

デルティバ錠 50 mg に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は大塚製薬株式会社にあります。当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

大塚製薬株式会社

デルティバ錠 50 mg

第 1 部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	3
1.5.1 起原又は発見の経緯	3
1.5.1.1 世界における結核の疫学	3
1.5.1.2 日本における結核の疫学	4
1.5.1.3 多剤耐性肺結核の治療上の問題点	4
1.5.1.4 デラマニド	5
1.5.2 開発の経緯	5
1.5.2.1 非臨床試験の概略	7
1.5.2.2 臨床試験の概略	10
1.5.2.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ	14
1.5.3 デラマニドの特徴及び有用性	14
1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性	14
1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性	15
1.5.3.3 デラマニドの治療上の位置付け	16
引用文献	18

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 世界における結核の疫学

結核は過去数十年の減少の後、1980年代後半に世界中で再流行し始め、現在まで世界の多くの地域で流行が続いている¹。結核は成人の感染症による主要死因の1つであり、更にヒト免疫不全症ウイルス（HIV）感染者の主要死因となっている。これに対し1993年にWHOは世界に結核非常事態宣言を発表した。

2010年には、世界の推定結核患者数は880万人となり、そのうちHIV感染者が約13%を占めていた。結核に起因する死亡者のうち、HIV陰性患者は110万人、HIV感染患者は35万人であった²。

薬剤感受性結核に対する現在の標準治療は1970年代に開発され、リファンピシン、イソニアジド、エタンブトール、ピラジナミドの4剤併用による2ヵ月間の強化療法と、それに続くリファンピシンとイソニアジドの併用による4ヵ月間の維持療法からなる。WHOの治療指針に従った治療プログラムでは、薬剤感受性結核患者におけるこの治癒率は90%に達する¹。

治療失敗例や不適切な治療は、多剤耐性肺結核（少なくともイソニアジド及びリファンピシンに耐性のある *M. tuberculosis* 株による結核；以下、MDR-TB）等の薬剤耐性結核の発現につながる恐れがある。薬剤感受性結核患者では高い治癒率を達成可能だが、MDR-TB患者では最適な治療プログラムでも治癒率は50～70%であり、死亡率も25%と高いことが報告されている³。

通常、MDR-TB患者には、少なくとも最適な5～6種類の「第2選択薬」を併用する必要がある。MDR-TBに対して最適な標準治療法（Optimized Background Regimen : OBR）として使用する薬剤は重大な副作用を伴うことが多いが、24ヵ月間使用しなければならない⁴。

MDR-TBは蔓延しつつあり、2010年には約29万人が発症し、世界の年間結核患者数の約3.3%を占めている¹。WHO欧州地域のMDR-TB有病率は今も憂慮すべき状態にある。2010年には、結核患者に占めるMDR-TBの割合は、新規患者で13.7%、既治療患者では48.7%であった⁵。最新のデータでは、2008年にWHO欧州地域で第2選択薬の投与を受けたMDR-TB患者1,244例のうち、治癒した患者はわずか375例（30.1%）であり、多くの患者で死亡（19.5%）、治療の失敗（22.9%）、治療不履行（17.8%）が認められた⁵。

複数のWHO加盟国においてMDR-TBとHIVの感染率に高い相関が見られており²、結核患者がHIVに重感染すると活動性の伝染性結核を発症するリスクが30～50倍に上昇することは注目に値する⁶。

WHOが推奨する多剤耐性結核の化学療法

MDR-TBはイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示すため、MDR-TB患者は両剤を含む標準療法を使用できない。そのため、第1選択薬のピラジナミド及びエタンブトールに第2選択薬である注射剤（カナマイシン、アミカシン、カプレオマイシン、ストレプトマシンの内いずれか1剤）及びフルオロキノロン剤（レボフロキサシン、モキシフロキサシン、オフロキサシンの内いずれか1剤）を加えた4剤による治療法が推奨されている⁷。

しかし、これら 4 剤のいずれかが薬剤耐性、副作用等の理由で使用できない場合には更にその他の第 2 選択薬（パラアミノサリチル酸、サイクロセリン又はテリジドン、エチオナミド又はプロチオナミド）の中から 1 剤以上を追加して 4 剤以上で治療を行うこととされている⁷。

それでも治療効果を期待できない場合にはクロファジミン、リネゾリド、アモキシシリン/クララン酸配合剤、チオアセタゾン、イミペネム/シラスタチン配合剤、高用量イソニアジド又はクラリスロマイシンの内、MDR-TB 専門医と相談の上少なくとも 2 剤を追加する治療も考慮することとされている⁷。2008 年の治療ガイドラインでは、MDR-TB に対しては注射剤を含めた強化療法期間を少なくとも 6 ヶ月間とし、菌陰性化後 18 ヶ月間治療を継続することとされていた⁴。

1.5.1.2 日本における結核の疫学

かつて「国民病」といわれた結核は戦後激減したが、1985 年以降その減少率は鈍化し、1997 年に新規登録患者数、罹患率等が増加に転じ、1999 年には厚生大臣による「結核緊急事態宣言」が出された。現在、年間 2 万人以上の新規結核患者の発病が報告されている。また、国内での結核による死亡者数は、年間 2,000 人を超えている⁸。

MDR-TB は、国内では 1991 年の結核病学会シンポジウムにおいて初めて取り上げられ⁹、現在、全国で年間 110～120 人の患者が発生しているとされている¹⁰。MDR-TB は、その致死率の高さ¹¹ゆえにこれまで結核医療の重大な問題として取り組まれてきた。近年では MDR-TB の中に占める超多剤耐性肺結核（XDR-TB）の割合がきわめて高くなっていることが示唆されている。XDR-TB は、第 1 選択薬であるイソニアジドとリファンピシンに加えてカナマイシン等の注射剤及びフルオロキノロン剤に対しても耐性を示すものを指し、MDR-TB の中でも更に治療が困難な疾患である。2002 年の調査では MDR-TB 患者 55 人のうち、17 人が XDR-TB 患者であったと報告されている¹²。通常の結核は高齢者の患者が多いのに対し、MDR-TB 患者は若年層に患者が多く、また外国人の占める割合が高いことも特徴となっている¹⁰。

日本における多剤耐性結核の化学療法

平成 20 年 4 月に日本結核病学会治療委員会が公表した“「結核医療の基準」の見直し—2008 年”には、国内で使用可能な抗結核薬にフルオロキノロン系薬剤を加えた薬剤の分類、及び薬剤選択が示されている。それによれば、治療当初には感受性のある薬剤を最低でも 3 剤（可能なら 4～5 剤）投与し、治療期間は菌陰性化後 24 ヶ月とされている¹³。

1.5.1.3 多剤耐性肺結核の治療上の問題点

1) MDR-TB は死亡率が高い

日本における MDR-TB 長期予後調査の結果、その死亡率は 5 年で 21.6%、10 年で 36.7%と報告されている¹¹。日本では MDR-TB 全体に占める XDR-TB の比率が諸外国に比べて高いことが特徴である^{14,15}。XDR-TB の致死率の高さが日本の MDR-TB 全体の死亡率を高めていると考えられる。

2) 治療成績が低く、改善されていない

MDR-TB の治癒率は 40～70%程度と報告されているが、ここ十数年来この治療成績は改善されていない¹⁶。日本の MDR-TB の 1975 年から 2005 年の間の平均治癒率は 55%と報告され

ているが¹¹，1995 年以前で 58%，以降で 52%となっている。治療成績が向上しない理由としては，治療がより困難な XDR-TB の割合が高いこと，忍容性の問題や新たな耐性獲得等で既存の抗結核薬では十分な使用可能薬剤数が確保できないことが大きな要因と考えられている¹⁷。

これらに共通する問題点は，使える有効な抗結核薬の数が限られていることである。特に使用可能な薬剤がほとんどない XDR-TB 患者の状況は深刻である。数が限られている上に，第 2 選択薬の効果は十分でなく，患者は年単位の長期治療を強いられる。その間は患者だけでなく周囲の精神的・経済的負担も大きい。また，忍容性の低い第 2 選択薬は，治療中断により疾患の重症化，新たな耐性発現の危険性を生むことになる。

以上のような状況から，M/XDR-TB における治療成績を改善し，死亡率を低下させるために，強力で，安全性が高く，既存の抗結核薬と組み合わせることのできる新規の抗結核薬を早急に提供することが日本の医療現場から強く求められている。

1.5.1.4 デラマニド

大塚製薬株式会社では，19■年より新たな抗結核薬のスクリーニングを開始し，20■年にニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体であるデラマニド（図 1.5.1.4-1）を見出した。その後の非臨床薬効薬理試験の結果より，デラマニドは既存の抗結核薬に比べて抗菌活性が強く，細胞内結核菌に対しても効果を示すことが明らかになった。また，*in vitro* 試験で嫌気条件下のドーマント株に対しても効果を示した。デラマニドの作用機序は抗酸菌に特異的なミコール酸の生合成阻害であり，既存の薬剤感受性，薬剤耐性，多剤耐性及び超多剤耐性の臨床分離結核菌株のいずれにおいても同程度の強い効力を有していることから既存の抗結核薬との交叉耐性がないことも明らかになった。また，グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対しては抗菌活性を示さなかった。

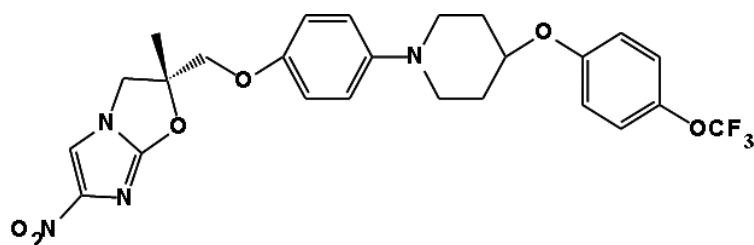


図 1.5.1.4-1 デラマニドの構造式

1.5.2 開発の経緯

デラマニドの非臨床試験は，20■年より開始され，各種薬効薬理試験及び一般薬理試験，各種薬物動態試験，各種毒性試験（後述の「旧製法製剤*」による第 I 相試験開始のための毒性試験）の項参照）が実施された。これら非臨床試験の成績より，デラマニドが期待する作用を示し，安全性も確認され，抗結核薬としての開発の可能性が示唆されたことから，臨床試験へ移行した。

20■年に英国にて健康成人を対象とした第 I 相試験が開始された。健康成人での安全性及び

体内動態が確認された後、20■年、南アフリカ共和国にて薬剤感受性結核患者を対象として結核菌に対する初期殺菌効果を確認する初期第Ⅱ相試験（EBA [Early Bactericidal Activity]試験）を実施し、デラマニドの EBA が確認された。その後、結核の中でも医療上のアンメット・ニーズの高い MDR-TB を対象として 20■年よりグローバル試験 3 試験を実施した（図 1.5.2-1）。これらグローバル試験でデラマニドの MDR-TB に対する優れた有効性と良好な安全性が確認されたため、国内において承認申請を行うこととした。欧州では 20■年 ■月に承認申請を行っている。

なお、デラマニドは 2008 年に希少疾病用医薬品指定（指定番号（20 薬）第 205 号，平成 20 年 2 月 18 日付薬食審査発第 0218001 号）を受けている。

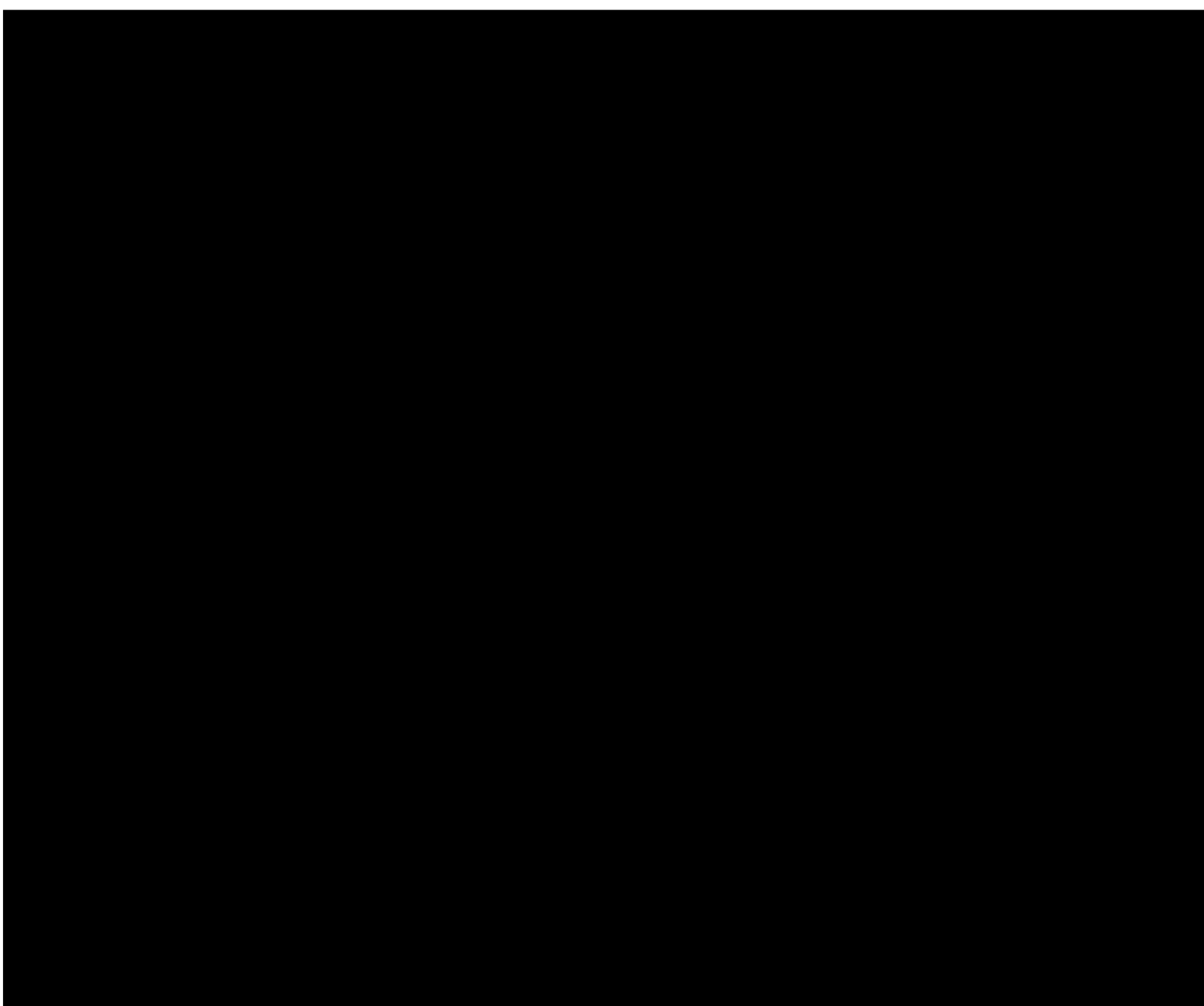


図 1.5.2-1 デラマニドの開発の経緯図

注：242-■-116 試験は本邦の医薬品 GCP 省令に適応の試験ではなかったため、評価資料から参考資料とすることとした。

1.5.2.1 非臨床試験の概略

(1) 品質に関する試験

(a) 原薬の物理的・化学的性質及び安定性

デラマニドの物理的・化学的性質の検討を 20 年に開始した。また、デラマニドについて規格及び試験方法並びに安定性試験を実施した。デラマニドは、30°C/65%RH において 4 年間安定であることを確認した。

(b) 製剤の検討及び安定性

当初、英国において健康成人を対象に 旧製法製剤* で臨床試験（242-101, 242-101）を開始したが十分な血漿中濃度が得られなかった。このため、生物学的利用率の高い 新製法製剤** を開発し、海外での 2 試験（242-102 試験及び 242-101 試験）を除くその後の国内外の臨床試験は 新製法製剤* を用いて実施した。 新製法製剤* の開発から市販予定製剤に至るまで処方変更はなく、同処方の 新製法製剤* で臨床試験を実施した。

承認申請予定製剤のデルティバ錠 50 mg での長期保存試験を継続中であるが、特筆すべき変化は認められておらず、室温で長期間安定であることが推定された。

* 旧製法製剤* : 旧製法* したデラマニドを用いた製剤

** 新製法製剤* : デラマニドの 新製法* を用いた製剤

(2) 薬理試験

(a) 効力を裏付ける試験

デラマニドは、結核菌の発育を 0.024 µg/mL の MIC₉₀ 値で抑制し、既存の抗結核薬の MIC₉₀ 値（イソニアジド：0.1 µg/mL, リファンピシン：0.39 µg/mL）に比べて強力な抗菌活性を示しただけでなく、既存の抗結核薬に耐性を持つ結核菌に対しても同様の活性を示し、交叉耐性は認められなかった。また、*in vitro* 試験において細胞内に寄生させた抗酸菌やイソニアジドが無効な嫌気環境下で誘導されるドーマント株に対しても強い活性を示した。嫌気環境下の結核菌に対する効力は、モルモットを用いた結核症モデルで確認し、その効果は既存薬より強かった。

マウス結核モデルを用いた *in vivo* 試験の成績は、*in vitro* 試験での抗結核活性を反映しており、デラマニドの治療効果は既存の抗結核薬よりも優れていた。また、マウス結核モデルを用いてデラマニドと既存の抗結核薬との併用による治療効果を検討した結果、デラマニドを含む併用療法は、標準療法としたリファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミドの組み合わせ、又は多剤耐性結核に対する併用療法としたモキシフロキサシン＋エチオナミド＋カナマイシン＋ピラジナミドの組み合わせと比較して最初の 2～4 ヶ月間における肺内の菌数の減少が既存療法より速やかであり、また菌陰性化後の再発を伴わなかった。なお、*in vitro*, *in vivo* 試験共に、

既存の抗結核薬との拮抗作用は認められていない。

(b) 安全性薬理試験（一般薬理試験）

デラマニドの安全性薬理試験を平成 13 年 6 月 21 日医薬審発第 902 号「安全性薬理試験ガイドラインについて」に従い GLP 試験として実施した。

その結果、覚醒動物（ラットあるいはイヌ）において一般症状及び行動、並びに呼吸及び心血管系に対する作用として特記すべき作用を示さなかった。一方、*in vitro* 試験においてデラマニド 3 $\mu\text{mol/L}$ (1603 ng/mL 換算、溶解可能最大濃度) は human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネル電流（以下 hERG 電流）を 35.4%抑制したが、同濃度では活動電位に対して影響は認められなかった。

デラマニドのヒト代謝物についても hERG 電流に対する作用を確認したところ、(R)-DM-6702 (DM-6705) , (R)-DM-6701 (DM-6704) 及び DM-6720 の 3 代謝物が hERG 電流を抑制したが、中でも (R)-DM-6702 (DM-6705) が最も強い抑制作用を示した [IC₅₀ = 0.0822 $\mu\text{mol/L}$ (38 ng/mL 換算)]。

(3) 薬物動態試験

デラマニドの非臨床薬物動態試験は、20 年 から ¹⁴C-標識及び非標識デラマニド（旧製法品* 及び 新製法品* ）を用いて実施した。マウス、ラット、ウサギ及びイヌに経口投与したとき、デラマニドの血漿中濃度は、投与量の増加に伴って上昇した。ラット及びイヌにおいて、新製法品* を投与したときの血漿中濃度は、旧製法品* 投与後より高かった。ラットに経口投与したとき、放射能は組織に広く分布し、ほとんどの組織は血漿中濃度より高かった。主な排泄経路は、胆汁を介した糞中排泄であった。以上のことが第 I 相試験開始前までに確認された。

英国において、旧製法品* から製造された錠剤（旧製法錠剤* ）を用いて開始されたが、吸収率をより向上させる目的で 新製法品* を用いた錠剤に変更された。

新製法品* を各種動物に経口投与したとき、デラマニドの血漿中濃度は、投与量の増加に伴って上昇した。¹⁴C-デラマニドのヒトでの *in vitro* 血清蛋白結合率は 99.54%以上と高く、主な結合蛋白はアルブミン及びリポ蛋白であった。デラマニドは主に血漿中のアルブミンによって代謝され、CYP3A4 によってもわずかに代謝を受けた。デラマニドは、CYP 阻害及び CYP 誘導作用を示さなかった。デラマニドは P-糖蛋白の基質ではなく、P-糖蛋白が関与するジゴキシン輸送に対して阻害作用を示さなかった。

(4) 毒性試験

デラマニド及びその代謝物の主要な毒性試験の全て、並びに用量設定及び機序検討試験のほとんどは GLP に準拠して実施した。毒性試験で用いたデラマニドは、すべての *in vitro* 毒性試験において原薬（旧製法品* を含む）を使用した。また、*in vivo* 毒性試験（局所刺激性試験を除く）においては臨床試験の時期に応じて、■%デラマニド含有 新製法品*（■% 新製法品* ），次いで ■%デラマニド含有 新製法品*（■%新製法品* ）を用いた。

旧製法製剤* による第 I 相試験開始のための毒性試験

旧製法製剤* による第 I 相試験開始前の 20■年■月末までに、旧製法品* 又は ■% 新製法品* を用いてラット及びイヌの単回及び 2 週間反復投与毒性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞を用いた前進突然変異試験及びラットの小核試験を実施した。更にウサギの胚・胎児発生に関する試験の用量設定予備試験でみられた死亡及び出血に関連した試験として雌ウサギの 2 週間反復投与毒性試験を実施した。これらの試験の結果から、第 I 相試験を開始する上で問題となる毒性変化がないことを確認した。

その後、旧製法製剤* による第 I 相試験の進行と並行して 20■年■月末までに、ラット 4 週間反復投与毒性試験、イヌ 13 週間反復投与毒性試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ウサギの血液凝固に関する試験（雌ウサギの単回及び 4 日間反復投与試験、並びに雄ウサギの 2 週間反復投与毒性試験、機序検討試験としてウサギにおけるビタミン K 補充投与の影響検討試験）を実施した。その結果、第 I 相試験を進行する上で問題となる毒性変化がないことを確認した。

新製法製剤* による臨床試験開始のための毒性試験

臨床用製剤が ■% 新製法製剤* へ変更されたことから、20■年以降の経口投与による毒性試験は ■% 新製法品* を用いて実施した。ラット及びイヌを用いた 2 週間反復投与毒性試験（製剤間の毒性比較のための試験）、ラット 26 週間反復投与毒性試験、イヌ 39 週間反復投与毒性試験、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、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、マウスを用いたがん原性予備試験（1, 2 及び 13 週間反復投与）、マウス及びラットのがん原性試験を 20■年■月末までに実施した。その他の試験では、ウサギの血液凝固に関する機序検討試験（雌ウサギの 2 週間反復経口投与による未変化体及び 8 代謝物の曝露量と血液凝固の関連性に関する試験、ウサギ肝ミクロソームを用いたビタミン K エポキシド還元酵素に関する試験）を 20■年■月末までに、マウスがん原性試験でみられた雄マウスの血液凝固異常に関する機序検討試験（4 及び 24 週間反復投与）及び *in vitro* 光毒性試験を 20■年■月末までに実施した。

代謝物の毒性試験

ヒトで確認された 8 種の代謝物(*R*)-DM-6701, (*R*)-DM-6702, (*R*)-DM-6703, (*S*)-DM-6717, (*S*)-DM-6718, (4*RS*, 5*S*)-DM-6720, (4*R*, 5*S*)-DM-6721 及び(4*S*, 5*S*)-DM-06722 の中で、定常状態における総薬物曝露量に対して 10%を超える曝露量を示した代謝物は(*R*)-DM-6702 及び(*S*)-DM-6718 であることが 20■年末に判明した。この 2 種の代謝物の曝露量はイヌにおいてはヒトの曝露を超える十分に高い値であったが、ラットにおける曝露量は臨床の曝露量よりも低かった。このことから、ICH M3 ガイダンスに従い、(*R*)-DM-6702 及び(*S*)-DM-6718 に関して、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットの小核試験及びラットの胚・胎児試験を欧州における申請（20■年■月）までに実施した。なお、(*R*)-DM-6701 及び(*R*)-DM-6703 に関しては比較的ヒトの血漿中に多く存在することが分かっていたことから、細菌を用いた復帰突然変異試験及びラットの小

核試験を 20 年 月末までに実施した。その他の代謝物の試験としてはウサギの血液凝固に関する機序検討試験として、雌ウサギを用いた 4 日間経口投与毒性試験を(R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, (S)-DM-6717 及び(4S, 5S)-DM-6722 に関して 20 年 月末までに実施した。

これらの毒性試験からは、デラマニドは単回投与毒性、ラットの反復投与毒性、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性、がん原性、ラットの生殖発生毒性及び光毒性において臨床使用上危惧すべき毒性プロファイルを示さなかった。一方、イヌの反復投与毒性試験においては代謝物が主因と考えられる QT/QTc 延長作用がみられ、臨床試験においても同様な作用が確認された。ウサギにおいてはヒトに比べ曝露が非常に高かった代謝物が主因と考えられた出血及び死亡がみられ、その機序はビタミン K 依存性血液凝固因子の低下によることが示唆された。ウサギの胚・胎児試験では母動物毒性の二次的な影響と考えられる早期吸収胚の軽度増加がみられた。マウスにおいてもウサギに比べると発現用量が高いが同様な血液凝固因子の変化及び毒性がみられた。しかしながら、臨床試験では血液凝固パラメーターに対する影響は認められなかった。さらに代謝物の生殖毒性試験では外形異常、内蔵及び骨格変異がみられ、無毒性量における代謝物の曝露を臨床推奨用量における曝露と比較した場合には同等から 3.8 倍の開きであった。以上のことから、デラマニドの臨床使用には問題がないことが示された。但し、妊婦へのリスクが考えられるため、妊娠可能な女性への使用は、特に注意すべきであり、全身に及ぼす影響を回避するために、心電図はモニターすべきである。

1.5.2.2 臨床試験の概略

非臨床試験の結果より、デラマニドは結核に対する優れた有用性が期待された。これを踏まえ、結核の中でも特に医療ニーズの高い MDR-TB に対する治療への貢献をデラマニドの臨床開発の第一目標とした。なお、新しい作用機序を持った新規抗結核薬は、本邦では 1970 年代の RFP 以来上市されていない。

デラマニドの臨床開発は 旧製法錠* を用いて開始され、その後すぐにより高い生物学的利用率を示す 新製法錠* に変更された。第 I 相試験及び第 II 相試験のほとんどで 新製法錠* を使用し、現在はこれを「デラマニド錠」として臨床開発に用いている。

これまでにデラマニドについて 18 試験が終了しており、このうち 12 試験は健康被験者を対象とした第 I 相試験、2 試験は合併症のない、喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象とした前期第 II 相試験であり南アフリカで実施され、3 試験は MDR-TB 患者を対象とした第 II 相試験で、日本、中国、ペルー、韓国、フィリピン、エジプト、ラトビア、エストニア、米国で実施されている。また、治療抵抗性の MDR-TB 患者を対象にラトビア、リトアニアで用量漸増試験が実施されている。

以下にこれらの試験の要約を示す。なお、特に記載しない限り、デラマニド錠（新製法錠*）が使用されている。

1.5.2.2.1 第 I 相試験

- 英国で実施された 旧製法製剤* の単回投与後の安全性、薬物動態、食事の影響、性差

検討試験（242-■-101 試験），反復投与後の安全性，薬物動態，食事の影響，性差検討試験（242-■-101 試験）

- 英国で実施された ^{14}C -デラマニド ゼラチンカプセルを用いたマスバランス試験（242-■-102 試験）
- 日本で実施された単回投与後の安全性，薬物動態，食事の影響の検討試験（242-■-001 試験），反復投与後の安全性，忍容性，薬物動態検討試験（242-■-001 試験）
- 英国で実施された単回及び反復投与後の安全性，薬物動態，食事の影響（単回投与のみ），性差検討試験（242-■-101 試験）
- 中国で実施された単回投与後の安全性，忍容性，薬物動態，食事の影響の検討試験（242-■-801-01 試験），反復投与後の安全性，忍容性，薬物動態の検討試験（242-■-802-01 試験）
- 米国で実施されたデラマニドと抗結核薬（Rifater[®]＋エタンブトール）との併用投与時の薬物相互作用，QT 延長〔個々の補正 QT 間隔（QTcI），QTcB，QTcF〕への影響検討試験（242-■-202 試験），並びにデラマニドと抗 HIV 薬（テノホビル，Kaletra[®]，エファビレンツ）との併用投与時の薬物相互作用検討試験（242-■-209，242-■-212 試験）
- 米国で実施された 3 投与法の安全性と薬物動態の検討試験（242-■-211 試験）

その結果，デラマニドの薬物動態として以下のことが分かった。

- デラマニドを 100～400 mg 投与時の曝露量の増加率は，用量比より低かった。
- 血管外投与時の血漿全身クリアランス（CL/F）及び V/F も用量増加に伴い増加したが，生物学的利用率（F）は用量依存的に減少した。
- 最高濃度到達時間（ $t_{\max}$ ）は約 4 時間であった。
- デラマニドの最終相の血中消失半減期（ $t_{1/2}$ ）は約 30～38 時間であった。
- 1 日 2 回反復経口投与により血漿中デラマニド濃度は約 2～3 倍に増加し，反復投与 10～14 日目に定常状態に達すると考えられた。
- 健康被験者にデラマニド 300 mg を 10 日間連日投与時の曝露量は，300 mg 1 日 1 回投与と比べ，150 mg 1 日 2 回投与及び 100 mg 1 日 3 回投与の方が高かった（それぞれ 1.93～2.23 倍）。
- 薬物相互作用については，デラマニドと抗結核薬 4 剤（Rifater[®]及びエタンブトール）を併用した場合，抗結核薬の血漿中濃度への影響はなかったが，デラマニドの曝露量は減少した（最大 45%）。抗 HIV 薬（テノホビル，エファビレンツ及び Kaletra[®]）との併用では，抗 HIV 薬の血漿中濃度への影響はなかった。

1.5.2.2.2 合併症を伴わない喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象とした第Ⅱ相用量探索試験

- 南アフリカで実施された 旧製法製剤* の有効性，安全性，薬物動態を検討する 7 日間

EBA 試験 (242-■■-102 試験)

- 南アフリカで実施されたデラマニド錠の有効性、安全性、薬物動態を検討する 14 日間 EBA 試験 (242-■■-101 試験)

デラマニド錠を用いた試験 (14 日間 EBA 試験) につき、その計画の要約を示す。

14 日間 EBA 試験 (242-■■-101 試験)

デラマニド錠の結核菌に対する有効性を確認するため、南アフリカで肺結核患者を対象とした 14 日間初期殺菌効果試験 (242-■■-101 試験) を実施し、デラマニド用量設定の参考とした。本試験は非盲検、無作為化、5 群並行群間比較試験で、未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象に、デラマニド 100, 200, 300 又は 400 mg を 1 日 1 回、14 日間投与し、安全性、有効性及び薬物動態を標準治療 (Rifapour®) と比較した。

その結果、デラマニド 100~300 mg の間で EBA との用量反応性が認められ、デラマニドが最大限の初期殺菌効果を発現するための閾値は、デラマニドの曝露量 (AUC_{24h}) として 3,500~5,500 ng·h/mL の間にあることが示された (Position Paper for Dose Justification)。

また、健康成人を対象にデラマニド 1 日用量 300 mg を 1 日 1 回 (QD)、1 日 2 回 (BID) 及び 1 日 3 回 (TID) に分けて食後投与した場合の薬物動態を検討した試験 (242-■■-211 試験) において、定常状態 (10 日目) での AUC_{24h} は、300 mg QD に比べ、150 mg BID 及び 100 mg TID で増加し、全ての用法において安全性と忍容性は良好であった。

以上の結果より、次の MDR-TB 患者における後期第Ⅱ相試験では、デラマニドの用法・用量として 100 mg BID 及び 200 mg BID が選択され、食後投与することとした (2.7.2.2.1.3.4 及び 2.7.3.4.2 参照)。

1.5.2.2.3 MDR-TB 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び非介入登録試験

MDR-TB 患者を対象とした第Ⅱ相試験及び非介入登録試験として以下の試験を実施した。日本では MDR-TB の患者数が少なく、得られるデータが限定的であることから、国際共同試験に参加した。MDR-TB 患者を対象にした二重盲検プラセボ対照比較試験 (242-■■-204 試験)、継続投与試験 (242-■■-208 試験) 及び非介入登録試験 (242-■■-116 試験) の 3 試験は、いずれも日本を含む国際共同試験として実施した。なお、242-■■-210 試験は、治療抵抗性の MDR-TB 患者を対象とした非盲検用量漸増試験で、日本は参加していない。

- OBR 併用時のデラマニド錠の安全性及び有効性を検討する多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験 (242-■■-204 試験) 及びその非盲検継続投与試験 (242-■■-208 試験)
- 242-■■-204, 242-■■-210 試験に組み入れられた MDR-TB 患者の細菌学的データ及び最終的な治療転帰を収集するための非介入登録試験 (242-■■-116 試験)
- 治療抵抗性の MDR-TB 患者を対象とした OBR 併用時のデラマニド錠の安全性及び有効性を検討する多施設共同、非盲検、用量漸増試験 (242-■■-210 試験)

今回の臨床データパッケージの軸となる 3 試験 (242-■■-204 試験, 242-■■-208 試験及び 242-

■-116 試験)の計画を以下に要約する。242-■-204 試験では喀痰培養陰性化の早期達成を、242-■-208 試験では長期(6 ヶ月間)投与時の忍容性を、242-■-116 試験では結核の長期予後(治療)を評価し、これら3試験の成績を総合して今回の臨床データパッケージを構成することとした。

二重盲検比較試験(242-■-204)

本試験は二重盲検、無作為化、層別化、プラセボ対照、3群並行群間比較試験で、20■年■月から20■年■月にかけて、フィリピン、ラトビア、エストニア、エジプト、韓国、中国、日本、米国及びペルーの9カ国17施設で実施した国際共同試験である。結核菌喀痰培養陽性のMDR-TB患者を対象として、OBRの併用下、デラマニドを1日用量200 mg(100 mg 1日2回)又は400 mg(200 mg 1日2回)で56日間投与し、安全性及び有効性をプラセボと比較した。有効性の主要評価項目は、Mycobacterial Growth Indicator Tube (MGIT)[®]システムによる喀痰培養検査で、56日間以内に喀痰培養陰性化(Sputum Culture Conversion : SCC)を達成した被験者の割合とし、従来の治療にデラマニドを上乗せすることで早期喀痰培養陰性化を達成できるかを評価した。

なお、有効性の主要評価項目として用いた56日(2ヵ月)後の喀痰培養陰性化については、結核治療において治療開始2ヵ月後の喀痰培養陰性化率と長期予後の間に、強い相関性があることが報告¹⁸されており、早期陰性化の達成により結核治療の真のエンドポイントである長期予後の改善が期待される。

継続投与試験(242-■-208)

本試験は非対照、非盲検試験で、20■年■月から20■年■月にかけて、フィリピン、ラトビア、エストニア、韓国、中国、日本及びペルーの7カ国15施設で実施した国際共同試験である。二重盲検比較試験(242-■-204)を完了したMDR-TB患者を対象として、OBRの併用下、デラマニドを1日用量200 mg(100 mg 1日2回)又は必要に応じて1日用量400 mg(200 mg 1日2回)に増量して6ヵ月間(26週間)投与した。デラマニド長期投与時の忍容性及び安全性を確認すると共に、副次的に有効性を評価することとした。

非介入登録試験(242-■-116)

本試験は、二重盲検比較試験(242-■-204 試験)又は用量漸増試験(242-■-210 試験)終了後の長期予後を観察することを目的とし、デラマニドの投与は行なわず既存の抗結核薬のみによる治療を継続した非介入登録試験であり、20■年■月に開始した。二重盲検プラセボ対照比較試験(242-■-204 試験)又は用量漸増試験(242-■-210 試験)に参加したMDR-TB患者を対象として、通常の診療の中で患者の診療記録や各国の結核対策プログラムに記録される情報を収集し、結核の長期予後を評価した。データの収集期間は、242-■-204 試験又は242-■-210 試験で最初に治験薬を投与された日から24ヵ月後まで、又はMDR-TBの治療を完了(中止)するまでとし、WHOのガイドラインに示されている転帰分類に従って、各被験者の最終治療転帰を判定した。

結果の解釈にあたっては、242-■-204 試験、242-■-208 試験及び本試験のデータを用いて統合解析を行い、結核菌陰性化が達成された場合の持続性や、デラマニドの投与期間に応じた最終治療転帰を評価した。なお、242-■-210 試験は OBR が無効であった患者におけるデラマニドの治療効果を検討した試験であり、試験デザインと患者集団が 242-■-204 試験や 242-■-208 試験とは異なるため、有効性の統合解析には含めていない。

1.5.2.3 承認申請に用いる臨床データパッケージ

エリア	アジア		欧州	北南米	アフリカ
	日本	中国			
第Ⅰ相	単回、食事の影響 (242-■-001) 反復 (242-■-001)	単回、食事の影響 (242-■-801-01) 反復 (242-■-802-01)	単回、食事の影響* (242-■-101) 反復、食事の影響* (242-■-101) 単回、反復、 食事の影響 (242-■-101) マスバランス (242-■-102)	抗結核薬とのDDI (242-■-202) 抗HIV薬とのDDI (242-■-209) (242-■-212) 投与法検討 (242-■-211)	
前期第Ⅱ相					EBA (242-■-102)* (242-■-101)
後期第Ⅱ相	国際共同試験（無作為化、二重盲検、プラセボ対照比較試験、国際共同試験；242-■-204）				
	国際共同試験（242-■-204の継続長期試験、非盲検、国際共同試験；242-■-208）				
			用量漸増試験 (242-■-210)		
非介入登録	国際共同調査 (242-■-204, 242-■-210登録被験者の追跡調査、国際共同調査；242-■-116)				

図 1.5.2.3-1 デラマニドの臨床データパッケージ

：旧製法製剤 を用いた試験

1.5.3 デラマニドの特徴及び有用性

1.5.3.1 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1) 薬効・薬理からみた特徴及び有用性

- 最小発育阻止濃度（MIC₉₀）はイソニアジド及びリファンピシンに比較して低く、極めて強力な抗結核活性を有する。
- 既存抗結核薬と交叉耐性を示さない（感受性株、多剤耐性株、超多剤耐性株、いずれに対しても同様に抗菌活性を示す）。
- 結核菌に対して特異的に作用し、新規機序を有する。
- 好気及び嫌気環境下の結核菌いずれに対しても、抗結核活性を有する。
- 細胞内結核菌に対しても殺菌活性を有する。

2) 薬物動態からみた特徴及び有用性

- 標的部位である肺を含め、組織への移行性は高い。
- 血漿中アルブミンで主に代謝され、CYP3A4によってもわずかに代謝される。
- CYP 阻害及び CYP 誘導作用を示さない。

1.5.3.2 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

1) 強力なデラマニドの菌陰性化作用：より早く菌陰性化を達成し、それを長期間維持し、最終治療転帰を改善

- 菌陰性化をより早期に達成することで公衆衛生上の感染拡大リスクを減らす。また、菌陰性化を 2 ヶ月以内に達成した患者は高い確率で良好な最終治療転帰となる。
- 菌陰性化を長く持続することは良好な最終治療転帰に繋がる：M/XDR-TB 患者において、デラマニド 2 ヶ月以下の投与群では 70.9% (112/158 例) の患者が治療開始後 24 ヶ月まで菌陰性化を持続したのに対し、デラマニドを 6 ヶ月以上投与した群では 90.9% (130/143 例) の患者が菌陰性化を持続した。これに伴い、2 ヶ月以下の投与群では良好な転帰を示したのは患者の 55.0%にとどまったが、6 ヶ月以上投与した群では 74.5%の患者が良好な転帰を示した。
- 死亡率の低下：M/XDR-TB 患者において、デラマニドを 6 ヶ月以上投与した群は、2 ヶ月以下の投与群に比べて患者の死亡率を大きく低下させた。
- データの品質管理の観点からラトビア (12 例) 及び日本 (11 例) にて実施された 23 例を除外した集団では、デラマニド 2 ヶ月以下の投与群では 72.1% (111/154 例) の患者が治療開始後 24 ヶ月まで菌陰性化を持続したのに対し、デラマニドを 6 ヶ月以上投与した群では 91.7% (122/133 例) の患者が菌陰性化を持続した。これに伴い、2 ヶ月以下の投与群では良好な転帰を示したのは患者の 55.4% (123/222 例)にとどまったが、6 ヶ月以上投与した群では 77.3% (136/176 例) の患者が良好な転帰を示した。死亡率も同様に 6 ヶ月以上投与した群は 2 ヶ月以下の投与群に比べて患者の死亡率を大きく低下させた。

2) 良好なデラマニドの安全性

- 良好な安全性と忍容性：既存の抗結核薬からなる標準療法にデラマニドを併用した群で認められた有害事象の種類と頻度は、プラセボを併用した群で見られた有害事象のそれとほぼ同様であり、デラマニドに由来する有害事象は少ないと考えられた。
- 管理可能な QTc の延長作用：標準療法にデラマニドを 8 週間併用した群では、プラセボを併用した群と比較して高い頻度で QT 延長が認められたが、その程度は軽度から中等度であり、失神や不整脈といった症状は見られなかった。この QT 延長はデラマニドの投与期間（投与開始後 6～10 週まで）に依存したが、それ以上の投与期間ではプラトーに達した。また、QTc 延長の外れ値（絶対値が 500 msec を超える又はベースラインと比較して 60 msec 以上の変化）を示した患者の多くは既存のリスク因子（女性、心臓疾患、低カリウム血症等）を有していたことから、デラマニドの催不整脈リスクは定期的にモニタリングを行うことで管理可能と考えられる。

1.5.3.3 デラマニドの治療上の位置付け

日本における MDR-TB 長期予後調査の結果、その死亡率は 5 年で 21.6%、10 年で 36.7%と報告されている¹¹。日本では MDR-TB 全体に占める XDR-TB の比率が諸外国に比べて高いことが特徴である^{14,15}。XDR-TB は、第 1 選択薬であるイソニアジドとリファンピシンに加えてカナマイシン等の注射剤及びフルオロキノロン剤に対しても耐性を示すものを指し、MDR-TB の中でも更に治療が困難な疾患である。XDR-TB の致死率の高さが日本の MDR-TB 全体の死亡率を高めていると考えられる。

また、MDR-TB の治癒率は日本では 40%～70%程度と報告されているが、ここ十数年来この治療成績は改善されていない¹⁶。森ら¹⁰によれば、日本の MDR-TB の 1975 年から 2005 年の間の平均治癒率は 55%と報告されているが、1995 年以前で 58%、以降で 52%となっている。治療成績が向上しない理由としては、治療がより困難な XDR-TB の割合が高いこと、忍容性の問題や新たな耐性獲得等で既存の抗結核薬では十分な使用可能薬剤数が確保できないことが大きな要因と考えられている¹⁷。

ピボタル試験である 242-204 試験で、デラマニド群ではプラセボ群に対して 2 ヶ月の SCC 達成率が統計学的に有意に高かった。陰性化までの時間が短縮されることは患者の排菌停止が早まることであり、患者は隔離施設から早く解放され、通常の日常生活に戻ることができ、QOL 改善に大きく貢献できる。更に、周囲の医療関係者や施設での二次感染拡大の可能性が下がり、公衆衛生上の利益も大きい。また、2 ヶ月での SCC は予後を予測するよい指標であると示されている¹⁸。

長期の治療転帰では、デラマニドを 6 ヶ月以上投与した患者群で、2 ヶ月以下投与若しくはデラマニドが投与されなかった患者群に比べて臨床的に意義がありかつ統計学的に有意な成績が得られた。デラマニドを少なくとも 6 ヶ月間投与した群では、74.5%の患者が 24 ヶ月治療後に良好な治療転帰（治癒或いは治療完了）を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 55.0%であった。この二つの群間の死亡率にも顕著な差があり、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 1.0%（2/192 例）であったが、2 ヶ月以下の群では 8.3%（19/229 例）であった。同様に、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 90.9%の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 70.9%であった。

なお、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）にて実施された 23 例を除外した集団では、デラマニドを少なくとも 6 ヶ月間投与した群では、77.3%（136/176 例）の患者が 24 ヶ月治療後に良好な治療転帰（治癒或いは治療完了）を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 55.4%（123/222 例）であった。この二つの群間の死亡率にも顕著な差があり、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 1.1%（2/176 例）であったが、2 ヶ月以下の群では 8.1%（18/222 例）であった。同様に、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 91.7%（122/133 例）の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 72.1%（111/154 例）であった。

XDR-TB の患者については、デラマニドを少なくとも 6 ヶ月間投与した群では、61.4%の患者が 24 ヶ月治療後に良好な治療転帰を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 50.0%であった。同様に、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 77.5%の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 41.7%であった。死亡率に関しては、2 ヶ月以下の群では 25.0%（3/12 例）であったが、

6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では死亡例は見られなかった（0/44 例）。

MDR-TB 患者と同様に、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）にて実施された 23 例を除外した集団では、XDR-TB の患者については、デラマニドを少なくとも 6 ヶ月間投与した群では、68.4%（26/38 例）の患者が 24 ヶ月治療後に良好な治療転帰を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 45.5%（5/11 例）であった。同様に、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 80.6%（29/36 例）の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 36.4%（4/11 例）であった。死亡率に関しては、2 ヶ月以下の群では 27.3%（3/11 例）であったが、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では死亡例は見られなかった（0/38 例）。

また、これまでの臨床試験成績で、デラマニドには既存の抗結核薬で知られているような重篤な副作用（例えば肝・腎臓機能障害、精神症状等）は見られなかったため、安全性と忍容性に問題はないと考えられた。臨床試験で確認されたデラマニドの QT 延長作用に関しては、リスクを有する患者に添付文書において注意を喚起することでこのリスクへ対応すると共に、Risk Management Plan（RMP）に規定される全例調査の中で安全性を十分に確認することを計画している。

以上より、日本において MDR-TB で以前から問題とされてきた治療成績の改善に対してデラマニドによる新たな治療の貢献が期待される。更に XDR-TB 患者を含む MDR-TB 患者全体での死亡率の低下及び XDR-TB 患者に対する治療効果の高さから、日本で問題となっている XDR-TB に起因すると考えられる死亡率の改善も期待される薬剤を提供するものである。

引用文献

- ¹ World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.
- ² World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva: WHO; 2011.
- ³ Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009;9(3):153-61.
- ⁴ World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: WHO; 2008.
- ⁵ European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: 2012.
- ⁶ Global Alliance for TB Drug Development, Annual Report 2002-2003.
- ⁷ World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. Geneva, WHO.
- ⁸ 厚生労働省. 平成 22 年結核登録者情報調査年報集計結果 (概況) [monograph on the Internet]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/10.html>
- ⁹ 亀田 和彦. 第 66 回総会シンポジウム I. INH・RFP 両剤耐性例への対策. *結核*. 1991;66(10):687-706.
- ¹⁰ 森 亨, 御手洗 聡, 吉山 崇. 文献・資料からみた近年の日本における多剤耐性結核. *結核*. 2012;87(9):565-75.
- ¹¹ 吉山 崇. 第 73 回総会シンポジウム I. 多剤耐性結核 3. 多剤耐性結核の疫学. *結核*. 1998;73(11):665-72.
- ¹² Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in Japan: a nationwide survey, 2002. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(10):1129-35.
- ¹³ 日本結核病学会治療委員会. 「結核医療の基準」の見直し—2008 年. *結核*. 2008;83(7):529-35.
- ¹⁴ World Health Organization (WHO). Stop TB Department. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO;2010.
- ¹⁵ 豊田 恵美子, 川辺 芳子, 四元 秀毅, 坂谷 光則, 露口 一成, 前倉 亮治, ほか. 多剤及び超多剤耐性結核の全国調査 (2006 年). *結核*. 2008;83(12):773-7.
- ¹⁶ 吉山 崇. 第 84 回総会ミニシンポジウム V. 日本における多剤耐性結核 2. 多剤耐性結核の治療成績. *結核*. 2010;85(2):128-31.
- ¹⁷ 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会. 薬剤耐性結核の医療に関する提言. *結核*. 2011;86(5):523-8.
- ¹⁸ Wallis RS, Wang C, Doherty TM, Onyebujoh P, Vahedi M, Laang H, et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. *Lancet Infect Dis*. 2010;10:68-9.

1.6 外国における使用状況等に関する資料

デラマニドは、2014年3月現在、いずれの国においても承認許可を取得していない。

申請した効能・効果である多剤耐性肺結核症患者を対象に、日本を含めた国際共同試験が実施され、欧州において 20██ 年 █ 月に販売認可申請（MAA）を提出しており、現在も審査中である。一方、米国においては、新薬承認申請（NDA）を行っていない。

EMAにて審査中の添付文書（案）（SmPC（案））より、販売名、申請効能・効果等を表 1.6-1 に示す。

欧州の添付文書（案）を添付する。

表 1.6-1 欧州添付文書（案）における販売名，剤形・含量，効能・効果，用法・用量の要約

販売名	
剤形・含量	
効能・効果	
用法・用量	

<EMAにて審査中の添付文書（案）（SmPC（案））より作成>

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

※ 欧州添付文書（案）は、欧州の審査段階のものであるため、表紙のみとした。

1.7 同種同効品一覧表

同種同効品として、効能・効果は異なるが、本薬と同じ作用機序を有する結核化学療法剤イソニアジドがある。また、「肺結核及びその他の結核症」を効能・効果とする主な同効薬としては、リファンピシン、ピラジナミドがある。

同種同効品一覧表を表 1.7-1、表 1.7-2、表 1.7-3 に示す。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (1)

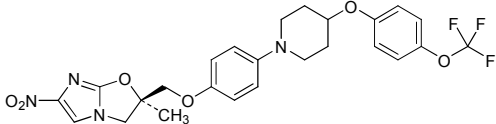
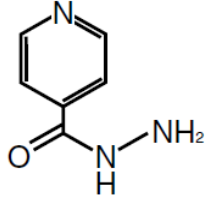
一般的名称	デラマニド	イソニアジド
販売名	デルティバ錠 50 mg	ヒドラ錠「オーツカ」 50 mg
会社名	大塚製薬株式会社	大塚製薬株式会社
承認年月日	—	1985 年 3 月 18 日
再評価年月	—	1975 年 10 月 17 日
再審査年月	—	—
規制区分	—	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 錠中デラマニド 50 mg を含む	1 錠中イソニアジド 50 mg を含む
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 肺結核及びその他の結核症
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。（「1. 慎重投与」の項参照）	—
用法・用量	通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。	通常、成人は、イソニアジドとして、1 日量 200～500 mg（4～10 mg/kg）を 1～3 回に分けて、毎日又は週 2 日経口投与する。 必要な場合には、1 日量成人は 1 g まで、13 歳未満は 20 mg/kg まで増量してもよい。 年齢、症状により適宜増減する。 なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	デラマニド	イソニアジド
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。 (2) 本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。〔継続して 6 箇月を超える使用経験はない。〕 (3) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して $C_{\max}$ 及び AUC の低下が認められることから、空腹時投与を避けること。（〔薬物動態〕の項参照）	—
警告	1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、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投与し、適正使用に努めること。 2. 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。	—
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）	禁忌（次の患者には投与しないこと） 重篤な肝障害のある患者〔肝障害が悪化するおそれがある。〕

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	デラマニド	イソニアジド
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）[QT 延長が悪化するおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT 延長」の項参照） (2) QT 延長を起こしやすい下記の患者 [QT 延長があらわれるおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT 延長」の項参照） 1) 著明な徐脈のある患者 2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症） 3) 心疾患のある患者 (3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者 [QT 延長があらわれるおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項，「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT 延長」の項参照） (4) 肝機能障害のある患者 [未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し，QT 延長等の副作用が発現するおそれがある。] (5) 低アルブミン血症の患者 [QT 延長があらわれるおそれがある。]（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT 延長」の項参照） (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 肝障害又はその既往歴，あるいはその疑いのある患者 [肝障害が悪化又は再発するおそれがある。] (2) 腎障害又はその疑いのある患者 [本剤の血中濃度が上昇し，末梢神経炎等の副作用が生じやすくなる。] (3) 精神障害の既往歴のある患者 [精神障害が再発するおそれがある。] (4) アルコール中毒の患者 [肝障害，精神障害が起こるおそれがある。] (5) てんかん等の痙攣性疾患又はこれらの既往歴のある患者 [痙攣を起こすことがあるので，やむを得ず投与する必要がある場合には，観察を十分行うこと。] (6) 薬物過敏症の患者 (7) 血液障害，出血傾向のある患者 [これらの症状が悪化するおそれがある。]
	2. 重要な基本的注意 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので，本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図，電解質及び血清アルブミンの検査を行い，異常が認められた場合には，適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「4. 副作用(1) 重大な副作用 QT 延長」の項参照）	2. 重要な基本的注意 他の抗結核薬との併用により，重篤な肝障害があらわれることがあるので，併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	デラマニド			イソニアジド		
使用上の注意	3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)			3. 相互作用 併用注意 (併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩, レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン, プロカイナムイド 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン, ソタロール 等 スルピリド, イミプラミン, ビモジド, ハロペリドール, エリスロマイシン, コハク酸ソリフェナシン 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相 加 的 な QT 延長を起こすおそれがある。	他の抗結核薬	重篤な肝障害があらわれることがあるので, 定期的に肝機能検査を行うこと。	肝障害で相互作用機序がほぼ解明されているものとしては, イソニアジドとリファンピシンの併用によるものがあり, 動物実験 (ウサギ) によると, リファンピシンは肝ミクロソーム代謝酵素 (P450) を誘導することにより, イソニアジドが肝毒性代謝物に変換するのを促進すると考えられている。
	低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩, カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド, トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。	クマリン系抗凝固薬 ワルファリン	プロトロンビン時間の延長が認められることがある。	イソニアジドはワルファリンの代謝を阻害することから, 併用投与するとワルファリンの作用が増強されることがある。
				抗てんかん薬 フェニトイン, カルバマゼピン等	中毒症状が発現することがある。また, カルバマゼピンでは, 本剤の肝毒性が増強されることがある。	イソニアジドは抗てんかん薬の代謝を阻害し, 血中濃度を上昇させることがある。また, カルバマゼピンは肝ミクロソーム代謝酵素 (P450) を誘導することにより, イソニアジドが肝毒性代謝物に変換するのを促進すると考えられている。
				経口糖尿病用薬 トルブタミド等 インスリン	血糖値の観察を十分に行うこと。	イソニアジドを大量投与すると肝グリコーゲンからのブドウ糖新生を惹起させて血糖降下作用を減弱し, 一方, 少量投与では, 交感神経の反応性を妨害 (血糖値が低下) することにより血糖降下作用が増強すると考えられている。
				ジスルフィラム	協調困難, 情緒障害等があらわれることがある。	ドバミンには 3 つの代謝経路が知られているが, このうち 2 つの代謝経路はイソニアジドとジスルフィラムの両薬剤により阻害される。残りの代謝経路で代謝されたドバミンのメチル化代謝産物 (3-メチルチアミン) 濃度が上昇し, 精神変化や協調困難性等の作用を発現すると考えられている。

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	デラマニド	イソニアジド																														
使用上の注意		3. 相互作用 (続き) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>サイクロリン</td><td>めまい, ねむけ等の中枢神経系の副作用を増強するとの報告がある。</td><td>薬力学的相互作用によるものと考えられている。</td></tr> <tr> <td>シクロスリン</td><td>シクロスリンの血中濃度が下降するとの報告がある。</td><td>イソニアジドは, シクロスリン分解酵素を誘導すると推測されている。</td></tr> <tr> <td>イトラナゾール</td><td>イトラナゾールの作用が減弱するおそれがある。</td><td>機序は明らかではないが, イトラナゾールの代謝が促進し血中濃度が下降すると考えられている。</td></tr> <tr> <td>血圧降下薬 交感神経興奮・副交感神経抑制薬 三環系抗うつ薬</td><td>これら併用薬の作用が増強するおそれがある。</td><td>イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用を有するとされている。</td></tr> <tr> <td>レボドパ</td><td>レボドパの作用が減弱するおそれがある。</td><td>機序は明らかではないが, 本剤によりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。</td></tr> <tr> <td>水酸化アルミニウム含有の制酸薬</td><td>本剤の効果が減弱されるおそれがある。この作用は薬剤の服用時間をずらすことにより, 弱まるとの報告がある。</td><td>これらの薬剤とキレートを形成または, 吸着し, 本剤の吸収が低下すると考えられている。</td></tr> <tr> <td>ベチニン塩酸塩</td><td>呼吸抑制, 低血圧, 昏睡, 痙攣等があらわれるおそれがある。併用する場合には, 定期的に臨床症状を観察し, 用量に注意する。</td><td>神経系のセロトニンの取り込みを阻害するベチニン塩酸塩と MAO 阻害作用をもつ本剤との併用により, 中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられている。</td></tr> <tr> <td>ヒスタミンを多く含有する魚</td><td>頭痛, 紅斑, 嘔吐, 痒痒等のヒスタミン中毒を起こすことがある。</td><td>イソニアジドは, ジアミノキシダーゼ阻害作用 (ヒスタミンが蓄積) を有するとされている。</td></tr> <tr> <td>チアミンを多く含有する食物</td><td>血圧上昇, 動悸を起こすことがある。</td><td>イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用 (チアミンが蓄積) を有するとされている。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	サイクロリン	めまい, ねむけ等の中枢神経系の副作用を増強するとの報告がある。	薬力学的相互作用によるものと考えられている。	シクロスリン	シクロスリンの血中濃度が下降するとの報告がある。	イソニアジドは, シクロスリン分解酵素を誘導すると推測されている。	イトラナゾール	イトラナゾールの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが, イトラナゾールの代謝が促進し血中濃度が下降すると考えられている。	血圧降下薬 交感神経興奮・副交感神経抑制薬 三環系抗うつ薬	これら併用薬の作用が増強するおそれがある。	イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用を有するとされている。	レボドパ	レボドパの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが, 本剤によりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。	水酸化アルミニウム含有の制酸薬	本剤の効果が減弱されるおそれがある。この作用は薬剤の服用時間をずらすことにより, 弱まるとの報告がある。	これらの薬剤とキレートを形成または, 吸着し, 本剤の吸収が低下すると考えられている。	ベチニン塩酸塩	呼吸抑制, 低血圧, 昏睡, 痙攣等があらわれるおそれがある。併用する場合には, 定期的に臨床症状を観察し, 用量に注意する。	神経系のセロトニンの取り込みを阻害するベチニン塩酸塩と MAO 阻害作用をもつ本剤との併用により, 中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられている。	ヒスタミンを多く含有する魚	頭痛, 紅斑, 嘔吐, 痒痒等のヒスタミン中毒を起こすことがある。	イソニアジドは, ジアミノキシダーゼ阻害作用 (ヒスタミンが蓄積) を有するとされている。	チアミンを多く含有する食物	血圧上昇, 動悸を起こすことがある。	イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用 (チアミンが蓄積) を有するとされている。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																														
サイクロリン	めまい, ねむけ等の中枢神経系の副作用を増強するとの報告がある。	薬力学的相互作用によるものと考えられている。																														
シクロスリン	シクロスリンの血中濃度が下降するとの報告がある。	イソニアジドは, シクロスリン分解酵素を誘導すると推測されている。																														
イトラナゾール	イトラナゾールの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが, イトラナゾールの代謝が促進し血中濃度が下降すると考えられている。																														
血圧降下薬 交感神経興奮・副交感神経抑制薬 三環系抗うつ薬	これら併用薬の作用が増強するおそれがある。	イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用を有するとされている。																														
レボドパ	レボドパの作用が減弱するおそれがある。	機序は明らかではないが, 本剤によりドパ脱炭酸酵素が阻害されると考えられている。																														
水酸化アルミニウム含有の制酸薬	本剤の効果が減弱されるおそれがある。この作用は薬剤の服用時間をずらすことにより, 弱まるとの報告がある。	これらの薬剤とキレートを形成または, 吸着し, 本剤の吸収が低下すると考えられている。																														
ベチニン塩酸塩	呼吸抑制, 低血圧, 昏睡, 痙攣等があらわれるおそれがある。併用する場合には, 定期的に臨床症状を観察し, 用量に注意する。	神経系のセロトニンの取り込みを阻害するベチニン塩酸塩と MAO 阻害作用をもつ本剤との併用により, 中枢神経のセロトニンが蓄積すると考えられている。																														
ヒスタミンを多く含有する魚	頭痛, 紅斑, 嘔吐, 痒痒等のヒスタミン中毒を起こすことがある。	イソニアジドは, ジアミノキシダーゼ阻害作用 (ヒスタミンが蓄積) を有するとされている。																														
チアミンを多く含有する食物	血圧上昇, 動悸を起こすことがある。	イソニアジドは, モアミンオキシダーゼ阻害作用 (チアミンが蓄積) を有するとされている。																														

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	デラマニド				イソニアジド
使用上の注意	4. 副作用 多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同試験において安全性解析対象症例 395 例中（日本人 10 例を含む），臨床検査値の異常を含む副作用が 208 例（日本人 2 例を含む）（52.7%）に認められている。主な副作用は，不眠症 48 例（12.2%），頭痛 41 例（10.4%），QT 延長 28 例（7.1%），傾眠 25 例（6.3%）等であった。 (1) 重大な副作用 QT 延長（5%以上）： QT 延長があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「2. 重要な基本的注意」の項参照） (2) その他の副作用				4. 副作用 本剤は，使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}） 下記の重大な副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止し，適切な処置を行うこと。 1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害 定期的に肝機能検査を行うこと。 2) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群），紅皮症（剥脱性皮膚炎） 3) 薬剤性過敏症症候群 （初期症状：発疹，発熱） （続発する所見：肝機能障害，リンパ節腫脹，白血球増加，好酸球増多，異型リンパ球の出現等） ヒトヘルペスウイルス 6（HHV-6）等のウイルスの再活性化を伴うことが多く，投与中止後も発疹，発熱，肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。 4) SLE 様症状 （症状：発熱，紅斑，筋肉痛，関節痛，リンパ節腫脹，胸部痛等） （処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等） 5) 間質性肺炎 （症状：発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等） （処置方法：副腎皮質ホルモン剤投与等） 6) 腎不全，間質性腎炎，ネフローゼ症候群 （症状：発熱，皮疹，乏尿，浮腫，蛋白尿，腎機能検査値異常等） 7) 無顆粒球症，血小板減少 8) 痙攣 9) 視神経炎，視神経萎縮 （症状：視力低下，中心暗点等） （処置方法：ビタミン B6 投与等） 10) 末梢神経炎 （症状：四肢の異常感覚，しびれ感，知覚障害，腱反射低下，筋力低下，筋萎縮等） （処置方法：ビタミン B6 投与等）
	種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	
	精神神経系	めまい，頭痛，傾眠，不眠症	錯感覚，不安，振戦	感覚鈍麻，嗜眠，睡眠障害，末梢性ニューロパチー，平衡障害，不快感，リビドー亢進，激越，抑うつ病，精神障害，精神病的障害	
	消化器	悪心，嘔吐，腹痛	胃炎，腹部不快感，食欲不振，消化不良，下痢	食欲亢進，味覚異常	
	循環器		動悸	房室ブロック，期外収縮，高血圧，低血圧	
	血液		貧血，赤血球増加，白血球減少，好酸球増加		
	肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症	
	皮膚		発疹，そう痒症，ざ瘡，多汗症	皮膚炎，蕁麻疹，脱毛症	
	その他		ほてり，耳鳴，無力症，関節痛，筋痛，高尿酸血症，低カリウム血症，コルチゾール上昇	呼吸困難，耳痛，眼痛，屈折障害，霧視，倦怠感，胸部不快感，胸痛，側腹部痛，四肢痛，口腔咽頭痛，咯血，コルチゾール低下	

表 1.7-1

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	デラマニド	イソニアジド			
使用上の注意		4. 副作用（つづき） (2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			
		種類/頻度	副作用発現頻度		
			0.1～5%未満	0.1%未満	頻度不明 ^{注1)}
		肝臓	AST(GOT) 上昇, ALT(GPT) 上昇等	黄疸	
		過敏症 ^{注2)}			発熱, 発疹等
		血液	出血傾向（喀血, 血痰, 鼻出血, 眼底出血等）	貧血, 赤芽球癆, 白血球減少, 好酸球増多等	
		精神神経系	頭痛, めまい, 倦怠感等	精神障害（せん妄, 抑うつ, 記憶力低下, 幻覚, 感情異常, 興奮等）	
		中枢神経系		小脳障害（平衡障害, 運動失調, 企図振戦, 言語障害, 眼球運動障害, 嚥下障害等）	
		消化器	食欲不振, 悪心, 嘔吐, 胃部膨満感, 腹痛, 便秘等		
		内分泌			女性化乳房, 乳汁分泌, 月経障害, イボテンス
		その他			関節痛
		注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。 注 2) 再投与が必要な場合には減感作を行うこと。			
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。				

表 1.7-1 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	デラマニド	イソニアジド
使用上の注意	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている。動物実験（ラット）で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている。また、動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 動物実験（マウス）で胎仔の発育障害作用が報告されている。また、アミノサリチル酸製剤を併用投与されている患者で、奇形児の出現率が高いとする疫学的調査結果があるので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないことが望ましい。 (2) ヒト母乳中へ移行するので、本剤投与中は授乳を避けさせることが望ましい
	7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（18歳未満の患者に対する使用経験はない。）	7. 過量投与 症状：中毒時の症状としては痙攣、昏睡、代謝性アシドーシス、高血糖があらわれることがある。 処置：痙攣の抑制にはジアゼパムを、代謝性アシドーシスには炭酸水素ナトリウムを静脈内注射する。 イソニアジドの服用量と同量のピリドキシンを静脈内注射する。 気道を確保し、十分な呼吸を確保する。 重症の場合、血液灌流（DHP）を行うことが望ましい。
	8. 過量投与 徴候、症状： QT 延長を起こすおそれがある。 処置： 過量に服用した場合は、胃洗浄等を行うとともに、心電図検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。	8. その他の注意 マウスによる実験〔例：飼料中 0.01～0.25% 混入（約 15～375 mg/kg 体重）7 ヶ月間経口投与〕で肺腫瘍の発生が報告されている。しかし、ラット及びハムスターによる実験では腫瘍誘発作用は報告されていない。また、ヒトにおいては腫瘍発生との関連性は認められなかったとする疫学的調査結果が報告されている。
	9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	
	10. その他の注意 (1) マウス及びラットを用いたがん原性試験（2 年間強制経口投与）においてがん原性は認められなかったが、当該試験においてヒトの主代謝物の 1 つの曝露量（AUC）は臨床曝露量を下回っており、そのがん原性リスクは明らかにされていない。 (2) 本剤のマウスのがん原性試験において、ビタミン K の低下によると思われる出血が投与 24 週間以降の雄マウスにおいて認められた。	
備考	2014 年 4 月作成	添付文書：2013 年 3 月改訂（第 11 版）

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (1)

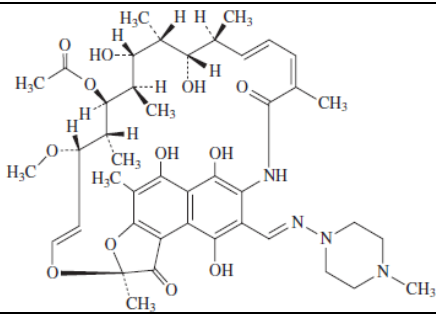
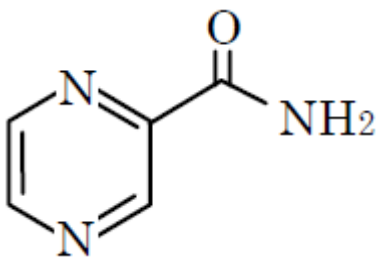
一般的名称	リファンピシン	ピラジナミド
販売名	リファジンカプセル 150 mg	ピラマイド原末
会社名	第一三共株式会社	第一三共株式会社
承認年月日	2009 年 7 月 2 日 (販売名変更による) [1971 年 6 月 17 日 (リファジンカプセル)]	2008 年 3 月 27 日 (販売名変更による)
再評価年月	—	1975 年 10 月 17 日
再審査年月	2009 年 3 月 30 日 (ハンセン病)	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 カプセル中に日局リファンピシン 150 mg (力価) を含有する。	日本薬局方ピラジナミド
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〉 肺結核及びその他の結核症、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、ハンセン病	〈適応菌種〉 本剤に感性の結核菌 〈適応症〉 肺結核及びその他の結核症
用法・用量	〔肺結核及びその他の結核症〕 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450 mg (力価) [3 カプセル] を 1 日 1 回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週 2 日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。 〔MAC 症を含む非結核性抗酸菌症〕 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450 mg (力価) [3 カプセル] を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600 mg (力価) [4 カプセル] を超えない。 〔ハンセン病〕 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 600 mg (力価) [4 カプセル] を 1 か月に 1~2 回又は 1 回 450 mg (力価) [3 カプセル] を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。	通常、成人は、ピラジナミドとして、1 日量 1.5~2.0 g を 1~3 回に分けて経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。なお、他の抗結核薬と併用すること。
用法・用量に関連する使用上の注意	1. 肺結核及びその他の結核症に対する本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 2. 本剤を MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。	本剤の使用にあたっては、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。〔耐性菌の発現等を防ぐ。〕

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	リファンピシン	ピラジナミド
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） - 胆道閉塞症又は重篤な肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 - HIV 感染症治療薬（インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、デラビルジンメシル酸塩、リルピビリン塩酸塩、エルビテグラビル又はコビススタットを含有する製剤）、ボリコナゾール、プラジカンテル、タダラフィル（アドシルカ）又はテラプレビルを投与中の患者（「相互作用」の項参照） - 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌（次の患者には投与しないこと） 肝障害のある患者〔副作用として肝障害の頻度が高く、症状が悪化するおそれがある。〕
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 過敏症の既往歴のある患者 - 間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合〔このような場合にはアレルギー性の副作用があらわれやすい。〕 - 副腎皮質不全のある患者〔副腎（急性）クリーゼを誘発することがある。〕 - 慢性甲状腺炎のある患者〔甲状腺機能低下症を増悪又は顕在化させることがある。〕 - 肝障害又はその既往歴のある患者〔症状が悪化又は再発するおそれがある。〕	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） - 本人又は両親、兄弟に痛風発作（関節痛）の既往歴のある患者及び尿酸値の上昇している患者〔副作用として尿酸値上昇、痛風発作があらわれることがある。〕 - 腎障害のある患者又は腎障害の疑いのある患者〔腎排泄型の薬剤であり、腎障害の患者には用量調節が必要である。〕 - 高齢者（「高齢者への投与」の項参照）
	2. 重要な基本的注意 - 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照）。 - ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」（厚生省・（財）藤楓協会発行）を参考に治療を行うことが望ましい。 - ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。	2. 重要な基本的注意 本剤の投与により重篤な肝障害があらわれることがあるので、定期的に検査を行うなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと（「副作用」の項参照）。

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	リファンピシン	ピラジナミド						
使用上の注意	3. 相互作用 本剤はチトクローム P4503A4（CYP3A4）をはじめとする肝薬物代謝酵素，P 糖蛋白を誘導する作用がある。本剤は多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべての組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には注意すること。							
	(1)併用禁忌（併用しないこと）							
	<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>HIV 感染症治療薬 インシナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ) アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)</td><td>これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を 1/5 以下に低下させると考えられている。</td></tr></table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	HIV 感染症治療薬 インシナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ) アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を 1/5 以下に低下させると考えられている。	
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
	HIV 感染症治療薬 インシナビル硫酸塩エタノール付加物 (クリキシバン) サキナビルメシル酸塩 (インビラーゼ) ネルフィナビルメシル酸塩 (ビラセプト) ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (レクシヴァ) アタザナビル硫酸塩 (レイアタツ)	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を 1/5 以下に低下させると考えられている。					
	デラヒルジンメシル酸塩 (レスクリプター)		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、デラヒルジンの代謝を促進し、AUC を約 100% 低下させると考えられている。					
リルビヒリン塩酸塩 (エジエラント)		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、リルビヒリンの代謝を促進し、Cmin、C max 及び AUC ₂₄ をそれぞれ 89%、69%及び 80%低下させると考えられている。						
エルビテグラビル又はコヒシスタットを含有する製剤 (スタビルト)		本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、エルビテグラビル及びコヒシスタットの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。						

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (4)

一般的名称	リファンピシン			ピラジナミド
使用上の注意	3. 相互作用 (1)併用禁忌 (併用しないこと) (つづき)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	タダラフィル アトシルカ	タダラフィルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用により、本剤(600 mg/日)の併用で、タダラフィル(10 mg)の Cmax 及び AUC をそれぞれ 46%及び 88%低下させると考えられている。	
	テラフレビル テラビック	テラフレビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用により、テラフレビルの代謝を促進し、AUC を 92%低下させると考えられている。	
	ホリコザール ファイフェント	ホリコザールの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用により、ホリコザールの Cmax 及び AUC をそれぞれ 93%及び 96%低下させると考えられている。	
	ブラジカンテル ヒルトリシト	ブラジカンテルの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用により、ブラジカンテルの代謝を促進し、血中濃度を約 100%低下させると考えられている。	

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (5)

一般的名称	リファンピシン			ピラジナミド		
使用上の注意	3. 相互作用 (2)併用注意（併用に注意すること）			3. 相互作用 併用注意（併用に注意すること）		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	エタンプトール塩酸塩	エタンプトールの視力障害を増強するおそれがある。 視力障害について観察を十分に行う。	機序は不明である。	肝障害を起こしやすい薬剤	副作用として肝障害の頻度が高く、併用により肝障害発現の危険性が増大する。	危険因子：肝障害のある患者
	抗結核薬 イソニアジド等	重篤な肝障害があらわれることがある。 定期的に肝機能検査を行う。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イソニアジドの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている。			
	アセトアミノフェン	本剤の長期投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の産生を増加させると考えられている。			
	レフルニド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、レフルニドの活性代謝物のC _{max} が上昇したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、レフルニドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている。			
	ビタバスタチンカルシウム	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、ビタバスタチンのC _{max} 及びAUCが上昇したとの報告がある。	有機アニオントランスポーターを介したビタバスタチンの肝臓への取り込みを阻害すると考えられる。			
	リネゾリド	外国人健康成人を対象に行った併用試験において、リネゾリドのC _{max} 及びAUCが低下したとの報告がある。	機序は不明である。			
	ダビガトランエチキレート	ダビガトランの血中濃度が低下することがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。			
	アトバコン	アトバコンとの併用により、アトバコンの血中濃度が約53%低下し、t _{1/2} は約33時間短縮したとの報告がある。	機序は不明である。			

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (6)

一般的名称	リファンピシン			ピラジナミド
使用上の注意	3. 相互作用 (2)併用注意 (併用に注意すること) (つづき)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	・マリン系抗凝固薬 ・リパ-ロキサン、 アロキサン ・経口糖尿病薬 ・シクロホリン、 タクロリム水和物、 ミコフェノール酸モフェチ ル ・オマリリン ・ジギタリス製剤	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。	
	・トルバプタン ・抗不整脈薬 キニジン硫酸塩水和物、メキシチン塩酸塩、ジソピラミド、プロパフェノン塩酸塩、ピルシカイニド塩酸塩水和物 ・カルシウム拮抗薬 ベラパミル塩酸塩、ニフェジピン、アゼルニジピン等 ・ブナザシン塩酸塩 ・エプレルノン ・β遮断薬 メプロロール酒石酸塩、プロプラノロール塩酸塩、カルベジロール等 ・エタナリルマイン酸塩 ・高脂血症用薬 クロフィブラート、フルバスタチンナトリウム、 CYP3A4で代謝される薬剤 (シバスタチン等) ・セメリン塩酸塩水和物 ・副腎皮質ホルモン剤 ・卵胞ホルモン・黄体ホルモン ・ジフェニルホルン ・クロラムフェニコール ・ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ・クラリスロマイシン ・テリスロマイシン	・アゾール系抗真菌薬 フルコナゾール等 ・テビナフィン塩酸塩 ・HIV感染症治療薬 HIVプロテアーゼ阻害剤(リトナビル、ロビナビル等)、ジトプジン、ネビラピン、エファビレンツ、ラルテグラビルカリウム、マテビルロク ・抗てんかん剤 フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギン ・エトリブタリ臭化水素酸塩 ・抗精神病薬 ハロペリドール、プロムペリドール、オランザピン、クエチアピン ・ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム等 ・ゾルピデム酒石酸塩 ・ゾピクロン ・三環系抗うつ薬 ノルトリプチリン塩酸塩等 ・ミルタピリン	・ドネペジル塩酸塩 ・5-HT ₃ 受容体拮抗型制吐薬 トロピセトン塩酸塩等 ・NK1受容体拮抗型制吐薬 ホスアプレビタント メガメルシン ・タモキシフェン酸塩、トキシフェン酸塩 ・抗悪性腫瘍薬 CYP3A4で代謝される薬剤 (イマチニブメシル酸塩、ゲフィチニブ、ラパチニブトシル酸塩水和物、イリノテカン塩酸塩水和物、レトロゾール等) ・ホスホニチルエース5阻害剤 シルテナフィルクエン酸塩、バルテナフィルクエン酸塩水和物、タダラフィル(シアリス) ・ホセニタン水和物 ・コハク酸ソリフェナシン、ミラベロン等 ・デフェキシロクス ・鎮痛薬 メサドン塩酸塩、ブプロピレン塩酸塩 ・トファジニブクエン酸塩	

表 1.7-2

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	リファンピシン	ピラジナミド
使用上の注意	4. 副作用 〈肺結核及びその他の結核症〉 承認前の調査 843 例中報告された主な副作用は胃腸障害 5.7% (48 件), AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 4.0% (34 件), 肝障害 1.4% (12 件), 頭痛 0.9% (8 件) であった。 承認後の調査 9,950 例中報告された主な副作用は胃腸障害 8.6% (855 件), AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 4.2% (418 件), 発疹 1.9% (187 件), 肝障害 1.2% (119 件), 発熱 1.2% (118 件), 血小板減少 1.0% (96 件), 頭痛 1.0% (95 件) であった。 〈ハンセン病〉 ハンセン病患者を対象にした使用成績調査においてリファンピシンは本剤を含み 5 製剤使用された。118 例中報告された副作用は 22.9% (27 例) で, 主な副作用は胃不快感, 嘔吐等の胃腸障害 5.1% (6 例) であった。(再審査終了時) (1) 重大な副作用 (頻度不明^{注1)}) 下記の重大な副作用があらわれることがあるので, 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 また, 2) ショック, アナフィラキシー 3) 腎不全, 間質性腎炎 4) 溶血性貧血の副作用についてはアレルギー性と考えられており, 特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合に起こりやすいので注意すること。 1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害 定期的に肝機能検査を行うこと。 2) ショック, アナフィラキシー (初期症状: 悪寒, 顔面潮紅, 呼吸困難等) 3) 腎不全, 間質性腎炎, ネフローゼ症候群 4) 溶血性貧血 5) 無顆粒球症, 血小板減少 6) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎 (症状: 腹痛, 頻回の下痢等) 7) 中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN), 皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群), 扁平苔癬型皮疹, 天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹, 紅皮症 (剥脱性皮膚炎) 8) 間質性肺炎	4. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 (1) 重大な副作用 (頻度不明) 1) 重篤な肝障害: 劇症肝炎等の重篤な肝障害, 黄疸があらわれることがあるので, 定期的に検査を行うなど観察を十分に行い, 異常が認められた場合には直ちに投与を中止し, 適切な処置を行うこと。 2) 間質性腎炎: 間質性腎炎があらわれるとの報告がある。

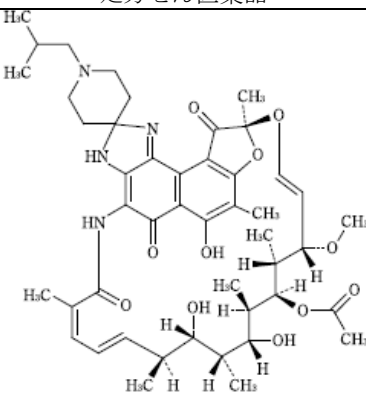
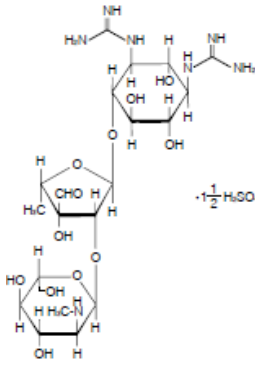
表 1.7-2 同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	リファンピシン				ピラジナミド	
使用上の注意	4. 副作用 (2) その他の副作用 下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				4. 副作用 (2) その他の副作用	
		5%以上	0.1～5%未満	頻度不明 ^{注1)}		頻度不明
	肝 臓		黄疸, AST (GOT) 上昇, ALT (GPT) 上昇等		関 節	尿酸値上昇, 痛風発作 (関節痛)
	過敏症 ^{注2)}		発疹等	発 熱 等 の か ぜ 様症候群, 蕁 麻疹等	血 液	好酸球増多症
	腎 臓		尿蛋白等	血尿等	過敏症 ^{注)}	発熱, 発疹
	血 液		顆粒球減少, 出血傾向, 好 酸球増多等		消化器	食欲不振, 悪心, 嘔吐
	消化器	胃腸障害 (食 欲 不 振, 悪心, 嘔 吐 , 胃 痛, 下痢, 胃 不 快 感 等)		出 血 性 び ら ん 性胃炎	その他	頭痛, 筋肉痛, 色素沈着
	精 神 神 経 系		不眠, 頭痛, めまい	いらいら感, 傾眠, 錯乱	注) 投与を中止すること。	
	内分泌			月経異常, 甲 状 腺 機 能 低 下 症, 副腎機 能不全		
	その他		全身倦怠感, しびれ感	筋脱力, 手指 のこわばり, 浮腫, 運動失 調		
	注1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。					
注2) 特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合には、このような症状が起りやすいので注意すること。						

表 1.7-2 同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	リファンピシン	ピラジナミド
使用上の注意	5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど慎重に投与すること。	5. 高齢者のへ投与 患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。〔一般に高齢者では生理機能が低下している。〕
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。〔動物実験（ラット、マウス）で催奇形作用が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔ヒト母乳中へ移行することがある。〕
	7. 臨床検査結果に及ぼす影響 (1) BSP 又は ICG 排泄の遅延がみられることがある。 (2) 微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミン B ₁₂ 値が異常を示すことがある。	—
	8. 過量投与 (1) 徴候・症状 1) 皮膚・唾液・涙液・汗・顔面の橙赤色化 (red man syndrome) , 嘔気・嘔吐, 腹痛, 肝肥大, 黄疸, AST (GOT) ・ALT (GPT) 等の上昇, 頭痛, 顔面又は眼窩周囲浮腫 2) 急性肺水腫, 嗜眠, 意識障害, 痙攣, 低血圧, 洞頻脈, 心室性不整脈, 心停止 (2) 処置 胃洗浄, 活性炭の投与, 強制利尿, 血液透析等, 必要に応じて適切な処置を行うこと。	—
	9. 適用上の注意 薬剤交付時: PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により, 硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し, 更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)	—
	10. その他の注意 (1) 尿, 糞, 唾液, 痰, 汗, 涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色に着色する。なお, 血清も同様の着色を示す。また, ソフトコンタクトレンズが変色することもある。 (2) 海外において, ポルフィリン症の患者に投与した場合, 症状を誘発又は悪化させたとの報告がある。	—
備 考	添付文書: 2013 年 7 月改訂	添付文書: 2009 年 6 月改訂

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (1)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン硫酸塩
販売名	ミコブティンカプセル 150 mg	硫酸ストレプトマイシン注射用 1 g「明治」
会社名	ファイザー株式会社	Meiji Seika ファルマ株式会社
承認年月日	2008 年 7 月 16 日	2005 年 6 月 30 日
再評価年月	—	—
再審査年月	—	—
規制区分	処方せん医薬品	処方せん医薬品
化学構造式		
剤形・含量	1 カプセル中リファブチン 150 mg を含む	1 バイアル中、ストレプトマイシン硫酸塩 1 g (力価) を含む
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	<適応菌種> ストレプトマイシンに感性のマイコバクテリウム属、結核菌、ペスト菌、野兔病菌、ワイル病レプトスピラ <適応症> 感染性心内膜炎 (ベンジルペニシリン又はアンピシリンと併用の場合に限る)、ペスト、野兔病、肺結核及びその他の結核症、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、ワイル病
効能・効果に関連する使用上の注意	本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用すること。	—

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン硫酸塩
用法・用量	結核症 通常，成人にはリファブチンとして 150 mg～300 mg 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 300 mg～450 mg 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 300 mg 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 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。	〔肺結核及びその他の結核症に対して使用する場合〕 通常，成人にはストレプトマイシンとして 1 日 1g（力価）を筋肉内注射する。週 2～3 日，あるいははじめの 1～3 ヶ月は毎日，その後週 2 日投与する。また必要に応じて局所に投与する。 ただし，高齢者（60 歳以上）には 1 回 0.5～0.75 g（力価）とし，小児あるいは体重の著しく少ないものにあつては適宜減量する。 なお，原則として他の抗結核薬と併用する。 〔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に対して使用する場合〕 通常，成人にはストレプトマイシンとして 1 日 0.75～1g（力価）を週 2 回または週 3 回筋肉内注射する。 年齢、体重、症状により適宜減量する。 〔その他の場合〕 通常，成人にはストレプトマイシンとして 1 日 1～2g（力価）を 1～2 回に分けて筋肉内注射する。 なお，年齢，症状により適宜増減する。 ＜注射液の調製法＞ 溶解には，1 バイアルに日局注射用水又は日局生理食塩液 3～5 mL を加える。 本剤は用時溶解し，溶解後は速やかに使用すること。

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (2)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン
用法・用量 に関連する 使用上の注 意	1. 本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会のガイドライン¹⁾～⁴⁾等、最新の情報を参考にし、投与すること。 2. 「相互作用」(2)併用注意の表に示された薬剤を投与中の患者に使用する場合、本剤の用量を表に従って調節すること。エファビレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量が低下する可能性があるため、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮すること。[「薬物動態」の項参照] 3. 1日投与量が300 mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。 4. 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 5. 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症並びに結核症の治療に使用する際には、抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。 6. 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に使用する場合、本剤の用量を半量にすること。 [「慎重投与」、 「薬物動態」の項参照]	(1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 (2) 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種ガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。 (3) 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。（「慎重投与」の項参照）
禁忌	禁忌（次の患者には投与しないこと） 1. 本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤（リファンピシ）に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 次の薬剤を投与中の患者：ボリコナゾール [「相互作用」(1)の項参照]	禁忌（次の患者には投与しないこと） 本剤の成分並びにアミノグリコシド系抗生物質又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある患者
原則禁忌		原則禁忌（次の患者には投与しないことを原則とするが、特に必要とする場合には慎重に投与すること） 本人又はその血族がアミノグリコシド系抗生物質による難聴又はその他の難聴のある患者 [難聴が発現又は増悪するおそれがある。]
使用上の注意	1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 重度の肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、本剤の用量の減量を考慮すること。「重要な基本的注意」、 「薬物動態」の項参照] (2) 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満） [「薬物動態」の項参照]	(1) 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 腎障害のある患者 [高い血中濃度が持続し、腎障害が悪化するおそれがあり、また、第8脳神経障害等の副作用が強くあらわれるおそれがある。] 2) 肝障害のある患者 [肝障害を悪化させるおそれがある。] 3) 重症筋無力症の患者 [神経筋遮断作用がある。] 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミンK欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]

表 1.7-3 同種同効品一覧表 (3)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン					
使用上の注意	2. 重要な基本的注意 (1)白血球減少症，血小板減少症などの血液障害があらわれることがあるので，定期的に血液検査を行い，異常が認められた場合には，減量あるいは投与を中止し，適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕 (2)ブドウ膜炎があらわれることがあるので，観察を十分に行うなど注意すること。また，ブドウ膜炎が疑われる場合には，患者に眼科医の診察を受けさせ，必要に応じて本剤の投与を中止し，適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕 (3)肝機能障害があらわれることがあるので，定期的に肝機能検査を行い，異常が認められた場合には，減量あるいは投与を中止し，適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕	(2)重要な基本的注意 1) 本剤によるショック，アナフィラキシーの発生を確実に予知できる方法がないので，次の措置をとること。 ①事前に既往歴等について十分な問診を行うこと。なお，抗生物質等によるアレルギー歴は必ず確認すること。 ②投与に際しては，必ずショック等に対する救急処置のとれる準備をしておくこと。 ③投与開始から投与終了後まで，患者を安静の状態に保たせ，十分な観察を行うこと。特に，投与開始直後は注意深く観察すること。 2) 眩暈，耳鳴，難聴等の第 8 脳神経障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。特に腎機能障害患者，高齢者，長期間投与患者及び大量投与患者等では血中濃度が高くなり易く，聴力障害の危険性がより大きくなるので，聴力検査を実施することが望ましい。 アミノグリコシド系抗生物質の聴力障害は，高周波音に始まり低周波音へと波及するので，障害の早期発見のために，聴力検査の最高周波数である 8 kHz での検査が有用である。 3) 急性腎不全等の重篤な腎障害があらわれることがあるので慎重に投与すること。					
	3. 相互作用 本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝され，また，CYP3A をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は，すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので，他剤と併用する場合には，患者の状態を十分観察し，慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕 (1)併用禁忌（併用しないこと） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボリコザール (ブイェント®)</td><td>本剤の作用が増強するおそれがある。 また，ボリコザールの作用が減弱するおそれがある。</td><td>ボリコザールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより，本剤の血中濃度を上昇させる。 また，本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により，ボリコザールの代謝を促進し，ボリコザールの血中濃度を低下させる。</td></tr> </tbody> </table>	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボリコザール (ブイェント®)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また，ボリコザールの作用が減弱するおそれがある。	ボリコザールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより，本剤の血中濃度を上昇させる。 また，本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により，ボリコザールの代謝を促進し，ボリコザールの血中濃度を低下させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子					
ボリコザール (ブイェント®)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また，ボリコザールの作用が減弱するおそれがある。	ボリコザールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより，本剤の血中濃度を上昇させる。 また，本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により，ボリコザールの代謝を促進し，ボリコザールの血中濃度を低下させる。					

表 1.7-3

同種同効薬一覧表 (4)

一般的な名称		リファブチン		ストレプトマイシン			
使用上の注意	(2) 併用注意 (併用に注意すること)				(3)相互作用		
					[併用注意] (併用に注意すること)		
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	プロテアーゼ阻害薬+リトナビル アタザナビル・リトナビル インジナビル・リトナビル サキナビル・リトナビル ダルナビル・リトナビル Tipranavir・リトナビル ホスアンブレナビル・リトナビル ロビナビル・リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも 1/4 に減量することを考慮する。	これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤又は活性代謝物の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、インジナビル、サキナビル及びホスアンブレナビルの代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	腎障害を起こすおそれのある血液代用剤 デキストラン ヒドロキシエチルデンプン等	腎障害が発現、悪化することがあるので、併用は避けることが望ましい。 腎障害が発生した場合には、投与を中止し、透析療法等適切な処置を行うこと。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中への蓄積、近位尿管上皮の空胞変性が生じるという報告がある。	
	プロテアーゼ阻害薬 リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビルを、1 回 600 mg 1 日 2 回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にし、リトナビル及び本剤の用量調節を行うこと (「プロテアーゼ阻害薬+リトナビル」の項を参照)。	これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	ループ利尿剤 エタクリン酸 フロセミド アゼセミド等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	機序は明確ではないが、併用によりアミノグリコシド系抗生物質の血中濃度の上昇、腎への蓄積が起こるという報告がある。	
	プロテアーゼ阻害薬 アタザナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を 1/4 に減量することを考慮する。		腎毒性及び聴器毒性を有する薬剤 バンコマイシン塩酸塩 エンビオマイシン硫酸塩 白金含有抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン) 等	腎障害及び聴器障害が発現、悪化するおそれがあるので、併用は避けることが望ましい。	両薬剤ともに腎毒性、聴器毒性を有するが相互作用の機序は不明。	
				麻酔剤 筋弛緩剤 ツボクラリン バンクロニウム臭化物 ベクロニウム臭化物 トルヘリゾン塩酸塩 A 型ボツリヌス毒素等	呼吸抑制があらわれるおそれがある。 呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。	
				腎毒性を有する薬剤 シクロスポリン アムホテリジン B 等	腎障害が発現、悪化するおそれがある。	両薬剤ともに腎毒性を有するが、相互作用の機序は不明。	

表 1.7-3

同種同効薬一覧表 (5)

一般的名称	リファブチン			ストレプトマイシン
使用上の注意	3. 相互作用 (2) 併用注意 (併用に注意すること) (つづき)			
	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
	プロテアーゼ阻害薬 インシナビル ネルフィナビル ホスアンプリナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤 (ホスアンプリナビル) の場合、活性本体のアンプリナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
	エトラビル	本剤及びエトラビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤又はエトラビルの主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作用により、本剤又はエトラビルの血中濃度を低下させる。 プロテアーゼ阻害薬 + リトナビルとエトラビルが併用された場合、リファブチンは使用すべきでない。	
	デラビルゲン	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、これらの薬剤の作用が著しく減弱するおそれがあることから、他の薬剤への変更を考慮する。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
	ネトラビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
	エファビレンツ	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エファビレンツの肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	

表 1.7-3

同種同効薬一覧表 (6)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン																					
使用上の注意	3. 相互作用 (2) 併用注意 (併用に注意すること) <table border="1" data-bbox="343 360 850 2024"> <thead> <tr> <th data-bbox="343 360 470 416">薬剤名等</th><th data-bbox="470 360 667 416">臨床症状・措置方法</th><th data-bbox="667 360 850 416">機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="343 416 470 600">マラビロク</td><td data-bbox="470 416 667 600">マラビロクの作用が減弱するおそれがある。</td><td data-bbox="667 416 850 600">本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、マラビロクの代謝を促進し、マラビロクの血中濃度を低下させる。</td></tr> <tr> <td data-bbox="343 600 470 1055">アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール フルコナゾール Posaconazole 等</td><td data-bbox="470 600 667 1055">本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 また、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の作用が減弱するおそれがある。</td><td data-bbox="667 600 850 1055">これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。</td></tr> <tr> <td data-bbox="343 1055 470 1429">マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン等</td><td data-bbox="470 1055 667 1429">本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td data-bbox="667 1055 850 1429">これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させる。</td></tr> <tr> <td data-bbox="343 1429 470 1615">経口避妊薬 (ノルエチステロン・エチニルエストラジオール)</td><td data-bbox="470 1429 667 1615">経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</td><td data-bbox="667 1429 850 1615">本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。</td></tr> <tr> <td data-bbox="343 1615 470 1800">ジアフエニルスルホン</td><td data-bbox="470 1615 667 1800">ジアフエニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。</td><td data-bbox="667 1615 850 1800">本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ジアフエニルスルホンの代謝を促進し、ジアフエニルスルホンの血中濃度を低下させる。</td></tr> <tr> <td data-bbox="343 1800 470 2024">タクロリムス</td><td data-bbox="470 1800 667 2024">タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</td><td data-bbox="667 1800 850 2024">本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。</td></tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	マラビロク	マラビロクの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、マラビロクの代謝を促進し、マラビロクの血中濃度を低下させる。	アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール フルコナゾール Posaconazole 等	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 また、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させる。	経口避妊薬 (ノルエチステロン・エチニルエストラジオール)	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。	ジアフエニルスルホン	ジアフエニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ジアフエニルスルホンの代謝を促進し、ジアフエニルスルホンの血中濃度を低下させる。	タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																					
マラビロク	マラビロクの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、マラビロクの代謝を促進し、マラビロクの血中濃度を低下させる。																					
アゾール系抗真菌薬 イトラコナゾール フルコナゾール Posaconazole 等	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 また、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤 (フルコナゾールを除く) の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。																					
マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン ロキシスロマイシン等	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させる。																					
経口避妊薬 (ノルエチステロン・エチニルエストラジオール)	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。																					
ジアフエニルスルホン	ジアフエニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ジアフエニルスルホンの代謝を促進し、ジアフエニルスルホンの血中濃度を低下させる。																					
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。																					

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (7)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン
使用上の注意	4. 副作用 外国臨床試験の第Ⅱ相試験 8 試験及び第Ⅲ相試験 13 試験で得られた安全性成績を評価した。総症例 3,216 例（肺結核症の治療：977 例，HIV 感染患者における非結核性抗酸菌症の治療：1,163 例，HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症の治療：510 例，エイズに伴う MAC 症の発症抑制：566 例）中，1087 例（33.8%）に有害事象が認められた。主なものは，白血球減少症 195 件（6.06%），尿変色 172 件（5.35%），悪心 127 件（3.95%），発疹 110 件（3.42%），嘔吐 83 件（2.58%），発熱 70 件（2.18%），肝機能異常 62 件（1.93%），腹痛 57 件（1.77%），貧血 56 件（1.74%），血小板減少症 51 件（1.59%），下痢 44 件（1.37%），Al-P 増加 41 件（1.27%）等であった。（承認時までの調査における有害事象の集計） (1) 重大な副作用^{注1)} 以下のような副作用があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 1) 白血球減少症（6.06%），貧血（1.74%），血小板減少症（1.59%），汎血球減少症（0.16%） 2) 肝機能異常（1.93%），黄疸（0.72%），肝炎（頻度不明）^{注2)} 3) ショック（0.09%） 4) 心停止（0.06%），心室細動（0.03%），不整脈（0.03%） 5) 脳出血（0.03%） 6) 溶血性貧血（0.03%） 7) 消化管出血（吐血，メレナ，胃腸出血）（0.12%） 8) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注2)}，^{注3)} 9) 深部静脈血栓症（0.09%），血栓性血小板減少性紫斑病（0.03%） 10) 腎機能障害（0.53%） 11) 筋痙攣（0.09%） 12) 痙攣（0.37%） 13) 精神病性障害（0.09%） 14) 歩行障害（0.09%） 15) ブドウ膜炎（頻度不明）^{注2)} 注1：本項における頻度は，有害事象の頻度である。 注2：自発報告のため頻度不明 注3：偽膜性大腸炎，クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので，腹痛，頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	(4)副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため，発現頻度については文献，自発報告等を参考に集計した。（再審査対象外） 1) 重大な副作用 ①難聴，耳鳴，眩暈（5%以上又は頻度不明）等の第 8 脳神経障害（主として前庭機能障害）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止することが望ましいが，やむを得ず投与を続ける必要がある場合には，慎重に投与すること。 ②急性腎不全等の重篤な腎障害（0.1%未満）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ③ショック，アナフィラキシー（0.1%未満）を起こすことがあるので，観察を十分に行い，蕁麻疹，心悸亢進，発汗，悪寒，頭痛，全身倦怠感，血圧低下，呼吸困難等があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ④中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN），皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑤発熱，咳嗽，呼吸困難，胸部 X 線異常，好酸球増多等を伴う間質性肺炎（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，このような症状があらわれた場合には，投与を中止し，副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。 ⑥溶血性貧血，血小板減少（0.1%未満）があらわれることがあるので，定期的に検査を行うなど観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。 ⑦AST（GOT），ALT（GPT），LDH，γ-GTP 等の上昇を伴う肝機能障害，黄疸（0.1%未満）があらわれることがあるので，観察を十分に行い，異常が認められた場合には，投与を中止し，適切な処置を行うこと。

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (8)

一般的名称	リファブチン				ストレプトマイシン			
	4. 副作用 (2) その他の副作用 ^{注1)}				(4)副作用 (つづき) (2) その他の副作用			
使用上の注意		2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注2)}	種類/頻度	5%以上又は頻度不明	0.1~5%未満	0.1%未満
	血液及びリンパ系		好酸球増加症, 溶血, 血小板障害					腎機能障害 ^{注2)} (BUN, クレアチニンの上昇等), 浮腫, 蛋白尿, 血尿, カリウム等電解質の異常
	肝胆道系		Al-P 増加, AST (GOT) 増加, ALT (GPT) 増加, 肝腫大, Al-P 減少		腎臓	—	—	
	胃腸障害	悪心, 嘔吐	腹痛, 下痢, 胃腸炎, 消化不良, 腹部膨満, おくび, 便秘, 膵炎, 嚥下障害, 777性口内炎, 胃腸障害, 口腔カンジダ症		肝臓 ^{注3)}	—	AST(GOT), ALT(GPT) の上昇等の肝障害	—
	循環器		起立性低血圧, 心電図での非特異的 T 波変化		血液 ^{注2)}	—	—	顆粒球減少, 好酸球増多
	皮膚及び皮下組織	発疹	そう痒症, 皮膚変色, 脱毛症, 色素沈着障害, 皮膚炎, 蕁麻疹, 紅斑性皮疹, 乾癬, ざ瘡		過敏症 ^{注4)}	発熱, 発疹等	—	—
	筋骨格系及び結合組織		筋痛, 関節痛, 筋炎		皮膚 ^{注2)}	扁平苔癬型皮疹	—	—
	神経系		頭痛, 錯感覚, ニューロパシー, 浮動性めまい, 筋緊張亢進, 昏睡, 回転性めまい, 失語症		ビタミン欠乏症	—	—	ビタミン K 欠乏症状(低プロトロンビン血症, 出血傾向等), ビタミン B 群欠乏症状(舌炎, 口内炎, 食欲不振, 神経炎等)
	精神		不眠症, 錯乱状態, 不安, うつ病, 会話障害, 思考異常, 感情不安定		注射部位	—	—	注射局所の疼痛又は硬結
	代謝及び栄養		食欲不振, 体重減少, 悪液質, アミラーゼ増加, 高尿酸血症		その他	口唇部のしびれ感, 蟻走感等	—	—
	泌尿・生殖器	尿変色	頻尿, 勃起不全, 尿毒症, 腎臓痛, 血尿		^{注2)} 観察を十分に行い, 異常が認められた場合又は症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。 ^{注3)} 観察を十分に行い, 異常が認められた場合には, 投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 ^{注4)} 症状があらわれた場合には, 投与を中止すること。再投与が必要な場合(結核症等)には, 減感作を行うこと。			
	呼吸器, 胸郭及び縦隔		呼吸困難, 咳嗽, 肺炎, 咯血, 鼻出血, 気胸, 気管支痙攣					
	感覚器障害		味覚異常, 難聴, 視覚障害, 網膜炎, 弱視, 耳鳴, 視野欠損, 結膜炎	角膜沈着物				
	その他	発熱	疲労, 無力症, 胸痛, 疼痛, 浮腫, 悪寒, 背部痛, 倦怠感, 副腎機能不全, 単純ヘルペス, 過敏症, 口内乾燥, インフルエンザ様症状					
	^{注1} : 本項における頻度は, 有害事象の頻度である。							
	^{注2} : 自発報告のため頻度不明							

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (9)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン
使用上の注意	5. 高齢者のへ投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているの で、慎重に投与すること。	(5)高齢者のへ投与 高齢者には、次の点に注意し、用量並びに投与 間隔に留意するなど患者の状態を観察しながら 慎重に投与すること。 1) 本剤は主として腎臓から排泄されるが、高齢 者では腎機能が低下していることが多いため、 高い血中濃度が持続するおそれがあり、第8脳 神経障害、腎障害等の副作用があらわれやすい。 2) 高齢者では、ビタミン K 欠乏による出血傾 向があらわれることがある。
	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断 される場合にのみ投与すること。[ラット胎 児で、骨格変異（過剰肋骨の発生頻度増加） 及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅 延が認められたが、ラット及びウサギともに 催奇形性は示さなかった。] (2) 授乳婦 本剤のヒト母乳中への移行は不明であるた め、授乳中の婦人には授乳を避けさせるこ と。	(6)妊婦、産婦、授乳婦等への投与 1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に は、治療上の有益性が危険性を上回ると判断 される場合にのみ投与すること。[新生児に 第8脳神経障害があらわれるおそれがある] 2)本剤投与中は授乳を避けさせることが望ま しい。[ヒト母乳中へ移行する]
	7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない(使用 経験がない)。	(7)小児等への投与 1) 結核に対して使用する場合 低出生体重児、新生児に対する安全性は確立 していない。 2) その他の場合 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児 に対する安全性は確立していない。
	8. 過量投与 胃洗浄及び利尿薬療法を実施するなど、支持療 法及び対症療法を行うこと。	(8)過量投与 徴候、症状：腎障害、聴覚障害、前庭障害、神 経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわ れることがある。 処 置：血液透析、腹膜透析による薬剤の 除去を行う。神経筋遮断症状、呼 吸麻痺に対してはコリンエステ ラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の 投与又は機械的呼吸補助を行う。

表 1.7-3

同種同効品一覧表 (10)

一般的名称	リファブチン	ストレプトマイシン
使用上の注意		(9)適用上の注意 筋肉内注射時 筋肉内注射にあたっては、組織・神経などへの影響を避けるため、下記の点に注意すること。 1)同一部位への反復注射はなるべく行わないこと。また、低出生体重児、新生児、乳児、幼児、小児には特に注意すること。（「小児等への投与」の項参照） 2)神経走行部位を避けるよう注意すること。 なお、注射針を刺入したとき、神経に当たったと思われるような激痛を訴えた場合は、直ちに針を抜き、部位をかえて注射すること。 3)注射器の内筒を軽くひき、血液の逆流がないことを確かめて注射すること。 4)硬結をきたすことがあるので、注射直後は局所を十分にもむこと。
	9. その他の注意 本剤の投与により、尿、糞、皮膚、唾液、痰、汗、涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズは着色することがある。	(10)その他の注意 クエン酸水和物で抗凝固処理した血液を大量輸血された患者にアミノグリコシド系抗生物質を投与すると、投与経路にかかわらず、神経筋遮断症状、呼吸麻痺があらわれることがある。
備考	添付文書：2011年8月改訂（第4版）	添付文書：2014年2月改訂（第5版）

1.8.1 添付文書（案）

※ 添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること。

日本標準商品分類番号

87 6222

結核化学療法剤

（規制区分）

デルティバ[®]錠 50 mg

デラマニド錠

DELTYBA[®] tablets 50 mg

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

貯 法：室温保存

（吸湿性を有するため PTP 包装のまま保存すること）

使用期限：製造後 4 年（外箱に表示）

【警 告】

1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、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投与し、適正使用に努めること。
2. 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照）

【組成・性状】

1. 組成

販売名	有効成分	添 加 物
デルティバ錠 50 mg	1 錠中デラマニド 50 mg	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、軽質無水ケイ酸、ポビドン、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

2. 製剤の性状

販売名	性 状	外 形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
デルティバ錠 50 mg	帯褐黄色のフィルムコーティング錠		11.7	5.3	約 536

【効能・効果】

<適応菌種>

本剤に感性の結核菌

<適応症>

多剤耐性肺結核

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィ

ットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。

（「1. 慎重投与」の項参照）

【用法・用量】

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

《用法・用量に関連する使用上の注意》

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
- (2) 本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。〔継続して 6 箇月を超える使用経験はない。〕
- (3) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、空腹時投与を避けること。（「薬物動態」の項参照）

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- (1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）〔QT 延長が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）
- (2) QT 延長を起こしやすい下記の患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）
 - 1) 著明な徐脈のある患者
 - 2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）
 - 3) 心疾患のある患者
- (3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項、「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）
- (4) 肝機能障害のある患者〔未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現するおそ

れがある。]

- (5) 低アルブミン血症の患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）
- (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）

2. 重要な基本的注意

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール 等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。

4. 副作用

多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同試験において安全性解析対象症例 395 例中（日本人 10 例を含む）、臨床検査値の異常を含む副作用が 208 例（日本人 2 例を含む）（52.7%）に認められている。主な副作用は、不眠症 48 例（12.2%）、頭痛 41 例（10.4%）、QT 延長 28 例（7.1%）、傾眠 25 例（6.3%）等であった。

(1)重大な副作用

QT 延長（5%以上）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
精神神経系	めまい、頭痛、傾眠、不眠症	錯感覚、不安、振戦	感覚鈍麻、嗜眠、睡眠障害、末梢性ニューロパチー、平衡障害、不快感、リビドー亢進、激越、うつ病、精神障害、精神病的障害
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	胃炎、腹部不快感、食欲不振、消化不良、下痢	食欲亢進、味覚異常
循環器		動悸	房室ブロック、期外収縮、高血圧、低血圧
血液		貧血、赤血球増加、白血球減少、好酸球増加	
肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症
皮膚		発疹、そう痒症、ざ瘡、多汗症	皮膚炎、蕁麻疹、脱毛症
その他		ほてり、耳鳴、無力症、関節痛、筋痛、高尿酸血症、低カリウム血症、コルチゾール上昇	呼吸困難、耳痛、眼痛、霧視、屈折障害、倦怠感、胸部不快感、胸痛、側腹部痛、四肢痛、口腔咽頭痛、喀血、コルチゾール低下

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている¹⁾。動物実験（ラット）で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている¹⁾。また、動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されている²⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている²⁾。〕

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（18 歳未満の患者に対する使用経験はない。）

8. 過量投与

徴候、症状：

QT 延長を起こすおそれがある。

処置：

過量に服用した場合は、胃洗浄等を行うとともに、心電図検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

9. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り

出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

10. その他の注意

- (1) マウス及びラットを用いたがん原性試験（2年間強制経口投与）においてがん原性は認められなかったが、当該試験においてヒトの主代謝物の1つの曝露量（AUC）は臨床曝露量を下回っており、そのがん原性リスクは明らかにされていない。
- (2) マウスのがん原性試験において、ビタミン K の低下によると思われる出血が投与 24 週間以降の雄マウスにおいて認められた¹⁾。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

(1) 健康成人における薬物動態

健康成人に本剤 100 mg 又は 200 mg を食後に単回及び 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを図 1 及び表 1 に示す。

健康成人に本剤 100 mg 又は 200 mg を 1 日 1 回食後反復経口投与した時の未変化体の血漿中濃度は 10 日以内に定常状態に達し、約 2 倍の累積がみられた³⁾。

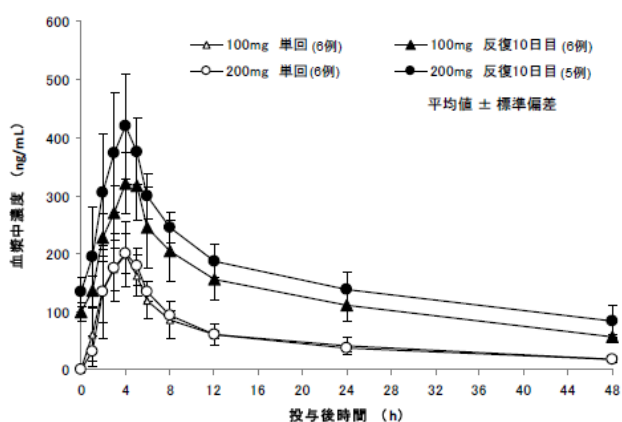


図 1 健康成人における本剤 100 mg 又は 200 mg を食後に単回及び 1 日 1 回 10 日間反復投与時の血漿中濃度推移

表 1 健康成人に本剤 100 mg 又は 200 mg を食後に単回及び 1 日 1 回 10 日間反復投与時の薬物動態パラメータ

	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC* (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与				
100 mg	4.0 (4.0-5.0)	201.1 (17.5)	3190.8 (23.2)	25.6 (35.2)
200 mg	4.5 (2.0-5.0)	212.4 (26.9)	3275.7 (17.5)	29.4 (18.8)
反復投与				
100 mg	4.5 (4.0-5.0)	327.7 (16.5)	4207.5 (20.9)	26.4 (32.3)
200 mg	4.0 (3.0-5.0)	422.0 (20.1)	5230.0 (16.2)	33.0 (10.4)

平均値 (CV%), $t_{\max}$ のみ中央値 (範囲), 6 例
ただし、反復投与時の 200 mg のみ 5 例

*: 単回投与時は AUC_∞, 反復投与時は AUC_{24h}

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回である。

(2) 患者における薬物動態（外国人データを含む）

多剤耐性肺結核患者に標準治療と併用して本剤 1 回 100 mg を 1 日 2 回 56 日間食後投与した時の未変化体の血漿中濃度は 14 日以内に定常状態に達した。また、QTc 延長作用に主に関与している代謝物（DM-6705）の血漿中濃度は投与開始後 6 週間で定常状態に達した。未変化体及び代謝物（DM-6705）の薬物動態パラメータを表 2 に示す⁴⁾。

表 2 多剤耐性肺結核患者に本剤 1 回 100 mg を 1 日 2 回 56 日間食後投与時の薬物動態パラメータ

	$t_{\max}$ (h)	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC _{24h} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
未変化体 (144 例, $t_{1/2}$: 66 例)	3.02 (0.00-9.97)	414 (39.9)	7925 (37.5)	37.8 (34.3)
代謝物 (DM-6705) (145 例, $t_{1/2}$: 66 例)	9.97 (0.00-24.0)	151 (44.6)	3125 (44.7)	231 (36.7)

(平均値 (CV%), $t_{\max}$ のみ中央値 (範囲), $t_{\max}$ 及び $C_{\max}$ は朝投与時の値)

(3) 食事の影響

健康成人に本剤 200 mg を単回経口投与した時、食後投与時に比べ空腹時では $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 0.53 倍及び 0.56 倍であった。健康成人に本剤 400 mg を単回経口投与した時、標準食 (555 kcal, 脂肪 16 g) 投与時に比べ、高脂肪食 (913 kcal, 脂肪 54 g) では $C_{\max}$ 及び AUC はそれぞれ 2.21 倍及び 2.06 倍であった⁵⁾。

注) 本剤の承認された用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回である。

2. 蛋白結合率

デラマニド及び DM-6705 のヒト血清蛋白結合率は、99.5%以上であった (*in vitro*, 平衡透析法)⁶⁾。

3. 代謝

デラマニドは、主として血漿中でアルブミンにより代謝される。また、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種のうち、CYP3A4 によりわずかに代謝される。DM-6705 は、CYP3A4, CYP1A1, CYP2D6 及び CYP2E1 により代謝される⁷⁾。

4. 排泄（外国人による成績）

健康成人に、¹⁴C-デラマニド 100 mg を食後に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 89%及び 3%が排泄された。未変化体の糞中からの回収率は投与量の 53~75%であったが、尿中からは回収されなかった⁸⁾。

5. 相互作用

(1) *In vitro* 試験成績

デラマニドは、各 CYP 分子種活性に対する阻害作用

及び誘導作用はない⁹⁾。また、MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3 の各トランスポーターの基質ではなく、MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP の各トランスポーターも阻害しない¹⁰⁾。

(2) 臨床成績（外国人における成績）

- 健康成人において、本剤は併用した抗結核薬のリファンピシン[R]/イソニアジド[H]/ピラジナミド[Z]の C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかったが、エタンブトール[E]の C_{max} 及び AUC は本剤の併用によってそれぞれ 27%及び 23%増加した。本剤の C_{max} 及び AUC は[R]/[H]/[Z]/[E]との併用投与により 45%減少した¹¹⁾。
- 健康成人において、本剤は併用した抗 HIV 薬のテノホビル、ロピナビル/リトナビル及びエファビレンツの C_{max} 及び AUC に影響を及ぼさなかった。本剤の C_{max} 及び AUC は、テノホビル及びエファビレンツの併用により変化しなかったが、ロピナビル/リトナビルの併用でそれぞれ 18%及び 22%増加した^{12, 13)}。

6. QT 間隔に対する影響

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）において、多剤耐性肺結核患者（481 例、日本人 12 例を含む）を対象に、本剤 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回を標準治療に上乗せして 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の平均変化量は投与期間とともに増加し、用量依存的な QT 延長が認められた（表 3）⁴⁾。なお、本剤 100mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 4 時間において最大 16.8 msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.0 msec であった。また、本剤 200 mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 10 時間において最大 20.8 msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.2 msec であった。その後の 6 箇月継続投与試験では、QTcF 間隔の平均変化量は 6 週目以降安定し、6 箇月の投薬期間中はそのまま変化量が增大することなく推移した（表 4）¹⁴⁾。また、本剤を 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の変化がいずれかの時点で 60 msec 以上延長した患者は、本剤 100 mg 1 日 2 回群で 7.5%（12/161 例）、本剤 200 mg 1 日 2 回群で 10.6%（17/160 例）であった⁴⁾。このうち 1 例は QTcF 間隔が 500 msec を超えていた。その後の 6 箇月継続投与試験では、本剤 100 mg 1 日 2 回群で 3.6%（5/137 例）、本剤 200 mg 1 日 2 回群で 3.9%（3/76 例）であった¹⁴⁾。

表 3 プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）における本剤投与期間中の QTcF の平均変化量（投与後 3 時間）

投与日	QTcF の変化量 (msec)		
	本剤 100 mg 1 日 2 回 + OBR (161 例)	本剤 200 mg 1 日 2 回 + OBR (160 例)	プラセボ + OBR (160 例)
1 日目	-0.1 (11.7)	-1.2 (10.5)	-3.2 (10.4)
14 日目	6.7 (13.2)	6.8 (13.1)	-1.2 (14.6)
28 日目	6.1 (17.7)	11.4 (15.1)	0.1 (15.1)
56 日目	12.8 (16.6)	14.7 (16.0)	-0.4 (14.5)

平均値（標準偏差）

OBR：最適な標準治療法

QTcF：Fridericia の式を用いた個々の補正 QT 間隔

QTcF のベースラインからの変化量

表 4 6 箇月継続投与試験における本剤投与期間中の QTcF の平均変化量

週目	本剤 100 mg 1 日 2 回 + OBR		本剤 200 mg 1 日 2 回 + OBR	
	例数	QTcF の変化量(msec)	例数	QTcF の変化量(msec)
2	115	10.4 (194.2)	68	11.2 (192.2)
6	110	13.5 (140.8)	65	9.60 (195.2)
10	74	16.5 (133.8)	39	10.4 (249.0)
14	104	13.7 (141.7)	60	10.0 (217.5)
18	86	13.0 (167.9)	43	12.3 (188.5)
22	94	14.4 (147.0)	49	9.73 (223.7)
26	98	14.6 (140.7)	55	13.7 (154.3)

平均値（CV%）

OBR：最適な標準治療法

QTcF：Fridericia の式を用いた個々の補正 QT 間隔

QTcF のベースラインからの変化量

注）本剤の承認された用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回である。

【臨床成績】

1. 喀痰中結核菌陰性化率¹⁵⁾

多剤耐性肺結核患者（481 例、日本人 12 例を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）を実施し、本剤 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回を標準治療に上乗せして 56 日間投与時の有効性及び安全性を検討した。本剤 100 mg 群及びプラセボ群の喀痰中菌陰性化率は、それぞれ 45.4%（64/141 例）及び 29.6%（37/125 例）であり、対比較において、統計学的に有意な差が認められた（ $p = 0.0083$ 、空洞形成の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定）。

2. 最終治療転帰¹⁶⁾

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）に組入れられた多剤耐性肺結核患者（その後の 6 箇月継続投与試験に参加した患者を含む）の 2 年後の最終治療転帰について、治癒又は治療完了した患者の割合は、本剤 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回を 6 箇月以上*標準治療に上乗せした患者集団で 74.5%（143/192 例）、標準治療へのの上乗せが 2 箇月以下だった患者集団では 55.0%（126/229 例）であった。

*：プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で 56 日（2 箇月），継続投与試験で 6 箇月

注）本剤の承認された用量は 1 回 100 mg を 1 日 2 回である。

〔薬効薬理〕

1. 薬理作用

（1）抗菌作用^{17, 18, 19, 20, 21）}

多剤耐性結核菌，超多剤耐性結核菌を含む結核菌群に抗菌活性を示し，細胞内結核菌及び嫌気条件下の休眠型結核菌に対しても抗菌活性を示した。

（2）治療効果^{17）}

マウス慢性結核症モデルにおいて，経口投与による肺内生菌数の用量相関的な減少が認められ，治療効果を示した。また，免疫応答及び免疫不全マウス結核症モデルにおいても，同程度の治療効果を示した。

（3）既存抗結核薬との併用効果^{22, 23）}

マウス及びモルモット慢性結核症モデルにおいて，既存の抗結核薬との併用投与による治療期間の短縮が認められた。また，モルモット慢性結核症モデルにおいて，嫌気環境の結核菌に対して治療効果を示した。

2. 作用機序^{17）}

結核菌特有のミコール酸の生合成を阻害する。

3. 耐性^{17, 24, 25）}

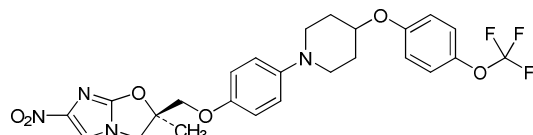
結核菌が有する楠酵素 F420 関連遺伝子の変異により耐性が獲得される。*In vitro* 試験において，デラマニドの自然耐性菌出現頻度はリファンピシンよりも高く，イソニアジドと同等であった。しかし，他の抗結核薬との交叉耐性は認められていない。

〔有効成分に関する理化学的知見〕

一般名：デラマニド [Delamanid (JAN)]

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

構造式：



分子式：C₂₅H₂₅F₃N₄O₆

分子量：534.48

性状：白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。
N,N-ジメチルアセトアミドに溶けやすく，テトラヒドロフランにやや溶けやすく，アセトニトリルにやや溶けにくく，メタノールに溶けにくく，エタノール（99.5）に極めて溶けにくく，水

にほとんど溶けない。

融点：約 195°C（分解）

〔包装〕

デルティバ錠 50 mg：[PTP] 60 錠（10 錠 × 6）

〔主要文献及び文献請求先〕

主要文献

- 1) 社内資料（デラマニドの毒性試験）
- 2) 社内資料（ラット胎盤通過性及び乳汁移行）
- 3) 社内資料（単回及び反復投与試験）
- 4) 社内資料（多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験）
- 5) 社内資料（単回投与試験）
- 6) 社内資料（ヒト血清蛋白結合）
- 7) 社内資料（ヒト推定代謝経路）
- 8) 社内資料（¹⁴C-デラマニド単回投与試験）
- 9) 社内資料（ヒト CYP 阻害及び誘導）
- 10) 社内資料（ヒトトランスポーター基質性及び阻害）
- 11) 社内資料（エタンブトール及び Rifater[®]併用時の相互作用）
- 12) 社内資料（抗 HIV 薬併用時の相互作用）
- 13) 社内資料（エファビレンツ併用時の相互作用）
- 14) 社内資料（多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験）
- 15) Gler, M.T. et al.: N. Engl. J. Med., 366(23), 2151-2160, 2012
- 16) Skripconoka, V. et al.: Eur. Respir. J., 41(6), 1393-1400, 2013.
- 17) Matsumoto, M. et al.: PLoS. Medicine, 3(11), 2131-2144, 2006.
- 18) 社内資料（臨床試験で分離した結核菌（多剤耐性，超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性）
- 19) 社内資料（日本で分離された結核菌（多剤耐性，超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性 1）
- 20) 社内資料（日本で分離された結核菌（多剤耐性，超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性 2）
- 21) 社内資料（休眠化したウシ型結核菌 BCG 株に対する殺菌活性）
- 22) 社内資料（マウス慢性結核症モデルでの多剤耐性結核菌に対するデラマニドを含む併用療法の解析）
- 23) 社内資料（モルモット慢性結核症モデルでのデラマニドを含む最適化併用療法の治療効果）
- 24) 社内資料（デラマニドの耐性に関わる遺伝子解析）
- 25) 社内資料（デラマニドの自然耐性菌出現頻度）

文献請求先

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

大塚製薬株式会社 医薬情報センター
〒108-8242 東京都港区港南 2-16-4
品川グランドセントラルタワー
電話 0120-189-840
FAX 03-6717-1414

製造販売元

大塚製薬株式会社
東京都千代田区神田司町 2-9

デルティバ錠 50 mg

第 1 部

(申請書等行政情報及び添付文書に関する情報)

1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び 「使用上の注意」設定根拠

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
1.8 「効能・効果」, 「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠	3
1.8.1 効能・効果設定根拠	3
1.8.1.1 効能・効果	3
1.8.1.2 設定根拠	3
1.8.2 用法・用量設定根拠	9
1.8.2.1 用法・用量	9
1.8.2.2 用法・用量の設定根拠	9
1.8.2.2.1 初期殺菌効果の用量反応性 (POC 試験)	9
1.8.2.2.2 デラマニド用法・用量の最適化	9
1.8.2.2.3 多剤耐性肺結核患者におけるデラマニドの用量反応性	10
1.8.2.2.4 安全性	10
1.8.2.2.5 多剤耐性肺結核患者の治療におけるデラマニドの推奨用法・用量	11
1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠	12

1.8 「効能・効果」，「用法・用量」及び「使用上の注意」設定根拠

1.8.1 効能・効果設定根拠

1.8.1.1 効能・効果

＜適応菌種＞

本剤に感性の結核菌

＜適応症＞

多剤耐性肺結核

1.8.1.2 設定根拠

デラマニドの有効性は、3つの国際共同試験（242-■-204 試験，242-■-208 試験，242-■-116 試験）により評価した（図 1.8.1.2-1）。これら 3 試験の成績より，WHO が提唱する多剤耐性肺結核（Multi drug-resistant tuberculosis：MDR-TB）治療指針にデラマニドを組入れた場合の有効性と安全性が確認された。

- 242-■-204 試験：MDR-TB 患者を対象とした試験としては最大規模の 481 名（世界 9 カ国，17 施設）を無作為に割付けした二重盲検プラセボ対照比較試験。デラマニド 100 mg BID，200 mg BID 又はプラセボを既存抗結核薬（Optimized background regimen：以下，OBR）に併用して 56 日（2 カ月）投与し，有効性*及び安全性を評価することによりその最適用量を検討することを目的とした。特に QT 延長作用を PK/PD の観点から検討できるように緻密な測定点を設けた。

* 主要評価項目は，Mycobacterial Growth Indicator Tube[®]（MGIT）システムにより投与開始前に MDR-TB 喀痰培養陽性であった患者〔modified intend-to-treat（MITT）- MGIT〕を対象として，2 カ月における喀痰培養陰性化（Sputum Culture Conversion：SCC）を達成した被験者の割合とし，副次的評価は固形培地法による 2 カ月の SCC を達成した被験者の割合や SCC までの時間等とした。

- 242-■-208 試験：242-■-204 試験に引き続き，デラマニドの 6 カ月間の追加治療を提供する継続投与試験。OBR に併用するデラマニドの用量は 100 mg BID から開始し，医師の裁量により 200 mg BID へ増量可能とした。外来通院で長期安全性，忍容性と有効性を評価。WHO ガイドラインの MDR-TB 強化治療期間の 6 カ月に準じる。
- 242-■-116 試験：242-■-204 試験に登録された全ての患者（242-■-208 試験に参加したかどうかは不問）を対象に，24 カ月目までの細菌学的データと有効性データの収集を目的として実施。24 カ月の OBR 治療終了時点における最終治療転帰**を含む長期有効性を確認する非介入登録試験。試験のデータは，WHO の推奨する MDR-TB 管理の原則・手順を遵守できる医療施設から収集した。24 カ月の患者のフォローアップ率は 87.5%（421/481 例）であった。

** WHO 基準に基づき，治療終了時（24 カ月後）に，良好な治療転帰（治癒，治療完了）又は良好でない治療転帰（死亡，治療失敗，治療不履行）と定義し，担当医による判断と

した。

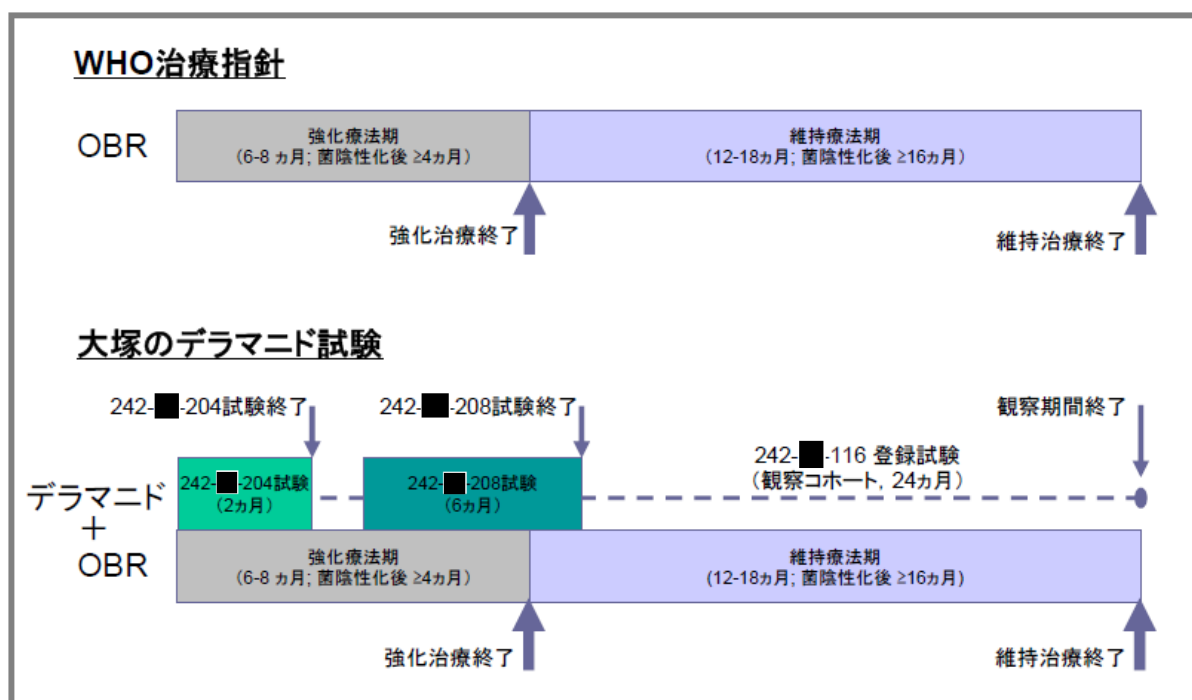


図 1.8.1.2-1 WHO が推奨する MDR-TB 治療指針とデラマニドの臨床試験デザイン

二重盲検プラセボ対照比較試験（242-204 試験）では，結核菌喀痰培養陽性の MDR-TB 患者を対象に，個々の患者に最適な複数の OBR 併用下にデラマニドを 1 日用量 200 mg を 1 日 2 回投与（以下，100 mg BID）又は 1 日用量 400 mg を 1 日 2 回投与（以下，200 mg BID）で 56 日間投与し，安全性及び有効性を OBR にプラセボを併用した群と比較した。有効性の主要評価項目は，MGIT による喀痰培養検査において，治験薬を 2 ヲ月間投与後に SCC を達成した患者の割合とした。その割合は，プラセボ群と比較してデラマニド群で有意に高かった（表 1.8.1.2-1）。主要評価項目に関しては，LOCF，OC 及び PP でも解析し，いずれもデラマニド群のプラセボ群に対する優越性が示され，また副次評価項目でもデラマニド群では「投与開始から喀痰中菌陰性化までの時間」がプラセボ群に比べて短く，デラマニドの優越性は他の副次評価項目の成績においても一貫性が見られた。したがって，デラマニドを OBR と併用することにより，MDR-TB 患者において投与 2 ヲ月後の菌陰性化率を向上させ，また早期に排菌を停止することが示された。

表 1.8.1.2-1 MGIT による喀痰培養検査において結核菌の SCC を達成した被験者の割合 (242-■■■-204 試験)

パラメータ	患者数		
	デラマニド 100 mg BID + OBR	デラマニド 200 mg BID + OBR	プラセボ + OBR
全患者数 ^a	141	136	125
陰性化を達成した患者, n (%)	64 (45.4)	57 (41.9)	37 (29.6)
プラセボに対するオッズ比	1.534	1.416	-
オッズ比の 95% CI	(1.107; 2.124)	(1.012; 1.980)	-
p 値 (対プラセボ)	0.0083	0.0393	-

BID : 1 日 2 回, CI : 信頼区間

^a 投与前値 (投与前日及び/又は投与 1 日目) において MDR-TB であることが確認された被験者

<引用元 : 2.5 表 2.5.5 を改変>

また 242-■■■-116 試験では, 242-■■■-204 試験に組み入れられた患者の 87.5%において 2 年間のフォローアップがなされた。242-■■■-116 試験の患者集団は, 2 カ月の 242-■■■-204 試験 (100 mg BID, 200 mg BID, プラセボ) の後, 6 カ月の 242-■■■-208 試験 (100 mg BID 又は 200 mg BID) に組み入れられたか組み入れられなかったかによって図 1.8.1.2-2 に示すような 9 種類の部分集団に分けられた。

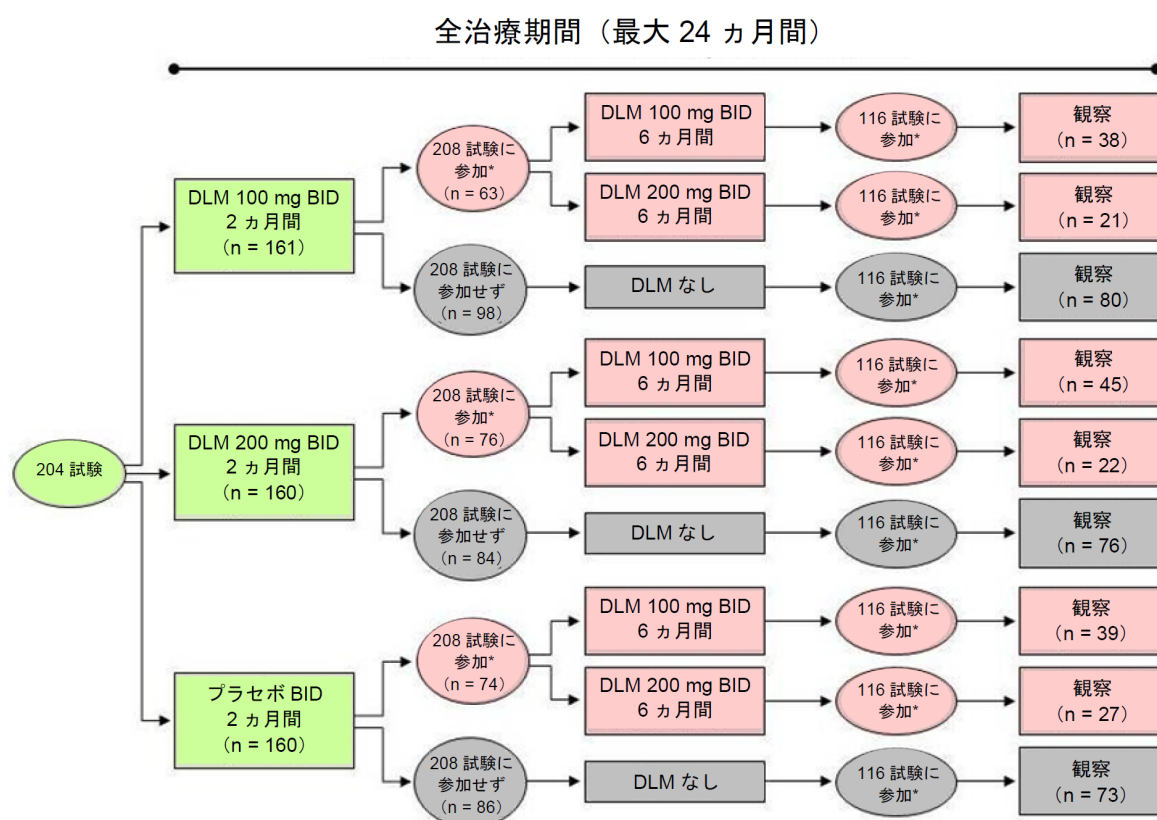


図 1.8.1.2-2 242-■■■-116 試験におけるデラマニドの投与量と期間による分類

<引用元 : Position Paper on Combined Analysis>

これらの部分集団を、デラマニド 100 mg BID 群、200 mg BID 群の有効性が同等であったことから両群をまとめ、更に、デラマニド 6 ヶ月以上投与群（図 1.8.1.2-2 中、ピンクで示した症例）と 2 ヶ月以下投与群（図 1.8.1.2-2 中、グレーで示した症例）にまとめて集計した結果、デラマニド 6 ヶ月以上投与群では 2 ヶ月以下投与群に比べて良好な治療転帰（治癒+治療完了）を示した患者の割合が多く、また、死亡率はプラセボ群に比べて低下した（表 1.8.1.2-2）。

また、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）にて実施された 23 例を除外した集団の結果を表 1.8.1.2-3 に示した。

表 1.8.1.2-2 デラマニド 6 ヶ月以上投与群及び 2 ヶ月以下投与群における最終治療転帰及び死亡率

デラマニド投与群	242- ■■■ -116 試験登録症例数 (ITT)	24 ヶ月治療後の最終治療転帰			
		良好な治療転帰		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上投与 ^a	192	143 (74.5) [*]	67.7-80.5	2 (1.0)	0.1-3.7
2 ヶ月以下投与 ^b	229	126 (55.0)	48.3-61.6	19 (8.3)	5.1-12.7
2 ヶ月以下のうち、 デラマニド投与なし	73	42 (57.5)	-	6 (8.2)	-

* P < 0.0001, vs 2 ヶ月以下投与群

^a 242-■■■-204 試験に参加後、242-■■■-208 試験に組み入れられた症例

^b 242-■■■-204 試験に参加後、242-■■■-208 試験に組み入れられなかった症例

CI : confidence interval, ITT : intention-to-treat.

<引用元 : 2.5 表 2.5.7 を改変>

表 1.8.1.2-3 デラマニド 6 ヶ月以上投与群及び 2 ヶ月以下投与群における最終治療転帰及び死亡率（再解析結果）

デラマニド投与群	242- ■■■ -116 試験登録症例数 (ITT)	24 ヶ月治療後の最終治療転帰			
		良好な治療転帰		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上投与 ^a	176	136 (77.3)	70.4-83.2	2 (1.1)	0.1-4.0
2 ヶ月以下投与 ^b	222	123 (55.4)	48.6-62.1	18 (8.1)	4.9-12.5
2 ヶ月以下のうち、 デラマニド投与なし	71	41 (57.7)	-	6 (8.5)	-

^a 242-■■■-208 試験に参加し、242-■■■-204 試験でデラマニド又はプラセボを投与された患者

^b 242-■■■-204 試験でデラマニド又はプラセボを投与され、242-■■■-208 試験に参加しなかった患者

<引用元 : Position Paper on Combined Analysis 日本用別添>

同様に、XDR-TB に限った場合もデラマニド 6 ヶ月以上投与群で 2 ヶ月以下投与群に比べてより多くの症例で良好な治療転帰が認められ、6 ヶ月以上投与群では死亡例は見られなかった（表 1.8.1.2-4）

ラトビア（12 例）及び日本（11 例）を除いた解析でも、同様の結果が得られた（表 1.8.1.2-5）。

表 1.8.1.2-4 XDR-TB 患者におけるデラマニド 6 ヶ月以上投与群及び 2 ヶ月以下投与群における最終治療転帰及び死亡率

デラマニド投与群	242- ■■ -116 試験登録 症例数 (ITT) N	24 ヶ月治療後の最終治療転帰			
		良好な治療転帰		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上投与	44	27 (61.4)	45.5-75.6	0 (0)	-
2 ヶ月以下投与	12	6 (50.0)	21.1-78.9	3 (25.0)	5.5-57.2

<引用元：2.5 表 2.5.8>

表 1.8.1.2-5 XDR-TB 患者におけるデラマニド 6 ヶ月以上投与群及び 2 ヶ月以下投与群における最終治療転帰及び死亡率（再解析結果）

デラマニド投与群	242- ■■ -116 試験登録 症例数 (ITT) N	24 ヶ月治療後の最終治療転帰			
		良好な治療転帰		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上投与	38	26 (68.4)	51.3-82.5	0 (0)	-
2 ヶ月以下投与	11	5 (45.5)	16.7-76.6	3 (27.3)	6.0-61.0

<引用元：2.5 表 2.5.10>

デラマニドは OBR との併用下で、治療開始 2 ヶ月時点で喀痰中の結核菌陰性化率を向上させ、その後さらに治療を継続（本試験では 6 ヶ月以上投与群）することにより、2 年後の良好な最終治療転帰をもたらし、死亡率を低下させることが示唆された。

次に、デラマニド 6 ヶ月以上投与群と 2 ヶ月以下投与群について、Kaplan-Maier 解析による SCC の時間的推移を比較した（図 1.8.1.2-3）。その結果、投与開始 2 ヶ月後までの急速な陰性化率の改善に続き、デラマニド 6 ヶ月以上投与群ではより高い菌陰性化率が認められ、24 ヶ月まで持続した。24 ヶ月時点での菌陰性化率はデラマニド 6 ヶ月以上投与群で 74.5%，デラマニド 2 ヶ月以下投与群で 55.0%であった（表 1.8.1.2-2）。より高い菌陰性化率の維持が、最終治療転帰の改善に貢献していると考えられた。

データの品質管理の観点から、ラトビア（12 例）及び日本（11 例）にて実施された 23 例を除外した集団では、24 ヶ月時点での菌陰性化率はデラマニド 6 ヶ月以上投与群で 91.7%，デラマニド 2 ヶ月以下投与群で 72.1%であった。

24ヵ月目までのSCC, MITT集団

治療期間別

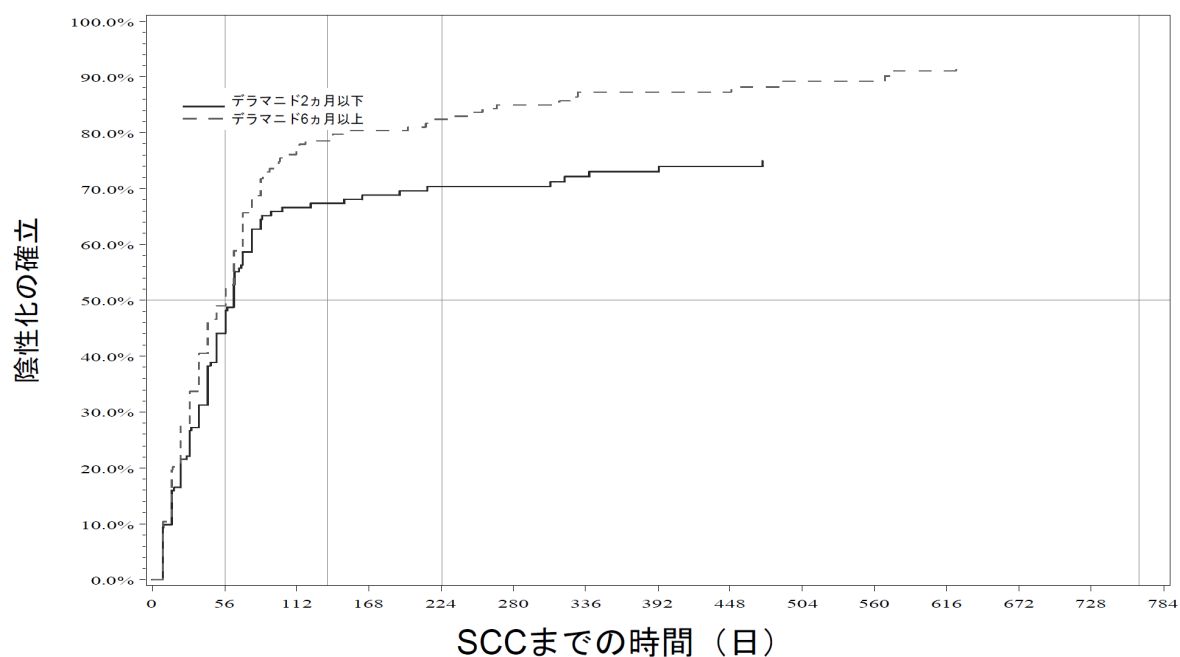


図 1.8.1.2-3 デラマニド 6 ヶ月以上投与群と 2 ヶ月以下投与群における投与開始から 24 ヶ月後までの SCC の推移の比較

<引用元 : 2.5 図 2.5.3>

以上, MDR-TB 患者を対象として行った 3 つの国際共同試験から得られたデラマニドの有効性に関する成績から, 多剤耐性肺結核を効能・効果とした承認申請を行うこととした。

1.8.2 用法・用量設定根拠

1.8.2.1 用法・用量

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

1.8.2.2 用法・用量の設定根拠

1.8.2.2.1 初期殺菌効果の用量反応性（POC 試験）

ヒトにおけるデラマニドの薬物動態と有効性[初期殺菌作用:Early Bactericidal Activity (EBA)]の関係については，新規に診断された薬剤感受性肺結核患者を対象とした 242-■■■-101 試験（EBA の POC 臨床試験）で検討した。同試験において，デラマニド 100 mg, 200 mg, 300 mg 又は 400 mg を 1 日 1 回（QD）14 日間，食後に単独投与し，別の患者群に陽性対照としてイソニアジド，リファンピシン，ピラジナミド及びエタンブトールを固定用量で投与して評価を行った。デラマニドの EBA は，Log CFU の傾きから算出した一日当たりの喀痰中 CFU 変化量（喀痰中の菌の減少率）として表現した。14 日間の投与期間中 200 mg 及び 300 mg での最大初期殺菌効果はそれぞれ 0.060, 0.065 log CFU/日であり，これら投与量におけるデラマニドの平均血漿中曝露量（AUC_{24h}）はそれぞれ 3,551 と 5,489 ng·h/mL であったことから，最大殺菌効果を発揮する AUC_{24h} の閾値は 3,500 と 5,500 ng·h/mL の間にあると考えられた。

1.8.2.2.2 デラマニド用法・用量の最適化

第 I 相試験において，食後（標準食）に投与したときのデラマニド曝露量は空腹時に投与したときの 2 倍に改善したため，それ以降の試験は食後投与で実施された。POC 試験（2 週間の EBA, 242-■■■-101 試験）において，デラマニド QD 食後投与の有効性が確認された。初期殺菌効果の用量反応性（1.8.2.2.1）の検討結果に基づき 242-■■■-204 試験ではデラマニドの AUC_{24h} が 3,500 - 5,500 ng·h/mL を超えることを目標とした。

また，健康成人を対象にデラマニド 1 日用量 300 mg を QD, 1 日 2 回（BID）及び 1 日 3 回（TID）に分けて食後投与した場合の薬物動態を検討した 242-■■■-211 試験（2.7.2.2.2.1.3.4 参照）において，定常状態（10 日目）での AUC_{24h} は，300 mg QD に比べ，150 mg BID 及び 100 mg TID で増加し，全ての用法において安全性と忍容性は良好であった。計画された 242-■■■-204 試験及び 242-■■■-208 試験の複雑性（WHO 推奨に準じた直接監視下化学療法を含む）や，分割投与によるコンプライアンス低下のリスクと照らし合わせて検討した結果 1 日 2 回投与とすることにした。

以上の結果より，次の MDR-TB 患者における後期第 II 相試験では，デラマニドの用法・用量として 100 mg BID 及び 200 mg BID が選択され，食後投与することとした。

1.8.2.2.3 多剤耐性肺結核患者におけるデラマニドの用量反応性

242-XXXX-204 試験において、MDR-TB 患者に OBR 併用下でデラマニド 100 mg BID, 200 mg BID 又はプラセボを 2 ヶ月間投与してデラマニドの用量－効果反応を評価した。同試験で、主要評価項目である MGIT の評価による 2 ヶ月目の SCC を達成した患者の割合は、OBR と併用した両デラマニド用量群間に差はなかった（デラマニド 100 mg BID 群：45.4%，200 mg BID 群：41.9%，プラセボ群：29.6%）。固形培地を用いた副次的評価項目では、2 ヶ月目に SCC を達成した患者の割合はデラマニド 100 mg BID 群 53.8%，200 mg BID 群 65.2%に対してプラセボ群では 33.6%であった。

デラマニドの AUC_{24h} はデラマニド 100 mg BID 群で 7,925 ng·h/mL, 200 mg BID 群では 11,837 ng·h/mL であった。これらの用量では、MDR-TB 患者においてその有効性を発揮するための閾値（AUC_{24h}：3,500 - 5,500 ng·h/mL）を越えることが確認された。デラマニドの用量を 100 mg BID から 200 mg BID に増やすことで AUC_{24h} は増加したものの（ただし増加は用量比例性ではなかったが）、2 ヶ月目に SCC を達成した患者の割合から求めたデラマニドの 2 用量の有効性は、デラマニド 100 mg BID 群と 200 mg BID 群で差はみられなかった。有効性については、デラマニドを 100 mg BID を OBR に併用して投与することで十分であると考えられた。

1.8.2.2.4 安全性

MDR-TB 患者におけるデラマニドの安全性及び忍容性については、242-XXXX-204 試験及び 242-XXXX-208 試験で評価した。両試験を通じて死亡例は 2 例が報告された。1 例（呼吸不全）は 242-XXXX-204 試験でデラマニド投与中、1 例（右室不全）は 242-XXXX-208 試験でデラマニド投与中止後 62 日目であった（詳細は 2.7.4 及び 2.7.6 参照）。重篤な有害事象は全体で 74 例（心電図 QT 延長、咯血、精神病性障害、貧血等）が報告されている。中止例の割合は 242-XXXX-204 試験の 100 mg BID 群で 2.5%（4/161 例）、200 mg BID 群で 3.8%（6/160 例）、プラセボ群で 2.5%（4/160 例）、242-XXXX-208 試験で 3.3%（7/213 例）であった。

デラマニドを 6 ヶ月間投与した 242-XXXX-208 試験では 242-XXXX-204 試験と比べて新たな有害事象は認められておらず、有害事象の発現率が投与期間延長に伴って上昇することもなかった。

プラセボを比較対照とした 242-XXXX-204 試験では、心電図 QT 延長を除いて有害事象の発現率はデラマニド群とプラセボ群で同程度であった。心電図 QT 延長の発現率は、デラマニド 100 mg BID 群で 9.9%（16/161 例）、200 mg BID 群で 13.1%（21/160 例）及びプラセボ群で 3.8%（6/160 例）であった。心電図 QT 延長について、242-XXXX-208 試験で検討を行った結果、用量依存的な QTcF 延長が認められ、ベースラインからの変化量はデラマニド 100 mg BID 群で平均 14.6 msec, 200 mg BID 群で平均 18.9 msec であった。QTcF 延長は投与開始後 2 ヶ月に最大となり、その後デラマニド投与終了までの 6 ヶ月間にそれ以上の QTcF 延長は見られなかった。また、hERG 試験の結果及び PK/PD 動態より QTc 延長に主に関与すると考えられる代謝物 DM-6705 濃度も 2 ヶ月以降更なる上昇はなかった。QTcF の外れ値（絶対値で 500 msec 超又はベースラインと比較して 60 msec 以上の延長）を示した患者のほとんどは、デラマニド投与に加えて、女性、心血管疾患、低カリウム血症等の既知リスクファクターを持っていた。Torsades de pointes や催不整脈作用を示唆する一過性の事象は見られなかった。

また、治療抵抗性の MDR-TB 患者（10 例）を対象にした 28 週間のオープン試験（242-210 試験）では、4 件の有害事象（急性心筋梗塞、冠動脈疾患、MDR-TB 悪化及びアルコール乱用）に起因する 1 例の死亡例が見られた（デラマニド投与中止後 14 日目）（2.7.4.7.3 及び 2.7.6 参照）。中止例は 3 例（うち 1 例は前述の死亡例）であった。デラマニド 300 mg BID + OBR 群でも用量制限毒性は認められず、ベースラインからの QTcF 変化量は平均 17.63 msec であった。

1.8.2.2.5 多剤耐性肺結核患者の治療におけるデラマニドの推奨用法・用量

有効性に関しては、OBR にデラマニドを併用したときの MDR-TB 患者へのベネフィットは、OBR のみの投与より明らかに高い。242-204 試験の主要評価項目では、デラマニドの両用量群における 2 ヶ月目の SCC 達成率がプラセボ + OBR 群より有意に高かった。更に、長期有効性に関する統合解析の結果から、デラマニドを OBR と併用して 6 ヶ月以上投与した群では、デラマニドを 2 ヶ月以下又は OBR のみ投与した群に比べて、高い SCC 達成率を維持し、治療終了により良好な最終治療転帰が得られ、更に死亡率が低下した（表 1.8.1.2-4）。同様の効果がその部分集団である XDR-TB 患者においても認められた。

一方、安全性に関しては、心電図 QT 延長の有害事象が発現した患者の割合はデラマニド 200 mg BID + OBR 群がデラマニド 100 mg BID + OBR 群より高かった（2.7.4 参照）。MDR-TB 治療におけるデラマニド曝露期間を 2 ヶ月以下、2 ヶ月超～4 ヶ月以下、4 ヶ月超～6 ヶ月以下に分けて比較したところ、曝露期間が長くてもこの有害事象の発現リスクが上昇することはなかった（2.7.4.2.1.2.1 参照）。したがって、MDR-TB 治療に対して、ベネフィットーリスクの関係が最も良好なデラマニドの投与方法（推奨用法・用量）を、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する」とした。

1.8.3 「使用上の注意」及び設定根拠

本剤の非臨床試験成績及び臨床試験成績をもとに類薬の使用上の注意を参考として、平成 9 年 4 月 25 日薬発第 606 号薬務局長通知並びに平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知に準拠し、下記のように設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
【警告】 1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、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投与し、適正使用に努めること。 2. 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。	1. 耐性菌の発現を防ぐことを徹底させるため警告に記載した。 2. 本剤の副作用で QT 延長が認められたことから設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与」の項参照）	1. 安全性に関する一般的配慮により設定した。 2. 生殖発生毒性試験の結果を踏まえ、(S)-DM-6718 はヒト曝露量と同程度でのみ無毒性量が確認されただけであったこと、また、胎盤の通過性及び乳汁への移行性が動物実験で確認されており、妊婦や授乳婦による臨床試験の裏付けもないことから設定した。
《効能・効果に関連する使用上の注意》 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。（「1. 慎重投与」の項参照）	本剤の副作用で QT 延長が認められたことから設定した。
《用法・用量に関連する使用上の注意》 (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。 (2) 本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。〔継続して 6 箇月を超える使用経験はない。〕 (3) 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して C_{max} 及び AUC の低下が認められることから、空腹時投与を避けること。（「薬物動態」の項参照）	(1) 薬安第 5 号（平成 5 年 1 月 19 日付）及び類薬を参考に設定した。 (2) 国内外の臨床試験において、継続して 6 箇月を超える使用経験はないことから設定した。 (3) 臨床試験において、空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して C_{max} 及び AUC の低下が認められたことから設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）〔QT 延長が悪化するおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照） (2) QT 延長を起こしやすい下記の患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照） 1) 著明な徐脈のある患者 2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症，低マグネシウム血症，低カルシウム血症） 3) 低アルブミン血症の患者 3) 心疾患のある患者 (3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項参照）	(1), (2), (3), (4), (5) 本剤の副作用で QT 延長が認められたことから設定した。

使用上の注意（案）		設定の根拠									
的注意」の項、「3. 相互作用」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照) (4) 肝機能障害のある患者〔未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現するおそれがある。〕 (5) 低アルブミン血症の患者〔QT 延長があらわれるおそれがある。〕（「2. 重要な基本的注意」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照) (6) 高齢者（「5. 高齢者への投与」の項参照）		(6) 高齢者は一般に生理機能が低下していることから設定した。									
2. 重要な基本的注意 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「4. 副作用(1)重大な副作用 QT 延長」の項参照）		本剤の副作用で QT 延長が認められたことから設定した。									
3. 相互作用 (1) 併用注意（併用に注意すること） <table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キノジン、プロカイナムイド 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール 等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン 等</td><td>QT 延長を起こすおそれがある。</td><td>併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。</td></tr><tr><td>低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等</td><td>低カリウム血症を起こすおそれがある。</td><td>本剤及びこれらの薬剤は QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。</td></tr></table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キノジン、プロカイナムイド 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール 等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。	低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。	クラス IA 及び III 抗不整脈薬、クラス抗不整脈薬、及びその他 QT 延長作用を有することが知られている薬剤を、また一般的に低カリウム血症は催不整脈リスクを増大させる可能性があることが知られているため併用の可能性がある代表的な薬剤を、本剤と併用投与することにより、相加的に QT 延長作用を発現するおそれがあるために設定した。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子									
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キノジン、プロカイナムイド 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール 等 スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン 等	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。									
低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤は QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。									
4. 副作用 多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同試験において安全性解析対象症例 395 例中（日本人 10 例を含む）、臨床検査値の異常を含む副作用が 208 例（日本人 2 例を含む）（52.7%）に認められている。主な副作用は、不眠症 48 例（12.2%）、頭痛 41 例（10.4%）、QT 延長 28 例（7.1%）、傾眠 25 例（6.3%）等であった。 (1) 重大な副作用 QT 延長（5%以上）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「1. 慎重投与」の項及び「2. 重要な基本的注意」の項参照）		国際共同臨床試験成績に基づき設定した。									

使用上の注意（案）				設定の根拠
(2)その他の副作用				
種類/頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満	
精神神経系	めまい，頭痛，傾眠，不眠症	錯感覚，不安，振戦	感覚鈍麻，嗜眠，睡眠障害，末梢性ニューロパチー，平衡障害，不快感，リビドー亢進，激越，抑うつ病，精神障害，精神病的障害	
消化器	悪心，嘔吐，腹痛	胃炎，腹部不快感，食欲不振，消化不良，下痢	食欲亢進，味覚異常	
循環器		動悸	房室ブロック，期外収縮，高血圧，低血圧	
血液		貧血，赤血球増加，白血球減少，好酸球増加		
肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症	
皮膚		発疹，そう痒症，ざ瘡，多汗症	皮膚炎，蕁麻疹，脱毛症	
その他		ほてり，耳鳴，無力症，関節痛，筋痛，高尿酸血症，低カリウム血症，コルチゾール上昇	呼吸困難，耳痛，眼痛，霧視，屈折障害，倦怠感，胸部不快感，胸痛，側腹部痛，四肢痛，口腔咽頭痛，咯血，コルチゾール低下	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているため，患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。				高齢者の安全性に関する一般的配慮により設定した。
6. 妊婦，産婦，授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている。動物実験（ラット）で主代謝物の投与により，外形異常，内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている。また，動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されている。〕 (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている。〕				(1) 動物実験（ウサギ）で母動物毒性の二次的な影響と考えられる早期吸収胚の軽度増加が報告されていることから設定した。 (2) 標識体デラマニドを投与した動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されていることから設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児，新生児，乳児，幼児又は小児に対する安全性は確立していない。（18歳未満の患者に対する使用経験はない。）				18歳未満の患者を対象とした臨床試験を実施していないことから設定した。
8. 過量投与 徴候，症状： QT延長を起こすおそれがある。 処置： 過量に服用した場合は，胃洗浄等を行うとともに，心電図検査を実施し，患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。				欧州申請時添付文書を参考に設定した。

使用上の注意（案）	設定の根拠
9. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により，硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し，更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	平成 8 年 3 月 27 日 日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。
10. その他の注意 (1) 本剤のマウス及びラットを用いたがん原性試験（2 年間強制経口投与）においてがん原性は認められなかったが，当該試験においてヒトの主代謝物の 1 つの曝露量（AUC）は臨床曝露量を下回っており，そのがん原性リスクは明らかにされていない。 (2) 本剤のマウスのがん原性試験において、ビタミン K の低下によると思われる出血が投与 24 週間以降の雄マウスにおいて認められた。	(1), (2) 本剤の代謝物 DM-6718 を用いたがん原性試験を実施していないことから設定した。

1.9 一般的名称に係る文書

[JAN]

平成 23 年 5 月 23 日付薬食審査発 0523 第 5 号により通知された。

一般的名称：（日本名）デラマニド

（英 名）Delamanid

化学名：

（日本名）

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

（英 名）

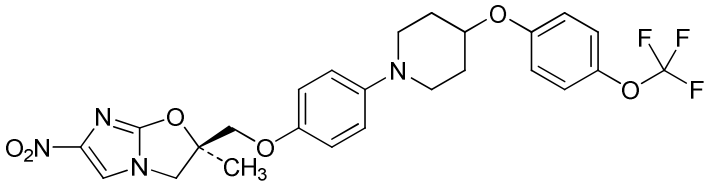
(2*R*)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole

[INN]

delamanid (r-INN List 66, WHO Drug Information, Vol. 25, No. 3, 2011)

医薬品一般の名称命名申請書

[2 2 - 3 - A 5]

一般的名称（案）		英 名	日 本 名
	第一案	Delamanid	デラマニド
	第二案		
	第三案		
化 学 名 又は 本 質 記 載	[英 名] (2 <i>R</i>)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1- <i>b</i>]oxazole [日本名] (2 <i>R</i>)-2-メチル-6-ニトロ-2-[(4-{4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}フェノキシ)メチル]-2,3-ジヒドロイミダゾ[2,1- <i>b</i>]オキサゾール		
化 学 構 造 式 又 は ア ミ ノ 酸 配 列 等			
分子式及び分子量	(分子式) C ₂₅ H ₂₅ F ₃ N ₄ O ₆ (分子量) 534.48		
C A S 登 録 番 号	681492-22-8		
薬 理 作 用	(薬理作用) 抗結核剤 (薬効分類番号) 622		
備 考	製造販売承認申請予定： 2011 年 12 月 【改訂履歴】 平成 23 年 5 月 10 日：照会事項（平成 23 年 4 月 28 日）により改訂		

上記品目に係る医薬品の一般の名称の命名について、参考資料を添えて申請いたします。

平成 22 年 10 月 27 日

住所 東京都千代田区神田司町 2 - 9

氏名 大塚製薬株式会社

代表取締役社長 岩本 太郎

担当者連絡先 薬事部 木原 義人

TEL: 088-665-9162, FAX: 088-665-9163

厚生労働省医薬食品局長 殿

薬食審査発 0523 第 5 号
平成 23 年 5 月 23 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

なお、本件写しについては、日本製薬団体連合会あて通知していることを申し添える。

別添

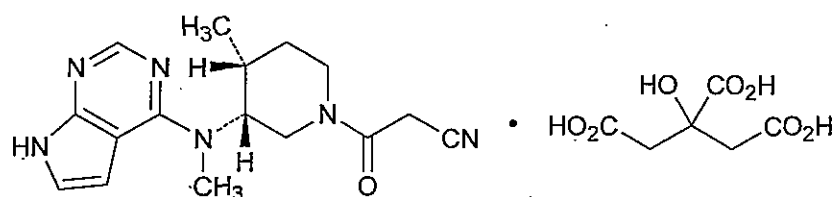
別表1 INNとの整合性が図られる可能性のあるもの

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表1)

登録番号: 22-2-A2

JAN (日本名): トファシチニブクエン酸塩

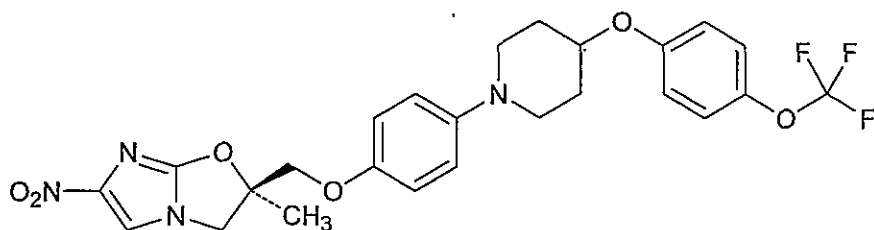
JAN (英名): Tofacitinib Citrate



登録番号: 22-3-A5

JAN (日本名): デラマニド

JAN (英名): Delamanid



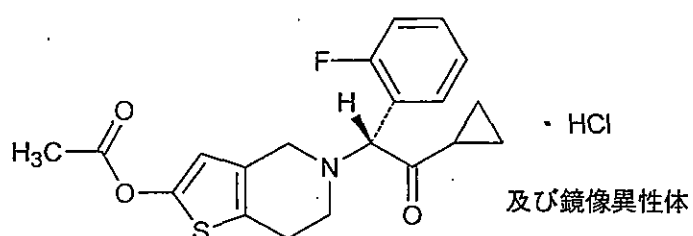
別表2 INNに収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

(平成18年3月31日薬食審査発第0331001号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知に示す別表2)

登録番号： 22-3-B2

JAN (日本名)：プラスグレル塩酸塩

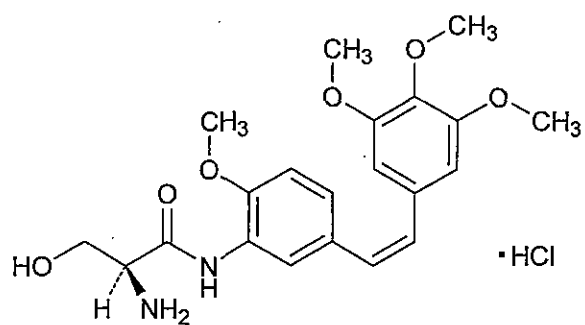
JAN (英名)：Prasugrel Hydrochloride



登録番号： 22-3-B3

JAN (日本名)：オンブラブリン塩酸塩

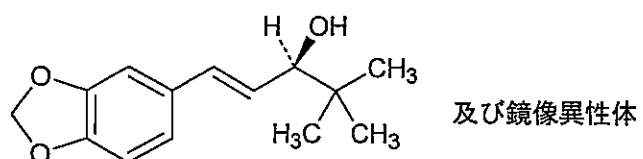
JAN (英名)：Ombrabulin Hydrochloride



登録番号： 22-3-B6

JAN（日本名）：スチリペントール

JAN（英 名）：Stiripentol



登録番号： 22-3-B7

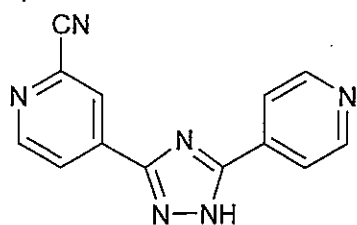
JAN（日本名）：ビキサロマー

JAN（英 名）：Bixalomer

登録番号： 22-3-B9

JAN（日本名）：トピロキシスタット

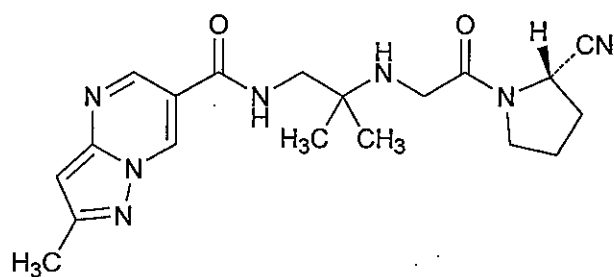
JAN（英 名）：Topiroxostat



登録番号： 22-3-B10

JAN（日本名）：アナグリプチン

JAN（英 名）：Anagliptin



International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

Latin, English, French, Spanish:

Recommended INN

Chemical name or description; Molecular formula; Graphic formula

DCI Recommandée

Nom chimique ou description; Formule brute; Formule développée

DCI Recomendada

Nombre químico o descripción; Fórmula molecular; Fórmula desarrollada

abediterolum

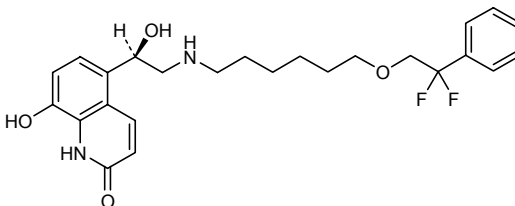
abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phenylethoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyethyl]-8-hydroxyquinolin-2(1*H*)-one

abéditérol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-phényléthoxy)hexyl]amino]-1-hydroxyéthyl]-8-hydroxyquinoléin-2(1*H*)-one

abediterol

5-[(1*R*)-2-[[6-(2,2-difluoro-2-feniletoksi)hexil]amino]-1-hidroxietyl]-8-hidroxiquinolin-2(1*H*)-onaC₂₅H₃₀F₂N₂O₄**adomiparinum natricum**

adomiparin sodium

sodium salt of a low molecular mass heparin obtained by enzymatic depolymerization of heparin from porcine intestinal mucosa; the majority of the components have a 4-deoxy- α -L-*threo*-hex-4-enopyranuronic acid or its 4-hydroxy saturated derivative at the non-reducing end and a 2-amino-2-deoxy-D-glucopyranose derivative structure at the reducing end of their chain; the relative average molecular mass range is 5,500 to 9,000 daltons and a polydispersity of less than 1.5; the degree of sulfation is about 2.6 per disaccharidic unit

adomiparine sodique

sel sodique d'héparine de faible masse moléculaire obtenu par dépolymérisation enzymatique d'héparine de muqueuse intestinale de porc ; la majorité des composants possèdent une structure acide 4-déoxy- α -L-*thréo*-hex-4-énopyranuronique ou son dérivé saturé 4-hydroxylé à l'extrémité non réductrice de leur chaîne et une structure 2-amino-2-désoxy-D-glucopyranose à l'extrémité réductrice de leur chaîne ; la masse moléculaire relative est en moyenne comprise entre 5500 et 9000 et son indice de polymolécularité est inférieure à 1,5 ; le degré de sulfatation est d'environ 2,6 par unité disaccharide.

delamanidum

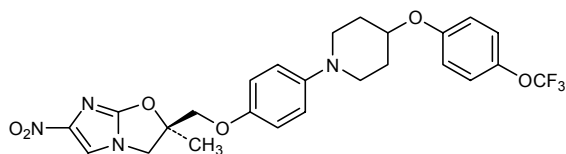
delamanid

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

délamanid

(2*R*)-2-méthyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluorométhoxy)phénoxy]pipéridin-1-yl}phénoxy)méthyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole

delamanid

(2*R*)-2-metil-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluorometoxi)fenoksi]piperidin-1-il}fenoksi)metil]-2,3-dihidroimidazo[2,1-*b*][1,3]oxazol $C_{25}H_{25}F_3N_4O_6$ **edivoxetinum**

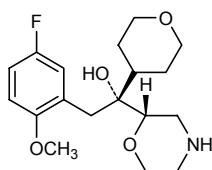
edivoxetine

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-methoxyphenyl)-1-[(2*S*)-morpholin-2-yl]-1-(oxan-4-yl)ethan-1-ol

édivoxétine

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-méthoxyphényl)-1-[(2*S*)-morpholin-2-yl]-1-(oxan-4-yl)éthan-1-ol

edivoxetina

(1*R*)-2-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-[(2*S*)-morfolin-2-il]-1-(oxan-4-il)etan-1-ol $C_{18}H_{26}FNO_4$ **efinaconazolum**

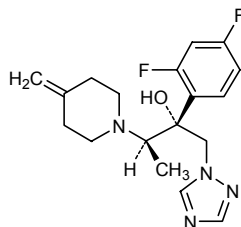
efinaconazole

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorophenyl)-3-(4-methylenepiperidin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazin-1-yl)butan-2-ol

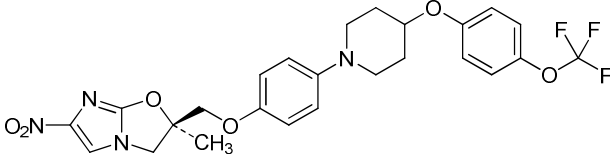
éfinaconazole

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorophényl)-3-(4-méthylènepipéridin-1-yl)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)butan-2-ol

efinaconazol

(2*R*,3*R*)-2-(2,4-difluorofenil)-3-(4-metilenopiperidin-1-il)-1-(1*H*-1,2,4-triazin-1-il)butan-2-ol $C_{18}H_{22}F_2N_4O$ 

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	(2 <i>R</i>)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1- <i>b</i>]oxazole					
構造式						
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の結核菌 <適応症> 多剤耐性肺結核					
用法・用量	通常, 成人にはデラマニドとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝, 夕に食後経口投与する。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：デラマニド 製剤：デルティバ錠 50 mg (1 錠中デラマニド 50 mg を含有)					
毒性	単回 概略致死量 経口 (mg/kg) ラット ♂♀: 1000< イヌ ♂♀: 900<					
	反 復					
	動物種	投与 期間	投与 経路	投与量 (mg/kg/ 日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
		4 週	経口	0, 3, 30, 300	♂♀: 300	特になし
	ラット	26 週	経口	0, 3, 30, 300	♂: 30 ♀: 300	・血液凝固時間 (PT 及び APTT) の延長, 並びにトロンボテスト (TTO) の低値 300 mg/kg (♂) ・ヘマトクリット値, ヘモグロビン量及び 赤血球数の減少, 並びに網状赤血球の増 加傾向 (網状赤血球比においては増加) 300 mg/kg (♂)

ウサギ	2 週	経口	0, 5, 30, 100	♂♀: 5	・ 死亡 ≥ 30mg/kg (♂♀) ・ 体重及び摂餌量の減少 ≥ 30 mg/kg (♂♀) ・ 血液凝固時間 (PT 及び APTT) の延長 ≥ 30 mg/kg (♂) , 100 mg/kg (♀) ・ ヘマトクリット値, ヘモグロビン量及び赤血球数の減少, 並びに網状赤血球の増加 ≥ 30 mg/kg (♂) , 100 mg/kg (♀) ・ クレアチニンの増加, 尿素窒素, 無機リン, カリウム及びカルシウムの減少 ≥ 30 mg/kg (♂)
イヌ	13 週	経口	0, 3, 10, 30, 100	♂♀: 3	・ 軟便及び白色物混入便 : ≥ 10 mg/kg (♂♀) ・ 体重増加量の減少 : 30, 100 mg/kg (♀) 及び 100 mg/kg (♂) ・ QT 間隔及び/又は QTc の延長 : ≥ 10 mg/kg (♂) 及び ≥ 30 mg/kg (♀) ・ ALT 上昇 : 30 mg/kg (♂) 及び 100 mg/kg (♀) ・ α₁-グロブリンの低下 : 30 mg/kg (♀) ・ ヘモグロビン量, ヘマトクリット値減少 : 100 mg/kg (♂) ・ 肝臓の相対重量増加 : 100 mg/kg (♂)
	39 週	経口	0, 1, 3, 30	♂: 1 ♀: 3	・ 体重増加量の減少 : 30 mg/kg (♂♀) ・ QT 間隔及び QTc の延長 : ≥ 3 mg/kg (♂) 及び ≥ 30 mg/kg (♀) ・ ST 下降 : 30 mg/kg (♀)

副作用 (臨床検査値 の異常を含む)	国際共同試験における副作用	
	副作用発現率	208/395=52.7%
	副作用の種類	例 数
	不眠症	48
	頭 痛	41
	QT 延長	28
	傾 眠	25
	悪 心	20
	嘔 吐	19
会社名	大塚製薬株式会社 原体・製剤：製造	

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.1.1	名称	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.2	構造	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.1.3-1	デラマニドの物理的・化学的性質	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.1	製造業者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.2	製造方法及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.3	原材料の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.2.6	製造工程の開発の経緯	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.1-1	デラマニド（OPC-67683）の構造決定	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-1	デラマニドの不純物	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.3.2-2	デラマニドの強制劣化	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-1	デラマニドの分析法バリデーション－類縁物質 定量法（液体クロマトグラフィー、試験条件1） －	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-2	デラマニドの分析法バリデーション－類縁物質 定量法（液体クロマトグラフィー、試験条件2） －	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-3	デラマニドの分析法バリデーション－■■■■ 試験法（液体クロマトグラフィー）－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-4	デラマニドの分析法バリデーション－光学純度 （液体クロマトグラフィー）－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-5	デラマニドの分析法バリデーション－残留溶媒 （Class 1溶媒、ガスクロマトグラフィー）－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.3-6	デラマニドの分析法バリデーション－定量法 （液体クロマトグラフィー）－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.4.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.S.4.5-1	デラマニドの規格及び試験方法の妥当性	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.5	標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.6	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-1	デラマニドの安定性－36箇月－	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-2	デラマニドの安定性－12箇月－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-3	デラマニドの安定性－48箇月－	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.S.7.3-4	デラマニドの安定性－18箇月－	■■■■	20■■年■■月～20■■ 年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.1	製剤及び処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1-1	原薬	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.1-2	添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-1	製剤設計	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-2	過量仕込み	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.2-3	物理的・化学的及び生物学的性質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.4	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.1	製造者	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.2	製造処方	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.3.5	プロセス・バリデーション／プロセス評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.4.6	新規添加剤	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.1	規格及び試験方法	—	—	—	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
3.2.P.5.2	試験方法（分析方法）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3	試験方法（分析方法）のバリデーション	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-1	デラマニド 50mg錠の分析法バリデーション ＜確認試験＞	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-2	デラマニド 50mg錠の分析法バリデーション ＜類縁物質の定量法＞	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-3	デラマニド 50mg錠の分析法バリデーション ＜含量均一性試験＞	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-4	デラマニド 50mg錠の分析法バリデーション ＜溶出試験法＞	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.3-5	デラマニド 50mg錠の分析法バリデーション ＜定量法＞	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.4	ロット分析	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.5	不純物の特性	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.5.6-1	デラマニド 50mg錠の規格及び試験方法	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.6	標準品又は標準物質	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.7	容器及び施栓系	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-1	デルティバ錠 50mgの安定性（長期保存試験，加速 試験）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.P.8.3-2	デルティバ錠 50mgの安定性（苛酷試験）	■■■■	20■■年■■月～ 20■■年■■月	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.1	製造施設及び設備	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.2	外来性感染性物質の安全性評価	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤（ 添加物II* ）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
3.2.A.3	添加剤（ 添加物I* ）	—	—	—	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-01	Influence of Inoculum Size on Antimycobacterial Activity of OPC-67683	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-02	Influence of Medium pH on Antimycobacterial Activity of OPC-67683	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-03	Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Using an Agar Proportion Method	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-04	In Vitro Activities of OPC-67683 and Reference Compounds Against Mycobacterium tuberculosis Standard Strains and Mycobacterium bovis Strains	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-05	Bactericidal Effects of OPC-67683 and Reference Compounds Against Mycobacterium bovis BCG Tokyo Under Aerobic Conditions	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-06	In Vitro Activities of OPC-67683 and Reference Compounds Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-07	Susceptibility Testing of OPC-67683 Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis in South Africa	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-08	Determination of Delamanid MIC Values Against Multi-drug Resistant or Extensively Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis Strains Clinically Isolated in Japan -2-	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-09	Determination of Delamanid MIC Values Against Multi-drug Resistant or Extensively Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis Strains Clinically Isolated in Japan	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-10	Determination of Delamanid MIC Values and Sub-species Analysis of Mycobacterium tuberculosis Complex Isolates	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■	海外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-11	Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Against Mycobacterium africanum and Nontuberculous Mycobacteria	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-12	Evaluation of In Vitro Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Against Mycobacterium africanum	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-13	Frequency of Spontaneous Resistance to OPC-67683 in Mycobacterium africanum	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-14	Species Identification of Isolates From Mycobacterium africanum ATCC 35711 Using Polymerase Chain Reaction	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-15	Evaluation of In Vitro Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Against Mycobacterium tuberculosis Complex	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-16	In Vitro Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Against Mycobacterium tuberculosis Complex	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-17	Bactericidal Effects of OPC-57998, OPC-67683 and Reference Compounds Against Mycobacterium tuberculosis	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-18	OPC化合物の結核菌に対する基礎的研究(4) -In Vitro Activities of OPC-242 and Reference Compounds Against Mycobacterium Species-	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■■■■■■■■■■■	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-19	Evaluation of Antimicrobial Activities of OPC-67683 and Reference Compounds (RFP, INH, EB, PZA, SM, PA-824) Against Mycobacterium tuberculosis H37Rv Within THP-1 Cells	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-20	Effects of OPC-67683 and Reference Compounds (RFP, INH, EB, PZA, SM, PA-824) Against Mycobacterium bovis BCG Within THP-1 Cells		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-21	Antibacterial Effect of Pulsed Exposure to OPC-67683 and Reference Compounds (RFP, INH, and PA-824) on the Intracellular Mycobacterium tuberculosis H37Rv		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-22	Antimicrobial Activities of OPC-67683 and Reference Compounds Against Intracellular Mycobacterium tuberculosis H37Rv and Mycobacterium bovis BCG		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-23	Effects of OPC-57998, OPC-67683 and Reference Drugs Against Mycobacterium bovis BCG Within THP-1 Cells		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-24	Antibacterial Activity of OPC Compound Against Mycobacterium tuberculosis in Macrophage (Macrophage内結核菌に対する, OPC化合物の抗菌作用)		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-25	Bactericidal Activity of OPC-67683 Against Dormant M bovis BCG		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-26	Evaluation of the Bactericidal Effect of OPC-67683 Against Mycobacterium bovis BCG Under Microaerophilic Condition		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-27	Frequency of Spontaneous Resistance of Mycobacterium tuberculosis H37Rv Towards OPC-67683 and Reference Compounds		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-28	Frequency of Spontaneous Resistance to OPC-67683 and Reference Compounds in Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-29	Frequency of In Vivo Spontaneous Resistance of Mycobacterium tuberculosis Towards OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-30	Establishment of Assay Procedure for Mycolic Acid Synthesis in Mycobacteria		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-31	Dose Finding Study for Inhibitory Concentration of OPC-67683 for Mycolic Acid Synthesis in Mycobacteria		20 年 月 日 ~ ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-32	Inhibitory Activity of OPC-67683 Against Mycolic Acid Synthesis in Mycobacterium bovis BCG		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-33	Analysis of OPC-67683 Resistant Mechanism Related Genes of Mycobacterium bovis BCG Tokyo		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-34	Evaluation of Drug Resistant Mechanism of Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis Provided From the Korean Institute of Tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-35	Evaluation of Drug Resistant Mechanism of Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis in Estonia		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-36	Evaluation of Drug Resistant Mechanism of Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis at		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-37	Evaluation of Drug Resistant Mechanism of Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis Provided From [REDACTED]	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-38	In Vitro Activities of DM-6704, DM-6705, and DM-6706 Against Mycobacterium tuberculosis Standard Strains	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-39	Antimycobacterial Activity of OPC-67683 Metabolites	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-40	In Vitro Antibacterial Activity of OPC-67683, Its Metabolites and Reference Compounds Against Aerobic and Anaerobic Bacteria	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-41	Therapeutic Efficacy of OPC-57998, OPC-67683, and Reference Compounds by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 ～20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-42	Therapeutic Efficacy of OPC-Compounds and Reference Compound by Oral Administration on the Experimental Chronic Tuberculosis Model in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-43	Therapeutic Efficacy of OPC-67683 and Reference Compounds by Oral Administration on the Experimental Chronic Tuberculosis Model in Mice	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-44	Therapeutic Efficacy of OPC-57998, OPC-67683, and Reference Compounds on the Experimental Acute Tuberculosis Model in Mice by Intratracheal Infection	[REDACTED]	20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-45	Intermittent Therapy With OPC for the Treatment of Mycobacterium tuberculosis (Mtb) Infection in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.1-46	OPC化合物の結核菌に対する基礎的研究(1) -Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on Survival Rate After Experimental Intratracheal Infection With M. bovis Ravenel in Mice-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-47	OPC化合物の結核菌に対する基礎的研究(2) -Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on Tuberculosis Model After Experimental Intratracheal Infection With M. tuberculosis Kurono in Mice-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-48	Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on the Survival Rate After Experimental Intratracheal Infection With M. tuberculosis Kurono Strain in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-49	OPC化合物の結核菌に対する基礎的研究(3) -Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on Tuberculosis Model After Experimental Intravenous Infection With M. tuberculosis Kurono in Mice-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-50	Therapeutic Efficacy of OPC-67683 on an Acute Experimental Model of Tuberculosis in BALB/c Nude Mice Intravenously Infected With Mycobacterium tuberculosis Kurono		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-51	Therapeutic Efficacy of OPC-67683 on an Acute Experimental Mouse Model of Tuberculosis That Made by Intravenous Infection Using Mycobacterium tuberculosis Kurono in Nude Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-52	Study of Antituberculosis Activity of Novel OPC Compound in a SCID Mouse Model of Human Immunodeficiency Disease (AIDS, etc.) -SCIDマウスをヒト免疫不全疾患(AIDS疾患等)モデルとした、新しいOPC化合物による生体内抗結核作用の研究-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-53	Study of Antituberculosis Activity of Novel OPC Compound in a Model of Human Tuberculosis in SCID-PBL/hu (In Vivo Antituberculosis Activity of OPC Compound in Human T and B cells) -SCID-PBL/huヒト結核感染モデルを用いた新しいOPC化合物による抗結核作用の研究(ヒトT細胞B細胞が生体内に存在する時の新しいOPC化合物による抗結核作用-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-54	Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Acute Tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-55	Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on the Survival Rate After Experimental Intratracheal Infection With Multi-Drug-Resistant M. tuberculosis QR-9 Strain in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-56	Therapeutic Efficacy of OPC-242 and Reference Compounds on Tuberculosis Model After Experimental Intratracheal Infection With Multi-Drug-Resistant M. tuberculosis QR-9 Strain in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-57	Early Bactericidal Activity (EBA) of Isoniazid, Moxifloxacin, and Pyrazinamide by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-58	Early Bactericidal Activity of OPC-67683 on Experimental Tuberculosis Model in Mice by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-59	Early Bactericidal Activity (EBA) of OPC-67683 by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.1-60	Early Bactericidal Activity (EBA) of Isoniazid, Rifampicin, and Ethambutol by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-61	Monitoring CFU in Lung During Initial 7-day Oral Treatment of OPC-67683, Isoniazid, and Rifampicin in EBA Study Using the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-62	Plasma and Lung Level of OPC-67683 After Oral Administration in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.1-63	Plasma and Lung Concentrations of OPC-67683 After a Single Administration to Mice	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-64	Plasma and Lung Concentrations of OPC-67683 After a Single Administration to Mice (No. 2)	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-65	Determination of Plasma Concentrations of OPC-67683, Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamide and Moxifloxacin After Multiple Oral Administration of Various Regimens to Mice Infected With Mycobacterium tuberculosis Kurono	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-66	Serum and Lung Concentration of Rifampicin After a Single Administration to ICR-Mice	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-67	Determination of Plasma and Serum Concentration of OPC-57568, OPC-57998, OPC-67201 and Rifampicin by Single Oral Administration to Mice Infected With Mycobacterium tuberculosis	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-68	Determination of Serum and Lung Concentration of Rifampicin by Single Oral Administration to Mice Infected With Mycobacterium tuberculosis - No. 2-	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-69	Serum Concentrations of Rifampicin After Oral Administration in the Experimental Chronic Tuberculosis Model in Mice Caused by Intratracheal Infection	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.1-70	Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study of OPC-67683 in an Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.2-01	Secondary Pharmacology of OPC-242: Binding Assay of OPC-242 to Various Receptors and Ion Channels		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-01	Dissolution of OPC-67683 in the Physiological Solution		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-02	Dissolution of DM-6704 and DM-6706 in the Physiological Solution		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-03	Dissolution of DM-6705 and OPC-47099 in the Physiological Solution		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-04	Safety Pharmacology Studies of OPC-242: Effects on hERG Current		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-05	Preliminary Safety Pharmacology Study of DM-6704, DM-6705, DM-6706 and OPC-47099: Effect on hERG Current		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.1.3-06	Safety Pharmacology Study of DM-6705: Effect on hERG Current		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-07	Safety Pharmacology Study of DM-6704: Effect on hERG Current		20 年 月 日 ~20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-08	Safety Pharmacology Study of DM-6706: Effect on hERG Current		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-09	Safety Pharmacology of OPC-67683: Comparative Study of Inhibitory Effects of OPC-67683 and Its Metabolites on hERG Currents in CHO-K1 Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-10	Safety Pharmacology of OPC-67683: Effects of OPC-67683 on the Action Potentials of Isolated Guinea-Pig Papillary Muscles		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.3-11	Safety Pharmacology of OPC-67683: Effect of OPC-67683 on General Symptoms and Behavior in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.3-12	Safety Pharmacology of OPC-67683: Effects of OPC-67683 on Respiratory and Cardiovascular Systems in Conscious Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-01	Evaluation of the Anti-Mycobacterial Activity of OPC-67683 in Combination With Rifampicin Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-02	Evaluation of the Anti-Mycobacterial Activity of OPC-67683 in Combination With Ethambutol Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-03	Evaluation of the Anti-Mycobacterial Activity of OPC-67683 in Combination With Isoniazid Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-04	Evaluation of the Anti-Mycobacterial Activity of OPC-67683 in Combination With Streptomycin Against Clinically Isolated Mycobacterium tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-05	Plasma and Lung Level of Anti-tuberculosis Drugs After Oral and Subcutaneous Administration in Guinea Pigs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-06	Combination Therapy of OPC-67683 With Reference Drug on Experimental Chronic Tuberculosis Model in Mice by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.4-07	Combination Therapy of OPC-67683 With Isoniazid on Experimental Chronic Tuberculosis Model in Mice by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-08	OPC Combination Therapy for the Development of a MDRTB Treatment Regimen in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.4-09	Selection the Best Regimen Containing OPC-67683 With Other Compounds by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-10	Selection of the Best Regimen Containing OPC-67683 With Other Compounds by Oral Administration in an Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection (Experiment 3)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-11	Selection of the Best Regimen Containing OPC-67683 With Second Line Drugs by Oral Administration in an Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-12	Selection of the Best Regimen Containing OPC-67683 With Other Compounds by Oral Administration in an Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection (Experiment 2)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.1.4-13	Therapeutic Efficacy of Combination Regimens of OPC-67683 With Other Compounds Such as Rifampicin, Isoniazid, Ethambutol, Pyrazinamide, Grepafloxacin, and Moxifloxacin by Oral Administration in the Experimental Mouse Model of Chronic Tuberculosis Induced by Intratracheal Infection		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-14	Assessment of the Potential Activity of the Nitroimidazo-oxazole OPC-67683 as Part of a Standard Drug Regimen and a New Drug Regimen for Tuberculosis		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.4-15	Evaluation of the Antimicrobial Contribution of OPC-67683 to Alternative First- or Second-line Regimens Without Isoniazid and Rifampicin		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料
4.2.1.4-16	Therapeutic Effect of OPC-67683 on Experimental Chronic Tuberculosis Model of Guinea Pigs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-17	Therapeutic Effect of OPC-67683 on Experimental Chronic Tuberculosis Model of Guinea Pigs (2)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.1.4-18	Therapeutic Effect of a New Regimen on Experimental Tuberculosis by Intratracheal Infection in Guinea Pigs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.1.4-19	Plasma and Tissue Concentration of OPC Compound After Administration in Guinea Pigs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-01	Preparative Details of [dihydroimidazooxazole-3- ¹⁴ C]OPC-242		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-02	Preparative Details of [dihydroimidazooxazole-3- ¹⁴ C]OPC-242	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■■	海外	社内資料	参考資料
4.2.2.1-03	Validation of Assay Method for OPC-67683 in Gum Arabic Suspension by High Performance Liquid Chromatography With Ultraviolet Absorbance Detection	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-04	Homogeneity and Stability of OPC-67683 in Gum Arabic Suspension	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-05	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702, DM-6703) in Rat, Mouse and Dog Plasma by LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-06	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites in Mouse Plasma Using LC-ESI-MS/MS (2)	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-07	Development of Assay Method for Enantiomers of OPC-67683 and Its Metabolites in Mouse, Rabbit and Dog Plasmas by LC-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-08	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites in Mouse Lung Homogenate by LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-09	Development of HPLC Assay Method for OPC-67683 in Plasma Samples	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-10	Investigation of Interference Peak Affecting Determination of DM-6705 in Animal Plasma	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-11	Validation of Assay Method for 添加物I* in Mouse Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-12	Validation of Assay Method for Phylloquinone and Menaquinone-4 in Mouse Liver Homogenate Using LC-APCI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-13	Ruggedness of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702, DM-6703) in Rat Plasma by LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-14	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS (2)	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-15	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS (3)	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-16	Validation of Assay Method for Enantiomers of OPC-67683 and Its Metabolites in Rat Plasma by LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-17	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) in Medium Containing Rat Liver S9 by LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-18	Validation of Assay Method for 添加物I* in Rat Plasma Using LC-ESI-MS/MS	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-19	LC-MS/MS を用いたウサギ血漿中 OPC-242 及びその代謝物(DM-6701, DM-6702, DM-6703) 濃度の定量法バリデーション	■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	■■■■ ■■■■	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-20	Partial Validation of Assay Method for Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706) of OPC-242 in Rabbit Plasma by LC-MS/MS		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-21	Validation of Assay Method for OPC-242 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) in Rabbit Plasma by LC-MS/MS		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-22	Long-term Stability Study of OPC-242 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) in Rabbit Plasma at -70°C or Below		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-23	Influences of OPC-242 and DM-6704 on Quantification of DM-6705 in Rabbit Plasma by Liquid-liquid Extraction Method With Diethyl Ether		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-24	Validation of Assay Method for OPC-67683 in Dog Plasma by LC-ESI-MS/MS		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-25	Validation of Assay Method for OPC-67683 and Its Metabolites in Dog Plasma Using LC-ESI-MS/MS (2)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-26	Long Term Stability Test of OPC-67683 and Its Metabolites in Dog Plasma at -80°C		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-27	Validation of Assay Method for OPC-67683, Its Metabolites, and Antituberculosis Drugs in Dog Plasma Using LC-ESI-MS/MS		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-28	Influence of the Feeding on Recovery in the Assay Method for OPC-67683 and Metabolites in Dog Plasma by LC-UV or LC-MS/MS		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.1-29	Validation of Assay Method for 添加物I* in Dog Plasma Using LC-ESI-MS/MS		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.1-30	Partial Validation of LC-ESI-MS/MS Method (3) for the Determination of OPC-67683 and Its Metabolites in Rat Plasma		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.1-31	Partial Validation of LC-ESI-MS/MS Method for the Determination of 添加物I* in Rat Plasma		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-01	Pharmacokinetic Study of 旧製法品*OPC-67683 in Male Mice -Plasma and Lung Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral or Intravenous Dose-		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-02	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM- 6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM- 6722) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 3 mg/kg to Male Mice		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-03	Pharmacokinetic Study of 旧製法品* and 新製法品* OPC-67683 in Rats -Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral or Intravenous Dose-		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-04	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 1000 mg/kg in Male Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-05	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 3 mg/kg to Male Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-06	Blood Concentrations of Radioactivity Following Single Oral and Intravenous Administrations of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg in Male and Female Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-07	Analysis of Radioactivity in Plasma Following a Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg to Female Rabbits		20 年 月 日 ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-08	Pharmacokinetic Study of 旧製法品* and 新製法品* OPC-67683 in Dogs -Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral or Intravenous Dose-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-09	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 1000 mg/kg in Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-10	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 3 and 10 mg/kg to Male Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.2-11	Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) After Single Oral Administration of 旧製法品* OPC-67683 at 10 mg/kg to Male Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.2-12	Pharmacokinetics of 旧製法品*and 新製法品* OPC-67683 Tablets in Male Beagle Dogs: Plasma Concentrations of OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) After Single Oral Administration of OPC-67683 at 100 mg/body		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-13	Absorption and Excretion of Radioactivity Following a Single Oral Dose of ¹⁴ C-OPC-242 in Dogs at 10mg/kg		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.2-14	Absorption, Distribution, and Excretion of Radioactivity in Male Rats After Twenty-one Day Period of Repeated Oral Administration of 3 mg/kg Dose of ¹⁴ C-OPC-242		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-01	Distribution and Excretion of Radioactivity After Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 to Male and Female Rats		20 年 月 日 ~ ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-02	Tissue Distribution of Radioactivity Following Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg to Male Long-Evans Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-03	Whole Body Autoradiographic Study in Rats Following Single Oral Dose of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.3-04	Protein Binding of ^{14}C -OPC-67683 in Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Serum Proteins by Equilibrium Dialysis Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-05	Binding of ^{14}C -OPC-67683 to Mouse, Rat, Rabbit, Dog and Human Albumin and Other Human Plasma Proteins by Equilibrium Dialysis Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-06	Investigation of Protein Binding of ^{14}C -OPC-67683 by Ultrafiltration Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.3-07	Identification of Protein Binding Site and Kinetic Analysis of ^{14}C -OPC-67683 in Human Serum Albumin		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-08	In Vitro Determination of Serum Protein Binding of OPC-67683 Metabolites (DM-6704, DM-6705 and DM-6706) in Mouse and Rat by Equilibrium Dialysis Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-09	In Vitro Determination of Serum Protein Binding of OPC-67683 Metabolites (DM-6704, DM-6705 and DM-6706) in Human, Dog and Rabbit by Equilibrium Dialysis Method		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.3-10	Placental Transfer and Excretion Into Milk After Single Oral Administration of [^{14}C]OPC-242 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-01	Analysis of Radioactivity in Plasma Following a Single Oral Administration of ^{14}C -OPC-67683 at 3 mg/kg to Male Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-02	Investigation and Identification of Metabolites in Male Mouse Plasma Following 14-day Repeated Oral Administration of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-03	Investigation and Identification of Metabolites in Male Rat Plasma and Urine Following 14-day Repeated Oral Administration of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-04	Investigation and Identification of Metabolites in Rabbit Plasma Following 13-day Repeated Oral Administration of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-05	Investigation and Identification of Metabolites in Dog Plasma Following 13-week Repeated Oral Administration of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-06	Investigation of Chiral Inversion for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) in Mouse Plasma After 14-day Repeated Oral Dose of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-07	Investigation of Chiral Inversion for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) in Rat Plasma After 14-day Repeated Oral Dose of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-08	Investigation of Chiral Inversion for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) in Rabbit Plasma After 13-day Repeated Oral Dose of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-09	Investigation of Chiral Inversion for OPC-67683 and Its Metabolites (DM-6701, DM-6702 and DM-6703) in Dog Plasma After 13-week Repeated Oral Dose of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-10	Identification of Metabolites in Mouse, Rat, Dog and Rabbit Plasma Following Repeated Oral Administration of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-11	The Analysis of Radioactivity in Plasma, Lung, Urine, Feces and Bile Following a Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg to Male and Female Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-12	Radioactive Analysis in Plasma, Tissues, Urine and Feces, and Covalent Binding in Plasma and Tissues During a 21-day Period of Daily Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg to Male Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-13	Absolute Configuration and Enantiomeric Ratios of OPC-67683 Metabolite (Racemate DM-6717) in Female Rabbit Plasma After 4-day Repeated Oral Dose of OPC-67683		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-14	The Analysis of Radioactivity in Plasma, Urine and Feces Following a Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 10 mg/kg to Male Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-15	Comparative Biotransformation of OPC-67683 in Human, Rat, Mouse, Dog, Rabbit and Monkey Liver Microsomes and 9000g Supernatant Fractions (S9s)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-16	In Vitro Metabolism of ¹⁴ C-OPC-67683 in Human, Rat, Mouse, Dog, Rabbit and Monkey Liver Microsomes and 9000g Supernatant Fractions (S9s)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-17	Covalent Binding of ^{14}C -OPC-67683 in Liver Microsomes and Hepatocyte of Rat and Human	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-18	In Vitro Metabolism of ^{14}C -OPC-67683 by Human Cytochrome P450s Baculovirus Insect Cell Expressed	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-19	Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in Metabolism of ^{14}C -OPC-67683 in Human Liver Microsomes	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-20	Stability of OPC-67683 and Investigation of Its Metabolites in Rat and Mouse Plasma Incubated at 37 Degrees Centigrade	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.4-21	In Vitro Metabolism of ^{14}C -OPC-67683 in Human, Rat, Mouse, Dog, Rabbit and Monkey Plasma	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-22	In Vitro Metabolic Mechanism of OPC-67683 to Its Metabolite (DM-6705) in Mouse, Rat and Human Plasma	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-23	In Vitro Metabolic Mechanism of OPC-67683 to Its Metabolite (DM-6705) in Dogs and Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■ 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-24	In Vitro Metabolism of OPC-67683 Metabolites, DM-6704, DM-6705 and DM-6706, in Human, Rat, Mouse, Dog and Rabbit Liver Microsomes, 9000g Supernatant Fractions (S9s) and Plasma	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-25	Isolation and Identification of Metabolites Produced by In Vitro Metabolism of OPC-67683 Metabolite, DM-6705, Using Rabbit Liver 9000g Supernatant Fraction (S9)	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.4-26	Identification of Human Cytochrome P450 Isoforms Involved in Metabolism of OPC-67683 Metabolites DM-6704, DM-6705, DM-6720, DM-6721 and DM-6722		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-27	Effect of OPC-67683 on Cytochrome P450 Mediated Reactions in Human Liver Microsomes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-28	Inhibitory Potential of OPC-67683 on Cytochrome P450 Enzymes In Vitro Using Human Liver Microsomes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-29	Inhibitory Potential of OPC-242 Metabolites, DM-6704, DM-6705, and DM-6706, on Cytochrome P450 Enzymes In Vitro Using Human Liver Microsomes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-30	Inhibitory Potential of OPC-67683 Metabolites, (S)-DM-6718 and (4RS, 5S)-DM-6720 on Cytochrome P450 Enzymes In Vitro Using Human Liver Microsomes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.4-31	In Vitro Evaluation of OPC-242 as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		海外	社内資料	評価資料
4.2.2.4-32	Effect of OPC-67683 on CYP2B6 Expression in Cultured Human Hepatocytes		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.5-01	Biliary and Urinary Excretions and Enterohepatic Circulation of Radioactivity Following a Single Oral Administration of ¹⁴ C-OPC-67683 at 3 mg/kg to Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.6-01	Drug-drug Interaction in In Vitro Metabolism of OPC-67683 in Liver Microsomes After Repeated Administrations of Rifampicin in Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.6-02	Effects of Cyclosporine A and Verapamil HCl on Plasma Concentrations of OPC-67683 in Rats in the Concomitant Dosing	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.6-03	Drug-drug Interaction in Plasma Concentrations After Repeated Concomitant Administrations of OPC-67683 and Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Beagle Dogs Under the Limiting Food Consumption	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.6-04	Drug-drug Interaction in Plasma Concentrations After Repeated Concomitant Administrations of OPC-67683 and Rifampicin in Beagle Dogs Under the Limiting Food Consumption	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.6-05	Effect of Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide and Ethambutol in Plasma Concentrations After Repeated Concomitant Administrations of OPC-67683 in Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.6-06	Drug-drug Interaction in Plasma Concentrations After Repeated Concomitant Administrations of OPC-67683 and Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.2.6-07	Drug Drug Interaction of OPC-67683 Combined With Other Anti-tubercular Agents in Mice	■■■■■	20■■年■月■日 ～20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.2.7-01	Recognition of ¹⁴ C-OPC-242 by MDR1 and Inhibition of OPC-242 on Digoxin Transport in the MDR1 Expressing LLC-PK1 Cells	■■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	■■■■■ ■■■■■	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.2.7-02	Inhibitory Effects of OPC-242 and Its Metabolites, DM-6704, DM-6705, (S)-DM-6718 and (4RS,5S)-DM-6720, on Substrate Transports by MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 and BSEP in the Transporter Expressing Cells or Vesicles		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.2.7-03	Recognitions of ¹⁴ C-OPC-242 and Its Metabolite by Various Transporter Expressing Cells		20 年 月 日 ~20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-01	Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-02	Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-03	Preliminary Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-04	Preliminary Single Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-05	Toxicokinetic Study of OPC-67683 After Single Oral Administration in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.1-06	OPC-67683 旧製法品* あるいは新製法品* 懸濁液経口投与後のラットにおける 血漿中OPC-67683濃度測定		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-07	Determination of Plasma OPC-67683 Concentration After Single Oral Administration of OPC-67683 新製法品* Suspension to Rats: Examination of Lower Doses		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.1-08	OPC-67683 新製法品* 懸濁液経口投与 後のラットにおける血漿中OPC-67683濃度測定		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.1-09	OPC-67683 (添加物II*) 単回経口投与後のイヌにおける血漿中OPC-67683濃度測定		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-01	Four-week Repeated Oral Dose Toxicity Study With Four-week Recovery Test of OPC-67683 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-02	Twenty-six-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-03	Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicity Study With 4-week Recovery Test of OPC-242 in Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-04	Thirty-nine-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Beagle Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-05	Preliminary 1-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-06	Preliminary Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Mice		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-07	Two-week Repeated Oral Toxicity Study With Two-week Recovery Test of OPC-67683 in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-08	Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-09	Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study and Two-week Recovery Test of OPC-67683 in Dogs		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.2-10	「Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study and Two-week Recovery Test of OPC-67683 in Dogs」の副腎のPAS染色による病理組織学的検査	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-11	「Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study and Two-week Recovery Test of OPC-67683 in Dogs」における副腎の組織学的及び電顕的検査	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-12	Supplementary Two-week Repeated Oral Toxicity Study of OPC-67683 in Dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-13	Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Male Beagle Dogs	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.2-14	Thirteen-week Repeated Oral Dose Toxicokinetic Study of OPC-67683 (新製法品*) in Mice	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.2-15	Two-week Repeated Oral Dose Toxicokinetic Study of OPC-67683 in Rats	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-01	OPC-67683 のネズミチフス菌を用いる復帰変異試験（プレートインコーポレーション法）	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-02	OPC-67683: Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium YG1041 and YG1042/ Male Rat Liver Microsome by Plate Incorporation Method	■■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-03	DM-6705, a Metabolite of OPC-67683: Salmonella/microsome Reverse Mutation Assay by Plate Incorporation Method	■■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.1-04	(S)-DM-6718: Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium With Male Rat Liver S9 by Plate Incorporation Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-05	DM-6704, a Metabolite of OPC-67683: Salmonella/microsome Reverse Mutation Assay by Plate Incorporation Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-06	DM-6706, a Metabolite of OPC-67683: Salmonella/microsome Reverse Mutation Assay by Plate Incorporation Method	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.1-07	添加物II* : Reverse Mutation Test in Salmonella typhimurium Using Male Rat Liver S9 by Plate Incorporation Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-08	OPC-67683: Forward Mutation Test at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using 96-well-plate Fluctuation Method	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.1-09	OPC-67683: In Vitro Toxicokinetic Test for Forward Mutation Test of L5178Y Mouse Lymphoma Cells Using Male Rat Liver S9	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-01	■■% OPC-67683 新製法* Formulation: Micronucleus Test in Bone Marrow Erythrocytes of Sprague-Dawley Rats After 2 Consecutive Daily Peroral Administration	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-02	DM-6705: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.2-03	(S)-DM-6718: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-04	% OPC-67683 新製法* Formulation: Preliminary Micronucleus Test in Bone Marrow Erythrocytes of Sprague-Dawley Rats After 2 Consecutive Daily Peroral Administration		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-05	DM-6704: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-06	DM-6706: Micronucleus Test in Rat Bone Marrow Erythrocytes After Oral Administration for 2 Consecutive Days		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-07	DM-6704: Two Consecutive Daily Oral Toxicokinetics Study for Micronucleus Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-08	DM-6706: Two Consecutive Daily Oral Toxicokinetics Study for Micronucleus Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-09	DM-6705: Two Consecutive Daily Oral Toxicokinetics Study for Micronucleus Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-10	(S)-DM-6718: Two Consecutive Daily Oral Toxicokinetics Study for Micronucleus Test in Rats		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.3.2-11	Plasma Concentration of DM-6704 After Single Oral Administration of DM-6704 to Male Rats (II)		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.3.2-12	雄ラットへDM-6704 を単回経口投与した際の血漿中DM-6704 濃度		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-13	Plasma Concentration of DM-6706 After Single Oral Administration of DM-6706 to Male Rats (II)		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-14	雄ラットへDM-6706 を単回経口投与した際の血漿中DM-6706 濃度		20 年 月 日 ～20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-15	Plasma Concentrations of DM-6704, DM-6705, DM-6706 and DM-6718 After Single Oral Administration of DM-6705 to Male Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-16	Plasma Concentration of DM-6718 After Single Oral Administration of (S)-DM-6718 to Male Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.3.2-17	添加物II* : Male Rat Hepatocytes In Vivo/In Vitro Unscheduled DNA Synthesis Test by Single Oral Administration		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-01	Preliminary 13-week Oral Dose Carcinogenicity Study of OPC-67683 (新製法品*) in Mice		20 年 月 日～ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-02	A 104-week Oral Gavage Carcinogenicity Study of OPC-242 (新製法品*) in Mice		20 年 月 日 ～20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.4.1-03	A 104-week Oral Gavage Carcinogenicity Study of OPC-242 (新製法品*) in Rats		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.1-01	Reproductive and Developmental Toxicity Study of OPC-242 (新製法品*) in Rats by Oral Administration - Study of Fertility and Early Embryonic Development to Implantation -		20 年 月 日～ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.2-01	Embryo-fetal Development Study of OPC-67683 Administered Orally to Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-02	Embryo-Fetal Development Study of DM-6705 Administered Orally to Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-03	Embryo-Fetal Development Study of (S)-DM-6718 Administered Orally to Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-04	Embryo-Fetal Development Study of OPC-67683 Administered Orally to Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-05	Preliminary Embryo-fetal Development Study of OPC-67683 Administered Orally to Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-06	Three-day Oral Toxicity Study of OPC-67683 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-07	Thirteen-day Oral Toxicity Study of OPC-67683 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-08	Preliminary Embryo-Fetal Development Study of OPC-67683 Administered Orally to Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.5.2-09	Toxicokinetics Study of OPC-67683 Administered Orally to Pregnant Rabbits	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-10	Eleven-day Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of DM-6705 in Female Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.2-11	Eleven-day Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of (S)-DM-6718 in Female Rats	■■■■	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.5.3-01	Reproductive and Developmental Toxicity Studies in Rats Administered Orally With OPC-242 (新製法品*) -Study for Effects on Pre- and Postnatal Development Including Maternal Function-		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-01	Ten-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-242 (新製法品*) in Juvenile Rats with 4-week Recovery Test		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日		国内	社内資料	評価資料
4.2.3.5.4-02	Preliminary 6-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-242 (新製法品*) in Juvenile Rats		20 年 月 日 ~20 年 月 日		国内	社内資料	参考資料
4.2.3.6-01	Acute Dermal Irritation Study of OPC-67683 in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 日 ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.6-02	Acute Eye Irritation Study of OPC-67683 in the New Zealand White Rabbit		20 年 月 日 ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-01	Effect of OPC-67683 (新製法品*) on Blood Coagulation in Male Mice by Oral Administration for Twenty-four Weeks		20 年 月 日 ~20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-02	Preliminary 4-week Repeated Oral Dose Investigational Study of OPC-67683 (新製法品*) in Mice/ Effect on Blood Coagulation		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-03	One-week Repeated Oral Dose Investigational Study of Warfarin in Mice/ Effect on Liver Vitamin K Contents		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	参考資料
4.2.3.7.3-04	Comparative Study of Effect of OPC-67683 and Its Metabolites on Rabbit Vitamin K1 Epoxide Reductase		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.3-05	Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Female Rabbits and 2-week Recovery Study	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-06	Two-week Repeated Oral Dose Toxicity Study of OPC-67683 in Male Rabbits and 2-week Recovery Study	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-07	Effects on Blood Coagulation After Single and Four-day Repeated Oral Dose of OPC-67683 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-08	Effect of Intravenous Administration of Vitamin K on Blood Coagulation in Female Rabbits Treated With OPC-67683	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-09	Two-week Repeated Oral Dose Toxicokinetics Study of OPC-67683 (新製法品*) in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-10	Effects on Blood Coagulation After Four-day Repeated Oral Dose of DM-6704 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-11	Effects on Blood Coagulation After Four-day Repeated Oral Dose of DM-6705 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-12	Effects on Blood Coagulation After Four-day Repeated Oral Dose of DM-6706 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.3-13	Effects on Blood Coagulation After Four-day Repeated Oral Dose of (S)-DM-6717 in Female Rabbits	■■■■	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.2.3.7.3-14	Effects on Blood Coagulation After Four-day Repeated Oral Dose of (4S,5S)-DM-6722 in Female Rabbits		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.2.3.7.7-01	Phototoxicity Test of OPC-67683 Using BALB/3T3 Cells		20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	大塚製薬株式会社	国内	社内資料	評価資料
4.3-01	The Envelope of Mycobacteria	Brennan PJ, Nikaido H	—	—	—	Annu Rev Biochem.1995;64: 29-63	—
4.3-02	Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Tentative Standard-Second Edition	Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, et al	—	—	—		—
4.3-03	Policy Guidance on Drug-susceptibility Testing (DST) of Second-line Antituberculosis Drugs	World Health Organization	—	—	—		—
4.3-04	Bactericidal Activity of OPC-67683 Against Drug-tolerant Mycobacterium tuberculosis	Saliu OY, Crismale C, Schwander SK, Wallis RS	—	—	—	J Antimicrob Chemother. 2007;60:994-8	—
4.3-05	Response of Cultured Macrophages to Mycobacterium tuberculosis, With Observations on Fusion of Lysosomes With Phagosomes	Armstrong JA, Hart PD	—	—	—	J Exp Med. 1971;134(3 Pt 1:713-40	—
4.3-06	Mechanisms of Latency in Mycobacterium tuberculosis	Parrish NM, Dick JD, Bishai WR	—	—	—	Trends Microbiol. 1998;6(3):107-12	—
4.3-07	Mycobacterium tuberculosis Invades and Replicates Within Type II Alveolar Cells	Bermudez LE, Goodman J	—	—	—	Infect Immun. 1996;64(4):1400-6	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-08	Drugs Versus Bugs: in Pursuit of the Persistent Predator Mycobacterium tuberculosis	Sacchetti JC, Rubin EJ, Freundlich JS	—	—	—	Nat Rev Microbiol. 2008;6:41-52	—
4.3-09	Emerging Drugs for the Treatment of Tuberculosis	Yew WW, Cynamon M, Zhang Y	—	—	—	Expert Opin Emerg Drugs. 2011;16(1):1-21	—
4.3-10	Metronidazole is Bactericidal to Dormant Cells of Mycobacterium tuberculosis	Wayne LG, Sramek HA	—	—	—	Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(9):2054-8	—
4.3-11	An In Vitro Model for Sequential Study of Shiftdown of Mycobacterium tuberculosis Through Two Stages of Nonreplicating Persistence	Wayne LG, Hayes LG	—	—	—	Infect Immun. 1996;64(6):2062-9	—
4.3-12	Multidrug and Extensively Drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global Report on Surveillance and Response	World Health Organization	—	—	—	World Health Organization.2010 :p71	—
4.3-13	Probability Distribution of Drug-resistant Mutants in Unselected Populations of Mycobacterium tuberculosis	David HL	—	—	—	J Appl Microbiol. 1970;20(5):810-4	—
4.3-14	Modification of the NADH of the Isoniazid Target (InhA) From Mycobacterium tuberculosis	Rozwarski DA, Grant GA, Barton DHR, Jacobs Jr R, Sacchetti JC	—	—	—	Science. 1998;279:98-102	—
4.3-15	OPC-67683, a Nitro-dihydro-imidazooxazole Derivative With Promising Action Against Tuberculosis In Vitro and in Mice	Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al	—	—	—	PLoS Med. 2006;3(11):2131-44	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-16	A Clinician's Guide to Tuberculosis. 1st ed.	Iseman MD	—	—	—	Lippincott Williams & Wilkins;2000	—
4.3-17	Tuberculosis. 1st ed.	Rom WN, Garay SM, editors	—	—	—	Little, Brown and Company; 1996	—
4.3-18	RFPの血中濃度 Studies on the Blood Level of RFP and New Administration Method of RFP in Relation to Other Anti-tuberculous Drugs	松宮 恒夫, 大和 邦雄, 劉 朝漢	—	—	—	結核. 1985;60(9):483- 94	—
4.3-19	Early Bactericidal Activity of Isoniazid in Pulmonary Tuberculosis	Hafner R, Cohn JA, Wright DJ, Dunlap NE, Egorin MJ, Enama ME, et al	—	—	—	Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:918-23	—
4.3-20	Challenges Associated With Current and Future TB Treatment	Laurenzi M, Ginsberg A, Spigelman M	—	—	—	Infect Disord Drug Targets. 2007;7(2):105-19	—
4.3-21	In Vitro Synergy Testing of Macrolide-Quinolone Combinations Against 41 Clinical Isolates of Legionella	Martin SJ, Pendland SL, Chen C, Schreckenberger P, Danziger LH	—	—	—	Antimicrob Agents Chemother.1996; 40(6):1419-21	—
4.3-22	New Tuberculosis Therapeutics: a Growing Pipeline	Spigelman MK	—	—	—	J Infect Dis. 2007;196 Suppl 1:S28-34	—
4.3-23	Immunopathogenesis of Pulmonary Granulomas in the Guinea Pig After Infection With Mycobacterium tuberculosis	Turner OC, Basaraba RJ, Orme IM	—	—	—	Infect Immun. 2003;71(2):864- 71	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-24	In Vivo and In Vitro Induction of Cytochrome P450 Enzymes in Beagle Dogs	Graham RA, Downey A, Mudra D, Krueger L, Carroll K, Chengelis C, et al	—	—	—	Drug Metab Dispos. 2002;30(11):1206-13	—
4.3-25	Specificity and Sensitivity of Salmonella typhimurium YG1041 and YG1042 Strains Possessing Elevated Levels of Both Nitroreductase and Acetyltransferase Activity	Hagiwara Y, Watanabe M, Oda Y, Sofuni T, Nohmi T	—	—	—	Mutat Res. 1993;291:171-80	—
4.3-26			—	—	—		—
4.3-27			—	—	—		—
4.3-28			—	—	—		—
4.3-29			—	—	—		—
4.3-30		et al	—	—	—		—
4.3-31			—	—	—		—

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
4.3-32			—	—	—		—
4.3-33			—	—	—		—
4.3-34			—	—	—		—
4.3-35	Mortality, Major Cause of Moribundity, and Spontaneous Tumors in CD-1 Mice	Maita K, Hirano M, Harada T, Mitsumori K, Yoshida A, Takahashi K, et al	—	—	—	Toxicol Pathol. 1988;16(3):340-9	—
4.3-36	Hemorrhagic Cardiomyopathy in Male Mice Treated With an NNRTI: the Role of Vitamin K	De Jonghe S, Verbeeck J, Vinken P, Lammens L, Starckx S, Lachau-Durand S, et al	—	—	—	Toxicol Pathol. 2008;36:321-9	—
4.3-37	Hemorrhagic Cardiomyopathy and Hemothorax in Vitamin K Deficient Mice	Allen AM, Hansen CT, Moore TD, Knapka J, Ediger RD, Long PH	—	—	—	Toxicol Pathol. 1991;19 (4):589-96	—
5.3.1.1-01	242-101 A Phase I study to evaluate the safety, tolerability, pharmacokinetics and food effect of single oral doses of OPC-67683 in healthy male and female subjects	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	英国1施設	国外	社内資料	参考資料
5.3.1.1-02	242-101 A Phase I Trial to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Single and Multiple Oral Doses of 新製法* OPC-67683 in Healthy Male and Female Subjects	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20 年 月 日 ~ 20 年 月 日	英国1施設	国外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-04	Study 74135 Determination of OPC-67683 and DM-6704, DM-6705, DM-6706 in Human Plasma by LC/MS-MS	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-05	Study 83152 Determination of OPC-67683 and Eight of its Metabolites in Human Plasma by LC/MS-MS	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-06	Study 83154 Determination of OPC-67683 in Human Sputum by LC-MS/MS	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-07	Study CRL-28008 Validation of an Analytical Method for the Determination of OPC-67683 and its Metabolites (DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 and DM-6722) in Human Plasma by LC-MS/MS	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-08	Study PBR-043473/ PBRL-RD-667 VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF RIFAMPICIN AND 25- DESACETYL RIFAMPICIN IN HUMAN PLASMA SAMPLES	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-09	Study PBR-066723/PBRL-RD-855 VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ISONIAZID AND PYRAZINAMIDE IN HUMAN PLASMA SAMPLES	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-10	Study PBR-066733/PBRL-RD-853 VALIDATION OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ETHAMBUTOL IN HUMAN PLASMA SAMPLES	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-11	Study PRD05-275 LC-MS/MSによるヒト血漿中及び標準試料溶液中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722）の保存安定性試験	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-12	Study TSLR06-087 Quantitative Determination of Lopinavir and Ritonavir in Human Plasma by LC/MS/MS	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-13	Study TSLR08-327 Quantitative Determination of Tenofovir in Human Plasma by LC/MS/MS	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■	国外	社内資料	評価資料
5.3.1.4-14	Study PRD06-348 LC-MS/MSによるヒト尿中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722）濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-15	Study PRD05-286 OPC-67683の単回経口投与試験（治験計画番号：242-■■-001）におけるヒト血漿中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）の濃度測定	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-16	Study PRD05-287 OPC-67683の単回経口投与試験（治験計画番号：242-■■-001）におけるヒト尿中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706）の濃度測定	大塚製薬株式会社	20■■年■月■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.1.4-17	Study PRD07-009 OPC-67683の反復経口投与試験（治験計画番号：242-■■-001）におけるヒト血漿中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722）濃度測定	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-18	Study PRD07-010 OPC-67683の反復経口投与試験（治験計画番号：242-■■-001）におけるヒト尿中OPC-67683及び代謝物（DM-6704, DM-6705, DM-6706, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721, DM-6722）の濃度測定	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.1.4-19	2.7.1 Summary of Biopharmaceutic Studies and Associated Analytical Methods (MAA)	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■■月■■日 （報告書作成日）	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.1.4-20	Study PRD04-038 LC-MS/MSによるヒト血漿中OPC-67683及び代謝物(DM-6701, DM-6702, DM-6703)濃度測定法のバリデーション試験	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日 （報告書作成日）	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-01	242-■■-001 OPC-67683 の単回経口投与試験	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	日本1施設	国内	社内資料	評価資料
5.3.3.1-02	242-■■-101 A Phase I Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Multiple Oral Doses of OPC-67683 in Healthy Male and Female Subjects	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■■月■■日 ～20■■年■■月■■日	英国1施設	国外	社内資料	参考資料
5.3.3.1-03	242-■■-001 OPC-67683 の反復経口投与試験	大塚製薬株式会社	20■■年■■月■■日～ 20■■年■■月■■日	日本1施設	国内	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.1-04	242- ■■ -211 Open-label, Randomized, Parallel-arm Evaluation of the Pharmacokinetics and Safety of OPC-67683 Following Different Multiple Oral Dose Regimens of OPC-67683, for a Total Daily Dose of 300 mg, in Healthy Subjects	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	米国1施設	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.2-01	242- ■■ -102 A Phase II Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of OPC-67683 in Patients with Uncomplicated, Smear-Positive, Pulmonary Tuberculosis	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20 ■ 年 ■ 月 ■ 日 ～20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	南アフリカ共和国 1施設	国外	社内資料	参考資料
5.3.3.2-02	242- ■■ -101 A Phase II Trial to Evaluate the Safety Efficacy and Pharmacokinetics of Four Oral Doses of OPC-67683 in Patients with Uncomplicated, Smear-Positive Pulmonary Tuberculosis.	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	南アフリカ共和国 3施設	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.4-01	242- ■■ -202 A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Multiple-dose Study of the Pharmacokinetic Interaction and the Effect on QTc Following Coadministration of Oral OPC-67683 and Ethambutol Plus the Fixed-dose Combination of Rifampin/Isoniazid/Pyrazinamide in Healthy Subjects	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	米国1施設	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.4-02	242- ■■ -209 Pilot, Open-label, Randomized, Parallel-arm, Multiple-dose Evaluation of the Pharmacokinetic and Safety Interactions Following Oral 200 mg OPC-67683 Given Alone and With or Without Efavirenz, Tenofovir and Ritonavir/Lopinavir in Healthy Subjects	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 ■ 年 ■ 月 ■ 日～ 20 ■ 年 ■ 月 ■ 日	米国1施設	国外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.3.4-03	242-■■-212 Phase 1, Open-label, Randomized, Multiple-dose Evaluation of the Pharmacokinetic and Safety Interactions of Oral 200-mg OPC-67683 Tablets and Oral 600-mg Efavirenz Tablets in Healthy Subjects	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	米国1施設	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.5-01	242-■■-223 Population Pharmacokinetic Analysis of Delamanid in Healthy Subjects and Drug- Sensitive (DS)-TB Patients	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.5-02	242-■■-224 Population Pharmacokinetic Analysis of Delamanid(OPC-67683) in Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis on Therapy with OBR	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.3.5-03	2.7.2 Summary of Clinical Pharmacology Trials (MAA)	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.3.5-04	Delamanid (OPC-67683) Linear and Emax PK/PD Models for QTc Concentration-Response in Trial 242-■■-204	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.4.1-01	242-■■-102 A Trial to Investigate the Absorption, Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]-OPC-67683 Following Oral Administration to Healthy Male Subjects	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20■■年■月■日 ～20■■年■月■ 日	英国1 施設	国外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.1-01	242-■■-204 A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase 2 Trial to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of Multiple Doses of OPC-67683 in Patients with Pulmonary Sputum Culture-Positive, Multidrug-resistant Tuberculosis	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	9カ国17施設（米国1施設、ペルー3施設、エストニア2施設、ラトビア1施設、エジプト1施設、中国2施設、韓国4施設、日本2施設、フィリピン1施設）	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.2-01	242-■■-208 A Phase 2, Multi-center, Uncontrolled, Open-label Trial to Evaluate Safety, Tolerability, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 as 100 mg BID with Optional Titration to 200 mg BID for up to Six Months Exposure in Patients with Pulmonary Multi-drug Resistant Tuberculosis	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	7カ国14施設（ペルー3施設、エストニア2施設、ラトビア1施設、中国2施設、韓国3施設、日本2施設、フィリピン1施設）	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.2-02	242-■■-210 A Phase 2, Multi-center, Non-controlled, Open-label Dose Escalation Trial to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of Orally Administered OPC-67683 Two Times Daily to Patients with Pulmonary Multidrug-resistant Tuberculosis Refractory to Conventional Treatment	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日～ 20■■年■月■日	2カ国3施設（ラトビア1施設及びリトアニア2施設）	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-01	Summary of Efficacy Datasets(MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 （報告書作成日）	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-02	Position Paper on Combined Analysis	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■月■日 （報告書作成日）	—	国外	社内資料	評価資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.3-03	Position Paper on Use of Delamanid 100 mg BID for 6 months for the treatment of MDR-TB	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-04	2.7.3 Summary of Clinical Efficacy(MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-05	Summary of Safety Datasets(MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-06	2.7.4 Summary of Clinical Safety (MAA)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.5.3-07	Summary of Clinical Efficacy of Multidrug-Resistant Tuberculosis Patients Final Treatment Outcome / Sustained Sputum Culture Conversion From Japan	大塚製薬株式会社	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.3-08	Summary of Clinical Safety of Extensively Drug Resistant Tuberculosis Patients	大塚製薬株式会社	20 年 月 日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.4-01	242- -116 Registry for Data Collection to Determine Final Treatment Outcomes of Multidrug Resistant Tuberculosis Patients Previously Enrolled in Otsuka Trials Assessing Treatment with OPC-67683	Otsuka Frankfurt Research Institute GmbH	20 年 月 日～ 20 年 月 日	9ヵ国18施設（中国2施設、エジプト1施設、エストニア2施設、日本2施設、韓国4施設、ラトビア2施設、ペルー3施設、フィリピン1施設、米国1施設）	国外	社内資料	参考資料

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.3.5.4-02	Cardiovascular Electrocardiographic Data Report (242-■■-204)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.4-03	Cardiovascular Electrocardiographic Data Report (242-■■-208)	Otsuka Pharmaceutical Development & Commercialization, Inc.	20■■年■■月■■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.4-04	Delamanid Cardiac Safety Assessment Report	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.5.4-05	Development of a Microbiology Standard for Clinical Trials Evaluating New Drugs for Tuberculosis	■■■■■■■■■■	20■■年■■月■■日 (報告書作成日)	—	国外	社内資料	参考資料
5.3.7-01	症例一覧表	—	—	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.7-02	有害事象 症例一覧表	—	—	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.7-03	重篤な有害事象 症例一覧表	—	—	—	国外	社内資料	評価資料
5.3.7-04	臨床検査値異常変動 症例一覧表	—	—	—	国外	社内資料	評価資料
5.4-01	OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazoazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice	Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al	—	—	—	PLoS Med. 2006;3:2131-44	—
5.4-02	Early bactericidal activity of delamanid (OPC- 67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients	Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al	—	—	—	Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(7):949- 54	—
5.4-03	Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis	Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al	—	—	—	Lancet Infect Dis. 2009;9(3):153-61	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-04	Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse	Wallis RS, Wang C, Doherty TM, Onyebujoh P, Vahedi M, Laang H, et al	—	—	—	Lancet Infect Dis. 2010;10(2):68-9	—
5.4-05	Bacteriologic monitoring of multidrug-resistant tuberculosis patients in five DOTS-Plus pilot projects	Gammino VM, Taylor AB, Rich ML, Bayona J, Becerra MC, Bonilla C, et al	—	—	—	Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(10):1315-22	—
5.4-06	Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome	Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al	—	—	—	Ann Intern Med. 2006;144:650-9	—
5.4-07	Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004	Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al	—	—	—	Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14(3):275-81.	—
5.4-08	Biomarkers of treatment response in clinical trials of novel antituberculosis agents	Perrin FM, Lipman MC, McHugh TD, Gillespie SH	—	—	—	Lancet Infect Dis. 2007;7(7):481-90	—
5.4-09	Mycobacteria Growth Indicator Tube(MGIT)法による臨床検体からの抗酸菌培養成績の検討—MGITでの菌量定量の可能性について—	露口 一成, 池田 雄史, 中谷 光一, 坪井 知正, 佐藤 敦夫, 倉澤 卓也	—	—	—	結核. 2003;78(5):389-93	—
5.4-10	第66回総会シンポジウム I. INH・RFP両剤耐性例への対策	亀田 和彦	—	—	—	結核. 1991;66(10):687-706	—
5.4-11	文献・資料からみた近年の日本における多剤耐性結核	森 亨, 御手洗 聡, 吉山 崇	—	—	—	結核. 2012;87(9):565-75	—

1.12 添付資料一覧

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	報種類	掲載誌	評価資料・ 参考資料の別
5.4-12	第73回総会シンポジウム I. 多剤耐性結核 3. 多剤耐性結核の疫学	吉山 崇	—	—	—	結核. 1998;73(11):665-72	—
5.4-13	Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: a nationwide survey, 2002	Tuberculosis Research Committee (Ryoken)	—	—	—	Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(10):1129-35	—
5.4-14	多剤および超多剤耐性結核の全国調査（2006年）	豊田 恵美子, 川辺 芳子, 四元 秀毅, 坂谷 光則, 露口 一成, 前倉 亮治, ほか	—	—	—	結核. 2008;83(12):773-7	—
5.4-15	第84回総会ミニシンポジウム V. 日本における多剤耐性結核 2. 多剤耐性結核の治療成績	吉山 崇	—	—	—	結核. 2010;85(2):128-31	—
5.4-16	薬剤耐性結核の医療に関する提言	日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会	—	—	—	結核. 2011;86(5):523-8	—

添付すべき資料がない項目一覧

第3部 3.2.R 各極の要求資料

3.3 参考文献

第4部 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験

4.2.3.4.3 その他の試験

4.2.3.7.1 抗原性試験

4.2.3.7.2 免疫毒性試験

4.2.3.7.4 依存性試験

4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験

4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書

5.3.1.3 *In Vitro* - *In Vivo* の関連を検討した試験報告書

5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書

5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書

5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書