

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] ミコブティンカプセル 150mg
[一 般 名] リファブチン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申請年月日] 平成 19 年 6 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 20 年 5 月 23 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は、結核症及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症については 8 年、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制については 10 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

本剤については、下記の 3 点を承認条件とした。

- 1 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること
- 2 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること
- 3 製造販売後、それぞれの効能ごとに、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間（再審査期間中に限る）は、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

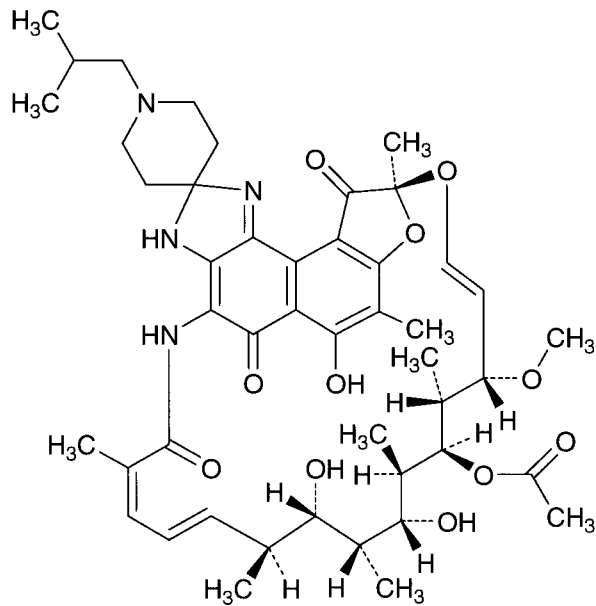
審査報告書

平成 20 年 5 月 15 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] ミコブティンカプセル 150mg
- [一 般 名] リファブチン
- [申 請 者] ファイザー株式会社
- [申 請 年 月 日] 平成 19 年 6 月 27 日
- [剤 型 ・ 含 量] 1 カプセル中にリファブチンを 150mg 含有するカプセル剤
- [申 請 区 分] 1- (1) 新有効成分含有医薬品
- [化 学 構 造]



分子量：847.004

分子式：C₄₆H₆₂N₄O₁₁

化学名：

(日本名) 酢酸 (9*S*,12*E*,14*S*,15*R*,16*S*,17*R*,18*R*,19*R*,20*S*,21*S*,22*E*,24*Z*)-6,18,20-トリヒドロキシ-14-メトキシ-7,9,15,17,19,21,25-ヘプタメチル-1'--(2-メチルプロピル)-5,10,26-トリオキソ-3,5,9,10-テトラヒドロスピロ [9,4-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエンイミノ)-2*H*-フロ[2',3':7,8]ナフト[1,2-*d*]イミダゾール-2,4'-ピペリジン]-16-イルエステル

(英名) (9*S*,12*E*,14*S*,15*R*,16*S*,17*R*,18*R*,19*R*,20*S*,21*S*,22*E*,24*Z*)-6,18,20-Trihydroxy-14-methoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptamethyl-1'-(2-methylpropyl)-5,10,26-trioxo-3,5,9,10-tetrahydrospiro[9,4-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-2*H*-furo[2',3':7,8]naphtho[1,2-*d*]imidazole-2,4'-piperidine]-16-yl acetate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 5 月 15 日作成

[販 売 名]	ミコブティンカプセル 150mg
[一 般 名]	リファブチン
[申 請 者]	ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 19 年 6 月 27 日
[剤 型 ・ 含 量]	1 カプセル中にリファブチンを 150mg 含有するカプセル剤
[審 査 結 果]	<ul style="list-style-type: none">・ 提出された資料より、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。・ 本剤の安全性については、国内外で副作用のプロファイルに特段の差はなく、日本人においても忍容可能と判断するものの、日本人における安全性情報等は限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集し、臨床現場に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、効能・効果、用法・用量を下記の通りとし、また、下記の承認条件を付帯した上で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制

[用法・用量]

・結核症

通常、成人にはリファブチンとして 150mg～300mg を 1 日 1 回経口投与する。多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300mg～450mg を 1 日 1 回経口投与する。

・マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症の治療

通常、成人にはリファブチンとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

・HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制

通常、成人にはリファブチンとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること
3. 製造販売後、それぞれの効能ごとに、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間（再審査期間中に限る）は、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む。）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること

審査報告 (1)

平成 20 年 4 月 16 日

I. 申請品目

- [販 売 名] ミコブティンカプセル 150mg
[一 般 名] リファブチン
[申 請 者] ファイザー株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 19 年 6 月 27 日
[剤 型 ・ 含 量] 1 カプセル中にリファブチンを 150mg 含有するカプセル剤
[申請時効能・効果] 〈適応菌種〉
本剤に感性の抗酸菌
〈適応症〉
HIV 陽性患者における播種性マイコバクテリウム・アビウム
コンプレックス (MAC) 症の発症抑制、MAC 症等を含む非
結核性抗酸菌症、結核症
[申請時用法・用量] ・ HIV 陽性患者における播種性マイコバクテリウム・アビウム
コンプレックス (MAC) 症の発症抑制
通常、成人にはリファブチンとして 300mg を 1 日 1 回経口投
与する。
・ MAC 症等を含む非結核性抗酸菌症の治療
通常、成人にはリファブチンとして 450~600mg を 1 日 1 回
経口投与する。
・ 結核症
通常、成人にはリファブチンとして 150mg を 1 日 1 回経口投
与する。なお、多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300
~450mg を 1 日 1 回経口投与する。

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構 (以下、機構) における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

リファブチン (以下、本薬) は、旧ファルミタリア・カルロ・エルバ (Farmitalia Carlo Erba : FICE、ミラノ) 社 (現ファイザー社) において、リファンピシン (以下、RFP) の抗菌活性、薬物動態及び組織分布を改良することを目的として開発された。

本邦では、本薬は未承認薬であるが、厚生労働省エイズ治療薬研究班において、エイズ治療研究を目的に個人輸入され、エイズ治療を専門とする様々な国内医療機関に提供されている。

第 6 回未承認薬使用問題検討委員会 (平成 17 年 10 月 31 日) において、「HIV 感染患

者における MAC 症の治療」及び「結核（初回治療例、多剤耐性例）治療」を目的とする本薬の製造販売承認申請（以下、申請）が求められた。

上記検討会の意見を踏まえ、本剤開発に向けての申請者との議論の中で、厚生労働省医薬食品局審査管理課及び機構は、「HIV 感染患者における MAC 症の治療」、及び「結核治療」のみならず、他国にて承認を取得している「HIV 感染患者における MAC 症発症抑制」及び「HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症（NTM 症）」についても申請を検討するよう申請者に求めた。

申請者は、これらを踏まえ、本剤の申請の可能性について検討した結果、①本邦における結核を含む抗酸菌症治療の現状には、多くの解決すべき問題点があり、本剤はこれらの問題点を解決できる一助になると考えられること、②本剤は、本邦では未承認薬であるが、エイズ合併結核やエイズ合併 MAC 症における標準治療薬として使用されており、本剤の安全性や薬物相互作用に関する情報は、CYP3A4 で代謝される各種薬剤の国内添付文書に記載されていることなどから、本剤は「適応外使用にかかる医療用医薬品の取り扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日、研第 4 号、医薬審第 104 号）」に該当するものと判断したとされている。

本剤は、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制の効能・効果において、平成 4 年 10 月にイタリア、同年 12 月に米国で承認されて以降、平成 20 年 3 月現在、世界 35 カ国・地域において承認されている。主な国における効能・効果は下記の通りである。

主要国における効能・効果

米国	HIV 感染患者における MAC 症予防
イギリス	CD4 陽性 T リンパ球が 75 個/μL 未満の HIV 感染患者の MAC 症予防 HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症（MAC 及び <i>M. xenopi</i> に起因する）の治療 肺結核症
ドイツ	CD4 陽性 T リンパ球が 200 個/μL 未満の AIDS 患者における MAC 症予防 AIDS 患者の MAC 症の治療 結核症

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

一般特性

本薬の一般特性として、性状、溶解性、融点、解離定数、結晶多形について検討されている。

本薬は赤紫色の粉末で、メタノール又は [] にやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。融点は [] ~ [] °C ([]) で、解離定数 (pKa) は [] [[] 混液 [] : []] であり、本薬は非晶質である。本薬は 9 個の不斉炭素と 3 個のオレフィン二重結合を有するが、微生物の生産する [] の異性体が 1 種類であること及び合成工程において不斉中心への影響がないことか

ら、得られる異性体は1種類のみである。

構造決定

本薬の化学構造は、元素分析、紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル ($^1\text{H-NMR}$ 、 $^{13}\text{C-NMR}$) 及び質量スペクトルにより支持されている。

2) 製造方法

原薬である本薬は、XXXXXXXXXXを出発原料として、全3工程により製造される。なお、XXXXXXXXXXは微生物の培養により生産されたXXXXXXXXXXからXXXXXXXXXXを経て得られる。

工程1：中間体1 (XXXXXXXXXX) の製造

工程2：中間体2 (XXXXXXXXXX) の製造

工程3：リファブチンの製造

3) 原薬の管理

本薬の規格及び試験方法として、含量、性状（外観、溶解性）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（重金属、不純物G*、類縁物質、残留溶媒）、水分、強熱残分及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

4) 原薬の安定性

本薬の安定性は、実生産合成法により実生産スケールで製造された3ロットを用いて評価された。安定性試験における試験条件は以下の通りである。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	ポリエチレン袋 (二重) + ファイバードラム	36 カ月
苛酷試験	温度	60℃	—	15 日
	温湿度	40℃	75%RH	開栓 30 日
	光	—	—	500 フットカンデラで 30 日間 (総照度：約 390 万 lx·hr)、250 フットカンデラで 90 日間 (総照度：約 580 万 lx·hr)

長期保存試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）の結果、類縁物質総量が試験開始時に比べXXXX%増加し、含量がXXXX%低下した。苛酷試験（温湿度）の結果、類縁物質総量が試験開始時に比べXXXX%増加し、乾燥減量がXXXX%増加し、含量がXXXX%増加した。苛酷試験（光）の結果、500 フットカンデラで 30 日間保存した時、試験開始時に比べ類縁物質がXXXX%増加し、含

量が■%低下した。250 フットカンデラで 90 日間保存した時、試験開始時に比べ類縁物質が■%増加し、含量が■%低下した。

以上の結果から、本薬をポリエチレン袋（二重）で室温保存した場合、リテスト期間は 3 年と設定された。

(2) 標準品

■ リファブチン標準品を用いる。

(3) 製剤

1) 製造及び処方

ミコブティンカプセル 150mg（以下、本剤）は 1 カプセル中、本薬 150mg 含有する硬カプセル剤である。処方は以下の通りである。

配合目的	規格	成分名	配合量 (mg)
有効成分	別紙規格	リファブチン	150
■	別紙規格	結晶セルロース	■
■	別紙規格	ラウリル硫酸ナトリウム	■
■	別紙規格	ステアリン酸マグネシウム	■
■	別紙規格	含水二酸化ケイ素	■

2) 製剤開発の経緯

本薬は■にやや溶けやすいが、■が高く、■が悪いことから、■の吸収過程における影響を小さくするために、カプセル剤に■を配合して■を改善した即放性製剤が開発された。開発当初は■を処方していなかったが、製造のスケールアップの為には■の■をさらに改良する必要性が生じた為、■である■を追加して配合することとされた。その後、カプセルの内容物の色（原薬は赤紫色）が目立たないようにするため、カプセルの色を白色から濃赤褐色に変更され、現行の市販用製剤に至っている。なお、■の有無、及びカプセルの色の違いによっても溶出プロファイルに差がないことが確認されている。

3) 製造方法

本剤は、以下の 3 工程により製造される。

第 1 工程： リファブチン、含水二酸化ケイ素、ラウリル硫酸ナトリウム及び結晶セルロースを■混合機で混合後、混合末を篩過する。篩過品にステアリン酸マグネシウムを加え混合し、充填用混合末を得る。

第 2 工程： 第 1 工程で製造した充填用混合末をカプセル充填機でカプセルに充填する。

第 3 工程： 第 2 工程で製造したカプセルを■ポリエチレン瓶に充填し、■キャップでふたし、表示包装する。

4) 製剤の管理

本剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定）、純度試験（類縁物質）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性、及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

5) ヒト又は動物由来原材料について

カプセルの原料であるゼラチンは、ウシの骨（使用禁止部位を除く）に由来し、BSE に感染している動物由来の原料及び生物由来原料基準反芻動物由来原料基準に定める使用してはならない部位が、製造工程中で混入しないよう採取した骨（使用禁止部位を除く）を原料として製されている。また、ステアリン酸マグネシウムは動物由来のものを用いているが、欧州医薬品庁（EMA）の基準に適合するステアリン酸を使用している。

6) 安定性

本剤の外国における市販用包装形態には褐色ガラス瓶、■■■■ポリエチレン瓶及び PTP 包装（ポリ塩化ビニル/アルミ箔）があるが、本邦においては、■■■■ポリエチレン瓶の包装形態（100 カプセル/瓶）での販売が予定されている。

試験	温度	湿度	保存形態	保存期間	
長期保存試験	25℃	60%RH	■■■■ ポリエチレン瓶	60 カ月	
加速試験	40℃	75%RH	PTP 包装	3 カ月	
中間的試験	30℃	60%RH	PTP 包装	12 カ月	
苛酷試験	温度	45℃	—	褐色ガラス瓶、PTP 包装	6 カ月
	温湿度	35℃	75%RH	褐色ガラス瓶、PTP 包装	3 カ月
	光	28±2℃	—	褐色ガラス瓶、PTP 包装	総照度：約 590 万 lx・hr、

長期保存試験の結果、一部のロットで類縁物質総量の増加（試験開始時 ■■■■%→48 カ月保存時 ■■■■%→60 カ月保存時 ■■■■%、試験開始時 ■■■■%→48 カ月保存時 ■■■■%→60 カ月保存時 ■■■■%) が認められた。

加速試験の結果、3 カ月保存時点で明確な品質の変化（性状、溶出性）が認められた。

中間的試験の結果、経時的な変化は認められなかった。

苛酷試験（温度）の結果、カプセル外皮がわずかに割れやすくなり、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■■%) が認められた。

苛酷試験（温湿度）の結果、類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■■%) が認められた。

苛酷試験（光）の結果、褐色ガラス瓶及び PTP 包装ともに、カプセル外皮がわずかに割れやすくなり、一部のロットで類縁物質総量の増加（試験開始時に比べ最大 ■■■■%) が認められた。

以上の結果から、本剤を ■■■■ポリエチレン瓶包装品で室温保存した時、有効期間は 4 年と設定された。

<機構における審査の概略>

機構は、製造の一貫性を確認するため、これまでの製造実績の中で、原薬及び製剤が規格を逸脱したケースの有無について申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

原薬については、200█年から200█年までの█年間で█ロット生産されたが、そのうち█ロット（類縁物質で█ロット、水分で█ロット、含量で█ロット）が規格を逸脱している。200█年製造の規格逸脱█ロット（純度試験で不適合）及び200█年製造の規格逸脱█ロット（水分で不適合）については、精製工程を繰り返すことで得られた精製リファブチンの品質が規格に適合していることを確認した上で出荷している。200█年の製造ロットのうち、類縁物質又は含量規格を逸脱したロットが合計█ロット発生しており、そのうち200█年█月及び█月に製造された一連の█ロットについては、最初のロットが類縁物質で不適合となったが、回収工程の規定に従い次の製造ロットにこの類縁物質で不適合となったロットの母液を利用していたことが影響し、連続的に不合格処分となっている。なお、これらの結果を踏まえ、再精製法の検討を行っている。また、製剤については200█年から200█年までの8年間に合計█ロット生産されているが、規格を逸脱したロットはない。

機構は、原薬については再精製法の検討が現在も引き続きなされてはいるものの、製剤についてはこれまでの製造実績から、一貫した品質のものが製造されていることを確認した。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概要>

効力を裏付ける試験及び安全性薬理試験について、各々21報及び6報の報告書が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) 作用機序【Drugs Exp.Clin.Res.10 (10) :681-689,1984】

In vitro 試験において、本薬及びRFP（共に10μg/mL）は①*Escherichia coli* のウリジン取込みを抑制したこと、及び②*Escherichia coli* 及び*Bacillus subtilis* から抽出したDNA依存性RNAポリメラーゼを濃度依存的に阻害したことから、ともにRNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することにより抗菌活性を示すとされている。

また、マウスに*M. tuberculosis* を接種後、RFPを14週間投与し、得られたRFP耐性株（RFPのMIC：80μg/mL、本薬のMIC：2.5μg/mL）を用いて、本薬によるRFP耐性株のDNAへのチミジンの取込み阻害作用について検討が行われた。培養液に本薬（最終濃度として5μg/mL）を添加したところ、非添加時に比較してチミジンの取り込み量が減少したことから、細胞内移行性（CTD 2.4.2.1.2.4 参照）及びC_{max}（CTD 2.5.3.1.1 参照）を考慮すると、本薬は標準的な臨床用量において、RFP耐性株にお

ける DNA 合成を阻害する可能性が示唆された。

2) *in vitro* 抗菌活性

①標準株

寒天平板希釈法又は液体希釈法により、グラム陽性及び陰性菌株（12 株）に対する本薬及び RFP の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌株	MIC (µg/mL)	
	本薬	RFP
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	0.005	0.0025
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith	0.03	0.015
<i>Staphylococcus aureus</i> PV1	0.06	0.03
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043	0.5	0.25
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i> B	2.5	2.5
<i>Escherichia coli</i> Ginetta	5	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2598	>20	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RHO9	5	5
<i>Proteus mirabilis</i> 525	5	1.25
<i>Proteus vulgaris</i>	1.25	1.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031	2.5	2.5
<i>Salmonella typhimurium</i> F7	2.5	2.5

② *Mycobacterium* 属【Tubercle 69 (3) :187-192,1988】

寒天平板希釈法により、*Mycobacterium* 属 182 株に対する本薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

菌種 (株数)	薬物	MIC (µg/mL)		
		range	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i> (22) RFP 感受性 (16)	本薬	0.025 ~ 0.05	0.025	0.05
	RFP	0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
RFP 耐性 (6)	本薬	6.25 ~ 12.5	-	-
	RFP	50 ~ 100	-	-
<i>M. kansasii</i> (19)	本薬	≤0.0125 ~ 0.2	0.025	0.1
	RFP	0.025 ~ 3.13	0.2	3.13
<i>M. marinum</i> (10)	本薬	0.025 ~ 0.2	0.1	0.1
	RFP	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>M. scrofulaceum</i> (19)	本薬	0.025 ~ 1.56	0.2	1.56
	RFP	0.1 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>M. avium complex</i> (52)	本薬	0.025 ~ 100	0.39	1.56
	RFP	0.78 ~ >100	6.25	50
<i>M. fortuitum</i> (20)	本薬	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	RFP	12.5 ~ 100	50	100
<i>M. abscessus</i> (20)	本薬	3.13 ~ 25	12.5	25
	RFP	50 ~ >100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (20)	本薬	3.13 ~ 50	12.5	50
	RFP	25 ~ >100	>100	>100

- : 10 株未満のため算出せず。

③ *M. tuberculosis* に対する MIC、MBC 及び MIC/MBC【Am.Rev Respir Dis 137 (3) :719-721,1988】

液体希釈法により、*M. tuberculosis* に対する MIC、MBC [最小 (99%) 殺菌濃度]

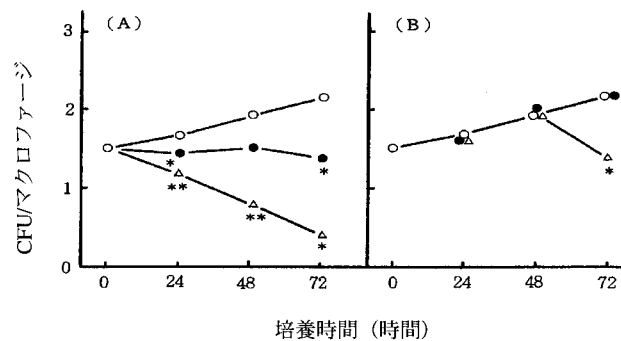
及び MIC/MBC が検討された。結果は以下の通りであり、510-3 株以外の菌株に対して MIC の 4 倍の濃度で殺菌作用が示された。

菌株	MIC (μg/mL)	MBC (μg/mL)	MIC/MBC
3181-5	0.03	0.125	1 : 4
1620-6	0.03	0.125	1 : 4
H37Rv	0.06	0.25	1 : 4
2356-5	1	4	1 : 4
510-3	2	32	1 : 16

④細胞内増殖菌に対する抗菌活性と細胞内移行性【Kekkaku (結核) 63 (3) :

173-179, 1988, 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto, 1985 University of Tokyo press, Tokyo 1919-1920, J Antimicrob Chemother 22:185-192,1988】

マウスからマクロファージを調製し、その培養液に *M. avium* complex (MAC) を混合し、37°Cで1時間培養し、マクロファージに菌を貪食させた。その後、本薬又は RFP (各々1μg/mL 又は 10μg/mL) を培地に添加後、37°Cで3日間培養し、本薬の細胞内増殖菌に対する抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。



マウスマクロファージ内 MAC に対する本薬 (A) 及び RFP (B) の抗菌作用
○: 対照, ●: 1 μg/mL, △: 10 μg/mL

また、マウスのマクロファージ、ヒト単球及びヒト好中球に本薬又は RFP を 10μg/mL 作用させた際の、細胞内移行性 (細胞内薬物濃度/細胞外薬物濃度) が検討された。結果は以下の通りである。

薬物	細胞内移行性 (細胞内薬物濃度/細胞外薬物濃度)		
	マウスマクロファージ	ヒト単球	ヒト好中球
本薬	11	14.6	9.4
RFP	3.75	5	4.5

3) *in vivo* 抗菌活性

①MAC 感染モデルに対する治療効果【Tubercle 69 (3) :187-192,1988】

マウスに MAC N-260 株 (1.6×10^7 CFU/マウス) 又は N-276 株 (7.8×10^6 CFU/マウス) を静脈内接種させ、本薬、RFP 及び対照 (滅菌水) を接種 24 時間後から 4 週間 (1 日 1 回週 6 回) 投与した際の肺及び脾臓内生菌数が測定された。結果は以下

の通りである。

感染菌株	感染後 期間 (週)	薬物	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	用量 (mg/kg)	組織内生菌数 (Log CFU/臓器)	
					肺	脾臓
<i>M. avium</i> N-260	4	対照		0	4.53	5.58
		本薬	0.2	80	2.54**	4.93*
		RFP	3.13	80	2.83**	5.38
	8	対照		0	5.81	5.70
		本薬	0.2	80	4.43**	5.37
		RFP	3.13	80	4.30**	5.36
<i>M. avium</i> N-276	4	対照		0	3.82	4.43
		本薬	0.05	20	3.12*	4.00
		RFP	1.56	20	3.23	4.33
	8	対照		0	4.51	3.81
		本薬	0.05	20	3.57*	3.58
		RFP	1.56	20	4.10	3.80

* : $p < 0.05$, ** : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

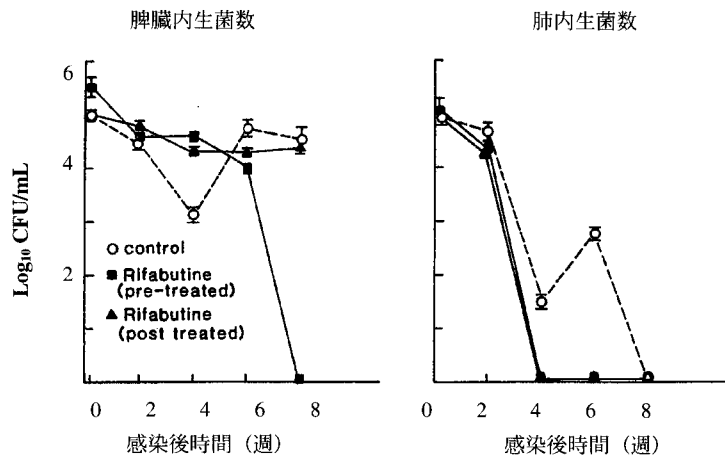
② *M. tuberculosis* 感染モデルに対する治療効果

マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 3LD_{50} (50%致死量) を静脈内接種させ、本薬及び RFP を 3 日 (1 日 1 回、週 2 回) 又は 10 日 (1 日 1 回、週 5 回) 後から 5 週間投与した際の感染動物の生存数に基づく ED_{50} (50%有効用量) が算出された。結果は以下の通りである。

薬物投与開始時期	薬物	ED_{50} (mg/kg)
感染 3 日後	本薬	0.94
	RFP	3.57
感染 10 日後	本薬	0.76
	RFP	5.35

③ *M. intracellulare* 感染モデルに対する予防効果【Am Rev Respir Dis.136 (2) :329-333,1987】

マウスに *M. intracellulare* 571-8 株 ($10^6 \sim 10^7$ CFU) を静脈内接種し、本薬 $10\text{mg}/\text{kg}$ を接種直後から 3 週間 (治療投与) 又は接種 3 週間前から 3 週間 (予防投与) 経口投与した際の肺及び脾臓内生菌数が測定された。結果は以下の通りである。



マウス *M. intracellulare* 全身感染モデルに対する本薬の治療及び予防効果

Pre-treated : 予防投与 (菌株接種前に本薬投与)、post-treated : 治療投与 (菌株接種後に本薬投与)

④代謝物の抗菌活性

液体希釈法を用いて、*M. tuberculosis* H37Rv に対する本薬の主要代謝物である 25-脱アセチル体及び 31-水酸化体の抗菌活性が測定された。その結果、本薬、25 脱アセチル体及び 31 水酸化体の MIC は、各々 0.01 (µg/mL)、0.01 (µg/mL) 及び 0.16 (µg/mL) であった。

(2) 安全性薬理試験

本薬の中樞神経系、呼吸器系、心血管系、消化器系並びに水及び電解質代謝に及ぼす影響が検討された。結果は以下の通りである。

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg)	性別/例数	試験成績
①中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状・行動 (Irwin 法の変法)	マウス	経口	25	雄性/n=3	作用なし
			≥50		皮膚温上昇
			≥200		自発運動及び筋緊張の低下, 縮瞳, 緩徐呼吸, 皮膚紅潮, 驚愕反応の鈍化
			≥400		振戦, 警戒行動及び屈筋反射の低下, 痛覚鈍麻
			800		正向反射の低下, 運動失調
	ラット	経口	25	雄性/n=3	作用なし
			≥50		散瞳
			≥100		自発運動, 警戒行動及び常同運動の増加
			≥400		緊張, 立毛, 驚愕反応の増加
体温 (直腸温)	マウス	経口	25, 100	雄性/n=5	作用なし
	ラット	経口	25, 100	雄性/n=5	作用なし
	イヌ	経口	100	雄性/n=2	作用なし
協調運動(ロータロッド法)	ラット	経口	50	雄性/n=10	作用なし

②呼吸・心血管系に及ぼす影響					
血圧、心拍数、自律神経作用薬（ノルエピネフリン、アセチルコリン、ヒスタミン、イソプレナリン、アンギオテンシンⅡ）による血圧変化*	ラット	経口	4, 36	雄性/n=6	作用なし
			40, 200 (4日間反復)	雄性/n=5	作用なし
平均、拡張期及び収縮期血圧、最大左心室圧、dP/dt、心拍数、PQ間隔、QRS間隔、呼吸数、呼吸流量、1回換気量、肺内外圧差、呼吸抵抗、肺コンプライアンス	麻酔イヌ	十二指腸内	50	雄性/n=4	心血管系に対して作用なし 呼吸数の増加（45%）
③消化器系に及ぼす影響					
胃排出(フェノールレッド法)	ラット	経口	0.8, 4, 20	雄性/n=6	作用なし
④水及び電解質代謝に及ぼす影響					
尿量、尿 pH、電解質排泄	ラット	経口	4	雌性/n=8	作用なし
			20	雌性/n=8	Na ⁺ 排出量増加（15%）
			100	雌性/n=8	K ⁺ 排出量増加（50%）

*：自律神経作用薬による血圧変化に対する検討は、4及び36 mg/kgの単回投与でのみ実施した。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験【Am Rev Respir Dis.136 (2) :329-333,1987, Am Rev Respir Dis.137 (3) :711-715,1988】

本薬とイソニアジド（INH）又はエタンブトール（EB）の併用による薬物相互作用が検討された。いずれの併用試験においても拮抗作用は確認されなかった。結果は以下の通りである。

実験系	菌種（株番号又は株数）	併用薬	結果 a)
In vitro	<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	INH	不関、又は相加作用
		EB	不関、又は相加作用
	<i>M. avium</i> (16株)	EB	不関、又は相加作用：13株 相乗作用：3株
In vivo (マウス全身感染)	<i>M. tuberculosis</i> (H37Rv)	INH	不関、又は相加作用又は相乗作用

a) FIC index = (併用時薬物 A の MIC 又は ED₇₀/単独時薬物 A の MIC 又は ED₇₀) + (併用時薬物 B の MIC 又は ED₇₀/単独時薬物 B の MIC 又は ED₇₀) とし、FIC index ≤ 0.5 を相乗作用、0.5 < FIC index < 4 を不関/相加作用、FIC index ≥ 4 を拮抗作用と定義した。

<機構における審査の概要>

本薬と RFP の細胞内に存在する MAC に対する抗菌活性の違いは、両薬剤間の細胞内移行性の相違によるものと申請者により考察されているが、両薬剤の *Mycobacterium* 属（臨床分離株）に対する抗菌活性（MIC）の違いも含めて考察するように、機構は申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

Mycobacterium 属に対する本薬と RFP の抗菌活性を比較したところ、本薬の抗菌活性は RFP と比較して強く、特に、MAC に対する抗菌活性は MIC₉₀ を基準とした場合、本薬が RFP に比較して約 32 倍強いとの結果が得られている。したがって、細胞内に存在する MAC に対する抗菌活性の違いは、本薬が RFP に比較して細胞内移行性が高いこと、及び MAC の本薬に対する感受性が RFP より高いことが寄与しているためと考

える。

機構は、上記の回答を了承した。

機構は、マウスを用いた *M. intracellulare* 感染モデルでの検討において、予防投与と治療投与における本薬の有効性が肺と脾臓で異なっていた点について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

脾臓内生菌数で、予防投与のみで減少が認められた理由としては、治療投与に比較して、予防投与では感染時にマクロファージ内の本薬濃度が高いため、マクロファージ内の増殖菌に対する作用がより早く発現したものと考えられる。一方、肺内生菌数については予防投与と治療投与のいずれでも同様の減少が認められた。本検討に用いたモデル（正常マウスに非定型抗酸菌を経静脈感染させたモデル）では、脾臓内生菌数はほぼ一定を保つものの、肺内生菌数は感染直後より減少し、感染が自然治癒する例が報告されており（*Am Rev Respir Dis*, 138 (5) 1254-1257）、本検討においても、肺における感染の自然治癒の過程で評価されたため、予防投与と治療投与の間で生じる感染時のマクロファージ内における本薬濃度の違いの影響をほとんど受けなかったと考えられる。

機構は、以下の通り考える。上記の肺感染モデルについては、未治療においても菌量が減少していくなど、本薬の有効性を確認するためのモデルとして適切であったか否かについては疑問が持たれる。よって、当該試験成績から、本剤の有効性に関する情報を得ることは困難である。しかしながら、本薬が *M. intracellulare* に対して抗菌力を有することは他の試験成績より示唆されており、この試験成績が本薬の有効性を否定するものではない。薬物動態における移行性や臨床試験成績なども考慮した上で本薬の *M. intracellulare* 感染症に対する有効性を判断すべきである。

機構は、RFP 耐性菌に対する本薬の抗菌力について、申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

国内で臨床分離された *M. tuberculosis* の RFP 耐性株における本薬耐性化に関する報告は 1 報のみで、耐性化の割合は 50% (4/8 株) であった。一方、海外で臨床分離された *M. tuberculosis* の RFP 耐性株における本薬耐性化については多数の報告があり、耐性化の割合は約 70~90%とされている。

国内外の RFP 耐性株（臨床分離株）における本薬の耐性率

臨床分離株の 国内、 海外の別	RFP 耐性 株数	RFP 耐性株に おける本薬耐 性株数	RFP 耐性株に おける本薬耐 性率 (%)	本薬耐性の基準	引用文献
国内	8	4	50	MIC > 40µg/mL	Kekkaku (結核) 61 : 497-503, 1986
海外	92	-	88	MIC > 0.5µg/mL	Am Rev Respir Dis 132: 710-711, 1985
	23	20	87	MIC ≥ 2.5µg/mL	J Formos Med Assoc 99: 408-411, 2000
	25	22	88	MIC ≥ 8µg/mL	Int J Tuberc Lung Dis 6: 164-165, 2002
	52	38	73	MIC ≥ 1µg/mL	J Chemother 17: 380-384, 2005
	29	21	72	MIC ≥ 2µg/mL*	Antimicrob Agents Chemother 42: 1853-1857, 1998
	30	24	80	MIC > 2µg/mL	J Clin Microbiol 37: 3844-3850, 1999
	21	17	81	MIC > 1µg/mL	Pathology 31: 257-260, 1999
	41	35	85	MIC ≥ 1µg/mL	Clin Microbiol Infect 10: 662-665, 2004

-: 記載なし *: 引用文献中の RFP 耐性の基準

リファマイシン系薬剤に対する *M. tuberculosis* の耐性発現には、共通して DNA 依存性 RNA ポリメラーゼβサブユニット遺伝子 (*rpoB* 遺伝子) の変異が関与することが確認されており、RFP と本薬の交差耐性は同じメカニズムによるものと考えられている。しかしながら、サンフォード感染症治療ガイド (2007) 第 37 版には *M. tuberculosis* の RFP 耐性株の約 30%は本薬に感受性を持つと記載されており、多剤耐性結核治療における治療上の選択肢を増やすという点において、本薬の臨床的意義は極めて高いものと考えている。

機構は、以下のように考える。

本薬の抗菌活性は主に RFP と同様に RNA ポリメラーゼ阻害作用により RNA 合成を抑制することであるため、RFP と交差耐性を示すことは容易に推測できる。しかしながら、本薬は臨床用量投与時に得られる曝露量において RFP 耐性株の DNA 合成を阻害することも確認されており、RFP 耐性 *M. tuberculosis* に対しても効果が期待できる可能性がある。なお、薬剤感受性については、薬剤使用量とともに推移することが知られていることから、引き続き情報収集が必要である。

機構は、本薬の主要代謝物である 31-水酸化体が本薬の薬効に影響するか否かについて、申請者に説明を求めた。

申請者は以下の通り回答した。

本薬の主要代謝物である 31 水酸化体の抗菌活性が本薬の約 1/16 であったこと、単回経口投与時のヒトでの C_{max} は本薬の約 1/18 (本薬: 591.8±77.6ng/mL、31-水酸化体: 33.2±5ng/mL) であったこと、及び本薬とパラレルな消失パターンを示すことが推察されたことから、31-水酸化体は本薬の薬効にはほとんど影響しないと考えられる。

機構は、上記の回答を了承した。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概要>

提出された資料はすべて参考資料である。機構は、ラット、マウス、ウサギ及びサル

に対し、本薬を経口投与した際の薬物動態について、以下の通り確認した。

また、生体試料中の本薬及びその代謝物は、高速液体クロマトグラフィー/紫外検出法により測定されており、¹⁴C 標識した本薬の放射能測定には、液体シンチレーションカウンターが用いられている。

(1) 吸収

ラット、ウサギ及びサルに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与及び本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の尿中排泄率の比較結果より、本薬はいずれの動物種においても、ほぼ完全に吸収されることが推察された。ラット及びマウスに対する 24 カ月間反復投与時の血漿中薬物濃度について、ラットでは 1~9µg/mL の濃度範囲、マウスでは 0.3~2.6µg/mL の濃度範囲で用量依存的に増加傾向を示した。

(2) 分布

ラットに ¹⁴C 標識した本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の、本薬投与 2 時間後の放射能は検討されたすべての組織で検出され、特に、肝臓、肺、腹部脂肪、脾臓及び腎臓などの組織に高濃度に分布した。一方、脳中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1/2 程度と低値であった。投与 2 時間後の高濃度分布が認められた組織では、投与 72 時間後においても血漿中濃度より高濃度であった。また、全血中放射能濃度と血漿中放射能濃度は同程度であったことから、本薬及びその代謝物は血球中へ移行することが推察された。本薬 (0.1、1.0 及び 10µg/mL) の血漿蛋白結合率は、マウス、ラット、ウサギ及びサルにおいて、各々 96~98%、93~95%、86~89% 及び 91~92% と高値であった。ヒトにおいても 93~94% と高い血漿蛋白結合率を示した。

(3) 代謝

ラット、ウサギ及びサルに ¹⁴C 標識した本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の、投与 4 時間後までの血漿中放射能に占める未変化体の割合は、ラットで 72~88%、ウサギで 35~62%、サルで 31~45% であった (サルで低値を示した原因として、初回通過効果の種差が挙げられている)。血漿中及び尿中の 25 脱アセチル体 [本薬と同程度の活性を示すとされる代謝物 (Recent Advances in Chemotherapy. Tokyo: Univ Tokyo Press 1917, 1985)] はラットのみを検出された。雄性ラットに ¹⁴C 標識した本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の尿中代謝物の種類及び割合は、雌性ラットとほぼ同様であり、尿中代謝物プロファイルに性差は認められないと考察されている。ラットに本薬 150、250、300、400mg/kg を反復経口投与した結果、肝重量の増加及び CYP3A の顕著な誘導が認められたが、CYP1A 及び CYP2A の誘導は軽度であった。

(4) 排泄

ラット、ウサギ及びサルに ¹⁴C 標識した本薬 10mg/kg を単回静脈内投与及び本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の、静脈内投与後に糞中に回収された放射能は、いずれの動物種においても、経口投与時と同程度であり、排泄過程に胆汁を介した糞中排泄

が係わることが示唆された。また、雄性ラットに ^{14}C 標識した本薬 25mg/kg を単回経口投与した際の尿中排泄率は、雌性ラットと同程度であり、性差は認められなかったとされている。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

申請にあたり提出された資料はすべて参考資料である。

(1) 単回投与毒性試験

マウスに本薬 2000、3000、4000、5000mg/kg が経口投与された。2000mg/kg から死亡が認められ、LD₅₀ は、雄で 4801mg/kg、雌で 3322mg/kg と考えられた。死亡は投与 1～6 日に認められ、2000mg/kg 以上で自発運動の減少等が認められた。

ラットに本薬 5000mg/kg が経口投与された。体重増加抑制、自発運動の減少等が認められたが、死亡は認められなかった。概略の致死量は 5000mg/kg を超える量と考えられた。

イヌに本薬 2000、4000mg/kg が経口投与された。全投与群に摂餌量の低下等が認められたが、死亡は認められなかった。概略の致死量は 4000mg/kg を超える量と考えられた。

サルに 2000、4000mg/kg が経口投与された。全投与群に嘔吐等が認められたが、死亡は認められなかった。概略の致死量は 4000mg/kg を超える量と考えられた。

(2) 反復投与毒性試験

ラットに本薬 25、50、100、200mg/kg/日が 13 週間経口投与された。全投与群に赤血球数の減少、多核肝細胞等が認められた。50mg/kg 以上で網状赤血球数の増加等が認められた。200mg/kg で体重増加抑制、精巣の精子形成低下等が認められた。25 mg/kg で赤血球数の減少等が認められたため、本試験における無毒性量は得られなかった。

サル(カニクイザル)に本薬 10、20、40、80mg/kg/日が 13 週間経口投与された。40mg/kg/日以上で赤血球数等の減少が認められた。80mg/kg でビリルビンの増加が認められた。40mg/kg/日以上で赤血球への影響等が認められたことから、無毒性量は 20mg/kg/日と考えられた。

サル(ヒヒ)に本薬 10、20、40、80mg/kg/日が 13 週間経口投与された。10mg/kg/日以上で精巣重量の減少が認められた。精巣に病理組織学的変化は認められなかった。20mg/kg/日以上で肝臓重量、肝細胞の脂肪変性の程度増加が認められた。40mg/kg/日以上で白血球数の減少等が認められた。20mg/kg 以上で肝細胞の脂肪変性の程度増加が認められたことから、無毒性量は 10mg/kg/日と考えられた。

マウスに本薬 8、32、128mg/kg/日が 52 週間経口投与された。32mg/kg/日以上で網状赤血球内にハイנטツ小体が認められた。128 mg/kg/日に白血球数の増加、精巣重量の減少等が認められた。32mg/kg/日で網状赤血球内にハイנטツ小体が認められたことから、本試験における無毒性量は 8 mg/kg と考えられた。

ラットに本薬 10、28、80mg/kg/日が 52 週間経口投与された。全投与群に赤血球数の減少、多核肝細胞等が認められた。28mg/kg/日以上でヘモグロビン量の減少等が認められた。80mg/kg/日で体重増加抑制、精細管萎縮を伴う精巣重量の減少等が認められた。10mg/kg/日で赤血球数の減少等が認められたことから、本試験における無毒性量は得られなかった。

サルに本薬 8、24、72mg/kg/日が 52 週間経口投与された。24mg/kg/日以上で嘔吐等が認められた。72mg/kg/日で肝臓重量の増加等が認められた。24mg/kg/日で嘔吐等が認められたことから、本試験における無毒性量は 8 mg/kg/日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、細菌を用いた突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、マウス小核試験が実施された。いずれの試験においても結果は陰性と考えられた。

(4) がん原性試験

マウスに本薬 20、60、180/100mg/kg/日が 2 年間混餌投与された。本薬は、マウスに対してがん原性を示さないと考えられた。

ラット本薬 15、30、60mg/kg/日が 2 年間混餌投与された。本薬は、ラットに対してがん原性を示さないと考えられた。

(5) 生殖発生毒性試験

雄ラットを用いた授胎能及び生殖能試験 (Segment I) では、本薬 10、40、160mg/kg/日が経口投与された。160mg/kg で精巣重量の軽微減少、精巣の軽微から高度萎縮、精子形成の低下、精子運動能の減少、精子の未成熟/形成異常等が認められた。160mg/kg/日にて、無処置雌との交配による自然分娩では、着床数及び出生児数の減少が認められた。F₁ 及び F₂ 動物に変化はなかった。無毒性量は、F₀ 雄親動物の一般毒性及び生殖能に対して各々 160 及び 40mg/kg/日、F₁、F₂ 胎児及び出生児では 160mg/kg/日と考えられた。

雌ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I) では、本薬 10、40、160mg/kg/日が経口投与された。160mg/kg で一過性の体重及び摂餌量の減少、着床数の減少、吸収胚数の増加等が認められた。F₁ 胎児では 40mg/kg 以上で過剰肋骨の発生頻度増加、160mg/kg で胎児数の減少、腎盂拡張等が認められた。F₁ 出生児では、160mg/kg で出生児数が減少した。F₂ 動物に変化はなかった。無毒性量は、F₀ 雌親動物の一般毒性及び生殖能に対して 40mg/kg/日、F₁ 胎児及び出生児では各々 10 及び 40mg/kg/日、F₂ 胎児及び出生児では 160mg/kg と考えられた。

ラット胎児器官形成期投与試験 (Segment II) では、本薬 20、40、80mg/kg/日が経口投与された。80mg/kg で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。また、胎児には 40mg/kg 以上で過剰肋骨の頻度増加が認められた。無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能に対して各々 40 及び 80mg/kg/日、胎児では 20mg/kg/日と考えられた。