雄各 3/時点	1 日目	1.15	—	2.0	—	19.4 ^{a)}	—
			雄各 2～3/時点	5 日目	1.30	—	4.0	—	18.5 ^{a)}	—
	BDQ	5 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	0.449	0.551	1.0	1.0	3.94	4.62
			雌雄各 3/時点	90 日目	0.453	0.297	1.0	3.0	3.38	4.01
		10 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	0.550	1.15	1.0	3.0	7.15	7.27
			雌雄各 2～3/時点	90 日目	0.582	1.10	1.0	1.0	7.12	6.43
		20 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	1.26	0.969	3.0	1.0	10.5	8.14
			雌雄各 3/時点	90 日目	0.788	0.588	3.0	3.0	7.58	5.58
		30 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	1.14	1.12	3.0	8.0	13.4	14.7
			雌雄各 1～3/時点	90 日目	0.748	0.790	8.0	3.0	11.2	7.89
	M2	5 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	0.492	0.426	24	3.0	11.2	9.19
			雌雄各 3/時点	90 日目	0.527	0.384	8.0	3.0	11.7	8.14
		10 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	1.17	1.05	3.0	3.0	24.6	18.7
			雌雄各 2～3/時点	90 日目	1.23	1.15	8.0	1.0	26.6	17.9
		20 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	2.47	1.61	3.0	3.0	48.1	30.8
			雌雄各 3/時点	90 日目	2.27	1.23	8.0	8.0	47.8	27.1
		30 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	28 日目	2.47	1.91	3.0	3.0	57.6	39.7
			雌雄各 1～3/時点	90 日目	3.63	2.22	8.0	8.0	70.8	43.0
ラット	BDQ	5 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	0.380	0.399	4.0	2.0	3.42	4.94
			雌雄各 3/時点	29 日目	0.627	0.750	4.0	4.0	5.54	9.44
			雌雄各 3/時点	176 日目	0.691	1.04	4.0	2.0	6.62	16.8
		10 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	0.555	0.817	2.0	4.0	5.37	10.5
			雌雄各 3/時点	29 日目	0.615	1.48	4.0	4.0	7.58	20.2
			雌雄各 3/時点	176 日目	0.843	2.36	2.0	4.0	10.6	36.1
		20 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	1.39	1.61	4.0	8.0	13.5	29.2
			雌雄各 3/時点	29 日目	1.30	2.23	4.0	4.0	16.1	35.0
			雌雄各 3/時点	176 日目	1.48	3.28	4.0	4.0	17.4	44.6
	M2	5 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	0.0679	0.0516	8.0	24	1.25	0.991
			雌雄各 3/時点	29 日目	0.179	0.275	4.0	4.0	3.05	4.71
			雌雄各 3/時点	176 日目	0.270	0.488	4.0	4.0	5.07	8.85
		10 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	0.152	0.0967	8.0	8.0	2.74	1.71
			雌雄各 3/時点	29 日目	0.412	0.400	8.0	24	8.71	8.61
			雌雄各 3/時点	176 日目	0.721	0.964	8.0	4.0	14.1	20.0
		20 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 3/時点	1 日目	0.244	0.378	8.0	24	4.38	4.97
			雌雄各 3/時点	29 日目	0.711	1.03	4.0	2.0	16.1	19.9
			雌雄各 3/時点	176 日目	1.04	1.80	4.0	4.0	21.8	36.0
イヌ	BDQ	2 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 4	1 日目	0.390 ± 0.108	0.421 ± 0.0942	2.00 ± 0.00	2.00 ± 0.00	4.04 ± 1.41	3.87 ± 1.63
			雌雄各 4	13 週目	1.25 ± 0.161	1.18 ± 0.390	2.50 ± 1.00	2.25 ± 1.26	21.2 ± 1.86	18.5 ± 8.62
			雌雄各 4	39 週目	1.58 ± 0.378	1.20 ± 0.487	1.75 ± 0.50	3.50 ± 1.00	27.9 ± 2.66	21.3 ± 11.3
		6 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 4	1 日目	1.15 ± 0.246	1.23 ± 0.308	1.75 ± 0.50	2.00 ± 0.00	11.8 ± 4.12	11.3 ± 1.94
			雌雄各 4	13 週目	3.60 ± 0.775	3.37 ± 0.685	2.00 ± 0.00	3.00 ± 1.15	65.7 ± 10.3	57.0 ± 9.11
			雌雄各 4	39 週目	3.08 ± 0.476	3.75 ± 0.959	2.50 ± 1.73	2.25 ± 1.26	60.9 ± 10.5	59.7 ± 10.5
		18 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 6	1 日目	4.10 ± 0.677	3.62 ± 0.889	1.83 ± 0.41	1.67 ± 0.52	45.0 ± 9.79	37.6 ± 7.87
			雌雄各 6	13 週目	8.60 ± 1.65	7.28 ± 2.14	2.83 ± 1.33	3.00 ± 1.10	154 ± 34.1	119 ± 52.3
			雄 5 雌 6	39 週目	7.17 ± 2.92	10.6 ± 1.46	2.60 ± 1.92	3.00 ± 1.15	145 ± 59.2	201 ± 48.9
	M2	2 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 4	1 日目	0.0313 ± 0.0114	0.0366 ± 0.0101	6.00 ± 2.31	6.00 ± 2.31	0.584 ± 0.201	0.710 ± 0.178
			雌雄各 4	13 週目	0.382 ± 0.0847	0.498 ± 0.103	7.00 ± 2.00	7.00 ± 2.00	8.15 ± 1.77	10.2 ± 1.91
			雌雄各 4	39 週目	0.560 ± 0.0909	0.652 ± 0.0656	6.00 ± 2.31	4.00 ± 0.00	11.7 ± 2.02	13.3 ± 1.33
		6 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 4	1 日目	0.0754 ± 0.0189	0.111 ± 0.0327	7.00 ± 2.00	5.00 ± 2.00	1.49 ± 0.328	2.27 ± 0.771
			雌雄各 4	13 週目	1.18 ± 0.254	1.45 ± 0.228	7.00 ± 2.00	5.25 ± 3.40	24.8 ± 4.91	31.0 ± 5.15
			雌雄各 4	39 週目	1.32 ± 0.334	2.00 ± 0.765	6.50 ± 3.00	4.00 ± 0.00	27.8 ± 6.78	40.5 ± 15.3
		18 (BDQ フマル酸塩)	雌雄各 6	1 日目	0.246 ± 0.0442	0.222 ± 0.0725	7.33 ± 1.63	15.33 ± 9.61	4.89 ± 0.880	4.54 ± 1.32
			雌雄各 6	13 週目	3.01 ± 0.238	2.95 ± 0.658	5.33 ± 2.07	4.67 ± 1.63	63.9 ± 5.20	63.7 ± 13.9
			雄 5 雌 4	39 週目	2.06 ± 0.395	3.13 ± 0.432	6.00 ± 2.83	9.00 ± 10.00	43.5 ± 8.28	62.4 ± 9.92

平均値 ± 標準誤差

— : 未検討、a) AUC₀₋₁₆₈

4.1.3 *in vitro* における膜透過性 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2)

結腸腺癌由来 Caco-2 細胞を用いて BDQ 及び M2 の膜透過性が検討された。頂側膜側から側底膜側及び側底膜側から頂側膜側への見かけの透過係数 ($P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$) は、BDQ (^{14}C 標識体) 2~100 $\mu\text{mol/L}$ でそれぞれ $0.28 \sim 0.72 \times 10^{-6}$ 及び $0.26 \sim 0.54 \times 10^{-6}$ cm/秒 であり、低吸収性薬物のアテノロール 20 $\mu\text{mol/L}$ で 0.51×10^{-6} 及び 0.60×10^{-6} cm/秒 であった。また、M2 (3H 標識体) 2~100 $\mu\text{mol/L}$ の $P_{app A \rightarrow B}$ 及び $P_{app B \rightarrow A}$ は、それぞれ $0.11 \sim 0.25 \times 10^{-6}$ 及び $0.16 \sim 0.48 \times 10^{-6}$ cm/秒 であり、低吸収性薬物のアテノロール 20 $\mu\text{mol/L}$ で 0.63×10^{-6} 及び 0.67×10^{-6} cm/秒 であった。以上より、BDQ 及び M2 はいずれもヒト腸における細胞膜透過性が低いことが示唆された。なお、BDQ の ^{14}C 標識体及び M2 の 3H 標識体 (いずれも 20 $\mu\text{mol/L}$) の細胞膜透過性について、頂側膜側の pH を 7.4 から 6.5 に変更しても、顕著な変化は認められなかった。

4.2 分布

4.2.1 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-10、4.2.2.3-2、4.2.3.2-8)

雌雄ラットに BDQ フマル酸塩 5、10 及び 20 mg/kg QD 26 週間反復経口投与したとき、雄と比較して雌で高値の傾向を示し、雌雄いずれにおいても BDQ の組織/血漿中比が 22 以上であった組織は、脾臓、脾臓及び横隔膜であり、M2 の組織/血漿中比が 25 以上であった組織は、脾臓、脾臓、肝臓及び心臓であった。

有色ラットに BDQ の ^{14}C 標識体 20 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布が全身オートラジオグラフィーにより検討された。放射能 AUC の組織/血液中比は、有色皮膚で 10.9、非有色皮膚で 7.0 であり、有色皮膚で高値を示したものの、有色皮膚の放射能は投与 336 時間後までに減少したことから、BDQ は可逆的にメラニンに結合すると考えられた。

BDQ フマル酸塩投与によるヒトのメラニン含有組織に対する影響について、臨床使用時に BDQ フマル酸塩が反復投与されることにより、メラニン含有組織に BDQ 及び M2 が蓄積する可能性はあるが、国内外で実施された臨床試験 (C208 試験、C209 試験及び 2001 試験) において、現時点でメラニン含有組織に臨床的に大きな問題となる有害事象は認められていないことから、メラニン含有組織における有害事象発現リスクは低いと考える、と申請者は説明している。

雌性サルに BDQ フマル酸塩の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの組織中放射能濃度、BDQ 濃度及び M2 濃度が検討された。いずれの組織においても放射能濃度、BDQ 濃度及び M2 濃度は投与 24 時間後までに最高濃度に達した。投与 24 時間後までに組織中 AUC_{inf} が高値を示した組織のうち、組織/血漿中濃度比についても高値を示した組織は、放射能で肝臓、肺 (左葉) 及び副腎 (投与 24 時間後までの組織/血漿中濃度比の最高値はそれぞれ 63.0、219.0 及び 102.5、以下、同様)、BDQ で副腎、脾臓、胸腺及び肺 (左葉) (それぞれ 287.1、85.5、74.6 及び 166.9)、M2 で胸腺、肺 (左葉)、副腎及び肝臓 (それぞれ 221.0、2,513、700.1 及び 493.6) であった。一方、BDQ 及び M2 の投与 24 時間後までの組織/血漿中濃度比は脳 (3.76 及び 25.4) 及び胃 (2.84 及び 22.0) で低値を示した。

4.2.2 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.2-8、4.2.2.2-10、4.2.2.3-1、4.2.2.3-2、4.2.2.3-4、4.2.2.3-5、4.2.2.3-6)

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルにおける BDQ (50~5,000 ng/mL) の血漿タンパク結合率は、BDQ 濃度に依存せず全ての動物種において 99%以上であり、ヒトにおける BDQ (10~5,000 ng/mL) 及び M2 (10~30 $\mu\text{g/mL}$) の血漿タンパク結合率は、それぞれ 89.63~99.99%及び 99.8%以上であった。

ラット、イヌ及びサルに BDQ の ^{14}C 標識体を単回経口投与したときの放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 0.75~2.80、0.66~0.74 及び 0.70~1.32 であった。

ヒトの全血における M2 の ^3H 標識体 (10 及び 30 $\mu\text{g/mL}$) の血球移行性について、放射能の血液/血漿中濃度比は、それぞれ 1.02 及び 0.99 であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.3-3)

妊娠 16 日のラット (4 例) に BDQ の ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したときの放射能の組織内分布がラジオルミノグラフィーにより検討され、胎児の放射能 AUC_{0-96} の組織中/血液中比は 0.4 であった。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 及び 4.3.3 項での検討結果より、BDQ の代謝経路は、図 1 のとおりと推定された。

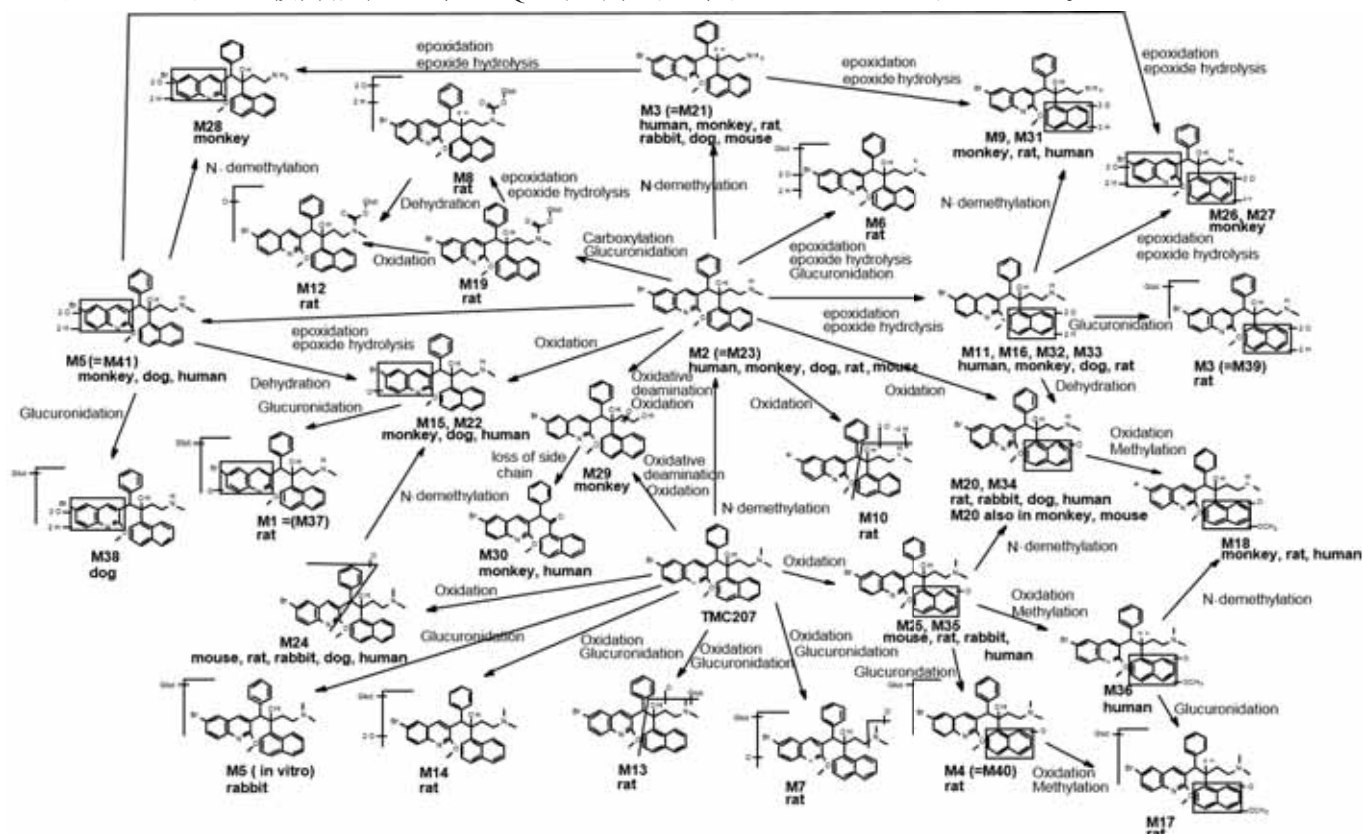


図 1 BDQ の推定代謝経路 (*in vitro* 試験系で認められた M1 及び M4 はそれぞれ M24、M25 又は M35、及び M15、M22、M20 又は M34 に相当) (CTD 2.6.5 引用)

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4.1~4.2.2.4.4) ²⁴⁾

雌雄マウス、雌雄ラット、雌ウサギ、雄イヌ、雄サル及びヒトの肝細胞画分 (12,000×g 上清及びミクロソーム) 並びに肝細胞 [懸濁液 (サルを除く) 及び初代培養] に BDQ の ^{14}C 標識体 (最終濃度 2 $\mu\text{mol/L}$) を添加し、BDQ の代謝物が検討された。M2 はヒトの肝細胞懸濁液を除き、全ての種の肝細胞画分及び

²⁴⁾ 本項に記載した代謝物は、次のとおりである。

M1 : 酸化体、M2 : N-脱メチル化体 (M2) の N-脱メチル化体、M4 : N-脱メチル化体 (M2) の酸化体、M5 : グルクロン酸抱合体、M11、M32 : N-脱メチル化体 (M2) のジヒドロジオール体、M20、M34 : N-脱メチル化体 (M2) の水酸化体

肝細胞で検出され、M3 は雌ラットを除く全ての種の肝細胞画分又は肝細胞で認められた。その他に、M1 は雌雄マウス、雌雄ラット、雌ウサギ及びヒトの肝細胞画分又は肝細胞で、M4 は雄ラット、雌ウサギ及び雄イヌの肝細胞画分又は肝細胞で、M5 は雌ウサギの肝細胞で認められた。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系 (CYP1A1、1A2、1B1、2A6、2B6、2C8、2C9、2C18、2C19、2D6、2E1、3A4、3A5 及び 4A11) を用いて、BDQ の代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームに BDQ の ¹⁴C 標識体 (最終濃度 2 µmol/L) を添加したとき、CYP1A2、2C19 及び 3A4 阻害剤²⁵⁾ により、BDQ の代謝はそれぞれ 0.77~63.0、47.5 及び 85.6~94.8%阻害された一方、CYP2A6、2C、2D6 及び 2E1 阻害剤²⁶⁾ では BDQ の代謝に顕著な阻害は認められなかった。また、CYP 分子種発現系では BDQ は主に CYP2C18 及び 3A4 により代謝され、CYP2C8、1A1、2C19 及び 3A5 によっても代謝された。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト還元酵素を含む CYP2C19 ヘテロ発現系を用いて、CYP2C19 による BDQ の代謝を検討した結果、ヒト肝ミクロソームにおいて CYP2C19 阻害剤及び抗 CYP2C19 抗体は BDQ の代謝を阻害せず、CYP2C19 発現系において BDQ の代謝活性は S-メフェニトイン (CYP2C19 基質) の約 1/8 であった。

ヒトの肝ミクロソームに M2 の ³H 標識体 (最終濃度 2 µmol/L) を添加し、M2 の代謝物を検討した結果、主代謝物は M3 で、その他に M11、M20、M32 及び M34 が認められた。

ヒト肝ミクロソーム及びヒト CYP 発現系 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) を用いて、M2 の代謝が検討された。ヒト肝ミクロソームに M2 の ³H 標識体 (最終濃度 2 µmol/L) を添加したとき、CYP2C9 以外の広範な CYP 分子種を阻害する 1-アミノベンゾトリオザール及び CYP3A4 阻害剤²⁷⁾ により、M2 の代謝はそれぞれ 100 及び 83.5、89.2%阻害された一方、CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 2E1 阻害剤²⁸⁾ では BDQ の代謝に顕著な阻害は認められなかった。また、CYP 分子種発現系では M2 は主に CYP3A4 により代謝された。

以上より、BDQ 及び M2 は主に CYP3A4 により代謝されることが示唆された。

4.3.3 *in vivo* 代謝 (CTD 4.2.2.2-8、4.2.2.2-10、4.2.2.4-5、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8、4.2.2.4-9) ²⁹⁾

雌雄マウスに BDQ フマル酸塩を反復経口投与、並びに雌雄ラット、雌雄イヌ及びヒトに BDQ を反復経口投与したときの血漿中の BDQ 及び代謝物が検討された結果、マウスでは BDQ、M2、M3 及び M20、ラットでは BDQ、M2、M3、M10、M11 及び M20、イヌでは BDQ、M2、M3、M6、M7、M8、M9、M11 及び M20、ヒトでは BDQ、M2、M3、M11 及び M20 が認められ、ヒト特異的な代謝物はなかった。

ラット (血漿：雌雄各 8 例、尿及び糞：雌雄各 5 例) に BDQ の ¹⁴C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与し

²⁵⁾ 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2：7,8-benzoflavone、フェナセチン、furaflavone、CYP2C19：mephenytoin、CYP3A4：gestodene、troleandomycin、ケトコナゾール

²⁶⁾ 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP2A6：coumarin、CYP2C：tolbutamide、フェニトイン、sulphaphenazole、CYP2D6：キニジン、CYP2E1：aniline、p-nitrophenol

²⁷⁾ CYP3A4 に対する阻害剤として troleandomycin、ケトコナゾールが用いられた。

²⁸⁾ 各分子種に対する阻害剤として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2：furaflavone、CYP2A6：tranylcypromine、8-methoxypsoralen、CYP2B6：thioTEPA、CYP2C8：モンテルカスト、quercetin、CYP2C9：sulphaphenazole、CYP2C19：3-benzylphenobarbital、CYP2D6：キニジン及び CYP2E1：diethyldithiocarbamate

²⁹⁾ 本項に記載した代謝物は、次のとおりである。

M2：N-脱メチル化体、M3：M2 の N-脱メチル化体、M6、M39：M2 のジヒドロジオールグルクロン酸抱合体、M7、M13：酸化グルクロン酸抱合体、M8：M19 のジヒドロジオール体、M9、M28：M21 のジヒドロジオール体、M11、M16、M41：M2 のジヒドロジオール体、M12：M19 の酸化体、M14：二酸化グルクロン酸抱合体、M15：M2 の酸化体、M17：M40 のメトキシ化体、M18：M20 のメトキシ化体、M19：M2 のカルバモイルグルクロン酸抱合体、M20：M2 の水酸化体、M24、M25：酸化体、M26、M27：(M11、M16 又は M41) のジヒドロジオール体、M29：酸化的脱アミノ化体、M30：M29 の酸化的脱カルボキシ化体、M37：M2 の酸化グルクロン酸抱合体、M40：酸化グルクロン酸抱合体

たとき、血漿中では雌では投与 48 時間後、雄では投与 6 時間後まで BDQ が最も多く認められ、主要代謝物は M2 であり、投与 48 時間後までに雄では M3、M11 及び M20、雌では M3 が認められた。投与 96 時間後までに糞中からは主に BDQ、M2 が認められ（糞中排泄率は、雄でそれぞれ 17.95 及び 13.42%、雌でそれぞれ 15.79 及び 12.75%）、その他に M3、M9、M11、M18/M20 及び M25 がわずかに認められた。尿中では少量の未同定代謝物のみが検出された。

胆管カニューレ処置したラット（雄性拘束及び非拘束各 3 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、胆汁中からは BDQ、M7、M8、M11、M12、M13、M14、M17、M19、M37、M39 及び M40 がわずかに認められた（胆汁中総排泄率は、拘束ラット及び非拘束ラットでそれぞれ 5.09 及び 7.31%）。

イヌ（雄 3 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、血漿中では投与 24 時間後まで BDQ が最も多く認められ、代謝物は M2 のみが認められた。投与 360 時間後までに糞中からは主に BDQ 及び M2 が認められ（糞中排泄率は、それぞれ 33.3 及び 5.33%）、その他に M3/M24、M11、M15/M16、M20、M22、M38 及び M41 がわずかに認められた。尿中排泄は少なかった。

サル（雌 3 例）に BDQ フマル酸塩の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 336 時間後までに糞中からは主に BDQ が認められた（糞中排泄率は 8.34%）。代謝物は、投与 24 時間後までは M2 のみ認められたが、投与 336 時間後までは主に M11、M9 及び M2 が認められ（糞中排泄率は、それぞれ 2.45、1.3 及び 1.25%）、その他に M3、M15/M16、M18、M26、M27、M28、M29、M30 及び M41 がわずかに認められた。

マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトに BDQ の RS 体を単回又は反復経口投与したとき、いずれの種の血漿中においても BDQ の RR 体及び SS 体は認められず、生体内キラル変換は起こらないことが示唆された。

4.4 排泄

4.4.1 呼吸排泄、尿糞中排泄及び胆汁中排泄（CTD 4.2.2.2-8、4.2.2.2-10、4.2.2.4-6、4.2.2.4-7、4.2.2.4-8）

ラット（雄 2 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したときの投与 26 時間後までの放射能の排泄率は、呼吸中で 0.039 及び 0.040%、尿中で 1.30 及び 0.916%、糞中で 14.0 及び 22.0%であった。

ラット（雌雄各 5 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したときの投与 216 時間後までの尿中及び糞中の放射能の排泄率は、雄では 3.81 及び 85.5%、雌では 1.75 及び 70.4%であり、顕著な性差は認められなかった。

イヌ（雄 3 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 360 時間後までの尿中及び糞中の放射能の排泄率は、1.35 及び 53.4%であり、投与 35～37 日後までの放射能の排泄率は尿中及び糞中でそれぞれ 0.04 及び 0.73%、投与 57～59 日後までの放射能の排泄率は尿中及び糞中でそれぞれ 0.03 及び 0.37%であった。

サル（雌 3 例）に BDQ フマル酸塩の ^{14}C 標識体 10 mg/kg を単回経口投与したときの投与 336 時間後までの尿中及び糞中の放射能の排泄率は、2.52 及び 58.0%であった。

胆管カニューレ処置したラット（雄性拘束及び非拘束各 3 例）に BDQ の ^{14}C 標識体 6 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 24 時間後までの胆汁中の排泄率は、拘束及び非拘束ラットではそれぞれ 5.09 及び 7.31%であり、非拘束ラットでの投与 48 時間後までの胆汁中の排泄率は 11.1%であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.3.5.3-2)

妊娠 6 日から授乳開始 20 日目のラット（各群雌 3 例）に BDQ フマル酸塩 5、15 及び 45 mg/kg QD 反復経口投与したとき、授乳開始 7 日目における乳汁中 BDQ 及び M2 濃度は、5 mg/kg 群では 2.88 µg/mL 及び定量下限未満、15 mg/kg 群では 7.60 及び 1.20 µg/mL、45 mg/kg 群で 34.0 及び 12.0 µg/mL であった。また、45 mg/kg 群の授乳開始 14 日目における乳汁中 BDQ 及び M2 濃度は、10.4 及び 7.11 µg/mL であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (CTD 4.2.2.4-10、4.2.2.4-11、4.2.2.4-12、4.2.2.4-13、4.2.2.4-14、4.2.2.4-15、4.2.2.4-16)

CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4、3A4/5 及び 4A) ³⁰⁾ に対する BDQ の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP1A2 に対する BDQ の IC₅₀ は 164 µmol/L であり、その他の CYP 分子種に対しては、BDQ は阻害作用を示さなかった (300 µmol/L 超)。また、CYP2C8 及び 2C9³¹⁾ に対する BDQ の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された結果、BDQ 100 µmol/L における阻害作用はそれぞれ 7 及び 30% であった。検討されたいずれの CYP 分子種 (CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5 及び 4A) に対しても BDQ は不可逆的阻害を示さなかった。

CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A4/5) ³²⁾ に対する M2 の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP2B6、2C8、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4 及び 3A4/5 に対する M2 の IC₅₀ は、それぞれ 2.6、96.0、70.2、13.1、5.2、20 超、9.2 及び 39.6 又は 47.1 µmol/L であり、CYP1A2 及び 2A6 に対しては、M2 は阻害作用を示さなかった (IC₅₀ 100 µmol/L 超)。

以上の結果並びに BDQ 及び M2 の臨床曝露量 [海外試験 (C208 試験 stage 1) 及び国内試験 (2001 試験) における BDQ フマル酸塩 400 mg QD 投与時の BDQ の C_{max} (それぞれ約 5.9 及び 11.8 µmol/L) 及び M2 の C_{max} (それぞれ約 0.83 及び 0.82 µmol/L) (6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照)] 等を考慮すると、臨床用量において BDQ 及び M2 が代謝酵素に対する阻害作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) ³³⁾ 活性に対する BDQ の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、BDQ (5 及び 15 µmol/L) 添加 48 時間後に CYP2C9 活性をいずれの濃度においても 1.5 倍、CYP2E1 活性を 2.5 及び 3.3 倍増加させた³⁴⁾ 一方、72 時間後に CYP2C9 活性のみを 1.4 及び 1.1 倍増加させた。

³⁰⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : coumarin、CYP2C8/9/10 : tolbutamide、CYP2C19 : (S) -mephenytoin、CYP2D6 : bufuralol、デキストロメトルファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4 : テストステロン、シクロスポリン A、CYP3A4/5 : ミダゾラム、CYP2E1、CYP4A : ラウリン酸

³¹⁾ CYP2C8 の基質として amodiaquine、CYP2C9 の基質としてジクロフェナクが用いられた。

³²⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2A6 : coumarin、CYP2C8 : パクリタキセル、CYP2C8/9/10 : tolbutamide、CYP2B6、CYP2C19 : (S) -mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4 : テストステロン、CYP3A4/5 : ミダゾラム

³³⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2C9 : tolbutamide、CYP2C19 : (S) -mephenytoin、CYP2D6 : デキストロメトルファン、CYP2E1 : クロルゾキサゾン、CYP3A4 : テストステロン

³⁴⁾ CYP2C9 及び 2E1 誘導剤の陽性対照である RFP (100 µmol/L) では CYP2C9 活性は 2.2 倍、CYP2E1 活性は 9.2 倍に増加した。

CYP 分子種 (CYP1A2、2C9、2C19 及び 3A4)³⁵⁾ 活性及び mRNA 発現量に対する BDQ (0.4~10 µmol/L) の誘導作用がヒト肝細胞を用いて検討された結果、いずれの CYP 分子種の活性及び mRNA 発現量に対しても、陽性対照³⁶⁾と比較して顕著な誘導作用は認められなかった。

雌雄ラットに BDQ 6、12 及び 24 mg/kg QD 15 日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。BDQ 6~24 mg/kg/日投与により、肝ミクロソームのタンパク含量 (mg/g liver) 及び CYP 含量 (nmol/mg protein) はそれぞれ 14~32% 及び 26~107% (雄の 6~24 mg/kg/日群及び雌の 24 mg/kg/日群) 増加し、タンパク 1 g あたりの CYP1A、2B、2E 及び 3A 並びに UGT 活性はそれぞれ 1.6~2.6 倍、2.1~31.7 倍、1.5~1.8 倍 (雄の 12 及び 24 mg/kg/日群)、1.6~4.4 倍及び 1.5~2.0 倍 (24 mg/kg/日群のみ) に増加した一方、CYP2E1 及び 4A 活性に影響は認められなかった。

雌雄イヌに BDQ 2.5、10 及び 40 mg/kg QD 13 週間反復経口投与したときに肝薬物代謝酵素に対する影響が検討された。結果に性差は認められず、BDQ 2.5~40 mg/kg/日投与により、肝ミクロソームのタンパク含量 (mg/g liver) 及び CYP 含量 (nmol/mg protein) はそれぞれ 15% (40 mg/kg/日群のみ) 及び 74% (10 及び 40 mg/kg/日群) 増加し、タンパク 1 g あたりの CYP2B、2E1 及び 4A 並びに UGT 活性はそれぞれ 2.4~2.9 倍 (2.5 及び 10 mg/kg/日群)、2.3~2.7 倍 (10 及び 40 mg/kg/日群)、1.3 倍 (2.5 mg/kg/日群のみ) 及び 1.5 倍 (40 mg/kg/日群のみ) に増加した一方、CYP2E 及び 3A 活性に影響は認められなかった。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.7-1、4.2.2.7-2、4.2.2.7-3、4.2.2.7-5)

Caco-2 細胞を用いて、BDQ 及び M2 が P-gp の基質となる可能性が検討された。その結果、BDQ の ¹⁴C 標識体及び M2 の ³H 標識体 (いずれも 20 µmol/L) の efflux 比はそれぞれ 1.1 及び 2.2、P-gp の阻害剤 (ベラパミル) 存在下では 0.64 及び 0.90 となったことから、BDQ は P-gp の基質ではない一方、M2 は P-gp の基質である可能性が示唆された。

ヒト肝細胞懸濁液を用いて、BDQ 及び M2 が OATP1B1/1B3 の基質となる可能性が検討された。その結果、BDQ の ¹⁴C 標識体 (1.0 µmol/L) 及び M2 の ³H 標識体 (1.1 µmol/L) の肝細胞内への取込みは、OATP1B1/1B3 阻害剤 (リファマイシン SV 又はエストロン-3-硫酸) により、ほとんど阻害されなかった。しかしながら、別試験では、BDQ の ³H 標識体 (0.060~1.0 µmol/L) 及び M2 の ³H 標識体 (0.008~1.0 µmol/L) の肝細胞内への取込みについては、BDQ の ³H 標識体が OATP1B1/1B3 阻害剤であるリファマイシン SV により 30~46% 阻害された一方、別の OATP1B1/1B3 阻害剤であるエストロン-3-硫酸によりほとんど阻害されなかった。また、M2 の ³H 標識体はいずれの OATP1B1 及び 1B3 阻害剤によっても阻害されなかった。

BCRP 又は MRP2 を発現させたイヌ腎臓由来 MDCK II 細胞を用いて、BDQ 及び M2 が BCRP 又は MRP2 の基質となる可能性が検討された。BCRP 又は MRP2 を発現させた MDCK II 細胞における BDQ の ¹⁴C 標識体及び M2 の ³H 標識体 (いずれも 10 µmol/L) の efflux 比は、野生型 MDCK II 細胞と同程度であった。また、BCRP 又は MRP2 を発現させた MDCK II 細胞における M2 の ³H 標識体 (0.4~3.2 µmol/L) の efflux 比は、野生型 MDCK II 細胞と同程度であった。

³⁵⁾ 各分子種の基質として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 : フェナセチン、CYP2C9 : tolbutamide、CYP2C19 : (S) -mephenytoin、CYP3A4 : テストステロン

³⁶⁾ 各分子種に対する誘導剤の陽性対照として用いられた化合物は、次のとおりである。

CYP1A2 : β-naphthoflavone、CYP2C9、CYP2C19、CYP3A4 : RFP

ヒト肝細胞懸濁液を用いて、BDQ 及び M2 が OCT1 の基質となる可能性が検討された。その結果、BDQ の ^{14}C 標識体 ($1.0\ \mu\text{mol/L}$) 及び M2 の ^3H 標識体 ($1.1\ \mu\text{mol/L}$) の肝細胞内への取込みは、OCT1 阻害剤であるデシニウム 22 により、それぞれ 38~51 及び 11~27%阻害された一方、OCT1 阻害作用を有するプラゾシンにより、顕著に阻害されなかった。

以上の *in vitro* 試験からは、BDQ は OATP1B1/1B3 及び OCT1 の基質、M2 は P-gp の基質である可能性が示唆された。

4.5.3 薬物トランスポーター阻害作用 (CTD 4.2.2.2-1、4.2.2.2-2、4.2.2.7-1、4.2.2.7-3、4.2.2.7-4、4.2.2.7-5、4.2.2.7-6、4.2.2.7-7)

Caco-2 細胞を用いて、BDQ 及び M2 の P-gp に対する阻害作用が検討された。P-gp 基質であるパクリタキセル ($127\ \text{nmol/L}$) の efflux 比は、BDQ 非添加時及び添加時 ($100\ \mu\text{mol/L}$) で 21.5 及び 13.1 であり、M2 非添加時並びに添加時 (50 及び $100\ \mu\text{mol/L}$) で 55.7 並びに 13.4 及び 8.58 であった。なお、BDQ $2\sim 50\ \mu\text{mol/L}$ 及び M2 $2\sim 20\ \mu\text{mol/L}$ では、パクリタキセル ($127\ \text{nmol/L}$) の efflux 比に対して顕著な影響は認められなかった。

ヒト肝細胞懸濁液を用いて、BDQ 及び M2 の OATP1B1 に対する阻害作用が検討された。その結果、OATP1B1 及び 1B3 基質である ^3H -エストラジオール- 17β -D-グルクロン酸抱合の肝細胞内への取込みは、BDQ 及び M2 (いずれも $9.0\ \mu\text{mol/L}$) により、ほとんど阻害されなかった。

BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて、BDQ の BCRP に対する阻害作用が検討された。その結果、BCRP 基質であるトポテカンの efflux 比は BDQ 非添加時及び添加時 ($9\sim 300\ \mu\text{mol/L}$) でそれぞれ 5.98 及び 2.85~5.27 であり、BDQ の BCRP に対する IC_{50} は $94\ \mu\text{mol/L}$ であった。また、BCRP を発現させた MDCK II 細胞を用いて、BDQ 及び M2 の BCRP に対する阻害作用が検討された。その結果、BCRP 基質であるトポテカンの efflux 比は BDQ 又は M2 非添加時並びに BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) 及び M2 ($20\ \mu\text{mol/L}$) 添加時でそれぞれ 7.80 並びに 8.25 及び 4.75 であり、BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) は BCRP の輸送活性を阻害しなかったものの、M2 ($20\ \mu\text{mol/L}$) は BCRP の輸送活性を 39%阻害した。

OAT1 を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いて、BDQ 及び M2 の OAT1 に対する阻害作用が検討された。その結果、OAT1 基質である *p*-アミノ馬尿酸塩の肝細胞内への取込みは、BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) 及び M2 ($20\ \mu\text{mol/L}$) により、ほとんど阻害されなかった。

ヒト肝細胞懸濁液を用いて、BDQ 及び M2 の OCT1 に対する阻害作用が検討された。その結果、OCT1 基質である 1-メチル-4-フェニルピリジニウムの肝細胞内への取込みは、BDQ ($9.0\ \mu\text{mol/L}$) 及び M2 ($9.5\ \mu\text{mol/L}$) により、ほとんど阻害されなかった。

OCT2、MATE1 又は MATE2-K を発現させたチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いて、BDQ 及び M2 の OCT2、MATE1 又は MATE2-K に対する阻害作用が検討された。その結果、OCT2 基質 (メトホルミン)、MATE1 又は MATE2-K 基質 (テトラエチルアンモニウム) の細胞内への取込みは、BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) による MATE2-K 基質の肝細胞内への取込み阻害 (29.7%) を除くと、BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) 及び M2 ($20\ \mu\text{mol/L}$) により、ほとんど阻害されなかった。

OAT3 を発現させた MDCK II 細胞を用いて、BDQ 及び M2 の OAT3 に対する阻害作用が検討された。その結果、OAT3 基質であるエストロン-3-硫酸の細胞内への取込みは BDQ ($40\ \mu\text{mol/L}$) により 96%阻害された一方、M2 ($20\ \mu\text{mol/L}$) によりほとんど阻害されなかった。

以上の *in vitro* 試験結果から、BDQ は BCRP、OAT3 及び MATE2-K の阻害作用、M2 は BCRP の阻害作用を有する可能性が示唆されたものの、BDQ 及び M2 の臨床曝露量 [海外試験 (C208 試験 stage 1)

及び国内試験(2001 試験)における本剤 400 mg QD 投与時の BDQ の $C_{\max}$ (それぞれ約 5.9 及び 11.8 $\mu\text{mol/L}$) 及び M2 の $C_{\max}$ (それぞれ約 0.83 及び 0.82 $\mu\text{mol/L}$) (6.2.2.2 及び 6.2.2.3 参照)]、並びに BDQ 及び M2 は尿中にほとんど排泄されないこと (6.2.1.2 参照) 等を考慮すると、臨床使用において BDQ 及び M2 が BCRP 又は腎排泄に関連すると考えられる MATE2-K 等のトランスポーターに対する阻害作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.4 他の薬剤との薬物動態学的相互作用 (CTD 4.2.2.6-1)

他の薬剤を併用投与したとき、BDQ の代謝を阻害する可能性について、ヒト肝ミクロソームを用いて検討し、BDQ の代謝又は M2 生成の IC_{50} に対する臨床使用時の各薬剤の $C_{\max}^{37)}$ ($C_{\max}/\text{IC}_{50}$) の分類は表 17 のとおりであり、 $C_{\max}/\text{IC}_{50}$ が 0.1 以上の薬剤を併用する場合には、BDQ の代謝を阻害する可能性があると考え、と申請者は説明している。

表 17 BDQ の代謝又は M2 生成の IC_{50} に対する臨床使用時の各薬剤の $C_{\max}$ ($C_{\max}/\text{IC}_{50}$)

BDQ 代謝の $C_{\max}/\text{IC}_{50}$	M2 生成の $C_{\max}/\text{IC}_{50}$	薬剤
1.0 超	1.0 超	リトナビル、イトラコナゾール、アンブレナビル、アタザナビル、インジナビル、ネルフィナビル、デラビルジン
1.0 以上	0.1 以上 1.0 未満	RFP、エファビレンツ
0.1 以上 1.0 未満	0.1 以上 1.0 未満	シルデナフィル、INH、リファブチン、ネビラピン ^{a)}
0.1 未満	0.1 未満	AMK、アトルバスタチン、アジスロマイシン、capreomycin、EB、TH、KM、ラミブジン、MFX、オフロキサシン、パロクセチン、PZA、サキナビルメシル酸塩、セルトラリン、シンバスタチン、SM、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビル二リン酸塩、トリメトプリム、ジドブジン

a) M2 生成の $C_{\max}/\text{IC}_{50}$ は 0.1 未満

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された BDQ 及び M2 に関する非臨床試験成績に基づく PK に関して、特段の問題はないと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

BDQ 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、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験、ラットの 4 週間反復経口投与免疫毒性試験、リステリア菌に対する宿主抵抗性試験、代謝物 M2 のマウス 5 日間経口投与毒性試験、不純物の遺伝毒性及び一般毒性試験、*in vitro* 細胞毒性及びリン脂質症誘発性) の成績が提出された。なお、毒性試験では BDQ 又は BDQ フマル酸塩が用いられ、BDQ フマル酸塩の投与量は BDQ 換算値として示している。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1.1、4.2.3.1.2、4.2.3.1.3、4.2.3.1.4)

単回投与毒性試験として、マウス (経口及び静脈内) 及びラット (経口及び静脈内) を用いた 4 試験が実施された。

³⁷⁾ 各薬剤の $C_{\max}$ の引用元は以下のとおりである。

Infection 1998; 26: 396-8、Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 30 等

CD-1 マウス（雌雄各 5 例/群）に BDQ 0（溶媒：40% HP- β -CD）、50、200 又は 800 mg/kg が単回経口投与された。200 mg/kg 以上の群で軟便の増加及び体重増加量減少、800 mg/kg 群の 6/10 例の死亡又は切迫屠殺動物では、一過性の活動性低下、状態悪化、チアノーゼ、体温低下、立毛、眼瞼下垂、くぼんだ眼、体重減少、悪液質、小腸の暗色内容物が認められた。800 mg/kg 群の生存例では、肝臓の退色、腫大、小葉中心性肝細胞肥大、単細胞性肝細胞壊死、細胞質好酸性滴及び白血球浸潤が認められた。以上より、概略の致死量は 200～800 mg/kg と判断された。

CD-1 マウス（雌雄各 5 例/群）に BDQ 0（溶媒：20% HP- β -CD）、12.5、25 又は 50 mg/kg が単回静脈内投与された。12.5 mg/kg 以上の群で尾部入墨部の炎症、50 mg/kg 群では立毛及び眼瞼下垂が認められた。BDQ 投与に関連する死亡又は切迫屠殺動物は認められず、概略の致死量は 50 mg/kg 超と判断された。

SD ラット（雌雄各 5 例/群）に BDQ 0（溶媒：40% HP- β -CD）、50、200 又は 800 mg/kg が単回経口投与された。200 mg/kg 以上の群で一過性の流涎、800 mg/kg のトキシコキネティクスサテライト群で 1/8 例の死亡、800 mg/kg 群の生存例で状態悪化、眼瞼下垂、泌尿生殖器部位の濡れ、被毛粗剛、色素涙、糞便の減少、鼻部痂皮、体重減少及び胸腺小型が認められた。以上より、概略の致死量は 800 mg/kg と判断された。

SD ラット（雌雄各 5 例/群）に BDQ 0（溶媒：20% HP- β -CD）、6.25、12.5 又は 25 mg/kg が単回静脈内投与された。6.25 mg/kg 以上の群で赤色尿、25 mg/kg 群で体重低値が認められた。死亡又は切迫屠殺動物は認められず、概略の致死量は 25 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

反復投与毒性試験として、マウス（5 日間、28 日間及び 13 週間）、ラット（1 カ月、13 週間及び 26 週間）及びイヌ（1 カ月、13 及び 26 週間、2 及び 6 カ月間並びに 39 週間）経口投与毒性試験が実施された。毒性変化として、肝酵素の上昇、肝細胞肥大及び空胞化、MPS の増生、泡沫状及び色素沈着マクロファージ、脾臓の腺房細胞の単細胞壊死及び脾炎、骨格筋及び心筋の変性及び壊死、胃底腺の変性、萎縮及び壊死等が認められた。

ラット 26 週間経口投与毒性試験の最低用量及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験の無毒性量は、それぞれ 5 及び 2 mg/kg/日であり、このときの AUC₀₋₂₄（それぞれ 11.7 及び 24.6 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）は、臨床用量投与時のヒトにおける BDQ の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄：77 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ ）³⁸⁾と比較し、それぞれ約 0.15 及び約 0.32 倍であった。

5.2.1 マウスの 5 日間経口投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2.1）

C57BL/6 マウス（雌雄各 5 例/群）に BDQ 0（溶媒：20% HP- β -CD）、10、30、60 又は 100 mg/kg が QD 5 日間経口投与された。

10、30 及び 60 mg/kg/日群では、死亡、一般状態及び体重への影響は認められなかった。100 mg/kg/日群で 1 例の死亡、瀕死状態及び体重減少が認められた。

³⁸⁾ 多剤耐性結核菌による日本人肺結核症患者に本剤 400 mg を 1 日 1 回 2 週間反復経口投与した時の BDQ の血漿中曝露量（6.2.2.3 参照）

5.2.2 マウスの 28 日間経口投与毒性試験（参考 CTD 4.2.3.2.2）

CD-1 マウス（雌雄各 10 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：20% HP-β-CD）、30 又は 60 mg/kg が QD 28 日間経口投与された。

30 mg/kg/日群で体重増加量の減少、状態悪化による 1 例の切迫屠殺、60 mg/kg/日群で体重減少が認められ、状態悪化により全例が切迫屠殺された。

5.2.3 マウスの 13 週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2.3）

本試験はがん原性試験の用量設定を目的として実施され、CD-1 マウス（雌雄各 10 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：20% HP-β-CD）、5、10、20 又は 30 mg/kg が QD 13 週間経口投与された。

30 mg/kg/日群で円背位、痩せ、振戦、不活発、被毛の着色、立毛、蒼白、体温低下、半眼、流涙及び運動障害が認められ、投与 13 週に 6 例が切迫屠殺された。状態悪化の主な原因は骨格筋の変性及び壊死と判断された。20 mg/kg/日以上以上の群で対照群と比較して 10%を超える体重低値、体重増加量の減少、赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン量の減少、ヘモグロビン分布幅の増加、総アミラーゼの増加、リン脂質の減少、肝臓重量の増加、MCV の減少、肺泡マクロファージ等の MPS の増生、腸間膜リンパ節の腫大及び洞組織球増生、骨格筋の変性及び炎症、肝臓の退色、斑状形成等、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大、単細胞壊死及び壊死、卵巣の萎縮、線維化、及び顆粒球を伴う三次卵胞及び黄体の壊死、30 mg/kg/日群で摂餌量減少、網状赤血球及び赤血球分布幅の増加、好中球数の増加、リンパ球数の減少、AST、ALT、グロブリン及び CPK の増加、アルブミン及び無機リンの減少、脾臓重量の増加、脾臓の大型、肝臓の顆粒球浸潤、壊死性、肉芽腫性炎症及び膿瘍、腸間膜リンパ節の顆粒球浸潤及び膿瘍、脾臓における赤脾髄過形成、髄外造血、リンパ系組織の萎縮及び多巣性の化膿性炎症、骨格筋の鈣質沈着、胃腺窩上皮細胞の萎縮及び変性、膵臓の腺房萎縮を伴う間質の線維性組織球増生及び腺房細胞の単細胞壊死、肺の化膿性炎症、凝固腺の単細胞壊死及び急性炎症、下顎腺の萎縮、腺房細胞の単細胞壊死、子宮の急性炎症、顆粒球の浸潤及び脱落膜反応等が認められた。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。また、20 mg/kg/日以上以上の用量では長期投与で忍容性が認められないと判断された。

5.2.4 ラットの 1 カ月間経口投与毒性試験及び 1 カ月間回復性試験（CTD 4.2.3.2.6）

SD ラット（雌雄各 10 又は 15 例/群）に BDQ 0（溶媒：40% HP-β-CD）、12.5、25 又は 75 mg/kg が BIW 1 カ月間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 1 カ月間の回復期間が設けられた。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。25 mg/kg BIW 以上の群で血漿中カルシウム及び ALT の増加、総ビリルビンの減少、腹水の増加、肝臓重量の増加、肝臓の肝小葉像明瞭、小葉中心性肝細胞肥大及び小葉中心性又は中間性の肝細胞空胞化並びに小葉中心性の MPS 及びリンパ・組織球性浸潤、75 mg/kg BIW 群で散発的な流涎、網状赤血球及び好酸球数の増加、アルブミン、ALP、グルコース及び無機リンの減少、コレステロールの増加、肝臓腫大、肝細胞の単細胞壊死並びに肝薬物代謝酵素誘導に伴う二次的変化と考えられる甲状腺の濾胞上皮細胞肥大が認められた。肝臓の電子顕微鏡検査では、75 mg/kg BIW 群で小葉中心性肝細胞における酵素誘導を示唆する滑面小胞体の増加及びリン脂質症を示唆する層板状構造が認められた。1 カ月間の回復期間後に 75 mg/kg BIW 群では肝細胞空胞化が認められたが、その他の所見には回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 12.5 mg/kg BIW と判断した。

5.2.5 ラットの13週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.7)

SD ラット (雌雄各 20 例/群) に BDQ 0 (溶媒: 40% HP- β -CD)、1.5、6 若しくは 24 mg/kg が QD、又は 10 mg/kg が 2 日に 1 回で 13 週間経口投与された。

BDQ 投与に関連した死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。24 mg/kg/日群で体重低値、体重増加量及び摂餌量の減少、赤血球パラメータ (赤血球数、ヘモグロビン濃度、ヘマトクリット値及び平均赤血球ヘモグロビン濃度) の減少、白血球数、好中球数及び血小板数の増加、プロトロンビン時間の低下、フィブリノーゲンの増加、AST、ALT、トリグリセリド及びコレステロールの増加、副腎、肝臓及び脾臓重量の増加、肺、膝窩リンパ節及び脾臓に泡沫状マクロファージ、脾臓の小辺縁帯、大腿四頭筋及び舌の筋線維の変性及び線維性組織球性炎症細胞浸潤、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び単核細胞浸潤、尿細管の好塩基性変化及び単核細胞集簇、肝薬物代謝酵素誘導に伴う二次的な変化と考えられる甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められた。また、10 mg/kg 隔日群では摂餌量の減少に伴う体重の低値が認められたが、忍容性は 6 mg/kg/日群と同程度であった。

以上より、無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 ラットの26週間経口投与毒性試験及び12週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2.8)

SD ラット (雌雄各 20 又は 30 例/群) に BDQ フマル酸塩 0 (溶媒: 20% HP- β -CD) 5、10 若しくは 20 mg/kg が QD、又は 20 mg/kg BIW で 26 週間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 12 週間の回復期間が設けられた。

BDQ フマル酸塩投与に関連した死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。20 mg/kg BIW 群を含むすべての BDQ フマル酸塩投与群でリンパ系組織における泡沫状又は好酸性マクロファージ及び褐色色素沈着マクロファージ、小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化、限局性腎症の増加、並びに腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着の増加、10 mg/kg/日以上以上の群で腎臓重量の増加、肺の淡色病巣、大型の肝臓、肺の泡沫状マクロファージ及びコレステロール肉芽腫、並びに大腿四頭筋の筋肉の変性、20 mg/kg/日群で眼球突出、歯の白色化、被毛の着色、体重増加量の減少、白血球数及び好中球の増加、リンパ球の減少、フィブリノーゲンの増加、AST、血漿中カルシウム、コレステロール及び CPK の増加、総タンパク、アルブミン、アルブミン/グロブリン比、トリグリセリド及び尿素の減少、尿検査で赤血球及び無晶性沈渣スコアの増加、リン酸塩スコアの減少、胸腺重量の減少、リンパ節の腫大、リンパ節及び子宮の肉芽腫性炎症及び膿瘍、子宮の泡沫状マクロファージ、腰筋、横隔膜、舌及び食道の筋肉の変性、肝臓の門脈域周囲の空胞化、並びに肝薬物代謝酵素誘導に伴う二次的な変化と考えられる甲状腺濾胞上皮細胞肥大、20 mg/kg BIW 群で乳酸の増加、肺の淡色病巣、大型の肝臓、肝臓の門脈域周囲の空胞化、並びに甲状腺濾胞上皮細胞肥大が認められた。20 mg/kg BIW 群の忍容性は、5 mg/kg/日群と同程度であった。12 週間の回復期間後に、すべての所見に回復又は回復傾向が認められた。

以上より、無毒性量は求められなかった。

5.2.7 イヌの1カ月間経口投与毒性試験及び1カ月間回復性試験 (CTD 4.2.3.2.10)

ビーグル犬 (雌雄各 3 又は 5 例/群) に BDQ 0 (溶媒: 40% HP- β -CD)、10、40 又は 160 mg/kg が QD 1 カ月間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 1 カ月間の回復期間が設けられた。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。40 mg/kg/日以上以上の群で体重増加量減少、体重低値、嘔吐及び流涎、アルブミンの減少、ALP の増加、肝臓重量の増加、胸腺重量の減少、肺、リンパ節及び脾臓のマクロファージの肥大、並びに胃における胃底腺の変性、基底部混合性炎症細胞浸潤、色素沈着マク

ロファージ及びマクロファージ肥大、160 mg/kg/日群で食欲不振、便退色、摂餌量減少、好中球数、単球数及び白血球数の増加、網状赤血球の減少、ALT 及び AST の増加、総タンパクの減少、血漿中カルシウムの減少、肝臓の退色、パイエル板のマクロファージ肥大、胃底腺腔内の細胞残渣、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び微小空胞化、胸腺退縮、心臓の心筋細胞の変性及び線維性組織球浸潤並びに腰筋の線維性組織球浸潤が認められた。電子顕微鏡検査では、肺の肺泡マクロファージ、I 型及び II 型肺泡上皮細胞、肝細胞、並びに脾臓のマクロファージ、リンパ球及び形質細胞の細胞質に多数の層板状構造が観察され、リン脂質症と判断された。また、小葉中心性肝細胞には滑面小胞体の増加が認められた。1 カ月間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 10 mg/kg/日と判断された。

5.2.8 イヌの 13 及び 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2.11)

ビーグル犬（雌雄各 7 例/群）に BDQ 0（溶媒：40% HP- β -CD）、2.5、10 又は 40 mg/kg が QD で、13 週間又は 26 週間経口投与された。40 mg/kg/日群では一般状態の悪化、体重増加量の減少が認められたため、投与 17 週から 20 mg/kg/日（溶媒：20% HP- β -CD）に減量された（以下、「40/20 mg/kg/日群」）。

40/20 mg/kg/日群で 2 例の切迫屠殺動物が認められた。これらの個体では痩せ、冷感、体温低下、自発運動の低下、振戦、心内膜下及び心外膜下の心筋の変性及び壊死、亜急性性肺炎、胃底腺粘膜の変性及び壊死並びに投与製剤の肺への吸引による肺泡出血及び肺炎が認められた。

13 週間投与の中間剖検動物では、10 mg/kg/日以上群で体重及び体重増加量の減少、肺の灰色、白色領域及びまだら色、リンパ節の褐色及び赤色調、気管支及び縦隔リンパ節の腫大、肺の肉芽腫、脾臓の肉芽腫、亜急性性肺炎、胃における混合性炎症細胞浸潤、並びにリンパ系組織、腸管、肺等の色素沈着及び泡沫状マクロファージ、40mg/kg/日群で ALP、ALT、AST 及び CPK の増加、脾臓の硬度強、脾臓の腫大、胃底腺粘膜の変性及び壊死、骨格筋及び舌の筋線維の変性及び壊死、腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇及び壊死、肝細胞の微小空胞化、肺の壊死、亜急性性気管支肺炎、並びに炎症による二次的な変化と考えられる胸骨の骨髓系細胞の過形成が認められた。

26 週間投与の最終剖検動物では、10 mg/kg/日以上群で体重及び体重増加量の減少、肺の灰色、白色領域及びまだら色、肺等の泡沫状マクロファージ、胃における混合性炎症細胞浸潤、肺の肉芽腫、亜急性性肺炎、リンパ系組織、腸管、肺等で色素沈着マクロファージ、卵巣の間質の壊死、並びに炎症による二次的な変化と考えられる胸骨の骨髓系細胞の過形成及び赤血球系細胞低形成、40/20 mg/kg/日群で胸腺、子宮及び膣の褐色調、乳腺領域の黒色調、左心室心内膜下の心筋に変性、壊死及び線維化、骨格筋の筋線維の変性及び壊死、卵巣の黄体及び卵胞の壊死、肺及び腸間膜リンパ節の壊死、胸腺周囲の混合性細胞浸潤並びに肝細胞の微小空胞化が認められた。

以上より、本試験の無毒性量は 2.5 mg/kg/日と判断された。

5.2.9 イヌの 2 カ月間及び 6 カ月間経口投与機序検討試験 (CTD 4.2.3.2.12)

ビーグル犬（雌雄各 6 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：40% HP- β -CD）、10 若しくは 40 mg/kg が QD、又は 140 mg/kg が BIW で 2 カ月又は 6 カ月間経口投与された。40 mg/kg/日群では一般状態の悪化及び体重減少が認められたため、投与 9 週に 20 mg/kg に減量された（以下、「40/20 mg/kg/日群」）。本試験では、標的臓器である心筋及び骨格筋（心筋トロポニン I、ミオグロビン、CPK）、脾臓（アミラーゼ、リパーゼ、トリプシン様免疫活性）並びに胃（ガストリン-17）に対するバイオマーカーも評価された。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。2 カ月間投与の中間剖検動物では 10 mg/kg/日以上で群で第三眼瞼リンパ系組織の線維性組織球の増生及び色素沈着、肺等の MPS 及び泡沫状マクロファージの増生、肥大、色素沈着及び集簇、胃粘膜層の線維性組織球増生を伴う胃底腺の変性、肺の肺胞上皮及びマクロファージの肥大及び空胞化等、40 mg/kg/日群で化膿性結膜炎、心筋トロポニン I 及びミオグロビンの増加、涙腺のうっ血及び腫大、リンパ系組織のリンパ球枯渇、腸間膜リンパ節の顆粒球浸潤及び組織球性肉芽腫、副腎皮質束状帯の単細胞空胞化、心室筋のリンパ・組織球性浸潤、心筋の単細胞変性、肝臓の限局性線維化及び壊死巣を伴う MPS の集簇及び肥大、大腿四頭筋の変性及び壊死、横隔膜の変性、壊死及び鉍質沈着、大十二指腸乳頭の急性炎症等が認められた。140 mg/kg BIW 群では、眼科的検査で光不耐、タペタムの反射低下及び斑点形成、40 mg/kg/日群と概して同様の病理所見が副腎、心臓及び肺で認められたが、MPS、リンパ系組織及び胃の変化は相対的に弱く、肝臓及び骨格筋の変化は認められなかった。

6 カ月間投与の最終剖検動物では 10 mg/kg/日以上で群で眼科学的検査のフルオレセイン染色で角膜表面の限局性の染色、精巣重量の減少、第三眼瞼リンパ系組織の線維性組織球の増生及び色素沈着、リンパ系組織の泡沫状マクロファージ、肺の肺胞上皮及びマクロファージの肥大及び空胞化、精巣の萎縮及び慢性炎症等、40/20 mg/kg/日群では結膜充血、流涙、眼科的検査では光不耐、多巣性の角膜上皮の混濁、角膜のびまん性薄濁、2 カ月投与の 40 mg/kg/日群と概して同様の病理所見が認められ、さらに脾臓の慢性炎症及び肝細胞肥大が認められた。2 カ月間投与の 40 mg/kg/日群と比較し、心筋トロポニン I 及びミオグロビンの増加には減弱及び回復が認められ、MPS の変化は概して減弱傾向を示し、リンパ系組織のリンパ球枯渇、骨格筋及び副腎の変化は認められなかった。140 mg/kg BIW 群で結膜充血、流涙、心筋トロポニン I の増加、眼科的検査では光不耐、タペタムの反射低下及び斑点形成、角膜上皮の混濁、角膜のびまん性薄濁、結膜充血、褐色色素沈着を伴う濾胞性結膜炎、眼瞼痙攣、潰瘍性角膜炎、角膜の血管形成、フルオレセイン染色では角膜表面の限局性の染色、2 カ月間投与の 140 mg/kg BIW 群と概して同様の病理所見に加えて、心内膜の線維化及び脾臓の小脾管領域の慢性炎症が認められた。電子顕微鏡検査では、BDQ 投与群の末梢血白血球、肝臓、肺、脾臓、骨格筋、脾臓及び胃にミエロイド小体が観察され、リン脂質症と判断された。なお、シルマー検査を実施したが、涙液量の減少は認められなかったため、角膜病変は涙液量の減少によるものではないことが示された。

以上より、無毒性量は求められなかった。40 mg/kg の連日投与では忍容性が認められなかったが、140 mg/kg BIW 投与は BDQ 及び M2 の曝露量が 40 mg/kg の連日投与群と同様か高値を示したにもかかわらず、忍容性は良好であった。

5.2.10 イヌの 39 週間経口投与毒性試験及び 13 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2.13)

ビーグル犬（雌雄各 4 又は 6 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：20% HP-β-CD）、2、6 若しくは 18 mg/kg が QD、又は 14 mg/kg が TIW で、39 週間経口投与された。一部の動物では、投与終了後に 13 週間の回復期間が設けられた。本試験では、標的臓器である心筋及び骨格筋（心筋トロポニン I、ミオグロビン、CPK）に対するバイオマーカーも評価された。

18 mg/kg/日群の 3 例が状態悪化のため切迫屠殺された。状態悪化の原因は、1 例では脾炎及び腹膜炎と考えられたが、2 例については特定できなかった。6 mg/kg/日以上で群で体重低値、体重増加量及び摂餌量の減少、好中球数及び白血球数の増加、総タンパク、アルブミン及びリン酸塩の減少、脾臓重量の増加、下顎リンパ節の暗色、肺の淡色病巣、リンパ系組織、肺等における色素沈着マクロファージ、肺等における泡沫状マクロファージの集簇、胃の胃底腺粘膜の萎縮及び胃底腺粘膜固有層の炎症細胞浸潤

並びに脾臓の慢性炎症、18 mg/kg/日群で痩せ、嘔吐、着色便、軟便、液状便、脱水、赤血球パラメータ（ヘモグロビン濃度、平均赤血球ヘモグロビン量、ヘマクリット値及び MCV）の減少、心筋トロポニン I の増加、脾臓及び胸腺重量の減少、腸間膜リンパ節重量の増加、リンパ系組織、乳腺、胃及び肺の暗色、退色及び淡色病巣、脾臓の暗色、小型及び膠様、腹腔及び胃腸管漿膜の肥厚、赤色調及び癒着、脾臓の腺房細胞萎縮、卵巣の黄体壊死並びに精巣の慢性炎症及び精細管上皮変性が認められた。14 mg/kg TIW 群の変化は、6 mg/kg/日群とほぼ同様であった。13 週間の回復期間後に、すべての所見に回復性が認められた。

以上より、無毒性量は 2 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験（CTD 4.2.3.3.1.2、4.2.3.3.1.4、4.2.3.3.2.2）

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ Tk 試験及びマウス骨髄小核試験が実施され、BDQ は遺伝毒性を示さないと判断された。また、これらの試験において M2 の遺伝毒性についても評価され、M2 は遺伝毒性を示さないと判断された。

5.4 がん原性試験

ラットを用いた経口投与によるがん原性試験が実施された。当該試験では無発がん量は雄で 20 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断されており、このときの BDQ の AUC₀₋₂₄（雄 22.4 µg・h/mL、雌 41.2 µg・h/mL）は、臨床用量投与時のヒトにおける BDQ の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄：77 µg・h/mL）³⁸⁾ のそれぞれ 0.3 倍及び 0.5 倍であった。また、無発がん量における M2 の AUC₀₋₂₄（雄 18.5 µg・h/mL、雌 14.7 µg・h/mL）は臨床用量投与時のヒトにおける M2 の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄：9.6 µg・h/mL）³⁸⁾ のそれぞれ 1.9 倍及び 1.5 倍であった。BDQ のがん原性の評価については 5.R.1 項にて議論する。

ラット 104 週間経口投与がん原性試験（CTD 4.2.3.4.1.1）

SD ラット（雌雄各 70 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（脱塩水）、0（溶媒：20% HP-β-CD）、2.5、5、10 又は 20 mg/kg が QD 104 週間経口投与された。

20 mg/kg/日群の雌では、投与 46 週から死亡率の増加、その後生存例数の低下（36/70 例）が認められたこと、及び多数の生存例に状態悪化が認められたことから、投与 61 週に全例が切迫屠殺された。20 mg/kg/日群の雄では、投与 99 週に生存例数が低下（16/70 例）したため、投与 100 週に全例が切迫屠殺された。以上より、20 mg/kg/日は長期投与における最大耐量を超えていると判断された。死因は主に骨格筋の炎症性筋肉変性、前立腺の膿瘍及び下垂体前葉の腺腫であった。

雄の肝細胞腺腫、雄の腸間膜リンパ節の血管腫、雄の甲状腺の C 細胞腺腫、雄の C 細胞腺腫＋C 細胞癌併合、雄の甲状腺濾胞上皮細胞腺腫、雄の皮膚の角化棘細胞腫の発現は傾向検定で有意であった。これらの腫瘍は試験実施施設の背景データを踏まえ、過形成病変を伴っていないことを考慮し、偶発的な変化であると判断された。

非腫瘍性変化として 2.5 mg/kg/日以上群で血漿中カルシウム濃度の増加、5 mg/kg/日以上群では眼科学的検査で角膜炎、涙腺のハーダー腺様化生及び腺房萎縮、ラット特有の加齢性変化と考えられる慢性腎症の増加等、10 mg/kg/日以上群では尿タンパクの高値、舌、食道及び後肢骨格筋の炎症性筋肉変性、精巣の精細管変性及び萎縮、精巣上体の精子減少及び消失、カルシウムホメオスタシスの障害に起因する二次的変化（Toxicol Pathol 1999; 27: 456-62、Toxicol Appl Pharmacol 1996; 140: 115-23）と考えられる副腎髄質過形成等、20 mg/kg/日群で眼科学的検査で角膜混濁、肝臓等の肉芽腫性炎症、ラットでの肝

薬物代謝酵素の誘導に伴う適応性変化である肝臓の好酸性変異細胞巣、胆管過形成及び嚢胞変性、膀胱の尿路上皮過形成及び炎症、腎盂及び腎乳頭の炎症及び上皮過形成、尿管の炎症、副腎皮質肥大、精囊のコロイド減少及び消失、前立腺、凝固腺及び包皮腺の膿瘍、舌及び食道の炎症性筋肉変性のため BDQ フマル酸塩を含有する懸濁液の誤嚥が生じたことにより発現したと考えられる気管支肺炎、喉頭及び気管の上皮過形成等が認められた。

申請者は本試験で認められた腎盂及び膀胱尿路上皮の過形成がヒトで生じるリスクについて、以下のよう説明している。

腎盂及び膀胱尿路上皮の過形成は、血漿中カルシウム濃度の増加及びラットの尿の生理的条件により、尿中へ鉍質成分の排泄及び結石が形成されやすい（Toxicol Pathol 1998; 26: 121-7）状態であったため、尿結石及び尿沈殿物による尿路上皮の傷害によって発生したものとする。血漿中カルシウム濃度の増加はマウス及びイヌでは認められず、ラット特異的な反応と考えられることから、腎盂及び膀胱尿路上皮の過形成がヒトで発生する可能性は低いと判断した。

以上より、無発がん量は雄で 20 mg/kg/日、雌で 10 mg/kg/日と判断された。

5.5 生殖発生毒性試験

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・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が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量は、ラット及びウサギにおいてそれぞれ 15 及び 100 mg/kg と判断されており、このときの BDQ の AUC₀₋₂₄（それぞれ 50.2 及び 31.8 µg・h/mL）は、臨床用量投与時のヒトにおける BDQ の血漿中曝露量（AUC₀₋₂₄ : 77 µg・h/mL）³⁸⁾ と比較し、AUC₀₋₂₄ ではそれぞれ約 0.7 及び約 0.4 倍であった。なお、ラットにおいて、BDQ の胎盤通過及び乳汁中排泄が確認されている（4.2.3 及び 4.4.2 参照）。

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において、出生児に BDQ の乳汁を介した曝露による体重減少が認められたことから、申請者は、添付文書において授乳に関する注意喚起を行うと説明している。

5.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.1.1）

SD ラット（雌雄各 24 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：20% HP-β-CD）、1.5、6 又は 24 mg/kg が、雄には交配前 4 週間から剖検日まで、雌には交配前 2 週間から妊娠 7 日まで QD 経口投与された。

雄親動物の一般状態に対する影響として、24 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少、受胎能に対する影響として、24 mg/kg/日群の 3 例で交尾が確認できなかった。これら 3 例を無処置雌と追加交配させたが、雄 2 例では雌の偽妊娠により交尾せず、雄 1 例では胚・胎児が得られなかった。これらの動物では剖検及び病理組織学的検査で精巣及び精巣上体の異常は認められず、精子数は正常であったことから、BDQ フマル酸塩投与との関連性は不明と判断された。雌親動物の一般状態に対する影響並びに受胎能及び着床までの初期胚発生に対する影響は認められなかった。

以上より、雄親動物の一般毒性及び受胎能に対する無毒性量はいずれも 6 mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対する無毒性量は 6 mg/kg/日、雌親動物の受胎能及び初期胚発生に関する無毒性量は 24 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 胚・胎児発生に関する試験

5.5.2.1 ラットの胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.2)

妊娠 SD ラット (24 例/群) に BDQ 0 (溶媒: 20% HP- β -CD)、5、15 又は 45 mg/kg が、妊娠 6 日から 17 日まで QD 経口投与された。

母動物の一般状態に対する影響として、45 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少、補正体重増加量の減少傾向並びに妊娠子宮重量の減少が認められ、胚・胎児発生に関する影響として、45 mg/kg/日群で胎児体重の減少が認められた。以上より、母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 15 mg/kg/日と判断された。

5.5.2.2 ウサギの胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5.2.5)

妊娠 New Zealand White ウサギ (20 例/群) に BDQ 0 (溶媒: 0.5% ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、10、30 又は 100 mg/kg が、妊娠 6 日から 19 日まで QD 経口投与された。

母動物の一般毒性に対する影響として 30 mg/kg/日以上群で摂餌量の減少、100 mg/kg/日群で体重増加量、糞便及び妊娠子宮重量の減少が認められ、1 例は体重減少及び流産により妊娠 25 日に切迫屠殺された。胚・胎児発生に関する影響として 100 mg/kg/日群で着床前胚損失率の増加による着床数及び平均生存胎児数の減少が認められたが、本試験の BDQ の投与開始時期と着床時期を考慮すると、これらの所見は BDQ 投与に関連するものではないと判断された。その他に、膀胱拡張の発生頻度の増加及び胎児体重の増加が認められたが、膀胱拡張は胎児の正常な発生の一部と考えられる所見であること、また胎児体重の増加は、生存胎児数の減少に伴い、代償的に胎児の発育及び成長が促進されたことに起因すると考えられたことから、これらの所見の毒性学的意義は小さいと判断された。

30 mg/kg/日群では摂餌量の減少が認められたものの、体重への影響は認められなかったため、母動物の一般毒性に対する無毒性量は 30 mg/kg/日と判断された。胚・胎児発生に対する無毒性量は 100 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ラットの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 (CTD 4.2.3.5.3.2)

妊娠 SD ラット (22 例/群) に BDQ フマル酸塩 0 (溶媒: 20% HP- β -CD)、5、15 又は 45 mg/kg が、妊娠 6 日から授乳 20 日まで QD 経口投与された。

F₀ 母動物の一般状態に対する影響として 45 mg/kg/日群で授乳期間中の体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められた。F₁ 出生児では、45 mg/kg/日群で出生時の体重減少、授乳期間中の体重増加量の減少、低体重に起因する離乳前の空中立ち直り反応の獲得日の遅延が認められ、F₀ 母動物 1 例に由来する同腹児は、死亡率の増加及び体重増加量の減少により授乳 13 日に切迫屠殺された。当該 F₀ 母動物の剖検では乳腺の発達を確認され、死亡率の増加と体重増加量の減少の原因は不明であった。一般状態、出産生児数、生存率、性比、剖検、自発運動量、運動協調性、学習及び記憶課題の遂行能、性成熟、交尾率、受胎率等の生殖能並びに F₂ 初期胚のパラメータに BDQ フマル酸塩投与による影響は認められなかった。

また、F₁ 出生児において授乳期間中に体重への影響が認められたため、F₀ 母動物 (22 又は 18 例) に BDQ フマル酸塩 0 (溶媒: 20% HP- β -CD) 又は 45 mg/kg/日が、妊娠 6 日から授乳 20 日まで QD 経口投与され、分娩後に溶媒群の母動物 15 例の同腹児を 45 mg/kg/日群の母動物に、45 mg/kg/日群の母動物 15 例の同腹児を溶媒群の母動物に交叉哺育させた群も評価された (以下、「交叉哺育群」)。交叉哺育群では、45 mg/kg/日群の F₀ 母動物に哺育された溶媒群の同腹児で、授乳期間中の体重増加量減少及び離乳時体重減少が認められた。BDQ の曝露量は BDQ フマル酸塩投与群の母動物と比較し、交叉哺育により

BDQ に曝露された出生児において高かったことから、F₁ 出生児の体重への影響は乳汁を介した曝露が原因と考えられた。

以上より、F₀ 母動物の一般毒性に対する無毒性量は 15 mg/kg/日、F₁ 出生児の成長に関する無毒性量は 15 mg/kg/日、F₁ 出生児の機能発達及び生殖能に対する無毒性量は 45 mg/kg/日と判断された。

5.5.4 幼若ラットの反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.5.4.1)

24 日齢の幼若 SD ラット（雌雄各 32 例/群）に BDQ フマル酸塩 0（溶媒：20% HP-β-CD）5、15 又は 45 mg/kg が QD 37 日間（24～60 日齢）経口投与された。一部の動物では、投与終了後の 4 週間以上の回復期間の後に交配させ、雌は妊娠 14 日に、雄は雌の剖検後に剖検された。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。45 mg/kg/日群では、体重増加量及び摂餌量の減少、体重、尺骨長及び尺骨長の変化量の低値、白血球数及びリンパ球数の減少、好中球数、好酸球数、単球数及び血小板数の増加、AST、コレステロール、トリグリセリド、CPK 及び血漿中カルシウムの増加、無機リン、アルブミン及びアルブミン／グロブリン比の減少、腎臓、肝臓及び副腎重量の増加、心臓重量の減少、骨格筋のびまん性炎症及び筋線維の変性、食道筋層のびまん性炎症、舌の筋線維の変性及び壊死、腎臓の皮髄境界部の鉍質沈着、肝細胞肥大を示す小葉中心性好酸性変化が認められた。約 8 週間の休薬後に、すべての所見に回復性が認められた。

性成熟、機能検査、交配所要日数、交尾動物数、受胎動物数、黄体数、着床数及び生存胚数に BDQ フマル酸塩投与による影響は認められなかった。

以上より、幼若ラットに対する無毒性量は 15 mg/kg/日と判断された。

骨格筋への影響は BDQ を 1 カ月間投与した成熟動物では認められず（5.2.4 参照）、幼若動物のみで認められた。当該理由として、成獣と比較し幼若動物は成長途上であり BDQ に対する感受性が高かったためであると申請者は説明している。

5.6 その他の毒性試験

5.6.1 有色ラットを用いた *in vivo* 光毒性試験 (CTD 4.2.3.6.3)

Balb/c 3T3 マウス線維芽細胞を用いた *in vitro* 光毒性試験において、BDQ が光毒性を有すると判断されたことから、*in vivo* 光毒性試験が実施された。

雄 Long-Evans ラット（5 例/群）に BDQ 0（溶媒：40% HP-β-CD）、25、50 又は 100 mg/kg が単回経口投与された。投与約 8、24 及び 96 時間後に、淡色及び濃色の有色素皮膚並びに眼に紫外線が照射された結果、皮膚及び眼の眼科的検査及び病理組織学的検査に光毒性を示唆する変化は認められなかった。以上より、BDQ が光毒性を有する可能性は低いと判断された。

5.6.2 ラットの 4 週間反復経口投与免疫毒性試験 (CTD 4.2.3.7.2.1)

Wistar ラット（雌雄各 19 例/群）に BDQ 0（水）、0（溶媒：15% HP-β-CD）、6、20 又は 60 mg/kg が QD 4 週間経口投与された。

死亡又は切迫屠殺動物は認められなかった。20 mg/kg/日以上で肝臓の小葉中心性肝細胞肥大及び腸間膜リンパ節のマクロファージ集簇等、60 mg/kg/日群で気管支肺胞洗浄液中の細胞数の増加、脾臓重量の増加、肺及び脾臓のマクロファージ集簇、胸腺髄質の細胞壊死の増加等が認められた。末梢血リンパ球サブセット検査では、T 細胞、ヘルパー T 細胞、細胞傷害性 T 細胞、総 B 細胞及び総 NK 細胞に BDQ

投与による影響は認められなかった。T 細胞依存性抗体産生試験では、ヒツジ赤血球に対する IgM 抗体を産生する脾臓 B 細胞数又はプラーク形成細胞数に BDQ 投与による影響は認められなかった。

以上より、無毒性量は 6 mg/kg/日と判断された。また、BDQ 投与による免疫毒性はないと判断された。

5.6.3 リステリア菌に対する宿主抵抗性試験 (CTD 4.2.3.7.2.2)

BDQ のリン脂質症誘発性がマクロファージの機能に及ぼす影響を評価するため、マクロファージによるリステリア菌 (*Listeria monocytogenes*) 排除能が評価された。

Wistar ラット (雌雄各 8 例/群) に BDQ フマル酸塩 0 (水)、0 (溶媒: 20% HP- β -CD)、6、20 又は 60 mg/kg が QD 28 日間経口投与された。陽性対照にはシクロホスファミドが単回静脈内投与され、貪食による排除能の感度が確認された。BDQ フマル酸塩最終投与後に非致死量のリステリア菌がラットに単回静脈内投与され、2 日後に屠殺して肝臓及び脾臓中のリステリア菌を培養後、形成されたコロニー数が計測された。また、*in vitro* 試験で BDQ 及び M2 のリステリア菌に対する細胞毒性が検討された。

リステリア菌感染前の 20 mg/kg/日以上群でヘマトクリット値及びプロトロンビン時間の減少、網状赤血球数の増加及びリンパ球空胞化、60 mg/kg/日群で体重増加量及び摂餌量の減少、赤血球数の減少、白血球数、好中球数、単球数及び血小板数の増加が認められた。リステリア菌感染後の 20 mg/kg/日以上群で肝臓重量の増加、60 mg/kg/日群で肝臓の白斑及び壊死領域増加が認められた。

リステリア菌排除能の検討では、肝臓において雌では BDQ フマル酸塩全投与群でコロニー数の有意な増加が認められ易感染性を示したが、60 mg/kg/日群では 6 及び 20 mg/kg/日群よりコロニー数は顕著に低かった。また、60 mg/kg/日群の雄では形成されたコロニー数の減少が認められた。脾臓において 60 mg/kg/日群の雌雄で形成されたコロニー数の有意な減少が認められた。60 mg/kg/日群で認められた形成コロニー数の減少は好中球及び単球の増加によりリステリア菌の排除が促進されたことに関連するものと判断された。また、BDQ 及び M2 は、*in vitro* 試験でいずれも 15 μ g/mL の濃度までリステリア菌の増殖を阻害しなかった。60 mg/kg/日群における BDQ 及び M2 の血漿中濃度はいずれも 15 μ g/mL 未満と推定されるため (CTD 4.2.3.7.2.1 参照)、本宿主抵抗性試験では、BDQ 及び M2 のリステリア菌に対する直接的な細胞毒性の影響はなかったと考えられた。

以上より、ラットに BDQ フマル酸塩を 28 日間投与した後にリステリア菌を感染させても、非特異的な免疫応答への有害な影響は認められなかった。

5.6.4 代謝物 M2 のマウス 5 日間経口投与毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.7.5.1)

BDQ 及び主要な代謝物である M2 の毒性を比較するため、C57BL/6N マウス (雌雄各 10 例/群) に BDQ フマル酸塩 0 (溶媒: 20% HP- β -CD)、80 又は 100 mg/kg が QD 5 日間、M2 100 又は 130 mg/kg が QD4 日間経口投与された。

BDQ フマル酸塩の 100 mg/kg/日群で可聴音呼吸、自発運動の低下、立毛、状態悪化等及び 1 例の死亡が認められた。M2 の 100 mg/kg/日以上群で、腹臥位、自発運動の低下、立毛が認められ、M2 の 100 mg/kg/日群 2 例及び 130 mg/kg/日群 11 例で死亡が認められた。いずれも死因は横紋筋融解症と考えられた。

BDQ フマル酸塩投与群及び M2 投与群において、体重及び体重増加量の低値、好中球増加、リンパ球減少による白血球減少、MCV の減少、ALT、AST、アミラーゼ、リパーゼ、CPK 及びミオグロビンの増加、肝臓のグリコーゲン様内容の減少及び肝細胞肥大、大腿四頭筋の変性及び壊死、胃腺窩上皮細胞の変性等が認められた。M2 投与群では、上記の所見に加え、摂餌量減少及び前胃壊死が認められ、血液学的検査、血液生化学的検査及びバイオマーカーの変化、並びに大腿四頭筋の変性及び壊死については、

BDQ フマル酸塩投与群と比較して概して重症化する傾向が示された。

以上より、BDQ フマル酸塩と M2 の毒性プロファイルは概して類似していたが、M2 の毒性は BDQ フマル酸塩の毒性より強いことが示唆された。マウスの BDQ フマル酸塩投与群では BDQ と比較し M2 の曝露 (AUC) が 4~7 倍高値であること等を踏まえると、BDQ 又は BDQ フマル酸塩のマウス反復投与試験で観察された毒性には M2 が主要な役割を果たしていると考えられると申請者は説明している。

5.6.5 不純物に関する安全性評価

安全性確認が必要とされる閾値を超えて原薬に含有される不純物として、*類縁物質A が存在し、以下の検討により安全性上の懸念はないと判断された。

5.6.5.1 不純物の遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.7.6.1、4.2.3.7.6.2 及び 4.2.3.7.6.4)

*類縁物質A を 2% 添加した BDQ フマル酸塩を用いて実施された、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ Tk 試験の結果、*類縁物質A は遺伝毒性を示さないと判断された。また、開発初期の原薬に含有されていた不純物 *類縁物質B について、*類縁物質B を 10% 添加した BDQ フマル酸塩を用いて実施された、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果、*類縁物質B は遺伝毒性を示さないと判断された。

5.6.5.2 *類縁物質A の一般毒性試験 (参考 CTD 4.2.3.7.6.3)

SD ラット (雌雄各 10 例/群) に BDQ フマル酸塩 0 (溶媒: 10% HP-β-CD)、6 又は 12 ³⁹⁾ mg/kg (以下、「不純物非添加群」)、*類縁物質A を 2% 添加した BDQ フマル酸塩 6 又は 12 ³⁹⁾ mg/kg (以下、「不純物添加群」) が QD 2 週間経口投与された。

不純物非添加群では、6 mg/kg/日以上群で血漿中カルシウムの増加、12 mg/kg/日群で白血球数、好中球数及びリンパ球数の増加、総ビリルビン濃度の減少並びに副腎及び肝臓重量の増加が認められた。不純物添加群では、6 mg/kg/日群でヘマトクリット値の減少、血漿中カルシウムの増加、12 mg/kg/日群で赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の減少、網状赤血球の増加、総ビリルビン濃度、無機リン及びアルブミンの減少並びに副腎及び肝臓重量の増加が認められた。不純物非添加群及び不純物添加群のいずれにおいても、一般状態、体重、摂餌量、尿検査、剖検及び病理組織学的検査に本薬及び不純物の投与に関連する変化は認められなかった。

以上より、不純物非添加群と不純物添加群の毒性プロファイルに大きな差は認められず、*類縁物質A が規格値上限まで含有された原薬を用いて製造された製剤においても、*類縁物質A による安全性上の懸念は小さいと判断された。

5.6.6 *in vitro* 細胞毒性及びリン脂質症誘発性 (参考 CTD 4.2.3.7.7.2、4.2.3.7.7.3)

マウス、ラット、イヌ及びヒトの初代肝細胞を BDQ 又は M2 で 24 時間処理し、LDH 放出、ニュートラルレッド取込み及び ATP 含量測定により BDQ 及び M2 の細胞毒性が検討された結果、BDQ 及び M2 の EC₅₀ 値はそれぞれ LDH 放出で 16.8~>62.6 µmol/L 及び 6.13~10.6 µmol/L、ニュートラルレッド取込みで 12.7~23.6 µmol/L 及び 3.62~5.83 µmol/L、ATP 含量で 14.7~>62.6 µmol/L 及び 7.09~12.2 µmol/L であり、いずれの EC₅₀ 値においても M2 は BDQ より低値であった。

ヒト急性単核球白血病由来 THP-1 細胞を BDQ 又は M2 で 48 時間処理し、リン脂質症誘発性を検討す

³⁹⁾ 投与初日のみ 24 mg/kg が投与された。

るため、最初の 24 時間は蛍光リン脂質を培養液に添加し細胞のリソソームへの蛍光リン脂質の取込みを行わせ、さらに蛍光リン脂質を取り除いた培養液で 24 時間培養しリソソームのホスホリパーゼによる蛍光リン脂質の分解後の細胞の蛍光強度により、リン脂質症誘発性が検討された。また、死亡及び生存細胞の比率により BDQ 及び M2 の細胞毒性が検討された。蛍光リン脂質 2 倍増加値は、BDQ で 6.18～8.49 $\mu\text{mol/L}$ 、M2 で 1.17～1.30 $\mu\text{mol/L}$ であった。細胞毒性の IC_{50} 値は、BDQ で最大溶解濃度である 93 $\mu\text{mol/L}$ 超、M2 で 5.16 $\mu\text{mol/L}$ であった。

以上より、M2 は BDQ よりも強い細胞毒性及びリン脂質症誘発性を示した。

5.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料及び以下の検討より、BDQ フマル酸塩の臨床使用にあたり毒性学的観点からは特段の問題はないと考える。

5.R.1 BDQ のがん原性の評価について

機構は、BDQ のがん原性がマウスでは評価されていないことから、マウスでがん原性試験を実施しなかった理由及び BDQ のがん原性の評価の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マウスの経口投与毒性試験（5 日間、28 日間、13 週間）において、BDQ の投与期間の延長に伴い、毒性の増悪が認められたことから（5.2.1、5.2.2、5.2.3 参照）、マウスは BDQ に対して忍容性が低いと考えた。また、血漿中 M2/BDQ の AUC 比はヒトで 0.1 倍であるのに対し（6.2.2.3 参照）、マウスでは 2～7 倍（4.1.2 参照）であり、マウスでは BDQ から M2 への代謝がヒトよりも顕著であった。さらに、BDQ 及び M2 の *in vitro* 細胞毒性及びリン脂質症誘発性を検討した試験並びに M2 のマウス 5 日間経口投与毒性試験の結果から、M2 は BDQ と比較して細胞毒性が強く、マウスでの毒性の発現には M2 の関与が大きいと考えられたこと（5.6.6、5.6.4 参照）、及びマウス 13 週間経口投与毒性試験において長期投与で忍容性が認められないと判断された用量である 20 mg/kg（5.2.3 参照）におけるマウスでの血漿中 BDQ 濃度（ $\text{AUC}_{0-24} : 6.6 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）⁴⁰⁾ はヒトでの血漿中 BDQ 濃度（ $\text{AUC}_{0-24} : 77 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ）³⁸⁾ を大きく下回ったことから、マウスを用いて BDQ のがん原性を適切に評価することはできないと考え、マウスのがん原性試験は実施しなかった。

BDQ のがん原性については、ラットがん原性試験において適切に評価されており（5.4 参照）、BDQ のがん原性リスクは低いと判断した。

機構は、申請者の説明は受入れ可能と判断した。

また、機構は、BDQ は遺伝毒性を示さないこと、イヌの 39 週間経口投与毒性試験において前がん病変は認められていないこと、ラットのがん原性試験において BDQ 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、BDQ の臨床使用は許容され则认为る。

5.R.2 BDQ の肝毒性について

機構は、毒性試験で認められた肝臓に対する影響（血清中肝酵素の増加、肝細胞の肥大、空胞化等）について、その発現機序を説明した上で、ヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。

⁴⁰⁾ マウス 13 週間反復投与試験において、BDQ フマル酸塩 20 mg/kg 投与 90 日後の $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$ の雌雄平均値（4.1.2 参照）

申請者は以下のように説明した。

肝酵素の増加は肝細胞肥大に関連した変化と考えるものの、肝細胞肥大はラット及びイヌにおいて肝薬物代謝酵素の誘導が認められたこと（4.5.1 参照）、並びに肝臓の電子顕微鏡検査で肝細胞に滑面小胞体の増加が認められたこと（5.2.4 及び 5.2.7 参照）から、酵素誘導による適応性変化であり毒性学的意義は小さいと判断した。肝細胞の空胞化は、電子顕微鏡検査の結果よりリン脂質症によるものと判断した（5.2.4、5.2.7 及び 5.2.9 参照）。リン脂質症は薬物に対する適応性変化として知られており（Expert Opin Drug Saf 2006; 5: 567-83）、肝臓におけるリン脂質症は実験動物で多く報告されているが、実験動物でリン脂質症が認められた薬物のうち、ヒトの肝臓でもリン脂質症又は肝障害が認められた報告は少数である（Histopathology of preclinical toxicity studies, 4th edition. Academic Press; 2012. p459-61）。

しかしながら、臨床使用時における BDQ の曝露量は、ラットで肝臓への影響が認められた曝露量を上回っており（5.2.6 参照）、臨床試験においても肝機能障害が認められていることを踏まえると、ヒトへの外挿性は否定できないと考える。なお、反復投与毒性試験でリン脂質症が認められたことについて添付文書等で情報提供する予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。ヒトでの肝毒性のリスクについては、7.R.3.4 項において引き続き議論する。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

BDQ フマル酸塩の臨床開発においては、主に 4 種類の製剤〔製剤 1（10 mg/mL 含有経口液剤）、製剤 2（40 mg/mL 含有経口液剤）、製剤 3（即放性素錠）及び製剤 4（フィルムコーティング錠）〕が使用された⁴¹⁾。本項においては、市販用製剤とされた製剤 3（以下、「本剤」）に関する食事の影響を検討した試験の成績について記載する。ヒト血漿中、喀痰、尿中及び末梢血単核球中の BDQ、ヒト血漿中、喀痰、尿中の M2（代謝物）、並びに血漿中の M3（代謝物）の濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法⁴²⁾ が用いられた。

なお、BDQ フマル酸塩の投与量は全て BDQ 換算値として示している。

6.1.1 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.1.2.1 : TMC207-C108 試験<■■■年■月～■■■年■月>）

本試験に組み入れられた外国人健康被験者（PK 評価例数：12 例）を対象に、本剤 100 mg を空腹時又は食直後（標準的な朝食摂取後 15 分以内）に単回経口投与したときの BDQ 及び M2 の PK に対する食事の影響が検討され⁴³⁾、結果は表 18 のとおりであった。空腹時投与に対する食直後投与の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均の比〔90%信頼区間〕は、BDQ でそれぞれ 2.63 [2.23, 3.09] 及び 1.95 [1.67, 2.26]、M2 でそれぞれ 1.06 [0.92, 1.22] 及び 1.12 [0.99, 1.27] であり、BDQ では空腹時と比較して食直後投与時に高い傾向を示した。

⁴¹⁾ 各製剤を用いた主な臨床試験は、以下のとおりである。

製剤1: 第 I 相試験 (R207910-CDE-101試験、R207910-CDE-102試験) 及び第 II 相試験 (TMC207-C202試験)。製剤2: 第 I 相試験 (R207910-CDE-101試験、R207910-CDE-102試験、TMC207-C104試験、TMC207-C108試験、TMC207-109試験、R207910BAC1003試験) 及び第 II 相試験 (TMC207-C202試験)。製剤3: 第 I 相試験 (TMC207-C108試験、TMC207-C110試験、TMC207-TiDP13-C111試験、TMC207-TiDP13-C112試験、TMC207-TiDP13-C117試験及びTMC207TBC1003試験) 及び第 II 相試験 (C208試験、C209試験及び2001試験)。製剤4: 第 I 相試験 (TMC207-TiDP13-C111試験)。

⁴²⁾ 定量下限 血漿中及び尿中の BDQ、M2 並びに M3 : 1.0 ng/mL、喀痰中 BDQ 及び M2 : 1.5 ng/g 又は 1.0 ng/mL、末梢血単核球中 BDQ : 0.1 又は 0.25 ng/sample

⁴³⁾ 食後に製剤 2、食後に本剤、及び空腹時の本剤を投与する 3 処置 3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 3 週間以上のウォッシュアウト期間が設定された。

表 18 空腹時又は食後における BDQ 及び M2 の PK パラメータ

測定対象	食事条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
BDQ	空腹時	12	283 ± 90.2	8.0 [4.0 - 12.0]	9,361 ± 3,604	146 ± 52.6 ^{b)}
	食後		733 ± 181	4.5 [3.0 - 6.0]	17,580 ± 4,944	130 ± 19.8
M2	空腹時	12	16.5 ± 7.58	12.0 [12.0 - 24.0]	2,283 ± 1,103	316 ± 94.3 ^{c)}
	食後		16.2 ± 3.34	12.0 [12.0 - 72.0]	2,328 ± 478	368 ± 111 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 9 例、c) 11 例

6.1.2 第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : TMC207-TiDP13-C111 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

本試験に組み入れられた外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 25 例) を対象に、本剤 100 mg を空腹時又は食直後 [標準的な朝食摂取後 10 分以内] に単回経口投与したときの BDQ 及び M2 の PK に対する食事の影響が検討され⁴⁴⁾、結果は表 19 のとおりであった。空腹時投与に対する食直後投与の C_{max}、AUC₀₋₇₂ 及び AUC₀₋₆₇₂ の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、BDQ でそれぞれ 3.75 [2.91, 4.84]、2.44 [1.91, 3.10] 及び 2.38 [1.77, 3.20] であり、空腹時と比較して食直後投与時に高い傾向を示した。一方、M2 の C_{max} は食事により顕著な影響を受けなかったが、AUC₀₋₇₂ 及び AUC₀₋₆₇₂ は空腹時と比較して食直後においてそれぞれ約 1.29 及び 1.53 倍高値を示した。

表 19 空腹時又は食直後における BDQ 及び M2 の PK パラメータ

測定対象	食事条件	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng・h/mL)	AUC ₀₋₆₇₂ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)
BDQ	空腹時	13	323 ± 139	8.0 [5.0 - 8.0]	6,513 ± 2,728	11,920 ± 5,679 ^{b)}	1,096 ± 562 ^{c)}
	食直後	12	1,153 ± 331	5.5 [2.0 - 6.0]	15,430 ± 4,975	27,730 ± 12,540	892 ± 410
M2	空腹時	13	10.2 ± 3.79	12.0 [8.0 - 24.1]	561 ± 216	3,217 ± 1,529 ^{b)}	832 ± 579 ^{b)}
	食直後	13	11.8 ± 4.98	24.0 [12.0 - 264]	721 ± 306	4,930 ± 2,714 ^{b)}	1,355 ± 2,266 ^{c)}

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 12 例、c) 10 例

6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、海外第 I 相試験 (健康被験者を対象とした PK 試験、肝機能障害被験者を対象とした PK 試験、薬物動態学的相互作用試験等)、肺結核患者を対象とした国内外試験及び PPK 解析の結果が提出された。なお、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は非臨床薬物動態の項に記載した (4.2.2、4.3.2、4.5 参照)。

なお、特に記載のない限り、PK パラメータは算術平均で示している。

6.2.1 外国人健康被験者における検討

6.2.1.1 第 I 相試験 (参考 CTD 5.3.3.1.1 : R207910-CDE-101 試験< 年 月 ~ 年 月 >)

本試験に組み入れられた外国人健康被験者 (PK 評価例数 : 36 例) を対象に、BDQ フマル酸塩 (10~700 mg) を食直後に単回経口投与したときの血漿中及び末梢血単核球中 BDQ の PK が検討された。結果は表 20 のとおりであり、血漿中及び末梢血単核球中の BDQ の C_{max} 及び AUC_{inf} は、10~700 mg の範囲内で概ね用量比例性が認められた。BDQ フマル酸塩は速やかに吸収され、血漿中 BDQ 濃度は三相性の消失を示した。血漿中及び末梢血単核球中 BDQ の t_{max} は概ね同様であったことから、BDQ は速やかに血漿から末梢血単核球へ移行することが示唆された。

⁴⁴⁾ 空腹時又は食後に被験薬を投与する 2 群により構成され、本剤、製剤 4 (fine grade 及び coarse grade) を投与する 3 処置 3 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 4 週間のウォッシュアウト期間が設定された。

表 20 健康被験者に BDQ フマル酸塩を単回経口投与したときの血漿中及び末梢血単核球中 BDQ の PK パラメータ

血漿中								
測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
BDQ	10	6	68.6 ± 14.8	6.0 [6.0 - 8.0]	1,700 ± 291	162 ± 84	6.05 ± 1.17	1,388 ± 771
	30	6	276 ± 64	5.0 [5.0 - 5.0]	6,052 ± 1,861	143 ± 31	5.35 ± 1.63	1,100 ± 351
	100	6	854 ± 283	5.0 [2.0 - 6.0]	18,134 ± 6,577	135 ± 24	6.19 ± 2.35	1,242 ± 631
	300	6	2,547 ± 1,305	5.0 [2.0 - 6.0]	53,113 ± 17,911	169 ± 19	6.11 ± 1.70	1,490 ± 403
	450	6	3,755 ± 1,165	5.0 [2.0 - 5.0]	79,179 ± 31,794	117 ± 19	6.32 ± 2.01	1,093 ± 509
	700	6	6,747 ± 2,210	5.0 [5.0 - 6.0]	133,125 ± 44,913	172 ± 37	5.62 ± 1.29	1,439 ± 569
末梢血単核球中								
測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/sample)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{inf} (ng・h/sample)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	V/F (L)
BDQ	10	6	0.76 ± 0.15	6.0 [4.0 - 6.0]	—	—	—	—
	30	6	1.87 ± 0.64	4.0 [2.0 - 4.0]	55.9 ± 7.4	83.6 ± 9.6	—	—
	100	6	10.4 ± 4.20	4.0 [2.0 - 6.0]	192 ± 51	93.9 ± 15.5	—	—
	300	6	19.9 ± 5.50	6.0 [2.0 - 6.1]	523 ± 171	91.1 ± 15.1	—	—
	450	6	43.6 ± 15.2	6.0 [6.0 - 6.0]	995 ± 269	99.4 ± 22.6	—	—
	700	6	53.7 ± 23.5	6.0 [4.0 - 12.0]	1389 ± 229	95.4 ± 23.1	—	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]

6.2.1.2 第 I 相試験（参考 CTD 5.3.3.1-2：R207910-CDE-102 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

外国人健康被験者（PK 評価例数：18 例）を対象に、BDQ フマル酸塩（50、150 及び 400 mg）を食直後に QD 14 日間反復経口投与したときの血漿中の BDQ 及び M2、末梢血単核球中 BDQ、並びに尿中 BDQ の PK が検討された。

投与 1 日目及び投与 14 日目における血漿中の BDQ 及び M2 並びに末梢血単核球中 BDQ の PK パラメータは表 21 のとおりであった。血漿中 BDQ 濃度は、投与 14 日後までに定常状態に達し、投与 14 日目の BDQ の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の累積係数（投与 1 日目に対する投与 14 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の比）は、1.42～1.68 及び 1.90～2.44 であり、投与 1 日目及び 14 日目における血漿中 BDQ の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 50～400 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。血漿中 M2 濃度は、投与 14 日後までには定常状態に達しておらず、投与 14 日目の M2 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の累積係数（投与 1 日目に対する投与 14 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の比）は、8.64～12.8 及び 10.5～14.0 であり、投与 1 日目及び 14 日目における血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 50～400 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。

末梢血単核球中 BDQ 濃度について、投与 14 日目の BDQ の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の累積係数（投与 1 日目に対する投与 14 日目の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ の比）は、2.00～2.34 及び 1.88～3.28 であり、投与 1 日目及び 14 日目における血漿中 BDQ の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は 50～400 mg の範囲で概ね用量比例性を示した。

また、BDQ フマル酸塩 400 mg 投与時の BDQ の未変化体の尿中排泄率は、投与量の 0.001%以下であった。

表 21 健康被験者に BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの血漿中 BDQ 及び M2 並びに末梢血単核球中 BDQ の PK パラメータ

血漿中								
測定対象	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
BDQ	50	6	1 日目	428 ± 112	5.0 [5.0 - 6.0]	3,989 ± 830	—	—
		6	14 日目	590 ± 116	5.0 [5.0 - 6.0]	7,914 ± 2,009	169 ± 77	6.66 ± 1.66
	150	6	1 日目	1,132 ± 401	5.0 [5.0 - 5.0]	9,922 ± 3,199	—	—
		5	14 日目	1,972 ± 559	5.0 [5.0 - 5.1]	24,265 ± 5,670	167 ± 48	6.45 ± 1.45
	400	6	1 日目	3,005 ± 493	4.0 [2.0 - 5.0]	27,206 ± 5,361	—	—
		6	14 日目	4,298 ± 1,315	5.0 [3.0 - 6.0]	51,525 ± 10,123	173 ± 35	8.03 ± 1.68
M2	50	6	1 日目	6.84 ± 1.56	8.0 [6.0 - 12.0]	114 ± 30.6	—	—
		6	14 日目	60.3 ± 19.1	10.0 [0 - 12.0]	1,204 ± 364	258 ± 103	—
	150	6	1 日目	20.8 ± 7.9	12.0 [6.0 - 23.9]	365 ± 142	—	—
		5	14 日目	275 ± 62.0	5.1 [5.0 - 6.0]	5,477 ± 1,468	204 ± 51	—
	400	6	1 日目	52.3 ± 18.5	8.0 [6.0 - 12.0]	842 ± 211	—	—
		6	14 日目	437 ± 126	8.0 [6.0 - 24.0]	8,783 ± 2,350	299 ± 143	—
末梢血単核球中								
測定対象	投与量 (mg)	例数	測定日	C _{max} (ng/sample)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/sample)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
BDQ	50	6	1 日目	2.74 ± 0.88	3.5 [2.0 - 8.0]	34.8 ± 6.70	—	—
		6	14 日目	5.70 ± 2.17	8.0 [2.0 - 12.0]	73.6 ± 19.9	150 ± 67	—
	150	6	1 日目	9.16 ± 4.78	6.0 [5.0 - 12.0]	114 ± 43.2	—	—
		6	14 日目	15.3 ± 4.70	5.1 [5.0 - 6.0]	175 ± 81.3	99.3 ± 40.7	—
	400	6	1 日目	22.1 ± 8.30	5.0 [2.1 - 6.0]	171 ± 63.0	—	—
		6	14 日目	46.9 ± 16.2	5.0 [5.0 - 6.0]	523 ± 143	131 ± 73	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 海外第Ⅱ相試験（参考 CTD 5.3.5.2.1：TMC207-C202 試験＜2017年11月～2018年12月＞）

外国人の薬剤感受性肺結核患者（PK 評価例数：44 例）を対象に、RFP 600 mg 又は INH 300 mg とともに BDQ フマル酸塩（25、100 又は 400 mg）を食直後に QD 7 日間反復経口投与したときの血漿中 BDQ 及び M2 の PK 並びに喀痰中 BDQ 及び M2 濃度が検討された。投与 7 日目の血漿中 BDQ 及び M2 の PK パラメータは表 22、喀痰中 BDQ 及び M2 濃度は表 23 のとおりであった。投与 7 日目の血漿中 BDQ 及び M2 の C_{max}、AUC₀₋₂₄ 及び C₀ は概ね用量比例性を示した。また、投与 1 及び 7 日目の喀痰中 BDQ 及び M2 濃度は概ね用量比例性を示した。

表 22 薬剤感受性肺結核患者に BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの投与 7 日後における BDQ 及び M2 の PK パラメータ

測定対象	投与量 (mg)	例数	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C ₀ (ng/mL)	C _{ss,avr} (ng/mL)
BDQ	25	13	319 ± 97.7	3.93 [2.00 - 6.17]	3,973 ± 1,238	104 ± 41.6 ^{b)}	166 ± 51.7
	100	14	1,208 ± 395	4.00 [1.97 - 8.00]	16,050 ± 5,076	391 ± 176	668 ± 212
	400	13	5,502 ± 2,695	4.00 [2.05 - 6.02]	64,750 ± 20,700	1,530 ± 438 ^{b)}	2,696 ± 865
M2	25	13	22.8 ± 8.87	12.0 [0.00 - 24.1]	484 ± 169	18.7 ± 7.80 ^{b)}	20.2 ± 7.05
	100	14	80.0 ± 20.3	9.99 [0.00 - 24.0]	1,706 ± 401	65.0 ± 19.1	71.0 ± 16.8
	400	13	379 ± 127	8.00 [0.00 - 24.0]	8,001 ± 2,488	305 ± 113 ^{b)}	333 ± 104

平均値 ± 標準偏差

a) 中央値 [範囲]、b) 12 例

表 23 薬剤感受性肺結核患者に BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの喀痰中 BDQ 及び M2 濃度

投与量 (mg)	例数	BDQ (ng/mL)		M2 (ng/mL)	
		1 日目	7 日目	1 日目	7 日目
25	15	166 ± 185	201 ± 122 ^{a)}	2.50 ± 1.14	43.0 ± 22.3 ^{a)}
100	16	387 ± 575	493 ± 338 ^{a)}	11.3 ± 9.32	172 ± 180 ^{a)}
400	14	945 ± 1,007	1,738 ± 857 ^{b)}	32.3 ± 23.0	1,010 ± 900 ^{b)}

平均値 ± 標準偏差

a) 14 例、b) 13 例

6.2.2.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.2.3.1、5.3.5.1.1-1,2：TMC207-TiDP13-C208 試験< 年 月～ 年 月>）

外国人の多剤耐性肺結核患者（PK 評価例数 Stage 1：21 例、Stage 2：30 例）を対象に、バックグラウンドレジメン（BR）薬⁴⁵⁾とともに BDQ フマル酸塩 400 mg を食直後に QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を食直後に TIW 6 週間（Stage 1）又は 22 週間（Stage 2）反復投与したときの血漿中 BDQ、M2 及び M3 の PK 並びに喀痰中 BDQ 及び M2 濃度が検討された。血漿中 BDQ、M2 及び M3 の PK パラメータは表 24、Stage 2 における喀痰中 BDQ 及び M2 濃度は表 25 のとおりであった。血漿中 BDQ 及び M2 の C_{max}、C₀ 及び AUC_{tau}、並びに M3 の C_{max}、C_{min} 及び AUC_{last} は 2 週目と比較して 8 及び 24 週目で低値を示した。喀痰中 BDQ 及び M2 濃度は 1 及び 2 週目（QD 投与時）と比較して、8～24 週目（TIW 投与時）で低値を示した。

表 24 多剤耐性肺結核患者に BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの BDQ、M2 及び M3 の PK パラメータ

	測定対象	例数	測定日 (週)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{tau} ^{b)} (ng・h/mL)	C ₀ (ng/mL)	C _{ss,avt} (ng/mL)	CL/F (L/h)
Stage 1	BDQ	21	2	3,270 ± 1,144	5.97 [2.97 - 8.00]	42,500 ± 16,810	1,004 ± 657	1,770 ± 701	10.7 ± 3.68
		18	8	1,659 ± 722	5.03 [2.75 - 8.33]	43,370 ± 25,740 ^{c)}	670 ± 532	902 ± 535 ^{c)}	6.00 ± 3.19 ^{c)}
	M2	21	2	450 ± 167	6.00 [0.00 - 24.2]	9,378 ± 3,568	381 ± 157	391 ± 148	—
		18	8	301 ± 143	6.99 [0.00 - 48.0]	12,240 ± 6,665 ^{c)}	262 ± 137	255 ± 139 ^{c)}	—
Stage 2	BDQ	30	2	2,763 ± 1,185 ^{d)}	5.00 [2.33 - 6.17] ^{d)}	32,960 ± 12,720 ^{c)}	792 ± 264	1,371 ± 529 ^{c)}	14.7 ± 8.52 ^{c)}
		19	24	1,267 ± 435	5.05 [3.07 - 6.77]	28,010 ± 9,408 ^{c)}	454 ± 295 ^{f)}	584 ± 197 ^{c)}	8.06 ± 3.51 ^{c)}
	M2	30	2	467 ± 157 ^{d)}	6.15 [1.10 - 24.2] ^{d)}	9,217 ± 3,151 ^{c)}	427 ± 135	383 ± 130 ^{c)}	—
		19	24	178 ± 70.7	12.1 [5.00 - 48.1]	7,270 ± 2,532 ^{c)}	162 ± 70.7 ^{f)}	152 ± 52.8 ^{c)}	—
	M3	11	2	392 ± 78.9	—	7,431 ± 1,834 ^{g)}	264 ± 76.1 ^{h)}	—	—
		13	24	103 ± 46.5	—	3,897 ± 1,662 ^{g)}	54.2 ± 33.4 ^{h)}	—	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず

a) 中央値 [範囲]、b) 2 週目では AUC₀₋₂₄、24 週目では AUC₀₋₄₈、c) 17 例、d) 29 例、e) 26 例、f) 18 例、g) AUC_{last}、h) C_{min}

表 25 多剤耐性肺結核患者に BDQ フマル酸塩を反復経口投与したときの喀痰中 BDQ 及び M2 濃度

測定対象	1 週目	2 週目	8 週目	16 週目	24 週目
BDQ (ng/g)	169.4 ± 227.9 (4 例)	309.2 ± 265.9 (16 例)	108.0 ± 122.2 (15 例)	93.66 ± 159.0 (12 例)	129.6 ± 113.8 (9 例)
M2 (ng/g)	381.5 ± 518.4 (3 例)	969.3 ± 1317 (4 例)	113.4 ± 69.15 (5 例)	146.4 ± 178.1 (6 例)	155.3 ± 202.5 (4 例)

平均値 ± 標準偏差

6.2.2.3 国内試験（CTD 5.3.5.2-3、5.3.5.2.4：TMC207TBC2001 試験< 年 月～実施中>）（データカットオフ日 年 月）

日本人の多剤耐性肺結核患者（PK 評価例数：5 例）を対象に、BR 薬⁴⁶⁾とともに BDQ フマル酸塩 400 mg を食後に QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を食後に TIW 22 週間反復投与したときの血漿中 BDQ 及び M2 の PK が検討され、結果は表 26 のとおりであった。

⁴⁵⁾ 多剤耐性肺結核に対する薬剤（TH、KM、PZA、オフロキサシン、並びに CS 及び terizidone）

⁴⁶⁾ 治験担当医師が被験者ごとに選定した抗結核薬

表 26 多剤耐性肺結核患者に本薬を反復経口投与したときの BDQ 及び M2 の PK パラメータ

測定対象	例数	測定日 (週)	C _{max} (ng/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	C ₀ (ng/mL)	C _{ss,avr} (ng/mL)	CL/F (L/h)
BDQ	5	2	6,552 ± 1,629	4.10 [4.00 - 6.00]	77,490 ± 24,757	1,775 ± 1,012	3,223 ± 1,029	5.62 ± 1.83
	2	24	3,580, 5,460 ^{b)}	4.1, 6.1 ^{b)}	58,513, 77,148 ^{b)}	1,250, 2,270 ^{b)}	2,438, 3,204 ^{b)}	—
M2	5	2	443 ± 99.4	5.00 [0.00 - 8.00]	9,575 ± 2,140	381 ± 85.7	398 ± 89.6	—
	2	24	450, 451 ^{b)}	8.0, 8.0 ^{b)}	9,735, 9,744 ^{b)}	391, 399 ^{b)}	404, 406 ^{b)}	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず^{a)}

a) 中央値 [範囲] b) 個々の被験者の PK パラメータを記載した。

6.2.3 内因性要因の検討

6.2.3.1 肝機能障害被験者を対象とした海外試験（参考 CTD 5.3.3.3.1：TMC207-TiDP13-C112 試験＜ 年 月～年 月＞）

肝機能障害被験者 [中等度 (Child-Pugh 分類：クラス B)：8 例] 及び肝機能正常被験者 8 例を対象に、BDQ フマル酸塩 400 mg を食後に単回経口投与したときの BDQ 及び M2 の PK が検討され、結果は表 27 のとおりであった。BDQ 及び M2 の C_{max} 及び AUC_{last} について、中等度の肝機能障害被験者では、肝機能正常被験者と比較して低値傾向を示した。肝機能障害被験者で BDQ の C_{max} 及び AUC_{last} が低値傾向を示した理由について、肝機能正常被験者及び中等度の肝機能障害被験者における血漿中アルブミン濃度はそれぞれ 41.2 及び 36.4 g/L であり、BDQ の血漿タンパク結合率が高いこと (89.63～99.99%) (4.2.2 参照) を踏まえると、BDQ の曝露量と血漿中アルブミン濃度には弱い関連がある可能性が考えられる、と申請者は説明している。

表 27 肝機能障害被験者及び肝機能正常被験者に本薬を単回投与したときの BDQ 及び M2 の PK パラメータ

測定対象	肝機能障害の程度	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{last} (nmol・h/L)	t _{1/2} (h)	最小二乗平均の比 [90%信頼区間] (肝機能障害/肝機能正常)	
							C _{max}	AUC _{last}
BDQ	中等度	8	4,854 ± 2,182	5.0 [2.0 - 6.0]	77,550 ± 40,180	676 ± 222 ^{b)}	0.86 [0.57 - 1.29]	0.81 [0.56 - 1.17]
	正常	8	5,251 ± 1,666	4.0 [2.0 - 5.12]	90,850 ± 31,540	890 ± 337 ^{c)}	—	—
M2	中等度	8	26.4 ± 9.64	12.0 [5.00 - 24.0]	8,617 ± 3,999	—	0.73 [0.53 - 0.99]	0.81 [0.59 - 1.12]
	正常	8	36.4 ± 12.4	12.0 [5.12 - 24.0]	10,120 ± 2,934	845 ± 347 ^{b)}	—	—

平均値 ± 標準偏差、—：未検討又は該当せず^{a)}

a) 中央値 [範囲]、b) 6 例、c) 5 例

6.2.3.2 腎機能障害被験者における PK

腎機能障害被験者を対象に、BDQ の PK を検討することを目的とした臨床試験は実施されていない。申請者は、海外第 I 相試験 (R207910-CDE-102 試験) の結果、BDQ フマル酸塩 400 mg 投与時の BDQ の未変化体の尿中排泄率は、投与量の 0.001%以下であり (6.2.1.2 参照)、PPK 解析結果で、クレアチニンクリアランスは BDQ の CL/F に対する共変量として選択されなかったこと (6.2.6.1 参照) から、BDQ フマル酸塩を経口投与した際の消失における BDQ の腎排泄の寄与は小さいと考える旨を説明している。

6.2.4 薬物動態学的相互作用の検討⁴⁷⁾

BDQ フマル酸塩と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、5 試験が実施された。BDQ 及び M2 又は併用薬の PK パラメータの非併用時に対する併用時の最小二乗平均の比 [90%信頼区間] は、表 28 及び表 29 のとおりであった。

⁴⁷⁾ 参考 5.3.3.4.1：R207910BAC1003 試験＜年 月～年 月＞、参考 5.3.3.4.2：TMC207-C104 試験＜年 月～年 月＞、参考 5.3.3.4.3：TMC207-C109 試験＜年 月～年 月＞、参考 5.3.3.4.4：TMC207-TiDP13-C110 試験＜2009 年 2 月～2009 年 5 月＞、参考 5.3.3.4.5：TMC207-TiDP13-C117 試験＜年 月～年 月＞

表 28 BDQ 及び M2 の PK パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	用法・用量		測定対象	例数	最小二乗平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	BDQ フマル酸塩			C _{max}	AUC ^{a)}	C _{min}
RFP	600 mg QD	300 mg 単回	BDQ	16	0.57 [0.48, 0.67]	0.84 [0.78, 0.91]	—
			M2	16	1.31 [1.08, 1.59]	1.21 [1.05, 1.38]	—
INH/PZA	300/2,000 mg QD	400 mg QD	BDQ	22	0.94 [0.89, 1.00]	0.87 [0.84, 0.91]	0.92 [0.88, 0.96]
			M2	22	1.28 [1.21, 1.35]	1.30 [1.25, 1.34]	1.24 [1.20, 1.29]
ケトコナゾール	400 mg QD	400 mg QD	BDQ	15	1.09 [0.98, 1.21]	1.22 [1.12, 1.32]	1.33 [1.24, 1.43]
			M2	15	1.01 [0.95, 1.07]	1.01 [0.96, 1.07]	1.08 [1.03, 1.13]
ロピナビル/リトナビル	400/100 mg QD	400 mg 単回	BDQ	16 ^{b)}	0.99 [0.88, 1.12]	1.22 [1.11, 1.34] ^{c)}	—
			M2	16 ^{b)}	0.49 [0.43, 0.56]	0.59 [0.52, 0.67] ^{c)}	—
ネビラビン	200 mg ^{d)} BID	400 mg 単回	BDQ	16	0.80 [0.62, 1.04]	1.03 [0.87, 1.22] ^{c)}	—
			M2	16	0.98 [0.88, 1.09]	1.05 [0.94, 1.17] ^{c)}	—

—：未検討、a) AUC_{inf}、b) 併用投与は AUC₀₋₂₄、c) 併用投与：13 例、d) AUC_{last}、e) 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬が併用投与された

表 29 併用薬の PK パラメータに及ぼす本薬の影響

薬剤	用法・用量		例数	幾何平均の比 [90%信頼区間]		
	併用薬	BDQ フマル酸塩		C _{max}	AUC ₀₋₂₄	C ₀
RFP	RFP : 600 mg QD	300 mg 単回	16	0.73 [0.65, 0.81]	0.57 [0.53, 0.62] ^{a)}	—
25-デスアセチルリファンピシン				0.71 [0.64, 0.78]	0.45 [0.40, 0.51] ^{a)}	—
INH	INH/PZA : 300/2,000 mg QD	400 mg QD	23 ^{b)}	1.20 [1.09, 1.33]	1.06 [1.02, 1.11]	1.20 [1.08, 1.32] ^{c)}
PZA				1.10 [1.07, 1.14]	1.08 [1.06, 1.11]	1.19 [1.13, 1.26]
ケトコナゾール	400 mg QD	400 mg QD	16 ^{d)}	0.93 [0.87, 0.98]	0.89 [0.84, 0.94]	0.62 [0.44, 0.87]
ロピナビル	ロピナビル/リトナビル : 400/100 mg QD	400 mg 単回	13	—	—	0.79 [0.72, 0.87]
リトナビル				—	—	0.86 [0.78, 0.94]
ネビラビン	200 mg ^{e)} BID	400 mg 単回	16	—	—	0.99 [0.91, 1.08]

—：未検討、a) AUC_{inf}、b) 併用投与：22 例、c) 非併用投与：12 例、併用投与：11 例、d) 併用投与：15 例、e) 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬が併用投与された

6.2.5 QT/QTc 試験（CTD 5.3.4.1.1：TMC207TBC1003 試験＜ 年 月～ 年 月＞）

外国人健康被験者（BDQ フマル酸塩群及びモキシフロキサシン群各 44 例）を対象に、モキシフロキサシン 400 mg（単回経口投与）を陽性対照として、BDQ フマル酸塩 800 mg を単回経口投与したときの QT/QTc 間隔への影響が検討された⁴⁸⁾。モキシフロキサシン投与群における Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔（QTcF 間隔）の治験薬投与前からの変化量について、プラセボ投与時との差は投与 3 時間後に最大値を示し、その群間差 [90%信頼区間] は 10.86 [8.41, 13.31] ms であった。BDQ フマル酸塩投与後における QTcF 間隔の治験薬投与前からの変化量について、プラセボ投与時との差は投与 16 時間後に最大値を示し、プラセボ投与時との群間差 [90%信頼区間] は 5.19 [1.46, 8.92] ms であり、90% 信頼区間の上限値が 10 ms を下回ったことから、BDQ フマル酸塩 800 mg までの用量範囲内で、QTc 間隔の延長作用はないと申請者は説明している。なお、BDQ フマル酸塩 800 mg 投与時の C_{max} 及び AUC₀₋₂₄ は、BDQ でそれぞれ 8,275 ng/mL 及び 71,700 ng・h/mL、M2 でそれぞれ 86.68 ng/mL 及び 1,436 ng・h/mL であった。

⁴⁸⁾ 以下の投与方法による無作為化並行群間比較試験が実施された。

BDQ フマル酸塩群：1 日目に BDQ フマル酸塩 800mg を単回経口投与、2 日目にプラセボを単回経口投与。

モキシフロキサシン群：1 日目にプラセボを単回経口投与、2 日目にモキシフロキサシンを単回経口投与。

6.2.6 PPK 解析及び曝露一応答解析

6.2.6.1 PPK 解析（参考 CTD 5.3.3.5.5）

海外臨床試験 8 試験⁴⁹⁾ から得られた健康被験者又は肺結核患者の BDQ の PK データ（531 例、5,302 測定点）を用いて、PPK 解析（NONMEM version 7.2）が実施された。最終モデルは、2 つの 0 次吸収経路を有する 4 コンパートメントモデルで記述された。CL/F に対しては人種（黒人）、結核発病の有無（健康被験者又は肺結核患者）が、中央コンパートメントの見かけの分布容積（V_c/F）に対しては性別がそれぞれ共変量として選択された⁵⁰⁾。肺結核患者に BDQ フマル酸塩 400 mg を QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を TIW 22 週間反復投与したときの、最終モデルを用いたシミュレーションにより推定された 2 及び 24 週目⁵¹⁾ における PK パラメータは、表 30 のとおりであった。

表 30 BDQ の PK パラメータ（最終モデルを用いて算出された推定値）

		C _{max} (ng/mL)		AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)		C _{min} (ng/mL)	
		男性	女性	男性	女性	男性	女性
2 週目	黒人	2,835	2,940	38,133	37,127	1,009	932
	黒人以外	3,053	3,233	43,092	42,866	1,173	1,138
24 週目	黒人	1,621	1,709	57,175	56,585	615	607
	黒人以外	1,854	1,998	75,147	76,328	856	866

平均値

6.2.6.2 曝露一応答解析（参考 CTD 5.3.5.2-1、5.3.5.1-1、5.3.5.2-2、5.3.5.3-1、5.3.5.3-3）

海外試験（TMC207-C202 試験）において、肺結核患者に BDQ フマル酸塩 25～400 mg を QD 7 日間反復経口投与したとき、血漿中 BDQ の AUC₀₋₂₄ の増加に伴い、喀痰中 log₁₀ CFU 数が減少する傾向が認められた。

海外試験（C208 試験の Stage 2）において、肺結核患者に BDQ フマル酸塩 400 mg を QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を TIW 22 週間反復投与したときの、BDQ の AUC₀₋₂₄ 又は AUC₀₋₂₄/MIC と喀痰培養陰性化率の関係を四分位分析により検討したところ、BDQ の AUC₀₋₂₄ 又は AUC₀₋₂₄/MIC と喀痰培養陰性化率の間に明確な関連は認められなかった。

海外試験（C209 試験）において、肺結核患者に BDQ フマル酸塩 400 mg を QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を TIW 22 週間反復投与したときの、BDQ の C_{ss,avr} 又は C_{ss,avr}/MIC と喀痰培養陰性化率の関係を四分位分析により検討したところ、C_{ss,avr} が第 3 四分位を超えた群（C_{ss,avr} > 1447 ng/mL）の陰性化率は 91.3%であったのに対し、C_{ss,avr} が第 1 四分位以下の群（C_{ss,avr} ≤ 796.9 ng/mL）の陰性化率は 83.0%であった。

上記の試験結果から、検討した投与量では血漿中 BDQ 濃度と有効性との間に明確な関連はないと考えられた。

海外試験（TMC207-C202 試験及び C208 試験の Stage 1）において、QTcF 間隔延長が発現する傾向が認められたことから、海外試験（C208 試験の Stage 2 及び C209 試験）から得られた QTc データの個々の試験における曝露一応答解析及び併合解析により、BDQ 及び M2 の血漿中濃度と QTc 間隔延長との関連について検討された。その結果、C208 試験の Stage 2 における BDQ 及び M2 の血漿中濃度と QTcF 間隔の変化量に関連は認められなかった。一方、C209 試験では、BDQ 及び M2 の血漿中濃度が高値の

⁴⁹⁾ 第 I 相試験（R207910-CDE-102、TMC207-C104、TMC207-C109、TMC207-C110及びTMC207-TiDP13-C111試験）並びに第 II 相試験（TMC207-C202、C208及びC209試験）

⁵⁰⁾ CL/F及びV_c/Fに対して、性別、人種、体重、BMI、HIVの併発の有無、結核発病の有無（健康被験者又は肺結核患者）、アルブミンのベースライン値及びクレアチニンクリアランスが共変量として検討された。

⁵¹⁾ 2 及び 24 週目において BDQ の PK は定常状態に達していない可能性があると考え、と申請者は説明している。

ときに QTcF 間隔の変動が増加する傾向が認められた。また海外試験（C208 試験の Stage 2 及び C209 試験）の併合解析においては、QTcF 間隔の異常値、QTcF 間隔の異常な変化又はトルサード ド ポイント /QT 延長（SMQ）の発現の有無別で、BDQ の AUC_{0-168} （推定値）⁵²⁾ に差は認められなかった。

さらに、国内試験（2001 試験）においても BDQ 及び M2 の血漿中濃度と QTcF 間隔の変化量に関連は認められなかった。

上記の試験結果から、血漿中 BDQ 及び M2 濃度と QTc 間隔延長との間に明確な関連はないと考えられた。

また、海外試験（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）において、試験中又は試験後の死亡、並びに ALT 又は AST 増加の有無別で、BDQ の AUC_{0-24} 又は $C_{ss,avr}$ に差は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 用法における食事の規定について

申請者は、本剤の用法における食事の規定について、以下のように説明している。

海外第 I 相試験（TMC207-C108 試験及び TMC207-TiDP13-C111 試験）において、血漿中 BDQ の C_{max} 及び AUC は空腹時と比較して、食直後において、TMC207-C108 試験では 2.63 及び 1.95 倍、TMC207-TiDP13-C111 試験では 3.75 及び 2.44 倍高値を示した。血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC については、TMC207-C108 試験では食直後で空腹時と比較して、それぞれ 1.06 及び 1.12 倍であり、顕著な差異は認められなかった一方、TMC207-TiDP13-C111 試験では空腹時と比較して食直後で C_{max} は同様に、 AUC_{0-672} は 1.53 倍高値を示した（6.1.1 及び 6.1.2 参照）。

以上の結果から、十分な血漿中 BDQ 濃度を得るために、本剤の用法に食直後投与と規定することが適切と考えた。

機構は、海外第 I 相試験（TMC207-C108 試験及び TMC207-TiDP13-C111 試験）において、血漿中 BDQ の C_{max} 及び AUC に対する食事の影響に係るデータを確認し、機構は用法における食事の規定について以下のように考える。

多剤耐性肺結核症患者に対する本剤の有効性及び安全性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である海外試験（C208 試験）において、本剤の有効性が示唆されており（7.R.2 参照）、当該試験では、BDQ フマル酸塩の用法について食直後投与と規定されていたことから、BDQ フマル酸塩の用法に食直後と設定することは受入れ可能である。

6.R.2 国内外における BDQ の PK の異同について

申請者は、国内外における BDQ の PK の異同について、以下のように説明している。

BDQ の PK について、国内外で実施された多剤耐性肺結核患者を対象とした臨床試験成績（C209 試験データに基づく PPK モデル⁵³⁾）を用いた PK パラメータ（推定値）及び 2001 試験の NCA 解析に基づく PK パラメータ）を用いて、BDQ フマル酸塩 400 mg を食後に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの人種別の PK は表 31 のとおりであった。国内試験である 2001 試験に組み入れられた日本人被験者にお

⁵²⁾ 肺結核患者に本剤 400 mg を QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を TIW 22 週間反復投与したときの 24 週目における AUC_{0-168} （推定値）

⁵³⁾ C209 試験の PK データ（229 例、751 測定点）を用いて PPK 解析が実施された。最終モデルは、2 つの 0 次吸収経路を有する 3 コンパートメントモデルで記述された。

ける BDQ の曝露量は、海外試験（C209 試験）に組み入れられた被験者と比較して概して高値傾向を示し、アジア人被験者との比較においては高値傾向を示したものの、顕著な差異は認められなかった。また、PPK 解析において、CL/F に対する共変量として人種（黒人）が選択されており（6.2.6.1 参照）、C209 試験における黒人被験者の BDQ の曝露量は低値を示した。

黒人被験者の BDQ の曝露量が低値を示した理由について、以下の点から、アルブミン濃度の差異による可能性があると考ええる。

- BDQ の血漿中タンパク結合率は高いこと（4.2.2 参照）
- PPK 解析に組み入れられた被験者のアルブミン濃度の中央値について、黒人（32.0 g/L）は白人（44.0 g/L）及び東アジア人（45.0 g/L）と比較して低値であったこと
- 肝機能障害被験者を対象とした海外第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C112 試験）において、BDQ の曝露量と血漿中アルブミン濃度には弱い関連がある可能性が考えられたこと（6.2.3.1 参照）

表 31 人種別の BDQ の PK パラメータ

人種	C209 試験（PPK 解析に基づく推定値）				2001 試験（NCA 解析）
	アメリカ先住民 アラスカ先住民	アジア人	黒人アフリカ系 米国人	白人	日本人
例数	1	52	59	25	5
C _{max} (ng/mL)	4,668	4,890 ± 826	4,143 ± 1,040	6,029 ± 815	6,552 ± 1,629
AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	51,536	61,509 ± 12,061	45,702 ± 10,383	66,207 ± 11,474	77,490 ± 24,757

平均値 ± 標準偏差

機構は、2001 試験の日本人における BDQ の曝露量は、C209 試験の被験者と比較して高値傾向を示すものの、東アジア人被験者と比較して顕著な差異は認められていないことを確認し、国内外における BDQ の PK の異同に関する申請者の説明を受入れ可能と判断した。

6.R.3 海外第 II 相試験（C208 試験）における用法・用量の設定について

申請者は、BDQ フマル酸塩の海外試験（C208 試験 Stage 2）における用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外試験（C208 試験 Stage 2）における BDQ フマル酸塩の用法・用量の検討に先立ち、以下の非臨床試験成績が得られていた。

- マウスを用いた薬理試験において、BDQ の抗抗菌活性及び AUC の関連が認められ、抗抗菌活性（BDQ の寄与率は約 50%であった）が認められたときの平均血漿中 BDQ 濃度は 300 ng/mL であった。ヒトにおける BDQ 及び M2 の血漿中濃度を踏まえると、有効性に対する M2 の寄与は大きくないと考えられるため、300 ng/mL の 2 倍の BDQ 濃度（600 ng/mL）が必要であり、AUC₀₋₂₄ に換算（平均 BDQ 濃度が 24 時間維持したときの値）した 14.4 µg・h/mL を有効性に関する目標曝露量と設定した。
- イヌを用いた 26 週間反復投与毒性試験において、最小毒性量とされた 10 mg/kg における血漿 BDQ 及び M2 の AUC₀₋₂₄ はそれぞれ 57 及び 43 µg・h/mL であり、動物種により BDQ 及び M2 の曝露量の比は異なることから、BDQ 及び M2 の AUC₀₋₂₄ の合計である 100 µg・h/mL を安全性の閾値として設定した。

以上の非臨床試験成績を踏まえ、さらに以下の第 I 相試験成績から、C208 試験 Stage 2 の負荷用量として 400 mg QD を 2 週間経口投与することとした。

- 海外第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験及び TMC207-C104 試験）から得られた BDQ の PK データで構築した PPK モデルを用いたシミュレーションにより、上記の AUC_{0-24} (14.4~100 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$) が得られる用法・用量は 400 mg QD であった。
- 海外第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験）において 400 mg QD 投与は 2 週間まで忍容性が確認され、投与開始 14 日目における BDQ の AUC_{0-24} は 51.5 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であった（6.2.1.2 参照）。

また、以下の点から、C208 試験 Stage 2 の維持用量として 200 mg TIW を 22 週間経口投与することとした。

- 反復投与毒性試験において、QD 投与と比較して間歇投与で良好な忍容性が認められた（5.2 参照）。
- 海外第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験及び TMC207-C104 試験）から得られた BDQ の PK データで構築した PPK モデルを用いたシミュレーションにより、本薬を 200 mg TIW 投与したときの平均血漿中 BDQ 濃度の予測値は 1,000 ng/mL であり、目標濃度（600 ng/mL）を超えていた。さらに、維持用量候補として考えられた 200 mg TIW、300 mg TIW、400 mg BIW、200 mg QD のうち、200 mg TIW では蓄積の影響が最小と推定された。
- 海外試験（C208 試験）開始当時の多剤耐性肺結核の治療に関する WHO ガイドライン（Guidelines for the programmatic management of drugresistant tuberculosis. WHO, 2006）において、強化療法期間は少なくとも 6 ヶ月継続することが記載されており、他の抗結核薬でも治療期間が 24 週間と設定されている薬剤が多かった。

機構は、海外試験（C208 試験 Stage 2）における BDQ フマル酸塩の用法・用量として、BDQ フマル酸塩 400 mg を食直後に QD 14 日間反復経口投与した後、200 mg を食直後に TIW 22 週間反復経口投与を設定したことは受入れ可能と判断した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、本剤の有効性及び安全性に関する評価資料として 3 試験及び参考試験として 1 試験の成績が提出された。主な臨床試験の概要は表 32 のとおりである。

表 32 本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

試験番号 (相)	対象 患者	有効性解析 対象例数	用法・用量の概略	主な評 価項目
TMC207- TiDP13-C208 (海外第Ⅱ相) 【評価資料】	喀痰塗抹陽 性の多剤耐 性肺結核患 者 ^{a)}	本剤群 : 21 例 プラセボ群 : 23 例	Stage 1 ・ 治験薬投与期 1～2 週目まで: 本剤 400 mg QD 又はプラセボ QD を BR 薬と併用 3～8 週目まで: 本剤 200 mg TIW 又はプラセボ TIW を BR 薬と併用 ・ 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含め最大 96 週間投与 (喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上)	有効性 安全性 忍容性 PK
		本剤群 : 66 例 プラセボ群 : 66 例	Stage 2 ・ 治験薬投与期 1～2 週目まで: 本剤 400 mg QD 又はプラセボ QD を BR 薬と併用 3～24 週目まで: 本剤 200 mg TIW 又はプラセボ TIW を BR 薬と併用 ・ 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含め最大 96 週間投与 (喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上)	有効性 安全性 PK
TMC207- TiDP13-C209 (海外第Ⅱ相) 【評価資料】	喀痰塗抹陽 性の多剤耐 性肺結核患 者 ^{b)}	本剤群 : 205 例	・ 治験薬投与期 1～2 週目まで: 本剤 400 mg QD 及び BR 薬併用 3～24 週目まで: 本剤 200 mg TIW 及び BR 薬併用 ・ 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含め最大 96 週間投与 (喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上)	有効性 安全性 PK
TMC207TBC20 01 (国内) 【評価資料】	多剤耐性肺 結核患者 ^{b)}	本剤群 : 4 例	・ 治療期 1～2 週目まで: 本剤 400 mg QD 及び BR 薬併用 3～24 週目まで: 本剤 200 mg TIW 及び BR 薬併用 ・ 延長期 25～48 週目まで: 本剤 200 mg TIW 及び BR 薬併用 (延長基準に該当 し治験担当医師が必要と判断した場合) ・ 治療期及び BR 薬単独投与期 BR 薬を合計 78～102 週間投与 (喀痰培養陰性化後 78 週間以上)	有効性 安全性 PK

a) 抗結核薬による治療経験のない、又は一次抗結核薬 (RFP、INH、EB、PZA、又は SM) のみの使用歴のある患者。

b) 結核に対する治療歴を問わない、未治療及び治療歴のある患者。

7.1 海外臨床試験

7.1.1 海外第Ⅱ相試験 (CTD5.3.5.1.1-1 : TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1< 年 月～ 年 月>、CTD5.3.5.1.1-2、5.3.5.1.1-3、5.3.5.1.1-4 : TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2< 年 月～ 年 月>)

本試験は Stage 1 及び Stage 2 で構成され、Stage 1 では本剤又はプラセボを BR 薬と 8 週間併用投与したときの本剤の薬物動態、有効性、安全性及び忍容性を評価することを目的として、Stage 2 は本剤を BR 薬と 24 週間併用投与したときの有効性について、プラセボに対する優越性を検証することを目的として実施された。

< Stage 1 >

18 歳以上 65 歳以下の喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者⁵⁴⁾ (目標例数 50 例) を対象に、本剤の有効性、安全性、忍容性及び PK を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁵⁵⁾ (本剤群と対照群の割付比は 1 : 1) が南アフリカの 6 施設で実施された。

用法・用量は、BR 薬⁵⁶⁾ と併用下で、本剤 400 mg 又はプラセボを食直後に QD 2 週間経口投与した後、本剤 200 mg 又はプラセボを TIW 6 週間経口投与することと設定された。治験薬投与期終了後、BR 薬は

⁵⁴⁾ 抗結核薬による治療経験のない、又は一次抗結核薬 (RFP、INH、EB、PZA、又は SM) のみの使用歴のある患者

⁵⁵⁾ 治療実施医療機関及び肺の空洞化 (空洞化なし、片肺に 2 cm 以上の空洞、両肺に 2 cm 以上の空洞) を層別因子として無作為化された。

⁵⁶⁾ KM、オフロキサシン、TH、PZA 及び CS/terizidone が望ましい薬剤とされた。

治験薬投与期を含め最大 96 週間（喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上）投与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 47 例（本剤群 23 例、プラセボ群 24 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団のうち超多剤耐性肺結核患者であった 2 例（各群 1 例）及び MGIT 法により有効性が評価できなかった 1 例（本剤群）を除いた 44 例（本剤群 21 例、プラセボ群 23 例）が有効性解析対象集団であった。

有効性について、投与開始後 8 週時点における喀痰培養陰性化率は、本剤群 47.6%（10/21 例）、プラセボ群 8.7%（2/23 例）であった（表 33）。

表 33 治験薬投与期（8 週間）における喀痰培養陰性化率（有効性解析対象集団）

	本剤群（21 例）	プラセボ群（23 例）
投与開始後 8 週時点での 喀痰培養陰性化率 [%（例数）]	47.6（10/21）	8.7（2/23）

「陰性化後に再陽性化（若しくは治療終了後の喀痰培養で陽性）」した被験者又は最終評価結果に関わらず治験を中止した被験者は、喀痰培養は陰性化せずとして取り扱われた。

安全性について、治験薬投与期（8 週間）における有害事象及び副作用⁵⁷⁾は、本剤群 91.3%（21/23 例）及び 60.9%（14/23 例）、プラセボ群 95.8%（23/24 例）及び 50.0%（12/24 例）に認められ、発現割合 5%以上の有害事象は表 34 のとおりであった。治験薬投与期の有害事象発現割合は、悪心を除き、本剤群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。

表 34 治験薬投与期（8 週間）にいずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

	有害事象		副作用	
	本剤群（23 例）	プラセボ群（24 例）	本剤群（23 例）	プラセボ群（24 例）
全体	21（91.3）	23（95.8）	14（60.9）	12（50.0）
悪心	6（26.1）	1（4.2）	5（21.7）	0
関節痛	4（17.4）	3（12.5）	4（17.4）	3（12.5）
高尿酸血症	4（17.4）	3（12.5）	0	2（8.3）
片耳難聴	3（13.0）	5（20.8）	0	3（12.5）
両耳難聴	3（13.0）	3（12.5）	0	0
咯血	3（13.0）	4（16.7）	0	0
浮動性めまい	3（13.0）	2（8.3）	2（8.7）	1（4.2）
下痢	3（13.0）	1（4.2）	3（13.0）	0
非心臓性胸痛	2（8.7）	2（8.3）	0	0
四肢痛	2（8.7）	4（16.7）	1（4.3）	0
頭痛	2（8.7）	2（8.3）	2（8.7）	1（4.2）
胸膜痛	2（8.7）	0	0	0
そう痒症	2（8.7）	2（8.3）	2（8.7）	1（4.2）
発疹	2（8.7）	4（16.7）	2（8.7）	3（12.5）
嘔吐	1（4.3）	3（12.5）	0	0
血中尿酸増加	1（4.3）	2（8.3）	1（4.3）	2（8.3）
咽喉頭疼痛	1（4.3）	2（8.3）	0	0
ざ瘡	1（4.3）	2（8.3）	0	0
背部痛	0	3（12.5）	0	0
腹痛	0	2（8.3）	0	1（4.2）
胸痛	0	2（8.3）	0	0

例数（%）

⁵⁷⁾ 治験担当医師により治験薬との関連ありと判定された有害事象（有害事象と治験薬又は BR 薬との因果関係は 5 段階 [「関連なし」「多分なし」「可能性小」「可能性大」「ほぼ確実」] で評価され、「可能性小」、「可能性大」又は「ほぼ確実」と判定された事象を治験薬又は BR 薬と関連のある有害事象と判定。）

治験薬投与期（8週間）において、死亡は認められなかった⁵⁸⁾。重篤な有害事象は、本剤群 1 例（糖尿病性ケトアシドーシス）、プラセボ群 1 例（気胸）で認められたものの、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。

< Stage 2⁵⁹⁾ >

18 歳以上 65 歳以下の喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者⁵⁴⁾（目標例数 150 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験⁵⁵⁾（本剤群と対照群の割付比は 1 : 1）が南アフリカ、ブラジル、インド、ラトビア等の 8 カ国 15 施設で実施された。

用法・用量は、BR 薬⁵⁶⁾と併用下で、本剤 400 mg 又はプラセボを食直後に QD 2 週間経口投与後、本剤 200 mg 又はプラセボを TIW 22 週間経口投与することと設定された。治験薬投与期終了後、BR 薬を治験薬投与期を含め合計最大 96 週間（喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上）投与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 160 例（本剤群 79 例及びプラセボ群 81 例）が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団のうち 28 例（MGIT による評価が得られなかった 9 例、多剤耐性結核又は pre-超多剤耐性結核でなかった 17 例、耐性状況が確認できず、かつ MGIT による評価も得られなかった 2 例）を除いた 132 例（本剤群 66 例、プラセボ群 66 例）が有効性解析対象集団であった。

有効性の主要評価項目は、治験薬投与期（24 週間）の Migt 法による喀痰培養陰性化までの時間⁶⁰⁾と設定された。プラセボ群に対する本剤群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比 [95%信頼区間] は、2.44 [1.57, 3.80] であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$ 、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。各群の治験薬投与期（24 週間）の喀痰培養陰性化をイベントとした Kaplan-Meier 曲線は図 2 のとおりであり、喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は本剤群 83 日、プラセボ群 125 日、投与後 24 週時における喀痰培養陰性化率は、本剤群 78.8% (52/66 例) 及びプラセボ群 57.6% (38/66 例) であった（表 35）。

⁵⁸⁾ 治験薬投与終了後、BR 薬単独投与期に本剤群 1 例（心筋梗塞）の死亡例が認められたが、治験薬との関連は否定された。

⁵⁹⁾ 有効性データのデータカットオフ日は 年 月 日、安全性のデータカット日は 年 月 日。

⁶⁰⁾ 治験薬投与開始日以降に、25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合、喀痰培養陰性と定義。喀痰培養陰性化までの時間は、治験薬投与開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた最初の日までの日数として定義。

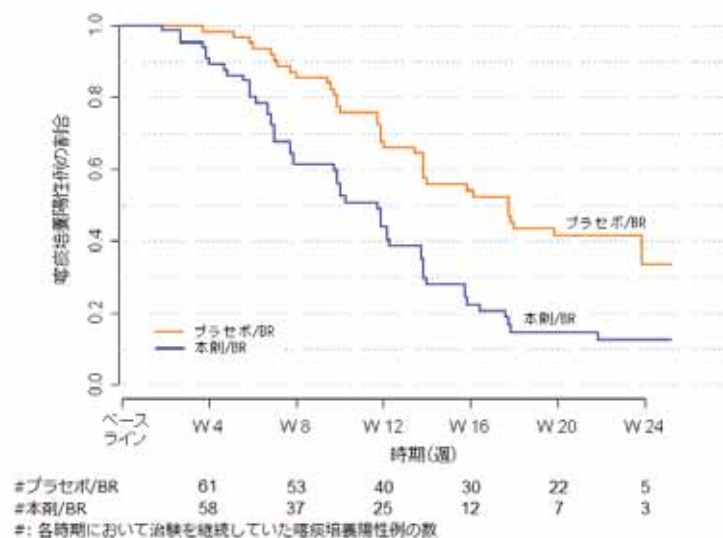


図2 喀痰培養陰性化をイベントとした Kaplan-Meier 曲線（有効性解析対象集団）

表 35 治験薬投与期（24 週間）における喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率（有効性解析対象集団）

	本剤群（66 例）	プラセボ群（66 例）
喀痰培養陰性化までの時間の中央値（日）	83	125
ハザード比 [95%信頼区間] ^{a)}	2.44 [1.57, 3.80]	
p 値 ^{a), b)}	p<0.0001	
投与開始後 24 週時点での喀痰培養陰性化率 [%（例数）] ^{c)}	78.8（52/66）	57.6（38/66）

a) 治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル

b) 有意水準は両側 5%

c) 「陰性化後に再陽性化（若しくは治療終了後の喀痰培養で陽性）」した被験者又は最終評価結果に関わらず中止した被験者は、喀痰培養は陰性化せずして取り扱われた。

治験薬投与期（24 週間）の有害事象及び副作用⁵⁷⁾は、本剤群 97.5%（77/79 例）及び 69.6%（55/79 例）、プラセボ群 95.1%（77/81 例）及び 69.1%（56/81 例）に認められ、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 36 のとおりであった。

表 36 治験薬投与期（24 週間）にいずれかの群で 10%以上に認められた有害事象（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象		副作用	
	本剤群（79 例）	プラセボ群（81 例）	本剤群（79 例）	プラセボ群（81 例）
全体	77（97.5）	77（95.1）	55（69.6）	56（69.1）
悪心	30（38.0）	26（32.1）	16（20.3）	12（14.8）
関節痛	26（32.9）	18（22.2）	11（13.9）	8（9.9）
頭痛	22（27.8）	10（12.3）	5（6.3）	5（6.2）
嘔吐	20（25.3）	21（25.9）	13（16.5）	10（12.3）
高尿酸血症	19（24.1）	26（32.1）	9（11.4）	11（13.6）
喀血	14（17.7）	9（11.1）	0	0
不眠症	11（13.9）	9（11.1）	5（6.3）	2（2.5）
浮動性めまい	10（12.7）	10（12.3）	5（6.3）	8（9.9）
そう痒症	10（12.7）	11（13.6）	2（2.5）	7（8.6）
上腹部痛	9（11.4）	7（8.6）	2（2.5）	3（3.7）
胸痛	9（11.4）	6（7.4）	2（2.5）	0
片耳難聴	9（11.4）	6（7.4）	2（2.5）	1（1.2）
胃炎	6（7.6）	13（16.0）	4（5.1）	9（11.1）
注射部位疼痛	4（5.1）	10（12.3）	0	0
下痢	3（3.8）	11（13.6）	0	2（2.5）
耳鳴	2（2.5）	10（12.3）	2（2.5）	1（1.2）

例数（%）

治験薬投与期（24 週間）において、死亡⁶¹⁾ は、本剤群 1 例（アルコール中毒）に認められ、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、本剤群 6 例〔貧血、伝音難聴、気管支拡張症、膿胸、アルコール中毒、喀血及び自殺念慮各 1 例（重複含む）〕、プラセボ群 1 例（自然流産）に認められ、そのうち治験薬との関連ありと判断された事象はプラセボ群 1 例（自然流産）であり、転帰は回復であった。

中止に至った有害事象は、本剤群 4 例（トランスアミナーゼ上昇 3 例及びアルコール中毒 1 例）、プラセボ群 5 例〔妊娠 2 例、妊娠時の薬物暴露、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び蕁麻疹各 1 例（重複含む）〕に認められた。副作用は、本剤群 3 例（トランスアミナーゼ上昇 3 例）、プラセボ群 2 例〔血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加及び蕁麻疹各 1 例（重複を含む）〕であり、本剤群 2 例（トランスアミナーゼ上昇 2 例）及びプラセボ群 1 例（血中アミラーゼ増加）を除き、転帰は回復であった。

7.1.2 海外第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.2.2-1、5.3.5.2.2-2：TMC207-TiDP13-C209 試験）＜■■■■年■■月■■日～■■■■年■■月＞⁶²⁾

18 歳以上の喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者（目標例数 225 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験がエストニア、ラトビア、ペルー、フィリピン、中国等の 11 カ国 33 施設で実施された。

用法・用量は、BR 薬⁶³⁾ と併用下で、本剤 400 mg を食後に QD 2 週間投与後、本剤 200 mg を TIW 22 週間経口投与することと設定された。本剤投与期終了後、BR 薬は本剤投与期も含め最大 96 週間（喀痰培養陰性化の初回報告後 12 カ月以上）投与することと設定された。

本剤が投与された 233 例が ITT 集団及び安全性解析対象集団であり、ITT 集団のうち 28 例（喀痰培養が陰性であった 25 例、薬剤感受性結核であった 3 例）を除いた 205 例が有効性解析対象集団であった。

有効性について、本剤投与 24 週時における喀痰培養陰性化率⁶⁴⁾ は、79.5%（163/205 例）であった。

治験薬投与期（24 週間）の有害事象及び副作用⁵⁷⁾ は、88.8%（207/233 例）及び 32.2%（75/233 例）に認められ、いずれかの群で 5%以上に認められた有害事象及び副作用は表 37 のとおりであった。

表 37 本剤投与期（24 週間）に 5%以上に認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団）

事象名	有害事象（233 例）	副作用（233 例）
全体	207（88.8）	75（32.2）
高尿酸血症	32（13.7）	1（0.4）
関節痛	27（11.6）	6（2.6）
悪心	25（10.7）	10（4.3）
嘔吐	20（8.6）	10（4.3）
頭痛	20（8.6）	9（3.9）
下痢	18（7.7）	5（2.1）
血中尿酸増加	16（6.9）	4（1.7）
低カリウム血症	14（6.0）	2（0.9）
そう痒症	14（6.0）	7（3.0）
注射部位疼痛	13（5.6）	0
不眠症	13（5.6）	6（2.6）
耳鳴	13（5.6）	2（0.9）
例数（%）		

⁶¹⁾ 治験薬投与終了後、BR 薬単独投与期において本剤群 2 例（死因はいずれも結核）、プラセボ群 1 例（死因は喀血）での死亡が認められたが、治験薬との関連は否定された。

⁶²⁾ 中間解析のデータカットオフ日は ■■■■年■■月■■日。

⁶³⁾ 各国又は国際的なガイドラインに準じた結核治療のための抗菌薬より、被験者個別の薬剤が選択された。

⁶⁴⁾ 「陰性化後に再陽性化（若しくは治療終了後の喀痰培養で陽性）」した被験者又は最終評価結果に関わらず治験を中止した被験者は、喀痰培養は陰性化せずとして取り扱われた。

本剤投与期（24 週間）において、死亡⁶⁵⁾ は 3 例（結核 2 例、腎機能障害 1 例）に認められ、いずれの事象も本剤との因果関係は否定された。重篤な有害事象は、14 例〔嘔吐、脱水、腎機能障害、胆石症、肺感染、肺炎、結核、心電図 QT 延長、食欲減退、低ナトリウム血症、コントロール不良の糖尿病、四肢痛、幻覚、慢性閉塞性肺疾患、呼吸困難、水気胸及び気胸各 1 例（重複含む）〕に認められ、副作用は、心電図 QT 延長 1 例であり、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は 6 例〔嘔吐、結核、妊娠時の薬物曝露、心電図 QT 延長、コントロール不良の糖尿病及び幻覚各 1 例（重複含む）〕に認められ、副作用は、心電図 QT 延長 1 例であり、転帰は回復であった。

7.2 国内試験（CTD 5.3.5.2.3、5.3.5.2.4：TMC207TBC2001 試験）＜■■■■年■■月■■日～継続中＞（データカットオフ日 ■■■■年■■月）

多剤耐性肺結核と診断された日本人患者（目標例数 5 例以上）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 2 施設で実施された。

用法・用量は、BR 薬⁶⁶⁾ と併用下で、本剤 400 mg を食後に QD 2 週間経口投与後、200 mg を TIW 22 週間経口投与することと設定された。また、本試験では、24 週までに喀痰培養陰性化が認められた被験者のうち、治験担当医師により本剤及び BR 薬の併用投与レジメンを 24 週以降も継続することが望ましいと判断された場合には、本剤 200 mg を TIW 経口投与し、最長 24 週間までの延長投与（本剤の総投与期間は最長 48 週間）が可能と設定された。

本剤が投与された 6 例が安全性解析対象集団、スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養結果がいずれも陰性であった 2 例を除く 4 例が FAS であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、本剤投与 24 週時における喀痰培養陰性化率は 100%（4/4 例）であった（表 38）。

表 38 被験者の背景因子及び有効性（FAS）

	被験者 A	被験者 B	被験者 C	被験者 D
年齢	42	70	49	73
性別	M	F	M	M
主な合併症	胃腸障害、 頻脈	高血圧、 高脂血症	高血圧	高音性難聴
結核菌耐性度 （多剤耐性又は超多剤耐性）	多剤耐性	多剤耐性	多剤耐性	多剤耐性
肺の空洞化の有無	有（単発）	無	有（多発）	有（単発）
喀痰培養陰性化までの時間（日） （MGIT／小川培地）	14／14	15／15	14／14	15／15
抗酸菌塗抹陰性化までの時間（日）	14	113	14	15
BDQ の 7H11 寒天培地法による MIC（μg/mL）	0.06	<0.008	0.015	— ^{a)}

a) 陽性対照の培養で増殖は確認されず

治験薬投与期⁶⁷⁾ の有害事象及び副作用⁵⁷⁾ は、83.3%（5/6 例）及び 50%（3/6 例）に認められた。2 例以上認められた有害事象〔副作用の発現割合〕は、肝機能異常 66.7%（4/6 例）〔16.7%（1/6 例）〕、感覚鈍麻 50%（3/6 例）〔0%（0 例）〕、ざ瘡 33.3%（2/6 例）〔16.7%（1/6 例）〕、悪心 33.3%（2/6 例）〔0%（0 例）〕及び鼻咽頭炎 33.3%（2/6 例）〔0%（0 例）〕であった。

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）に認められ、本剤投与との因果関係は否定され、転帰は回復であった。中止に至った有害事象は認められなかつ

⁶⁵⁾ 治験薬投与終了後、BR 薬単独投与期に 7 例（結核、呼吸不全、うっ血性心不全、肺炎、高血圧、肺感染及び咯血各 1 例）の死亡が認められたが、治験薬との関連は否定された。

⁶⁶⁾ 本治験の BR 薬は治験担当医師が被験者ごとに選定。

⁶⁷⁾ 本剤投与開始日から本剤最終投与日の 1 週間後までの期間と定義。

た。24 週を超えて本剤が投与された被験者は 5/6 例であり、これらの被験者の有害事象の発現時期に特定の傾向は認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 審査方針について

本剤は、米国及び欧州において、多剤耐性肺結核患者を対象として実施された海外試験（C208 試験及び C209 試験）の臨床試験成績を利用して承認申請がなされ、米国では 2012 年 10 月に、欧州では 2014 年 3 月に承認され、2017 年 9 月時点で 49 の国又は地域で承認されている。また、WHO は 2013 年 6 月に多剤耐性肺結核治療での本剤の使用に関する暫定ガイダンス⁴⁾を公表し、2016 年に改訂した WHO の多剤耐性結核診療ガイドライン⁵⁾では本剤は多剤耐性結核に対する治療レジメンの中心となる薬剤とは位置付けられていないものの、治療レジメンに追加する薬剤として推奨レジメンに加えられている。

機構は、本邦における多剤耐性結核菌による肺結核症患者数は極めて限られており、以下の理由から、多剤耐性肺結核患者における本剤の有効性及び安全性については、海外試験成績を利用して評価することは可能と考える。

- 結核の治療は、WHO のガイドライン²⁾及び「結核医療の国際基準（International Standards for Tuberculosis Care）³⁾」により国内外で標準化されており、治療アルゴリズムや治療背景に大きな地域間差はないこと。
- 非臨床薬理試験の結果から、国内外の臨床分離株に対する BDQ の感受性について大きな違いは認められなかったこと（3.R.1 参照）。
- 国内試験（2001 試験）の日本人多剤耐性肺結核患者における BDQ の曝露量は、海外試験（C209 試験）に参加した被験者と比較して高値傾向を示すものの、東アジア人被験者と比較して顕著な差異は認められないこと（6.R.2 参照）。
- 国内試験（2001 試験）において、海外試験で示された本剤の有効性及び安全性と矛盾する結果は得られていないこと（7.2 参照）。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、多剤耐性肺結核患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。ただし、日本人に対する本剤の投与経験は限定的であることから、製造販売後に日本人患者に対する本剤の有効性に関する情報を引き続き収集し、得られた情報については医療現場に適切に提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したい。

多剤耐性肺結核患者に対する有効性について

申請者は、多剤耐性肺結核患者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。

結核治療における主な有効性評価方法は細菌学的評価であり（Int J Tuberc Lung Dis 1999;3:S231-79）、薬剤感受性肺結核の治療においては、治療 2 カ月後の喀痰培養陰性化の割合が治癒判定のためのバイオマーカーとして認知されている（Am Rev Respir Dis 1993;147:1062-3）。一方、多剤耐性肺結核は薬剤感受性肺結核に比べて喀痰培養陰性化の割合が低く、喀痰培養陰性化までの時間が長いことから、国内外試験（C208 試験 Stage 2、C209 試験及び 2001 試験）における有効性の主要評価項目は、治療終了時の喀痰培養陰性化の割合よりも早い時期に薬剤の有効性を評価可能な評価項目として、喀痰培養陰性化までの時間を設定した。

国内外試験（C208 試験 Stage 2、C209 試験及び 2001 試験）の有効性解析対象集団又は FAS における喀痰培養陰性化までの時間及び投与 24 週時の喀痰培養陰性化率は表 39 のとおりであった。

多剤耐性結核に対する治療歴のない喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者を対象に実施された海外試験（C208 試験 Stage 2）において、BR 薬との併用下で、本剤 400 mg 又はプラセボを QD 2 週間経口投与した後、本剤 200 mg 又はプラセボを TIW 22 週間（総投与期間 24 週間）経口投与した時の喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は、本剤群 83 日、プラセボ群 125 日であった。プラセボ群に対する本剤群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比 [95%信頼区間] は、2.44 [1.57, 3.80] であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$ 、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。また、投与 24 週時における喀痰培養陰性化率は、本剤群 78.8% (52/66 例)、プラセボ群 57.6% (38/66 例) であった。

多剤耐性結核に対する治療歴を問わず喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者を対象に実施された海外試験（C209 試験）においては、C208 試験 Stage 2 と同様の用法・用量で実施され、本剤投与時の喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は 57 日 [喀痰培養陰性 79.5% (163/205 例)] であった。

多剤耐性結核に対する治療歴を問わず日本人多剤耐性肺結核患者を対象に実施された国内試験（2001 試験）においては、用法・用量は海外試験（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）と同様に、BR 薬と併用下で、本剤 400 mg QD 2 週間経口投与した後、本剤 200 mg を TIW 22 週間経口投与すること（投与期間は 24 週間）と設定されたが、2001 試験では、治験担当医師による判断に基づき、本剤の投与を最長 48 週間まで延長することが許容された。FAS の 4 例全例で喀痰培養陰性化が認められ、MIGT 法又は小川培地法による喀痰培養陰性化までの時間は 14 日又は 15 日であった。

表 39 喀痰培養陰性化までの時間の中央値と喀痰培養陰性化率

	C208 試験 Stage 2 ^{a)}		C209 試験 ^{b)}	2001 試験 ^{c)}
	本剤群 (66 例)	プラセボ群 (66 例)	本剤群 (205 例)	本剤群 (4 例)
喀痰培養陰性化までの 時間の中央値 (日)	83	125	57	14/15 ^{d)}
24 週での喀痰培養陰性 化率 [% (例数)]	78.8 (52/66)	57.6 (38/66)	79.5 (163/205)	100 (4/4)

a) データカットオフ日： 年 月 日、b) データカットオフ日： 年 月 日、c) データ
カットオフ日： 年 月 日 d) MGIT 及び小川培地による喀痰陰性化までの時間

本剤群及びプラセボ群における投与開始 24 週時点での喀痰培養陰性化率は表 40 のとおりであり、結核菌の耐性の程度が高いほど喀痰培養陰性化率が低くなる傾向が認められたものの、プラセボ群と比較して本剤群で高値を示した。

表 40 ベースライン時の結核菌の耐性度別^{a)}の投与開始 24 週時点での喀痰培養陰性化率 (MIGT 法)

結核菌の耐性度	C208 試験 Stage 2 ⁶⁸⁾		C209 試験 ⁶⁸⁾
	本剤群 (54 例)	プラセボ群 (57 例)	本剤群 (173 例)
多剤耐性肺結核	82.1 (32/39)	62.2 (28/45)	87.1 (81/93)
pre 超多剤耐性肺結核 ^{b)}	73.3 (11/15)	33.3 (4/12)	77.3 (34/44)
超多剤耐性肺結核 % (例数)	0	0	55.6 (20/36)

a) 有効性解析対象集団のうち、ベースライン時の耐性検査結果が得られた被験者

b) pre 超多剤耐性結核菌：RFP 及び INH に耐性を示し、かつフルオロキノロン系抗結核薬又は注射用二次抗結核薬 (AMK、KM 及び capreomycin) のいずれか 1 剤以上に耐性を示す結核菌

⁶⁸⁾ C208 試験 Stage 2：データカットオフ日（ 年 月 日）、C209 試験：データカットオフ日（ 年 月 日）

以上より、多剤耐性肺結核患者に対する本剤の有効性は期待できると考える。また、日本人における投与例数は限られるものの、本剤を投与された被験者全例で培養陰性化が認められており、海外第Ⅱ相試験（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）と同様に、日本人患者に対する本剤の有効性が期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

海外試験（C208 試験 Stage 2）において、主要評価項目とされた治験薬投与期（24 週間）における喀痰培養陰性化までの時間について、プラセボ群に対する本剤群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比 [95%信頼区間] は、2.44 [1.57, 3.80] であり、統計学的に有意な差が認められたこと（ $p < 0.0001$ 、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル）、また投与 24 週時における喀痰培養陰性化率について、プラセボ群と比較して本剤群で高い傾向であったことから、多剤耐性肺結核患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

日本人患者に対する本剤の有効性については、国内試験（2001 試験）における組入れ例数は限定的であるものの、本剤が投与された被験者全例で、喀痰培養陰性化が認められており、日本人と外国人で投与 24 週時点での喀痰培養陰性化率に大きな差異は認められていないこと、2001 試験の日本人における BDQ の曝露量は、C209 試験の外国人被験者と比較して高値傾向を示すこと等から、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。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、多剤耐性肺結核患者に対する本剤の安全性は許容可能と判断した。ただし、日本人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、製造販売後に日本人患者における本剤の安全性に関する情報について全投与例を対象に収集し、得られた情報を医療現場に迅速かつ適切に提供する必要があると考える。また、海外試験（C208 試験 Stage 2）において、本剤投与開始例の集団ではプラセボ投与開始例の集団と比較して、死亡例が多く認められたことを適切に情報提供する必要があると考える。さらに、心電図 QT 延長及び肝機能障害の発現状況は、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。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.1 本剤の安全性プロファイルについて

申請者は、本剤の安全性プロファイルについて、以下のように説明している。

海外第Ⅱ相試験（C208 試験併合、C208 試験及び C209 試験併合⁶⁹⁾）及び国内試験（2001 試験）における治験薬投与期⁷⁰⁾の安全性の概要は表 41 のとおりであった。また、治験薬投与期に本剤投与例のいずれかの集団で発現割合が 10%以上又は 2 例以上⁷¹⁾であった有害事象及び副作用⁵⁷⁾は表 42 のとおりであった。

⁶⁹⁾ 併合解析に用いた各試験のデータは次のとおり。C208 試験 Stage 1：全被験者が Stage 1 を完了又は中止した時点で固定されたデータ [データカットオフ日（最終被験者の最終来院日）：■■■年■■月■■日]、C208 試験 Stage 2：全被験者が 72 週目の来院を完了又は中止した時点の中間解析データ（データカットオフ日：■■■年■■月■■日）、C209 試験：全被験者が 24 週目までの本剤投与を完了又は中止した時点の中間解析データ（データカットオフ日：■■■年■■月■■日）

⁷⁰⁾ C208 試験の併合解析並びに C208 試験及び C209 試験の併合解析における治験薬投与期は、本剤又はプラセボの初回投与日から最終投与日の 1 週間後までと定義。

⁷¹⁾ 2001 試験については、2 例以上に認められた有害事象及び副作用。

表 41 海外第Ⅱ相試験（C208 試験併合、C208 試験及び C209 試験併合）及び国内試験（2001 試験）における安全性の概要

	C208 試験併合		C208 及び C209 試験併合	2001 試験
	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (105 例)	本剤投与例 (335 例)	本剤投与例 (6 例)
有害事象	98 (96.1)	100 (95.2)	305 (91.0)	5 (83.3)
副作用	69 (67.6)	68 (64.8)	144 (43.0)	3 (50.0)
Grade 3 ^{a)} 以上の有害事象	28 (27.5)	24 (22.9)	72 (21.5)	2 (33.3)
重篤な有害事象	7 (6.9)	2 (1.9)	21 (6.3)	1 (16.7)
中止に至った有害事象	4 (3.9)	5 (4.8)	10 (3.0)	0
死亡に至った有害事象	1 (1.0)	0	4 (1.2)	0

例数 (%)

a) National Institute of Allergy and Infectious Diseases の Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity Table を用いて評価。

表 42 本剤投与例で 10%以上又は 2 例以上に認められた有害事象及び副作用

	C208 試験併合				C208 試験及び C209 試験併合		2001 試験	
	有害事象		副作用		有害事象	副作用	有害事象	副作用
	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (105 例)	本剤群 (102 例)	プラセボ群 (105 例)	本剤投与例 (335 例)	本剤投与例 (335 例)	本剤投与例 (6 例)	本剤投与例 (6 例)
全体	98 (96.1)	100 (95.2)	69 (67.6)	68 (64.8)	305 (91.0)	144 (43.0)	5 (83.3)	3 (50.0)
悪心	36 (35.3)	27 (25.7)	21 (20.6)	12 (11.4)	61 (18.2)	31 (9.3)	2 (33.3)	0
関節痛	30 (29.4)	21 (20.0)	15 (14.7)	11 (10.5)	57 (17.0)	21 (6.3)	1 (16.7)	0
頭痛	24 (23.5)	12 (11.4)	7 (6.9)	6 (5.7)	44 (13.1)	16 (4.8)	1 (16.7)	0
嘔吐	21 (20.6)	24 (22.9)	13 (12.7)	10 (9.5)	41 (12.2)	23 (6.9)	0	0
高尿酸血症	23 (22.5)	29 (27.6)	9 (8.8)	13 (12.4)	55 (16.4)	10 (3.0)	0	0
喀血	17 (16.7)	13 (12.4)	0	0	28 (8.4)	0	0	0
不眠症	11 (10.8)	10 (9.5)	5 (4.9)	2 (1.9)	24 (7.2)	11 (3.3)	0	0
浮動性めまい	13 (12.7)	12 (11.4)	7 (6.9)	9 (8.6)	23 (6.9)	11 (3.3)	0	0
そう痒症	12 (11.8)	13 (12.4)	4 (3.9)	8 (7.6)	26 (7.8)	11 (3.3)	0	0
上腹部痛	10 (9.8)	8 (7.6)	2 (2.0)	3 (2.9)	13 (3.9)	3 (0.9)	0	0
胸痛	9 (8.8)	8 (7.6)	1 (1.0)	0	19 (5.7)	3 (0.9)	0	0
片側難聴	12 (11.8)	11 (10.5)	2 (2.0)	4 (3.8)	12 (3.6)	2 (0.6)	0	0
胃炎	6 (5.9)	13 (12.4)	4 (3.9)	9 (8.6)	15 (4.5)	6 (1.8)	1 (16.7)	0
下痢	6 (5.9)	12 (11.4)	3 (2.9)	2 (1.9)	24 (7.2)	8 (2.4)	1 (16.7)	0
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.3)	0	4 (66.7)	1 (16.7)
感覚鈍麻	0	2 (1.9)	0	1 (1.0)	4 (1.2)	0	3 (50.0)	0
ざ瘡	1 (1.0)	3 (2.9)	0	1 (1.0)	4 (1.2)	0	2 (33.3)	1 (16.7)
鼻咽頭炎	4 (3.9)	2 (1.9)	0	0	13 (3.9)	0	2 (33.3)	0

例数 (%)

治験薬投与期における C208 試験の併合解析において、死亡は本剤群 1 例 (1.0%) (アルコール中毒) に認められた。重篤な有害事象の発現割合は、本剤群 6.9% (7/102 例)、プラセボ群 1.9% (2/105 例) であった。Grade 3⁷²⁾ 以上の有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、及び治験担当医師により副作用と判断された有害事象の発現割合は、本剤群及びプラセボ群で同程度であった。

治験薬投与期における C208 試験及び C209 試験の併合解析において、本剤投与例に認められた有害事象の発現割合は 91.0% (305/335 例)、重篤な有害事象の発現割合は 6.3% (21/335 例) であった。死亡は、本剤投与例 4 例 (結核 2 例、アルコール中毒及び腎機能障害各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との関連性はないと判断された。

本剤は、2012 年 12 月に米国で多剤耐性肺結核に対する治療薬として承認され、現在 40 カ国以上で承認・販売されている。最新の PBRER/PSUR (データカットオフ日: 2017 年 3 月 5 日) において、2017 年 3 月 5 日までに自発報告された市販後の重篤な有害事象は 310 件であり、このうち報告件数が 3 件以上の有害事象は、心電図 QT 異常 (41 件)、死亡 (14 件)、肝炎 (13 件)、呼吸不全 (11 件)、貧血 (8

⁷²⁾ National Institute of Allergy and Infectious Diseases の Division of Microbiology and Infectious Diseases (DMID) Adult Toxicity Table を用いて評価。

件)、呼吸困難及び末梢性ニューロパシー(6件)、急性腎障害、結核及びトランスアミナーゼ上昇(5件)、心筋梗塞及び嘔吐(4件)、心不全、不整脈、肝酵素上昇、敗血症、肺結核、意識レベル低下、咳嗽、関節痛及び発熱(各3件)であった。臨床試験で得られた安全性情報と同様に、市販後においてもQT延長及びトランスアミナーゼ上昇については、引き続き注意が必要であるものの、その他の事象については、これまでに臨床試験で得られた安全性プロファイルと大きな差はなく、安全性上問題となる重要な新規情報は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

海外試験(C208試験の併合、C208試験及びC209試験の併合)及び国内試験(2001試験)における治験薬投与期の重篤な有害事象及びGrade 3⁷²⁾以上の有害事象等の発現状況を踏まえると、結核治療の知識と経験を有する医師の管理下において本剤の安全性は許容可能であると判断した。ただし、日本人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、日本人患者に対する本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

なお、海外試験(C208試験 Stage 2)において認められた死亡例の不均衡、QT延長及び肝機能障害については、以下の項に記載する。

7.R.3.2 死亡例の偏りについて

機構は、海外試験(C208試験 Stage 2)の試験期間中(治験薬投与終了後を含む)、本剤投与開始例の集団ではプラセボ投与開始例の集団と比較して死亡が多く認められたことから、本剤投与開始例の集団で死亡が多く認められた要因について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明している。

C208試験 Stage 2において、死亡が、本剤投与開始例の集団で12.7%(10/79例)、プラセボ投与開始例の集団で3.7%(3/81例)に認められており、各死亡例の患者背景及び死亡に至った事象の概略は、表43のとおりであった。本剤投与開始例の集団で認められた死亡は、治験薬投与期(24週間)に1例(アルコール中毒)、結核治療期(治験薬投与期を除く)に2例(いずれも結核)、結核無治療追跡調査期に3例[脳血管発作、腹膜炎、肺血性ショック、肝硬変及び肝炎各1例(重複含む)]及び生存確認追跡調査期に4例(結核関連疾患3例及び交通事故1例)であった。プラセボ投与開始例の集団で認められた死亡は、結核治療期(治験薬投与期を除く)に1例(喀血)及び生存確認追跡調査期に2例(いずれも結核関連疾患)であった。いずれの症例も、治験薬との関連は否定されており、また死亡に至った症例の患者背景又は併用薬等に一貫した傾向や関連は認められなかった。

なお、C209試験において認められた死亡は6.9%(16/233例)であり、その内訳は、治験薬投与期に3例(結核2例及び腎機能障害1例)、結核治療期(治験薬投与期を除く)に7例(結核、呼吸不全、うつ血性心不全、肺炎、高血圧、肺感染及び喀血各1例)、結核無治療追跡調査期に2例(結核2例)及び生存確認フォローアップ期間に4例(結核関連疾患4例)であった。いずれの症例も治験薬との関連は否定されており、また死亡に至った症例の患者背景又は併用薬等に一貫した傾向や関連は認められなかった。

WHOの報告では、2014年から2016年に南アフリカにおいて本剤が投与された1,556人を含む、25,095例の多剤耐性肺結核患者の比較可能なデータを用いた大規模コホート研究の結果、本剤群及び他剤群における死亡率はそれぞれ7.6%(119/1,556例)及び18.2%(4,288/23,539例)であり、本剤群で死亡率が低かったとの報告も得られている(Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report, Version 6, 2017)。

なお、最新の PBRER/PSUR（データカットオフ日：2017 年 3 月 5 日）では、海外において本剤の製造販売後で死亡に関する新たな安全性シグナルは検出されていない。

以上の結果を踏まえ、本剤と死亡に至った有害事象に一貫した傾向は認められず、本剤との関連は低いと判断した。

表 43 C208 試験 Stage 2 における死亡例一覧

被験者	死因	年齢	性別	HIV	BR 薬	結核菌耐性度	喀痰培養陰性化 ^{a)} (日)	再燃 ^{a)} (日)	死亡 ^{a)} (日)	期間
本剤投与開始例の集団										
1	アルコール中毒	54	男	陰性	KM、オフロキサシン、プロチオナミド、PZA、terizidone	多剤耐性	56	なし	111	治験薬投与期
2	結核	33	女	陰性	KM、EB、TH、オフロキサシン、PZA	多剤耐性	154	261	512	BR 薬単独投与期
3	結核	18	男	陰性	アミノグリコシド系抗生物質、CPFX、CS、EB、TH、オフロキサシン、PZA、terizidone	多剤耐性	196	252	444	BR 薬単独投与期
4	脳血管発作	53	男	陰性	KM、EB、TH、オフロキサシン、PZA、terizidone	多剤耐性	196	なし	724	結核無治療追跡調査期
5	腹膜炎及び敗血症ショック	43	男	陰性	オフロキサシン、PZA、AMK、CS、TH、PAS	pre 超多剤耐性 ^{b)}	98	なし	683	結核無治療追跡調査期
6	肝炎／肝硬変	63	男	陰性	PZA、KM、CS、TH、オフロキサシン	多剤耐性	42	なし	254	結核無治療追跡調査期
7	結核関連疾患	51	女	陰性	EB、PZA、TH、オフロキサシン、KM	多剤耐性	陰性化せず	—	816	生存確認追跡調査期
8	結核関連疾患	36	男	陰性	EB、PZA、TH、オフロキサシン、KM	多剤耐性	84	224	430	生存確認追跡調査期
9	交通事故	36	男	陰性	AMK、オフロキサシン、TH、EB、PZA、KM、terizidone	多剤耐性	54	98	1053	生存確認追跡調査期
10	結核関連疾患	30	男	陰性	KM、TH、PAS、PZA、EB、MFLX、AMK、CS、CPFX、AMPC/CVA	超多剤耐性	陰性化せず	—	404	生存確認追跡調査期
プラセボ投与開始例の集団										
11	喀血	24	女	陰性	EB、TH、KM、オフロキサシン、PZA、capreomycin、PAS、terizidone	pre 超多剤耐性 ^{b)}	陰性化せず	—	273	BR 薬単独投与期
12	結核関連疾患	36	女	陰性	EB、PZA、TH、オフロキサシン、KM	多剤耐性	陰性化せず	—	709	生存確認追跡調査期
13	結核関連疾患	35	男	陰性	KM、CPFX、EB、TH、PZA	多剤耐性	12 週目	なし	1048	生存確認追跡調査期

a) 治験薬投与を開始日からの日数、b) INH 及び RFP 耐性に加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤のいずれか 1 剤以上又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 剤以上に対して耐性を示す株

機構は、以下のように考える。

海外試験（C208 試験及び C209 試験）の本剤投与開始例の集団に認められた死亡について、患者背景や死因等の背景情報に一貫した傾向は認められず、また本剤投与開始からの死亡時期について一定の傾向は認められず、C208 試験 Stage 2 の試験期間中（治験薬投与終了後を含む）において、プラセボ投与開始例の集団と比較して本剤投与開始例の集団で死亡が多く認められた要因は不明であるとの申請者の説明は受入れ可能である。ただし、C208 試験 Stage 2 の試験期間中（治験薬投与終了後を含む）に本剤投与開始例の集団において死亡が多く認められた点は、添付文書において注意喚起し、製造販売後に死亡例の背景情報や死因等に関する新たな情報が得られた際に、医療現場に適切に情報提供する必要がある。

7.R.3.3 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。

本剤の QT/QTc 評価試験の結果は陰性であったものの（6.2.5 参照）、国内外試験（C208 試験、C209 試験及び 2001 試験）において QTcF の中等度の延長がプラセボ投与例と比較して本剤投与例でより高率に認められた（表 44）。ただし、有害事象と判断された QTc 延長は C208 試験及び C209 試験併合解析でも 9 例（2.7%）と少なく、治験薬との関連性があると判断された重篤な有害事象は C209 試験の 1 例（心電図 QT 延長、本剤投与中止）のみであり、トルサード ド ポアント、重篤な心室性不整脈及び原因不明の突然死はいずれの試験においても認められず、治験薬の投与期間に依存した発現割合の上昇又は重症度の悪化などは認められなかった（表 45）。国内試験（2001 試験）では、QTcF の異常値が認められた 4 例のうち、有害事象として 1 例に心電図 QT 延長が認められたが、Grade 1⁷²⁾ であり治験薬との関連性はなく、BR 薬と関連性がある事象と判断された。

以上より、本剤と関連性のある QT 間隔延長の多くは中等度であったものの、QT 間隔延長を重要な特定されたリスクとして取扱い、予防的措置として本剤を投与された多剤耐性肺結核患者では定期的に心電図モニタリングを実施するべきであると考える。

表 44 心電図異常値の概略（安全性解析対象集団）

事象名	C208 試験併合		C208 試験及び C209 試験併合	2001 試験
	本剤群（102 例）	プラセボ群（105 例）	本剤群（335 例）	本剤群（6 例）
QTcF				
450ms 超 480ms 以下	23 (22.5%)	7 (6.7%)	50 (15%) ^{a)}	2 (33.3%)
480ms 超 500ms 以下	3 (2.9%)	1 (1.0%)	6 (1.8%) ^{a)}	1 (16.7%)
500ms 超	1 (1.0%)	0	2 (0.6%) ^{a)}	1 (16.7%)
QTcF のベースラインからの変化量				
30ms 以上 60ms 以下	52 (52.5%) ^{b)}	33 (32.7%) ^{c)}	136 (41.5%) ^{d)}	4 (66.7%)
60ms 超	10 (10.1%) ^{b)}	4 (4.0%) ^{c)}	19 (5.8%) ^{d)}	0
有害事象				
心電図 QT 延長	3 (2.9%)	4 (3.8%)	9 (2.7%)	1 (16.7%)
失神	1 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0

例数 (%) a) 334 例、b) 99 例、c) 101 例、d) 328 例

表 45 発現時期別の QT 延長の発現状況（C208 試験、C209 試験併合解析）（安全性解析対象集団）

投与後の期間	～4 週	5～8 週	9～12 週	13～16 週	17～20 週	21～24 週
本剤投与例（例数）	(335 例)	(324 例)	(319 例)	(291 例)	(284 例)	(277 例)
QTcF						
450ms 超 480ms 以下	15 (4.5%)	11 (3.4%)	6 (1.9%)	14 (4.8%)	12 (4.2%)	13 (4.7%)
480ms 超 500ms 以下	0	2 (0.6%)	2 (0.6%)	0	1 (0.3%)	2 (0.7%)
500ms 超	0	0	0	1 (0.3%)	0	1 (0.4%)
QTcF のベースラインからの変化量						
30ms 以上 60ms 以下	58 (17.3%)	43 (13.3%)	30 (9.4%)	34 (11.7%)	21 (7.4%)	46 (16.6%)
60ms 超	1 (0.3%)	4 (1.2%)	4 (1.3%)	3 (1.0%)	3 (1.1%)	6 (2.2%)
プラセボ群（例数）	(105 例)	(100 例)	(98 例)	(74 例)	(71 例)	(66 例)
QTcF						
450ms 超 480ms 以下	2 (1.9%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	3 (4.1%)	2 (2.8%)	1 (1.5%)
480ms 超 500ms 以下	0	0	0	0	1 (1.4%)	0
500ms 超	0	0	0	0	0	0
QTcF のベースラインからの変化量						
30ms 以上 60ms 以下	13 (12.4%)	14 (14.0%)	8 (8.2%)	7 (9.5%)	7 (9.9%)	10 (15.2%)
60ms 超	1 (1.0%)	1 (1.0%)	1 (1.0%)	0	1 (1.4%)	0

例数 (%)

機構は、以下のように考える。

国内外試験（C208 試験、C209 試験及び 2001 試験）において本剤の曝露量又は投与期間と QTcF の延長に直接的な関連は認められなかったが、プラセボ投与例と比較し本剤投与例において QTcF の延長例が多く認められていることから、QT 延長は本剤の重要な安全性上の懸念点である。しかしながら、臨床試験では QT が延長した被験者において、トルサード ド ポアント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、定期的な心電図モニタリングを実施し、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患者に投与することは可能である。

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。

7.R.3.4 肝機能障害について

申請者は、本剤投与時の肝機能障害について、以下のように説明している。

C208 試験の併合解析（Stage 1 及び Stage 2）において、治験薬投与期に発現した肝障害関連事象の発現割合は、本剤投与例 8.8%（9/102 例）、プラセボ投与例 1.9%（2/105 例）であり、本剤投与例で発現割合が高かった。本剤投与例で認められた肝障害関連事象のうち、治験薬の投与中止に至った有害事象は 3 例〔トランスアミナーゼ上昇 3 例〕に認められ、いずれも治験薬と関連ありと判断され、転帰は 1 例（回復）を除き未回復であった。

C209 試験において、本剤投与例で治験薬投与期に発現した肝障害関連事象の発現割合は 12.0%（28/233 例）であったが、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。

C208 試験及び C209 試験の併合解析において、本剤投与例における発現時期別の治験薬投与期の肝機能障害関連事象の発現状況は表 46 のとおりであり、治験薬投与期のいずれの期間においても有害事象の発現が認められ、事象の発現時期について特定の傾向は認められなかった。Hy's Law の基準⁷³⁾に該当する被験者は 2 例（C208 試験及び C209 試験各 1 例）認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、BR 薬との関連ありと判断された。

2001 試験では、肝機能異常が 4 例に認められ、このうち重症度が Grade 2⁷²⁾ の 1 例で副作用と判断され、転帰はデータカットオフ時点で未回復であった。

表 46 発現時期別の肝障害関連事象の発現状況（C208 試験及び C209 試験併合解析）（安全性解析対象集団）

	本剤投与後週数					
	1-4 週 (335 例)	5-8 週 (324 例)	9-12 週 (319 例)	13-16 週 (291 例)	17-20 週 (284 例)	21-24 週 (277 例)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.4)	0
肝機能異常	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.4)	0
肝炎	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	0	0
肝毒性	0	0	1 (0.3)	0	0	0
肝損傷	0	0	0	0	0	0
ALT 増加	3 (0.9)	1 (0.3)	1 (0.3)	2 (0.7)	0	0
AST 増加	3 (0.9)	3 (0.9)	3 (0.9)	4 (1.4)	1 (0.4)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ異常	0	1 (0.3)	0	0	0	0
肝酵素上昇	2 (0.6)	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	3 (1.1)
プロトロンビン時間延長	2 (0.6)	0	0	0	0	0
トランスアミナーゼ上昇	0	1 (0.3)	2 (0.6)	2 (0.7)	0	3 (1.1)

例数 (%)

⁷³⁾ トランスアミナーゼが基準値上限の 3 倍超、総ビリルビンが基準値上限の 2 倍超及び ALP 上昇がなく、薬剤以外の原因による肝障害が否定されている被験者。

本剤の国際誕生日（2012年12月28日）から2017年3月5日までに、海外市販後に集積された肝機能障害関連事象は67例〔AST増加17例、ALT増加16例、肝炎13例、トランスアミナーゼ上昇10例、血中ビリルビン増加5例、肝酵素上昇4例、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、肝機能検査値上昇、肝細胞損傷及び肝毒性各3例、肝不全及び腹水各2例、肝機能異常、肝硬変、肝障害、肝胆道系疾患、高トランスアミナーゼ血症、高ビリルビン血症、胆汁うっ滞、中毒性肝炎及び薬物性肝障害各1例（重複含む）〕であった。死亡に至った症例は1例（肝毒性及び肝不全）に認められたが、C型肝炎患者であったことから、報告医により、本剤との関連性は低いと判断された。

本剤投与との間に時間的な関連性が認められた症例は30例であり、本剤中止後に肝機能障害の改善が報告された症例が28例、本剤継続投与で肝機能障害が未回復であった症例が2例であった。多くの症例では肝疾患の合併や併用被疑薬が存在し、本剤との関連性の評価は困難であったが、30例中3例では交絡因子の存在が確認されなかった。これらの3例は、いずれも非重篤で、肝検査値異常であるAST増加及びALT増加が報告された症例であり、本剤中止後にすみやかに回復に至ったことから、問題と考えられる症例ではなかった。

以上より、本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を行うよう注意喚起するとともに、医薬品リスク管理計画において重要な特定されたリスクにトランスアミナーゼ上昇を設定し、リスク最小化活動を実施する予定である。

機構は、以下のように考える。

C208試験の併合解析（Stage 1 及び Stage 2）における肝機能障害関連事象の発現割合がプラセボ群と比較して本剤群で高かったこと、本剤投与例において肝機能障害により中止に至った症例が認められたこと、並びに C208 試験及び C209 試験の併合解析により、本剤投与による肝機能障害の発現時期に特定の傾向が認められていないことを確認した。本剤は肝機能障害リスクを有すること、及び本剤の投与期間中は定期的に肝機能検査を実施する必要がある旨を添付文書において注意喚起する必要がある。また、製造販売後も肝機能障害の発現状況について引き続き情報収集する必要がある。

7.R.4 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本邦での結核診療ガイドライン（改訂第3版）では、多剤耐性肺結核に対する標準治療として PZA、EB、SM、LVFX 及び TH の5剤の使用が推奨されており、これらのうち薬剤耐性又は使用できない薬剤があれば PAS、CS の順に入替え、SM が使用不可の場合には KM、EVM の順の使用が推奨されている。さらに、使用可能な薬剤が4剤以下の場合には DLM の使用を検討することとされている。

WHO 多剤耐性結核診療ガイドライン⁵⁾では、本薬及び DLM は多剤耐性結核に対する治療レジメンの中心となる薬剤とは位置付けられていないものの、治療レジメンに追加する薬剤として、同様な位置付けとして使用を推奨している。

本薬は、*M. tuberculosis* の ATP 合成酵素を特異的に阻害する抗結核薬であり、抗酸菌に特異的なミコール酸の生合成を阻害することで抗結核作用を示すとされる DLM とは別の作用機序を有する。国内外試験（C208 試験、C209 試験及び 2001 試験）において、本剤は BR 薬に追加する薬剤として、多剤耐性結核に対する有効性及び安全性が示されており、DLM と類似した位置付けになると考える。

機構は、以下のように考える。

現在、国内における多剤耐性肺結核に対する治療薬として DLM が 2014 年に承認されているものの、現時点においても治療選択肢は限定的である。7.R.2 及び 7.R.3 における検討より、日本人に対する本剤の有効性及び安全性に関する情報は極めて限られているものの、本剤は多剤耐性結核の標準療法の薬剤と併用することにより有効性及び安全性が期待されることから、海外における本剤の臨床的位置付け同様に多剤耐性肺結核患者に対する新たな治療選択肢となりうる薬剤である。

以上の機構の判断は、専門協議で議論したい。

7.R.5 効能・効果について

本剤の申請効能・効果は、適応菌種は「多剤耐性結核菌」、適応症は「多剤耐性肺結核」である。

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討並びに、本剤は類薬のデラマニドと同様の臨床的位置づけの医薬品となることが想定されることを踏まえると、本剤の効能・効果は類薬と同様、適応菌種を「本剤に感性の結核菌」、本剤の適応症を「多剤耐性肺結核」と設定することが適切と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 用法・用量について

機構は、7.R.2 及び 7.R.3 における検討及び以下の検討を踏まえ、本剤の用法・用量は、他の抗結核薬との併用において、本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後に 2 週間経口投与し、その後は本剤 200 mg を週 3 回、48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与すると設定することは可能と判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

用法・用量及び投与期間について

申請者は、本剤の用法・用量及び投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

非臨床試験成績及び第 I 相試験（CDE-102 及び C104 試験）結果に基づいて構築された母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーション等に基づき、C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の用法・用量は、本剤 400 mg を食直後に QD 2 週間経口投与した後、本剤 200 mg を食直後に TIW で 48 時間以上の間隔をあけて、22 週間経口投与することと設定された（6.R.3 参照）。C208 試験の Stage 2 において、主要評価項目とされた MIGT 法による喀痰培養陰性化までの期間（中央値）は、本剤群 83 日、プラセボ群 125 日であり、プラセボ群に対する本剤群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比 [95%信頼区間] は、2.44 [1.57, 3.80] であり、統計学的に有意な差が認められた ($p < 0.0001$ 、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル)。また、投与 24 週時における喀痰培養陰性化率は、本剤群 78.8% (52/66 例)、プラセボ群 57.6% (38/66 例) であった。（7.1.1 参照）。また、C209 試験においても C208 試験 Stage 2 の結果と同様の有効性の結果が得られている（7.1.2 参照）。

以上の結果より、米国及び欧州を含む本剤の既承認国での用法・用量は、「最初に本剤 400 mg を食直後に QD で 2 週間投与し、その後 200 mg を TIW で 48 時間以上の間隔をあけ、22 週間投与すること」とされ、この用法・用量は WHO の多剤耐性肺結核治療での本剤の併用に関する暫定ガイダンス⁴⁾でも推奨されている。

一方、国内試験（2001 試験）における本剤の用法・用量は、原則として海外試験と同様の用法・用量と設定されたが、国内の日常診療においては、本剤の投与期間が 24 週間を超えることも想定されることから、2001 試験では、治験担当医師の判断に基づいて、本剤及び BR 薬の併用投与を延長することが可能（総投与期間は最長 48 週間）と設定された。有効性について、FAS の 4 例全例で喀痰培養陰性化が認

められ、海外試験と同様に有効性が期待でき、また安全性についても 24 週を超えて投与された患者において、安全性上の懸念は認められていない（7.2 参照）。以上を踏まえ、本邦における本剤の用法・用量は、海外試験（C208 試験及び C209 試験）の用法に基づき、原則として 24 週間の投与を推奨することとし、他の抗結核薬との併用下で、通常成人には、本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後に 2 週間経口投与した後、3～24 週間は、本剤 200 mg を週 3 回、48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与することが適切と考える。ただし、少数例の検討ではあるものの、2001 試験において日本人患者に 24 週を超えて本剤が投与された際の安全性が確認されていることを踏まえ、患者の治療の選択肢が限られている場合には、医師が個々の患者の状態に応じてリスク・ベネフィットを評価し、厳格な安全性監視のもとで投与を行うことを前提に、国内試験（2001 試験）と同様に 24 週を超えて投与を継続することは許容可能であると考ええる。

機構は、以下のように考える。

7.R.2 項及び 7.R.3 項の検討から、本邦における本剤の用法・用量を、海外における承認用法・用量と同様に設定することが適切とする申請者の説明は理解できる。一方、投与期間については、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 カ月間の治療期間が想定されており（結核診療ガイドライン 改訂第 3 版 南江堂 2015）、本剤においても 24 週を超えて投与が必要とされる可能性はあること、少数例の検討ではあるが、2001 試験において 24 週を超えて本剤が投与された患者で、安全性に特段の懸念は認められていないこと等を踏まえると、本剤の投与期間は、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで、患者の病態や重症度に応じて判断されることが重要と考える。ただし、現時点において国内外において 24 週を超える投与経験は限定的であることから、その旨を添付文書で注意喚起するとともに、本剤長期投与時の有効性及び安全性について、製造販売後に情報収集し、得られた情報は適切に医療現場に提供する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

7.R.7.1 製造販売後調査について

申請者は、本剤の製造販売後調査について、以下のように計画している。

< 特定使用成績調査 >

- 調査目的 : 使用実態下における本剤の安全性及び有効性の検討
- 調査予定例数 : 登録期間中に新たに本剤を投与開始した全ての症例
- 観察期間 : 本剤投与開始より 24 週間（なお、観察期間を終了した後も追跡調査を実施し、本剤投与開始後 120 週まで患者転帰の確認を行う。）。
- 実施期間 : 販売開始日から再審査満了日の 1 年前まで（登録期間は販売開始日から再審査満了日の 4 年前まで）。

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。

- 本剤投与後の耐性変異の発現と有効性との関連について
- 本剤長期投与時の安全性及び有効性について
- QT 間隔延長関連事象について
- 肝機能障害関連事象について

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.7.2 Responsible Access Program (RAP) について

申請者は、本剤の適正使用を図るために、結核専門医又はその指導の下での適切な患者への使用と耐性菌発現防止等を主要な目的として RAP を構築の上、適格性確認システムを導入予定であり、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本剤の納入適否の判断、②使用全例を対象とする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納入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。

- 書面による患者からの同意取得後、本剤投与の適格性を判断するために必要な情報(患者の症状、既往歴・併用薬、抗結核薬の感受性検査成績、心電図情報等)を医師が患者登録用サーバに入力する。
- 患者登録用サーバに登録された内容に基づき、本剤適格性確認委員会(仮称：一般社団法人日本結核病学会より類薬の適格性確認委員会に任命された委員が兼任する予定)は、本剤投与時の有効性及び安全性に対する懸念等を考慮し、適格性を判断するとともに、必要に応じて本剤投与に関する助言を行い、医師はこれを踏まえ処方決定する。
- 本剤の納入が「適」と判断され、当該医師による処方の意向を受けた場合には、管理薬剤師・流通管理担当に当該患者が本剤投与を受けるために必要な情報(患者番号・医療機関情報等)を共有し、本剤を納入する。
- 本剤を投与している患者が他の医療機関にて投与を継続する場合は、転院先の医療機関及び医師はサーバに事前登録を行い、本剤の処方を開始した医師の助言のもとで、引き続き、本剤の適正使用の推進及び全例調査を含む有効性・安全性の情報収集ができる体制とする。

機構は、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、不適切な使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である。また、本剤は長期間投与されることが想定されることから、患者の居住地近郊の医療機関と高度専門施設との連携が欠かせず、両施設間で患者の情報を適切に共有する必要がある。以上を踏まえ、申請者が計画中的 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が重要である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律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。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料(CTD 5.3.5.2.3)に対して GCP 実地調査を実施した。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。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の多剤耐性肺結核に対する有効性は期待され、確認さ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。本品目は、既存の抗結核薬と異なる作用機序を有しており、本邦において多剤耐性肺結核に対する新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

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、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 14 日

申請品目

[販 売 名] サチュロ錠 100 mg
[一 般 名] ベダキリンフマル酸塩
[申 請 者] ヤンセンファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 4 月 25 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の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 日付け 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) に記載した論点（「7.R.1 審査方針について」、「7.R.2 有効性について」、「7.R.4 臨床的な位置付けについて」、「7.R.5 効能・効果について」及び「7.R.6 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) 「7.R.3 安全性について」に関する機構の判断は、専門委員から支持されたが、本剤の QT 延長リスク及び肝機能障害リスクについて、以下のような意見が出された。

① QT 延長リスクについて

- 本剤投与により、QT 延長が認められたことから、本剤の QT 延長リスクについて十分な注意喚起を行うとともに、定期的な心電図検査の実施を徹底する必要がある。
- 多剤耐性肺結核に対する治療の選択肢は限られており、薬剤耐性、忍容性等の理由により使用可能な抗結核薬が限られている場合には、本剤及びデラマニドが併用される可能性は否定できない。本剤及びデラマニドはいずれも QT 延長リスクを有しており、両剤併用時の QT 延長リスクについては、特に注意を要する。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討の結果、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える。

- 海外臨床試験 (C208 試験 Stage 2) において、QTcF 間隔の延長が認められ、変化量の平均値は投与 1 週時に本剤群で 9.9 ms、プラセボ群で 3.5 ms であったこと。さらに、24 週の治験薬投与期におけ

る本剤群の QTcF 間隔の最大平均増加量は 15.7 ms (18 週目) であった一方、プラセボ群における QTcF 間隔の最大平均増加量は 6.2 ms (18 週目) であったこと。

- 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。

したがって、添付文書の警告等に、本剤投与中は定期的に心電図検査等を実施する旨を記載するとともに、慎重投与の項には QT 延長を起こすリスクの高い患者、重大な副作用の項に QT 延長を記載して注意喚起することが適切であると判断した。さらに、効能・効果に関連する使用上注意の項において、QT 延長を有する患者、あるいは QT 延長を引き起こしやすい患者等への本剤の投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適否を医師が慎重に判断する旨を注意喚起し、臨床成績の項において、海外臨床試験で認められた QT 延長に係る情報を提供するように申請者に指示し、申請者は了解した。

申請者は、本剤及びデラマニドの併用について、以下のように説明している。

現時点で、本剤及びデラマニドの併用に関して、臨床における使用経験は限られているものの、使用可能な抗結核薬が少ない患者や、それらの薬剤に対して忍容性の問題がある患者には、多剤耐性肺結核の治療成果を改善するためにも、異なる作用機序を有する両剤を併用する意義はあると考える。ただし、本剤及びデラマニド併用時の安全性に関する情報は限られていることから、本剤及びデラマニド併用時の QT 延長リスクについては、添付文書の相互作用の項において、注意喚起する。

なお、現在、海外において、多剤耐性肺結核患者を対象に、本剤及びデラマニド併用時の安全性、忍容性及び薬物動態等を検討することを目的とした臨床試験が申請者以外の複数の研究グループ (National Institute of Allergy and Infectious Disease 等) により実施中である。

機構は、本剤及びデラマニドとの併用時の有効性及び安全性の情報は極めて限られており、現時点では本剤及びデラマニドの併用の是非を判断することは困難であると考ええる。本剤及びデラマニド併用時の安全性に関する情報については、製造販売後において、現在実施中の臨床試験の結果等も含め、引き続き情報収集を行い、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に提供するように申請者に指示し、申請者は了解した。

② 肝機能障害リスクについて

- 日本人の本剤投与例において、肝機能異常の発現が一定数認められており、本剤による肝機能障害リスクは、日本人患者と外国人患者で異なる可能性がある。本剤による肝機能障害リスク及び本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施する旨を添付文書において、適切に注意喚起する必要がある。

機構は、専門協議での議論を踏まえ、以下のような検討の結果、海外臨床試験において、本剤投与による肝機能障害により治験薬の投与中止に至った症例が認められていること、また国内外の臨床試験において、本剤投与例において Grade 3/4 の臨床検査値異常 (ALT 増加及び AST 増加) が認められていること等から、本剤投与時の肝機能障害の発現について、重大な副作用の項において注意喚起するとともに、重要な基本的注意において、本剤投与中は、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合

には本剤の投与を中止するなど適切な処置を行う旨を注意喚起するよう、申請者に指示し、申請者は了解した。

- C208 試験の併合解析 (Stage 1 及び Stage 2) において、本剤群における治験薬投与期に発現した肝障害関連事象の発現割合は、プラセボ群と比較して高く、また本剤群で当該関連事象により治験薬の投与中止に至った 3 例 [トランスアミナーゼ上昇 3 例] は、いずれも治験薬と関連ありと判断されたこと (審査報告 (1) 7.R.3.4 参照)。
- C208 試験の併合解析 (Stage 1 及び Stage 2) において認められた治験薬投与期に発現した臨床検査値異常について、本剤群における ALT 増加及び AST 増加の発現割合 [それぞれ 19.8% (20/101 例) 及び 45.5% (46/101 例)] は、プラセボ群 [それぞれ 5.8% (6/104 例) 及び 33.7% (35/104 例)] と比較して高く、そのうち Grade 3/4 に該当する異常は、本剤群でそれぞれ 5.0% (5/101 例) 及び 6.9% (7/101 例)、プラセボ群で 1.0% (1/104 例) 及び 0%であったこと。
- 国内試験 (2001 試験) では、本剤を投与した患者 6 例において、治験薬投与期に発現した有害事象として肝機能異常が 4 例 (このうち重症度が Grade 2 の 1 例が治験薬と関連ありと判断された) に認められており、また臨床検査値異常として、Grade 3 の ALT 増加が 2 例、Grade 1 及び Grade 2 の AST 増加がそれぞれ 1 及び 2 例に認められたこと。

1.2 医薬品リスク管理計画 (案) について

機構は、審査報告 (1) の「7.R.7 製造販売後の検討事項について」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、製造販売後調査では、以下の点についても情報収集し、新たな知見が得られた場合には、適切に医療現場に情報提供すべきと考える。

- 本剤投与後の耐性変異の発現と有効性との関連について
- 本剤長期投与時の安全性及び有効性について
- QT 間隔延長関連事象の発現状況について
- 肝機能障害関連事象の発現状況について

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は了承した。

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 (案) について、表 47 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 48 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 49 に示す特定使用成績調査の骨子 (案) 及び表 50 に示す製造販売後臨床試験の計画について了承した。

表 47 医薬品リスク管理計画 (案) における安全性検討事項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
・心電図 QT 延長 ・肝機能障害	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性		

表 48 医薬品リスク管理計画（案）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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査（全例調査） ・製造販売後臨床試験^{a)}	・市販直後調査による情報提供 ・Responsible Access Program（RAP）における適格性確認システムによる薬剤納入適否の判断 ・「医療関係者向け資材」の作成と提供 ・「患者向け資材」の作成と提供

a) 実施中の国内試験（TMC207TBC2001 試験）を、サチュロ錠 100 mg の承認取得後も製造販売臨床試験として引き続き実施予定。

表 49 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	多剤耐性肺結核患者における本剤の使用実態下での安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	全例調査方式
対象患者	多剤耐性肺結核患者
調査期間（観察期間）	販売開始日から再審査満了日の1年前まで（本剤投与開始日より48週間） なお、観察期間を終了した後も追跡調査を実施し、本剤投与開始日より120週まで患者転帰の確認を行う。
予定症例数	登録期間中に新たに本剤を投与開始した全ての症例
主な調査項目	心電図QT延長、肝機能障害、本剤長期投与時の安全性及び有効性、本剤投与後の耐性変異の発現状況

表 50 製造販売後臨床試験（TMC207TBC2001 試験）の計画

目的	多剤耐性肺結核を有する日本人患者を対象に、多剤薬物療法の中の一剤として本剤を24週間投与したときの安全性及び有効性の検討、並びに本薬及びその主代謝物であるM2の薬物動態の検討
対象患者	多剤耐性肺結核患者
観察期間	承認日から約10カ月
目標例数	国内試験（TMC207TBC2001 試験）に参加し、承認までに本剤が投与された被験者について、最終評価完了まで観察を継続する。
主な調査項目	安全性、有効性及び薬物動態

2. 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、承認申請された効能・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。本品目は希少疾病用医薬品であることから、再審査期間は10年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤はいずれも劇薬と判断する。

〔効能・効果〕（申請時より下線部追記、取消線部削除）

＜適応菌種＞

多剤耐性本剤に感性の結核菌

＜適応症＞

多剤耐性肺結核

〔用法・用量〕（申請時より下線部追記、取消線部削除）

通常、成人には、投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400 mgを1日1回食直後に経口投与する。その後、3～24週間3週以降は、ベダキリンとして1回200 mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

以上

別 記

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALP	Alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AMK	Amikacin	アミカシン
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration-time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
AUC _{last}	Area under the concentration-time curve from 0 to the last quantifiable time	投与後 0 時間から最終定量可能時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from 0 to t hours	投与後 0 時間から t 時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積
ATP	Adenosine 5'-triphosphate	アデノシン 5'-三リン酸
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳がん耐性タンパク質
BDQ	Bedaquiline	ベダキリン
BID	bis in die	1 日 2 回 (投与)
BIW		1 週間に 2 回 (投与)
BR	Background Regimen	標準療法
C ₀	Predose concentration	投与前血漿中濃度
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
C _{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
C _{min}	Minimum concentration	最低濃度
C _{ss,avr}	Average steady-state concentration	定常状態における平均濃度
C _t	Plasma concentration at t hours postdose	投与 t 時間後の血漿中濃度
CFZ	Clofazimine	クロファジミン
CL	Clearance	クリアランス
CLSI	Clinical and laboratory standards institute	米国臨床検査標準協会
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CS	Cycloserine	サイクロセリン
DLM	Delamanid	デラマニド
EB	Ethambutol	エタンブトール
efflux 比	Basal-to-apical versus apical-to-basal ratio	頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の透過係数の比
EVM	Enviomycin	エンビオマイシン
HP-β-CD	Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
INH	Isoniazid	イソニアジド
ITT	Intention to treat	
KM	Kanamycin	カナマイシン
LVFX	Levofloxacin	レボフロキサシン
MATE	Multidrug and toxin extrusion protein	
MCV	Mean corpuscular volume	平均赤血球容積
MXF	Moxifloxacin	モキシフロキサシン
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度

略語	英語	日本語
MIC ₉₀	Minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates	90%の株の発育が阻止される濃度
MPS	Monocytic Phagocytic system	単核性食細胞系
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
<i>M. smegmatis</i>	<i>Mycobacterium smegmatis</i>	
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	結核菌
OAT	Organic anion transporter	有機アニオントランスポーター
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PAS	<i>Para</i> -aminosalicylic acid	パラアミノサリチル酸
P-gp	P-glycoprotein	P 糖タンパク
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PZA	Pyrazinamide	ピラジナミド
QD	quaque die	1 日 1 回（投与）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia's formula	Fridericia 法により心拍数で補正した QT 間隔
RAP	Responsible Access Program	
RES	Reserpine	レセルピン
RFP	Rifampicin	リファンピシン
SM	Streptomycin	ストレプトマイシン
t _{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
t _{1/2}	Estimate of the terminal elimination half-life	最終相の消失半減期
TH	Ethionamide	エチオナミド
TIW	Three times per week	1 週間に 3 回（投与）
UGT	Uridine diphosphate glucuronosyltransferase	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素
V _d	Volume of distribution	分布容積
VER	Verapamil Hydrochloride	ベラパミル塩酸塩
WHO	World Health Organization	世界保健機関
C208 試験		TMC207-TiDP13-C208 試験
C209 試験		TMC207-TiDP13-C209 試験
2001 試験		TMC207TBC2001 試験
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
効能・効果		効能又は効果
多剤耐性結核（菌）		少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す結核（菌）
超多剤耐性結核（菌）		リファンピシン及びイソニアジドに加え、アミノ配糖体系抗菌薬の注射剤のいずれか 1 剤以上及びフルオロキノロン系抗結核薬の 1 剤以上の両方に耐性を示す結核（菌）
本剤		サチュロ錠 100 mg
本薬		ベダキリンフマル酸塩
用法・用量		用法及び用量