

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)

2.6.1 緒言

大塚製薬株式会社

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 名称及び化学構造式

デラマニドの名称及び化学構造式は以下のとおりである。

一般名： INN delamanid

JAN デラマニド（日本名）， delamanid（英名）

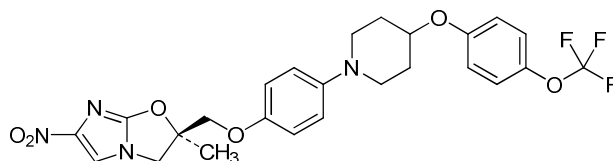
化学名： (2*R*)-2-メチル-6-ニトロ-2-{4-[4-(4-トリフルオロメトキシフェノキシ)ピペリジン-1-イル]フェノキシメチル}-2,3-ジハイドロイミダゾ[2,1-*b*]オキサゾール（日本名）

(2*R*)-2-Methyl-6-nitro-2-{4-[4-(4-trifluoromethoxyphenoxy)piperidin-1-yl]phenoxy)methyl}-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole（英名：USAN, JAN）
(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（英明：p-INN）

CAS 登録番号：

コード番号：OPC-67683, OPC-242

構造式：



分子式：C₂₅H₂₅F₃N₄O₆

分子量：534.48

2.6.1.2 デラマニドの薬理作用

デラマニドは経口投与で有効な抗結核薬であり，結核菌特有のミコール酸生合成を阻害することにより多剤耐性結核菌，超多剤耐性結核菌を含む結核菌群に対して抗菌活性を示すことから，既存の抗結核薬に上乗せして薬多剤耐性肺結核の治療成功率を改善する効果が期待される。

2.6.1.3 デラマニドの予定する効能・効果及び用法・用量

デラマニドの予定する効能・効果及び用法・用量を表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1 デラマニドの予定する効能・効果及び用法・用量

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100mgを1日2回朝，夕に食後経口投与する。

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)

2.6.2 薬理試験の概要文

大塚製薬株式会社

目次

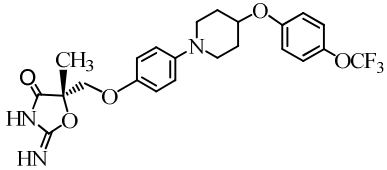
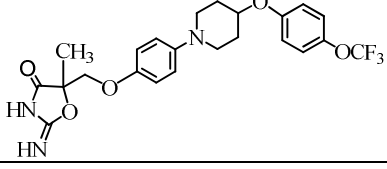
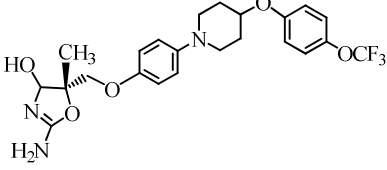
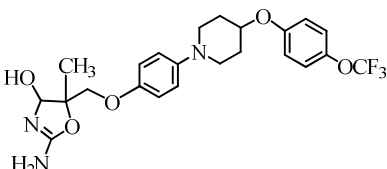
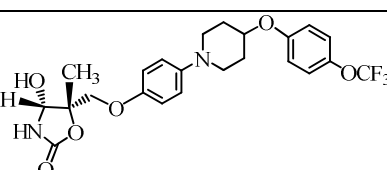
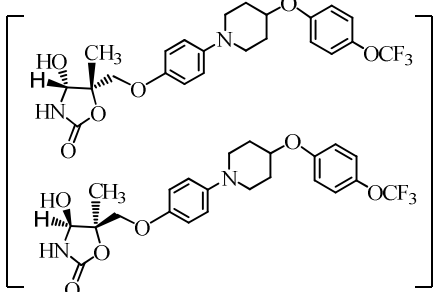
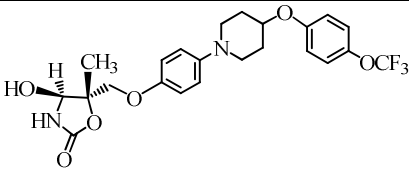
目次	2
略号一覧	3
2.6.2 薬理試験の概要文	7
2.6.2.1 まとめ	7
2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験	7
2.6.2.1.2 副次的薬理試験	9
2.6.2.1.3 安全性薬理試験	9
2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験	10
2.6.2.2 効力を裏付ける試験	11
2.6.2.2.1 <i>In vitro</i> 効力	11
2.6.2.2.2 <i>In vivo</i> 治療効果	24
2.6.2.3 副次的薬理試験	31
2.6.2.4 安全性薬理試験	32
2.6.2.4.1 一般症状及び行動に及ぼす影響	32
2.6.2.4.2 呼吸及び心血管系に及ぼす影響	32
2.6.2.4.3 hERG 電流に及ぼす影響	32
2.6.2.4.4 心筋活動電位に及ぼす影響	33
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験	33
2.6.2.5.1 デラマニドと第一選択薬との <i>in vitro</i> 併用効果	33
2.6.2.5.2 デラマニドと第一選択薬の <i>in vivo</i> 併用効果	34
2.6.2.5.3 マウス慢性結核症モデルにおける最も効果的な併用療法	37
2.6.2.5.4 モルモット慢性結核症モデルにおけるデラマニドの <i>in vivo</i> 併用効果	42
2.6.2.6 考察及び結論	43
効力を裏付ける試験	43
副次的薬理試験	44
安全性薬理試験	44
2.6.2.7 図表	44
2.6.2.8 参考文献	44

略号一覧

略号	省略していない表現
AMK	アミカシン
APD	活動電位持続時間
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
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
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
DMSO	ジメチルスルホキシド
EB	エタンブトール
EBA	初期殺菌効果
ETA	エチオナミド
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
hERG	Human ether-a-go-go related gene
IC ₅₀	50 %抑制濃度
IC ₉₀	90 %抑制濃度
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
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	Concentration inhibiting 50% of test strains 試験した 50 %の菌株の発育を阻止する最小濃度
MIC ₉₀	試験した 90 %の菌株の発育を阻止する最小濃度
MTZ	メトロニダゾール
PA-824	(6S)-2-ニトロ-6-[4-(トリフルオロメトキシ)ベンジルオキシ]-6,7-ジヒドロ-5H-イミダゾ[2,1-b][1,3]オキサジン
PAS	パラアミノサリチル酸塩
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
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

t _{1/2}	血漿（組織）中消失半減期
TB	結核症
THP-1	ヒト急性単核球白血病細胞株

名称（由来）	構造式
デラマニド（JAN） OPC-67683（OPC-242） （光学活性体）	
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）	

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

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

デラマニド及びその代謝物について、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験を実施した。

2.6.2.1.1 効力を裏付ける試験

デラマニドの効力を裏付ける試験として、*in vitro* 抗抗酸菌活性、及び *in vivo* 実験的結核感染症モデルの治療効果を検討した。

2.6.2.1.1.1 *In vitro* 効力

デラマニドは、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) の臨床で使用されている抗結核薬に耐性を示す結核菌を含む試験したすべての結核菌に対して、0.006~0.024 µg/mL の最小発育阻止濃度 (MIC) 値で抗結核活性を示した^{報告書番号 015157}。ウシ型結核菌 *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) に対するデラマニドの MIC 値は、0.006~0.012 µg/mL であり、結核菌及びウシ型結核菌の両方に対するデラマニドの MIC 値は、EB、INH、RFP、及び SM の同じ株に対する MIC 値より、1/512~1/2 の濃度で抗結核活性を示した^{報告書番号 015157}。デラマニドは、臨床より分離された結核菌に対しても同様の効力を示し、感受性株、多剤耐性株及び超多剤耐性株の間の MIC 値 ($\leq 0.00625 \sim 0.024$ µg/mL) に違いはなかった^{報告書番号 015366, 報告書番号 019641}。試験した臨床分離株の 90% の株の発育を阻害する最小濃度 (MIC₉₀ 値) は、デラマニドが 0.024 µg/mL、INH が 0.1 µg/mL、RFP が 0.39 µg/mL であり、デラマニドの MIC₉₀ は他の対照化合物より最大で 1/256 の濃度で抗結核活性を示した^{報告書番号 015366}。また、デラマニドは非結核性の抗酸菌に対しても弱い活性を示した^{報告書番号 016837}。しかしながら、デラマニドは、好気性及び嫌気性の一般細菌の標準株に対して、対照化合物と比較してほとんど活性を示さなかった^{報告書番号 016019}。これらの結果から、デラマニドは常在の腸内細菌叢を阻害することによる副作用などがなく、結核菌による結核症やいくつかの非定型抗酸菌症に対して効力を示すことが示唆された。デラマニドは、EB、INH、RFP 及び SM との併用において拮抗せず、臨床分離株を用いた試験ではいくつかの菌に対して相乗効果や部分的相乗効果を示すことがわかった^{報告書番号 016012~報告書番号 016015}。

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) 処理でマクロファージ様細胞に誘導した細胞、及びヒト肺上皮細胞由来の A549 細胞を用い、細胞内に感染させた結核菌やウシ型結核菌に対して *in vitro* で活性を示した^{報告書番号 015021 参考資料, 報告書番号 015471, 報告書番号 015897, 報告書番号 017515 参考資料, 報告書番号 018357}。これらの試験でのデラマニドの活性は、対照薬物と比較して優れていた。*in vitro* でのデラマニドの自然耐性菌出現頻度は (結核菌 H37Rv 株^{報告書番号 020992} : $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$, 結核菌 Kurono 株^{報告書番号 020246} : $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$)、現在第一選択薬として用いられている INH とほぼ同程度であった。デラマニドは、嫌気培養下で誘導したウシ型結核菌 BCG 株の非増殖株に対しても効力を示した^{報告書番号 020482}。デラマニドは、0.4 µg/mL 以上の濃度において用量相関的に殺菌活性を示

したが、INH は 10 µg/mL でも効力を示さなかった。

デラマニドの殺菌力の作用機序の 1 つとして、結核菌の細胞壁成分であるミコール酸の合成を測定して確認した¹。デラマニドは、ウシ型結核菌 BCG 株のメトキシ-とケト-ミコール酸の合成を阻害し、それらの 50%抑制濃度 (IC₅₀) は、それぞれ 0.036 µg/mL 及び 0.021 µg/mL であったが、α-ミコール酸の合成は阻害しなかった^{報告書番号 017300}。

2.6.2.1.1.2 *In vivo* 治療効果

デラマニドは、免疫不全マウスを含むマウス結核症モデルの肺内菌数を減少させた^{報告書番号 015667, 報告書番号 017426 参考資料, 報告書番号 020444 参考資料, 報告書番号 020483, 報告書番号 025547}。また、デラマニドは、初期殺菌効果 (EBA) マウスモデル^{報告書番号 017560, 報告書番号 017561} や、第一選択薬や多剤耐性結核菌の治療薬との併用療法^{報告書番号 017089, 報告書番号 017425 参考資料, 報告書番号 017434 参考資料, 報告書番号 017438 参考資料, 報告書番号 022230 参考資料~報告書番号 022232, 報告書番号 023974}、及びモルモットモデルにおいて効力を示した^{報告書番号 026290}。

マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニドは溶媒対照群に比較して、0.313 mg/kg/day 以上の用量で有意に肺内菌数を減少させた^{報告書番号 015667}。これに対し、RFP の有意な肺内菌数減少は 3.5 mg/kg/day 以上の用量で認められた。マウス慢性結核症モデルにおける薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験によって、肺内生菌数の対数減少値がデラマニドの総用量と濃度-時間曲線下面積 (AUC) に相関することが明らかになった。全治療群で肺内生菌数の対数減少値が 1.672 以上 (肺内生菌数の 98%以上) が減少した^{報告書番号 025547}。2.5 mg/kg (AUC_{0-24h} 3581 ng·h/mL) 又はそれ以上の用量で 28 日間投与した場合、又は総投与量 70 mg/kg 以上の場合で肺内生菌数が 2 log 以上 (99%以上) 減少した^{報告書番号 016122, 報告書番号 025547}。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ともに 0.625 mg/kg/day 以上の用量で肺内、肝臓内、脾臓内の生菌数を有意に減少させた。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 の用量でも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の有効性は低下しないことが示唆された^{報告書番号 020483}。

初期殺菌効果 (EBA) を確認するために、デラマニドの治療前 (初日) と 3 日目までのコロニー形成単位 (CFU) における日平均減少値, log CFU/mL/day で評価した。デラマニドの EBA 値 (0.625~10 mg/kg/day; 0.355~0.648) は INH (2.5~10 mg/kg/day; 0.352~0.514) と同程度で RFP (2.5~10 mg/kg/day; 0.165~0.371) よりも高かった^{報告書番号 017560 参考資料, 017561 参考資料}。

2.6.2.1.1.3 その他の薬理作用

デラマニドのその他の薬理試験は実施していない。

2.6.2.1.1.4 代謝物の薬理作用

代謝物の MIC を、結核菌 10 菌株を用いて寒天希釈法で測定すると、すべての被験株に対して活性が弱かった。*in vivo* における抗結核活性に関与しているのはデラマニド分子であり、代謝物ではないことが示唆された。

2.6.2.1.1.5 光学異性体の薬理作用

デラマニドの光学異性体の薬理試験は実施していない。

2.6.2.1.2 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 $\mu\text{mol/L}$ 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。

2.6.2.1.3 安全性薬理試験

デラマニドの安全性薬理試験として、*in vitro* 試験における被験物質の溶解性検討試験及び用量設定のための予備試験を除く全ての安全性薬理試験を GLP 試験として実施した。

覚醒動物を用いた試験では一般症状及び行動、呼吸及び心血管系に対する作用を、*in vitro* 試験では human ether-a-go-go related gene (hERG) チャネル電流（以下 hERG 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実施した。デラマニドのヒトの代謝物（8 種）についても hERG 電流への作用を実施した。

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 の 1 日 2 回投与）における 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 チャネル発現細胞において 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(4*RS*,5*S*)-DM-6720 の 3 代謝物が hERG 電流抑制作用を示し，(R)-DM-6702 が最も強い抑制作用を示した（ $\text{IC}_{50}=0.0822 \mu\text{mol/L}$ ，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 $\mu\text{mol/L}$ （1603 ng/mL）まで影響を示さなかった。

以上のようにデラマニドは hERG 電流抑制作用以外に特記すべき作用を示さなかった。hERG 電流に対する抑制作用は，デラマニドに比べ代謝物(R)-DM-6702 が強かった。

hERG 電流抑制作用の強さとイヌの反復投与毒性試験並びに臨床試験において QT/QTc 延長作用の発現時期とデラマニド及び代謝物の血漿中濃度推移からは，QT/QTc 延長作用はデラマニドではなく代謝物の中で反復投与した時に血漿中で最も高い濃度を示し，hERG 電流抑制作用が最

も強かった代謝物の(R)-DM-6702 によるものと考えられた。

2.6.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験

薬剤併用療法の治療効果をマウスの *in vivo* 慢性結核症モデルで評価した。デラマニド含有療法は標準療法と比べて最初の 2～4 ヶ月で肺の生菌数 [CFU の対数値 (log CFU) で測定] をより早く減少させた^{報告書番号 022230 参考資料～報告書番号 022232, 報告書番号 023974}。例えば、デラマニド+ PZA + RFP での 2 ヶ月治療, 続く 1 ヶ月をデラマニド+ RFP での治療後の肺内菌数は 0.063 ± 0.154 (平均 $\pm$ 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 での治療後の肺内生菌数は 1.539 ± 0.271 , 溶媒対照群は 6.161 ± 0.488 であった^{報告書番号 022230 参考資料}。多剤耐性結核症用の併用療法において, 比較対照である標準療法の 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^{報告書番号 023974}。また, デラマニドはモルモット慢性結核症モデルでも治療効果を示した。INH + PZA + RFP で治療した 4 週間後の log CFU 値は 2.989 ± 0.544 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^{報告書番号 026290}。

非臨床薬理試験の結果から, デラマニドは多剤耐性結核菌, 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有し, 既存の第一選択薬と拮抗しないことから, 現在の結核治療期間を短縮できる可能性があることがわかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

デラマニドの結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性を標準菌株、臨床分離菌株、細胞内結核菌及び休眠型結核菌を用いて検討し、自然耐性菌出現頻度を測定した。また、マウス及びモルモット結核感染モデルに対する *in vivo* 治療効果を確認した。デラマニドの *in vitro* 及び *in vivo* 活性は、臨床で使用されている第一選択薬及び多剤耐性結核症の治療薬と比較した。

2.6.2.2.1 *In vitro* 効力

2.6.2.2.1.1 接種菌量及び培地 pH を変化させたときのデラマニド抗結核活性

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 016833, 017392)

デラマニドの *in vitro* 抗結核活性に及ぼす接種菌量及び培地 pH の影響を寒天希釈法で検討した^{報告書番号 016833, 報告書番号 017392}。試験方法は、被験化合物を 2 倍連続希釈濃度で含有する寒天平板に試験菌を植菌して 37°C で 14 日間培養し、MIC を求めた。MIC は肉眼で増殖が見られない被験化合物の最小濃度と定義した。

デラマニドの抗結核活性に及ぼす接種菌量の影響を検討するために、寒天希釈法を用いてデラマニド及び対照化合物の EB, INH, PA-824, RFP, 及び SM の結核菌 3 菌株 (H37Rv, Erdman, Kurono) 及びウシ型結核菌 BCG2 菌株 (Pasteur 株及び Tokyo 株) に対する MIC を測定した^{報告書番号 017392}。全 5 菌株に対するデラマニドの MIC (0.006 µg/mL) は $10^5 \sim 10^7$ CFU/mL の接種菌量で影響を受けず、被験化合物中最も低い MIC 値であった。デラマニドは 10^8 CFU/mL の高菌量で 5 菌株に対する MIC (0.2~6.25 µg/mL) が上昇した。PA-824 の MIC は $10^5 \sim 10^7$ CFU/mL と接種菌量が多くなるほど徐々に上昇し、 10^8 CFU/mL では大きく上昇した (25~50 µg/mL)。EB, INH, RFP 及び SM の 5 菌株に対する MIC は、INH のウシ型結核菌 BCG Pasteur 株に対する 10^8 CFU/mL 接種では大きく上昇 (MIC 100 µg/mL) したが、それ以外は接種菌量が $10^5 \sim 10^8$ CFU/mL と多くなるにつれて徐々に上昇した。

デラマニドの抗結核活性に及ぼす培地 pH の影響を検討するために、寒天希釈法を用いてデラマニド及び対照化合物の EB, INH, PA-824, PZA, RFP, 及び SM の 3 菌株の結核菌 (H37Rv 株, Erdman 株, Kurono 株) 及び 2 菌株のウシ型結核菌 BCG (Pasteur 株, Tokyo 株) に対する MIC を測定した^{報告書番号 016833}。pH が 6~8 の寒天平板を用いた。全 5 菌株に対するデラマニドの MIC (0.012 µg/mL) は pH 6 及び pH 7 で影響を受けず、被験化合物中最も低い MIC 値であった。pH 8 では、被験株 5 株中 4 株でデラマニドの MIC (0.024~0.78 µg/mL) が上昇したが、1 株は 0.012 µg/mL の MIC を維持していた。培地 pH は 6 対照化合物中 5 化合物の MIC に影響した。EB, INH, PA-824, 及び SM の MIC は pH8 で低くなったが、RFP の MIC は pH6 及び 7 で低くなった。PZA の MIC は全被験株に対して検討した pH で影響が見られなかった。

2.6.2.2.1.2 寒天希釈法とプロポーシオン法での MIC 比較

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 021907)

デラマニド抗結核活性を CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) 記載のプロポーシオン法で測定し、寒天希釈法を用いて得られた MIC と比較した^{報告書番号 021907}。プロポーシオン法で

は、試験菌を被験化合物含有寒天平板の半円に滅菌エーゼを用いて塗末した（寒天希釈法ではミクロプランターを用いた）。結核菌の 7 菌株に対するデラマニドの MIC は、寒天希釈法では 0.006～0.012 $\mu\text{g/mL}$ で、プロポーション法では 0.003～0.012 $\mu\text{g/mL}$ であった。プロポーション法の MIC は寒天希釈法より若干ではあるが低く出る傾向があったが、対照化合物の INH 及び RFP の抗結核活性に対するデラマニドの抗結核活性の相対的には 2 つの方法で変わらず、両方法とも *in vitro* での薬剤効力評価に有用であることが示唆された。

表 2.6.2.2-1 試験方法による結核菌標準株に対するデラマニドの MIC の比較

種/株	試験方法	MIC ($\mu\text{g/mL}$) の範囲	MIC ($\mu\text{g/mL}$) の分布	MIC の比 (寒天希釈法での MIC / プロポーション法での MIC)	報告書番号
結核菌標準株 7 株	プロポーション法	0.003～0.012	0.003: 2 株 0.006: 4 株 0.012: 1 株	1 倍: 1 株 2 倍: 5 株 4 倍: 1 株	021907 より 抜粋
	寒天希釈法	0.006～0.012	0.006: 1 株 0.012: 6 株		

2.6.2.2.1.3 デラマニド及び対照化合物の結核菌株及び臨床分離菌株に対する抗結核活性

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 015157, 015276 参考資料, 015366, 016837, 017435 参考資料, 019641, 022008, 027836, 027869, 028133, 028803 参考資料, 028826, 028844, 028905, 028974)

デラマニド及び対照化合物の *in vitro* における結核菌及びウシ型結核菌 BCG 標準株及び臨床分離結核菌株に対する抗結核活性を、寒天希釈法又はプロポーション法を用いて検討した。ウシ型結核菌 BCG に対するデラマニドの活性を液体培地で、臨床で使用されている現行の抗結核薬、EB, INH, PZA, RFP, SM, 及び、現在、開発中の化合物である PA-824 を対照化合物として評価した。これら試験結果は表 2.6.2.2-2 で要約した。

寒天希釈法を用いたデラマニドの MIC は、第一選択薬の EB, INH, PZA, RFP, 及び SM の耐性株を含む結核菌に対して 0.006～0.024 $\mu\text{g/mL}$, ウシ型結核菌 BCG に対して 0.006～0.012 $\mu\text{g/mL}$ であった^{報告書番号 015157}。デラマニドの MIC 値は、同株に対する EB, INH, PA-824, RFP, 及び SM の MIC 値 (0.05～6.25 $\mu\text{g/mL}$) より、2～512 倍低かった。

ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株を用いてデラマニドと INH の結核菌群に対する殺菌活性を好気性条件下で試験した^{報告書番号 022008}。デラマニド又は INH を液体培地中のウシ型結核菌 BCG 株に加え、37°C で 3 日又は 7 日培養して寒天培地に塗布することにより、生存菌数を測定した。デラマニドは、0.016, 0.080, 0.40 $\mu\text{g/mL}$ の処理（試験最低濃度は 0.0032 $\mu\text{g/mL}$ ）により、3 日及び 7 日のいずれでも、強力な殺菌活性を示した。一方、INH が殺菌活性を示した処理濃度は、0.40, 2.0 $\mu\text{g/mL}$ （試験最低濃度は 0.080 $\mu\text{g/mL}$ ）であった。また、デラマニド及び INH の最小効果濃度（各々 0.016 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.40 $\mu\text{g/mL}$ ）での活性は、3 日目（CFU 指数減少値：約 3）と 7 日目（CFU 指数減少値：約 4）で同程度であった。

結核菌の標準菌株及び臨床分離菌株に対する *in vitro* 抗結核活性を測定した。寒天希釈法を用いて大塚製薬保有の結核菌臨床分離 67 菌株（1990 年～1994 年に日本で分離，1997 年に入手した海外の臨床分離株）に対するデラマニド及び対照化合物の EB，INH，PA-824，RFP，及び SM の MIC を測定した。試験は，既存抗結核薬の感受性株及び耐性株で実施した^{報告書番号 015366}。全被験菌株に対するデラマニドの MIC（0.006～0.024 $\mu\text{g/mL}$ ）は，対照化合物の MIC（0.05～6.25 $\mu\text{g/mL}$ ）よりも低かった。最も活性の強い対照化合物の INH 及び RFP の感受性株に対する MIC は 0.05～0.78 $\mu\text{g/mL}$ だった。デラマニドの全試験菌株 67 菌株の 90%の増殖を阻害する濃度（MIC₉₀）は 0.024 $\mu\text{g/mL}$ ，INH の薬剤感受性 31 菌株に対する MIC₉₀ は 0.1 $\mu\text{g/mL}$ ，RFP の薬剤感受性 31 菌株に対する MIC₉₀ は 0.39 $\mu\text{g/mL}$ だった。他の対照化合物の MIC₉₀ は，デラマニドの MIC₉₀ より 4～256 倍高かった。

また，超多剤耐性 6 菌株を含む南アフリカの臨床分離結核菌 23 菌株及び結核菌 H37Rv 株に対するデラマニドの MIC を，0.00625～12.8 $\mu\text{g/mL}$ の濃度でプロポーシオン法を用いて測定した^{報告書番号 019641}。薬剤感受性菌株，多剤耐性菌株及び超多剤耐性菌株を含むすべての被験菌株に対する MIC は $\leq 0.0125 \mu\text{g/mL}$ で，薬剤耐性菌株と他の臨床分離株の間に活性の差は見られなかった。更に，近年，2007 年～2012 年に日本で分離された臨床分離株（超多剤耐性結核菌：8 株，多剤耐性結核菌：37 株）に対する感受性^{報告書番号 028844, 報告書番号 28905}と 242-XXXX-204 試験で 8 カ国（日本，アメリカ，ペルー，韓国，フィリピン，エジプト，ラトビア，エストニア）で分離された 128 株に対するデラマニドの感受性^{報告書番号 028974}を測定し，比較を行った。その結果，日本で分離された 45 株の多剤及び超多剤耐性結核菌に対する MIC₉₀ は，0.008 $\mu\text{g/mL}$ であり，242-XXXX-204 試験に分離された臨床分離株に対するデラマニドの MIC₉₀ も，同様に 0.008 $\mu\text{g/mL}$ であった。また，超多剤耐性結核菌と多剤耐性結核菌に対するデラマニドの感受性に差がなく，1990 年代に分離された臨床分離株，南アフリカで分離された臨床分離株に対するデラマニドの感受性とも大きな差がないことが確認された。これらの比較を表 2.6.2.2-3 で要約した。尚，各試験で標準株である H37Rv（ATCC 25618）株に対する感受性を測定することで施設間，及び試験毎の結果に及ぼす影響を確認したが，すべてにおいてほぼ同様の値を示し，プロポーシオン法で実施した試験では，ばらつきが無い事が確認できた。

242-XXXX-204 試験の日本人の症例より分離された結核菌 6 株に対するデラマニドの MIC 値についても，0.002 $\mu\text{g/mL}$ ，又は 0.004 $\mu\text{g/mL}$ であり，他の臨床分離株に対する感受性と同じ範囲内であった。そのまとめを表 2.6.2.2-4 にまとめた。

これらの *in vitro* 成績は，デラマニドは国内外の薬剤感受性及び耐性株に対して同様に高い活性を有する新規抗結核薬であることを示している。

表 2.6.2.2-2 デラマニド及び対照化合物の結核菌群または非定型抗酸菌に対する感受性

試験	種/株・系統	結核菌群または非定型抗酸菌に対する感受性			報告書 番号
		試験化合物	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC(μg/mL) の範囲	
寒天希釈法 での <i>in vitro</i> 活性	結核菌 11 菌株及び ウシ型結核菌 BCG 4 菌株	デラマニド INH PA-824 RFP SM EB PZA	0.012 12.5 0.2 > 100 6.25 12.5 > 6400	0.006～0.024 0.05～> 100 0.05～0.78 0.05～> 100 0.39～> 100 1.56～50 3200～> 6400	015157 表 2 , 表 3 よ り作成
	結核菌 臨床分離 67 菌株	デラマニド INH RFP SM PA-824 EB	0.024 100 > 100 > 100 0.2 12.5	0.006～0.024 0.05～> 100 0.05～> 100 0.39～> 100 0.05～0.78 0.78～25	015366 実測値 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	デラマニド : 0.024～1.56 (10 菌種, 12 菌株) , > 100 (<i>Mycobacterium africanum</i> を含む 6 菌種) デラマニドは上記の 10 菌種, 12 菌株において EB, INH, PA-824, RFP, 及び SM より概して 強い活性を示した。			016837 表 4-1 より作 成
	<i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 株より単離し たクローン	報告書番号 016387 で報告した <i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 から無作為に 20 クローン を単離し, 感受性を測定した。 16 クローン : ≤ 0.002 4 クローン : 1～> 8			027836 本文及 び表 4.3-1 よ り作成
好氣的液体 培養での <i>in vitro</i> 活性	ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	デラマニド : ≥ 0.016 3 日後に約 3 log CFU 以上の減少 7 日後に約 4 log CFU 以上の減少 INH : ≥ 0.4 3 日後に約 3 log CFU 以上の減少 7 日後に約 4 log CFU 以上の減少 MTZ : > 250			022008 表 4.1-1, 表 4.1-2 より作 成
プロポーシ ョン法での <i>in vitro</i> 活性 (南アフリ カ)	結核菌臨床分離 23 菌株 ^a	デラマニド	0.0125	≤ 0.00625～ 0.0125	019641 表 4-1 より作 成
	結核菌 H37Rv 株	デラマニド	≤ 0.00625		
プロポーシ ョン法での <i>in vitro</i> 活性 (日本 2007-2010 年分離)	結核菌臨床分離 25 菌株	デラマニド	0.004	0.002～0.008	028844 表 4.1-1 より作 成
	結核菌 H37Rv 株 (ATCC 25618)	デラマニド	0.004		
プロポーシ ョン法での <i>in vitro</i> 活性 (242- ■ - 204 試験分 離株)	結核菌臨床分離 128 菌株	デラマニド	0.008	0.001～>8	028974 表 8-1 より作 成
	結核菌 H37Rv 株 (ATCC 25618)	デラマニド	0.002, 0.004		

試験	種/株・系統	結核菌群または非定型抗酸菌に対する感受性			報告書 番号
		試験化合物	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC(μg/mL) の範囲	
プロポーシ ョン法での <i>in vitro</i> 活性 (結核菌 群)	<i>M. africanum</i> <i>M. bovis</i> <i>M. caprae</i> <i>M. pinnipedii</i> <i>M. microti</i>	デラマニド	≤ 0.0005 0.004 0.002 0.002 0.002		028826 の表 4-1 より抜 粋
	結核菌 H37Rv 株 (ATCC 25618)	デラマニド	0.002		

BCG : Bacillus Calmette-Guérin, CFU : コロニー形成単位, EB : エタンブトール, 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, RFP : リファンピシン, PZA : ピラジナミド, 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

表 2.6.2.2-3 臨床分離株に対するデラマニドの MIC 範囲と分布のまとめ

試験方法 (菌株情報)	種/株 ^a	MIC ₉₀ ^b (μg/mL)	MIC (μg/mL) の 範囲	MIC (μg/mL) の分布	H37Rv 株に 対する MIC (μg/mL)	報告書 番号
寒天希釈法 (1990～1994 年 に日本で分離され た臨床分離株, 及 び 1997 年に入手 した海外の臨床分 離株)	感受性結核菌 34 株	0.024	0.006～0.024	0.006: 3 株 0.012: 27 株 0.024: 4 株	未実施	015366 実測値 より作 成
	多剤耐性結核 菌 33 株	0.024	0.006～0.024	0.006: 7 株 0.012: 22 株 0.024: 4 株		
プロポーシ ョン法 (南アフリカで分 離された臨床分離 株, 分離年は不 明)	感受性結核菌 7 株	-	≤ 0.00625～ 0.0125	≤ 0.00625: 4 株 0.0125: 3 株	≤ 0.00625	019641 表 4-1 より作成
	多剤耐性 結核菌 10 株	0.0125	≤ 0.00625～ 0.0125	≤ 0.00625: 7 株 0.0125: 3 株		
	超多剤耐性 結核菌 6 株	-	≤ 0.00625～ 0.0125	≤ 0.00625: 4 株 0.0125: 2 株		
プロポーシ ョン法 (日本で 2007 年 ～2012 年に分離 された臨床分離 株)	多剤耐性 結核菌 37 株	0.008	0.002～0.008	0.002: 3 株 0.004: 26 株 0.008: 8 株	0.004	028844, 028905 各々の 表 4.1-1 より作 成
	超多剤耐性 結核菌 8 株	-	0.002～0.004	0.002: 1 株 0.004: 7 株		
プロポーシ ョン法 (242-204 試験 で 2011 年～2012 年に分離された臨 床分離株)	多剤耐性 結核菌 99 株	0.008	0.002～> 8	0.002: 37 株 0.004: 51 株 0.008: 10 株 > 8 : 1 株	0.002, 0.004	028974 表 8-1 より作 成
	超多剤耐性 結核菌 29 株	0.008	0.001～0.008	0.001: 1 株 0.002: 8 株 0.004: 12 株 0.008: 8 株		

^a 各臨床分離株の感受性分類は、以下情報に基づき行なった。

- 1990 年～1994 年に日本で分離された臨床分離株, 及び 1997 年に入手した海外の臨床分離株: 社内試験で実施した MIC 測定結果を用い, NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standard, 米国臨床検査標準委員会)² 記載の基準により RFP 及び INH の両薬物に耐性を示した株を多剤耐性結核菌とした^{報告書番号 015366}
- 南アフリカで分離された臨床分離株は、施設での感受性測定情報に基づき感受性結核菌, 多剤耐性結核菌

(RFP 及び INH の両薬物に耐性を示す株) , 超多剤耐性結核菌 (RFP, INH, オフロキサシン及びカナマイシンすべての薬物に耐性を示す株) に分類した^{報告書番号 019641}。

- 日本で分離された株 45 株の内, 20 株は市販キット (ビットスペクトル SR) , 他の 25 株は各薬物含有の L-J 培地を用いた菌株分与元の感受性情報を用い, WHO ガイドライン³ 記載の基準により, 多剤耐性結核菌 (RFP 及び INH の両薬物に耐性を示す株) , 超多剤耐性結核菌 (RFP, INH, レボフロキサシン及びカナマイシンすべての薬物に耐性を示す株) に分類した^{報告書番号 028844, 報告書番号 028905}。
- 242-204 試験で分離した結核菌については, 各細菌検査機関で得られた感受性情報を用い, 原則として上記 WHO ガイドライン³ 記載の基準により, 多剤耐性結核菌 (RFP 及び INH の両薬物に耐性を示す株) , 超多剤耐性結核菌 (多剤耐性結核菌の内, カナマイシン, アミカシン, カプレオマイシンのいずれかの薬剤及びオフロキサシン, レボフロキサシン, シプロフロキサシンのいずれかの薬剤に耐性を示す株) に分類した。

^b 累積法により百分率を計算し決定した。尚, 10 株に満たないものについては除外し, “-” で表記した。

表 2.6.2.2-4 242-204 試験の日本人症例より分離された結核菌に対するデラマニドの MIC

施設 ID	患者 ID	MDR/XDR	MIC (µg/mL)
011	1236	XDR	0.004
011	2103	XDR	0.004
012	1016	XDR	0.002
012	1125	MDR	0.002
012	1223	MDR	0.004
012	1282	XDR	0.004

非定型抗酸菌 15 菌種 17 菌株, 及び *Mycobacterium africanum* ATCC 35711 に対するデラマニドの *in vitro* 抗抗酸菌活性を対照化合物の EB, INH, PA-824, RFP, 及び SM の活性と比較した^{報告書番号 016837}。寒天希釈法によるデラマニドの抗抗酸菌活性は対照化合物より強い活性 [MIC 0.024 ~ 1.56 µg/mL (10 菌種, 12 菌株) , > 100 µg/mL (*Mycobacterium africanum* を含む 6 菌種)] であった。しかし, 本試験で使用した *Mycobacterium africanum* ATCC 35711 株は, デラマニド自然耐性菌が混在していたことが判明し, 単離して感受性を測定したところ, 大半の単離クローン (16/20 クローン) の MIC 値は ≤ 0.002 µg/mL であった^{報告書番号 027836}。また, 単離したデラマニド感受性クローンの *Mycobacterium africanum* のデラマニドに対する自然耐性菌出現頻度は, 結核菌の自然耐性菌出現頻度と大差は無かったことから, *Mycobacterium africanum* ATCC 35711 株はデラマニドに対して感受性であると判断した^{報告書番号 027869}。上記試験において単離したクローンが *Mycobacterium africanum* であることは, 別試験で確認した^{報告書番号 028183}。また, 結核菌群に属する *Mycobacterium africanum* ATCC 25420, *Mycobacterium bovis* ATCC BAA-935, *Mycobacterium caprae* ATCC BAA-824, *Mycobacterium pinnipedii* ATCC BAA-688, 及び *Mycobacterium microti* ATCC 11152 に対する活性を測定した結果 (表 2.6.2.2-2 に記載) , これらのすべての株に対する活性は ≤ 0.0005 µg/mL ~ 0.004 µg/mL の範囲であり, 結核菌に対する活性と同等であった^{報告書番号 028826, 報告書番号 028803 参考資料}。

デラマニドは, *Mycobacterium kansasii* ATCC 35775, *Mycobacterium shimoidei* ATCC 27962, *Mycobacterium xenopi* ATCC 19250, *Mycobacterium marinum* ATCC 927, 及び *Mycobacterium*

ulcerans ATCC 19423 に対して、結核菌と同程度の活性（各々 MIC 0.024～0.05 µg/mL）を示した^{報告書番号 016837}。これらの結果から、デラマニドは、結核菌による結核症治療効果に加えて、非定型抗酸菌感染症治療に対する効果も示唆される。

また予備的に実施した殺菌試験、及び他施設で実施した、薬剤感受性、多剤耐性、キノロン耐性（QR）臨床株、及び非定型抗酸菌臨床株を含む *M. tuberculosis* に対する抗菌試験においてデラマニドは *in vitro* 活性を示した^{報告書番号 015276 参考資料、報告書番号 017435 参考資料、4}。

2.6.2.2.1.4 細胞内抗酸菌に対するデラマニドの効力

（概要表 2.6.3.2, 報告書番号 015021 参考資料, 015471, 015897, 017428 参考資料, 017515 参考資料, 018357）

結核菌は肺に感染した後、宿主マクロファージ内で生き延び、感染を長引かせ再発を引き起こすと考えられている^{5,6}。そのため、抗結核薬は細胞内結核菌に効力を示すことが必要であると考えられる。細胞内の結核菌に対する活性を評価する方法を確立し、細胞内結核菌に対するデラマニドの *in vitro* 活性測定を検討した。

THP-1 細胞を 24 穴プレートに播種して 37°C で 48 時間 PMA (0.1 µg/mL) で処理し、接着マクロファージ様細胞に分化させた。次に、その細胞を結核菌と 37°C で 4 時間培養して感染させた。感染後、細胞外の結核菌を除去するために SM を添加し 37°C で 20 時間処理した。その後、感染細胞にデラマニド又は対照化合物を 37°C で 72 時間処理した。処理後の細胞内生菌数を測定するために、感染 THP-1 細胞を溶解して遊離した菌を寒天平板に塗末し、37°C で 15 日間培養後、コロニー数を測定して対数変換した CFU/well で算出した。この方法を用いて、デラマニド及び対照化合物の PMA 処理した THP-1 細胞に感染した結核菌（H37Rv 株）に対する抗結核活性を確認した^{報告書番号 015897}。無処理対照群から 1 log 減少させる濃度（IC₉₀）を線形回帰分析で解析した。デラマニドは細胞内結核菌（H37Rv 株）に対して強い殺菌活性を示し[IC₉₀ : 0.215 µg/mL, 95% 信頼区間（CI） : 0.178～0.261 µg/mL], INH（IC₉₀ : 0.123 µg/mL, 95%CI : 0.104～0.146 µg/mL）及び PA-824（IC₉₀ : 0.535 µg/mL, 95%CI : 0.423～0.677 µg/mL）も強い活性を示した。また、RFP も活性を示したが、試験最高濃度で無処理コントロールからの >1-log 減少が見られなかったために正確な IC₉₀ を得られなかった。EB の活性は弱く、PZA 及び SM に殺菌活性は認められなかった。

また、デラマニド、EB、INH、PA-824、PZA、RFP 及び SM の THP-1 細胞内ウシ型結核菌 BCG 株に対する殺菌活性を検討した^{報告書番号 015471}。ウシ型結核菌 BCG 株感染 THP-1 細胞に 4 倍段階希釈のデラマニド又は対照化合物を 24 時間処理した後、細胞を溶解して細胞内菌数を測定した。EB、PZA、及び SM には活性がなく、INH は非常に弱い活性であったが、デラマニド、PA-824、及び RFP は殺菌活性を示した。デラマニドの試験濃度は 0.024～6.25 µg/mL で実施し、濃度依存的に細胞内殺菌活性が上昇した。線形回帰分析で算出した IC₉₀ 値は、デラマニドが 0.199 µg/mL（95%CI : 0.133～0.298 µg/mL）, RFP が 0.403 µg/mL（95%CI : 0.345～0.470 µg/mL）及び PA-824 が 0.560 µg/mL（95%CI : 0.350～0.896 µg/mL）であった。

THP-1 細胞内に感染した結核菌に対するデラマニドの短時間暴露による細胞内殺菌活性を対照化合物の INH、PA-824 及び RFP の活性と比較した^{報告書番号 018357}。先述したように THP-1 細胞を PMA で分化させ、結核菌を感染させた。各濃度の被験化合物（デラマニド及び PA-824 は 0.1～1

μg/mL, INH 及び RFP は 0.3～3 μg/mL) に 2, 4, 8 又は 24 時間暴露させ, 洗浄により薬物を除去後, 化合物無添加の新鮮培地を加えて 37°C で計 72 時間培養後に細胞溶解し, 細胞内生菌数を標準法で測定した。デラマニドは最低濃度の 0.1 μg/mL 及び最短時間の 2 時間を含むすべての試験濃度と暴露時間で, すべての対照化合物より有意に優れた細胞内抗結核活性を示した。上記 3 試験について, 表 2.6.2.2-5 に要約した。

結核菌は, 肺内環境において肺胞マクロファージだけでなく, 肺胞上皮細胞に感染することが報告されている⁷。ヒト肺上皮細胞由来の A549 細胞及び THP-1 細胞に結核菌 (H37Rv 株) を感染させ, デラマニド及び対照化合物の細胞内殺菌活性を化合物濃度, 添加時期及び暴露時間を変化させることで検討した^{報告書番号 017515 参考資料}。その結果, 1～7 日の暴露, 又は 2～120 時間の短い暴露のいずれでも, 暴露時間依存的にデラマニドの殺菌活性が増大した。また, デラマニドの殺菌活性は A549 細胞及び THP-1 細胞を用いたウシ型結核菌 (BCG 株) 細胞内感染において, 暴露時間依存的に増大した^{報告書番号 017515 参考資料, 報告書番号 015021 参考資料}。また, デラマニドは正常人のヒト初代マクロファージに感染した結核菌 (H37Rv 株) にも殺菌活性を示した^{報告書番号 017428 参考資料}。

結論として, ヒト初代マクロファージ, THP-1 細胞及び A549 細胞に結核菌 H37Rv 株又はウシ型結核菌 BCG 株を感染させた試験結果から, デラマニドは細胞内寄生菌に対して強い活性を有していることが示され, この活性は結核治療に有力と考えられる。

表 2.6.2.2-5 細胞内抗酸菌に対するデラマニドの効力

試験	種/株・系統	成績 IC ₉₀ μg/mL (95% CI)		報告書番号
細胞内結核菌 H37Rv 株に対する <i>in vitro</i> 活性	結核菌 H37Rv 株感染の PMA 処理 THP-1 細胞	デラマニド	0.215 (0.178～0.261)	015897 表 4.3-1 より作成
		INH	0.123 (0.104～0.146)	
		PA-824	0.535 (0.423～0.677)	
		RFP	> 0.78	
		EB, PZA, SM	> 6.25	
		2～24 時間の短時間薬剤暴露ではデラマニドは統計的に有意に用量依存的かつ時間依存的に細胞内活性を示した。 デラマニドは最大暴露時間ではどの対照薬より強い活性を示した。		018357 本文より引用
細胞内ウシ型結核菌 BCG 株に対する <i>in vitro</i> 活性	ウシ型結核菌 BCG 株感染の PMA 処理 THP-1 細胞	デラマニド	0.199 (0.133～0.298)	015471 表 1,2 より作成
		RFP	0.403 (0.345～0.470)	
		PA-824	0.560 (0.350～0.896)	
		EB, INH, PZA, SM	> 25	

BCG : Bacillus Calmette-Guérin , CI : 信頼区間, EB : エタンブトール, IC₉₀ : 無処理コントロールから 1 log 減少させる濃度 (90%抑制濃度), INH : イソニアジド, RFP : リファンピシン, PZA : ピラジナミド, SM : ストレプトマイシン, THP-1 : ヒト急性単核球白血病細胞株

2.6.2.2.1.5 休眠型ウシ型結核菌に対するデラマニドの *in vitro* 活性

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 020482, 020220 参考資料)

結核菌が活動性又は休眠型になる機構は複雑である。また, 抗結核薬の抗菌力低下の原因につ

いても複雑で、病巣部位の薬物濃度が殺菌濃度に満たない、又は、薬物に対する感受性を欠損した結核菌の生理活性状態等で説明されている。結核患者の肺病巣内の環境では、結核菌は活動性結核菌と休眠型を含む非増殖結核菌の不均一な集団であると考えられている。休眠型の結核菌の存在が難治化や再発の要因となっていると考えられ、薬剤治療短縮化のためにはそれらを排除しなければならない。しかしながら、休眠型の結核菌は既存の抗結核薬に抵抗を示し、結核菌の耐性化と同様に結核菌の非増殖状態は治療を困難にしている^{8,9}。そのため、休眠菌を除菌することは薬剤治療期間の短縮化に重要であると考えられる。

休眠菌は酸素不足から誘導されること⁶、また、メトロニダゾール (MTZ) は *in vitro* で休眠型結核菌に活性を示した最初の薬剤であることが報告されている¹⁰。

休眠型ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対するデラマニドの殺菌活性を、Wayne 培養法を改変した完全な嫌気環境下での Wayne 培養法を用いて検討した^{報告書番号 020482,11}。菌を 37°C で対数増殖期中期まで培養し、テープで目張りした試験管に移して 21 日間緩く攪拌した。この方法で菌を増殖させ緩やかに酸素を欠乏させて嫌気環境（メチレンブルー指示染料の脱色で嫌気度確認）を作製した。この後、培養液を嫌気培養装置に移して 7 日間培養した後、嫌気状態でデラマニド、INH 及び MTZ を加えて更に 8 日間処理し、培養液を寒天平板に塗末して 14 日間培養後、生菌数を測定した。デラマニドは 0.4 µg/mL 以上で濃度依存的に殺菌し生菌数を有意に減少させた。また、MTZ は 2 µg/mL で殺菌活性を示した。一方、INH は休眠型ウシ型結核菌に対して試験最高濃度の 10 µg/mL でも活性を示さなかった（表 2.6.2.2-6 参照）。これらの結果は 2 回の試験で行われ^{報告書番号 020220 参考資料}、デラマニドは活動型結核菌同様に休眠型結核菌にも効果のある抗結核薬であることが確認された。

表 2.6.2.2-6 休眠型ウシ型結核菌 BCG 株に対するデラマニド及び対照化合物の活性

試験	種/株・系統	濃度 (µg/mL)	成績	報告書番号
休眠抗酸菌に対する <i>in vitro</i> 活性	休眠型ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	デラマニド : 0.016~10 INH : 0.4~10 MTZ : 2~50	デラマニドは 0.4 µg/mL 以上の濃度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を示した。INH は 10 µg/mL の濃度まで活性を示さなかった。	020482 本文より引用

BCG : Bacillus Calmette-Guérin , INH : イソニアジド, MTZ : メトロニダゾール

2.6.2.2.1.6 結核菌及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株のデラマニド及び対照化合物に対する自然耐性菌出現頻度

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 015157, 020246, 020992, 025706 参考資料)

結核菌の多剤耐性菌株出現は、世界の結核制御の取り組みを深刻化させている¹²。抗結核薬への耐性は自然発生の遺伝子変異の結果であり、結核菌の自然耐性菌出現頻度の測定は抗結核薬を開発する上で重要な要素である¹³。

デラマニド及び対照化合物に対する結核菌 (H37Rv 株) の自然耐性菌出現頻度を、単一コロニー分離後に測定した^{報告書番号 020992}。結核菌 (H37Rv 株) から 10 コロニーを単離し、デラマニド、INH, 及び RFP の MIC を寒天希釈法で測定した。その後、それぞれのコロニーから増殖した菌液をデラマニド及び RFP は MIC の 16 倍濃度、INH は MIC の 32 倍濃度を含有する寒天平板に塗末した。菌塗末寒天平板を 37°C で 4 週間培養後、平板上の耐性変異を含むコロニー数を測定した。

自然耐性菌出現頻度は、平板に塗末した初期菌数当たりの平均コロニー数で算出した。更に、各化合物含有培地上に生育した耐性変異コロニーの被験化合物に対する感受性を寒天希釈法で測定した。その結果、デラマニドの自然耐性菌出現頻度は $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$ で、INH の自然耐性菌出現頻度に匹敵しており、RFP より 10~100 倍高かった (表 2.6.2.2-7 参照)。高濃度の被験化合物を含む寒天平板から分離したほとんどの変異株はその化合物に対して耐性であった。また、デラマニド及び対照化合物である INH, MFX, PA-824, 及び RFP に対する結核菌 (Kurono 株) 及びウシ型結核菌 BCG 株の自然耐性菌出現頻度を測定した^{報告書番号 020246}。凍結保存菌から増殖させた菌液を、MIC の 4, 16, 64 倍濃度の被験化合物を含む寒天平板へ塗末した^{報告書番号 015157}。平板を 37°C で 27 日間又は 28 日間培養し、塗末した初期菌数当たりの耐性コロニー数として各群の自然耐性菌出現頻度を算出した (表 2.6.2.2-7 参照)。結核菌 (Kurono 株) のデラマニドに対する耐性頻度は $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ であり、デラマニドの濃度に関係なく同様の値を示した。また、INH 及び PA-824 の頻度は、デラマニドと同程度であった。MFX 及び RFP に対する耐性頻度は $\leq 1.03 \times 10^{-8}$ で、他の被験化合物に比べて大幅に低かった。ウシ型結核菌 BCG のデラマニド耐性頻度は $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ であった。INH 及び PA-824 に対する耐性頻度はデラマニドと同程度であった。MFX 及び RFP に対する耐性頻度は $\leq 3.03 \times 10^{-8}$ で、他の被験化合物に比べて大幅に低かった (表 2.6.2.2-7)。また予備的に実施した *in vivo* (マウス結核症モデル) でのデラマニドに対する耐性菌出現頻度は、デラマニド治療群と対照群とで差がなかった^{報告書番号 025706 参考資料}。

結核菌両株でのデラマニドに対する自然耐性菌出現頻度は、汎用されている抗結核薬の一つである INH と同程度であり、デラマニドの臨床での有用性が期待できると考えられた。

表 2.6.2.2-7 デラマニド及び対照化合物の *in vitro* 自然耐性菌出現頻度

試験	種/株・ 系統	濃度（μg/mL）	成績（自然耐性菌出現頻度）		報告 書番 号
<i>in vitro</i> 自然 耐性菌出現 頻度	結核菌 H37Rv 株	デラマニド： 0.192 RFP：0.8～1.6 INH：1.6	デラマニド RFP INH	$6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$ $1.77 \times 10^{-8} \sim 4.26 \times 10^{-6}$ $1.74 \times 10^{-5} \sim 3.13 \times 10^{-5}$	0209 92 表 4.2-1 より 作成
	結核菌 Kurono 株 及び ウシ型結核 菌 BCG Tokyo 株	デラマニド： 0.05～0.7825 INH：0.39～6.25 MFX, PA-824： 0.39～12.5 RFP：0.7825～25	結核菌 Kurono 株		0202 46 表 4.1-1 より 作成
デラマニド MFX, RFP INH PA-824			$1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ $< 3.42 \times 10^{-9} \sim 1.03 \times 10^{-8}$ $1.20 \times 10^{-5} \sim 1.16 \times 10^{-4}$ $1.18 \times 10^{-4} \sim 2.82 \times 10^{-4}$		
ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株					
デラマニド MFX RFP INH PA-824			$2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ $< 8.66 \times 10^{-10} \sim 3.03 \times 10^{-8}$ $8.66 \times 10^{-10} \sim 3.46 \times 10^{-9}$ $1.06 \times 10^{-5} \sim 1.46 \times 10^{-5}$ $3.05 \times 10^{-5} \sim 5.04 \times 10^{-5}$		

BCG : Bacillus Calmette-Guérin , INH : イソニアジド, MFX : モキシフロキサシン, RFP : リファンピシン

2.6.2.2.1.7 デラマニドのミコール酸合成阻害

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 015770 参考資料, 017300, 017420 参考資料)

結核菌細胞壁の主要な構成成分であるミコール酸は、抗結核薬の有力なターゲットである^{1,14}。デラマニドのミコール酸合成阻害を検討するための試験条件 (3 日間培養菌を 30~60 分間 ¹⁴C-酢酸処理する。) は、予備試験で決定した^{報告書番号 015770 参考資料}。本条件を用いて、予備検討を行い、^{報告書番号 017420 参考資料}、デラマニド及び INH のウシ型結核菌 BCG 株のミコール酸合成阻害活性を検討した^{報告書番号 017300}。デラマニド, INH, 及び溶媒対照の DMSO を添加した ¹⁴C-酢酸含有液体培地でウシ型結核菌 BCG 株を増殖させた。脂肪酸, 及びミコール酸サブクラス内への ¹⁴C の取り込みを薄層クロマトグラフィ (TLC) で測定した。ウシ型結核菌 BCG 株の非極性脂肪酸と各ミコール酸サブクラスの放射能を画像解析ソフトで測定して、薬剤ごとの対照放射能値に対する割合を測定し、IC₅₀ 値を回帰分析で算出した^{報告書番号 017300}。デラマニドはウシ型結核菌 BCG 株のメトキシとケト-ミコール酸の合成を阻害した (それぞれ IC₅₀ 0.036 μg/mL, 0.021 μg/mL) が、アルファミコール酸の合成は阻害しなかった (IC₅₀ > 0.25 μg/mL)^{報告書番号 017300}。一方, INH は全 3 種類のミコール酸の合成を阻害したが、メトキシとケト-ミコール酸の合成阻害の IC₅₀ はデラマニドより 10 倍以上悪かった (表 2.6.2.2-8 参照)。また, これらの結果は、濃度範囲決定のため実施した予備試験の結果と同等であった^{報告書番号 017420 参考資料}。デラマニドは抗酸菌に特異的なミコール酸の合成を阻害することから、グラム陽性細菌やグラム陰性細菌に活性がないことが説明でき、腸内細菌叢に対して非活性であると考えられた。

表 2.6.2.2-8 デラマニドのミコール酸合成阻害

試験	種/株・系統	成績 IC ₅₀ μg/mL (95% CI)		報告書番号
ミコール酸合成阻害	ウシ型結核菌 BCG 株	デラマニド		017300 表 4.1-1, 表 4.1-2 より作成
		メトキシミコール酸	0.036 (0.020～0.068)	
		ケトミコール酸	0.021 (0.009～0.059)	
		非極性脂肪酸, α ミコール酸	> 0.25	
		INH		
		メトキシミコール酸	0.685 (0.590～0.795)	
ケトミコール酸	0.690 (0.422～1.129)			
アルファミコール酸	1.851 (1.109～3.090)			
非極性脂肪酸	> 4			

BCG : Bacillus Calmette-Guérin , CI : 信頼区間, IC₅₀ : 50%抑制濃度, INH : イソニアジド

2.6.2.2.1.8 デラマニドの薬剤耐性機序

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 025543 参考資料, 026323, 027404, 028383, 028962)

実験室で作製したデラマニド耐性ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株を用いて薬剤耐性関連遺伝子を検討した^{報告書番号 026323}。デラマニドは, F₄₂₀ の補酵素システムを介して, ニトロ芳香族の生物還元により抗結核活性を示すと考えられる¹⁵。デラマニド耐性ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株において, 変異は補酵素 F₄₂₀ 関連遺伝子である *fgd*, *Rv3547*, *fbiA*, *fbiB*, 及び *fbiC* に同定された。デラマニド耐性株で認められる変異遺伝子の耐性への関連を調べるため, 耐性ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に野生型遺伝子の *fgd*, *Rv3547*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC* 又は *fbiA* 及び *fbiB* を導入した。デラマニドの感受性はすべての株で回復し, 形質転換体に対する 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。ステレンボッシュ大学に保存している株が, デラマニドに耐性を示した原因については, *Rv3547* の転座変異が原因であることを確認した^{報告書番号 025543 参考資料}。これらの結果から, 5 つの補酵素 F₄₂₀ 関連遺伝子のいずれかの変異がデラマニドに対する耐性機序であることが判明した。

242-208 試験で 4 人 (1088, 1111, 1187, 1303) の患者からデラマニド耐性株が分離され, これらの分離株に対する感受性試験の再現性と耐性機作の解析を実施した。感受性試験の結果, 1111 から分離したすべての株 (ベースライン, 治療開始 2 週, 4 週, 6 週, 10 週, 14 週, 18 週, 22 週, 26 週) についてはデラマニドに対して感受性であり, どの時点の分離株においても耐性が確認されなかったが, 1088 (治療開始 4 週, 6 週, 14 週, 中断時の分離株), 1187 (治療開始 22 週時の分離株), 1303 (治療開始 14 週時の分離株) より分離した株については, 耐性が確認された。これらの耐性機序を確認した結果, 1187 及び 1303 より分離されたデラマニド耐性株には *fbiC* の変異が, 1088 より分離されたデラマニド耐性株には *Rv3547* の機能不全が確認された^{報告書番号 027404, 028383, 028962}。これらの結果から, 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の耐性機序は, 実験室で確認された耐性機序と同様であった。

2.6.2.2.1.9 デラマニドの代謝物の抗結核活性

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 015157, 015985, 015988, 016705, 018098, 019629)

デラマニドに多くの代謝物が同定され、代謝物の *in vitro* 抗結核活性を測定した (表 2.6.2.2-9 参照)。デラマニドの代謝物である (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 は、デラマニドを経口投与したラットとイヌの血漿から同定された^{報告書番号 015985, 報告書番号 015988}。これらの代謝物、デラマニド及び RFP の MIC を、既存の抗結核薬に耐性な株を含む結核菌 10 菌株を用いて寒天希釈法で測定した^{報告書番号 016705}。代謝物はすべての被験株に対して活性が低く、その MIC は、(R)-DM-6701 が 6.25～50 µg/mL, (R)-DM-6702 が 12.5 µg/mL, (R)-DM-6703 が ≥ 50 µg/mL であった。デラマニド (0.006～0.012 µg/mL) と RFP (0.05～100 µg/mL) の MIC は、以前の試験結果と同程度であった^{報告書番号 015157}。更に、デラマニドの 5 つの代謝物, (S)-DM-6717, (S)-DM-6718, (4R, 5S)-DM-6720, (4R, 5S)-DM-6721, (4S, 5S)-DM-6722 を、マウス, ラット, ウサギ, イヌにデラマニド含有 新製法品* を投与した後の血漿中から同定した^{報告書番号 018098}。これらの代謝物、デラマニド及び RFP の MIC を、先の試験で用いた結核菌 10 菌株に対して寒天希釈法を用いて測定した^{報告書番号 019629}。すべての代謝物の被験株に対する活性は低く (MIC ≥ 12.5 µg/mL), デラマニド (0.003～0.012 µg/mL) と RFP (0.05～100 µg/mL) の MIC は以前の試験結果と同程度であった^{報告書番号 015157}。

2 試験の結果は、*in vivo* 抗結核活性に関与しているのはデラマニド分子であり、代謝物ではないことを示唆している。

表 2.6.2.2-9 デラマニド及びその代謝物の抗結核活性

試験	種/株・系統	成績	MIC (µg/mL) の範囲	報告書番号
寒天希釈法での <i>in vitro</i> 活性	結核菌 10 菌株	デラマニド	0.006～0.012	016705 表 4-1 より作成
		(R)-DM-6701	6.25～50	
		(R)-DM-6702	12.5	
		(R)-DM-6703	≥ 50	
		RFP	0.05～100	
		デラマニド	0.003～0.012	019629 表 4-1 より作成
		(S)-DM-6717	50～100	
		(S)-DM-6718	12.5～> 100	
		(4R, 5S)-DM-6720	12.5～25	
		(4R, 5S)-DM-6721	12.5～50	
		(4S, 5S)-DM-6722	12.5～50	
		RFP	0.05～100	

MIC : 最小発育阻止濃度, RFP : リファンピシン

2.6.2.2.1.10 デラマニドとその代謝物及び対照化合物の抗菌活性

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 016019)

現在認可されている薬剤による結核治療期間は最短で 6 ヶ月である。この治療期間に下痢のような副作用が見られることが報告されているが^{16,17}, これはおそらく RFP のような抗菌スペクトラムの広い薬剤による腸内細菌叢への影響のせいであると考えられる。それゆえ、結核菌に選択的な抗菌活性を持ち、腸内細菌のような他の細菌に影響をもたらさない抗結核薬が理想である。腸内細菌を含む好気性又は嫌気性の標準細菌株に対して、デラマニドとその代謝物及び対照

化合物の抗菌活性を測定した^{報告書番号 016019}。その活性を表 2.6.2.2-10 に要約した。デラマニド，(R) -DM-6701，(R) -DM-6702，(R) -DM-6703，及び対照化合物の PA-824，RFP，及び SM の好気性細菌 24 菌株と嫌気性細菌 10 菌株に対する MIC を，菌株ごとに相応しい条件（培養時間，温度，酸素濃度）で寒天希釈法を用いて測定した。デラマニドの MIC は，いずれの試験菌株に対しても >100 µg/mL で抗菌活性を示さなかった。デラマニドの代謝物も試験菌株に対して強い抗菌活性を示さなかった。(R) -DM-6701，(R) -DM-6702 及び (R) -DM-6703 の MIC はそれぞれ 12.5～> 100 µg/mL，6.25～> 100 µg/mL，及び 50～> 100 µg/mL であった。それとは対照的に，RFP は試験したすべての好気性細菌及び嫌気性細菌に強く幅広い抗菌活性を示した（MIC ≤ 0.006～25 µg/mL）。SM は RFP より弱いながらも抗菌活性を示し，PA-824 は *Neisseria gonorrhoeae* と，試験したほとんどの嫌気性細菌に抗菌活性を示した（MIC 6.25～50 µg/mL）。これらの結果は，対照薬は腸内細菌叢の生育を阻害することで下痢のような副作用をもたらすが，デラマニドは腸内細菌叢への抗菌活性を持たないために，そういった副作用を起こさない可能性が示唆された。

表 2.6.2.2-10 デラマニドとその代謝物及び対照化合物の抗菌活性

試験	種/株・系統	成績：MIC (µg/mL) の範囲		報告書番号
寒天希釈法での <i>in vitro</i> 活性	好気性細菌 24 菌株及び嫌気性細菌 10 菌株	デラマニド	> 100 (全菌株)	016019 表 1，表 2 より作成
		(R)-DM-6701	12.5～100 (好気性細菌 2 菌株及び嫌気性細菌 3 菌株)，> 100 (他の菌株)	
		(R)-DM-6702	6.25～50 (好気性細菌 12 菌株及び全嫌気性細菌)，≥ 100 (他の菌株)	
		(R)-DM-6703	50 (<i>Neisseria gonorrhoeae</i>)，> 100 (他の菌株)	
		RFP	≤ 0.006～25	
		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)	

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

2.6.2.2.2 *In vivo* 治療効果

2.6.2.2.2.1 マウス慢性結核症モデルにおけるデラマニド及び対照化合物の治療効果

(概要表 2.6.3.2，報告書番号 014915 参考資料，014917 参考資料，015667，017431 参考資料，017433 参考資料，017436 参考資料，017437 参考資料，019269 参考資料，026601 参考資料，015667)

マウスに結核菌（H37Rv 株又は Kurono 株）を，気管内接種又は尾静脈内接種により感染させることで実験的マウス結核症モデルを作製した。このマウスモデルを用い，慢性結核症に対するデラマニド及び対照化合物の効果を検討した^{報告書番号 015667}。5 匹の Slc:ICR 雄マウスの群に結核菌（Kurono 株）を尾静脈内接種により慢性感染モデルを作製した。治療開始は，慢性結核症を

成立させるために感染マウスを約4週間飼育した後行った。感染マウスは、強制経口投与によりデラマニドと対照化合物であるEB, INH, PA-824, PZA及びRFPを、また皮下注射によりSMを1日1回4週間治療し、各マウスの肺内生菌数を測定した。デラマニドの効果用量は3.5 mg RFP/kg/dayの効果に相当するデラマニドの投与量を回帰分析することで算出した。RFPの投与量は、マウスに3.5 mg/kgを投与したときの最大血清中濃度(4.9 µg/mL)が結核患者の最大血清中濃度(食後では4.5 µg/mL, 食前では5.3 µg/mL)と同程度になるように決定した¹⁸。

試験結果を表2.6.2.2-11にまとめた。治療終了時の解剖後、溶媒対照群に比べてデラマニドは0.313 mg/kg/day (p < 0.01)以上の用量で肺内生菌数を有意に減少させた。肺内生菌数の有意な減少は、PA-824を20 mg/kg/day以上投与したとき(p < 0.01)及びRFPを3.5 mg/kg/day以上投与したとき(p < 0.05 ~ < 0.01)にも認められた。回帰分析により、RFP(3.5 mg/kg/day)に相当するデラマニドの効果用量は0.52 mg/kg/dayであった。

表 2.6.2.2-11 マウス慢性結核症モデルにおけるデラマニド及び対照化合物の治療効果

化合物	用量 (mg/kg/day)	肺内生菌数 (log) /肺 ^a	効果用量 (mg/kg/day) RFP 相当 ^d (95% CI)	報告 書番 号
対照群 (day 29)	0	6.634 ± 0.135		01566 7 表 6 より 作成
溶媒 (5% アラビアゴム)	0	6.889 ± 0.125		
溶媒 (生理食塩水)	0	7.187 ± 0.182		
デラマニド ^b	0.156	6.506 ± 0.132 ^{NS}	0.52 (0.39～0.70)	
	0.313	5.959 ± 0.195 ^{**}		
	0.625	5.457 ± 0.122 ^{**}		
	1.25	4.867 ± 0.179 ^{**}		
	2.5	4.753 ± 0.133 ^{**}		
	5	4.272 ± 0.207 ^{**}		
	10	3.943 ± 0.208 ^{**}		
	20	3.495 ± 0.233 ^{**}		
	40	2.791 ± 0.300 ^{**}		
EB ^b	20	6.923 ± 0.322 ^{NS}	> 160	
	40	6.696 ± 0.171 ^{NS}		
	80	6.429 ± 0.213 ^{NS}		
	160	5.642 ± 0.054 ^{**}		
INH ^c	1.25	6.702 ± 0.106 ^{NS}	2.96 (2.41 - 3.65)	
	2.5	5.751 ± 0.160 ^{**}		
	5	4.944 ± 0.340 ^{**}		
	10	4.434 ± 0.142 ^{**}		
	20	4.595 ± 0.202 ^{**}		
PZA ^b	40	6.942 ± 0.092 ^{NS}	165.28 (121.52～258.70)	
	80	6.168 ± 0.346 [*]		
	160	5.823 ± 0.281 ^{**}		
	320	5.009 ± 0.241 ^{**}		
RFP ^c	1.25	7.409 ± 0.090 ^{NS}		

化合物	用量 (mg/kg/day)	肺内生菌数 (log) /肺 ^a	効果用量 (mg/kg/day) RFP 相当 ^d (95% CI)	報告 書番 号
	3.5	5.634 ± 0.166 [*]		
	5	5.231 ± 0.514 ^{**}		
	10	3.972 ± 0.266 ^{**}		
	20	3.279 ± 0.147 ^{**}		
SM ^b	20	6.000 ± 0.247 ^{**}	48.38 (19.47～71.96)	
	40	6.040 ± 0.161 ^{**}		
	80	5.739 ± 0.138 ^{**}		
	160	5.184 ± 0.206 ^{**}		
PA-824 ^c	1.25	6.905 ± 0.171 ^{NS}	17.52 (11.51～33.46)	
	2.5	6.567 ± 0.048 ^{NS}		
	5	6.329 ± 0.136 ^{NS}		
	10	6.244 ± 0.326 ^{NS}		
	20	4.688 ± 0.422 ^{**}		
	40	5.145 ± 0.198 ^{**}		

CI：信頼区間，EB：エタンブトール，INH：イソニアジド，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，TB：結核症

*p < 0.05, **p < 0.01, NS：有意差無し

^a 平均値 ± 標準誤差，n = 5

^b 溶媒を含む回帰分析（5%アラビアゴム溶液，又は生理食塩水）：直線性；p < 0.01，不適合度；有意差無し。
データは Williams 検定（下側検定）で溶媒（5%アラビアゴム，又は生理食塩水）と比較した。

^c 溶媒を含む回帰分析（5% アラビアゴム溶液，又は生理食塩水）：直線性；p < 0.01，不適合度；p < 0.01。
データは Dunnett 法（両側検定）で溶媒（5%アラビアゴム溶液，又は生理食塩水）と比較した。

^d 回帰分析により算出した RFP：3.5 mg/kg/day の効果に匹敵する試験物質の用量

予備的に実施したマウス結核症モデルにおいても，デラマニドは用量依存的に急性結核症及び慢性結核症に対して対照化合物と同等又はより優れた治療効果を示した（報告書番号 014915 参考資料，報告書番号 014917 参考資料，報告書番号 026601 参考資料）。また他施設で実施したデラマニドの間欠投与での治療効果試験（報告書番号 019269 参考資料，結核マウスモデルを用いた 10 日間の短期投与での治療試験でも同様の結果が示された（報告書番号 017431 参考資料，報告書番号 017433 参考資料，報告書番号 017436 参考資料，報告書番号 017437 参考資料）。

2.6.2.2.2 免疫不全マウスモデルにおけるデラマニド及び対照化合物の治療効果

（概要表 2.6.3.2，報告書番号 017426 参考資料，017427 参考資料，020444 参考資料，020483）

結核の免疫不全マウスモデルにおけるデラマニドの効果を検討した（報告書番号 020483）。免疫不全 BALB/c ノードマウス又は免疫応答 BALB/c マウスの尾静脈に結核菌（Kurono 株）を感染させた。感染 1 日後から治療を開始し，デラマニドを 0.313～10 mg/kg/day の用量で 10 日間 1 日 1 回，5 匹の雌マウスに経口投与した。免疫不全及び免疫応答の両マウスにおいて，デラマニドは 0.625 mg/kg/day 以上の用量で，肺，肝臓，脾臓内の生菌数を減少させ，用量依存的に有意に抗結核活性を示した。更に，免疫応答マウスの肺及び免疫不全マウスの肝臓において，0.313 mg/kg/day で活性が認められた。免疫応答マウスとノードマウスでデラマニドの治療効果に明らかな違いは無く，デラマニドの有効性は免疫不全状態において低下しないことが示唆された（表 2.6.2.2-12 参

照)。

これらの結果と同等の結果が、予備検討で実施した試験においても得られている^{報告書番号 020444 参考資料}。また、他施設で実施したヒト免疫不全を想定したモデルとして、重症複合免疫不全マウス(SCID)及び非肥満糖尿病(NOD)-SCID マウスを用いた結核急性マウスモデルにおいても、デラマニドは同様の治療効果を示した。^{報告書番号 017426 参考資料, 報告書番号 017427 参考資料}

表 2.6.2.2-12 免疫不全マウスモデルにおけるデラマニド及び対照化合物の治療効果

臓器	投与量 (mg/kg)	生菌数(Log CFU/組織)				報告書 番号
		BALB/c ノードマウス (平均 ± 標準偏差)		BALB/c マウス (平均 ± 標準偏差)		
肺	0	5.543 ± 0.116		5.559 ± 0.034		020483 表4-1 より作 成
	0.313	5.399 ± 0.107	NS	4.591 ± 0.181	**	
	0.625	4.233 ± 0.545	**	3.394 ± 0.208	**	
	1.25	2.793 ± 0.438	**	2.407 ± 0.210	**	
	2.5	2.308 ± 0.194	**	2.369 ± 0.236	**	
	5	1.980 ± 0.382	**	1.989 ± 0.053	**	
	10	1.992 ± 0.279	**	1.998 ± 0.130	**	
脾臓	0	6.625 ± 0.093		6.302 ± 0.081		
	0.313	6.124 ± 0.221	NS	5.750 ± 0.236	NS	
	0.625	4.832 ± 0.615	**	3.956 ± 0.179	**	
	1.25	3.237 ± 0.684	**	3.180 ± 0.845	**	
	2.5	3.115 ± 0.606	**	3.065 ± 0.719	**	
	5	2.706 ± 0.514	**	2.951 ± 0.788	**	
	10	2.206 ± 0.856	**	2.786 ± 0.804	**	
肝臓	0	6.270 ± 0.166		5.825 ± 0.097		
	0.313	5.742 ± 0.174	**	5.494 ± 0.104	NS	
	0.625	5.367 ± 0.133	**	4.865 ± 0.161	**	
	1.25	4.162 ± 0.226	**	3.645 ± 0.268	**	
	2.5	3.600 ± 0.251	**	3.334 ± 0.090	**	
	5	3.183 ± 0.176	**	2.606 ± 0.304	**	
	10	3.277 ± 0.248	**	2.330 ± 0.350	**	

データは Dunnett 法で溶媒対照群と比較した。*: P < 0.01, NS : 有意差無。n = 5

2.6.2.2.2.3 多剤耐性結核菌を用いたマウス結核症モデルにおける治療効果

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 017425 参考資料, 017434 参考資料, 017438 参考資料)

他施設においてデラマニドの治療効果を、多剤耐性結核菌を用いて結核マウスモデルを使って検討した結果、感受性結核菌を用いたマウス結核症モデルでの試験結果と同様にデラマニドが治療効果を示すことが示された^{報告書番号 017425 参考資料, 報告書番号 017434 参考資料, 報告書番号 017438 参考資料}。

2.6.2.2.2.4 マウス慢性結核症モデルにおけるデラマニド及び対照化合物の EBA

(概要表 2.6.3.2, 報告書番号 017558 参考資料~017561, 017577 参考資料)

抗結核薬の初期殺菌効果 (EBA) は治療初日の喀痰中結核菌からの CFU の減少として定義されている¹⁹。EBA 測定は新規抗結核薬の臨床効果を評価するのに重要な手段である。デラマニドと対照化合物の EBA を評価するために、結核菌 (Kurono 株) を気管内接種することで雄

Slc:ICR マウス慢性結核症モデルを確立した^{報告書番号 017559,報告書番号 017560,報告書番号 017561}。感染 21 日後、1 群 4～5 匹のマウスに、7 日間 1 日 1 回、デラマニド又は対照化合物の INH, MFX, PZA 又は RFP を経口投与した。溶媒対照群には 5%アラビアゴム溶液を投与した。マウスを 1 日目（対照群のみ）、3、5、7 及び 8 日目に解剖して気管支肺胞洗浄液（BALF）中の生菌数を測定した。EBA は、治療前（Day 1）から治療 3 日目（Day 3）の log CFU における日平均の減少値を計算した。3 試験の結果を表 2.6.2.2-13 にまとめた。これらの結果は、予備検討試験の結果と同様であった^{報告書番号 017558 参考資料}。

マウス EBA モデルを用いて、市販の抗結核薬である INH, MFX 及び PZA の EBA を評価した^{報告書番号 017559}。INH は BALF 中の結核菌に対して濃度及び時間依存的に作用し、試験薬剤中最も強い効力を示した。試験結果は臨床試験の EBA と類似しており、1 つの新規抗結核薬評価として、このモデルの有用性が確認された。

デラマニドは 0.156～10 mg/kg/day の間で濃度と時間依存的に BALF 中の生菌数を減少させ、INH の結果と同様に、RFP よりも強い活性を示した^{報告書番号 017560,報告書番号 017561}。デラマニドの EBA 値（0.625～10 mg/kg/day : 0.355～0.648）は、INH（2.5～10 mg/kg/day : 0.352～0.514）と同程度で RFP（2.5～10 mg/kg/day : 0.165～0.371）よりも高かった。これらの結果から、デラマニドが INH と相当する初期殺菌効果を示す可能性が示唆された。

表 2.6.2.2-13 マウス慢性結核モデルにおけるデラマニド、INH, MFX, PZA 及び RFP の EBA

化合物	用量 (mg/kg/day)	EBA ± 標準偏差	報告書番号
デラマニド	0.156	0.150 ± 0.209	017561 表 4.3-1 より作成
	0.313	0.123 ± 0.234	017561 表 4.3-1 より作成
	0.625	0.355 ± 0.215	017561 表 4.3-1 より作成
		0.464 ± 0.220	017560 表 4.3-1 より作成
	1.25	0.424 ± 0.375	017561 表 4.3-1 より作成
	2.5	0.529 ± 0.255	017561 表 4.3-1 より作成
		0.613 ± 0.057	017560 表 4.3-1 より作成
	10	0.648 ± 0.228	017560 表 4.3-1 より作成
INH	2.5	0.352 ± 0.131	017560 表 4.3-1 より作成
	3	-0.028 ± 0.285	017559 表 4.3-1 より作成
	5	0.449 ± 0.264	017561 表 4.3-1 より作成
		0.623 ± 0.149	017560 表 4.3-1 より作成
	10	0.717 ± 0.540	017561 表 4.3-1 より作成
		0.514 ± 0.101	017560 表 4.3-1 より作成
		0.397 ± 0.234	017559 表 4.3-1 より作成
	20	0.495 ± 0.312	017561 表 4.3-1 より作成
MFX	30	0.491 ± 0.241	017559 表 4.3-1 より作成
	30	0.147 ± 0.148	017559 表 4.3-1 より作成
	100	0.162 ± 0.342	
	300	0.606 ± 0.384	
PZA	30	0.031 ± 0.373	017559 表 4.3-1 より作成
	100	0.100 ± 0.229	
	300	0.015 ± 0.201	
RFP	2.5	0.165 ± 0.139	017560 表 4.3-1 より作成

	5	0.149 ± 0.217	017561 表 4.3-1 より作成
		0.241 ± 0.184	017560 表 4.3-1 より作成
	10	0.179 ± 0.442	017561 表 4.3-1 より作成
		0.371 ± 0.177	017560 表 4.3-1 より作成
	20	0.205 ± 0.275	017561 表 4.3-1 より作成

EBA：初期殺菌効果，INH：イソニアジド，MXF：モキシフロキサシン，PZA：ピラジナミド，RFP：リファンピシン

前述の EBA 試験^{報告書番号 017561}より採取した肺を用い、予備的に肺内生菌数を測定した結果、デラマニドも INH、RFP も明確な治療効果は確認できなかった^{報告書番号 017577 参考資料}。

2.6.2.2.2.5 マウスにおけるデラマニドの肺内及び血漿中濃度

（概要表 2.6.3.2，報告書番号 014879 参考資料，014880 参考資料，014949 参考資料，014979 参考資料，015176 参考資料，015702 参考資料，016122，022246 参考資料）

デラマニドをマウス（Slc:ICR）に単回経口投与し、高速液体クロマトグラフィーを用いて肺内及び血漿中濃度を測定した^{報告書番号 016122}。各設定時間に 3 又は 6 匹のマウスに 0.156～40 mg/kg でデラマニドを経口ゾンデを用いて単回投与した。デラマニド投与 0～24 時間後にマウスを屠殺し、C_{max} 及び AUC_{0-24h} を決定した。両パラメーターは用量依存的に増加した。動物モデルでのデラマニドの有効用量である 0.625 mg/kg を投与した時のデラマニド血漿中 C_{max} は 0.1004 µg/mL、肺内 C_{max} は 0.273 µg/g であった。この結果は予備試験と同様であった^{報告書番号 014979 参考資料，報告書番号 015176 参考資料}。代謝物である DM-6702 の肺内 C_{max} はデラマニドの 77.3～114.6%であった^{報告書番号 016122}。また、デラマニドと対照化合物を結核菌感染マウスへ併用投与し、各化合物の血漿中濃度を測定したところ、PZA を除くすべての化合物で単剤投与の場合と明らかな差が見られなかった^{報告書番号 022246 参考資料}。更に、結核患者での RFP の C_{max} と AUC に相当するマウスでの RFP 用量を決定するために試験を実施した^{報告書番号 014879 参考資料，報告書番号 014880 参考資料，報告書番号 014949 参考資料，報告書番号 015702 参考資料}。

2.6.2.2.2.6 マウスにおけるデラマニドの PK/PD（薬物動態及び薬力学的）試験

（概要表 2.6.3.2，報告書番号 016122，025547）

PK パラメータが治療効果に相関するか否かを確認するために、デラマニドの PK/PD をマウス慢性結核症モデルで検討した^{報告書番号 025547}。ICR 雌マウスに結核菌（Kuronos 株）を感染させて 4 週間飼育した後、4 匹又は 5 匹からなる以下の治療群に分け、デラマニドを 28 日間経口投与した。0.625、2.5、5 及び 10 mg/kg は 1 日 1 回、7 日/週；2.5 mg/kg は 1 日 2 回、7 日/週；2.5、5 及び 10 mg/kg は 1 日 1 回、1 日又は 3 日/週で投与した。全治療群で、1.672 log（約 98%）CFU 以上の肺内生菌数の減少が見られた。2.5 mg/kg（AUC 3581 ng·h/mL）及びそれ以上の 28 日間投与の総投与量の少なくとも 70 mg/kg で肺内生菌数が 2 log（99%）CFU 以上減少した^{報告書番号 025547，報告書番号 016122}。ピアソンの相関係数による解析の結果、生菌数減少は総投与量及び AUC と良い相関を示した。例えば、デラマニドの効力は総投与量と AUC に依存していることを裏付けるデータとして、1 日 2 回 2.5 mg/kg の 28 日間投与（総投与量 140 mg/kg，log CFU 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 140 mg/kg，log 減少が 2.823）の効力は同程度であった^{報告書番号 025547}。

表 2.6.2.2-14 デラマニドの PK パラメータ及び肺内生菌数

デラマニド の投与療法 ^a	デラマニドの 総投与量 (mg/kg)	AUC ^b (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	Log 減少値	報告書 番号
2.5 × 2 × 7	140	50.1312	0.2969	2.831	025547 表 5-1 より作 成
0.625 × 1 × 7	17.5	8.3125	0.1004	1.685	
2.5 × 1 × 7	70	25.0656	0.2969	2.447	
10 × 1 × 7	280	80.8255	1.0117	2.994	
2.5 × 1 × 3	30	10.7424	0.2969	2.006	
10 × 1 × 3	120	34.6395	1.0117	2.477	
2.5 × 1 × 1	10	3.5808	0.2969	1.672	
10 × 1 × 1	40	11.5465	1.0117	1.933	

AUC：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

^a 投与量 × 一日の投与回数 × 週の投与日数

^b AUC は 1 週間治療した合計として算出した。

表 2.6.2.2-15 デラマニドの PK パラメータと肺内生菌数との相関

	総投与量	AUC	C _{max}	報告書番号
相関係数	0.96763	0.97044	0.47478	025547 表 5-2 より作成
p 値	<0.0001	<0.0001	0.2345	

AUC：投与後 0 時間から最終測定可能時間までの血漿中濃度－時間曲線下面積，C_{max}：最高血漿中濃度

肺内生菌数と PK パラメータの相関は，ピアソンの相関係数により解析した。

2.6.2.3 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 $\mu\text{mol/L}$ 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。最も強くみられたのはセロトニントランスポーターに対する 29.82%の抑制作用であり、ほとんどの作用は 20%未満であった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

(概要表 2.6.3.4)

デラマニドの安全性薬理試験として、*in vitro* 試験における被験物質の溶解性検討試験及び用量設定のための予備試験を除く全て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。

試験項目として、覚醒動物を用いた試験では一般症状及び行動、呼吸及び心血管系に対する作用、*in vitro* 試験は hERG 電流に対する作用、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検討した。デラマニドのヒト代謝物[(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 電流への作用を検討した。なお、*in vitro* 試験ではデラマニドの原薬（旧製法品*

）を使用した。なお、*in vivo* 試験では臨床投与経路である経口投与時の吸収性がより良い毒性試験用製剤の ■%デラマニド含有 新製法品* を使用した。投与量はデラマニドの投与量として示した。

2.6.2.4.1 一般症状及び行動に及ぼす影響

(報告書番号 015833, 015789)

ラットの一般症状及び行動に対する影響を 10, 100 mg/kg 及び単回経口投与可能最大量に相当する 1000 mg/kg の投与量で投与 24 時間後まで Irwin 法により観察した。10 mg/kg 投与群では影響はみられなかった。100 mg/kg 投与群では軟便が投与 8 時間後に 1/6 例で、1000 mg/kg 投与群では白色軟便が投与 4, 6 及び 8 時間後にそれぞれ 2/6, 5/6 及び全例で観察された。軟便はプラセボ投与（添加物II*, ■ mg/kg）の全例でもみられた。

覚醒イヌの一般状態に対する影響を 50, 150 及び単回経口投与可能最大量に相当する 450 mg/kg の投与量で投与 48 時間後まで観察した。その結果、全ての投与量で特記すべき作用を示さなかった。

2.6.2.4.2 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

(報告書番号 015789)

覚醒イヌの呼吸及び心血管系に対する影響を 50, 150 及び単回経口投与可能最大量に相当する 450 mg/kg の投与量で評価した。投与後の観察は心電図については投与 48 時間後まで実施し、その他の呼吸及び心血管系の測定項目については投与 5 時間後まで行った。その結果、450 mg/kg まで投与しても呼吸数、心拍数、血圧、心電図（ST 分節、T 波振幅、PR 間隔、QRS 間隔、QT 時間及び QTc）に対して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（投与 5 時間後の平均血漿中濃度は 845 ng/mL）であった。

2.6.2.4.3 hERG 電流に及ぼす影響

(報告書番号 015935, 016139, 016255, 016263, 019618)

hERG チャネル発現細胞を用いて、hERG 電流に対する影響をデラマニドの溶解可能最大濃度

の 3 $\mu\text{mol/L}$ (1603 ng/mL) まで評価した。その結果、デラマニドは 0.03~1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度域で hERG 電流抑制作用 (19.6~23.2%) を示したが、濃度依存的ではなかった。3 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では 35.4%の抑制作用を示した。

一連のイヌの反復経口投与毒性試験で投与初日には QT 延長作用は観察されず、代謝物が増加した反復投与後に観察された。このことから QT 延長作用に代謝物の関与が考えられたため、デラマニドの 8 種の代謝物の hERG 電流抑制作用を検討した。これらの代謝物中では (R)-DM-6702, (R)-DM-6701 及び (4RS,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 ($\text{IC}_{50}=0.0822 \mu\text{mol/L}$, 38.3 ng/mL)。1 $\mu\text{mol/L}$ の濃度では、(R)-DM-6702 は hERG 電流を 90.6%, (R)-DM-6701 は 23.7%, (4RS,5S)-DM-6720 は 54.9%抑制した。なお、他の 5 種類の代謝物は 1 $\mu\text{mol/L}$ でも hERG 電流抑制作用を示さなかった。

2.6.2.4.4 心筋活動電位に及ぼす影響

(報告書番号 015801)

モルモット摘出右心室乳頭筋を用いて活動電位に対するデラマニドの影響を評価した。デラマニドは溶解限界の 3 $\mu\text{mol/L}$ (1603 ng/mL) までの濃度で活動電位の測定項目 (静止膜電位, 活動電位振幅, 最大立ち上がり速度, 並びに 30%, 60%及び 90%再分極時の活動電位持続時間) に作用を示さなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 デラマニドと第一選択薬との *in vitro* 併用効果

(概要表 2.6.3.5, 報告書番号 016012~016015)

現在、第一選択抗結核薬は通常併用療法で用いられており、新規薬剤も併用療法で使用されることが考えられる²⁰。そこで、デラマニドと第一選択抗結核薬の臨床分離結核菌 27 株に対する *in vitro* 併用効果を、寒天希釈法を用いてチェッカーボード法で評価した²¹。寒天希釈法で、各々の濃度のデラマニド及び各対照化合物の組み合わせを含む寒天平板に、マイクロプランターを用いて結核菌を植菌し、各併用での MIC を測定した。各試験化合物の濃度は、以前に測定したその化合物の最低 MIC の 1/32~最高 MIC の 4 倍とした。デラマニドと試験化合物の併用効果は、以下の式に基づく相乗効果又は相加効果を現す指標 (FIC index) で判定した。

薬剤 A の FIC : 薬剤 A の併用時の MIC/薬剤 A の単独時の MIC,

薬剤 B の FIC : 薬剤 B の併用時の MIC/薬剤 B の単独時の MIC,

FIC index : 薬剤 A の FIC + 薬剤 B の FIC

FIC index での分類は以下のとおりである。

≤ 0.5 : 相乗効果, $0.5 < \sim 0.75$: 部分相乗効果, $0.75 < \sim 1.0$: 相加効果, $1.0 < \sim 4.0$: 不関,
 $4.0 < :$ 拮抗²¹

FIC index は 2 薬剤併用の各濃度で計算し、最低値を採用した。

この定義において、デラマニドの、第一選択薬の EB, INH, RFP, 又は SM との併用効果を検討した結果、臨床分離結核菌 27 株に対する抗結核活性の拮抗作用は見られなかった。表 2.6.2.5-1 に示すように、全試験株に対するデラマニドの EB, INH, RFP, 及び SM との併用効果は、

各々、88.9%、44.4%、92.6%、及び 25.9%の相乗効果又は部分相乗効果に分類された^{報告書番号 016012～016015}。デラマニド + RFP の併用は、相乗効果又は部分相乗効果を示す株の割合から RFP + SM の併用より優れていた（デラマニド + RFP：92.6%、RFP + SM：74.1%で比較）^{報告書番号 016012}。同じ基準で、デラマニド + EB の併用は、88.9%の株に対し相乗効果又は部分相乗効果があり、59.3%の相乗効果又は部分相乗効果の EB + INH の併用より優れていた^{報告書番号 016014}。EB + RFP の併用のみが大多数の株の 96.3%に相乗効果を示した^{報告書番号 016012}。これらの結果は、デラマニドが現在臨床治療で使用されている抗結核薬と併用できることを示している。

表 2.6.2.5-1 結核菌臨床分離 27 菌株に対するデラマニドと EB, INH, RFP, 及び SM の *in vitro* 併用効果

デラマニドとの併用化合物	FIC Index 分類株数 (%)				報告書番号
	相乗	部分相乗	相加	不関	
EB	3 (11.1%)	21 (77.8%)	3 (11.1%)	0	016014 表 4.2-2 より作成
INH	0	12 (44.4%)	5 (18.5%)	10 (37.0%)	016013 表 4.2-2 より作成
RFP	1 (3.7%)	24 (88.9%)	2 (7.4%)	0	016012 表 4.2-2 より作成
SM	0	7 (25.9%)	10 (37.0%)	10 (37.0%)	016015 表 4.2-2 より作成

EB：エタンブトール，FIC Index：相乗効果又は相加効果を示す指標，INH：イソニアジド，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

補足：すべての薬剤の単独時及び併用時の MIC は寒天希釈法を用いてチェッカーボード法で算出した。試験濃度はデラマニドが 0.0002～0.1 µg/mL，INH が 0.0015～0.39 µg/mL，RFP が 0.0015～1.56 µg/mL，SM が 0.012～6.25 µg/mL 及び EB が 0.024～12.5 µg/mL。FIC index は 2 薬剤併用の各濃度で計算し，最低値を採用した。

2.6.2.5.2 デラマニドと第一選択薬の *in vivo* 併用効果

（概要表 2.6.3.5，報告書番号 017089，017124 参考資料，019270 参考資料）

デラマニドと第一選択薬である EB, INH, PZA, RFP, 及び SM との単剤併用での，マウス慢性結核症モデルに対する *in vivo* 効果を検討した^{報告書番号 017089}。1 群 4 匹の雄 Slc:ICR マウスに結核菌（Kurono 株）懸濁液を気管内接種し，治療開始前に 28 日間飼育した。デラマニド（0.313, 0.625, 1.25, 及び 2.5 mg/kg/day）を，単剤又は，INH 又は RFP（2.5 又は 5 mg/kg/day），EB 又は PZA（80 又は 320 mg/kg/day），SM（40 又は 160 mg/kg/day の皮下投与）との併用でマウスに 1 日 1 回，4 週間経口投与した。溶媒対照群には，5%（w/v）アラビアゴム溶液 10 mL/kg 経口投与，又は 5%（w/v）アラビアゴム溶液（経口投与）と生理食塩水（皮下投与）の併用で 10 mL/kg 投与した。対照化合物の投与量は，臨床用量での血漿中濃度に匹敵する濃度とした。慢性肺結核症の成立は，29 日目の溶媒対照群を用いて確認した。治療終了後，各マウスを解剖し，肺内生菌数を対数値/肺（log CFU）で算出して比較した。デラマニド単独と各対照薬との併用間

の相互作用を 2 元配置分散分析法で解析し、デラマニドの各対照薬との併用群とデラマニド単独群の相違を、両側 t 検定を用いて各用量で評価し

表 2.6.2.5-2 に示した。その結果、デラマニドと既存の抗結核薬の EB, INH, PZA, RFP, 又は SM との併用において拮抗は認められなかった。各併用で肺内生菌数はデラマニドの用量に依存して減少し、デラマニドは INH を除いた各対照化合物との併用で相加効果が見られ、最も強い効果はデラマニドを PZA と併用したときに認められた。デラマニド単独の 2.5 mg/kg/day では > 2 log CFU の減少であったが、PZA の 80 mg/kg/day 併用では 3 log CFU の減少、320 mg/kg/day 併用では > 4.5 log CFU の減少が認められた。他の化合物とデラマニドの 2.5 mg/kg/day 併用では log CFU 減少が 2.1~3.3 であった。デラマニドと INH の併用効果を確認するため追加で同モデルを用いて試験した結果、拮抗作用は確認できなかった^{報告書番号 017124 参考資料}。また他施設でも ETA, MFX, PZA とデラマニドとの *in vivo* 併用試験を実施した^{報告書番号 019270 参考資料}。

これらの結果から、デラマニドは第一選択薬との併用が可能と考えられた。

表 2.6.2.5-2 併用治療時の肺内生菌数

試験薬剤	用量 (mg/kg/day)	生菌数 (log) /肺 (平均 ± 標準偏差)					報告 書番 号
		デラマニド (mg/kg/day)					
		0	0.313	0.625	1.25	2.5	
溶媒 (5% アラビアゴ ム溶液)	0	7.157 ± 1.366	6.602 ± 0.325	5.632 ± 0.273	5.249 ± 0.478	5.037 ± 0.349	01708 9 表 4.2.6- 1, 表 4.3.5-2 より 作成
溶媒 (生理 食塩水)	0	7.588 ± 0.301	NT	NT	NT	NT	
EB	80	NT	5.337 ± 0.444 ^{**}	5.732 ± 1.124	5.072 ± 0.488	4.480 ± 0.224 [*]	
	320	NT	5.291 ± 0.428 ^{**}	4.984 ± 0.173 ^{**}	4.575 ± 0.160 [*]	4.322 ± 0.144 ^{**}	
INH	2.5	NT	5.996 ± 0.340 [*]	5.624 ± 0.299	5.638 ± 0.328	5.003 ± 0.208	
	5	NT	5.775 ± 0.327 [*]	5.546 ± 0.147	4.587 ± 1.334	4.693 ± 0.249	
PZA	80	NT	5.824 ± 0.610	4.265 ± 0.954 [*]	4.478 ± 0.669	4.182 ± 0.366 [*]	
	320	NT	4.146 ± 0.637 ^{**}	3.571 ± 0.309 ^{**}	2.085 ± 0.353 ^{**}	2.497 ± 0.627 ^{**}	
RFP	2.5	NT	5.770 ± 0.242 ^{**}	5.573 ± 0.607	4.788 ± 0.499	4.796 ± 0.178	
	5	NT	4.913 ± 0.275 ^{**}	4.594 ± 0.090 ^{**}	4.420 ± 0.383 [*]	4.114 ± 0.311 ^{**}	
SM	40	NT	6.280 ± 0.410	5.211 ± 0.266	4.755 ± 0.337	4.715 ± 0.370	
	160	NT	5.351 ± 0.427 ^{##}	4.931 ± 0.287 [#]	3.956 ± 0.342 ^{##}	3.868 ± 0.353 ^{##}	

EB : エタンブトール, INH : イソニアジド, NT : 未実施, 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

* p < 0.05, ** p < 0.01, デラマニドと各対照薬との併用 vs 溶媒 (5%アラビアゴム)

p < 0.05, ## p < 0.01, デラマニドと各対照薬との併用 vs 溶媒 (生理食塩水)

データは両側 t 検定で分析した。n = 4

2.6.2.5.3 マウス慢性結核症モデルにおける最も効果的な併用療法

(概要表 2.6.3.5, 報告書番号 022230 参考資料~022232, 023974)

マウス慢性結核症モデルでの最も効果的な併用療法を求めるために、デラマニドと現在使用されている結核薬との併用治療を、肺内生菌数と除菌までの時間、及び治療終了後の再発率で評価した。慢性結核症モデルは結核菌 Kurono 株^{報告書番号 022230 参考資料, 報告書番号 022232, 報告書番号 023974} 又は H37Rv 株^{報告書番号 022231 参考資料}を Slc:ICR マウス^{報告書番号 022230 参考資料, 報告書番号 022231 参考資料}又は BALB/c マウス^{報告書番号 022232, 報告書番号 023974}に気管内接種させ、治療開始まで 14 日間^{報告書番号 022232, 報告書番号 023974}又は 28 日間^{報告書番号 022230 参考資料, 報告書番号 022231 参考資料}飼育することにより作製した。肺内生菌数での効果を 2.6.2.5.3.1 にまとめた。再発率をもとにした効果を 2.6.2.5.3.2 に

まとめた。

2.6.2.5.3.1 マウス慢性結核症モデル併用療法における肺内生菌数への効果

(報告書番号 022228 参考資料, 022230 参考資料～022232, 023974, 024582 参考資料, 024583 参考資料)

現在、結核の標準療法は4剤併用の2ヵ月強化療法期と引き続き4ヵ月の2剤維持療法期となっている^{20,22}。標準療法の6ヵ月を短期化できる最も効果的なデラマニドを用いた併用療法を検討するために4試験を実施した。治療期間は、2ヵ月の強化療法期と1～4ヵ月の維持療法期に分けた。試験では、2剤から4剤の併用を初期の強化療法期に、2剤併用を維持療法期に投与した。肺内生菌数と除菌までの時間を全治療期間で評価した^{報告書番号 022230 参考資料, 報告書番号 022231 参考資料, 報告書番号 022232, 報告書番号 023974}。これらの試験結果について表 2.6.2.5-3 に要約した。

最初の2試験では結核菌 (Kurono 株又は H37Rv 株) を接種し4週間放置することで、慢性結核症モデルを作製し、デラマニドを含む療法を検討した。Kurono 株感染モデルにおいては、デラマニド+ PZA + RFP を2ヵ月間、続く2ヵ月をデラマニド+ RFP で治療すると、最初の3ヵ月目の治療で6匹中1匹に1コロニーを検出したのみで (log CFU 0.063) , 最も早く生菌数を減少させた^{報告書番号 022230 参考資料}。一方、EB + INH + PZA + RFP で2ヵ月間、続く4ヵ月を INH + RFP の標準療法では、肺内生菌は治療6ヵ月後でも5匹中4匹に検出された (log CFU 1.425) 。H37Rv 感染モデルにおいても先の結果と同様に、初期2ヵ月間のデラマニド+ PZA + RFP に続き2ヵ月間の維持療法期をデラマニド+ RFP とした治療は、最初の3ヵ月目の解析で最も早く生菌数を減少させ (3ヵ月目の log CFU 0.396) , 5匹中3匹のマウスの肺内菌が完全に除菌された^{報告書番号 022231 参考資料}。一方、2ヵ月の EB + INH + PZA + RFP と続く4ヵ月の INH + RFP の標準療法では3ヵ月目に log CFU 1.178 であった。

これらの結果から、デラマニド+ PZA + RFP の併用がヒトの結核併用療法の治療期間を短縮する可能性があることが示された。しかしながら、これらの試験で肺内生菌数が一旦消失後、標準療法を含むすべて又はほとんどの群で再発が確認された。したがって、再発率を含めた評価試験モデルとしては相応しくないと判断し、以下2試験を実施した。

これらの2試験では、マウスに菌接種後2週間放置することでマウス慢性結核症モデルを作製した。

結核菌 (Kurono 株) を BALB/c マウスに経気道感染させた試験では、デラマニドと第一選択薬との併用を検討した^{報告書番号 022232}。各時点5匹又は15匹の群の雌マウスに、デラマニド (2.5 mg/kg/day) と RFP (10 mg/kg/day) , INH (25 mg/kg/day) , 又は PZA (150 mg/kg/day) を併用して5ヵ月間1日1回5日/週、経口投与した。溶媒対照群には5% (w/v) アラビアゴム溶液を10 mL/kg 投与した。デラマニドを標準療法の INH + PZA + RFP の2ヵ月間の強化療法期に続く3ヵ月間の維持療法期の INH + RFP に加えた。別の群では、デラマニドを標準療法の両治療期の INH 及び維持療法期の PZA に置き換えた。肺内生菌数測定のために治療後2, 4及び5ヵ月後にマウスを解剖した。デラマニド + PZA + RFP の併用療法では、2ヵ月目に5匹中の1匹のマウスが完全に除菌され、治療開始2ヵ月目で最も早く生菌数が減少した (2ヵ月目に log CFU 0.603) 。標準療法の INH + PZA + RFP (2ヵ月目に log CFU 1.676) , 又はデラマニドを加えた標準療法 (2ヵ月目に log CFU 1.577) はデラマニド + PZA + RFP と比較して効果が弱かった。これらの

結果から、デラマニドはヒトの結核併用療法期間を短縮する可能性があることが示された。

次に同モデルを用いて^{報告書番号 023974}，INH 及び RFP 耐性菌の多剤耐性結核症患者での第二選択薬を含む治療法を検討するために感染後 15 日目から治療を行い，併用効果の検討を行った。各時点 5 匹から 20 匹の群に，デラマニド (2.5 mg/kg/day)，ETA (50 mg/kg/day)，MFX (100 mg/kg/day)，PZA (150 mg/kg/day) 又は LVFX (300 mg/kg/day) を経口投与，AMK (150 mg/kg/day) は皮下注射で 5 日/週併用投与した。RFP (10 mg/kg/day) 及び INH (25 mg/kg/day) は標準療法に使用した。溶媒対照群には 5% (w/v) アラビアゴム溶液を 10 mL/kg 投与した。マウスを 4 ヶ月間治療し，肺内生菌数測定のために治療期間中に約 4 週間隔で解剖した。2 ヶ月間の INH + PZA + RFP 治療に続く 2 ヶ月間の INH + RFP 治療を標準療法として用いた。また，標準多剤耐性結核症療法で使用されている薬物 (AMK + ETA + MFX + PZA) にデラマニドを加え 2 ヶ月間治療し，続く 2 ヶ月間をデラマニド + MFX で治療する群，併用薬の MFX を LVFX に置き換えた群を設定し検討した。更に，2 ヶ月のデラマニド+ AMK + PZA，続く 2 ヶ月間のデラマニド治療の両治療期間に LVFX 又は MFX を加えた 2 つの群を追加検討した。デラマニドを含む併用治療は，最初の 2 ヶ月目 (log CFU 0~0.069) に標準療法の INH + PZA + RFP (log CFU 0.277) と比べて，より早く肺内生菌数を減少させた。MFX を含む療法は LVFX を含む療法よりもより早い生菌数の減少傾向があったが，有意な差は見られなかった。これは，他の 3 つの予備検討試験での併用療法での結果と同等であった^{報告書番号 022228 参考資料, 報告書番号 024582 参考資料, 報告書番号 024583 参考資料}。これらの結果からデラマニドの多剤耐性結核症治療においても結核併用療法期間を短縮できる可能性が示された。

表 2.6.2.5-3 マウス慢性結核症モデルに対するデラマニドを含む併用療法の治療効果

治療法 (強化療法期/維持療法期 ^{a)})	肺内生菌数 (Log CFU)	評価時期	評価モデル (菌株, 菌接種から治療開始までの期間)	報告書番号
EB+INH+PZA+RFP (2 ヶ月) / INH+RFP (4 ヶ月)	1.539 ± 0.271	3 ヶ月目	Kurono 株, 4 週間	022230 参考資料表 4.2-1 より作成
デラマニド+PZA+RFP (2 ヶ月) / デラマニド+RFP (2 ヶ月)	0.063 ± 0.154 ^{**}			
EB+INH+PZA+RFP (2 ヶ月) / INH+RFP (4 ヶ月)	1.178 ± 0.422	3 ヶ月目	H37Rv 株, 4 週間	022231 参考資料表 4.2-1 より作成
デラマニド+PZA+RFP (2 ヶ月) / デラマニド+RFP (2 ヶ月)	0.396 ± 0.653			
デラマニド+EB+PZA+RFP (2 ヶ月) / デラマニド+RFP (2 ヶ月)	0.593 ± 0.686			
デラマニド+MFX+PZA+RFP (2 ヶ月) / デラマニド+MFX (2 ヶ月)	0.536 ± 0.642			
INH+PZA+RFP (2 ヶ月) /	1.676 ± 0.262	2 ヶ月目	Kurono 株,	0222

治療法（強化療法期/維持療法期 ^a ）	肺内生菌数 (Log CFU)	評価時期	評価モデル (菌株, 菌接 種から治療開 始までの期 間)	報告 書番 号
INH+RFP (3 ヶ月)			2 週間	32
デラマニド+PZA+RFP (2 ヶ月) / デラマニド+RFP (3 ヶ月)	0.603 ± 0.697			表 4.2-1 より 作成
INH+PZA+RFP (2 ヶ月) / INH+RFP (2 ヶ月)	0.277 ± 0.453	2 ヶ月目	Kurono 株, 2 週間	0239
デラマニド+AMK+MFX+PZA (2 ヶ月) / デラマニド+MFX (2 ヶ月)	0.008 ± 0.019			74 表
デラマニド+AMK+LVFX+PZA (2 ヶ月) / デラマニド+LVFX (2 ヶ月)	0.032 ± 0.021			4.2.1- 1 よ り作 成

AMK：アミカシン，CFU：コロニー形成単位，EB：エタンプトール，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

** P < 0.01；2 ヶ月のデラマニド + PZA + RFP 続く 1 ヶ月をデラマニド + RFP の試験治療法と 2 ヶ月の EB + INH + PZA + RFP 続く 1 ヶ月を INH + RFP の標準治療法との比較。Dunnett 検定。

^a マウスは提示した薬剤併用で 2 ヶ月と続いて 2～4 ヶ月の維持療法期を治療した。併用療法の強化療法期と維持療法期は“/”で区別する。

データは 5 匹のマウスの平均値±標準偏差（報告書番号 22230 のみ 6 匹）。

2.6.2.5.3.2 マウス慢性結核症モデルにおける再発率から見た併用療法の効果

（概要表 2.6.3.5，報告書番号 022232，023974）

マウス慢性結核症モデルでの治療終了後再発率を，肺ホモジネート液すべてを培養し結核陽性マウスの割合で評価した。以下の 2 つ試験結果について，表 2.6.2.5-4 に示した。

マウス（BALB/c）に結核菌（Kurono 株）を気管内接種することで結核症モデルを作製し^{報告書番号 022232}，治療はデラマニド（2.5 mg/kg/day），RFP（10 mg/kg/day），INH（25 mg/kg/day），及び PZA（150 mg/kg/day）を併用で，感染後 2 週目から 1 日 1 回経口投与で 4 ヶ月間又は 5 ヶ月間行った。再発率は 4 ヶ月間又は 5 ヶ月間の治療後 12 週目に評価した。デラマニド + PZA + RFP の 2 ヶ月の強化療法とデラマニド + RFP の 2 ヶ月の維持療法の 4 ヶ月治療終了後の 12 週で再発は観察されなかった（0%）。このときの標準療法の INH+PZA+RFP（2 ヶ月）/INH+RFP（2 ヶ月）には 14.3%の再発があった。一方，治療 5 ヶ月（2 ヶ月の強化療法/3 ヶ月の維持療法）後では，デラマニド + PZA + RFP /デラマニド + RFP の療法に加え，デラマニド + INH + PZA + RFP/デラマニド + INH + RFP，又は標準療法で，再発は観察されなかった。これらの結果は，デラマニドが再発を軽減する可能性を示している。

多剤耐性結核症治療に使われる第二選択結核薬とデラマニドの併用時の再発率をもう一つの試験で検討した^{報告書番号 023974}。各群 5～20 匹の雌 BALB/c マウスに結核菌（Kurono 株）を経気道接種し，14 日間飼育して結核症モデルを作製した。その後，治療を行った。治療は，マウスにデラマニド（2.5 mg/kg/day），RFP（10 mg/kg/day），INH（25 mg/kg/day），ETA（50 mg/kg/day），MFX（100 mg/kg/day），PZA（150 mg/kg/day），及び LVFX（300 mg/kg/day）を経口投与，

AMK（150 mg/kg/day）を皮下投与で2ヵ月又は4ヵ月まで1日1回5日/週併用投与した。再発率は13週間又は16週間の治療終了後から12週目で評価した。標準療法を含む全併用療法での治療13週の再発率は15～61.1%，治療16週の再発率は0～27.8%であった。統計学的に有意な差はなかったが，標準療法のINH + PZA + RFPで2ヵ月に続くINH + RFPで2ヵ月の治療は，最も低い値（再発率0%）を示した。

表 2.6.2.5-4 デラマニドを含むマウス併用療法後の結核再発率

治療法（強化療法期/維持療法期 ^{a)}	再発マウス数（再発率）		報告書番号
	治療期間		
	4 ヲ月	5 ヲ月	0222 32 表 4.3-1 より 作成
INH+PZA+RFP（2 ヲ月） / INH+RFP（3 ヲ月）	2/14（14.3%）	0/14（0%）	
PZA+RFP（2 ヲ月） /RFP（3 ヲ月）	15/15（100%）	10/15（66.7%）	
デラマニド+INH+PZA+RFP（2 ヲ月） / デラマニド+INH+RFP（3 ヲ月）	3/15（20%）	0/15（0%）	
デラマニド+PZA+RFP（2 ヲ月） / デラマニド+RFP（3 ヲ月）	0/15（0%）	0/15（0%）	
デラマニド+INH+RFP（2 ヲ月） / INH+RFP（3 ヲ月）	12/15（80%）	4/15（26.7%）	
5 mo. デラマニド+INH+RFP	9/15（60%）	3/15（20%）	
	13 週 ^b	16 週 ^b	0239 74 表 4.3-1 より 作成
INH+PZA+RFP（2 ヲ月） / INH+RFP（4 ヲ月）	3/20（15%）	0/20（0%）	
デラマニド+AMK+MFX+PZA（2 ヲ月） / デラマニド+MFX（2 ヲ月）	3/19（15.8%）	1/18（5.6%）	
デラマニド+AMK+LVFX+PZA（2 ヲ月） / デラマニド+LVFX（2 ヲ月）	9/18（50%）	3/18（16.7%）	
デラマニド+AMK+ETA+MFX+PZA（2 ヲ月） / デラマニド+MFX（2 ヲ月）	4/18（22.2%）	1/19（5.3%）	
デラマニド+AMK+ETA+LVFX+PZA（2 ヲ月） / デラマニド+LVFX（2 ヲ月）	11/18（61.1%）	5/18（27.8%）	

AMK：アミカシン，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

^a マウスの治療は文中に記載したように2ヵ月の強化療法期と3～4ヵ月の維持療法期に分けた。強化療法期と維持療法期は“/”で分け示した。例外はOPC + INH + RFPの5ヵ月治療で，5ヵ月間記載した併用で治療した。

^b 試験計画では治療は2ヵ月の強化療法と4ヵ月の維持療法の計6ヵ月まで続けたが，治療2ヵ月後の肺内生菌数が少なかったため維持療法期を2ヵ月に短縮し治療期間は最大4ヵ月（16週間）となった。再発率は，初期に計画した4ヵ月間及び6ヵ月間治療後に代わり13週間及び16週間治療後の12週間後に評価した。すべての試験で，再発率は治療終了後12週目の肺内生菌数で評価した。

2.6.2.5.4 モルモット慢性結核症モデルにおけるデラマニドの *in vivo* 併用効果

(概要表 2.6.3.5, 報告書番号 016122, 020482, 022996 参考資料, 022998 参考資料, 025445 参考資料, 026290, 026301 参考資料)

モルモット慢性結核症モデルで生じる肺病変は、類上皮マクロファージの層が取り囲む壊死性の病変が特徴的な肉芽腫を形成するなど、ヒトの結核感染の病変と多くの類似点がある²³。これらの特徴から、モルモットは新規抗結核化合物を評価するための適切なモデルと考えられる。モルモット慢性結核症モデルを使った二つの予備試験で、デラマニドの有効性を検討した結果、治療効果が確認された^{報告書番号 022996 参考資料, 報告書番号 022998 参考資料}。

このモデルを用いて、デラマニドを含む併用療法の効果を肺内生菌数 (log CFU) と肺の組織学的評価で検討した。1 群 3 匹の雌ハートレーモルモットに結核菌 (Kuroko 株) を気管内接種し、強化療法開始前に 28 日又は 33 日間飼育して慢性結核症モデルを作製した^{報告書番号 026290}。

モルモットに単剤のデラマニド (10 mg/kg/day), INH, 又は RFP (25 mg/kg/day), 併用でデラマニド + PZA + RFP (PZA は 150 mg/kg/day) 又は標準療法の INH + PZA + RFP を 5 日/週 経口投与し、4 週間又は 8 週間治療し評価した。溶媒対照群は 5% (w/v) アラビアゴム溶液を投与した。デラマニドを 10 mg/kg/day 単独投与 (4 週目で log CFU 4.025, 8 週目で ≤ 2.834) すると、INH (4 週目で log CFU ≤ 4.045, 8 週目で 3.014) と RFP (4 週目で log CFU 4.195, 8 週目で ≤ 1.903) とほぼ同程度に肺内生菌数が減少した。デラマニド + PZA + RFP (4 週目で log CFU 2.410) の併用による殺菌効果は、標準療法の INH + PZA + RFP と同等であり、両療法とも 8 週までに肺での菌数が 0 となった。組織学的解析では、INH とは対照的に、デラマニド単剤治療の肺病変では低酸素環境下に存在している菌が減少していた。更にこれらの低酸素環境下の菌は休眠型菌であると考えられ、先における休眠型ウシ型結核菌 BCG 株を用いた *in vitro* 試験において、INH が活性を示さず、デラマニドは 0.4 µg/mL 以上の濃度で有意に用量依存的な活性を有していたことから、これらの効果が *in vivo* においても反映されたと考えられた^{報告書番号 020482}。

次に、高用量のデラマニド (100 mg/kg/day) の単剤療法及び併用療法でモルモットモデルでの治療効果を検討した^{報告書番号 026290} (表 2.6.2.5-5 参照)。1 群 3 匹のハートレーモルモットを、デラマニド + PZA + RFP, 標準療法の INH + PZA + RFP, 又はデラマニドを含有又は不含の AMK + ETA + LVFX + PZA で治療した。薬物は 5 日/週で、皮下投与した AMK 以外は経口投与した。溶媒対照群は 5% (w/v) アラビアゴム溶液を投与した。モルモットを治療 4 週間後又は 8 週間後に解剖し、肺内生菌数を測定した。デラマニドの単剤高用量投与は徐々に肺内生菌数を減少させた (4 週目で log CFU 2.040, 8 週目で 0)。それは AMK + ETA + LVFX + PZA と同等であり、標準療法の INH + PZA + RFP より強い効果があった。最も強い効果はデラマニド含有治療のデラマニド + PZA + RFP 及びデラマニド + AMK + ETA + LVFX + PZA で、4 週目及び 8 週目では肺内生菌は検出されなかった。デラマニドが *in vivo* での休眠型結核菌に対して相加的に殺菌活性を示した結果から、デラマニドが結核症治療で標準療法より効果的であることが示唆された。

表 2.6.2.5-5 デラマニド及び対照化合物を含む *in vivo* 併用療法効果

治療法 ^a	デラマニドの 投与量 (mg/kg)	肺内生菌数 (Log CFU)		報告書 番号
		4 週間後	8 週間後	
デラマニド	10	4.025 ± 0.181	≤ 2.834 ± 0.796	026290 表 4.2- 1, 4.2-2 より作 成
デラマニド	100	2.040 ± 1.774	0	
INH	0	≤ 4.045 ± 1.042	3.014 ± 0.181	
RFP	0	4.195 ± 0.145	≤ 1.903 ± 0.012	
デラマニド+PZA+RFP	10	2.410 ± 0.902	0	
デラマニド+PZA+RFP	100	0	0	
デラマニド+AMK+ETA+ LVFX+PZA	100	0	0	
INH+PZA+RFP	0	2.410 ± 0.437, 2.989 ± 0.544	0	

AMK：アミカシン，ETA：エチオナミド，INH：イソニアジド，LVFX：レボフロキサシン，PZA：ピラジナミド，RFP：リファンピシン

^a 各薬物の用量：INH，RFP：25 mg/kg，ETA，LVFX：50 mg/kg，AMK，PZA：150mg/kg

モルモットにおけるデラマニドの予備的に検討した体内動態試験では，デラマニドの血漿中濃度はマウスでの濃度に比較し，非常に低い濃度にしか達しないことが判り，高用量（100 mg/kg）投与下でマウスの 2.5 mg/kg 投与時と同等の体内動態となることがわかった^{報告書番号 026301}。同様に既存薬のモルモットでの体内動態についても，妥当な投与量を試験して決定した^{報告書番号 025445 参考資料，報告書番号 026301 参考資料}。

2.6.2.6 考察及び結論

効力を裏付ける試験

汎用抗結核薬が無効な多剤耐性結核症の増加は，世界的な結核感染の危機を増長させている。多剤耐性結核菌に有効な薬物は，結核治療の新しい選択肢として重要である。

デラマニドは，第一次選択薬である EB，INH，PZA，RFP 及び SM に耐性を示す多剤耐性株を含む結核菌標準菌株（MIC 0.006～0.024 µg/mL）及び臨床分離菌株（MIC ≤0.00625～0.024 µg/mL）に対して *in vitro* 抗結核活性を有した^{報告書番号 015157，報告書番号 015366，報告書番号 019641}。デラマニドの薬剤感受性株，多剤耐性株，超多剤耐性株間の MIC 値に有意な違いはなかった。一方，既存抗結核薬と異なり試験した好気性及び嫌気性の一般細菌に対する活性がなかった^{報告書番号 016019}。これらの結果は，デラマニドが腸内細菌叢に影響を及ぼすことなく，多剤耐性結核症を含む結核治療に有効であることを示している。

マウス慢性結核症モデルにおいて，デラマニドは 0.313 mg/kg/day 以上で肺内生菌数を有意に減少させた^{報告書番号 015667}。現在の結核標準療法は，治療期間の短縮，及び薬物耐性菌の出現を減少させるために，2 ヶ月間の強化療法（EB+INH+PZA+RFP）に続く 4 ヶ月間の維持療法（RFP+INH）が推奨されている^{20,22}。マウス *in vivo* 試験では，デラマニドを含む併用療法は再発率を増やすことなく初期の 2～4 ヶ月で標準療法より早く生菌数を減少させた^{報告書番号 017089，報告書番号 022230 参考資料，報告書番号 022231 参考資料，報告書番号 022232，報告書番号 023974}。マウス結核症モデルにおける肺内生菌数の減少は総投与量と AUC に依存していた^{報告書番号 025547}。また，デラマニドは，*in*

vitro において 0.4 µg/mL 以上で嫌気環境下で誘導された休眠型ウシ型結核菌 BCG^{報告書番号 020482}, 及びマクロファージ様 THP-1 細胞内結核菌^{報告書番号 015897, 報告書番号 018357} 及びヒト肺上皮細胞由来の A549 細胞内結核菌^{報告書番号 017515 参考資料}に対して活性を示した。ヒトの結核症に近い病態を示すモルモット結核症モデルに対する治療効果では、デラマニドは既存の結核治療薬よりも低酸素条件下の結核菌に対して強い抗結核活性を示した^{報告書番号 026290}。結核菌は、肺感染後、低酸素病変内で休眠型として、又は宿主マクロファージ内の細胞内病原菌として生存し、長期感染又は結核の再発を引き起こす^{5,6,8,9}。それゆえ、これらの結果はデラマニドが結核治療期間の短期化に貢献する可能性を示唆している。

副次的薬理試験

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。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

デラマニドは単回経口投与可能最大量（ラット 100 mg/kg, イヌ 450 mg/kg）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なかった。イヌの最高投与量（450 mg/kg）におけるデラマニドの C_{max} は 1292 ng/mL であり、臨床推奨用量（100 mg, 1 日 2 回）における C_{max} （242-204 試験, 414 ng/mL）と比較したところ 3.1 倍の開きが見られた。*in vitro* 試験では 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、同じ濃度域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。一方、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 µmol/L, 38.3 ng/mL）。これらのことから、イヌの反復経口投与毒性試験及び臨床試験でみられた QT 延長作用は(R)-DM-6702 に起因すると考えられた。

総括として、これらの非臨床薬理試験の結果は、デラマニドが安全で併用療法期間を短縮できる効果的な抗結核薬であり、多剤耐性結核症を治癒することができる新薬をもたらすことを示している。

2.6.2.7 図表

本文中に記載した。

2.6.2.8 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 Woods GL, Brown-Elliott BA, Desmond EP, Hall GS, Heifets L, Pfyffer GE, et al. Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardia, and Other Aerobic Actinomycetes; Tentative Standard-Second Edition. NCCLS document M24-T2 Volume 20 Number 26 (資料番号 4.3-02)

- 3 Policy Guideline on Drug Susceptibility Testing [DST] of second line antituberculosis drugs. World Health Organization Geneva, 2008 (資料番号 4.3-03)
- 4 Oluwabunmi Y Saliu, Catina Crismale, Stephan K Schwander, Robert S Wallis. Bactericidal activity of OPC-67683 against drug-tolerant M tuberculosis. J Antimicrob Chemother. 2007;60:994-8. (資料番号 4.3-04)
- 5 Armstrong JA, Hart PD. Response of cultured macrophages to Mycobacterium tuberculosis, with observations on fusion of lysosomes with phagosomes. J Exp Med. 1971;134(3 Pt 1):713-40. (資料番号 4.3-05)
- 6 Parrish NM, Dick JD, Bishai WR. Mechanisms of latency in Mycobacterium tuberculosis. Trends Microbiol. 1998;6(3):107-12. (資料番号 4.3-06)
- 7 Bermudez LE, Goodman J. Mycobacterium tuberculosis invades and replicates within type II alveolar cells. Infect Immun. 1996;64(4):1400-6. (資料番号 4.3-07)
- 8 Sacchettini JC, Rubin EJ, Freundlich JS. Drugs versus bugs: in pursuit of the persistent predator Mycobacterium tuberculosis. Nat Rev Microbiol. 2008;6(1):41-52. (資料番号 4.3-08)
- 9 Yew WW, Cynamon M, Zhang Y. Emerging drugs for the treatment of tuberculosis. Expert Opin Emerg Drugs. 2011;16(1):1-21. (資料番号 4.3-09)
- 10 Wayne LG, Sramek HA. Metronidazole is bactericidal to dormant cells of Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 1994;38(9):2054-8. (資料番号 4.3-10)
- 11 Wayne LG, Hayes LG. An in vitro model for sequential study of shutdown of Mycobacterium tuberculosis through two stages of nonreplicating persistence. Infect Immun. 1996;64(6):2062-9. (資料番号 4.3-11)
- 12 Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. World Health Organization, 2010. 71 pp.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599191_eng.pdf (資料番号 4.3-12)
- 13 David HL. Probability distribution of drug-resistant mutants in unselected populations of Mycobacterium tuberculosis. Appl Microbiol. 1970;20(5):810-4. (資料番号 4.3-13)
- 14 Rozwarski DA, Grant GA, Barton DH, Jacobs WR Jr, Sacchettini JC. Modification of the NADH of the isoniazid target (InhA) from Mycobacterium tuberculosis. Science. 1998;279(5347):98-102. (資料番号 4.3-14)
- 15 Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med. 2006;3(11):e466. (資料番号 4.3-15)
- 16 Iseman MD. A Clinician's Guide to Tuberculosis. 1st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. (資料番号 4.3-16)
- 17 Rom WN, Garay S, editors. Tuberculosis. 1st ed. Little, Brown; 1996. (資料番号 4.3-17)
- 18 Matsumiya T, Yamato K, Ryu C. [Studies on the blood level of RFP and new administration method of RFP in relation to other anti-tuberculous drugs]. Kekkaku. 1985;60(9):483-94. Japanese. (資料番号 4.3-18)
- 19 Richard Hafner, Johathan A Cohn, David J Wright, Nancy E Dunlap, Merrill J Egorin, Mary E Enama, Katherine Muth, et al. Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156:918-23 (資料番号 4.3-19)
- 20 Laurenzi M, Ginsberg A, Spigelman M. Challenges associated with current and future TB treatment. Infect Disord Drug Targets. 2007;7(2):105-19. (資料番号 4.3-20)
- 21 SJ Martin, SL Pendland, C Chen, P Schreckenberger, LH Danziger. In vitro synergy testing of macrolide-quinolone combinations against 41 clinical isolates of Legionella. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(6):1419-21. (資料番号 4.3-21)

- 22 Spigelman MK. New tuberculosis therapeutics: a growing pipeline. J Infect Dis. 2007;196 Suppl 1:S28-34. (資料番号 4.3-22)
- 23 Turner OC, Basaraba RJ, Orme IM. Immunopathogenesis of pulmonary granulomas in the guinea pig after infection with Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun. 2003;71(2):864-71. (資料番号 4.3-23)

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)

2.6.3 薬理試験概要表

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表	3
2.6.3.2 効力を裏付ける試験	14
2.6.3.3 副次的薬理試験	45
2.6.3.4 安全性薬理試験	46
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験	50

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (1)

被験物質：デラマニド (JAN)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
(1) デラマニドの効力を裏付ける試験					
① デラマニドの <i>in vitro</i> 効力					
<i>In vitro</i> 接種菌量の影響	結核菌 H37Rv 株, 結核菌 Erdman 株, 結核菌 Kurono 株, ウシ型結核菌 BCG Pasteur 株, 及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017392	4.2.1.1-01
<i>In vitro</i> 培地 pH の影響	結核菌 H37Rv 株, 結核菌 Erdman 株, 結核菌 Kurono 株, ウシ型結核菌 BCG Pasteur 株, 及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016833	4.2.1.1-02
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC) , プロポーシオン法	結核菌標準株 7 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	021907	4.2.1.1-03
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌標準株 11 菌株及びウシ型結核菌標準株 4 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	015157	4.2.1.1-04
<i>In vitro</i> 殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	022008	4.2.1.1-05
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	臨床分離結核菌 67 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	015366	4.2.1.1-06
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	南アフリカ臨床分離結核菌 23 菌株, 及び結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	019641	4.2.1.1-07
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	日本で近年分離された臨床分離株 25 菌株, 及び結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	028844	4.2.1.1-08
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	日本で近年分離された臨床分離株 20 菌株, 及び結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	028905	4.2.1.1-09
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	242-  -204 試験で分離された臨床分離株 128 菌株, 及び結 核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>		028974	4.2.1.1-10
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	<i>M africanum</i> , 及び非定型抗酸菌 17 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016837	4.2.1.1-11

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC) , 自然耐性菌出現頻度, 同定試験	<i>M africanum</i> ATCC35711 株より単離したクローン	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	027836 027869 028183	4.2.1.1-12 4.2.1.1-13 4.2.1.1-14
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌, <i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedii</i> , 及び結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	028826	4.2.1.1-15
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌, <i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedii</i> , 及び結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	028803	4.2.1.1-16 (参考資料)
<i>In vitro</i> 殺菌濃度 (MBC)	結核菌 H37Rv 株及び結核菌 Kurono 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015276	4.2.1.1-17 (参考資料)
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 H37Rv 株, 結核菌 Kurono 株, 及び臨床分離抗酸菌 153 菌株	<i>In vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	017435	4.2.1.1-18 (参考資料)
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015897	4.2.1.1-19
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015471	4.2.1.1-20
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	018357	4.2.1.1-21
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 又はウシ型結核菌 BCG 株感染 A549 細胞及 び PMA 処理 THP-1 細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	017515	4.2.1.1-22 (参考資料)
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	015021	4.2.1.1-23 (参考資料)
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 感染ヒト末梢血リンパ球	<i>In vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	017428	4.2.1.1-24 (参考資料)
<i>In vitro</i> 殺菌活性	休眠ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	020482	4.2.1.1-25
<i>In vitro</i> 殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬(株)	020220	4.2.1.1-26 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vitro</i> 自然耐性菌出現頻度	結核菌 H37Rv 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	020992	4.2.1.1-27
<i>In vitro</i> 自然耐性菌出現頻度	結核菌 H37Rv 株, 結核菌 Kurono 株, 及びウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	020246	4.2.1.1-28
<i>In vivo</i> 肺内感染菌 自然耐性菌出現頻度	結核菌 Kurono 株感染 Slc-BALB/c マウス	経口 (経口ゾンデ) : デラマニド, PAS, CS, ETA, RFP, PZA, MFX, INH 皮下注射 : AMK	大塚製薬㈱	025706	4.2.1.1-29 (参考資料)
<i>In vitro</i> ミコール酸合成評価試験	結核菌 H37Rv 株, 結核菌 Kurono 株, 結核菌 Erdman 株及びウシ型結核菌 BCG 株	該当なし	大塚製薬㈱	015770	4.2.1.1-30 (参考資料)
<i>In vitro</i> ミコール酸合成阻害用量設定試験	ウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017420	4.2.1.1-31 (参考資料)
<i>In vitro</i> ミコール酸合成阻害	ウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	017300	4.2.1.1-32
<i>In vitro</i> 耐性遺伝子	ウシ型結核菌 BCG 株, 及びデラマニド耐性ウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	026323	4.2.1.1-33
<i>In vitro</i> 耐性機構	臨床試験中に韓国で分離されたデラマニド耐性となった多剤耐性株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	027404	4.2.1.1-34
<i>In vitro</i> 耐性機構	臨床試験中にエストニアで分離されたデラマニド耐性となった多剤耐性株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	028383	4.2.1.1-35
<i>In vitro</i> 耐性機構	臨床試験中に韓国で分離されたデラマニド耐性となった多剤耐性株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	028962	4.2.1.1-36
<i>In vitro</i> 耐性機構	南アフリカ臨床分離結核菌 8 菌株及びウシ型結核菌 BCG 株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	025543	4.2.1.1-37 (参考資料)
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌標準株 10 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016705	4.2.1.1-38

(続く)

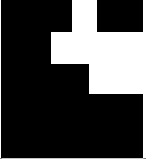
2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (4)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌標準株 10 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	019629	4.2.1.1-39
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	好気性細菌 24 菌株, 及び嫌気性細菌 10 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016019	4.2.1.1-40
② デラマニドの <i>in vivo</i> 治療効果					
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾン デ) : デラマニド, RFP, INH, PZA, EB, PA-824 皮下注射:SM	大塚製薬㈱	015667	4.2.1.1-41
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	014915	4.2.1.1-42 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	014917	4.2.1.1-43 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾン デ) : デラマニド, OPC-57998, RFP, INH, PZA, EB, PA-824 皮下注射:SM	大塚製薬㈱	026601	4.2.1.1-44 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Erdman 株感染 C57BL/6J マウス	経口 (経ロゾンデ)		019269	4.2.1.1-45 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (5)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	ウシ型結核菌 Ravenel 株感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■	017431	4.2.1.1-46 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■	017433	4.2.1.1-47 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 生存率	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■	017436	4.2.1.1-48 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■	017437	4.2.1.1-49 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス及び BALB/c ノー ドマウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	020483	4.2.1.1-50
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス及び BALB/c ノー ドマウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	020444	4.2.1.1-51 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 CB17-SCID マウス及び CB17 野生 型マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	017426	4.2.1.1-52 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 NOD-SCID マウス及び NOD-SCID-PBL/hu マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	017427	4.2.1.1-53 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内, 肝臓内, 脾臓内菌数	多剤耐性結核菌及びスーパースプレッダー多剤耐性結 核菌感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	017425	4.2.1.1-54 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (6)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 生存率	多剤耐性結核菌 QR-9 感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	██████████ ██████████ ████	017434	4.2.1.1-55 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	多剤耐性結核菌 QR-9 感染 BALB/c マウス	経口 (経ロゾンデ)	██████████ ██████████ ████	017438	4.2.1.1-56 (参考資料)
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	017559	4.2.1.1-57
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	017560	4.2.1.1-58
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	017561	4.2.1.1-59
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	017558	4.2.1.1-60 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	017577	4.2.1.1-61 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	016122	4.2.1.1-62
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経ロゾンデ)	大塚製薬㈱	014979	4.2.1.1-63 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (7)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	015176	4.2.1.1-64 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱ ■■■■■ ■■■■■	022246	4.2.1.1-65 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	014949	4.2.1.1-66 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	014879	4.2.1.1-67 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	014880	4.2.1.1-68 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	015702	4.2.1.1-69 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK/PD 血液, 肺	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	025547	4.2.1.1-70
(2) デラマニドの副次的薬理試験					
デラマニドのリガンド結合に対する作用	各種受容体, イオンチャネル及びトランスポーター	<i>in vitro</i>	■■■■■	029132	4.2.1.2-01
(3) デラマニドの安全性薬理試験					
デラマニドの生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>in vitro</i>	大塚製薬㈱	015670	4.2.1.3-01 (参考資料)
(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 の生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>in vitro</i>	大塚製薬㈱	015871	4.2.1.3-02 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (8)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
(R)-DM-6702 及び OPC-47099 の生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>in vitro</i>	大塚製薬㈱	015896	4.2.1.3-03 (参考資料)
デラマニドの安全性薬理試験：hERG チャネル電流に及ぼす影響	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	015935	4.2.1.3-04
(R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703 及び OPC-47099 の安全性薬理予備試験：hERG チャネル電流に及ぼす影響	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	016085	4.2.1.3-05 (参考資料)
(R)-DM-6702 の安全性薬理試験：hERG チャネル電流に及ぼす影響	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	016139	4.2.1.3-06
(R)-DM-6701 の安全性薬理試験：hERG チャネル電流に及ぼす影響	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	016255	4.2.1.3-07
(R)-DM-6703 の安全性薬理試験：hERG チャネル電流に及ぼす影響	hERG チャネル安定発現 HEK293 細胞	<i>in vitro</i>	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	016263	4.2.1.3-08
デラマニドの安全性薬理試験：CHO-K1 細胞における hERG チャネル電流に及ぼすデラマニド及び代謝物の阻害作用の比較	hERG チャネル安定発現 CHO-K1 細胞	<i>in vitro</i>	大塚製薬㈱	019618	4.2.1.3-09
デラマニドの安全性薬理試験：摘出モルモット乳頭筋の活動電位に及ぼすデラマニドの影響	モルモット右心室乳頭筋	<i>in vitro</i>	大塚製薬㈱	015801	4.2.1.3-10
デラマニドの安全性薬理試験：ラットにおける一般症状及び行動に及ぼすデラマニドの影響	ラット	強制経口	大塚製薬㈱	015833	4.2.1.3-11
デラマニドの安全性薬理試験：無麻酔イヌにおける呼吸及び心血管系に及ぼすデラマニドの影響	イヌ	経口 (カプセル)	大塚製薬㈱	015789	4.2.1.3-12
(4) デラマニドの薬力学的薬物相互作用試験					
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	臨床分離結核菌 27 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016012	4.2.1.4-01
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	臨床分離結核菌 27 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016014	4.2.1.4-02

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (9)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	臨床分離結核菌 27 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016013	4.2.1.4-03
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	臨床分離結核菌 27 菌株	<i>In vitro</i>	大塚製薬㈱	016015	4.2.1.4-04
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	ハートレイモルモット	経口 (経口ゾンデ) : PZA, ETA, LVFX 皮下注射 : AMK	大塚製薬㈱	025445	4.2.1.4-05 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	017089	4.2.1.4-06
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	017124	4.2.1.4-07 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Erdman 株感染 C57BL/6J マウス	経口 (経口ゾンデ)		019270	4.2.1.4-08 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022230	4.2.1.4-09 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c Cr Slc マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022232	4.2.1.4-10

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験

一覧表 (10)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c Cr Slc マウス	経口 (経口ゾンデ) :デラマニド, RFP, INH, PZA, MFX, LVFX, ETA 皮下注射: AMK	大塚製薬㈱	023974	4.2.1.4-11
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022231	4.2.1.4-12 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022228	4.2.1.4-13 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 BALB/c マウス	経口 (経口ゾンデ)	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	024582	4.2.1.4-14 (参考資料)
<i>In vivo</i>	結核菌 H37Rv 株感染 BALB/c マウス	経口 (経口ゾンデ) :デラマニド, RFP, INH, PZA, MFX, ETA 皮下注射: AMK	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■	024583	4.2.1.4-15 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染モルモット	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022996	4.2.1.4-16 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

被験物質：デラマニド（JAN）

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	報告書番号	CTD の記載箇所 (資料番号)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染モルモット	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	022998	4.2.1.4-17 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染ハートレイモルモット	経口 (経口ゾンデ) : デラマニ ド, RFP, INH, PZA, LVFX, ETA 皮下注射 : AMK	大塚製薬㈱ 及び [REDACTED]	026290	4.2.1.4-18
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	ハートレイモルモット	経口 (経口ゾンデ)	大塚製薬㈱	026301	4.2.1.4-19 (参考資料)

(R)-DM-6701=DM-6704, (R)-DM-6702=DM-6705, (R)-DM-6703=DM-6706, OPC-47099=PA-824

13

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (1)

被験物質：デラマニド (JAN)

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg) 又は濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
(1) デラマニドの効力を裏付ける試験							
① デラマニドの <i>in vitro</i> 効力							
<i>In vitro</i> 接種菌量の影響	結核菌 H37Rv 株, Erdman 株 及び Kurono 株, ウシ型結核菌 BCG Pasteur 株 及び BCG Tokyo 株	該当無し	0 (溶媒 ^{a)}) ; デラマニド : 0.002, 0.003, 0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL ; EB, INH, PA-824, RFP, SM : 0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL	該当無し	デラマニド, 対照化合物 EB, INH, PA-824, RFP, SM の MIC に及ぼす接種菌量の影響を結核菌及びウシ型結核菌で検討した。全 5 菌株において, デラマニドの MIC は $10^5 \sim 10^7$ CFU/mL の間で影響は無かった (全株 : MIC 0.006 µg/mL)。デラマニドの MIC は, 一番多い播種量の 10^8 CFU/mL で全株 0.2~6.25 µg/mL の間で, 上昇した。PA-824 の MIC は $10^5 \sim 10^7$ CFU/mL で徐々に上昇した (MIC 0.05~6.25 µg/mL)。 10^8 CFU/mL での MIC は大幅に上昇した (MIC 25~50 µg/mL)。EB, INH, RFP, 及び SM の MIC は, 10^8 CFU/mL のウシ型結核菌 BCG Pasteur 株 に対する INH 以外 (MIC 100 µg/mL), 全 5 菌株において $10^5 \sim 10^8$ CFU/mL の間で徐々に上昇した。	017392	4.2.1.1-01

(続く)

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg) 又は濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 培地 pH の影響	結核菌 H37Rv 株, Erdman 株 及び Kurono 株, ウシ型結核菌 BCG Pasteur 株 及び BCG Tokyo 株	該当無し	0 (溶媒 ^{b)}) ; デラマニド, EB, INH, PA-824, RFP, SM : 0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL ; PZA : 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200, 400, 800, 1600 µg/mL	該当無し	デラマニド, 対照化合物 EB, INH, PA-824, PZA, RFP, 及び SM の MIC に及ぼす培地 pH の影響を結核菌及びウシ 型結核菌で検討した。デラマニドの MIC は, 試験した 5 菌 株のいずれにおいても培地 pH6 及び 7 で影響がなかった (MIC 0.012 µg/mL)。培地 pH8 で, デラマニドの MIC は, ウシ型結核菌 BCG Pasteur 株以外の全株で上昇した (MIC 0.024~0.78 µg/mL)。培地 pH は, 6 対照化合物のうち 5 化 合物の MIC に影響した。RFP の MIC は培地 pH6 及び 7 で 低下した。一方で, EB, INH, PA-824 及び SM の MIC は培 地 pH8 で低下した。PZA の MIC は, 全試験株, 全 pH で影 響が見られなかった。	016833	4.2.1.1-02
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC) , プロポーシオン法	結核菌標準株 7 菌株	該当無し	0 (溶媒 ^{c)}) ; デラマニド : 0.0015, 0.003, 0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1 µg/mL ; INH, RFP : 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13 µg/mL	該当無し	結核菌 7 菌株に対するデラマニド, 対照化合物 INH, RFP の MIC をプロポーシオン法で測定した。デラマニドの MIC は, 10 ⁶ , 10 ⁴ CFU/mL の菌懸濁液を 0.1 mL 播種すると, 0.003 ~0.012 µg/mL, ≤0.0015~0.006 µg/mL だった。INH 耐性株 以外の INH の MIC は, 10 ⁶ , 10 ⁴ CFU/mL の菌懸濁液を 0.1 mL 播種すると, 0.05~0.1 µg/mL, 0.05 µg/mL だった。RFP 耐 性株以外の RFP の MIC は, 10 ⁶ , 10 ⁴ CFU/mL の菌懸濁液を 0.1 mL 播種すると, 0.05~0.39 µg/mL と≤0.024~0.2 µg/mL だった。過去に実施した寒天希釈法 ^d による MIC と比較す ると, プロポーシオン法では, MIC が低い傾向だった。対 照化合物 INH と RFP と比べて, デラマニドの抗結核活性は, 薬効評価で使用する 2 つの方法で異ならなかった。	021907	4.2.1.1-03

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg) 又は濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 11 菌株 及びウシ型結 核菌 4 菌株	該当無し	0 (溶媒 ^{b)}) ; デラマニド, EB, INH, PA-824, PZA, RFP, SM	該当無し	デラマニドと対照化合物の結核菌及びウシ型結核菌の標準株に対する MIC を検討した。全試験株 (第一選択抗結核薬である EB, INH, PZA, RFP 及び SM に対する感受性株及び耐性株を含む) に対して, デラマニドの抗抗酸菌活性の MIC は 0.006~0.024 µg/mL であった。デラマニドは同一株での MIC で EB, INH, RFP, SM より 2~512 倍低かった。INH は, 第一選択薬の中で最も効果があった (MIC 0.05~0.2 µg/mL, 耐性株を除く)。PZA は一番活性が弱く, 殆どの菌株で >6400 µg/mL と抗抗酸菌活性が無かった (3 菌株は MIC 6400 µg/mL, 1 菌株は 3200 µg/mL)。また, デラマニドの MIC は, 抗結核薬として開発中の化合物である PA-824 より低かった。	015157	4.2.1.1-04
<i>In vitro</i> 殺菌効果	ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	該当無し	0 (溶媒 ^{c)}) ; デ ラマニド : 0.0032, 0.016, 0.080, 0.40 µg/mL ; INH : 0.080, 0.40, 2.0 µg/mL ; MTZ : 10, 50, 250 µg/mL	該当無し	液体培地で好気性条件の下, デラマニド, INH, MTZ のウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対する殺菌活性を測定した。デラマニドは 0.016 µg/mL 以上の濃度で 3, 7 日暴露後, 強力な殺菌活性を示した。INH は, 0.4 µg/mL 以上の濃度で殺菌活性を示した。デラマニドと INH は, 3 日目 (CFU で約 3-log の減少) と 7 日目 (CFU で約 4-log の減少) に同等の効果を示した。嫌気性菌の特効薬である MTZ は, 250 µg/mL の高濃度で 7 日間以上暴露させてもウシ型結核菌 BCG Tokyo 株の好気性条件で殺菌活性はなかった。	022008	4.2.1.1-05

(続く)

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（4）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	67 臨床分離株 （大塚製薬㈱ 微生物研究所 保有株）	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デ ラマニド，EB， INH，PA-824， RFP，SM： 0.003，0.006， 0.012，0.024， 0.05，0.1，0.2， 0.39，0.78，1.56， 3.13，6.25，12.5， 25，50，100 μg/mL	該当無し	デラマニドと対照化合物の臨床分離結核菌株に対する MIC を検討した。デラマニドの MIC は被験全菌株で 0.006～0.024 μg/mL だった。試験菌株は，第一選択薬である EB，INH， RFP 及び SM に対する感受性株及び耐性株を含む。デラマ ニドのプロビット法による MIC ₅₀ 及び MIC ₉₀ （それぞれ 0.008 と 0.012 μg/mL）は，EB，INH，PA-824，RFP 及び SM の MIC より，かなり低かった。INH は，試験した第一選択 薬の中で最も強い活性があった（MIC ₅₀ 0.038 μg/mL，MIC ₉₀ 0.099 μg/mL）。デラマニドの MIC ₅₀ と MIC ₉₀ は，薬剤感受 性株と耐性株で殆ど同じだった。	015366	4.2.1.1-06
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	南アフリカ臨 床分離結核菌 23 菌株及び結 核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デ ラマニド： 0.00625， 0.0125，0.025， 0.05，0.1，0.2， 0.4，0.8，1.6， 3.2，6.4，12.8 μg/mL	該当無し	南アフリカで臨床分離された結核菌 23 菌株及び結核菌 H37Rv 株に対するデラマニドの MIC を測定した。試験株は， 2 つの薬剤感受性株，5 つの薬剤感受性 Beijing 遺伝子型株， 10 の多剤耐性株，6 つの超多剤耐性株である。全株に対し てデラマニドの MIC は，≤ 0.0125 μg/mL であった。 多剤耐性株の R394 は，表現型が確定できなかったため削除 した。	019641	4.2.1.1-07
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	日本で近年分 離された臨床 分離株 25 菌株， 及び結核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デ ラマニド： 0.001，0.002， 0.004，0.008， 0.016，0.031， 0.063，0.125， 0.25，0.5，1， 2，4，8 μg/mL	該当無し	日本で 2007～2010 年に分離された多剤耐性の臨床分離株 25 株（内 6 株超多剤耐性株）に対するデラマニドの MIC を 測定した。その結果，デラマニドの感受性分布範囲は，0.002 ～0.008 μg/mL であった。	028844	4.2.1.1-08

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（5）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	日本で近年分離された臨床分離株 20 菌株、及び結核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ^c ）；デラマニド：0.001, 0.002, 0.004, 0.008, 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 µg/mL	該当無し	日本で 2009～2012 年に分離された多剤耐性の臨床分離株 20 株（内 2 株超多剤耐性株）に対するデラマニドの MIC を測定した。その結果、デラマニドの感受性分布範囲は、0.002～0.008 µg/mL であった。	028905	4.2.1.1-09
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	242- ■■ -204 試験で分離された臨床分離株 128 菌株、及び結核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ^c ）；デラマニド：0.001, 0.002, 0.004, 0.008, 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 µg/mL	該当無し	242- ■■ -204 試験で分離された臨床分離株 128 株（内 29 株超多剤耐性株）に対するデラマニドの MIC を測定した。その結果、1 株の耐性（> 8 µg/mL）を除くすべての株に対するデラマニドの感受性分布範囲は、0.001～0.008 µg/mL であった。	028974	4.2.1.1-10
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	<i>Mycobacterium africanum</i> 及び非定型抗酸菌 17 菌種	該当無し	0（溶媒 ^a ）；デラマニド、EB、INH、PA-824、RFP、SM：0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL	該当無し	デラマニドの 18 菌株に対する MIC は 0.024～> 100 µg/mL だった。デラマニドは、概して、対照化合物である EB、INH、PA-824、RFP、SM に比べて強い活性を示した。デラマニドは、非定型抗酸菌である <i>Mycobacterium kansasii</i> , <i>Mycobacterium shimoidei</i> , <i>Mycobacterium xenopi</i> , <i>Mycobacterium marinum</i> に対して、他試験で示した結核菌に対する活性同様に最も効果があった ^d 。	016837	4.2.1.1-11

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（6）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）， 自然耐性菌出現頻 度，同定	<i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 株 より単離した クローン	該当無し	0（溶媒 ^a ）；デ ラマニド： 0.002, 0.0039, 0.0078, 0.016, 0.031, 0.063, 0.13, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 μg/mL；RFP： 0.03, 0.063, 0.13, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8 μg/mL	該当無し	ATCC 35711 株から無作為に 20 クローンを単離し，デラマニドの MIC 値をプロポーション法で測定した結果，20 クローン中 16 クローンが ≤0.002 μg/mL であり，1, 8 及び >8 μg/mL の MIC 値を示した耐性クローンは，それぞれ 2, 1 及び 1 クローンであった。また，感受性を示したクローンを用いて，自然耐性菌出現頻度を求めたところ， $<3.23 \times 10^{-7} \sim 2.11 \times 10^{-5}$ であった。この耐性菌出現頻度は結核菌のデラマニドに対する自然耐性菌出現頻度と大差が無かった。以上の結果より， <i>Mycobacterium africanum</i> ATCC 35711 はデラマニドに対して感受性であると判断した。また，デラマニドが非含有又は含有したプレートからそれぞれ 20 クローン及び 12 クローンを単離し，全ての株が PCR で MAF であることを確認した。	027836 027869 028183	4.2.1.1-12 4.2.1.1-13 4.2.1.1-14
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	結核菌， <i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedii</i> , 及び 結核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ^a ），デ ラマニド 0.0625, 0.0313, 0.0156, 0.0078, 0.0039, 0.0020, 0.0010, 0.0005	該当無し	結核菌， <i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedii</i> に対するデラマニドの感受性を測定した結果，MIC 値はそれぞれ，0.002, ≤0.0005, 0.004, 0.002, 0.002, 及び 0.002 μg/mL であった。H37Rv 株に対する MIC 値は，0.002 μg/mL であった。	028826	4.2.1.1-15

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（7）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	結核菌， <i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedii</i> , 及び結核菌 H37Rv 株及び Kurono 株	該当無し	0（溶媒 ^c ），デラマニド： 0.0008, 0.00156, 0.00313, 0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/mL, RFP：0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25 μg/mL	該当無し	<i>M africanum</i> , <i>M bovis</i> , <i>M microti</i> , <i>M caprae</i> , <i>M pinnipedi</i> に対するデラマニドの感受性を測定した結果，MIC 値の範囲は，≤0.0008 ～ 0.006 μg/mL であった。この結果は，結核菌に対する感受性と同等かより低い値であった。RFP の感受性は，デラマニドより全ての株で高い MIC 値を示した。	028803	4.2.1.1-16 (参考資料)

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（8）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 殺菌濃度（MBC）	結核菌 H37Rv 株及び Kurono 株	該当無し	0（溶媒 ¹⁾ ）； デラマニド， PA-824： 0.016，0.063， 0.25，1，4 μg/mL；RFP： 0.0002， 0.0008， 0.0031， 0.0125，0.05 μg/mL；INH， SM：0.02， 0.1，0.39， 1.56，6.25 μg/mL；EB： 0.1，0.39， 1.56，6.25，25 μg/mL	該当無し	デラマニド，EB，INH，PA-824，RFP，SM の結核菌 H37Rv 株に対する MBC は各々 0.063，6.25，0.39，0.25，0.0125，0.39 μg/mL であった。 デラマニド，EB，INH，PA-824，RFP，SM の結核菌 Kurono 株に対する MBC は各々 0.016，6.25，0.39，0.25，0.0125，0.39 μg/mL であった。 デラマニドの H37Rv 株と Kurono 株に対する MBC は 0.063，0.016 μg/mL であり，RFP の両株に対する 0.0125 μg/mL より若干高かったが，ほかの対照化合物より低かった。	015276	4.2.1.1-17 (参考資料)

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（9）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> MIC	結核菌 H37Rv 株，結核菌 Kurono 株及び臨床分離結核菌 153 株	該当無し	デラマニド，EB，INH，PA-824，PZA，RFP，SM：0.003125，0.00625，0.0125，0.025，0.05，0.1，0.2，0.39，0.78，1.56，3.13，6.25，12.5，25，50，100 µg/mL	該当無し	薬剤感受性株（n=22），多剤耐性株（n=13），キノロン耐性株（n=10）の臨床分離株に対するデラマニドの MIC ₉₀ は，各々，0.05，0.05，0.03 µg/mL だった。22 株の <i>Mycobacterium kansasii</i> に対するデラマニドの MIC ₉₀ は，0.10 µg/mL だった。デラマニドは， <i>Mycobacterium avium</i> ， <i>Mycobacterium intracellulare</i> ， <i>Mycobacterium fortuitum</i> ， <i>Mycobacterium chelonae</i> ， <i>Mycobacterium abscessus</i> に対して効果はなかった。感受性株，多剤耐性株，キノロン耐性株の臨床分離株に対する MIC ₉₀ の比較で，デラマニドは対照化合物の EB，INH，PA-824，PZA，RFP 及び SM より効果がみられた。	017435	4.2.1.1-18 （参考資料）
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	該当無し	0（溶媒 ^g ）；デラマニド，INH，PA-824：0.05，0.1，0.2，0.39，0.78，1.56 µg/mL；RFP：0.025，0.05，0.1，0.2，0.39，0.78 µg/mL；EB，PZA，SM：1.56，3.13，6.25 µg/mL	該当無し	デラマニドは THP-1 細胞内寄生の結核菌 H37Rv 株に対して強い殺菌活性を示した。INH，PA-824，RFP と同等以上の活性を示した。EB は弱い活性を示し，PZA，SM は殺菌活性を示さなかった。デラマニド，INH，PA-824 の IC ₉₀ は，線形回帰分析より，各々 0.215，0.123，0.535 µg/mL だった。RFP の IC ₉₀ は，> 0.78 µg/mL だった。正確な IC ₉₀ は，最高濃度において CFU/mL が > 1-log の減少を示さなかったため，算出できなかった。	015897	4.2.1.1-19

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（10）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	該当無し	0（溶媒 ⁹⁾ ）；デ ラマニド， PA-824，RFP： 0.024, 0.1, 0.39, 1.56, 6.25 μg/mL；EB， INH，PZA， SM：0.39, 1.56, 6.25, 25 μg/mL	該当無し	デラマニド，PA-824，RFP は，THP-1 細胞内ウシ型結核菌 BCG 株に対し，殺菌活性を示した。デラマニド，RFP，PA-824 の IC ₉₀ は，各々 0.199, 0.403, 0.560 μg/mL だった。EB，PZA， SM は殺菌活性を示さず，INH は非常に弱い活性を示した。	015471	4.2.1.1-20
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株感染 PMA 処 理 THP-1 細胞	該当無し	0（溶媒 ⁹⁾ ）；デ ラマニド， PA-824：0.1， 0.3, 1 μg/mL， INH，RFP：0.3， 1, 3 μg/mL	該当無し	デラマニドと対照化合物の細胞内寄生菌に対する活性は， THP-1 細胞内の結核菌 H37Rv 株を用いた短時間薬剤暴露に よって評価した。デラマニドは，全試験濃度，2～24 時間の 暴露時間において統計学的に有意な殺菌活性を示した（p < 0.01）。デラマニドの細胞内寄生菌に対する活性は濃度及び 時間依存的であり，ほとんどの場合，同濃度，同じ暴露時 間において対照化合物より強い活性を示した。	018357	4.2.1.1-21
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株又はウシ型 結核菌 BCG 株 感染ヒト肺上 皮細胞由来 A549 細胞及び PMA 処理 THP-1 細胞	該当無し	0（溶媒 ⁹⁾ ）；デ ラマニド， INH：0.39, 1.56， 6.25 μg/mL； PA-824，RFP： 0.39, 1.56 μg/mL	該当無し	デラマニドと対照化合物添加時の感染細胞内結核菌及び <i>M</i> <i>bovis</i> 増殖能，及び細胞内殺菌活性を，以下のように暴露時 間を変化させ評価した。 <u>感染細胞内結核菌 及び <i>M bovis</i> の増殖能：</u> A549 と THP-1 に感染した結核菌 H37Rv 株及びウシ型結核 菌 BCG 株の増殖能は，宿主細胞により異なった。感染後， 5～7 日間培養を行うと，結核菌 H37Rv 株は両細胞中で約 10 倍の増殖が認められた。一方，ウシ型結核菌 BCG 株は，A549 中では約 10 倍に増殖したが，THP-1 中での増殖はほとんど 認められなかった。（続く）	017515	4.2.1.1-22 （参考資料）

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（11）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
					（続き） <u>THP-1 細胞に感染したウシ型結核菌 BCG 株に対する殺菌活性：</u> 1 日間の暴露において、デラマニドは 0.39 µg/mL で対照化合物（RFP : log CFU 4.562）より強い殺菌活性を示した（log CFU 4.271）。3 日間の暴露では 1.56 µg/mL の RFP が最も強い殺菌活性（log CFU 1.977）を示した。それに続いてデラマニドの 6.25, 1.56 µg/mL（各々 log CFU 2.211, 2.389）だった。5 日間の暴露では 1.56 µg/mL の RFP が最高殺菌活性（log CFU 1.946）を示した。それに続いてデラマニドの 6.25 µg/mL（log CFU 2.102）だった。0.39 µg/mL の PA-824 と 1.56 µg/mL のデラマニドも強い活性（各々 log CFU 2.389, 2.473）を示した。 <u>THP-1 細胞に感染した結核菌 H37Rv 株に対する殺菌活性：</u> 1 日間の暴露において、1.56, 6.25 µg/mL のデラマニドと、6.25 µg/mL の INH だけが殺菌活性を示した。その結果は、CFU で > 1 log 減少した。暴露時間を延ばすと効果が増大し、5 日間の暴露により 0.39 µg/mL のデラマニドは CFU で > 2 log 減少した。 暴露時間を短縮させ殺菌活性を評価すると、デラマニドは暴露 2 時間後に 0.39, 1.56 µg/mL の両濃度で殺菌活性を示した。デラマニドと対照化合物の活性は時間依存的に増加し、デラマニドは最大の暴露時間である 72 時間後に最大の効果を示した。 また、殺菌活性は THP-1 細胞内結核菌 H37Rv 株の暴露時期を変化させ評価した。デラマニドは、1 日目の暴露において最大の殺菌活性を示し、2 日目、3 日目に暴露すると、活性はより弱くなった。RFP, PA-824 では、暴露時期は殺菌活性に影響はなかった。一方で、INH の殺菌活性は 3 日目に暴露することで増加した。（続く）		

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（12）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
					（続き） <u>A549 細胞に感染したウシ型結核菌 BCG 株に対する殺菌活性：</u> RFP は、1 日間の暴露において最大の殺菌活性を示した（1.56 µg/mL のとき CFU で 1.711 log 減少）。1.56, 6.25 µg/mL のデラマニド及び 1.56 µg/mL の PA-824 は、1 日目以降、CFU で > 1 log 減少を示した。7 日目までに、デラマニドは 6.25 µg/mL のとき CFU で 3.848 log の減少を示し、RFP は 1.56 µg/mL で 3.613 log の減少を示した。 <u>A549 細胞に感染した結核菌 H37Rv 株に対する殺菌活性：</u> 1.56, 6.25 µg/mL のデラマニドだけが暴露 3 日目に CFU で > 1 log 減少という殺菌活性を示した。効果は経時的に強まり、7 日目までデラマニドの殺菌効果は対照化合物よりも増強し続け、6.25 µg/mL のときに CFU で 2.692 log 減少した。殺菌効果は、暴露期間を短縮した後評価した。デラマニドと対照化合物の効果は、2～120 時間まで暴露時間を増やすとともに増加した。デラマニドの殺菌活性は、2 時間で認められ、同じ濃度の対照化合物を 48 時間暴露する以上の効果に到達した。 以上の結果より、細菌と宿主細胞の組合せに依らず、デラマニドは対照化合物に比べて治療の早い段階で強い殺菌活性を示した。		

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（13）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	ウシ型結核菌 BCG 株感染 PMA 処理 THP-1 細胞	該当無し	0（溶媒 ⁸⁾ ）；デ ラマニド， PA-824，RFP： 0.0063，0.025， 0.1，0.39，1.56， 6.25 µg/mL； EB，INH，PZA， SM：0.39，1.56， 6.25，25 µg/mL	該当無し	THP-1 細胞内感染ウシ型結核菌 BCG 株に対するデラマニドの殺菌活性は 24 時間暴露すると，0.1 µg/mL 以上で CFU ≥ 0.50 log の減少の効果を示し，濃度依存的に増加した。デラマニドの殺菌効果は，対照化合物（EB，INH，PZA，SM）より強い効果を示した。現在，結核治療のために開発されている PA-824 及び RFP との比較においても同等以上の活性を示した。この効果は，デラマニドの濃度が 0.39 µg/mL 以上のときに効果が最大に到達する傾向があった。デラマニドの効果は，96 時間暴露することで増強し，この時間値で RFP と比較すると同等の効果だった。	015021	4.2.1.1-23 (参考資料)
<i>In vitro</i> 細胞内殺菌活性	結核菌 H37Rv 株感染ヒト末 梢血リンパ球	該当無し	デラマニド， INH，RFP：0.05， 0.2，0.8 µg/mL	該当無し	デラマニドの細胞内殺菌活性は，結核菌 H37Rv 株が感染したヒトマクロファージで測定した。6 人の健常ヒト血液サンプルからマクロファージを調製し，その後，結核菌 H37Rv 株を感染させた。デラマニドは，濃度依存的な細胞内抗酸菌活性を示した。0.8 µg/mL の最高濃度でデラマニドは，6 サンプル中 5 サンプルが INH より強い活性を示し，1 サンプルが同等であった。また，6 サンプル中 4 サンプルは RFP よりデラマニドの方が強く，1 サンプルは RFP の方が強く，1 サンプルは同等であった。	017428	4.2.1.1-24 (参考資料)
<i>In vitro</i> 殺菌活性	休眠ウシ型結 核菌 BCG Tokyo 株	該当無し	0（溶媒 ⁹⁾ ），デ ラマニド： 0.016，0.08，0.4， 2，10 µg/mL， INH：0.4，2， 10 µg/mL， MTZ：2，10， 50 µg/mL	該当無し	完全な嫌気性条件にて休眠期のウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対するデラマニド，INH，MTZ の殺菌活性を測定した。デラマニドは 0.4 µg/mL 以上の濃度で CFU の有意な低下を示すと共に，濃度依存的な殺菌活性を示した。INH は，最高濃度の 10 µg/mL でも休眠期のウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対して活性は無かった。	020482	4.2.1.1-25

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（14）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 殺菌活性	休眠ウシ型結核菌 BCG 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デラマニド, INH, PA-824, RFP : 0.4, 2, 10 µg/mL; MTZ: 1, 10, 100 µg/mL	該当無し	休眠期のウシ型結核菌 BCG Tokyo に対するデラマニド, INH, MTZ, PA-824, RFP の殺菌活性を完全な嫌気性条件下で測定した。デラマニドは 0.4 µg/mL という低濃度で殺菌活性を示した。	020220	4.2.1.1-26 (参考資料)
<i>In vitro</i> 自然耐性菌出現頻度	結核菌 H37Rv 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デラマニド: 0.192 µg/mL ; RFP : 0.8, 1.6 µg/mL ; INH : 1.6 µg/mL	該当無し	結核菌 H37Rv 株のコロニーを 10 個単離してデラマニド, INH, RFP の自然耐性株出現頻度（播種菌数に対する耐性コロニー数）を検討した。デラマニドと RFP は MIC の 16 倍, INH は MIC の 32 倍で測定した。デラマニドの耐性株出現頻度 ($6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$) は, INH ($1.74 \times 10^{-5} \sim 3.13 \times 10^{-5}$) とほぼ同等で, RFP ($1.77 \times 10^{-8} \sim 4.26 \times 10^{-6}$) より 10 から 100 倍高かった。	020992	4.2.1.1-27

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（15）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 自然耐性菌出現頻度	結核菌 H37Rv 株, Kurono 株及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デラマニド（全株）：0.05, 0.195, 0.7825 µg/mL；INH（全株）：0.39, 1.5625, 6.25 µg/mL；MFX（結核菌 Kurono 株）：0.39, 1.5625, 6.25 µg/mL；MFX（結核菌 H37Rv 株, ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株）：0.7825, 3.125, 12.5 µg/mL；PA-824（ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株）：0.39, 1.5625, 6.25 µg/mL；PA-824（結核菌 H37Rv 株, Kurono 株）：0.7825, 3.125, 12.5 µg/mL；RFP（ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株）：0.7825, 3.125, 12.5 µg/mL；RFP（結核菌 Kurono 株）：1.5625, 6.25, 25 µg/mL；RFP（結核菌 H37Rv 株）：3.125, 12.5, 50 µg/mL	該当無し	デラマニドと対照化合物の自然耐性株出現頻度（播種菌数に対するコロニー数）は、結核菌 Kurono 株, ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株 ^d に対して MIC の 4, 16 又は 64 倍で測定した。結核菌 Kurono 株に対するデラマニドの耐性株出現頻度は、 $1.35 \times 10^{-4} \sim 1.57 \times 10^{-4}$ だった。デラマニドの濃度は頻度に影響せず、同じ株の INH と PA-824 の頻度に匹敵した。ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株に対するデラマニドの耐性株出現頻度は $2.51 \times 10^{-5} \sim 3.95 \times 10^{-5}$ であり、同じ株の INH と PA-824 の頻度に匹敵した。両株に対して、MFX と RFP の頻度は、デラマニド, INH, PA-824 の頻度より低かった。結核菌 H37Rv 株に対する結果は、デラマニドと PA-824 の高頻度の変異耐性を含んでおり、信憑性が無いと考えられたため削除した。	020246	4.2.1.1-28

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (16)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	用量 (mg/kg) 又は濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 肺内感染菌 自然耐性菌出現頻度	結核菌 Kurono 株感染 Slc-BALB/c マウス	経口 (経口 ゾンデ) , AMK のみ 皮下注射	0 (溶媒 ^h) ; 以下の併用デラ マニド ⁱ : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; ETA : 50 ; CS : 60 ; MFX : 100 ; AMK, PZA : 150 ; PAS : 1000	雌 n=10	デラマニド, INH, RFP の自然耐性菌出現頻度を, デラマニド単剤, 対照化合物である AMK, CS, ETA, INH, MFX, PAS, PZA, RFP ⁱ との併用療法により, 慢性結核マウスモデルで測定した。対照化合物の対照群は, INH, 又は RFP 単剤療法, 又は INH+PZA+RFP で実施した。 デラマニド, INH, RFP 各投与群の肺内の耐性菌出現頻度は, デラマニド ($2.6 \times 10^{-5} \sim 8.7 \times 10^{-5}$), INH ($6.31 \times 10^{-6} \sim 1.6 \times 10^{-5}$), 及び RFP ($< 1.29 \times 10^{-6} \sim 2.75 \times 10^{-6}$) であった。この値は溶媒対照群のマウス肺内のデラマニド, INH, RFP の耐性菌頻度 (それぞれ 6.02×10^{-5} , 3.1×10^{-6} , 5.11×10^{-7}) と同等であった。これは, デラマニドと対照化合物の併用療法が薬剤耐性変異の発生を促進しないことを示す。 デラマニド +PZA+RFP 及びデラマニド +AMK+ETA+MFX+PZA 療法の自然耐性菌出現頻度は, 雑菌汚染のため測定しなかった。	025706	4.2.1.1-29 (参考資料)
<i>In vitro</i> ミコール酸合成評価試験	結核菌 H37Rv 株, Erdman 株, Kurono 株及び ウシ型結核菌 BCG 株	該当無し	該当無し	該当無し	ミコール酸合成評価のための試験条件を構築した。ウシ型結核菌 BCG 株は, TLC によりアルファ, メトキシ, ケトミコール酸を測定するために ¹⁴ C-酢酸を取り込む適切な株だった。ほかの試験株 (結核菌 H37Rv 株, Erdman 株, Kurono 株) も使うことができた。 ¹⁴ C-酢酸を取り込ませるため, 菌を3日間前培養したことが最善であった。	015770	4.2.1.1-30 (参考資料)
<i>In vitro</i> ミコール酸合成阻害用量設定試験	ウシ型結核菌 BCG 株	該当無し	0 (溶媒 ^e) ; デラマニド : 0.001, 0.01, 0.1, 1 µg/mL ; INH : 0.001, 0.01, 0.1, 1, 4 µg/mL	該当無し	ウシ型結核菌 BCG 株において, アルファ, メトキシ, ケトミコール酸, 非極性脂肪酸を合成阻害するデラマニドの IC ₅₀ は, 各々, >1, 0.01~0.1, 0.01~0.1, >1 µg/mL だった。これらは INH の IC ₅₀ より約 10 倍高く, INH では, 各々 1~4, 0.1~1, 0.1~1, >4 µg/mL だった。	017420	4.2.1.1-31 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（17）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> ミコール酸合成阻 害	ウシ型結核菌 BCG 株	該当無し	0（溶媒 [○] ）； デラマニド： 0.00098, 0.0039, 0.0156, 0.0625, 0.25 µg/mL； INH:0.0625, 0.25, 1, 4 µg/mL	該当無し	デラマニドは、ウシ型結核菌 BCG 株のメトキシ、ケト、両 方のミコール酸合成を阻害した。各々 IC ₅₀ は 0.036, 0.021 µg/mL だった。アルファミコール酸の合成は阻害しなかつ た。対照的に、既知のミコール酸阻害剤である INH は、ア ルファ、メトキシ、ケトミコール酸合成に対して、各々 1.851, 0.685, 0.690 µg/mL の IC ₅₀ を示した。	017300	4.2.1.1-32
<i>In vitro</i> 耐性遺伝子	ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株 及びデラマニ ド耐性ウシ型 結核菌 BCG 株	該当無し	0（溶媒 [○] ）； デラマニド： 0.0008～25 µg/mL	該当無し	デラマニド耐性ウシ型結核菌 BCG Tokyo 株へ野生株遺伝子 <i>fgd</i> , <i>Rv3547</i> , <i>fbiA</i> , <i>fbiB</i> , <i>fbiC</i> , は <i>fbiA</i> 及び <i>fbiB</i> を導入する ことでデラマニド感受性が回復した。形質転換菌に対する MIC (0.006～0.024 µg/mL) は、デラマニド感受性 BCG Tokyo 株とプラスミドベクターのみ転換させた BCG Tokyo 株の MIC と同程度だった (0.006～0.012 µg/mL)。	026323	4.2.1.1-33
<i>In vitro</i> 耐性機構	臨床試験（208 試験）でデラマ ニド耐性が確 認された臨床 分離株	該当無し	0（溶媒 [○] ）； デラマニド, 0.00156, 0.00313, 0.00625, 0.0125, 0.025, 0.05, 0.1, 0.2, 0.40, 0.80, 1.6, 3.2, 6.4	該当無し	韓国の 2 人及びエストニアの 2 人の結核患者から分離しデ ラマニドに耐性となった結核菌の感受性の確認試験、及び 耐性と確認された結核菌については耐性メカニズムの解析 を実施した。その結果、4 人中 3 人より分離された結核菌に デラマニド耐性が確認され、その耐性機構として <i>fbiC</i> , <i>Rv3547</i> のいずれかに変異が確認された。	027404 028383 028962	4.2.1.1-34 4.2.1.1-35 4.2.1.1-36

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（18）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg） 又は濃度	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 耐性機構	臨床分離結核菌及びウシ型結核菌 BCG Tokyo 株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）； デラマニド， CGI-17341，EB， INH，PA-824， RFP，SM	該当無し	ステレンボッシュ大学に保存されている結核菌臨床分離株のデラマニド耐性機序を研究した。デラマニドは、F ₄₂₀ の補酵素システムを介して、ニトロ芳香族の生物還元により抗結核活性を発揮すると考えられるが、耐性株はデラマニドを分解することができなかった。一方、デラマニド感受性株は48時間以内にデラマニドを90%以上分解した。補酵素であるF ₄₂₀ のHPLCの溶出プロファイルは、耐性株と感受性株で類似していた。これは、デラマニド耐性が補酵素F ₄₂₀ 合成の機能障害による結果ではないことを示している。また、薬剤耐性株において、 <i>fgd</i> 、 <i>fbiA</i> 、 <i>fbiB</i> 、 <i>fbiC</i> コード遺伝子には機能変異は認められなかった。一方、代謝酵素である <i>Rv3547</i> の遺伝子を含むDNA断片は薬剤耐性株の染色体DNAから増幅されなかった。これは、染色体の組換えのためであり、結果として <i>Rv3547</i> における転座変異が耐性の原因であった。	025543	4.2.1.1-37 (参考資料)
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	結核菌標準株 10菌株	該当無し	デラマニド， (<i>R</i>)-DM-6701， (<i>R</i>)-DM-6702， (<i>R</i>)-DM-6703， RFP	該当無し	結核菌標準株10菌株に対し、デラマニドの経口投与でラットとイヌの血漿に検出される3代謝物のMICを検討した。全試験株に対し、(<i>R</i>)-DM-6701のMICは6.25～50 µg/mL，(<i>R</i>)-DM-6702のMICは12.5 µg/mL，(<i>R</i>)-DM-6703のMICは≥50 µg/mLだった。デラマニド（0.006～0.012 µg/mL）及びRFP（0.05～100 µg/mL）のMICは、他試験での結果と同様だった ^d 。	016705	4.2.1.1-38

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（19）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg）又は濃度	性別及び動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	結核菌標準株 10 菌株	該当無し	0（溶媒 ⁹ ）；デラマニド：0.0015, 0.003, 0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL； (S) -DM-6717, (S) -DM-6718, (4RS, 5S) -DM-6720, (4R, 5S) -DM-6721, (4S, 5S) -DM-6722, RFP：0.006, 0.012, 0.024, 0.05, 0.1, 0.2, 0.39, 0.78, 1.56, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100 µg/mL	該当無し	新製法製剤* 化されたデラマニドを投与したマウス、ラット、ウサギ、イヌの血漿で検出される 5 代謝物の MIC は、結核菌標準株の 10 菌株に対し <i>in vitro</i> で測定した。 (S) -DM-6717 の MIC は、50～100 µg/mL, (S) -DM-6718 の MIC は、12.5～ > 100 µg/mL, (4RS, 5S) -DM-6720 の MIC は、12.5～25 µg/mL, (4R, 5S) -DM-6721 の MIC は、12.5～50 µg/mL, (4S, 5S) -DM-6722 の MIC は、12.5～50 µg/mL だった。デラマニド (0.003～0.012 µg/mL), RFP (0.05～100 µg/mL) の MIC はほかの試験 ^d で得られた MIC 同様だった。	019629	4.2.1.1-39

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（20）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	用量（mg/kg）又は濃度	性別及び動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性（MIC）	好気性細菌 24 菌株及び嫌気 性細菌 10 菌株	該当無し	0（溶媒 ^j ）； デラマニド，（R） -DM-6701，（R） -DM-6702，（R） -DM-6703， PA-824，RFP， SM：0.006， 0.012，0.025， 0.05，0.1，0.2， 0.39，0.78， 1.56，3.13， 6.25，12.5，25， 50，100 µg/mL	該当無し	デラマニド，デラマニドの3代謝物，対照化合物 PA-824， RFP，SM の好気性細菌，嫌気性細菌の標準株に対する MIC を検討した。デラマニドの MIC は全株に対して > 100 µg/mL だった。RFP の MIC は全株に対して ≤ 0.006～25 µg/mL だった。一方，SM の MIC は 1.56～ > 100 µg/mL だ った。PA-824 は <i>Neisseria gonorrhoeae</i> ：淋菌（MIC 25 µg/mL） 及び， <i>Propionibacterium acnes</i> ：アクネ菌及び <i>Lactobacillus</i> <i>acidophilus</i> ：アシドフィリス菌を除く嫌気性菌に対して （MIC 6.25～50 µg/mL）活性があった。3つのデラマニド代 謝物は試験全株に対して強い殺菌活性は示さなかった。（R） -DM-6701，（R）-DM-6702，（R）-DM-6703 の MIC は，各々 12.5～ > 100 µg/mL，6.25～ > 100 µg/mL，50～ > 100 µg/mL だった。	016019	4.2.1.1-40

（続く）

- ATCC：American Type Culture Collection，AMK：アミカシン，AUC：濃度－時間曲線下面積，BCG 株：Bacillus Calmette-Guérin，CFU：コロニー形成単位，C_{max}：最高濃度，
CS：D-サイクロセリン，DMSO：ジメチルスルホキシド，EB：エタンプトール，ETA：エチオナミド，IC₅₀：50%阻害濃度，IC₉₀：陽性対照値から 1-log CFU 減少させる濃
度，INH：イソニアジド，MFX：モキシフロキサシン，MIC：最小発育阻止濃度，MIC₅₀：試験した 50%の菌株の増殖を抑制する濃度，MIC₉₀：試験した 90%の菌株の増殖
を抑制する濃度，MTZ：メトロニダゾール，PAS：パラアミノサリチル酸ナトリウム，PMA：ホルボール 12-ミリスレート 13-アセテート，PZA：ピラジナミド，（R）-DM-6701：
DM-6704，（R）-DM-6702：DM-6705，（R）-DM-6703：DM-6706，RFP：リファンピシン，SM：ストレプトマイシン，THP-1：ヒト急性単核球白血病細胞株
^a DMSO 及び滅菌蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，INH，PA-824 及び RFP は DMSO 溶解，EB 及び SM は滅菌蒸留水溶解。
^b DMSO 及び滅菌蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，INH，PA-824，PZA 及び RFP は DMSO 溶解，EB 及び SM は滅菌蒸留水溶解。
^c DMSO。
^d 報告書番号 015157
^e DMSO 及び滅菌蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，EB，INH，PA-824 及び RFP は DMSO 溶解，SM は滅菌蒸留水溶解。
^f DMSO 及び蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，PA-824 及び RFP は DMSO 溶解，EB，INH，及び SM は蒸留水溶解。
^g DMSO 及び蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，PA-824 及び RFP は DMSO 溶解，EB，INH，PZA 及び SM は蒸留水溶解。
^h 5%（w/v）アラビアガム溶液。
ⁱ デラマニド治療群は，デラマニド単剤，及び CS，ETA，PAS，CS + PAS，PZA + RFP 又は AMK + ETA + MFX + PZA との併用療法を含む。対照群は，INH 単剤，RFP 単剤及び
INH + PZA + RFP の併用療法群とした。各薬剤は，4 週間，週 5 日間投与した。
^j DMSO 及び滅菌蒸留水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド，（R）-DM-6701，（R）-DM-6702，（R）-DM-6703，RFP，及び PA-824 は DMSO 溶解；SM は滅菌蒸留水溶解。

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (21)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
② デラマニドの <i>in vivo</i> 治療効果							
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ) SM のみ皮 下注射	0 (溶媒 ^a) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 ; PA-824 : 1.25, 2.5, 5, 10, 20, 40 ; INH : 1.25, 2.5, 5, 10, 20 ; EB, SM : 20, 40, 80, 160 ; PZA : 40, 80, 160, 320 ; RFP : 1.25, 3.5, 5, 10, 20	雄/5	マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニド又は対照化合物で感染 29 日後から 28 日間治療した。溶媒対照群と比較して、デラマニドは 0.313 mg/kg/day 以上の濃度で、濃度依存的に肺内生菌数を有意に減少させた。また、RFP は 3.5 mg/kg/day 以上、INH は 2.5 mg/kg/day 以上、SM は 20 mg/kg/day 以上、EB は 160 mg/kg/day 以上、PZA は 80 mg/kg/day 以上、PA-824 は 20 mg/kg/day 以上で、有意な減少を示した。RFP (3.5 mg/kg/day) の治療用量に相当するデラマニド、INH、EB、SM、PZA、PA-824 の薬効用量は、各々、0.52, 2.96, >160, 48.38, 165.28, 17.52 mg/kg/day と推測された。	015667	4.2.1.1-41
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 ; RFP : 1, 2, 3.5, 5, 10, 20	雄/5	マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニド又は RFP で感染 31 日後から 28 日間治療した。デラマニド治療群は 0.625~20 mg/kg/day の濃度で、溶媒対照群と比較して肺内生菌数は濃度依存的に減少した。RFP (3.5 mg/kg/day) と同等の効果となる推定用量は、デラマニドでは < 0.625 mg/kg/day だった。	014915	4.2.1.1-42 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (無処理) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20 ; RFP : 1, 2, 3.5, 5, 10, 20 ; PA-824 : 1.25, 2.5, 5, 10, 20	雄/4	マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニド又は対照化合物で感染 29 日後から 28 日間治療した。無処理対照群と比較して、デラマニドは 0.313 mg/kg/day ($p < 0.01$) 以上の用量で、用量依存的に肺内生菌数を有意に減少させた。3.5 mg/kg/day 以上の RFP (3.5 mg/kg/day では $p < 0.05$, ≥ 5 mg/kg/day では $p < 0.01$) 及び、2.5 mg/kg/day 以上の PA-824 ($p < 0.01$) でもまた、有意な減少が確認された。RFP (3.5 mg/kg/day) の治療用量に対応するデラマニドと PA-824 の薬効用量は、各々、0.65 と 6.87 mg/kg/day と推測された。	014917	4.2.1.1-43 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (22)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ) SM のみ皮 下注射	0 (溶媒 ^{b)}) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 ; INH : 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10 ; PA-824, RFP : 1.25, 2.5, 5, 10, 20 ; EB, PZA, SM : 20, 40, 80, 160	雄/4	マウス急性結核症モデルにおいて、デラマニド又は対照化 合物で感染翌日から 28 日間治療した。溶媒コントロール群 と比較して、デラマニドの全用量で肺内生菌数は有意に減 少した。 RFP (5 mg/kg/day) の治療用量に対応するデラマニド, INH, EB, SM, PZA, PA-824 の薬効用量は、各々、0.16, 0.83, 16.82, 36.13, 72.34, 2.81 mg/kg/day と推測された。	026601	4.2.1.1-44 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Erdman 株感染 C57BL6/J マウ ス	経口 (経口 ゾンデ)	0 ; デラマニド : (週 1 回) 2.5, 12.5, (週 2 回) 2.5, 6.25, 12.5 (週 5 回) 2.5 ; INH : (週 5 回) 25	雌/6	マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニドを週 5 回, 2.5 mg/kg (log CFU 4.61), 週 2 回, 2.5 mg/kg (log CFU 4.92) , 6.25 mg/kg (log CFU 4.97) 投与すると、対照群 (log CFU 8.13) と比較して、肺内生菌数は有意に減少した。デラマニドの 結果は、INH, 25 mg/kg/day, 週 5 回 (log CFU 4.76) の標準 療法と同等だった。デラマニドの 12.5 mg/kg 週 1 回 (log CFU 5.25) , 又は週 2 回 (log CFU 5.26) 治療は、INH 治療より 効果が弱かった。デラマニドで 2.5 mg/kg 週 1 回治療したマ ウスは、瀕死状態だったため感染 15 日目に安楽死させた。	019269	4.2.1.1-45 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	ウシ型結核菌 Ravenel 株感染 BALB/c マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^{b)}) ; デ ラマニド : 1.25, 2.5, 5, 10 ; INH : 1.25, 2.5, 5, 10 ; PA-824, RFP : 5, 10, 20	雌/16	ウシ型結核菌 Ravenel 株経気道感染によるマウス結核症モ デルを用いてデラマニドと対照化合物を 10 日短期治療試験 した。溶媒コントロールよりも肺内 CFU の減少が見られた ものは、効果の良かった順に示すと、10 mg/kg/day の INH, デラマニド, RFP, PA-824 だった。5 mg/kg/day 以下の濃度 では、デラマニドが試験化合物の中で最も効果があつた。 治療後 6 ヶ月目に、デラマニドは、最大の生存効果を示し た。1.25 mg/kg/day で 10 匹中 8 匹, 2.5 mg/kg/day で 10 匹中 9 匹, 5, 10 mg/kg/day で 10 匹中 10 匹が生存した。	017431	4.2.1.1-46 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（23）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口（経口 ゾンデ）	0；デラマニド： 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5；INH：1.25, 2.5, 5, 10； PA-824, RFP：5, 10, 20	雌/6	デラマニドと対照化合物のマウス結核症モデルに対する 10 日間の短期治療効果を比較した。デラマニドは 2.5～5 mg/kg/day (log CFU 5.82～5.25) で RFP の 20 mg/kg/day (log CFU 5.64) 及び INH の 5～10 mg/kg/day (log CFU 5.58～5.85) と同様の治療効果を示し、PA-824 の 20 mg/kg/day (log CFU 6.69) より効果があった。	017433	4.2.1.1-47 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 生存率	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口（経口 ゾンデ）	0；デラマニド： 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5；INH：1.25, 2.5, 5, 10； PA-824, RFP：5, 10, 20	雌/10～13	マウス結核症モデルを用いて、デラマニド及び対照化合物の 10 日間の短期治療終了後 8 ヶ月間におけるマウス生存日数を評価した。5 mg/kg/day において、感染後の平均生存日数は、デラマニドで 200 日、INH では 128.7 日、PA-824 では 38.1 日、RFP では 34.3 日だった。0.313 mg/kg/day のデラマニドでは、弱い治療効果 (33.3 日) を示し、0.625 mg/kg/day 以上では顕著な延命効果 (135.7 日以上) がみられた。	017436	4.2.1.1-48 (参考資料)

（続く）

2.6.3.2 効力を裏付ける試験（24）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c マウス	経口（経口 ゾンデ）	0；デラマニド： 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5；INH：1.25, 2.5, 5, 10； PA-824, RFP：5, 10, 20	雌/6	マウス結核症モデルで10日間治療によりデラマニドと対照化合物について肺、肝臓、脾臓における治療効果を評価した。 肺において、0.625 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 4.77）が、10, 20 mg/kg/day の RFP（各々 log CFU 4.71, 5.09）及び 20 mg/kg/day の PA-824（log CFU 4.84）と同等の効果を示した。2.5 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 4.34）は、5 mg/kg/day の INH（log CFU 4.12）と同等だった。 脾臓において、0.156 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 5.97）と 10 mg/kg/day の RFP（log CFU 6.02）、0.313 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 5.81）と 10 mg/kg/day の INH（log CFU 5.81）、0.625 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 5.68）と 20 mg/kg/day の PA-824（log CFU 5.78）は、同等の効果を示した。 肝臓において、5 mg/kg/day のデラマニド（log CFU 6.57）と、10 mg/kg/day の RFP（log CFU 6.51）と 5 mg/kg/day の PA-824（log CFU 6.63）は、ほぼ同等の効果を示した。 デラマニドは、同濃度では INH より効果的だった。尾静脈又は経気道どちらで感染してもこのモデルでは、同等の結果を示した。	017437	4.2.1.1-49 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c 及び BALB/c ス ードマウス	経口（経口 ゾンデ）	0（溶媒 ^b ）、デ ラマニド：0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10	雌/5	BALB/c マウス（免疫応答マウス）及び BALB/c スードマウス（免疫不全マウス）において、デラマニドは 0.625 mg/kg/day 以上の用量で、肺、肝臓、脾臓内の生菌数を減少させ、用量依存的に有意に抗結核活性を示した。更に免疫応答マウスの肺と免疫不全マウスの肝臓では、0.313 mg/kg/day でも活性が認められた。BALB/c マウスと BALB/c スードマウスでデラマニドの治療効果に明らかな違いは無く、デラマニドの有効性は免疫不全状態において低下しないことが示唆された。	020483	4.2.1.1-50

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (25)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c 及び BALB/c ス ードマウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5	雌/5	通常の免疫応答マウスと免疫不全ヌードマウスの両方を用いた急性結核症モデルにおける、肺、肝臓、脾臓の生菌数の減少を測定した結果、デラマニドは 0.313 mg/kg/day で有意に抗結核活性を示した。免疫応答マウスでも免疫不全マウスでも 3 種類の臓器において同様に生菌数の減少が認められた。1.25, 2.5 mg/kg/day のサンプルではコンタミがあり統計解析不能だったが、結果として通常マウスとヌードマウスの活性に違いは無いということが示唆できた。	020444	4.2.1.1-51 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 CB17-SCID 及 び CB17 野生型 マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.00781, 0.03125, 0.125 mg/mouse	雌/5	デラマニドの治療効果は、ヒト免疫不全モデルである SCID マウスを使った急性結核症モデルで測定した。デラマニドは、全用量で脾臓、肝臓、肺の生菌数を減少させた。無処理群と比較して、0.00781 mg/mouse では約 1.5~4 log の減少、0.03125 及び 0.125 mg/mouse では約 4~6 log の減少だった。活性は肺で最大だった。SCID マウスでの活性は、野生型マウスでの活性と匹敵した。デラマニド治療された SCID と野生型マウスの体重は、無治療対照群と比較して増加した。SCID マウスではデラマニド投与によって脾臓、肝臓、肺重量ともに低下が認められた。一方、野生型マウスにおいては、脾臓と肝臓重量はデラマニド投与にて SCID マウスと同様の低下を示したが、肺重量は溶媒対照群と比較して変わらなかった。	017426	4.2.1.1-52 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 NOD-SCID 及び NOD-SCID-PBL /hu マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.00781, 0.03125, 0.125 mg/mouse	雌/5	ヒト免疫不全症モデルである NOD-SCID マウスを用いたマウス急性結核症モデルにより、デラマニドの治療効果を測定した。デラマニドは肺、肝臓、脾臓において全用量で未治療対照群と比較して 3~4 log CFU の生菌数を減少させた。効果は肺で最大だった。NOD-SCID マウスでの結果は、SCID マウスで示された効果と匹敵した。	017427	4.2.1.1-53 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (26)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内、肝臓内、脾臓 内菌数	多剤耐性結核 及び多剤耐性 結核スーパ スプレッダー 結核菌感染 BALB/c マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (無処理) ; デ ラマニド, INH, RFP : 0.03125, 0.125, 0.5 mg/mouse	雌/5	デラマニドの治療効果を、急性結核症モデルにおいて評価した。強病原性スーパースプレッダー株の多剤耐性結核菌株を尾静脈感染させたマウスにおいて、デラマニドを 0.03125 mg/mouse 投与すると、脾臓と肺で 4 log CFU の減少、肝臓で 3 log CFU の減少を示し、このモデルでは INH と RFP で効果がなかった。 多剤耐性結核菌株感染マウスにおいて、デラマニドを 0.03125 mg/mouse 投与すると、対照群と比較して脾臓と肺と肝臓で 3 log CFU の減少を示した。一方、0.5 mg/mouse の INH では、脾臓と肺と肝臓で最低効果 (約 1 log CFU の減少) を示した。	017425	4.2.1.1-54 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 生存率	多剤耐性結核 菌 QR-9 株感染 BALB/c マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/mouse ; INH : 2.5, 5, 10 mg/mouse ; PA-824, RFP : 5, 10, 20 mg/mouse	雌/10 - 12	多剤耐性結核菌 QR-9 株感染マウス結核症モデルを用いて、デラマニド及び対照化合物の 10 日間の短期治療終了後 8 ヶ月間におけるマウス生存日数を評価した。0.313 mg/kg/day 以上の濃度でデラマニド治療したマウスは、感染後平均 73.1~151.2 日の生存日数を示した。5~20 mg/kg/day の PA-824 では 42.8~88.4 日まで延命したが、濃度依存的ではなく、0.625 mg/kg/day 以上のデラマニドより劣っていた。未治療群、RFP と INH の全群、デラマニドの最低濃度群 (0.156 mg/kg/day) では、治療完了後 5 日以内に死亡した。	017434	4.2.1.1-55 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	多剤耐性結核 菌 QR-9 株感染 BALB/c マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5, 5 mg/mouse ; INH : 1.25, 2.5, 5, 10 mg/mouse ; PA-824, RFP : 5, 10, 20 mg/mouse	雌/6	多剤耐性結核菌 QR-9 株の結核マウスモデルを 10 日間治療すると、0.625 mg/kg/day のデラマニド (log CFU 7.71) は、20 mg/kg/day の PA-824 (log CFU 7.90) と同等の治療効果を示した。RFP と INH は効果がなかった。1.25 mg/kg/day 以上のデラマニド投与群 (log CFU ≤ 7.12) だけが、治療初期のコントロールマウスの肺内菌数 (log CFU 7.21) より減少した。	017438	4.2.1.1-56 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (27)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄 液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; INH : 3, 10, 30 ; MFX, PZA : 30, 100, 300	雄/7	マウス結核症 EBA モデルでは, INH はすべての時点で活性があり BALF 中の生菌数を大きく減少させた。高用量を除く MFX と全用量の PZA は, 治療 2 日後に明らかな効果は無かった。治療 4, 7 日後では活性が見られた。INH は最も効果があり, EBA 値は-0.028~0.491 を示した。300 mg/kg/day の MFX は, 最も高い EBA 値 (0.606) を示した。しかし, ほかの用量の MFX は, 10 mg/kg/day の INH の EBA 値 (0.397) より, 低かった。PZA はこの EBA モデルで効果を示さなかった。このモデルで得た EBA 値は, 臨床試験の各薬剤の EBA と類似していた。	017559	4.2.1.1-57
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄 液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.625, 2.5, 10 ; INH, RFP : 2.5, 5, 10	雄/4	マウス結核症 EBA モデルにおいて, BALF 中の生菌数はデラマニドにより, 0.625~10 mg/kg/day の間で用量, 時間依存的に減少した。これは INH と類似していた。一方, RFP は 10 mg/kg/day のみで弱い活性を示し, 2.5, 5 mg/kg/day では活性はみられなかった。EBA は治療前 (初日) と 3 日目までの日平均減少値, log CFU/mL/day を算出することで評価した。デラマニドの 0.625~10 mg/kg/day での EBA は, 0.464~0.648 だった。INH の EBA (2.5~10 mg/kg/day のとき 0.352~0.514) と類似していた。RFP はデラマニドより効果が低く, 2.5 mg/kg/day で 0.165, 10 mg/kg/day で 0.371 だった。	017560	4.2.1.1-58 (参考資料)
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄 液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5 ; INH, RFP : 5, 10, 20	雄/4 又は 5	マウス結核症 EBA モデルにおいて, BALF 中の生菌数はデラマニドにより, 0.156~2.5 mg/kg/day の間で用量, 時間依存的に減少した。一方, RFP は治療 4, 7 日後に活性を示したが, 2 日後には活性を示さなかった。0.625 mg/kg/day 以上のデラマニドでは, 5 mg/kg/day 以上の INH と同等の効果を示した。最高用量の 20 mg/kg/day の RFP (EBA 0.205) は, 最高用量の 2.5 mg/kg/day のデラマニド (EBA 0.529) ほど効果は見られなかった。	017561	4.2.1.1-59 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (28)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 初期殺菌効果 肺気管支肺胞洗浄 液内生菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; INH : 3, 10, 30 ; RFP : 5, 10, 20 ; EB : 30, 100, 300	雄/7	マウス結核症 EBA モデルでは、INH, EB により用量, 時間依存的に BALF 中の生菌数が減少した。INH は被験薬の中で最も効果があった。RFP は、最も弱く、最高濃度でのみ効果を示した。INH は、0.251 から 0.686 の高い EBA 値を示した。本試験の INH, RFP, EB の EBA 値は、臨床試験の EBA 値を反映していた。	017558	4.2.1.1-60 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^b) ; デ ラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25, 2.5 ; INH, RFP : 5, 10, 20	雄/4 又は 5	マウス結核症 EBA モデルにおける前述の試験で得た肺を使って、肺内菌数を測定した ^c 。デラマニド, INH, RFP は、治療 2 日, 4 日後に明瞭な効果が見られなかった。デラマニドの 1.25, 2.5 mg/kg/day, INH の 5, 10 mg/kg/day, RFP の 10, 20 mg/kg/day の 7 日後のみ初期肺 CFU からおよそ 1 log の減少を示した。肺 CFU から算出した EBA は、デラマニドで 0.012~0.374 であり、どの薬剤も濃度依存的ではなかった。この試験結果は、これら薬剤の臨床試験 EBA とは対応しなかった。	017577	4.2.1.1-61 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド : 0.156, 0.625, 2.5, 10, 40	雄/3/時点/ 用量 (6/0.625 mg/kg の 時点)	マウス単回経口投与後のデラマニドの血漿中及び肺内 C _{max} , AUC は、投与量依存的に増加した。血液と肺は、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採取した。デラマニドは 0.156 mg/kg では肺で検出されなかった。デラマニドの慢性結核症動物モデルの効果用量である 0.625 mg/kg では、血漿中 C _{max} は 0.1004 µg/mL, 肺内 C _{max} は 0.273 µg/g だった。代謝物である DM-6701 と DM-6703 は、血漿や肺で検出限界以下であった。DM-6702 は、デラマニドが ≥ 2.5 mg/kg の投与群で血漿中に検出され、≥ 0.625 mg/kg の投与群で肺内に検出された。DM-6702 の血漿中 C _{max} はすべての群においてデラマニドの血漿 C _{max} の <5% だった。しかしながら、DM-6702 の肺内 C _{max} は、デラマニドの肺内 C _{max} の 77.3~114.6% であった。	016122	4.2.1.1-62

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (29)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド : 0.625, 1.25, 2.5, 5, 10, 20	雄 /3/ 時 点 / 用量	マウス単回経口投与後のデラマニドの血漿中及び肺内 C _{max} と AUC は、投与量依存的に増加した。血液と肺は、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16, 24 時間に採取した。 20 mg/kg の最高投与量で、C _{max} と AUC は、各々、血漿中では 1.410 µg/mL, 18.791 µg·h/mL, 肺内では 4.3 µg/g, 66.718 µg·h/g だった。	014979	4.2.1.1-63 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド : 0.156, 0.313, 0.625, 1.25	雄 /3/ 時 点 / 用量	マウス単回経口投与後のデラマニドの血漿中 C _{max} , AUC は、投与量依存的に増加した。血液と肺は、投与後 1, 2, 4, 6, 8, 12, 16 時間に採取した。最高用量の 1.25 mg/kg で、血漿 C _{max} と AUC は各々、0.234 µg/mL, 2.437 µg·h/mL だった。デラマニドは、0.156, 0.625 mg/kg では肺で検出されなかった。1.25 mg/kg では肺内 C _{max} が 0.325 µg/g だった。	015176	4.2.1.1-64 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド : 2.5 ; RFP : 5 ; INH : 10 ; EB, MFX, PZA:100	雄 /3/ 時 点 / 療法	結核菌 Kurono 株感染マウスへ単剤又は併用療法を投与の後、デラマニドと対照化合物 (EB, INH, MFX, PZA, RFP) の血漿中濃度を測定した。併用投与群とし、デラマニド +RFP に PZA, INH, EB+PZA, INH+PZA, INH+EB+PZA 組合わせて投与する群, RFP+PZA+MFX 投与群, RFP+INH+EB+PZA 投与群を設けた。全群 14 日又は 28 日の連日投与した。併用投与群では連日投与終了後 1, 4, 24 時間後に採血し、デラマニドの単剤投与群は 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後, RFP の単剤投与群は 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後, EB, INH, MFX, PZA の単剤投与群は 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 時間後に、それぞれ採血した。PZA 以外の各化合物の各併用投与群での血漿中濃度は、単剤投与群と同等であった。PZA の血漿中濃度は単剤で投与した場合よりも併用投与した場合の方が高かった。	022246	4.2.1.1-65 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (30)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	RFP : 1.25, 2.5, 5, 10, 20	雄 /3/ 時 点 / 用量	RFP の血清, 肺 C_{max} , AUC は, マウス単回経口投与により 投与量とともに上昇した。血液と肺は, 投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間に採取した。最高用量の 20 mg/kg で, 血清 C_{max} と AUC は各々, 16.280 $\mu\text{g/mL}$, 231.105 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ であり, 肺では 10.016 $\mu\text{g/g}$, 143.135 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ だった。これら の結果は, マウスでは 5 mg/kg の RFP 用量が結核患者で観 察される C_{max} と AUC に相当する数値となることを示唆し ている。	014949	4.2.1.1-66 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	RFP : 2.5, 5, 10	雄 /3/ 時 点 / 用量	RFP の単回経口投与後の血清 C_{max} と AUC を測定した。血 液は, 10 mg/kg 投与群では 0.5, 1, 2, 4, 6, 8 時間後に, 2.5, 5 mg/kg 投与群では投与後 1, 2, 4, 6, 8, 16, 24 時 間後に採取された。RFP の血清中 C_{max} と AUC は投与量依 存的に増加した。10 mg/kg の最高用量では, C_{max} と AUC が 各々 14.174 $\mu\text{g/mL}$, 133.306 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ だった。これらの結果 より, 結核患者で観察される C_{max} に相当する RFP 用量はマ ウスでは 3.386 mg/kg と算出された。この用量は, 先行試験 における非感染マウスで算出された用量よりも低かった ^d 。	014879	4.2.1.1-67 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	RFP : 2, 3.5, 5	雄 /3/ 時 点 / 用量	結核菌 Kurono 株尾静脈感染マウスへの単回経口投与後の RFP の血清中及び肺内 C_{max} , AUC は, 投与量とともに上昇 した。血液と肺は, 投与後 1, 2, 4, 8, 16, 24 時間に採取 した。 5 mg/kg の最高用量では, C_{max} と AUC が血清では各々 7.017 $\mu\text{g/mL}$, 52.896 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$, 肺では各々 3.913 $\mu\text{g/g}$, 12.091 $\mu\text{g}\cdot\text{h/g}$ だった。これは先行試験 ^e の結果を再現していた。これらの 結果から, 結核患者で観察される C_{max} , AUC に相当するマ ウス慢性結核症モデルでの RFP の投与量は 3.5 mg/kg と考 えられた。	014880	4.2.1.1-68 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験 (31)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> PK 血液	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	RFP : 2.5, 5, 10	雄 /3/ 時 点 / 用量	結核菌 Kurono 株経気道感染マウスへの RFP の単回経口投与後の RFP の血清中 C_{max} , AUC は、投与量依存的に増大した。血液は、投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 16 時間に採取した。最高用量の 10 mg/kg で、 C_{max} と AUC は各々 11.314 $\mu\text{g/mL}$, 134.702 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ だった。これらの結果から、結核患者で観察される C_{max} と AUC に相当するマウス気管内感染モデルでの RFP 投与量は 5 mg/kg と考えられた。	015702	4.2.1.1-69 (参考資料)
<i>In vivo</i> PK/PD 血液, 肺	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (無処理) ; デラマニド : 0.625, 2.5, 5, 10 mg/kg, 1 日 1 回 7 日間/週 ; 2.5 mg/kg 1 日 2 回 7 日間/週 ; 2.5, 5, 10 mg/kg 1 日 1 回 1 日又は 3 日間/ 週	雌/4 又は 5	マウス慢性結核症モデルにおいて、デラマニドを 28 日間、2.5 mg/kg で週 7 日, 1 日 1 回又は 2 回, 5 mg/kg で週 3 日又は 7 日, 1 日 1 回, 10 mg/kg で週 1 日, 3 日又は 7 日, 1 日 1 回, 投与した結果、全治療群で 1.672 log (約 98%) 以上の肺内生菌数の減少が見られた。ピアソンの相関係数による解析の結果、治療効果は総投与量及び AUC と良い相関を示した。最も効果的な治療は 28 日間 10 mg/kg の 1 日 1 回投与 (2.994 log CFU の減少) であり、ついで 28 日間 2.5 mg/kg の 1 日 2 回投与 (2.831 log CFU の減少), 又は、5 mg/kg で 1 日 1 回投与する (2.823 log CFU の減少) 方法であった。	025547	4.2.1.1-70

AUC : 濃度-時間曲線下面積, BALF : 肺気管支肺胞洗浄液, C_{max} : 最高濃度, CFU : コロニー形成単位, DMSO : ジメチルスルホキシド, EB : エタンプトール, EBA : 初期殺菌効果, INH : イソニアジド, 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 滅菌 5% (w/v) アラビアゴム溶液及び滅菌生理食塩水の 2 種類の溶媒を使用。デラマニド, EB, INH, PA-824, PZA, 及び RFP は滅菌 5% (w/v) アラビアゴム溶液に懸濁 ; SM は滅菌生理食塩水に溶解。

^b 滅菌 5% (w/v) アラビアゴム溶液。

^c 報告書番号 017561

^d 報告書番号 014949

^e 報告書番号 014879

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.3 副次的薬理試験

被験物質：デラマニド（JAN）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量／濃度	性別及び動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
デラマニドのリガンド結合に対する作用	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	<i>In vitro</i>	3 µmol/L	該当せず	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。最も強くみられたのはセロトニントランスポーターに対する 29.82%の抑制作用であり、ほとんどの作用は 20%未満であった。	029132	4.2.1.2-01

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.4 安全性薬理試験 (1)

被験物質：デラマニド (JAN)

評価対象 となる組織	動物種/系統	投与 方法	投与量/濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 資料番号
<i>In vitro</i> 安全性薬理試験系に用いるデラマニドの生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>In vitro</i>	0.1%, 0.3%及び1.0%DMSO/Tyrode液: 0.3~100 µmol/L	該当せず	静置下ではデラマニドの最大可溶濃度は0.1%, 0.3%及び1.0% DMSO/Tyrode 液において 3 µmol/L であった。 95%O ₂ /5%CO ₂ 通気下では 10 µmol/L 以下の濃度では 60 分後までデラマニドの析出はみられなかった。	不適	015670 4.2.1.3-01 (参考資料)
<i>In vitro</i> 安全性薬理試験系に用いる(R)-DM-6701及び(R)-DM-6703の生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>In vitro</i>	0.1%DMSO/Tyrode 液: 0.03~100 µmol/L	該当せず	(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 の最大可溶濃度は95%O ₂ /5%CO ₂ 通気下で 0.1%DMSO/Tyrode 液においていずれも 3 µmol/L であった。	不適	015871 4.2.1.3-02 (参考資料)
<i>In vitro</i> 安全性薬理試験系に用いる(R)-DM-6702及び OPC-47099の生理溶液中での溶解性	該当せず	<i>In vitro</i>	0.1%DMSO/Tyrode 液: (R)-DM-6702 の0.03~100 µmol/L OPC-47099 の 0.03~30 µmol/L	該当せず	(R)-DM-6702 及び OPC-47099 の最大可溶濃度は 95%O ₂ /5%CO ₂ 通気下で 0.1% DMSO/Tyrode 液において, それぞれ 100 及び 10 µmol/L であった。	不適	015896 4.2.1.3-03 (参考資料)

(続く)

略号, 注釈については 2.6.3.4 安全性薬理試験 (4) の注釈参照

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量/濃度	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号 資料番号
心血管系 (hERG チャンネル電流)	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a デラマニド : 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 µmol/L E-4031 ^b : 0.1 µmol/L	5 細胞/濃度	デラマニドの 0.03~1µmol/L は溶媒対照と比較して hERG 電流を 19.6%~23.2%の抑制作用を示したが、濃度依存性は明らかではなかった。デラマニドの 3 µmol/L は溶媒対照と比較して hERG 電流を 35.4%と明らかに抑制した。 陽性対照 E-4031 は 0.1 µmol/L で hERG 電流を適用前値の 6.1%へ有意に低下させた。	適	015935 4.2.1.3-04
心血管系 (hERG チャンネル電流)	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	(R)-DM-6701 及び (R)-DM-6703 : 3 µmol/L (R)-DM-6702 : 0.3 及び 3 µmol/L OPC-47099 : 3 µmol/L	3 細胞/濃度	(R)-DM-6701 及び(R)-DM-6703 は 3 µmol/L で hERG 電流を適用前値のそれぞれ 33.2%及び 91.2%へ低下させた。 (R)-DM-6701 は 0.3 及び 3 µmol/L で hERG 電流を適用前値のそれぞれ 19.3%及び 0.6%へ低下させた。 OPC-47099 は 3 µmol/L で hERG 電流を適用前値の 71.2%へ低下させた。	不適	016085 4.2.1.3-05 (参考資料)
心血管系 (hERG チャンネル電流)	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a (R)-DM-6702 : 0.001, 0.01, 0.1, 1 µmol/L E-4031 ^b : 0.1 µmol/L	5 細胞/濃度 3 細胞/濃度 (E-4031)	代謝物(R)-DM-6702 は 0.1 及び 1 µmol/L で hERG 電流を有意に低下させ、その IC ₅₀ は 0.0822 µmol/L (95%信頼区間 : 0.072~0.093 µmol/L) であった。 陽性対照 E-4031 は 0.1 µmol/L で hERG 電流を適用前値の 6.4%へと有意に低下させた。	適	016139 4.2.1.3-06
心血管系 (hERG チャンネル電流)	hERG チャンネル安定発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a (R)-DM-6701 : 0.01, 0.1, 1, 3 µmol/L E-4031 ^b : 0.1 µmol/L	5 細胞/濃度 3 細胞/濃度 (E-4031)	代謝物(R)-DM-6701 は 1 及び 3 µmol/L で hERG 電流を有意に低下させ、その IC ₅₀ は 1.60 µmol/L (95%信頼区間 : 1.26~2.05 µmol/L) であった。 陽性対照 E-4031 は 0.1 µmol/L で hERG 電流を適用前値の 6.8%へと有意に低下させた。	適	016255 4.2.1.3-07

(続く)

略号、注釈については 2.6.3.4 安全性薬理試験 (4) の注釈参照

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

評価対象 となる組織	動物種/系統	投与 方法	投与量/濃度	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	報告書番号 資料番号
心血管系 (hERG チャン ネル電流)	hERG チャン ネル安定発現 HEK293 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a (R)-DM-6703 : 3 µmol/L E-4031 ^b : 0.1 µmol/L	5 細胞/濃度 3 細胞/濃度 (E-4031)	代謝物(R)-DM-6703 は 3 µmol/L で hERG 電流に有意な影響を 示さなかった。 陽性対照 E-4031 は 0.1 µmol/L で hERG 電流を適用前値の 7.1% へと有意に低下させた。	適	016263 4.2.1.3-08
心血管系 (hERG チャン ネル電流)	hERG チャン ネル安定発現 CHO-K1 細胞	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a デラマニド, (R)-DM-6701, (R)-DM-6702, (R)-DM-6703, (S)-DM-6717, (S)-DM-6718, (4R, 5S)-DM-6720, (4R, 5S)-DM-6721, (4S, 5S)-DM-6722 : 1 µmol/L E-4031 ^b : 1 µmol/L	5 細胞/濃度 3 細胞/濃度 (E-4031)	デラマニドの 1 µmol/L における hERG 電流の阻害率は溶媒対 照と比較して 7.9%であった。 代謝物(R)-DM-6701, (R)-DM-6702 及び(4R, 5S)-DM-6720 の阻 害率は 1 µmol/L で溶媒対照と比較して、それぞれ 23.7%, 90.6% 及び 54.9%であった。 代謝物(R)-DM-6703, (S)-DM-6717, (S)-DM-6718, (4R, 5S)-DM-6721 及び(4S, 5S)-DM-6722 はいずれも 1 µmol/L で hERG 電流に影響を与えなかった。 陽性対照 E-4031 は 1 µmol/L で溶媒対照と比較して 96.6%の阻 害率であった。	適	019618 4.2.1.3-09
心血管系 (摘出右心室乳 頭筋活動電位)	Hartley 系モ ルモット	<i>In vitro</i> 灌流	溶媒対照 : 0 ^a デラマニド : 0.3, 1 又は 3 µmol/L ハロペリ ドール : 10 µmol/L	5/濃度 ^c	デラマニドは 3 µmol/L の濃度まで静止膜電位, 活動電位振幅, 最大立ち上がり速度, 再分極の 30%, 60%及び 90%での活動 電位持続時間を含む摘出モルモット乳頭筋での活動電位パラ メータに影響しなかった。 陽性対照ハロペリ ドールは静止膜電位及び最大立ち上がり速 度に影響せず, 活動電位の持続時間を延長し振幅を減少した。	適	015801 4.2.1.3-10

(続く)

略号, 注釈については 2.6.3.4 安全性薬理試験 (4) の注釈参照

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.4 安全性薬理試験（4）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

評価対象となる組織	動物種/系統	投与方法	投与量／濃度	性別及び動物数／群	特記すべき所見	GLP適用	報告書番号 資料番号
中枢神経系 （一般症状）	ラット/SD (IGS)	強制 経口	0 (溶媒 ^d , 添加物II* ^e), 10, 100, 1000 mg/kg	雄 6	デラマニドは10 mg/kg 投与では投与24時間後まで一般症状及び行動に影響しなかった。100 mg/kg 投与では軟便が投与8時間後に1/6例で、1000 mg/kg 投与では白色軟便が投与4, 6及び8時間後にそれぞれ2, 5及び全例で観察された。軟便はプラセボ投与 (添加物II*, ■ mg/kg) の全例でもみられた。	適	015833 4.2.1.3-11
呼吸系/心血管系 及び中枢神経系 （一般状態）	イヌ/ビーグル	経口 （カプセル）	0 (添加物II* ^f), 50, 150, 450 mg/kg	雄 5 ^g	デラマニドの450 mg/kg までの投与で一般状態, 行動, 呼吸数, 心拍数, 平均血圧及び心電図パラメータに影響を与えなかった。450 mg/kg 投与群の投与5時間後のデラマニドの平均血漿中濃度は0.845 µg/mLであり, 平均最高血漿中濃度は1.292 µg/mLであった。	適	015789 4.2.1.3-12

CHO=チャイニーズハムスター卵巣, DMSO=ジメチルスルホキシド, HEK=ヒト胎児腎臓, hERG=human ether-a-go-go related gene, 添加物II* = 添加物II*, IC₅₀=50%阻害濃度, OPC-47099=PA-824, (R)-DM-6701=DM-6704, (R)-DM-6702=DM-6705, (R)-DM-6703=DM-6706

- ^a: 灌流液中に0.1%ジメチルスルホキシドを含有
^b: E-4031 は注射用水に溶解し, 最終濃度が得られるように灌流液で希釈した。
^c: 溶媒及びハロペリドールは同じ5標本に連続的に適用した。他の5標本にはデラマニド濃度の漸増適用した。
^d: 5%(w/v)アラビアゴム溶液
^e: 添加物II* 規格の ■ mg/kg を5%(w/v)アラビアゴム水溶液に懸濁した。
^f: 添加物II* 規格の ■ mg/kg をカプセルに充填した。
^g: 各用量を5例すべてに6~8日間の間隔で投与した。

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (1)

被験物質：デラマニド (JAN)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
デラマニドの薬力学的薬物相互作用試験							
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 (臨床分離菌 27 菌株) 大塚製薬微生物 研究所保存菌株	該当無し	溶媒 ^a ; RFP : 0.0015～1.56 μg/mL ; デラマニ ド : 0.0002～0.1 μg/mL ; INH : 0.0015～ 0.39 μg/mL ; SM : 0.012 ～6.25 μg/mL ; EB : 0.024 ～12.5 μg/mL	該当無し	デラマニドと RFP の併用に拮抗は見られず, その併用効果 は試験菌株の 92.6%で相乗又は部分的相乗効果と分類され た。 相乗又は部分相乗と分類された組み合わせの効果を比較す ると(被験株割合); RFP+EB > デラマニド+RFP > RFP+SM > RFP+INH であった。 RFP と EB の併用のみが試験全菌株に相乗又は部分的相乗 効果を示した。	016012	4.2.1.4-01
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 (臨床分離菌 27 菌株) 大塚製薬微生物 研究所保存菌株	該当無し	溶媒 ^a ; EB : 0.024 ～12.5 μg/mL ; デ ラマニド : 0.0002 ～0.1 μg/mL ; INH : 0.0015～ 0.39 μg/mL ; RFP : 0.0015～ 1.56 μg/mL ; SM : 0.012～6.25 μg/mL	該当無し	デラマニドと EB の併用に拮抗は見られず, その併用効果は 試験菌株の 88.9%で相乗又は部分的相乗効果と分類され た。 相乗又は部分相乗と分類された組み合わせの効果を比較す ると(被験株割合); EB+RFP > デラマニド+EB > EB+SM > EB+INH であった。	016014	4.2.1.4-02

(続く)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (2)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 (臨床分離菌 27 菌株) 大塚製薬微生物 研究所保存菌株	該当無し	溶媒 ^a ; INH : 0.0015~0.39 μg/mL ; デラマニ ド : 0.0002~0.1 μg/mL ; RFP : 0.0015~1.56 μg/mL ; SM : 0.012~6.25 μg/mL ; EB : 0.024~12.5 μg/mL	該当無し	デラマニドと INH の併用は試験菌株の 44.4%に部分的相乗 効果を示した。デラマニドと INH の併用効果に INH と RFP, EB 又は SM の併用効果と有意な差は見られなかった。	016013	4.2.1.4-03
<i>In vitro</i> 抗菌活性 (MIC)	結核菌 (臨床分離菌 27 菌株) 大塚製薬微生物 研究所保存菌株	該当無し	溶媒 ^a ; SM: 0.012 ~6.25 μg/mL ; デ ラマニド : 0.0002 ~0.1 μg/mL ; INH : 0.0015~ 0.39 μg/mL ; RFP : 0.0015~ 1.56 μg/mL ; EB : 0.024~12.5 μg/mL	該当無し	デラマニドと SM の併用に拮抗は見られず, その併用効果 は試験菌株の 25.9%で部分的相乗効果と分類された。 相乗又は部分相乗と分類された組み合わせの効果を比較す ると (被験株割合) ; SM+EB > SM+RFP > デラマニド+SM > SM+INH であった。	016015	4.2.1.4-04

(続く)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (3)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	ハートレイモル モット	経口 (経口 ゾンデ) AMK のみ 皮下注射	ETA, LVFX : 50 ; AMK, PZA : 150	雌/3	モルモットでの AMK, ETA, LVFX, PZA の血漿と肺の $C_{\max}$ と AUC を単回投与し測定した。血液と肺は、投与後 5, 15, 30 分, 1, 2, 4, 8, 24 時間後に採取された。 <u>AMK</u> : 血漿 $C_{\max}$ 873.0 µg/mL, 血漿 AUC 1197 µg·h/mL, 肺 $C_{\max}$ 74.40 µg/mL, 肺 AUC 75.18 µg·h/mL <u>ETA</u> : 血漿 $C_{\max}$ 6.330 µg/mL, 血漿 AUC 4.958 µg·h/mL, 肺 $C_{\max}$ 4.050 µg/mL, 肺 AUC 2.880 µg·h/mL <u>LVFX</u> : 血漿 $C_{\max}$ 12.66 µg/mL, 血漿 AUC 44.49 µg·h/mL, 肺 $C_{\max}$ 19.25 µg/mL, 肺 AUC 62.21 µg·h/mL <u>PZA</u> : 血漿 $C_{\max}$ 192.7 µg/mL, 血漿 AUC 349.2 µg·h/mL, 肺 $C_{\max}$ 24.64 µg/mL, 肺 AUC 77.17 µg·h/mL	025445	4.2.1.4-05 (参考資料)

(続く)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (4)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 ICR マ ウス	経口 (経口 ゾンデ)	溶媒 ^c ; デラマニ ド: 0.313, 0.625, 1.25, 2.5; INH, RFP: 2.5, 5; SM: 40, 160; EB, PZA: 80, 320	雄 4 匹	マウス慢性結核症モデルを用いてデラマニドを含む併用療法 の治療効果を肺内生菌数 (log CFU) で検討した。デラマニド は単剤及び対照薬剤との併用で投与した。デラマニドは現行 抗結核薬の INH, RFP, EB, PZA 又は SM との併用でいずれ も拮抗しなかった。デラマニドは INH を除く対照薬剤との併 用で相加効果が見られた。最も強い併用効果はデラマニドと PZA の併用で観測された。デラマニドの各用量と PZA320 mg/kg との併用治療の肺内生菌数はデラマニド各用量の単剤 治療より有意に低下していた。	017089	4.2.1.4-06
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 ICR マ ウス	経口 (経口 ゾンデ), 又は皮下投 与	溶媒 ^d ; デラマニ ド: 0.313, 0.625, 1.25, 2.5; INH: 2.5, 5	雄 4 匹	デラマニドと INH の併用治療効果をマウス慢性 TB モデルの 肺内生菌数 (log CFU) で検討した。デラマニドは全設定用量 で単剤投与又は INH と併用投与した。デラマニドは INH との 併用で拮抗しなかった。INH の用量を増加させても治療効果 は変わらなかった。	017124	4.2.1.4-07 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Erdman 株感染 C57BL6/J マウ ス	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド: 2.5; RFP: 10; INH, ETA: 25; PZA: 150; MFX: not specified	雌 6 匹	マウス慢性結核症モデルに対するデラマニドを含む併用療法 の治療効果を肺内生菌数 (log CFU) で検討した。標準療法の INH+RFP を含む治療法で、デラマニド単剤及びデラマニド +ETA, デラマニド+PZA, デラマニド+PZA+ETA, デラマニド +MFX 及びデラマニド+MFX+PZA の 28 日間治療で検討した。 デラマニド+MFX は肺内生菌数減少が >1 log CFU/mL (log CFU 2.12) で最も治療効果が強く、標準療法の INH+RFP (log CFU 3.33) を上回っていた。デラマニド+MFX への PZA の追 加療法は >1 log (log CFU 3.27) で治療効果を低下させた。デ ラマニド+PZA, デラマニド+ETA 及びデラマニド+PZA+ETA はデラマニド単剤 (log CFU 4.61) より治療効果が低下してい た。	019270	4.2.1.4-08 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (5)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^o) ; 以下の併用 デラマニ ド : 2.5 ; RFP : 5 ; INH : 10 ; EB, MFX, PZA : 100	雄 6 匹又は 20 匹	デラマニドを含む併用療法の治療効果をマウス慢性結核症モデルにおいて肺内除菌時間で評価した。デラマニドを含むすべての治療法が標準療法より速く肺内生菌数を減少させた。デラマニド+RFP+PZA 治療は、6 匹中 1 匹に 1 コロニーが検出されたが、治療開始 3 ヶ月目で最も早く菌数を減少させた。対照である標準療法 (2 ヶ月の RFP+INH+EB+PZA, 続く 4 ヶ月を RFP+INH) では 6 ヶ月治療後も 5 匹中 4 匹のマウスに結核菌が検出された。また、RFP+PZA+MFX 治療も早い菌数減少を示したが 4 ヶ月の治療中に 18.8%のマウスが死亡した。	022230	4.2.1.4-09 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c Cr Slc マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ^o) 以下の併用 デラマニ ド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; PZA : 150	雌 5 匹又は 15 匹	デラマニドを含む併用療法の治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内除菌時間及び再発率で評価した。治療は最初の 2 ヶ月の強化療法期と引き続く 3 ヶ月の維持療法期で区別した。デラマニドを 2 ヶ月の強化療法期で標準療法の RFP+INH+PZA 及び 3 ヶ月の維持療法期は RFP+INH に追加し治療した (総治療期間 5 ヶ月)。別の群ではデラマニドを標準療法の両治療期の INH に代替し、また、強化療法期の PZA に代替した。デラマニド+RFP+PZA 治療は強化療法期終了時に最も速く一貫して肺内生菌数を減少させ (2 ヶ月目の log CFU 0.603) 5 匹中 1 匹は完全に除菌した。標準療法の RFP+INH+PZA (2 ヶ月目の log CFU 1.676) , 又は標準療法のデラマニド追加 (2 ヶ月目の log CFU 1.577) は効果が低かった。これらのそれぞれ治療群において 2 及び 3 ヶ月間の維持療法により、完全に除菌された (計 4 及び 5 ヶ月の治療)。デラマニド+RFP+INH の強化療法及び維持療法の計 4 ヶ月間の治療で 4 匹すべての個体で完全に肺内から菌が消失した。デラマニド+RFP+INH での 2 ヶ月間の強化療法に続く 3 ヶ月間の RFP+INH の維持療法により 5 匹中 3 匹の肺内から菌が消失した (log CFU 0.077) 。各群マウスの再発率は 2 ヶ月又は 3 ヶ月の維持療法後の 12 週間後に評価した。強化療法期がデラマニド+RFP+PZA, 維持療法期がデラマニド+RFP の群では再発は見られなかった (計 4 及び 5 ヶ月治療)。4 ヶ月治療後のほかのすべての群では 14.3 ~100%の動物に再発が見られた (有意差無し) 。標準療法又は標準療法へデラマニドを追加して合計 5 ヶ月治療した群では再発が見られなかった。	022232	4.2.1.4-10

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (6)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 BALB/c Cr Slc マウス	経口 (経口 ゾンデ) AMK のみ 皮下投与	0 (溶媒 ^o) 以下の併用 デラマニ ド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; ETA : 50 ; MFX : 100 ; PZA, AMK : 150 ; LVFX : 300	雌 5 匹, 18 匹, 19 匹又は 20 匹	デラマニドを含む併用療法の慢性結核症に対する治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内除菌時間及び再発率で評価した。標準療法は RFP+INH+PZA で強化療法期を 2 ヶ月, 続く 2 ヶ月の維持療法期を RFP+INH での治療とした。また, 標準多剤耐性結核症療法で使用されている薬物 (AMK + ETA + MFX + PZA) にデラマニドを加え 2 ヶ月間治療し, 続く 2 ヶ月間をデラマニド + MFX で治療する群, 併用薬の MFX を LVFX に置き換えた群を設定し検討した。 更に 2 ヶ月のデラマニド+AMK+PZA, 続く 2 ヶ月間のデラマニド治療の両治療期間に LVFX 又は MFX を加えた 2 つの群を追加検討した。 最初の 2 ヶ月間でデラマニドを含む治療 (log CFU 0~0.069) は標準療法の RFP+INH+PZA (log CFU 0.277) よりも有意に菌数を低下させた。デラマニド含有療法の MFX と LVFX では MFX の方が早く菌数減少する傾向があったが, 有意な差は見られなかった。再発率評価のために, 各群のマウスで 13 週又は 16 週治療後 12 週間後に評価した。標準療法を含むすべての群の再発率は 13 週治療で 15 (3/20 マウス) ~61.1% (11/18 マウス), 16 週治療で 0 (0/20 マウス) ~27.8% (5/18 マウス) だった。標準療法が最も低い値 (0%) だったが統計的に有意な差ではなかった。	023974	4.2.1.4-11

(続く)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (7)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 Slc:ICR マウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ⁹) 以下の併用 デラマニ ド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; EB, MFX : 100 ; PZA : 150	雌 5 匹又は 20 匹	デラマニドを含む併用療法の治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内除菌時間で評価した。治療は最初の 2 ヶ月の強化療法期と引き続く 4 ヶ月の維持療法期で区別した。最初の 2 ヶ月をデラマニド+RFP+PZA, 続くデラマニド+RFP で治療した群は, 最初の 3 ヶ月で最も速く肺内菌数を減少し (3 ヶ月目の log CFU 0.396) , 3 ヶ月目には 5 匹中 3 匹のマウスが完全に除菌された。 また最初の 2 ヶ月をデラマニド+RFP+EB+PZA, 続く 2 ヶ月をデラマニド+RFP で治療した群 (3 ヶ月目の log CFU 0.593) と最初の 2 ヶ月をデラマニド+RFP+PZA+MFX, 続く 2 ヶ月をデラマニド+MFX で治療した群 (3 ヶ月目の log CFU 0.536) は, いずれも標準療法 (最初の 2 ヶ月を RFP+INH+EB+PZA, 続く 4 ヶ月を RFP+INH) の群 (3 ヶ月目の log CFU 1.178) と比して有意に速く肺内生菌を除菌した。	022231	4.2.1.4-12 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染 ICR マ ウス	経口 (経口 ゾンデ)	0 (溶媒 ⁹) ; 以下の併用 デラマニ ド : 0.625, 2.5 ; RFP : 5 ; INH : 10 ; PZA, EB, MFX, GPFX : 100	雄 5 匹	デラマニドを含む併用療法の治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内生菌数 (log CFU) の経時変化を 2 ヶ月まで検討した。 RFP+INH+EB+PZA の標準療法にデラマニドを追加した群では治療効果 2 ヶ月目でやや低下した。上記併用から RFP 又は PZA を除くと除菌までの時間は延び, INH 又は EB を除くと除菌までの時間は短縮する傾向があった。デラマニドを含む併用療法はデラマニド+RFP+PZA が最も強力で最も薬剤数が少なく RFP+PZA+MFX の効果と同様であった。	022228	4.2.1.4-13 (参考資料)

(続く)

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (8)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 BALB/c マウ ス	経口 (経口 ゾンデ)	以下の併用 デラマニ ド : 2.5 ; RFP : 10 ; INH : 25 ; PZA : 150	雌 5 匹, 6 匹, 9 匹, 10 匹, 又 は 15 匹	デラマニドと第一選択薬併用療法の治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内生菌数 (log CFU) と再発率で検討した。デラマニドは、標準療法の 2 カ月の強化療法期 RFP+INH+PZA/3 カ月の維持療法期 RFP+INH に加えた (計 5 カ月治療)。別の群では、デラマニドを標準療法の両治療期間の INH と交換、又は強化療法期の PZA と交換し維持療法期を RFP+INH とした。2 つ目の対照群は 2 カ月の RFP+PZA/3 カ月の RFP 単剤治療とした。 強化療法期の後、デラマニド+RFP+PZA 治療の肺内生菌数 (2 カ月目 : log CFU 1.15) は RFP+INH+PZA 治療の肺内生菌数 (2 カ月目 : log CFU 2.23) より有意に減少した。RFP+PZA 治療の肺内生菌数 (2 カ月目 : log CFU 0.85) はデラマニド含有療法と同程度に有効だった。 標準療法へのデラマニド追加 (2 カ月目 : log CFU 2.87) 又は PZA との交換 (2 カ月目 : log CFU 3.68) は有効でなかった。標準療法及びデラマニド +RFP+PZA : 2 カ月及び維持療法期をデラマニド +RFP の治療は 4 カ月目と 5 カ月目の肺内生菌を 5 匹とも完全に除菌した。標準治療へのデラマニド追加で 4 カ月 (log CFU 0.30) では 5 匹中 1 匹, 5 カ月では全 5 匹から完全に除菌した。 再発率は各群マウスについて 2 カ月又は 3 カ月の維持療法期後 3 カ月後に評価した。2 カ月のデラマニド+RFP+PZA に続く維持療法期のデラマニド+RFP の治療では 5 カ月後の再発が 15 匹中 1 匹だった。標準療法では 5 カ月後に再発は見られなかった。標準療法の両治療期間にデラマニドを加えることで再発率が上がった (4 カ月後 13/15, 5 カ月後 3/15)。マウスにデラマニドを 2.5 mg/kg 単回投与し血清及び肺内の C_{max} 及び AUC を測定した。その結果、本試験では大きなばらつきであったが、以前の PK 試験と比べて低い肺内濃度が観測された。一方、血清濃度については、データの信頼性が乏しかったため決定できなかった。	024582	4.2.1.4-14 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (9)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 H37Rv 株感染 BALB/c マウ ス	経口 (経口 ゾンデ) AMK のみ 皮下投与	以下の併用 デラマニ ド：2.5； RFP：10； INH：25； ETA：50； MFX：100； PZA, AMK： 150	雌 5匹, 6匹, 9 匹, 10匹 又は 20匹	多剤耐性結核症標準療法にデラマニドを追加又は代替した治療効果をマウス慢性結核症モデルの肺内生菌数 (log CFU) と再発率で評価した。デラマニドを慢性結核症標準治療である2ヵ月の強化療法期の MFX+ETA+PZA+ AMK に続く4ヵ月の維持療法期の MFX+ETA に追加した。 別の群では、デラマニドを両治療期の ETA 又は MFX に代替した。更に別の群としてデラマニドを強化療法期の AMK に代替した群、及び強化療法期の ETA+AMK 又は MFX+ETA に代替した群を作製した。対照群として多剤耐性結核症標準療法のほかに、2ヵ月の RFP+INH+PZA と引き続き4ヵ月の RFP+INH の群を作製した。多剤耐性結核症標準療法 (2ヵ月目の log CFU 3.38) と比べて、デラマニドの追加 (2ヵ月目の log CFU 3.47) 又は ETA との代替 (2ヵ月目の log CFU 3.74) は肺内生菌数において有意な効果を示さなかった。その肺内生菌数はデラマニドを AMK, AMK+ETA, MFX 又は MFX+ETA に代替した2ヵ月目より高かった。維持療法期の間に多剤耐性結核症標準療法の MFX+ETA (6ヵ月目の log CFU 0.79) ヘデラマニドの追加 (6ヵ月目の log CFU 0.85), 又はデラマニドの ETA との代替 (6ヵ月目の log CFU 1.13) は同様の結果であった。デラマニド+ETA 及びデラマニド単剤の維持療法は静菌的で MFX を含む維持療法より効果は弱かった。再発率は各群のマウスで4ヵ月の維持療法期終了後3ヵ月目に評価した。第一選択薬療法の2ヵ月の RFP+INH+PZA と引き続き4ヵ月の RFP+INH 治療マウスでは全く再発しなかった。ほかの治療法では治療終了時にすべて菌陽性、3ヵ月後にすべて再発した。デラマニドの 2.5mg/kg 単剤投与、又は MFX+ETA+PZA+ AMK との併用投与マウスの血清及び肺内 C _{max} と AUC を測定した。今回の試験ではデラマニドの肺内パラメーターは大きな変動が見られたが過去の PK 成績より低かった。一方、血清濃度については、データの信頼性が乏しかったため決定できなかった。	024583	4.2.1.4-15 (参考資料)

(続く)

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験（10）

被験物質：デラマニド（JAN）

（続き）

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数／群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染モルモ ット	経口（経口 ゾンデ）	0（溶媒 ^o ）； デラマニ ド：100；INH， RFP：25	雌/3	モルモット結核症モデルにおいて、100 mg/kg/day のデラマニド(log CFU 2.912) は、14 日間の治療後、溶媒対照群（log CFU 5.378）に比べて肺内生菌数を減らした。デラマニドは、25 mg/kg/day の群で RFP (log CFU 4.020) や INH (log CFU 4.502) より高い効果だった。	022996	4.2.1.4-16 (参考資料)
<i>In vivo</i> 感染治療効果 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染モルモ ット	経口（経口 ゾンデ）	0（溶媒 ^o ）； デラマニ ド：10, 30, 100, INH, RFP：25	雌/4	モルモット結核症モデルにおいて、10～100 mg/kg/day のデラマニドは、28 日間の治療後、溶媒コントロール群（log CFU 6.243）に比べて用量依存的に肺内生菌数を減らした（log CFU ≤ 2.465～≤ 4.181）。	022998	4.2.1.4-17 (参考資料)
<i>In vivo</i> 併用療法 肺内菌数	結核菌 Kurono 株感染ハート レイモルモッ ト	経口（経口 ゾンデ） AMK のみ 皮下投与	0（溶媒 ^o ） デラマニ ド：10, 100； RFP, INH： 25；LVFX, ETA：50； PZA, AMK： 150	雌 1 匹 又は 3 匹	デラマニドを含む併用療法の治療効果をモルモット慢性結核症モデルの肺内生菌数（log CFU）と肺の形態で評価した。第一の試験で、低用量のデラマニド（log CFU：4 週目 4.025, 8 週目 ≤2.834）は INH（log CFU:4 週目 ≤4.045, 8 週目 3.014）及び RFP (log CFU: 4 週目 4.195, 8 週目の≤1.903) とほぼ同等に肺内菌数を低下させた。病理組織学的分析でデラマニド治療モルモットにおける低酸素領域の菌は、INH 治療モルモットのそれよりも明らかに少なかった。デラマニド+RFP+ PZA (log CFU: 4 週目 2.410) の併用療法の殺菌効果は標準療法の RFP+INH+PZA と同程度で両治療法ともに 8 週目に肺内を除菌した。第二の試験において、高用量のデラマニド単剤（log CFU：4 週目 2.040, 8 週目 0）では時間がたつにつれて LVFX+ETA+PZA+AMK (log CFU：4 週目 1.915, 8 週目 0) と同様に除菌し、標準療法の RFP+INH+PZA (log CFU: 4 週目 2.989, 8 週目 0) よりも強い効果があった。最も強い効果はデラマニド+RFP+PZA 及びデラマニド+LVFX+ETA+ PZA+AMK で見られ、4 週目及び 8 週目で肺内から菌は検出されなかった。	026290	4.2.1.4-18

（続く）

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 (11)

被験物質：デラマニド (JAN)

(続き)

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	報告書番号	資料番号
<i>In vivo</i> PK 血液, 肺	ハートレイモ ルモット	経口 (経口 ゾンデ)	デラマニド : 0.625, 2.5, 10, 30, 100, 300, 1000 ; INH, RFP : 25	雌/3	モルモットでのデラマニド, INH, RFP の血漿と肺の C_{max} , AUC_t を単回投与し測定した。血液と肺はデラマニド投与後 1, 2, 4, 8, 16, 24, 48, 72 時間後を採取した。INH と RFP 投与 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 16, 24 時間後に採取した。デラマニドを 100 mg/kg 投与すると, 血漿 C_{max} と AUC_t は各々 35 ng/mL, 1239 ng·h/mL であり, 肺の C_{max} と AUC_t は各々 380 ng/g と 10137 ng·h/g だった。INH を 25 mg/kg 投与すると, 血漿 C_{max} と AUC_t は各々 12.2 µg/mL, 21.5 µg·h/mL であり, 肺の C_{max} と AUC_t は各々 3.45 µg/g と 5.91 µg·h/g だった。RFP を 25 mg/kg 投与すると, 血漿 C_{max} と AUC_t は各々 4.07 µg/mL, 13.5 µg·h/mL であり, 肺の C_{max} と AUC_t は各々 6.21 µg/g と 22.2 µg·h/g だった。	026301	4.2.1.4-19 (参考資料)

AMK : アミカシン, AUC : 濃度-時間曲線下面積, BCG : Bacillus Calmette-Guérin, CFU : コロニー形成単位, C_{max} : 最高濃度, CS : D-サイクロセリン, DMSO : ジメチルスルホキシド, 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, PAS : パラアミノサリチル酸ナトリウム, PMA : ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート, PZA : ピラミナジド, RFP : リファンピシン, SM : ストレプトマイシン, THP-1 : ヒト急性単核球白血病細胞株

^a DMSO 及び蒸留水の 2 種類の溶媒を使用した。デラマニド, RFP, 及び INH は DMSO で, EB 及び SM は蒸留水で溶解した。

^b 各群の投与方法 : デラマニド, AMK, ETA, PAS, CS, 及び RFP の単剤投与。デラマニド+以下のいずれか 1 薬剤, AMK, ETA, PAS, CS, RFP。デラマニド+PAS+CS, デラマニド+MFX+ETA+PZA+AMK, MFX+ETA+PZA+AMK 及び PAS+CS。

^c 2 種類の溶媒対照群を含む。滅菌 5% (w/v) アラビアガム溶液及び滅菌生理食塩水。デラマニド, RFP, INH, EB, 及び PZA は滅菌 5% (w/v) アラビアガム溶液に懸濁溶解, SM は滅菌生理食塩水に溶解。

^d 2 種類の溶媒対照群を含む。滅菌 5% (w/v) アラビアガム溶液及び滅菌生理食塩水。デラマニドは滅菌 5% (w/v) アラビアガム溶液に懸濁溶解, INH は滅菌生理食塩水に溶解。

^e 滅菌 5% (w/v) アラビアガム溶液。

2.6.3 薬理試験概要表