

デルティバ錠 50 mg

第2部(モジュール2) : CTDの概要(サマリー)

2.4 非臨床試験の概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.4 非臨床試験の概括評価	8
2.4.1 非臨床試験計画概略	8
2.4.2 薬理試験	8
2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験	8
2.4.2.1.1 抗結核作用機序	8
2.4.2.1.2 抗酸菌種に対するデラマニドの <i>in vitro</i> 抗菌活性	8
2.4.2.1.3 細菌に対する <i>in vitro</i> 抗菌活性	11
2.4.2.1.4 自然耐性菌出現頻度	12
2.4.2.1.5 <i>In vivo</i> 効力	12
2.4.2.1.6 デラマニドと対照化合物の併用試験	13
2.4.2.2 副次的薬理試験	16
2.4.2.3 安全性薬理試験	17
2.4.3 薬物動態試験	17
2.4.3.1 吸収	18
2.4.3.2 分布	18
2.4.3.3 代謝	19
2.4.3.4 排泄	20
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用	21
2.4.3.6 その他の薬物動態試験	21
2.4.4 毒性試験	22
2.4.4.1 単回投与毒性試験	22
2.4.4.2 反復投与毒性試験	22
2.4.4.3 遺伝毒性試験	24
2.4.4.4 がん原性試験	25
2.4.4.5 生殖発生毒性試験	25
2.4.4.6 幼若動物を用いた試験	27
2.4.4.7 局所刺激性試験	27
2.4.4.8 その他の毒性試験	27
2.4.4.8.1 機序検討試験（血液凝固）	27
2.4.4.8.2 光毒性試験	28

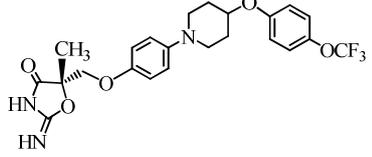
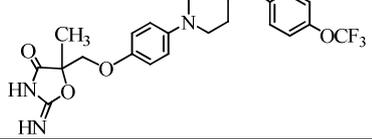
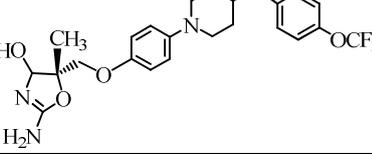
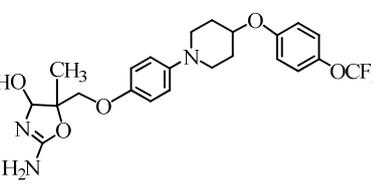
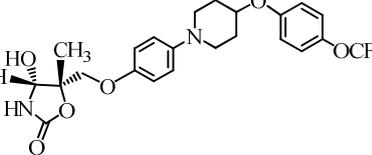
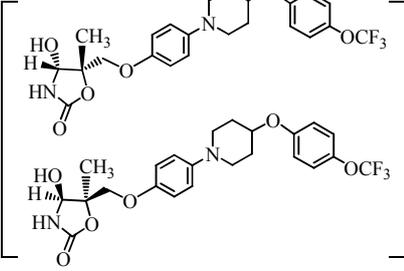
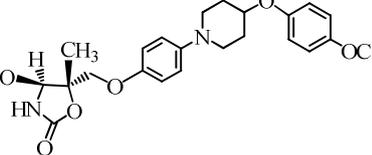
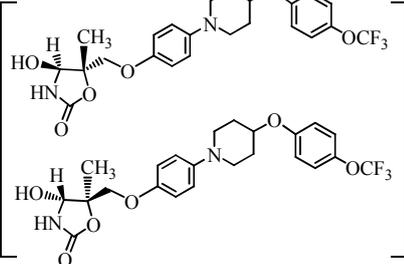
2.4.4.8.3	添加物の安全性評価.....	28
2.4.5	総括及び結論.....	29
2.4.6	参考文献.....	31

略号一覧

略号	省略していない表現
AMK	アミカシン
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AUC	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
AUC _{0-24h}	投与後 0 時間から 24 時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
AUC _t	投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
AUC _∞	投与後 0 時間から無限大時間までの血漿（組織）中濃度－時間曲線下面積
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BCRP	Breast cancer resistance protein
BSEP	Bile salt export pump
CFU	コロニー形成単位
CI	信頼区間
C _{max}	最高血漿（組織）中濃度
CYP	チトクローム P450
EB	エタンブトール
ETA	エチオナミド
FIC index	相乗効果又は相加効果の指標
hERG	Human ether-a-go-go related gene
添加物I*	添加物II*
IC ₅₀	50 %抑制濃度
IC ₉₀	90 %抑制濃度
INH	イソニアジド
K _p	血漿中濃度に対する組織内濃度の比
LVFX	レボフロキサシン
MDR1	Multidrug resistance 1
MFX	モキシフロキサシン
MIC	最小発育阻止濃度
MTZ	メトロニダゾール
NADH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
OAT	Organic anion transporter
OATP	Organic anion transporting polypeptide

OCT	Organic cation transporter
OPC-67683	OPC-242; Delamanid デラマニド
PD	薬力学
PK	薬物動態
PMA	ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート
PT	プロトロンビン時間
PZA	ピラジナミド
RFP	リファンピシン
S9	9000×g 上清
SM	ストレプトマイシン
$t_{1/2}$	血漿（組織）中消失半減期
THP-1	ヒト急性単核球白血病細胞株
<i>tk</i>	チミジンキナーゼ
TK	トキシコキネティクス
TTO	トロンボテスト

略号 (名称)	構造式	由来
OPC-67683 OPC-242 (デラマニド)		原薬
OPC-67833		デラマニドの ラセミ体
DM-6704 (R)-DM-6701		代謝物 (光学活性体)
DM-6701		代謝物 (ラセミ体)
DM-6705 (R)-DM-6702		代謝物 (光学活性体)
DM-6702		代謝物 (ラセミ体)
DM-6706 (R)-DM-6703		代謝物 (光学活性体)
DM-6703		代謝物 (ラセミ体)
(S)-DM-6717		代謝物 (光学活性体)
DM-6717		代謝物 (ラセミ体)

略号 (名称)	構造式	由来
(S)-DM-6718		代謝物 (光学活性体)
DM-6718		代謝物 (ラセミ体)
(4 <i>R,S</i> ,5 <i>S</i>)-DM-6720		代謝物 (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体の混合物)
DM-6720		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体, 4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> 体, 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> 体の混合物)
(4 <i>R,S</i>)-DM-6721		代謝物 (光学活性体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体)
DM-6721		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>S</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>R</i> 体の混合物)
(4 <i>S,S</i>)-DM-6722		代謝物 (光学活性体) (4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体)
DM-6722		代謝物 (ラセミ体) (4 <i>R</i> , 5 <i>R</i> 体及び 4 <i>S</i> , 5 <i>S</i> 体の混合物)

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

非臨床試験においては、デラマニド（OPC-67683, OPC-242）原薬（旧製法品*を含む）、■%デラマニド含有新製法品*（以下、■%新製法品*）、又は臨床用として製剤化された■%デラマニド含有新製法品*（以下、■%新製法品*）を使用した。

薬理試験：結核菌に対する *in vitro* 及び *in vivo* での効力を裏付ける試験、ならびに生体機能への潜在的影響を検討するための安全性薬理試験を実施した。

薬物動態試験：マウス、ラット、ウサギ、イヌ及びサルを用いて血漿中デラマニド及びその代謝物濃度、体内分布、*in vitro* 及び *in vivo* での代謝、尿及び糞中排泄などの検討を行った。薬物代謝酵素の阻害及び誘導は *in vitro* で検討を行った。

毒性試験：デラマニドの単回及び反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験、光毒性試験、局所刺激性試験及び血液凝固に関する機序検討試験を実施した。代謝物の毒性試験として遺伝毒性試験及び生殖毒性試験を実施した。添加物の添加物II*及び添加物I* について毒性試験の実施を含む安全性評価を行った。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける薬理試験

主要な薬理学及び薬力学の相互試験を、表 2.4.2.1-1、表 2.4.2.1-2、表 2.4.2.1-3、及び表 2.4.2.1-4 に要約した。

2.4.2.1.1 抗結核作用機序

デラマニドの作用機序を検討するために、ウシ型結核菌の細胞壁成分であるミコール酸の合成を測定した¹。デラマニドは、メトキシミコール酸及びケトミコール酸の合成を用量相関的に阻害し [各々の 50%阻害濃度 (IC₅₀) は 0.036 µg/mL 及び 0.021 µg/mL] 両ミコール酸の中間体であるハイドロキシミコール酸が用量相関的に増加した。この結果よりデラマニドの作用機序の一つとして、抗酸菌に特異的なミコール酸の生合成を阻害することが明らかになった。

このことから、マイコバクテリアに特異的な作用であるため、グラム陽性菌及びグラム陰性菌や腸内細菌叢には作用しないことが示唆された。

2.4.2.1.2 抗酸菌種に対するデラマニドの *in vitro* 抗菌活性

デラマニドは抗結核活性を有し、結核治療の第一選択薬であるエタンブトール (EB)、イソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、リファンピシン (RFP)、及びストレプトマイシン (SM) の各種薬剤耐性結核菌に対しても活性を示した。また、デラマニドのウシ型結核菌 *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) 株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) は EB, INH, PZA, RFP 及び SM の MIC より低かった。デラマニドは、臨床分離結核菌株にも同様に *in vitro* で活性を示し、その活性は薬剤感受性株と多剤耐性株及び超多剤耐性株で差がなかった。デラマニドの MIC

は対照化合物よりはるかに低く、いくつかの非結核性抗酸菌株にも活性を示した。更に、近年（2007年～2012年）に日本で分離された多剤耐性株及び超多剤耐性株のデラマニドに対する感受性と、臨床試験（242-204試験）で分離された結核菌のデラマニドに対する感受性との間には差が無かった。また、デラマニドは、ヒト急性単核球白血病細胞（THP-1細胞）をホルボール12-ミリステート13-アセテート（PMA）で処理し、マクロファージ様に分化したTHP-1細胞を用いた細胞内結核菌及び細胞内ウシ型結核菌BCGに対して*in vitro*殺菌活性を示した。ヒト肺上皮細胞由来のA549細胞を用いた同様の試験においても、デラマニドは、細胞内寄生菌に対して同様の結果を示した。これらの成績で、デラマニドの活性は対照化合物より優れていた。また、デラマニドは嫌気培養装置を用いて嫌気条件下で誘導した休眠状態のウシ型結核菌BCGに0.4 µg/mL以上の濃度で用量依存的に殺菌活性を示した。対照的に、INHは嫌気条件下で誘導した休眠状態のウシ型結核菌BCGに10 µg/mLでも効果がなかった。

上記に述べた試験を含む抗酸菌種に対するデラマニドの*in vitro*抗菌活性を表2.4.2.1-1に要約した。

表 2.4.2.1-1 デラマニドの効力薬理試験の概要

試験方法	種/株	MIC (µg/mL) 又は試験成績			報告書 番号
		デラマニド	デラマニドの代謝物及び対照化合物		
デラマニド、代謝物及び対照化合物の抗結核活性					
寒天希釈法を用いた <i>in vitro</i> 活性	結核菌 11 菌株 及びウシ型結核菌 BCG4 菌株	0.006～0.024	INH PA-824 RFP SM EB PZA	0.05～> 100 0.05～0.78 0.05～> 100 0.39～> 100 1.56～50 3200～> 6400	015157 表 2,3 より作成
	結核菌臨床分離株 67 菌株	0.006～0.024	INH PA-824 RFP SM EB	0.05～> 100 0.05～0.78 0.05～> 100 0.39～> 100 0.78～25	015366 実測値 より作成
	結核菌標準株 10 菌株	0.006～0.012	RFP (R)-DM-6701 (R)-DM-6702 (R)-DM-6703	0.05～100 6.25～50 12.5 ≥ 50	016705 表 4-1 より作成
		0.003～0.012	RFP (S)-DM-6717 (S)-DM-6718 (4R, 5S)-DM-6720 (4R, 5S)-DM-6721 (4S, 5S)-DM-6722	0.05～100 50～100 12.5～> 100 12.5～25 12.5～50 12.5～50	019629 表 4-1 より作成
<i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 株 及び非定型抗酸菌 15 菌種 17 菌株	0.024～1.56 (10 菌種, 12 菌株), > 100 (6 菌種)	EB SM	0.39～12.5 (14 菌種, 16 菌株), ≥ 25 (2 菌種) 0.39～12.5 (13 菌種, 14 菌株), ≥ 25 (4 菌種)	016837 表 4-1 より作成	

			PA-824	0.39~3.13 (3 菌種), ≥ 25 (14 菌種, 15 菌株) 0.024~6.25 (12 菌種, 14 菌株), ≥ 50 (4 菌種) 0.024~12.5 (13 菌種, 14 菌株), ≥ 25 (4 菌種)	
			RFP		
			INH		
	<i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 より単離したクローン	≤ 0.002 (16 クローン) 1 (2 クローン) 8 (1 クローン) >8 (1 クローン)	RFP	0.063 (2 クローン) 0.13 (5 クローン) 0.25 (11 クローン) 0.5 (2 クローン)	027836 表 4.3-1 より作成
好気条件下の液体培養	ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	≥ 0.016 : 3 日後の指数減少値約 3, 7 日後の指数減少値約 4	INH MTZ	≥ 0.4 : 3 日後の指数減少値約 3 7 日後の指数減少値約 4 10~250 : 効果なし	022008 表 4.1-1,2 より作成
プロポーシオン法を用いた <i>in vitro</i> 活性(南アフリカ)	結核菌臨床分離株 23 菌株 ^a 結核菌 H37Rv 株	≤ 0.00625~ 0.0125 ≤ 0.00625		-	019641 表 4-1 より作成
プロポーシオン法を用いた <i>in vitro</i> 活性(日本, 2009~2012 年に分離)	結核菌臨床分離株 20 菌株 結核菌 H37Rv 株	0.002~0.008 0.004		-	028905 表 4.1-1 より作成
プロポーシオン法を用いた <i>in vitro</i> 活性(日本, 2007~2010 年に分離)	結核菌臨床分離株 25 菌株 結核菌 H37Rv 株	0.002~0.008 0.004		-	028844 表 4.1-1 より作成
プロポーシオン法を用いた <i>in vitro</i> 活性(242- ■ -204 試験分離株)	結核菌臨床分離株 128 菌株 結核菌 H37Rv 株	0.001~> 8 0.002, 0.004		-	028974 表 8-1 より作成

プロポーシ ョン法での <i>in vitro</i> 活性 (結核菌 群)	M. africanum M. bovis M. caprae M. pinnipedii M. microti	≤ 0.0005 0.004 0.002 0.002 0.002	-		028826 の表 4-1 より抜 粋
	結核菌 H37Rv 株	0.002			
休眠型ウシ型結核菌 BCG に対するデラマニド及び対照化合物の活性					
嫌気条件下 の液体培養	休眠型ウシ型 結核菌 BCG Tokyo 株	0.4 µg/mL 以 上で、嫌気性 菌に特異的な 活性を持つ MTZ と同様 に有意な効果 があった。	MTZ INH	2 µg/mL 以上で有 意な効果があっ た。 最高試験濃度の 10 µg/mL でも効果が なかった。	020482 表 4.1-1 より作 成
細胞内結核菌に対するデラマニド及び対照化合物の活性					
細胞内 結核菌 H37Rv 株 に対する効 果	結核菌 H37Rv 株を感染した PMA 処理の THP-1 細胞	IC ₉₀ µg/mL (95% CI)			015897 表 4.3-1, 表 4.3-2 より作 成
		0.215 (0.178~ 0.261)	INH PA-824 RFP EB, PZA, SM	0.123 (0.104~ 0.146) 0.535 (0.423~ 0.677) > 0.78 > 6.25	
		2~24 時間の短時間曝露によって、デラマニドは有意に 用量及び時間依存的に細胞内菌に対する殺菌活性を示 した。デラマニドは、ほとんどの曝露時間で対照化合 物よりも強い活性を示した。			018357 本文よ り作文
細胞内 ウシ型結核 菌 BCG 株に 対する効果	ウシ型結核菌 BCG 株を感染 した PMA 処理 の THP-1 細胞	IC ₉₀ µg/mL (95% CI)			015471 表 1, 2 より作 成
		0.199 (0.133~ 0.298)	RFP PA-824 EB, INH, PZA, SM	0.403 (0.345~ 0.470) 0.560 (0.350~ 0.896) > 25	

BCG : Bacillus Calmette-Guérin, CI : 信頼区間, EB : エタンブトール, IC₉₀ : 対照 CFU 値からの 1 指数減少濃度 (90 %抑制濃度), INH : イソニアジド, MIC : 最小発育阻止濃度, MTZ : メトロニダゾール, PMA : ホルポール 12-ミリステート 13-アセテート, PZA : ピラジナミド, RFP : リファンピシン, SM : ストレプトマイシン

^a 1 株の不採用株を除く 23 菌株に対する MIC 値

2.4.2.1.3 細菌に対する *in vitro* 抗菌活性

デラマニドは好気性及び嫌気性の一般細菌株に対し、対照化合物の PA-824, RFP 及び SM と比べて活性が無かった (表 2.4.2.1-2 参照)。これらの結果から、デラマニドは腸内細菌叢に無影響で副作用のない有効な結核治療薬である可能性が示唆された。

デラマニドの代謝物, (R)-DM-6701 (DM-6704), (R)-DM-6702 (DM-6705), (R)-DM-6703 (DM-6706), (S)-DM-6717, (S)-DM-6718, (4R, 5S)-DM-6720, (4R, 5S)-DM-6721, 及び(4S, 5S)-DM-6722 には、結核菌、好気性細菌及び嫌気性細菌に対する抗菌活性はほとんど確認できな

った。

表 2.4.2.1-2 好気性細菌及び嫌気性細菌に対するデラマニド及び代謝物の *in vitro* 抗菌活性

試験方法	種/株	MIC (µg/mL)			報告書番号
		デラマニド	デラマニドの代謝物及び対照化合物		
寒天希釈法	好気性細菌 24 菌株及び 嫌気性細菌 10 菌株	> 100 (全菌株)	RFP	≤ 0.006~25	016019 表 1,2 より作成
			SM	1.56~> 100	
			PA-824	25 (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>), 6.25~50 (嫌気性細菌 8 菌株), > 100 (他の菌株)	
			(R)-DM-6701	12.5~> 100	
			(R)-DM-6702	6.25~> 100	
			(R)-DM-6703	50~> 100	

MIC：最小発育阻止濃度，RFP：リファンピシン；SM：ストレプトマイシン

2.4.2.1.4 自然耐性菌出現頻度

デラマニドの結核菌株における自然耐性菌出現頻度は、H37Rv 株で $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$ であり、現行の第 1 選択薬である INH と同程度であった。デラマニドの結核菌 Kurono 株及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株における自然耐性菌出現頻度 (Kurono 株： $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ ，BCG Tokyo 株： $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$) は、PA-824 及び INH の自然耐性菌出現頻度と同程度であった。デラマニド耐性 BCG Tokyo 株で認められる変異遺伝子の耐性における役割を、野生型遺伝子を用いたデラマニド感受性回復試験で確認した。デラマニドの耐性菌に対する感受性は、耐性株への野生型遺伝子の *fgd*, *Rv3547*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC* 又は *fbiA* 及び *fbiB* の導入で回復した。形質転換体の MIC (0.006~0.024 µg/mL) は、デラマニド感受性 BCG Tokyo 株及びプラスミドベクターのみを形質転換した BCG Tokyo 株の MIC (0.006~0.012 µg/mL) と同程度だった。この成績から 5 遺伝子の内の 1 遺伝子の変異がデラマニドに対する耐性機序であることが示唆された。

デラマニド投与患者より分離されたデラマニド耐性結核菌について耐性機作を確認したところ、実験室で確認された耐性機序と同様に、*Rv3547* 又は *fbiC* に変異が確認された。

2.4.2.1.5 *In vivo* 効力

マウス慢性結核症モデルで、デラマニドは 0.313 mg/kg/day 以上の用量の 28 日間投与で溶媒対照群と比べて有意に肺内生菌数を減少させた。これに対して、有意に肺内生菌数を減少させた RFP 及び INH の用量は、それぞれ 3.5 mg/kg/day 以上及び 2.5 mg/kg/day 以上であった。同様に PA-824, PZA 及び EB でも肺内生菌数を減少させたが、20 mg/kg/day 以上の用量であった。マウス慢性結核症モデルの薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験で肺内生菌数の対数減少値が総用量と濃度-時間曲線下面積 (AUC) に依存した。全治療群で肺内生菌数の対数減少値が 1.672 (98%) 以上が減少した。2.5 mg/kg (AUC_{0-24h} 3581 ng·h/mL) 又はそれ以上の用量を 28 日間投与又は総投与量 70 mg/kg で肺内生菌数が 99%以上 (2 log 以上) 減少した。デラマニドの効力は

総投与量と AUC に依存しており、1 日 2 回 2.5 mg/kg の 28 日間投与（総投与量 140mg/kg, log 減少が 2.831）の効力と 1 日 1 回 5 mg/kg の 28 日間投与（総投与量 140mg/kg, log 減少が 2.823）の効力は同程度であった。これらの成績からデラマニドは総投与量が同じであれば 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の効力が同程度であることが示唆された。

免疫不全マウス結核症モデルにおいて、デラマニドは免疫不全及び免疫応答マウスを用いて、0.313～10mg/kg/day で 10 日間治療を行った。その結果、0.625 mg/kg/day 以上の用量で両マウスにおいて肺内、肝臓内、脾臓内の生菌数を減少させ、更に、免疫応答マウスの肺及び免疫不全マウスの肝臓では 0.313 mg/kg/day 用量では生菌数の減少が認められた。以上の結果からデラマニドの治療効果は免疫応答マウスと免疫不全マウスで明確な差がなく、免疫不全状態でのデラマニド治療の有効性は低下しないことが示唆された。

早期治療効果（EBA）を確認するために、デラマニドの EBA を治療前（初日）と 3 日目までの日平均減少値、log CFU/mL/day で評価した。デラマニドの EBA 値（0.625～10 mg/kg/day で 0.355～0.648）は INH（2.5～10 mg/kg/day で 0.352～0.514）と同程度で RFP（2.5～10 mg/kg/day で 0.165～0.371）よりも強かった。

2.4.2.1.6 デラマニドと対照化合物の併用試験

デラマニドは、*in vitro* の臨床分離菌株に対する抗菌活性を指標に、EB, INH, RFP 又は SM との併用時において拮抗が認められず、いくつかの例で相乗又は部分相乗効果を示した（表 2.4.2.1-3 参照）。

表 2.4.2.1-3 臨床分離結核菌 27 菌株に対するデラマニドと対照化合物の併用時における FIC index 分類

濃度 (µg/mL)	試験成績	報告書番号
デラマニド：0.0002～0.1 EB：0.024～12.5 INH：0.0015～0.39 RFP：0.0015～1.56 SM：0.012～6.25	<u>デラマニドと RFP の併用効果分類 (%菌株)</u> 相乗/部分相乗：92.6% (25/27) 相加：7.4% (2/27) 不関：0% (0/27) デラマニドと RFP の併用で拮抗は見られなかった。	016012 表 4.2-2 より作成
	<u>デラマニドと INH の併用効果分類 (%菌株)</u> 相乗/部分相乗：44.4% (12/27) 相加：18.5% (5/27) 不関：37.0% (10/27) デラマニドと INH の併用で拮抗は見られなかった。	016013 表 4.2-2 より作成
	<u>デラマニドと EB の併用効果分類 (%菌株)</u> 相乗/部分相乗：88.9% (24/27) 相加：11.1% (3/27) 不関：0% (0/27) デラマニドと EB の併用で拮抗は見られなかった。	016014 表 4.2-2 より作成
	<u>デラマニドと SM の併用効果分類 (%菌株)</u> 相乗/部分相乗：25.9% (7/27) 相加：37.0% (10/27) 不関：37.0% (10/27) デラマニドと SM の併用で拮抗は見られなかった。	016015 表 4.2-2 より作成

EB：エタンブトール，INH：イソニアジド，RFP：リファンピシン，SM：ストレプトマイシン

FIC index (相乗効果又は相加効果を示す指標) での分類は以下のとおりである。
≤0.5 : 相乗効果, 0.5 < ~0.75 : 部分相乗効果, 0.75 < ~1 : 相加効果, 1.0 < ~4.0 : 不関, 4.0 < : 拮抗
FIC index は 2 薬剤併用の各濃度で計算し, 最低値を採用した。

薬剤併用療法の治療効果をマウスの *in vivo* 試験で確認した。デラマニド含有療法は標準療法と比べて再発率を上げることなく最初の 2~4 ヶ月で肺の生菌数 (log CFU で測定) をより早く減少させた。例えば, デラマニド+ PZA + RFP での 2 ヶ月間治療, 続く 1 ヶ月間をデラマニド+ RFP での治療後の log CFU 値は 0.063 ± 0.154 (平均±SD, 以下同様) であった。これに対して, 対照群の EB + INH + PZA + RFP での 2 ヶ月治療, 続く 1 ヶ月を INH + RFP での治療の log CFU 値は 1.539 ± 0.271 , 溶媒対照群は 6.161 ± 0.488 であった。多剤耐性結核症のための併用療法において, 標準療法の INH + PZA + RFP での 2 ヶ月後の log CFU 値は 0.277 ± 0.453 であったが, デラマニド+アミカシン (AMK) +モキシフロキサシン (MXF) + PZA 治療の 2 ヶ月後の log CFU 値は 0.008 ± 0.019 であった。また, デラマニドはモルモット慢性結核症モデルでも活性を示した。INH + PZA + RFP で治療した 4 週間後の log CFU 値は 2.410 ± 0.437 であったが, デラマニドを PZA + RFP 又は AMK +エチオナミド (ETA) +レボフロキサシン (LVFX) + PZA に加えると, 4 週間後の肺内菌は完全に除菌された。上記 *in vivo* 併用療法効果の試験について, 表 2.4.2.1-4 に要約した。また, 病理組織学的解析からデラマニドは嫌気環境の結核菌に対して他の抗結核薬より強い活性を示した。

表 2.4.2.1-4 デラマニド及び対照化合物を含む *in vivo* 併用療法効果

動物種/菌株	用量 (mg/kg/day)	試験成績	報告書番号
結核菌 Kurono 株 感染 Slc:ICR マウス	デラマニド : 2.5 ; RFP : 5 ; INH : 10 ; EB, MFX, PZA : 100	<u>3 ヶ月後の肺内 Log CFU</u> 2 ヶ月 デラマニド+PZA+RFP + 1 ヶ月 デラマニド+RFP : 0.063 ± 0.154 2 ヶ月 EB+INH+PZA+RFP + 1 ヶ月 INH+RFP : 1.539 ± 0.271 溶媒対照 : 6.161 ± 0.488	022230 参 考資料 表 4.2-1 よ り作成
	デラマニド : 0.313 ~ 2.5 ; INH, RFP : 2.5, 5 ; SM : 40, 160 ; EB, PZA : 80, 320	デラマニドは現行抗結核薬の EB, INH, PZA, RFP 又は SM との併用で 拮抗作用がなかった。デラマニドと各 対照薬との併用では INH を除いて相加 効果が観察された。	017089 本文より
結核菌 H37Rv 株 感染 Slc:ICR マウス	デラマニド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; EB, MFX : 100 ; PZA : 150	<u>3 ヶ月後の肺内 Log CFU</u> 2 ヶ月 デラマニド+PZA+RFP + 1 ヶ月 デラマニド+RFP : 0.396 ± 0.653 2 ヶ月 デラマニド+MFX+PZA+RFP + 1 ヶ月 デラマニド+MFX : 0.536 ± 0.642 2 ヶ月 デラマニド+EB+PZA+RFP + 1 ヶ月 デラマニド+RFP : 0.593 ± 0.686 2 ヶ月 EB+INH+PZA+RFP + 1 ヶ月 INH+RFP : 1.178 ± 0.422 溶媒対照 : 6.376 ± 0.670	022231 参 考資料 表 4.2-1 よ り作成
結核菌 Kurono 株 感染 BALB/c Cr Slc マウス	デラマニド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; PZA : 150	<u>2 ヶ月後の肺内 Log CFU</u> デラマニド+PZA+RFP : 0.603 ± 0.697 INH+PZA+RFP : 1.676 ± 0.262 溶媒対照 : 6.556 ± 0.250 2 ヶ月のデラマニド+PZA+RFP, 続く 2 ヵ月又は 3 ヶ月のデラマニド+RFP 治 療, 又はデラマニド併用又は無しの標 準療法 (2 ヶ月の INH+PZA+RFP と 3 ヵ月の INH+RFP), それぞれの治療完 結後 12 週目に再発は見られなかつ た。	022232 表 4.2-1 よ り作成
	デラマニド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; MFX : 100 ; AMK, PZA : 150 ; LVFX : 300	<u>2 ヶ月後の肺内 Log CFU</u> デラマニド+AMK+MFX+PZA : 0.008 ± 0.019 デラマニド+AMK+LVFX+PZA : 0.032 ± 0.021 INH+PZA+RFP : 0.277 ± 0.453	023974 表 4.2.1- 1, 表 4.3-1 より作成

動物種/菌株	用量 (mg/kg/day)	試験成績	報告書番号
		溶媒対照 : 6.301 ± 0.214 13 週間の治療完結後の 12 週目で評価した全治療群の再発率は 15~61.1%, 16 週間の治療完結後では 0~27.8% で, いずれの治療群も統計的な有意差は見られなかった。	
結核菌 Kurono 株 感染ハートレイ モルモット	デラマニド : 10, 100 ; INH, RFP : 25 ; ETA, LVFX : 50 ; AMK, PZA : 150	<u>4 週間後の肺内 Log CFU</u> デラマニド (10 mg/kg) : 4.025 ± 0.181 デラマニド (100 mg/kg) : 2.040 ± 1.774 INH : ≤ 4.045 ± 1.042 RFP : 4.195 ± 0.145 デラマニド (10 mg/kg) +PZA+RFP : 2.410 ± 0.902 デラマニド (100 mg/kg) +PZA+RFP : 0 デラマニド (100 mg/kg) +AMK+ETA+ LVFX+PZA : 0 INH+PZA+RFP : 2.410 ± 0.437, 2.989 ± 0.544 <u>8 週間後の肺内 Log CFU</u> デラマニド (10 mg/kg) : ≤ 2.834 ± 0.796 デラマニド (100 mg/kg) : 0 INH : 3.014 ± 0.181 RFP : ≤ 1.903 ± 0.012 デラマニド (10 mg/kg) +PZA+RFP : 0 デラマニド (100 mg/kg) +PZA+RFP : 0 デラマニド (100 mg/kg) +AMK+ETA+ LVFX+PZA : 0 INH+PZA+RFP : 0	026290 表 4.2-1, 表 4.2-2 より作成

AMK : アミカシン, CFU : コロニー形成単位, EB : エタンブトール, ETA : エチオナミド, INH : イソニアジド, LVFX : レボフロキサシン, MFX : モキシフロキサシン, PZA : ピラジナミド, RFP : リファンピシン, SM : ストレプトマイシン

2.4.2.2 副次的薬理試験

デラマニドの副次的薬理試験として, 53 種類の受容体, 5 種類のイオンチャネル及び 3 種類のトランスポーターに対する特異的リガンド結合に対するデラマニドの抑制作用を評価した。デラマニドの溶解可能最大濃度である 3 µmol/L で検討したところ, いずれのリガンドに対しても抑

制率は 50%未満であった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

デラマニドの安全性薬理試験として、覚醒動物を用いた試験では一般症状及び行動に対する作用並びに呼吸及び心血管系に対する作用、*in vitro* 試験では human ether-a-go-go related gene (hERG) チャンネル電流に対する作用及びモルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に対する作用を評価した。これらの試験は平成 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。デラマニドの代謝物 ((R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, (S)-DM-6717, (S)-DM-6718, (4R,5S)-DM-6720, (4R,5S)-DM-6721 及び(4S,5S)-DM-6722) についても hERG 電流に対する作用を同様に GLP 試験として実施した。

一般症状及び行動に及ぼす影響

単回経口投与可能最大量 (ラット：1000 mg/kg, イヌ：450 mg/kg) まで投与してもラットの一般症状及び行動 (Irwin 法による観察)、イヌの一般状態に対して特記すべき作用を示さなかった。

呼吸及び心血管系に及ぼす影響

覚醒イヌに単回経口投与可能最大量の 450 mg/kg まで投与しても呼吸及び心血管系に対して特記すべき作用を示さなかった。450 mg/kg 投与群のデラマニドの血漿中 C_{max} は 1292 ng/mL であった。この値は臨床推奨用量 (100 mg, 1 日 2 回) を 8 週間投与したときの C_{max} (414 ng/mL, 242-204 試験) の約 3.1 倍であった。

hERG 電流に及ぼす影響

デラマニドは hERG 電流を溶解可能最大濃度の 3 $\mu\text{mol/L}$ (1603 ng/mL) で 35.4%抑制した。hERG 電流に対する作用を検討したデラマニドのヒトの 8 代謝物の中では(R)-DM-6702, (R)-DM-6701 及び(4R,5S)-DM-6720 の 3 代謝物が hERG 電流抑制作用を示し、(R)-DM-6702 が最も強く抑制した ($IC_{50}=0.0822 \mu\text{mol/L}$ [38.3 ng/mL])。

心筋活動電位に及ぼす影響

モルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に対してデラマニドは溶解可能最大濃度の 3 $\mu\text{mol/L}$ まで影響を示さなかった。

以上のようにデラマニドは単回経口投与可能最大量においても一般症状及び行動、呼吸及び心血管系に対して特記すべき作用を示さず、*in vitro* 試験では hERG 電流を溶解可能最大濃度の 3 $\mu\text{mol/L}$ (1603 ng/mL) で 35.4%抑制したが、同じ濃度でモルモットの心筋活動電位に対して作用を示さなかった。hERG 電流に対する作用を検討したデラマニドの代謝物の中では(R)-DM-6702 が最も強い抑制作用を示した ($IC_{50}=0.0822 \mu\text{mol/L}$, 38.3 ng/mL)。

2.4.3 薬物動態試験

デラマニドの非臨床薬物動態試験は、非標識デラマニド (旧製法品* 及び 新製法品*) 及び ^{14}C -デラマニドを用いて、薬効薬理及び安全性評価に用いられる動物種 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ) において実施した。経口投与試験では、5%アラビアゴム水溶液による懸濁又はゼラチンカプセルに充填し、静脈内投与試験では、ジメチルスルホキシドに溶解した

被験物質を使用した。また、各種動物及びヒト生体試料を用いて *in vitro* 試験を実施した。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌ血漿、マウス肺ホモジネート及びラット肝 9000×g 上清 (S9) を含む細胞培養液中デラマニド及び代謝物濃度の測定は、液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法を用いて実施した。デラマニド及び代謝物濃度の正確で精度の高い定量性を保証するためバリデーションを実施し、薬物動態を評価するのに十分な定量下限の分析法を確立した。

一方、標識化合物を用いた試験における各試料中放射能は、液体シンチレーションカウンターで測定した。また各試料中代謝物の分析は、高速液体クロマトグラフィー/フローシンチレーション法で実施した。

2.4.3.1 吸収

旧製法品* を雄マウス (0.3~30 mg/kg) , 雄ラット (3~1000 mg/kg) 及び雄イヌ (3~1000 mg/kg) に単回経口投与したとき、血漿中デラマニドの投与後 0 時間から最終測定可能時間までの濃度-時間曲線下面積 (AUC_t) は、投与量の増加に伴って増加した。単回静脈内投与 (3 mg/kg) 後の血漿中デラマニドの消失半減期 (t_{1/2}) は雄マウス、雄ラット、雌ラット及び雄イヌでそれぞれ 6.3, 9.2, 8.8 及び 17.6 時間であった。また、分布容積 (V_z) はそれぞれ 2025.8, 1841.4, 2055.5 及び 5387.9 mL/kg であった。

新製法品* (10 mg/kg) を単回経口投与した後の血漿中デラマニドの AUC_t は旧製法品* に比べて、ラットでは 1.42 倍、イヌでは 2.01~3.91 倍高く、絶対的生物学的利用率はそれぞれ 27.6%及び 43.6%であった。ラットではデラマニドの AUC_t に食餌の影響は認められなかったが、イヌでは食餌によりデラマニドの AUC_t は 3.14 倍に増加した。

新製法品* を用いたトキシコキネティクス (TK) 試験において、経口投与後の血漿中デラマニド濃度はいずれの動物種においても投与量の増加に伴って増加した。

¹⁴C-デラマニドを単回経口投与後、血液中放射能の t_{1/2} は雄ラット (3 mg/kg) では 82.3 時間、雄イヌ (10 mg/kg) では 148.1 時間であり、血液中放射能の消失は緩慢であった。3 mg/kg/日の投与量で雄ラットに 21 日間反復経口投与した場合、血液中放射能濃度は投与期間中徐々に上昇し、最終投与 8 及び 24 時間後には、単回投与後に比べてそれぞれ 1.74 及び 2.68 倍となった。最終投与後の血液中放射能の消失は単回投与よりも緩慢であった。

2.4.3.2 分布

デラマニドを雄マウス (0.3~30 mg/kg) に単回経口投与した場合、肺内デラマニドの AUC_t は投与量依存的に増加し、血漿中濃度に対する肺内濃度の比 (K_p) は 2 より大きかった。

¹⁴C-デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに単回経口投与後、ほとんどの組織は投与 8 時間後に C_{max} を示し、血漿よりも高かった。放射能が高い組織は、肝臓、副腎、ハーダー腺、褐色脂肪、膵臓、腎臓及び脂肪であり、肺及び中枢神経系にも比較的高い放射能が認められた。放射能は経時的に減少し、投与 168 時間後でも全ての組織で放射能が認められた。分布様式に明らかな性差は認められなかった。21 日間反復投与した場合、組織内放射能は多くの組織で単回投与後よりも高く、組織からの放射能の消失は緩慢であった。有色ラットにおいて、メラニン含有組織 (眼球) への放射能の分布は、白色動物よりも高く、その消失は緩慢であった。妊娠 17 日のラットに単回経口投与後、胎児の放射能は投与 8 時間後に最高となり、投与 24 時間後には母体血漿と

同等以上を示した。

¹⁴C-デラマニドの *in vitro* 蛋白結合率は、500 及び 5000 ng/mL の濃度でマウス、ラット、ウサギ及びイヌ血清に対して 99.34%以上と高かった。ヒト血清の場合も 99.54%以上を示し、¹⁴C-デラマニドは主にアルブミン及びリポ蛋白に結合した。代謝物(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 (500 及び 5000 ng/mL) の *in vitro* 蛋白結合率もいずれも 97.42%以上と高かった。

2.4.3.3 代謝

マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル及びヒトにおけるデラマニドの代謝について、*in vitro* 又は *in vivo* で検討した結果、8 種類の代謝物 (DM-6701, DM-6702, DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722) が同定された。デラマニドは立体配置が R の光学活性体であるが、光学異性化は認められなかった。デラマニドは主にアルブミンで(R)-DM-6702 に代謝され、チトクローム P450 (CYP) 3A4 でもわずかに代謝された。(R)-DM-6702 は更に加水分解されて(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 へ、また酸化されて DM-6720 へ代謝されると推定された。生成した代謝物は更に CYP による酸化代謝を受けた。デラマニドの各種動物及びヒトにおける推定代謝経路を図 2.4.3-1 に示す。

デラマニドを雌雄マウス (3~300 mg/kg, 1 日 1 回 13 週間), 雌雄ラット (3~300 mg/kg, 1 日 1 回 26 週間), 雌雄ウサギ (5~30 mg/kg, 1 日 1 回 14 日間) 及び雌雄イヌ (1~100 mg/kg, 1 日 1 回 39 週間) に反復経口投与し、血漿中のデラマニド及び代謝物濃度を測定した。マウス、ラット及びイヌの血漿中にはデラマニドが最も多く認められ、代謝物は少なかった。ウサギの血漿中には DM-6717 が最も多く認められた。

デラマニド (0.3~30 mg/kg) を雄マウスに単回経口投与したとき、肺には(R)-DM-6702 のみが認められた。(R)-DM-6702 の肺内濃度はデラマニドよりも高かった。¹⁴C-デラマニド (3 mg/kg) を雄ラットに反復経口投与後、肺、大脳、肝臓、腎臓、心臓及び精巣中にはデラマニドが主に認められ、代謝物として(R)-DM-6702 が肺、大脳、肝臓、腎臓及び精巣内に認められた。

ヒト肝ミクロソームを用いて、デラマニド及び代謝物の各 CYP 分子種に対する阻害作用を検討した結果、デラマニドは検討した全ての CYP 分子種活性に阻害作用を示さず [50%阻害濃度 (IC₅₀) > 100 µmol/L], 更に、代謝依存的な不活性化も認められなかった。代謝物については阻害作用が認められ、(4*RS*,5*S*)-DM-6720 の CYP3A4 に対する阻害活性が最も強く、IC₅₀ 値は 10.9 µmol/L であった。ヒト肝細胞において、デラマニドは CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP3A4 の誘導作用を示さなかった。

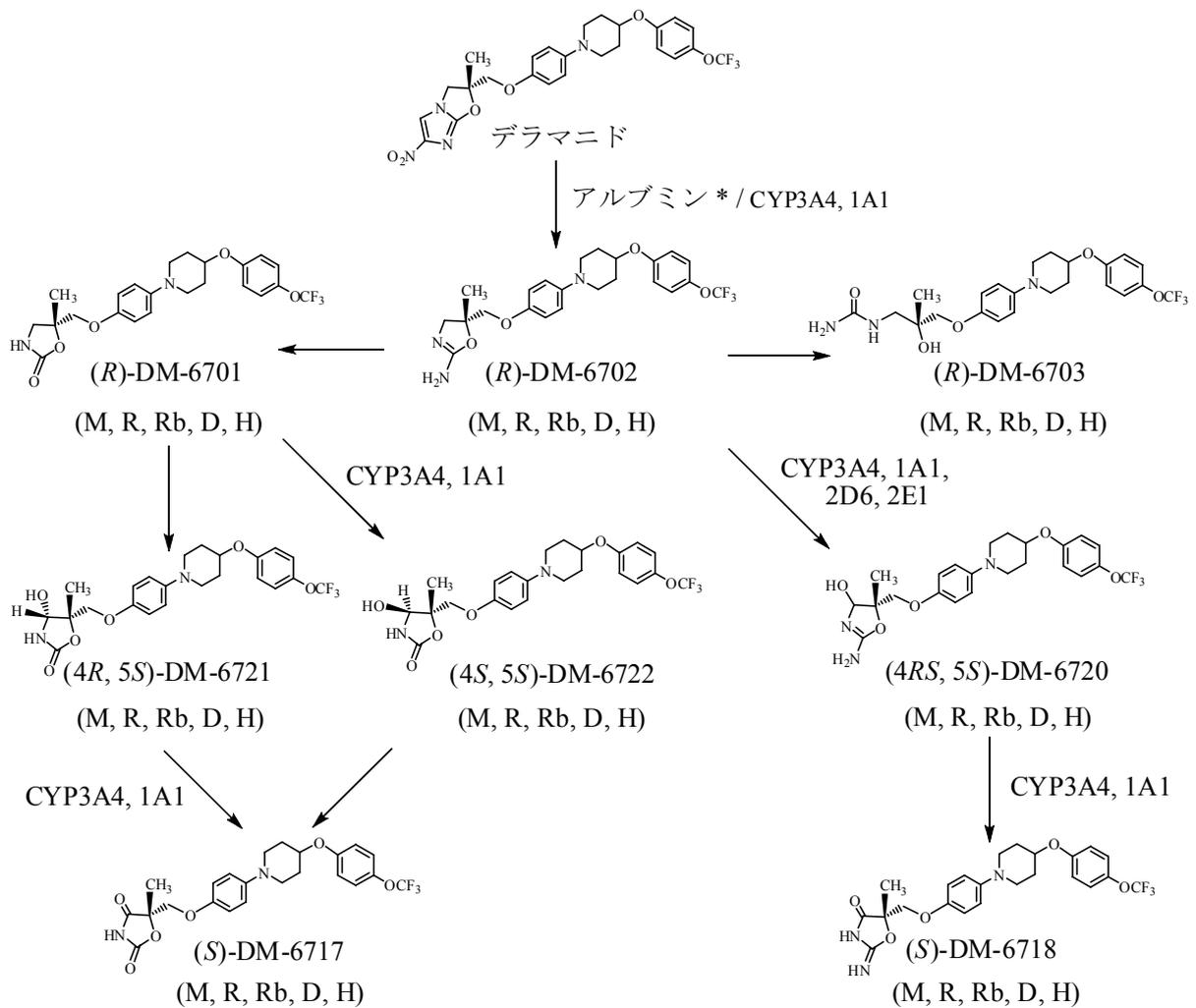


図 2.4.3-1 デラマニドの各種動物及びヒトにおける推定代謝経路

M: マウス, R: ラット, Rb: ウサギ, D: イヌ, H: ヒト

*: デラマニドは主にアルブミンによって代謝された。またデラマニドは CYP3A4 及び CYP1A1 によってもわずかに代謝されるが、代謝の寄与は CYP3A4 が大きいと考えられた。CYP3A4 及び CYP1A1 による NADH/NADPH 依存的な代謝物は検出されなかった。

2.4.3.4 排泄

¹⁴C-デラマニド (3 mg/kg) を単回経口投与したとき、雌雄ラットにおける放射能の累積排泄率は、糞中に 91.57~92.24%、尿中に 6.29~6.45%であった。10 mg/kg での雄イヌにおける放射能の累積排泄率は、糞中に 89.8%、尿中に 3.0%であった。雌雄ラットでの胆汁中累積排泄率は

34.13～36.88%であり、雄ラットにおいて胆汁中に排泄された放射能のうち約 10%が腸肝循環した。ラットの放射能排泄率に性差は認められず、主要排泄経路は胆汁を介した糞中と考えられた。何れの動物においても糞中にはデラマニドが主に認められた。尿及び胆汁（ラットのみ）にはデラマニドの排泄は認められなかった。また、¹⁴C-デラマニド（3 mg/kg）を雄ラットに 21 日間反復経口投与したとき、放射能の累積排泄率は糞中に 90.1%、尿中に 4.9%であった。

¹⁴C-デラマニド（3 mg/kg）を分娩後 10 日のラットに単回経口投与したとき、血液中に対する乳汁中放射能の最高濃度（C_{max}）及び投与後 0 時間から無限大時間までの濃度-時間曲線下面積（AUC_∞）の比は、それぞれ 4.2 及び 2.1 を示し、乳汁移行性が認められた。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

抗結核薬リファンピシン（RFP, 120 mg/body）、イソニアジド（INH, 50 mg/body）、ピラジナミド（PZA, 300 mg/body）及びエタンブトール（EB, 200 mg/body）と共にデラマニド（50 mg/body）を雌雄イヌに 8 日間反復経口投与した場合、抗結核薬と併用することにより、デラマニド、(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 濃度は低下し、抗結核薬とデラマニドの薬物相互作用が認められた。

RFP（150 mg/body）とデラマニド（50 mg/body）、又は INH（50 mg/body）、PZA（300 mg/body）及び EB（200 mg/body）と共にデラマニド（50 mg/body）を雌雄イヌに 8 日間反復経口投与した場合、RFP 併用群でデラマニド、(R)-DM-6701、(R)-DM-6702 及び(R)-DM-6703 濃度は減少したが、他の抗結核薬併用投与群では影響はほとんど認められなかった。また、リファンピシン誘導したイヌ肝ミクロソームと ¹⁴C-デラマニドを反応させた結果、肝固有クリアランス（CL_{int}）は、コントロール群と比較して約 2 倍大きく、RFP により誘導された CYP によりデラマニドの代謝が亢進することが示された。以上より、抗結核薬との併用投与による血漿中デラマニド濃度が低下する原因として RFP による薬物代謝酵素の誘導が考えられた。

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

ヒト薬物トランスポーター（MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3）発現細胞を用いた試験において、デラマニドはこれらの基質ではなかった。(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であることが認められた。

MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP 発現細胞又は発現ベシクルを用いたヒト薬物トランスポーター基質輸送能の阻害試験において、デラマニドは阻害作用を示さなかった。(R)-DM-6702 及び(4R,5S)-DM-6720 は MDR1 及び BCRP の基質輸送に対して阻害作用を示した（IC₅₀ 値：4.65～7.80 μmol/L）。

2.4.4 毒性試験

主要な試験のすべて、並びに用量設定試験及び機序検討試験の大部分は、GLP に準拠して実施した。開発初期に実施した経口投与による毒性試験は、デラマニド及び^{添加物II*}を重量比で ■:■ の比率で配合した ■%デラマニド含有 新製法品* (■% 新製法品*) を用いたが、臨床用製剤の変更に伴って、20■年以降の経口投与による毒性試験は、臨床製剤に用いられたデラマニド、^{添加物I*}、■■■■■■■■■■及び^{添加物I*}を重量比で ■:■:■:■ の比率で配合した ■%デラマニド含有 新製法品* (■% 新製法品*) を用いた。

2.4.4.1 単回投与毒性試験

デラマニドの単回投与毒性は、ラット及びイヌを用いて、それぞれ投与可能な最大量（ラット 1000 mg/kg, イヌ 900 mg/kg (450 mg/kg を 4 時間間隔で 2 回投与) を投与し評価した。その結果、死亡はみられず、概略の致死量はラットでは 1000 mg/kg, イヌでは 900 mg/kg を超える量であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

デラマニドの主要な反復投与毒性は、ラットを用いた 4 週間及び 26 週間反復投与試験、並びにビーグル犬を用いた 13 週間及び 39 週間反復投与試験により評価した。

ラットの 4 週及び 26 週間反復投与試験を 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で実施した。その結果、4 週間反復投与試験において毒性変化は認められなかった。26 週間試験においては雄の 300 mg/kg/日で影響が見られ、無毒性量は雄が 30 mg/kg/日、雌が 300 mg/kg/日であった。雄の 300 mg/kg/日群では、ヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少、網状赤血球比の増加及び網状赤血球数の増加傾向、プロトロンビン時間 (PT) 及び活性化トロンボプラスチン時間 (APTT) の延長並びにトロンボテスト (TTO) の低値がみられた。デラマニドの血液凝固系への影響は、マウス及びウサギでも認められていることから、ビタミン K 依存性血液凝固系に及ぼす影響について、機序検討試験を実施した (2.4.4.8.1 参照)。

ラット 26 週間試験の無毒性量における AUC_{0-24h} は、雄が 34237.9 ng·h/mL, 雌が 132737.5 ng·h/mL であった。臨床推奨用量 (100 mg, 1 日 2 回) におけるデラマニドの推定定常状態の AUC_{0-24h} は 7925 ng·h/mL であり、安全域は雄で 4.3 倍、雌で 16.7 倍であった。ラットにおいては 8 種の代謝物 ((R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-06722) の中で、DM-6722 が最も高い血漿中濃度を示した。30 及び 300 mg/kg/日群では、デラマニド、DM-6717 及び DM-6720 の血漿中濃度に軽度 (2~2.6 倍) な差が雌雄の間でみられたが、その他の毒性試験及び薬物動態試験においては血漿中濃度に差は認められなかった。

イヌの 13 週間試験を 3, 10, 30 及び 100 mg/kg/日の用量で、39 週間試験を 1, 3 及び 30 mg/kg/日の用量で実施した。その結果、13 週間試験における無毒性量は、雌雄とも 3 mg/kg/日であり、39 週間試験の無毒性量は、雄が 1 mg/kg/日、雌が 3 mg/kg/日であった。

両試験において、無毒性量を超える用量で、反復投与後に QT/QTc 間隔の延長が認められた。

この QT/QTc 間隔の延長は、イヌ 13 週間試験における回復性の検討により、可逆性の変化であることが確認された。QT/QTc 間隔の延長に関する安全性薬理試験、毒性試験及び臨床試験の結果については、2.4.5 にまとめた。

イヌ 13 週間及び 39 週間の両試験において、30 mg/kg/日以上用量で体重増加抑制がみられた。39 週間試験の病理組織学的検査においては、泡沫細胞が 30 mg/kg/日群の雌雄で主にリンパ節に、3 mg/kg/日群の雄 1 例で内側咽頭後リンパ節に、30 mg/kg/日群の雌 1 例で脾臓に認められ、これらの変化は異物の貪食作用に関連したものと考えられた。また、13 週間試験の回復性の検討より、これらの変化は回復傾向を示すことが確認された。

イヌ 39 週間試験の病理組織学的検査では、デラマニド投与群にリポフスチン沈着が肝臓の小葉中心帯肝細胞、胆管上皮細胞及び胆嚢粘膜上皮細胞に、リポフスチン貪食マクロファージがリンパ節及びパイエル板に認められた。また、小肉芽腫が肝臓の主に小葉中心帯に認められた。これらの変化は、リポフスチン沈着及びそれに対する貪食作用に関連した変化であり、毒性学的意義はないものと考えられた。肝臓、胆管及び胆嚢には変性及び壊死性変化はみられなく、肝胆系生化学マーカー (ALT, AST, ALP 及びビリルビン) の異常も認められなかった。なお、ラット 26 週間試験及びがん原性試験では、肝臓、胆嚢、リンパ節及びパイエル板の変化は認められなかった。

イヌ 39 週間試験の無毒性量における AUC_{0-24h} は、臨床推奨用量における定常状態の AUC_{0-24h} (7925 ng·h/mL) に比して、雄が 0.5 倍 (3878.2 ng·h/mL)、雌が 0.9 倍 (7284.4 ng·h/mL) であった。代謝物の中では、DM-6718、続いて (R)-DM-6702 が高値を示した。

曝露量の比較において、第 II 相試験で同定されたすべての代謝物の曝露量は、ラットあるいはイヌの反復投与毒性試験における曝露量より低値であったことから、すべての代謝物の安全性は適切に評価されたものと考えられた (表 2.4.4-1)。

表 2.4.4-1 ヒト、イヌ及びラットにおけるデラマニド及び 8 種代謝物の AUC 比較

対象試験	第 II 相試験		イヌ 39 週間試験		ラット 26 週間試験	
用量	100 mg を 1 日 2 回 (臨床推奨用量)		30 mg/kg/日		300 mg/kg/日	
	定常状態 AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^a	総曝露量に対する 比率 (%) ^b	AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
			雄	雌	雄	雌
デラマニド	7925	37	21769.2	36333.6	54163.9	132737.5
(R)-DM-6701	1251	7	2725.7	5753.9	884.0	887.6
(R)-DM-6702	3207	17	11028.6	17609.4	1866.5	2895.5
(R)-DM-6703	1256	6	2703.4	5064.2	1102.8	1988.8
DM-6717	1142	6	8721.7	8522.6	1464.9	534.6
DM-6718	2959	15	11379.6	10784.5	NC	29.2
DM-6720	1513	8	8050.1	9431.0	165.9	334.2
DM-6721	156	1	1106.0	1920.7	576.9	580.9
DM-6722	775	4	1151.0	2370.4	7233.8	7240.5

NC = 血漿中濃度が定量下限未満のため算出していない。

^a 臨床 204 及び 208 試験から推算した。

^b モル比換算した値を元に算出した。

デラマニドの 100 mg を 1 日 2 回、2 ヶ月間投与した際の定常状態の AUC_{0-24h} は、7925 ng·h/mL であった。表 2.4.4-2 にデラマニド及び AUC_{0-24h} の総曝露量の 10% を超えた 2 代謝物の臨床試験における定常状態の AUC_{0-24h} 並びにラット 26 週間試験及びイヌ 39 週間試験の無毒性量における AUC_{0-24h} を示した。更にこれらの数値を元に算出した安全域を表 2.4.4-3 に示した。

表 2.4.4-2 ヒトの臨床推奨用量並びにイヌ及びラットの無毒性量におけるデラマニド及び主な代謝物の AUC_{0-24h} の比較

測定物	臨床推奨用量 (100 mg を 1 日 2 回)		無毒性量 ラット 26 週間試験		無毒性量 イヌ 39 週間試験	
			AUC _{0-24h} (ng·h/mL)		AUC _{0-24h} (ng·h/mL)	
	AUC _{0-24h} (ng·h/mL) ^a	総曝露量に 対する% ^a	雄 30 mg/kg/日	雌 300 mg/kg/日	雄 1 mg/kg/日	雌 3 mg/kg/日
デラマニド	7925	37	34237.9	132737.5	3878.2	7284.4
(R)-DM-6702	3207	17	792.7	2895.5	1239.2	3371.5
DM-6718	2959	15	NC	29.2	2618.0	6040.3

NC = 血漿中濃度が定量下限未満のため算出していない。

^a 242-204 及び 242-208 試験から推算した。

表 2.4.4-3 無毒性量における AUC_{0-24h} に基づいた安全域

測定物	ラット 26 週間試験		イヌ 39 週間試験	
	安全域 ^a		安全域 ^a	
	雄	雌	雄	雌
デラマニド	4.3	16.7	0.5	0.9
(R)-DM-6702	0.2	0.9	0.3	1.0
DM-6718	NC ^b	0.01	0.9	2.0

^a ヒトの臨床推奨用量における定常状態の AUC_{0-24h} に対する反復投与毒性試験の無毒性量における AUC_{0-24h} の比率で表した。

^b 同条件下の AUC_{0-24h} は算出していないため安全域も算出していない。

デラマニドについては、ラット及び雌イヌでは安全域が適切に確保される AUC に達していたが、雄イヌでは安全域としては十分なレベルまでの AUC には達しなかった。代謝物である(R)-DM-6702 及び DM-6718 については、イヌでは安全域は適切に確保される AUC に達していたが、ラットでは安全域が確保される AUC のレベルまでには達しなかった。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

デラマニドの遺伝毒性については、医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスに従い、*in vitro* 及び *in vivo* 試験の標準組合せにより評価した。また、ヒトにおいて総曝露量の 10% を超える代謝物の(R)-DM-6702 及び(S)-DM-6718 (表 2.4.4-2 参照)、またその他の代謝物として(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 の遺伝毒性についても、*in vitro* 及び *in vivo* 試験により評価した。

デラマニド並びに (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 及び(S)-DM-6718 は、ネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537) を用いた復帰突然変異試験において、最高 5000 µg/plate までの用量で検討したが、代謝活性化の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、デラマニドはニトロイミダゾール誘導体であることから、TA98 及び TA100 にニトロ

還元酵素及び *O*-アセチル転移酵素に関する遺伝子を導入した菌株 YG1041 及び YG1042 を用いて、最高 5000 µg/plate までの用量で復帰突然変異試験を実施したが、代謝活性化の有無の両条件下で遺伝子突然変異は誘発されなかった。

マウスリンパ腫由来 L5178Y *tk*^{+/+}細胞株のチミジンキナーゼ遺伝子座における前進突然変異試験では、デラマニドは代謝活性化の有無の両条件下で最高 100 mg/L までの 3 時間処理で、代謝活性化無しで最高 100 mg/L までの 24 時間処理で、それぞれ実施したが、遺伝子突然変異は誘発されなかった。

小核試験では、雌雄のラットに最高 1000 mg/kg/日 (500 mg/kg を 1 日 2 回分割投与) までの用量で、デラマニドを 2 日間反復経口投与したが (AUC_{0-24h} は、雄が 129206.9 ng·h/mL, 雌が 153638.2 ng·h/mL), 小核は誘発されなかった。

代謝物の小核試験においては、(R)-DM-6701 は 10 mg/kg/日 (AUC_{0-24h}: 26890 ng·h/mL), (R)-DM-6702 は 30 mg/kg/日 (AUC_{0-24h}: 21180 ng·h/mL), (R)-DM-6703 は 1 mg/kg/日 (AUC_{0-24h}: 11290 ng·h/mL), (S)-DM-6718 は 8 mg/kg/日 (AUC_{0-24h}: 58850 ng·h/mL) までの用量を、それぞれ雄ラットに 2 日間反復経口投与したが、いずれの代謝物においても小核は誘発されなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

デラマニドのがん原性について、マウス及びラットを用いて、いずれも 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で 104 週間反復経口投与によるがん原性試験を実施し、評価した。その結果、デラマニドはマウス及びラットにおいてがん原性を示さなかった。

マウスにおいて、雌ではデラマニド投与に関連した非腫瘍性病変による死亡率の増加はみられなかった。一方、雄の 300 mg/kg/日群では、投与 24 週以降にみられた胸腔内出血及び心臓の出血性病変に起因する死亡及び切迫屠殺例の増加により、投与 52 週から生存率が低下し、投与 67 週に早期終了した。剖検時の生存率は 50.9%であった。雄の 300 mg/kg/日群を除く他の群は、91~100 週まで投与し、93~100 週に剖検を実施した。雄の 30 及び 300 mg/kg/日群の死亡及び切迫屠殺例では、心臓の赤色斑及び胸腔内出血がみられ、組織学的には心臓に出血、心筋壊死及び多形核白血球浸潤が認められ、更に、雄の 300 mg/kg/日群では、心臓に色素沈着 (ヘモジデリン) がみられた。雄の 300 mg/kg/日群の計画屠殺例では媒体対照群の投与 100 週の値との比較において、TTO の低値と共に PT 及び APTT の延長が認められた。雌の 300 mg/kg/日群は、投与 93 週に計画屠殺され、軽度な TTO の低値及び PT の延長がみられた。

ラットでは、雌雄ともにデラマニド投与に関連した非腫瘍性病変による死亡率の増加はみられなかった。雌の 300 mg/kg/日群でヘマトクリット値の減少、雌の 30 及び 300 mg/kg/日群で網状赤血球比/数の増加が認められた。副腎皮質細胞の肥大が雌雄の 30 及び 300 mg/kg/日群にみられたが、一般状態の悪化及び低体重に起因した二次的な変化であると考えられた。

マウス及びラットのがん原性試験の投与 26 週における血漿中濃度測定では、用量に応じたデラマニド曝露量の増加が確認された。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

デラマニドの生殖発生毒性については、ICH S5(R2)ガイドラインに従い、ラット及びウサギを

用いて評価した。

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

デラマニドを 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で、雄ラットは交配前から交配期間中、雌ラットは交配前から交配期間を経て妊娠及び着床まで経口投与し、受胎能及び着床までの初期胚発生への影響について評価した。その結果、親動物、受胎能及び初期胚発生に影響はみられなかった。

胚・胎児発生に関する試験

ラットを用いてデラマニドを 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で、妊娠 7～17 日まで経口投与したが、胚・胎児発生への影響は認められなかった。

ウサギを用いてデラマニドを 1, 5 及び 10 mg/kg/日の用量で、妊娠 6～18 日まで経口投与した。その結果、いずれの群においても死亡はみられなかったが、最大耐量である 10 mg/kg/日群の母動物に膣出血、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、この母動物への毒性による二次的な影響と考えられる早期吸収胚の軽度な増加が認められた。これらの結果より、デラマニドには催奇形性はないものと判断した。無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響に関して 5 mg/kg/日、生殖（妊娠の維持）に関して 10 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して 5 mg/kg/日であった。母動物の 5 mg/kg/日におけるデラマニドの AUC_{0-24h} は、妊娠 6 日では 1853 ng·h/mL、妊娠 18 日では 8251 ng·h/mL であった。5 mg/kg/日の妊娠 18 日の AUC_{0-24h} は、臨床推奨用量における AUC (7925 ng·h/mL) とほぼ同じ値であった。

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

デラマニドを 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で、ラットに妊娠 6 日～哺乳 20 日（着床から離乳前日）まで経口投与した。その結果、無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響及び生殖（妊娠の維持、分娩、哺育）並びに次世代の発生に関して、いずれも 300 mg/kg/日であった。ラット 4 週間試験の成績から、300 mg/kg/日の AUC_{0-24h} は、臨床推奨用量における AUC (7925 ng·h/mL) に比して、雄は 8.5 倍 (67231.8 ng·h/mL)、雌は 13.0 倍 (102807.0 ng·h/mL) であった。

代謝物の胚・胎児発生に関する試験

ヒトにおいて総薬物曝露量の 10% を越える曝露を示した代謝物 (R)-DM-6702 及び (S)-DM-6718（表 2.4.4-2 参照）について、ラットを用いて胚・胎児発生に及ぼす影響について評価した。

(R)-DM-6702 では 30 mg/kg/日群で母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、胚・胎児に関しては外形異常、内臓変異及び骨格変異がみられた。無毒性量は、母動物及び胚・胎児発生に関して 10 mg/kg/日と考えられた。11 日間投与雌ラットの無毒性量における (R)-DM-6702 の AUC_{0-24h} は 12170 ng·h/mL であり、臨床推奨用量（100 mg、1 日 2 回投与）での (R)-DM-6702 の推定定常状態 AUC (3207 ng·h/mL) に比して、3.8 倍であった。

(S)-DM-6718 については、母動物では 3 mg/kg/日の用量でも投与の影響はみられなかったが、胚・胎児に関しては、1 mg/kg/日以上用量で外形異常が認められた。無毒性量は、母動物に関して 3 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して 0.5 mg/kg/日であった。11 日間投与雌ラットの無毒性量における (S)-DM-6718 の AUC_{0-24h} は、3 mg/kg/日で 24000 ng·h/mL、0.5 mg/kg/日で 2632 ng·h/mL であり、臨床推奨用量における (R)-DM-6718 の推定定常状態 AUC (2959 ng·h/mL) に比して、母動物については 8.1 倍、胚・胎児発生については同等であった。

以上、デラマニドはラットでは最高 300 mg/kg/日までの用量において生殖への影響はみられなかった。一方、ウサギでは 10 mg/kg/日で早期吸収胚の増加が認められたが、この変化は母動物毒性に起因したものと考えられた。ラット及びウサギの無毒性量における曝露量は、臨床推奨用量における曝露量よりも高い値を示した。デラマニドは妊婦での使用経験がないことから、妊娠中あるいは避妊をしていない妊娠可能な女性には、デラマニドの使用は推奨されない。妊娠ラットにおいて ¹⁴C-標識デラマニド由来の放射能は胎盤を通過し、哺乳動物では乳汁中に排泄される。デラマニドの使用に際しては、授乳の中断を考慮すべきである。

2.4.4.6 幼若動物を用いた試験

4 日齢のラットに、デラマニドを 3, 30 及び 300 mg/kg/日の用量で反復経口投与し、幼若動物に対する毒性を評価した。試験は最長 10 週間の投与後に 4 週間の回復期間を設けた主試験群及び 10 週間投与後に 4 週間の休薬期間を設け、その後に受胎能及び生殖機能検査を検討する交配群を設け実施した。その結果、成熟ラットと同様な PT 及び APTT の延長がみられたが、幼若動物に特異的で重篤な毒性所見はみられなかった。無毒性量は雄が 3 mg/kg/日、雌が 30 mg/kg/日であった。投与 10 週時点における血漿中濃度測定では各用量に応じたデラマニド曝露量の増加が確認され、無毒性量における投与 10 週時点のデラマニドの C_{max} は、雄が 1472 ng/mL、雌が 3456 ng/mL であり、AUC_{0-24h} は、雄が 18760 ng·h/mL、雌が 49060 ng·h/mL であった。

2.4.4.7 局所刺激性試験

デラマニド製造時の安全性評価の一環として、ウサギを用いてドレイズの判定基準に基づき評価した結果、デラマニドに皮膚刺激性及び眼刺激性は認められなかった。

2.4.4.8 その他の毒性試験

2.4.4.8.1 機序検討試験（血液凝固）

マウスの出血に関する機序検討試験

マウスがん原性試験において、雄の 30 及び 300 mg/kg/日群の死亡及び切迫屠殺例に心臓の出血、心筋壊死及び多形核白血球浸潤が認められ、雄の 300 mg/kg/日群の計画屠殺例に TTO の低値とともに PT 及び APTT の延長がみられた。このことから、マウスにおける血液凝固系への影響を検討するために、機序検討試験を実施した。

雄マウスにデラマニドの 300 及び 600 mg/kg/日を 4 週間投与した試験及び 300 mg/kg/日を 24 週間投与した試験を実施した結果、PT 及び APTT の延長並びに TTO の低値がみられた。この血液凝固系への影響は、休薬により回復する可逆性の変化であり、また、ビタミン K₁ の補充投与により抑制され、心臓には異常は認められなかった。このことより、マウスがん原性試験でみられた心臓病変は、血液凝固パラメータの変動に起因したものと考えられた。雄マウスにおける胸腔内出血を伴う心臓の出血性病変が、ビタミン K 欠乏により誘発されることが報告されている^{2,3}。以上より、マウスにおけるデラマニドの血液凝固系への影響は、後述するウサギの場合と同様に、ビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下に起因したものと考えられた。

ウサギの出血に関する反復投与毒性試験

デラマニドのウサギにおける胚・胎児試験の用量設定のために実施した非妊娠ウサギの 13 日間投与毒性予備試験において、100 mg/kg/日の用量で死亡及び出血性変化が認められた。このことから、デラマニドのウサギにおける血液凝固に関する毒性を評価するために、雌及び雄ウサギを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験を実施した。

デラマニドの 5, 30 及び 100 mg/kg/日の用量で実施した雌及び雄ウサギにおける 2 週間試験では、30 及び 100 mg/kg/日の用量で死亡及び切迫屠殺例が認められ、体重及び摂餌量の減少、PT 及び APTT の延長並びにヘマトクリット値、ヘモグロビン量及び赤血球数の減少がみられ、剖検及び病理組織学的検査では、種々の臓器にそれぞれ変色巣及び出血が認められた。無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日であった。

ウサギの出血に関する機序検討試験

ウサギ 2 週間試験において血液凝固時間の延長及び出血が認められたことから、ウサギにおける血液凝固系への影響を検討するために、機序検討試験を実施した。雌ウサギにデラマニドの 100 mg/kg/日を単回経口投与あるいは 4 日間反復経口投与したところ、血液凝固因子の活性低下を伴う PT の延長（単回及び反復投与時）及び APTT の延長（反復投与時）が認められた。これらの変化は、10 日間の回復期間内にほぼ回復した。更に、デラマニドの 100 mg/kg/日を単回経口投与あるいは 3 日間反復経口投与した試験では、ビタミン K₁ を補充投与することにより、PT 延長及びビタミン K 依存性血液凝固因子（F-II, F-VII, F-IX, F-X）の活性低下の程度は抑制され、早期の回復性が認められた。

雌ウサギの肝ミクロゾームを用いた *in vitro* 試験系においては、代謝物の中で(S)-DM-6717 のみがビタミン K₁ エポキシド還元酵素活性を 50%以上阻害し (IC₅₀ : 76 µmol/L), その程度は、ワーファリン(IC₅₀ : 0.12 µmol/L)の約 1/600 であった。(R)-DM-6701 及び(S)-DM-6718 は、軽度な阻害作用（各々100 µmol/L で 29.9%及び 38.0%）を示したが、デラマニド及びその他の代謝物は酵素活性を阻害しなかった。更に 5 種の代謝物をウサギにそれぞれ経口投与し、血液凝固因子に及ぼす影響及び血漿中濃度を測定した試験の結果から、(S)-DM-6717 以外の代謝物による付加的な作用の可能性はあるが、(S)-DM-6717 は、*in vivo* でビタミン K 依存性血液凝固因子活性を低下させるのに十分な高い血漿中濃度を示した。

以上より、ウサギにおける血液凝固時間の延長は、ビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下に起因し、(S)-DM-6717 がその主因であると考えられた。

2.4.4.8.2 光毒性試験

デラマニドは 290~700 nm の波長領域で光吸収性を示すことから、*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験を実施した。その結果、光毒性は認められなかった。

2.4.4.8.3 添加物の安全性評価

デラマニド錠に使用する添加物のうち既承認品目での使用前例を超えるため、新添加物となる
添加物II* (添加物II*, ████████ : ████████) 及び 添加物I* (別名 :
添加物I*) について、安全性（両添加物の単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性及び生殖発生毒性、
添加物I* の血液凝固に及ぼす影響）を評価した結果、臨床推奨用量までの使

用に問題ないことが確認された。

2.4.5 総括及び結論

デラマニドは、低分子（分子量：534.48）化合物であり、*in vitro* で結核菌の実験室株や多剤耐性菌を含む臨床分離株に活性を有し、動物を用いた実験的結核症モデルに効力を示した。また、デラマニドの抗結核活性を示す理由の一つとして結核菌細胞壁に特異的な成分であるミコール酸のサブクラスの生合成を阻害することが考えられ、メトキシ-ミコール酸生合成に対する IC₅₀ 値は、0.036 µg/mL (0.067 µmol/L)，ケト-ミコール酸生合成に対しては、0.021 µg/mL (0.039 µmol/L) であった。デラマニドは *in vitro* において、多剤耐性の臨床分離株を含む結核菌の増殖を、≤ 0.00625~0.024 µg/mL (0.012~0.045 µmol/L) の MIC 値で強く阻害し、感受性株、多剤耐性株、超多剤耐性株の間で顕著な差がなかった。マウス慢性結核症モデルの PK/PD 試験で、効力は総投与量と AUC に依存していることが分かった。デラマニドは総投与量が同じで AUC が同程度であれば 1 日 1 回投与と 1 日 2 回投与の効力が同程度であることが示唆された。デラマニドは、0.4 µg/mL 以上の濃度において完全な嫌気環境下で誘導したウシ型結核菌 BCG 株の休眠型株に対しても *in vitro* で有効性を示し、また、モルモットを用いた慢性結核症モデルで治療効果を評価した結果、デラマニドは低酸素環境下の結核菌に対しても他の抗結核薬より強い効力を有することが確認できた。マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニドを含む処方では、最初の 2~4 ヶ月以上の治療により、既存の標準療法の処方と比較して、再発率を増加することなく、より早く菌を減少させた。以上の結果から、デラマニドはヒトにおける結核症治療の新しい薬剤としての役割を担い、現在の結核治療期間を短縮できることが予想された。

副次的薬理試験では、53 種類の受容体、5 種類のイオンチャネル及び 3 種類のトランスポーターに対する特異的リガンド結合に対するデラマニドの抑制作用を溶解可能最大濃度である 3 µmol/L で検討したところ、いずれのリガンドに対しても抑制率は 50%未満であった。

安全性薬理試験では、デラマニドは覚醒動物の一般症状及び行動、呼吸及び心血管系に対して特記すべき作用を示さなかった。一方、*in vitro* では hERG 電流を溶解可能最大濃度の 3 µmol/L (1603 ng/mL) で 35.4%抑制したが、同じ濃度でモルモットの心筋活動電位に対して作用を示さなかった。hERG 電流に対する作用を検討したデラマニドの代謝物の中では(R)-DM-6702 (DM-6705) が最も強い抑制作用を示した (IC₅₀=0.0822 µmol/L, 38.3 ng/mL)。

デラマニドの薬物動態試験は、薬理試験及び毒性試験で使用した動物種（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）及び *in vitro* 試験で評価した。非臨床試験におけるデラマニドの薬物動態に関する試験結果は、臨床試験をサポートするのに十分なものであった。デラマニドは主にアルブミンにより代謝され、その後加水分解及び CYP による代謝により、8 種類の代謝物が認められた。各種動物でヒトと同種類の代謝物が認められたことから、毒性試験に用いた動物種がデラマニド及び代謝物の安全性評価に適切な動物であったことを示唆していた。ラットにおいて、デラマニド由来の放射能はほとんどの組織へ移行し、血漿中濃度より高い分布性を示した。また、胎盤通過性及び乳汁移行も認められた。デラマニドは各 CYP 分子種活性に対して阻害作用、及び CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 及び CYP3A4 に対して誘導作用を示さなかった。ヒト薬物トランスポーター (MDR1, BCRP, OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3) 発現細胞を用いた試験において、デラマニドはこれらの基質ではなかった。(R)-DM-6702 は MDR1 の基質であることが認められた。

また、デラマニドは各種ヒト薬物トランスポーター（MDR1, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3 及び BSEP）の基質輸送において阻害作用を示さなかった。イヌにおいてデラマニドと抗結核薬（RFP, INH, PZA 及び EB）との併用反復経口投与により、デラマニドの血漿中濃度が低下する原因の1つとしてRFPの関与が考えられた。

デラマニドの反復投与により、マウス、ラット及びウサギにおいてPT及びAPTTの延長並びにTTOの低値がみられた。幼若ラットを用いた試験においても同様な血液凝固系に対する影響がみられた。イヌではこれらの変化は認められなかった。マウスがん原性試験では、雄の300 mg/kg/日群において、心臓病変（出血、心筋壊死及び多形核白血球浸潤）を伴った死亡及び切迫屠殺例が増加し、生存率が低下した。この心臓病変はビタミンK依存性血液凝固因子への影響によるものと考えられ、ビタミンK₁の補充投与によりPT延長及びビタミンK依存性血液凝固因子の活性低下は抑制され、早期の回復性が認められた。ラット26週間試験では、雄の300 mg/kg/日群で軽度なPT及びAPTTの延長及びTTOの低値がみられた。また、雄の300 mg/kg/日群及びがん原性試験の雌の30及び300 mg/kg/日群では、赤血球系パラメータの変動が認められた。

イヌにおいては、反復投与試験で心電図に異常が認められた。イヌ39週間試験では、QT/QTc間隔の延長は投与初日にはみられず、投与6週以降に3 mg/kg/日群の雄及び30 mg/kg/日群の雌雄でみられた。

安全性薬理試験の覚醒イヌを用いた試験では、単回投与可能最大量である450 mg/kgでは、QT/QTc延長は認められず、その時のデラマニドのC_{max}は1292 ng/mLであった。hERG電流に対しては、デラマニドは溶解可能最大濃度の3 µmol/L (1603 ng/mL)で、hERG電流を35.4%抑制したが、モルモットの心筋活動電位に対しては影響を及ぼさなかった。一方、hERG電流に対する作用を検討した8代謝物の中では、(R)-DM-6702, (R)-DM-6701 及び(4R,5S)-DM-6720の3代謝物がhERG抑制作用を示し、最も強い抑制作用を示した(R)-DM-6702のIC₅₀は0.0822 µmol/L (38.3 ng/mL)であった。イヌ39週間試験でQT/QTc延長がみられなかった投与初日の(R)-DM-6702のC_{max}は、最高用量30 mg/kg/日でも9 ng/mL以下であった。一方、QTc延長が認められた投与6週の雄3 mg/kg/日におけるデラマニドのC_{max}は556.6 ng/mLと安全性薬理試験でQTc延長作用が認められなかった時よりも低濃度であったが、hERG電流抑制作用を示した代謝物の中では(R)-DM-6702が最も高い濃度を示し、C_{max}は125.3 ng/mLであった。

以上より、イヌにみられたQT/QTc延長は、代謝物(R)-DM-6702がその主因であると考えられた。

QT/QTc延長について、イヌ39週間試験の無毒性量と臨床推奨用量である100 mgを1日2回投与した時の定常状態における(R)-DM-6702のC_{max} (155 ng/mL)を比較すると、雄の無毒性量 (1 mg/kg/日 : 57.5 ng/mL) との間では安全域は取れず、雌の無毒性量 (3 mg/kg/日 : 149.8 ng/mL) との間では曝露量は同程度であった。

イヌ39週間試験において、病理組織学的検査で泡沫細胞が30 mg/kg/日群の雌雄で主にリンパ節に、3 mg/kg/日群の雄で内側咽頭後リンパ節に、30 mg/kg/日群の雌で脾臓にみられたが、これらの変化は可逆性であり、異物の貪食作用に関連したものと考えられた。

ラット26週間試験の無毒性量は、雄が30 mg/kg/日、雌が300 mg/kg/日であり、無毒性量にお

けるデラマニドの AUC_{0-24h} を、臨床推奨用量（100 mg を 1 日 2 回投与）における AUC（7925 ng·h/mL）と比べると、雄が 4.3 倍（34237.9 ng·h/mL）、雌が 16.7 倍（132737.5 ng·h/mL）であった。

イヌ 39 週間試験の無毒性量は、雄が 1 mg/kg/日、雌が 3 mg/kg/日であり、無毒性量における AUC は臨床推奨用量における AUC に比して、雄が 0.5 倍（3878.2 ng·h/mL）、雌が 0.9 倍（7284.4 ng·h/mL）であった。

デラマニドは *in vitro* 及び *in vivo* 試験において遺伝毒性を示さなかった。生殖発生毒性試験では、ラットにおいて催奇形性は認められず、生殖にも影響を及ぼさなかった。ウサギでは、10 mg/kg/日群で早期吸収胚の軽度増加がみられたが、この変化は母動物への影響に起因したものと考えられた。ラット及びウサギの無毒性量における曝露量は、臨床推奨用量における曝露量よりも高い値であった。デラマニドの *in vitro* 試験における光毒性は認められず、ウサギにおいて皮膚刺激性及び眼刺激性も認められなかった。

以上、非臨床試験の結果から、デラマニドは安全且つ有効な抗結核薬であり、併用療法の治療期間を短期化できるとともに、MDR-TB の撲滅に有効な新しい治療薬であることが示された。デラマニドはイヌ及びヒトにおいて QT/QTc 間隔の延長作用を示し、この作用は代謝物 (R)-DM-6702 に起因したものと考えられた。QT/QTc 間隔の延長作用における安全域は確保できなかったが、臨床安全性データからは、ヒトでみられた QT/QTc 間隔への影響は、不整脈のリスクを増加しなかったことが示されている。MDR-TB は、生死にかかわる病気 (life-threatening disease) であることから、デラマニドのベネフィットは、リスクを上回るものと考えられた。

2.4.6 参考文献

- ¹ Brennan PJ, Nikaido H. The envelope of mycobacteria. *Annu Rev Biochem.*1995;64:29-63. (資料番号 4.3-01)
- ² De Jonghe S, Verbeeck J, Vinken P, Lammens L, Starckx S, Lachau-Durand S, et al. Hemorrhagic cardiomyopathy in male mice treated with an NNRTI: the role of vitamin K. *Toxicol Pathol.* 2008;36(2):321-9. (資料番号 4.3-36)
- ³ Allen AM, Hansen CT, Moore TD, Knapka J, Ediger RD, Long PH. Hemorrhagic cardiomyopathy and hemothorax in vitamin K deficient mice. *Toxicol Pathol.* 1991;19(4 Pt 2):589-96. (資料番号 4.3-37)