サチュロ錠 100mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任は、ヤンセンファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

ヤンセンファーマ株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 3

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ATP	adenosine 5'-triphosphate（アデノシン 5'-三リン酸）
HIV-1	human immunodeficiency virus type 1（ヒト免疫不全ウイルス 1 型）
MDR-TB	multidrug resistant-tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

ベダキリンフマル酸塩は，ベダキリン（以下，TMC207）のフマル酸塩であり，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社）が創製したジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。

TMC207 は新規作用機序を有し，*Mycobacterium tuberculosis*（*M. tuberculosis*）のアデノシン 5'-三リン酸（ATP）合成酵素を特異的に阻害する。エネルギー生成に必須である ATP 合成酵素を阻害することで，増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す。TMC207 の抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的である。

TMC207 は，米国にて TMC207-TiDP13-C208 試験及び TMC207-TiDP13-C209 試験を主要な臨床試験成績とし，多剤耐性結核菌（MDR-TB）による肺結核の新規治療薬として承認申請を行い，米国食品医薬品局による Fast Track 及び優先審査指定のもと，2012 年 12 月に迅速承認された。欧州でも，米国での承認申請と同一の臨床試験成績を用いて承認申請を行い，2014 年 3 月に条件付き承認された。現在，TMC207 は MDR-TB 肺結核に対する多剤併用療法の 1 剤として世界 40 カ国以上で承認されている（海外販売名 SIRTURO^{TM}）。

TMC207 は承認に先立ち，米国では 2005 年 1 月，欧州では 2005 年 8 月に希少疾病用医薬品の指定を受け，本邦においても 2015 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受けている。

起原又は発見の経緯及び開発の経緯については，平成 13 年 6 月 21 日付医薬審発第 899 号医薬局審査管理課長通知「新医薬品の製造又は輸入の承認申請に際し承認申請書に添付すべき資料の作成要領について」の別紙 2 の 5（1）項の記述をもとに，当該内容を主に第 2 部（5）に記載した（表 1.5-1 参照）。

表 1.5-1 CTD Module 1.5 の内容の記載場所

CTD Module 1.5 の内容	CTD Module 2 における記載場所	
起原又は発見の経緯	2.5.1.1.1	臨床薬理学的分類
多剤耐性結核の疫学	2.5.1.2.1	多剤耐性結核の疫学
多剤耐性結核に対する治療の現状	2.5.1.2.2	多剤耐性結核に対する治療の現状
多剤耐性結核治療における本剤の臨床的位置付け	2.5.1.2.3	TMC207 の多剤耐性結核治療における位置付け
開発の経緯	2.5.1.3	臨床開発経緯
本申請の臨床データパッケージ	2.5.1.3.2	国内での臨床開発
非臨床試験成績の概略	2.4	非臨床試験の概括評価
臨床試験成績の概略	2.5	臨床に関する概括評価

また，本申請における品質に関する試験，非臨床試験及び臨床試験の経緯（実施時期）を，それぞれ表 1.5-2，表 1.5-3 及び表 1.5-4 に示す。

表 1.5-2 品質に関する試験の経緯（実施時期）

試験項目	試験対象	実施時期
製剤開発	製剤	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
規格及び試験方法	原薬	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	製剤	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
安定性	原薬	[redacted]年[redacted]月～継続中
	製剤	[redacted]年[redacted]月～継続中

表 1.5-3 非臨床試験の経緯（実施時期）

試験項目	試験内容	実施時期
薬理試験	効力を裏付ける試験（CTD2.7.2.4 に記載）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	副次的薬理試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	安全性薬理試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
薬物動態試験	吸収	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	分布	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	代謝	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	排泄	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	薬物動態学的薬物相互作用試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	その他の薬物動態試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
毒性試験	単回投与毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	反復投与毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	遺伝毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	がん原性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	生殖発生毒性試験	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	局所刺激性試験（光毒性試験）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月
	その他の毒性試験（免疫毒性，不純物の毒性試験）	[redacted]年[redacted]月～[redacted]年[redacted]月

表 1.5-4 臨床試験の経緯（実施時期）

相	試験番号	試験内容	実施時期
I	R207910-CDE-101 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，TMC207 単回経口投与時の安全性，忍容性，薬物動態及び食事の影響を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	R207910-CDE-102 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，TMC207 反復経口投与時の安全性，忍容性及び薬物動態を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	R207910BAC1003 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，TMC207 単回経口投与時の薬物動態に対するリファンピシンの影響を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-C108 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，TMC207 をカプセル剤及び素錠として空腹時及び食直後投与したとき，並びに経口液剤として食直後投与したときの相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-C104 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象としたイソニアジド，ピラジナミドと TMC207 の薬物相互作用を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-C109 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象としたケトコナゾールと TMC207 の薬物相互作用を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-TiDP13-C110 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，定常状態におけるロピナビル/リトナビルと TMC207 単回投与における薬物相互作用を検討するための試験	2009 年 2 月 19 日～ 2009 年 5 月 27 日
	TMC207-TiDP13-C117 （参考資料）	ヒト免疫不全ウイルス 1 型（HIV-1）感染（結核非感染）患者（外国人）を対象とした，定常状態におけるネビラピンと TMC207 単回投与における薬物相互作用を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

相	試験番号	試験内容	実施時期
	TMC207-TiDP13-C111 （参考資料）	外国人健康成人被験者を対象とした，TMC207 100 mg を含む 2 種の錠剤［海外第 II 相試験で使用した錠剤（素錠）及び新規に開発した錠剤（フィルムコーティング錠）］を食直後及び絶食下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-TiDP13-C112 （参考資料）	外国人健康成人被験者及び中等度の肝機能障害被験者を対象とした TMC207 の薬物動態，安全性及び忍容性を検討するための試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207TBC1003 （評価資料）	外国人健康成人被験者を対象とした TMC207 単回投与の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価するためのプラセボ及び陽性対照並行群間試験	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
IIa	TMC207-C202 （参考資料）	治療経験のない薬剤感受性肺結核患者（外国人）を対象とした非盲検実薬対照ランダム化試験（TMC207 を 7 日間投与）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
IIb	TMC207-TiDP13-C208 （評価資料）	Stage 1：未治療又は二次抗結核薬の投与未経験の MDR-TB 肺結核患者（外国人）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（TMC207 を 8 週間投与）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
		Stage 2：未治療又は二次抗結核薬の投与未経験の MDR-TB 肺結核患者（外国人）を対象としたプラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験（TMC207 を 24 週間投与）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
	TMC207-TiDP13-C209 （評価資料）	新規診断又は既治療の MDR-TB 肺結核患者（外国人）を対象とした非盲検単群試験（TMC207 を 24 週間投与）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日
II	TMC207TBC2001 （評価資料）	日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした非盲検単群試験（TMC207 を 24 週間投与，最長 48 週間まで延長可）	[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ [redacted]年[redacted]月[redacted]日 （カットオフ）， 試験継続中

1.6　外国における使用状況等に関する資料

TMC207 は 2012 年 12 月に米国で迅速承認され，2016 年 9 月現在，40 以上の国及び地域で承認されている。外国の添付文書として，米国及び欧州の原文と和訳，及び企業中核データシート（CCDS）を添付する。

Janssen Research & Development, LLC

COMPANY CORE DATA SHEET

Bedaquiline Tablets

[redacted]

Version [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

以下、非公表のため2頁～25頁を省略

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use SIRTURO® safely and effectively. See full prescribing information for SIRTURO.

SIRTURO® (bedaquiline) tablets, for oral use
Initial U.S. Approval 2012

WARNINGS: INCREASED MORTALITY; QT PROLONGATION
See full prescribing information for complete boxed warning.

Increased Mortality

- **An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial. Only use SIRTURO when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. (5.1)**

QT Prolongation

- **QT prolongation can occur with SIRTURO. Use with drugs that prolong the QT interval may cause additive QT prolongation. Monitor ECGs. Discontinue SIRTURO if significant ventricular arrhythmia or QTcF interval >500 ms develops. (5.2)**

----------RECENT MAJOR CHANGES----------
Indications and Usage (1) 05/2015

----------INDICATIONS AND USAGE----------
SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in adults (18 years and older) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. Administer SIRTURO by directly observed therapy (DOT). (1, 2.1)

This indication is approved under accelerated approval based on time to sputum culture conversion. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1, 14)

Limitations of Use: Do not use SIRTURO for the treatment of latent, extra-pulmonary or drug-sensitive tuberculosis or for the treatment of infections caused by non-tuberculous mycobacteria (1). Safety and efficacy of SIRTURO in HIV-infected patients with MDR-TB have not been established, as clinical data are limited (14).

----------DOSAGE AND ADMINISTRATION----------

- Emphasize need for compliance with full course of therapy (2.1)
- Prior to administration, obtain ECG, liver enzymes and electrolytes. Obtain susceptibility information for the background regimen against *Mycobacterium tuberculosis* isolate if possible. (2.2)
- Only use SIRTURO in combination with at least 3 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate has been shown to be susceptible *in vitro*. If *in vitro* testing results are unavailable, may initiate SIRTURO in combination with at least 4 other drugs to which patient's MDR-TB isolate is likely to be susceptible (2.3)
- Recommended dosage: 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week (with at least 48 hours between doses) for 22 weeks (2.3)
- Swallow SIRTURO tablets whole with water and take with food. (2.3)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------
Tablets: 100 mg (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------
None. (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- QT prolongation can occur with SIRTURO. Monitor ECGs and discontinue SIRTURO if significant ventricular arrhythmia or QTcF interval > 500 ms develops. (5.2)
- Hepatotoxicity may occur with use of SIRTURO. Monitor liver-related laboratory tests. Discontinue if evidence of liver injury. (5.3)

----------ADVERSE REACTIONS----------

- The most common adverse reactions reported in 10% or more of patients treated with SIRTURO were nausea, arthralgia, headache, hemoptysis and chest pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*.

----------DRUG INTERACTIONS----------

- Avoid use of strong and moderate CYP3A4 inducers with SIRTURO. (7.1, 7.3)
- Avoid use for more than 14 consecutive days of systemic strong CYP3A4 inhibitors with SIRTURO unless the benefit outweighs the risk. Monitor for SIRTURO-related adverse reactions. (7.1)

----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------

- Use with caution in patients with severe hepatic impairment and only when the benefits outweigh the risks. Monitor for SIRTURO-related adverse reactions. (8.6)
- Use with caution in patients with severe renal impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 12/2015

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNINGS: INCREASED MORTALITY; QT PROLONGATION
1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Important Administration Instructions
2.2 Required Testing Prior to Administration
2.3 Recommended Dosage in Combination Therapy
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Increased Mortality
5.2 QT Prolongation
5.3 Hepatotoxicity
5.4 Drug Interactions
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 CYP3A4 Inducers/Inhibitors
7.2 Other Antimicrobial Medications
7.3 Antiretroviral Medications
7.4 QT Interval Prolonging Drugs
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.3 Nursing Mothers
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Hepatic Impairment
8.7 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics
12.3 Pharmacokinetics
12.4 Microbiology
13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY
13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
15 REFERENCES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

Reference ID: 3857988

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNINGS: INCREASED MORTALITY; QT PROLONGATION

Increased Mortality

- **An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial. Only use SIRTURO when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided *[see Indications and Usage (1) and Warnings and Precautions (5.1)]*.**

QT Prolongation

- **QT prolongation can occur with SIRTURO. Use with drugs that prolong the QT interval may cause additive QT prolongation. Monitor ECGs. Discontinue SIRTURO if significant ventricular arrhythmia or if QTcF interval prolongation of greater than 500 ms develops *[see Warnings and Precautions (5.2)]*.**

1 INDICATIONS AND USAGE

SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in the treatment of adults (18 years and older) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. Administer SIRTURO by directly observed therapy (DOT).

This indication is approved under accelerated approval based on time to sputum culture conversion *[see Clinical Studies (14)]*. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials.

Limitations of Use:

- Do not use SIRTURO for the treatment of:
    - Latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis*
    - Drug-sensitive tuberculosis
    - Extra-pulmonary tuberculosis
    - Infections caused by non-tuberculous mycobacteria
- The safety and efficacy of SIRTURO in the treatment of HIV infected patients with MDR-TB have not been established as clinical data are limited *[see Clinical Studies (14)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Important Administration Instructions

- Administer SIRTURO by directly observed therapy (DOT).

- Use SIRTURO only in combination with other anti-mycobacterial drugs *[see Dosage and Administration (2.3)]*.
- Emphasize the need for compliance with full course of therapy.

2.2 Required Testing Prior to Administration

Prior to treatment with SIRTURO, obtain the following:

- Susceptibility information for the background regimen against *M. tuberculosis* isolate if possible *[see Dosage and Administration (2.3)]*
- ECG *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Serum potassium, calcium, and magnesium concentrations *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Liver enzymes *[see Warnings and Precautions (5.3)]*

2.3 Recommended Dosage in Combination Therapy

Only use SIRTURO in combination with at least 3 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate has been shown to be susceptible *in vitro*. If *in vitro* testing results are unavailable, SIRTURO treatment may be initiated in combination with at least 4 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate is likely to be susceptible. Refer to the prescribing information of the drugs used in combination with SIRTURO.

The recommended dosage of SIRTURO is 400 mg orally once daily for the first two weeks, followed by 200 mg orally three times per week (with at least 48 hours between doses) for 22 weeks (total duration of 24 weeks).

The SIRTURO tablet should be swallowed whole with water and taken with food.

If a dose is missed during the first 2 weeks of treatment, do not administer the missed dose (skip the dose and then continue the daily dosing regimen). From Week 3 onwards, if a 200 mg dose is missed, administer the missed dose as soon as possible, and then resume the 3 times a week dosing regimen.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

SIRTURO tablets, 100 mg are uncoated white to almost white round biconvex with debossing of "T" over "207" on one side and "100" on the other side.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Increased Mortality

An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial (based on the 120-week visit window). One death occurred during the 24 weeks of administration of SIRTURO. The imbalance in deaths is unexplained. No discernible pattern between death and sputum culture conversion, relapse, sensitivity to other drugs used to treat tuberculosis, HIV status, or severity of disease could be observed. Only use SIRTURO when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided *[see Adverse Reactions (6)]*.

5.2 QT Prolongation

SIRTURO prolongs the QT interval. Obtain an ECG before initiation of treatment, and at least 2, 12, and 24 weeks after starting treatment with SIRTURO. Obtain serum potassium, calcium, and magnesium at baseline and correct if abnormal. Monitor electrolytes if QT prolongation is detected *[see Adverse Reactions (6.1)* and *Drug Interactions (7.4)]*. SIRTURO has not been studied in patients with ventricular arrhythmias or recent myocardial infarction.

The following may increase the risk for QT prolongation when patients are receiving SIRTURO:

- use with other QT prolonging drugs including fluoroquinolones and macrolide antibacterial drugs and the antimycobacterial drug, clofazimine
- a history of Torsade de Pointes
- a history of congenital long QT syndrome
- a history of or ongoing hypothyroidism
- a history of or ongoing bradyarrhythmias
- a history of uncompensated heart failure
- serum calcium, magnesium, or potassium levels below the lower limits of normal

If necessary, bedaquiline treatment initiation could be considered in these patients after a favorable benefit risk assessment and with frequent ECG monitoring.

Discontinue SIRTURO and all other QT prolonging drugs if the patient develops:

- Clinically significant ventricular arrhythmia
- A QTcF interval of greater than 500 ms (confirmed by repeat ECG)

If syncope occurs, obtain an ECG to detect QT prolongation.

5.3 Hepatotoxicity

More hepatic-related adverse reactions were reported with the use of SIRTURO plus other drugs used to treat tuberculosis compared to other drugs used to treat tuberculosis without the addition of SIRTURO. Alcohol and other hepatotoxic drugs should be avoided while on SIRTURO, especially in patients with impaired hepatic function.

Monitor symptoms (such as fatigue, anorexia, nausea, jaundice, dark urine, liver tenderness and hepatomegaly) and laboratory tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin) at baseline, monthly while on treatment, and as needed. Test for viral hepatitis and discontinue other hepatotoxic medications if evidence of new or worsening liver dysfunction occurs. Discontinue SIRTURO if:

- aminotransferase elevations are accompanied by total bilirubin elevation greater than two times the upper limit of normal
- aminotransferase elevations are greater than eight times the upper limit of normal
- aminotransferase elevations are greater than five times the upper limit of normal and persist beyond two weeks

5.4 Drug Interactions

CYP3A4 inducers/inhibitors

Bedaquiline is metabolized by CYP3A4 and its systemic exposure and therapeutic effect may therefore be reduced during co-administration with inducers of CYP3A4. Avoid co-administration of strong CYP3A4 inducers, such as rifamycins (i.e., rifampin, rifapentine and rifabutin), or moderate CYP3A4 inducers, such as efavirenz, during treatment with SIRTURO *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Co-administration of SIRTURO with strong CYP3A4 inhibitors may increase the systemic exposure to bedaquiline, which could potentially increase the risk of adverse reactions. Therefore, avoid the use of strong CYP3A4 inhibitors for more than 14 consecutive days while on SIRTURO, unless the benefit of treatment with the drug combination outweighs the risk *[see Drug Interactions (7.1)]*. Appropriate clinical monitoring for SIRTURO-related adverse reactions is recommended.

6 ADVERSE REACTIONS

The following serious adverse reactions are discussed elsewhere in the labeling:

- Increased mortality *[see Warnings and Precautions (5.1)]*

- QT Prolongation *[see Warnings and Precautions (5.2)* and *Clinical Pharmacology (12.2)]*
- Hepatotoxicity *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Drug Interactions *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to the rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in clinical practice.

Use SIRTURO only in combination with other anti-mycobacterial drugs *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Refer to the prescribing information of the drugs used in combination with SIRTURO for their respective adverse reactions.

Adverse drug reactions for SIRTURO were identified from the pooled safety data from 335 SIRTURO-exposed patients who received 8 weeks (Study 2) and 24 weeks (Studies 1 and 3) at the proposed dose. Studies 1 and 2 were randomized, double-blind, placebo-controlled trial in newly diagnosed patients with pulmonary MDR-TB. In both treatment arms, patients received SIRTURO or placebo in combination with other drugs used to treat MDR-TB. Study 3 was an open-label, noncomparative study with SIRTURO administered as part of an individualized pulmonary MDR-TB treatment regimen in previously treated patients.

In Study 1, 35% were Black, 17.5% were Hispanic, 12.5% were White, 9.4% were Asian, and 25.6% were of another race. Eight of 79 (10.1%) patients in the SIRTURO group and 16 of 81 (19.8%) patients in the placebo treatment group were HIV-infected. Seven (8.9%) SIRTURO-treated patients and six (7.4%) placebo-treated patients discontinued Study 1 because of an adverse reaction.

Table 1: Select Adverse Reactions from Study 1 That Occurred More Frequently Than Placebo During Treatment with SIRTURO

Adverse Reactions	SIRTURO Treatment Group N=79 n (%)	Placebo Treatment Group N=81 n (%)
Nausea	30 (38)	26 (32)
Arthralgia	26 (33)	18 (22)
Headache	22 (28)	10 (12)
Hemoptysis	14 (18)	9 (11)
Chest Pain	9 (11)	6 (7)
Anorexia	7 (9)	3 (4)
Transaminases Increased*	7 (9)	1 (1)
Rash	6 (8)	3 (4)
Blood Amylase Increased	2 (3)	1 (1)

* *Terms represented by 'transaminases increased' included transaminases increased, AST increased, ALT increased, hepatic enzyme increased, and hepatic function abnormal.*

No additional unique Adverse Reactions were identified from the uncontrolled Study 3.

In both Studies 1 and 2, aminotransferase elevations of at least 3 times the upper limit of normal developed more frequently in the SIRTURO treatment group (11/102 [10.8%] vs 6/105 [5.7%]) than in the placebo treatment group. In Study 3, 22/230 (9.6%) patients had alanine aminotransferase or aspartate aminotransferase greater than or equal to 3 times the upper limit of normal during the overall treatment period.

Increased Mortality

In Study 1, there was a statistically significant increased mortality risk by Week 120 in the SIRTURO treatment group compared to the placebo treatment group (9/79 (11.4%) versus 2/81 (2.5%), p-value=0.03, an exact 95% confidence interval of the difference [1.1%, 18.2%]). Five of the 9 SIRTURO deaths and the 2 placebo deaths were tuberculosis-related. One death occurred during the 24-week SIRTURO treatment period. The median time to death for the remaining eight subjects in the SIRTURO treatment group was 329 days after last intake of SIRTURO. The imbalance in deaths is unexplained; no discernible pattern between death and sputum conversion, relapse, sensitivity to other drugs used to treat tuberculosis, HIV status, and severity of disease was observed.

In the open-label Study 3, 6.9% (16/233) subjects died. The most common cause of death as reported by the investigator was TB (9 subjects). All but one subject who died of TB had not converted or had relapsed. The causes of death in the remaining subjects varied.

Reference ID: 3857988

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inducers/Inhibitors

Bedaquiline exposure may be reduced during co-administration with inducers of CYP3A4 and increased during co-administration with inhibitors of CYP3A4.

CYP3A4 Inducers

Due to the possibility of a reduction of the therapeutic effect of bedaquiline because of the decrease in systemic exposure, co-administration of strong CYP3A4 inducers, such as rifamycins (i.e., rifampin, rifapentine and rifabutin), or moderate CYP3A4 inducers should be avoided during treatment with SIRTURO *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

CYP3A4 inhibitors

Due to the potential risk of adverse reactions to bedaquiline because of the increase in systemic exposure, prolonged co-administration of bedaquiline and strong CYP3A4 inhibitors, such as ketoconazole or itraconazole, for more than 14 consecutive days should be avoided unless the benefit outweighs the risk *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Appropriate clinical monitoring for SIRTURO-related adverse reactions is recommended.

7.2 Other Antimicrobial Medications

No dose-adjustment of isoniazid or pyrazinamide is required during co-administration with SIRTURO.

In a placebo-controlled clinical trial in patients with MDR-TB, no major impact of co-administration of SIRTURO on the pharmacokinetics of ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin or cycloserine was observed.

7.3 Antiretroviral Medications

Lopinavir/ritonavir

Although clinical data in HIV/MDR-TB co-infected patients on the combined use of lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) with SIRTURO are not available, use SIRTURO with caution when co-administered with lopinavir/ritonavir and only if the benefit outweighs the risk *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Nevirapine

No dosage adjustment of bedaquiline is required when co-administered with nevirapine *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

Reference ID: 3857988

Efavirenz

Concomitant administration of bedaquiline and efavirenz, or other moderate CYP3A inducers, should be avoided *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.

7.4 QT Interval Prolonging Drugs

In a drug interaction study of bedaquiline and ketoconazole, a greater effect on QTc was observed after repeated dosing with bedaquiline and ketoconazole in combination than after repeated dosing with the individual drugs. Additive or synergistic QT prolongation was observed when bedaquiline was co-administered with other drugs that prolong the QT interval.

In Study 3, mean increases in QTc were larger in the 17 subjects who were taking clofazimine with bedaquiline at Week 24 (mean change from reference of 31.9 ms) than in subjects who were not taking clofazimine with bedaquiline at Week 24 (mean change from baseline of 12.3 ms). Monitor ECGs if SIRTURO is co-administered to patients receiving other drugs that prolong the QTc interval, and discontinue SIRTURO if evidence of serious ventricular arrhythmia or QTcF interval greater than 500 ms. *[see Warnings and Precautions (5.2) and Clinical Pharmacology (12.2)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category B

Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of harm to the fetus due to bedaquiline. In these studies, the corresponding plasma exposure (AUC) was 2-fold higher in rats compared to humans. There are, however, no adequate and well-controlled studies of SIRTURO in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, this drug should be used during pregnancy only if clearly needed.

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether bedaquiline or its metabolites are excreted in human milk, but rat studies have shown that drug is concentrated in breast milk.

In rats, treated with bedaquiline at doses 1 time to 2 times the clinical dose (based on AUC comparisons), concentrations in milk were 6-fold to 12-fold higher than the maximum concentration observed in maternal plasma. Pups from these dams showed reduced body weights compared to control animals throughout the lactation period.

Because of the potential for adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SIRTURO in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

Because of limited data, differences in outcomes or specific risks with SIRTURO cannot be ruled out for patients 65 years of age and older.

8.6 Hepatic Impairment

The pharmacokinetics of bedaquiline were assessed after single-dose administration to subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Based on these results, no dose adjustment is necessary for SIRTURO in patients with mild or moderate hepatic impairment. SIRTURO has not been studied in patients with severe hepatic impairment and should be used with caution in these patients only when the benefits outweigh the risks. Clinical monitoring for SIRTURO-related adverse reactions is recommended *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

8.7 Renal Impairment

SIRTURO has mainly been studied in patients with normal renal function. Renal excretion of unchanged bedaquiline is not substantial (less than or equal to 0.001%). No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment or end stage renal disease requiring hemodialysis or peritoneal dialysis, SIRTURO should be used with caution *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*. Monitor for adverse reactions of SIRTURO when administered to patients with severe renal impairment or end stage renal disease requiring hemodialysis or peritoneal dialysis.

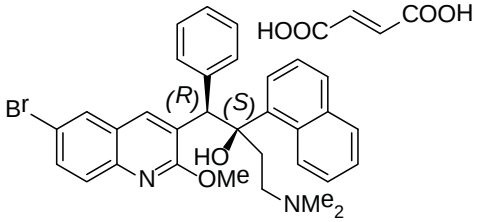
10 OVERDOSAGE

There is no experience with the treatment of acute overdose with SIRTURO. Take general measures to support basic vital functions including monitoring of vital signs and ECG (QT interval) in case of deliberate or accidental overdose. Removal of unabsorbed bedaquiline may be achieved by the administration of activated charcoal. Since bedaquiline is highly protein-bound, dialysis is not likely to significantly remove bedaquiline from plasma.

11 DESCRIPTION

SIRTURO (bedaquiline) for oral administration is available as 100 mg strength tablets. Each tablet contains 120.89 mg of bedaquiline fumarate drug substance, which is equivalent to 100 mg of bedaquiline. Bedaquiline is a diarylquinoline antimycobacterial drug.

Bedaquiline fumarate is a white to almost white powder and is practically insoluble in aqueous media. The chemical name of bedaquiline fumarate is (1*R*, 2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol compound with fumaric acid (1:1). It has a molecular formula of $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ and a molecular weight of 671.58 (555.50 + 116.07). The molecular structure of bedaquiline fumarate is the following:



SIRTURO (bedaquiline) contains the following inactive ingredients: colloidal silicon dioxide, corn starch, croscarmellose sodium, hypromellose 2910 15 mPa.s, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, purified water (removed during processing).

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Bedaquiline is a diarylquinoline antimycobacterial drug *[see Microbiology (12.4)]*.

12.2 Pharmacodynamics

Bedaquiline is primarily subjected to oxidative metabolism leading to the formation of *N*-monodesmethyl metabolite (M2). M2 is not thought to contribute significantly to clinical efficacy given its lower average exposure (23% to 31%) in humans and lower antimycobacterial activity (4-fold to 6-fold lower) compared to the parent compound. However, M2 plasma concentrations appeared to correlate with QT prolongation.

Cardiac Electrophysiology

In Study 1, the mean increases in QTcF, corrected using the Fridericia method, were greater in the SIRTURO treatment group compared to the placebo treatment group from the first week of treatment (9.9 ms at Week 1 for SIRTURO and 3.5 ms for placebo). The largest

Reference ID: 3857988

mean increase in QTcF during the 24 weeks of SIRTURO treatment was 15.7 ms compared to 6.2 ms with placebo treatment (at Week 18). After bedaquiline treatment ended, the QTcF gradually decreased, and the mean value was similar to that in the placebo group by study week 60.

In Study 3, where patients with no treatment options received other QT-prolonging drugs used to treat tuberculosis, including clofazimine, concurrent use with SIRTURO resulted in additive QTcF prolongation, proportional to the number of QT prolonging drugs in the treatment regimen. Patients taking SIRTURO alone with no other QT prolonging drug developed a mean QTcF increase over baseline of 23.7 ms with no QTcF segment duration in excess of 480 ms, whereas patients taking at least 2 other QT prolonging drugs developed a mean QTcF prolongation of 30.7 ms over baseline, and resulted in QTcF segment duration in excess of 500 ms in one patient. *[See Warnings and Precautions (5.3)]*

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

After oral administration of SIRTURO maximum plasma concentrations (C_{max}) are typically achieved at approximately 5 hours post-dose. C_{max} and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) increased proportionally up to the highest doses studied [700 mg single-dose (1.75 times the 400 mg loading dose)] *[see Dosage and Administration (2.3)]*. Administration of SIRTURO with a standard meal containing approximately 22 grams of fat (558 total Kcal) increased the relative bioavailability by about 2-fold compared to administration under fasted conditions. Therefore, SIRTURO should be taken with food to enhance its oral bioavailability.

Distribution

The plasma protein binding of bedaquiline is greater than 99.9%. The volume of distribution in the central compartment is estimated to be approximately 164 Liters.

Metabolism

CYP3A4 was the major CYP isoenzyme involved *in vitro* in the metabolism of bedaquiline and the formation of the *N*-monodesmethyl metabolite (M2), which is 4 to 6-times less active in terms of antimycobacterial potency.

Elimination

After reaching C_{max}, bedaquiline concentrations decline tri-exponentially. The mean terminal elimination half-life of bedaquiline and the *N*-monodesmethyl metabolite (M2) is approximately 5.5 months. This long terminal elimination phase likely reflects slow release of bedaquiline and M2 from peripheral tissues.

Excretion

Based on preclinical studies, bedaquiline is mainly eliminated in feces. The urinary excretion of unchanged bedaquiline was less than or equal to 0.001% of the dose in clinical studies, indicating that renal clearance of unchanged drug is insignificant.

Specific Populations

Hepatic Impairment: After single-dose administration of 400 mg SIRTURO to 8 patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B), mean exposure to bedaquiline and M2 (AUC_{672h}) was approximately 20% lower compared to healthy subjects. SIRTURO has not been studied in patients with severe hepatic impairment. *[See Warnings and Precautions (5.3) and Use in Specific Populations (8.6)]*.

Reference ID: 3857988

Renal Impairment: SIRTURO has mainly been studied in patients with normal renal function. Renal excretion of unchanged bedaquiline is not substantial (less than or equal to 0.001%).

In a population pharmacokinetic analysis of MDR-TB patients treated with SIRTURO 200 mg three times per week, creatinine clearance was not found to influence the pharmacokinetic parameters of bedaquiline. It is therefore not expected that mild or moderate renal impairment will have a clinically relevant effect on the exposure to bedaquiline. However, in patients with severe renal impairment or end-stage renal disease requiring hemodialysis or peritoneal dialysis bedaquiline concentrations may be increased due to alteration of drug absorption, distribution, and metabolism secondary to renal dysfunction. As bedaquiline is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed from plasma by hemodialysis or peritoneal dialysis *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Sex: In a population pharmacokinetic analysis of MDR-TB patients treated with SIRTURO no clinically relevant difference in exposure between men and women were observed.

Race/Ethnicity: In a population pharmacokinetic analysis of MDR-TB patients treated with SIRTURO, systemic exposure (AUC) to bedaquiline was found to be 34% lower in Black patients than in patients from other race categories. This lower exposure was not considered to be clinically relevant as no clear relationship between exposure to bedaquiline and response has been observed in clinical trials of MDR-TB. Furthermore, response rates were comparable in patients of different race categories that completed 24 weeks of bedaquiline treatment.

HIV Co-infection: There are limited data on the use of SIRTURO in HIV co-infected patients *[see Drug Interactions (7)]*.

Geriatric Population: There are limited data on the use of SIRTURO in tuberculosis patients 65 years and older.

In a population pharmacokinetic analysis of MDR-TB patients treated with SIRTURO, age was not found to influence the pharmacokinetics of bedaquiline.

Pediatric Population: The pharmacokinetics of SIRTURO in pediatric patients have not been evaluated.

Drug-Drug Interactions

In vitro, bedaquiline does not significantly inhibit the activity of the following CYP450

enzymes that were tested: CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 and CYP4A, and it does not induce CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, or CYP3A4 activities.

Bedaquiline is an *in vitro* substrate of CYP3A4, and because of this, the following clinical drug interaction studies were performed.

Ketoconazole: Co-administration of multiple-dose bedaquiline (400 mg once daily for 14 days) and multiple-dose ketoconazole (once daily 400 mg for 4 days) in healthy subjects increased the AUC_{24h}, C_{max} and C_{min} of bedaquiline by 22% [90% CI (12; 32)], 9% [90% CI (-2, 21)] and 33% [90% CI (24, 43)] respectively *[see Drug Interactions (7.1) and (7.4)]*.

Rifampin: In a drug interaction study of single-dose 300 mg bedaquiline and multiple-dose rifampin (once daily 600 mg for 21 days) in healthy subjects, the exposure (AUC) to bedaquiline was reduced by 52% [90% CI (-57; -46)] *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Antimicrobial agents: The combination of multiple-dose bedaquiline 400 mg once daily with multiple-dose isoniazid/pyrazinamide (300 mg/2000 mg once daily) in healthy subjects did not result in clinically relevant changes in the exposure (AUC) to bedaquiline, isoniazid or pyrazinamide *[see Drug Interactions (7.2)*].

In a placebo-controlled study in patients with MDR-TB, no major impact of co-administration of bedaquiline on the pharmacokinetics of ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin or cycloserine was observed.

Lopinavir/ritonavir: In a drug interaction study in healthy volunteers of single-dose bedaquiline (400 mg) and multiple-dose lopinavir (400 mg)/ritonavir (100 mg) given twice daily for 24 days, the mean AUC of bedaquiline was increased by 22% [90% CI (11; 34)] while the mean C_{max} was not substantially affected *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Nevirapine: Co-administration of multiple-dose nevirapine 200 mg twice daily for 4 weeks in HIV-infected patients with a single 400 mg dose of bedaquiline did not result in clinically relevant changes in the exposure to bedaquiline *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Efavirenz: Co-administration of a single dose of bedaquiline 400 mg and efavirenz 600 mg daily for 27 days to healthy volunteers resulted in approximately a 20% decrease in the AUC_{inf} of bedaquiline; the C_{max} of bedaquiline was not altered. The AUC and C_{max} of the primary metabolite of bedaquiline (M2) were increased by 70% and 80%, respectively. The effect of efavirenz on the pharmacokinetics of bedaquiline and M2 following steady-state administration of bedaquiline has not been evaluated *[see Drug Interactions (7.3)]*.

Reference ID: 3857988

12.4 Microbiology

Mechanism of Action

SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug that inhibits mycobacterial ATP (adenosine 5'-triphosphate) synthase, by binding to subunit c of the enzyme that is essential for the generation of energy in *M. tuberculosis*.

Drug Resistance

A potential for development of resistance to bedaquiline in *M. tuberculosis* exists. Modification of the *atpE* target gene, and/or upregulation of the MmpS5-MmpL5 efflux pump have been associated with increased bedaquiline MIC values in isolates of *M. tuberculosis*. Target-based mutations generated in preclinical studies lead to 8- to 133-fold increases in bedaquiline MIC, resulting in MICs ranging from 0.25 to 4.0 micrograms per mL. Efflux-based mutations have been seen in preclinical and clinical isolates. These lead to 2- to 8-fold increases in bedaquiline MICs, resulting in bedaquiline MICs ranging from 0.25 to 0.50 micrograms per mL.

Cross-Resistance

M. tuberculosis isolates from a clinical study in patients with MDR-TB that developed at least 4-fold increase in bedaquiline MIC were associated with mutations in *Rv0678* gene that lead to upregulation of the MmpS5-MmpL5 efflux pump. Isolates with these efflux-based mutations are less susceptible to clofazimine.

Activity *In Vitro* and in Clinical Infections

SIRTURO has been shown to be active *in vitro* and in clinical infections against most isolates of *M. tuberculosis [see Indications and Usage (1)* and *Clinical Studies (14)]*.

Susceptibility Test Methods

In vitro susceptibility tests should be performed according to published methods[1,2,3], and a MIC value should be reported. However, no correlation was seen between the culture conversion rates at Week 24 and baseline MICs in clinical studies (Table 2) and susceptibility test interpretive criteria for bedaquiline cannot be established at this time. A specialist in drug-resistant TB should be consulted in evaluating therapeutic options.

When susceptibility testing is performed by 7H9 broth microdilution or agar methods, a range of concentrations from 0.008 microgram per mL to 2.0 micrograms per mL should be assessed. The minimum inhibitory concentration (MIC) should be determined as the lowest

Reference ID: 3857988

concentration of bedaquiline that results in complete inhibition of growth by either agar or broth methods. All assays should be performed in polystyrene plates or tubes. Löwenstein-Jensen (LJ) medium should not be used for the susceptibility testing. Bedaquiline working solution should be prepared in dimethylsulfoxide (DMSO). An inoculum of approximately 10^5 colony forming units/mL should be used for both liquid and solid media.

The bedaquiline agar (left) and resazurin microtiter assay (REMA; a 7H9 broth microdilution to which resazurin, a bacterial growth indicator, was added) (right) MIC distributions against clinical isolates resistant to isoniazid and rifampin from Studies 1, 2, and 3 are provided below.

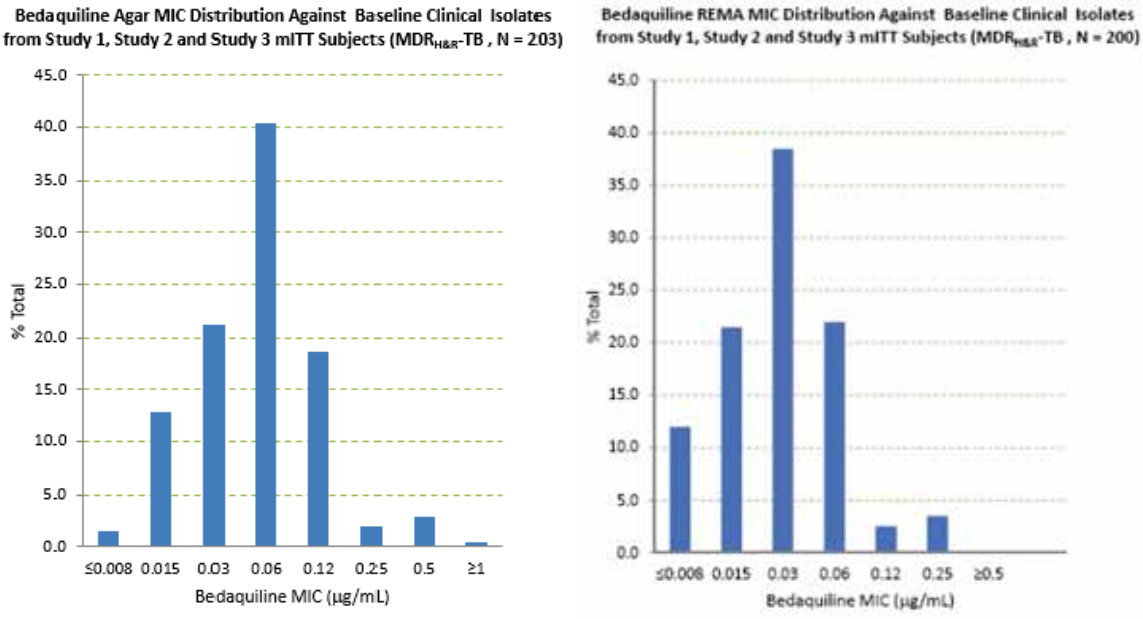


Figure 1: Bedaquiline MIC Distribution against Baseline MDR$_{H\&R}$-TB Isolates from Studies 1, 2, and 3 mITT Subjects: Agar Method (left) and Broth (REMA) Method (right)

MICs for baseline *M. tuberculosis* isolates from subjects in Studies 1 and 3 and their sputum culture conversion rates at Week 24 are shown in Table 2 below. Based on the available data, there was no trend for poor microbiologic outcomes related to baseline bedaquiline MIC.

Table 2: Culture Conversion Rates (Week 24 Data Selection, No Overruling for Discontinuation) at Week 24 By Baseline Bedaquiline MIC for mITT Subjects from Study 1 and Study 3

Baseline Bedaquiline MIC (micrograms/mL)	SIRTURO (Bedaquiline) Treatment Group 24-Week Culture Conversion Rate n/N (%)	
	7H11 Agar	7H9 Broth (REMA)

Reference ID: 3857988

≤ 0.008	2/2 (100)	21/25 (84.0)
0.015	13/15 (86.7)	33/39 (84.6)
0.03	36/46 (78.3)	70/92 (76.1)
0.06	82/107 (76.6)	45/56 (80.4)
0.12	36/42 (85.7)	6/7 (85.7)
0.25	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)
0.5	5/6 (83.3)	0/1 (0)
≥ 1	0/1 (0)	

N=number of subjects with data; n=number of subjects with that result; MIC=minimum inhibitory concentration; BR=background regimen

Nineteen patients in the efficacy population of study 3 had bedaquiline susceptibility testing results of paired (baseline and post-baseline, all of which were at Week 24 or later) genotypically identical isolates. Twelve of the 19 had a post-baseline ≥4-fold increase in bedaquiline MIC. Whole genome sequencing of 9 of these 12 post-baseline isolates was done and no mutations were found in the ATP synthase operon. All 9 were found to have a mutation in *Rv0678*. Eleven of the twelve (11/12) increases in bedaquiline MIC were seen in patients with pre-XDR-TB or with XDR-TB. Pre-XDR-TB is defined as MDR-TB isolates resistant to either a fluoroquinolone or a second line injectable drug, and XDR-TB as MDR-TB isolates resistant to both a fluoroquinolone and a second line injectable drug. Based on available data, response rate (culture conversion at week 120 endpoint) was similar in subjects with ≥4-fold increases in bedaquiline MIC (5/12) and subjects with < 4-fold increases (3/7).

Quality Control

Susceptibility test procedures require the use of laboratory controls to monitor and ensure the accuracy and precision of testing. Assays using standard bedaquiline powder should provide the following range of MIC values shown in Table 3.

Table 3: Quality Control Ranges using Agar and Broth Dilution Methods and *M. tuberculosis* H37Rv

	Bedaquiline MIC (micrograms/mL)		
Organism	7H9 Broth	7H10 Agar	7H11 Agar
M. tuberculosis H37Rv	0.015 – 0.06	0.015 – 0.12	0.015 – 0.12

Reference ID: 3857988

13 NON-CLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, and Impairment of Fertility

Bedaquiline was not carcinogenic in rats up to the maximum tolerated dose of 10 mg/kg/day. Exposures at this dose in rats (AUCs) were within 1-fold to 2-fold of those observed in subjects in the Phase 2 clinical trials.

No mutagenic or clastogenic effects were detected in the *in vitro* non-mammalian reverse mutation (Ames) test, *in vitro* mammalian (mouse lymphoma) forward mutation assay and an *in vivo* mouse bone marrow micronucleus assay.

SIRTURO had no effects on fertility when evaluated in male and female rats. No relevant drug-related effects on developmental toxicity parameters were observed in rats and rabbits. The corresponding plasma exposure (AUC) was 2-fold higher in rats and lower for rabbits compared to humans. There was no effect of maternal treatment with bedaquiline at any dose level on sexual maturation, behavioral development, mating performance, fertility or reproductive capacity of the F1 generation animals. Body weight decreases in pups were noted in high dose groups during the lactation period after exposure to bedaquiline via milk and were not a consequence of *in utero* exposure. Concentrations of bedaquiline in milk were 6-fold to 12-fold higher that the maximum concentration observed in maternal plasma.

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

Bedaquiline is a cationic, amphiphilic drug that induced phospholipidosis (at almost all doses, even after very short exposures) in drug-treated animals, mainly in cells of the monocytic phagocytic system (MPS). All species tested showed drug-related increases in pigment-laden and/or foamy macrophages, mostly in the lymph nodes, spleen, lungs, liver, stomach, skeletal muscle, pancreas and/or uterus. After treatment ended, these findings were slowly reversible. Muscle degeneration was observed in several species at the highest doses tested. For example the diaphragm, esophagus, quadriceps and tongue of rats were affected after 26 weeks of treatment at doses similar to clinical exposures based on AUC comparisons. These findings were not seen after a 12-week, treatment-free, recovery period and were not present in rats given the same dose biweekly. Degeneration of the fundic mucosa of the stomach, hepatocellular hypertrophy and pancreatitis were also seen.

14 CLINICAL STUDIES

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial (Study 1) was conducted in patients with newly diagnosed sputum smear-positive MDR pulmonary *M. tuberculosis*. All patients received a combination of five other antimycobacterial drugs used to treat MDR-TB (i.e., ethionamide, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin, and cycloserine/terizidone or available alternative) for a total duration of 18-24 months or at least 12 months after the first

Reference ID: 3857988

confirmed negative culture. In addition to this regimen, patients were randomized to receive 24 weeks of treatment with SIRTURO 400 mg once daily for the first 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week for 22 weeks or matching placebo for the same duration. Overall, 79 patients were randomized to the SIRTURO arm and 81 to the placebo arm. A final evaluation was conducted at Week 120.

Sixty-seven patients randomized to SIRTURO and 66 patients randomized to placebo had confirmed MDR-TB, based on susceptibility tests (taken prior to randomization) or medical history if no susceptibility results were available, and were included in the efficacy analyses. Demographics were as follows: 63% of the study population was male, with a median age of 34 years, 35% were Black, and 15% were HIV-positive (median CD4 cell count 468 cells/μL). Most patients had cavitation in one lung (62%); and 18% of patients had cavitation in both lungs.

Time to sputum culture conversion was defined as the interval in days between the first dose of study drug and the date of the first of two consecutive negative sputum cultures collected at least 25 days apart during treatment. In this trial, the SIRTURO treatment group had a decreased time to culture conversion and improved culture conversion rates compared to the placebo treatment group at Week 24. Median time to culture conversion was 83 days for the SIRTURO treatment group compared to 125 days for the placebo treatment group. Table 4 shows the proportion of patients with sputum culture conversion at Week 24 and Week 120.

Reference ID: 3857988

Table 4: Culture Conversion Status in Patients with MDR-TB at Week 24 and Week 120 in Study 1

Microbiologic Status	SIRTURO (24 weeks) + combination of other antimycobacterial drugs N=67	Placebo (24 weeks) + combination of other antimycobacterial drugs N=66	Difference [95% CI] p-value
Week 24			
Sputum Culture Conversion	78%	58%	20.0% [4.5%, 35.6%] 0.014
Treatment failure*	22%	42%	
Died	1%	0%	
Lack of conversion	21%	35%	
Discontinuation	0%	8%	
Week 120**			
Sputum Culture Conversion	61%	44%	17.3% [0.5%, 34.0%] 0.046
Treatment failure*	39%	56%	
Died	12%	3%	
Lack of conversion/relapse	16%	35%	
Discontinuation	10%	18%	

*A patient's reason for treatment failure was counted only in the first row for which a patient qualifies.
**Patients received 24 weeks of SIRTURO or placebo for the first 24 weeks and received a combination of other antimycobacterial drugs for up to 96 weeks.

Study 2 was a smaller placebo controlled study designed similarly to Study 1 except that SIRTURO or placebo was given for only 8 weeks instead of 24 weeks. Patients were randomized to either SIRTURO and other drugs used to treat MDR-TB (SIRTURO treatment group) (n=23) or placebo and other drugs used to treat MDR-TB (placebo treatment group) (n=24). Twenty-one patients randomized to the SIRTURO treatment group and 23 patients randomized to the placebo treatment group had confirmed MDR-TB based on subjects' baseline *M. tuberculosis* isolate obtained prior to randomization. The SIRTURO treatment group had a decreased time to culture conversion and improved culture conversion rates compared to the placebo treatment group at Week 8. At Weeks 8 and 24, the differences in culture conversion proportions were 38.9% (95% CI: [12.3%, 63.1%] and p-value: 0.004), 15.7% (95% CI: [-11.9%, 41.9%] and p-value: 0.32), respectively.

Study 3 was a Phase 2b, uncontrolled study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of SIRTURO as part of an individualized MDR-TB treatment regimen in 233 patients with sputum smear positive (within 6 months prior to screening) pulmonary MDR-TB. Patients received SIRTURO for 24 weeks in combination with antibacterial drugs. Upon completion of the 24 week treatment with SIRTURO, all patients continued to receive their background regimen in accordance with national TB program (NTP) treatment guidelines. A final

Reference ID: 3857988

evaluation was conducted at Week 120. Treatment responses to SIRTURO at week 120 were generally consistent with those from Study 1.

15 REFERENCES

1. Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiaceae, and other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard – Second Edition. CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, 19087, 2011.

2. Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007; 59 (2): 175-83.

3. Clinical and Laboratory Institute Standards (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard — Nineth Edition. CLSI Document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, 19087, 2012.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

How supplied

SIRTURO is supplied as uncoated white to almost white round biconvex 100 mg tablets with debossing of “T” over “207” on one side and “100” on the other side. The tablets are packaged in white high density polyethylene (HDPE) bottles with child-resistant polypropylene (PP) closure with induction seal liner. Each bottle contains 188 tablets.

NDC 59676-701-01

Storage and handling

Keep out of reach of children.

Dispense in original container. Store tablets dispensed outside the original container in a tight light-resistant container with an expiration date not to exceed 3 months.

Store at 25°C (77°F); excursions permitted to 15-30°C (59-86°F). [See USP Controlled Room Temperature]

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Serious Adverse Reactions

Advise patients that the following serious side effects can occur with SIRTURO: death, heart rhythm abnormalities, and/or hepatitis. In addition, advise patients about other potential side effects: nausea, joint pain, headache, increased blood amylase, hemoptysis, chest pain, anorexia, and/or rash. Additional testing may be needed to monitor or reduce the likelihood of adverse effects.

Compliance with Treatment

Advise patients to take SIRTURO in combination with other antimycobacterial drugs as prescribed. Emphasize compliance with the full course of therapy. Advise patients that skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the treatment and (2) increase the likelihood that their mycobacterium may develop resistance and the disease will not be treatable by SIRTURO or other antibacterial drugs in the future.

If a dose is missed during the first 2 weeks of treatment, advise patients not to make up the missed dose but to continue the usual dosing schedule. From Week 3 onwards, if a 200 mg dose is missed, advise patients to take the missed dose as soon as possible, and then resume the 3 times a week regimen.

Administration Instructions

Inform patients to take SIRTURO with food.

Use with Alcohol and other Medications

Advise patients to abstain from alcohol, hepatotoxic medications or herbal products.

Advise patients to discuss with their physician the other medications they are taking and other medical conditions before starting treatment with SIRTURO.

Product of India

Finished Product Manufactured by: Kemwell Biopharma Pvt. Ltd., Bangalore, India

Manufactured for:

Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP
Titusville, NJ 08560

© Janssen Products, LP 2012

MEDICATION GUIDE
SIRTURO® (ser toor' oh)
(bedaquiline)
Tablets, for oral use

Read this Medication Guide before you start taking SIRTURO® and each time you get a refill. There may be new information. This information does not take the place of talking with your healthcare provider about your medical condition or your treatment.

What is the most important information I should know about SIRTURO®?

SIRTURO® is an antibiotic prescription medicine used to treat multi-drug resistant tuberculosis (TB) of the lungs in people with limited treatment options. Multi-drug resistant tuberculosis is a serious disease that can result in death and for which there are few treatment choices. More people treated with SIRTURO® cleared TB from their sputum compared to people who did not receive SIRTURO®.

It is important to complete the full course of treatment with SIRTURO® and your other TB medicines and not skip doses. Skipping doses may decrease the effectiveness of the treatment and increase the likelihood that your TB disease will not be treatable by SIRTURO® or other medicines.

SIRTURO® can cause serious side effects, including:

- In one clinical trial, more deaths were seen in people who were treated with SIRTURO® compared to people who did not receive SIRTURO®.
- Heart rhythm problems can happen with SIRTURO®.

Talk with your healthcare provider about whether SIRTURO® is right for you.

What is SIRTURO®?

SIRTURO® is an antibiotic prescription medicine used to treat resistant tuberculosis (TB) of the lungs.

It is not known if SIRTURO® is safe and effective in:

- people who do not have active TB
- people who have TB that is not resistant to antibiotics
- people who have types of TB other than TB of the lungs
- people who have an infection caused by a bacteria other than TB
- children under 18 years of age

Before you take SIRTURO®, tell your healthcare provider if you:

- have had an abnormal heart rhythm (ECG) or other heart problems.
- anyone in your family has or has had a heart problem called "congenital long QT syndrome".
- have decreased thyroid gland function (this can be seen in a blood test).
- have liver or kidney problems or any other medical conditions, including HIV infection.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if SIRTURO® will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. It is not known if SIRTURO® passes into breast milk. You and your healthcare provider should decide if you will take SIRTURO® or breastfeed.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements.

How should I take SIRTURO®?

- SIRTURO® must always be taken with other medicines to treat TB. Your healthcare provider will decide which other medicines you should take with SIRTURO®.
- Take SIRTURO® with food. Swallow the tablets whole with water.
- Take SIRTURO® exactly as your healthcare provider tells you to take it. Take SIRTURO® for a total of 24 weeks. You may need to take your other TB medicines for longer than 24 weeks. Check with your healthcare provider.

Week 1 and Week 2:

Take 400 mg (4 tablets) **1 time each day.**

Week 3 to Week 24:

- Take 200 mg (2 tablets) a day **3 times a week**.
- Take SIRTURO® doses at least 48 hours apart. For example, you may take SIRTURO® on Monday, Wednesday and Friday every week.
- **Do not skip SIRTURO® doses.** If you skip doses, or do not complete the total 24 weeks of SIRTURO® your treatment may not work as well and your TB may be harder to treat.
- If you take more SIRTURO® than you should, talk to a healthcare provider right away.

If you miss your SIRTURO® dose during Week 1 or Week 2:

- **Do not** take a double dose to make up for the missed dose. Take the next dose as usual.

If you miss your SIRTURO® dose during Week 3 to Week 24:

- Take the missed dose as soon as possible and resume the 3 times a week schedule.
- **If you miss a dose and you are not sure what to do, talk to your healthcare provider.**

- **Do not** stop taking SIRTURO® without first talking to your healthcare provider.

What should I avoid while taking SIRTURO®?

- You should not drink alcohol while taking SIRTURO®.

What are the possible side effects of SIRTURO®?

SIRTURO® may cause serious side effects, including:

- **See "What is the most important information I should know about SIRTURO®?"**
- **serious heart rhythm changes (QT prolongation).** Tell your healthcare provider right away if you have a change in your heartbeat (a fast or irregular heartbeat), or if you faint.
- **liver problems (hepatotoxicity).** Call your healthcare provider right away if you have unexplained symptoms such as nausea or vomiting, stomach pain, fever, weakness, itching, unusual tiredness, loss of appetite, light colored bowel movements, dark colored urine, yellowing of your skin or the white of your eyes.

The most common side effects of SIRTURO® include nausea, joint pain, headache, an abnormal lab test associated with damage to the pancreas, coughing up blood, chest pain, loss of appetite, or rash.

These are not all the possible side effects of SIRTURO®. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store SIRTURO®?

- Store SIRTURO® at 59°F to 86°F (15°C to 30°C).
- Keep SIRTURO® in the original container, and keep SIRTURO® out of light.

Keep SIRTURO® and all medicines out of reach of children.

General information about the safe and effective use of SIRTURO®:

This Medication Guide summarizes the most important information about SIRTURO®. If you would like more information, talk to your healthcare provider. You can ask your pharmacist or healthcare provider for information about SIRTURO® that is written for health professionals.

What are the ingredients in SIRTURO®?

Active ingredient: bedaquiline

Inactive ingredients: colloidal anhydrous silica, corn starch, croscarmellose sodium, hypromellose 2910, lactose monohydrate, magnesium stearate, microcrystalline cellulose, polysorbate 20, purified water (removed during processing)

Product of India

Finished Product Manufactured by: Kemwell Biopharma Pvt. Ltd., Bangalore, India

Manufactured for: Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP Titusville, NJ 08560
© Janssen Products, LP 2012

This Medication Guide has been approved by the U.S. Food and Drug Administration

Revised: 12/2015

添付文書ハイライト

These highlights do not include all the information needed to use SIRTURO® safely and effectively. See full prescribing information for SIRTURO.

＜製品名＞

SIRTURO® (bedaquiline) tablets, for oral use

米国における初回承認：

Initial U.S. Approval 2012

WARNINGS: INCREASED MORTALITY; QT PROLONGATION

See full prescribing information for complete boxed warning.

Increased Mortality

- **An increased risk of death was seen in the SIRTURO treatment group (9/79, 11.4%) compared to the placebo treatment group (2/81, 2.5%) in one placebo-controlled trial. Only use SIRTURO when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. (5.1)**

QT Prolongation

- **QT prolongation can occur with SIRTURO. Use with drugs that prolong the QT interval may cause additive QT prolongation. Monitor ECGs. Discontinue SIRTURO if significant ventricular arrhythmia or QTcF interval >500 ms develops. (5.2)**

----------最近の主な変更----------

Indications and Usage (1) 05/2015

----------効能・効果----------

SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in adults (18 years and older) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. Administer SIRTURO by directly observed therapy (DOT). (1, 2.1)

This indication is approved under accelerated approval based on time to sputum culture conversion. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. (1, 13)

Limitations of Use: Do not use SIRTURO for the treatment of latent, extra- pulmonary or drug-sensitive tuberculosis or for the treatment of infections caused by non-tuberculous mycobacteria (1). Safety and efficacy of SIRTURO in HIV-infected patients with MDR-TB have not been established, as clinical data are limited (13).

----------用法・用量----------

- Emphasize need for compliance with full course of therapy (2.1)
- Prior to administration, obtain ECG, liver enzymes and electrolytes. Obtain susceptibility information for the background regimen against Mycobacterium tuberculosis isolate if possible. (2.2)
- Only use SIRTURO in combination with at least 3 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate has been shown to be susceptible in vitro. If in vitro testing results are unavailable, may initiate SIRTURO in combination with at least 4 other drugs to which patient's MDR-TB isolate is likely to be susceptible (2.3)
- Recommended dosage: 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week (with at least 48 hours between doses) for 22 weeks (2.3)
- Swallow SIRTURO tablets whole with water and take with food. (2.3)

----------剤形・含量----------

Tablets: 100 mg (3)

----------禁忌----------

None. (4)

----------警告及び使用上の注意----------

- QT prolongation can occur with SIRTURO. Monitor ECGs and discontinue SIRTURO if significant ventricular arrhythmia or QTcF interval > 500 ms develops. (5.2)
- Hepatotoxicity may occur with use of SIRTURO. Monitor liver- related laboratory tests. Discontinue if evidence of liver injury. (5.3)

----------副作用----------

- The most common adverse reactions reported in 10% or more of patients treated with SIRTURO were nausea, arthralgia, headache, hemoptysis and chest pain. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP at 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

----------薬物相互作用----------

- Avoid use of strong and moderate CYP3A4 inducers with SIRTURO. (7.1, 7.3)
- Avoid use for more than 14 consecutive days of systemic strong CYP3A4 inhibitors with SIRTURO unless the benefit outweighs the risk. Monitor for SIRTURO-related adverse reactions. (7.1)

----------特別な集団への投与----------

- Use with caution in patients with severe hepatic impairment and only when the benefits outweigh the risks. Monitor for SIRTURO-related adverse reactions. (8.6)
- Use with caution in patients with severe renal impairment. (8.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 12/2015

目次

1. 効能・効果 4
2. 用法・用量 4
2.1 投与上の重要な注意事項 4
2.2 投与前に必要な検査 5
2.3 併用療法における推奨用量 5
3. 剤形･含量 5
4. 禁忌 5
5. 警告及び使用上の注意 5
5.1 死亡率増加 5
5.2 QT 延長 6
5.3 肝毒性 6
5.4 薬物相互作用 7
6. 副作用 7
6.1 臨床試験成績 7
7. 薬物相互作用 8
7.1 CYP3A4 誘導剤／阻害剤 8
7.2 他の抗結核薬 9
7.3 抗レトロウイルス薬 9
7.4 QT 間隔を延長させる薬剤 9
8. 特別な患者集団への投与 10
8.1 妊婦への投与 10
8.3 授乳婦への投与 10
8.4 小児等への投与 10
8.5 高齢者への投与 10
8.6 肝機能障害患者への投与 10
8.7 腎機能障害患者への投与 11
9. 過量投与 11
10. 組成・性状 11
11. 臨床薬理 12
11.1 作用機序 12
11.2 薬力学 12
11.3 薬物動態 12
11.4 微生物学 15
12. 非臨床毒性 17
12.1 がん原性，変異原性及び生殖発生毒性 17
12.2 動物毒性及び／又は薬理学 18
13. 臨床試験 18
14. 参考文献 20
15. 包装・保存及び取扱い上の注意 20
16. 患者への情報提供 20

全処方情報

警告：死亡率増加　QT 延長

死亡率増加

- **プラセボ対照試験において，死亡率は，プラセボ群で 2.5%（81 例中 2 例）であったのに対し，本剤群では 11.4%（79 例中 9 例）であった。他に有効な治療レジメンを提供できない場合に限り，本剤を使用すること*［効能・効果（1），警告及び使用上の注意（5.1）参照］*。**

QT 延長

- **本剤の投与により QT 延長があらわれる可能性がある。QT 間隔を延長させる薬剤との併用により，相加的な QT 延長が起こる可能性がある。心電図モニタリングを行うこと。重大な心室性不整脈が発現するか，500 ms を超える QTcF 間隔の延長が認められた場合には，本剤の投与を中止すること*［警告及び使用上の注意（5.2）参照］*。**

1. 効能・効果

本剤は，ジアリルキノリン系抗マイコバクテリア薬であり，成人多剤耐性肺結核患者（18 歳以上）に対する治療の併用療法の一部としての使用を適応とする。他に有効な治療レジメンを提供できない場合に，本剤を使用すること。直接監視下治療により，本剤を投与すること。

本適応症は，喀痰培養陰性化までの時間に基づく迅速承認下で承認されている［*臨床成績（13）参照*］。検証的試験において臨床的利益が証明され説明されることにより，本適応に対するさらなる承認が見込まれる。

使用上の制約：

・ 下記の治療に対しては，本剤を使用しないこと。
  - 結核菌の潜伏感染
  - 薬剤感受性結核
  - 肺外結核
  - 非結核性抗酸菌症

・ 多剤耐性肺結核を有する HIV 感染患者の治療における本剤の有効性及び安全性は，関連する臨床データが限られているため，確立されていない*［臨床成績（13）参照］*。

2. 用法・用量

2.1 投与上の重要な注意事項

・ 直接監視下治療により，本剤を投与すること。

・ 投与に際しては，必ず他の抗結核薬と併用すること［*用法・用量（2.3）参照*］。
・ 患者には治療の全過程遵守の必要性を強調すること。

2.2 投与前に必要な検査

本剤を投与する前に，以下の情報を得ること。
・ 結核菌分離株のバックグラウンドレジメン（既存の標準治療）に対する感受性の情報（可能であれば）［*用法・用量（2.2）参照*］
・ 心電図［*警告及び使用上の注意（5.2）を参照のこと*］
・ 血清中カリウム，カルシウム及びマグネシウム濃度［*警告及び使用上の注意（5.2）参照*］
・ 肝酵素値［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］

2.3 併用療法における推奨用量

本剤の投与に際しては，必ず，患者から得られた多剤耐性結核菌分離株が *in vitro* で感受性を示すことが明らかになっている他の 3 剤以上の薬剤と併用すること。*In vitro* で感受性試験が実施できない場合には，患者から得られた多剤耐性結核菌分離株が感受性を示す可能性のある他の 4 剤以上の薬剤に本剤を上乗せして併用すること。本剤と併用する各薬剤の添付文書も参照すること。

本剤の推奨用量は，投与開始から 2 週間は 1 日 1 回 400 mg の経口投与であり，その後の 22 週間は（48 時間以上の間隔をあけて）週 3 回 200 mg の経口投与である（総投与期間：24 週間）。

本剤（錠剤）は，食後にそのまま水で飲み込むこと。

投与開始から 2 週間は，服用し忘れた場合，服用し忘れた分を服用しないこと（1 回分の服用をスキップし，その後，1 日 1 回の服用を続けること）。投与 3 週目以降は，200 mg の用量を服用し忘れた場合，可能な限り直ちに服用し，その後週 3 回の服用を再開する。

3. 剤形･含量

本剤は，白～ほとんど白色の丸い両凸の 100 mg の素錠であり，表面には“T”と“207”の文字が 2 段にわかれて，裏面には“100”の文字がデボス加工されている。

4. 禁忌

該当なし。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 死亡率増加

多剤耐性肺結核患者を対象とした 1 件のプラセボ対照第Ⅱ相試験（治験期間：120 週間）では，死亡率はプラセボ群で 2.5%（81 例中 2 例）であったのに対し，本剤群では 11.4%（79 例中 9 例）であった。本剤群の 1 例が 24 週間の投与期間中に死亡した。プラセボ群と比較して本剤群で死亡率高い理由は不明である死亡と喀痰培養陰性化，再発，結核治療に用いた他の薬剤に対する感受

性，HIV 状態又は疾患の重症度との間に，識別可能なパターンは認められなかった。他に有効な治療レジメンを提供できない場合に限り，本剤を使用すること［*副作用（6）参照*］。

5.2 QT 延長

本剤は QT 間隔を延長させる。本剤の投与開始前及び本剤の投与開始後少なくとも 2，12 及び 24 週間の時点で心電図検査を実施すること。ベースライン時に，血清中カリウム，カルシウム及びマグネシウム濃度を測定し，異常が認められる場合には是正すること。QT 延長が認められる場合には，電解質をモニタリングすること［*副作用（6.1）及び薬物相互作用（7.4）参照*］。心室不整脈又は亜急性心筋梗塞患者を対象として本剤は検討されていない。

以下に該当する患者が本剤を服用する場合，QT 延長のリスクが増加する可能性がある。

- QT 延長を起こす他の薬剤（フルオロキノロン系抗菌薬，マクロライド系抗菌薬，抗マイコバクテリア薬のクロファジミン等）を服用している患者
- Torsade de Pointes の既往のある患者
- 先天性 QT 延長症候群の既往のある患者
- 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者
- 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者
- 非代償性心不全の既往のある患者
- 血清中カルシウム，マグネシウム又はカリウム濃度が正常下限未満である患者

必要に応じて，上記の患者には，リスクベネフィット評価が良好であることが判明した後に頻繁に心電図モニタリングを行うという条件で本剤（ベダキリン）の投与開始を検討してもよい。

患者に以下の症状が認められた場合，本剤及び QT 延長を起こす他のすべての薬剤の投与を中止すること。

- 臨床的に重大な心室性不整脈が発現する。
- QTcF 間隔が 500 ms を超えている（繰り返し記録した心電図上で確認）。

失神が発現した場合には，心電図検査を実施して QT 延長の有無を確認すること。

5.3 肝毒性

結核の治療に使用される他の薬剤と本剤を併用した場合に，本剤を併用しなかった場合に比べて高頻度に肝関連副作用が発現することが報告されている。特に，肝機能が低下している患者については，本剤の服用中は，アルコール及び肝毒性のある他の薬剤の使用を避けること。

ベースライン時に，そして本剤の服用中は月 1 回，また必要に応じて，各症状（疲労，食欲不振，悪心，黄疸，暗色尿，肝圧痛及び肝腫大等）について観察し，臨床検査値（ALT，AST，アルカリホスファターゼ及びビリルビン）をモニタリングすること。肝機能障害が新たに生じるか悪化したことを示す証拠が認められる場合には，ウイルス性肝炎検査を実施し，肝毒性のある他の薬剤の使用を中止すること。以下の症状が認められる場合には，本剤の服用を中止すること。

- 正常上限の 2 倍を超える総ビリルビン増加を伴うアミノトランスフェラーゼ増加
- 正常上限の 8 倍を超えるアミノトランスフェラーゼ増加

・ 正常上限の 5 倍を超えるアミノトランスフェラーゼ増加がみられ, 2 週間を超えて持続する。

5.4 薬物相互作用

CYP3A4 誘導剤／阻害剤

ベダキリンは CYP3A4 によって代謝されるため, CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用中は, ベダキリンの全身曝露量が低下し，本剤の治療効果が減弱するおそれがある。本剤の投与中は, リファマイシン等の強力な CYP3A4 誘導剤（すなわち，リファンピシン，リファペンチン及びリファブチン）又はエファビレンツ等の中程度の CYP3A4 誘導剤を併用することは避けること*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

本剤と強力な CYP3A4 阻害剤との併用は，ベダキリンの全身曝露量を増加させ，副作用のリスクを増加させる可能性があるため，本剤の投与中は，併用による治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き, 本剤と強力な CYP3A4 阻害剤を 14 日以上続けて併用することは避けること*［薬物相互作用（7.1）参照］*。本剤に関連する副作用に対する適切な臨床モニタリングが推奨される。

6. 副作用

下記の重篤な副作用については，本書の別の項で考察されている。

・ *死亡率増加［警告及び使用上の注意（5.1）参照］*

・ QT 延長*［警告及び使用上の注意（5.2），臨床薬理（11.2）参照）］*

・ 肝毒性*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*

・ 薬物相互作用*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*

6.1 臨床試験成績

臨床試験は大きく異なる条件下で実施されるため，ある薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率を，別の薬剤の臨床試験で認められた副作用発現率と直接比較することはできず，実臨床で認められる発現率を反映しているとは限らない。

投与に際しては，必ず他の抗結核薬と併用すること*［用法・用量（2.3）参照］*。本剤と併用する薬剤の副作用については，各薬剤の添付文書を参照すること。

推奨する投与量で，8 週間（試験 2）及び 24 週間（試験 1 及び 3）にわたって，本剤の投与を受けた 335 例の患者の安全性の併合データから本剤の副作用を特定した。試験 1 及び 2 は，新たに多剤耐性肺結核と診断された患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験であった。2 つの治療群ともに，患者は本剤又はプラセボと多剤耐性肺結核の治療に使用される他の薬剤との併用投与を受けた。試験 3 は，前治療歴を有する多剤耐性肺結核患者を対象に多剤耐性肺結核の個別の治療レジメンの一部として本剤の投与を検討する非盲検，非比較試験であった。

試験 1 では，患者の人種別内訳は，35%が黒人，17.5%がヒスパニック系，12.5%が白人，9.4%がアジア人，25.6%がその他であった。本剤群の 79 例中 8 例（10.1%）及びプラセボ群の 81 例中 16 例（19.8%）は HIV 感染患者であった。本剤群の 7 例（8.9%）及びプラセボ群の 6 例（7.4%）が副作用のために試験を中止した。

表 1：試験 1 において本剤の投与期間中にプラセボ群よりも本剤群で高頻度に発現した特定の副作用

副作用	本剤群 N=79 n（%）	プラセボ群 N=81 n（%）
悪心	30 (38)	26 (32)
関節痛	26 (33)	18 (22)
頭痛	22 (28)	10 (12)
喀血	14 (18)	9 (11)
胸痛	9 (11)	6 (7)
食欲不振	7 (9)	3 (4)
トランスアミナーゼ上昇*	7 (9)	1 (1)
発疹	6 (8)	3 (4)
血中アミラーゼ増加	2 (3)	1 (1)

**「トランスアミナーゼ上昇」で示される用語には，トランスアミナーゼ上昇，AST 増加，ALT 増加，肝酵素上昇及び肝機能異常を含めた。*

非対照試験である試験 3 からは，本剤に固有の追加の副作用は確認されなかった。

試験 1 及び 2 の両試験では，正常上限の 3 倍以上のアミノトランスフェラーゼ増加が，本剤群［102 例中 11 例（10.8%）］においてプラセボ群［105 例中 6 例（5.7%）］よりも高頻度に認められた。試験 3 では全投与期間を通じて，230 例中 22 例（9.6%）に，正常上限の 3 倍以上のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加が認められた。

<u>死亡率増加</u>

試験 1 では，投与 120 週までに死亡率リスクが，本剤群［79 例中 9 例（11.4%）］においてプラセボ群［81 例中 2 例（2.5%）］よりも統計的有意に増加した（p 値=0.03，両群の差の正確な 95%信頼区間：1.1%，18.2%）。死亡例のうち本剤群の 9 例中 5 例及びプラセボ群の 2 例は，結核関連による死亡例であった。本剤群の 1 例が本剤の 24 週間の投与期間中に死亡した。本剤群の残りの死亡例 8 例の死亡までの期間中央値は，本剤の最終投与から 329 日間であった。本剤群の死亡率増加の原因は不明である。死亡と喀痰培養陰性化，再発，結核治療に用いた他の薬剤に対する感受性，HIV 状態及び疾患の重症度との間に，識別可能なパターンは認められなかった。

非盲検試験である試験 3 では，被験者の 6.9%（233 例中 16 例）が死亡した。治験責任医師が報告した死因のうち最も多かったのは，結核（9 例）であった。結核により死亡した 1 例を除く死亡例はすべて，喀痰培養陰性化が認められなかったか結核が再発していた。残りの被験者の死因はさまざまであった。

7. 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 誘導剤／阻害剤

ベダキリンの曝露量は，CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用中は低下し，CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用中は増加する可能性がある。

CYP3A4 誘導剤

ベダキリンの全身曝露量の低下により本剤の治療効果が減弱する可能性があるため，本剤の投与中は，リファマイシン等の強力な CYP3A4 誘導剤（すなわち，リファンピシン，リファペンチン及びリファブチン）又は中程度の CYP3A4 誘導剤を併用することは避けること*［臨床薬理（11.3）参照］*。

CYP3A4 阻害剤

全身曝露量の増加によるベダキリンの副作用の潜在的リスクがあるため，併用による治療上の有益性が危険性を上回ると判断されない限り，ベダキリンと強力な CYP3A4 阻害剤（ケトコナゾール又はイトラコナゾール等）を 14 日以上続けて併用することは避けること*［臨床薬理（11.3）参照］*。本剤に関連する副作用に対する適切な臨床モニタリングが推奨される。

7.2 他の抗結核薬

本剤との併用投与中に，イソニアジド又はピラジナミドの用量調節の必要はない。

多剤耐性肺結核患者を対象とした 1 件のプラセボ対照試験では，本剤との併用がエタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン又はサイクロセリンの薬物動態に及ぼす大きな影響は認められなかった。

7.3 抗レトロウイルス薬

ロピナビル／リトナビル

HIV に同時感染している多剤耐性肺結核患者を対象とするロピナビル（400 mg）／リトナビル（100 mg）と本剤との併用投与に関する臨床データはないが，ロピナビル／リトナビルと併用する際には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ，本剤を慎重に投与すること*［臨床薬理（11.3）参照］*。

ネビラピン

ネビラピンとの併用投与時に，ベダキリンの用量調節の必要はない*［臨床薬理（11.3）参照］*。

エファビレンツ

ベダキリンとエファビレンツ又は他の中程度の CYP3A 誘導剤との併用は避けること*［警告及び使用上の注意（5.4）参照］*。

7.4 QT 間隔を延長させる薬剤

ベダキリンとケトコナゾールとの薬物相互作用試験では，QTc に対する影響は，個々の薬剤の反復投与後よりもベダキリンとケトコナゾールの併用反復投与後の方が大きかった。ベダキリンを，QT 間隔を延長させる他の薬剤と併用投与したときに，QT 延長が相加的又は相乗的に認められた。

試験 3 では，24 週時の平均 QTc 延長の程度は，クロファジミンとベダキリンの併用投与を受けていなかった被験者（ベースライン値からの平均変化量：12.3 ms）よりも，クロファジミンとベダキリンの併用投与を受けていた被験者 17 例（ベースライン値からの平均変化量 : 31.9 ms）の方

が大きかった。QTc 間隔を延長させる他の薬剤の投与を受けている患者に本剤を併用投与する場合には，心電図モニタリングを行い，重篤な心室性不整脈の証拠が認められるか QTcF 間隔が 500 ms を超えている場合には本剤の投与を中止すること［*警告及び使用上の注意（5.2），臨床薬理（11.2）参照*］。

8. 特別な患者集団への投与

8.1 妊婦への投与

薬剤胎児危険度分類 B

ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では，ベダキリンによる胎児に対する害を示す証拠は認められていない。ラットにおけるベダキリンの血漿中曝露量（AUC）は，ヒトよりも 2 倍高かった。しかし，妊婦を対象とし適切な対照を置きよく管理された本剤の臨床試験は実施されていない。動物を用いた生殖発生毒性試験によって，必ずしもヒトへの反応を予測できるとは限らないため，妊娠中の患者への本剤の投与は，明らかに必要である場合に限ること。

8.3 授乳婦への投与

ベダキリン又はその代謝物がヒト乳汁に移行するかどうかは不明であるが，ラットを用いた試験では，本剤が母乳中で濃縮されることが明らかになっている。

ラットに臨床用量の 1～2 倍の用量（AUC の比較に基づく）でベダキリンを投与したときの乳汁中の濃度は，母動物の血漿中で観察される最高濃度よりも 6～12 倍高かった。授乳期間中にベダキリンを投与した母動物の出生児には，対照動物よりも大きな体重増加量減少が認められた。

授乳中の乳児に副作用が発現する可能性があることから，母体に対する本剤の重要性を考慮して，授乳を中止させるか本剤の投与を中止するかを判断すること。

8.4 小児等への投与

小児患者に対する本剤の安全性及び有効性は，確立されていない。

8.5 高齢者への投与

データが限られていることから，65 歳以上の患者において本剤による転帰又は特定のリスクに差が生じる可能性は否定できない。

8.6 肝機能障害患者への投与

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）に本剤を単回投与したときのベダキリンの薬物動態を評価した［*臨床薬理（11.3）参照*］。この評価結果に基づくと，軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し，本剤の用量調節の必要はない。重度肝機能障害患者を対象として本剤は検討されていない。重度肝機能障害患者に対しては，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ，本剤を慎重に投与すること。本剤に関連する副作用に対する臨床モニタリングが推奨される［*警告及び使用上の注意（5.3）参照*］。

8.7 腎機能障害患者への投与

本剤は主として，腎機能正常患者を対象として検討されている。ベダキリン未変化体の腎排泄量はわずか（0.001%以下）である。軽度又は中等度の腎機能障害患者に対し，本剤の用量調節の必要はない。重度腎機能障害患者又は血液透析若しくは腹膜透析を必要とする末期腎疾患患者に対しては，本剤を慎重に投与すること*［臨床薬理（11.2）参照］*。重度腎機能障害患者又は血液透析若しくは腹膜透析を必要とする末期腎疾患患者に投与する場合には，本剤の副作用の発現について観察すること。

9. 過量投与

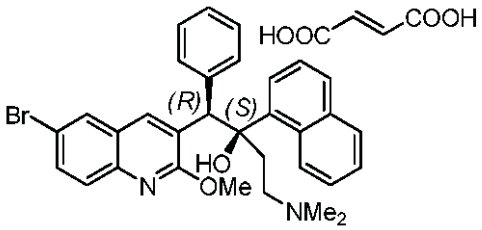
本剤の急性過量投与に対する治療の経験はない。本剤を故意に，又は偶発的に過量投与した場合には，基本的な生命機能を支援するために一般的な処置［バイタルサイン及び心電図（QT 間隔）のモニタリングを含む］を講じること。活性炭の投与により未吸収のベダキリンを除去することが可能である。なお，ベダキリンは血漿蛋白結合率が高いため，透析により除去されないと考えられる。

10. 組成・性状

本剤（サチュロ錠 100 mg）は，ベダキリンとして 100 mg を含有する経口投与用錠剤として入手可能である。本剤 1 錠中に，原薬としてベダキリンフマル酸塩 120.89 mg（ベダキリンとして 100 mg に相当）を含有する。ベダキリンはジアリルキノリン系抗マイコバクテリア薬である。

ベダキリンフマル酸塩は，白～ほとんど白色の粉末であり，水系溶媒にほとんど溶けない。ベダキリンフマル酸塩の化学名は，

(1*R*, 2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol compound with fumaric acid (1:1)である。分子式は $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$ であり，分子量は 671.58 （555.50 + 116.07）である。ベダキリンフマル酸塩の分子構造は以下のとおりである：



本剤には，以下の添加物が含まれる。

軽質無水ケイ酸（colloidal silicon dioxide），トウモロコシデンプン，クロスカルメロースナトリウム，ヒプロメロース 2910（粘度：15 mPa.s），乳糖一水和物，ステアリン酸マグネシウム，結晶セルロース，ポリソルベート 20，精製水（製造中に除去される）。

11. 臨床薬理

11.1 作用機序

ベダキリンは，ジアリルキノリン系抗マイコバクテリア薬である*［微生物学（11.4）参照］*。

11.2 薬力学

ベダキリンは，主として酸化的に代謝され，N-モノ脱メチル化代謝物（M2）が生成する。M2は，ベダキリン未変化体よりもヒトでの平均曝露量が低く（23～31%），抗菌活性が低い（4～6倍低い）ことから，臨床的有効性に大きく貢献することはないと考えられる。しかし，M2の血漿中濃度はQT延長と相関すると考えられる。

心臓電気生理学

試験1では，投与1週時の平均QTcF（Fridericia法の補正式を用いて補正したQT間隔）の延長の程度は，プラセボ群（3.5 ms）よりも本剤群（9.9 ms）の方が大きかった。24週間の本剤投与期間中の平均QTcFの延長の程度の最大値は，本剤群の15.7 msに対して，プラセボ群では6.2 msであった（投与18週時）。本剤（ベダキリン）の投与期間終了後，QTcFは徐々に短縮し，その平均値は60週時までにプラセボ群と同程度となった。

試験3では，治療選択肢のない患者が，結核の治療薬としてQT間隔を延長させる他の薬剤（クロファジミン等）と本剤との併用投与を受けたところ，治療レジメンで使用したQT間隔を延長させる薬剤の数に比例して相加的なQTcF延長が認められた。QT間隔を延長させる他の薬剤を併用せず本剤の単剤投与を受けた患者には，ベースラインから23.7 msの平均QTcFの延長が認められたがQTcF部分は480 msを超えなかったのに対して，QT延長を起こす他の2種以上の薬剤と本剤の併用投与を受けた患者にはベースラインから30.7 msの平均QTcFの延長が認められ，その結果，1例でQTcF部分が500 msを超えた*［警告及び使用上の注意（5.3）参照］*。

11.3 薬物動態

吸収

ベダキリン濃度は，おおむね本剤の経口投与後約5時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。C_{max}及び血漿中濃度‐時間曲線下面積（AUC）は，検討した最高用量［単回投与で700 mg（負荷量である400 mgの1.75倍）］まで用量比例的に増加した*［用法・用量（2.3）参照］*。本剤を約22 gの脂肪を含む標準食（総カロリー量：558 Kcal）とともに投与したところ，相対的バイオアベイラビリティは，空腹時に本剤を投与した場合と比べて約2倍増加した。このため，本剤の経口バイオアベイラビリティを増加させるために，本剤を食後に服用すること。

分布

ヒトにおけるベダキリンの血漿蛋白結合率は99.9%超であった。中央コンパートメントの分布容積は約164 Lと推定された。

代謝

CYP3A4 が，*in vitro* でベダキリンの代謝及び N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の生成に関与する主要な CYP アイソザイムであった。M2 は，抗マイコバクテリア薬の効力の点ではベダキリン未変化体よりも抗結核活性が 4～6 倍低かった。

消失

ベダキリン濃度は，C_{max} に到達後に三重指数関数的に低下した。ベダキリン及び N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の終末相消失半減期の平均値は，約 5.5 カ月であった。このように長い終末消失相は，ベダキリン及び M2 が，末梢組織から持続的に放出されることを反映している可能性が高い。

排泄

非臨床試験では，ベダキリンは主に糞中に排泄された。臨床試験では，ベダキリン未変化体の尿中排泄量はわずか（0.001%以下）であり，尿中排泄はベダキリンの主消失経路ではないことが示唆された。

特別な患者集団への投与

*肝機能障害患者への投与：*中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）8 例に本剤 400 mg を単回投与したときのベダキリン及び M2 の平均曝露量（AUC_{672h}）は，健康被験者と比較して約 20%低かった。なお，重度肝機能障害患者を対象として本剤は検討されていない*［警告及び使用上の注意（5.3）及び特別な集団への投与（8.6）参照］*。

*腎機能障害患者への投与：*本剤は主として，腎機能正常患者を対象として検討されている。ベダキリン未変化体の腎排泄量はわずか（0.001%以下）であった。

本剤 200 mg 週 3 回の投与を受けた多剤耐性肺結核患者の母集団薬物動態解析では，クレアチニン・クリアランスは，ベダキリンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが明らかになった。このため，軽度又は中等度の腎機能障害は，ベダキリンの曝露量に臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられる。しかし，重度腎機能障害患者又は血液透析若しくは腹膜透析を必要とする末期腎疾患患者においては，腎機能障害に伴う薬物の吸収，分布及び代謝の変化により，ベダキリン濃度は増加する可能性がある。ベダキリンは血漿蛋白と強固に結合するため，血液透析又は腹膜透析によって血漿から有意に除去される可能性は低い*［特別な集団への投与（8.7）参照］*。

*性別：*本剤の投与を受けた多剤耐性肺結核患者の母集団薬物動態解析では，男女間でベダキリンの曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。

*人種／民族性の異なる患者への投与：*本剤の投与を受けた多剤耐性肺結核患者の母集団薬物動態解析では，黒人患者におけるベダキリンの全身曝露量（AUC）がそれ以外の人種の患者よりも 34%低いことが明らかになった。多剤耐性肺結核患者を対象とした臨床試験においてベダキリンの曝露量と奏効率との間に明らかな関係は認められなかったことから，このように黒人患者にみられた低い曝露量は臨床的に意義があるとはみなされなかった。さらに，奏効率は，24 週間のベダキリン投与期間を完了した異なる人種の患者間で同程度であった。

*HIV に同時感染している患者への投与：*HIV に同時感染している患者への本剤投与に関するデータは限られている*［薬物相互作用（7）参照］*。

*高齢患者への投与：*65 歳以上の結核患者への本剤投与に関するデータは限られている。

本剤の投与を受けた多剤耐性肺結核患者の母集団薬物動態解析では，年齢がベダキリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかになった。

*小児患者への投与：*小児患者における本剤の薬物動態は評価されていない。

薬物相互作用

In vitro で各 CYP450 酵素について検討した結果, ベダキリンは, CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19，CYP2D6，CYP2E1，CYP3A4，CYP3A4/5 及び CYP4A の活性を著しく阻害することはなく，CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 又は CYP3A4 の活性を誘導しないことが明らかになった。

ベダキリンは，*in vitro* での CYP3A4 の基質であることが明らかになった。このため，以下の薬剤について，薬物相互作用臨床試験を実施した。

*ケトコナゾール：*健康被験者にベダキリンの反復投与（400 mg を 1 日 1 回 14 日間）とケトコナゾールの反復投与（400 mg を 1 日 1 回 4 日間）を併用したところ，ベダキリンの AUC_{24h}，C_{max} 及び C_{min} はそれぞれ，22%［90% CI（12; 32）］，9%［90% CI（-2, 21）］及び 33%［90% CI（24, 43）］増加した*［薬物相互作用（7.1）及び（7.4）参照］*。

*リファンピシン：*健康被験者を対象にベダキリン 300 mg の単回投与とリファンピシンの反復投与（600 mg を 1 日 1 回 21 日間）を併用した 1 件の薬物相互作用試験では，ベダキリンの曝露量（AUC）が 52%低下した［90% CI（-57; -46）］*［薬物相互作用（7.1）参照］*。

*抗結核薬：*健康被験者にベダキリンの反復投与（400 mg を 1 日 1 回）とイソニアジド／ピラジナミドの反復投与（300 mg/2000 mg を 1 日 1 回）を併用したところ，ベダキリン，イソニアジド又はピラジナミドの曝露量（AUC）に臨床的に意義のある変化は認められなかった*［薬物相互作用（7.2）参照］*。

多剤耐性肺結核患者を対象とした 1 件のプラセボ対照試験では，ベダキリンとの併用がエタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン又はサイクロセリンの薬物動態に及ぼす大きな影響は認められなかった。

*ロピナビル／リトナビル：*健康被験者を対象にベダキリン（400 mg）の単回投与とロピナビル／リトナビルの反復投与（400 mg/100 mg を 1 日 2 回 24 日間）を併用した 1 件の薬物相互作用試験では，ベダキリンの AUC の平均値は 22%増加した［90% CI（11; 34）］が，ベダキリンの C_{max} の平均値は大きな影響を受けなかった*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

*ネビラピン：*ベダキリン（400 mg）の単回投与を受けていた HIV 感染患者にネビラピンの反復投与（200 mg を 1 日 2 回 4 週間）を併用したところ，ベダキリンの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

*エファビレンツ：*健康被験者にベダキリン（400 mg）の単回投与とエファビレンツの反復投与（600 mg の 27 日間連日投与）を併用したところ，ベダキリンの AUC_{inf} が約 20%低下し，ベダキリンの C_{max} には変化は認められなかった。ベダキリンの一次代謝物（M2）の AUC 及び C_{max} はそれぞれ，70%及び 80%増加した。ベダキリン投与後の定常状態におけるベダキリン及び M2 の薬物動態に対するエファビレンツの影響は評価されていない*［薬物相互作用（7.3）参照］*。

11.4 微生物学

作用機序

本剤は，ジアリルキノリン系抗マイコバクテリア薬であり，結核菌におけるエネルギー生成に必須の酵素のサブユニット c に結合することによって結核菌の ATP（アデノシン 5'-三リン酸）合成酵素を阻害する。

薬剤耐性

結核菌には，ベダキリンへの耐性を発現する可能性がある。標的となる *atpE* 遺伝子の変異及び／又は薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 のアップレギュレーションは，結核菌分離株におけるベダキリンの MIC 値の上昇と関連している。非臨床試験では，標的となる *atpE* 遺伝子の変異によってベダキリンの MIC 値は 8～133 倍上昇し 0.25～4.0 μg/mL となった。非臨床分離株及び臨床分離株において，薬剤排出ポンプの変異が観察された。この変異により，ベダキリンの MIC 値は 2～8 倍上昇し 0.25～0.50 μg/mL となった。

交差耐性

臨床試験でベダキリンの MIC 値が 4 倍以上上昇した多剤耐性肺結核患者から得られた結核菌分離株は，薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 のアップレギュレーションを誘導する Rv0678 遺伝子の変異と関連していた。このように薬剤排出ポンプの変異が認められた分離株のクロファジミンに対する感受性は低かった。

本剤の *In Vitro* 活性及び臨床感染における活性

本剤は，*in vitro* 及び臨床感染においてほとんどの結核菌分離株に対して活性を示した*［効能・効果（1）及び臨床成績（14）参照］*。

感受性試験の方法

公表されている方法[1),2),3)] に従って *in vitro* 感受性試験を実施し，MIC 値を報告する必要がある。しかし，臨床試験では，24 週時の喀痰培養陰性化率とベースライン時の MIC 値との間に相関は認められず（表 2），感受性試験でのベダキリンに対する感受性の解釈基準を現時点で確立することはできない。治療法の選択肢を評価する際には，薬剤耐性結核の専門医に相談すべきである。

7H9 Broth（液体培地）を用いた微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により感受性試験を実施する場合には，0.008～2.0 μg/mL の濃度範囲で評価すること。微量液体希釈法又は寒天平板希釈法により求めた「発育が完全に阻止されるベダキリンの最小濃度」として最小発育阻止濃度（MIC）を決定すること。試験はすべて，ポリスチレン製のプレート又はチューブを用いて実施すること。感受性試験には Löwenstein- Jensen（LJ）培地を使用してはならない。ジメチルスルホキシド（DMSO）でベダキリンの希釈標準溶液を調製すること。液体培地と固体培地の両方について，約 10^5 CFU/mL の接種菌液を用いること。

試験 1，2 及び 3 の被験者から得られたイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示す臨床分離株に対するベダキリンの MIC 値の分布を寒天平板希釈法（左）及びレザズリンマイクロタイターアッセイ［REMA; 7H9 Broth（液体培地）を用いた微量液体希釈法（細菌細胞増殖指示薬の一つであるレザズリンを添加して評価）］（右）により評価した結果を以下に示す。

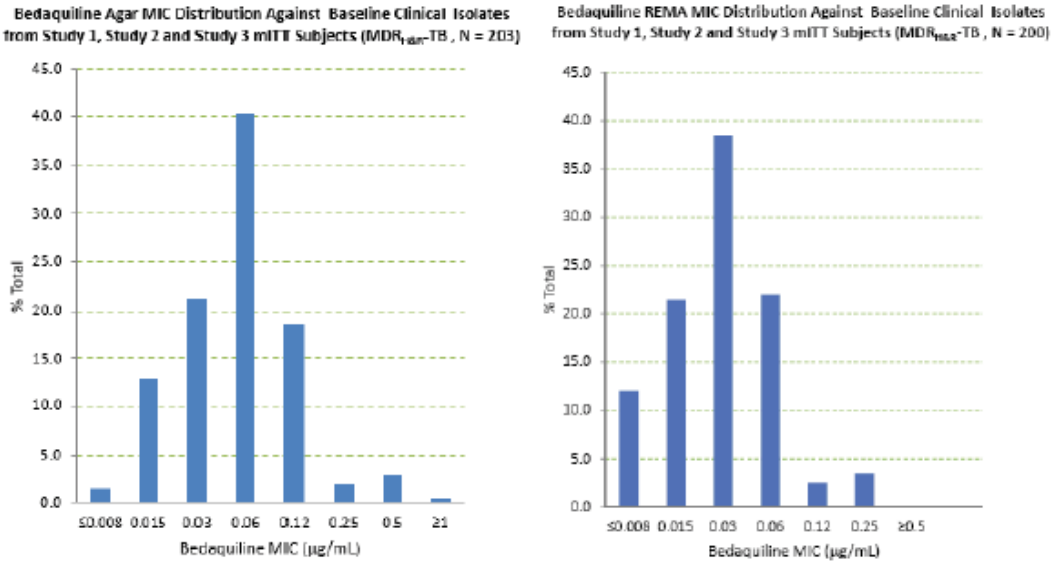


Figure 1: Bedaquiline MIC Distribution against Baseline MDR$_{H\&R}$-TB Isolates from Studies 1, 2, and 3 mITT Subjects: Agar Method (left) and Broth (REMA) Method (right)

試験 1 及び 3 の被験者から得られた結核菌分離株のベースライン時のベダキリンの MIC 値及び当該被験者の 24 週時の喀痰培養陰性化率を以下の表 2 に示す。利用可能なデータに基づくと，ベースライン時のベダキリンの MIC 値が高いほど微生物学的転帰が不良であるという傾向は認められなかった。

表 2：ベースライン時のベダキリンの MIC 値別の 24 週時喀痰培養陰性化率（24 週時のデータを選択；中止による無効例を除く）
（試験 1 及び試験 3 の被験者の mITT 集団を対象）

ベースライン時のベダキリンの MIC 値（µgs/mL）	本剤（ベダキリン）群の 24 週時喀痰培養陰性化率 n/N(%)	
	7H11 寒天培地	7H9 Broth 培地（REMA）
≤ 0.008	2/2 (100)	21/25 (84.0)
0.015	13/15 (86.7)	33/39 (84.6)
0.03	36/46 (78.3)	70/92 (76.1)
0.06	82/107 (76.6)	45/56 (80.4)
0.12	36/42 (85.7)	6/7 (85.7)
0.25	3/4 (75.0)	3/4 (75.0)
0.5	5/6 (83.3)	0/1 (0)
≥ 1	0/1 (0)	

N=利用可能なデータを有する被験者数，n=該当する結果を示した被験者数，MIC=最小発育阻止濃度，BR=バックグラウンドレジメン

試験 3 の有効性解析対象集団の 19 例で，遺伝子型が同一の分離株を用いたベダキリンの感受性試験の結果がベースライン時とベースライン後（すべて 24 週時以降の結果）の両方で得られていた。この 19 例中 12 例で，ベースライン後にベダキリンの MIC 値の 4 倍以上の上昇が認められた。

これら 12 例中 9 例からベースライン後に得られた分離株の全ゲノムシーケンシングを実施した結果，ATP 合成酵素のオペロンに変異は認められなかった。検討した分離株 9 株すべてに，*Rv0678* 遺伝子変異が認められた。pre-XDR-TB 株又は XDR-TB を有する患者 12 例中 11 例で，ベダキリンの MIC 値の上昇が認められた。フルオロキノロン系抗結核薬又は 2 次治療薬である注射剤に耐性を示す多剤耐性結核菌分離株を Pre-XDR-TB 株と定義し，フルオロキノロン系抗結核薬と 2 次治療薬である注射剤の両方に耐性を示す多剤耐性結核菌分離株を XDR-TB 株と定義する。利用可能なデータに基づくと，ベダキリンの MIC 値の上昇の程度が 4 倍以上であった 12 例中 5 例と 4 倍未満であった 7 例中 3 例の奏効率（評価項目である 120 週時の喀痰培養陰性化率）は同程度であった。

品質管理

感受性試験では，試験の正確性及び精度を監視し保証するために，手順として試験室を管理する必要がある。以下の表 3 に示す MIC 値の範囲について，ベダキリン粉末の標準品を用いて試験を実施すること。

表 3：品質管理を目的として寒天平板希釈法及び微量液体希釈法を用いて検討する際のベダキリンの MIC 値の範囲（菌種：結核菌株 H37Rv）

	ベダキリンの MIC 値（μgs/mL）		
菌種	7H9 Broth 培地	7H10 寒天培地	7H11 寒天培地
結核菌株 H37Rv	0.015～0.06	0.015～0.12	0.015～0.12

12. 非臨床毒性

12.1 がん原性，変異原性及び生殖発生毒性

最大耐用量 10 mg/kg/日までの検討では，ベダキリンはラットに対してがん原性を示さなかった。この用量でのラットにおけるベダキリンの曝露量（AUC）は，第 II 相臨床試験で被験者に観察された曝露量の 1～2 倍以内の範囲であった。

非哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 復帰突然変異（Ames）試験，哺乳動物細胞（マウスリンパ腫細胞）を用いた *in vitro* 前進突然変異試験及び *in vivo* マウス骨髄小核試験では，ベダキリンの変異原性作用又は染色体異常誘発作用は認められなかった。

雌雄ラットを用いて評価したところ，受胎能に対する本剤の影響は認められなかった。ラット及びウサギにおいて，生殖発生毒性パラメータに対する本剤と関連のある重要な影響は認められなかった。ベダキリンの血漿中曝露量（AUC）は，ラットにおいてヒトよりも 2 倍高く，ウサギにおいてはヒトよりも低かった。また，母動物にベダキリンを投与しても，F1 出生時の性成熟，行動発達，交尾能，受胎能及び生殖能への影響は，検討したいずれの用量においても認められなかった。授乳期間中，高用量群において，乳汁を介したベダキリンの曝露後に仔犬の体重減少が認められた。この体重減少は，子宮内曝露に起因するものではなかった。乳汁中におけるベダキリン濃度は，母体血漿中での最大濃度と比較して 6～12 倍高かった。

12.2 動物毒性及び／又は薬理学

ベダキリンは陽イオン性の両親媒性薬物であり，（検討したほとんどすべての用量で非常に短期間の曝露後でさえも）投与した動物の主に単核系食細胞系（MPS）の細胞内にリン脂質症を誘発した。検討したすべての動物種で，主にリンパ節，脾臓，肺，肝臓，胃，骨格筋，膵臓及び／又は子宮において，本剤と関連のある色素沈着マクロファージ及び／又は泡沫状マクロファージの増加が認められた。投与期間の終了後，これらの所見は緩徐に回復した。いくつかの動物種では，検討した最高用量で筋変性が認められた。例えば，ラットにおけるベダキリンの AUC の比較に基づき臨床における曝露量と同程度と考えられる用量で 26 週間の投与後に，ラットの横隔膜，食道，四頭筋及び舌に影響が認められた。これらの所見は，12 週間の休薬回復期間終了後には認められず，同用量で隔週投与したラットには認められなかった。胃底部粘膜の変性，肝細胞肥大及び膵炎も認められた。

13. 臨床試験

新たに喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核と診断された患者を対象としたランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験（試験 1）を実施した。すべての患者が，合計で 18～24 カ月間又は最初に喀痰培養陰性化が確認されてから少なくとも 12 カ月間，多剤耐性肺結核の治療に使用される他の 5 種の抗結核薬（すなわち，エチオナミド，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン及びサイクロセリン/terizidone 又は入手可能な代替薬）の併用投与を受けた。本レジメンに加えて，患者は本剤群（開始 2 週間は 400 mg を 1 日 1 回投与し，その後の 22 週間は 200 mg を週 3 回投与）又は対応するプラセボ群にランダム化され，ともに 24 週間の投与を受けた。全体として 79 例が本剤群に，81 例がプラセボ群にランダム化された。120 週時に最終評価を行った。

各群にランダム化された全患者のうち，本剤群の 67 例及びプラセボ群の 66 例が，感受性試験（ランダム化前に実施）の結果に基づき，又は感受性試験の結果が得られなかった場合には病歴に基づき多剤耐性肺結核と確認されており，有効性解析対象例とされた。人口統計的データは以下のとおりであった。治験対象集団のうち 63%は男性，35%は黒人，15%は HIV 陽性患者（CD4 細胞数の中央値：468 cells/μL）であり，年齢の中央値は 34 歳であった。ほとんどの患者（62%）に片肺の空洞化が認められ，18%の患者には両肺の空洞化が認められた。

治療期間中，治験薬の初回投与日から，25 日以上間隔をあけて採取した喀痰培養が初めて 2 回続けて陰性となった日までの日数を喀痰培養陰性化までの時間と定義した。試験 1 では，24 週の時点で，プラセボ群と比較して本剤群において，喀痰培養陰性化までの時間は短く，喀痰培養陰性化率は高かった。喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，本剤群で 83 日間であったのに対し，プラセボ群では 125 日間であった。24 週及び 120 週の時点で喀痰培養陰性化が確認された患者の割合を表 4 に示す。

表 4：多剤耐性肺結核患者における 24 週及び 120 週の時点での喀痰培養陰性化の状況（試験 1）

微生物学的状況	**本剤（24 週間投与）＋ 他の抗結核薬の併用 N=67**	**プラセボ（24 週間投与）＋ 他の抗結核薬の併用 N=66**	**差［95% CI］ p 値**
24 週時			
喀痰培養陰性化	78%	58%	20.0%［4.5%, 35.6%］ 0.014
治療不成功*	22%	42%	
死亡	1%	0%	
喀痰培養陰性化せず	21%	35%	
中止	0%	8%	
120 週時**			
喀痰培養陰性化	61%	44%	17.3%［0.5%, 34.0%］ 0.046
治療不成功*	39%	56%	
死亡	12%	3%	
喀痰培養陰性化せず／再発	16%	35%	
中止	10%	18%	

*患者の治療不成功の理由は，患者に当てはまる最初の行でのみカウントした。
**患者は，最初の 24 週間は本剤又はプラセボに加えて他の抗結核薬の併用投与を受け，その後は最長で 96 週間，他の抗結核薬の併用投与を受けた。

試験 2 は，本剤又はプラセボの投与期間が 24 週間ではなく 8 週間のみである点を除くと試験 1 と同様にデザインされた小規模なプラセボ対照試験であった。患者は，本剤と多剤耐性肺結核の治療に使用される他の薬剤の併用群（本剤群）（n=23）又はプラセボと多剤耐性肺結核の治療に使用される他の薬剤の併用群（プラセボ群）（n=24）にランダム化された。各群にランダム化された全患者のうち，本剤群の 21 例及びプラセボ群の 23 例が，ランダム化前に得られたベースライン時の被験者の結核菌分離株の感受性試験の結果に基づき，多剤耐性肺結核と確認されていた。8 週の時点で，プラセボ群と比較して本剤群において，喀痰培養陰性化までの時間は短く，喀痰培養陰性化率は高かった。8 週及び 24 週の時点での，両群の喀痰培養陰性化率の差はそれぞれ，38.9%［95% CI（12.3%, 63.1%），p 値 : 0.004］及び 15.7%［95% CI（-11.9%, 41.9%），p 値 : 0.32］であった。

試験 3 は，喀痰塗抹陽性（スクリーニング前 6 カ月以内）の多剤耐性肺結核患者 233 例を対象に多剤耐性肺結核の個別の治療レジメンの一部として本剤を投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価する第 2b 相非対照試験であった。患者は，他の抗結核薬と併用して本剤の投与を 24 週間受けた。24 週間の本剤の投与期間が完了すると，国家結核プログラム（NTP）治療ガイドラインに従って，すべての患者は引き続き，バックグラウンドレジメンの投与を受けた。120 週時に最終評価を行った。120 週時の本剤による治療に対する反応は，おおむね試験 1 の結果と一致していた。

14. 参考文献

1） Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Susceptibility Testing of Mycobacteria, Nocardiaceae, and other Aerobic Actinomycetes; Approved Standard – Second Edition. CLSI document M24-A2. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, 19087, 2011.

2） Martin A, Portaels F, Palomino JC. Colorimetric redox-indicator methods for the rapid detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review and meta-analysis. J Antimicrob Chemother. 2007; 59 (2): 175-83.

3） Clinical and Laboratory Institute Standards (CLSI). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard — Nineth Edition. CLSI Document M07-A9. Clinical and Laboratory Standards Institute, 950 West Valley Rd., Suite 2500, Wayne, PA, 19087, 2012.

15. 包装・保存及び取扱い上の注意

包装

本剤は，白～ほとんど白色の丸い両凸の 100 mg の素錠であり，表面には“T”と“207”の文字が 2 段にわかれて，裏面には“100”の文字がデボス加工されている。本錠剤は，インダクションシールライナーが付いたチャイルドレジスタントのポリプロピレン（PP）キャップで閉栓された白色の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに充填されている。1 ボトル中には 188 錠が充填されている。

NDC 59676-701-01

保存及び取扱い

小児の手の届かないところに保存すること。

元の容器に入れて本剤を交付すること。交付用に元の容器から取り出した本錠剤を保存する場合には，3 カ月を超えないように使用期限を設定して遮光・気密容器に保存すること。

25°C（77°F）で保存すること。逸脱は 15～30°C（59～86°F）の範囲で許容される［USP の「調整された室温」の項参照］。

16. 患者への情報提供

FDA 承認済み患者向け医薬品表示（患者向け情報）を読むよう，患者に指導する。

<u>重篤な副作用</u>

本剤により，死亡，心調律異常及び／又は肝炎等の重篤な副作用が生じる可能性があることを患者に伝えること。さらに，悪心，関節痛，頭痛，血中アミラーゼ増加，喀血，胸痛，食欲不振及び／又は発疹等の他の副作用が生じる可能性についても患者に伝えること。副作用の可能性を監視する又は減少させる目的で，追加検査が必要な場合がある。

<u>治療の遵守</u>

処方どおりに，他の抗結核薬と併用して本剤を服用するよう患者に指示すること。患者には治療の全過程の遵守を強調すること。服用をスキップする，又は治療の全過程を完了しない場合には，(1)治療の有効性が低下したり(2)結核菌が耐性を発現し，将来，多剤耐性結核に対して本剤又

は他の抗結核薬による治療が可能ではなくなる可能性が増すおそれがあることを患者に伝えること。

投与開始から 2 週間は，服用し忘れた場合，服用し忘れた分を服用せず，引き続き，通常の投与スケジュールに従い服用するよう患者に指示すること。投与 3 週目以降は，200 mg の用量を服用し忘れた場合，可能な限り直ちに服用し，その後週 3 回の服用を再開するように患者に指示すること。

投与に関する指示

食後に本剤を服用するように患者に説明すること。

アルコール及び他の薬剤との併用

本剤の服用中は，飲酒，肝毒性のある薬剤又はハーブ製剤の使用を控えるように患者に指示すること。

本剤の投与を開始する前に，服用中の他の薬剤及び他の医学的状態について主治医に相談するように患者に指示すること。

インド製

最終製品の製造業者：Kemwell Biopharma Pvt. Ltd., Bangalore, India

製造委託元：Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP Titusville, NJ 08560

© Janssen Products, LP 2012

患者向け情報

SIRTURO®（サチュロ）

（ベダキリン）

経口投与用錠剤

SIRTURO®の服用を開始する前および再調剤を受けるたびに、この患者向け情報をお読みください。新しい情報が追加されていることがあります。この患者向け情報は、あなたの病状および治療について、医師によるアドバイスに代わるものではありません。

SIRTURO®に関する最も重要な情報

SIRTURO®は、処方せんが必要な抗生物質であり、治療の選択肢に限りがある多剤耐性肺結核の治療に用いられます。多剤耐性結核は、死亡の原因となることもある重篤な疾患で、治療の選択肢がほとんどありません。SIRTURO®による治療を受けていない患者さんよりも、SIRTURO®による治療を受けた患者さんの方が、痰の結核菌を取り除くことができました。

SIRTURO®および他の結核治療薬は、服用をスキップすることなく、全部の薬を飲みきることが重要です。服用をスキップすると、治療の効果が下がり、SIRTURO®および他の結核治療薬で結核の治療ができなくなる可能性が高くなることがあります。

SIRTURO®では、以下のような重大な副作用を引き起こす可能性があります。

- 1つの臨床試験で、SIRTURO®による治療を受けていない患者さんよりも、SIRTURO®による治療を受けた患者さんの方が、死亡するケースが多くみられました。
- SIRTURO®による治療で、心臓の調律異常が生じる可能性があります。

SIRTURO®による治療があなたに適しているかどうかについては、かかりつけの医師に相談してください。

SIRTURO®について

SIRTURO®は、処方せんが必要な抗生物質であり、薬に耐性をもつ肺結核の治療に用いられます。

以下の患者さんがSIRTURO®を服用した場合、安全で有効であるかどうかはわかっていません。

- 活動性の結核ではない方
- 抗生物質に耐性をもつ結核ではない方
- 肺以外の結核の方
- 結核菌以外の感染症の方
- 18 歳未満の子ども

以下に該当する場合は、SIRTURO®の投与を受ける前にかかりつけの医師に知らせてください。

- 心電図で異常がみられた方または別の心臓病のある方。
- ご家族に「先天性QT延長症候群」と呼ばれる心臓病の病歴のある方。
- 甲状腺機能の低下がみられる方（血液検査で確認することができます）。

- 肝機能障害または腎機能障害の方、もしくはそれ以外の病状の方。HIV感染も含みます。
- 妊娠している方または妊娠を計画している方。SIRTURO®がお腹の赤ちゃんに悪い影響を及ぼすかどうかはわかっていません。
- 授乳している方または授乳する予定のある方。SIRTURO®が母乳に移行するかどうかはわかっていません。SIRTURO®の投与を中止するか、または授乳を中止するかについては、かかりつけの医師と相談の上で決定してください。

処方せん医薬品、一般用医薬品、ビタミン剤、ハーブ系のサプリメントなど，使用しているすべての医薬品についてかかりつけの医師にお知らせください。

SIRTURO®の服用方法

- SIRTURO®は、必ず他の結核治療薬と一緒に使用してください。SIRTURO®と一緒に使用していただく別の薬は、かかりつけの医師が判断します。
- SIRTURO®は食後に服用してください。錠剤は水とともにそのまま飲み込んでください。
- SIRTURO®は、必ずかかりつけの医師の指示どおりに服用してください。SIRTURO®を服用していただく期間は合計24週間です。別の結核の薬を24週間以上続けることが必要になる場合があります。かかりつけの医師に確認してください。

第1週および第2週

400 mg（4錠）を1日1回、毎日服用してください

第3週～第24週

- 200 mg〈2 錠〉を 1 日 1 回、**週 3 回**服用してください。
- SIRTURO®の服用は、少なくとも 48 時間以上の間隔をあけてください。
  例：毎週、月曜日、水曜日および金曜日に服用。
- **SIRTURO®の服用をスキップしないでください。**服用をスキップした場合またはSIRTURO®による24週間の治療を完了しなかった場合は、治療の効果が得られず、結核の治療がさらに難しくなることがあります。
- 必要量を超えてSIRTURO®を服用した場合は、すぐに医師に伝えてください。

第1週または第2週にSIRTURO®を服用し忘れた場合

- 服用を忘れた埋め合わせとして、一度に2回分を服用しないでください。翌日は通常どおりに服用してください。

第3週～第24週の間にSIRTURO®を服用し忘れた場合

- 飲み忘れた分をすぐに服用し、週 3 回の服用を再開してください。
- **飲み忘れたときにどうしたらよいかわからない場合は、かかりつけの医師にお尋ねください。**

- かかりつけの医師に相談せずにこの薬の服用をやめないでください。

SIRTURO®の服用中に避けるべきこと

- SIRTURO®を服用している期間は飲酒しないでください。

SIRTURO®によって生じる可能性のある副作用

SIRTURO®により以下のような重篤な副作用があらわれることがあります。

- **「SIRTURO®に関する最も重要な情報」をご覧ください。**
- **心臓の調律の深刻な変化（QT延長）**：心拍が変化した場合（心拍が速くなるまたは不規則

になる）または失神した場合は、すぐにかかりつけの医師に連絡してください。
- **肝機能障害（肝毒性）**：悪心、嘔吐、胃痛、発熱、脱力、そう痒、異常な疲労感、食欲喪失、便の色が薄い、尿の色が濃い、皮膚や目の白い部分が黄色くなるなどの原因不明の症状があらわれた場合は、すぐにかかりつけの医師に電話してください。

最もよくみられるSIRTURO®の副作用：悪心、関節痛、頭痛、すい臓の損傷による臨床検査異常、喀血、胸痛、食欲喪失、発疹

SIRTURO®で起こる可能性がある副作用はこれらに限りません。詳細についてはかかりつけの医師にお尋ねください。

副作用に関する医学的アドバイスについては、かかりつけの医師に電話でお尋ねください。副作用を米国食品医薬品局（1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

SIRTURO®の保存方法
- SIRTURO®は15～30°C（59～86°F）で保存してください。
- SIRTURO®は元の容器に入れたまま、遮光して保存してください。

SIRTURO®を含めすべての薬を、お子さまの手の届かないところに保管してください。

SIRTURO®の安全で有効な使用に関する一般的情報
この患者向け情報にはSIRTURO®に関する最も重要な情報がまとめられています。より詳しい情報を希望される場合は、かかりつけの医師にお尋ねください。医療従事者向けに記載されたSIRTURO®に関する情報は、薬剤師またはかかりつけの医師から得ることができます。

SIRTURO®の成分

有効成分：ベダキリン

添加物：軽質無水ケイ酸、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース2910、乳糖水和物、ステアリン酸マグネシウム、結晶セルロース、ポリソルベート20、精製水（製造過程で除去）

インド製
最終製品の製造業者：Kemwell Biopharma Pvt. Ltd（所在地：Bangalore, India）

製造委託元：Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP（所在地：Titusville, NJ, 08560）
©Janssen Products, LP 2012

この患者向け情報は，米国食品医薬品局の承認を受けています。
改訂：2015年12月

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIRTURO 100 mg tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each tablet contains bedaquiline fumarate equivalent to 100 mg of bedaquiline.

Excipient with known effect: Each tablet contains 145 mg of lactose (as monohydrate).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Tablet.

Uncoated, white to almost white round biconvex tablet, 11 mm in diameter, with debossing of "T" over "207" on one side and "100" on the other side.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

SIRTURO is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability. See sections 4.2, 4.4 and 5.1. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

4.2 Posology and method of administration

Treatment with SIRTURO should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*.

SIRTURO should be used in combination with at least three medicinal products to which the patient's isolate has been shown to be susceptible *in vitro*. Treatment with the other agents in the regimen should continue after completion of treatment with SIRTURO. If *in vitro* testing results are unavailable, treatment may be initiated with SIRTURO in combination with at least four medicinal products to which the patient's isolate is likely to be susceptible. Refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products used in combination with SIRTURO for their specific dosing recommendations.

It is recommended that SIRTURO is administered by directly observed therapy (DOT).

Posology
The recommended dosage is:
- Weeks 1-2: 400 mg (4 tablets of 100 mg) **once daily**
- Weeks 3-24: 200 mg (2 tablets of 100 mg) **three times per week** (with at least 48 hours between doses).

The total duration of treatment with SIRTURO is 24 weeks. Data on longer treatment duration is very limited. In patients with extensive drug resistance, where SIRTURO is considered necessary beyond 24 weeks to obtain a curative treatment, a longer duration of therapy may be considered only on a case by case basis and under close safety surveillance (see sections 4.4 and 4.8).

Missed doses
Patients should be advised to take SIRTURO exactly as prescribed and to complete the full course of therapy.

If a dose is missed during the first two weeks of treatment, patients should not make up the missed dose, but should continue the usual dosing schedule.

If a dose is missed from week three onwards, patients should take the missed dose of 200 mg as soon as possible and then resume the three times a week regimen.

Elderly population (≥ 65 years of age)
There is limited clinical data (n = 2) on the use of SIRTURO in elderly patients.

Hepatic impairment
No dose adjustment is necessary for SIRTURO in patients with mild or moderate hepatic impairment (see section 5.2). SIRTURO should be used with caution in patients with moderate hepatic impairment (see section 5.2). SIRTURO has not been studied in patients with severe hepatic impairment and is not recommended in this population.

Renal impairment
No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. In patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or end-stage renal disease requiring haemodialysis or peritoneal dialysis, SIRTURO should be used with caution (see section 5.2).

Paediatric population
The safety and efficacy of SIRTURO in children aged < 18 years have not yet been established.
No data are available.

Method of administration
SIRTURO should be taken orally with food, as administration with food increases oral bioavailability by about 2-fold (see section 5.2). SIRTURO tablets should be swallowed whole with water.

4.3 Contraindications

Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1.

4.4 Special warnings and precautions for use

There are no data on treatment with SIRTURO longer than 24 weeks within the clinical studies C208 and C209 (see section 5.1).

There are no clinical data on the use of SIRTURO to treat:
- extra-pulmonary tuberculosis (e.g. central nervous system, bone)
- infections due to mycobacterial species other than *Mycobacterium tuberculosis*
- latent infection with *Mycobacterium tuberculosis*

There are no clinical data on the use of SIRTURO as part of combination regimens used to treat drug-susceptible *Mycobacterium tuberculosis*.

Mortality
In the 120-week C208 trial where SIRTURO was administered for 24 weeks in combination with a background regimen, more deaths occurred in the SIRTURO treatment group than in the placebo

group (see section 4.8). The imbalance in deaths is unexplained; no evidence has been found for a causal relationship with SIRTURO treatment. For additional information on deaths in the C209 trial, see section 4.8.

Cardiovascular safety
Bedaquiline prolongs the QTc interval. An electrocardiogram should be obtained before initiation of treatment and at least monthly after starting treatment with bedaquiline. Serum potassium, calcium, and magnesium should be obtained at baseline and corrected if abnormal. Follow-up monitoring of electrolytes should be performed if QT prolongation is detected (see sections 4.5 and 4.8).

When bedaquiline is co-administered with other medicinal products that prolong the QTc interval (including delamanid and levofloxacin), an additive or synergistic effect on QT prolongation cannot be excluded (see section 4.5). Caution is recommended when prescribing bedaquiline concomitantly with medicinal products with a known risk of QT prolongation. In the event that co-administration of such medicinal products with bedaquiline is necessary, clinical monitoring including frequent electrocardiogram assessment is recommended.

In the event that co-administration of clofazimine with bedaquiline is necessary, clinical monitoring including frequent electrocardiogram assessment is recommended (see section 4.5).

SIRTURO treatment initiation is not recommended in patients with the following, unless the benefits of bedaquiline are considered to outweigh the potential risks:
- Heart failure;
- QT interval as corrected by the Fridericia method (QTcF) > 450 ms (confirmed by repeat electrocardiogram);
- A personal or family history of congenital QT prolongation;
- A history of or ongoing hypothyroidism;
- A history of or ongoing bradyarrhythmia;
- A history of Torsade de Pointes;
- Concomitant administration of fluoroquinolone antibiotics that have a potential for significant QT prolongation (i.e., gatifloxacin, moxifloxacin and sparfloxacin).
- Hypokalemia

SIRTURO treatment must be discontinued if the patient develops:
- Clinically significant ventricular arrhythmia
- A QTcF interval of > 500 ms (confirmed by repeat electrocardiogram).

If syncope occurs, an electrocardiogram should be obtained to detect any QT prolongation.

Hepatic safety
Increases in transaminases or aminotransferase elevations accompanied by total bilirubin ≥ 2x ULN were seen in clinical trials during administration of SIRTURO with the background regimen (see section 4.8). Patients should be monitored throughout the treatment course, since the increases in liver enzymes were slow to appear and increased gradually during the 24 weeks. Monitor symptoms and laboratory tests (ALT, AST, alkaline phosphatase, and bilirubin) at baseline, monthly while on treatment, and as needed. If AST or ALT exceeds 5 times the upper limit of normal then the regimen should be reviewed and SIRTURO and/or any hepatotoxic background medicinal product should be discontinued.
Other hepatotoxic medicinal products and alcohol should be avoided while on SIRTURO, especially in patients with diminished hepatic reserve.

Interactions with other medicinal products
CYP3A4 inducers
Bedaquiline is metabolised by CYP3A4. Co-administration of bedaquiline and medicinal products that induce CYP3A4 may decrease bedaquiline plasma concentrations and reduce its therapeutic effect.

Co-administration of bedaquiline and moderate or strong CYP3A4 inducers used systemically should, therefore, be avoided (see section 4.5).

CYP3A4 inhibitors
Co-administration of bedaquiline and moderate or strong CYP3A4 inhibitors may increase the systemic exposure to bedaquiline, which could potentially increase the risk of adverse reactions (see section 4.5). Therefore, the combination of bedaquiline and moderate or strong CYP3A4 inhibitors used systemically for more than 14 consecutive days should be avoided. If co-administration is required, more frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended.

Patients infected with human immunodeficiency virus (HIV)
There are no clinical data on the safety and efficacy of bedaquiline when co-administered with antiretroviral agents.

There are only limited clinical data on the efficacy of bedaquiline in HIV-infected patients not receiving antiretroviral (ARV) therapy. Those patients studied all had CD4+ cell counts greater than 250 x 10^6 cells/l (N = 22; see section 4.5).

Lactose intolerance and lactase deficiency
SIRTURO contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

The elimination of bedaquiline has not been fully characterised *in vivo*. CYP3A4 is the major CYP isoenzyme involved *in vitro* in the metabolism of bedaquiline and the formation of the *N*-monodesmethyl metabolite (M2). Urinary excretion of bedaquiline is negligible. Bedaquiline and M2 are not substrates or inhibitors of P-glycoprotein.

CYP3A4 inducers
Bedaquiline exposure may be reduced during co-administration with inducers of CYP3A4.

In an interaction study of single-dose bedaquiline and once daily rifampicin (strong inducer) in healthy subjects, the exposure (AUC) to bedaquiline was reduced by 52% [90% CI (-57; -46)]. Due to the possibility of a reduction of the therapeutic effect of bedaquiline due to a decrease in systemic exposure, co-administration of bedaquiline and moderate or strong CYP3A4 inducers (e.g. efavirenz, etravirine, rifamycins including rifampicin, rifapentine and rifabutin, carbamazepine, phenytoin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*)) used systemically should be avoided.

CYP3A4 inhibitors
Bedaquiline exposure may be increased during co-administration with inhibitors of CYP3A4.

The short-term co-administration of bedaquiline and ketoconazole (potent CYP3A4 inhibitor) in healthy subjects increased the exposure (AUC) to bedaquiline by 22% [90% CI (12; 32)]. A more pronounced effect on bedaquiline may be observed during prolonged co-administration of ketoconazole or other inhibitors of CYP3A4.

There are no safety data from bedaquiline multiple dose trials which utilised a dose higher than the indicated dose. Due to the potential risk of adverse reactions due to an increase in systemic exposure, prolonged co-administration of bedaquiline and moderate or strong CYP3A4 inhibitors (e.g. ciprofloxacin, erythromycin, fluconazole, clarithromycin, ketoconazole, ritonavir) used systemically for more than 14 consecutive days should be avoided. If co-administration is required, more frequent electrocardiogram monitoring and monitoring of transaminases is recommended (see section 4.4).

Other antituberculosis medicinal products
The short-term co-administration of bedaquiline with isoniazid/pyrazinamide in healthy subjects did not result in clinically relevant changes in the exposure (AUC) to bedaquiline, isoniazid or pyrazinamide. No dose-adjustment of isoniazid or pyrazinamide is required during co-administration with bedaquiline.
In a placebo-controlled clinical study in patients with multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*, no major impact of co-administration of bedaquiline on the pharmacokinetics of ethambutol, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin or cycloserine was observed.

Antiretroviral medicinal products
In an interaction study of single-dose bedaquiline and multiple-dose lopinavir/ritonavir, exposure (AUC) to bedaquiline was increased by 22% [90% CI (11; 34)]. A more pronounced effect on bedaquiline plasma exposures may be observed during prolonged co-administration with lopinavir/ritonavir. Published data on patients treated with bedaquiline as part of therapy for drug-resistant TB and lopinavir/ritonavir-based ART have shown that bedaquiline exposure (AUC) over 48 hours was increased approximately 2 fold. This increase is likely due to ritonavir. If the benefit outweighs the risk, SIRTURO may be used with caution when co-administered with lopinavir/ritonavir. Increases in plasma exposure to bedaquiline would be expected when it is co-administered with other ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. Of note, no change in bedaquiline dosing is recommended in case of co-treatment with lopinavir/ritonavir or other ritonavir-boosted HIV protease inhibitors. There are no data to support a lowered bedaquiline dose in such circumstances.

Co-administration of single-dose bedaquiline and multiple-dose nevirapine did not result in clinically relevant changes in the exposure to bedaquiline. Clinical data on co-administration of bedaquiline and antiretroviral agents in patients co-infected with human immunodeficiency virus and multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* are not available (see section 4.4). Efavirenz is a moderate inducer of CYP3A4 activity and co-administration with bedaquiline may result in reduced bedaquiline exposure and loss of activity, and is, therefore, not recommended.

QT interval prolonging medicinal products
There is limited information available on the potential for a pharmacodynamic interaction between bedaquiline and medicinal products that prolong the QT interval. In an interaction study of bedaquiline and ketoconazole, a greater effect on QTc was observed after repeated dosing with bedaquiline and ketoconazole in combination than after repeated dosing with the individual medicinal products. An additive or synergistic effect on QT prolongation of bedaquiline when co-administered with other medicinal products that prolong the QT interval cannot be excluded and frequent monitoring is recommended (see section 4.4).

QT interval and concomitant clofazimine use
In an open label Phase IIb trial, mean increases in QTcF were larger in the 17 subjects who were using concomitant clofazimine at week 24 (mean change from reference of 31.9 ms) than in subjects who were not using concomitant clofazimine at week 24 (mean change from reference of 12.3 ms) (see section 4.4).

Paediatric population
Interaction studies have only been performed in adults.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy
There are limited data on the use of SIRTURO in pregnant women. At clinically relevant exposures, animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to reproductive toxicity (see section 5.3).
As a precautionary measure**,** it is recommended to avoid the use of SIRTURO during pregnancy unless the benefit of therapy is considered to outweigh the risks.

Breastfeeding
It is not known whether bedaquiline or its metabolites are excreted in human milk.

In rats, concentrations of bedaquiline in milk were 6- to 12-fold higher than the maximum concentration observed in maternal plasma. Body weight decreases in pups were noted in high dose groups during the lactation period (see section 5.3).

Because of the potential for adverse reactions in breastfed infants, a decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from SIRTURO therapy taking into account the benefit of breast-feeding for the infant and the benefit of therapy for the mother.

Fertility
No human data on the effect of bedaquiline on fertility are available. In female rats, there was no effect on mating or fertility with bedaquiline treatment, however some effects were observed in male rats (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

Bedaquiline has minor influence on the ability to drive and use machines. Adverse reactions, such as dizziness, may affect the ability to drive or use machines. Patients should be advised not to drive or operate machinery if they experience dizziness while taking SIRTURO.

4.8 Undesirable effects

Summary of the safety profile
Adverse drug reactions for SIRTURO were identified from pooled Phase IIb clinical trial data (both controlled and uncontrolled) containing 335 patients who received SIRTURO in combination with a background regimen of tuberculosis medicinal products. The basis of assessment of causality between the adverse drug reactions and SIRTURO was not restricted to these trials, but also on review of the pooled Phase I and Phase IIa safety data. The most frequent adverse drug reactions (> 10.0% of patients) during treatment with SIRTURO in the controlled trials were nausea (35.3% in the SIRTURO group vs 25.7% in the placebo group), arthralgia (29.4% vs 20.0%), headache (23.5% vs 11.4%), vomiting (20.6% vs 22.9%) and dizziness (12.7% vs 11.4%). Refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products used in combination with SIRTURO for their respective adverse reactions.

Tabulated list of adverse reactions
Adverse drug reactions to SIRTURO reported from controlled trials in 102 patients treated with SIRTURO are presented in the table below.
Adverse drug reactions are listed by system organ class (SOC) and frequency. Frequency categories are defined as follows: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10) and uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100).

System Organ Class (SOC)	Frequency Category	ADRs
Nervous system disorders	Very Common	Headache, dizziness
Cardiac disorders	Common	Electrocardiogram QT prolonged
Gastrointestinal disorders	Very Common	Nausea, vomiting
	Common	Diarrhoea
Hepatobiliary disorders	Common	Transaminases increased*
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Very Common	Arthralgia
	Common	Myalgia

* Terms represented by 'transaminases increased' included AST increased, ALT increased, hepatic enzyme increased, hepatic function abnormal, and transaminases increased (see section below).

Description of selected adverse events

Deaths

In the randomised phase IIb study (C208, stage 2) a higher rate of deaths was seen in the SIRTURO treatment group (12.7%;10/79 patients) compared to the placebo treatment group (3.7%; 3/81 patients). One death in the SIRTURO group and one death in the placebo group were reported after the week 120 window. In the SIRTURO group, all of the five deaths due to tuberculosis occurred in patients whose sputum culture status at last visit was 'not converted'. The causes of death in the remaining SIRTURO subjects were alcohol poisoning, hepatitis/hepatic cirrhosis, septic shock/peritonitis, cerebrovascular accident and motor vehicle accident. One of the ten deaths in the SIRTURO group (due to alcohol poisoning) occurred during the 24-week treatment period. The other nine deaths among those treated with SIRTURO occurred after completion of treatment with this agent (range 86-911 days post-SIRTURO; median 344 days). The observed imbalance in deaths between the two treatment groups is unexplained. No discernible pattern between death and sputum culture conversion, relapse, sensitivity to other medicinal products used to treat tuberculosis, human immunodeficiency virus status, or severity of disease could be observed. During the trial, there was no evidence of antecedent significant QT prolongation or clinically significant dysrhythmia in any of the patients that died.

In the Phase IIb, open-label study (C209), 6.9% (16/233) patients died. The most common cause of death as reported by the investigator was tuberculosis (9 patients). All but one patients who died of tuberculosis had not converted or had relapsed. The causes of death in the remaining patients varied.

Description of selected adverse reactions

Cardiovascular

In the controlled Phase IIb study (C208), mean increases from baseline values in QTcF were observed from the first on-treatment assessment onwards (9.9 ms at week 1 for SIRTURO and 3.5 ms for placebo). The largest mean increase from baseline values in QTcF during the 24 weeks of SIRTURO treatment was 15.7 ms (at week 18). After the end of SIRTURO treatment (i.e. after week 24), QTcF increases in the SIRTURO group gradually became less pronounced. The largest mean increase from baseline values in QTcF in the placebo group during the first 24 weeks was 6.2 ms (also at week 18) (see section 4.4).

In the Phase IIb, open label study (C209), where patients with no treatment options received other QT-prolonging medicinal products used to treat tuberculosis, including clofazimine, concurrent use with SIRTURO resulted in additive QT prolongation, proportional to the number of QT prolonging medicinal products in the treatment regimen.

Patients receiving SIRTURO alone with no other QT prolonging medicinal product developed a maximal mean QTcF increase over baseline of 23.7 ms with no QT duration in excess of 480 ms, whereas patients with at least 2 other QT prolonging medicinal products developed a maximal mean QTcF prolongation of 30.7 ms over baseline, resulting in a QTcF duration in excess of 500 ms in one patient.

There were no documented cases of Torsade de Pointes in the safety database (see section 4.4). See section 4.5, QT interval and concomitant clofazimine use, for further information regarding patients using clofazimine concomitantly.

Increased transaminases

In study C208 (stage 1 and 2), aminotransferase elevations of at least 3 x ULN developed more frequently in the SIRTURO treatment group (11/102 [10.8%] versus 6/105 [5.7%]) in the placebo treatment group. In the SIRTURO treatment group, the majority of these increases occurred throughout the 24 weeks of treatment and were reversible. During the investigational phase in Stage 2 of study C208, increased aminotransferases were reported in 7/79 (8.9%) patients in the SIRTURO treatment group compared to 1/81 (1.2%) in the placebo treatment group.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare

professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in Appendix V.

4.9 Overdose

Cases of intentional or accidental acute overdose with bedaquiline were not reported during clinical trials. In a study in 44 healthy subjects receiving a single 800 mg dose of SIRTURO, adverse reactions were consistent with those observed in clinical studies at the recommended dose (see section 4.8).

There is no experience with the treatment of acute overdose with SIRTURO. General measures to support basic vital functions including monitoring of vital signs and electrocardiogram (QT interval) monitoring should be taken in case of deliberate or accidental overdose. Removal of unabsorbed bedaquiline may be aided by the administration of activated charcoal. Since bedaquiline is highly protein-bound, dialysis is not likely to significantly remove bedaquiline from plasma. Clinical monitoring should be considered.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Antimycobacterials, drugs for treatment of tuberculosis, ATC code: J04AK05

Mechanism of action
Bedaquiline is a diarylquinoline. Bedaquiline specifically inhibits mycobacterial ATP (adenosine 5'-triphosphate) synthase, an essential enzyme for the generation of energy in *Mycobacterium tuberculosis*. The inhibition of ATP synthase leads to bactericidal effects for both replicating and non-replicating tubercle bacilli.

Pharmacodynamic effects
Bedaquiline has activity against *Mycobacterium tuberculosis* with a minimal inhibitory concentration (MIC) for drug-sensitive as well as drug-resistant strains (multi-drug resistant including pre-extensively drug resistant strains, extensively drug resistant strains) in the range of ≤ 0.008-0.12 mg/l. The *N*-monodesmethyl metabolite (M2) is not thought to contribute significantly to clinical efficacy given its lower average exposure (23% to 31%) in humans and lower antimycobacterial activity (3- to 6-fold lower) compared to the parent compound.

The intracellular bactericidal activity of bedaquiline in primary peritoneal macrophages and in a macrophage-like cell line was greater than its extracellular activity. Bedaquiline is also bactericidal against dormant (non-replicating) tubercle bacilli. In the mouse model for TB infection, bedaquiline has demonstrated bactericidal and sterilizing activities.

Bedaquiline is bacteriostatic for many non-tuberculous mycobacterial species. *Mycobacterium xenopi*, *Mycobacterium novocastrense*, *Mycobacterium shimoidei* and non-mycobacterial species are considered inherently resistant to bedaquiline.

Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship
Within the concentration range achieved with the therapeutic dose, no pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship was observed in patients.

Mechanisms of resistance
Acquired resistance mechanisms that affect bedaquiline MICs include mutations in the *atpE* gene, which codes for the ATP synthase target, and in the *Rv0678* gene, which regulates the expression of the MmpS5-MmpL5 efflux pump. Target-based mutations generated in preclinical studies lead to 8- to 133-fold increases in bedaquiline MIC, resulting in MICs ranging from 0.25 to 4.0 mg/l. Efflux-based mutations have been seen in preclinical and clinical isolates. These lead to 2- to 8-fold increases in

bedaquiline MICs, resulting in bedaquiline MICs ranging from 0.25 to 0.50 mg/l. Isolates with efflux-based mutations are also less susceptible to clofazimine.

However no clear relationship between increased post-baseline bedaquiline MICs and microbiologic outcomes was observed in the phase 2 trials where bedaquiline was given for 24 weeks, followed by continuation of the background regimen.

Susceptibility testing breakpoints
When available, the clinical microbiology laboratory should provide the physician with the results of *in vitro* susceptibility test results for antimicrobial medicinal products used in resident hospitals as periodic reports that describe the susceptibility profile of nosocomial and community-acquired pathogens. These reports should aid the physician in selecting a combination of antibacterial medicinal products for treatment.

Breakpoints
Minimal inhibitory concentration (MIC) breakpoints are as follows:

Epidemiological Cut-Off (ECOFF)	0.25 mg/l
Clinical Breakpoints	S ≤ 0.25 mg/l; R > 0.25 mg/l

S = susceptible
R = resistant

Commonly susceptible species
Mycobacterium tuberculosis

Inherently resistant organisms
Mycobacterium xenopi
Mycobacterium novocastrense
Mycobacterium shimoidei
Non-mycobacterial species

Clinical efficacy and safety
The following definitions applies for resistance categories used:

Multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* ($MDR_{H\&R}$-TB): isolate resistant to at least isoniazid and rifampicin, but susceptible to fluoroquinolones and second line injectable agents.
Pre-extensively drug resistant tuberculosis (pre-XDR-TB): isolate resistant to isoniazid, rifampicin, and *either* any fluoroquinolone *or* at least one second line injectable agent (but not to both a fluoroquinolone and a second line injectable agent).
Extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB): isolate resistant to isoniazid, rifampicin, any fluoroquinolone, and at least one second line injectable agent.

A Phase IIb, placebo-controlled, double-blind, randomised trial (C208) evaluated the antibacterial activity, safety, and tolerability of SIRTURO in newly diagnosed patients with sputum smear-positive pulmonary $MDR_{H\&R}$- and pre-XDR-TB. Patients received SIRTURO (n = 79) or placebo (n = 81) for 24 weeks, both in combination with a preferred 5-drug background regimen (BR) consisting of ethionamide, kanamycin, pyrazinamide, ofloxacin, and cycloserine/terizidone. After the 24-week investigational period, the background regimen was continued to complete 18 to 24 months of total multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* treatment. A final evaluation was conducted at Week 120. Main demographics were as follows: 63.1% were males, median age 34 years, 35% were Black, and 15% were HIV positive. Cavitation in one lung was seen in 58% of patients, and in both lungs in 16%. For patients with full characterisation of resistance status, 76% (84/111) were infected with an $MDR_{H\&R}$-TB strain and 24% (27/111) with a pre-XDR-TB strain.

SIRTURO was administered as 400 mg once daily for the first 2 weeks, and as 200 mg 3 times/week for the following 22 weeks.

The primary outcome parameter was the time to sputum culture conversion (i.e. the interval between the first SIRTURO intake and the first of two consecutive negative liquid cultures from sputum collected at least 25 days apart) during treatment with SIRTURO or placebo (median time to conversion was 83 days for the SIRTURO group, 125 days for the placebo group (hazard ratio, 95% CI: 2.44 [1.57; 3.80]), $p < 0.0001$).

In the SIRTURO group, no or only minor differences in time to culture conversion and culture conversion rates were observed between patients with pre-XDR-TB and patients with $MDR_{H\&R}$-TB.

Response rates at week 24 and week 120 (i.e. around 6 months after stopping all therapy) are presented in table 1.

Table 1: Culture conversion Status

Culture Conversion Status, n (%)	mITT population			
	N	SIRTURO/BR	N	Placebo/BR
Overall responder at Week 24	66	52 (78.8%)	66	38 (57.6%)
Patients with $MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82.1%)	45	28 (62.2%)
Patients infected with a pre-XDR-TB	15	11 (73.3%)	12	4 (33.3%)
Overall non-responder* at Week 24	66	14 (21.2%)	66	28 (42.4%)
Overall responder at Week 120	66	41 (62.1%)	66	29 (43.9%)
Patients with $MDR_{H\&R}$-TB	39[#]	27 (69.2%)	46[# §]	20 (43.5%)
Patients infected with pre-XDR-TB	15[#]	9 (60.0%)	12[#]	5 (41.7%)
Overall non-responder* at Week 120	66	25 (37.9%)	66	37 (56.1%)
Failure to convert	66	*8 (12.1%)*	66	*15 (22.7%)*
Relapse[†]	66	*6 (9.1%)*	66	*10 (15.2%)*
Discontinued but converted	66	*11 (16.7%)*	66	*12 (18.2%)*

* Patients who died during the trial or discontinued the trial were considered as non-responders.

† Relapse was defined in the trial as having a positive sputum culture after or during treatment following prior sputum culture conversion.

Extent of resistance based on central laboratory drug susceptibility testing results was not available for 20 subjects in the mITT population (12 in the SIRTURO group and 8 in the placebo group). These subjects were excluded from the subgroup analysis by extent of resistance of *M tuberculosis* strain.

§ Central laboratory drug susceptibility testing results became available for one additional placebo subject after the week 24 interim analysis.

Study C209 evaluated the safety, tolerability, and efficacy of 24 weeks treatment with open-label SIRTURO as part of an individualized treatment regimen in 233 patients who were sputum smear positive within 6 months prior to screening. This study included patients of all three resistance categories ($MDR_{H\&R}$-, pre-XDR- and XDR-TB).

The primary efficacy endpoint was the time to sputum culture conversion during treatment with SIRTURO (median 57 days, for 205 patients with sufficient data). At week 24, sputum culture conversion was seen in 163/205 (79.5%) patients. Conversion rates at week 24 were highest (87.1%; 81/93) in patients with $MDR_{H\&R}$-TB, 77.3% (34/44) in pre-XDR-TB patients and lowest (54.1%; 20/37) in XDR-TB patients. Extent of resistance based on central laboratory drug susceptibility testing

results was not available for 32 subjects in the mITT population. These subjects were excluded from the subgroup analysis by extent of resistance of *Mycobacterium tuberculosis* strain.

At week 120, sputum culture conversion was seen in 148/205 (72.2%) patients. Conversion rates at week 120 were highest (73.1%; 68/93) in patients with $MDR_{H\&R}$-TB, 70.5% (31/44) in pre-XDR-TB patients and lowest (62.2%; 23/37) in XDR-TB patients.

At both week 24 and week 120, responder rates were higher for patients on 3 or more active substances (*in vitro*) in their background regimen.

Of the 163 patients who were responders at week 24, 139 patients (85.3%) were still responders at week 120. Twenty-four of these 24-week responders (14.7%) were considered non-responders at week 120, of which 19 patients had prematurely discontinued the trial while being culture converted and 5 patients had experienced relapse. Of the 42 patients who were non-responders at week 24, confirmed culture conversion after week 24 (i.e., after bedaquiline dosing ended but the background regimen was continued) occurred in 9 patients (21.4%) and was maintained at week 120.

Paediatric population
The European Medicines Agency has deferred the obligation to submit the results of studies with SIRTURO in one or more subsets of the paediatric population in the treatment of multi-drug resistant *Mycobacterium tuberculosis* (see section 4.2 for information on paediatric use).

This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme.
This means that further evidence on this medicinal product is awaited.
The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary.

5.2 Pharmacokinetic properties

The pharmacokinetic properties of bedaquiline have been evaluated in adult healthy subjects and in adult multi-drug resistant tuberculosis-infected patients. Exposure to bedaquiline was lower in multi-drug resistant tuberculosis-infected patients than in healthy subjects.

Absorption
Maximum plasma concentrations (C_{max}) are typically achieved at about 5 hours post-dose. C_{max} and the area under the plasma concentration-time curve (AUC) increased proportionally up to the highest doses studied (700 mg single-dose and once daily 400 mg multiple doses). Administration of bedaquiline with food increased the relative bioavailability by about 2-fold compared to administration under fasted conditions. Therefore, bedaquiline should be taken with food to enhance its oral bioavailability.

Distribution
The plasma protein binding of bedaquiline is > 99.9% in all species tested, including human. The plasma protein binding of the *N*-monodesmethyl metabolite (M2) in humans is at least 99.8%. In animals, bedaquiline and its active *N*-monodesmethyl metabolite (M2) are extensively distributed to most tissues, however, brain uptake was low.

Biotransformation
CYP3A4 was the major CYP isoenzyme involved *in vitro* in the metabolism of bedaquiline and the formation of the *N*-monodesmethyl metabolite (M2).

In vitro, bedaquiline does not significantly inhibit the activity of any of the CYP450 enzymes tested (CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 and CYP4A) and does not induce CYP1A2, CYP2C9 or CYP2C19 activities.

Bedaquiline and M2 were not substrates of P-gp *in vitro*. Bedaquiline was a weak OCT1, OATP1B1 and OATP1B3 substrate *in vitro*, while M2 was not. Bedaquiline was not a substrate of MRP2 and

BCRP *in vitro*. Bedaquiline and M2 did not inhibit the transporters P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, MATE1 and MATE2 at clinically relevant concentrations *in vitro*. An in vitro study indicated a potential for bedaquiline to inhibit BCRP at the concentrations achieved in the intestine after oral administration. The clinical relevance is unknown.

Elimination

Based on the preclinical studies, the bulk of the administered dose is eliminated in faeces. The urinary excretion of unchanged bedaquiline was < 0.001% of the dose in clinical studies, indicating that renal clearance of unchanged active substance is insignificant. After reaching C_{max}, bedaquiline concentrations decline tri-exponentially. The mean terminal elimination half-life of both bedaquiline and the active *N*-monodesmethyl metabolite (M2) is about 5 months (ranging from 2 to 8 months). This long terminal elimination phase likely reflects slow release of bedaquiline and M2 from peripheral tissues.

Special populations

Hepatic impairment

A single-dose study of SIRTURO in 8 subjects with moderate hepatic impairment (Child-Pugh B) demonstrated exposure to bedaquiline and M2 (AUC_{672h}) was 19% lower compared to healthy subjects. No dose adjustment is deemed necessary in patients with mild or moderate hepatic impairment. Bedaquiline has not been studied in patients with severe hepatic impairment (see section 4.2).

Renal impairment

SIRTURO has mainly been studied in patients with normal renal function. Renal excretion of unchanged bedaquiline is insignificant (< 0.001%).

In a population pharmacokinetic analysis of tuberculosis patients treated with SIRTURO 200 mg three times a week, creatinine clearance (range: 40 to 227 ml/min) was not found to influence the pharmacokinetic parameters of bedaquiline. It is therefore not expected that mild or moderate renal impairment will have a clinically relevant effect on the exposure to bedaquiline. However, in patients with severe renal impairment (creatinine clearance < 30 ml/min) or end-stage renal disease requiring haemodialysis or peritoneal dialysis, bedaquiline concentrations may be increased due to alteration of active substance absorption, distribution, and metabolism secondary to renal dysfunction. As bedaquiline is highly bound to plasma proteins, it is unlikely that it will be significantly removed from plasma by haemodialysis or peritoneal dialysis.

Paediatric patients

The pharmacokinetics of SIRTURO in paediatric patients have not been evaluated.

Elderly patients

There is limited clinical data (n = 2) on the use of SIRTURO in tuberculosis patients aged 65 years and older.

In a population pharmacokinetic analysis of tuberculosis patients (age range 18 years to 68 years) treated with SIRTURO age was not found to influence the pharmacokinetics of bedaquiline.

Race

In a population pharmacokinetic analysis of tuberculosis patients treated with SIRTURO, exposure to bedaquiline was found to be lower in Black patients than in patients from other race categories. This low exposure was not considered to be clinically relevant as no clear relationship between exposure to bedaquiline and response has been observed in clinical trials. Furthermore, response rates in patients that completed the bedaquiline treatment period were comparable between different race categories in the clinical trials.

Gender
In a population pharmacokinetic analysis of tuberculosis patients treated with SIRTURO no clinically relevant difference in exposure between men and women were observed.

5.3 Preclinical safety data

Animal toxicology studies have been conducted with bedaquiline administration up to 3 months in mice, up to 6 months in rats, and up to 9 months in dogs. The plasma bedaquiline exposure (AUC) in rats and dogs was similar to that observed in humans. Bedaquiline was associated with effects in target organs which included monocytic phagocytic system (MPS), skeletal muscle, liver, stomach, pancreas and heart muscle. All of these toxicities except effects on MPS were monitored clinically. In the MPS of all species, pigment-laden and/or foamy macrophages were also seen in various tissues, consistent with phospholipidosis. The significance of phospholipidosis in humans is unknown. Most of the observed changes occurred after prolonged daily dosing and subsequent increases in plasma and tissue concentrations of the active substance. After treatment cessation, all indications of toxicity exhibited at least partial recovery to good recovery.

In a rat carcinogenicity study, bedaquiline, at the high doses of 20 mg/kg/day in males and 10 mg/kg/day in females, did not induce any treatment-related increases in tumour incidences. Compared to the exposures (AUC) observed in subjects with MDR-TB in the bedaquiline phase II trials, the exposures (AUC) in rats at high doses were similar in males and 2-fold higher in females for bedaquiline, and 3-fold higher in males and 2-fold higher in females for M2.

In vitro and *in vivo* genotoxicity tests indicated that bedaquiline did not have any mutagenic or clastogenic effects.

Bedaquiline had no effects on fertility when evaluated in female rats. Three of 24 male rats treated with high bedaquiline doses failed to produce offspring in the fertility study. Normal spermatogenesis and a normal amount of spermatozoa in the epidydimides were noted in these animals. No structural abnormalities in the testes and epididymides were seen after up to 6-months of bedaquiline treatment. No relevant bedaquiline-related effects on developmental toxicity parameters were observed in rats and rabbits. The corresponding plasma exposure (AUC) was 2-fold higher in rats compared to humans. In the rat, no adverse effects were observed in a pre- and post-natal development study at maternal plasma exposure (AUC) similar to humans and exposure in the offspring 3-fold higher than in adult humans. There was no effect of maternal treatment with bedaquiline at any dose level on sexual maturation, behavioural development, mating performance, fertility or reproductive capacity of the F1 generation animals. Body weight decreases in pups were noted in high dose groups during the lactation period after exposure to bedaquiline via milk and were not a consequence of in utero exposure. Concentrations of bedaquiline in milk were 6- to12-fold higher that the maximum concentration observed in maternal plasma.

Environmental Risk Assessment (ERA)
Environmental risk assessment studies have shown that bedaquiline has the potential to be persistent, bioaccumulative and toxic to the environment (see section 6.6).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Lactose monohydrate
Maize starch
Hypromellose
Polysorbate 20
Microcrystalline cellulose
Croscarmellose sodium
Silica, colloidal anhydrous

Magnesium stearate

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

Tablets packaged in:
- aluminium/aluminium foil blisters: 3 years
- white high density polyethylene (HDPE) bottles: 3 years

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.

Store in the original container or package in order to protect from light.

6.5 Nature and contents of container

188 tablets packaged in a white HDPE bottle with child-resistant polypropylene (PP) closure with aluminium induction seal liner.

Carton containing 4 push-through blister strips (containing 6 tablets per strip). Tablets are packaged in aluminium/aluminium foil blisters.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

This medicinal product may pose a risk to the environment.
Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements (see section 5.3).

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/901/001
EU/1/13/901/002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 5 March 2014
Date of latest renewal: 23 December 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

ANNEX II

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

A. MANUFACTURER RESPONSIBLE FOR BATCH RELEASE

Name and address of the manufacturer(s) responsible for batch release

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. CONDITIONS OR RESTRICTIONS REGARDING SUPPLY AND USE

Medicinal product subject to restricted medical prescription (see Annex I: Summary of Product Characteristics, section 4.2).

C. OTHER CONDITIONS AND REQUIREMENTS OF THE MARKETING AUTHORISATION

! **Periodic Safety Update Reports**

The requirements for submission of periodic safety update reports for this medicinal product are set out in the list of Union reference dates (EURD list) provided for under Article 107c(7) of Directive 2001/83/EC and any subsequent updates published on the European medicines web-portal.

D. CONDITIONS OR RESTRICTIONS WITH REGARD TO THE SAFE AND EFFECTIVE USE OF THE MEDICINAL PRODUCT

! **Risk Management Plan (RMP)**

The MAH shall perform the required pharmacovigilance activities and interventions detailed in the agreed RMP presented in Module 1.8.2 of the Marketing Authorisation and any agreed subsequent updates of the RMP.

An updated RMP should be submitted:

- ! At the request of the European Medicines Agency;
- ! Whenever the risk management system is modified, especially as the result of new information being received that may lead to a significant change to the benefit/risk profile or as the result of an important (pharmacovigilance or risk minimisation) milestone being reached.

E. SPECIFIC OBLIGATION TO COMPLETE POST-AUTHORISATION MEASURES FOR THE CONDITIONAL MARKETING AUTHORISATION

This being a conditional marketing authorisation and pursuant to Article 14(7) of Regulation (EC) No 726/2004, the MAH shall complete, within the stated timeframe, the following measures

Description	Due date
The MAH will evaluate additional efficacy and safety data of bedaquiline in different treatment regimen compared to a regimen that does not include bedaquiline (confirmatory phase III study) following an agreed protocol.	! Annual updates on study progress in the frame of annual renewal submissions ! Interim IDMC analysis when half of the patients reach W76: 2Q 2018 ! W76 primary analysis - Clinical Study Report 4Q 2020 ! W132 final analysis - Clinical Study Report November 2021

ANNEX III

LABELLING AND PACKAGE LEAFLET

A. LABELLING

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIRTURO 100 mg tablets
Bedaquiline

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains bedaquiline fumarate equivalent to 100 mg bedaquiline.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

188 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

This medicine may pose a risk to the environment. Any unused medicine should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/901/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

PARTICULARS TO APPEAR ON THE IMMEDIATE PACKAGING

BOTTLE LABEL

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIRTURO 100 mg tablets
Bedaquiline

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains bedaquiline fumarate equivalent to 100 mg bedaquiline.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

188 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original container in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

This medicine may pose a risk to the environment. Any unused medicine should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/901/001

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

PARTICULARS TO APPEAR ON THE OUTER PACKAGING

OUTER CARTON

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIRTURO 100 mg tablets
Bedaquiline

2. STATEMENT OF ACTIVE SUBSTANCE(S)

Each tablet contains bedaquiline fumarate equivalent to 100 mg bedaquiline.

3. LIST OF EXCIPIENTS

Contains lactose.
See leaflet for further information.

4. PHARMACEUTICAL FORM AND CONTENTS

24 tablets

5. METHOD AND ROUTE(S) OF ADMINISTRATION

Read the package leaflet before use.
Oral use.

6. SPECIAL WARNING THAT THE MEDICINAL PRODUCT MUST BE STORED OUT OF THE SIGHT AND REACH OF CHILDREN

Keep out of the sight and reach of children.

7. OTHER SPECIAL WARNING(S), IF NECESSARY

8. EXPIRY DATE

EXP

9. SPECIAL STORAGE CONDITIONS

Store in the original package in order to protect from light.

10. SPECIAL PRECAUTIONS FOR DISPOSAL OF UNUSED MEDICINAL PRODUCTS OR WASTE MATERIALS DERIVED FROM SUCH MEDICINAL PRODUCTS, IF APPROPRIATE

This medicine may pose a risk to the environment. Any unused medicine should be disposed of in accordance with local requirements.

11. NAME AND ADDRESS OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/13/901/002

13. BATCH NUMBER

Lot

14. GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

15. INSTRUCTIONS ON USE

16. INFORMATION IN BRAILLE

sirturo 100 mg

17. UNIQUE IDENTIFIER – 2D BARCODE

2D barcode carrying the unique identifier included

18. UNIQUE IDENTIFIER – HUMAN READABLE DATA

PC:
SN:
NN:

MINIMUM PARTICULARS TO APPEAR ON BLISTERS OR STRIPS

BLISTER

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

SIRTURO 100 mg tablets
Bedaquiline

2. NAME OF THE MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Janssen-Cilag International NV

3. EXPIRY DATE

EXP

4. BATCH NUMBER

Lot

5. OTHER

B. PACKAGE LEAFLET

Package leaflet: Information for the patient

SIRTURO 100 mg tablets
Bedaquiline

▼This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See the end of section 4 for how to report side effects.

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.
- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for you only. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as yours.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

What is in this leaflet
1. What SIRTURO is and what it is used for
2. What you need to know before you take SIRTURO
3. How to take SIRTURO
4. Possible side effects
5. How to store SIRTURO
6. Contents of the pack and other information

1. What SIRTURO is and what it is used for

SIRTURO contains the active substance bedaquiline.
SIRTURO is a type of antibiotic. Antibiotics are medicines that kill bacteria that cause disease.
SIRTURO is used to treat tuberculosis that affects the lungs when the disease has become resistant to other antibiotics. This is called multi-drug resistant pulmonary tuberculosis.
SIRTURO must always be taken together with other medicines for treating tuberculosis.
It is used in adults aged 18 years and over.

2. What you need to know before you take SIRTURO

Do not take SIRTURO if:
! you are allergic to bedaquiline or any of the other ingredients of this medicine (listed in section 6). Do not take SIRTURO if this applies to you. If you are not sure, talk to your doctor or pharmacist before taking SIRTURO.

Warnings and precautions

Talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking SIRTURO, if:
! you have had an abnormal heart reading (ECG) or heart failure;
! you have a personal or family history of a heart problem called “congenital long QT syndrome”;
! you have a decreased thyroid gland function. This can be seen in a blood test;
! you have liver disease or you drink alcohol on a regular basis;
! you have human immunodeficiency virus (HIV) infection.

If any of the above applies to you (or you are not sure), talk to your doctor, pharmacist or nurse before taking SIRTURO.

Children and adolescents
Do not give this medicine to children and adolescents (under 18 years of age). This is because it has not been studied in this age group.

Other medicines and SIRTURO
Other medicines may affect SIRTURO. Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines. This includes medicines without a prescription and herbal medicines.

The following are examples of medicines patients with multi-drug resistant tuberculosis may take and which may potentially interact with SIRTURO:

Medicine (name of the active substance)	**Purpose of the medicine**
rifampicin, rifapentine, rifabutin	to treat some infections like tuberculosis (antimycobacterial)
ketoconazole, fluconazole	to treat fungal infections (antifungals)
efavirenz, etravirine, lopinavir/ritonavir	to treat HIV infection (antiretroviral non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, antiretroviral protease inhibitors)
clofazimine	to treat some infections like leprosy (antimycobacterial)
carbamazepine, phenytoin	to treat epileptic fits (anticonvulsants)
St. John's wort (*Hypericum perforatum*)	an herbal product to relieve anxiety
ciprofloxacin, erythromycin, clarithromycin	to treat bacterial infections (antibacterials)

SIRTURO with alcohol
You should not drink alcohol while taking SIRTURO.

Pregnancy and breast-feeding
If you are pregnant or breast-feeding, think you may be pregnant or are planning to have a baby, ask your doctor or pharmacist for advice before taking this medicine.

Driving and using machines
You may feel dizzy after taking SIRTURO. If this happens do not drive or operate machinery.

SIRTURO contains lactose monohydrate
SIRTURO contains "lactose" (a type of sugar). If you cannot tolerate or digest some sugars, talk to your doctor before taking this medicine.

3. How to take SIRTURO

Always take this medicine exactly as your doctor or pharmacist has told you. Check with your doctor or pharmacist if you are not sure.

SIRTURO must always be taken together with other medicines for treating tuberculosis. Your doctor will decide which other medicines you should take with SIRTURO.

How much to take
You take SIRTURO for a 24 week course.

First 2 weeks:

! Take 400 mg (4 tablets of 100 mg) **once a day.**

From week 3 to week 24:
- Take 200 mg (2 tablets of 100 mg) once a day **for 3 days of each week** only.
- There must be at least 48 hours in between each time you take SIRTURO. For example, you may take SIRTURO on Monday, Wednesday and Friday every week from week 3 onwards.

You may need to keep taking your other medicines for tuberculosis for longer than 6 months. The use of SIRTURO for longer than 6 months has not been studied in clinical trials. Check with your doctor or pharmacist.

Taking this medicine
- Take SIRTURO with food. The food is important to get the right levels of medicine in your body.
- Swallow the tablets whole with water.

If you take more SIRTURO than you should
If you take more SIRTURO than you should, talk to a doctor straight away. Take the medicine pack with you.

If you forget to take SIRTURO
During the first 2 weeks
- Skip the missed dose and take the next dose as usual
- Do not take a double dose to make up for a forgotten dose.

From week 3 onwards
- Take the missed dose of 200 mg as soon as possible.
- Resume the three times a week schedule.

If you have missed a dose and you are not sure what to do, talk to your doctor or pharmacist.

If you stop taking SIRTURO
Do not stop taking SIRTURO without first talking to your doctor.

Skipping doses or not completing the full course of therapy may:
- make your treatment ineffective and your tuberculosis could get worse, and;
- increase the chance that the bacteria will become resistant to the medicine. This means your disease may not be treatable by SIRTURO or other medicines in the future.

If you have any further questions on the use of this medicine, ask your doctor, pharmacist or nurse.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Very common (may affect more than 1 in 10 people):
- headache
- joint pain
- feeling dizzy
- feeling or being sick (nausea or vomiting).

Common (may affect up to 1 in 10 people):
- diarrhoea
- increased liver enzymes (shown in blood tests)
- aching or tender muscles, not caused by exercise

! abnormal reading on the electrocardiogram called “QT prolongation”. Tell your doctor right away if you faint.

Reporting of side effects
If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via the national reporting system listed in Appendix V. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store SIRTURO

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use this medicine after the expiry date which is stated on the carton after “EXP”. The expiry date refers to the last day of that month.

Store SIRTURO in the original container or package in order to protect it from light.

This medicine may pose a risk to the environment. Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What SIRTURO contains
! The active substance is bedaquiline. Each tablet contains bedaquiline fumarate equivalent to 100 mg of bedaquiline.
! The other ingredients are: colloidal anhydrous silica, croscarmellose sodium, hypromellose, lactose monohydrate, magnesium stearate, maize starch, microcrystalline cellulose, polysorbate 20.

What SIRTURO looks like and contents of the pack
Uncoated, white to almost white round biconvex tablet, 11 mm in diameter, with debossing of "T" over "207" on one side and "100" on the other side.
A plastic bottle containing 188 tablets.
A carton containing 4 push-through blister strips (containing 6 tablets per strip).
Not all pack sizes may be marketed.

Marketing Authorisation Holder
Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

Manufacturer
Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

For any information about this medicine, please contact the local representative of the Marketing Authorisation Holder:

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Deutschland
Janssen-Cilag GmbH
Johnson & Johnson Platz 1
D-41470 Neuss
Tel: +49 2137 955-955

Eesti
UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal
Lõõtsa 2
EE-11415 Tallinn
Tel: +372 617 7410

Ελλάδα
Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.
Λεωφόρος Ειρήνης 56
GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα
Τηλ: +30 210 80 90 000

España
Janssen-Cilag, S.A.
Paseo de las Doce Estrellas, 5-7
E-28042 Madrid
Tel: +34 91 722 81 00

France
Janssen-Cilag
1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003
F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9
Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Nederland
Janssen-Cilag B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
NL-4837 DS Breda
Tel: +31 76 711 1111

Norge
Janssen-Cilag AS
Postboks 144
NO-1325-Lysaker
Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich
Janssen-Cilag Pharma GmbH
Vorgartenstraße 206B
A-1020 Wien
Tel: +43 1 610 300

Polska
Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.
ul. Iłżecka 24
PL-02-135 Warszawa
Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal
Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.
Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A
Queluz de Baixo
PT-2734-503 Barcarena
Tel: +351 21 43 68 835

Hrvatska
Johnson & Johnson S.E. d.o.o.
Oreškovićeva 6h
10010 Zagreb
Tel: +385 1 6610 700

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ,
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV-1004
Tel: +371 678 93561

România
Johnson & Johnson România SRL
Str. Tipografilor nr. 11-15
Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3
013714 Bucureşti, ROMÂNIA
Tel: +40 21 207 1800

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 4042
SE-16904 Solna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

This leaflet was last revised in

This medicine has been given ‘conditional approval’. This means that there is more evidence to come about this medicine. The European Medicines Agency will review new information on this medicine at least every year and this leaflet will be updated as necessary.

Detailed information on this medicine is available on the European Medicines Agency web site: http://www.ema.europa.eu.

付録 1

医薬品の製品概要

▼本剤は追加モニタリングの対象となる。追加モニタリングによって新たな安全性情報を速やかに見出すことができる。医療従事者は，副作用の疑いはすべて報告するよう求められている。副作用の報告方法については第 4.8 項を参照すること。

1. 販売名

サチュロ錠 100 mg

2. 組成・性状

本剤 1 錠中に，ベダキリン 100 mg に相当するベダキリンフマル酸塩を含有する。

何らかの作用の知られている添加物：本剤 1 錠中に（一水和物として）乳糖 145 mg を含有する。

すべての添加物については 6.1 項を参照すること。

3. 剤形

錠剤

白～ほとんど白色の丸い両凸の直径 11 mm の素錠であり，表面には“T”と“207”の文字が 2 段にわかれて，裏面には“100”の文字がデボス加工されている。

4. 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は，薬剤耐性又は忍容性の理由から他に有効な治療レジメンがない成人多剤耐性肺結核患者に対して，適切な併用レジメンの一部としての使用を適応とする（4.2, 4.4 及び 5.1 項を参照）。本剤の使用にあたっては，抗結核薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを考慮すること。

4.2 用量・用法

本剤を用いた治療は，多剤耐性結核菌の治療に精通している医師の下で開始し，そのような医師の監視の下で行うこと。

本剤の投与に際しては，患者から得られた多剤耐性結核菌分離株が *in vitro* で感受性を示すことが明らかになっている 3 剤以上の薬剤と併用すること。本剤の投与終了後は，治療レジメンで併用中の他剤を引き続き投与すること。*In vitro* で感受性試験が実施できない場合には，患者から得られた多剤耐性結核菌分離株が感受性を示す可能性のある 4 剤以上の薬剤に本剤を上乗せして併用すること。また併用薬の投与量については各薬剤の製品概要を参照すること。

直接監視下治療による本剤の投与が推奨される。

用量

本剤の推奨用量は以下のとおりである：

- 投与第 1 週～第 2 週：400 mg（100 mg 錠 4 錠）**1 日 1 回**
- 投与第 3 週～第 24 週：200 mg（100 mg 錠 2 錠）**週 3 回**（48 時間以上の間隔を空けること）。

本剤の総投与期間は，24 週間である。24 週間を超える本剤投与に関するデータは非常に限られている。超多剤耐性結核患者については，根治療法を目指して 24 週間を超える本剤の投与が必要

であると判断される場合には，状況に応じて十分に安全性を調査した場合にのみ，本剤の長期投与を検討してもよい（4.4 及び 4.8 項参照）。

服用し忘れた場合

本剤を処方どおりに正確に服用し，治療の全過程を完了するように患者に指示すること。

投与開始から 2 週間は，服用し忘れた場合，服用し忘れた分を服用せず，引き続き，通常の投与スケジュールに従い服用するよう患者に指示すること。

投与 3 週目以降は，服用し忘れた場合，200 mg 用量を可能な限り直ちに服用し，その後週 3 回の服用を再開するよう患者に指示すること。

高齢患者（65 歳以上）への投与

高齢患者への本剤の投与に関する臨床データ（n = 2）は限られている。

肝機能障害患者への投与

軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し，本剤の用量調節の必要はない（5.2 項参照）。中等度肝機能障害患者には，本剤を慎重に投与すること（5.2 項参照）。重度肝機能障害患者を対象として本剤は検討されていない。重度肝機能障害患者には本剤は推奨されない。

腎機能障害患者への投与

軽度又は中等度の腎機能障害患者に対し，本剤の用量調節の必要はない。重度腎機能障害患者（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）又は血液透析又は腹膜透析を必要とする末期腎疾患患者に対しては，本剤を慎重に投与すること（5.2 項参照）。

小児患者への投与

18 歳未満の小児における本剤の有効性及び安全性はまだ確立されておらず，現在入手可能な関連データはない。

投与方法

本剤を食事とともに投与すると，経口バイオアベイラビリティが約 2 倍増加することから，本剤は食後に服用すること（5.2 項参照）。本剤（錠剤）は，そのまま水で飲み込むこと。

4.3 禁忌

本剤の成分や 6.1 項に挙げる添加物に対し過敏症の既往歴のある患者

4.4 警告及び使用上の注意

臨床試験である C208 試験及び C209 試験からは, 24 週間を超える本剤投与に関するデータは得られない（5.1 項参照）。

以下の治療を目的とした本剤投与に関する臨床データはない：

- 肺外結核（中枢神経系結核，骨結核等）
- 結核菌以外のマイコバクテリア種による感染症
- 結核菌の潜伏感染

薬剤に感受性を示す結核菌の治療を目的として実施される併用レジメンの一部としての本剤の使用に関する臨床データはない。

死亡率

患者にバックグラウンドレジメン（既存の標準治療）と併用して本剤を 24 週間投与した 120 週間の C208 試験では，プラセボ群よりも本剤群において死亡例が多くみられた（4.8 項参照）。プラセボ群と比較して本剤群で死亡率高い理由は不明である。本剤投与との因果関係を示す証拠は認められていない。C209 試験での死亡に関する更なる情報については，4.8 項を参照のこと。

心血管安全性

ベダキリンは QTc 間隔を延長させる。ベダキリンの投与開始前に，また投与開始後は少なくとも月 1 回，心電図を記録すること。ベースライン時に，血清中カリウム，カルシウム及びマグネシウム濃度を測定し，異常が認められる場合には是正すること。QT 延長が認められる場合には，電解質をモニタリングして追跡すること（4.5 及び 4.8 項参照）。

ベダキリンを，QTc 間隔を延長させる他の薬剤（デラマニド及びレボフロキサシンを含む）と併用投与したときに，QT 延長に対する相加効果又は相乗効果が生じる可能性は否定できない（4.5 項参照）。QT 延長のリスクが既知である薬剤と併用してベダキリンを処方する場合には，慎重を期すことが推奨される。このような薬剤とベダキリンを併用する必要がある場合には，頻繁な心電図評価を含む臨床モニタリングが推奨される。

クロファジミンとベダキリンを併用する必要がある場合には，頻繁な心電図評価を含む臨床モニタリングが推奨される（4.5 項参照）。

以下に該当する患者については，ベダキリンによる治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き，本剤の投与開始を推奨しない。

- 心不全の患者
- Fridericia 法の補正式を用いて補正した QT 間隔（QTcF）が 450 ms を超えている患者（繰り返し記録した心電図上で確認）
- 先天性 QT 延長症候群の既往又は家族歴のある患者
- 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者
- 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者
- トルサード ド ポアントの既往のある患者
- 著しい QT 延長を生じさせる可能性のあるフルオロキノロン系抗結核薬（すなわち，ガチフロキサシン，モキシフロキサシン及びスパルフロキサシン）を併用中の患者
- 低カリウム血症が認められる患者

患者に以下の症状が認められた場合，本剤の投与を中止しなければならない：

- 臨床的に重大な心室性不整脈
- QTcF 間隔が 500 ms を超えている（繰り返し記録した心電図上で確認）

失神が発現した場合には，心電図検査を実施して QT 延長の有無を確認すること。

肝臓に対する安全性

臨床試験で，バックグラウンドレジメンとともに本剤を投与している期間中に，総ビリルビン≥2×ULN を伴うトランスアミナーゼ上昇又はアミノトランスフェラーゼ増加が認められた（4.8 項参照）。本剤の 24 週間の投与期間中，肝酵素値は，上昇が認められるまでに時間がかかり徐々に上昇するため，治療過程全体にわたって患者を観察すること。ベースライン時に，そして本剤の服用中は月 1 回，また必要に応じて，各症状を観察し，臨床検査値（ALT，AST，アルカリホスファターゼ及びビリルビン）をモニタリングすること。正常上限の 5 倍を超える AST 又は ALT の悪化が認められた場合には，治療レジメンを見直し，本剤及び／又は肝毒性のあるすべてのバックグラウンド薬の投与を中止すること。

特に，肝臓の予備力が低下している患者は，本剤の服用中は，肝毒性のある他の薬剤の使用及び飲酒を避ける必要がある。

他の薬剤との相互作用

CYP3A4 誘導剤

ベダキリンは，CYP3A4 によって代謝される。ベダキリンと CYP3A4 を誘導する薬剤との併用により，ベダキリンの血漿中濃度は低下し，ベダキリンの治療効果が減弱する可能性がある。このため，ベダキリンと中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤の併用全身投与は避けること（4.5 項参照）。

CYP3A4 阻害剤

ベダキリンと中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤との併用により，ベダキリンの全身曝露量が増加し，副作用のリスクが増加する可能性がある（4.5 項参照）。このため，14 日以上続けてベダキリンと中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤を併用全身投与することは避けること。併用が必要である場合には，心電図モニタリングとトランスアミナーゼのモニタリングを頻繁に実施することが推奨される。

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者への投与

抗レトロウイルス薬と併用したときのベダキリンの有効性及び安全性に関する臨床データはない。

抗レトロウイルス（ARV）療法を受けていない HIV 感染患者におけるベダキリンの有効性に関する臨床データは，ごく限られている。検討したこれらの患者（N = 22）すべてで，CD4＋細胞数は 250×10^6 cells/L を超えていた（4.5 項参照）。

乳糖不耐症及びラクターゼ欠乏症の患者への投与

本剤には乳糖が含まれている。ガラクトース不耐症，Lapp ラクターゼ欠乏症又はグルコース・ガラクトース吸収不良症等のまれな遺伝性疾患を有する患者は，本剤を服用しないこと。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

ベダキリンの消失については，*in vivo* で十分に特性解析されていない。CYP3A4 は，*in vitro* でベダキリンの代謝及び N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の生成に関与する主要な CYP アイソザイムである。ベダキリンの尿中排泄量はごくわずかである。ベダキリン及び M2 は，P 糖蛋白の基質又は阻害剤ではない。

CYP3A4 誘導剤

CYP3A4 誘導作用を有する薬剤との併用中は，ベダキリンの曝露量は低下する可能性がある。

健康被験者を対象に，ベダキリンの単回投与とリファンピシン（強力な誘導剤）の 1 日 1 回投与を併用した一つの薬物相互作用試験では，ベダキリンの曝露量（AUC）が 52%低下した［90% CI（-57; -46）］。全身曝露量の低下により，ベダキリンの治療効果が減弱する可能性があるため，ベダキリンと中程度又は強力な CYP3A4 誘導剤［エファビレンツ，エトラビリン，リファマイシン（リファンピシン，リファペンチン，リファブチン等），カルバマゼピン，フェニトイン，セント・ジョーンズ・ワート（*Hypericum perforatum*）等］の併用全身投与は避けること。

CYP3A4 阻害剤

CYP3A4 阻害作用を有する薬剤との併用中は，ベダキリンの曝露量は増加する可能性がある。

健康被験者にベダキリンとケトコナゾール（強力な CYP3A 阻害剤）を短期間併用したところ，ベダキリンの曝露量（AUC）が 22%増加した［90% CI（12; 32）］。ベダキリンとケトコナゾール又は他の CYP3A 阻害剤との併用期間を延長すれば，ベダキリンに対してさらに顕著な影響がみられる可能性がある。

推奨用量よりも高用量でベダキリンの反復投与を検討した臨床試験からの安全性データは得られていない。全身曝露量の増加による副作用の潜在的リスクがあるため，14 日以上続けて長期間，ベダキリンと中程度又は強力な CYP3A4 阻害剤（シプロフロキサシン，エリスロマイシン，フルコナゾール，クラリスロマイシン，ケトコナゾール，リトナビル等）を併用全身投与することは避けること。併用が必要である場合には，心電図モニタリングとトランスアミナーゼのモニタリングを頻繁に実施することが推奨される（4.4 項参照）。

他の抗結核薬

健康被験者にベダキリンとイソニアジド／ピラジナミドを短期間併用したところ，ベダキリン，イソニアジド又はピラジナミドの曝露量（AUC）に臨床的に意義のある変化は認められなかった。ベダキリンとの併用投与中に，イソニアジド又はピラジナミドの用量調節の必要はない。

多剤耐性肺結核患者を対象とした一つのプラセボ対照試験では，ベダキリンとの併用がエタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン又はサイクロセリンの薬物動態に及ぼす大きな影響は認められなかった。

抗レトロウイルス薬

ベダキリンの単回投与とロピナビル／リトナビルの反復投与を併用した一つの薬物相互作用試験では，ベダキリンの曝露量（AUC）は 22%増加した［90% CI（11; 34）］。ベダキリンとロピナビル／リトナビルとの併用期間を延長すれば，ベダキリンの血漿中曝露量に対してさらに顕著な影響がみられる可能性がある。公表論文において薬物耐性肺結核患者の治療としてロピナビル／リトナビルと併用下でベダキリンを投与した患者において投与後後 48 時間にわたりベダキリンの曝露量（AUC）が約 2 倍に増加したとの報告がある。このようにベダキリンの曝露量が増加する原因は，リトナビルによる可能性がある。ロピナビル／リトナビルと併用する際には，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合に本剤を慎重に投与してもよい。ベダキリンをリトナビルにブーストされる HIV プロテアーゼ阻害薬と併用すると，血漿中ベダキリンの曝露量が増加することが予想される。ロピナビル／リトナビルとの併用下又はその他のリトナビルブース

トされた HIV プロテアーゼ阻害剤と併用下においても，ベダキリンの投与量の変更は推奨されない。

ベダキリンの単回投与とネビラピンの反復投与を併用したところ，ベダキリンの曝露量に臨床的に意義のある変化は認められなかった。ヒト免疫不全ウイルスに同時感染している多剤耐性肺結核患者へのベダキリンと抗レトロウイルス薬との併用投与に関する臨床データは得られていない（4.4 項参照）。エファビレンツは中程度の CYP3A 活性誘導剤であり，エファビレンツとベダキリンとの併用は，ベダキリンの曝露量を低下させ，その活性を喪失させる可能性があるため，推奨されない。

QT 間隔を延長させる薬剤

ベダキリンと QT 間隔を延長させる薬剤との薬効学的相互作用の可能性に関して入手できる情報は限られている。ベダキリンとケトコナゾールとの薬物相互作用試験では，QTc に対する影響は，個々の薬剤の反復投与後よりもベダキリンとケトコナゾールの併用反復投与後の方が大きかった。QT 間隔を延長させる他の薬剤と併用投与する際には，ベダキリンの QT 延長に対して相加的又は相乗的な影響が生じる可能性は否定できず, 頻繁なモニタリングが推奨される（4.4 項参照）。

QT 間隔及びクロファジミンとの併用

一つの後期第 II 相非盲検試験では，24 週時の平均 QTcF 延長の程度は，クロファジミンとベダキリンの併用投与を受けていなかった被験者（ベースライン値からの平均変化量：12.3 ms）よりも，クロファジミンとベダキリンの併用投与を受けていた被験者 17 例（ベースライン値からの平均変化量：31.9 ms）の方が大きかった（4.4 項参照）。

小児患者

薬物相互作用試験は，成人患者のみを対象として実施されている。

4.6 受胎能，妊娠及び授乳

妊婦への投与

妊婦への本剤投与に関するデータは限られている。臨床的に意義がある曝露量で検討した動物試験では，本剤が直接的又は間接的に生殖毒性に関連する有害作用を及ぼすことは示されていない（5.3 項参照）。

予防措置として，治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合を除き，妊娠中の患者への本剤の投与を避けることが推奨される。

授乳婦への投与

ベダキリン又はその代謝物がヒト乳汁に移行するかどうかは不明である。

ラットでは，乳汁中のベダキリン濃度は，母動物の血漿中で観察される最高濃度よりも 6～12 倍高かった。授乳期間中，高用量群の母動物の出生児に，体重増加量減少が認められた（5.3 項参照）。

授乳中の乳児に副作用が発現する可能性があることから，幼児への授乳の有益性及び母体に対する本剤による治療の有益性を考慮して，授乳を中止させるか本剤による治療を中止する／控えるかを判断しなければならない。

受胎能

ベダキリンの男性及び女性の受胎能における影響についての試験は実施していない。雌ラットでは，ベダキリン投与が交尾又は受胎能に及ぼす影響は認められなかったが，雄ラットでは，ある程度の影響が認められた（5.3 項参照）。

4.7 自動車運転及び機械操作能に対する影響

ベダキリンが運転能及び機械操作能に及ぼす影響はわずかである。浮動性めまい等の副作用が，運転能又は機械操作能に影響を及ぼすことがある。本剤による治療中に浮動性めまい等が認められた場合には，自動車の運転等危険を伴う機械の操作に従事させないよう注意すること。

4.8 有害事象

安全性プロファイルのまとめ

バックグラウンドレジメンである結核治療薬と併用して本剤の投与を受けた 335 例を含む後期第 II 相臨床試験（対照試験と非対照試験の両方）の併合データから本剤の副作用を特定した。副作用と本剤との因果関係評価は，これらの試験に限定せず，第 I 相試験と後期第 II 相試験の安全性の併合データのレビューにも基づいて行った。対照試験で本剤の投与中に発現した主な副作用（患者の 10.0%超に発現）は，悪心（本剤群：35.3% vs プラセボ群：25.7%），関節痛（29.4% vs 20.0%），頭痛（23.5% vs 11.4%），嘔吐（20.6% vs 22.9%）及び浮動性めまい（12.7% vs 11.4%）であった。併用薬の副作用については各医薬品の製品概要を参照すること。

副作用の概要表

対照試験で本剤の投与を受けた患者 102 例が報告した本剤の副作用を下表に示す。

副作用を器官別大分類（SOC）及び頻度別にまとめた。頻度を分類する用語として，きわめて高頻度（very common : 1/10 以上），高頻度（common : 1/100 以上 1/10 未満），低頻度（uncommon : 1/1000 以上 1/100 未満）を用いた。

器官別大分類（SOC）	頻度の分類	副作用
神経系障害	きわめて高頻度	頭痛，浮動性めまい
心臓障害	高頻度	心電図 QT 延長
胃腸障害	きわめて高頻度	悪心，嘔吐
	高頻度	下痢
肝胆道系障害	高頻度	トランスアミナーゼ上昇*
筋骨格系及び結合組織障害	きわめて高頻度	関節痛
	高頻度	筋肉痛

* 「トランスアミナーゼ上昇」で示される用語には，AST 増加，ALT 増加，肝酵素上昇，肝機能障害及びトランスアミナーゼ上昇を含めた（以下の項を参照）。

特定の有害事象の説明

死亡

後期第 II 相ランダム化試験（C208 試験 Stage 2）では，本剤群（12.7%，79 例中 10 例）の死亡率は，プラセボ群（3.7%，81 例中 3 例）と比較して高かった。本剤群の死亡 1 例及びプラセボ群の死亡 1 例は，120 週時の治験期間終了後に報告された。本剤群の結核による死亡 5 例はすべて，最終来院時に喀痰培養の状況が「陰性化せず」と判定された患者であった。本剤群の残りの死亡例の死因はそれぞれ，アルコール中毒，肝炎／肝硬変，敗血症性ショック／腹膜炎，脳血管発作及び自動車事故であった。本剤群の死亡 10 例中 1 例（死因：アルコール中毒）は，24 週間の本剤投与期間中に死亡した。本剤群の他の死亡 9 例は，本剤の投与期間終了後に死亡した（本剤投与期間終了後の経過日数の範囲：86～911 日，中央値：344 日）。両群にみられる死亡率の差の原因は不明である。死亡と喀痰培養陰性化，再発，結核治療に用いた他の薬剤に対する感受性，ヒト免疫不全ウイルスの状態又は疾患の重症度との間に，識別可能なパターンは認められなかった。死亡例のいずれにも，治験中に先行する重大な QT 延長又は臨床的に重大な律動異常を示す証拠は認められなかった。

後期第 II 相非盲検試験（C209 試験）では，患者の 6.9%（233 例中 16 例）が死亡した。治験責任医師が報告した死因のうち最も多かったのは，結核（9 例）であった。結核により死亡した 1 例を除く死亡例はすべて，喀痰培養陰性化が認められなかったか結核が再発していた。残りの患者の死因はさまざまであった。

特定の副作用の説明

心血管副作用

後期第 II 相対照試験（C208 試験）では，本剤投与期間中の初回評価以降，ベースライン値からの平均 QTcF の延長が認められた（投与 1 週時の QTcF 延長の程度は，本剤群で 9.9 ms，プラセボ群で 3.5 ms）。24 週間の投与期間中，本剤群のベースライン値からの平均 QTcF の延長の程度の最大値は 15.7 ms（投与 18 週時）であった。本剤の投与期間終了後（すなわち投与 24 週時以降），本剤群の QTcF 延長は次第に顕著ではなくなった。投与開始から 24 週間の期間中，プラセボ群のベースライン値からの平均 QTcF の延長の程度の最大値は 6.2 ms（本剤群と同じく投与 18 週時）であった（4.4 項参照）。

治療選択肢のない患者が，結核の治療薬として QT 間隔を延長させる他の薬剤（クロファジミン等）と本剤の併用投与を受けた後期第 II 相非盲検試験（C209 試験）では，治療レジメンで併用した QT 間隔を延長させる他の薬剤の数に比例して相加的な QTcF 延長が認められた。

QT 間隔を延長させる他の薬剤を併用せず本剤の単剤投与を受けた患者には，ベースライン値から最大で 23.7 ms の平均 QTcF の延長が認められたが QTcF は 480 ms を超えなかったのに対して，QT 延長を起こす他の 2 種以上の薬剤と本剤の併用投与を受けた患者にはベースライン値から最大で 30.7 ms の平均 QTcF の延長が認められ，その結果，1 例で QTcF が 500 ms を超えた。

安全性データベースには，トルサード ド ポアントの発現例は記録されなかった（4.4 項参照）。本剤とクロファジミンの併用投与を受けた患者に関する詳細な情報については，4.5 項に記載の「QT 間隔及びクロファジミンとの併用」を参照のこと。

トランスアミナーゼ上昇

C208 試験（Stage 1 及び 2）では，正常上限の 3 倍以上のアミノトランスフェラーゼ増加が，本剤群［102 例中 11 例（10.8%）］においてプラセボ群［105 例中 6 例（5.7%）］よりも高頻度に発

現した。本剤群では，このようなアミノトランスフェラーゼ増加の大半は，24 週間の本剤の投与期間を通して発現し，その後回復した。C208 試験 Stage 2 の 24 週間の本剤の投与期間中に，アミノトランスフェラーゼ増加が，本剤群の 79 例中 7 例（8.9%）から報告され，一方，プラセボ群の 81 例中 1 例（1.2%）から報告された。

副作用の疑いの報告

医薬品承認後における副作用の疑いの報告は重要である。これにより，医薬品のリスク／ベネフィットのバランスの継続的な監視が可能となる。医療従事者は，付録 5 に示した国内の報告システムを介して副作用の疑いを報告することが求められる。

4.9 過量投与

臨床試験中に，ベダキリンが故意に，又は偶発的に急性過量投与された例は報告されなかった。44 例の健康被験者に本剤 800 mg を単回投与した一つの試験で認められた副作用は，推奨用量で本剤を投与した臨床試験で認められたものと一致していた（4.8 項参照）。

本剤の急性過量投与に対する治療の経験はない。本剤を故意に，又は偶発的に過量投与した場合には，基本的な生命機能を支援するために一般的な処置［バイタルサイン及び心電図（QT 間隔）のモニタリングを含む］を講じること。活性炭の投与により未吸収のベダキリンを除去することが可能である。なお，ベダキリンは血漿蛋白結合率が高いため，透析により除去されないと考えられる。過量投与した場合には，臨床モニタリングを検討すること。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類名：抗マイコバクテリア薬，結核治療薬，ATC コード：J04AK05

作用機序

ベダキリンは，ジアリルキノリン系薬の一種である。ベダキリンは，結核菌におけるエネルギー生成に必須の酵素の一つである ATP（アデノシン 5'-三リン酸）合成酵素を特異的に阻害する。ATP 合成酵素の阻害により，複製結核菌と非複製結核菌の両方に対して殺菌作用が生じる。

薬力学的作用

ベダキリンは，結核菌に対する活性を有し，薬剤感受性株及び薬剤耐性株（プレ超多剤耐性株及び超多剤耐性株を含む多剤耐性株）に対する最小発育阻止濃度の範囲は 0.008～0.12 mg/L 以下である。ベダキリンの N-モノ脱メチル化代謝物（M2）は，ベダキリン未変化体よりもヒトでの平均曝露量が低く（23～31%），抗結核活性が低い（3～6 倍低い）ことから，臨床的有効性に大きく貢献することはないと考えられる。

主要な腹腔マクロファージ及びマクロファージ様細胞株内でのベダキリンの細胞内殺菌活性は，その細胞外活性よりも高かった。ベダキリンは，休眠（非複製）結核菌に対しても殺菌性を示す。結核感染マウスモデルにおいて，ベダキリンは殺菌活性及び滅菌活性を示した。

ベダキリンは，多くの結核菌以外のマイコバクテリア種に対して静菌性を示す。*Mycobacterium xenopi*（マイコバクテリウム・ゼノピ），*Mycobacterium novocastrense*（マイコバクテリウム・ノ

ボカストレンス），*Mycobacterium shimoidei*（マイコバクテリウム・シモイデイ）及びマイコバクテリア種以外の菌種は，本質的にベダキリンに耐性を示すと考えられる。

薬物動態学的／薬力学的関係

患者に治療量を投与した際に得られたベダキリンの（血漿中）濃度の範囲内では，薬物動態学的／薬力学的関係は認められなかった。

耐性機序

ベダキリンの最小発育阻止濃度に影響を及ぼす獲得耐性機序には，ATP 合成酵素の遺伝子 atpE の変異及び薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 発現の調節遺伝子 Rv0678 の変異が含まれる。非臨床試験では，標的となる atpE 遺伝子の変異によってベダキリンの MIC 値は 8～133 倍上昇し 0.25～4.0 mg/L となった。非臨床分離株及び臨床分離株において，薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 の調節遺伝子 Rv0678 の変異が観察された。この変異により，ベダキリンの MIC 値は 2～8 倍上昇し 0.25～0.50 mg/L となった。このように薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 の調節遺伝子 Rv0678 の変異が認められた分離株のクロファジミンに対する感受性も低かった。

しかし，ベダキリンを 24 週間投与し，その後，引き続きバックグラウンドレジメンを投与した第 II 相臨床試験では, ベースライン後のベダキリンの MIC 値の上昇と微生物学的転帰との間に明らかな関係は認められなかった。

感受性試験で用いるブレイクポイント値

微生物学の臨床検査施設は，レジデント病院で用いた抗結核薬の *in vitro* 感受性試験の結果があれば，これを院内感染病原菌及び市中感染病原菌の感受性プロファイルを記載した定期報告書として，（担当の）医師に提供すること。このような定期報告書は，医師が治療のために併用する抗結核薬を選択する際に有用である。

ブレイクポイント値

感受性試験で用いる最小発育阻止濃度ブレイクポイント値は以下のとおりである：

疫学的カットオフ値（ECOFF）　0.25 mg/L

臨床的ブレイクポイント　　S：0.25 mg/L 以下，R：0.25 mg/L 超

S = 感受性

R = 耐性

一般的に感受性を示す菌種

Mycobacterium tuberculosis *（結核菌）*

本質的に耐性を示す菌種

Mycobacterium xenopi

Mycobacterium novocastrense

Mycobacterium shimoidei

マイコバクテリア種以外の菌種

臨床的有効性及び安全性

得られた分離株の薬剤耐性のカテゴリーについては，以下のように定義した。

多剤耐性結核菌（$MDR_{H\&R}$-TB）：少なくともイソニアジドとリファンピシンに耐性を示すが，フルオロキノロン系抗結核薬と 2 次治療薬である注射剤に感受性を示す分離株

プレ超多剤耐性結核菌（pre-XDR-TB）:イソニアジド，リファンピシン及びすべてのフルオロキノロン系抗結核薬又は 2 次治療薬である少なくとも 1 種の注射剤に耐性を示す（しかし，フルオロキノロン系抗結核薬と 2 次治療薬である 1 種の注射剤の両方には耐性を示さない）分離株

超多剤耐性結核菌（XDR-TB）：イソニアジド，リファンピシン，すべてのフルオロキノロン系抗結核薬及び 2 次治療薬である少なくとも 1 種の注射剤に耐性を示す分離株

後期第 II 相ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験（C208 試験）では，新たに診断された喀痰塗抹陽性の多剤耐性肺結核患者（$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者）及びプレ超多剤耐性肺結核患者（pre-XDR-TB 株を有する患者）を対象として，本剤の抗菌活性，安全性及び忍容性を評価した。患者は，エチオナミド，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン及びサイクロセリン／terizidone の 5 種の抗結核薬剤からなる推奨バックグラウンドレジメン（BR）に加えて，開始 24 週間は本剤（n = 79）又はプラセボ（n = 81）の投与を受けた。患者は，24 週間の本剤の投与期間終了後は，引き続き，バックグラウンドレジメンの投与を受け，合計で 18～24 カ月間の多剤耐性結核菌治療を完了した。120 週時に最終評価を行った。主要な人口統計的データは以下のとおりであった。63.1%が男性，35%が黒人，15%が HIV 陽性患者であり，年齢の中央値は 34 歳であった。患者の 58%に片肺の空洞化が認められ，患者の 16%には両肺の空洞化が認められた。薬剤耐性の状況を十分に特性解析した患者 111 例のうち，84 例（76%）が多剤耐性結核菌（$MDR_{H\&R}$-TB）株に感染しており，27 例（24%）がプレ超多剤耐性結核菌（pre-XDR-TB）株に感染していた。

開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回投与し，その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回投与した。

主要評価項目は，本剤又はプラセボの投与期間中の喀痰培養陰性化までの時間（すなわち，治験薬の初回服用日から，25 日以上間隔を空けて採取した喀痰培養液が初めて 2 回続けて陰性となった日までの日数）であった。評価の結果，喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，本剤群で 83 日間，プラセボ群で 125 日間であった［ハザード比（95% CI）：2.44（1.57，3.80），$p < 0.0001$］。

本剤群では，プレ超多剤耐性肺結核患者（pre-XDR-TB 株を有する患者）及び多剤耐性肺結核患者（$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者）との間で，喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率に差は認められないか，認められてもわずかであった。

24 週及び 120 週（すなわち，すべての治療終了から約 6 カ月後）の時点での奏効率を表 1 に示す。

表 1：喀痰培養陰性化の状況				
喀痰培養陰性化の状況, n（%）	mITT 集団			
	N	本剤／BR	N	プラセボ／BR
24 週時の奏効例	66	52 (78.8%)	66	38 (57.6%)
$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者	39	32 (82.1%)	45	28 (62.2%)
pre-XDR-TB 株に感染していた患者	15	11 (73.3%)	12	4 (33.3%)
24 週時の非奏効例*	66	14 (21.2%)	66	28 (42.4%)
120 週時の奏効例	66	41 (62.1%)	66	29 (43.9%)
$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者	39#	27 (69.2%)	46#§	20 (43.5%)
pre-XDR-TB 株に感染していた患者	15#	9 (60.0%)	12#	5 (41.7%)
120 週時の非奏効例*	66	25 (37.9%)	66	37 (56.1%)
喀痰培養陰性化せず	66	*8 (12.1%)*	66	*15 (22.7%)*
再発†	66	*6 (9.1%)*	66	*10 (15.2%)*
喀痰培養陰性化したが治験を中止	66	*11 (16.7%)*	66	*12 (18.2%)*

*　治験中に死亡した患者又は治験を中止した患者は，非奏効例とみなした。
† 喀痰培養陰性化が認められた後で，治療終了後又は治療期間中に喀痰培養陽性が認められた場合を再発と定義した。
# mITT 集団の 20 例（本剤群の 12 例及びプラセボ群の 8 例）については，中央検査機関での薬剤感受性試験の結果に基づく分離株の薬剤耐性の程度に関するデータが得られなかった。これらの被験者については，結核菌株の薬剤耐性の程度別のサブグループ解析から除外した。
§ 24 週時の中間解析後に新たにプラセボ群の 1 例について，中央検査機関での薬剤感受性試験の結果が得られた。

C209 試験では，スクリーニング前 6 カ月以内に喀痰塗抹陽性が確認されていた患者 233 例を対象に，個別の治療レジメンの一部として，本剤を 24 週間非盲検投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価した。C209 試験では，3 つのカテゴリーの薬剤耐性株（$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB 及び XDR-TB）を有するすべての患者を対象とした。

C209 試験の有効性の主要評価項目は，本剤投与期間中の喀痰培養陰性化までの時間であった。評価の結果，十分なデータが得られた 205 例の喀痰培養陰性化までの時間の中央値は 57 日間であった。24 週の時点で，205 例中 163 例（79.5%）に喀痰培養陰性化が認められた。24 週時の喀痰培養陰性化率は，$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者で最も高く 87.1%（93 例中 81 例）であり，pre-XDR-TB 株を有する患者で 77.3%（44 例中 34 例），XDR-TB 株を有する患者で最も低く 54.1%（37 例中 20 例）であった。mITT 集団の 32 例については，中央検査機関での薬剤感受性試験の結果に基づく分離株の薬剤耐性の程度に関する情報が得られなかった。これらの被験者については，結核菌株の薬剤耐性の程度別のサブグループ解析から除外した。

120 週の時点で，205 例中 148 例（72.2%）に喀痰培養陰性化が認められた。120 週時の喀痰培養陰性化率は，$MDR_{H\&R}$-TB 株を有する患者で最も高く 73.1%（93 例中 68 例）であり，pre-XDR-TB 株を有する患者で 70.5%（44 例中 31 例），XDR-TB 株を有する患者で最も低く 62.2%（37 例中 23 例）であった。

24 週と 120 週の両方の時点で，バックグラウンドレジメンで 3 種以上の有効成分による治療を受けた患者の方が奏効率（*in vitro*）は高かった。

24 週の時点での奏効例 163 例のうち，139 例（85.3%）が 120 週の時点で依然として奏効例であった。24 週の時点での奏効例 163 例のうち 24 例（14.7%）が，120 週の時点で非奏効例とみなされた。このうち，19 例は喀痰培養陰性化が認められた後で治験を早期に中止し，5 例は再発した。24 週の時点での非奏効例 42 例のうち，9 例（21.4%）で 24 週時以降（すなわち，ベダキリンの投与期間が終了したが，引き続きバックグラウンドレジメンによる治療期間中）に喀痰培養陰性化が確認され，この状況は 120 週の時点で持続していた。

<u>小児患者</u>

欧州医薬品庁は，一つ以上の小児患者集団サブセットにおいて本剤を多剤耐性結核の治療に用いた試験結果の提出義務を延期している（小児患者への投与に関する情報については，4.2 項を参照のこと）。

本剤は，いわゆる「条件付き承認」制度の下で認可されている。このことは，本剤に関する更なる証拠が待たれていることを意味する。欧州医薬品庁は，少なくとも毎年，本剤に関する新たな情報を審査し，必要に応じて本書は更新される。

5.2 薬物動態学的特性

健康成人被験者及び多剤耐性結核菌に感染した成人患者を対象に，ベダキリンの薬物動態学的特性が評価されている。ベダキリンの曝露量は，健康被験者よりも多剤耐性結核感染患者において低かった。

<u>吸収</u>

一般的に，本剤の投与後約 5 時間で，ベダキリン濃度は最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した。C_{max} 及び血漿中濃度‐時間曲線下面積（AUC）は，検討した最高用量（単回投与で 700 mg，反復投与で 400 mg 1 日 1 回）まで用量比例的に増加した。ベダキリンを食事とともに投与したところ，相対的バイオアベイラビリティは，空腹時にベダキリンを投与した場合と比べて約 2 倍増加した。このため，ベダキリンの経口バイオアベイラビリティを増加させるために，本剤を食後に服用すること。

<u>分布</u>

ヒトを含め，検討したすべての動物種において，ベダキリンの血漿蛋白結合率は 99.9%を超えていた。ヒトにおけるベダキリンの N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の血漿蛋白結合率は 99.8%以上であった。動物においては，ベダキリン及びその活性代謝物である N-モノ脱メチル化代謝物（M2）は，ほとんどの組織に広範に分布したが，脳に取り込まれる割合は低かった。

生体内変化

CYP3A4 が，*in vitro* でベダキリンの代謝及び N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の生成に関与する主要な CYP アイソザイムであった。

ベダキリンは, *in vitro* では, 検討した CYP450 酵素（CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A4/5 及び CYP4A）のいずれの活性も著しく阻害せず, CYP1A2, CYP2C9 又は CYP2C19 の活性を誘導しなかった。

ベダキリン及び M2 は，*in vitro* で P-gp の基質ではなかった。ベダキリンは，*in vitro* で OCT1, OATP1B1 及び OATP1B3 の弱い基質であったが，M2 はそうではなかった。ベダキリンは，*in vitro* で MRP2 及び BCRP の基質ではなかった。ベダキリン及び M2 は，*in vitro* で臨床的に意義のある濃度において，トランスポーターである P-gp, OATP1B1, OATP1B3, BCRP, OAT1, OAT3, OCT1, OCT2，MATE1 及び MATE2 を阻害しなかった。一つの *in vitro* 試験では，経口投与後に腸において得られている濃度で検討したところ，ベダキリンが BCRP を阻害する可能性が示された。この点に関し，臨床上の重要性は不明である。

排泄

非臨床試験では，投与したベダキリンのほとんどは糞中に排泄された。臨床試験では，ベダキリン未変化体の尿中排泄量はわずか（0.001%未満）であり，尿中排泄はベダキリンの主消失経路ではないことが示唆された。ベダキリン濃度は，C_{max} に到達後に三重指数関数的に低下した。ベダキリンとその活性代謝物である N-モノ脱メチル化代謝物（M2）の両方の終末相消失半減期の平均値は約 5 カ月（範囲：2～8 カ月）でああった。このように長い終末消失相は，ベダキリン及び M2 が，末梢組織から持続的に放出されることを反映している可能性が高い。

特殊集団

肝機能障害患者

中等度肝機能障害患者（Child-Pugh B）8 例を対象とした本剤の単回投与試験では，ベダキリン及び M2 の曝露量（AUC_{672h}）は健康被験者と比較して 19%低いことが示された。軽度又は中等度の肝機能障害患者に対し，本剤の用量調節の必要はないと考えられる。重度肝機能障害患者を対象としてベダキリンは検討されていない（4.2 項参照）。

腎機能障害患者

本剤は主として，腎機能正常患者を対象として検討されている。ベダキリン未変化体の腎排泄量はわずか（0.001%未満）である。

本剤 200 mg 週 3 回の投与を受けた肺結核患者の母集団薬物動態解析では，クレアチニン・クリアランス（範囲：40～227 mL/分）は，ベダキリンの薬物動態パラメータに影響を及ぼさないことが明らかになった。このため，軽度又は中等度の腎機能障害は，ベダキリンの曝露量に臨床上重要な影響を及ぼさないと考えられる。しかし，重度腎障害患者（クレアチニン・クリアランスが 30 mL/分未満）又は血液透析若しくは腹膜透析を必要とする末期腎疾患患者においては，腎機能障害に伴う活性成分（未変化体または代謝産物）の吸収，分布及び代謝の変化により，ベダキリン濃度は増加する可能性がある。ベダキリンは血漿蛋白と強固に結合するため，血液透析又は腹膜透析によって血漿から有意に除去される可能性は低い。

小児患者

小児患者における本剤の薬物動態は評価されていない。

高齢患者

65 歳以上の結核患者への本剤の投与に関する臨床データ（n = 2）は限られている。

本剤の投与を受けた結核患者（年齢の範囲：18～68 歳）の母集団薬物動態解析では，年齢がベダキリンの薬物動態に影響を及ぼさないことが明らかになった。

人種

本剤の投与を受けた結核患者の母集団薬物動態解析では，黒人患者におけるベダキリンの曝露量がそれ以外の人種の患者よりも低いことが明らかになった。臨床試験において，ベダキリンの曝露量と奏効率との間に明らかな関係は認められなかったことから，このように黒人患者にみられた低い曝露量は臨床的に意義があるとはみなされなかった。さらに，臨床試験では，ベダキリンの投与期間を完了した患者における奏効率は，異なる人種の患者間で同程度であった。

性別

本剤の投与を受けた結核患者の母集団薬物動態解析では，男女間で曝露量に臨床的に意義のある差は認められなかった。

5.3 非臨床安全性データ

ベダキリンを最大でマウスに 3 カ月間，ラットに 6 カ月間，イヌに 9 カ月間投与した動物毒性試験が実施されている。ラット及びイヌにおける血漿ベダキリンの曝露量（AUC）は，ヒトで観察された AUC と同程度であった。Bedaquiline は，単球食細胞システム（MPS），骨格筋，肝臓，胃，膵臓，心筋を含む標的器官への影響と関連していた。MPS への影響を除いて，これらの毒性すべてを，臨床的にモニタリングした。全種の MPS において，色素及び／又は泡沫マクロファージも様々な組織で認められ，リン脂質と一致していた。ヒトにおけるリン脂質の有意性は不明である。観察された変化のほとんどは，長期連続投与後並びに薬物の血漿及び組織濃度の増加後に発現した。治療中止後，毒性における兆候は，良好に回復若しくは部分的な回復を示した。

ラットを用いた一つのがん原性試験でベダキリンを雄ラットに 20 mg/kg/日の高用量で，また雌ラットに 10 mg/kg/日の用量で投与したところ，投与に関連する腫瘍発生率の上昇は認められなかった。ベダキリンの第 II 相臨床試験において多剤耐性肺結核患者で観察された曝露量（AUC）と比較して，ラットにベダキリンを高用量で投与したときのベダキリン曝露量（AUC）は雄ラットでは同程度，雌ラットでは 2 倍高く，M2 の曝露量（AUC）は雄ラットでは 3 倍高く，雌ラットでは 2 倍高かった。

In vitro 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では，ベダキリンに変異原性作用又は染色体異常誘発作用は認められなかった。

雌ラットを用いて評価したところ，受胎能に対するベダキリンの影響は認められなかった。受胎能試験では，高用量でベダキリンを投与した雄ラット 24 匹中 3 匹が子を生成することができなかった。これらの雄ラットの精巣上体では，正常な精子形成及び正常な量の精子が認められた。最大 6 カ月間のベダキリンの投与後，精巣及び精巣上体に構造的異常は認められなかった。ラット及びウサギにおいて，生殖発生毒性パラメータに対してベダキリンと関連のある重要な影響は

認められなかった。ラットにおけるベダキリンの血漿中曝露量（AUC）は，ヒトよりも 2 倍高かった。ラットにおける出生前及び出生後の発生への影響の評価では，母動物においてヒトと同程度の血漿中曝露量（AUC）で副作用は認められず，出生児において成人よりも 3 倍高い曝露量で副作用は認められなかった。母動物へのベダキリン投与が F1 世代動物の性成熟，行動発達，交尾行動，受胎能又は生殖能に及ぼす影響は，検討したいずれの用量においても認められなかった。授乳期間中，高用量群の母動物の出生児に，乳汁を介したベダキリンの曝露後に体重減少が認められた。この体重減少は，子宮内曝露に起因するものではなかった。乳汁中のベダキリン濃度は，母動物の血漿中で観察された最高濃度よりも 6～12 倍高かった。

環境リスクアセスメント（ERA）

環境リスクアセスメントに関する試験では，ベダキリンは持続的に生体内に蓄積され，環境を汚染する可能性があることが明らかになっている（6.6 項参照）。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物一覧

乳糖一水和物
トウモロコシデンプン
ヒプロメロース
ポリソルベート 20
結晶セルロース
クロスカルメロースナトリウム
軽質無水ケイ酸（Silica, colloidal anhdryous）
ステアリン酸マグネシウム

6.2 配合禁忌

該当なし。

6.3 使用期限

本錠剤の使用期限は以下のとおりである:

・ アルミニウム／アルミ箔ブリスターパックに包装されている場合：2 年間

・ 白色の高密度ポリエチレン（HDPE）ボトルに充填されている場合：3 年間

6.4 保存に関する特別な注意

本医薬品では特別な保存温度条件を必要としない。
遮光のため，服用直前まで PTP シートから取り出さないこと。

6.5 容器の性状及び内容

アルミニウム製のインダクションシールライナーが付いたチャイルドレジスタントのポリプロピレン（PP）製キャップで閉栓された白色の HDPE ボトルに本錠剤 188 錠が充填されている。
4 包の PTP 用ブリスターストリップ（各ストリップに 6 錠を含む）入りのカートン。本錠剤はアルミニウム／アルミ箔ブリスターパックに包装されている。

すべての容器サイズが市販されるとは限らない。

6.6 廃棄等に関する特別な注意

本剤は，環境にリスクをもたらすおそれがある。

未使用の医薬品や廃棄物は各自治体の定めに則り廃棄すること（5.3 項参照）。

7. 製造販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV

Turnhoutseweg 30

B-2340 Beerse

Belgium

8. 製造販売承認番号

EU/1/13/901/001

EU/1/13/901/002

9. 初回承認日・承認更新日

初回承認日：2014 年 3 月 5 日

最終更新日：2016 年 12 月 23 日

10. 本文改訂日

本剤の詳細については，欧州医薬品庁（European Medicines Agency：EMA）のウェブサイト http://www.ema.europa.eu を参照のこと。

付録 2

A. ロット出荷に責任を有する製造者

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件又は制限

E. 条件付き承認に関する承認後対応を完了するための特定義務

A. ロット出荷に責任を有する製造者

ロット出荷に責任を有する製造者の名称及び住所

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

B. 供給及び使用に関する条件又は制限

医薬品処方せんの対象となる医薬品（付録 1 医薬品の製品概要の 4.2 項参照）

C. 製造販売承認に関するその他の条件及び要件

・ 安全性定期報告書

本剤の安全性定期報告書の提出要件は，指令 2001/83/EC 第 107c（7）項に規定されている欧州連合参照日一覧（EURD リスト）及びその後欧州医薬品庁のポータルサイトで公表された最新情報に規定されている。

D. 医薬品の安全かつ有効な使用に関する条件

・ リスクマネジメント計画（RMP）

販売承認所有者は，販売承認申請書のモジュール 1.8.2 に記載の承認された RMP 及びその後に承認された改訂版に詳述されている，必要な医薬品安全性監視活動及び介入を実施するものとする。

RMP の改訂版は以下のとおりに提出すること。

・ 欧州医薬品庁の要請時

・ リスクマネジメントシステムが変更された時，とりわけ入手した新たな情報によってベネフィット／リスクプロファイルに重大な影響を及ぼす可能性がある時並びに重要な（医薬品安全性監視又はリスク最小化の）マイルストーンに達する時には，時期を問わず提出する。

E. 条件付き承認に関する承認後対応を完了するための特定義務

これは，規則（EC）726/2004 第 14（7）項に基づく条件付き販売承認であり，製造販売承認取得者は規定の期限内に以下の措置を完了するものとする。

実施要項	期限
治験実施計画書に従い，製造販売承認取得者は，別のレジメンとベダキリンを含まないレジメン（第 3 相検証試験）と	• 年 1 回，試験の進捗状況を更新して提出

実施要項	期限
を比較した場合のベダキリンの有効性及び安全性に関する追加データを検討する。	• 2018 年の第 2 四半期：被験者の半数が Week 76 に達した時点で独立データモニタリング委員会による中間解析を実施 • 2020 年の第 4 四半期：Week 76 の主要解析－総括報告書 • 2021 年 11 月：Week 132 の最終解析－総括報告書

付録 3

ラベル表示及び患者用リーフレット

A. ラベル表示

外装に記載する事項
箱

1. 医薬品の名称

サチュロ錠 100 mg
ベダキリン

2. 有効成分の表記

1 錠中にベダキリン 100 mg 相当のベダキリンフマル酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

乳糖を含有する。
詳細情報はリーフレットを参照。

4. 剤形及び数量

188 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に患者用リーフレットを参照すること。
経口で投与。

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

遮光のため，元の包装のまま保管すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の処理に関する特別な注意（該当する場合）

本剤は環境にリスクをもたらすおそれがある。未使用の医薬品は各地域の規制要件に従って処理すること。

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. 製造販売承認番号

EU/1/13/901/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

サチュロ錠 100 mg

直接包装の記載事項
ボトルラベル

1. 医薬品の名称

サチュロ錠 100 mg
ベダキリン

2. 有効成分の表記

1 錠中にベダキリン 100 mg 相当のベダキリンフマル酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

乳糖を含有する。

4. 剤形及び数量

188 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に患者用リーフレットを参照すること。
経口で投与。

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

遮光のため，元の包装のまま保管すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の処理に関する特別な注意（該当する場合）

本剤は環境にリスクを及ぼす可能性がある。未使用の医薬品は各地域の規制要件に従って処理すること。

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. 製造販売承認番号

EU/1/13/901/001

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

外装に記載する事項
箱

1. 医薬品の名称

サチュロ錠 100 mg
ベダキリン

2. 有効成分の表記

1 錠中にベダキリン 100 mg 相当のベダキリンフマル酸塩を含有する。

3. 添加剤一覧

乳糖を含有する。
詳細情報はリーフレットを参照。

4. 剤形及び数量

24 錠

5. 投与方法及び投与経路

使用前に患者用リーフレットを参照すること。
経口で投与。

6. 医薬品を小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存しなければならないことに関する特別な警告

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保存すること。

7. 必要に応じて，その他の特別な警告

8. 使用期限

EXP

9. 特定の保存条件

遮光のため，元の包装のまま保管すること。

10. 未使用の医薬品又は医薬品に由来する廃棄物の処理に関する特別な注意（該当する場合）

本剤は環境にリスクを及ぼす可能性がある。未使用の医薬品は各地域の規制要件に従って処理すること。

11. 製造販売承認取得者の名称及び住所

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

12. 製造販売承認番号

EU/1/13/901/002

13. ロット番号

ロット

14. 供給に関する一般分類

15. 使用に関する指示

16. 点字情報

サチュロ錠 100 mg

PTP 包装又は PTP シートに記載する最低限の事項

PTP 包装

1. 医薬品の名称

サチュロ錠 100 mg

ベダキリン

2. 製造販売承認取得者の名称

Janssen-Cilag International NV

3. 使用期限

EXP

4. ロット番号

ロット

5. その他

B. 患者用リーフレット

リーフレット：患者向け情報

SIRTURO（サチュロ錠）100 mg

ベダキリン

▼この薬は追加モニタリングの対象です。追加モニタリングにより，新しい安全性情報を迅速に特定することができます。いかなる副作用も報告していただくと役立てることができます。副作用の報告方法は，第 4 章の最後の部分をご覧ください。

本文書はあなたにとって重要な情報を含んでいるので，この薬を使用する前にこのリーフレット全体を熟読してください。

- このリーフレットは保管してください。再読の必要があるかもしれません。
- 不明な点は，担当の医師，薬剤師または看護師に尋ねてください。
- この薬はあなたに処方された薬です。他の人には渡さないでください。他の人の病気の徴候がたとえあなたと同じ病気の徴候であっても，他の人には害となるかもしれません。
- もし副作用が発現した場合は，担当の医師，薬剤師または看護師に伝えてください。このような副作用にはこのリーフレットには記載されていない，起こりうるすべての副作用も含まれます。第 4 章をご覧ください。

このリーフレットに記載されていること

1. サチュロ錠の説明および使用目的
2. サチュロ錠の投与を受ける前に知っておくべきこと
3. サチュロ錠の投与方法
4. 起こりうる副作用
5. サチュロ錠の保管方法
6. 包装の内容およびその他の情報

1. サチュロ錠の説明および使用目的

サチュロ錠はベダキリンを有効成分として含んでいます。

サチュロ錠は抗生物質の一種です。抗生物質は，病気の原因となる細菌を死滅させる薬です。

サチュロ錠は，他の抗生物質に耐性ができた肺結核の治療に使われます。このような肺結核のことを多剤耐性肺結核といいます。

サチュロ錠は他の結核治療薬と一緒に使用する必要があります。

サチュロ錠は 18 歳以上の成人に使用されます。

2. サチュロ錠の服用前に知っておくべきこと

以下に該当する場合はサチュロ錠を使用しないでください。

・ ベダキリンまたはサチュロ錠の他の成分（第 6 章に記載）のいずれかにアレルギーがある方は，サチュロ錠を使用しないでください。わからない場合はサチュロ錠を使用する前に担当の医師，薬剤師または看護師にお知らせください。

サチュロ錠の投与に関する特別な注意

以下に該当する場合は，サチュロ錠を使用する前に担当の医師，薬剤師または看護師にお知らせください。

・ 心電図で異常がみられた方または心不全の既往歴のある方。

・ ご自身またはご家族に「先天性 QT 延長症候群」と呼ばれる心臓病の既往歴のある方。

・ 甲状腺機能の低下がみられる方。これは血液検査で確認することができます。

・ 肝臓病の方または日常的に飲酒をされる方。

・ ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症の方。

上記のいずれかにあてはまる場合（判断がつかない場合）は，サチュロ錠を使用する前に担当の医師，薬剤師，または看護師にお知らせください。

小児あるいは青少年の患者

小児あるいは青少年（18 歳未満）の患者を対象とした試験は行われていないため，これらの患者にサチュロ錠を使用することはできません。

他の薬の使用

他の薬がサチュロ錠の働きに影響を及ぼすことがあります。他の薬を使用している場合，または他の薬を最近使用した場合や使用する予定がある場合は，担当の医師または薬剤師に伝えてください。処方せんなしで手に入れた薬や植物由来の薬についてもお知らせください。

多剤耐性結核の患者さんに使用される薬としては以下のようなものがあります。以下の薬はサチュロ錠と相互作用を起こす可能性があります。

薬剤（有効成分名）	**薬剤の使用目的**
リファンピシン，リファペンチン，リファブチン	結核などの感染症の治療（抗マイコバクテリア薬）
ケトコナゾール，フルコナゾール	真菌感染症の治療（抗真菌薬）
エファビレンツ，エトラビリン，ロピナビル／リトナビル	HIV 感染症の治療（抗レトロウイルス非核酸系逆転写酵素阻害剤，抗レトロウイルスプロテアーゼ阻害剤）
クロファジミン	ハンセン病などの感染症の治療（抗マイコバクテリア薬）

薬剤（有効成分名）	薬剤の使用目的
カルバマゼピン，フェニトイン	てんかん発作の治療（抗けいれん薬）
セント・ジョーンズ・ワート(セイヨウオトギリソウ)	不安を和らげる植物由来の製品
シプロフロキサシン，リスロマイシン，クラリスロマイシン	細菌感染症の治療（抗菌薬）

サチュロ錠使用中の飲酒

サチュロ錠を服用している期間は飲酒しないでください。

妊娠および授乳

妊娠している場合，授乳中の場合，妊娠している可能性がある場合，または妊娠を計画している場合は，この薬を使用する前に担当の医師または薬剤師に相談してください。

自動車の運転および機械の操作

サチュロ錠の服用後にめまいを生じることがあります。めまいが生じた場合は自動車の運転および機械の操作はしないでください。

サチュロ錠は乳糖水和物を含有しています

サチュロ錠には乳糖（糖の一種）が含まれています。一部の糖類に対して，耐性がない方や消化できない方は，サチュロ錠を使用する前に担当の医師にお知らせください。

3. サチュロ錠の服用方法

サチュロ錠は，必ず担当の医師または薬剤師の指示どおりに服用してください。服用方法がわからない場合は担当の医師または薬剤師に確認してください。

サチュロ錠は，必ず他の結核治療薬と一緒に使用してください。サチュロ錠と一緒に使用していただく別の薬は，担当の医師が判断します。

使用する用量

サチュロ錠を服用していただく期間は 24 週間です。

最初の 2 週間

・ 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）を **1 日 1 回，毎日**服用してください。

第 3 週～第 24 週

・ 200 mg〈100 mg 錠を 2 錠〉を 1 日 1 回，**週 3 回**のみ服用してください。

・ サチュロ錠の服用は，少なくとも 48 時間以上の間隔を空けてください。例えば，3 週目以降は，毎週月曜日，水曜日および金曜日に服用します。

別の結核の薬を 6 カ月以上続けることが必要になる場合があります。サチュロ錠を 6 カ月以上服用したときの研究はまだ行われていません。担当の医師または薬剤師に確認してください。

この薬の服用方法

・ サチュロ錠は食後に服用してください。適切な濃度で体内に薬を取り込むために，食後に服用することが重要です。

・ 錠剤は水とともにそのまま飲み込んでください。

必要量を超えてサチュロ錠を服用した場合

必要量を超えてサチュロ錠を服用した場合は，すぐに医師に伝えてください。薬の包装をお持ちください。

サチュロ錠を服用し忘れた場合

最初の 2 週間

・ 飲み忘れた分は服用せず，翌日は通常どおりに服用してください。

・ 服用を忘れた埋め合わせとして，一度に 2 回分を服用しないでください。

第 3 週以降

・ 飲み忘れた分をすぐに服用してください（服用量：200 mg）。

・ 週 3 回の服用を再開してください。

飲み忘れたときにどうしたらよいかわからない場合は，担当の医師または薬剤師にお尋ねください。

サチュロ錠の服用をやめる場合

担当の医師に相談せずにこの薬の服用をやめないでください。

服用をスキップした場合やすべての治療期間を完了しなかった場合

・ 治療の効果が得られず，結核が悪化する可能性があります。

・ 細菌が薬に耐性をもつ可能性が高くなります。その場合，今後はサチュロ錠や別の薬で結核の治療ができなくなることがあります。

この薬の使用に関してさらに質問がある場合は，担当の医師，薬剤師，看護師にお尋ねください。

4. 起こりうる副作用

すべての医薬品と同じように，この薬により副作用が起こる可能性がありますが，副作用はすべての方に起こるわけではありません。

きわめて高頻度にみられる副作用（10 人中 1 人以上）

・ 頭痛

・ 関節痛

・ めまい

・ 吐き気がする，吐きそうになる（悪心，嘔吐）

高頻度にみられる副作用（10 人中 1 人以下）

- 下痢
- 肝酵素上昇（血液検査で確認することができます）
- 運動が原因ではない筋肉の痛みまたは圧痛
- 「QT 延長」と呼ばれる心電図異常。失神した場合はすぐに医師に連絡してください。

副作用の報告

副作用が起きた場合は，担当の医師または看護師に知らせてください。このリーフレットには記載されていない副作用も伝えてください。また, 付録 5 に示した国内の報告システムを通じて，直接，副作用を報告することもできます。副作用の報告は，この薬に関するより多くの安全性情報を提供することに役立ちます。

5. サチュロ錠の保存方法

小児の手の届かない場所や目につかない場所に保管してください。

使用期限を過ぎたサチュロ錠は使用しないでください。使用期限は外箱の EXP の後に記載されています。記載されている月の最終日が使用期限です。

遮光のため，元の容器または元の包装のまま保管してください。

この薬は環境にリスクをもたらすおそれがあります。どのような薬であっても，廃水や家庭ごみとして捨てないでください。不要になった薬の廃棄方法は薬剤師にご相談ください。これらの対策により環境を保護することができます。

6. 包装の内容およびその他の情報

サチュロ錠に含まれる成分

- この薬の有効成分はベダキリンです。1 錠中に 100 mg のベダキリンに相当するベダキリンフマル酸塩が含まれています。
- 他の成分 : 軽質無水ケイ酸, クロスカルメロースナトリウム, ヒプロメロース, 乳糖水和物, ステアリン酸マグネシウム，トウモロコシデンプン，結晶セルロース，ポリソルベート 20

サチュロ錠の外観および包装の内容物

コーティングされていない直径 11 mm の白～ほとんど白色の丸い錠剤で，表面には「T」とその下に「207」の文字，裏面には「100」の文字がデボス加工されています。

1 ボトルに 188 個の錠剤が入っています。

1 カートンに PTP 包装（PTP シートから薬を押して取り出す包装方法）4 シート（1 シート 6 錠）が入っています。

すべての包装形態が市販されるとは限りません。

製造販売承認取得者

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

製造者

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgium

この薬に関する情報が必要な場合は，製造販売承認取得者の各地域のオペレーティングカンパニーに連絡してください。

België/Belgique/Belgien
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Tel/Tél: +32 14 64 94 11

България
„Джонсън & Джонсън България” ЕООД
ж.к. Младост 4
Бизнес Парк София, сграда 4
София 1766
Тел.: +359 2 489 94 00

Česká republika
Janssen-Cilag s.r.o.
Karla Engliše 3201/06
CZ-150 00 Praha 5 - Smíchov
Tel.: +420 227 012 227

Danmark
Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
DK-3460 Birkerød
Tlf: +45 45 94 82 82

Lietuva
UAB "JOHNSON & JOHNSON"
Geležinio Vilko g. 18A
LT-08104 Vilnius
Tel: +370 5 278 68 88

Luxembourg/Luxemburg
Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 14 64 94 11

Magyarország
Janssen-Cilag Kft.
Nagyenyed u. 8-14
H-Budapest, 1123
Tel.: +36 1 884 2858

Malta
AM MANGION LTD.
Mangion Building, Triq Ġdida fi Triq Valletta
MT-Ħal-Luqa LQA 6000
Tel: +356 2397 6000

Deutschland

Janssen-Cilag GmbH

Johnson & Johnson Platz 1

D-41470 Neuss

Tel: +49 2137 955 955

Eesti

UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaal

Lõõtsa 2

EE-11415 Tallinn

Tel: +372 617 7410

Ελλάδα

Janssen-Cilag Φαρμακευτική Α.Ε.Β.Ε.

Λεωφόρος Ειρήνης 56

GR-151 21 Πεύκη, Αθήνα

Τηλ: +30 210 80 90 000

España

Janssen-Cilag, S.A.

Paseo de las Doce Estrellas, 5-7

E-28042 Madrid

Tel: +34 91 722 81 00

France

Janssen-Cilag

1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003

F-92787 Issy Les Moulineaux, Cedex 9

Tél: 0 800 25 50 75 / +33 1 55 00 40 03

Hrvatska

Johnson & Johnson S.E. d.o.o.

Oreškovićeva 6h

10010 Zagreb

Tel: +385 1 6610 700

Nederland

Graaf Engelbertlaan 75

NL-4837 DS Breda

Tel: +31 76 711 1111

Norge

Janssen-Cilag AS

Postboks 144

NO-1325-Lysaker

Tlf: +47 24 12 65 00

Österreich

Janssen-Cilag Pharma GmbH

Vorgartenstraße 206B

A-1020 Wien

Tel: +43 1 610 300

Polska

Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o.

ul. Iłżecka 24

PL-02-135 Warszawa

Tel.: +48 22 237 60 00

Portugal

Janssen-Cilag Farmacêutica, Lda.

Estrada Consiglieri Pedroso, 69 A

Queluz de Baixo

PT-2734-503 Barcarena

Tel: +351 21 43 68 835

România

Johnson & Johnson România SRL

Str. Tipografilor nr. 11-15

Clădirea S-Park, Corp B3-B4, Etaj 3

013714 Bucureşti, ROMÂNIA

Tel: +40 21 207 1800

Ireland
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG
United Kingdom
Tel: +44 1 494 567 444

Ísland
Janssen-Cilag AB
c/o Vistor hf.
Hörgatúni 2
IS-210 Garðabær
Sími: +354 535 7000

Italia
Janssen-Cilag SpA
Via M.Buonarroti, 23
I-20093 Cologno Monzese MI
Tel: +39 02 2510 1

Κύπρος
Βαρνάβας Χατζηπαναγής Λτδ
Λεωφόρος Γιάννου Κρανιδιώτη 226
Λατσιά
CY-2234 Λευκωσία
Τηλ: +357 22 207 700

Latvija
UAB "JOHNSON & JOHNSON" filiāle Latvijā
Mūkusalas iela 101
Rīga, LV1004
Tel: +371 678 93561

Slovenija
Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 1 401 18 30

Slovenská republika
Johnson & Johnson, s.r.o.
CBC III, Karadžičova 12
SK-821 08 Bratislava
Tel: +421 232 408 400

Suomi/Finland
Janssen-Cilag Oy
Vaisalantie/Vaisalavägen 2
FI-02130 Espoo/Esbo
Puh/Tel: +358 207 531 300

Sverige
Janssen-Cilag AB
Box 7073
SE-192 07 Sollentuna
Tel: +46 8 626 50 00

United Kingdom
Janssen-Cilag Ltd.
50-100 Holmers Farm Way
High Wycombe
Buckinghamshire HP12 4EG - UK
Tel: +44 1 494 567 444

このリーフレットの最新版：

この薬は条件付きで承認を受けています。これは，この薬に関する情報が今後さらに得られるということを意味しています。この薬の新しい情報は，少なくとも 1 年に 1 度，欧州医薬品庁が再評価します。このリーフレットは必要に応じて改訂されます。

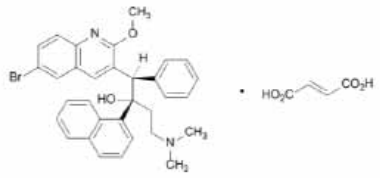
この薬に関する詳細情報は下記の欧州医薬品庁ウェブサイトにて入手可能です。

http://www.ema.europa.eu

1.7 同種同効品一覧表

申請する薬剤の一覧表を，表 1.7-1 に示す。また，現在国内で使用されている主な同種同効品の一覧表を，表 1.7-2 に示す。

表 1.7-1 申請する薬剤

一般的名称	ベダキリンフマル酸塩
販売名	サチュロ錠 100mg
会社名	ヤンセンファーマ株式会社
承認年月日等	
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	素錠 ベダキリンフマル酸塩 120.89mg（ベダキリンとして 100mg）（1 錠中）
効能･効果	**＜適応菌種＞** 本剤に感性の結核菌 **＜適応症＞** 多剤耐性肺結核 **《効能・効果に関連する使用上の注意》** 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。（「慎重投与」の項参照）
用法･用量	通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。
用法･用量に関連する使用上の注意	1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。 2) 本剤の投与期間は原則として6箇月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

一般的名称	ベダキリンフマル酸塩
使用上の注意	【警　告】 1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。［本剤の投与は、製造販売業者が行う RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。］ 2. 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。 【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［QT 延長が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） 2) QT 延長を起こしやすい下記の患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (1) 心不全のある患者 (2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症） (3) QT 延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者 (4) 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者 (5) 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者 (6) Torsade de Pointes の既往のある患者 3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照） 2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照」） 2) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

一般的名称	ベダキリンフマル酸塩

3. 相互作用

本剤は、CYP3A4 により代謝される。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度又は強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファブチン、エファビレンツ等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与中の併用は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 フルオロキノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン等 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） デラマニド	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
クロファジミン	QT 延長の増加が認められている。 本剤と併用する場合は、心電図を測定するなど定期的にモニタリングすること。	機序不明

4. 副作用

多剤耐性肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 6 例中 3 例（50%）に認められた。副作用は、肝機能異常 1 例（16.7%）、血沈亢進 1 例（16.7%）、ざ瘡 1 例（16.7%）であった。

多剤耐性肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 335 例中 166 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、悪心 61 例（18.2%）、関節痛 57 例（17.0%）、頭痛 44 例（13.1%）、嘔吐 41 例（12.2%）であった。

1）重大な副作用

（1）QT 延長（2.7%）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）

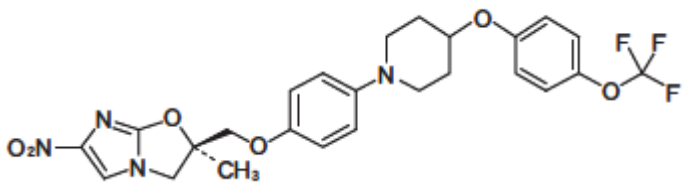
（2）肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
肝臓	トランスアミナーゼ上昇	
筋・骨格	関節痛	筋肉痛

一般的名称	ベダキリンフマル酸塩
	5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 **6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** 1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の 1.7 倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。] 2) 授乳婦に投与するときは授乳を中止させること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットでは、乳汁中の本薬濃度は、母動物の血漿中で観察される本薬濃度よりも 6～12 倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた[1]。] **7. 小児等への投与** 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 **8. 過量投与** **徴候、症状：** 過量投与に関するデータは限られている。健康成人（44 例）に本剤 800mg を単回投与した場合、予測できない副作用は報告されていない。 **処置：** 本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT 間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。 **9. 適用上の注意** **薬剤交付時** PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。] **10. その他の注意** 1) 海外臨床試験（試験期間 120 週）において、死亡例が本剤投与開始例で 12.7%（10/79 例）、プラセボ投与開始例で 3.7%（3/81 例）に認められた。 2) マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系にリン脂質症に関連する色素沈着又は泡沫状マクロファージが観察された。この所見は日本人患者における曝露量より低い曝露量から認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復又は回復傾向を示した[2)~7)]。 3) マウスでは日本人患者における曝露量より低い曝露量で、イヌでは日本人患者における曝露量の 2.6 倍で卵巣の黄体、卵胞及び間質の壊死が認められた[2), 6), 7)]。
添付文書の作成年月	-

表 1.7-2 同種同効品

一般的名称	デラマニド
販売名	デルティバ錠 50mg
会社名	大塚製薬株式会社
承認年月日等	2014 年 7 月 4 日
規制区分	劇薬、処方箋医薬品
化学構造式	
剤型･含量	フィルムコーティング錠 デラマニド 50mg（1 錠中）
効能･効果	**＜適応菌種＞** 本剤に感性の結核菌 **＜適応症＞** 多剤耐性肺結核 **《効能・効果に関連する使用上の注意》** 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、QT延長のある患者、あるいはQT延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。(「**1. 慎重投与**」の項参照)
用法･用量	通常、成人にはデラマニドとして 1 回100mgを 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。
用法･用量に関連する使用上の注意	(1)本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。 (2)臨床試験において継続して 6 箇月を超える使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。 (3)空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較してC_{max}及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。(**〔薬物動態〕**の項参照)
使用上の注意	**〔警　告〕** 1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。[本剤の投与は、製造販売業者が行うRAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。] 2. 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

一般的名称	デラマニド

〔禁　忌（次の患者には投与しないこと）〕
1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人（「**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与**」の項参照）

〔使用上の注意〕
1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）**
(1) QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等）［QT延長が悪化するおそれがある。］（「**2. 重要な基本的注意**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長**」の項参照）
(2) QT延長を起こしやすい下記の患者［QT延長があらわれるおそれがある。］（「**2 重要な基本的注意**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長**」の項参照）
1) 著明な徐脈のある患者
2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）
3) 心疾患のある患者
(3) QT延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者［QT延長があらわれるおそれがある。］（「**2. 重要な基本的注意**」の項、「**3. 相互作用**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長**」の項参照）
(4) 肝機能障害のある患者［未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT延長等の副作用が発現するおそれがある。］
(5) 低アルブミン血症の患者［QT延長があらわれるおそれがある。］（「**2 重要な基本的注意**」の項及び「**4. 副作用(1) 重大な副作用 QT延長**」の項参照）
(6) 高齢者（「**5. 高齢者への投与**」の項参照）

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

3. **相互作用**

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
QT延長を起こすことが知られている薬剤 キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物等 クラスIA抗不整脈薬 キニジン、プロカインアミド等 クラスIII抗不整脈薬 アミオダロン、ソタロール等	QT延長を起こすおそれがある。	併用により相加的なQT延長を起こすおそれがある。

一般的名称	デラマニド

スルピリド、イミプラミン、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン 等		
低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤 アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシンB 等	低カリウム血症を起こすおそれがある。	本剤及びこれらの薬剤はQT延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。

4. 副作用

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

(1)重大な副作用

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

(2)その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満
精神神経系	めまい、頭痛、傾眠、不眠症	錯感覚、不安、振戦	感覚鈍麻、嗜眠、睡眠障害、末梢性ニューロパチー、平衡障害、不快感、リビドー亢進、激越、うつ病、精神障害、精神病性障害
消化器	悪心、嘔吐、腹痛	胃炎、腹部不快感、食欲不振、消化不良、下痢	食欲亢進、味覚異常
循環器		動悸	房室ブロック、期外収縮、高血圧、低血圧
血液		貧血、赤血球増加、白血球減少、好酸球増加	
肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症
皮膚		発疹、瘙痒症、ざ瘡、多汗症	皮膚炎、蕁麻疹、脱毛症

一般的名称	デラマニド

その他		ほてり、耳鳴、無力症、関節痛、筋痛、高尿酸血症、低カリウム血症、コルチゾール上昇	呼吸困難、耳痛、眼痛、霧視、屈折障害、倦怠感、胸部不快感、胸痛、側腹部痛、四肢痛、口腔咽頭痛、喀血、コルチゾール低下

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。[動物実験(ウサギ)でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている[1]。動物実験(ラット)で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている[1]。また、動物実験(ラット)で胎盤通過が報告されている[2]。]

(2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験(ラット)で乳汁中への移行が報告されている[2]。]

7. 小児等への投与

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

8. 過量投与

徴候、症状：

QT延長を起こすおそれがある。

処置：

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

9. 適用上の注意

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

10. その他の注意

(1) マウス及びラットを用いたがん原性試験(2年間強制経口投与)においてがん原性は認められなかったが、当該試験においてヒトの主代謝物の1つの曝露量(AUC)は臨床曝露量を下回っており、そのがん原性リスクは明らかにされていない。

(2) マウスのがん原性試験において、ビタミンKの低下によると思われる出血が投与24週間以降の雄マウスにおいて認められた[1]。

添付文書の作成年月	2015年10月改訂

最新の添付文書を参照すること

貯　　法：遮光、室温保存
使用期限：包装に表示

日本標準商品分類番号
876222

結核化学療法剤

劇薬
処方箋医薬品*

サチュロ®錠 100mg

SIRTURO® Tablets
ベダキリンフマル酸塩錠
＊注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	●●●●●●●●●●
薬価収載	20●●年●●月
販売開始	20●●年●●月
国際誕生	2012 年 12 月

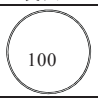
【警　告】

1. 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。［本剤の投与は、製造販売業者が行う RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。］
2. 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名	サチュロ錠 100mg		
成分・含量（1 錠中）	ベダキリンフマル酸塩 120.89mg（ベダキリンとして 100mg）		
添加物	乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート 20		
色・剤型	白色の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径（mm）	厚さ（mm）	重量(mg)
	11.0	4.1	460
識別記号	T207		

【効能・効果】

＜適応菌種＞
本剤に感性の結核菌
＜適応症＞
多剤耐性肺結核

《効能・効果に関連する使用上の注意》

本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。（「慎重投与」の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

《用法・用量に関連する使用上の注意》

1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
2) 本剤の投与期間は原則として6箇月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［QT 延長が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
2) QT 延長を起こしやすい下記の患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照）
   (1) 心不全のある患者
   (2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）
   (3) QT 延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者
   (4) 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者
   (5) 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者
   (6) Torsade de Pointes の既往のある患者
3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）

2. 重要な基本的注意

1) 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照」）
2) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）

3. 相互作用

本剤は、CYP3A4 により代謝される。
併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度又は強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤 リファブチン、エファビレンツ等	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与中の併用は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。（「薬物動態」の項参照）	これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
QT 延長を起こすことが知られている薬剤 フルオロキノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン等 ケトコナゾール（経口剤：国内未発売） デラマニド	QT 延長を起こすおそれがある。	併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。
クロファジミン	QT 延長の増加が認められている。	機序不明

4. 副作用

多剤耐性肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 6 例中 3 例（50%）に認められた。副作用は、肝機能異常 1 例（16.7%）、血沈亢進 1 例（16.7%）、ざ瘡 1 例（16.7%）であった。
多剤耐性肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 335 例中 166 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、悪心 61 例（18.2%）、関節痛 57 例（17.0%）、頭痛 44 例（13.1%）、嘔吐 41 例（12.2%）であった。

1）重大な副作用

（1）QT 延長（2.7%）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
（2）肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2）その他の副作用

	5%以上	1～5%未満
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
肝臓	トランスアミナーゼ上昇	
筋・骨格	関節痛	筋肉痛

5. 高齢者への投与

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

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には､使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない｡ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の 1.7 倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。]

2) 授乳婦に投与するときは授乳を中止させること。[本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットでは、乳汁中の本薬濃度は、母動物の血漿中で観察される本薬濃度よりも 6～12 倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた[1)]。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない)。

8. 過量投与

徴候、症状：

過量投与に関するデータは限られている。健康成人（44 例）に本剤 800mg を単回投与した場合、予測できない副作用は報告されていない。

処置：

本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT 間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

9. 適用上の注意

薬剤交付時

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

10. その他の注意

1)海外臨床試験（試験期間 120 週）において、死亡例が本剤投与開始例で 12.7%（10/79 例)、プラセボ投与開始例で 3.7%（3/81 例）に認められた。

2）マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系にリン脂質症に関連する色素沈着又は泡沫状マクロファージが観察された。この所見は日本人患者における曝露量より低い曝露量から認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復又は回復傾向を示した[2)~7)]。

3）マウスでは日本人患者における曝露量より低い曝露量で、イヌでは日本人患者における曝露量の 2.6 倍で卵巣の黄体、卵胞及び間質の壊死が認められた[2)、6)、7)]。

【薬物動態】

1. 吸収・血漿中濃度

1）健康成人における薬物動態（外国人成績）

健康成人に本剤 10、30、100、300、450 又は 700 mg を食直後に単回経口投与したときの薬物動態パラメータ及び血漿中ベダキリン濃度推移を表 1 及び図 1 に示す。[8)]

表 1 外国人健康成人に本剤を食直後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

ベダキリン 薬物動態パラメータ	10 mg	30 mg	100 mg	300 mg	450 mg	700 mg
例数	6	6	6	6	6	6
t_{max} (h)	6.0 (6.0, 8.0)	5.0 (5.0, 5.0)	5.0 (2.0, 6.0)	5.0 (2.0, 6.0)	5.0 (2.0, 5.0)	5.0 (5.0, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	68.6 (14.8)	276 (64)	854 (283)	2547 (1305)	3755 (1165)	6747 (2210)
AUC_{∞} (ng.h/mL)	1700 (291)	6052 (1861)	18134 (6577)	53113 (17911)	79179 (31794)	133125 (44913)
$t_{1/2}$ (h)	162 (84)	143 (31)	135 (24)	169 (19)	117 (19)	172 (37)

平均値（標準偏差)、t_{max}：中央値（範囲)

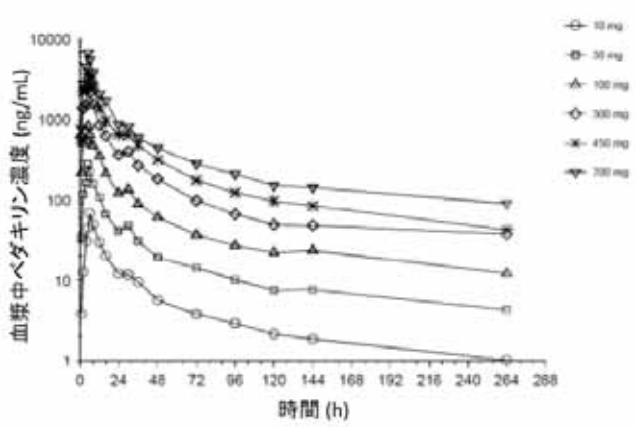


図 1 外国人健康成人に本剤を食直後に単回経口投与したときの平均血漿中ベダキリン濃度－時間推移（片対数スケール）

健康成人に本剤を 1 日 1 回食直後に反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及び M2（主代謝物）の薬物動態パラメータ（1 日目及び 14 日目）を表 2 及び表 3 に示す[9)]。

表 2 外国人健康成人に本剤を 1 日 1 回食直後に反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（1 日目及び 14 日目）

ベダキリン 薬物動態パラメータ	50 mg q.d.	150 mg q.d.	400 mg q.d.
Day 1			
例数	6	6	6
t_{max} (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.0)	4.0 (2.0, 5.0)
C_{max} (ng/mL)	428 (112)	1132 (401)	3005 (493)
C_{24h} (ng/mL)	63.4 (10.0)	180 (53.0)	512 (114)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	3989 (830)	9922 (3199)	27206 (5361)
Day 14			
例数	6	5	6
t_{max} (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.1)	5.0 (3.0, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	590 (116)	1972 (559)	4298 (1315)
C_{24h} (ng/mL)	187 (44.0)	604 (147)	1280 (309)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	7914 (2009)	24265 (5670)	51525 (10123)
$t_{1/2}$ (h)	169 (77)	167 (48)	173 (35)

平均値（標準偏差)、t_{max}：中央値（範囲)

表 3 外国人健康成人に本剤を 1 日 1 回食直後に反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（1 日目及び 14 日目）

M2 薬物動態パラメータ	50 mg q.d.	150 mg q.d.	400 mg q.d.
Day 1			
例数	6	6	6
t_{max} (h)	8.0 (6.0, 12.0)	12.0 (6.0, 23.9)	8.0 (6.0, 12.0)
C_{max} (ng/mL)	6.84 (1.56)	20.8 (7.9)	52.3 (18.5)
C_{24h} (ng/mL)	4.89 (1.33)	16.1 (4.1)	40.5 (13.7)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	114 (30.6)	365 (142)	842 (211)
Day 14			
例数	6	5	6
t_{max} (h)	10.0 (0.0, 12.0)	5.1 (5.0, 6.0)	8.0 (6.0, 24.0)
C_{max} (ng/mL)	60.3 (19.1)	275 (62.0)	437 (126)
C_{24h} (ng/mL)	45.5 (12.7)	221 (56.0)	379 (119)
AUC_{24h} (ng.h/mL)	1204 (364)	5477 (1468)	8783 (2350)
$t_{1/2}$ (h)	258 (103)	204 (51)	299 (143)

平均値（標準偏差)、t_{max}：中央値（範囲)

2）患者における薬物動態

（1）国内臨床試験（第 II 相試験：TBC2001 試験）[10)]

多剤耐性肺結核を有する日本人患者を対象に、結核治療薬に加えて開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食後投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）をそれぞれ表 4 及び表 5 に示す。

表 4 多剤耐性肺結核を有する日本人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食後投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）

ベダキリン 薬物動態パラメータ	Week 2[a] 400 mg q.d.	Week 24[b] 200 mg t.i.w.	
例数	5	2	
t_{max} (h)	4.10 (4.00, 6.00)	6.12	4.07
C_{max} (ng/mL)	6552 (1629)	3580	5460
C_{0h} (ng/mL)	1775 (1012)	1250	2270
$C_{ss,\ avg}$ (ng/mL)	3223 (1029)	2438	3204
AUC_{24h} (ng.h/mL)	77490 (24757)	58513	77148

[a] 平均値（標準偏差)、t_{max}：中央値（範囲)

[b] 個別値

表 5 多剤耐性肺結核を有する日本人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食後投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）

M2 薬物動態パラメータ	Week 2 [a] 400 mg q.d.	Week 24 [b] 200 mg t.i.w.	
例数	5	2	
t_{max} (h)	5.00 (0.00，8.00)	8	8.03
C_{max} (ng/mL)	443 (99.4)	451	450
C_{0h} (ng/mL)	381 (85.7)	399	391
$C_{ss,\ avg}$ (ng/mL)	398 (89.6)	406	404
AUC_{24h} (ng.h/mL)	9575 (2140)	9744	9735

[a] 平均値 (標準偏差)、t_{max}：中央値 (範囲)
[b] 個別値

（2）海外臨床試験（第 II 相試験：C208 試験 Stage 2）[11)]

多剤耐性肺結核患者を対象に、結核治療薬（カナマイシン、オフロキサシン、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone）に加えて開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）をそれぞれ表 6 及び表 7 に示す。

表 6 多剤耐性肺結核を有する外国人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）

ベダキリン 薬物動態パラメータ	Week 2 400 mg q.d.	Week 24 200 mg t.i.w.
例数	26 [a]	17 [b]
t_{max} (h)	5.00 (2.33，6.17)	5.05 (3.07，6.77)
C_{max} (ng/mL)	2763 (1185)	1267 (434.5)
C_{0h} (ng/mL)	792.0 (263.9)	453.5 (295.2)
$C_{ss,\ avg}$ (ng/mL)	1371 (528.8)	584.1 (196.5)
AUC_{τ} (ng.h/mL)	32960 (12720)	28010 (9408)

平均値 (標準偏差)、t_{max}：中央値 (範囲)
τ：24 時間（Week 2）及び 48 時間（Week 24）
[a] 例数 = 30 (C_{0h})，例数 = 29 (C_{max} 及び t_{max})
[b] 例数 = 18 (C_{0h})，例数 = 19 (C_{max} 及び t_{max})

表 7 多剤耐性肺結核を有する外国人患者に本剤を開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回食直後投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回食直後投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（投与開始後 2 週目及び 24 週目）

M2 薬物動態パラメータ	Week 2 400 mg q.d.	Week 24 200 mg t.i.w.
例数	26 [a]	17 [b]
t_{max} (h)	6.15 (1.10, 24.17)	12.08 (5.00, 48.08)
C_{max} (ng/mL)	466.9 (156.8)	177.9 (70.7)
C_{0h} (ng/mL)	426.5 (135.1)	162.4 (70.7)
$C_{ss,\ avg}$ (ng/mL)	383.0 (129.9)	151.6 (52.81)
AUC_{τ} (ng.h/mL)	9217 (3151)	7270 (2532)

平均値 (標準偏差)、t_{max}：中央値 (範囲)
τ：24 時間（Week 2）及び 48 時間（Week 24）
[a] 例数 = 30 (C_{0h})，例数= 29 (C_{max} 及び t_{max})
[b] 例数 = 18 (C_{0h})，例数= 19 (C_{max} 及び t_{max})

3）食事の影響（外国人成績）

健康成人に本剤 100mg を絶食下又は食直後に単回経口投与し、ベダキリンの薬物動態を比較した。食直後に投与したとき、絶食下で投与したときと比較して、C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比（90%信頼区間）はそれぞれ 2.63（2.23，3.09）倍及び 1.95（1.67，2.26）倍であった [12)]。

2. 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるベダキリン及び M2 の血漿蛋白結合率は、いずれも 99%以上であった（*in vitro*、平衡透析法）。

3. 代謝

ベダキリン及びその主代謝物である N-モノ脱メチル化された M2 は、いずれも主にチトクローム P450（CYP）3A4 によって代謝される。外国人健康成人にベダキリン 50～400mg を食直後に 14 日間反復投与したとき、血漿中の主要代謝物は M2 であり、その曝露量はベダキリンの約 20%であった [9)]。

4. 排泄

非臨床試験では、ベダキリンは主に糞中に排泄された。臨床試験では、ベダキリン未変化体の尿中排泄はわずかであり、尿中排泄はベダキリンの主消失経路ではないことが示唆された。また、多剤耐性肺結核患者にベダキリン 400 mg を 7 日間反復投与した後の糞便中には、薬剤由来物質のうちの 75～85%がベダキリン未変化体であった。

5. 肝機能障害患者（外国人成績）

健康成人（8 例）及び中等度肝機能障害患者（Child-Pugh 分類 B、8 例）にベダキリン 400mg を食後に単回経口投与した。中等度肝機能障害患者における血漿中ベダキリンの C_{max}、AUC_{72h} 及び AUC_{last} は、健康成人と比較して、それぞれ 14%、27%及び 19%低下したが、PK パラメータの分布はほぼ重なっていた [13)]。なお、重度肝機能障害患者における試験は実施されていない。

6. 腎機能障害患者（外国人成績）

母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランス（中央値：108 mL/min、範囲：39.8~227mL/min）は、多剤耐性肺結核患者（本剤を 1 日 200mg 週 3 回投与）のベダキリンの血漿中曝露量に影響を及ぼす共変量ではなかった。この結果、軽度から中等度の腎機能障害患者において臨床的に意義のあるベダキリンの血漿中曝露量の変化はないものと考えられた [14)]。なお、重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者における試験は実施されていない。

7. 薬物相互作用

1) *In vitro* 試験成績

ベダキリンは OATP1B 及び OCT1 の基質であり、M2 は P-gp の基質である。

2) 臨床成績（外国人における成績）

表 8 薬物相互作用試験における血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	測定対象	薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比［90%信頼区間］		
					C_{max}	AUC	C_{min}
リファンピシン [a 15)]	600mg 1 日 1 回	300mg 単回投与	16	ベダキリン	0.57 (0.48, 0.67)	0.48 (0.43, 0.54)	-
			16	M2	1.31 (1.08, 1.59)	0.75 (0.65, 0.86)	-
イソニアジド／ピラジナミド [16)]	300／2000mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	22	ベダキリン	0.94 (0.89, 1.00)	0.87 (0.84, 0.91)	0.92 (0.88, 0.96)
			22	M2	1.28 (1.21, 1.35)	1.30 (1.25, 1.34)	1.24 (1.20, 1.29)
ケトコナゾール [17)]	400mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	15	ベダキリン	1.09 (0.98, 1.21)	1.22 (1.12, 1.32)	1.33 (1.24, 1.43)
			15	M2	1.01 (0.95, 1.07)	1.01 (0.96, 1.07)	1.08 (1.03, 1.13)
ロピナビル／リトナビル [18)]	400／100mg 1 日 1 回	400mg 単回投与	13	ベダキリン	0.99 (0.88, 1.12)	1.22 (1.11, 1.34)	-
			13	M2	0.49 (0.43, 0.56)	0.59 (0.52, 0.67)	-
ネビラピン [19)]	200mg 1 日 2 回	400mg 単回投与	16	ベダキリン	0.80 (0.62, 1.04)	1.03 (0.87, 1.22)	-
			16	M2	0.98 (0.88, 1.09)	1.05 (0.94, 1.17)	-

[a] 絶食投与時

表 9 薬物相互作用試験におけるベダキリン併用による他薬剤の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	測定対象	併用薬の薬物動態パラメータ：最小二乗平均の比［90%信頼区間］		
					C_{max}	AUC	C_{min}
リファンピシン [15)]	600mg 1 日 1 回	300mg 単回投与	16	リファンピシン	0.73 (0.65, 0.81)	0.57 (0.53, 0.62)	-
			16	25-デスアセチルリファンピシン	0.71 (0.64, 0.78)	0.45 (0.40, 0.51)	-
イソニアジド [16)]	300mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	22		1.20 (1.09, 1.33)	1.07 (1.02, 1.11)	1.20 [a] (1.08, 1.32)
ピラジナミド [16)]	2000mg 1 日 1 回		22		1.10 (1.07, 1.14)	1.08 (1.06, 1.11)	1.18 (1.12, 1.25)
ケトコナゾール [17)]	400mg 1 日 1 回	400mg 1 日 1 回	15		0.93 (0.87, 0.98)	0.89 (0.84, 0.94)	0.55 (0.44, 0.70)
ロピナビル／リトナビル [18)]	400mg 1 日 1 回	400mg 単回投与	13	ロピナビル	-	-	0.79 [a] (0.72, 0.87)
	100mg 1 日 1 回		13	リトナビル	-	-	0.86 [a] (0.78, 0.94)
ネビラピン [19)]	200mg 1 日 2 回	400mg 単回投与	16		-	-	0.99 [a] (0.91, 1.08)

[a] トラフ濃度

8. QT/QTc 間隔に対する影響（外国人成績）

健康成人（44 例）において、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性（モキシフロキサシン 400 mg）対照、並行群間試験で QT/QTc 間隔に対する、本剤 800 mg 単回投与の影響を検討した。その結果、QTcF 間隔のベースラインからの変化量について、記録時点を対応させたベダキリン投与とプラセボ投与の差の 90%信頼区間（1.5，8.9）の上限値は 10 ms 未満であった [20)]。

【臨床成績】

1. 国内臨床試験（第 II 相試験：TBC2001 試験）[10)]

多剤耐性肺結核を有する日本人患者（6 例）を対象に、結核治療薬に加えて開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回投与した（有効性解析対象例：本剤投与 4 例）。喀痰培養陰性化までの時間は 14 又は 15 日（MGIT 及び小川培地）であり、24 週時の喀痰培養陰性化率は 100%（4/4 例，MGIT 及び小川培地）であった。

2. 海外臨床試験（第 II 相試験：C208 試験 Stage 2）[21)]

多剤耐性肺結核患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結核治療薬（カナマイシン、オフロキサシン、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone）に加えてプラセボ又は本剤 400 mg を 1 日 1 回投与（投与開始後 2 週間）し、その後 22 週間はプラセボ又は本剤 200 mg を週 3 回投与した（有効性解析対象例：本剤群 66 例，プラセボ群 66 例）。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は、本剤群 83 日及びプラセボ群 125 日であり、統計学的な有意差が認められた［治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデル，ハザード比（95% CI）：2.44（1.57; 3.80），p < 0.0001］。また、24 週時の喀痰培養陰性化率は、本剤群 78.8%（52/66 例）及びプラセボ群 57.6%（38/66 例）であった。

また、QTcF 間隔の延長が認められ、変化量の平均値は第 1 週時に本剤 9.9ms、プラセボ 3.5ms であった。本剤による 24 週の治療期間における QTcF 間隔の最大平均増加量は、15.7ms（18 週目）であった。プラセボ群における QTcF 間隔の最大平均増加量は、6.2ms（18 週目）であった。

3. 海外臨床試験（第 II 相試験：C209 試験）[22)]

多剤耐性肺結核患者（超多剤耐性肺結核患者を含む）を対象に、結核治療薬に加えて開始 2 週間は本剤 400 mg を 1 日 1 回投与し、その後 22 週間は本剤 200 mg を週 3 回投与した（有効性解析対象例：本剤投与 205 例）。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は 57 日、24 週時の喀痰培養陰性化率は 79.5%（163/205 例）であった。

表 10 喀痰培養陰性化までの時間の中央値及び喀痰培養陰性化率

	C208 試験 Stage2		C209 試験	TBC2001 試験
	本剤群（66 例）	プラセボ群（66 例）	本剤群（205 例）	本剤群（4 例）
喀痰培養陰性化までの時間の中央値（日）	83	125	57	14 又は 15[a]
24 週での喀痰培養陰性化率［%（例数）］	78.8（52/66）	57.6（38/66）	79.5（163/205）	100（4/4）

[a] 個別値

【薬効薬理】

1. 作用機序 [23)]

本剤は、結核菌の ATP 合成酵素を阻害して抗菌活性を示す。

2. 抗菌作用

1) *In vitro* 抗菌活性 [24)、25)]

本剤は、多剤耐性結核菌及び超多剤耐性結核菌を含むマイコバクテリウム属に対して抗菌活性を示す。

2) *In vivo* 抗菌活性 [25)]

結核菌を用いたマウス感染モデルに対して、本剤は感染防御効果を示した。

3. 耐性機序 [26)、27)]

結核菌の本剤に対する耐性機序は、ATP 合成酵素の遺伝子 *atpE* 及び薬剤排出ポンプ MmpS5-MmpL5 の調節遺伝子 *Rv0678* の変異である。

【有効成分に関する理化学的知見】

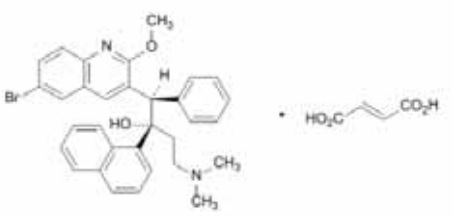
一般名：ベダキリンフマル酸塩（JAN）
Bedaquiline Fumarate（JAN）

化学名：(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

分子式：$C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：671.58

化学構造式：



性状：白色の粉末

溶解性：水　0.007 (g/100 mL)
エタノール　2.4 (g/100 mL)
2-プロパノール　0.64 (g/100 mL)
メタノール　14 (g/100 mL)
アセトニトリル　0.38 (g/100 mL)

融　点：210℃（分解）

【取扱い上の注意】

小児の手の届かない所に保管すること。

遮光のため、服用直前まで PTP シートから取り出さないで下さい。

【承認条件】

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

【包装】

6 錠（6 錠×1）

【主要文献及び文献請求先】

〈主要文献〉

1）ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（社内資料 TMC207-TOX9296）
2）マウス 13 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX7419）
3）ラット 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6017）
4）ラット 26 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX7421）
5）イヌ 1 カ月間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6018）
6）イヌ 26 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX6612）
7）イヌ 39 週間反復強制経口投与毒性試験（社内資料 TMC207-TOX9239）
8）TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 R207910-CDE-101）
9）TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 R207910-CDE-102）
10）TMC207 の多剤耐性肺結核を有する日本人患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-TBC2001）
11）TMC207 の多剤耐性肺結核を有する外国人患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C208 stage 2）
12）TMC207 の健康成人被験者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C108）
13）TMC207 の肝機能障害患者に対する臨床成績（社内資料 TMC207-C112）
14）TMC207 の母集団薬物動態解析に関する検討（社内資料 TMC207-201105）
15) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-BAC1003）
16）TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C104）
17) TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C109）
18）TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C110）
19）TMC207 の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討（社内資料 TMC207-C117）
20）TMC207 の健康成人被験者の QT 延長に関する臨床成績（社内資料 TMC207-TBC1003）
21）Diacon A.H. et al.: N EnglJ Med., 371(8), 723-32, 2014
22）Pym A. S. et al.: Eur Respir J., 47(2):564-74, 2016

23）Koul A., et al. : Nat Commun., **5**. 3369. 2014
24）TMC207 の抗菌活性の検討（社内資料 TMC207-TiDP13-C209）
25）Andries K., et al. : Science., **307**(5707). 223. 2005
26）Huitric E., et al. : Antimicrob Agents Chemother., **54**(3). 1022. 2010
27）TMC207 の耐性機序（社内資料 TMC207-Resistance Mechanisms-ABMR）

〈文献請求先・製品情報お問い合わせ先〉
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ヤンセンファーマ株式会社　ヤンセンコールセンター
〒101-0065　東京都千代田区西神田 3-5-2
フリーダイヤル　0120-183-275
FAX　0120−275−831
受付時間　9:00～17:40（土・日・祝日および会社休日を除く）

製造販売元
ヤンセンファーマ株式会社
〒101-0065 東京都千代田区西神田3-5-2

janssen

目次

1.8 添付文書（案） 2
1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠 2
1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠 4
1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠 7

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案），用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.1.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

(1) 効能・効果（案）

＜適応菌種＞

本剤に感性の結核菌

＜適応症＞

多剤耐性肺結核

(2) 設定根拠

成人の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核患者に対する TMC207 の有効性は，海外第 IIb 相試験［TMC207-TiDP13-C208 試験（以下，C208 試験）Stage 2 及び TMC207-TiDP13-C209 試験（以下，C209 試験）］及び国内第 II 相試験［TMC207TBC2001 試験（以下，TBC2001 試験）］の成績に基づいて評価した。未治療又は一次抗結核薬による治療歴のみを有する MDR-TB 肺結核患者を対象とした C208 試験 Stage 2 で，TMC207 を標準的な background regimen（BR）とともに 24 週間投与［最初に 400 mg を 1 日 1 回（q.d.）で食直後に 2 週間投与し，その後 200 mg を週 3 回（t.i.w.）で 48 時間以上の間隔をあけ，食直後に 22 週間投与］したとき，TMC207 群の modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団 66 例で，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，プラセボ群（mITT 解析対象集団：66 例）と比較して有意に短く（missing=failure 解析，中間解析，p<0.0001），喀痰培養陰性化率も有意に高かった（missing=failure 解析，主要解析，p=0.008）。Week 24 における喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日であり，喀痰培養陰性化率は TMC207 群 78.8%，プラセボ群 57.6%であった。未治療，又は一次抗結核薬及び二次抗結核薬による治療経験を有する既治療の MDR-TB 肺結核患者を対象とした C209 試験では，mITT 解析対象集団 205 例における MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は 57 日であり，Week 24 における喀痰培養陰性化率は 79.5%（いずれも missing=failure 解析，中間解析）と，C208 試験 Stage 2 と同様の結果を示した。また，C209 試験では超多剤耐性結核（XDR-TB）による肺結核患者の組入れを可としたが，XDR-TB の 36 例中 20 例（55.6%）で Week 24 に喀痰培養陰性化が認められ，TMC207 及び BR 薬の併用投与は XDR-TB においても高い喀痰培養陰性化率を示すことが確認された。

最終評価時点における喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，C208 試験 Stage 2 で，TMC207 群 62.1%，プラセボ群 43.9%であり，投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.035）。C209 試験の最終評価時点においても喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は 72.2%であり，いずれの試験の最終評価時点においても高い喀痰培養陰性化率が認められた。最終評価時点における International expert consensus group の定義[1)] に基づく治癒率は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験でそれぞれ 57.6%及び 61.0%であった。これに対し，C208 試験 Stage 2 のプラセボ群の治癒率は 31.8%と低かった。

日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした TBC2001 試験では，海外第 IIb 相試験と同じ用法・用量で，MGIT 及び小川培地を用いたいずれの培養評価でも，全解析対象集団（FAS）4 例で喀痰培養陰性化が認められた。MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間は，いずれの被験者でも 14 又は 15 日であり，本申請に用いたデータカットオフ時点までに再燃した被験者はいなかった（【2.5.4.6】）。

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験において，TMC207 と標準的な BR 薬を併用したときの忍容性はおおむね良好であった。これらの試験で認められた TMC207 の投与と関連した重要な特定されたリスクとして，トランスアミナーゼ上昇，及び心電図 QT 延長がある。

海外第 IIb 相試験におけるトランスアミナーゼ上昇の発現割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かった（C208 試験併合／治験薬投与期／全 TMC207 群 3.9%，全プラセボ群 0%）（【2.5.5.4.1】）。TMC207 群では，TMC207 投与後から AST（平均値）上昇が認められたが，治験薬投与期（Week 24）以降は正常範囲内に戻った。TMC207 と関連性がある重篤な肝障害は認められなかった。TBC2001 試験では，トランスアミナーゼ上昇は認められなかったが，治験薬投与期に AST 高値が 3 例（50.0%），ALT 高値が 2 例（33.3%）に認められた。ALT 高値の 1 例が Grade 3 の異常値であったが，いずれの異常値も有害事象とは判断されなかった。

QTcF 間隔の中等度の延長は，プラセボ群と比較して TMC207 群で多く認められた。海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験で有害事象と判断された QT 延長は少なく，C209 試験において 1 例が治験薬の投与中止に至る重篤な有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。トルサード ドポアント，重篤な心室性不整脈，及び原因不明の突然死は報告されなかった（【2.5.5.4.4】）。非臨床試験で心筋の変性が CPK 及びトロポニン I の増加を伴って認められたが，TMC207 との関連性は示唆されなかった。また，海外第 IIb 相試験で CPK-MB 及びトロポニン I の異常高値を示す被験者が認められたが，その割合は TMC207 群とプラセボ群で同様であり，TMC207 との関連性は示唆されなかった（【2.5.5.12】）。

以上のことから，重要な特定されたリスクはトランスアミナーゼ上昇，及び心電図 QT 延長であり，これらのリスク管理をすることで TMC207 のリスクを上回るベネフィットが期待できると考えられた。また，本剤は WHO 暫定ガイダンス（2013 年）で推奨されているとおり，国内における MDR-TB 肺結核患者に対する多剤療法の新たな選択肢として有用な薬剤であると考える。

以上より，申請効能・効果における適応菌種は「本剤に感性の結核菌」，適応症は「多剤耐性肺結核」とした。

1.8.1.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

(1) 用法・用量（案）

通常，成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400 mg を食直後に経口投与する。その後，3 週以降は，ベダキリンとして 1 回 200 mg を週 3 回，48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗結核薬と併用すること。

(2) 設定根拠

海外第 IIb 相試験で用いた TMC207 の用法・用量は，非臨床試験での安全性及び微生物学的データ，並びに TMC207 の海外臨床試験の安全性，有効性及び薬物動態の成績に基づき設定した。

非臨床試験成績から，ヒトにおいて十分な有効性を示す血漿中ベダキリンの曝露量は，平均血漿中ベダキリン濃度として約 600 ng/mL 超（又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）と推測された。第 I 相試験［R207910-CDE-102 試験（以下，CDE-102 試験）及び TMC207-C104 試験（以下，C104 試験）］結果に基づいて構築された母集団薬物動態モデルを用いたシミュレーションにより，以下の条件を満たす用法・用量を探索した。

- 消失半減期の長いベダキリン及び主要代謝物である M2 の蓄積を制御可能
- 安全性の閾値（血漿中のベダキリン及び M2 の曝露量を併せた AUC_{24h} として 100 μg･h/mL）を超えない曝露量を維持可能
- 目標曝露量（平均血漿中ベダキリン濃度として 600 ng/mL 超，又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）を維持可能

これらの結果，C208 試験における開始用量として「TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与」が選択された。この用量は，健康被験者を対象とした第 I 相試験（CDE-102 試験，C104 試験，及び TMC207-C109 試験）で TMC207 を反復投与した際の最高用量であり，良好な忍容性が認められ，線形性の薬物動態を示した。また，薬剤感受性結核（DS-TB）患者を対象とした海外第 IIa 相試験（TMC207-C202 試験）では，TMC207 投与群（25 mg 群，100 mg 群及び 400 mg 群；各群，各用量を q.d.で 7 日間投与）のうち最高用量の 400 mg 群のみで log_{10}CFU 数（喀痰内生菌数）がベースラインから Day 3，5，6，7 で統計学的に有意に減少した。また，忍容性に大きな問題は認められなかった。これらのことからも，C208 試験において TMC207 400 mg の q.d.投与を更に検討することとなった。

C208 試験 Stage 1 では，用法・用量として「TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で 6 週間投与」を採用した。TMC207 200 mg の t.i.w.6 週間投与は，維持期として血漿中ベダキリン濃度を 600 ng/mL 以上に維持するために選択された。また，ラットで行った毒性試験の結果，間欠投与（20 mg/kg/日週 2 回投与）の忍容性は，連日投与（5 mg/kg/日）の忍容性と同程度であり，良好であった（【2.6.6.3.8】）。そのため，この後の臨床試験においてより長期間投与される可能性があることを考慮し，忍容性を良好に保つために t.i.w.投与が選択された。C208 試験 Stage 1 において，有効性の主要評価項目である MGIT による喀痰培養陰性化までの時間は，Cox 比例ハザードモデル解析の結果より TMC207 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に短いことが示された（missing=failure 解析，p=0.0034）。安全性プロファイルは，プラセ

ボ群とおおむね同様であり，忍容性は良好であった。また，当該用法・用量におけるベダキリンの薬物動態を母集団薬物動態モデルによりシミュレーションしたところ，8 週間の投与期間終了時の AUC_{24h} の中央値は約 23 μg･h/mL と予測された。一方，8 週間の投与期間終了時の AUC_{24h} の個別値（最大値）は約 40 μg･h/mL と予測された。TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与したとき，M2 の血漿中曝露量はベダキリンの約 20%であり，血漿中のベダキリン及び M2 の合計 AUC_{24h} は安全性の閾値として設定した 100 μg･h/mL より十分低い値で維持されることが予測された。

治験薬投与期を 24 週間に設定した C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，「最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 48 時間以上の間隔をあけ，22 週間投与」の用法・用量で，MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を BR 薬と併用投与した。これらの試験の結果，抗マイコバクテリウム活性が改善され，喀痰培養陰性化までの時間を有意に短縮させ，有意に高い培養陰性化率が得られることが示された。TMC207 の新たな安全性上の懸念は認められなかった（1.8.1.1(2)）。

以上の結果より，米国をはじめとする本剤の既承認国での承認用法・用量は「最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 48 時間以上の間隔をあけ，22 週間投与」となっており，この用法・用量は WHO 暫定ガイダンスでも推奨されている。

TBC2001 試験の TMC207 の用法・用量は，海外第 IIb 相試験の成績及び欧米の承認用法・用量と同様に，「最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 48 時間以上の間隔をあけ，22 週間投与」とした。TMC207 の総投与期間は 24 週間を原則とし，BR 薬と併用投与した。

TBC2001 試験で，MGIT 及び小川培地で喀痰検体を培養した結果，いずれも TMC207 投与開始後，早期に喀痰培養陰性化が認められた。6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを用いて実施した [redacted] の中間解析の時点で再燃した被験者はいなかった。新たな安全性シグナル及び TMC207 の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。本中間解析の結果から，日本人の MDR-TB 肺結核患者に対する多剤薬物療法の中の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの有効性が示され，安全性についても海外試験と同様であり，新たな懸念は認められなかった（1.8.1.1(2)）。

また，TBC2001 試験における PK 解析対象集団 6 例で，血漿中ベダキリンの曝露量は外国人 MDR-TB 肺結核患者に比して高値を示した。しかしながら，外国人 MDR-TB 肺結核患者において，当該用法・用量の範囲においては，曝露量－反応性（有効性又は安全性）に明らかな関係は認められていない（【2.7.2.5】）。

なお，外国人健康成人を対象とした，TMC207-C108 試験（以下，C108 試験）及び TMC207-TiDP13-C111 試験（以下，C111 試験）で外国人健康成人に TMC207（素錠）100 mg を食直後に投与したとき，血漿中ベダキリンの平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は空腹時に比してそれぞれ C108 試験では 2.6 倍及び 2.0 倍，C111 試験では 3.8 倍及び 2.4 倍高値を示した。血漿中 M2 の曝露量（C_{max} 及び AUC）について，C108 試験ではそれぞれ空腹時及び食直後で同様であり，一方，C111 試験では空腹時に比して食直後で C_{max} は同様で，AUC_{672h} は 1.5 倍高値を示した（【2.7.1.2.1.2】）。これらの結果から，良好な吸収及び十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るために TMC207 の用法・用量は食直後投与と規定した。

以上より，国内における申請用法・用量は海外における承認用法・用量と同様に「通常，成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400 mg を食直後に経口投与する。その後，3 週以降は，ベダキリンとして 1 回 200 mg を週 3 回，48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては，必ず他の抗結核薬と併用する。」とした。

1.8.2 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）及びその設定根拠を表 1.8.2-1 に示す。

表 1.8.2-1 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【警告】 1) 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。［本剤の投与は、製造販売業者が行う RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。］ 2) 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。	1) 類薬の添付文書を参考に、本剤の適正使用を徹底させるため警告に設定した。 2)重大な副作用として QT 延長が認められていることから、本剤の CCDS に基づき設定した。
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	安全性に関する一般的注意事項として設定した。
【効能・効果に関連する使用上の注意】 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、QT 延長のある患者、あるいは QT 延長を起こしやすい患者等への投与については、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。（「慎重投与」の項参照）	本剤の投与により、QT 延長が認められたことから、本剤の CCDS を参考に設定した。
【用法・用量に関連する使用上の注意】 1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。 2) 本剤の投与期間は原則として 6 箇月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。	1) 類薬の添付文書及び本剤の CCDS に基づき設定した。 2) 海外の主要な臨床試験及び海外の承認用法・用量における本剤の投与期間は 24 週間であり、国内臨床試験において 24 週を超える使用経験は限られていることから、本剤の CCDS を参考に設定した。
1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）［QT 延長が悪化するおそれがある。］（「重要な基本的	1)、2) 、3) 海外臨床試験において、本剤の投与に

使用上の注意（案）	設定根拠
注意」及び「重大な副作用」の項参照） 2) QT 延長を起こしやすい下記の患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項参照） (1) 心不全のある患者 (2) 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症） (3) QT 延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者 (4) 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者 (5) 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者 (6) Torsade de Pointes の既往のある患者 3) QT 延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者［QT 延長があらわれるおそれがある。］（「重要な基本的注意」、「相互作用」及び「重大な副作用」の項参照）	より QT 延長が認められていることから CCDS を参考に設定した。
2. 重要な基本的注意 1) 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重大な副作用」の項参照」） 2) 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。（「重大な副作用」の項参照）	1) 海外臨床試験において、本剤の投与により QT 延長が認められていることから CCDS を参考に設定した。 2) 海外臨床試験において、本剤の投与により肝機能障害が認められていることから CCDS を参考に設定した。
3. 相互作用 本剤は、CYP3A4 により代謝される。	本剤の CCDS に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
併用注意（併用に注意すること）
<table>
<tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr>
<tr><td>中等度又は強力な CYP3A4 誘導作用を有する薬剤
リファブチン、エファビレンツ等</td><td>本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与中の併用は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。（「薬物動態」の項参照）</td><td>これらの薬剤の CYP3A4 誘導作用により、本剤の代謝が促進される。</td></tr>
<tr><td>QT 延長を起こすことが知られている薬剤
フルオロキノロン系抗菌薬
モキシフロキサシン等
ケトコナゾール（経口剤：国内未発売）
デラマニド</td><td>QT 延長を起こすおそれがある。</td><td>併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがある。</td></tr>
<tr><td>クロファジミン</td><td>QT 延長の増加が認められている。</td><td>機序不明</td></tr>
</table>
</td><td></td></tr>
<tr><td>
4. 副作用
多剤耐性肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 6 例中 3 例（50%）に認められた。副作用は、肝機能異常 1 例（16.7%）、血沈亢進 1 例（16.7%）、ざ瘡 1 例（16.7%）であった。
多剤耐性肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験において、副作用（臨床検査値の異常を含む）は 335 例中 166 例（49.6%）に認められた。主な副作用は、悪心 61 例（18.2%）、関節痛 57 例（17.0%）、頭痛 44 例（13.1%）、嘔吐 41 例（12.2%）であった。
1）重大な副作用
(1) QT 延長（2.7 %）：QT 延長があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。（「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
(2) 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることが
</td><td>
国内第Ⅱ相試験の治験薬投与期の結果に基づき設定した。
海外後期第Ⅱ相試験である C208 試験及び C209 試験の治験薬投与期の併合解析結果に基づき設定した。

1)、2)
副作用の頻度は、C208 及び C209 試験の併合解析結果から算出した。なお、肝機能障害については、C208 試験及び C209 試験において報告はないため「頻度不明」とした。
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>あるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
2）その他の副作用
<table>
<tr><th></th><th>5%以上</th><th>1～5%未満</th></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛、浮動性めまい</td><td></td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、嘔吐、下痢</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>トランスアミナーゼ上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格</td><td>関節痛</td><td>筋肉痛</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>5.高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。</td><td>高齢者における一般的な注意喚起及び本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>6.妊婦、産婦、授乳婦等への投与
1) 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、使用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の 1.7 倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。］
2) 授乳婦に投与するときは授乳を中止させること。［本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であるが、ラットでは、乳汁中の本薬濃度は、母動物の血漿中で観察される本薬濃度よりも 6～12 倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた。］</td><td>1) 本剤の CCDS を参考に、日本人患者に本剤を 1 日 1 回 400mg を 2 週間投与した時の曝露量比を基に記載した。

2) 本剤の CCDS を参考に設定した。</td></tr>
<tr><td>7. 小児等への投与
低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</td><td>平成 9 年 4 月 25 日薬発第 607 号薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に基づき設定した。</td></tr>
<tr><td>8. 過量投与
徴候、症状：
過量投与に関するデータは限られている。健康成人（44 例）に本剤 800mg を単回投与した場合、予測できない副作用は報告されていない。</td><td>本剤の CCDS に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
処置： 本剤を過量投与した場合、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図（QT 間隔）の測定等、一般的な支持療法を行う。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。	
9. 適用上の注意 **薬剤交付時** PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	平成 8 年 3 月 27 日　日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき設定した。
10. その他の注意 1）海外臨床試験（試験期間 120 週）において、死亡例が本剤投与開始例で 12.7%（10/79 例）、プラセボ投与開始例で 3.7%（3/81 例）に認められた。 2）マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系にリン脂質症に関連する色素沈着又は泡沫状マクロファージが観察された。この所見は日本人患者における曝露量より低い曝露量から認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復又は回復傾向を示した。 3）マウスでは日本人患者における曝露量より低い曝露量で、イヌでは日本人患者における曝露量の 2.6 倍で卵巣の黄体、卵胞及び間質の壊死が認められた。	1) 海外臨床試験において、本剤の投与群における死亡例の増加が認められたことから CCDS を参考に設定した。 2) 本剤の CCDS を参考に設定した。 3) マウス及びイヌで認められた卵巣の所見について、日本人患者に本剤を 1 日 1 回 400mg を 2 週間投与した時の曝露量比を基に記載した。

参考文献

1） Laserson KF, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis. 2005;9(6):640-5.

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

ベダキリンフマル酸塩は，厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（平成 27 年 2 月 24 日付 薬食審査発 0224 第 1 号）「医薬品の一般的名称について」により公示された。

JAN：
（日本名）ベダキリンフマル酸塩
（英　名）Bedaquiline Fumarate

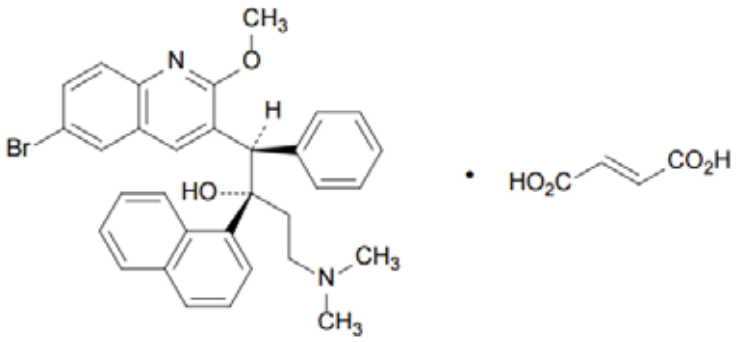
化学名：
（日本名）
(1R,2S)-1-(6-ブロモ-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オール 一フマル酸塩

（英　名）
(1R,2S)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

1.9.2 INN

bedaquiline
（r-INN List 65, WHO Drug Information, Vol.25, No.1, 2011 に収載）

1.9.3 構造式



薬食審査発 0224 第 1 号
平 成 27 年 2 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）長　殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長
（　公　印　省　略　）

医薬品の一般的名称について

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

（参照）
日本医薬品一般名称データベース：URL　http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx
（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

別添

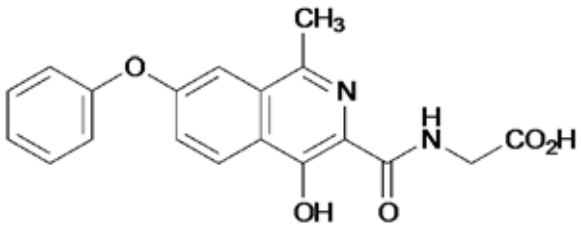
（別表）INN に収載された品目の我が国における医薬品一般的名称

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

登録番号　25-1-B24

JAN（日本名）：ロキサデュスタット

JAN（英　名）：Roxadustat



$C_{19}H_{16}N_2O_5$

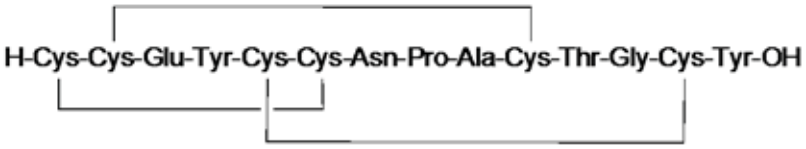
N-[(4-ヒドロキシ-1-メチル-7-フェノキシイソキノリン-3-イル)カルボニル]グリシン

N-[(4-Hydroxy-1-methyl-7-phenoxyisoquinolin-3-yl)carbonyl]glycine

登録番号　25-1-B26

JAN（日本名）：リナクロチド

JAN（英　名）：Linaclotide



$C_{59}H_{79}N_{15}O_{21}S_6$

リナクロチドは，グアニル酸シクラーゼ C 受容体アゴニストであり，14 個のアミノ酸残基からなる合成ペプチドである．化学名は以下のとおりである．

L-システイニル-L-システイニル-L-α-グルタミル-L-チロシル-L-システイニル-L-システイニル-L-アスパラギニル-L-プロリル-L-アラニル-L-システイニル-L-トレオニルグリシル-L-システイニル-L-チロシン　環状(1→6),(2→10),(5→13)-トリス(ジスルフィド)

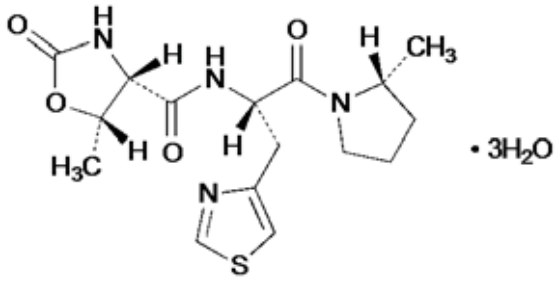
Linaclotide is a guanylate cyclase C receptor agonist. Linaclotide is a synthetic peptide consisting of 14 amino acid residues.　Chemical name is as follows:

L-Cysteinyl-L-cysteinyl-L-α-glutamyl-L-tyrosyl-L-cysteinyl-L-cysteinyl-L-asparaginyl-L-prolyl-L-alanyl-L-cysteinyl-L-threonylglycyl-L-cysteinyl-L-tyrosine cyclic (1→6),(2→10),(5→13)-tris(disulfide)

登録番号　25-1-B28

JAN（日本名）：ロバチレリン水和物

JAN（英　名）：Rovatirelin Hydrate



$C_{16}H_{22}N_4O_4S \cdot 3H_2O$

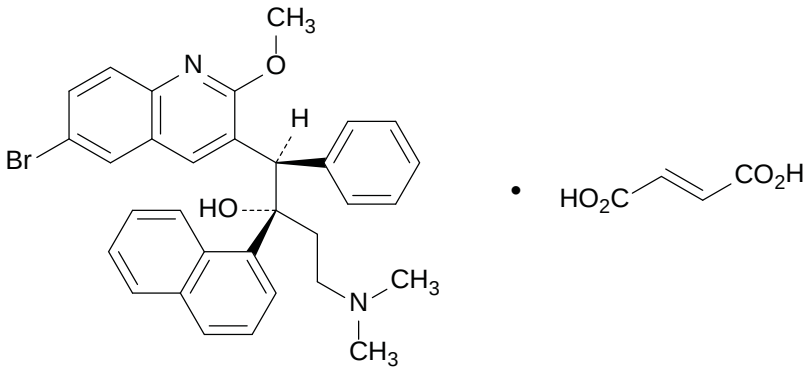
(4*S*,5*S*)-5-メチル-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-メチルピロリジン-1-イル]-1-オキソ-3-(1,3-チアゾール-4-イル)プロパン-2-イル}-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-4-カルボキサミド　三水和物

(4*S*,5*S*)-5-Methyl-*N*-{(2*S*)-1-[(2*R*)-2-methylpyrrolidin-1-yl]-1-oxo-3-(1,3-thiazol-4-yl)propan-2-yl}-2-oxo-1,3-oxazolidine-4-carboxamide trihydrate

登録番号　25-1-B29

JAN（日本名）：ベダキリンフマル酸塩

JAN（英　名）：Bedaquiline Fumarate



$C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

(1*R*,2*S*)-1-(6-ブロモ-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オール　一フマル酸塩

(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate

登録番号　25-1-B31

JAN（日本名）：イキセキズマブ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ixekizumab (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

L 鎖

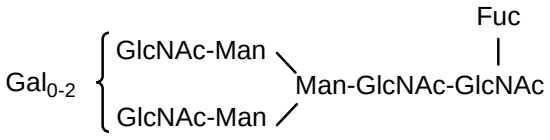
DIVMTQTPLS LSVTPGQPAS ISCRSSRSLV HSRGNTYLHW YLQKPGQSPQ
LLIYKVSNRF IGVPDRFSGS GSGTDFTLKI SRVEAEDVGV YYCSQSTHLP
FTFGQGTKLE IKRTVAAPSV FIFPPSDEQL KSGTASVVCL LNNFYPREAK
VQWKVDNALQ SGNSQESVTE QDSKDSTYSL SSTLTLSKAD YEKHKVYACE
VTHQGLSSPV TKSFNRGEC

H 鎖

QVQLVQSGAE VKKPGSSVKV SCKASGYSFT DYHIHWVRQA PGQGLEWMGV
INPMYGTTDY NQRFKGRVTI TADESTSTAY MELSSLRSED TAVYYCARYD
YFTGTGVYWG QGTLVTVSSA STKGPSVFPL APCSRSTSES TAALGCLVKD
YFPEPVTVSW NSGALTSGVH TFPAVLQSSG LYSLSSVVTV PSSSLGTKTY
TCNVDHKPSN TKVDKRVESK YGPPCPPCPA PEFLGGPSVF LFPPKPKDTL
MISRTPEVTC VVVDVSQEDP EVQFNWYVDG VEVHNAKTKP REEQFNSTYR
VVSVLTVLHQ DWLNGKEYKC KVSNKGLPSS IEKTISKAKG QPREPQVYTL
PPSQEEMTKN QVSLTCLVKG FYPSDIAVEW ESNGQPENNY KTTPPVLDSD
GSFFLYSRLT VDKSRWQEGN VFSCSVMHEA LHNHYTQKSL SLSLG

H 鎖 Q1：部分的ピログルタミン酸；　H 鎖 N296：糖鎖結合；　H 鎖 G445：部分的プロセシング
L 鎖 C219－H 鎖 C133，H 鎖 C225－H 鎖 C225，H 鎖 C228－H 鎖 C228：ジスルフィド結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{6492}H_{10012}N_{1728}O_{2028}S_{46}$（タンパク質部分，４本鎖）

H 鎖 $C_{2182}H_{3349}N_{573}O_{678}S_{17}$

L 鎖 $C_{1064}H_{1661}N_{291}O_{336}S_{6}$

イキセキズマブは，遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体であり，マウス抗ヒトインターロイキン-17 抗体の相補鎖決定部，並びにヒト IgG4 のフレームワーク部及び定常部からなり，H 鎖の 227 番目の Ser 残基が Pro に置換され，C 末端の Lys は除去されている．イキセキズマブは，チャイニーズハムスター卵巣細胞により産生される．イキセキズマブは，445 個のアミノ酸残基からなる H 鎖（γ4 鎖）2 本及び 219 個のアミノ酸残基からなる L 鎖（κ 鎖）2 本で構成される糖タンパク質（分子量：約 149,000）である．

Ixekizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody composed of complementarity-determining regions derived from mouse anti-human interleukin-17 monoclonal antibody and framework regions and constant regions derived from human IgG4, and Ser residue at position 227 is substituted by Pro residue and C-terminus Lys residue is deleted in the H-chains. Ixekizumab is produced in Chinese hamster ovary cells. Ixekizumab is a glycoprotein (molecular weight: ca.149,000) composed of 2 H-chains (γ4-chains) consisting of 445 amino acid residues each and 2 L-chains (κ-chains) consisting of 219 amino acid residues each.

登録番号　25-1-B32

JAN（日本名）：アスホターゼ　アルファ（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Asfotase Alfa (Genetical Recombination)

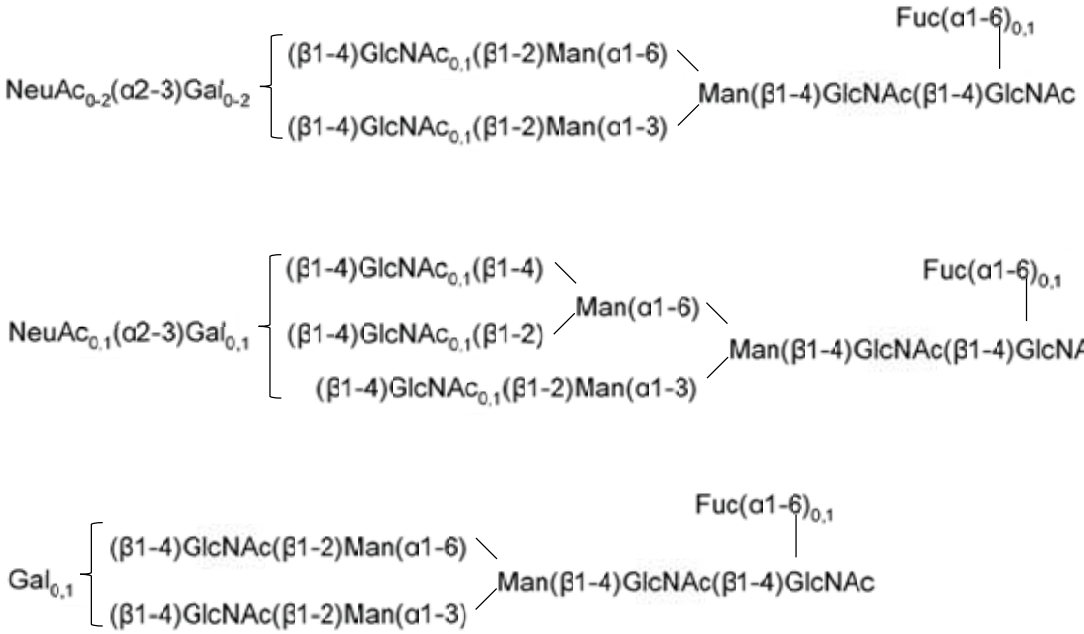
アミノ酸配列及びジスルフィド結合



C493 – C493，C496 – C496：サブユニット間ジスルフィド結合

N123，N213，N254，N286，N413，N564：糖鎖結合

主な糖鎖の推定構造



$C_{7108}H_{11008}N_{1968}O_{2206}S_{56}$（タンパク質部分，2 量体）

単量体　$C_{3554}H_{5506}N_{984}O_{1103}S_{28}$

アスホターゼ　アルファは，遺伝子組換え融合糖タンパク質であり，1～485 番目はヒト組織非特異型アルカリホスファターゼの触媒ドメイン，488～714 番目はヒト IgG1 の Fc ドメインに相当し，C 末端に 10 個のアスパラギン酸残基が結合している．アスホターゼ　アルファは，チャイニーズハムスター卵巣細胞から産生される．アスホターゼ　アルファは，726 個のアミノ酸残基からなるサブユニット 2 個から構成される糖タンパク質（分子量：約 180,000）である．

Asfotase alfa is a recombinant fusion glycoprotein corresponding to a catalytic domain of human tissue non-specific alkaline phosphatase at positions 1‐485, Fc domain of human Ig G1 at positions 488‐714, and 10 residues of Asp are attached to the C-terminus. Asfotase alfa is produced in Chinese hamster ovary cells. Asfotase alfa is a glycoprotein (molecular weight: ca. 180,000) composed of 2 subunits consisting of 726 amino acid residues each.

登録番号　25-2-B2

JAN（日本名）：オクリプラスミン（遺伝子組換え）

JAN（英　名）：Ocriplasmin (Genetical Recombination)

アミノ酸配列及びジスルフィド結合

A 鎖

APSFDCGKPQ VEPKKCPGR

B 鎖

VVGGCVAHPH SWPWQVSLRT RFGMHFCGGT LISPEWVLTA AHCLEKSPRP

SSYKVILGAH QEVNLEPHVQ EIEVSRLFLE PTRKDIALLK LSSPAVITDK

VIPACLPSPN YVVADRTECF ITGWGETQGT FGAGLLKEAQ LPVIENKVCN

RYEFLNGRVQ STELCAGHLA GGTDSCQGDS GGPLVCGEKD KYILQGVTSW

GLGCARPNKP GVYVRVSRFV TWIEGVMRNN

A 鎖 C6 – B 鎖 C105，A 鎖 C16 – B 鎖 C5：ジスルフィド結合

$C_{1214}H_{1890}N_{338}O_{348}S_{14}$（２本鎖）

A 鎖　$C_{88}H_{142}N_{26}O_{26}S_2$

B 鎖　$C_{1126}H_{1752}N_{312}O_{322}S_{12}$

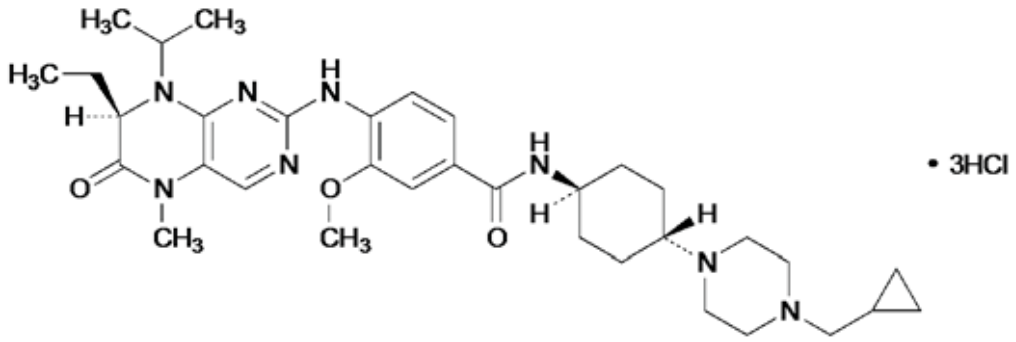
オクリプラスミンは，遺伝子組換えヒトプラスミン類縁体であり，ヒトプラスミンの 543～791 番目のアミノ酸配列に相当する．オクリプラスミンは，19 個のアミノ酸残基からなる A 鎖及び 230 個のアミノ酸残基からなる B 鎖から構成されるタンパク質である．

Ocriplasmin is a recombinant human plasmin analog corresponding to amino acid sequence 543‐791 of human plasmin. Ocriplasmin is a protein composed of an A-chain consisting of 19 amino acid residues and a B-chain consisting of 230 amino acid residues.

登録番号　25-2-B4

JAN（日本名）：ボラセルチブ塩酸塩

JAN（英　名）：Volasertib Hydrochloride



$C_{34}H_{50}N_8O_3$・3HCl

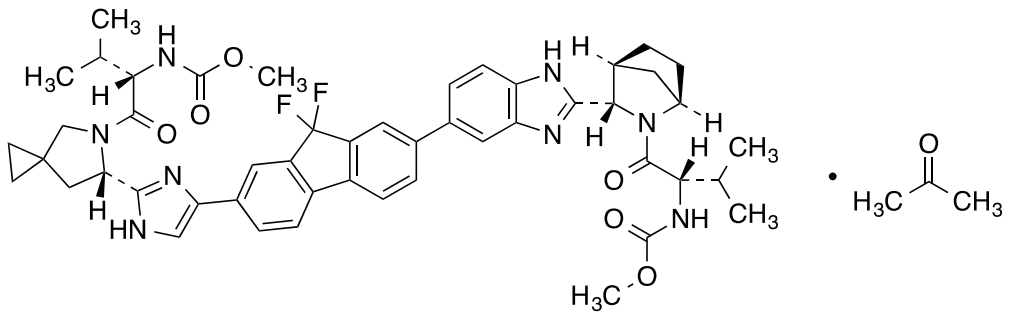
N-{*trans*-4-[4-(シクロプロピルメチル)ピペラジン-1-イル]シクロヘキシル}-4-{[(7*R*)-7-エチル-5-メチル-8-(1-メチルエチル)-6-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロプテリジン-2-イル]アミノ}-3-メトキシベンズアミド　三塩酸塩

N-{*trans*-4-[4-(Cyclopropylmethyl)piperazin-1-yl]cyclohexyl}-4-{[(7*R*)-7-ethyl-5-methyl-8-(1-methylethyl)-6-oxo-5,6,7,8-tetrahydropteridin-2-yl]amino}-3-methoxybenzamide trihydrochloride

登録番号　26-1-B1

JAN（日本名）：レジパスビル　アセトン付加物

JAN（英　名）：Ledipasvir Acetonate



$C_{49}H_{54}F_2N_8O_6 \cdot C_3H_6O$

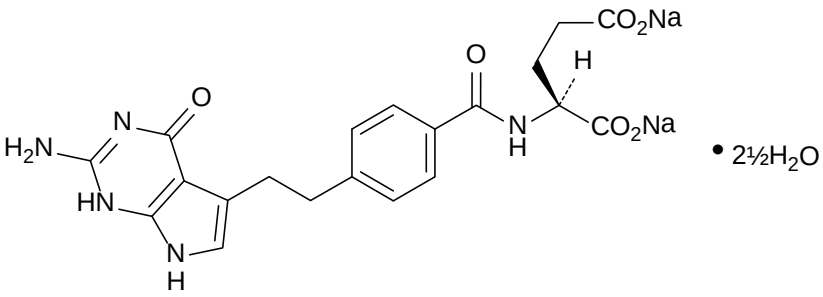
{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタノイル}-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル]-9*H*-フルオレン-2-イル}-1*H*-ベンズイミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチルプロピル}カルバミン酸メチル　一アセトン付加物

Methyl{(1*S*)-1-[(1*R*,3*S*,4*S*)-3-(5-{9,9-difluoro-7-[2-((6*S*)-5-{(2*S*)-2-[(methoxycarbonyl)amino]-3-methylbutanoyl}-5-azaspiro[2.4]hept-6-yl)-1*H*-imidazol-4-yl]-9*H*-fluoren-2-yl}-1*H*-benzimidazol-2-yl)-2-azabicyclo[2.2.1]heptane-2-carbonyl]-2-methylpropyl}carbamate monoacetonate

登録番号　26-1-B7，26-1-B19

JAN（日本名）：ペメトレキセドナトリウムヘミペンタ水和物

JAN（英　名）：Pemetrexed Sodium Hemipentahydrate



$C_{20}H_{19}N_5Na_2O_6$・$2½H_2O$

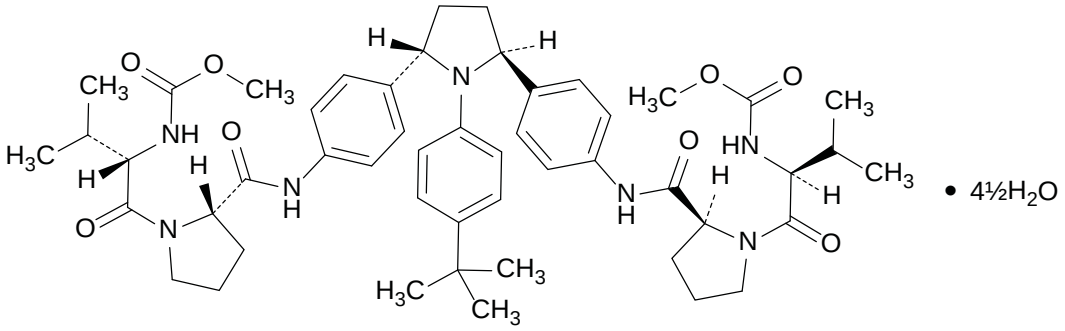
N-{4-[2-(2-アミノ-4-オキソ-4,7-ジヒドロ-1*H*-ピロロ[2,3-*d*]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル}-L-グルタミン酸二ナトリウム　ヘミペンタ水和物

Disodium *N*-{4-[2-(2-amino-4-oxo-4,7-dihydro-1*H*-pyrrolo[2,3-*d*]pyrimidin-5-yl)ethyl]benzoyl}-L-glutamate hemipentahydrate

登録番号　26-1-B16

JAN（日本名）：オムビタスビル水和物

JAN（英　名）：Ombitasvir Hydrate



$C_{50}H_{67}N_7O_8$・4½H_2O

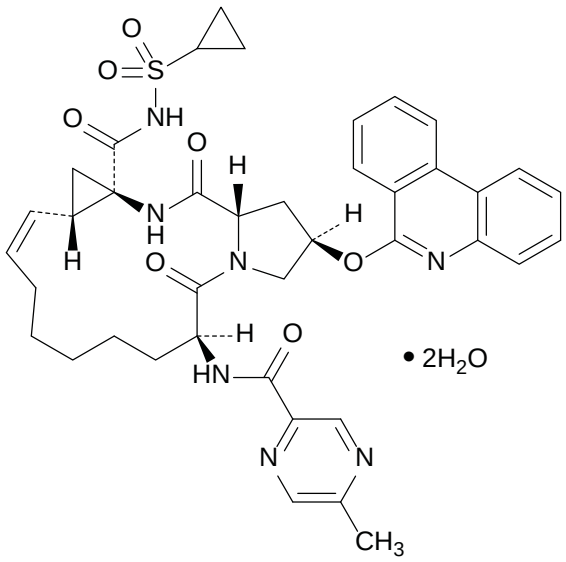
N,*N*′-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-ジメチルエチル)フェニル]ピロリジン-2,5-ジイル}ビス{[(4,1-フェニレンアザンジイル)カルボニル][(2*S*)-ピロリジン-2,1-ジイル][(2*S*)-3-メチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}ビスカルバミン酸ジメチル　ヘミノナ水和物

Dimethyl *N*,*N*′-{(2*S*,5*S*)-1-[4-(1,1-dimethylethyl)phenyl]pyrrolidine-2,5-diyl}bis{[(4,1-phenyleneazanediyl)carbonyl][(2*S*)-pyrrolidine-2,1-diyl][(2*S*)-3-methyl-1-oxobutane-1,2-diyl]}biscarbamate heminonahydrate

登録番号　26-1-B20

JAN（日本名）：パリタプレビル水和物

JAN（英　名）：Paritaprevir Hydrate



$C_{40}H_{43}N_7O_7S \cdot 2H_2O$

(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(シクロプロピルスルホニル)-6-(5-メチルピラジン-2-カルボキサミド)-5,16-ジオキソ-2-(フェナントリジン-6-イルオキシ)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-テトラデカヒドロシクロプロパ[*e*]ピロロ[1,2-*a*][1,4]ジアザシクロペンタデシン-14a(5*H*)-カルボキサミド　二水和物

(2*R*,6*S*,12*Z*,13a*S*,14a*R*,16a*S*)-*N*-(Cyclopropylsulfonyl)-6-(5-methylpyrazine-2-carboxamido)-5,16-dioxo-2-(phenanthridin-6-yloxy)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahydrocyclopropa[*e*]pyrrolo[1,2-*a*][1,4]diazacyclopentadecine-14a(5*H*)-carboxamide dihydrate

※　JAN 以外の情報は、参考として掲載しました。

bedaquilinum

bedaquiline

(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol

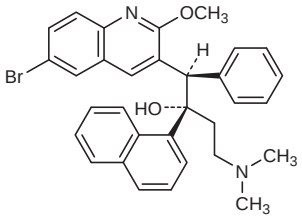
bédaquiline

(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-méthoxyquinoléin-3-yl)-4-(diméthylamino)-2-(naphtalén-1-yl)-1-phénylbutan-2-ol

bedaquilina

(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-metoxiquinolein-3-il)-4-(dimetilamino)-2-(naftalen-1-il)-1-fenilbutan-2-ol

$C_{32}H_{31}BrN_2O_2$



brentuximabum vedotinum #

brentuximab vedotin

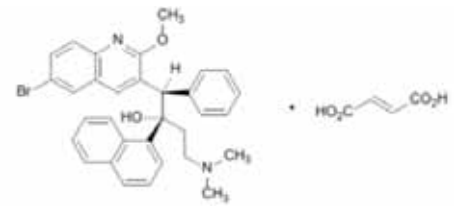
immunoglobulin G1-kappa auristatin E conjugate, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF8 (tumor necrosis factor receptor superfamily member 8, KI-1, CD30)], chimeric monoclonal antibody conjugated to auristatin E; gamma1 heavy chain (1-446) [*Mus musculus* VH (IGHV1-84*02 -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH3 K130>del (118-446)], (220-218')-disulfide (if not conjugated) with kappa light chain (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-4*01 -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; (226-226'')-disulfide dimer; conjugated, on an average of 3 to 5 cysteinyl, to monomethylauristatin E (MMAE), via a maleimidecaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzylcarbamate (mc-val-cit-PABC) linker
For the *vedotin* part, please refer to the document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

brentuximab védotine

immunoglobuline G1-kappa conjuguée à l'auristatine E, anti-[*Homo sapiens* TNFRSF8 (membre 8 de la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale, KI-1, CD30)], anticorps monoclonal chimérique conjugué à l'auristatine E;
chaîne lourde gamma1 (1-446) [*Mus musculus* VH (IGHV1-84*02 -(IGHD)-IGHJ3*01) [8.8.10] (1-117) -*Homo sapiens* IGHG1*01 CH3 K130>del (118-446)], (220-218')-disulfure (si non conjugué) avec la chaîne légère kappa (1'-218') [*Mus musculus* V-KAPPA (IGKV3-4*01 -IGKJ1*01) [10.3.9] (1'-111') -*Homo sapiens* IGKC*01 (112'-218')]; dimère (226-226'')-disulfure; conjugué, sur 3 à 5 cystéinyl en moyenne, au monométhylauristatine E (MMAE), via un linker maléimidécaproyl-valyl-citrullinyl-*p*-aminobenzylcarbamate (mc-val-cit-PABC)
Pour la partie *védotine*, veuillez vous référer au document *"INN for pharmaceutical substances: Names for radicals, groups and others"*.*

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査に係る資料について，本申請に係る内容を次ページより示す。

化学名・別名	（日本名）ベダキリンフマル酸塩 （英名）　Bedaquiline Fumarate
構造式	
効能・効果	＜適応菌種＞ 本剤に感性の結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核
用法・用量	通常、成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400mg を食直後に経口投与する。その後、3 週以降は、ベダキリンとして 1 回 200mg を週 3 回、48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体：ベダキリンフマル酸塩 製剤：サチュロ錠 100 ㎎（1 錠中ベダキリンとして 100 ㎎含有）
毒性	単回投与毒性

動物種	投与経路	性別	概略の致死量 (mg/kg)[a]
マウス	経口	♂♀	200～800
マウス	静脈内	♂♀	>50
ラット	経口	♂ ♀	800 >800
ラット	静脈内	♂♀	>25
イヌ	経口	♂♀	>300

[a]：ベダキリンとしての用量を示す。

反復投与毒性

動物種	投与期間 投与経路	性別	投与量[a] (mg/kg/日)	無毒性量[a] (mg/kg/日)	主な所見[a]
マウス	3 カ月間 経口	♂♀	0, 5, 10, 20, 30	10	≧10：MCV↓，MPS の増生 ≧20：体重低値，体重増加量↓，赤血球パラメータ・リン脂質↓，HDW・総アミラーゼ↑，肝臓重量↑，腸間膜リンパ節の大型・洞組織球増生，骨格筋の変性・炎症，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大・単細胞壊死・壊死，卵巣の萎縮・線維化，三次卵胞/黄体の壊死 30：状態悪化による切迫屠殺，摂餌量↓，網状赤血球・RDW・好中球・AST・ALT・グロブリン・CPK↑，リンパ球・アルブミン・無機 P↓，脾臓重量↑，肝臓の顆粒球浸潤・壊死性/肉芽腫性炎症・膿瘍，腸間膜リンパ節の顆粒球浸潤・膿瘍，脾臓の大型・赤脾髄過形成・髄外造血・リンパ系組織萎縮，骨格筋の鉱質沈着，胃腺窩上皮細胞の萎縮/変性，膵臓の間質の線維性組織球増生・腺房細胞の単細胞壊死，肺の化膿性炎症，凝固腺の単細胞壊

						死・急性炎症，唾液腺の巨大核細胞・腺房細胞の単細胞壊死・顆粒球浸潤・萎縮・細胞分裂増加，子宮の急性炎症・顆粒球・脱落膜反応，副腎 X 帯の大型空胞減少
	ラット	3 カ月間経口	♂♀	0, 1.5, 6, 24	6	24：体重低値，体重増加量・摂餌量↓，赤血球パラメータ↓，白血球・好中球・AST・ALT・トリグリセリド・コレステロール↑，副腎・肝臓・脾臓重量↑，肺・膝窩リンパ節・脾臓の泡沫状マクロファージ，骨格筋の線維性組織球性炎症細胞浸潤・筋線維変性，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大・単核細胞浸潤，腎臓の尿細管好塩基性変化・単核細胞集簇，甲状腺の濾胞上皮細胞肥大
	ラット	6 カ月間経口	♂♀	0, 5, 10, 20	<5	≧5：Ca↑，リンパ系組織の泡沫状/好酸性/色素沈着マクロファージ増加，肝臓の小葉中心性肝細胞肥大・空胞化，腎臓の限局性腎症・皮髄境界部の鉱質沈着 ≧10：コレステロール↑，腎臓重量↑，肺の淡色病巣，大型の肝臓，肺の泡沫状/好酸性マクロファージ増加・コレステロール肉芽腫，筋肉変性 20：眼球突出，歯白色化，被毛着色，体重増加量↓，白血球・好中球・フィブリノーゲン・AST・CPK↑，リンパ球・総タンパク・アルブミン・A/G 比・トリグリセリド・尿素↓，尿赤血球・無晶性沈渣スコア↑，尿リン酸塩スコア↓，胸腺重量↓，リンパ節肥大，子宮の泡沫状/好酸性マクロファージ増加，リンパ節・子宮の肉芽腫性炎症/膿瘍，門脈域周囲空胞化，甲状腺濾胞上皮細胞肥大
	イヌ	1 カ月間経口	♂♀	0, 10, 40, 160	10	≧10：嘔吐，流涎 ≧40：体重低値，体重増加量↓，アルブミン↓，ALP↑，肝臓重量↑，胸腺重量↓，肺・リンパ節・脾臓のマクロファージ肥大，胃底腺の変性・基底部炎症細胞浸潤・色素沈着/肥大マクロファージ 160：食欲不振，便退色，体重・摂餌量↓，好中球・単球・白血球・ALT・AST↑，網状赤血球・総タンパク・Ca↓，肝臓の退色・小葉中心性肝細胞肥大・微小空胞化，パイエル板のマクロファージ肥大，胸腺退縮，心筋細胞の変性・線維性組織球浸潤，腰筋の線維性組織球浸潤
	イヌ	13/26 週間経口	♂♀	0, 2.5, 10, 40/20 (投	2.5	≧2.5：体重・体重増加量↓，種々の組織の色素沈着マクロファ

				与 17 週に減量)		ージ ≧10：肺の変色，リンパ節の変色・腫大，胃の混合性炎症，肺・膝窩/腸間膜リンパ節の泡沫状マクロファージ，亜急性膵炎，肺の肉芽腫/壊死，脾臓の肉芽腫 40/20：状態悪化による切迫屠殺，胸腺・子宮・膣・乳腺の変色，卵巣黄体・卵胞・間質の壊死，心筋の変性・壊死・線維化，骨格筋・舌の筋線維変性/壊死，腸間膜リンパ節のリンパ球枯渇・壊死，胸腺周囲の混合性炎症，肝細胞微小空胞化 40：状態悪化による切迫屠殺，ALP・ALT・AST・CPK↑，胃底腺粘膜の変性/壊死，膵臓の硬度強，脾臓の腫大・泡沫状マクロファージ
	イヌ	2/6 カ月間経口	♂♀	0, 10, 40/20 (投与 57 日に減量)	<10	≧10：体重増加量・摂餌量↓，組織球/マクロファージの肥大/色素沈着等，肺胞上皮の肥大/空胞化・肺上皮化巣，胃底腺変性，精巣の慢性炎症/萎縮，涙腺の線維性組織球増生・色素沈着 40/20：嘔吐，流涎，結膜充血，流涙，精巣重量↓，肺・肝臓の変色/退色，膵臓の慢性炎症，肝細胞肥大，心臓のリンパ組織球性浸潤・単細胞変性・線維化 40：状態悪化，化膿性結膜炎，QT/QTc↑，白血球・好中球・単球・フィブリノーゲン・血小板↑，リンパ球・赤血球パラメータ↓，ALT・AST・ALP・GGT・CPK・コレステロール・cTnI・ミオグロビン↑，総タンパク・アルブミン・Ca・K↓，副腎重量↑，脾臓・リンパ節・胸腺重量↓，脱水，痩せ，リンパ節・脾臓・の変色/退色，涙腺うっ血・腫大，肺癒着，胸腺小型，リンパ系組織のリンパ球枯渇・顆粒球浸潤・組織球性肉芽腫，副腎皮質の単細胞空胞化，肝臓のグリコーゲン様内容減少・線維化・壊死・胆管変性，肺の組織球性肉芽腫，唾液腺の急性炎症，骨格筋/舌の変性/壊死/鉱質沈着，大十二指腸乳頭の急性炎症
	イヌ	9 カ月間経口	♂♀	0, 2, 6, 18	2	≧2：総タンパク・アルブミン↓，膵臓重量↑[b] ≧6：体重低値，体重増加量・摂餌量↓，好中球・白血球↑，リン酸塩↓，下顎リンパ節の暗色，

						肺の淡色病巣，種々の器官/組織の色素沈着マクロファージ，肺・リンパ系組織の泡沫状マクロファージ集簇，膵臓の慢性炎症・腺房細胞萎縮，胃底腺粘膜の萎縮・粘膜固有層の炎症細胞浸潤 18：状態悪化による切迫屠殺，痩せ，嘔吐，異常便，脱水，赤血球パラメータ・グルコース↓，cTnI↑，膵臓・胸腺重量↓，腸間膜リンパ節重量↑，種々の器官/組織に変色，膵臓の小型・ゲル状，腹腔/胃腸管漿膜の肥厚/赤色調/癒着，卵巣の黄体壊死，精巣の慢性炎症・精細管上皮変性，肺の間質性炎症

[a]：ベダキリンとしての用量を示す。[b]：高用量群を除く

副作用

海外後期第 II 相試験併合（治験薬投与期）

副作用発現割合（臨床検査値の異常変動を含む）　49.6%（166/335 例）

副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
悪心	61	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12
関節痛	57	トランスアミナーゼ上昇	8
頭痛	44	肝酵素上昇	8
嘔吐	41	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7

国内第 II 相試験（治験薬投与期）

副作用発現割合（臨床検査値の異常変動を含む）　50.0%（3/6 例）

副作用の種類	例数
肝機能異常	1
血沈亢進	1
ざ瘡	1

会社	ヤンセン ファーマ株式会社　製剤：輸入

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
3.2 データ又は報告書			
3.2.S	m3-2-s-drug-substance	社内資料	評価資料
3.2.P	m3-2-p-drug-product	社内資料	評価資料
3.2.A	m3-2-a-appendices	社内資料	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2 試験報告書			
4.2.1 薬理試験			
4.2.1.1 効力を裏付ける試験			
	5.3.5.4に添付する		
4.2.1.2 副次的薬理試験			
4.2.1.2.1	In vitro pharmacology: High-throughput profile.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-870293	評価資料
4.2.1.3 安全性薬理試験			
4.2.1.3.1	Effects of JNJ-16175328-AAA (R207910) and of astemizole (JNJ-120432-AAA, R043512) on the membrane K^+ current I_{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells [antituberculosis; DIP 178].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-CPF989	参考資料
4.2.1.3.2	Effects of JNJ-16175328-AAA-24248056 (TMC207) on the membrane K^+ current I_{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC197	参考資料
4.2.1.3.3	Effects of JNJ-28325583-AAA-31636185 on the membrane K^+ current I_{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [M2 metabolite; ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC202	参考資料
4.2.1.3.4	Effects of JNJ-28325583-AAA-29630923 on the membrane K^+ current I_{Kr} in HERG-transfected HEK293 cells compared to astemizole [M2 metabolite; ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC227	参考資料
4.2.1.3.5	Effects of JNJ-16175328-AAA-24248056 (TMC207) on the membrane K^+ current I_{Ks} in KvLQT1/minK-transfected CHO cells compared to HMR1556 [ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC198	参考資料
4.2.1.3.6	Effects of JNJ-28325583-AAA-31636185 on the membrane K^+ current I_{Ks} in KvLQT1/minK-transfected CHO cells compared to HMR1556 [M2 metabolite; ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC203	参考資料
4.2.1.3.7	Effects of R207910 (JNJ-16175328-AAA) on the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [Anti-tuberculosis: Dip 1692].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-4133606	参考資料
4.2.1.3.8	Effects of JNJ-16175328-AAA (TMC207) on the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [ATP synthase inhibitor; Dip 178].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC200	参考資料
4.2.1.3.9	Effects of JNJ-28325583-AAA-31636185 on the isolated, spontaneously beating right atrium of the guinea-pig [ATP synthase inhibitor; Dip 178].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC204	参考資料
4.2.1.3.10	Electrophysiological effect of JNJ-16175328-AAA (R207910) in isolated, Langendorff-perfused rabbit hearts (antituberculosis; Dip 178).	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-1893592	参考資料
4.2.1.3.11	Electrophysiological evaluation of JNJ-16175328-AAA-24248056 (TMC207) in isolated, arterially-perfused rabbit ventricular wedge preparations [ATP synthase inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC201	参考資料
4.2.1.3.12	Electrophysiological evaluation of JNJ-28325583-AAA-31636185 in isolated, arterially-perfused rabbit ventricular wedge preparations [ATP synthesis inhibitor].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-NC205	参考資料
4.2.1.3.13	Effects of JNJ-16175328-AAA on cardio-haemodynamic and -electrophysiological parameters in anaesthetized guinea pigs: dose 0.16, 0.32, 0.64, 1.25 and 2.5 mg/kg intravenously [Tuberculosis - Dip 178].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-CPF732	参考資料
4.2.1.3.14	Effects of JNJ-16175328-AAA (R207910) on cardiovascular and behavioural parameters in instrumented, awake dogs: dose 20 mg/kg orally [antituberculosis; Dip 178].	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-CPF761	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.1.3.15	Effects on cardiovascular and respiratory function in the telemetered dog.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-Exp6115	評価資料
4.2.1.3.16	Moxifloxacin hydrochloride and TMC207 fumarate: Cardiovascular evaluation following combined oral administration in the beagle dog.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-1408-008	評価資料
4.2.1.3.17	Single dose oral safety pharmacology study in the rat: The modified Irwin's test.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-Exp6201	評価資料
4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験			
	該当資料なし		
4.2.2 薬物動態試験			
4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書			
4.2.2.1.1	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R207910 in mouse EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC195	評価資料
4.2.2.1.2	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC 207 (JNJ-16175328) and its desmethyl metabolite JNJ-28325583 in mouse EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC140	評価資料
4.2.2.1.3	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R207910 in rat EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC194	評価資料
4.2.2.1.4	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC 207 (JNJ-16175328) and its desmethyl metabolite JNJ-28325583 (R405786) in rat EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC138	評価資料
4.2.2.1.5	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of R207910 in rabbit EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 BA329	評価資料
4.2.2.1.6	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R207910 in dog EDTA plasma	ヤンセンファーマ社内資料 NC193	評価資料
4.2.2.1.7	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of TMC 207 (JNJ-16175328) and its desmethyl metabolite JNJ-28325583 in dog EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC139	評価資料
4.2.2.1.8	Validation (partial) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC 207 (JNJ-16175328) and its desmethyl metabolite JNJ-28325583 (R405786) in cynomolgus EDTA plasma.	ヤンセンファーマ社内資料 NC166	評価資料
4.2.2.2 吸収			
4.2.2.2.1	Determination of the in vitro transport characteristics of TMC207: an in vitro study in Caco-2 monolayers (Tibotec Study No. TMC207-NC168).	ヤンセンファーマ社内資料 NC168	評価資料
4.2.2.2.2	Determination of the in vitro transport characteristics of ^{3}H-JNJ-28325583: an in vitro study in Caco-2 monolayers. (Tibotec Study No. TMC207-TiDP13-NC207)	ヤンセンファーマ社内資料 NC207	評価資料
4.2.2.2.3	Pharmacokinetics of R207910 (TMC207) and R405786 (N-desmethyl metabolite) in the SPF albino Swiss mouse after single oral administration of R403323 (TMC207-fumarate) at 30 mg base-eq./kg as an aqueous 20% HP-β-CD solution.(Tibotec Ref. No. TMC207-TiDP13-NC170)	ヤンセンファーマ社内資料 NC170	評価資料
4.2.2.2.4	Pharmacokinetics of R403323 (TMC207-fumarate) and R405786 (N-desmethyl-TMC207) in the female HRN™ mouse after single oral administration of 10 (R403323 only) and 60 mg eq./kg as an aqueous 20% HP-β-CD solution.	ヤンセンファーマ社内資料 NC174	評価資料
4.2.2.2.5	Pharmacokinetics of R207910 in the SPF albino Swiss mouse after single intravenous administration of an aqueous 20% HP-β-CD solution of R207910 (pH 3.7 ± 0.1) at 12.5 mg/kg.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4635	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.2.6	Absorption, plasma kinetics and tissue distribution of R16175328-AAA in the male Sprague-Dawley rat after single intravenous administration at 5 mg/kg and single oral administration at 20 mg/kg (ADME_0195)	ヤンセンファーマ社内資料 ADME_0195	評価資料
4.2.2.2.7	Pharmacokinetics and absolute and relative bioavailability in male beagle dogs after single intravenous administration of a 20% HP-β-CD solution (pH 3.7 ± 0.1) of R207910 at 1 mg/kg and after single oral administration of a 20% HP-β-CD (pH 2.0 ± 0.1) solution of R207910 or of an aqueous 0.5% Methocel suspension of R207910, both at 5 mg/kg, following a cross-over design.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4441	評価資料
4.2.2.2.8	The absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-TMC207 in the male beagle dog after a single oral dose of ^{14}C-TMC207 at 10 mg/kg. (Tibotec Ref: TMC207-NC127)	ヤンセンファーマ社内資料 NC127	評価資料
4.2.2.2.9	Evaluation of the Oral Bioavailability and Pharmacokinetics of R207910 in Male Cynomolgus Monkeys Following Single Oral (5 mg/kg) and Intravenous Bolus Administrations (1 mg/kg)	ヤンセンファーマ社内資料 FK4705	評価資料
4.2.2.2.10	[^{14}C]-R403323 ([^{14}C]-TMC207-fumarate): a study of absorption, distribution and excretion following oral administration to the cynomolgus monkey	ヤンセンファーマ社内資料 NC159	評価資料
4.2.2.2.11	Comparison of the plasma and tissue concentrations after a single and a 5-day repeated oral administration of 16175328-AAA at 6.25 and 25 mg/kg in the male Swiss SPF (CD1)-mice (ADME_0627).	ヤンセンファーマ社内資料 ADME_0627	評価資料
4.2.2.2.12 (4.2.3.1.3の重複記載)	Single dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6016	評価資料
4.2.2.2.13 (4.2.3.2.3の重複記載)	R403323: 13 Week oral (gavage) administration toxicity study in the mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7419	評価資料
4.2.2.2.14 (4.2.3.2.6の重複記載)	1-Month intermittent dose oral toxicity study with 1-month recovery in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6017	評価資料
4.2.2.2.15 (4.2.3.7.2.1の重複記載)	Assessment of immunomodulating effects of TMC207 after repeated dose (4 weeks) oral administration in rats, including toxicokinetics	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6926	評価資料
4.2.2.2.16 (4.2.3.2.7の重複記載)	13-Week toxicity study by oral route (gavage) in rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6614	評価資料
4.2.2.2.17 (4.2.3.2.8の重複記載)	R403323: 26 Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat with a 12 week treatment-free period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7421	評価資料
4.2.2.2.18 (4.2.3.4.1.1の重複記載)	TMC207-fumarate: Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9596	評価資料
4.2.2.2.19 (4.2.3.5.4.1の重複記載)	TMC207-fumarate: Toxicity study in the juvenile rat by oral (gavage) administration	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9405	評価資料
4.2.2.2.20 (4.2.3.2.10の重複記載)	1-Month repeated dose oral toxicity study with 1-month recovery in the beagle dog	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6018	評価資料
4.2.2.2.21 (4.2.3.2.11の重複記載)	13/26-Week toxicity study by oral route (gavage) in beagle dogs	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6612	評価資料
4.2.2.2.22 (4.2.3.2.13の重複記載)	TMC207: 39 Week oral (gavage) toxicity study in dogs followed by a 13 week recovery period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9239	評価資料
4.2.2.3 分布			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.1	Plasma kinetics and tissue distribution of TMC207 and its metabolites after a single oral dose ^{14}C-TMC207 at 6 mg/kg in the male and female Sprague-Dawley rat.	ヤンセンファーマ社内資料 NC122	評価資料
4.2.2.3.2	(^{14}C)-R207910: A study of distribution in the pigmented rat following a single oral dose administation (20 mg/kg) by quantitative whole-body autoradiography.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4694	評価資料
4.2.2.3.3	Tissue distribution and placental transfer of ^{14}C-TMC207 in the pregnant albino Sprague-Dawley rat after single oral administration at 6 mg/kg, as studied by whole-body autoradiography.	ヤンセンファーマ社内資料 NC121	評価資料
4.2.2.3.4	The plasma protein binding of R207910 in plasma from male man, male monkey, male dog, female rabbit, male and female rat and male and female mouse.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4665	評価資料
4.2.2.3.5	The plasma protein binding and blood distribution of TMC207 in animals and man.	ヤンセンファーマ社内資料 FK5606	評価資料
4.2.2.3.6	The distribution of ^{3}H-JNJ-28325583 in blood and protein binding of ^{3}H-JNJ-28325583 in plasma from man.	ヤンセンファーマ社内資料 NC206	評価資料
4.2.2.3.7 (4.2.2.2.11の重複記載)	Comparison of the plasma and tissue concentrations after a single and a 5-day repeated oral administration of 16175328-AAA at 6.25 and 25 mg/kg in the male Swiss SPF (CD1)-mice (ADME_0627).	ヤンセンファーマ社内資料 ADME_0627	評価資料
4.2.2.3.8 (4.2.3.2.2の重複記載)	28 Day oral (gavage) administration toxicity study in the mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7420	参考資料
4.2.2.3.9 (4.2.2.2.6の重複記載)	Absorption, plasma kinetics and tissue distribution of R16175328-AAA in the male Sprague-Dawley rat after single intravenous administration at 5 mg/kg and single oral administration at 20 mg/kg (ADME_0195)	ヤンセンファーマ社内資料 ADME_0195	評価資料
4.2.2.3.10 (4.2.3.7.2.1の重複記載)	Assessment of immunomodulating effects of TMC207 after repeated dose (4 weeks) oral administration in rats, including toxicokinetics	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6926	評価資料
4.2.2.3.11 (4.2.3.2.8の重複記載)	R403323: 26 Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat with a 12 week treatment-free period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7421	評価資料
4.2.2.3.12 (4.2.3.2.10の重複記載)	1-Month repeated dose oral toxicity study with 1-month recovery in the beagle dog	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6018	評価資料
4.2.2.3.13 (4.2.3.2.11の重複記載)	13/26-Week toxicity study by oral route (gavage) in beagle dogs	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6612	評価資料
4.2.2.3.14 (4.2.3.2.12の重複記載)	Six-month repeated dose oral toxicity study of TMC207 with 2-month interim kill in the beagle dog (mechanistic study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7305	評価資料
4.2.2.3.15 (4.2.2.2.10の重複記載)	[^{14}C]-R403323 ([^{14}C]-TMC207-fumarate): a study of absorption, distribution and excretion following oral administration to the cynomolgus monkey	ヤンセンファーマ社内資料 NC159	評価資料
4.2.2.3.16 (4.2.2.2.8の重複記載)	The absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-TMC207 in the male beagle dog after a single oral dose of ^{14}C-TMC207 at 10 mg/kg. (Tibotec Ref: TMC207-NC127)	ヤンセンファーマ社内資料 NC127	評価資料
4.2.2.3.17 (4.2.3.5.2.2の重複記載)	Oral developmental toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6657	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.3.18（4.2.3.5.3.2の重複記載）	TMC207-fumarate: Pre- and post-natal development study in the CD rat by oral (gavage) administration	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9296	評価資料
4.2.2.3.19（4.2.3.5.2.5の重複記載）	Oral development toxicity study in the rabbit	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6656	評価資料
4.2.2.4 代謝			
4.2.2.4.1	The *in vitro* metabolism of ^{14}C-R207910 in hepatocytes and liver subcellular fractions of male and female mouse, male and female rat, female rabbit, male dog, male cynomolgus monkey and human.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4632	評価資料
4.2.2.4.2	An *in vitro* study on the microsomal cytochrome P-450 form(s) involved in the metabolism of ^{14}C-R207910.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4662	評価資料
4.2.2.4.3	An *in-vitro* study on the involvement of CYP2C19 in the metabolism of TMC207.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10103	評価資料
4.2.2.4.4	An *in-vitro* study on the cytochrome P-450 isoenzymes involved in the major metabolic pathways of ^{3}H-JNJ-28325583.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10535	評価資料
4.2.2.4.5	LC-MS identification of the metabolites in plasma of human, rat and mouse after repeated dose administration of TMC207.	ヤンセンファーマ社内資料 NC156	評価資料
4.2.2.4.6	The metabolic stability, metabolism and excretion of R207910 in the male SPF Sprague-Dawley rat after a single oral dose of ^{14}C-R207910 at 6 mg/kg.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4740	評価資料
4.2.2.4.7	The metabolism and excretion of ^{14}C-TMC207 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of ^{14}C-TMC207 at 6 mg/kg in 10% HP-β-CD.	ヤンセンファーマ社内資料 NC126	評価資料
4.2.2.4.8	Biliary excretion and identification of biliary metabolites of TMC207 in male Sprague-Dawley rats after a single oral dose of ^{14}C-TMC207 at 6 mg/kg.	ヤンセンファーマ社内資料 NC146	評価資料
4.2.2.4.9	In vivo metabolite profiling of R207910 in human, dog, rabbit, rat and mouse plasma	ヤンセンファーマ社内資料 BA67	評価資料
4.2.2.4.10	Non-GLP *in vitro* human hepatocyte induction study using R207910	ヤンセンファーマ社内資料 FK4372	評価資料
4.2.2.4.11	A Study of the Potential Effects of R-207910 in the Induction of CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4 in Cryo-Preserved Human Hepatocytes (FK5329)	ヤンセンファーマ社内資料 FK5329	評価資料
4.2.2.4.12	A Study on the interaction of R-207910 on CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8,9,10, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5 and CYP4A in human liver microsomes.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4470	評価資料
4.2.2.4.13	An *in-vitro* study on the direct and mechanism based inhibition of cytochrome P-450 (CYP) CYP2C8 and CYP2C9 activity by TMC207. TMC207-0054807.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10542	評価資料
4.2.2.4.14	An *in vitro* study on the possible inhibitory effect of R405786 - the *N*-desmethyl metabolite of TMC207 - on selected cytochrome P450 activities in human liver microsomes. (Tibotec Ref: TMC207-TiDP13-NC131).	ヤンセンファーマ社内資料 NC131	評価資料
4.2.2.4.15	A study of the effects of R207910 on some hepatic enzyme activities after oral administration for 15 days at doses of 0, 6, 12 and 24 mg/kg/day to male and female Sprague-Dawley rats.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4680	評価資料
4.2.2.4.16	A study of the effects of TMC207 on some hepatic enzyme activities after oral administration for thirteen weeks at doses of 0, 2.5, 10 and 40 mg/kg/day to male and female Beagle dogs.	ヤンセンファーマ社内資料 NC133	評価資料
4.2.2.5 排泄			

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.2.5.1（4.2.2.4.6の重複記載）	The metabolic stability, metabolism and excretion of R207910 in the male SPF Sprague-Dawley rat after a single oral dose of ^{14}C-R207910 at 6 mg/kg.	ヤンセンファーマ社内資料 FK4740	評価資料
4.2.2.5.2（4.2.2.4.7の重複記載）	The metabolism and excretion of ^{14}C-TMC207 in the male and female Sprague-Dawley rat after single oral administration of ^{14}C-TMC207 at 6 mg/kg in 10% HP-β-CD.	ヤンセンファーマ社内資料 NC126	評価資料
4.2.2.5.3（4.2.2.2.8の重複記載）	The absorption, metabolism and excretion of ^{14}C-TMC207 in the male beagle dog after a single oral dose of ^{14}C-TMC207 at 10 mg/kg. (Tibotec Ref: TMC207-NC127)	ヤンセンファーマ社内資料 NC127	評価資料
4.2.2.5.4（4.2.2.2.10の重複記載）	[^{14}C]-R403323 ([^{14}C]-TMC207-fumarate): a study of absorption, distribution and excretion following oral administration to the cynomolgus monkey	ヤンセンファーマ社内資料 NC159	評価資料
4.2.2.5.5（4.2.2.4.8の重複記載）	Biliary excretion and identification of biliary metabolites of TMC207 in male Sprague-Dawley rats after a single oral dose of ^{14}C-TMC207 at 6 mg/kg.	ヤンセンファーマ社内資料 NC146	評価資料
4.2.2.5.6（4.2.3.5.3.2の重複記載）	TMC207-fumarate: Pre- and post-natal development study in the CD rat by oral (gavage) administration	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9296	評価資料
4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用（非臨床）			
4.2.2.6.1	In-vitro determination of the drug-drug interaction potential of R207910 in human liver microsomes: effects of possible co-medication on the metabolism of R207910	ヤンセンファーマ社内資料 FK5194	評価資料
4.2.2.7 その他の薬物動態試験			
4.2.2.7.1	In vitro study on the OATP1B1 and OATP1B3 uptake and inhibition of TMC207 and its M2 metabolite in human hepatocytes in suspension.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10493	評価資料
4.2.2.7.2	An in vitro study on the transport of JNJ-16175328 (TMC207) and JNJ-28325583 (M2 metabolite of TMC207) by ABCG2 (BCRP) and ABCC2 (MRP2).	ヤンセンファーマ社内資料 FK10603	評価資料
4.2.2.7.3	In vitro study on the OATP1B1 and OATP1B3 uptake of TMC207 and its M2 metabolite in human hepatocytes, the efflux transport of M2 as substrate of MRP2 and BCRP, and the inhibition of the BCRP mediated transport by TMC207.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10821	評価資料
4.2.2.7.4	An in vitro study on the inhibition of SLC22A6 (OAT1) and ABCG2 (BCRP) by TMC207 and its M2 metabolite.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10608	評価資料
4.2.2.7.5	In vitro study on the OCT1 uptake and inhibition of TMC207 and its M2 metabolite in human hepatocytes in suspension.	ヤンセンファーマ社内資料 FK10497	評価資料
4.2.2.7.6	An in vitro study on the inhibition of SLC22A2 (OCT2), SLC47A1 (MATE1) and SLC47A2 (MATE2-K) by JNJ-16175328 (TMC207) and JNJ-28325583 (M2 metabolite of TMC207).	ヤンセンファーマ社内資料 FK10604	評価資料
4.2.2.7.7	*In vitro* Interaction Studies of Two Selected Test Articles with human OAT3 Uptake Transporters	ヤンセンファーマ社内資料 FK10641	評価資料
4.2.3 毒性試験			
4.2.3.1 単回投与毒性試験			
4.2.3.1.1	Single dose oral toxicity study in the Swiss mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6202	評価資料
4.2.3.1.2	Single dose intravenous toxicity study in the Swiss mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX5728	評価資料
4.2.3.1.3	Single dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6016	評価資料
4.2.3.1.4	Single dose intravenous toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX5730	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.2 反復投与毒性試験			
4.2.3.2.1	5-Day repeated dose oral toxicity and toxicokinetic study of R207910/R403323 in C57BL/6 mice	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7264	参考資料
4.2.3.2.2	28 Day oral (gavage) administration toxicity study in the mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7420	参考資料
4.2.3.2.3	R403323: 13 Week oral (gavage) administration toxicity study in the mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7419	評価資料
4.2.3.2.4	Single dose oral toxicity study followed by a 14-day repeated dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 Exp5611	参考資料
4.2.3.2.5	15-Day repeated dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6022	参考資料
4.2.3.2.6	1-Month intermittent dose oral toxicity study with 1-month recovery in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6017	評価資料
4.2.3.2.7	13-Week toxicity study by oral route (gavage) in rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6614	評価資料
4.2.3.2.8	R403323: 26 Week oral (gavage) administration toxicity study in the rat with a 12 week treatment-free period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7421	評価資料
4.2.3.2.9	Single dose escalation oral toxicity study followed by a 14-day repeated dose oral toxicity study in the beagle dog	ヤンセンファーマ社内資料 Exp5612	参考資料
4.2.3.2.10	1-Month repeated dose oral toxicity study with 1-month recovery in the beagle dog	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6018	評価資料
4.2.3.2.11	13/26-Week toxicity study by oral route (gavage) in beagle dogs	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6612	評価資料
4.2.3.2.12	Six-month repeated dose oral toxicity study of TMC207 with 2-month interim kill in the beagle dog (mechanistic study)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7305	評価資料
4.2.3.2.13	TMC207: 39 Week oral (gavage) toxicity study in dogs followed by a 13 week recovery period	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9239	評価資料
4.2.3.3 遺伝毒性試験			
4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験			
4.2.3.3.1.1	*In vitro* bacterial reverse mutation test with *Salmonella typhimurium*	ヤンセンファーマ社内資料 Exp5618	参考資料
4.2.3.3.1.2	*In vitro* bacterial reverse mutation test with *Salmonella typhimurium*	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6089	評価資料
4.2.3.3.1.3	*In vitro* mammalian forward mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (TK-locus) using the Microtiter® fluctuation technique	ヤンセンファーマ社内資料 Exp5619	参考資料
4.2.3.3.1.4	*In vitro* mammalian forward mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (TK-locus) using the Microtiter® fluctuation technique	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6088	評価資料
4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験			
4.2.3.3.2.1	*In vivo* micronucleus test on bone marrow cells of mice	ヤンセンファーマ社内資料 Exp5620	参考資料
4.2.3.3.2.2	*In vivo* micronucleus test on bone marrow cells of mice	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6090	評価資料
4.2.3.4 がん原性試験			
4.2.3.4.1 長期がん原性試験			
4.2.3.4.1.1	TMC207-fumarate: Carcinogenicity study by oral gavage administration to CD rats for 104 weeks	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9596	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.4.3 その他の試験			
	該当資料なし		
4.2.3.5 生殖発生毒性試験			
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験			
4.2.3.5.1.1	Oral fertility study of TMC-207 in the male and female rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7332	評価資料
4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験			
4.2.3.5.2.1	Pilot oral developmental toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6529	参考資料
4.2.3.5.2.2	Oral developmental toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6657	評価資料
4.2.3.5.2.3	5-Day repeated dose oral toxicity study in the female rabbit	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6530	参考資料
4.2.3.5.2.4	Pilot oral developmental toxicity study in the rabbit	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6528	参考資料
4.2.3.5.2.5	Oral development toxicity study in the rabbit	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6656	評価資料
4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験			
4.2.3.5.3.1	TMC207: Preliminary pre- and post-natal development study by oral (gavage) administration to CD rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9295	参考資料
4.2.3.5.3.2	TMC207-fumarate: Pre- and post-natal development study in the CD rat by oral (gavage) administration	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9296	評価資料
4.2.3.5.4 新生児を用いた試験			
4.2.3.5.4.1	TMC207-fumarate: Toxicity study in the juvenile rat by oral (gavage) administration	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9405	評価資料
4.2.3.6 局所刺激性試験			
4.2.3.6.1	*In vitro* bovine corneal opacity-permeability eye irritation test	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6092	参考資料
4.2.3.6.2	*In vitro* phototoxicity testing of R207910 by the neutral red uptake assay using Balb/c 3T3 mouse fibroblasts (Study TOX6247)	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6247	参考資料
4.2.3.6.3	Single-dosage phototoxicity study to determine the effects of oral (gavage) administration of R207910 on eyes and skin in pigmented rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6312	評価資料
4.2.3.6.4	Local lymph node assay in the mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6114	参考資料
4.2.3.7 その他の毒性試験			
4.2.3.7.1 抗原性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.2 免疫毒性試験			
4.2.3.7.2.1	Assessment of immunomodulating effects of TMC207 after repeated dose (4 weeks) oral administration in rats, including toxicokinetics	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6926	評価資料
4.2.3.7.2.2	Assessment of immunomodulating effects of R403323 (TMC207-fumarate) in a host resistance assay with Listeria monocytogenes after repeated dose (4 weeks) oral administration in rats	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7484	評価資料
4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験			
4.2.3.7.3.1	1-Month intermittent dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX5731	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.2.3.7.3.2	10-Week intermittent dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX5669	参考資料
4.2.3.7.4 依存性試験			
	該当資料なし		
4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験			
4.2.3.7.5.1	5-Day repeated dose oral toxicity study of R403323/R405786 in the C57BL/6N mouse	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7539	参考資料
4.2.3.7.6 不純物の毒性試験			
4.2.3.7.6.1	*In vitro* bacterial reverse mutation test with TMC207 fumarate spiked with 2% DO07762 in *Salmonella typhimurium*	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9398	評価資料
4.2.3.7.6.2	Mutation at the thymidine kinase (*tk*) locus of mouse lymphoma L5178Y cells (MLA) using the Microtitre® fluctuation technique	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9394	評価資料
4.2.3.7.6.3	2-Week repeated dose oral toxicity study in the rat	ヤンセンファーマ社内資料 TOX7562	参考資料
4.2.3.7.6.4	*In vitro* bacterial reverse mutation test with TMC207 fumarate spiked with 10% GA27 in *Salmonella typhimurium*	ヤンセンファーマ社内資料 TOX9483	評価資料
4.2.3.7.6.5	*In vitro* bacterial reverse mutation test with *Salmonella typhimurium*	ヤンセンファーマ社内資料 TOX6327	参考資料
4.2.3.7.7 その他の試験			
4.2.3.7.7.1	The cytotoxicity of R207910 in mouse, rat, dog and human hepatocytes	ヤンセンファーマ社内資料 FK4371	参考資料
4.2.3.7.7.2	The cytotoxicity of R405786, the N-desmethyl metabolite of TMC207, in mouse, rat, dog and human hepatocytes. Tibotec reference number NC173	ヤンセンファーマ社内資料 FK5806	参考資料
4.2.3.7.7.3	Comparison of the cytotoxicity and phospholipidogenic potency of TMC207 and R405786, the N-desmethyl metabolite of TMC207 in an *in vitro* phospholipidosis screening assay	ヤンセンファーマ社内資料 TOX8271	参考資料
4.2.3.7.7.4	Comparison of the cytotoxicity and phospholipidogenic potency of TMC207, R405786 and R472163, the N-desmethyl and N-di-desmethyl metabolites of TMC207 in an *in vitro* phospholipidosis screening assay	ヤンセンファーマ社内資料 TOX8337	参考資料
4.2.3.7.7.5	*In vitro* phospholipidosis assay with JNJ-16175328-AAA and Clofazimine on THP-1 human monocytes	ヤンセンファーマ社内資料 ADME_14528	参考資料
4.3 参考文献			
4.3.1 薬理試験			
	該当資料なし		
4.3.2 薬物動態試験			
4.3.2.1 (4.3.3.1の重複記載)	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat	de Zwart L, et al. Reprod Toxicol. 2008;26(3-4):220-30.	参考資料
4.3.2.2 (4.3.3.2の重複記載)	Drug-induced phospholipidoses. II. Tissue distribution of the amphilphilic drug chlophentaermine	Lüllmann H, et al. CRC Crit Rev Toxicol. 1975;4(2):185-218.	参考資料
4.3.2.3 (4.3.3.3の重複記載)	Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions	Reasor MJ, et al. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567-83.	参考資料
4.3.3 毒性試験			
4.3.3.1	The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat	de Zwart L, et al. Reprod Toxicol. 2008;26(3-4):220-30.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
4.3.3.2	Drug-induced phospholipidoses. II. Tissue distribution of the amphiphilic drug chlorphentermine	Lüllmann H, et al. CRC Crit Rev Toxicol. 1975;4(2):185-218.	参考資料
4.3.3.3	Drug-induced phospholipidosis: Issues and future directions	Reasor MJ, et al. Expert Opin Drug Saf. 2006;5(4):567-83.	参考資料
4.3.3.4	Musculoskeletal system. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.157-206 (P.191).	参考資料
4.3.3.5	Experimental myopathy induced by amphiphilic cationic compounds including several psychotropic drugs	Drenckhahn D, et al. Neuroscience. 1979;4(4):549-62.	参考資料
4.3.3.6	Myopathy related to administration of a cationic amphiphilic drug and the use of multidose drug distribution analysis to predict its occurrence	Vonderfecht SL, et al. Toxicol Pathol. 2004;32(3):318-25.	参考資料
4.3.3.7	Cardiovascular system. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.263-324 (P.271,279).	参考資料
4.3.3.8	Spinosad insecticide: Subchronic and chronic toxicity and lack of carcinogenicity in CD-1 mice	Stebbins KE, et al. Toxicol Sci. 2002;65(2):276-87.	参考資料
4.3.3.9	Liver and pancreas. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.433-535 (P.459-461).	参考資料
4.3.3.10	Urinary tract. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.537-614 (P.552-555).	参考資料
4.3.3.11	Nervous system and special sense organs. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.799-866 (P.826-827, 831).	参考資料
4.3.3.12	Male genital tract. In: Histopathology of preclinical toxicity studies: Interpretation and relevance in drug safety evaluation, fourth edition	Greaves P. Amsterdam: Elsevier AP;2012.P.615-666 (P.645).	参考資料
4.3.3.13	TOX7305: 6 Month repeated dose oral toxicity study of TMC207 with 3 month interim kill in the Beagle dog (Mechanistic study). Histopathological review of testes and epididymides	Creasy DM. Expert Report to Study No. TMC207-NC165, February 2007.	参考資料
4.3.3.14	The chronic oral toxicity of chloroquine.	Fitzhugh OG, et al. J Pharmacol Exp Ther. 1948;93(2):147-52.	参考資料
4.3.3.15	Preclinical development of new drugs that enhance thyroid hormone metabolism and clearance: inadequacy of using rats as an animal model for predicting human risks in an IND and NDA	Wu KM, et al. Am J Ther. 2006;13(2):141-4.	参考資料
4.3.3.16	Thyroid and parathyroid toxicology, mechanisms of toxicity: Thyroid follicular cells. In: Harvey PW, Rush KC, Cockburn A, editors. Endocrine and hormonal toxicology	Capen CC. Chichester: John Wiley & Sons;1999.P.42-47.	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.2 全臨床試験一覧表			
5.3 臨床試験報告書			
5.3.1 生物薬剤学試験報告書			
5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書			
5.3.1.2.1	The relative bioavailability of a single dose of TMC207 formulated as beads in a capsule or as the fumarate salt in a tablet, taken under fasted and fed conditions, as compared to the oral solution taken under fed conditions, in healthy subjects.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-C108	参考資料
5.3.1.2.2	A Phase I, two-panel, open-label, randomized, 3-way crossover trial in healthy subjects to determine the relative oral bioavailability of TMC207 after single dose administration of TMC207 100 mg as the Phase II clinical trial tablet formulation and as a newly developed tablet formulation, under fed and fasted conditions.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C111	参考資料
5.3.1.3 In Vitro－In Vivo の関連を検討した試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書			
5.3.1.4.1	Validation of an LC-MS/MS method for the determination of R207910 in human heparin plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA161	参考資料
5.3.1.4.2	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC207 (R207910) and its desmethyl metabolite (R405786) in human heparin plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA602	参考資料
5.3.1.4.3	Validation of a method for the determination of TMC207 and its desmethyl metabolite R405786 in human plasma samples.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：PBRL-RD-780	参考資料
5.3.1.4.4	Validation of a method for the determination of TMC207 and R405786 in human sputum homogenate samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA1025	参考資料
5.3.1.4.5	Validation of a method for the determination of rifampicin and 25-desacetyl rifampicin in human plasma samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：PBRL-RD-667	参考資料
5.3.1.4.6	Validation of an LC-UV method for the determination of isoniazid and pyrazinamide in human EDTA plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA526	参考資料
5.3.1.4.7	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of TMC114 (R319064), Ritonavir (R115891)and Lopinavir (R366619) in human heparin plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：TMC114-BA819	参考資料
5.3.1.4.8	Validation of a method for the determination of cycloserine in human plasma samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA960	参考資料
5.3.1.4.9	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of ethambutol in human heparin plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA513	参考資料
5.3.1.4.10	Validation (full) of an LC-MS/MS method for the determination of JNJ-6824688 (kanamycin) in human heparin plasma.	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA1298	参考資料
5.3.1.4.11	Validation of a method for the determination of kanamycin A in human plasma samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA964	参考資料
5.3.1.4.12	Validation of a method for the determination of ofloxacin in human plasma samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA962	参考資料
5.3.1.4.13	Validation of a method for the determination of pyrazinamide in human plasma samples	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：BA961	参考資料
5.3.1.4.14	Quantitation of Moxifloxacin in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号：LCMSB276	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.1.4.15	Quantitation of Nevirapine in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：LCMS250	参考資料
5.3.1.4.16	Quantitation of Ketoconazole in Human Plasma via HPLC with MS/MS Detection	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：LCMSB202	参考資料
5.3.1.4.17	METHOD FEASIBILITY AND DEVELOPMENT OF A METHOD FOR THE DETERMINATION OF ETHIONAMIDE IN HUMAN PLASMA SAMPLES	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TIE65493-066516	参考資料
5.3.1.4.18	Validation of a method for the determination of TMC207 and R405786 in human Li-heparin plasma samples by LC-MS/MS (API5500).	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：BA10946	参考資料
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書			
5.3.2.1 血漿蛋白結合試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書			
5.3.2.3.1	Pharmacokinetics of N-didesmethyl metabolite (M3) of TMC207 in plasma samples of TMC207-TiDP13-C208	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：FK7050	参考資料
5.3.2.3.2	The analysis of feces samples collected in a Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. (Clinical trial TMC207-TiDP13-C209)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：FK7180	参考資料
5.3.3 臨床薬物動態（PK）試験報告書			
5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
5.3.3.1.1	A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of single ascending oral doses of R207910, and to examine the food effect on the pharmacokinetics of a single dose of R207910, in healthy male subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：R207910-CDE-101	参考資料
5.3.3.1.2	A double-blind, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of multiple oral doses of R207910 in healthy male subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：R207910-CDE-102	参考資料
5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.3.1	Pharmacokinetics, safety and tolerability of TMC207 in subjects with moderately impaired hepatic function.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-TiDP13-C112	参考資料
5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書			
5.3.3.4.1	An open-label study to evaluate the effects of rifampicin on the pharmacokinetics of a single dose of R207910 in healthy male subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：R207910BAC1003	参考資料
5.3.3.4.2	An open label study to evaluate the pharmacokinetic interaction of TMC207 with isoniazid (H) and pyrazinamide (Z), in healthy male subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-C104	参考資料
5.3.3.4.3	An open-label study to evaluate the pharmacokinetic interaction of TMC207 with ketoconazole in healthy male subjects	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-C109	参考資料
5.3.3.4.4	A Phase I, open-label, randomized crossover trial to investigate the pharmacokinetic interaction between steady-state lopinavir/ritonavir and single-dose TMC207 in healthy subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-TiDP13-C110	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.3.4.5	A Phase I, open-label, single-sequence drug-drug interaction trial to investigate the pharmacokinetic interaction between steady-state nevirapine and single-dose TMC207 in HIV-1 infected subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C117	参考資料
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書			
5.3.3.5.1	A summary of the modelling and simulation activities performed by Exprimo for the TMC207 project	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.3.5.2	Modelling of TMC207 population pharmacokinetics after administration to TB patients	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.3.5.3	Bayesian Feedback of TMC207 for Study TMC207-TiDP13-C209 (Week 24 Analysis)	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.3.5.4	Bayesian Feedback of TMC207 for Study TMC207-TiDP13-C209 (Week 24 Analysis)	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.3.5.5	Development of a Population Pharmacokinetic Model for TMC207	ヤンセン ファーマ社内資料	参考資料
5.3.4 臨床薬力学（PD）試験報告書			
5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
5.3.4.1.1	A double-blind, randomized, placebo- and positive-controlled, parallel-group trial to evaluate the effect of single-dose TMC207 on the QT/QTc interval in healthy subjects.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC1003	評価資料
5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書			
	該当資料なし		
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書			
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書			
5.3.5.1.1-1	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). [Stage 1 Final][Clinical Study Report]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C208	評価資料
5.3.5.1.1-2	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). [Stage 2 Interim][Clinical Study Report]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.5.1.1-3	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). [Stage 2 Final][Clinical Study Report]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.5.1.1-4	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). [Stage 2 Addendum][Clinical Study Report]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.5.2 非対照試験報告書			
5.3.5.2.1	An open-label study to evaluate the extended early bactericidal activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of multiple oral doses of TMC207 in treatment-naïve subjects with sputum smear-positive pulmonary tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C202	参考資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.2.2-1	A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. [24w]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.5.2.2-2	A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. [Final]	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.5.2.3	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207TBC2001	評価資料
5.3.5.2.4	An Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TMC207 in Japanese Patients with Pulmonary Multi-Drug Resistant Tuberculosis (MDR-TB) (2nd Interim Cut-off)	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号：TMC207TBC2001	評価資料
5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書			
5.3.5.3.1	Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies	ヤンセン ファーマ社内資料	－
5.3.5.3.2	TMC207 Phase I Safety Pooling	ヤンセン ファーマ社内資料	－
5.3.5.3.3	Overview of Deaths in the TMC207 Phase II Trials	ヤンセン ファーマ社内資料	－
5.3.5.3.4	MedDRA Upversioning Position paper	ヤンセン ファーマ社内資料	－
5.3.5.4 その他の試験報告書			
5.3.5.4.1	In vitro activities of TMC207 against either sensitive or resistant Mycobacterium tuberculosis isolates using the BACTEC radiometric system.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-20070209-01-RR	評価資料
5.3.5.4.2	国内分離多剤耐性結核菌に対するTMC207の最小発育阻止濃度（MIC）測定	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-J-MIC-01	評価資料
5.3.5.4.3	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). C208 Stage 2	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-C208 Interim Analysis	評価資料
5.3.5.4.4	A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.5.4.5	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). Final Stage 2 Analysis	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-C208 Stage 2 Final Analysis	評価資料
5.3.5.4.6	A Phase II, open-label trial with TMC207 as part of a multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) treatment regimen in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with MDR-TB. Final Analysis	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-C209 Final Analysis	評価資料
5.3.5.4.7	A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of Mycobacterium tuberculosis.	Science.2005;307:223-7	評価資料
5.3.5.4.8	Comparison of the activity of TMC207 and its metabolite M2 against Mycobacterium tuberculosis H37Rv strain.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-20070209-03-RR	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.9	In vitro activity of M3 against Mycobacterium tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20120400-04	評価資料
5.3.5.4.10	In vitro activity of bedaquiline and its M2 metabolite on ATP synthesis of Mycobacterium bovis BCG.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TBCIV002	評価資料
5.3.5.4.11	In vitro activity of bedaquiline and its M2 metabolite on atpE mutants of M. tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TBCIV001	評価資料
5.3.5.4.12	Impact of 5% bovine serum albumin on the Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) and Minimal Bactericidal Concentrations (MBCs) of TMC207 and it metabolites M2 and M3 against Mycobacterium tuberculosis H37Rv strain.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20120400-03	評価資料
5.3.5.4.13	Inoculum effect on MIC of TMC207 on M. tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-mic-inoculum	評価資料
5.3.5.4.14	pH effect on MIC of TMC207 on M. tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-mic-pH	評価資料
5.3.5.4.15	Temperature effect on MIC of TMC207 on M. tuberculosis.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-mic-temp	評価資料
5.3.5.4.16	MIC of TMC207 in medium with or without Tween 80 on MTB.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-mic-tween	評価資料
5.3.5.4.17	MIC of TMC207 against the wild type of Mycobacterium smegmatis on 7H11 agar - validation of the ITM protocol.	ヤンセンファーマ社内資料 TG11036	評価資料
5.3.5.4.18	Diarylquinolines are bactericidal for dormant Mycobacteria as a result of disturbed ATP homeostasis.	J Biol Chem. 2008;283:25273-80	評価資料
5.3.5.4.19	Delayed bactericidal response of Mycobacterium tuberculosis to bedaquiline involves remodelling of bacterial metabolism.	Nat Commun. 2014;5:3369	評価資料
5.3.5.4.20	Validation and specificity of ATP synthase as target for TMC207.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20120500-06	評価資料
5.3.5.4.21	Selectivity of TMC207 towards mycobacterial ATP synthase as compared to the eucaryotic homologue.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20080807	評価資料
5.3.5.4.22	Bactericidal activity of the diarylquinoline TMC207 against Mycobacterium tuberculosis outside and within cells.	Tuberculosis. 2010;90:301-5	評価資料
5.3.5.4.23	Rates and mechanisms of resistance development in Mycobacterium tuberculosis to a novel diarylquinoline ATP synthase inhibitor.	Antimicrob Agents Chemother.2010;54: 1022-8	評価資料
5.3.5.4.24	Mechanisms of resistance to bedaquiline.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-Resistance Mechanisms-ABMR	評価資料
5.3.5.4.25	A Phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized trial to evaluate the antibacterial activity, safety, and tolerability of TMC207 in subjects with sputum smear-positive pulmonary infection with multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis (MDR-TB). C208 Stage 1 Final	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-C208 Stage 1 Final	評価資料
5.3.5.4.26	In vitro interactions between new antitubercular drug candidates SQ109 and TMC207.	Antimicrob Agents Chemother.2010;54: 2840-6	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.5.4.27	Bedaquiline quality control studies by the 7H11 and 7H10 agar dilution and the 7H9 broth microdilution drug susceptibility testing methods.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-PMR-1988-003 & TMC207-PMR-1988-004	評価資料
5.3.5.4.28	Synergistic activity of R207910 combined with pyrazinamide against murine tuberculosis.	Antimicrob Agents Chemother. 2007;51:1011-5	評価資料
5.3.5.4.29	Sterilizing activity of R207910 (TMC207)-containing regimens in the murine model of Tuberculosis.	Am J Respir Crit Care Med. 2009;180:553-7	評価資料
5.3.5.4.30	Bactericidal activity of regimens combining TMC207 with drugs for treatment of multidrug resistant tuberculosis in a mouse model.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20120400-01	評価資料
5.3.5.4.31	Sterilizing activity of second-line regimens containing TMC207 in a murine model of tuberculosis infection.	ヤンセンファーマ社内資料 TMC207-TiDP13-20120400-05	評価資料
5.3.5.4.32	Location of persisting mycobacteria in a guinea pig model of tuberculosis revealed by R207910.	Antimicrob Agents Chemother.2007;51:3338-45	評価資料
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書			
5.3.6.1	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report Bedaquiline_06 March 2016 to 05 September 2016	ヤンセンファーマ社内資料	評価資料
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録			
5.3.7.1 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表			
5.3.7.1.1	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC1003	評価資料
5.3.7.1.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.7.1.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.7.1.4	5.3.5.2.3及び5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 用量設定の根拠となった主要な試験及び主要な有効性の検証試験の症例一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC2001	評価資料
5.3.7.2 実施された全ての臨床試験において副作用が観察された症例の一覧表			
5.3.7.2.1	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC1003	評価資料
5.3.7.2.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.7.2.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.7.2.4	5.3.5.2.3及び5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 副作用が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC2001	評価資料
5.3.7.3 実施された全ての臨床試験において重篤な有害事象が観察された症例の一覧表			
5.3.7.3.1	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ社内資料 試験番号： TMC207TBC1003	評価資料

添付資料番号	タイトル	掲載誌	評価資料・参考資料
5.3.7.3.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.7.3.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.7.3.4	5.3.5.2.3及び5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 重篤な有害事象が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207TBC2001	評価資料
5.3.7.4 実施された全ての臨床試験において臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表			
5.3.7.4.1	5.3.4.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207TBC1003	評価資料
5.3.7.4.2	5.3.5.1.1に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-C208	評価資料
5.3.7.4.3	5.3.5.2.2に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207-TiDP13-C209	評価資料
5.3.7.4.4	5.3.5.2.3及び5.3.5.2.4に関する患者データ一覧表及び症例記録 臨床検査値異常変動が観察された症例の一覧表	ヤンセンファーマ 社内資料 試験番号： TMC207TBC2001	評価資料
5.3.7.5 実施された全ての臨床試験において観察された臨床検査値の変動を適切に示した図			
	該当資料なし		
5.4 参考文献			
5.4.1	参考文献	参考文献一覧表及び参考文献を添付	参考資料