

ウサギ胎児器官形成期投与試験 (Segment II) では、20、40、80mg/kg/日が経口投与された。80mg/kg で母体の体重減少、流産、吸収胚数及び着床後胚死亡率の増加が認められた。胎児への影響として胎児重量の減少、骨化遅延が認められた。無毒性量は、母体の一般毒性、生殖能、胎児ともに 40mg/kg/日と考えられた。

ラット周産期及び授乳期投与試験 (Segment III) では、12.5、50、200mg/kg/日が経口投与された。200mg/kg に F₀ 母体の体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、F₁ 出生児で出生児数の減少、体重の減少、生存率の低下等が認められた。F₁ 動物の生殖能に影響は認められなかった。無毒性量は、F₀ 母体、F₁ 出生児ともに 50mg/kg/日と考えられた。

(6) その他の毒性試験

多核肝細胞がラット反復投与試験のみに認められたため、ラット (Sprague-Dawley) 経口 13 週間隔日投与試験及び他の系統のラットでも認められるか否かを確認するため、ラット (Wistar) 経口 13 週間毒性試験が追加実施された。本薬は Sprague-Dawley ラットと同様に Wistar ラットにおいても多核肝細胞を誘発し、この変化は雌と比較して雄で主に認められた。また、前述のラット 52 週間投与では 10mg/kg から用量に応じて認められ、雌に比べて雄でより顕著で早期に認められた。多核肝細胞は細胞あたり約 20 の核が認められたが、電子顕微鏡検査の結果、多核肝細胞の核は単核細胞の核と形態が同様であり、腫瘍性変化は示唆されなかった。さらに、ラットがん原性試験においても多核肝細胞は認められたが、肝臓の腫瘍発生頻度の増加は認められなかった。また、マウス、サル及びヒヒでは認められず、ラット特有の変化と考えられた。以上のことから、ラットの多核肝細胞に関しては、毒性学的意義及びヒトへの外挿性は低いと考えられた。

免疫系に及ぼす影響について、マウスで細胞性免疫機能の抑制が認められたが、その作用は RFP と比較して弱いと考えられた。

不純物の毒性について、原薬に関して、規格設定不純物として不純物 A (■%以下)、B、C、D、E、F (各 ■%以下)、不純物 G*、その他の未知類縁物質 (各 ■%以下) が、製剤に関して、不純物 A (■%以下)、B、C、D、E、F (各 ■%以下)、その他の未知類縁物質 (■%以下) が規格設定されている。これらの安全性確認が必要な不純物に関しては、個別に毒性試験が実施されておらず、また本薬の毒性試験に用いた原薬の各ロットに含まれる全ての不純物の含量が明らかでないため、総不純物が一括して安全性評価された。その結果、総不純物としての臨床推定最大摂取量 (■mg/kg) を上回る用量 (2~162 倍) で毒性が確認されていると考えられた。

<機構における審査の概略>

機構は、マウス、ラット反復投与試験、がん原性試験、雄ラットを用いた受胎能及び生殖能試験にて、精巣への影響が認められていることについて、本薬による発現機序及びヒトへの外挿性についての考察を申請者に求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

本薬は、*M.tuberculosis* において DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性を阻害することが示されており、*M. avium spp.* 及び *M. intracellulare* においても同様の作用機序を有すると考えられている。本薬の精巣に及ぼす影響の発現機序については現時点では明らかではないが、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに対する作用によるものか否かに関する参考となり得る報告は見あたらなかった。一般に、生殖毒性試験におけるヒトへの外挿性に関して、げっ歯類の雄で認められる生殖器官への作用は、これを否定する知見が得られない限り、ヒトでの作用との関連性が高いことが知られている。したがって、本薬がヒトにおいてげっ歯類の場合と同様の曝露量及び時間で使用された場合、この精巣への影響がヒトにおける毒性を示す可能性は否定できない。ラット経口 52 週間毒性試験にて、精巣への影響は 80mg/kg 群で認められているが、28mg/kg 群では認められていない。また、げっ歯類の試験において、この投与量以下では精巣への影響は確認されていないことから、げっ歯類での精巣への影響に関する無毒性量は 28mg/kg と考えられる。当該無毒性量における血漿中本薬濃度のトラフ値は、血中本薬濃度が測定されたラット経口 13 週間毒性試験の結果から 1.51µg/mL と推測され、ヒトにおける有効血漿中濃度でのトラフ値 0.05~0.065µg/mL の約 23 倍となる。また、動態試験にてラットに 25mg/kg の本薬を単回経口投与した際の C_{max} 2.2µg/mL 及び AUC 32.6µg•h/mL を基に当該無毒性量における C_{max} 及び AUC を算出すると、各々 2.5µg/mL 及び 36.5µg•h/mL と推測される。この無毒性量での C_{max} 及び AUC は、臨床での 1 日最高投与量である 600mg を単回経口投与した時の C_{max} 0.7µg/mL 及び AUC 8.6µg•h/mL の各々 3.6 及び 4.2 倍となる。さらに、長期の本薬治療後の精子数や男性生殖能に関し、その安全性に影響を及ぼすとの報告はされていないこと等から、臨床用量で本薬の精巣に対する影響が発現する可能性は低いと考えられる。

機構は、申請者の上記の回答を了承し、毒性に関する申請者の考察は妥当なものであると判断した。

4. 臨床に関する資料

本項では、本剤の投与量は全て活性本体である本薬換算で記載する。

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、本剤（カプセル剤）の絶対的バイオアベイラビリティ、相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響に関する試験成績が参考資料として提出された。

(1) 絶対的バイオアベイラビリティ（618i 試験）

欧米人 HIV 感染患者 6 例を対象に、本薬 150mg を空腹時に反復経口投与した際の薬物動態と本薬の ^{14}C 標識体を静脈内投与した際の薬物動態の比較により、本薬の絶対的バイオアベイラビリティが算出された。本薬の全身クリアランス (CL_T) 及び絶対的バイオアベイラビリティは、投与 1 日目に各々 10.2L/hr 及び 20%、投与 28 日目に各々 18.5L/hr 及び 12%であった。

(2) 相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響 (623i 試験)

欧米人健康成人男性 12 例を対象に、本薬（カプセル剤又は溶液）150mg を空腹時に単回経口投与した際の相対的バイオアベイラビリティが検討された。また、本試験では、本薬の薬物動態に対する食事の影響を評価する目的で、本薬（カプセル剤又は溶液）150mg を空腹時又は高脂肪食摂取直後に単回経口投与した際の薬物動態も検討された。空腹時投与において、カプセル剤及び溶液の T_{max} （平均値）は類似しており、本薬で 2.5～3.0 時間、25 脱アセチル体で 2.4～3.7 時間であった。一方、溶液の C_{max} は、カプセル剤投与時と比較して、本薬で約 26%、25 脱アセチル体で約 27%と高値を示した。溶液に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは、本薬で約 85%、25 脱アセチル化体で約 75%であった。空腹時投与及び高脂肪食摂取直後の T_{max} （平均値）は、各々 3.0 時間及び 5.4 時間であり、食後投与により吸収の遅延が見られたものの、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} においては空腹時投与と高脂肪食摂取直後投与で大きな違いは認められなかった。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今回の申請に際し、本剤の開発時に実施された臨床薬理試験成績が参考資料として提出された。他剤併用時の薬物相互作用については、開発時の試験成績に加え、開発後に実施された試験成績、公表論文及び他剤の添付文書が提出されている。

(1) 国内臨床試験

1) 単回経口投与時の薬物動態 (610i 試験)

欧米人健康成人 9 例（男性 4 例、女性 5 例）を対象に、クロスオーバー法により、本剤 300、450、600mg を空腹時に単回経口投与した際の薬物動態が検討された。単回経口投与後の本薬の C_{max} （平均値±標準偏差）は各々 374.8 ± 88.8 、 568.4 ± 87.3 、 724.3 ± 102.3 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ （平均値±標準偏差）は 4298 ± 903 、 6755 ± 686 、 8555 ± 965 ng·hr/mL であり、薬物動態の線形性が認められた。一方、終末相における本薬の $t_{1/2}$ （平均値）は 17.3～19.5 時間、 CL/F （平均値）は 1.20～1.47 L/hr/kg であり、投与量による変動は認められなかった。また、25 脱アセチル体においても C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。

2) 反復経口投与時の薬物動態 (617i 試験)

欧米人健康成人男性 7 例を対象に、本剤 450mg を単回経口投与後、4 日間の休薬を行い、同用量を QD、10 日間反復経口投与した際の薬物動態が検討された。単回及び反復経口投与において、本薬の C_{max} （平均値±標準誤差）は各々 691 ± 89 及び 613 ± 91 ng/mL、終末相の $t_{1/2}$ （平均値）は各々 45.1 時間及び 57.9 時間、 C_{trough} （平均値±標準誤差）は 73.7 ± 4.4 及び 96.4 ± 15.7 ng/mL であった。25 脱アセチル体の C_{max} （平均値±標準誤差）は、単回経口投与時では 85.7 ± 9.6 ng/mL、反復経口投与時では 47.3 ± 7.0 ng/mL であった。

(2) 分布

本薬の血漿中濃度は見かけ上 2 相性の減少を示し、分布相の $t_{1/2}$ は健康成人で 3.5～4.5 時間 (609i 試験)、HIV 感染患者で 1.7～3.3 時間 (618i 試験) であり、終末相の $t_{1/2}$ (45 時間) の 1/10 以下であった。また、定常状態の分布容積は 8～9L/kg と、体内水分量 (0.6L/kg) よりも 10 倍以上高値であった。手術患者を対象に本薬の組織移行性に関する検討 (Thirteenth International Congress on Chemotherapy, Vienna, Aug 28-Sept 2, 1983) において、肺は投与後 5～7 時間で血漿中濃度の 1.4～8.6 倍、投与後 12 時間で 5.6～6.8 倍高値を示したとされている。また、回腸、空腸及び胆汁中濃度は肺よりも高値を示し、本薬の主代謝経路の一つとして胆汁が考えられている。本薬の血漿蛋白結合率について、検討された 0.1、1.0、10 及び 20 μ g/mL では各々 93.1、93.8、93.2 及び 90.5% であり (813i 試験)、臨床推奨用量 (150～600mg) の範囲内で蛋白結合率は大きく変化しないものと考察されている。また、健康成人、高齢者、アルコール性肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本薬の血漿蛋白結合率は、各々 95、91～92、90 及び 92～94% であった (614i 試験、615i 試験、616i 試験、613i 試験、621i 試験)。

(3) 代謝

欧米人健康成人男性 3 例を対象に、本剤 300mg を単回経口投与した時の本薬及び代謝物の薬物動態が検討された。血漿中には、本薬の他に 25 脱アセチル化体及び 31 水酸化体が検出され、これら血漿中代謝物の親化合物曲線下面積 (本薬の AUC) に対する割合 (平均値 \pm 標準誤差) は、各々 0.100 ± 0.019 及び 0.065 ± 0.015 であった (609i 試験)。また、本薬の酵素誘導能を検討する目的で、アンチピリン併用時のアンチピリンの薬物動態、尿中 6- β -hydroxycortisol (6- β -OHC) /17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) 比、血漿中 γ -glutamyl-transpeptidase (γ -GTP) の 3 種を指標として、本薬と RFP の酵素誘導能を比較した結果は以下に示す通りである。

本薬と RFP の肝酵素誘導能の比較

誘導剤	投与前値に対する変化率 (%)				
	アンチピリン $t_{1/2}$ (hr)	アンチピリン ¹⁾ CLT (mL/hr/kg)	血漿中 γ -GTP (IU/mL)	尿中 6- β -OHC (μ g/day)	尿中 6- β -OHC 17-OHCS
RFP	39	90	40	274	320
本薬	18	29	11	31	65

米国リファブチン NDA Section 6.A.Overview Table 11 からの引用

1) ノルアンチピリン、4-水酸化アンチピリン、3-水酸化メチルアンチピリンの尿中排泄率は、RFP 投与後、各々 177%、91%、70% 増加したが、本薬投与後ではノルアンチピリンのみに 53% の増加が認められた。

(4) 排泄

欧米人健康成人男性 3 例を対象に、本剤 300mg を単回経口投与した時の本薬及びその代謝物の尿中及び糞中排泄率について検討された (609i 試験)。投与後 120 時間までの尿中放射能回収率及び投与後 96 時間までの糞中放射能回収率は、以下に示す通りである。

欧米人健康成人男性における本剤 300mg 単回投与時の尿中及び糞中排泄率

尿 ¹⁾ (%)	糞 ²⁾ (%)	合計 (%)
52.9±1.6	29.4±2.5	82.3

- 1) 120時間までの回収率 (96時間までの尿中回収率は 50.2±1.8)
2) 96時間までの回収率

(5) 特殊集団における薬物動態

1) HIV 感染患者における薬物動態 (618i 試験)

欧米人 HIV 感染患者 18 例 (各群 6 例) を対象に、本剤 300、600、900mg を 1 日 1 回 28 日間及び本剤 600mg を BID28 日間反復経口投与した時の薬物動態について検討された。結果は以下に示す通りである。 C_{max} は本薬の投与量に比例して増加したが、 $AUC_{0-\infty}$ は用量比例性から予測される値よりも低値を示したとされている。

欧米人 HIV 感染患者に本剤 300、600、900、1200mg 反復経口投与後

1 日目及び 28 日目の本薬の薬物動態パラメータ

1 日目				28 日目			
投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} ²⁾ (hr/L)	T_{max} (hr)	投与量 (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-24} ²⁾ (hr/L)	T_{max} (hr)
300 (n=6)	381 ¹⁾ ±127	1.8±0.2	3.2±0.6	300 (n=6)	494±169	1.3±0.3	1.9±0.4
600 (n=5)	579±171	1.7±0.2	2.4±0.5	600 (n=6)	378±88	0.5±0.1	2.3±0.2
900 (n=6)	877±216	1.3±0.4	2.2±0.2	900 (n=5)	770±220	0.8±0.3	2.4±0.5
1200	n.a.			1200 (n=5)	907±234	0.8±0.1	1.8±0.4

n.a.: 該当せず 平均値±標準誤差

- 1) 見かけ上、集団からはずれて高値を示した 1 例を除く
2) 100mg 投与量に換算

2) 腎機能障害患者における薬物動態 (621i 試験)

欧米人腎機能障害患者 (35~60 歳) 18 例を対象に、本剤 300mg を単回経口投与した時の薬物動態について検討された。クレアチニンクリアランス (CLcr) により腎機能障害患者を 3 つに分類 [CLcr: 60~90 (軽度)、30~59 (中等度)、8~29 (重度) mL/min] した場合、 $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、各々 3710、5236、6328ng·hr/mL 及び 386、471 及び 470ng/mL であり、クレアチニンクリアランスの低下に伴いいずれも増加傾向を示した。本試験と同様の年齢層の健康成人を対象とした試験 (614i 試験: 33~59 歳) における $AUC_{0-\infty}$ (8851ng·hr/mL) 及び C_{max} (577ng/mL) と比較した結果、健康成人では腎機能障害患者と比較して高値を示し、腎機能障害による曝露量の増加は認められなかったとされている。

3) 肝機能障害患者における薬物動態 (613i 試験)

欧米人アルコール性肝機能障害患者 (38~60 歳) 12 例を対象に、本剤 300mg を単回経口投与した時の薬物動態が検討された。肝機能障害患者における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、各々 8159ng·hr/mL 及び 472ng/mL であり、若年齢層の健康成人を対象とした 2 試験 (610i 試験、617i 試験: 25~37 歳) の $AUC_{0-\infty}$ (4298~6191ng·hr/mL)

及び C_{max} (375~461ng/mL) と比較して高値を示した。しかし、本試験と同様の年齢層の健康成人を対象とした試験 (614i 試験: 33~59 歳) の $AUC_{0-\infty}$ (8851ng·hr/mL) 及び C_{max} (577ng/mL) と比較した結果、両者で大きな違いは認められなかった。

4) 高齢者における薬物動態 (615i 試験、616i 試験)

欧米人健康高齢者 (71~80 歳) 12 例を対象に、本剤 150mg (615i 試験) 及び 300mg (616i 試験) を単回経口投与した時の薬物動態が検討された。単回経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、150mg 群で 3635ng·hr/mL 及び 319ng/mL、300mg 群で 8844ng·hr/mL 及び 525ng/mL と投与量に比例して増加した。本剤 300mg 経口投与後の 25 脱アセチル体の C_{max} 及び T_{max} の平均値は、93.00ng/mL 及び 4 時間であった。高齢者 (616i 試験) と非高齢者 (617i 試験、610i 試験、614i 試験) における薬物動態を比較した結果、高齢者における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、非高齢者と比較して、各々 1.0~2.1 倍及び 0.9~1.4 倍であった。また、 $t_{1/2}$ の平均値は、高齢者で約 45 時間、非高齢者で 20~67 時間であったことから、高齢者と非高齢者の本薬の薬物動態に大きな違いはないものと考えられた。

(6) 薬物相互作用

本薬は、主として CYP3A4 により代謝され、CYP3A4 等の代謝酵素の誘導作用を有する薬剤である。他剤との併用に関する薬物相互作用試験、公表論文、及び他剤の添付文書の情報については、以下に示す通りである。

1) 本剤とポリコナゾールの薬物相互作用試験 (A1501024 試験、150-228 試験)

A1501024 試験では、欧米人健康成人男性 19 例を対象に、本剤 300mg QD とポリコナゾール 400mg BID 併用投与時の本薬の薬物動態について検討された。ポリコナゾールの併用により、本薬の AUC 及び C_{max} は、ポリコナゾール非併用投与時と比較し、各々 331% 及び 195% 増加した。150-228 試験では、欧米人健康成人男性 22 例を対象に、本剤 300mg QD 又は RFP600mg QD とポリコナゾール 200mg BID を併用投与した際のポリコナゾールの薬物動態に対する影響について検討された。ポリコナゾールの AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較して、本剤との併用で各々 78% 及び 69% 減少し、RFP との併用で各々 96% 及び 93% 減少した。

2) 本剤とジドブジンの薬物相互作用試験 (625i 試験、622i 試験)

625i 試験では、欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 450mg QD とジドブジン 200mg 1 日 6 回併用投与 (高用量群) 又は本剤 300mg QD とジドブジン 100mg 1 日 6 回併用投与 (低用量群) した際のジドブジンの薬物動態について検討された。本剤との併用により、ジドブジンの AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比べて低用量群で 48% 及び 32% 減少したが、高用量群ではいずれのパラメータも増加することが明らかとなった。622i 試験では、欧米人健康成人 20 例を対象に、本剤 300mg QD 又は RFP600mg QD とジドブジン 200mg QD を併用投与した際のジドブジンの薬物動態が

検討された。ジドブジンの AUC 及び C_{max} は、非併用時に比べて、本剤との併用で各々 32% 及び 38% 減少し、RFP との併用で各々 52% 及び 65% 減少した。

3) 本剤と INH の薬物相互作用試験 (620i 試験)

本試験では、欧米人健康成人男性 6 例を対象に、本剤 300mg QD の INH300mg QD に対する薬物動態への影響が検討された。INH の主代謝反応であるアセチル化反応には遺伝的多様性が報告されている (臨床薬物動態学 改訂第 3 版; 2003: 123) ことから、INH のラピッドアセチレーター (4 例) 及びスローアセチレーター (2 例) の 2 群に分けて、INH の薬物動態パラメータ、24 時間尿中排泄率、及び腎クリアランスの結果が以下の通り示された。いずれの群においても、本薬は INH の薬物動態に大きな影響を及ぼさないものと考察されている。

本剤 300mg QD 反復経口投与前及び投与後の INH の薬物動態パラメータ

		C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty, p}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty, m}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	$AUC_{0-\infty, m}$ / $AUC_{0-\infty, p}$
ラピッド (n=2)	1 日目	5.13±0.66	9.64±1.38	0.75±0.25	0.45±0.04	1.36±0.06	47.74±3.70	3.83±0.26
スロー (n=4)		6.76±0.40	23.16±1.43	0.63±0.13	0.17±0.02	2.51±0.20	29.59±2.58	0.99±0.15
ラピッド (n=2)	9 日目	5.22±2.13	12.32±2.58	1.25±0.75	0.36±0.06	1.48±0.05	46.53±4.55	2.96±0.34
スロー (n=4)		6.42±0.49	25.14±3.42	0.88±0.13	0.16±0.02	2.64±0.32	28.43±2.02	0.94±0.26

平均値±標準誤差

$AUC_{0-\infty, p}$: 未変化体の AUC $AUC_{0-\infty, m}$: アセチル化体の AUC

$AUC_{0-\infty, m}/AUC_{0-\infty, p}$: 未変化体に対するアセチル化体の AUC の比率の平均値

INH 及びアセチル化体の 24 時間尿中排泄率、腎クリアランス

		INH の 24 時間尿中排泄率 [投与量に対する割合 (%)]	CL _r (L/hr)	アセチル化体の 24 時間尿中排泄率 [投与量に対する割合 (%)]	CL _{r, m} (L/hr)
ラピッド (n=2)	1 日目	6.43±1.66	1.97±0.24	27.56±1.09	2.29±0.27
スロー (n=4)		14.40±1.49	1.87±0.16	19.50±2.96	2.55±0.20
ラピッド (n=2)	9 日目	8.77±0.50	2.21±0.34	34.11±1.43	3.03±0.29
スロー (n=4)		18.45±2.11	2.24±0.18	24.88±1.64	3.44±0.19

平均値±標準誤差 CL_{r, m}: アセチル化体の腎クリアランス

4) 本剤とジダノシンの薬物相互作用試験 (626i 試験)

欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD 又は 600mg QD とジダノシン 167~375mg BID を併用投与した際のジダノシンの薬物動態について検討された。解析対象 12 例中 1 例の黒人症例の薬物動態パラメータが他の 11 例の白人症例と異なっていたことから、本剤併用投与時 (13 日目) とジダノシン単独投与時 (1 日目) の薬物動態パラメータ (ジダノシン 250mg 換算値) は、下表のように、白人と黒人で分けて示された。1 日目と 13 日目の薬物動態パラメータ値の比較により、本薬はジダノシンの薬物動態に影響を及ぼさないものと考察されている。

欧米人 HIV 感染患者に本剤 300mg QD 又は 600mg QD とジダノシン 167~375mg BID を併用投与 (13 日目) 及びジダノシン 167~375mg BID を単独投与した際のジダノシンの薬物動態パラメータ

		C _{max} ¹⁾ (µg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ¹⁾ (µg · hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _r /F (L/hr/kg)	CL _r (L/hr/kg)	A _{e(0-∞)} (% Dose)
1 日目	11 例 ²⁾	1.47±0.46	0.75±0.22	2.44±0.64	1.46±0.31	1.58±0.37	0.33±0.10	21.6±7.4
	1 例 ³⁾	0.32	0.75	1.77	5.84	2.58	0.29	11.3
13 日目	11 例 ²⁾	1.33±0.53	0.70±0.19	2.17±0.56	1.65±0.40	1.75±0.59	0.32±0.09	19.5±7.5
	1 例 ³⁾	0.31	0.75	1.06	3.97	3.51	0.32	9.2

1) 表中のパラメータは、250mg に換算した時の値を示す。1 日目は AUC_{0-∞} を 13 日目は AUC_{0-t} を示す。

2) 白人 11 例のパラメータ (平均値±標準偏差)

3) 黒人 1 例のパラメータ

A_e: 未変化体の投与量に対する尿中排泄率

5) リトナビル (RTV) が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (Clinical Pharmacology and Therapeutics 1998; 63(4): 414)

欧米人健康成人男性 5 例を対象に、本剤 150mg QD と RTV500mg BID 併用投与した際の薬物動態が検討された。本試験では、欧米人健康成人男女 11 例が薬物動態解析対象のプラセボ群として、RTV のプラセボが同様に投与された。RTV との併用により、本薬の投与量補正後の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時 (プラセボ群) と比較し、各々約 300% 及び約 150% 増加したとされている。

6) ロピナビル/リトナビル (LPV/RTV) が本薬の薬物動態に及ぼす影響 (カレトラ[®]錠国内添付文書)

欧米人健康成人 12 例を対象に、本剤 150mg QD と LPV400mg/RTV100mg BID 併用投与した際の薬物動態が検討された。LPV/RTV との併用投与により、本薬の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時 (本剤 300mg) と比較し、各々 203% 及び 112% 増加したとされている。

7) ジドブジンが本薬の薬物動態に及ぼす影響 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1996; 40(6): 1397)

欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 450mg QD とジドブジン 200mg 1 日 6 回併用投与 (高用量群) 又は本剤 300mg QD とジドブジン 100mg 1 日 6 回併用投与 (低用量群) した際の薬物動態が検討された。本薬の AUC 及び C_{max} は、高用量群及び低用量群のいずれにおいても、ジドブジンの併用により影響されないものと考察されている。

8) 本剤とアンブレナビル併用時の薬物動態 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2001; 45(2): 502)

欧米人健康成人男性 6~24 例を対象に、本剤 300mg QD 又は RFP600mg QD とアンブレナビル 1200mg BID を併用投与した際の薬物動態が検討された。単独投与時と比較して、併用時のアンブレナビルの AUC 及び C_{max} は、本剤との併用で各々 15% 及び 7% 程度減少し、RFP との併用で各々 70% 及び 82% 減少したとされている。一方、ア

ンプレナビル併用時の本薬の AUC 及び C_{max} は、各々193%及び119%増加したとされている。

9) 本剤とインジナビル (IDV) 併用時の薬物動態 (Journal of Clinical Pharmacology 2004; 44(3): 305)

欧米人健康成人男性 10 例を対象に、本剤 300mg QD と IDV 800mg TID を併用投与した際の薬物動態が検討された。単独投与時と比較して、IDV の AUC 及び C_{max} は、本剤との併用で各々34%及び25%減少した。一方、IDV との併用により、本薬の AUC 及び C_{max} は各々173%及び134%増加したとされている。

10) 本剤とネルフィナビル (NFV) 併用時の薬物動態 (ピラセプト®米国添付文書)

本剤 300mg QD と NFV 750mg TID を併用投与した際の薬物動態が検討された【機構注：対象被験者不明、解析対象 10 例】。非併用投与時と比較して、NFV の AUC 及び C_{max} は、本剤との併用で各々32%及び24%減少した。一方、本薬の AUC 及び C_{max} は、NFV との併用により、各々207%及び146%増加したとされている。

11) 本剤とイトラコナゾール併用時の薬物動態 (2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington: Abst. 126, 1995、Annals of Internal Medicine 1996; 125(11): 939)

欧米人 HIV 感染患者 6 例を対象に、本剤 300mg QD 及びイトラコナゾール 200mg QID を併用投与した際のイトラコナゾールの薬物動態が検討された (2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington: Abst. 126, 1995)。本剤との併用により、イトラコナゾールの AUC 及び C_{max} は、非併用投与時に比べて各々74%及び71%減少したとされている。また、本剤 300mg QD とイトラコナゾール 600mg QD を 3 週間反復併用投与後、本剤 300mg QD とイトラコナゾール 900mg QD を 1 週間反復併用投与された症例報告 (49 歳男性) では、併用時の本薬トラフ濃度は、単独投与時に比べて 200%増加したとされている (Annals of Internal Medicine 1996; 125(11): 939)。

12) 本剤とフルコナゾール併用時の薬物動態 (Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 53(2): 196(Abst. PII-106)、34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando: Abst. A2, 1994)

欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD とフルコナゾール 200mg QD を併用投与した際の本薬の薬物動態について検討がなされた (Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 53(2): 196(Abst. PII-106))。フルコナゾールとの併用により、本薬の AUC は、非併用投与時に比べて約 80%増加したとされている。また、HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD とフルコナゾール 200mg QD を併用投与した際のフルコナゾールの薬物動態は、非併用投与時と大きく異ならないと考察されている (34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando: Abst.

A2, 1994)。

13) 本剤とアタザナビル (ATV) 併用時の薬物動態 (9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle: Abst. 445W, 2002、REYATAZ®米国添付文書)

欧米人健康成人 10 例を対象に、本剤 150mg QD と ATV400mg QD を併用投与した際の ATV の薬物動態が検討された (9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle: Abst. 445-W, 2002)。本剤との併用により、ATV の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較し各々 15% 及び 34% 増加したとされている。また、本剤 150mg QD と ATV600mg QD を併用投与した際の本薬の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較し各々 110% 及び 18% 増加したとされている (REYATAZ®米国添付文書)【機構注：対象被験者不明、解析対象 3 例】。

14) 本剤とデラビルジン (DLV) 併用時の薬物動態 (Antiviral Reserch 1997; 35(1): 53、レスクリプター錠®200mg 国内添付文書)

欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD と DLV 400mg TID を併用投与した際の DLV の薬物動態が検討された (Antiviral Reserch 1997; 35(1): 53)。本剤との併用により、DLV の経口クリアランスが約 400% 上昇したとされている。また、欧米人 HIV 感染患者 7 例を対象に、本剤 300mg QD と DLV400mg TID を併用投与した際の本薬の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時に比べて 100% 以上増加したとされている (レスクリプター錠®200mg 国内添付文書)。

15) 本剤とクラリスロマイシン (CAM) 併用時の薬物動態 (1st Interscience Conference on Human Retroviruses and Related Infection, Washington: Abst. 1993; 291、34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotehrapy, Orlando: Abst. A2, 1994)

欧米人 HIV 感染患者 26 例を対象に、本剤 300mg QD と CAM500mg BID を併用投与した際の薬物動態が検討された。本剤との併用において、CAM の AUC は、非併用投与時に比べて 55% 減少 [14 日目: $36.1 \pm 15.9 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、42 日目: $16.1 \pm 7.5 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ (平均値 ± 標準偏差)] したとされている。一方、本薬の AUC は、CAM の併用により 77% 増加 (14 日目: $3984.7 \pm 1498.2 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$ 、42 日目: $7096.4 \pm 2586.4 \mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$) したとされている。

16) 本剤とサキナビル (SQV) 併用時の薬物動態 (British Journal of Clinical Pharmacology 2002; 54(2): 178)

欧米人 HIV 感染患者 14 例を対象に、本剤 300mg QD と SQV 1200mg TID を併用投与した際の薬物動態が検討された。本剤との併用により、SQV の AUC 及び C_{max} は、併用投与前と比べて各々 47% 及び 39% 減少し、一方、本薬の AUC 及び C_{max} は、SQV との併用により、各々 44% 及び 45% 増加したとされている。

17) 本剤とネビラピン (NVP) 併用時の薬物動態 (ピラミューン錠[®]200 国内添付文書、ピラミューン[®]米国添付文書)

本剤 300mg 又は 150mg QD と NVP 200mg を併用投与した際の本剤の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較して各々 17% 及び 28% 増加したとされている (ピラミューン錠[®]200 国内添付文書) 【機構注：対象被験者、症例数不明】。また、本剤との併用により、NVP の CL_T は 9% 増加したとされている (ピラミューン[®]米国添付文書)。

18) 本剤とエファビレンツ (EFV) 併用時の薬物動態 (SUSTIVA[®]米国添付文書)

本剤 300mg QD と EFV 600mg QD を併用投与した際の薬物動態が検討された【機構注：対象被験者不明、解析対象 9 例及び 11 例】。EFV との併用により、本剤の AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較して、各々 38% 及び 32% 減少したとされている。一方、本剤との併用により、EFV の薬物動態は影響を受けなかったとされている。

19) 本剤が経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響 (Journal of Clinical Pharmacology 1998; 38(11): 1042)

本試験開始前の 2 カ月間に経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35 μ g/日及びノルエチステロン 1mg/日) を服用していた欧米人健康成人女性 22 例を対象に、本剤 300mg QD と経口避妊薬を併用投与した際のエチニルエストラジオール及びノルエチステロンの薬物動態が検討された。本剤との併用により、エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} は、各々 35% 及び 20% 減少し、ノルエチステロンでは 46% 及び 32% 減少したとされている。一方、RFP との併用時には、エチニルエストラジオールの AUC 及び C_{max} は、各々 64% 及び 42% 減少し、ノルエチステロンでは 60% 及び 27% 減少したとされている。

20) 本剤がタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (Transplantation 1996; 61(5): 845)

本剤とタクロリムスを併用投与した際のタクロリムスの薬物動態が検討された【機構注：対象被験者、投与量、症例数不明】。本剤との併用により、タクロリムスの血中 C_{trough} は、非併用時と比較して低下したとされている。

21) 本剤がジアフェニルスルホンの薬物動態に及ぼす影響 (Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 59(2): 158(Abst. OI-B-3))

欧米人 HIV 感染患者 16 例 (ラピッドアセチレーター 8 例、スローアセチレーター 8 例) を対象に、本剤 300mg QD とジアフェニルスルホン 50mg QD を併用投与した際のジアフェニルスルホンの薬物動態が検討された。本剤との併用により、ラピッドアセチレーター及びスローアセチレーターにおけるジアフェニルスルホンの AUC は、非併用投与時と比較して、各々 40% 及び 27% 減少したとされている。

22) 本剤とスルファメトキサゾール - トリメトプリム併用時の薬物動態 (35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San

Francisco: Abst. A36, 1995、Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 59(2): 141(Abst. PI-49)

欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD とスルファメトキサゾール - トリメトプリム BID【機構注：投与量不明】を併用投与した際のトリメトプリムの薬物動態が検討された（35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco: Abst. A36, 1995）。本剤との併用により、トリメトプリムの AUC 及び C_{max} は、非併用投与時と比較して各々14%及び6%減少したとされている。また、欧米人 HIV 感染患者 12 例を対象に、本剤 300mg QD とスルファメトキサゾール - トリメトプリム（スルファメトキサゾール 800mg、トリメトプリム 160mg）を併用投与した際の本薬の薬物動態が検討されたが、スルファメトキサゾール - トリメトプリムは、本薬の薬物動態に影響を及ぼさなかったとされている（Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 59(2): 141）。

<機構における審査の概略>

機構は、日本人と外国人の薬物動態について比較考察するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

日本人 HIV 感染患者に本薬を投与した際の薬物動態は、現在、国立国際医療センター エイズ治療研究開発センターで実施中の「日本人 HIV 感染者におけるリファブチンの薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験」（分担研究者：■■■■■、研究協力者：■■■■■、■■■■■）にて検討中である。本試験に先立ち実施されたパイロット試験では、HIV 合併結核患者を対象に、本剤反復投与 1 日目の血中濃度が測定されており、以下に示す結果が得られている（厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 19 年度総括・分担研究報告書：重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究 p.10-14）。

日本人 HIV 合併結核患者における本剤反復投与 1 日目の血中濃度

症例	投与量	本薬投与後の時間経過	本薬の血中濃度 (ng/mL)
	併用抗 HIV 薬の有無		
1	300mg QD 連日投与	24 時間	136
	なし		
2	150mg QD 隔日投与	25 時間	398
	LPV/RTV		
3	300mg QD 連日投与	測定時期不明 ¹⁾	301
	なし		

LPV/RTV（カレトラ[®]）

*1：班会議及び本研究報告提出時点では「測定時期不明」であったが、その後、ACCにて「4時間」であることが確認されている。

日本人 HIV 合併結核患者に本剤 300mg を単回投与した際の血中濃度データと欧米人健康成人 9 例に本剤 300mg を単回投与した際の薬物動態データ（610i 試験）を比較した結果、欧米人では、投与 24 時間後は 36.4±6.4ng/mL であったのに対し、日本人 HIV 合併結核患者での血中濃度は、投与 24 時間後で 136ng/mL と欧米人に比べ、やや高値を示した。続いて、日本人 HIV 合併結核患者に LPV/RTV を併用投与した場合の血中濃度データについて、欧米人健康成人男性 12 例に本剤 150mg QD と LPV/RTV（カレトラ

®) を 10 日間併用投与した際の薬物動態パラメータ (CTD 2.5.3.6.3.2) との比較を行った。欧米人では、本剤 300mg 単独投与時 (LPV/RTV 非併用) と比較し併用時の本薬の AUC は 203%、 C_{max} は 112%増加したのに対し、日本人 HIV 合併結核患者では、併用投与 25 時間後の血中濃度は 398ng/mL [症例 1 の 300mg 単回投与 24 時間時の血中濃度 (136ng/mL) の 193%上昇] であり、欧米人における AUC の上昇率とほぼ同様であった。しかし、欧米人健康成人と日本人 HIV 合併結核患者のデータは血中濃度の測定条件が異なること (欧米人では 10 日間反復投与後、日本人では投与 25 時間後)、日本人患者はわずか 1 例と限られていることから、厳密な比較は困難であり、今後、実施中の「日本人 HIV 感染者におけるリファブチンの薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験」成績が集計された後、詳細に検討する予定である。

機構は、3 例の日本人 HIV 合併結核患者の血中濃度データは測定点又は投与条件が異なっていることから、日本人患者間でのデータの比較が困難であり、欧米人との比較において認められた単回投与 24 時間後の血中濃度の違いが、本薬の薬物動態の個体間差によるものであるのか、又は人種間差によるものであるのか、現時点で判断できない。したがって、本薬の日本人患者における薬物動態については、欧米人との比較を含め、今後得られるデータを以て検討していく必要があると考える。

なお、「日本人 HIV 感染者におけるリファブチンの薬物動態の検討を目的とした臨床薬理試験」の終了予定は 2009 年 3 月 31 日であることを機構は確認した。

機構は、本薬が個体間変動の大きな薬物動態を示す原因について考察するよう求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

本薬の薬物動態のばらつきに関する検討として、欧米人健康成人を対象とした薬物動態試験 (610i 試験) のデータを利用し、 C_{max} 、AUC 及び CL/F の個体間変動と個体内変動を NONMEM により算出した。その結果、個体間変動は、 C_{max} 、AUC 及び CL/F で、各々 34%、32%及び 32%、個体内変動は、各々 34%、26%及び 25%と算出され、これらを合わせた総変動は、各々 48%、41%及び 41%であった。一方、Gatti らの報告 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1998; 42(8): 2017-2023) では、CL/F の個体間変動は 32%、個体内変動は 44%であったとされている (モデル誤算を含む)。以上より、本薬の薬物動態の変動は 40~50%程度であり、個体間変動及び個体内変動はいずれも 30%程度になると考えられる。本薬は主に CYP3A により代謝されるが、CYP3A の肝臓における発現量には 35 倍以上の個体間差があるとされている (医薬ジャーナル 2001; 37(10): 92-103)。上記の母集団薬物動態解析で得られた本薬の個体間変動は、他の CYP3A で代謝される薬物 (ミダゾラム) とほぼ同程度と考えられることから (Clin Pharmacol Ther 2001; 69(5): 333-339)、本薬の個体間変動が大きくなった理由の一つとして、CYP3A の個体間差が影響している可能性が考えられる。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

機構は、本薬の薬物動態と年齢との関連について説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

健康成人を対象とした 614i 試験（27～34 歳）、610i 試験（25～37 歳）及び 617i 試験（33～59 歳）の C_{max} 、AUC、CL/F 及び $t_{1/2}$ の年齢との関係について検討した結果、年齢の増加に伴い、 C_{max} 、AUC 及び $t_{1/2}$ は増加傾向、CL/F（AUC の逆数）は減少傾向を示したが、本薬は薬物動態の個体間差が大きな薬物であることから、年齢と薬物動態パラメータとの関係について明確に結論付けることは困難と考える。また、高齢者対象の 616i 試験（70～80 歳）の結果も加えて、年齢と薬物動態パラメータ（ C_{max} 、AUC、CL/F 及び $t_{1/2}$ 等）との相関性について検討したが、健康成人同様、年齢が各薬物動態パラメータに及ぼす明確な影響は認められなかった。

機構は、高齢者で明らかな曝露量増加は認められていないこと、本薬はばらつきの大きな薬物動態を示すという特徴からすれば、年齢と本薬の薬物動態の関係について、結論付けることは困難との申請者の回答は理解可能と考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請に際し、国内外の成書、国内における使用経験を報告した学会抄録及び開発時の臨床試験成績が参考資料として提出された。機構は、提出された資料に基づき、申請された効能・効果、用法・用量の有効性、安全性、臨床的位置付け及び公知性について審査を行った。提出された資料の概要を以下に記載する。

(1) 国内外の成書における記載

ガイドライン 3 編、教科書等 5 種類が参考資料として提出された。

ガイドライン及び教科書等における記載

No.	書名	標題	巻	号	ページ	年
1	Am J Respir Crit Care Med	An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases	175	4	367-416	2007
2	Am J Respir Crit Care Med	American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis	167	4	603-662	2003
3	Kekkaku (結核)	非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年	73	10	599-605	1998
4	Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition (McGraw-Hill)	Chapter 149 ANTIMYCOBACTERIAL AGENTS			946-953	2004
		Chapter 150 TUBERCULOSIS			953-966	
		Chapter 152 NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIA			972-976	
5	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition (Churchill Livingstone)	Chapter 248 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>			2852-2886	2004
		Chapter 250 <i>Mycobacterium avium</i> Complex			2897-2916	

6	The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th edition (Antimicrobial Therapy)	Treatment of Mycobacterial Infections			110-121	2007
7	結核 第4版 (医学書院)	1章 結核診療の基礎知識			3-94	2006
8	エイズ合併結核—その臨床と対策— (新企画出版社)	5章 治療と予後			106-125	2003

(2) 日本人における使用経験 (J AIDS Res 8 : 447, 2006、感染症誌 79 : 206, 2005)

国内の学会抄録 2 報が提出された。その概略を以下に示す。

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおける HIV 感染合併 NTM 症及び結核症に対する本剤の使用経験の学会報告 2 報(第 20 回日本エイズ学会学術集会、2006 年及び第 79 回日本感染症学会、2005 年)が安全性に関する資料として提出された。概略は以下の通りである。

なお、本剤の用量は、抗 HIV 剤を併用していない場合は 300mg QD、併用している場合 (LPV/RTV 又は RTV 併用時) は 150mg QD 隔日投与であった。また、NTM 症の治療における CAM の用法・用量は 400mg BID (1 日 800mg) であった。

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターにおける本剤の使用経験

標題 (学会)	データ集積期間	該当症例数	本剤使用例数 (該当症例数に対する%)	投与中止に至った副作用発現例数 (本剤使用例に対する%)	投与中止に至った副作用の内訳 (本剤使用例に対する%)
当センターの HIV 感染者における非定型抗酸菌症例の検討 ¹⁾ (第 20 回日本エイズ学会学術集会)	1996/1 ~ 2006/6	47	35 (74%)	6 (17%)	汎血球減少症: 4 例 (11.4%) 虹彩炎: 1 例 (2.9%) 発熱: 1 例 (2.9%)
当センターの HIV 感染者における結核症例の検討 ²⁾ (第 79 回日本感染症学会、2005 年)	1996/1 ~ 2005/3	66	29 (44%)	7 (24%)	虹彩炎: 2 例 (6.9%) 発熱及び発疹: 2 例 (6.9%) 汎血球減少症: 2 例 (6.9%) 肝機能異常: 1 例 (3.4%)
合計		113	64 (57%)	13 (20%)	汎血球減少症: 6 例 (9.4%) 虹彩炎: 3 例 (4.7%) 発熱: 3 例 (4.7%) 発疹: 2 例 (3.1%) 肝機能異常: 1 例 (1.6%)

1) J AIDS Res 8 : 447, 2006

2) 感染症誌 79 : 206, 2005

2 報告において、投与中止に至った副作用は 2 試験における本剤使用例の 13/64 例 (20%) に発現した。うち、汎血球減少症 6/64 例 (9.4%)、虹彩炎 3/64 例 (4.7%)、発熱 3/64 例 (4.7%)、発疹 2/64 例 (3.1%)、肝機能異常 1/64 例 (1.6%) であった。重篤な有害事象及び死亡に関する記載は無かった。

(3) 海外臨床試験成績