目次

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1 背景及び概観 3
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4 付録 16

＜試験番号の標記について＞

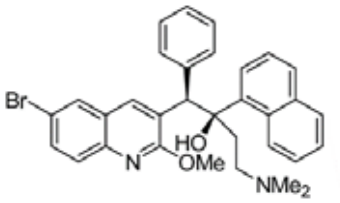
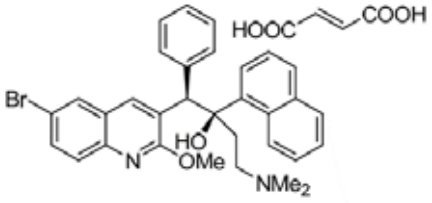
試験番号は，次の 5 通りの方法で付与された（XXX 及び XXXX はそれぞれ 3 桁及び 4 桁の固有の数字）。本資料では，試験一覧表を除いて，各試験番号は「CDE-XXX」，「CXXX」，「BACXXXX」又は「TBCXXXX」で示す。

- R207910-CDE-XXX
- R207910BACXXXX
- TMC207-CXXX
- TMC207-TiDP13-CXXX
- TMC207TBCXXXX

＜化合物の質量の標記について＞

製剤における TMC207 の含有量は全て TMC207 のフリー体の質量で示す。また，フリー体，又はフマル酸塩が用いられたとき，TMC207 X mg はいずれもフリー体換算で X mg の用量を示す。

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
ベダキリン （フリー体）	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
API	active pharmaceutical ingredient（医薬品原薬）
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{xh}	area under the plasma concentration-time curve from time zero up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
C_{0h}	predose plasma concentration（投与前血漿中濃度）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
F001	Phase II clinical trial tablet formulation（第 II 相試験で使用した錠剤）
G001	newly developed tablet formulation（新規に開発した錠剤）
M2	*N*-monodesmethyl-bedaquiline（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
M3	*N*-didesmethyl-bedaquiline（*N*-ジ脱メチル化ベダキリン）
MDR-TB	multidrug resistant tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］
TB	tuberculosis［結核（菌）］
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
$t_{1/2,term}$	terminal elimination half-life associated with the terminal phase（最終相における消失半減期）

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

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

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

2.7.1.1.1　製剤開発過程

ベダキリンは，開発初期段階では経口液剤を用いた単回及び反復投与試験において，初期の安全性及び薬物動態を検討した【2.7.2.2.2】。その後，経口固形製剤化を目的とした検討を行い，複数の候補製剤［カプセル剤及び錠剤（素錠及びフィルムコーティング錠）］を開発した。これらの候補製剤から，海外で実施した相対的バイオアベイラビリティ試験（C108 試験及び C111 試験）の結果を基に，素錠を第 II 相試験で使用する製剤及び市販製剤として選択した。

国内及び海外の臨床試験で使用した製剤並びに国内で市販予定の製剤一覧を表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1 国内及び海外の臨床試験で使用した製剤と国内市販予定製剤の種類及び処方番号

製剤	経口液剤	カプセル剤	錠剤
10 mg/mL 経口液剤	F003		
40 mg/mL 経口液剤	F004, F04C		
100 mg カプセル剤 [a]		F006	
速放性 100 mg 素錠			F001 （海外市販製剤及び国内市販予定製剤）
100 mg フィルムコーティング錠 [a]			G001

[a]: 第 I 相でのみ使用した。

海外で実施した第 I 相試験では，F003 経口液剤及び F04C 経口液剤を使用した（2.7.1.4-付録 1-1 及び 2.7.1.4-付録 1-2 で示した生物薬剤学試験で使用した製剤を除く）。海外及び国内で実施した第 II 相試験では，F003 経口液剤（C202 試験），F004 経口液剤（C202 試験）及び F001 錠剤（以下，素錠；C208，C209，及び TBC2001 試験）を使用した。

C108 試験では外国人健康成人を対象として，経口固形製剤の候補製剤［F006 カプセル剤（以下，カプセル剤）及び素錠］の，F004 経口液剤（以下，経口液剤）に対する相対的バイオアベイラビリティ（投与量 100 mg）を検討した。その結果，ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の平均血漿中曝露量（C_{max} 及び AUC_{last}）は経口液剤，カプセル剤，及び素錠で同程度であった（2.7.1.2.1.1 項参照）ため，カプセル剤と比べて製造が容易であることから，素錠をその後に使用する製剤として選択した。In vitro において，[redacted]により，溶出プロファイルに変動が起きることが判明した。溶出プロファイルの変動を避けるため，G001 フィルムコーティング錠（以下，フィルムコーティング錠）を開発した。C111 試験では，

外国人健康成人を対象として候補製剤［2 種類のフィルムコーティング錠］の，素錠に対する相対的バイオアベイラビリティ（投与量 100 mg）を検討した（2.7.1.2.1.2）。その結果，フィルムコーティング錠は素錠に比べて相対的バイオアベイラビリティが低かったため，素錠の使用継続を決定した。In vitro で認められた素錠の溶出プロファイルの変動は，溶出試験法の改良により減少した【2.3.P.2.2.3(1)】。

素錠は，ベダキリンフリー体 100 mg に相当するベダキリンフマル酸塩を 120.89 mg 含有し，添加物として乳糖水和物，トウモロコシデンプン，ヒプロメロース（置換度：[redacted]，粘度：[redacted]），ポリソルベート 20，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムを含む。製造工程では[redacted]が使用されているが，製造工程中で除去される。素錠は，現在海外で市販されている製剤であり，現行の臨床試験（国内第 II 相試験：TMC207TBC2001 試験）においても使用され，国内の市販製剤として予定している。

本申請に用いた国内及び海外の臨床試験で使用した製剤の一覧を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2 臨床試験で使用された製剤の一覧

試験実施場所	開発の相	試験番号	製剤番号	剤型	バッチ番号	TMC207含量	試験報告書添付場所
海外	I	R207910-CDE-101	F003	経口液剤	[redacted]	10 mg/mL	参考資料 5.3.3.1.1
			F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	
	I	R207910-CDE-102	F003	経口液剤	[redacted]	10 mg/mL	参考資料 5.3.3.1.2
			F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	
	I	R207910BAC1003	F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	参考資料 5.3.3.4.1
	I	TMC207-C104	F004 F04C	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	参考資料 5.3.3.4.2
	I	TMC207-C108	F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	参考資料 5.3.1.2.1
			F006	カプセル剤	[redacted]	100 mg	
			F001	錠剤	[redacted]	100 mg	
	I	TMC207-C109	F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	参考資料 5.3.3.4.3
	I	TMC207-C110	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	参考資料 5.3.3.4.4
	I	TMC207-TiDP13-C111	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	参考資料 5.3.1.2.2
			G001 (API: fine grade) G001 (API: coarse grade)	錠剤	[redacted]	100 mg	
	I	TMC207-TiDP13-C112	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	参考資料 5.3.3.3.1
	I	TMC207-TiDP13-C117	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	参考資料 5.3.3.4.5
	I	TMC207TBC1003	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	評価資料 5.3.4.1.1
	IIa	TMC207-C202	F003	経口液剤	[redacted]	10 mg/mL	参考資料 5.3.5.2.1
			F004	経口液剤	[redacted]	40 mg/mL	
	IIb	TMC207-TiDP13-C208 Stage 1 Stage 2	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	評価資料 5.3.5.1.1-1 ~ 5.3.3.1.1-4
	IIb	TMC207-TiDP13-C209	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	評価資料 5.3.5.2.2-1 ~ 5.3.5.2.2-2
国内	II	TMC207TBC2001	F001	錠剤	[redacted]	100 mg	評価資料 5.3.5.2.3 ~ 5.3.5.2.4

2.7.1.1.2　生物薬剤学試験

外国人健康成人を対象に海外で実施した 2 試験（C108 及び C111 試験）において，以下のように製剤間の相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響を検討した。

- 経口液剤及びカプセル剤又は素錠を食直後単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（C108 試験）
- 素錠及びカプセル剤を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態に与える食事の影響（C108 試験）
- 素錠及びフィルムコーティング錠（API：fine grade 又は coarse grade）を食直後単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ（C111 試験）
- 素錠及びフィルムコーティング錠（API：fine grade 及び coarse grade）を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に与える食事の影響（C111 試験）

海外で実施した生物薬剤学試験の一覧を 2.7.1.4-付録 1-1 及び 2.7.1.4-付録 1-2 に示す。

2.7.1.1.3　分析法

薬物動態学的検討を行った臨床試験では，血漿中又は喀痰中のベダキリン，M2 濃度をバリデートされた液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により定量した。

血漿中ベダキリン濃度の分析法 BA161［分析法報告書 TMC207-TiDP13-NC196（BA161）］並びに血漿中ベダキリン及び血漿中 M2 濃度の分析法 BA602［分析法報告書 TMC207-NC141（BA602）］は，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社）において開発された。分析法 BA161 は，血漿中ベダキリン濃度のみの測定を目的としていたが，血漿中ベダキリン及び M2 濃度のいずれも測定できるように変更を加え，BA602 が開発された。BA602 は，[redacted] 社に移管され，再度バリデーション試験を実施した［分析法 [redacted]-RD-780（分析法報告書 [redacted]-RD-780）］。また，[redacted] 社において分析法 [redacted]-RD-780 で使用していた質量分析装置の変更に伴い，再度バリデーションを実施した［分析法 [redacted]-NL-SML-1702（分析法報告書 BA10946）］。

喀痰中ベダキリン及び M2 濃度の分析法 [redacted]-RD-909［分析法報告書 [redacted]-RD-909］は，[redacted] 社において開発された。

なお，尿中及び末梢血単核球中のベダキリン，尿中の M2 並びに血漿中の *N*-ジ脱メチル化ベダキリン（M3），及び一部の試験での喀痰中ベダキリン並びに血漿中及び喀痰中 M2 濃度は qualified LC-MS/MS 法で定量した。また，糞中のベダキリン，M2 及びその他の代謝物濃度は，LC-MS/MS，高速液体クロマトグラフィー－誘導結合プラズマ質量分析（HPLC-ICP-MS）法及び高速液体クロマトグラフィー－エレクトロスプレーイオン化質量分析（HPLC-ESI-MS）法により探索的に定量した【5.3.2.3.2/FK7180/Section 5.2.3】【5.3.2.3.2/FK7180/Appendix 1】。

国内及び海外の臨床試験で使用した分析法の真度と精度又は LLOQ の一覧を 2.7.1.4-付録 2 及び 2.7.1.4-付録 3 に示す（糞中の分析法については探索的な定量のため，除く）。

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　相対的バイオアベイラビリティ及び食事の影響

2.7.1.2.1.1　C108 試験　　【参考資料 5.3.1.2.1】

C108 試験は，外国人健康男性被験者を対象に，ベダキリンをカプセル剤又は素錠（試験製剤）として絶食及び食直後に単回経口投与もしくは経口液剤（標準製剤）として食直後に単回経口投与したときのバイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，非盲検，2 パネル，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。

外国人健康男性被験者 24 例を評価対象とし，12 例ずつ 2 パネルに分けた。セッション I，II，及び III の期間中，パネル 1 の被験者に表 2.7.1-3 に示す投与 A，B 及び C を，パネル 2 の被験者に投与 A，D 及び E をランダム化計画に従った投与順序で，すべてのセッションにおいて TMC207 100 mg を Day 1 に単回投与した。各パネルのセッションの間に 3 週間以上の休薬期間を設定した。各セッションでは，ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルを投与後 240 時間まで評価した。

表 2.7.1-3 C108 試験で使用した被験薬，食事条件，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	Treatment A	Treatment B	Treatment C	Treatment D	Treatment E
Food condition	fed	fed	fasted	fed	fasted
Dosage	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Dosage Form (TF No.)	Oral solution (F004)	Capsule (F006)	Capsule (F006)	Tablet (F001)	Tablet (F001)
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Table 1

ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.1-4（パネル 1）及び表 2.7.1-5（パネル 2）に，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.1-6（パネル 1）及び表 2.7.1-7（パネル 2）に示す。

表 2.7.1-4 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル 1）

Pharmacokinetics of TMC207 Panel 1 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment B: Beads in capsule, fed	Treatment C: Beads in capsule, fasted
n	12	12[a]	12
C_{0h}, ng/mL	5.398 ± 5.316	6.177 ± 5.462	8.518 ± 8.262
t_{max}, h	4.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 8.0)	8.0 (4.0 - 8.0)
C_{max}, ng/mL	641.7 ± 199.4	708.2 ± 207.9	370.1 ± 91.44
AUC_{last}, ng·h/mL	16270 ± 4917	16710 ± 5815	12740 ± 4383
AUC_{∞}, ng·h/mL	20140[b] ± 6832[b]	20520[b] ± 7466[b]	18020[b] ± 8436[b]
$t_{1/2, term}$, h	146.5[b] ± 34.60[b]	153.5[b] ± 40.33[b]	185.6[b] ± 76.76[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	B vs A	B vs C
n	-	12	12
C_{max}	-	111.0 (97.42 - 126.4)	189.4 (170.1 - 210.9)[c]
AUC_{last}	-	101.4 (94.94 - 108.3)	130.7 (119.5 - 142.9)[c]

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2, term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05

参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Table 6 及び Table 8

表 2.7.1-5 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル 2）

Pharmacokinetics of TMC207 Panel 2 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment D: Fumarate salt in tablet, fed	Treatment E: Fumarate salt in tablet, fasted
n	12	12	12[a]
C_{0h}, ng/mL	4.828 ± 4.324	5.885 ± 6.829	7.748 ± 6.766
t_{max}, h	5.5 (3.0 - 8.0)	4.5 (3.0 - 6.0)	8.0 (4.0 - 12.0)
C_{max}, ng/mL	739.1 ± 220.3	732.8 ± 180.7	282.5 ± 90.20
AUC_{last}, ng·h/mL	17210 ± 4916	17580 ± 4944	9361 ± 3604
AUC_{∞}, ng·h/mL	20830[b] ± 5824[b]	20660[b] ± 6552[b]	11340[b] ± 5338[b]
$t_{1/2, term}$, h	148.8[b] ± 54.56[b]	129.6[b] ± 19.77[b]	145.7[b] ± 52.62[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	D vs A	D vs E
n	-	12	12
C_{max}	-	100.4 (91.96 - 109.6)	262.5 (223.0 - 308.8)[c]
AUC_{last}	-	103.0 (93.91 - 112.9)	194.5 (167.1 - 226.4)[c]

[a] n=9 for AUC_{∞} and $t_{1/2, term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05
参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Table 7 及び Table 9

表 2.7.1-6 M2 の薬物動態パラメータ（パネル 1）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite Panel 1 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment B: Beads in capsule, fed	Treatment C: Beads in capsule, fasted
n	12	12[a]	12
C_{0h}, ng/mL	2.857 ± 2.331	3.194 ± 2.418	3.752 ± 2.900
t_{max}, h	12.0 (5.0 - 12.0)	12.0 (8.0 - 144.0)	12.0 (5.0 - 48.0)
C_{max}, ng/mL	15.58 ± 5.646	15.17 ± 4.096	20.32 ± 5.659
AUC_{last}, ng·h/mL	2407 ± 681.8	2388 ± 633.1	2601 ± 922.6
AUC_{∞}, ng·h/mL	9447[b] ± 8929[b]	7229[b] ± 2514[b]	23950[b] ± 56850[b]
$t_{1/2, term}$, h	532.0[b] ± 413.0[b]	429.6[b] ± 186.2[b]	1331[b] ± 3365[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	B vs A	B vs C
N	-	12	12
C_{max}	-	98.87 (90.93 - 107.5)	75.18 (67.53 - 83.68)[c]
AUC_{last}	-	99.16 (96.00 - 102.4)	95.98 (79.71 - 115.6)

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2, term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05
参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Table 12 及び Table 14

表 2.7.1-7 M2 の薬物動態パラメータ（パネル 2）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite Panel 2 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment D: Fumarate salt in tablet, fed	Treatment E: Fumarate salt in tablet, fasted
n	12	12[a]	12[a]
C_{0h}, ng/mL	3.291 ± 2.840	3.092 ± 2.787	3.951 ± 3.348
t_{max}, h	12.0 (8.0 - 12.0)	12 (12.0 - 72.0)	12.0 (12.0 - 24.0)
C_{max}, ng/mL	16.19 ± 4.897	16.22 ± 3.340	16.46 ± 7.577
AUC_{last}, ng·h/mL	2300 ± 707.0	2328 ± 478.1	2283 ± 1103
AUC_{∞}, ng·h/mL	6507[b] ± 2122[b]	6260[b] ± 1817[b]	5482[b] ± 3000[b]
$t_{1/2, term}$, h	414.8[b] ± 154.9[b]	367.6[b] ± 110.7[b]	315.9[b] ± 94.29[b]
LS mean ratio (90% CI), %[c]			
	-	D vs A	D vs E
N	-	12	12
C_{max}	-	102.8 (91.00 - 116.0)	105.8 (92.15 - 121.5)
AUC_{last}	-	103.4 (96.35 - 110.9)	112.0 (99.09 - 126.6)

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2, term}$
[b] accurate determination not possible
参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Table 13 及び Table 15

食直後投与における血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比は素錠／経口液剤で 100.4%及び 103.0%であり，カプセル剤／経口液剤ではそれぞれ 111.0%及び 101.4%であった。これらのことから，TMC207 を食直後投与したときの血漿中ベダキリンの曝露量に製剤（経口液剤，カプセル剤及び素錠）による違いは認められなかった。

素錠及びカプセル剤の食直後投与時の血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{last} は，絶食投与と比較して高かった。血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比（食直後投与／絶食投与）は，素錠で 262.5%及び 194.5%であり，カプセル剤でそれぞれ 189.4%及び 130.7%であった。

一方，食直後投与における血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比は素錠／経口液剤で 102.8%及び 103.4%であり，カプセル剤／経口液剤ではそれぞれ 98.87%及び 99.16%であった。これらのことから，TMC207 を食直後投与したときの血漿中 M2 の曝露量は，製剤（経口液剤，カプセル剤及び素錠）による違いは認められなかった。

血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の最小二乗平均値の比（食直後投与／絶食投与）は，素錠で 105.8%及び 112.0%であり，カプセル剤でそれぞれ 75.18%及び 95.98%であった。カプセル剤を食直後に投与したとき，血漿中 M2 については絶食投与に比して，C_{max} は 24%低値を示し，AUC_{last} はほぼ同様であった。また，素錠を食直後に投与したとき，血漿中 M2 は絶食投与に比して，C_{max} 及び AUC_{last} はいずれもほぼ同様であった。

2.7.1.2.1.2　C111 試験　　【参考資料 5.3.1.2.2】

C111 試験は，外国人健康被験者を対象に，第 II 相臨床試験で使用した素錠，及び新規に開発した錠剤（フィルムコーティング錠）を食直後及び絶食下で単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，2 パネル，非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。また，フィルムコーティング錠における Active Pharmaceutical Ingredient（API）の粒径分布のバイオアベイラビリティに対する影響を評価した。

外国人健康被験者 24 例を対象とし，2 パネルのいずれかに 12 例ずつ割り付けることとした。各パネルで，被験者を投与順序が異なる 6 つのグループのいずれかにランダムに割り付けた。パネル A では標準的な朝食後に，パネル B では絶食下に以下のいずれかの投与を実施した。各セッションの間に 4 週間の休薬期間を設定した。

パネル A：

投与 A：食直後に TMC207 100 mg 素錠を単回投与

投与 B：食直後に TMC207 100 mg フィルムコーティング錠（API：fine grade）を単回投与

投与 C：食直後に TMC207 100 mg フィルムコーティング錠（API：coarse grade）を単回投与

パネル B：

投与 D：絶食下に TMC207 100 mg 素錠を単回投与

投与 E：絶食下に TMC207 100 mg フィルムコーティング錠（API：fine grade）を単回投与

投与 F：絶食下に TMC207 100 mg フィルムコーティング錠（API：coarse grade）を単回投与

各投与後 672 時間（28 日）にわたり，ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルを評価した。

パネル A 及び B における TMC207 100 mg の単回投与後のベダキリンの薬物動態パラメータ並びに薬物動態パラメータの最小二乗平均の比を，それぞれ表 2.7.1-8，表 2.7.1-9 及び表 2.7.1-10 に示す。また，M2 の薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12 に示す。

表 2.7.1-8 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル A：食直後投与 ）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel A: A single dose of 100 mg TMC207 under fed conditions		
	Phase II clinical trial tablet (reference 1)	Filmcoated tablet, fine API grade (test 1)	Filmcoated tablet, coarse API grade (test 2)
n	12	12[b]	12[c]
C_{max}, ng/mL	1153 ± 330.8	1037 ± 317.2	927.3 ± 448.4
t_{max}, h	5.5 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	5.5 (3.0-6.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	15430 ± 4975	14640 ± 4515	12500 ± 5510
AUC_{672h}, ng·h/mL	27730 ± 12540	26450 ± 10010	22270 ± 9036
AUC_{∞}, ng·h/mL[a]	47470 ± 30340	34830 ± 13800	33190 ± 15220
LS mean ratio (90% CI)			
	Test 1 vs reference 1	Test 2 vs reference 1	Test 1 vs test 2
n	12 vs 12	12 vs 12	12 vs 12
C_{max}	0.91 (0.78 - 1.05)	0.74 (0.61 - 0.90)	1.23 (1.00 - 1.50)
AUC_{72h}	0.94 (0.90 - 0.99)	0.77 (0.66 - 0.90)	1.24 (1.08 - 1.43)
AUC_{672h}	0.96 (0.92 - 1.00)	0.80 (0.70 - 0.91)	1.21 (1.08 - 1.37)

[a] Accurate determination not possible
[b] n=10 for AUC_{∞}
[c] n=9 for AUC_{∞}
参照元：5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Table 5，Table 7，Table 8 及び Table 9

表 2.7.1-9 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル B：絶食投与）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel B: A single dose of 100 mg TMC207 under fasted conditions		
	Phase II clinical trial tablet (reference 2)	Filmcoated tablet, fine API grade (test 3)	Filmcoated tablet, coarse API grade (test 4)
n	13[b]	13[c]	13[d]
C_{max}, ng/mL	323.2 ± 138.6	303.7 ± 174.4	199.6 ± 62.61
t_{max}, h	8.0 (5.0-8.0)	8.0 (6.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	6513 ± 2728	5974 ± 3340	4294 ± 1350
AUC_{672h}, ng·h/mL	11920 ± 5679	11450 ± 6481	7987 ± 1917
AUC_{∞}, ng·h/mL[a]	21770 ± 15560	13470 ± 9199	12630 ± 3370
LS mean ratio (90% CI)			
	Test 3 vs reference 2	Test 4 vs reference 2	Test 3 vs test 4
n	13[e] vs 13[e]	13[e] vs 13[e]	13[e] vs 13[e]
C_{max}	0.88 (0.72 - 1.06)	0.64 (0.52 - 0.79)	1.31 (1.00 - 1.72)
AUC_{72h}	0.87 (0.73 - 1.03)	0.68 (0.57 - 0.81)	1.26 (0.97 - 1.63)
AUC_{672h}	0.94 (0.80[f] - 1.10)	0.72 (0.62 - 0.84)	1.20 (0.97 - 1.49)

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
[c] n=12 for AUC_{672h}, n=8 for AUC_{∞}
[d] n=12 for AUC_{672h}, n=6 for AUC_{∞}
[e] n=12 for AUC_{672h}
[f] Unrounded value is 0.7980
参照元：5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Table 6，Table 10，Table 11 及び Table 12

表 2.7.1-10 パネル A 及びパネル B のベダキリンの薬物動態パラメータの最小二乗平均の比

Pharmacokinetics of TMC207 LS mean ratio (90% CI)	Reference 1 (Panel A) vs reference 2 (Panel B)	Test 1 (Panel A) vs test 3 (Panel B)	Test 2 (Panel A) vs test 4 (Panel B)
n	12 vs 13[a]	12 vs 13[a]	12 vs 13[a]
C_{max}	3.75 (2.91 - 4.84)	3.75 (2.79 - 5.06)	4.36 (3.29 - 5.78)
AUC_{72h}	2.44 (1.91 - 3.10)	2.64 (2.00 - 3.50)	2.79 (2.15 - 3.62)
AUC_{672h}	2.38 (1.77 - 3.20)	2.48 (1.83 - 3.37)	2.66 (2.10 - 3.35)

[a] n=12 for AUC_{672h}

参照元：5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Table 13，Table 14 及び Table 15

表 2.7.1-11 M2 の薬物動態パラメータ（パネル A：食直後投与）

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel A: A single dose of 100 mg TMC207 under fed conditions		
	Phase II clinical trial tablet	Filmcoated tablet, fine API grade	Filmcoated tablet, coarse API grade
n	13[b]	12[c]	12[d]
C_{max}, ng/mL	11.77 ± 4.981	10.70 ± 3.743	8.923 ± 3.555
t_{max}, h	24.0 (12.0-264.1)	18.0 (6.0-168.0)	24.0 (8.0-169.8)
AUC_{72h}, ng·h/mL	721.0 ± 306.4	661.5 ± 249.6	543.5 ± 242.0
AUC_{672h}, ng·h/mL	4930 ± 2714	4454 ± 1959	3700 ± 1642
AUC_{∞}, ng·h/mL[a]	16590 ± 24410	8113 ± 4264	11400 ± 7708

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
[c] n=10 for AUC_{∞}
[d] n=7 for AUC_{∞}
Pre-dose concentrations of M2 were greater than 5% of C_{max} in Periods 2 and 3 in all subjects. Therefore, a formal statistical analysis was not conducted.

参照元：5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Table 17

表 2.7.1-12 M2 の薬物動態パラメータ（パネル B：絶食投与）

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel B: A single dose of 100 mg TMC207 under fasted conditions		
	Phase II clinical trial tablet	Filmcoated tablet, fine API grade	Filmcoated tablet, coarse API grade
n	13[b]	14[c]	13[d]
C_{max}, ng/mL	10.21 ± 3.792	9.246 ± 4.347	7.213 ± 2.992
t_{max}, h	12.0 (8.0-24.1)	12.0 (8.0-72.0)	12.0 (12.0-48.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	560.7 ± 216.0	507.8 ± 228.2	392.3 ± 125.5
AUC_{672h}, ng·h/mL	3217 ± 1529	3005 ± 1530	2266 ± 838.2
AUC_{∞}, ng·h/mL[a]	6820 ± 3873	9902 ± 8117	6286 ± 5213

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h} and AUC_{∞}
[c] n=13 for AUC_{672h}, n=11 for AUC_{∞}
[d] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
Pre-dose concentrations of M2 were greater than 5% of C_{max} in Periods 2 and 3 in all subjects. Therefore, a formal statistical analysis was not conducted.

参照元：5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Table 18

TMC207 を食直後投与したときの血漿中ベダキリンの AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，フィルムコーティング錠（API：fine grade）と素錠で同程度であった。C_{max} は，フィルムコーティング錠（API；fine grade）で素錠と比較して 9%低かった。TMC207 を絶食投与したときの血漿中ベダキリンの AUC_{72h} は素錠と比較してフィルムコーティング錠（API：fine grade）で 13%，AUC_{672h} は 6%，及び C_{max} は 12%それぞれ低かった。血漿中ベダキリンについて素錠と比較してフィルムコーティング錠（API：coarse grade）で食直後投与の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} はそれぞれ 26%，23%及び 20%低く，絶食投与の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は 36%，32%及び 28%低かった。

一方，TMC207 を食直後投与したときの血漿中 M2 の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，フィルムコーティング錠（API：fine grade）で素錠と比較してそれぞれ 8%，8%及び 13%低く，フィルムコーティング錠（API：coarse grade）で 24%，25%及び 25%低かった。TMC207 を絶食投与した

ときの血漿中 M2 の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，フィルムコーティング錠（API：fine grade）で素錠と比較してそれぞれ 15%，15%及び 8%低く，フィルムコーティング錠（API：coarse grade）で 26%，26%及び 29%低かった。

なお，製剤にかかわらず，血漿中ベダキリン及び M2 のいずれも食直後投与時の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，絶食投与に比して高値を示した。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　相対的バイオアベイラビリティ

外国人健康成人を対象として，海外の第 I 相試験で使用した経口液剤に対するカプセル剤，並びに第 II 相試験及び市販製剤として使用した素錠の相対的バイオアベイラビリティを検討した（C108 試験）。その結果，経口液剤（食直後投与）に対するカプセル剤（食直後投与）の C_{max} 及び AUC_{last} の比の点推定値（90%信頼区間）はそれぞれ 1.11（0.97～1.26）及び 1.01（0.95～1.08）であり，一方，経口液剤（食直後投与）に対する素錠（食直後投与）の C_{max} 及び AUC_{last} の比の点推定値（90%信頼区間）はそれぞれ 1.00（0.92～1.10）及び 1.03（0.94～1.13）であった（表 2.7.1-4 及び表 2.7.1-5）。これらのことから，これら 3 製剤を食直後に経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態は同程度であることが示された。また，血漿中 M2 についてもこれら 3 製剤を食直後に経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態は同程度であった。

一方，外国人健康成人を対象として，第 II 相試験及び市販製剤として使用した素錠に対する新規に開発したフィルムコーティング錠［2 種類の API：fine grade 又は coarse grade］の相対的バイオアベイラビリティを食直後投与及び絶食投与で検討した（C111 試験）。その結果，食直後投与における素錠に対するフィルムコーティング錠（API：fine grade）の血漿中ベダキリンの曝露量は同様であり（表 2.7.1-8），食直後投与における素錠に対するフィルムコーティング錠（API：coarse grade）の血漿中ベダキリンの曝露量は低値を示した（表 2.7.1-8）。また，食直後投与におけるフィルムコーティング錠（API：coarse grade）に対するフィルムコーティング錠（API：fine grade）の血漿中ベダキリンの曝露量は高値を示した（表 2.7.1-8）。一方，絶食投与における素錠に対するフィルムコーティング錠（API：fine grade 及び coarse grade）の血漿中ベダキリンの曝露量はいずれも低値を示した（表 2.7.1-9）。

以上の結果より，海外第 I 相試験並びに国内及び海外の第 II 相試験で使用した TMC207 製剤（経口液剤，カプセル剤及び素錠）を投与したときの薬物動態に，臨床上意義があると考えられる差はみられなかった。一方，フィルムコーティング錠の相対的バイオアベイラビリティは，素錠に比較して低値を示した。したがって，フィルムコーティング錠（C111 試験）を除く，これらの製剤を用いた臨床試験成績は，製剤の影響を考慮することなく評価可能と判断した。

2.7.1.3.2　食事の影響

外国人健康成人を対象として，海外市販製剤であり，かつ国内市販予定の素錠の食事の影響を検討した（C108 及び C111 試験）。

C108 試験では素錠の絶食投与に対する食直後投与の血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{last} の比の点推定値（90%信頼区間）はそれぞれ 2.63（2.23～3.09）及び 1.95（1.67～2.26）であった（表 2.7.1-5）。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）については，食直後で短縮した。また，血漿中 M2 については，素錠を食直後に投与したとき，血漿中 M2 は絶食投与に比して，t_{max}，C_{max} 及び AUC_{last} はいずれもほぼ同様であった（表 2.7.1-7）。また，C111 試験では素錠の絶食投与に対する食直後投与の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} の比の点推定値（90%信頼区間）はそれぞれ 3.75（2.91～4.84），2.44（1.91～3.10）及び 2.38（1.77～3.20）であった（表 2.7.1-10）。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）については，食直後で短縮した。また血漿中 M2 については食直後投与時の C_{max}，AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，絶食投与に比して高値を示した（表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）については，絶食投与で短縮した。

なお，外国人健康成人を対象として，その他の製剤［カプセル剤及びフィルムコーティング錠（API：fine grade 及び coarse grade）］の食事の影響を検討した（C108 及び C111 試験）。C108 試験の結果，カプセル剤の絶食投与に対する食直後投与の血漿中ベダキリン曝露量は高値を示した（表 2.7.1-4）。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）については，食直後で短縮した。また，血漿中 M2 については，カプセル剤を食直後に投与したとき，絶食投与に比して，C_{max} は低下し，AUC_{last} はほぼ同様であった（表 2.7.1-6）。C111 試験の結果，フィルムコーティング錠（API：coarse grade）の絶食投与に対する食直後投与の血漿中ベダキリン曝露量は高値を示した（表 2.7.1-10）。また，フィルムコーティング錠（API：fine grade）の絶食投与に対する食直後投与の血漿中ベダキリン曝露量は高値を示した（表 2.7.1-10）。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）については，食直後でいずれの製剤においても短縮した。また，いずれの製剤においても食直後投与時の血漿中 M2 の曝露量は，絶食投与に比して高値を示した（表 2.7.1-11 及び表 2.7.1-12）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）については，絶食投与でいずれの製剤においても短縮した。

以上の結果より，TMC207 を食直後に経口投与したとき，食事は血漿中ベダキリン曝露量を増加させると判断した。良好な吸収及び十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るために TMC207 の用法は食直後投与と規定した。

2.7.1.3.3　個体間変動

素錠を外国人健康成人に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態の個体間変動を C_{max} と AUC の変動係数（CV%）を用いて評価した。評価成績を表 2.7.1-13 に要約する。

素錠を外国人健康成人に食直後及び絶食単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 それぞれの薬物動態の個体間変動は，いずれも 20%以上を示し，高値であった。また，血漿中ベダキリン及び M2 それぞれの薬物動態の個体間変動は，食直後に比べて絶食投与ではやや増加した（C108 及び C111 試験）。さらに，用量の違いによる血漿中ベダキリン及び M2 それぞれの個体間変動は，800 mg 投与時の血漿中ベダキリンの薬物動態の個体間変動がやや増加した（C108，C111，C110【5.3.3.4.4/TMC207-C110-CSR/Display PK08】【5.3.3.4.4/TMC207-C110-CSR/Display PK14】及び TBC1003 試験【5.3.4.1.1/TMC207TBC1003-CSR/Display PK07】【5.3.4.1.1/TMC207TBC1003-CSR/Display PK12】）。

以上の結果より，素錠を外国人健康成人に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態の個体間変動は，絶食時に比して食直後で低値ではあるものの，全体的に高値であった。

表 2.7.1-13 F001 素錠を健康成人に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態の個体間変動の要約

対象被験者	試験番号	投与量	化合物	パラメータ	変動係数
外国人健康成人	TMC207-C108	100 mg（食直後単回投与）	ベダキリン	C_{max}	25%
				AUC_{last}	28%
			M2	C_{max}	21%
				AUC_{last}	21%
		100 mg（絶食単回投与）	ベダキリン	C_{max}	32%
				AUC_{last}	39%
			M2	C_{max}	46%
				AUC_{last}	48%
	TMC207-TiDP13-C111	100 mg（食直後単回投与）	ベダキリン	C_{max}	29%
				AUC_{72h}	32%
			M2	C_{max}	42%
				AUC_{72h}	42%
		100 mg（絶食単回投与）	ベダキリン	C_{max}	43%
				AUC_{72h}	42%
			M2	C_{max}	37%
				AUC_{72h}	39%

参照元：5.3.1.2.1/TMC207-C108-CSR/Supporting Data Display 9 及び Supporting Data Display 18，5.3.1.2.2/TMC207-C111-CSR/Display PK10 及び Display PK19

素錠を，外国人，中国人及び日本人の多剤耐性肺結核（MDR-TB 肺結核）患者に反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態の個体間変動を C_{max} と AUC の変動係数（CV%）を用いて評価した（C208 Stage1【5.3.5.1.1-1/TMC207-CRR-Stage 1/Display PK08】【5.3.5.1.1-1/TMC207-CRR-Stage 1/Display PK15】，Stage 2【5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CSR-Stage 2-Interim/Display PK09】【5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CSR-Stage 2-Interim/Display PK10】，C209【5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CSR-W24/Display PK06】【5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CSR-W24/Display PK11】及び TBC2001 試験【5.3.5.2.4/TMC207TBC2001-CSR-2nd Interim/TPKPARAM01A】【5.3.5.2.4/TMC207TBC2001-CSR-2nd Interim/TPKPARAM01B】）。その結果，素錠を外国人，中国人及び日本人の MDR-TB 肺結核患者に反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 それぞれの薬物動態の個体間変動は，いずれもおおむね 30%以上を示し，高値であった。

健康成人及び MDR-TB 肺結核患者における血漿中ベダキリン及び M2 のそれぞれの薬物動態の個体間変動を比較すると，MDR-TB 肺結核患者における個体間変動は健康成人に比較してやや大きい傾向がみられた。

2.7.1.3.4　まとめ

TMC207 の生物薬剤学的検討を実施した試験より，以下の生物薬剤学的特性が確認された。

- 健康被験者における経口液剤，カプセル剤及び素錠の血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量（C_{max} 及び AUC）はそれぞれ同程度であった。
- 国内市販予定製剤である素錠を食直後に投与したときの血漿中ベダキリンの平均曝露量は絶食投与に比して，C_{max} で約 2.6～3.8 倍及び AUC で約 2.0～2.4 倍であった。一方，血漿中 M2 曝露量については，食直後投与は絶食投与に比して，同程度であるか又は高値を示した。十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るため，TMC207 の用法は食直後投与と規定した。
- TMC207（素錠）の薬物動態の個体間変動は大きく，MDR-TB 肺結核患者での血漿中ベダキリン及び M2 の C_{max} 及び AUC の変動係数はいずれの試験もおおむね 30%以上であった。また，試験間での個体間変動に差はなかった。

2.7.1.4　付録

付録 1 生物薬剤学試験の要約

付録 1-1 相対的バイオアベイラビリティ試験の要約

試験番号 開発の相 実施国 施設数	試験の目的	試験 デザイン	対象人種 被験者数 (男/女) 年齢中央値 (範囲) 体重中央値 (範囲) BMI (範囲)	用法 処方番号・製剤 ［バッチ番号］	試験 報告書 添付場所
TMC207-C108 第 I 相 オランダ 1 施設	［パネル 1］ 経口液剤を対照として，カプセルを食直後単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ	非盲検 2 パネル ランダム化 3 期クロスオーバー	外国人 24 例 (24 / 0) 41.0 歳 (19 - 54) 80.0 kg (61 - 104) 25.0 kg/m^2 (18 - 30)	食直後単回 100 mg F004 経口液剤 ［[redacted]］（対照） 食直後単回 100 mg F006 カプセル剤 ［[redacted]］（試験）	参考資料 5.3.1.2.1
	［パネル 2］ 経口液剤を対照として，素錠を食直後単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ			食直後単回 100 mg F004 経口液剤 ［[redacted]］（対照） 食直後単回 100 mg F001 錠剤 ［[redacted]］（試験）	

付録 1-1 相対的バイオアベイラビリティ試験の要約（続き）

試験番号 開発の相 実施国 施設数	試験の目的	試験 デザイン	対象人種 被験者数 (男/女) 年齢中央値 (範囲) 体重中央値 (範囲) BMI (範囲)	用法 処方番号・製剤 ［バッチ番号］	試験 報告書 添付場所
TMC207-TiDP13-C111 第 I 相 米国 1 施設	［パネル A］ 素錠を対照として，フィルムコーティング錠（API : fine grade）又はフィルムコーティング錠（API : coarse grade）を食直後単回経口投与したときのそれぞれの相対的バイオアベイラビリティ	非盲検 2 パネル ランダム化 3 期クロスオーバー	外国人 28 例 (26 / 2) 43.0 歳 (21 - 55) 78.5 kg (58 - 106) 25.80 kg/m^2 (20.6 – 29.8)	食直後単回 100 mg F001 錠剤 ［[redacted]］（対照）	参考資料 5.3.1.2.2
				食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［[redacted]］（試験）	
				食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［[redacted]］（試験）	
	［パネル A］ フィルムコーティング錠（API : coarse grade）を対照として，フィルムコーティング錠（API : fine grade）を食直後単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ			食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［[redacted]］（対照）	
				食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［[redacted]］（試験）	
	［パネル B］ 素錠を対照として，フィルムコーティング錠（API : fine grade）又はフィルムコーティング錠（API : coarse grade）を空腹時単回経口投与したときのそれぞれの相対的バイオアベイラビリティ			空腹時単回 100 mg F001 素錠 ［[redacted]］（対照）	
				空腹時単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［[redacted]］（試験）	
				空腹時単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［[redacted]］（試験）	
	［パネル B］ フィルムコーティング錠（API : coarse grade）を対照として，フィルムコーティング錠（API : fine grade）を空腹時単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティ			空腹時単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［[redacted]］（対照）	
				空腹時単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［[redacted]］（試験）	

付録 1-2 生物薬剤学試験（食事の影響）の要約

試験番号 開発の相 実施国 施設数	試験の目的	試験 デザイン	対象人種 被験者数 (男/女) 年齢中央値 (範囲) 体重中央値 (範囲) BMI (範囲)	用法 処方番号 ［バッチ番号］	試験 報告書 添付場所
TMC207-C108 第 I 相 オランダ 1 施設	［パネル 1］ カプセル剤を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を与える食事の影響	非盲検 2 パネル ランダム化 3 期クロスオーバー	外国人 24 例 (24 / 0) 41.0 歳 (19 - 54) 80.0 kg (61 - 104) 25.0 kg/m^2 (18 - 30)	（対照） 空腹単回 100 mg F006 カプセル剤 ［■■■］	参考資料 5.3.1.2.1
				（試験） 食直後単回 100 mg F006 カプセル剤 ［■■■］	
	［パネル 2］ 素錠を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を与える食事の影響			（対照） 空腹単回 100 mg F001 素錠 ［■■■］	
				（試験） 食直後単回 100 mg F001 素錠 ［■■■］	
TMC207-TiDP13-C111 第 I 相 米国 1 施設	［パネル B］ 素錠を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を与える食事の影響	非盲検 2 パネル ランダム化 3 期クロスオーバー	外国人 28 例 (26 / 2) 43.0 歳 (21 - 55) 78.5 kg (58 - 106) 25.80 kg/m^2 (20.6 – 29.8)	（対照） 空腹単回 100 mg F001 素錠 ［■■■］	参考資料 5.3.1.2.2
				（試験） 食直後単回 100 mg F001 素錠 ［■■■］	
	［パネル B］ フィルムコーティング錠（API : fine grade）を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を与える食事の影響			（対照） 空腹単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［■■■］	
				（試験） 食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（fine API） ［■■■］	
	［パネル B］ フィルムコーティング錠（API : coarse grade）を単回経口投与したとき血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を与える食事の影響			（対照） 空腹単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［■■■］	
				（試験） 食直後単回 100 mg G001 フィルムコーティング錠（coarse API） ［■■■］	

付録 2 血漿中及び喀痰中の TMC207 及び M2 濃度の分析法の精度及び真度の一覧

分析法報告書番号 添付場所	分析方法	分析対象	対象検体	LLOQ[a]	試験間真度 (%Bias)	試験内真度 (%Bias)	試験間精度 (%CV)	試験内精度 (%CV)	臨床試験番号
TMC207-TiDP13-NC196 (BA161) 参考資料 5.3.1.4.1	LC-MS/MS	ベダキリン	血漿	1.00 ng/mL	-2.9~4.7	-9.3~20.1	5.3~11.0	0.1~10.9	CDE-101, CDE-102, BAC1003, C104, C108
TMC207-NC141 (BA602) 参考資料 5.3.1.4.2	LC-MS/MS	ベダキリン	血漿	1.00 ng/mL	0.0~8.0	-2.6~10.0	1.9~2.6	0.0~5.3	C104, C109, C202
		M2	血漿	1.00 ng/mL	0.9~4.3	-0.8~6.8	2.1~3.4	0.0~6.7	C104, C109, C202
[redacted]-RD-780 参考資料 5.3.1.4.3	LC-MS/MS	ベダキリン	血漿	1.00 ng/mL	ND	ND	0.0~9.1	2.4~13.1	C110, C111, C112, C117, TBC1003, C208 Stage1, Stage 2, C209
	LC-MS/MS	M2	血漿	1.00 ng/mL	ND	ND	0.0~6.7	2.7~9.2	C110, C111, C112, C117, TBC1003, C208 Stage1, Stage 2, C209
[redacted]-NL-SML-1702 (BA10946) 参考資料 5.3.1.4.18	LC-MS/MS	ベダキリン	血漿	1.00 ng/mL	ND	-1.7~4.4	ND	3.2~4.3	TBC2001
		M2	血漿	1.00 ng/mL	ND	-0.1~8.6	ND	2.7~6.8	TBC2001
[redacted]-RD-909 (BA1025) 参考資料 5.3.1.4.4	LC-MS/MS	ベダキリン	喀痰	1.50 ng/g	ND	ND	0.0~6.2	3.6~5.7	C208 Stage 1 C208 Stage 2
		M2	喀痰	1.50 ng/g	ND	ND	1.9~8.8	4.2~6.7	C208 Stage 1 C208 Stage 2

ND：データなし
[a] Lower Limit of Quantitation

付録 3 尿中及び末梢血単核球中のベダキリン，尿中の M2 並びに血漿中の M3，及び一部の試験での喀痰中ベダキリン並びに血漿中及び喀痰中 M2 濃度の分析法の LLOQ の一覧

分析法報告書番号 添付場所	分析方法	分析対象	対象検体	LLOQ [a]	臨床試験番号
NA (Qualified research method) 添付なし	LC-MS/MS	M2	血漿	1.00 ng/mL	CDE-102 BAC1003 C108
		M3	血漿	1.00 ng/mL	C208 Stage2
		ベダキリン	末梢血単核球	0.1 ng/sample	CDE-101
		ベダキリン	末梢血単核球	0.25 ng/sample	CDE-102
		ベダキリン	喀痰	1.00 ng/mL	C202
		M2	喀痰	1.00 ng/mL	C202
		ベダキリン	尿	1.00 ng/mL	CDE-102 BAC1003
		M2	尿	1.00 ng/mL	BAC1003

[a] Lower Limit of Quantitation

目次

2.7.2 臨床薬理試験 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 65
2.7.2.4 特別な試験（微生物関連試験） 91
2.7.2.5 臨床薬理試験に関する結論 136
2.7.2.6 付録 138

＜試験番号の標記について＞

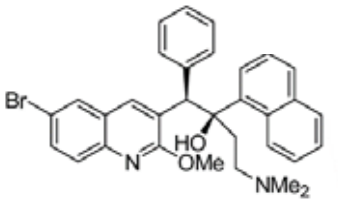
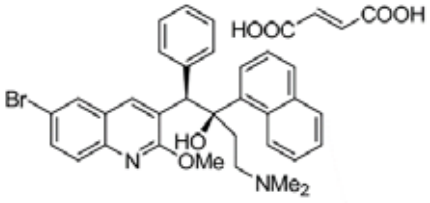
試験番号は，次の 5 通りの方法で付与された（XXX 及び XXXX はそれぞれ 3 桁及び 4 桁の固有の数字）。本資料では，試験一覧表を除いて，各試験番号は「CDE-XXX」，「CXXX」，「BACXXXX」又は「TBCXXXX」で示す。

- R207910-CDE-XXX
- R207910BACXXXX
- TMC207-CXXX
- TMC207-TiDP13-CXXX
- TMC207TBCXXXX

＜化合物の質量の標記について＞

製剤における TMC207 の含有量はすべて TMC207 のフリー体の質量で示す。また，フリー体，又はフマル酸塩が用いられたとき，TMC207 X mg はいずれもフリー体換算で X mg の用量を示す。

略号一覧表

略号又は略称	化学名又は一般名	構造式	由来
ベダキリン（フリー体）	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
Ala 又は A	alanine（アラニン）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
Asp 又は D	aspartic acid（アスパラギン酸）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinite time（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{xh}	area under the plasma concentration-time curve from time zero up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
A→B	apical to basolateral direction（頂側膜側から側底膜側）
B→A	basolateral to apical direction（側底膜側から頂側膜側）
BCRP	breast cancer resistance protein（乳癌耐性タンパク質）
BDQ	bedaquiline（ベダキリン）
BR	background regimen
BSA	bovine serum albumin（ウシ血清アルブミン）
C_{0h}	predose plasma concentration（投与前血漿中濃度）
Caco	colon adenocarcinoma cell line（結腸腺がん由来細胞株）
CHO	Chinese hamster ovary（チャイニーズハムスターの卵巣）
CL	total body clearance（全身クリアランス）
CL_{cr}	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
DS	drug-susceptible（薬剤感受性）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
EPI	efflux pump inhibitor（薬剤排出ポンプ阻害薬）
F001	Phase II clinical trial tablet formulation（第 II 相試験で使用した錠剤）
FQ-pre-XDR-TB	fluoroquinolone pre-extensively drug resistant tuberculosis［フルオロキノロンに対し

略号又は略称	名称及び内容
	て耐性を示す多剤耐性結核（菌）］※
Glu	glutamic acid（グルタミン酸）
G	glycine（グリシン）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
IC_{50}	50% inhibitory concentration（50%阻害濃度）
Ile	isoleucine（イソロイシン）
ITT	intent-to-treat
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
M2	*N*-monodesmethyl-bedaquiline（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
M3	*N*-didesmethyl-bedaquiline（*N*-ジ脱メチル化ベダキリン）
MATE	multidrug and toxin extrusion protein（多剤・毒性化合物排出タンパク質）
MBC	minimum bactericidal concentration（最小殺菌濃度）
MDCK	Madin-Darby canine kidney（Madin-Darby イヌ腎細胞）
MDR-TB	multidrug resistant-tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］※
$MDR_{H\&R}$-TB	multidrug resistant, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR［イソニアジド及びリファンピシンに耐性で，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）］※
Met	methionine（メチオニン）
MIC	minimum inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
MIC_{50}	minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% of isolates（50%の株の発育が阻止される MIC）
MIC_{90}	minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 90% of isolates（90%の株の発育が阻止される MIC）
MDR	multidrug resistant（多剤耐性）
$MDR_{H\&R}$	multidrug resistant, resistant to isoniazid (H) and rifampicin (R), excluding pre-XDR and XDR（イソニアジド及びリファンピシンに耐性で pre-XDR 及び XDR でない）
MRP	multidrug resistance-associated protein（多剤耐性関連タンパク質）
mITT	modified intent-to-treat
N(t)RTIs	nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors（ヌクレオシド/ヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬）
OAT	organic anion transporter（有機アニオントランスポーター）
OATP	organic anion transporting polypeptide（有機アニオン輸送ポリペプチド）
OCT	organic cation transporter（有機カチオントランスポーター）
PAE	postantibiotic effect
P_{app}	apparent permeability（みかけの透過係数）
P-gp	P-glycoprotein（P-糖タンパク質）
pre-XDR	pre-extensively drug resistant（pre-超多剤耐性）
pre-XDR-TB	pre-extensively drug resistant-tuberculosis［pre-超多剤耐性結核（菌）］※
Pro 又は P	proline（プロリン）
QC	quality control（精度管理）
q.d.	once daily（1 日 1 回）
QTc	QT interval corrected（補正 QT）
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula（Bazett 補正 QT）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula（Fridericia 補正 QT）
RES	reserpine（レセルピン）
REMA	resazurin microtitre assay（レサズリン 7H9 液体培地法）
SMQ	Standardized Medical Query（標準検索式）
SLI-pre-XDR-TB	second-line injectable pre-extensively drug resistant tuberculosis［注射用二次抗結核薬に対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）］※
TB	tuberculosis［結核（菌）］
t.i.w.	3 times per week（週 3 回）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）

略号又は略称	名称及び内容
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
$t_{1/2, term}$	terminal elimination half-life associated with the terminal phase（最終相における消失半減期））
ULN	upper limit of normal（基準上限）
Val 又は V	valine（バリン）
VER	verapamil（ベラパミル）
XDR	extensively drug resistant（超多剤耐性）
XDR-TB	extensively drug resistant-tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］※

※多剤耐性結核（菌）を以下のとおり定義した。なお，以下の定義は，ガイドラインに示される一般的な定義とは異なる。

- MDR-TB：少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核（菌）
- $MDR_{H\&R}$-TB：リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示し，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）
- pre-XDR-TB：MDR-TB のうち，フルオロキノロン系抗結核薬（以下，フルオロキノロン）又は注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシン）のいずれか 1 種類に耐性を示す結核（菌）。pre-XDR-TB には以下を含む。
  - SLI-pre-XDR-TB：pre-XDR-TB のうち，注射用二次抗結核薬に対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）
  - FQ-pre-XDR-TB：pre-XDR-TB のうち，フルオロキノロンに対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）
- XDR-TB：リファンピシン，イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて，注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシンのいずれか 1 剤以上）に耐性を示す結核（菌）

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

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

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

TMC207 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験の一覧を表 2.7.2-1 に示す。また，TMC207 の薬物動態学的特性を明らかにする目的で，Caco-2（結腸腺がん由来細胞株）細胞を用いた細胞膜透過試験，血漿たん白結合試験，血球移行試験，ヒト肝ミクロソーム，発現系ミクロソーム及び肝細胞を用いた代謝試験，並びにヒト肝細胞及び発現系を用いた薬物トランスポーターに関する非臨床試験を実施した【表 2.6.5.1】。

国内では，TMC207 を経口投与したときの薬物動態，並びに薬物動態と安全性との関係について， 多剤耐性結核（MDR-TB）患者を対象とした第 II 相試験 1 試験（TBC2001 試験）で検討した。一方，海外では，TMC207 を経口投与したときの薬物動態，並びに薬物動態と有効性及び安全性との関係について，外国人健康成人を対象とした第 I 相試験（薬物相互作用試験を除く）2 試験（CDE-101 試験及び CDE-102 試験），外国人の肝機能障害患者を対象とした第 I 相試験（C112 試験）1 試験，外国人健康成人を対象とした薬物相互作用試験（C104 試験，C109 試験，C110 試験及び BAC1003 試験）5 試験，外国人ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症患者を対象とした薬物相互作用試験（C117 試験）1 試験，薬剤感受性結核（DS-TB）の外国人肺結核患者を対象とした前期第 II 相試験（C202 試験）1 試験，及び MDR-TB の外国人肺結核患者を対象とした後期第 II 相試験 2 試験（C208 試験及び C209 試験）2 試験において検討した。また，TMC207 を経口投与したときの薬力学［QT/補正 QT（以下 QTc）間隔に対する影響］は，外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（TBC1003 試験）1 試験で検討した。更に，海外第 I 相試験（CDE-102，C104，C109，C110 及び C111 試験），第 II 相試験（C202 試験）及び第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）で得られた血漿中ベダキリン濃度データ（531 例 5302 ポイント）を用い，母集団薬物動態（以下，PPK）解析を実施し，TMC207 の薬物動態に影響を及ぼす要因を検討した。

なお，外国人の健康成人を対象に TMC207 を経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響（C108 試験及び C111 試験）及び開発過程における製剤間の相対的バイオアベイラビリティ（C108 試験及び C111 試験）についても検討した【2.7.1.2.1】。

表 2.7.2-1 TMC207 の薬物動態及び薬力学を検討した臨床試験一覧

開発の相	実施地域	試験番号［資料番号］	対象	投与量群（用法・用量）投与期間	試験目的（薬物動態及び薬力学）
I	海外	R207910-CDE101［参考資料 5.3.3.1.1］	外国人健康成人	パート 1：漸増法でコホートごとに TMC207 又はプラセボを単回経口投与した。TMC207 の用量は 10，30，100，300，450 及び 700 mg とし，標準的な朝食を摂取後に投与した。 パート 2：2 期クロスオーバーで一晩絶食後及び標準的な朝食の摂取直後に TMC207 300 mg を単回経口投与した。	TMC207 を単回投与したときの薬物動態，TMC207 の薬物動態に及ぼす食事の影響
		R207910-CDE102［参考資料 5.3.3.1.2］	外国人健康成人	標準的な朝食の摂取直後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを投与した。TMC207 又はプラセボを 1 日 1 回（once daily：以下 q.d.）14 日間投与した。TMC207 の 1 日用量は 50，150，及び 400 mg であった。	TMC207 を q.d.で反復投与したときの薬物動態
		TMC207-TiDP13-C112［参考資料 5.3.3.3.1］	外国人肝機能障害被験者	中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）（パネル A）又は健康被験者（パネル B）に標準的な朝食を摂取した後に，TMC207 400 mg を単回投与した。	肝機能障害被験者に TMC207 を単回投与したときの薬物動態
		R207910BAC1003［参考資料 5.3.3.4.1］	外国人健康成人	一晩の絶食後，TMC207 300 mg を液剤として単回経口投与した（Day 1）。Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg を q.d.で経口投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg とともに TMC207 300 mg を投与した。	TMC207 とリファンピシンの薬物相互作用
		TMC207-C104［参考資料 5.3.3.4.2］	外国人健康成人	セッション I の後，ウォッシュアウト期間を 7 日間以上とし，セッション II を開始した。 セッション I：各被験者はイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を q.d.で 5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～15 まで TMC207 400 mg を q.d.で投与し，Day 11～15 まではイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を q.d.で併用投与した（投与 B）。	TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドの薬物相互作用
		TMC207-C109［参考資料 5.3.3.4.3］	外国人健康成人	セッション I：ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を q.d.で 3 日間投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤 10 mL）を q.d.で投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。	TMC207 とケトコナゾールの薬物相互作用
		TMC207-C110［参考資料 5.3.3.4.4］	外国人健康成人	投与 A 又は投与 B をクロスオーバー法で投与した。 投与 A：Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。 投与 B：Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回併用投与した。	TMC207 とロピナビル／リトナビルの薬物相互作用
		TMC207-C117［参考資料 5.3.3.4.5］	外国人 HIV 感染症患者	ARV 使用歴のない HIV-1 感染被験者を対象に，ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン［200 mg を q.d.で 2 週間投与した後，200 mg を b.i.d.で 4 週間投与］及び 2 種類のヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬［nucleotide reverse transcriptase inhibitors：以下 N(t)RTIs］の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を b.i.d.で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg b.i.d. 及び 2 種類の N(t)RTIs は継続投与した。	TMC207 とネビラピンの薬物相互作用

開発の相	実施地域	試験番号 ［資料番号］	対象	投与量群 （用法・用量） 投与期間	試験目的 （薬物動態及び薬力学）
		TMC207-TBC1003 ［評価資料 5.3.4.1.1］	外国人健康成人	Group 1，Group 2 又は Group 3 に 2:1:1 の割合でランダムに割り付け，Group 1 では投与 A を，Group 2 及び 3 では投与 B を実施した。 投与 A：Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボを単回投与した。 投与 B：Day 1 に TMC207 のプラセボを単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。	QT/QTc 間隔に対する TMC207 の影響
IIa	海外	TMC207-C202 ［参考資料 5.3.5.2.1］	治療歴のない喀痰塗抹陽性の外国人 DS-TB 肺結核患者	TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg を q.d.で 7 日間投与 TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg を q.d.で 7 日間投与 TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg を q.d.で 7 日間投与 リファンピシン群：リファンピシン 600 mg を q.d.で 7 日間投与 イソニアジド群：イソニアジド 300 mg を q.d.で 7 日間投与	TMC207 を反復経口投与したときの薬物動態及び PK/PD の関係
IIb	海外	TMC207-C208 ［評価資料 5.3.5.1.1-1～5.3.5.1.1-4］	喀痰塗抹陽性の外国人 MDR-TB 肺結核患者	Stage 1 治験薬投与期 Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で background regimen（BR）薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボを週 3 回（3 times per week：以下 t.i.w.），BR 薬と 6 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	TMC207 を反復経口投与したときの薬物動態及び PK/PD の関係
			喀痰塗抹陽性の外国人 MDR-TB 肺結核患者	Stage 2 治験薬投与期 Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボを t.i.w.で BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期含め，18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	TMC207 を反復経口投与したときの薬物動態及び PK/PD の関係
IIb	海外	TMC207-TiDP13-C209 ［評価資料 5.3.5.2.2-1～5.3.5.2.2-2］	喀痰塗抹陽性の外国人 MDR-TB 肺結核患者	治験薬投与期 Week 1～2：TMC207 400 mg を q.d.で BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg を t.i.w.で BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期含め，計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	TMC207 を反復経口投与したときの薬物動態及び PK/PD の関係
II	国内	TMC207TBC2001 ［評価資料 5.3.5.2.3～5.3.5.2.4］	喀痰塗抹陽性の日本人 MDR-TB 肺結核患者	治療期 Week 1～2：TMC207 400 mg を q.d.で BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg を t.i.w.で BR 薬と 22 週間併用投与した。 延長期 Week 25～48：延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合，TMC207 200 mg を t.i.w.及び BR 薬の併用投与を最長 24 週間延長した。 治療期及び BR 単独投与期 BR 薬を喀痰培養陰性化後 78 週以上，最長で Day 1 から 102 週間投与した。	TMC207 を反復経口投与したときの薬物動態及び PK/PD の関係

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 ヒト生体試料を用いて実施した *in vitro* 試験

ベダキリン及び主な代謝物である M2（ベダキリンの N-モノ脱メチル化体）について以下の検討を行った。

2.7.2.2.1.1 Caco-2 細胞における細胞膜透過性

【評価資料 4.2.2.2.1，評価資料 4.2.2.2.2】

Caco-2 細胞単層膜を用い，ベダキリン及び M2 それぞれの細胞膜透過性，透過における P 糖たん白（以下，P-gp）の関与及び P-gp の阻害について検討した。その結果，ベダキリン（2～100 µmol/L）及び M2（2～100 µmol/L）のヒト腸における膜透過性は低かった。また，いずれも P-gp による輸送を受けにくいと考えられた。ベダキリン及び M2 は高濃度（それぞれ 100 及び 50~100 µmol/L）で P-gp の基質である ^{3}H-パクリタキセル（127 µmol/L）の輸送を阻害した。【2.6.4.3.1.1(1)】【2.6.4.3.1.1(2)】しかし，その阻害濃度は MDR-TB 肺結核患者にベダキリンを臨床用量で経口投与した C208 試験 stage 1 及び TBC2001 試験のベダキリンの C_{max}（それぞれ約 5.9 及び 11.8µmol/L）の約 16.9 及び 8.5 倍高く，並びに M2 の C_{max}（それぞれ約 0.83 及び 0.82 µmol/L）の約 60.2 及び 61.0 倍高かった（2.7.2.2.2.2(2)1)a)及び 2.7.2.2.2.3(1)1)）。このことから，ベダキリン及び M2 は P-gp を顕著に阻害する可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.2 血漿たん白結合

【評価資料 4.2.2.3.4，評価資料 4.2.2.3.5，評価資料 4.2.2.3.6】

男性ヒトにおけるベダキリン及び M2 の血漿たん白結合率は，平衡透析法を用いて検討した。その結果，ベダキリン及び M2 の血漿中たん白結合率はともに高かった（それぞれ 89.63～99.99%及び 99.8%以上）。【2.6.4.4.5】

2.7.2.2.1.3 薬物トランスポーターの関与及び阻害

(1) 薬物トランスポーターの関与

【評価資料 4.2.2.7.1，評価資料 4.2.2.7.2，評価資料 4.2.2.7.3，評価資料 4.2.2.7.5】

ヒト肝細胞懸濁液を用い，ベダキリン及び M2 が有機アニオン輸送ポリペプチド（OATP）1B1 又は OATP1B3 の基質となる可能性について検討した。その結果，M2 は OATP1B1 及び OATP1B3 の基質とならなかったが，ベダキリンについては OATP1B1 及び OATP1B3 に対する基質性は低いと考えられた。このことから，OATP1B1 及び OATP1B3 阻害剤を併用したとき，薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は否定できないものの，臨床上重大な影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。【2.6.4.8.1】【2.6.4.8.3】

BCRP（乳癌耐性タンパク質）又は MRP（多剤耐性関連タンパク質）2 を過剰発現させた MDCK II 細胞（Madin-Darby イヌ腎細胞）を用い，ベダキリン及び M2 が BCRP 又は MRP2 の基質となる可能性について検討した。その結果，ベダキリン及び M2 は BCRP 及び MRP2 の基質とならなかった。【2.6.4.8.2】【2.6.4.8.3】

ヒト肝細胞懸濁液を用い，ベダキリン及び M2 が OCT1 の基質となる可能性について検討した。その結果，ベダキリン及び M2 ともに OCT1 に対する基質性は低いと考えるが，OCT1 の強力な阻害剤は現時点で特定されていないため，*in vivo* で臨床上重大な薬物動態学的相互作用が起こる可能性について結論づけることはできない。【2.6.4.8.5】

(2) TMC207 及び M2 による薬物トランスポーターの阻害

【評価資料 4.2.2.7.1，評価資料 4.2.2.7.3，評価資料 4.2.2.7.4，評価資料 4.2.2.7.5，評価資料 4.2.2.7.6，評価資料 4.2.2.7.7】

ヒト肝細胞懸濁液を用い，ベダキリン及び M2 が OATP1B1 又は OATP1B3 の阻害剤となる可能性について検討した。その結果，OATP1B1 及び OATP1B3 は，ベダキリン及び M2 によって顕著に阻害されなかった。【2.6.4.8.1】【2.6.4.8.3】

BCRP を過剰発現させた MDCK II 細胞を用い，ベダキリン及び M2 が BCRP の阻害剤となる可能性について検討した。その結果，BCRP の基質である ^{3}H-トポテカンの B→A/A→B 比をベダキリンは 94 µmol/L の IC_{50} で，及び M2（20 µmol/L）は 39%阻害した。【2.6.4.8.3 及び 2.6.4.8.4】

ヒト肝細胞懸濁液を用い，ベダキリン及び M2 が OCT1 の阻害剤となる可能性について検討した。その結果，ベダキリン（9 µmol/L）及び M2（9.5 µmol/L）は OCT1 を阻害しなかった。【2.6.4.8.5】

OCT2，MATE（多剤・毒性化合物排出タンパク質）1 又は OAT1，MATE2-K を過剰発現させた CHO（チャイニーズハムスターの卵巣）細胞を用い，ベダキリン及び M2 が OCT2，MATE1 又は MATE2-K の阻害剤となる可能性について検討した。その結果，ベダキリン（40 µmol/L）は OAT1，OCT2 及び MATE2-K をそれぞれ 1.0，0.5 及び 29.7%阻害したが，MATE1 を阻害しなかった。また，M2（20 µmol/L）は MATE2-K を 2.5%阻害したが，OAT1，OCT2 及び MATE1 を阻害しなかった。【2.6.4.8.4】【2.6.4.8.6】

OAT3 を過剰発現させた MDCK II 細胞を用い，ベダキリン及び M2 が OAT3 の阻害剤となる可能性について検討した。その結果，ベダキリン（40 µmol/L）は OAT3 を 20%阻害した。また，M2（20 µmol/L）は，OAT3 を阻害しなかった。【2.6.4.8.7】

ベダキリン及び M2 は尿中にほとんど排泄されなかったことから（2.7.2.2.2.1(2)），腎排泄に関連したトランスポーターである OAT1，OAT3，OCT2 及び MATE2-K の基質と併用投与しても，*in vivo* で臨床上重大な薬物動態学的相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。また，BCRP を阻害したベダキリン（IC_{50}：94 µmol/L）の阻害濃度は，MDR-TB 肺結核患者にベダキリンを臨床用量で経口投与した C208 試験 stage 1 及び TBC2001 試験のベダキリンの C_{max}（それぞれ約 5.9 及び 11.8µmol/L）の約 15.9 及び 8.0 倍であった（2.7.2.2.2.2(2)1)a)及び 2.7.2.2.2.3(1)1)）。このことから，ベダキリンは BCRP を阻害する可能性は否定できないものの，臨床的に意味のある薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いと考えられた。

2.7.2.2.1.4 *In vitro* 代謝

(1) ヒトの推定代謝経路

TMC207 のヒトにおける推定代謝経路を図 2.7.2-1 に示す。

ヒトの肝細胞画分及び肝細胞で認められたベダキリンの主な代謝物は，*N*-モノ脱メチル化代謝物である M2 であった【2.6.5.9.A】。M2 の代謝を検討した *in vitro* 試験では，M2 がさらに *N*-脱メチル化され，M3 が主要代謝物として生成された。M2 の抗マイコバクテリウム活性はベダキリンに比して，1/6～1/4 程度であり，M3 はほとんど活性がないことが示されている【5.3.5.4.8/Section 6】【5.3.5.4.9/Section 3】。また，マイナーな代謝物として，ベダキリンが酸化された代謝物 M1 も生成されたがヒト特異的な代謝物ではなかった【2.6.5.9.A】。

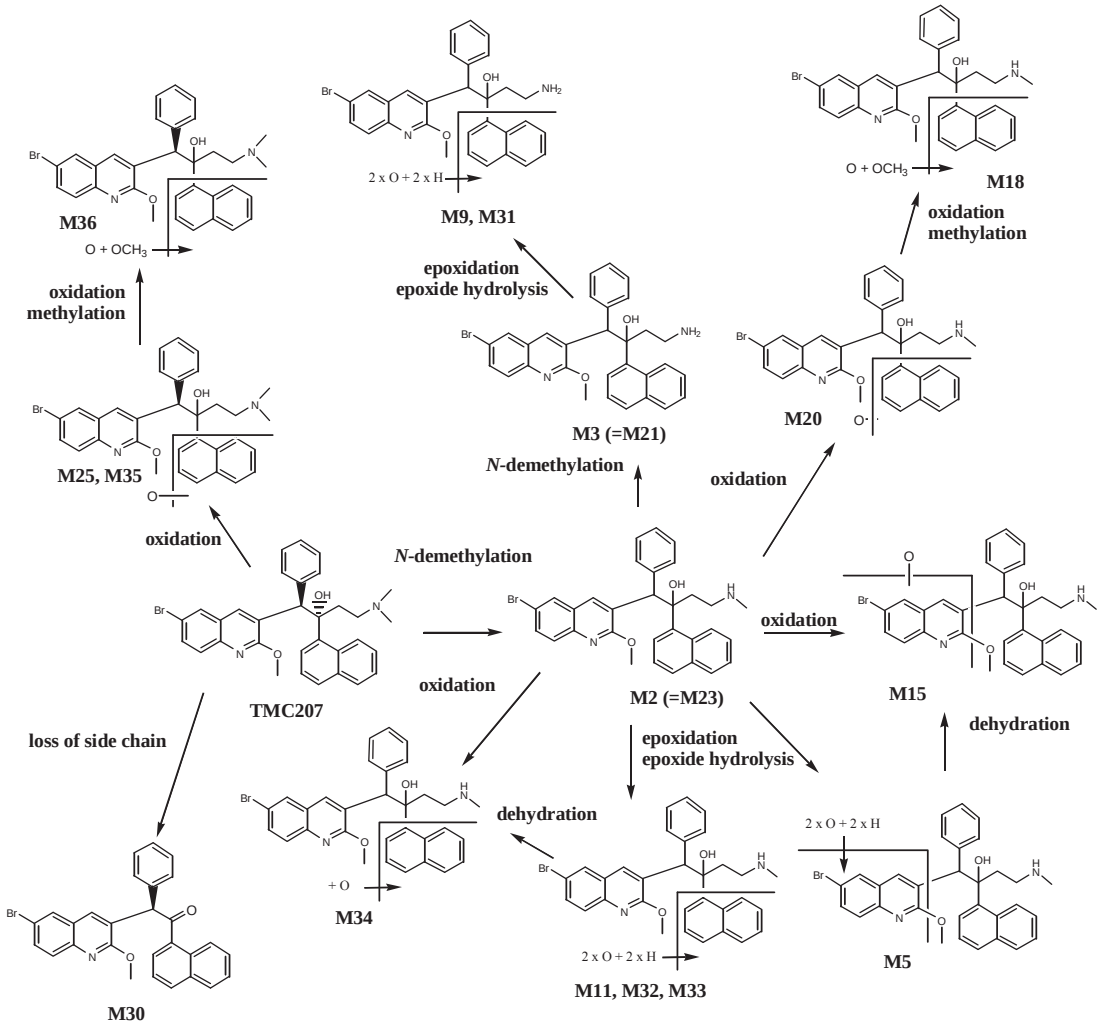


図 2.7.2-1 ヒトにおける TMC207 の推定代謝経路

(2) 代謝酵素の推定

【評価資料 4.2.2.4.2，評価資料 4.2.2.4.3，評価資料 4.2.2.4.4】

チトクローム P450（CYP）分子種発現系において，ベダキリンは主に CYP2C18 及び CYP3A4 によって代謝され，CYP2C8，CYP1A1，CYP2C19 及び CYP3A5 によっても代謝された。CYP2C19 についてさらに，ヒト肝ミクロソームに CYP2C19 阻害剤又は CYP2C19 モノクローナル抗体を添加したときの，又はヒト還元酵素を含む CYP2C19 を過剰発現させたヘテロ発現系を用いて検討した。その結果，ベダキリンの代謝において CYP2C19 はほとんど関与しないことが示された。【2.6.4.5.2.2】

CYP 分子種発現系において，M2 は主に CYP3A4 によって代謝された。ヒト肝ミクロソームにおける ^{3}H-M2（終濃度：2 μmol/L）の *in vitro* 代謝の予備試験では，主代謝物は M3（ベダキリンの *N*-ジ脱メチル化合物）で，微量代謝物として M11，M32，M34 及び M20 が認められた。【2.6.4.5.2.2】

(3) 代謝阻害

【評価資料 4.2.2.4.12，評価資料 4.2.2.4.13，評価資料 4.2.2.4.14】

ヒト肝ミクロソームを用い，ベダキリン及び M2 の CYP 阻害能について検討した。その結果，ベダキリンは CYP1A2（IC_{50}：164 μmol/L），CYP2C8 及び CYP2C9 活性を弱く阻害したが（100 μmol/L：それぞれ 7 及び 30%阻害），mechanism-based inhibition はすべての CYP 分子種で認められなかった。M2 は CYP2B6，CYP2D6，CYP2C19，CYP3A4 及び CYP3A4/5 活性を低～中程度に阻害した（IC_{50}：それぞれ 2.6，5.2，13.1，9.2 及び 39.6～47.1 μmol/L）【2.6.4.5.3.1】。しかし，これらの阻害濃度は MDR-TB 肺結核患者にベダキリンを臨床用量で経口投与した C208 試験 stage 1 及び TBC2001 試験のベダキリンの C_{max}（それぞれ約 5.9 及び 11.8μmol/L よりも，約 16.9 及び 8. 5 倍高く，M2 の C_{max}（それぞれ約 0.83 及び 0.82 μmol/L）よりも，約 6 倍以上高かった（CYP2B6 除く）（2.7.2.2.2.2(2)1)a)及び 2.7.2.2.2.3(1)1)）。また，CYP2B6 で主に代謝されるネビラピンを併用投与したとき，ネビラピンの曝露量（C_{0h}）は変動しなかった（2.7.2.2.2.5(5)）。これらのことから，ベダキリン及び M2 は CYP 活性を顕著に阻害する可能性は低いと考えられた。

(4) 酵素誘導

【評価資料 4.2.2.4.10，評価資料 4.2.2.4.11】

ヒト肝細胞を用い，ベダキリンの CYP 誘導能について検討した。ベダキリンは CYP2C9 及び CYP2E1 活性を有意に増加させたものの（$p < 0.05$，Student の t 検定），顕著ではなかった。【2.6.4.5.3.1(1)】

ヒト肝細胞を用い，ベダキリンの CYP mRNA 及び CYP 活性の誘導能について検討した。ベダキリン（10 μmol/L）は検討した CYP 分子種（CYP1A2，CYP2C9，CYP2C19 及び CYP3A4）のうち CYP3A4 mRNA を増加させたものの，いずれも活性亢進は認められなかった。【2.6.4.5.3.1(1)】

(5) 薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームを用い，ベダキリンの代謝を阻害する可能性のある薬剤（33 種類）の影響について検討したところ，リトナビル，イトラコナゾール，アンプレナビル及びアタザナビル（IC_{50}：1 μg/mL 未満），並びにインディナビル，ネルフィナビル及びデラビルジン（IC_{50}：1.57～2.35 μg/mL）は，臨床的に意味のある薬物動態学的相互作用を起こす可能性が考えられた。また，リファンピン，エファビレンツ，シルデナフィル，イシオナジド，リファブチン及びネビラピンも，ベダキリンの代謝を阻害する可能性が考えられた。M2 の生成は，ベダキリンの代謝を阻害した薬物のうち，ネビラピンを除くすべての薬物によって阻害され，その IC_{50} はベダキリンと同程度であった。一方，他の薬物はベダキリンの代謝及び M2 の生成に影響を及ぼす可能性は

低いことが示された【2.6.4.9.5】。なお，健康被験者に CYP3A4 の強力な阻害剤であるケトコナゾールを 400 mg で 1 日 3 回投与したとき，ベダキリンの曝露量の増加はわずかであった（AUC_{24h} 及び C_{max}：それぞれ 22%及び 9%増加）【2.7.2.2.2.5(3)】。

2.7.2.2.2 薬物動態を検討した臨床試験

外国人健康成人及び肺結核患者（DS-TB 肺結核患者及び MDR-TB 肺結核患者）を対象として，TMC207 を液剤又は錠剤として経口投与したときの血漿中ベダキリン及び主代謝物 M2 の薬物動態を検討した。

2.7.2.2.2.1 外国人健康成人を対象とした臨床試験

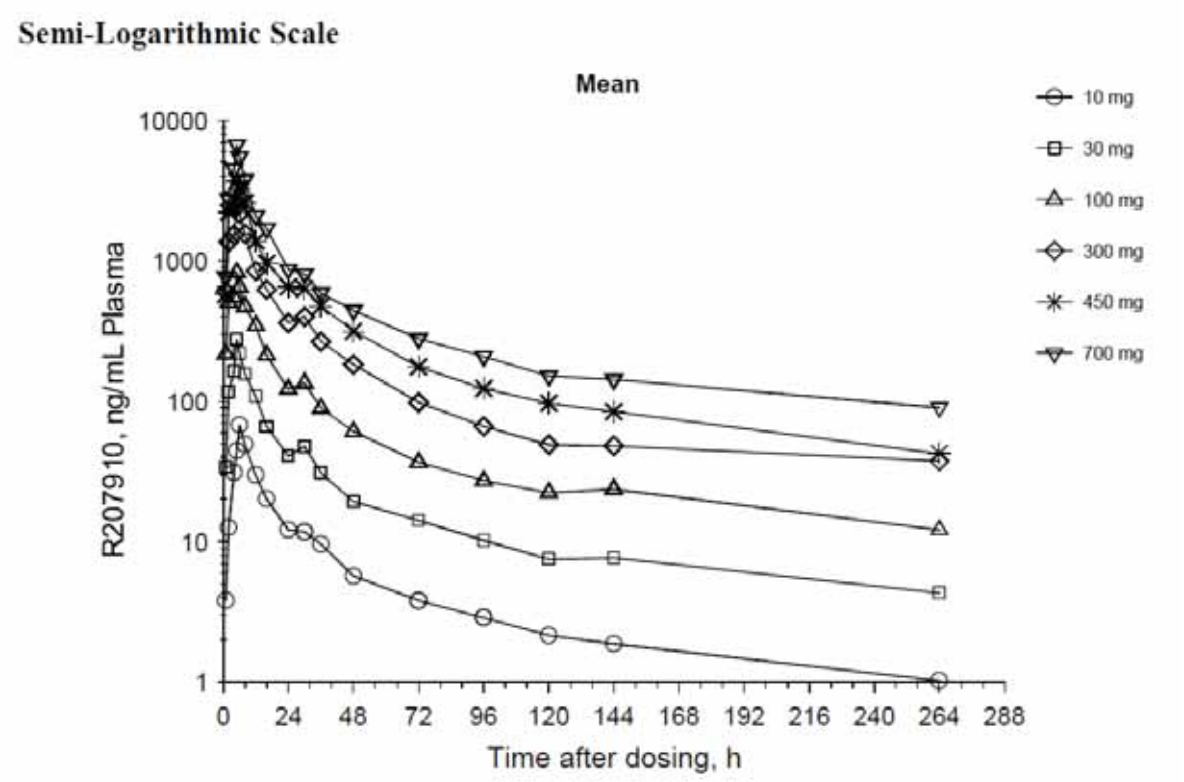
(1) CDE-101 試験

【参考資料 5.3.3.1.1】

1) パート 1

外国人健康成人 54 例［男性，年齢（中央値）：26 歳，体重（中央値）：77.40 kg，BMI（中央値）：24.05 kg/m^2］を対象に，食直後にプラセボ又は TMC207（経口液剤）10，30，100，300，450，及び 700 mg を単回（Day 1）経口投与したときの血漿中ベダキリン及び末梢血単核球中ベダキリンの薬物動態を検討した。なお，薬物動態パラメータは，ノンコンパートメント解析（以下，NCA）により算出した。

外国人健康成人に TMC207（経口液剤）10，30，100，300，450 及び 700 mg を食直後に単回経口投与したとき，TMC207 は速やかに吸収され，血漿中ベダキリン濃度は投与後 5～6 時間（中央値）で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達した後，三相性の消失を示した（図 2.7.2-2）。いずれの投与量においても，最終相の消失半減期（$t_{1/2,\ term}$）はおよそ 117～172 時間であったが，血漿中濃度の最終測定時点は投与 264 時間後であり，正しく評価できていない可能性がある。血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{144h} は，おおむね用量に比例して増加し，本試験で検討した用量範囲では線形の薬物動態が示唆された（表 2.7.2-2）。



N = 6 in each treatment group, R207910 = TMC207
参照元： Module 5.3.3.1.1/R207910-CDE-101-CRR/Section 4.2.1.1

図 2.7.2-2 外国人健康成人に TMC207 を食直後に単回経口投与したときの
血漿中ベダキリン濃度—時間推移（平均値）

表 2.7.2-2 外国人健康成人に TMC207 を食直後に単回経口投与したときの
血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（パート 1）

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)					
Parameter	**TMC207 10 mg**	**TMC207 30 mg**	**TMC207 100 mg**	**TMC207 300 mg**	**TMC207 450 mg**	**TMC207 700 mg**
N	6	6	6	6	6	6
t_{max}, h	6.0 (6.0 - 8.0)	5.0 (5.0 - 5.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (5.0 - 6.0)
C_{max}, ng/mL	68.6 ± 14.8	276 ± 64	854 ± 283	2547 ± 1305	3755 ± 1165	6747 ± 2210
AUC_{144h}, ng.h/mL	1248 ± 233	4418 ± 1424	13604 ± 5115	38737 ± 14584	64530 ± 26927	97816 ± 38074
AUC_{∞}, ng.h/mL	1700 ± 291	6052 ± 1861	18134 ± 6577	53113 ± 17911	79179 ± 31794	133125 ± 44913
CL/F, L/h	6.05 ± 1.17	5.35 ± 1.63	6.19 ± 2.35	6.11 ± 1.70	6.32 ± 2.01	5.62 ± 1.29
$t_{1/2}$, h [a]	162 ± 84	143 ± 31	135 ± 24	169 ± 19	117 ± 19	172 ± 37

N = maximum number of subjects with data.
[a] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元： Module 5.3.3.1.1/R207910-CDE-101-CRR/Section 4.2.1.1 and Attachment 3.2 Part 1

さらに，外国人健康成人に TMC207（経口液剤）10，30，100，300，450 及び 700 mg を食直後に単回経口投与したときの末梢血単核球中ベダキリンの薬物動態パラメータについて表 2.7.2-3 に示す。血漿中ベダキリン及び末梢血単核球中ベダキリンの t_{max} が同様の値であったことから，ベダキリンは血漿から末梢血単核球への移行が速やかであることが示唆された。末梢血単核球中ベダキリンの平均 C_{max} 及び AUC_{∞}はおおむね用量に比例して増加し，本試験における投与量範囲

では線形の薬物動態が示唆された。消失半減期（平均値）の範囲は 83.6～99.4 時間であり，用量による違いは認められなかった。

表 2.7.2-3 外国人健康成人に TMC207 を食直後に単回経口投与したときの末梢血単核球中ベダキリンの薬物動態パラメータ（パート 1）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)					
	TMC207 10 mg	TMC207 30 mg	TMC207 100 mg	TMC207 300 mg	TMC207 450 mg	TMC207 700 mg
N	6	6	6	6	6	6
t_{max}, h	6.0 (4.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 4.0)	4.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (2.0 - 6.1)	6.0 (6.0 - 6.0)	6.0 (4.0 - 12.0)
C_{max}, ng/sample [a]	0.76 ± 0.15	1.87 ± 0.64	10.4 ± 4.20	19.9 ± 5.50	43.6 ± 15.2	53.7 ± 23.5
AUC_{∞}, ng.h/sample [a]	NA	55.9 ± 7.40	192 ± 51.0	523 ± 171	995 ± 269	1389 ± 229
$t_{1/2}$, h [b]	NA	83.6 ± 9.6	93.9 ± 15.5	91.1 ± 15.1	99.4 ± 22.6	95.4 ± 23.1

N = maximum number of subjects with data, NA = not assessable.
[a] Volume of peripheral blood monocytes in each sample (7 mL) was not measured, so results are reported in ng/blood sample.
[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元： Module 5.3.3.1.1/R207910-CDE-101-CRR/Section 4.2.2 and Attachment 3.4 Part 1

2) パート 2

外国人健康成人 12 例［男性，年齢（中央値）24.5 歳，体重（中央値）75.20 kg，BMI（中央値）23.95 kg/m^2］をランダム化し，2 期クロスオーバーにて実施し，一晩絶食後及び標準的な朝食摂取直後に TMC207（経口液剤） 300 mg を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態を検討した。なお，薬物動態パラメータは，NCA により算出した。

外国人健康成人に絶食下及び食直後に TMC207 300 mg を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値を表 2.7.2-4 に示す。

食直後に TMC207 を投与することにより，血漿中ベダキリンの曝露量は増加した。t_{max}（中央値：絶食下投与で 6.0 時間，食直後投与で 5.0 時間）及び最終相における $t_{1/2}$は，食直後投与及び絶食下投与で同程度であった。

表 2.7.2-4 外国人健康成人に絶食下及び食直後に TMC207 を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（パート 2）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		Geometric Mean Ratio [a] (Fed:Fasted)	90% CI
	TMC207 300 mg (Fasted)	TMC207 300 mg (Fed)		
N	12	12		
t_{max}, h	6.0 (2.0 - 8.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	-	-
C_{max}, ng/mL	1665 ± 665	2613 ± 826	1.61	1.33 - 1.95
AUC_{144}, ng.h/mL	32893 ± 13362	40889 ± 14163	1.27	1.16 - 1.38
AUC_{∞}, ng.h/mL	42689 ± 20419	52181 ± 14762	1.29	1.14 - 1.46
$t_{1/2}$, h [b]	115 ± 42	135 ± 51	-	-

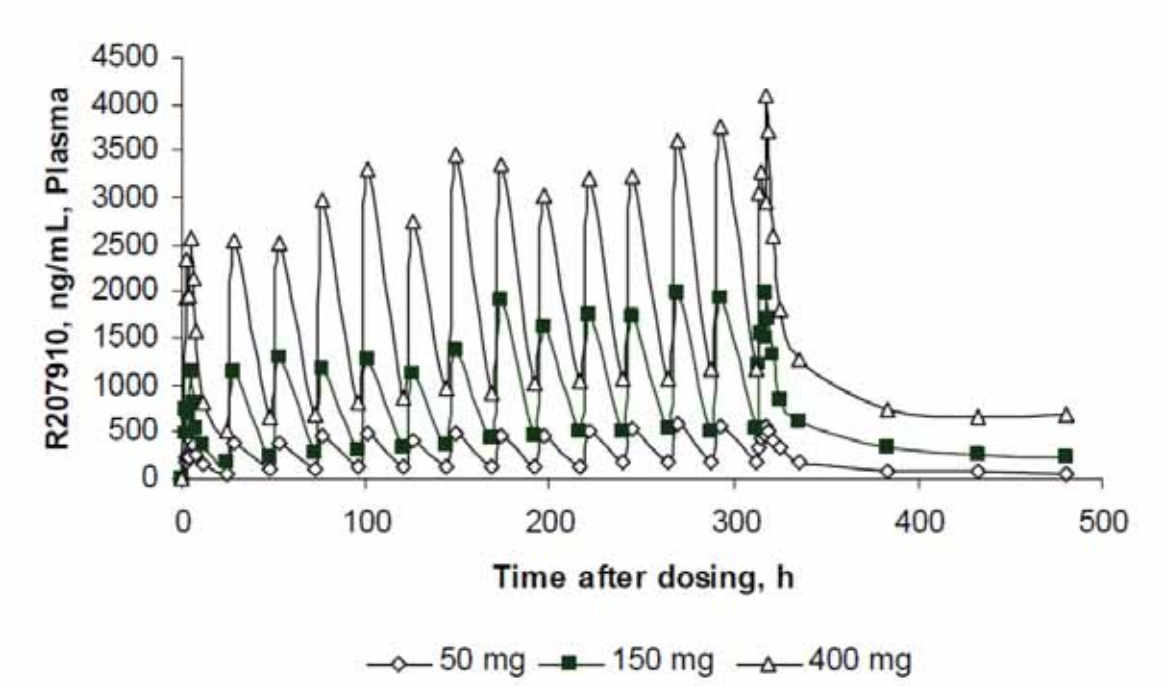
N = maximum number of subjects with data.
[a] Ratio based on LS means.
[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元： Module 5.3.3.1.1/R207910-CDE-101-CRR/Section 4.2.1.2 and Attachment 3.2 Part 2

(2) CDE-102 試験

【参考資料 5.3.3.1.2】

外国人健康成人 27 例［男性 27 例，年齢（中央値）25.0 歳，体重（中央値）79.00 kg，BMI（中央値）24.00 kg/m^2］を対象に，プラセボ又は TMC207（経口液剤）50，150 及び 400 mg を食直後に q.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及び M2，並びに末梢血単核球中ベダキリン及び尿中ベダキリンの薬物動態を検討した。なお，薬物動態パラメータは，NCA により算出した。

外国人健康成人に，TMC207（経口液剤）50，150 及び 400 mg を食直後に q.d.で 14 日間反復経口投与したとき，血漿中ベダキリン濃度は Day 14 には定常状態に達していた。Day 1 及び Day 14 のいずれの用量においても血漿中ベダキリン濃度は投与後 4～5 時間（中央値）に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{24h} から算出した Day1 から Day 14 における平均累積率はそれぞれ 1.42～1.68 及び 1.90～2.44 であった。C_{max}，C_{24h} 及び AUC_{24h} は，おおむね用量に比例して増加し，本試験で検討した用量範囲では線形の薬物動態が示唆された（表 2.7.2-5）。



N = 6 in each treatment group; R207910 = TMC207
参照元： Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.1

図 2.7.2-3 外国人健康成人に TMC207 を q.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中ベダキリン濃度―時間推移（平均値）

表 2.7.2-5 外国人健康成人に食後に TMC207 を q.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	TMC207 50 mg q.d.	**TMC207 150 mg q.d.**	**TMC207 400 mg q.d.**
Day 1			
N	6	6	6
t_{max}, h	5.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 5.0)	4.0 (2.0 - 5.0)
C_{max}, ng/mL	428 ± 112	1132 ± 401	3005 ± 493
C_{24h}, ng/mL	63.4 ± 10.0	180 ± 53.0	512 ± 114
AUC_{24h}, ng.h/mL	3989 ± 830	9922 ± 3199	27206 ± 5361
Day 14			
N	6	5	6
t_{max}, h	5.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 5.1)	5.0 (3.0 - 6.0)
C_{max}, ng/mL	590 ± 116	1972 ± 559	4298 ± 1315
C_{24h}, ng/mL	187 ± 44.0	604 ± 147	1280 ± 309
AUC_{24h}, ng.h/mL	7914 ± 2009	24265 ± 5670	51525 ± 10123
CL/F, L/h	6.66 ± 1.66	6.45 ± 1.45	8.03 ± 1.68
$t_{1/2}$, h [a]	169 ± 77	167 ± 48	173 ± 35
Acc. ratio C_{max}	1.42 ± 0.29	1.68 ± 0.19	1.42 ± 0.32
Acc. ratio AUC_{τ}	1.97 ± 0.16	2.44 ± 0.32	1.90 ± 0.13

N = maximum number of subjects with data.; Acc. ratio=Accumulation ratio
[a] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元： Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3.2

外国人健康成人に，TMC207（経口液剤）50，150 及び 400 mg を食直後に q.d.で 14 日間反復経口投与したときの末梢血単核球中ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-6 に示す。血漿中ベダキリン及び末梢血単核球中ベダキリンの t_{max} が同様の値であったことから，ベダキリンは血漿から末梢血単核球への移行が速やかであることが示唆された。Day 1 及び Day 14 の末梢血単核球中ベダキリンの平均 C_{max} 及び AUC_{24h} はおおむね用量に比例して増加し，本試験における投与量範囲では線形の薬物動態が示唆された。Day1 から Day 14 における C_{max} 及び AUC_{24h} の平均累積率は，それぞれ 2.00～2.34 及び 1.88～3.28 であった。消失半減期（平均値）の範囲は 99～150 時間であり，血漿中ベダキリンの消失半減期と同様であった。

表 2.7.2-6 外国人健康成人に食後に TMC207 を q.d.で 14 日間反復経口投与したときの末梢血単核球中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	TMC207 50 mg q.d.	**TMC207 150 mg q.d.**	**TMC207 400 mg q.d.**
Day 1			
N	6	6	6
t_{max}, h	3.5 (2.0 - 8.0)	6.0 (5.0 - 12.0)	5.0 (2.1 - 6.0)
C_{max}, ng/sample [a]	2.74 ± 0.88	9.16 ± 4.78	22.1 ± 8.30
AUC_{24h}, ng.h/sample [a]	34.8 ± 6.70	114 ± 43.2	171 ± 63.0
Day 14			
N	6	6	6
t_{max}, h	8.0 (2.0 - 12.0)	5.1 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 6.0)
C_{max}, ng/sample [a]	5.70 ± 2.17	15.3 ± 4.70	46.9 ± 16.2
AUC_{24h}, ng.h/sample [a]	73.6 ± 19.9	175 ± 81.3	523 ± 143
$t_{1/2}$, h [b]	150 ± 67	99.3 ± 40.7	131 ± 73
Acc. ratio C_{max}	2.15 ± 0.57	2.00 ± 0.79	2.34 ± 1.06
Acc. ratio AUC_{τ}	2.09 ± 0.55	1.88 ± 0.73	3.28 ± 0.89

N = maximum number of subjects with data.; Acc. ratio=Accumulation ratio
[a] Volume of peripheral blood monocytes in each sample (7 mL) was not measured, so results are reported in ng/blood sample.
[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元： Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.2 and Attachment 3.4

なお，ベダキリンの未変化体の尿中排泄率は投与量の 0.001%以下であり，未変化体の腎クリアランスは顕著ではなかった。反復投与後の薬物動態に，時間依存的な変化は認められなかった。

一方，TMC207 を経口投与後，M2 は速やかに血漿中に認められた。血漿中 M2 濃度は Day14 には定常状態に達していなかった。血漿中 M2 濃度は Day 1 では投与後 8～12 時間（中央値）及び Day 14 では投与後 5～10 時間（中央値）に C_{max} に達した。C_{max} 及び AUC_{24h} から算出した Day1 から Day14 における平均累積率はそれぞれ 8.64～12.8 及び 10.5～14.0 であった。本試験の薬物動態用採血期間から得られた消失半減期（平均値）の範囲は 204～299 時間であった。C_{max} 及び AUC_{24h} は，おおむね用量に比例して増加し，本試験における投与量範囲では M2 の線形の薬物動態が示唆された（表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-7 外国人健康成人に食後に TMC207 を q.d.で 14 日間反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	TMC207 50 mg q.d.	**TMC207 150 mg q.d.**	**TMC207 400 mg q.d.**
Day 1			
N	6	6	6
t_{max}, h	8.0 (6.0 - 12.0)	12.0 (6.0 - 23.9)	8.0 (6.0 - 12.0)
C_{max}, ng/mL	6.84 ± 1.56	20.8 ± 7.9	52.3 ± 18.5
C_{24h}, ng/mL	4.89 ± 1.33	16.1 ± 4.1	40.5 ± 13.7
AUC_{24h}, ng.h/mL	114 ± 30.6	365 ± 142	842 ± 211
Day 14			
N	6	5	6
t_{max}, h	10.0 (0 - 12.0)	5.1 (5.0 - 6.0)	8.0 (6.0 - 24.0)
C_{max}, ng/mL	60.3 ± 19.1	275 ± 62.0	437 ± 126
C_{24h}, ng/mL	45.5 ± 12.7	221 ± 56.0	379 ± 119
AUC_{24h}, ng.h/mL	1204 ± 364	5477 ± 1468	8783 ± 2350
$t_{1/2}$, h [a]	258 ± 103	204 ± 51	299 ± 143
Acc. ratio C_{max}	8.76 ± 1.29	12.84 ± 2.74	8.64 ± 1.83
Acc. ratio AUC_{τ}	10.52 ± 1.14	14.02 ± 2.58	10.56 ± 2.21

N = maximum number of subjects with data.; Acc. ratio=Accumulation ratio
[a] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.
参照元：Module 5.3.3.1/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.4 and Attachment 3.6

2.7.2.2.2.2 肺結核患者を対象とした海外臨床試験

(1) C202 試験

【参考資料 5.3.5.2.1】

治療経験のない喀痰塗抹陽性の DS-TB 肺結核患者 75 例［男性 45 例／女性 30 例，年齢（中央値）34.0 歳，体重（中央値）52.5 kg，BMI（中央値）19.3 kg/m^2］を対象に，TMC207（経口液剤）25 mg，100 mg 及び 400 mg，リファンピシン 600 mg 又はイソニアジド 300 mg を食直後に q.d.で 7 日間反復経口投与したときの血漿中及び喀痰中ベダキリン及び M2 の薬物動態並びに薬物動態と有効性又は安全性との関係を検討した。なお，薬物動態パラメータは，NCA により算出した。

1) 薬物動態

DS-TB 肺結核患者に TMC207（経口液剤）25，100 及び 400 mg を q.d.で 7 日間反復経口投与したとき，いずれの用量においても血漿中ベダキリン濃度は投与 4 時間後（中央値）で C_{max} に達し，その後緩やかに減少した（表 2.7.2-8）。また，C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h} はいずれも用量に比例して増加した。

表 2.7.2-8 DS-TB 肺結核患者に TMC207 を 7 日間反復経口投与したときの
血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	TMC207 25 mg q.d.	**TMC207 100 mg q.d.**	**TMC207 400 mg q.d.**
N	12	14	12
t_{max}, h	3.93 (2.00 - 6.17)	4.00 (1.97 - 8.00)	4.00 (2.05 - 6.02)
C_{0h}, ng/mL	104.3 ± 41.57	391.3 ± 176.3	1530 ± 438.0
C_{max}, ng/mL	319.2 ± 97.65	1208 ± 394.7	5502 ± 2695
AUC_{24h}, ng.h/mL	3973 ± 1238	16050 ± 5076	64750 ± 20700
$C_{ss,avg}$, ng/mL	165.5 ± 51.68	667.7 ± 212.0	2696 ± 865.4

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.2.1/TMC207-C202-CRR/Section 4.2.4.1.2

また，TMC207 のいずれの用量においても Day 1～Day 7 では喀痰中でベダキリンが検出された。喀痰中ベダキリン濃度の平均値は，おおむね用量に比例して増加した。血漿中及び喀痰中ベダキリン濃度は正の関係が認められた（決定係数：$R^2 = 0.44$）。Day 7 におけるベダキリンの平均喀痰中／血漿中濃度（定常状態における平均血漿中濃度：$C_{ss, avg}$）比は 25 mg q.d.投与，100 mg q.d.投与及び 400 mg q.d.投与でそれぞれ 1.22，0.74 及び 0.64 であった。【5.3.5.2.1/Section 4.2.5】

一方，DS-TB 肺結核患者に TMC207（液剤）25，100 及び 400 mg を q.d.で 7 日間反復経口投与したとき，血漿中 M2 濃度は Day 7 において，25 mg 群では投与後 12 時間（中央値），100 mg 群では投与後 10 時間（中央値）及び 400 mg 群では投与後 8 時間（中央値）に C_{max} に達した（表 2.7.2-8）。また，C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h} はいずれもおおむね用量に比例して増加した。

表 2.7.2-9 DS-TB 肺結核患者に TMC207 を 7 日間反復経口投与したときの
血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

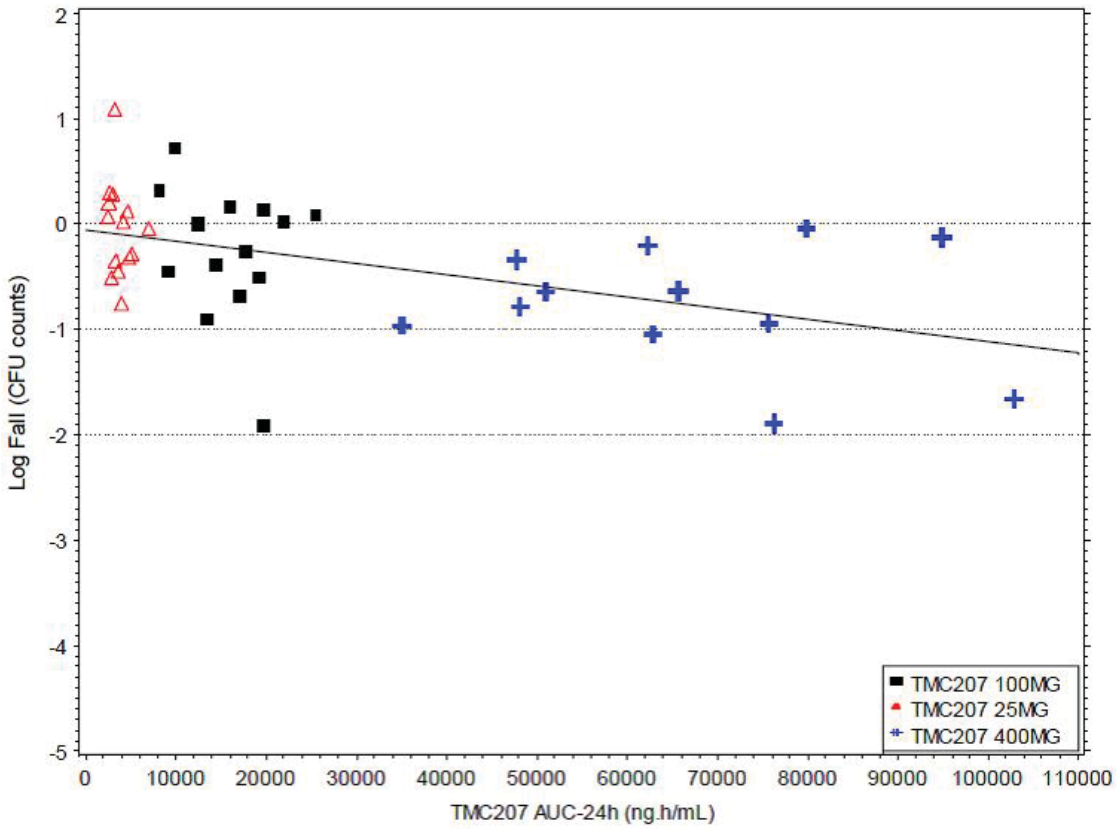
Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	TMC207 25 mg q.d. Day 7	**TMC207 100 mg q.d. Day 7**	**TMC207 400 mg q.d. Day 7**
N	12	14	12
t_{max}, h	12.00 (0.00 - 24.08)	9.99 (0.00 - 24.00)	8.00 (0.00 - 24.00)
C_{0h}, ng/mL	18.71 ± 7.798	64.99 ± 19.12	304.8 ± 113.0
C_{max}, ng/mL	22.75 ± 8.866	80.03 ± 20.29	378.8 ± 127.4
AUC_{24h}, ng.h/mL	484.0 ± 169.4	1706 ± 400.8	8001 ± 2488
$C_{ss,avg}$, ng/mL	20.16 ± 7.045	70.97 ± 16.76	333.1 ± 104.2

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.2/TMC207-C202-CRR/Section 4.2.4.2.2

また，TMC207 のいずれの用量においても Day 1～Day 7 では喀痰中で M2 が検出された。喀痰中 M2 濃度の平均値は，おおむね用量に比例して増加した。血漿中及び喀痰中 M2 濃度は正の関係が認められた（決定係数：$R^2 = 0.61$）。Day 7 における平均喀痰中／血漿中濃度（$C_{ss, avg}$）比は 25 mg q.d.投与，100 mg q.d.投与及び 400 mg q.d.投与でそれぞれ 0.21，0.35 及び 0.58 であった。【5.3.5.2.1/Section 4.2.5】

2) 薬物動態と有効性との関係

Day 7 では，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）の増加に伴い，喀痰中 log_{10} CFU［Colony Forming Unit（コロニー形成単位）］数が減少する傾向が認められた（図 2.7.2-4）。



The horizontal dotted lines are used as a visual aid to illustrate that the higher AUC_{24h} values associated with the 400 mg dose level seemed to result in greater decreases in sputum CFU counts.
参照元：Module 5.3.5.2/TMC207-C202-CRR/Section 4.4.1

図 2.7.2-4 DS-TB 肺結核患者に TMC207 を 7 日間反復経口投与したときの投与後 7 日目の血漿中ベダキリンの AUC_{24h} と喀痰中 log_{10}CFU 数の関係

3) 薬物動態と安全性との関係

Day 7 における Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔の変化量（投与前と投与後 5 時間時点との差）と血漿中ベダキリン又は M2 濃度の関係を探索的に評価した。その結果，血漿中ベダキリン及び M2 濃度のいずれについても QTcF 間隔の変化量との間に明らかな関係は認められなかったものの，TMC207 400 mg 群では TMC207 25 mg 群及び 100 mg 群に比して，QTcF 間隔の変化量が増大する傾向が認められた【5.3.5.2.1/Section 4.4.1】。

(2) C208 試験

【評価資料 5.3.5.1.1-1，評価資料 5.3.5.1.1-2，評価資料 5.3.5.1.1-3，評価資料 5.3.5.1.1-4】

喀痰塗抹陽性で新規に多剤耐性結核（MDR-TB）と診断された外国人肺結核患者 207 例を対象に，background regimen（BR）に TMC207（素錠）又はプラセボを併用したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の薬物動態，並びに薬物動態と有効性又は安全性との関係，TMC207 と BR に含まれる他の抗結核薬との薬物相互作用を検討した。

C208 試験は，2 つのステージで構成されている（Stage 1：探索的ステージ，Stage 2：有効性検証ステージ）。Stage 1 では，47 例［Stage 1；男性 35 例／女性 12 例，年齢（中央値）33.0 歳，体重（中央値）50.7 kg，BMI（中央値）18.31 kg/m^2］の被験者を TMC207 群又はプラセボ群にランダムに割り付け，BR 薬を 8 週間併用投与した。TMC207 は 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 6 週間投与した。治験薬投与終了後，BR 薬投与を継続し，TMC207 又はプラセボの最終投与から 96 週間にわたり，薬物動態を追跡調査した。Stage 2 では，160 例［Stage 2；男性 101 例／女性 59 例，年齢（中央値）34 歳，体重（中央値） 53.0 kg，BMI（中央値）19.3 kg/m^2］の被験者を TMC207 群又はプラセボ群にランダムに割り付け，TMC207 又はプラセボを BR 薬と 24 週間併用投与した。TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 200 mg t.i.w.を 22 週間投与した。治験薬投与期終了後，BR 薬投与を継続し，TMC207 又はプラセボの最終投与から 96 週間にわたり，薬物動態を追跡調査した。 Stage 1 に組み入れた被験者は Stage 2 に組み入れないこととし，各ステージのデータは別々に解析した。さらに，Stage 2 のプラセボ群で効果不十分であった被験者［Stage 2 の治験薬投与期中に超多剤耐性結核（XDR-TB）と診断された被験者を含む］，及び本治験のランダム割付け前に XDR-TB と診断された被験者に，非盲検下で TMC207 を投与可能とするために Rollover 群を設定した。なお，Stage 1 及び Stage 2 のいずれにおいても頻回採血を行った被験者について NCA を実施し，薬物動態パラメータを算出した。また，Stage 2 においては，PPK モデルを用いて，経験的ベイズ推定によりベダキリンの血漿中薬物動態パラメータを算出した【5.3.3.5.2/Section 5.2】。

1) Stage 1

a) ベダキリン及び M2 の薬物動態

外国人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときのベダキリン及び M2 の血漿中曝露量は Week 8 と比べ Week 2 で高値であった（表 2.7.2-10 及び表 2.7.2-11）。

表 2.7.2-10 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 8）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2	TMC207 200 mg t.i.w. + BR Week 8
N	21	18
t_{max}, h	5.97 (2.97 - 8.00)	5.03 (2.75 - 8.33)
C_{0h}, ng/mL	1004 ± 657.4	669.6 ± 531.5
C_{max}, ng/mL	3270 ± 1144	1659 ± 721.9
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	42500 ± 16810	43370 ± 25740
$C_{ss,avg}$, ng/mL	1770 ± 700.8	901.9 ± 534.9
CL/F, L/h	10.66 ± 3.681	5.995 ± 3.191

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Week 8.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.4.2

表 2.7.2-11 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 8）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2	TMC207 200 mg t.i.w. + BR Week 8
N	21	18
t_{max}, h	6.00 (0.00 - 24.18)	6.99 (0.00 - 48.00)
C_{0h}, ng/mL	380.7 ± 156.8	262.3 ± 137.1
C_{max}, ng/mL	450.4 ± 167.3	300.7 ± 143.2
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	9378 ± 3568	12240 ± 6665
$C_{ss,avg}$, ng/mL	390.5 ± 148.1	254.5 ± 138.5
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$, %	22.92 ± 6.225	31.16 ± 12.72

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Week 8.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.5.2

また，Week 10～104（TMC207 投与終了後）にベダキリン及び M2 の血漿中濃度は減少し，$t_{1/2, term}$（平均値）はそれぞれ 163.9 日（5.5 カ月）及び 159.4 日（5.3 カ月）であった（表 2.7.2-12 及び表 2.7.2-13）。

表 2.7.2-12 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 8 以降）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-8)
Follow-up beyond Week 8	
n	13[b]
CL/F, L/h[a]	5.995 ± 3.191
V_d/F, L	35140 ± 29240
$t_{1/2, term}$, days	163.9 ± 89.14

[a] Determined during previous analysis based on data up to Week 8, 48h postdose
[b] n = 17 for CL/F and n = 12 for V_d/F
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.6

表 2.7.2-13 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（Week 8 以降）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite (M2) (mean ± SD, t_{max}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-8)
Follow-up beyond Week 8	
n	13
$t_{1/2, term}$, days	159.4 ± 101.5

参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.6

一方，喀痰中ベダキリン濃度は，Week 1，Week 4 及び Week 8 でいずれも同様の値であったが，Week 2 では高値を示した。また，喀痰中 M2 濃度は，Week 8 で最も高値を示し，Week 1 で最も低値であった。喀痰中ベダキリン及び M2 濃度は，いずれもばらつきが大きかった（表 2.7.2-14）。

表 2.7.2-14 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときの喀痰中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータ

	Mean ± SD			
	TMC207 400 mg q.d. + BR		TMC207 200 mg t.i.w. + BR	
Analyte	Week 1	Week 2	Week 4	Week 8
N	14	14	11	10
TMC207, ng/g	321.0 ± 279.6	508.1 ± 583.4	313.3 ± 334.9	381.4 ± 571.8
M2, ng/g	329.6 ± 330.5	684.8 ± 768.8	666.7 ± 726.4	874.5 ± 1273

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.4.3 and 4.4.5.3

また，Week 10（TMC207 投与終了 2 週間後）の喀痰中ベダキリン及び M2 濃度は，検体が入手できた被験者において，すべて定量可能であった（ベダキリン及び M2 のそれぞれの個別値の範囲：8.90～277 ng/g 及び 36.8～1170 ng/g）。Week 24 の喀痰中ベダキリン及び M2 濃度が測定可能だったのは，わずかに 6 例の被験者のみ（ベダキリン及び M2 のそれぞれの個別値の範囲：5.02～34.6 ng/g 及び 17.4～58.5 ng/g）であった。

b) BR 薬の薬物動態

外国人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207（素錠）400 mg 又はプラセボを q.d.で 14 日間反復経口併用投与した後，BR 薬とともに TMC207 200 mg 又はプラセボを t.i.w.で 6 週間反復経口併用投与した。さらに治験薬投与終了後，BR 薬投与を継続し，TMC207 又はプラセボの最終投与から 96 週間にわたり，薬物動態を追跡調査した。このときの，エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン及びサイクロセリンの薬物動態を検討した。

カナマイシンについて，用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，TMC207 群ではプラセボ群に比してそれぞれ 32%及び 51%高値であった（表 2.7.2-15）。ベダキリン及び M2 は尿中にほとんど排泄されず（2.7.2.2.2.1(2)），カナマイシンは大部分が糸球体濾過により排泄されること，クレアチニンクリアランスの平均値が TMC207 群（91 mL/min）と比較してプラセボ群（112 mL/min）で統計学的に有意に高かったことから，カナマイシンの曝露量の顕著な群間差は，TMC207 との相互作用によるものではなく，クレアチニンクリアランスの群間差によるカナマイシンの腎排泄速度の差によるものと考えられた。

また，エタンブトール，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリンの薬物動態に対して，TMC207 は大きな影響を及ぼさなかった（表 2.7.2-15）。

表 2.7.2-15 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で BR 薬と 14 日間反復経口併用投与したときの用量で正規化した BR 薬（エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン及びサイクロセリン）の血漿中薬物動態パラメータ

BR Drug Parameter	Mean ± SD: BR Drug + Placebo Week2 (Reference)	Mean ± SD: BR Drug + TMC207 400 mg q.d. Week 2 (Test)	Ratio [a] (Test:Reference)	90%CI
Ethambutol [b]				
N	13	12	-	-
C_{min}, ng/mL	292.3 ± 138.4	396.9 ± 291.3	1.23	0.85 – 1.78
C_{max}, ng/mL	3113 ± 1347	3210 ± 1322	1.02	0.77 – 1.34
AUC_{24h}, ng.h/mL	20620 ± 5706	24240 ± 7606	1.16	0.95 – 1.42
Kanamycin [c]				
N	15	16	-	-
C_{min}, ng/mL	<LLOQ	<LLOQ	-	-
C_{max}, ng/mL	32370 ± 11210	40550 ± 12090	1.32	1.03 – 1.71
AUC_{24h} ng.h/mL	136200 ± 45840	192500 ±52480	1.51	1.15 – 1.98
Pyrazinamide [d]				
N	20	20	-	-
C_{min}, µg/mL	9.520 ± 6.134	9.774 ± 5.118	1.03	0.75 – 1.42
C_{max}, µg/mL	42.70 ± 9.52	42.81 ± 12.57	0.99	0.87 – 1.13
AUC_{24h}, µg.h/mL	534.2 ± 144.2	605.5 ± 229.0	1.10	0.92 – 1.32
Ofloxacin (2 weeks) [e]				
N	19	21	-	-
C_{min}, µg/mL	0.6137 ± 0.8440	0.4423 ± 0.5608	-	-
C_{max}, µg/mL	7.201 ± 2.315	6.741 ± 1.791	0.96	0.81 – 1.15
AUC_{24h}, µg.h/mL	73.51 ± 19.30	73.97 ± 21.89	1.00	0.84 – 1.19
Cycloserine/Terizidone [f]				
N	8	6	-	-
$C_{ss,avg}$, µg/mL	21.29 ± 8.951	22.91 ± 5.499	1.15	0.78 – 1.68

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
[b] Ethambutol regimens were given at dosese of 800 and 1200 mg q.d.; values are dose normalized to 1200 mg.
[c] Kanamycin regimens were given at dosese of 500, 666, 750, and 1000 mg q.d.; values are dose normalized to 1000 mg.
[d] Pyrazinamide regimens were given at dosese of 1000, 1250, 1500, 1750, and 2000 mg q.d.; values are dose normalized to 1500 mg.
[e] Ofloxacin regimens were given at dosese of 600 and 800 mg q.d.; values are dose normalized to 600 mg.
[f] Cycloserine/Terizidone dosing regimens were given at dosese of 500 and 750 mg q.d, 250 mg b.i.d., 250 mg t.i.d., and 250 mg q.a.m + 500 mg q.p.m..; values are dose normalized to 750 mg q.d.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.7.2 and 4.4.7.3; Module5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.8.2 and 4.4.8.3; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.9.2 and 4.4.9.3; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.10.2 and 4.4.10.3; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.11.2 and 4.4.11.3

さらに，BR 薬としてオフロキサシンを投与していた患者については Week 24 のデータが十分に得られたため，Week 2 及び Week 24 のオフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2-16）。Week 2 においては，TMC207 群とプラセボ群のオフロキサシンの血漿中曝露量に差異は認められなかった。また，プラセボ群では Week 2 と Week 24 の用量を正規化したオフロキサシンの血漿中曝露量に差異はなかった。一方，TMC207 群では，用量を正規化したオフロキサシンの血漿中の C_{max} 及び AUC_{24h} は， Week 2 では，Week 24 に比して，約 30%低値を示した。

表 2.7.2-16 MDR-TB 肺結核患者にオフロキサシンとともに TMC207 400 mg 又はプラセボを q.d.で 14 日間反復経口併用投与し，その後 TMC207 200 mg 又はプラセボを t.i.w.で 6 週間反復経口併用投与したときのオフロキサシンの用量で正規化したオフロキサシンの血漿中薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 24）

Parameter	Mean ± SD Ofloxacin Week 24 (Reference)	Mean ± SD Ofloxacin + Placebo or TMC207 Week 2 (Test)	Ratio [a] (Test:Reference)	90%CI
Placebo				
N	12	19	-	-
C_{max}, µg/mL	7.535 ± 2.739	7.201 ± 2.315	0.98	0.75 – 1.28
AUC_{24h}, µg.h/mL	81.16 ± 40.26	73.51 ± 19.30	1.00	0.75 – 1.34
TMC207				
N	13	21	-	-
C_{max}, µg/mL	10.19 ± 4.236	6.741 ± 1.791	0.69	0.57 – 0.83
AUC_{24h}, µg.h/mL	107.9 ± 39.95	73.97 ± 21.89	0.71	0.55 – 0.90

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
Ofloxacin regimens were given at dosese of 600 and 800 mg q.d.; values are dose normalized to 600 mg.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.10.2 and 4.4.10.3

c) 薬物動態と有効性との関係

Week 2 又は Week 8 において，血漿中又は喀痰中ベダキリン及び M2 の曝露量の差による喀痰培養陰性化の有無に差異は認められなかった【5.3.5.1.1-1/Section 4.5.1】。

d) 薬物動態と安全性との関係

有害事象の発現の有無と TMC207 の薬物動態には明らかな関係は認められなかった。

女性は男性に比して，血漿中ベダキリン濃度が高値を示した例が比較的少数例であったが，女性において，血漿中ベダキリン濃度が高値を示した例では QTcF 間隔のベースラインからの変化が大きくなる傾向が認められた【5.3.5.1.1-1/Section 4.6.7.2】。同様の傾向は男性においては認められなかった。なお，その他の心電図のパラメータと TMC207 の薬物動態には明らかな関係は認められなかった。

2) Stage 2

a) ベダキリン，M2 及び M3（*N*-ジ脱メチル代謝物）の薬物動態

外国人 MDR-TB 肺結核患者に，TMC207（素錠）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与した。NCA で算出したベダキリン及び M2 の血漿中曝露量は Week 24 と比べて Week 2 の方が高値であった（表 2.7.2-17 及び表 2.7.2-18）。

表 2.7.2-17 MDR-TB 肺結核患者を対象に TMC207 を反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 24）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2	TMC207 200 mg t.i.w. + BR Week 24
N	30	18
t_{max}, h	5.00 (2.33 - 6.17)	5.05 (3.07 - 6.77)
C_{0h}, ng/mL	792.0 ± 263.9	453.5 ± 295.2
C_{max}, ng/mL	2763 ± 1185	1267 ± 434.5
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	32960 ± 12720	28010 ± 9408
$C_{ss,avg}$, ng/mL	1371 ± 528.8	584.1 ± 196.5
CL/F, L/h	14.7 ± 8.52	8.06 ± 3.51

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Week 24.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

表 2.7.2-18 MDR-TB 肺結核患者を対象に TMC207 を反復経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 24）

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2	TMC207 200 mg t.i.w. + BR Week 24
N	30	19
t_{max}, h	6.15 (1.10 - 24.17)	12.08 (5.00 - 48.08)
C_{0h}, ng/mL	426.5 ± 135.1	162.4 ± 70.72
C_{max}, ng/mL	466.9 ± 156.8	177.9 ± 70.70
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	9217 ± 3151	7270 ± 2532
$C_{ss,avg}$, ng/mL	383.0 ± 129.9	151.6 ± 52.81
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$, %	31.1 ± 14.3	26.1 ± 4.49

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Week 24.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

また，NCA により算出した Week 28 及び Week 120 の血漿中ベダキリン及び M2 濃度の $t_{1/2, term}$（平均値）は，ベダキリンで 214.9 日（7.2 カ月）及び M2 で 207.7 日（6.9 カ月）であった（表 2.7.2-19 及び表 2.7.2-20）。血漿中ベダキリン濃度は，測定可能な血液検体が得られた 46 例のうち 2 例を除き，最終来院時（治験薬最終投与から 96 週間後の Week 120 の来院）でも定量可能であった（図 2.7.2-5 及び図 2.7.2-6）。

表 2.7.2-19 血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 24 以降）

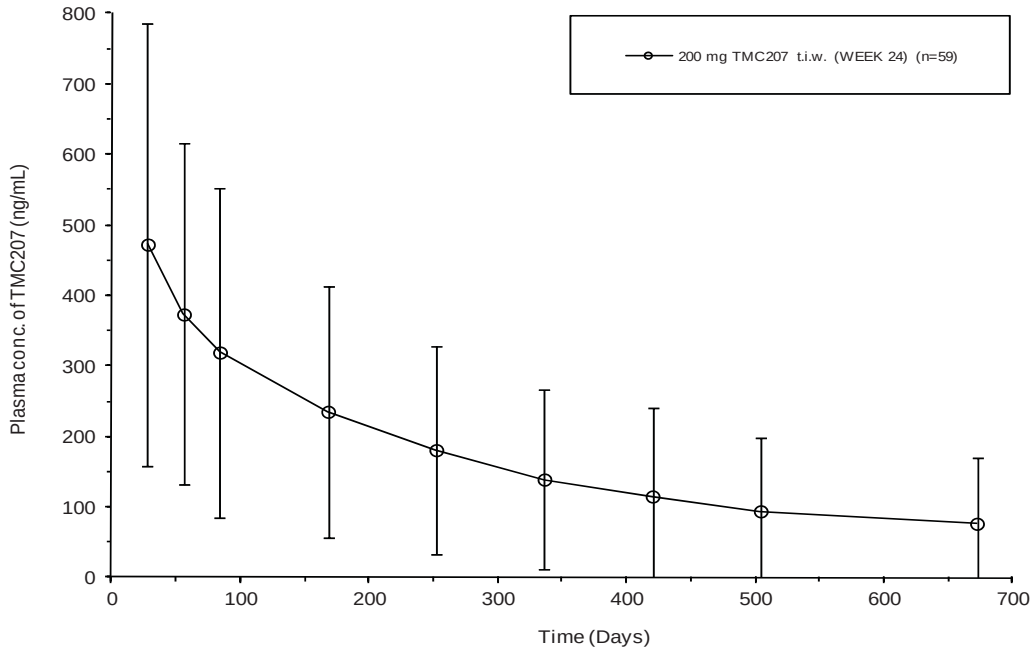
Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{last}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) + 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-24)
Follow-up beyond Week 24	
n	51[b]
C_{last}, ng/mL	72.02 ± 88.97
t_{last}, months	22.40 (13.93-23.40)
CL/F, L/h[a]	8.058 ± 3.510
V_d/F, L	55702 ± 42281
λ_z, 1/h	0.0001788 ± 0.00009616
$t_{1/2, term}$, h	5340 ± 3329
$t_{1/2, term}$, days	214.9 ± 131.2
$t_{1/2, term}$, months	7.163 ± 4.374

[a] Determined during previous analysis based on data up to Week 24, 48 hours post dose
[b] n=45 for C_{last} and t_{last}, n=17 for CL/F and n=15 for V_d/F
参照元：Module 5.3.5.1.1-3/TMC207-C208-CSR-Stage 2-Final/Section 5.4

表 2.7.2-20 血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（Week 24 以降）

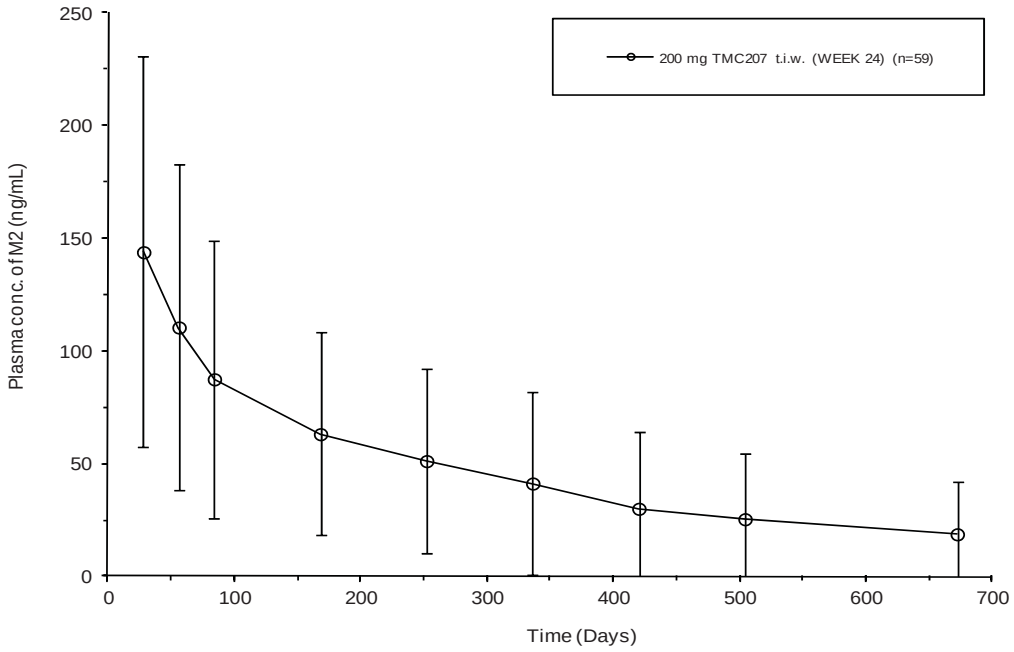
Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{last}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) + 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-24)
Follow-up beyond Week 24	
n	52[a]
C_{last}, ng/mL	19.04 ± 23.11
t_{last}, months	22.37 (8.43-23.40)
λ_z, 1/h	0.0001915 ± 0.0001037
$t_{1/2, term}$, h	4984 ± 3174
$t_{1/2, term}$, days	207.7 ± 132.2
$t_{1/2, term}$, months	6.923 ± 4.407

[a] n=46 for C_{last} and t_{last}
参照元：Module 5.3.5.1.1-3//TMC207-C208-CSR-Stage 2-Final/Section 5.4



N ranged from 59 subjects at Weeks 32 and 36 to 46 subjects at Week 120
参照元：Module 5.3.5.1.1-3/TMC207-C208-CSR-Stage 2-Final/Section 5.4

図 2.7.2-5 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を反復経口投与終了後（Week 24），Washout 期間中の血漿中ベダキリン濃度—時間推移（平均値±SD）



N ranged from 59 subjects at Weeks 32 and 36 to 46 subjects at Week 120
参照元：Module 5.3.5.1.1-3/TMC207-C208-CSR-Stage 2-Final/Section 5.4

図 2.7.2-6 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を反復経口投与終了後（Week 24），Washout 期間中の血漿中 M2 濃度—時間推移（平均値±SD）

NCA 解析で算出した M3 の血漿中曝露量（平均 C_{min}，C_{max} 及び AUC_{last}）は Week 24 と比べて Week 2 で高値であった（表 2.7.2-21）。

表 2.7.2-21 MDR-TB 肺結核患者を対象に TMC207 を反復経口投与したときの血漿中 M3 の薬物動態パラメータ（Week 2 及び Week 24）

Pharmacokinetics of M3 mean ± SD, t_{max}: median (range)	**400 mg TMC207 q.d. (Week 2)**	**200 mg TMC207 t.i.w. (Week 24)**
N	11	13
C_{min}, ng/mL	264 ± 76.1	54.2 ± 33.4
C_{max}, ng/mL	392 ± 78.9	103 ± 46.5
AUC_{last}, ng·h/mL[a]	7431 ± 1834	3897 ± 1662

N = maximum number of subjects with data.
[a] AUC_{24h} for Week 2 and AUC_{48h} for Week 24.
参照元：Module 5.3.2.3.1/FK7050/Section 3 and Appendix 1

一方，PPK 解析による Week 2 及び Week 24 における血漿中ベダキリン曝露量の推定値及び Week 2 のサブグループ［HIV 感染症の併発，性別，人種，体重，及び結核菌耐性別］ごとの血漿中ベダキリン曝露量の推定値をそれぞれ示す（表 2.7.2-22 及び表 2.7.2-23）。Week 2 におけるサブグループ解析の結果，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）の推定値は女性及び HIV 感染症患者において低値であった。また，白人及びアジア人，HIV 感染症患者，並びに DS-TB 肺結核患者又は XDR-TB 肺結核患者は非常に少数例であったため，人種及び結核菌耐性別に関して結論付けることはできなかった。しかしながら，黒人又はアフリカ系アメリカ人，並びに人種が“その他”と分類される被験者，及び DS-TB 肺結核患者においては，血漿中ベダキリンの曝露量は低値の傾向を示した。

表 2.7.2-22 PPK 解析による血漿中ベダキリン曝露量の推定値

（Week 2 及び Week 24）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207	TMC207/BR		
	N	Mean	SD
Week 2			
AUC_{24h}, ng·h/mL[a]	76	32942.28	8909.823
C_{24h}, ng/mL	76	888.24	329.201
C_{max}, ng/mL	76	2484.76	676.482
Week 24			
AUC_{48h}, ng·h/mL[a]	51	32621.16	12569.49
AUC_{72h}, ng·h/mL[a]	51	44474.93	18365.58
C_{48h}, ng/mL	51	516.28	244.473
C_{72h}, ng/mL	51	477.49	239.497
C_{max}, ng/mL	51	1321.31	422.129

N = number of subjects with data in ITT population

[a] AUC is measured within the dosing interval, which is 24h at Week 2 (q.d. regimen) and either 48h or 72h at Week 24 (t.i.w. regimen).

参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.2

表 2.7.2-23 PPK 解析によるサブグループごとの血漿中ベダキリン曝露量の推定値

（Week 2 及び Week 24）

Subgroup		TMC207 AUC_{24h}, ng.h/mL (Week 2)		
		N	Mean	SD
HIV status	Negative	68	33435.80	9082.260
	Positive	8	28747.36	6209.090
Sex	Female	26	29221.19	6739.849
	Male	50	34877.25	9336.146
Race	Black	27	31757.98	7594.258
	White	8	37623.87	6483.999
	Hispanic	13	31278.97	4996.262
	Oriental/Asian	9	39744.49	16373.17
	Other	19	30570.00	7239.385
Weight[a]	≤ 47.5 kg	19	34358.42	9196.475
	> 47.5 ≤53.5 kg	19	32873.67	5767.229
	> 53.5 ≤62.5 kg	19	29929.43	6781.663
	> 62.5 kg	19	34607.61	12341.51
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain	DS-TB	3	29834.57	6667.744
	$MDR_{H\&R}$-TB	39	32800.49	10269.31
	pre-XDR-TB	15	33325.37	8277.744
	XDR-TB	3	37474.81	3972.106

N = number of subjects with data in ITT population

[a] subgroup limits defined to allow an equal number of subjects to be present in each subgroup (equal quartiles).

参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.2

喀痰中ベダキリン及び M2 濃度値は，Week 8，Week 16 及び Week 24 に比較して，Week 1 及び Week 2 に高値を示した（表 2.7.2-24）。

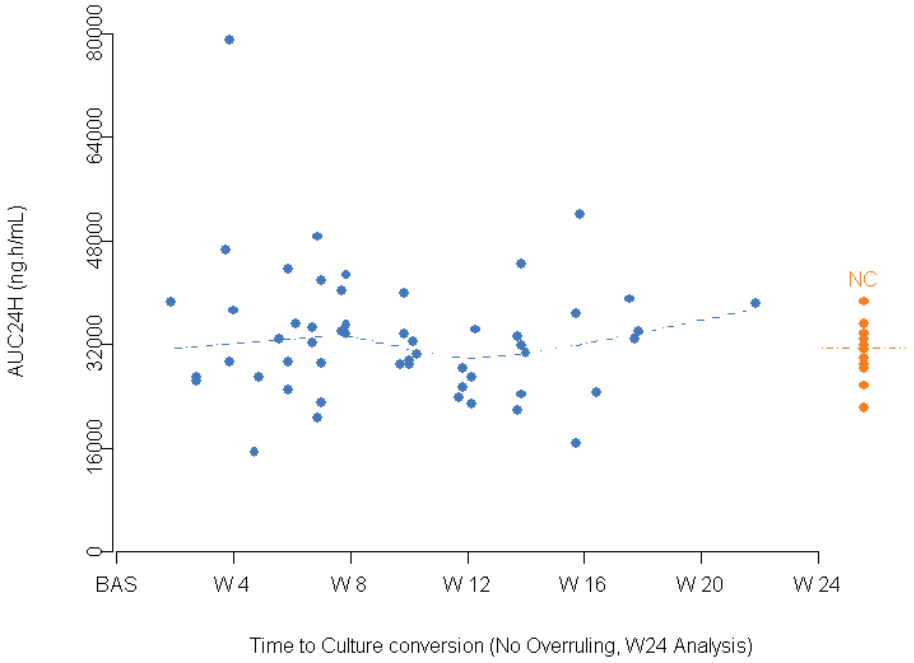
表 2.7.2-24 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を反復経口投与したときの喀痰中ベダキリン及び M2 濃度

Analyte	Mean ± SD				
	TMC207 400 mg q.d. + BR		TMC207 200 mg t.i.w. + BR		
	Week 1	Week 2	Week 8	Week 16	Week 24
N	4	16	15	12	9
TMC207, ng/g	169.4 ± 227.9	309.2 ± 265.9	108.0 ± 122.2	93.66 ± 159.0	129.6 ± 113.8
N	3	4	5	6	4
M2, ng/g	381.5 ± 518.4	969.3 ± 1317	113.4 ± 69.15	146.4 ± 178.1	155.3 ± 202.5

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.2

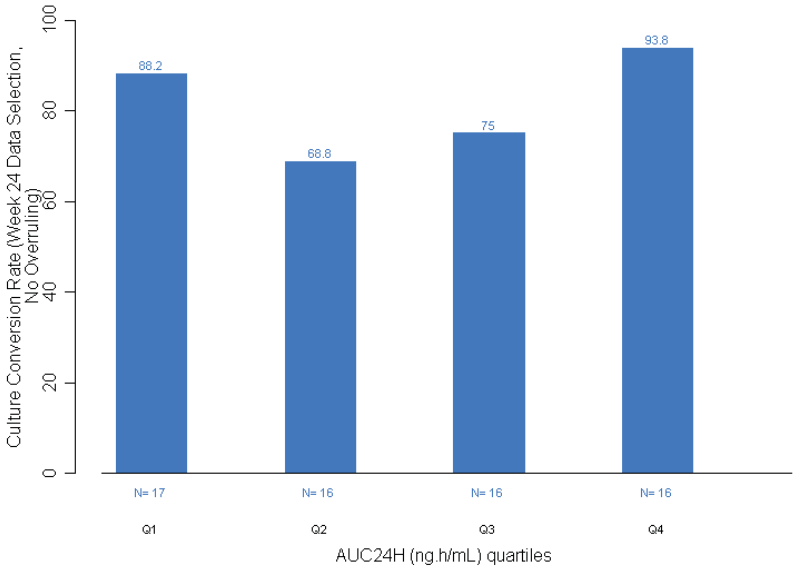
b) 薬物動態と有効性との関係

C208 試験（Stage 2）では，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）と喀痰培養陰性化までの時間（図 2.7.2-7），並びに TMC207 の AUC_{24h} 又は AUC_{24h}/MIC（REMA：resazurin microtiter assay 及び AGAR）の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（図 2.7.2-8，図 2.7.2-9 及び図 2.7.2-10）を検討した。その結果，TMC207 の曝露量と有効性の間に明確な関係は認められなかった。



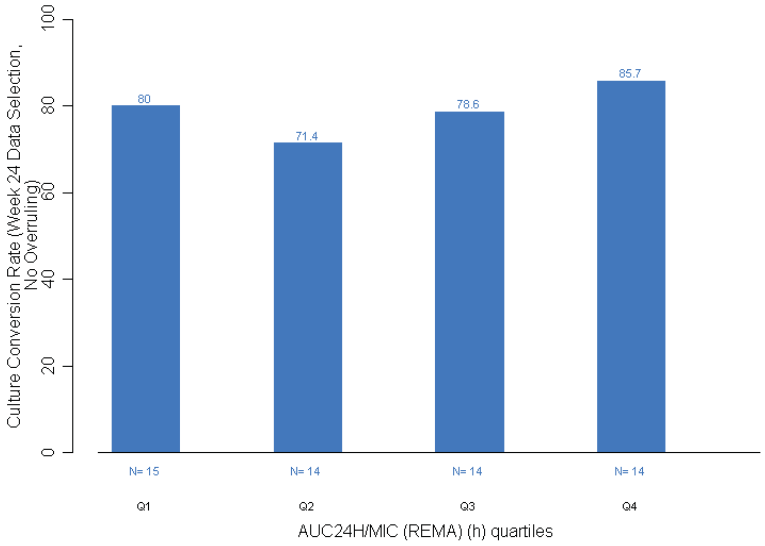
Blue: converted subjects at 6 months.
Orange: non-converted (NC) subjects.
Dotted blue line is the LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) line, dotted orange line is the median.
参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-7 C208 試験（Stage 2）における喀痰培養陰性化までの時間と血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）の関係（mITT 集団）



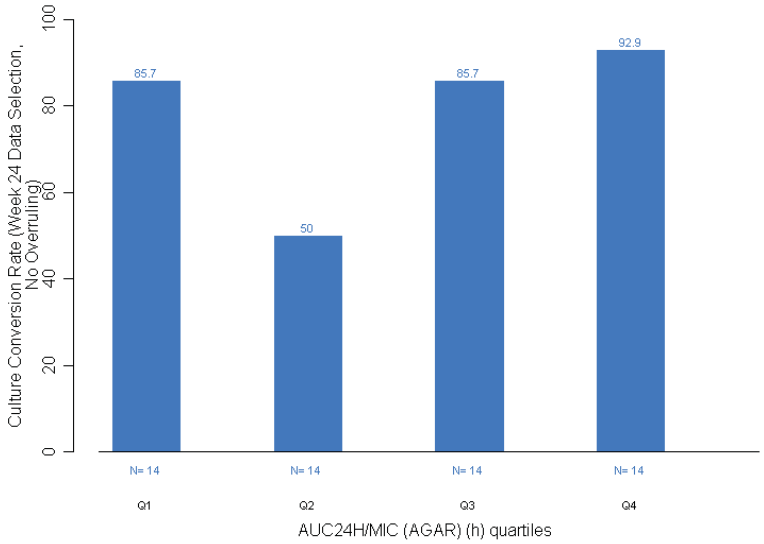
AUC_{24h} quartiles - Q1: ≤ 27038.47 ng.h/mL; Q2:]27038.47; 32271.45] ng.h/mL; Q3:]32271.45; 35293.69] ng.h/mL; Q4: > 35293.69 ng.h/mL (refer to Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Display PK/PD.5)

図 2.7.2-8 C208 試験（Stage 2）における血漿中ベダキリンの
AUC_{24h} の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（mITT 集団）



REMA (resazurin microtiter assay): Q1: ≤ 637.802 h; Q2:] 637.802; 952.886] h; Q3:] 952.886; 1577.271] h; Q4: > 1577.271 h
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Display PK/PD.5

図 2.7.2-9 C208 試験（Stage 2）における血漿中ベダキリンの
AUC_{24h}/MIC（REMA）の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（mITT 集団）

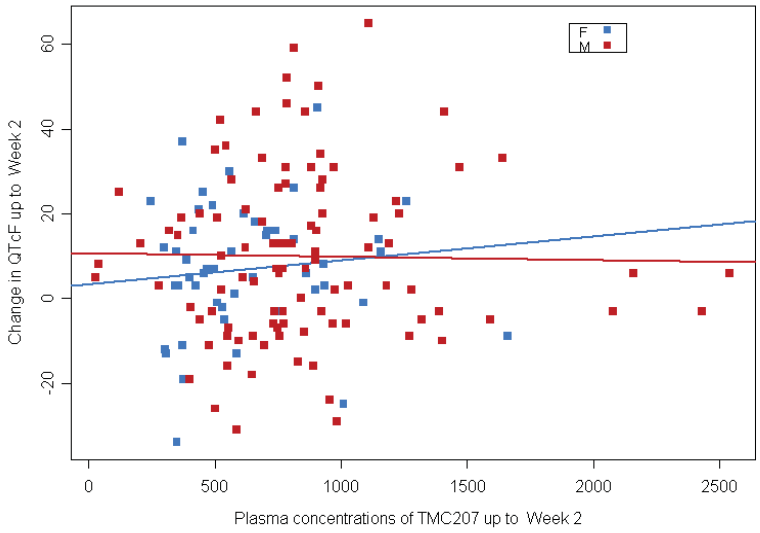


Agar: Q1: <= 416.432 h; Q2:] 416.432; 560.668] h; Q3:] 560.668; 1114.016] h; Q4: > 1114.016 h.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Display PK/PD.5

図 2.7.2-10 C208 試験（Stage 2）における血漿中ベダキリンの AUC_{24h}/MIC（AGAR）の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（mITT 集団）

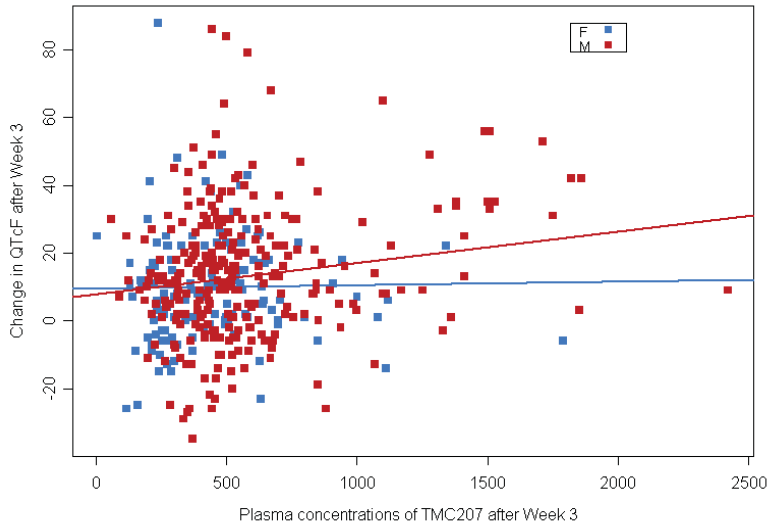
c) 薬物動態と安全性との関係

C208 試験（Stage 2）では，TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したときの Week 2 時点及び Week 3 以降の血漿中ベダキリンの曝露量［AUC_{24h}（中央値）］と重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，又はトルサード ド ポアント／QT 延長［Standardized Medical Query（標準検索式）：以下，SMQ］の発現有無，又は QTcF 間隔の異常値との関係を検討した。その結果，重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサード ド ポアント／QT 延長，又は QTcF 間隔の異常値が認められた被験者と認められなかった被験者で，ベダキリンの AUC_{24h}（中央値）に顕著な差は見られなかった【5.3.5.1.1-2/Section 7.7】。さらに，Week 2 まで（TMC207 400 mg を q.d.で投与）及び Week 3 以降（TMC207 200 mg を t.i.w.で投与）の血漿中ベダキリン又は M2 濃度と，QTcF 間隔の変動との間に，明確な関連性は男女ともに認められなかった（図 2.7.2-11，図 2.7.2-12，図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14）。



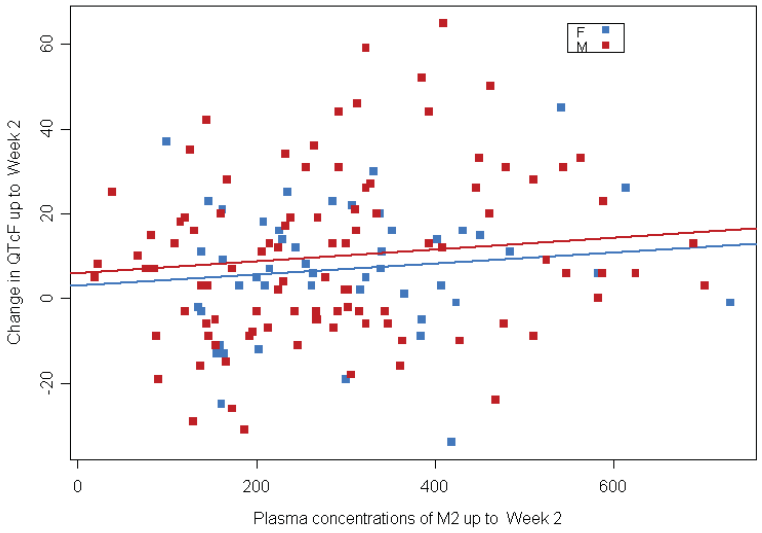
Red line: Regression line (mixed effect model) for male subjects (estimate = -0.00083, R^2 value = 0.0000*; posthoc analysis); Blue line: Regression line (mixed effect model) for female subjects (estimate = 0.005574, R^2 value = 0.0031*; posthoc analysis).
* Ignoring repeated measurement per subject.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 7.7

図 2.7.2-11 血漿中ベダキリン濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 2 まで）



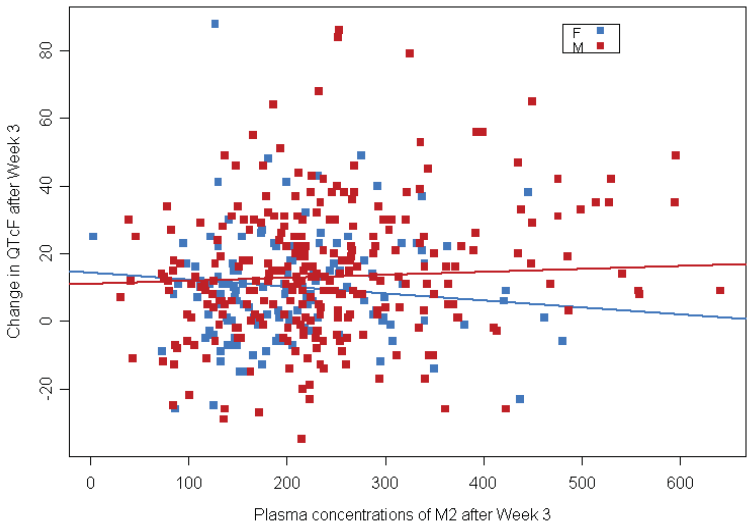
Red line: Regression line (mixed effect model) for male subjects (estimate = 0.009264, R^2 value = 0.0402*; posthoc analysis); Blue line: Regression line (mixed effect model) for female subjects (estimate = 0.001026, R^2 value = 0.0003*; posthoc analysis).
* Ignoring repeated measurement per subject.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 7.7

図 2.7.2-12 血漿中ベダキリン濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 3 以降）



Red line: Regression line (mixed effect model) for male subjects (estimate = 0.01394, R^2 value = 0.0426*; posthoc analysis); Blue line: Regression line (mixed effect model) for female subjects (estimate = 0.01286, R^2 value = 0.0133*; posthoc analysis).
* Ignoring repeated measurement per subject.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 7.7

図 2.7.2-13 血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 2 まで）

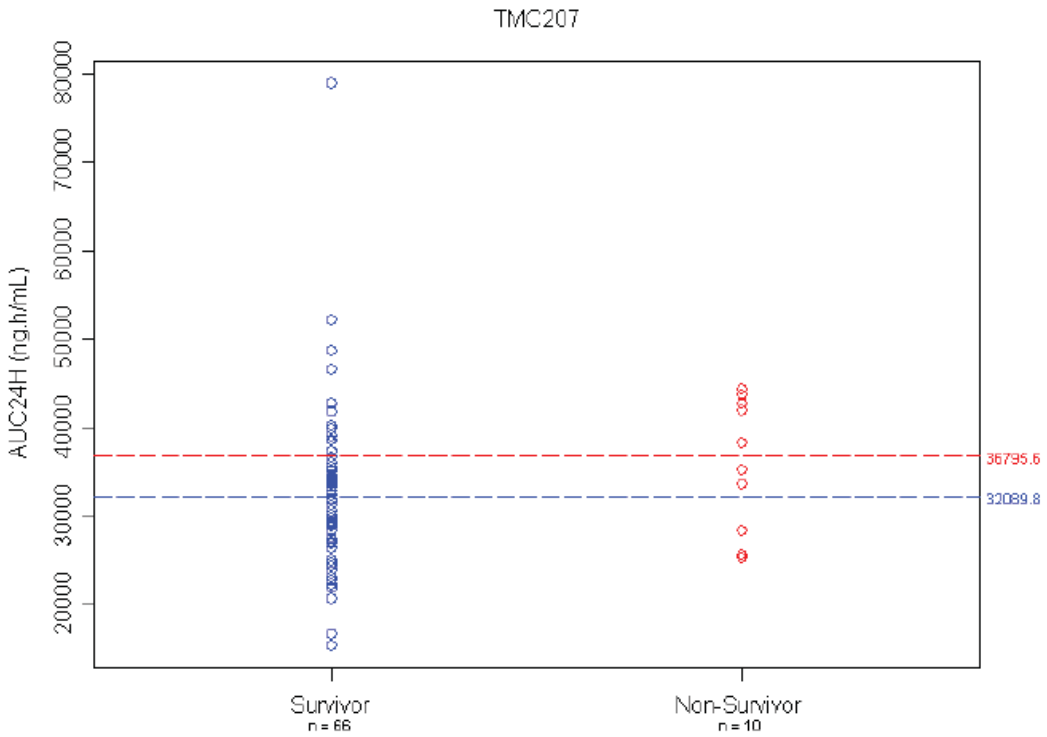


Red line: Regression line (mixed effect model) for male subjects (estimate = 0.008841, R^2 value = 0.0428*; posthoc analysis); Blue line: Regression line (mixed effect model) for female subjects (estimate = -0.02032, R^2 value = 0.0010*; posthoc analysis).
* Ignoring repeated measurement per subject.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 7.7

図 2.7.2-14 血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 3 以降）

血漿中ベダキリンの曝露量と死亡との関係，並びに血漿中ベダキリンの曝露量と Hy's Law[1)，2)] 及び Temple's Corollary[3)] に合致するアラニンアミノトランスフェラーゼ（以下，ALT）増加又はアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（以下，AST）増加及びビリルビン増加との関係を検討した。

Week 2 における血漿中ベダキリン曝露量（AUC_{24h}）の推定値が利用可能であった被験者について，試験中又は試験後に死亡した被験者（10 例）のベダキリンの AUC_{24h}（中央値）は 36795.6 ng.h/mL であり，生存例（66 例；32039.8 ng.h/mL）に比べてわずかに高値ではあったものの，その個別値は，生存例の AUC_{24h} の範囲内であった（図 2.7.2-15）。

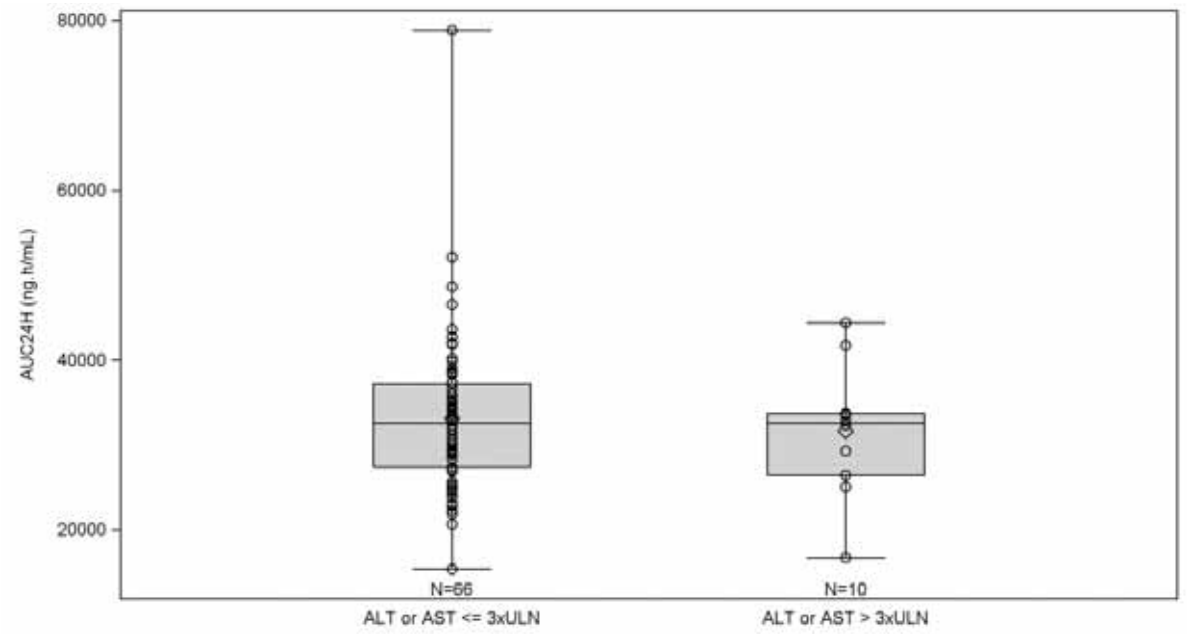


Blue solid line: Medium in AUC_{24h} for Survivor; Red solid line: Medium in AUC_{24h} for Non-Survivor
参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-15 死亡状況ごとの Week 2 の血漿中ベダキリンの AUC_{24h}
（C208 試験 Stage 2 最終解析結果，Week 120）

Week 2 における血漿中ベダキリン曝露量（AUC_{24h}）の推定値が利用可能であった被験者について，Temple's Corollary に合致する被験者（10 例）とその他の被験者（66 例）のベダキリンの AUC_{24h} を比べたとき，大きな差異は認められなかった（図 2.7.2-16）。

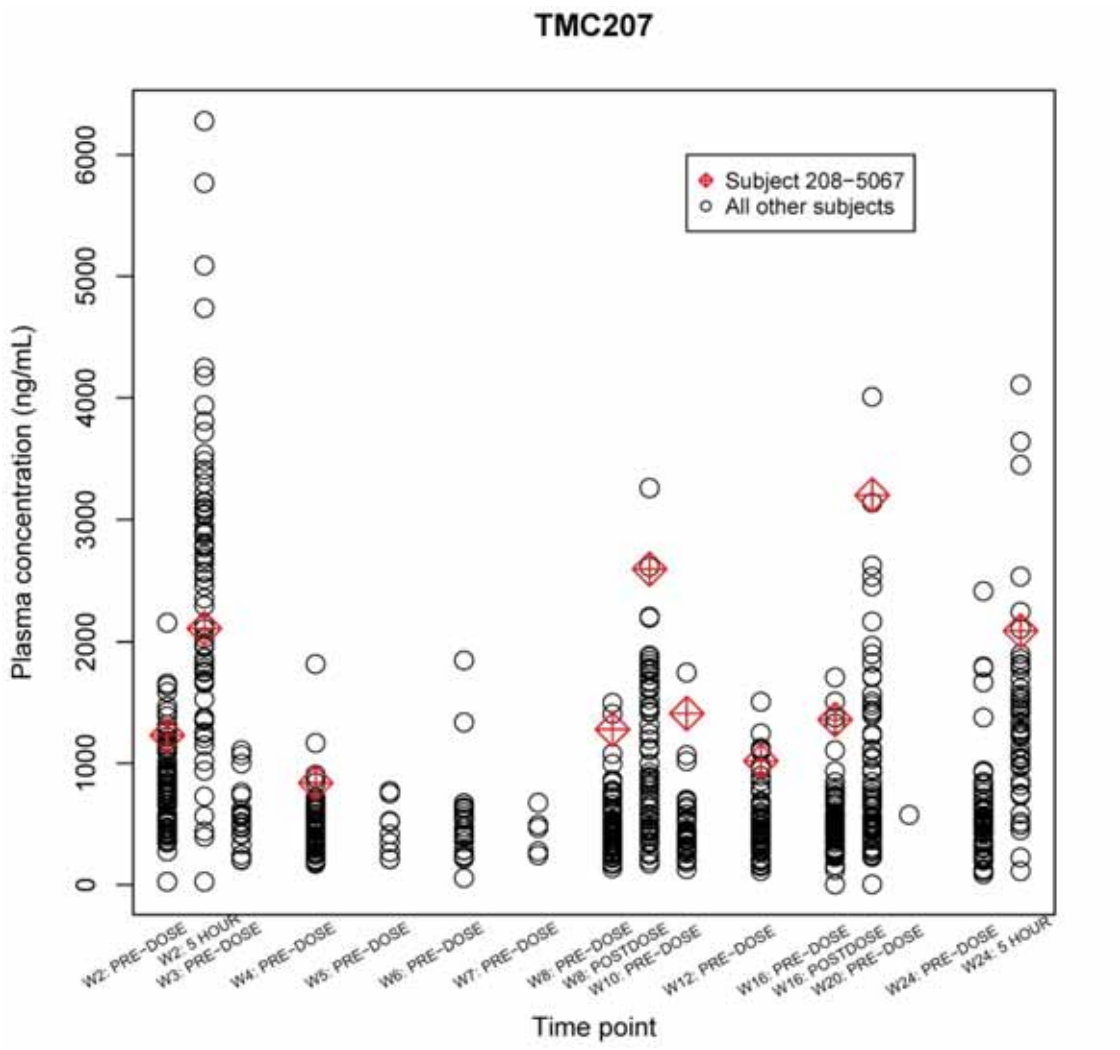
被験者番号 208-5067 の被験者は，Hy's Law に合致し，試験中に死亡した。本被験者の Week 2 の AUC_{24h} は 44396 ng.h/mL であり，生存例の曝露量の範囲内であった。なお，本被験者の有害事象の詳細については，【2.7.4.2.1.9.(1)1)】に示した。



参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-16 AST 又は ALT が 3×基準上限（ULN）を超える又は以下のときの Week 2 の血漿中ベダキリンの AUC_{24h}（C208 試験 Stage 2 最終解析結果，Week 120）

血漿中ベダキリン濃度が利用可能であった全被験者の時間―血漿中ベダキリン濃度の散布図（被験者番号 208-5067 から得られた濃度は赤点で示した）を図 2.7.2-17 に示す。Week 24 の投与 5 時間後では，本被験者の血漿中ベダキリン濃度は 2090 ng/mL であり，他の被験者から得られた同じ時点の濃度値（中央値：1245 ng/mL）に比して高値ではあるものの，範囲（115～4110 ng/mL）内であった。また，その他の全ての時点においても他の被験者の血漿中濃度範囲内であった。



参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-17 時点ごとの時間—血漿中ベダキリン濃度の散布図
（C208 試験 Stage 2 最終解析結果，Week 120）

(3) C209 試験

【評価資料 5.3.5.2.2】

喀痰塗抹陽性の外国人 MDR-TB 肺結核患者 233 例［男性 150 例／女性 83 例，年齢（中央値）32.0 歳，体重（中央値）57.0 kg，BMI（中央値）19.9 kg/m^2］を対象に，BR に TMC207（素錠）を併用したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の薬物動態，並びに薬物動態と有効性又は安全性との関係を検討した。各国又は国際的なガイドラインに準じた結核治療のための抗菌薬による被験者個別の BR 薬に，TMC207 を 24 週間併用投与した。BR 薬はベースライン時に選択した。TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。

なお，PPK モデルを用いて，経験的ベイズ推定によりベダキリンの血漿中薬物動態パラメータの算出を行った。また，中国人被験者 13 例から成るサブセット対象集団（選定された中国の治験実施医療機関で別途同意を得た被験者）では，頻回採血を実施し，NCA により薬物動態パラメータを算出した。

1) ベダキリン及び M2 の薬物動態

PPK 解析により，Week 24 の C_{0h} 及び C_{avg} を経験的ベイズ推定により算出した結果，平均 C_{0h} 及び C_{avg} はそれぞれ 742.8 ng/mL 及び 1126 ng/mL であった（表 2.7.2-25）。

また，サブグループ（HIV 感染症の併発，性別，人種，体重，及びクロファジミン併用の有無）ごとの血漿中ベダキリンの C_{avg} 推定値を示す（表 2.7.2-26）。この結果，女性被験者，及び黒人においては，C_{avg}（平均値）が低値であった。また体重が 51 kg 超～58 kg 以下の被験者については，他の体重分類の被験者に比較して，C_{avg}（平均値）が高値であった。TMC207 の全投与期間中又は一部投与期間において，クロファジミンを併用投与した被験者に対して，クロファジミン併用の有無の影響を検討した。この結果，クロファジミン（CYP3A4 の阻害作用を有すると報告されている [4)] ）の併用投与は，血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg} の推定値）に影響を与えなかった。

表 2.7.2-25 PPK 解析による血漿中ベダキリン曝露量の推定値（Week 24）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207 at Week 24	N	Mean	SD
C_{0h} (ng/mL)	210	742.80	393.072
C_{AVG} (ng/mL)	210	1126.40	454.018

参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.2

表 2.7.2-26 PPK 解析によるサブグループごとの血漿中ベダキリン曝露量の推定値（Week 24）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207 at Week 24 by Subgroups		TMC207 C_{AVG} (ng/mL)		
Subgroup		N[a]	Mean	SD
HIV status	Negative	193	1128.844	444.4987
	Positive	10	1019.505	539.1957
Sex	Female	75	990.481	415.0515
	Male	135	1201.915	458.5706
Race	American Indian or Alaska native	8	1059.280	234.0413
	Asian	87	1313.075	423.0209
	Black or African American	62	739.987	302.9220
	White	53	1282.144	394.6868
Weight	≤ 51 kg	55	1092.778	513.9309
	> 51 ≤ 58 kg	56	1199.009	454.0887
	> 58 ≤ 66 kg	52	1109.977	456.0006
	> 66 kg	47	1097.414	374.8159
Clofazimine use	No[b]	187	1105.257	445.7704
	Yes[c]	10	1184.371	394.1871

[a] Population pharmacokinetic data are available for 210 subjects at Week 24. The total N in the subgroups may be smaller due to missing demographic information.
[b] This subgroup included only subjects who did not use clofazimine at any time during administration of TMC207 (except for 1 subject who used clofazimine on the first day of TMC207 treatment and was included in the 'no clofazimine' group).
[c] This subgroup included only subjects who used clofazimine throughout administration of TMC207 (i.e., from baseline until end of TMC207 intake).
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.2

中国人 MDR-TB 肺結核患者から成るサブセット集団を対象に，TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与したときの，NCA で算出したベ

ダキリン及び M2 の薬物動態パラメータと C208 試験で得られた非アジア人の MDR-TB 肺結核患者から得られた血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータを比較した（表 2.7.2-27）。なお，C208 試験の Stage 1 及び Stage 2 の薬物濃度データは主に黒人又はアフリカ系アメリカ人［Stage 1：12/22（54.5%），Stage 2：23/30（76.7%）］から得られたものであった。C209 試験の中国人の血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は，C208 試験の Stage 1 に比してそれぞれ 1.61 倍及び 1.46 倍高値を示し，Stage 2 に比してそれぞれ 1.91 倍及び 1.87 倍高値を示した。しかしながら，C_{max} 及び AUC_{24h} の個別値の範囲については，分布が重なっていた。【5.3.5.2.2-1/Section 5.1.3.2】。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）は，中国人と非アジア人で同様であった。

表 2.7.2-27 TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復投与したときの中国人（C209 試験）又は非アジア人（C208 試験）の MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	Chinese Subjects	**Non-Asian Subjects**	
Parameter	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C209)**	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C208 Stage 1)**	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C208 Stage 2)**
N	12	21	29
t_{max}, h	5.25 (2.75 – 6.00)	5.97 (2.97 – 8.00)	5.00 (2.33 – 6.17)
C_{0h}, ng/mL	1499 ± 705	1004 ± 657	792 ± 264
C_{max}, ng/mL	5270 ± 1809	3270 ± 1144	2763 ± 1185
AUC_{24h}, ng.h/mL	61780 ± 18510	42500 ± 16810	32960 ± 12720
$C_{ss,avg,}$, ng/mL	2573 ± 771.7	1770 ± 700.8	1371 ± 528.8

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.1.3.2; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.4.2; Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

一方，C209 試験の中国人から得られた血漿中 M2 の曝露量（C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値）は，C208 試験の非アジア人のデータと同様の値であった（表 2.7.2-28）。また，C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{τ} の個別値の範囲についてもおおむね同様であった【5.3.5.2.2-1/Section 5.1.4.2】。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）は，非アジア人に比して，わずかに中国人で遅延した。

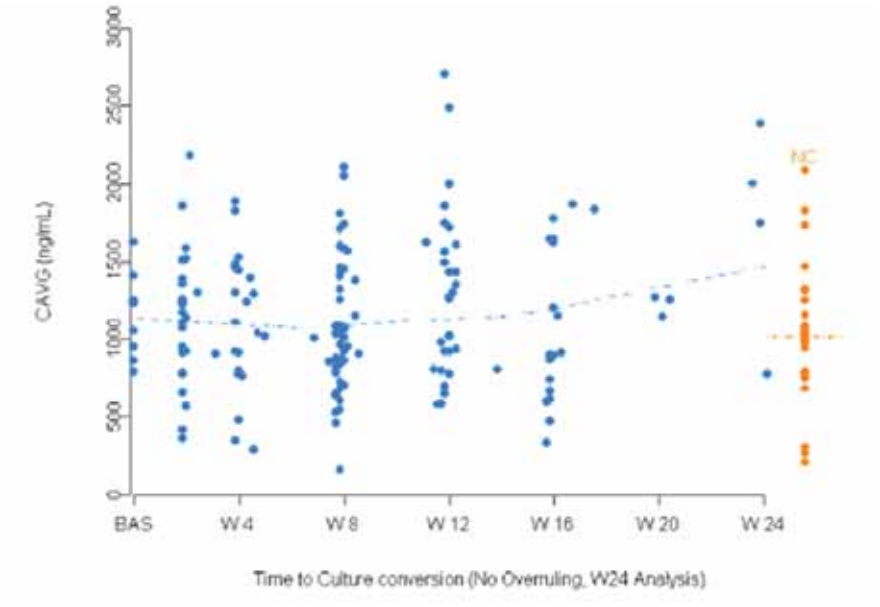
表 2.7.2-28 TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復投与したときの中国人（C209 試験）又は非アジア人（C208 試験）の MDR-TB 肺結核患者の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)		
	Chinese Subjects	**Non-Asian Subjects**	
Parameter	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C209)**	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C208 Stage 1)**	**TMC207 400 mg q.d. + BR Week 2 (C208 Stage 2)**
N	12	21	29
t_{max}, h	8.00 (3.17 – 12.33)	6.00 (0.00 – 24.18)	6.15 (1.10 – 24.17)
C_{0h}, ng/mL	388.5 ± 129.4	380.7 ± 156.8	426.5 ± 135.1
C_{max}, ng/mL	456.8 ± 169.5	450.4 ± 167.3	466.9 ± 156.8
AUC_{24h}, ng.h/mL	9256 ± 2859	9378 ± 3568	9217 ± 3151
$C_{ss,avg,}$, ng/mL	385.9 ± 119.0	390.5 ± 148.1	383.0 ± 129.9
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$, %	15.87 ± 8.642	22.92 ± 6.225	31.08 ± 14.30

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.1.4.2; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.5.2; Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

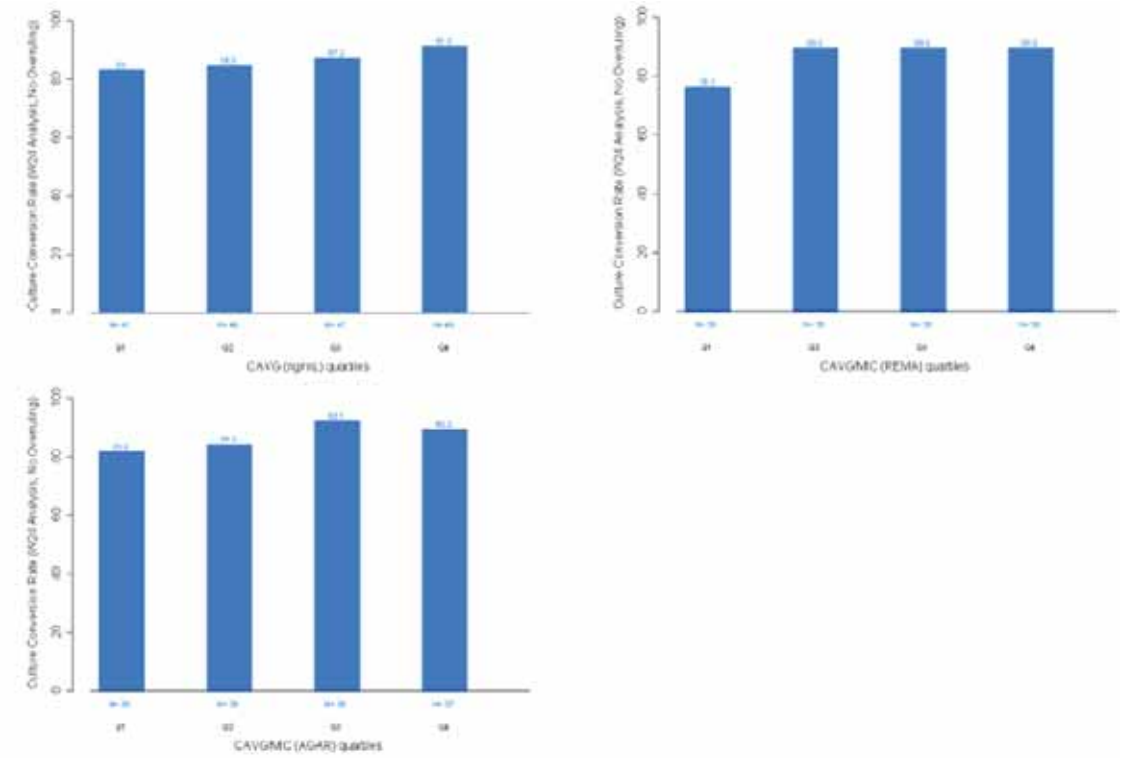
2) 薬物動態と有効性との関係

C209 試験において，血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）と喀痰培養陰性化までの時間（図 2.7.2-18），並びに血漿中ベダキリンの C_{avg} 又は C_{avg}/MIC の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（図 2.7.2-19）を検討した。血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）と喀痰培養陰性化までの時間には明確な関係性は認められなかった。C_{avg} が第 3 四分位を超えた群（C_{avg} > 1447 ng/mL）では 91.3%が陰性化したのに対し，C_{avg} が第 1 四分位以下の群（C_{avg} ≤ 796.9 ng/mL）の陰性化率は 83.0%であった。



Blue dots: responders; Orange dots: non-responders (labeled as not converting [NC]).
Dotted blue line is the LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) line, dotted orange line is the median.
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 6.9

図 2.7.2-18 C209 試験における喀痰培養陰性化までの時間と
血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）の関係（mITT 集団）

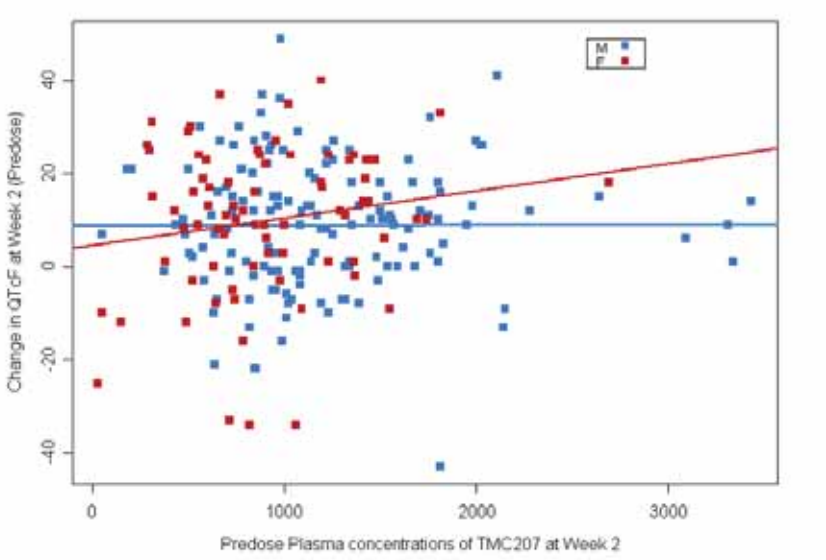


C_{avg} quartiles - Q1: ≤ 796.9 ng/mL; Q2:]796.9 ng/mL; 1053.9] ng.h/mL; Q3:]1053.9; 1447.0 ng/mL]; Q4: > 1447.0 ng/mL.
C_{avg} /MIC (REMA) quartiles - Q1: ≤ 18.709; Q2:] 18.709; 30.129]; Q3:] 30.129; 57.429]; Q4: > 57.429.
C_{avg} /MIC (AGAR) quartiles - Q1: ≤ 10.949; Q2:] 10.949; 17.665]; Q3:] 17.665; 29.583]; Q4: > 29.583.
(Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Display PK/PD.4)
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 6.9

図 2.7.2-19 C209 試験における血漿中ベダキリンの C_{avg} の 4 分位範囲ごとの
喀痰培養陰性化率

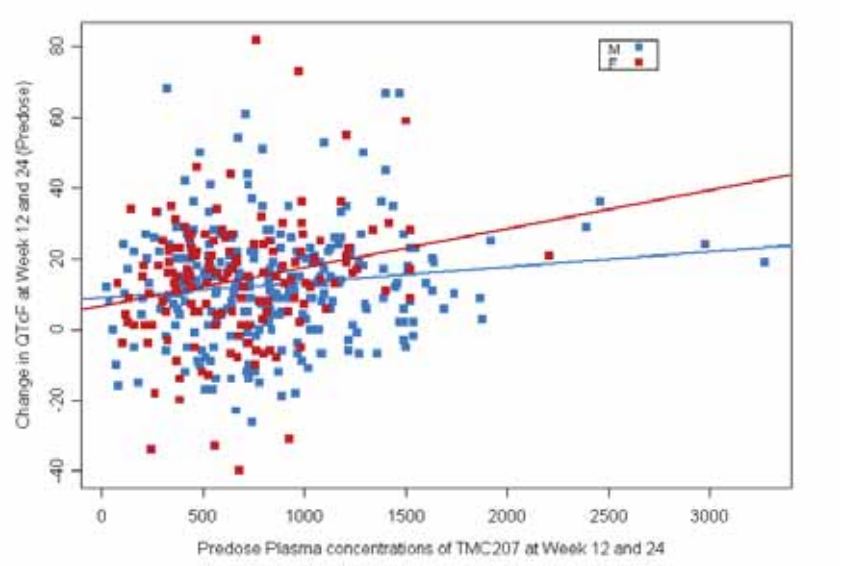
3) 薬物動態と安全性との関係

C209 試験では，TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したときの Week 2，Week 12 及び Week 24 の血漿中ベダキリンの曝露量［C_{avg}（中央値）］と重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，又はトルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）の発現有無，又は QTcF 間隔の異常値との関係を検討した。その結果，重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサード ド ポアント／QT 延長，又は QTcF 間隔の異常が認められた被験者と認められなかった被験者で，血漿中ベダキリンの C_{avg}（中央値）に顕著な差は認められなかった【5.3.5.2.2/Section 7.7】。さらに，Week 2，Week 12 及び Week 24 において血漿中ベダキリン又は M2 濃度と，QTcF 間隔の変動との間の関係を検討したところ，男女ともに血漿中ベダキリン又は M2 が高値のとき，QTcF 間隔の変動が増加する傾向が認められた（図 2.7.2-20，図 2.7.2-21，図 2.7.2-22 及び図 2.7.2-23）。



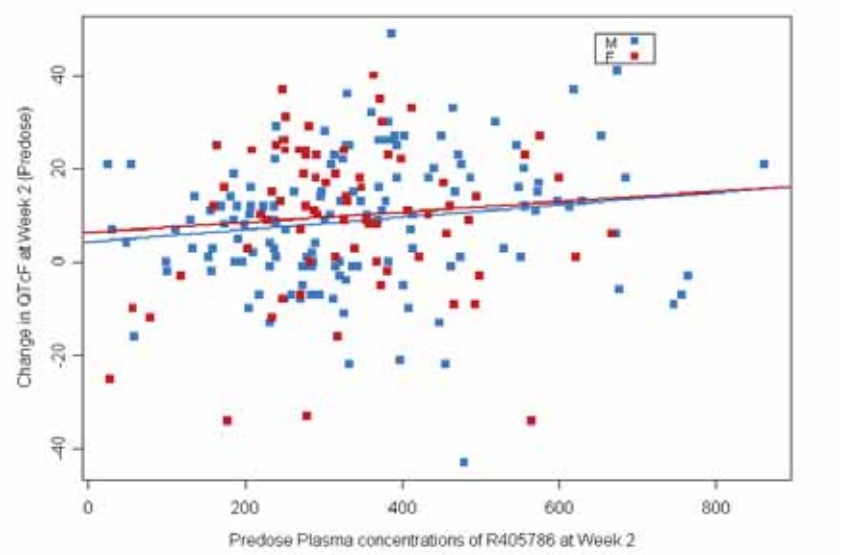
Blue line: Regression line for male subjects (estimate = 0.00012136, R^2= 0.0000; posthoc analysis);
Red line: Regression line for female subjects (estimate = 0.00586, R^2 = 0.0279; posthoc analysis).
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 7.7

図 2.7.2-20 血漿中ベダキリン濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 2）



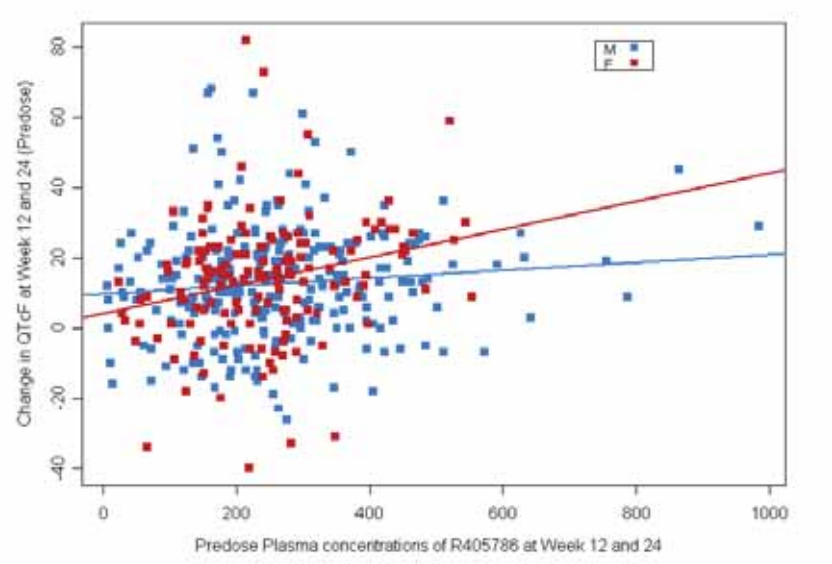
Blue line: Regression line (mixed model with random subject) for male subjects (estimate = 0.004372, R^2 = 0.0140*; posthoc analysis); Red line: Regression line (mixed model with random subject) for female subjects (estimate = 0.01096, R^2 = 0.0470*; posthoc analysis). * Ignoring repeated measurement per subject. Week 12 and Week 24 are shown on the same graph to include all available data during intermittent dosing.
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 7.7

図 2.7.2-21 血漿中ベダキリン濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図
（男女別，Week 12 及び Week 24）



R405786 = M2.
Blue line: Regression line for male subjects (estimate = 0.01310, R^2 = 0.0241; posthoc analysis);
Red line: Regression line for female subjects (estimate = 0.01114, R^2 = 0.0078; posthoc analysis).
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 7.7

図 2.7.2-22 血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図（男女別，Week 2）

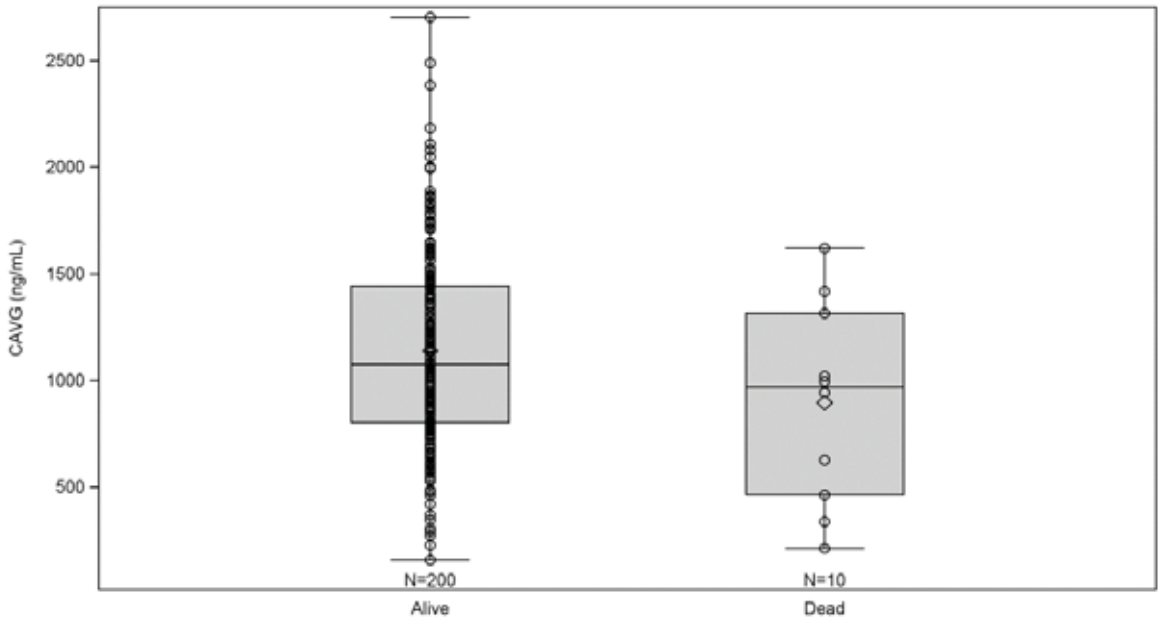


R405786 = M2.
Blue line: Regression line (mixed model with random subject) for male subjects (estimate = 0.01089, R^2 = 0.0123*; posthoc analysis); Red line: Regression line (mixed model with random subject) for female subjects (estimate = 0.04003, R^2 = 0.0616*; posthoc analysis). * Ignoring repeated measurement per subject.Week 12 and Week 24 are shown on the same graph to include all available data during intermittent dosing.
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 7.7

図 2.7.2-23 血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の変化量の散布図
（男女別，Week 12 及び Week 24）

死亡，Hy's Law 及び Temple's Corollary に合致する ALT 又は AST 及びビリルビン増加について，血漿中ベダキリンの曝露量との関係を探索的に検討した。

その結果，試験期間中又は試験後に死亡した被験者とその他の被験者の間には，血漿中ベダキリンの C_{avg}（中央値：それぞれ 968.35 ng/mL 及び 1075.05 ng/mL）に大きな差異は認められなかった（図 2.7.2-24）。死亡した被験者の C_{avg} の範囲は 209.9～1620.4 ng/mL であったのに対し，その他の被験者の C_{avg} は 156.0～2705.1 ng/mL であった。

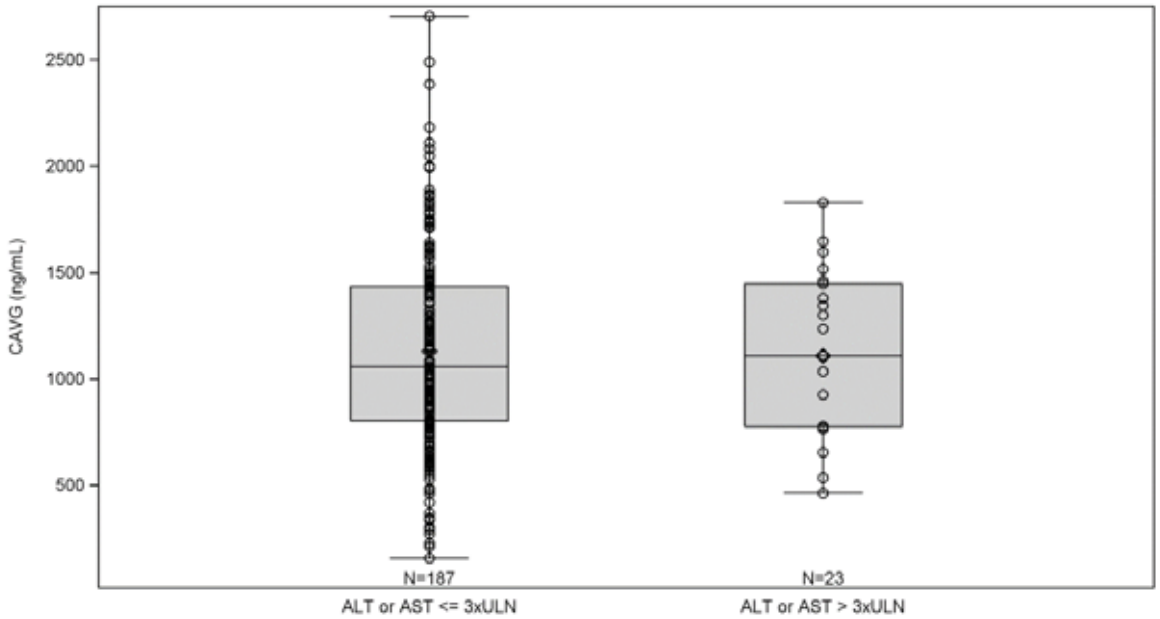


参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-24 死亡状況ごとの Week 24 の血漿中ベダキリンの C_{avg}
（C209 試験最終解析結果，Week 120）

全投与期中に Temple's Corollary に合致した被験者（23 例）とその他の被験者（187 例）の血漿中ベダキリンの C_{avg} を比較した結果，大きな差異は認められなかった（図 2.7.2-25）。

Hy's Law に合致した被験者（被験者番号 209-0313）の C_{avg} は 654.38 ng/mL であり，合致しない被験者の C_{avg} の範囲内であった。なお，本被験者の有害事象の詳細については，【2.7.4.2.1.9.(1)1)】に示した。



参照元：Posthoc analysis

図 2.7.2-25 AST 又は ALT が 3×基準上限（ULN）を超える又は以下のときの Week 24 の血漿中ベダキリンの C_{avg}（C209 試験最終解析結果，Week 120）

2.7.2.2.2.3　肺結核患者を対象とした国内臨床試験

(1) TBC2001 試験（中間解析結果）

【評価資料 5.3.5.2.3，評価資料 5.3.5.2.4】

MDR-TB 肺結核と診断された日本人患者 6 例［男性 3 例／女性 3 例，年齢（中央値）45.5 歳，体重（中央値）54.90 kg，BMI（中央値）19.65kg/m^2］を対象に， TMC207（素錠）を BR 薬と併用投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態，並びに薬物動態と安全性との関係を検討した。国内の結核医療の基準及び結核診療ガイドラインに準じた結核治療のための抗菌薬による被験者個別の BR 薬に，TMC207 を 24 週間併用投与した。BR 薬はベースライン時に選択した。TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。

なお，薬物動態パラメータの算出に際しては，頻回採血を行った Week 2 及び Week 24 のデータを用いて，NCA を実施し，それぞれの時点における血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータを算出した。PK 解析対象集団は 6 例であったが，Week 2 では有害事象に起因する TMC207 の投与中断により 1 例を解析対象から除外した。また，Week 24 では 6 例中 4 例を有害事象による TMC207 の投与中断（3 例）又は TMC207 の過量投与（1 例）により，解析対象から除外した。

1) ベダキリン及び M2 の薬物動態

Week 2 及び Week 24 の投与後 24 時間までの血漿中濃度データが得られた 5 例（Week 2）及び 2 例（Week 24）について，PK パラメータを算出した（中間解析結果）。血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータの個別値をそれぞれ表 2.7.2-29 及び表 2.7.2-30 に示す。

表 2.7.2-29 TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与後，200 mg を t.i.w.で 22 週間投与したときの Week 2 及び Week 24 における各被験者の血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ（中間解析結果）

TMC207 PK parameter Week 2	C_{0h} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$C_{ss,\ avg}$ (ng/mL)	AUC_{24h} (ng.h/mL)
[redacted]	3430	1390	8110	5.0	4471	107300
[redacted]	1390	1390	7560	4.0	3165	76340
[redacted]	1240	1240	3990	6.0	2338	56105
[redacted]	837	837	6000	4.0	2110	50637
[redacted]	1980	1980	7100	4.1	4031	97067
Week 24	C_{0h} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$C_{ss,\ avg}$ * (ng/mL)	AUC_{24h} (ng.h/mL)
[redacted]	1250	1250	3580	6.1	2438	58513
[redacted]	2270	2270	5460	4.1	3204	77148

* $C_{ss,\ avg}$ is calculated by following equation: $AUC_{24h}/24$

参照元：Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/LPKPARAM01

表 2.7.2-30 TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与後，200 mg を t.i.w.で 22 週間投与したときの Week 2 及び Week 24 における各被験者の 血漿中 M2 の薬物動態パラメータ（中間解析結果）

M2 PK parameter Week 2	C_{0h} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$C_{ss,avg}$ (ng/mL)	AUC_{24h} (ng.h/mL)
[redacted]	518	489	595	8.0	543	13024
[redacted]	356	292	396	4.0	347	8369
[redacted]	282	271	354	6.0	327	7858
[redacted]	367	367	491	5.0	429	10284
[redacted]	380	329	380	0.0	346	8343
Week 24	C_{0h} (ng/mL)	C_{min} (ng/mL)	C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	$C_{ss,avg}$ * (ng/mL)	AUC_{24h} (ng.h/mL)
[redacted]	399	370	451	8.0	406	9744
[redacted]	391	352	450	8.0	404	9735

* $C_{ss,avg}$ is calculated by following equation: $AUC_{24h}/24$
参照元：Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/LPKPARAM02

血漿中ベダキリン濃度は，Week 2 及び Week 24 のいずれにおいても TMC207 投与後 4~6 時間で C_{max}［Week 2：3990～8110 ng/mL，Week 24：3580 及び 5460 ng/mL（個別値）］に達した。AUC_{24h} の個別値は Week 2 で 50637～107300 ng·h/mL，及び Week 24 で 58513.4 及び 77148 ng·h/mL であった。

血漿中 M2 濃度推移の経時変化は，Week 2 及び Week 24 のいずれの時点においても軽微であった。AUC_{24h} の個別値は Week 2 で 7857.5～13024 ng·h/mL，及び Week 24 で 9734.87 及び 9744.38 ng·h/mL であった。

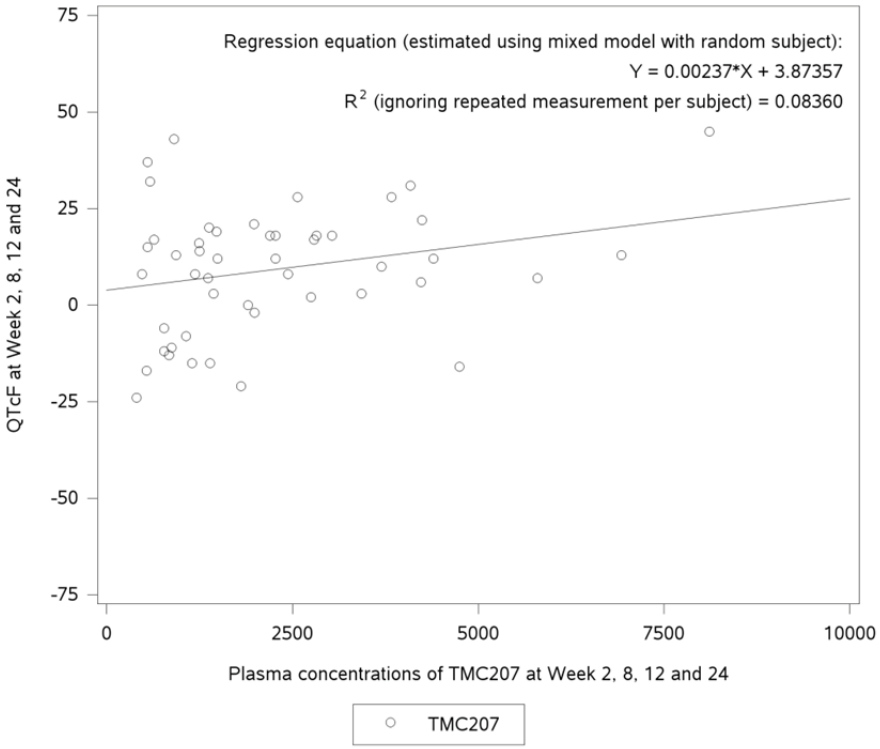
2) 薬物動態と有効性との関係

TBC2001 試験では，薬物動態と有効性との関係は検討していない。

3) 薬物動態と安全性との関係

TBC2001 試験では，TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの濃度又は血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の関係を検討した。血漿中 TMC207 濃度及び血漿中 M2 濃度と時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量（Week 2 から Week 24）を図 2.7.2-26 及び図 2.7.2-27 に示す。

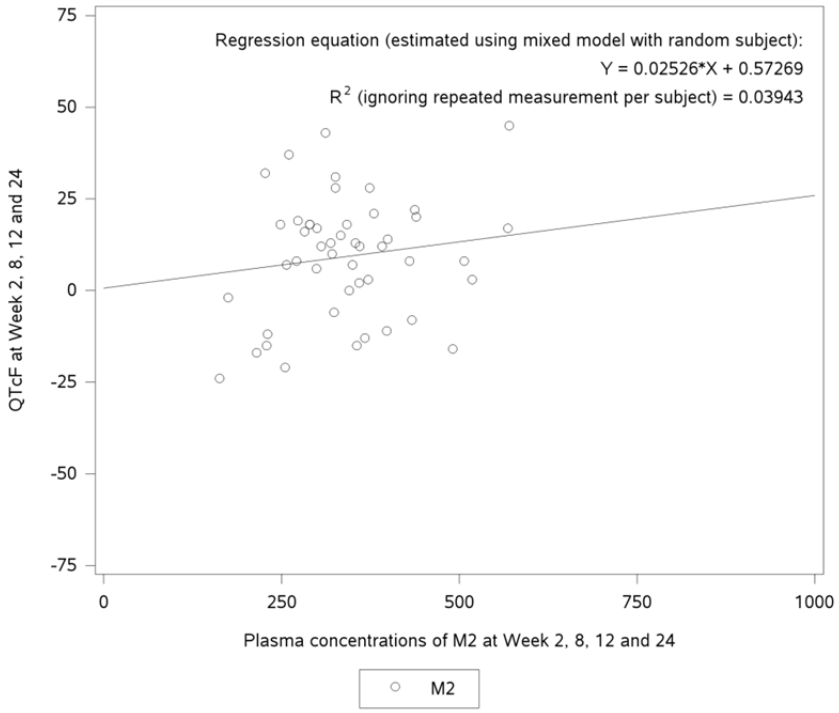
この結果，血漿中ベダキリン濃度又は血漿中 M2 濃度と時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量には明らかな関係は認められなかった。



[GPKPKPD05A.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/GPKPKPD05A.SAS] 13APR2017, 10:27

参照元：Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/GPKPKPD05A

図 2.7.2-26 血漿中ベダキリン濃度と時間を一致させた
QTcF 間隔のベースライン（Day −1）からの変化量の散布図（Week 2 - Week 24）



[GPKPKPD05B.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/GPKPKPD05B.SAS] 13APR2017, 10:27

参照元：Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/GPKPKPD05B

図 2.7.2-27 血漿中 M2 濃度と時間を一致させた
QTcF 間隔のベースライン（Day −1）からの変化量の散布図（Week 2 - Week 24）

2.7.2.2.2.4 特殊集団を対象とした臨床薬理試験

(1) 肝機能障害被験者（C112 試験）

【参考資料 5.3.3.3.1】

外国人肝機能正常被験者（健康成人）8 例，並びに中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）8 例［男性 6 例／女性 10 例，年齢（中央値）57.0 歳，体重（中央値）79.0 kg，BMI（中央値）26.05 kg/m^2］を対象に，TMC207（素錠）400 mg を食後に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態を検討した。また，肝機能障害の状態によって，α1-酸性糖たん白（AAG）及びアルブミンの血漿中濃度が低値を示すことが報告されており[5)]，さらに TMC207 の血漿たん白結合率は高値である（2.7.2.2.1.2）。これらのことから肝機能正常被験者に比して，中等度肝機能障害被験者において血漿たん白が低値を示し，血漿中ベダキリンの濃度に差異が認められる可能性を考慮し，血漿中アルブミン濃度と血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとの関係を探索的に検討した。なお，中等度肝機能障害被験者と肝機能正常被験者については，性別，年齢（±5 歳），BMI（±15%）をマッチングさせた。

TMC207（素錠）400 mg を食後に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量は，健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者で低かった（表 2.7.2-31 及び表 2.7.2-32）。健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者では，血漿中ベダキリンの C_{max} は 14%，AUC_{72h} は 27%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低く，M2 の C_{max} は 27%，AUC_{72h} は 30%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低かった。

表 2.7.2-31 外国人肝機能正常被験者及び中等度肝機能障害被験者（Child-Pugh 分類 B）の血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207	Healthy Subjects (reference)	Subjects With Moderate Hepatic Impairment (test)
N	8[b]	8[c]
C_{max}, ng/mL	5251 ± 1666	4854 ± 2182
t_{max}, h[a]	4.0 (2.0 - 5.12)	5.0 (2.0 - 6.0)
AUC_{72h}, ng.h/mL	59650 ± 18790	45960 ± 22540
AUC_{last}, ng.h/mL	90850 ± 31540	77550 ± 40180
AUC_{∞}, ng.h/mL*	122300 ± 37550	123800 ± 54600
$t_{1/2,\ term}$, h*	890.4 ± 336.6	675.8 ± 221.5
LS mean ratio (90% CI)		
		Test vs Reference
N		8 vs 8
C_{max}	-	0.86 (0.57 - 1.29)
AUC_{72h}	-	0.73 (0.52 - 1.03)
AUC_{last}	-	0.81 (0.56 - 1.17)

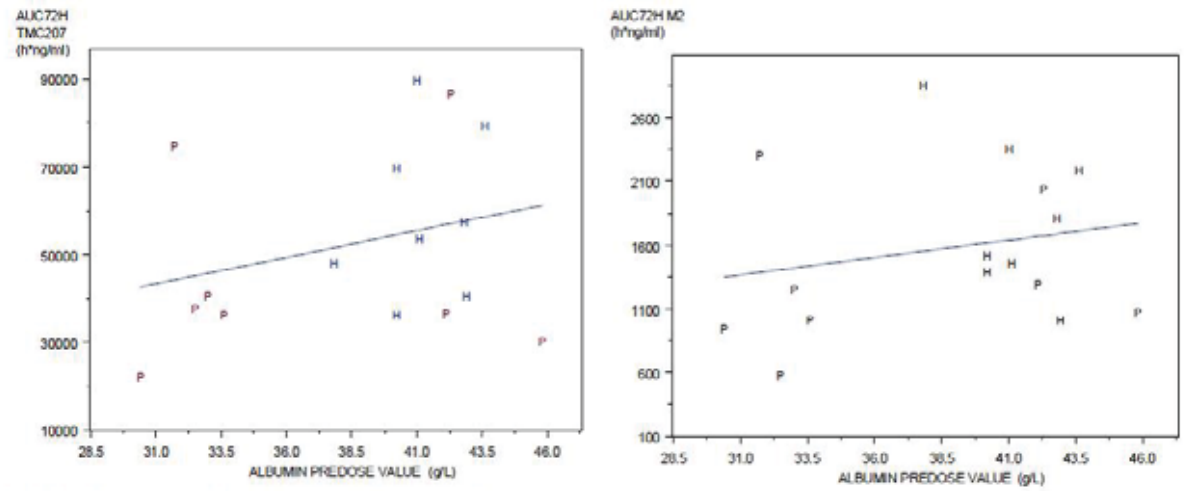
* Accurate determination not possible
[a] mean ± SD, t_{max}: median (range)
[b] n = 6 for AUC_{∞}, and $t_{1/2,\ term}$
[c] n = 5 for AUC_{∞}, and $t_{1/2,\ term}$
参照元：Module 5.3.3.3.1/TMC207-C112-CRR/Section 5.4.2 and 5.4.3

表 2.7.2-32 外国人肝機能正常被験者及び中等度（Child-Pugh 分類 B）肝機能障害被験者の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2	Healthy Subjects (reference)	Subjects With Moderate Hepatic Impairment (test)
n	8[b]	8
C_{max}, ng/mL	36.43 ± 12.39	26.40 ± 9.640
t_{max}, h[a]	12.0 (5.12 - 24.0)	12.0 (5.0 - 24.00)
AUC_{72h}, ng.h/mL	1833 ± 601.3	1323 ± 578.0
AUC_{last}, ng.h/mL	10120 ± 2934	8617 ± 3999
AUC_{∞}, ng.h/mL*	22040 ± 5048	-
$t_{1/2, term}$, h*	845.3 ± 346.8	-
Ratio $AUC_{last\ M2/TMC207}$, %	11.62 ± 2.932	11.85 ± 3.452
LS mean ratio (90% CI)		
		Test vs Reference
n		8 vs 8
C_{max}	-	0.73 (0.53 - 0.99)
AUC_{72h}	-	0.70 (0.50 - 0.98)
AUC_{last}	-	0.81 (0.59 - 1.12)

* Accurate determination not possible
[a] mean ± SD, t_{max}: median (range)
[b] n = 6 for AUC_{∞}, and $t_{1/2, term}$
参照元：Module 5.3.3.3.1/TMC207-C112-CRR/Section 5.5.2 and 5.5.3

また，血漿中アルブミン濃度と血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとの関係を探索的に検討した。肝機能正常被験者の平均血漿中アルブミン濃度は 41.2 g/L であり，中等度肝機能障害被験者においては，36.4 g/L であった。血漿中アルブミン濃度と血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量（AUC_{72h}）はわずかに正の関係が認められた（図 2.7.2-28）。



H= healthy subject; P = patient with moderate hepatic impairment.
The solid line indicates the best linear fit to the data.
参照元：Module 5.3.3.3.1/TMC207-C112-CRR/Section 5.6

図 2.7.2-28 肝機能正常被験者と中等度肝機能障害被験者に TMC207 400 mg を単回投与したときの血漿中ベダキリン濃度（左図）及び M2 濃度（右図）と血漿中アルブミン濃度（Day 1 の投与前）の散布図

2.7.2.2.2.5 薬物相互作用に関する臨床試験

(1) リファンピシンとの薬物相互作用（BAC1003 試験）

【参考資料 5.3.3.4.1】

外国人健康成人 16 例［男性 16 例，年齢（中央値）25.0 歳，体重（中央値）83.55 kg，BMI（中央値）24.70 kg/m^2］を対象に，TMC207（液剤）300 mg をリファンピシン 600 mg との非併用又は併用投与下で単回経口投与したときの，TMC207 とリファンピシンの薬物相互作用について検討した。なお，Day 1 に TMC207（経口液剤）300 mg を単回経口投与し，Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg を q.d.で反復投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg とともに TMC207 300 mg を投与した。

リファンピシン併用投与時の血漿中ベダキリンの C_{max}，AUC_{336h}及び AUC_{∞}の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 43%，52%及び 16%低下した（表 2.7.2-33）。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）はリファンピシン併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-33 TMC207 投与後のリファンピシン併用／非併用投与時における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range)			
Parameter	TMC207 300 mg Day 1 (Reference)	TMC207 300 mg + Rifampin 600 mg q.d. Day 21 (Test)	Ratio [a] (Test:Reference)	90%CI
N	16	16		
t_{max}, h	6.0 (3.0 - 8.0)	5.5 (2.0 - 8.0)	-	-
C_{max}, ng/mL	1042 ± 286	597 ± 167	0.57	0.48 - 0.67
AUC_{336h}, ng.h/mL	30355 ± 8725	14532 ± 3864	0.48	0.43 - 0.54
AUC_{480h}, ng.h/mL	32284 ± 9460	-	-	-
AUC_{∞}, ng.h/mL	34427 ± 10657	28933 ± 9643	0.84	0.78 - 0.91
$t_{1/2}$, h [b]	173 ± 34	564 ± 217	-	-
CL/F, L/h	9.51 ± 2.99	11.5 ± 4.0	-	-
V/F, L	2364 ± 864	8725 ± 2662	-	-

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represented the true elimination $t_{1/2, term}$.
参照元：Module 5.3.3.4.1/R207910BAC1003-CRR/Section 4.2.2 and Attachment 3

リファンピシン併用投与時の血漿中 M2 の C_{max}及び AUC_{∞}の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 31%及び 21%増加した（表 2.7.2-34）。血漿中 M2 の AUC_{336h}の平均値は，リファンピシン併用投与時において，25%低下した。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）は，リファンピシン非併用投与時に比較して，併用投与時において，4 時間短縮した。

表 2.7.2-34 TMC207 投与後のリファンピシン併用／非併用投与時における
血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range) TMC207 300 mg Day 1 (Reference)	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range) TMC207 300 mg + Rifampin 600 mg q.d. Day 21 (Test)	Ratio [a] (Test:Reference)	90%CI
N	16	16		
t_{max}, h	12.0 (5.0 – 24.0)	8.0 (5.0 – 8.0)	-	-
$C_{max,}$ ng/mL	39.4 ± 11.4	50.9 ± 12.8	1.31	1.08 – 1.59
AUC_{336h}, ng.h/mL	6703 ± 1707	5000 ± 1277	0.75	0.65 – 0.86
AUC_{480h}, ng.h/mL	7896 ± 1986	-	-	-
AUC_{∞}, ng.h/mL	9669 ± 2692	11611 ± 3585	1.21	1.05 – 1.38
$t_{1/2}$, h [b]	205 ± 63	454 ± 189	-	-

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represented the true elimination $t_{1/2, term}$.
参照元：Module 5.3.3.4.1/R207910BAC1003-CRR/Section 4.2.2 and Attachment 3

一方，TMC207 併用投与時の血漿中リファンピシンの C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 27%及び 43%低下した（表 2.7.2-35）。血漿中リファンピシンの t_{max}（中央値）は TMC207 併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-35 リファンピシン投与後の TMC207 併用／非併用投与時における
血漿中リファンピシンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range) Rifampin 600 mg q.d. Day 15 (Reference)	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range) Rifampin 600 mg q.d. + TMC207 300 mg Day 21 (Test)	Ratio [a] (Test:Reference)	90%CI
N	16	16		
t_{max}, h	1.5 (1.0 – 3.0)	2.0 (1.0 – 3.0)	-	-
$C_{max,}$ ng/mL	10.6 ± 3.9	7.53 ± 2.32	0.73	0.65 – 0.81
AUC_{last}, ng.h/mL	55.7 ± 16.5	34.0 ± 10.3	-	-
AUC_{∞}, ng.h/mL	62.3 ± 16.2	36.0 ± 10.9	0.57	0.53 – 0.62
$t_{1/2, term}$, h	3.7 ± 0.8	2.4 ± 0.7	-	-
CL/F, L/h	10.3 ± 2.9	17.9 ± 4.8	-	-
V/F, L	54.7 ± 17.2	60.1 ± 18.3	-	-

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
参照元：Module 5.3.3.4.1/R207910BAC1003-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3

TMC207 併用投与時の血漿中 25-デスアセチルリファンピシン（リファンピシンの代謝物）の C_{max} 及び AUC_{∞} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 29%及び 55%低下した（表 2.7.2-36）。血漿中 25-デスアセチルリファンピシンの t_{max}（中央値）は TMC207 併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-36 リファンピシン投与後の TMC207 併用／非併用投与時における血漿中 25-デスアセチルリファンピシンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD，t_{max}: Median (Range)		Ratio [a]	
	Rifampin 600 mg q.d. Day 15 (Reference)	Rifampin 600 mg q.d. + TMC207 300 mg Day 21 (Test)	(Test:Reference)	90%CI
N	16	16		
t_{max}, h	3.0 (2.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)	-	-
$C_{max,}$ ng/mL	1.15 ± 0.31	0.825 ± 0.327	0.71	0.64 - 0.78
AUC_{last}, ng.h/mL	9.06 ± 2.70	4.23 ± 2.14	-	-
AUC_{∞}, ng.h/mL	11.6 ± 4.0	5.36 ± 2.49	0.45	0.40 - 0.51
$t_{1/2, term}$, h	4.5 ± 1.9	3.2 ± 1.6	-	-

N = maximum number of subjects with data
[a] Ratio based on LS means.
参照元：Module 5.3.3.4.1/R207910BAC1003-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3

(2) イソニアジド及びピラジナミドとの薬物相互作用（C104 試験）

【参考資料 5.3.3.4.2】

外国人健康成人 24 例［男性 24 例，年齢（中央値）24.0 歳，体重（中央値）79.5 kg，BMI（中央値）24.4 kg/m^2］を対象に，TMC207（経口液剤）400 mg をイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を非併用又は併用投与下で q.d.で反復経口投与したときの，TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドの薬物相互作用について検討した。なお，本試験は 1-sequence クロスオーバー試験で，セッション I では，各被験者はイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を q.d.で，5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。セッション II では，Day 1 から Day 15 まで TMC207 400 mg を q.d.で投与し，Day 11 から Day 15 まではイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を q.d.で併用投与した（投与 B）。各セッションの間に 7 日間以上の休薬期間を設定した。

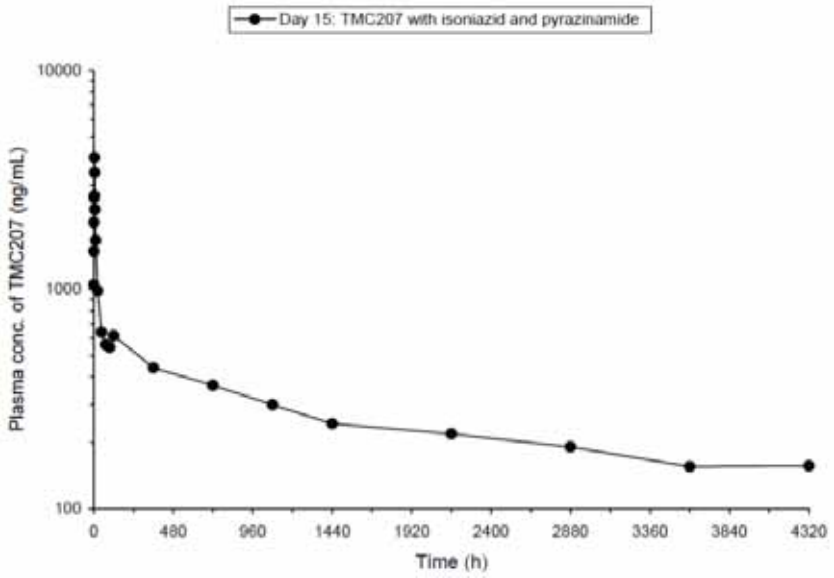
イソニアジド／ピラジナミド併用投与時の血漿中ベダキリンの C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 11%，6%及び 13%低下した（表 2.7.2-37）。しかしながら，これら薬物動態パラメータの最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，すべて 0.8～1.25 の範囲内であった。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）はイソニアジド／ピラジナミド併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-37 TMC207 投与後のイソニアジド／ピラジナミドの併用／非併用投与時における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 10: TMC207 alone (reference)	Day 15: TMC207 with isoniazid/pyrazinamide (test)
n	22	22[a]
C_{0h}, ng/mL	1174 ± 378.6	1051 ± 358.7
C_{min}, ng/mL	1062 ± 342.4	971.2 ± 289.7
C_{max}, ng/mL	4408 ± 1532	4115 ± 1316
t_{max}, h	5.0 [3.0 - 6.0]	5.0 [3.0 - 6.0]
AUC_{24h}, ng.h/mL	51360 ± 15750	44790 ± 13690
$t_{1/2\alpha}$, h[b]	-	12.90 ± 3.311
$t_{1/2\beta}$, h[b]	-	123.5 ± 59.19
$t_{1/2,\ term}$, h[b]	-	2371 ± 1380
$C_{ss,av}$, ng/mL	2140 ± 656.2	1866 ± 570.4
FI, %	155.1 ± 25.99	168.6 ± 29.04
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 15 / Day 10
N	-	22 vs 22
C_{0h}	-	89.09 (86.17 - 92.10)[c]
C_{min}	-	91.90 (88.40 - 95.53)[c]
C_{max}	-	94.10 (88.65 - 99.88)
AUC_{24h}	-	87.24 (83.94 - 90.67)[c]

[a] n=20 for $t_{1/2,\ term}$ and n=18 for $t_{1/2\beta}$
[b] Accurate determination not possible
[c] p-value <0.05
参照元：Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.4.2 and Section 4.2.4.3

また，TMC207 の最終投与（Day 15）後，180 日間までの期間で PK 用検体が得られた 12 例の被験者では，血漿中ベダキリン濃度が検出された（図 2.7.2-29）。TMC207 の最終投与 4320 時間後における血漿中ベダキリン濃度値の範囲は，74.8～286 ng/mL であった。血漿中ベダキリンの $t_{1/2}$ は 3175 時間（平均値）であった（11 例の被験者より算出）。



N = 12.
参照元：Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.4.1

図 2.7.2-29 TMC207 400 mg を q.d.投与したときの最終投与（Day 15）後の血漿中ベダキリン濃度―時間推移（平均値）

イソニアジド／ピラジナミド非併用投与時の血漿中 M2 の C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 59%，28%及び 30%増加した（表 2.7.2-38）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）は，リファンピシン非併用投与時に比較して，併用投与時において，16 時間遅延した。また，TMC207 の最終投与（Day 15）後，180 日間（4320 時間）までの期間で PK 用検体が得られた 12 例の被験者では，血漿中 M2 濃度が検出された。TMC207 の最終投与後 4320 時間後における血漿中 M2 濃度値の範囲は，21.4～56.5 ng/mL であった。血漿中 M2 の $t_{1/2}$ は 2683 時間（平均値）であった。

表 2.7.2-38 TMC207 投与後のイソニアジド／ピラジナミドの併用／非併用投与時における血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of the *N*-monodesmethyl metabolite (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 10: TMC207 alone (reference)	Day 15: TMC207 with isoniazid/pyrazinamide (test)
n	22	22[a]
C_{0h}, ng/mL	300.3 ± 63.04	478.1 ± 102.4
C_{min}, ng/mL	269.4 ± 58.25	333.9 ± 69.02
C_{max}, ng/mL	427.2 ± 100.9	545.7 ± 121.6
t_{max}, h	8.0 [4.0 - 8.0]	24.0 [0.0 - 24.0]
AUC_{24h}, ng.h/mL	7858 ± 1840	10130 ±2063
$t_{1/2, term}$, h[b]	-	2473 ± 2501
$C_{ss,av}$, ng/mL	327.4 ± 76.66	422.1 ± 85.99
FI, %	48.12 ± 10.54	49.84 ± 14.42
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 15 / Day 10
n	-	22[c] vs 22
C_{0h}	-	158.6 (149.3 - 168.6)[d]
C_{min}	-	124.2 (119.6 - 129.0)[d]
C_{max}	-	127.7 (121.1 - 134.6)[d]
AUC_{24h}	-	129.6 (125.3 - 133.9)[d]

[a] n=21 for C_{0h} and n=14 for $t_{1/2, term}$
[b] Accurate determination not possible
[c] For C_{0h} n = 21 vs 22
[d] p-value <0.05
参照元：Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.5.2 and Section 4.2.5.3

一方，TMC207 併用投与時の血漿中イソニアジドの C_{0h} 及び C_{max} の平均値は非併用投与時に比べて，いずれも 20%増加した（表 2.7.2-39）。AUC_{24h} は TMC207 非併用投与時と併用投与時で同様であり， 非併用投与時に対する併用投与時の最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。血漿中イソニアジドの t_{max}（中央値）は TMC207 非併用投与時に比べて併用投与時において 1 時間短縮した。

表 2.7.2-39 イソニアジド／ピラジナミド投与後の TMC207 併用／非併用投与時における血漿中イソニアジドの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of isoniazid (mean ± SD, t_{max}:median [range])	Day 5, Treatment A: isoniazid/pyrazinamide alone (reference)	Day 15, Treatment B: TMC207 with isoniazid/pyrazinamide (test)
n	23	22
C_{0h}, µg/mL	0.06810 ± 0.07264	0.07610 ± 0.08459
C_{min}, µg/mL	NQ[a]	0.06446 ± 0.07116
C_{max}, µg/mL	2.034 ± 0.9278	2.347 ± 0.9267
t_{max}, h	3.0 [1.0 - 4.0]	2.0 [1.0 - 4.0]
AUC_{24h}, µg.h/mL	13.10 ± 8.079	13.33 ± 8.238
$t_{1/2, term}$, h	-	3.809 ± 1.709
$C_{ss,av}$, µg/mL	0.5458 ± 0.3366	0.5554 ± 0.3432
FI, %	447.2 ± 183.0	522.5 ± 218.6
LS mean ratio (90% CI), %		
		B vs A
n	-	22 vs 23[b]
C_{0h}	-	119.5 (108.1 - 132.2)[c]
C_{max}	-	120.2 (108.8 - 132.8)[c]
AUC_{24h}	-	106.6 (102.3 - 111.1)[c]

[a] NQ = Not Quantifiable (< 0.0500 µg/mL)
[b] For C_{0h} n=11 vs 12
[c] p-value <0.05
参照元：Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.7.2 and Section 4.2.7.3

TMC207 併用投与時の血漿中ピラジナミドの C_{0h} 及び C_{max} の平均値は非併用投与時に比べて，いずれも 19%増加した（表 2.7.2-40）。AUC_{24h} は TMC207 非併用投与時と併用投与時で同様であり，最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は 0.8～1.25 の範囲内であった。血漿中ピラジナミドの t_{max}（中央値）は TMC207 非併用投与時と併用投与時で同程度であった。

表 2.7.2-40 イソニアジド／ピラジナミド投与後の TMC207 併用／非併用投与時における血漿中ピラジナミドの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of pyrazinamide (mean ± SD, t_{max}:median [range])	Day 5, Treatment A: isoniazid/pyrazinamide alone (reference)	Day 15, Treatment B: TMC207 with isoniazid/pyrazinamide (test)
n	23	22
C_{0h}, µg/mL	11.58 ± 3.174	13.36 ± 2.771
C_{min}, µg/mL	11.52 ± 3.191	13.15 ± 2.785
C_{max}, µg/mL	47.35 ± 6.799	51.44 ± 5.838
t_{max}, h	3.0 [1.0 - 4.0]	3.0 [1.0 - 4.0]
AUC_{24h}, µg.h/mL	672.9 ± 120.3	710.1 ± 94.46
$t_{1/2, term}$, h[a]	-	9.745 ± 1.141
$C_{ss,av}$, µg/mL	28.04 ± 5.014	29.59 ±3.936
FI, %	129.5 ± 15.04	130.9 ± 18.98
LS mean ratio (90% CI), %		
		B vs A
n	-	22 vs 23
C_{0h}	-	119.2 (113.0 - 125.7)[b]
C_{min}	-	118.0 (111.7 - 124.6)[b]
C_{max}	-	110.2 (106.6 - 114.0)[b]
AUC_{24h}	-	108.1 (105.5 - 110.7)[b]

[a] accurate determination not possible
[b] p-value <0.05
参照元：Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.8.2 and Section 4.2.8.3

(3) ケトコナゾールとの薬物相互作用（C109 試験）

【参考資料 5.3.3.4.3】

外国人健康成人 16 例［男性 16 例，年齢（中央値）49.0 歳，体重（中央値）85.8 kg，BMI（中央値）26.0 kg/m^2］を対象に，TMC207（経口液剤）400 mg をケトコナゾール 400 mg を非併用又は併用投与下に q.d.で反復経口投与し，TMC207 とケトコナゾールの薬物相互作用を検討した。なお，本試験は 1-sequence クロスオーバー試験で，セッション I では，ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を q.d.で 3 日間投与した（投与 A）。セッション II では，Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤）を q.d.で投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。各セッションの間に 7 日間以上の休薬期間を設定した。

ケトコナゾール併用投与時の血漿中ベダキリンの C_{0h} 及び AUC_{24h} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 31%及び 22%増加した（表 2.7.2-41）。C_{max} の平均値については，ケトコナゾール非併用投与時に比べて，併用投与時において，9%増加したが，最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，すべて 0.8～1.25 の範囲内であった。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）はケトコナゾール併用投与及び非併用投与時で同様であった。また，すべての被験者において，TMC207 の最終投与（Day 14）後のフォローアップ期間（最終投与後 60～65 日間）について，血漿中ベダキリン濃度は定量可能であった。

表 2.7.2-41 TMC207 投与後のケトコナゾール併用／非併用投与時における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 11 TMC207 Alone (Reference)	Day 14 TMC207 With Ketoconazole (Test)
N	15	15
C_{0h}, ng/mL	1452 ± 565.3	1957 ± 919.6
C_{min}, ng/mL	1405 ± 572.6	1890 ± 831.8
C_{max}, ng/mL	6400 ± 2096	7467 ± 4014
t_{max}, h	5.0 (2.0 - 6.0)	5.0 (4.0 - 8.0)
AUC_{24h}, ng.h/mL	77740 ± 26770	99910 ± 52130
$t_{1/2\alpha}$, h	-	10.05 ± 2.521[a]
$t_{1/2\beta}$, h	-	86.96 ± 23.56[a]
$t_{1/2term}$, h	-	1818 ± 799.1[a,c]
$C_{ss,av}$, ng/mL	3239 ± 1116	4163 ± 2172
FI, %	157.9 ± 24.89	132.3 ± 20.21
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 14 vs Day 11
N	-	15 vs 15
C_{0h}	-	131.2 (122.6 - 140.3)[b]
C_{min}	-	132.9 (123.9 - 142.6)[b]
C_{max}	-	108.9 (97.94 - 121.1)
AUC_{24h}	-	121.7 (112.1 - 132.1)[b]

[a] Accurate determination not possible
[b] p-value < 0.05
[c] For this parameter n=14
参照元：Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.5 and Section 4.2.6

血漿中 M2 の C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値はケトコナゾール併用投与時と非併用投与時で，いずれも同様の値であった（表 2.7.2-42）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）はケトコナゾール非併用投与時に比べて併用投与時において 2 時間延長した。また，すべての被験者において，TMC207 の最終投与（Day 14）後のフォローアップ期間（最終投与後 60～65 日間）について，血漿中 M2 濃度は定量可能であった。

表 2.7.2-42 TMC207 投与後のケトコナゾール併用／非併用投与時における血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of *N*-monodesmethyl metabolite (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 11 TMC207 Alone (Reference)	Day 14 TMC207 With Ketoconazole (Test)
n	15	15
C_{0h}, ng/mL	237.7 ± 55.87	270.4 ± 85.63
C_{min}, ng/mL	224.5 ± 57.57	244.9 ± 73.22
C_{max}, ng/mL	355.7 ± 95.07	369.9 ± 137.0
t_{max}, h	6.0 (5.0 - 12.0)	8.0 (0.0 - 12.0)
AUC_{24h}, ng.h/mL	7086 ± 1713	7333 ± 2427
$t_{1/2,\ term}$, h	-	1131 ± 247.8[a,c]
$C_{ss,av}$, ng/mL	295.2 ± 71.38	305.5 ± 101.1
FI, %	44.05 ± 9.587	39.02 ± 13.58
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 14 vs Day 11
N	-	15 vs 15
C_{0h}	-	111.8 (105.4 - 118.7)[b]
C_{min}	-	108.0 (103.1 - 113.2)[b]
C_{max}	-	101.3 (95.45 - 107.4)
AUC_{24h}	-	101.3 (96.25 - 106.7)

[a] Accurate determination not possible
[b] p-value < 0.05
[c] For this parameter n=14
参照元：Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.8 and Section 4.2.9

一方，TMC207 併用投与時の血漿中ケトコナゾールの C_{0h} 及び AUC_{24h} の平均値は，非併用投与時に比べ，それぞれ 38%及び 11%低下した。併用投与時の C_{max} の平均値については，TMC207 非併用投与時に比べて，7%低下したが，最小二乗平均値の比の 90%信頼区間は，0.8～1.25 の範囲内であった。血漿中ケトコナゾールの t_{max}（中央値）は TMC207 非併用投与に比べ，併用投与時で 1 時間短縮した。

表 2.7.2-43 ケトコナゾール投与後の TMC207 の併用／非併用投与時における血漿中ケトコナゾールの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of Ketoconazole (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Treatment A Ketoconazole Alone (Reference)	Treatment B Ketoconazole With TMC207 (Test)
N	16	15
C_{0h}, µg/mL	0.2031 ± 0.2534	0.1315 ± 0.1809
C_{min}, µg/mL	0.2020 ± 0.2539	0.1145 ± 0.1742
C_{max}, µg/mL	8.486 ± 1.574	7.966 ± 1.979
t_{max}, h	4.0 (3.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)
AUC_{24h}, µg.h/mL	68.54 ± 27.40	59.56 ± 22.48
$t_{1/2, term}$, h	-	3.497 ± 1.117
$C_{ss,av}$, µg/mL	2.856 ± 1.142	2.481 ± 0.9365
FI, %	317.1 ± 84.90	337.5 ± 82.36
LS mean ratio (90% CI), %		
		Treat B vs Treat A
N	-	12 vs 13
C_{0h}	-	62.22 (44.41 - 87.16)[a]
C_{min}	-	55.49 (43.92 - 70.12)[a]
N	-	15 vs 16
C_{max}	-	92.71 (87.34 - 98.40)[a]
AUC_{24h}	-	88.69 (83.56 - 94.13)[a]

[a] p-value < 0.05
参照元：Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.11 and Section 4.2.12

(4) ロピナビル及びリトナビルとの薬物相互作用（C110 試験）

【参考資料 5.3.3.4.4】

外国人健康成人 16 例［男性 15 例／女性 1 例，年齢（中央値）25.5 歳，体重（中央値）75.0 kg，BMI（中央値）24.2 kg/m^2］を対象に，定常状態におけるロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg（b.i.d.投与）及び TMC207（素錠）400 mg 単回併用投与時の薬物相互作用を検討した。本試験は，クロスオーバー試験であった。2 つのセッションの期間中，被験者にランダム化した順序で 2 種類の投与（投与 A と投与 B）を行った。投与 A では，被験者に対して Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。投与 B では，Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を b.i.d.で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回，併用投与した。

ロピナビル／リトナビル併用投与時の血漿中ベダキリンの AUC_{last} の平均値は非併用投与時に比べて，22%増加した（表 2.7.2-44）。C_{max} の平均値については，ロピナビル／リトナビル併用投与時と非併用投与時で同様であった。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）についてはロピナビル／リトナビル併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-44 TMC207 投与後のロピナビル／リトナビル併用／非併用投与時における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}:median [range])	A single dose of 400 mg TMC207 (reference)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11 (test)
n	16[b]	13[c]
C_{max}, ng/mL	3299 ± 692.6	3274 ± 688.9
t_{max}, h	5.0 (2.0-6.0)	5.0 (2.0-6.0)
AUC_{last}, ng.h/mL	62390 ± 12670	75420 ± 20740
AUC_{∞}, ng.h/mL	84580[a] ± 28810[a]	108400[a] ± 42690[a]
$\%AUC_{ex}$	22.69 ± 10.74	26.29 ± 14.67
$t_{1/2\alpha}$, h	6.786 ± 1.937	8.128 ± 1.232
$t_{1/2\beta}$, h	19.22 ± 4.296	26.63[a] ± 5.820[a]
$t_{1/2,\ term}$, h	304.8[a] ± 216.0[a]	339.9[a] ± 268.3[a]
LS mean ratio (90% CI), %		
		Test vs reference
N	-	13 vs 16
C_{max}	-	99.30 (88.48-111.5)
AUC_{last}	-	122.2 (111.4-134.1)

LPV = lopinavir; rtv = ritnavir
[a] Accurate determination not possible
[b] n = 15 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$, $t_{1/2\beta}$ and $t_{1/2,\ term}$
[c] Three subjects were excluded because of suspected of non-compliance.
参照元：Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.4.2 and Section 4.2.4.3

ロピナビル／リトナビル併用投与時の血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は非併用投与時に比べて，それぞれ 51%及び 41%低下した（表 2.7.2-45）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）についてはロピナビル／リトナビル非併用投与時に比べ，併用投与時において 4 時間延長した。

表 2.7.2-45 TMC207 投与後のロピナビル／リトナビル併用／非併用投与時における血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}:median [range])	A single dose of 400 mg TMC207 (reference)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11 (test)
N	16[b]	13[c, d]
C_{max}, ng/mL	44.56 ± 10.84	21.19 ± 7.279
t_{max}, h	8.0 (6.0-24.0)	12.0 (8.0-168.0)
AUC_{last}, ng.h/mL	8135 ± 2758	4374 ± 1369
AUC_{∞}, ng.h/mL[a]	20990 ± 6152	12640 ± 4355
$\%AUC_{ex}$	61.03 ± 10.80	61.38 ± 7.346
$t_{1/2\alpha}$, h[a]	84.76 ± 37.68	117.1 ± 51.41
$t_{1/2,\ term}$, h[a]	569.1 ± 180.2	482.3 ± 147.5
LS mean ratio (90% CI), %		
		Test vs reference
N	-	13 vs 16
C_{max}	-	48.90 (42.70-56.01)
AUC_{last}, ng·h/mL	-	59.18 (52.44-66.79)

LPV = lopinavir; rtv = ritnavir
[a] Accurate determination not possible
[b] n = 13 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$ and $t_{1/2,\ term}$, n = 14 for $t_{1/2\alpha}$
[c] n = 8 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$, $t_{1/2\alpha}$ and $t_{1/2,\ term}$
[d] Three subjects were excluded because of suspected of non-compliance.
参照元：Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.5.2 and Section 4.2.5.3

一方，TMC207 併用投与時の血漿中ロピナビルの C_{0h} の平均値は非併用投与時に比べて，21%低下した。

表 2.7.2-46 ロピナビル／リトナビル投与後の TMC207 併用／非併用投与時における血漿中ロピナビルの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of LPV (Geometric mean)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. (reference) [a]	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 (test) [b]	Ratio [c] (Test:Reference) [90% CI]
N	13	13	-
C_{0h}, ng/mL	6075	4777	0.79 [0.72 – 0.87]

LPV = lopinavir; rtv = ritnavir
N = maximum number of subjects with data.
[a] Geometric mean of Day 9, 10 and 11
[b] Geometric mean of Day 12, 13, 14, 16, 20 and 25
[c] Ratio based on LS means
参照元：Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.6.2 and Section 4.2.6.3

また，TMC207 併用投与時の血漿中リトナビルの C_{0h} の平均値は非併用投与時に比べて，14%低下した。

表 2.7.2-47 ロピナビル／リトナビル投与後の TMC207 併用／非併用投与時における血漿中リトナビルの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of rtv (Geometric mean)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. (reference) [a]	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 (test) [b]	Ratio [c] (Test:Reference) [90% CI]
N	13	13	-
C_{0h}, ng/mL	215.8	184.5	0.86 [0.78 – 0.94]

LPV = lopinavir; rtv = ritnavir
N = maximum number of subjects with data.
[a] Geometric mean of Day 9, 10 and 11
[b] Geometric mean of Day 12, 13, 14, 16, 20 and 25
[c] Ratio based on LS means
参照元：Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.7.2 and Section 4.2.7.3

(5) ネビラピンとの薬物相互作用（C117 試験）

【参考資料 5.3.3.4.5】

抗レトロウィルス薬（ARV）の使用歴のない HIV-1 感染被験者 16 例［男性 10 例／女性 6 例，年齢（中央値）30.0 歳，体重（中央値）55.2 kg，BMI（中央値）21.1 kg/m^2］を対象に，定常状態におけるネビラピン（NVP）200 mg（b.i.d.投与）及び TMC207（素錠） 400 mg 単回併用投与時の薬物相互作用を検討した。本試験では，ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン［200 mg を q.d.で 2 週間投与した後，200 mg を b.i.d.で 4 週間投与］及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬［N(t)RTIs］の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を b.i.d.で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg b.i.d.及び 2 種類の N(t)RTIs は継続投与した。

血漿中ベダキリンの AUC_{last} の平均値はネビラピン併用投与時と非併用投与時で，同様の値であった（表 2.7.2-48）。C_{max} の平均値については，ネビラピン非併用投与時に比べて併用投与時

に 20%低下した。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）についてはネビラピン併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-48 TMC207 投与後のネビラピン併用／非併用投与時における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of TMC207 400 mg (reference)	A single dose of TMC207 400 mg + NVP 200 mg b.i.d. and 2 N(t)RTIs (test)
n	16[b]	16[c]
C_{max}, ng/mL	5131 ± 1901	4562 ± 2114
t_{max}, h	5.0 (3.0-6.0)	5.0 (5.0-8.0)
AUC_{last}, ng.h/mL	74220 ± 18010	79440 ± 23590
AUC_{∞}, ng.h/mL	93610[a] ± 20240[a]	108700[a] ± 68610[a]
$t_{1/2\alpha}$, h	6.697[a] ± 2.205[a]	7.054[a] ± 3.363[a]
$t_{1/2\beta}$, h	29.44 ± 10.59	35.33[a] ± 17.06[a]
$t_{1/2, term}$, h	268.2[a] ± 122.4[a]	488.6[a] ± 312.4[a]
LS means ratio (90% CI)		
		Test vs reference
n		16 vs 16
C_{max}	-	0.80 (0.62 - 1.04)
AUC_{last}	-	1.03 (0.87 - 1.22)

NVP = nevirapine
[a] Accurate determination not possible
[b] n = 14 for AUC_{∞}, and $t_{1/2, term}$
[c] n = 4 for AUC_{∞}, and $t_{1/2, term}$, n = 11 for λ_{β} and $t_{1/2,\beta}$
参照元：Module 5.3.3.4.5/TMC207-C117-CRR/Section 4.2.4.2 and Section 4.2.4.3

血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値はネビラピン併用投与時と非併用投与時で，同様の値であった（表 2.7.2-49）。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）についてはネビラピン併用投与及び非併用投与時で同様であった。

表 2.7.2-49 TMC207 投与後のネビラピン併用／非併用投与時における血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of TMC207 400 mg (reference)	A single dose of TMC207 400 mg + NVP 200 mg b.i.d. and 2 N(t)RTIs (test)
N	16[b]	16[c]
C_{max}, ng/mL	44.36 ± 10.15	44.69 ± 14.07
t_{max}, h	12.0 (12.0-48.0)	12.0 (8.0-168)
AUC_{last}, ng.h/mL	8744 ± 1939	9512 ± 3479
AUC_{∞}, ng.h/mL	16560[a] ± 5949[a]	24600[a] ± 15590[a]
$t_{1/2,term}$, h	349.4[a] ± 266.3[a]	439.6[a] ± 157.1[a]
Ratio $AUC_{last, M2/TMC207}$, %	12.16 ± 3.229	12.82 ± 5.332
LS means ratio (90% CI)		
		Test vs reference
N		16 vs 16
C_{max}	-	0.98 (0.88 - 1.09)
AUC_{last}	-	1.05 (0.94 - 1.17)

NVP = nevirapine
[a] Accurate determination not possible
[b] n = 11 for AUC_{∞}, and $t_{1/2, term}$
[c] n = 5 for AUC_{∞}, and $t_{1/2, term}$
参照元：Module 5.3.3.4.5/TMC207-C117-CRR/Section 4.2.5.2 and Section 4.2.5.3

一方，血漿中ネビラピンの C_{0h} の平均値は TMC207 併用投与時と非併用投与時で，同様の値であった。

表 2.7.2-50 ネビラピン投与後の TMC207 併用／非併用投与時における
血漿中ネビラピンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of NVP (Geometric mean)	200 mg NVP b.i.d. (reference)	200 mg NVP b.i.d. + 400 mg TMC207 (test)	Ratio [a] (Test:Reference) [90% CI]
N	16	16	-
C_{0h}, ng/mL	4429 [b]	4403 [c]	0.99 [0.91 –1.08]

NVP = nevirapine
N = maximum number of subjects with data.
[a] Ratio based on LS means
[b] Geometric mean of Day -3, -2, -1 and 1
[c] Geometric mean of Day 2, 3, 4, 8 and 15
参照元：Module 5.3.3.4.5/TMC207-C117-CRR/Section 4.2.6.3

2.7.2.2.3 薬力学を検討した海外臨床試験

(1) QT/QTc 間隔に対する影響（TBC1003 試験）

【評価資料 5.3.4.1.1】

外国人健康成人 88 例［男性 52 例／女性 36 例，年齢（中央値）36.0 歳，体重（中央値）68.5 kg，BMI（中央値）24.90 kg/m^2］を対象に，TMC207 単回経口投与又はモキシフロキサシン（陽性対照）単回経口投与による QT 及び QTc 間隔に対する影響を検討した。本試験は並行群間試験であり，TMC207（素錠）800 mg 及びプラセボ，またはプラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を単回投与したときの心電図を測定した。

治療用量を上回る 800 mg の TMC207 を単回経口投与したとき，血漿中ベダキリン及び M2 の C_{max} の平均値はそれぞれ 8275 ng/mL 及び 86.68 ng/mL であり，AUC_{24h} の平均値はそれぞれ 71700 ng·h/mL 及び 1436 ng·h/mL であった（表 2.7.2-51 及び表 2.7.2-52）。

表 2.7.2-51 TMC207 800 mg 投与後の血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of 800mg TMC207 under fed conditions
N	44
C_{max}, ng/mL	8275 ± 3753
t_{max}, h	5.12 (4.13-8.13)
AUC_{24h}, ng.h/mL	71700 ± 25000

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.4.1.1/ TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.1.4.2

表 2.7.2-52 TMC207 800 mg 投与後の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

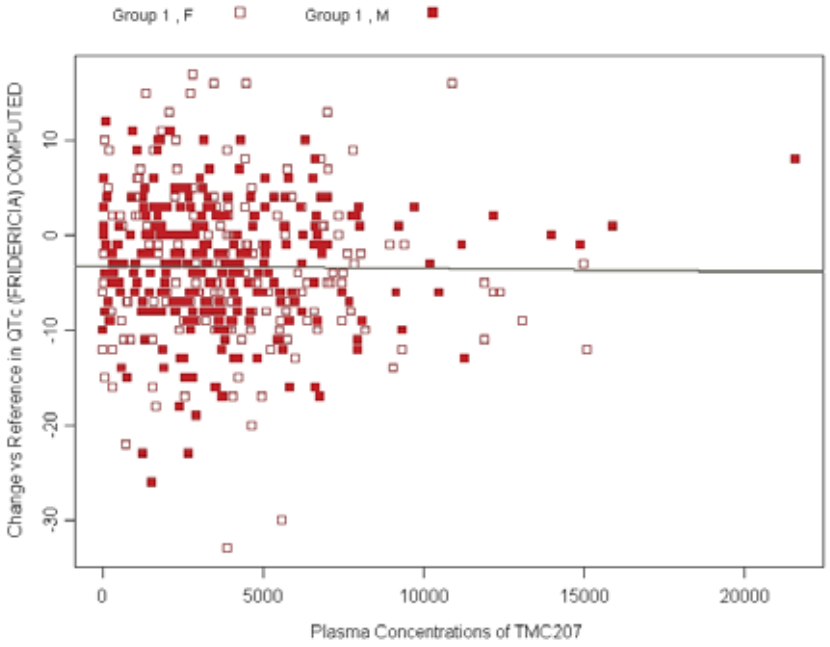
Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of 800mg TMC207 under fed conditions
N	44
C_{max}, ng/mL	86.68 ± 23.69
t_{max}, h	12.12 (8.12-23.62)
AUC_{24h}, ng.h/mL	1436 ± 393.0

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.4.1/ TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.1.5.2

TMC207 とプラセボ間で時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量の差の 90%CI の上限の最大値は，TMC207 投与後 16 時間に認められ，10 ms 未満であった［平均差

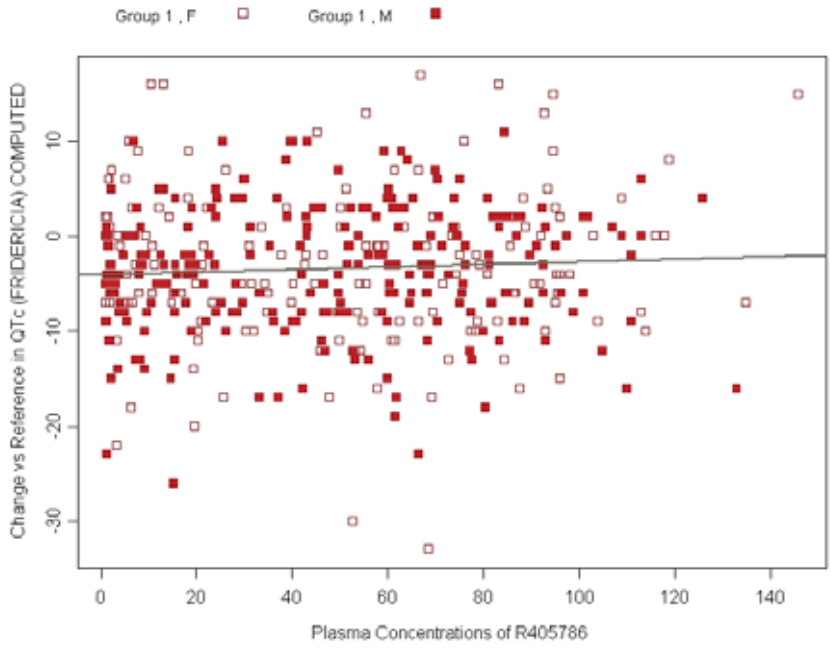
5.19 ms（90% CI: 1.46, 8.92）］。ICH E14 ガイドラインに従った評価の結果，陽性対照により試験感度が確立され，TMC207 の結果は陰性であった【5.3.4.1.1/Section 5.1.2】。44 例中 1 例の被験者では，TMC207 投与後 4 時間において，QTcF 間隔が 450 ms 超 480 ms 以下（457 ms）であり，ベースライン（Day −1）からの延長が 15 ms 超であった。TMC207 投与後に QTcF 間隔のベースラインからの延長が 30 ms 超 60 ms 以下が認められた被験者はいなかった。プラセボ投与後，1 例の被験者で QTcF 間隔のベースラインからの延長が 62 ms が認められ（QTcF 間隔：418 ms），モキシフロキサシン投与後，2 例の被験者で QTcF 間隔のベースラインからの延長が 30 ms 超 60 ms が認められた【5.3.4.1.1/ Section 5.4】。

血漿中ベダキリン及び M2 濃度と，時間を一致させた QTcF 間隔のベースライン（Day −1）からの変化量に明確な関連性は認められず，性差も認められなかった（図 2.7.2-30 及び図 2.7.2-31）。



参照元：Module 5.3.4.1.1/TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.2

図 2.7.2-30 血漿中ベダキリン濃度と時間を一致させた QTcF 間隔のベースライン（Day −1）からの変化量の散布図（男女別）



参照元：Module 5.3.4.1.1/TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.2

図 2.7.2-31 血漿中 M2 濃度と時間を一致させた
QTcF 間隔の基準値（Day −1）からの変化量の散布図（男女別）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1 薬物動態

2.7.2.3.1.1 吸収

外国人の健康成人並びに外国人 DS-TB 肺結核患者又は日本人及び外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を単回又は反復投与したときの吸収に関する血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-53～表 2.7.2-62 に示す。

(1) 単回投与（外国人健康成人，液剤又は錠剤投与時）

外国人健康成人に TMC207（経口液剤又は素錠）を 10～800 mg の用量で食直後又は食後に単回投与したとき，血漿中ベダキリン濃度はいずれの用量でも投与後 4.0～6.0 時間に C_{max} に達した（表 2.7.2-53 及び表 2.7.2-54）。一方，血漿中 M2 濃度はいずれの用量でも投与後 8.0～24.0 時間に C_{max} に達した（表 2.7.2-55 及び表 2.7.2-56）。

表 2.7.2-53 外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を食直後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)					
	10 mg (CDE-101)	30 mg (CDE-101)	50 mg (CDE-102)	100 mg (CDE-101)	100 mg (C108)	100 mg (C108)
N	6	6	6	6	12	12
t_{max}, h	6.0 (6.0 - 8.0)	5.0 (5.0 - 5.0)	5.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 6.0)	5.5 (3.0 - 8.0)
C_{max}, ng/mL	68.6 ± 14.8	276 ± 64	428 ± 112	854 ± 283	642 ± 199	739 ± 220
AUC_{last}, ng.h/mL	1248 ± 233	4418 ± 1424	3989 ± 830	13604 ± 5115	16270 ± 4917	17210 ± 4916

	150 mg (CDE-102)	300 mg (CDE-101)	400 mg (CDE-102)	450 mg (CDE-101)	700 mg (CDE-101)
N	6	6	6	6	6
t_{max}, h	5.0 (5.0 - 5.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (2.0 - 5.0)	5.0 (5.0 - 6.0)
C_{max}, ng/mL	1132 ± 401	2547 ± 1305	3005 ± 493	3755 ± 1165	6747 ± 2210
AUC_{last}, ng.h/mL	9922 ± 3199	38737 ± 14584	27206 ± 5361	64530 ± 26927	97816 ± 38074

N = maximum number of subjects with data.
AUC_{last} was AUC_{144h} in trial CDE-101 and AUC_{24h} on Day 1 of trial CDE-102.
参照元：Module 5.3.3.1.1/R207910-CDE-101-CRR/Section 4.2.1.1 and Attachment 3.2 Part 1; Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3.2; Module 5.3.1.2.1/TMC207-C108-CRR/Section 4.2.4.2

表 2.7.2-54 外国人健康成人に TMC207（素錠）を食直後又は食後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)				
	100 mg		400 mg		800 mg
	(C108)	(C111)	(C110)	(C112)	(TBC1003)
N	12	12	16	8	44
t_{max}, h	4.5 (3.0 - 6.0)	5.5 (2.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.0 - 5.12)	5.12 (4.13 - 8.13)
C_{max}, ng/mL	733 ± 181	1153 ± 331	3299 ± 693	5251 ± 1666	8275 ± 3753
AUC_{72h}, ng.h/mL	-	15430 ± 4975	-	59650 ± 18790	-
AUC_{last}, ng.h/mL	17580 ± 4944	27730 ± 12540	62390 ± 12670	90850 ± 31540	71700 ± 25000

N = maximum number of subjects with data.
AUC_{last} was AUC_{240h} in trial C108, AUC_{672h} in trial C111, AUC_{672h} in C112, AUC_{336h} in trial C110, and AUC_{24h} in TBC1003.
参照元：Module 5.3.1.2.1/TMC207-C108-CRR/Section 4.2.4.2; Module 5.3.1.2.2/TMC207-C111-CRR/Section 4.2.4.2; Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.4.2; Module 5.3.3.3.1/TMC207-C112-CRR/Section 5.4.2; Module 5.3.3.4.4 /TMC207-C110-CRR; Module 5.3.4.1.1/TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.1.4.2

表 2.7.2-55 外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を食直後に単回経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)				
	50 mg (CDE-102)	100 mg (C108)	100 mg (C108)	150 mg (CDE-102)	400 mg (CDE-102)
N	6	12	12	6	6
t_{max}, h	8.0 (6.0 - 12.0)	12.0 (5.0 - 12.0)	12.0 (8.0 - 12.0)	12.0 (6.0 - 23.9)	8.0 (6.0 - 12.0)
C_{max}, ng/mL	6.84 ± 1.56	15.6 ± 5.65	16.2 ± 4.90	20.8 ± 7.9	52.3 ± 18.5
AUC_{last}, ng.h/mL	114 ± 30.6	2407 ± 682	2300 ± 707	365 ± 142	842 ± 211

N = maximum number of subjects with data.
AUC_{last} was AUC_{240h} in trial C108 and AUC_{24h} on Day 1 of trial CDE-102.
参照元：Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.4 and Attachment 3.6; Module 5.3.1.2.1/TMC207-C108-CRR/Section 4.2.5.2

表 2.7.2-56 外国人健康成人に TMC207（素錠）を食直後又は食後に
単回経口投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)				
	100 mg		400 mg		800 mg
	(C108)	(C111)	(C110)	(C112)	(TBC1003)
N	12	13	16	8	44
t_{max}, h	12.0 (12.0 - 72.0)	24.0 (12.0 - 264.1)	8.0 (6.0 - 24.0)	12.0 (5.12 - 24.0)	12.1 (8.1 - 23.6)
C_{max}, ng/mL	16.2 ± 3.34	11.8 ± 4.98	44.6 ± 10.8	36.4 ± 12.4	86.7 ± 23.7
AUC_{72h}, ng.h/mL	-	721.0 ± 306	-	1833 ± 601	-
AUC_{last}, ng.h/mL	2328 ± 478	4930 ± 2714	8135 ± 2758	10120 ± 2934	1436 ± 393
$t_{1/2}$, h	368 ± 111	1355 ± 2266	569 ± 180	845 ± 347	-

N = maximum number of subjects with data.
AUC_{last} was AUC_{240h} in trial C108, AUC_{672h} in trial C111, AUC_{672h} in C112, AUC_{336h} in trial C110, and AUC_{24h} in trial TBC1003.
参照元：Module 5.3.1.2.1/TMC207-C108-CRR/Section 4.2.5.2; Module 5.3.1.2.2/TMC207-C111-CRR/Section 4.2.5.2; Module 5.3.3.4.4/TMC207-C110-CRR/Section 4.2.5.2; Module 5.3.3.3.1/TMC207-C112-CRR/Section 5.5.2; Module 5.3.4.1/TMC207-TBC1003-CRR/Section 6.1.5.2

(2) 反復投与

1) 外国人健康成人（TMC207 液剤投与）

外国人健康成人に TMC207（経口液剤）50～400 mg の用量を q.d.で食直後に反復経口投与したとき，血漿中ベダキリン濃度はいずれの用量でも投与後 5.0 時間に C_{max} に達した（表 2.7.2-57）。一方，血漿中 M2 濃度はいずれの用量でも投与後 5.0～10.0 時間に C_{max} に達した（表 2.7.2-58）。

また，CDE-102 試験で外国人健康成人に TMC207（液剤）50，150 又は 400 mg の用量を q.d.で食直後に反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの C_{max} 及び AUC_{24h} の Day 1 から Day 14 における平均累積率はそれぞれ 1.42～1.68 及び 1.90～2.44 並びに血漿中 M2 の C_{max} 及び AUC_{24h} の Day 1 から Day 14 における平均累積率はそれぞれ 8.64～12.8 及び 10.5～14.0 であった（表 2.7.2-5 及び表 2.7.2-7）。

表 2.7.2-57 外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を食直後に q.d.で
反復経口投与したときの血漿中ベダキリンの吸収に関する薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)				
	50 mg q.d. (CDE-102) Day 14	150 mg q.d. (CDE-102) Day 14	400 mg q.d.		
			(CDE-102) Day 14	(C104) Day 10	(C109) Day 11
N	6	5	6	22	15
t_{max}, h	5.0 (5.0 - 6.0)	5.0 (5.0 - 5.1)	5.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)
C_{max}, ng/mL	590 ± 116	1972 ± 559	4298 ± 1315	4408 ± 1532	6400 ± 2096
AUC_{24h}, ng.h/mL	7914 ± 2009	24265 ± 5670	51525 ± 10123	51360 ± 15750	77740 ± 26770

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3.2; Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.4.2; Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.5

表 2.7.2-58 外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を食直後に q.d.で反復経口投与したときの血漿中 M2 の吸収に関する薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)				
	50 mg q.d. (CDE-102) Day 14	150 mg q.d. (CDE-102) Day 14	400 mg q.d.		
			(CDE-102) Day 14	(C104) Day 10	(C109) Day 11
N	6	5	6	22	15
t_{max}, h	10.0 (0 - 12.0)	5.1 (5.0 - 6.0)	8.0 (6.0 - 24.0)	8.0 (4.0 - 8.0)	6.0 (5.0 - 12.0)
C_{max}, ng/mL	60.3 ± 19.1	275 ± 62.0	437 ± 126	427 ± 101	356 ± 95.1
AUC_{24h}, ng.h/mL	1204 ± 364	5477 ± 1468	8783 ± 2350	7858 ± 1840	7086 ± 1713

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.4 and Attachment 3.6; Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.5.2; Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.8

2) 外国人 DS-TB 肺結核患者（経口液剤投与）

外国人 DR-TB 肺結核患者に TMC207（経口液剤）25～400 mg の用量を q.d.で食直後に反復経口投与したときの Day 7 における血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-8 に示す（C202 試験）。いずれの用量でも投与後 4.0 時間に C_{max} に達した。Day 7 における血漿中 M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-9 に示す。TMC207 25 mg q.d.では投与後 12 時間，100 mg q.d.では投与後 10 時間及び 400 mg q.d では.投与後 8 時間で C_{max} に到達した。

3) 外国人及び日本人 MDR-TB 肺結核患者（素錠投与）

外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を q.d.で最初の 2 週間に食直後に反復経口投与し，その後の 6 週間に 200 mg を t.i.w.で投与（C208 試験 Stage 1）又はその後の 22 週間に 200 mg を t.i.w.で投与（C208 試験 Stage 2）したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.2-59 に示す。2 つの投与レジメのいずれにおいても C_{max} に到達する時間について大きな差異はなかった。また Stage 1 及び 2 のいずれも TMC207 を 400 mg q.d.したときの血漿中ベダキリンの曝露量は，その後の 200 mg t.i.w.に比べて，高値を示した。これは，400 mg q.d.に比べて 200 mg t.i.w.では，投与間隔が長く，投与量が少ないことと関連していた。血漿中 M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-60 に示す。M2 は Stage 1 の 2 つの投与レジメのいずれも C_{max} に到達する時間に大きな差異はなく，一方，Stage 2 の week 2 では投与後約 6 時間，week 24 では投与後約 12 時間で C_{max} に達した。平均 C_{max} 及び AUC_{τ} のいずれも Stage 1 及び Stage 2 でおおむね同様の値であった。

日本人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で食後に反復経口投与し，その後の 22 週間に 200 mg を t.i.w.で投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.2-61 及び表 2.7.2-62 に示す。血漿中ベダキリン濃度は，Week 2 及び Week 24 のいずれにおいても TMC207 投与後 4~6 時間で C_{max} に達した（表 2.7.2-29）。血漿中 M2 濃度の経時変化は，Week 2 及び Week 24 のいずれの時点においても軽微であった（表 2.7.2-30）。

表 2.7.2-59 外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で食後に反復経口投与し，その後の 6 週間に 200 mg t.i.w.投与（Stage 1）又はその後の 22 週間に 200 mg を t.i.w.で投与（Stage 2）したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)			
	TMC207 400 mg q.d. + BR		TMC207 200 mg t.i.w. + BR	
Parameter	**Week 2 (Stage 1)**	**Week 2 (Stage 2)**	**Week 8 (Stage 1)**	**Week 24 (Stage 2)**
N	21	29	18	19
t_{max}, h	5.97 (2.97 - 8.00)	5.00 (2.33 - 6.17)	5.03 (2.75 - 8.33)	5.05 (3.07 - 6.77)
C_{max}, ng/mL	3270 ± 1144	2763 ± 1185	1659 ± 722	1267 ± 435
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	42500 ± 16810	32960 ± 12720	43370 ± 25740	28010 ± 9408

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Weeks 8 and 24.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.4.2; Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

表 2.7.2-60 外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で食後に反復経口投与し，その後の 6 週間に 200 mg t.i.w.投与（Stage 1）又はその後の 22 週間に 200 mg を t.i.w.で投与（Stage 2）したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)			
	TMC207 400 mg q.d. + BR		TMC207 200 mg t.i.w. + BR	
Parameter	**Week 2 (Stage 1)**	**Week 2 (Stage 2)**	**Week 8 (Stage 1)**	**Week 24 (Stage 2)**
N	21	29	18	19
t_{max}, h	6.0 (0 - 24.2)	6.15 (1.1 - 24.2)	6.99 (0 - 48.0)	12.1 (5.0 - 48.1)
C_{max}, ng/mL	450 ± 167	467 ± 157	301 ± 143	178 ± 70.7
AUC_{τ}, ng.h/mL [a]	9378 ± 3568	9217 ± 3151	12240 ± 6665	7270 ± 2532

N = maximum number of subjects with data.
[a] τ = 24 hours for Week 2 and 48 hours for Weeks 8 and 24.
参照元：Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.5.2; Module5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1

表 2.7.2-61 日本人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で食後に反復経口投与し，その後の 22 週間に 200 mg t.i.w.投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR	TMC207 200 mg t.i.w. + BR
Parameter	**Week 2**	**Week 24**
N	5	2
t_{max}, h	4.10 (4.00 – 6.00)	NC
C_{max}, ng/mL	6552 ± 1629	4520 ± NC
AUC_{24h}, ng.h/mL	77490 ± 24757	67831 ± NC

N = maximum number of subjects with data. ; NC=Not calculated
参照元：Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/TPKPARAM01A

表 2.7.2-62 日本人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（錠剤）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で食後に反復経口投与し，その後の 22 週間に 200 mg t.i.w.投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Parameter	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)	
	TMC207 400 mg q.d. + BR	TMC207 200 mg t.i.w. + BR
	Week 2	Week 24
N	5	2
t_{max}, h	5.00 (0.00; 8.00)	NC
C_{max}, ng/mL	443± 99.4	451 ± NC
AUC_{24h}, ng.h/mL	9575 ± 2140	9740 ± NC

N = maximum number of subjects with data. ; NC=Not calculated
参照元：: Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/TPKPARAM01B

(3) バイオアベイラビリティ

Caco-2 細胞単層膜を用いたとき，ベダキリン及び M2 の細胞膜透過性は低かった（2.7.2.2.1.1）。

なお，ヒトにおける TMC207 の絶対的バイオアベイラビリティを検討した試験は実施していない。

(4) 食事の影響

CDE-101 試験で外国人健康成人に TMC207（経口液剤）100 mg を食直後に投与したとき（2.7.2.2.2.1），または C108 試験で外国人健康成人に TMC207（カプセル剤）100 mg を食直後に投与したとき【2.7.1.2.1.1】，血漿中ベダキリンの平均曝露量（CDE-101 試験：AUC_{144h}，C108 試験：AUC_{last}）は空腹時に比して 1.3 倍高値を示した。また，C108 試験で，外国人健康成人に TMC207（カプセル剤）100 mg を食直後に投与したとき，血漿中 M2 の平均 AUC_{last} は，空腹時及び食直後で同様であった。なお，CDE-101 試験では，血漿中 M2 の濃度測定は実施していない。

C108 試験及び C111 試験で外国人健康成人に TMC207（素錠）100 mg を食直後に投与したとき，血漿中ベダキリンの平均曝露量（C_{max} 及び AUC）は空腹時に比してそれぞれ C108 試験では 2.6 倍及び 2.0 倍，C111 試験では 3.8 倍及び 2.4 倍高値を示した。血漿中 M2 の曝露量（C_{max} 及び AUC）について，C108 試験ではそれぞれ空腹時及び食直後で同様であり【2.7.1.2.1.1】，一方，C111 試験では空腹時に比して食直後で C_{max} は同様で，AUC_{672h} は 1.5 倍高値を示した【2.7.1.2.1.2】。

2.7.2.3.1.2　分布

In vitro 試験（平衡透析法）において，ベダキリン及び M2 の血漿たん白結合率を検討した（2.7.2.2.1.2）。その結果，ベダキリン及び M2 の血漿中たん白結合率は高かった（それぞれ 89.63～99.99%及び 99.8%以上）。

結核菌は貪食細胞（例：細菌感染したマクロファージや単核球等）中で，増殖することが可能であるため，貪食細胞中ベダキリン濃度の測定，及びベダキリン，M2 並びに M3［いずれもカチオン性両親媒薬物（CAD）］の細胞内への蓄積性について，ベダキリン，M2 及び M3 の末梢血単核球中濃度に基づき検討した。

CDE-101 試験において，外国人健康成人を対象に TMC207 を 10 mg から 700 mg の用量で単回経口投与したとき，血漿中ベダキリンは速やかに末梢血単核球へ移行することが示された。このとき，検討した用量範囲にて，末梢血単核球中ベダキリンの曝露量（C_{max} 及び AUC）は用量に比例して増加し，消失半減期は用量間で大きな差異は認められなかった。さらに，CDE-102 試験において TMC207 50 mg から 400 mg の用量を，q.d.で 14 日間反復経口投与したとき，末梢血単核球中ベダキリンの曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はおおむね用量に比例して増加した。投与後 14 日時点の平均累積率は，C_{max} で 2.00～2.34，AUC_{24h} で 1.88～3.28 であり，平均 $t_{1/2}$ は 99～150 時間と血漿中ベダキリンと同様の傾向を示した。血漿中ベダキリン濃度と末梢血単核球中ベダキリン濃度との間には関係性が認められたことから，血漿中ベダキリン濃度は末梢血単核球中ベダキリン濃度を代替できるものと考えられた。

一方，ベダキリンと M2 はいずれも，非臨床試験で検討した動物種の種々の組織に長く貯留することが示されている【2.6.4.4.1】【2.6.4.4.2】【2.6.4.4.3】。これらの化合物は陽イオン性両親媒性薬物（CAD）の特徴を有しているため，細胞内に取り込まれたのち，リン脂質と複合体を形成し，蓄積すると考えられる。これは非臨床試験のベダキリン及び M2 についても，また多くの陽イオン性両親媒性の性質をもつ市販薬についても同様の蓄積が認められている [6)]。

ベダキリン，M2 及び M3 の *in vitro* リン脂質症誘発性について，ヒト単球細胞株 THP-1 細胞を用いて検討した【2.6.6.8.7】。その結果，ベダキリン，M2 及び M3 のいずれも細胞内のリン脂質の蓄積（リン脂質症）を誘発したが，M2 及び M3 の方がその程度は強かった。

本薬は組織中から排泄されるため，投与中止によりリン脂質症は回復する [7)]。この回復の推移は，リン脂質からの CAD の解離定数，及び組織からの CAD の排泄速度に依存し，これによりベダキリン及び M2 の長い $t_{1/2,\,term}$ が得られると考えられる（2.7.2.3.1.3(2)）。

C202 試験で，DS-TB 肺結核患者に TMC207 25，100 又は 400 mg を q.d.で 7 日間反復投与したとき，喀痰へのベダキリン及び M2 の分布の検討を行った。その結果，TMC207 投与後 Day 1～Day 7 のいずれの時点においても喀痰中にベダキリン及び M2 は検出された（2.7.2.2.2.2(1)1)）。喀痰中ベダキリン及び M2 濃度（平均値）は，おおむね用量に比例して増加し，いずれも血漿中濃度と正の関係を示した。Day 7 におけるベダキリンの喀痰中／血漿中濃度（$C_{ss,avg}$）比は 25 mg q.d.で 1.22，100 mg q.d.で 0.74 及び 400 mg q.d.で 0.64 であった。M2 についてはそれぞれ 0.21，0.35 及び 0.58 であった。

C208 試験 Stage 1 で，MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207 400 mg q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207 200 mg t.i.w.で 6 週間反復経口投与したときのベダキリンの平均喀痰中濃度は Week 1（321 ng/g），Week 4（313 ng/g）及び Week 8（381 ng/g）においてはいずれも同程度の値であり，Week 2（508 ng/g）で高値を示した。それぞれの喀痰中ベダキリン濃度の平均値のばらつきは非常に大きかった（表 2.7.2-14）。喀痰中 M2 濃度については，すべての測定時点で喀痰中ベダキリン濃度よりも高値であった。このことは，非臨床試験で認められた，M2 濃度がベダキリン濃度に比して組織内（肺を含め）で高値を示したことと一致した。M2 の誘発能がベダキリンよりも高かったことは，M2 の組織内濃度がベダキリンよりも高かったことと一致した【2.6.4.9.2】。しかしながら，M2 の抗マイコバクテリウム活性はベダキリンに比して，1/6～1/4 程度である【5.3.5.4.8/Section 6】。

C208 試験 Stage 1 のフォローアップ期間から得られた検体では少なくとも TMC207 投与終了後の Week 10 で得られた喀痰中ベダキリン及び M2 濃度のいずれも定量可能であった（2.7.2.2.2.2(2)1)a)）。TMC207 投与終了 2 週間後の喀痰中ベダキリン及び M2 濃度は，検体が入手できた被験者においては，すべて定量可能であった（ベダキリン及び M2 のそれぞれの個別値の範囲：8.90～277 ng/g 及び 36.8～1170 ng/g）。Week 24 においては，喀痰中ベダキリン及び M2 濃度が測定可能だったのは，わずかに 6 例の被験者のみで，そのうち 3 例で定量下限（LLOQ）以上であった（ベダキリン及び M2 のそれぞれの個別値の範囲：5.02～34.6 ng/g 及び 17.4～58.5 ng/g）。

C208 試験 Stage 2 で，MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207 400 mg q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したときのベダキリン及び M2 の喀痰中濃度は Week 24 に比して， Week 2 において高値を示した（2.7.2.2.2.2(2)2)a)）。Week 2 における喀痰中ベダキリン濃度（平均値）は 309.2 ng/g であり，定量可能だった個別濃度値の範囲は 26.3～980 ng/g であった。Week 24 における喀痰中ベダキリン濃度（平均値）は 129.6 ng/g であり，定量可能だった個別濃度値の範囲は 12.9～359 ng/g であった。一方，喀痰中 M2 濃度（平均値）は 4 例のみから得られたデータであるものの，Week 2 で 969.3 ng/g（個別値の範囲：110～2920 ng/g）であり，Week 24 で 155.3 ng/g（個別値の範囲：17.4～456 ng/g）であった。

2.7.2.3.1.3 代謝及び排泄

(1) 代謝

ヒトの肝細胞画分及び肝細胞で認められたベダキリンの主な代謝物は，M2 であった【2.6.5.9.A】。M2 の代謝を検討した *in vitro* 試験では，M2 の主要代謝物は M3 であり，ヒト特異的な代謝物はなかった【2.6.5.9.A】。

CDE-101 試験で外国人健康成人に TMC207 700 mg 単回経口投与したときに得られたヒト血漿検体では，唯一の代謝物として *in vivo* で同定された M2 が認められた（2.7.2.2.1.4(2)）。すなわち，*in vitro* とは異なり，M1 及び M3 は認められなかった。また M2 はおおむね用量に比例して増加し，その曝露量は血漿中ベダキリンの約 20%であった（CDE-102 試験：表 2.7.2-7）。

C104 試験で外国人健康成人に TMC207 400 mg を q.d.で 10 日間反復経口投与したとき，ヒト血漿中において 4 種の代謝物（M2，M3，酸化 *N*-脱メチル化代謝物及びジヒドロジオール *N*-脱メチル化代謝物）が同定された。酸化 *N*-脱メチル化代謝物及びジヒドロジオール *N*-脱メチル化代謝物については，6 例の被験者のうち 3 例にのみ少量認められた。なお，M2 は主要な代謝物であった【2.6.4.5.2.3(1)】。

C209 試験で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 7 日間反復経口投与したときに得られたヒトの糞便検体では，投与量の 75%～85%が未変化体として検出された。主代謝経路は，*N*-脱メチル化，ナフタレン環の酸化及びキノロン酸化であった。糞中の主な代謝物は M2 であり，投与量の 3.7%～7.2%であった。その他，以下の代謝物が検出された【5.3.2.3.2/Section 6】。

- M18（TMC207 のヒドロキシルメトキシ *N*-脱メチル化代謝物）：1.1～2.9%
- M34（M2 の酸化物）：0.8～2.9%
- M3（M2 の脱メチル化代謝物）：0.8～1.7%

- M32（TMC207 のジヒドロジオール *N*-脱メチル化代謝物）：～2.1%
- M9（TMC207 のジヒドロジオール *N*-ジ脱メチル化代謝物）：0.5～2.9%
- M11（TMC207 のジヒドロジオール *N*-脱メチル化代謝物）及び M31（TMC207 のジヒドロジオール *N*-ジ脱メチル化代謝物）：1.6～3.4%

これらの他にもマイナーな代謝物（M41，M33，M15，M25，M35，M36 及び M30）が検出されたが，投与量の 1.4%未満であった。

(2) 排泄

ベダキリン及び M2 の消失半減期は非常に長いため，ヒトにおけるマスバランス試験は実施していない。非臨床試験の結果より【2.6.4.6.1】，TMC207 の主要排泄経路は糞中であったため，C209 試験で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 7 日間反復経口投与したときに得られた糞便検体において，*in vitro* 代謝プロファイリング試験を実施した【5.3.2.3.2/Section 6】。その結果，TMC207 は主に，未変化体として糞中に検出され，24 時間糞便検体では薬剤由来物質のうちの 75～85%が未変化体として検出された。

外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を食後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの $t_{1/2,term}$（平均値）は，用量によらず 117～172 時間であった。血漿中 M2 の $t_{1/2,term}$（平均値）は，100 mg 用量において 415～532 時間であった。

外国人健康成人に TMC207（素錠）を食後に単回経口投与したときの血漿中ベダキリン及び血漿中 M2 の $t_{1/2, term}$（平均値）は，用量によらず 130～892 時間及び 368～1355 時間であり，ばらつきが大きかった。

なお，単回投与時の $t_{1/2, term}$（平均値）は，検体採取時間の関係で正確に求めることができなかった。

外国人健康成人に TMC207（経口液剤）を反復経口投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の $t_{1/2,term}$（平均値）は，CDE-102 試験の結果，それぞれ 167～173 時間及び 204～299 時間（検体採取時間が最終投与後 24 時間までであり，消失半減期は正確に求めることができなかった）であった。さらに消失半減期を検討するため，C104 試験では TMC207 400 mg を q.d.で投与したときの最終投与後，180 日間（4320 時間）までの PK 用血漿検体を採取した。検体の利用が可能だった 12 例の被験者から得られた TMC207 投与後 180 日時点の血漿中ベダキリン及び M2 濃度はそれぞれ，74.8～286 ng/mL 及び 21.4～56.5 ng/mL であり，消失半減期の平均値±標準偏差はそれぞれ 3175（132 日）±1365 時間，及び 2683（112 日）±2656 時間であった。

C208 試験 Stage 1 で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（錠剤）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207（素錠）200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与し，最終投与後，2 年間の washout 期間で血漿中ベダキリン及び M2 濃度を測定した（2.7.2.2.2.2(2)1)a)）。その結果，血漿中ベダキリンの $t_{1/2,term}$（平均値）は，164 日（個別値の範囲：62 日～408 日）であり，上述した C104 試験の結果から得られた外国人健康成人の $t_{1/2,term}$（平均値：132 日）と同様の結果であった。一方，血漿中 M2 の $t_{1/2,term}$（平均値）は，159 日（個別値の範囲：69 日～470 日）であり，血漿中ベダキリン同様，C104 試験の結果から得られた外国人健康成人の $t_{1/2,term}$（平均値：112 日）と同様の結果であった。

2.7.2.3.1.4 用量比例性

外国人健康成人に TMC207（経口液剤又は素錠）を食直後又は食後に単回又は反復経口投与したとき，検討した用量範囲において，血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量はおおむね用量に比例して増加した（表 2.7.2-53，表 2.7.2-57 及び表 2.7.2-58）。

また，外国人 DS-TB 肺結核患者に TMC207（経口液剤）を q.d.で食後に反復経口投与したとき，検討した用量範囲において，血漿中ベダキリン及び M2 の平均 C_{max} 及び AUC_{24h} はおおむね用量に比例して上昇した（表 2.7.2-8 及び表 2.7.2-9）。

以上より，検討した用量範囲ではベダキリン及び M2 の薬物動態の線形性が示唆された。

2.7.2.3.1.5 健康成人と肺結核患者のベダキリン及び M2 の薬物動態の比較

外国人健康成人（CDE-102 試験，C104 試験及び C109 試験）と外国人 DS-TB 肺結核患者（C202 試験）に TMC207（経口液剤）400 mg を q.d.で投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量（C_{max} 及び AUC_{24h}）はそれぞれおおむね同様であった。血漿中ベダキリンの t_{max}（中央値）は外国人健康成人で 5 時間，外国人 DS-TB 肺結核患者で 4 時間であった。血漿中 M2 の t_{max}（中央値）は外国人健康成人で 6 時間～8 時間，外国人 DS-TB 肺結核患者で 8 時間であった。なお，血漿中ベダキリン及び M2 の消失半減期は非常に長いため，定常状態には達していないものと考えられた。

表 2.7.2-63 外国人健康成人（CDE-102 試験，C104 試験及び C109 試験）と外国人 DS-TB 肺結核患者（C202 試験）に TMC207（経口液剤）400 mg を q.d.で投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)			
	Healthy			**DS-TB Infected**
Parameter	**CDE-102 Day 14**	**C104 Day 10**	**C109 Day 11**	**C202 Day 7**
N	6	22	15	12
t_{max}, h	5.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (3.0 - 6.0)	5.0 (2.0 - 6.0)	4.0 (2.05 - 6.02)
C_{max}, ng/mL	4298 ± 1315	4408 ± 1532	6400 ± 2096	5502 ± 2695
AUC_{24h}, ng.h/mL	51525 ± 10123	51360 ± 15750	77740 ± 26770	64750 ± 20700

N = maximum number of subjects with data.

参照元：Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.1 and Attachment 3.2; Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.4.2; Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.5; Module 5.3.5.2.1/TMC207-C202-CRR/Section 4.2.4.1.2

表 2.7.2-64 外国人健康成人（CDE-102 試験，C104 試験及び C109 試験）と外国人 DS-TB 肺結核患者（C202 試験）に TMC207（経口液剤）400 mg を q.d.で投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

	Mean ± SD; t_{max}: Median (Range)			
	Healthy			TB Infected
Parameter	CDE-102 Day 14	C104 Day 10	C109 Day 11	C202 Day 7
N	6	22	15	12
t_{max}, h	8.0 (6.0 - 24.0)	8.0 (4.0 - 8.0)	6.0 (5.0 - 12.0)	8.0 (0 - 24.0)
C_{max}, ng/mL	437 ± 126	427 ± 101	356 ± 95.1	379 ± 127
AUC_{24h}, ng.h/mL	8783 ± 2350	7858 ± 1840	7086 ± 1713	8001 ± 2488

N = maximum number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.3.1.2/R207910-CDE-102-CRR/Section 4.2.4 and Attachment 3.6; Module 5.3.3.4.2/TMC207-C104-CRR/Section 4.2.5.2; Module 5.3.3.4.3/TMC207-C109-CRR/Section 4.2.8; Module 5.3.5.2.1/TMC207-C202-CRR/Section 4.2.4.2.2

外国人健康成人に TMC207（経口液剤）50 mg，150 mg 又は 400 mg を q.d.で反復経口投与したとき（CDE-102 試験）又は外国人 DS-TB 肺結核患者に TMC207（経口液剤）25 mg，100 mg 又は 400 mg を q.d.で投与したとき（C202 試験）のそれぞれの，用量で正規化した血漿中ベダキリンの AUC_{24h}は，いずれの被験者集団で同様であった。TMC207 投与後 14 日後の AUC_{24h}（外国人健康成人）と 7 日後の AUC_{24h}（外国人 DS-TB 肺結核患者）での比較ではあるものの，いずれの被験者集団も血漿中ベダキリン濃度－時間曲線において初期の分布相及び消失相は比較的速やかであるため，これらの異なる治療期間での血漿中濃度の比較に大きな影響はないものと考えられた。

健康成人に TMC207（素錠）を投与した経験はないため，健康成人と MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン及び M2 の直接比較はできなかった。

しかしながら，PPK モデルから外国人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン曝露量は，外国人健康成人に比して低値であることが示唆されている（2.7.2.3.1.6）。最終共変量モデルでは，外国人健康成人（C109 試験，C110 試験，C111 試験及び TBC1003 試験）及び外国人 DS-TB 肺結核患者（C202 試験）は，外国人 MDR-TB 肺結核患者（C208 試験及び C209 試験）に比して，TMC207 のバイオアベイラビリティが 2.03 倍高値であった（2.7.2.3.1.6）。さらに，外国人健康成人及び外国人 DS-TB 肺結核患者では見かけのクリアランス（CL/F）が外国人 MDR-TB 肺結核患者に比して，1.375 倍高値であったことから，外国人健康成人及び外国人 DS-TB 肺結核患者の CL/F は外国人 MDR-TB 肺結核患者の CL/F の 68%（1.375/2.03）であることが示唆された。PPK モデルによるこれらの比較で用いたデータは外国人健康成人 72 例，外国人 DS-TB 肺結核患者 45 例であった。上述の通り，外国人健康成人と外国人 DS-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン曝露量はおおむね同程度であることも踏まえ，PPK モデルによる TMC207 の相対的バイオアベイラビリティ及び CL/F の比較の結果，外国人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン曝露量は，外国人健康成人に比して低値になるものと考えられる。

2.7.2.3.1.6 母集団薬物動態解析

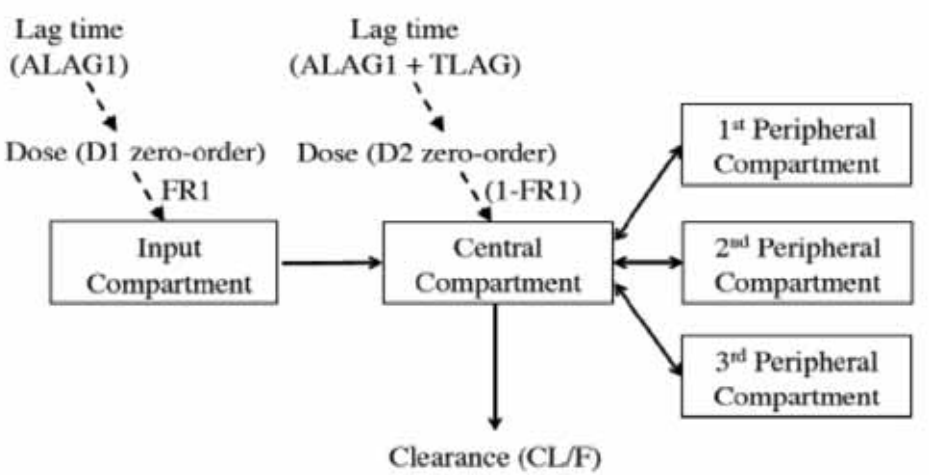
(1) 経験的ベイズ推定

1) 日本人 MDR-TB 肺結核患者

日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした PPK モデルの構築及び経験的ベイズ推定による薬物動態パラメータの推定は行っていない。

2) 外国人 MDR-TB 肺結核患者

外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を最初の 2 週間に q.d.で反復経口投与し，その後の 22 週間に 200 mg を t.i.w.で投与したときの薬物動態パラメータを推定するため，外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CDE-102，C104，C109，C110，C111 及び TBC1003 試験），DS-TB 肺結核患者を対象とした第 IIa 相試験（C202 試験）及び MDR-TB 肺結核患者を対象とした第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験）で得られた血漿中ベダキリン濃度データ（531 例 5302 ポイント）を用いて PPK モデルを構築し，経験的ベイズ推定により薬物動態パラメータを算出した。構築した PPK モデルは，2 つの 0 次吸収を仮定した，4-コンパートメントモデルにより構成された（最終モデル，図 2.7.2-32）【5.3.3.5.5/Section 6】。



Parameter		Parameter Estimate	Parameter SEE (CV%)	BSV Estimate (CV%)	BSV SEE (CV%)
CL/F, L/hr	θ_1	2.78	5.1	50.4	12.3
V_c/F, L	θ_2	164	5.0	39.1	15.6
CL_{p1}/F, L/hr	θ_3	11.8	7.6		
V_{p1}/F, L	θ_4	178	8.1		
CL_{p2}/F, L/hr	θ_5	8.03	4.9		
V_{p2}/F, L	θ_6	3010	9.0		
CL_{p3}/F, L/hr	θ_7	3.58	9.0		
V_{p3}/F, L	θ_8	7350	5.8		
FR1, %	$\theta_9 / (1 + \theta_9)$	58.5	11.1*	113	15.9
D1, hr	θ_{10}	2.22	1.0		
TLAG, hr	θ_{11}	1.48	3.2		
D2, hr	θ_{12}	1.48	3.2		
ALAG1 solution, hr	θ_{13}	0.541	5.7		
ALAG1 tablet, hr	θ_{14}	0.917	0.6		
Study R207910-CDE102 or TiDP13-C104 on F	θ_{15}	1.51	7.5		
Other Studies on F**	θ_{16}	2.03	4.7		
Increase in CL with Black race, %	θ_{17}	52.0	21.2		
Decrease in V_c with female sex, %	θ_{18}	-15.7	42.5		
Increase in CL for healthy volunteers or C202, %	θ_{19}	37.5	35.2		
Between-subject variability on F	η_F			39.6	9.3
RUV, CV%		20.6	3.3		
RUV on TiDP13-C208 or TiDP13-C209, CV%		27.7	3.2		
Correlation CL/V_c		0.407			

ALAG1 = absorption lag-time for the first absorption route; BSV = between-subject variability; CL = clearance; CL/F = apparent clearance; CL_{p1}/F = apparent first inter-compartmental clearance; CL_{p2}/F = apparent second inter-compartmental clearance; CL_{p3}/F = apparent third inter-compartmental clearance; CV = coefficient of variation; D1 = duration of zero-order input for first absorption route; D2 = duration of zero-order input for second absorption route; F = relative bioavailability; FR1 = fraction absorbed via the first absorption route; RUV = residual unexplained variability; SEE = standard error of the estimate; TLAG = additional lag-time for the second absorption route; V_c = volume of distribution for the central compartment; V_c/F = apparent volume of distribution for the central compartment; V_{p1}/F = apparent volume of distribution for the first peripheral compartment; V_{p2}/F = apparent volume of distribution for the second peripheral compartment; V_{p3}/F Apparent volume of distribution for the third peripheral compartment

* On estimate of θ_9 (=1.41)

** Refers to studies TMC207-TiDP13-C109, TMC207-TiDP13-110, TMC207-TiDP13-111, TMC207-TiDP13-202 and TMC207-TBC1003

参照元：Module 5.3.3.5.5/TMC207-201105-POPPK/Section 6.1.1

図 2.7.2-32 外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を反復経口投与した時の血漿中ベダキリン濃度の経験的ベイズ推定に用いた PPK モデル（C208 試験及び C209 試験）

(2) 共変量解析

外国人健康成人を対象とした海外第 I 相試験（CDE-102，C104，C109，C110 及び C111 試験），DS-TB 肺結核患者を対象とした第 IIa 相試験（C202 試験）及び MDR-TB 肺結核患者を対象とした第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験）で得られた血漿中ベダキリン濃度データ（531 例 5302 ポイント）を用い，PPK 解析を実施し，TMC207 の薬物動態に影響を及ぼす要因を検討した。TMC207 の薬物動態に影響を与える共変量候補として，性別，人種，体重，BMI，HIV の併発の有無，結核菌耐性別，アルブミンのベースライン値及びクレアチニンクリアランス（CLcr）を検討した【5.3.3.5.5/Section 6.2】。これらの共変量候補について，見かけのクリアランス（CL/F）又は見かけの中央コンパートメントの分布容積（V/F）との関係を単変量解析により検討した。単変量解析で有意であったすべての共変量を組み入れた後，ステップワイズ変数減少法により共変量を選択して最終モデルとした。最終モデルでは，CL/F に対する共変量として黒人人種及び結核菌耐性別（健康成人又は結核患者）が，見かけの分布容積（Vc/F）に対する共変量として性別が選択された。なお，共変量モデル解析は図 2.7.2-32 で示した PPK モデルを参考にした。

母集団薬物動態パラメータ推定値を図 2.7.2-32 に示す。なお，TMC207 の適応症は MDR-TB 肺結核患者であることを考慮すると，結核菌耐性別は臨床使用上で意味のある共変量ではないと考えた。

CL/F に対する共変量として黒人人種が，見かけの分布容積（Vc/F）に対する共変量として性別が統計学的に有意な共変量であったことから，MDR-TB 肺結核患者における血漿中ベダキリンの PK パラメータに対する人種及び性別の影響を予測した。C208 試験または C209 試験に参加した，黒人以外の男性被験者を参考（CL/F：2.78 L/h，Vc/F：164 L）に，黒人男性被験者，黒人女性被験者並びに黒人以外の女性被験者の CL/F 及び Vc/F を推定した。その結果，黒人被験者では，CL/F の推定値が 2.78 から 4.23 L/h へ増加したのに対し，女性被験者では Vc/F が 164 から 138 L に減少した（表 2.7.2-65）。

表 2.7.2-65 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリンの薬物動態に対する共変量の影響の予測

Subject	CL/F, L/h	V_c/F, L
Black race, male	4.23	164
Black race, female	4.23	138
Non-black race, male	2.78	164
Non-black race, female	2.78	138

参照元：Module 5.3.3.5.5/TMC207-201105-POPPK/Section 7.2

2.7.2.3.1.7 内因性要因の検討

(1) 年齢

PPK 解析では，年齢を共変量候補として検討したが，最終モデルでは共変量として選択されなかった。なお，共変量解析で検討したデータセットでは，年齢の中央値は 32.5 歳（範囲：18－68 歳）であった【5.3.3.5.5/Section 6.2.6】。

(2) 性別

PPK 解析では，Vc/F に対する共変量として性別が選択された。Vc/F の推定値は男性では 164 L，女性では 138 L であり，その差は 20%未満であった【5.3.3.5.5/Section 7.2】。

血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められなかったこと，男女ともに良好な有効性が認められたことから，性別は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断した。

(3) 人種

C209 試験では，アジア人及び白人の MDR-TB 肺結核患者と比較して，黒人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン曝露量（C_{avg}）は低値であった（表 2.7.2-66）。また，C208 試験（Stage 2）においても，被験者数は限られていたものの，C209 試験と同様の結果が得られた（2.7.2.2.2.2(2)2)）。

表 2.7.2-66 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与したときの血漿中ベダキリンの C_{avg} の人種別部分集団解析結果（C209 試験）

		C_{avg}, ng/mL		
		TMC207 200 mg t.i.w. + BR (Week 24)		
Subgroup		N	Mean	SD
Race	American Indian or Alaska native	8	1059	234
	Asian	87	1313	423
	Black or African American	62	740	303
	White	53	1282	395

N = number of subjects with data; BR = background regimen; t.i.w = 3 times weekly
参照元： Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.2

PPK モデルでは，CL/F に対する共変量として黒人人種が選択された【5.3.3.5.5/Section 7.2】。CL/F の推定値は黒人以外の人種では 2.78 L/h，黒人人種では 4.23 L/h であった。モデルには，人種（黒人／黒人以外）をクリアランスに対する共変量として組み込んだ。

黒人で血漿中ベダキリンの曝露量が低かった理由として，ベダキリンの血漿たん白結合率が非常に高いこと，母集団薬物動態解析に組み入れられた被験者のうち黒人のアルブミン濃度（ベースライン値）は白人やアジア人の値に比べ低値であったこと，C112 試験でアルブミン濃度とベダキリンの曝露量に弱い関連性が認められたことからアルブミン濃度の違いに起因する可能性は否定できない。なお，母集団薬物動態解析においてアルブミン濃度（ベースライン値）は単変量解析では有意であったが，ステップワイズ変数減少法による共変量選択時に除かれた。血漿中ベダキリンのたん白非結合率が増加することで肝クリアランスが増加することが考えられるが，ベダキリンの非結合型濃度の絶対値は大きく変動しないと考えられ，実際，黒人においても他の人種と同様に良好な有効性が認められた。したがって，人種（黒人）は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断した。

TBC2001 試験で得られた日本人 MDR-TB 肺結核患者（N=5）のベダキリン及び M2 の血漿中曝露量（Week 2：C_{0h}，C_{max} 及び AUC_{24h}）と外国人 MDR-TB 肺結核患者（C208 Stage 1 並びに Stage 2 及び C209）のベダキリン及び M2 の血漿中曝露量をそれぞれ表 2.7.2-67 及び表 2.7.2-68 に示す。

表 2.7.2-67 TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与後，200 mg を t.i.w.で 6 週間又は 22 週間投与したときの Week 2 における外国人（C208 Stage 1 並びに Stage 2 及び C209）及び日本人［TMC207TBC2001（中間解析）］の血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

TMC207 PK parameter* **(Week 2: TMC207 400 mg q.d.)**	**TMC207-C208 Stage 1 [N=21(Black: 12, Others: 9)]**	**TMC207-C208 Stage 2 [N=30[a](Black: 23, Caucasian: 1, Others: 6)]**	**TMC207-C209 [N=12[b] (Chinese)]**	**TMC207TBC2001 [N=5 (Japanese)]**
C_{0h}, ng/mL	1004±657	792±264	1499±705	1775±1012
[Min - Max]	[366 – 3210]	[349 - 1430]	[849 - 3430]	[837 - 3430]
C_{max}, ng/mL	3270±1144	2763±1185	5270±1809	6552±1629
[Min - Max]	[1510 - 5780]	[401 - 5770]	[2180 - 7430]	[3990 - 8110]
AUC_{24h}, ng.h/mL	42500±16810	32960±12720	61780±18510	77490±24757
[Min - Max]	[21910 - 84710]	[8218 - 63710]	[34240 - 89680]	[50637 - 107300]

[a] n = 26 for AUC_{24h} , n = 29 for C_{max} in Week 2
[b] n = 10 for AUC_{24h}
* Mean±SD
Others: Not Caucasian
参照元：Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.1.3.2; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.4.2; Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1; Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/Section 5.1.2

表 2.7.2-68 TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与後，200 mg を t.i.w.で 6 週間又は 22 週間投与したときの Week 2 における外国人（C208 Stage 1 並びに Stage 2 及び C209）及び日本人［TMC207TBC2001（中間解析）］の血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

M2 PK parameter* **(Week 2: TMC207 400 mg q.d.)**	**TMC207-C208 Stage 1 [N=21(Black: 12, Others: 9)]**	**TMC207-C208 Stage 2 [N=30[a](Black: 23, Caucasian: 1, Others: 6)]**	**TMC207-C209 [N=12[b] (Chinese)]**	**TMC207TBC2001 [N=5 (Japanese)]**
C_{0h}, ng/mL	381±157	427±135	389±129	381±85.7
[Min - Max]	[204 - 770]	[181 - 731]	[276 - 756]	[282 - 518]
C_{max}, ng/mL	450±167	467±157	457±170	443±99.4
[Min - Max]	[233 - 771]	[227 - 810]	[282 - 802]	[354 - 595]
AUC_{24h}, ng.h/mL	9378±3568	9217±3151	9256±2859	9575±2140
[Min - Max]	[4770 - 17270]	[4581 - 17880]	[5983 - 13570]	[7858 - 13024]

[a] n = 26 for AUC_{24h} , n = 29 for C_{max} in Week 2
[b] n = 11 for AUC_{24h}
* Mean±SD
Others: Not Caucasian
参照元： Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 5.1.4.2; Module 5.3.5.1.1-1/TMC207-C208-CRR-Final Stage 1-Amendment/Section 4.4.5.2; Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 5.1.4.1; Module 5.3.5.2.4/TMC207TBC2001 2nd interim CSR/Section 5.2.2

TBC2001 試験において，薬物動態パラメータが得られた日本人 MDR-TB 肺結核患者の Week 2 の血漿中ベダキリンの曝露量は，海外第 IIb 相試験（C208 Stage 1 及び Stage 2 並びに C209）で得られた外国人 MDR-TB 肺結核患者と比較して，高値の傾向を示した。

薬物動態パラメータが得られた被験者のうち，C208 Stage 1 及び Stage 2 では多くが黒人［それぞれ 21 例中 12 例（57%）及び 30 例中 23 例（77%）］であり，C209 試験ではすべての被験者が中国人であった。上述の通り血漿中ベダキリンの PPK モデルにおいて黒人は有意な共変量であり，黒人は他の人種に比して血漿中ベダキリンの曝露量が 34%低値を示した【5.3.3.5.5/Section 7.3】。このことから C208 Stage 1 及び Stage 2 における NCA の結果は C209 及び TBC2001 試験に比して低値を示すことが予想される。また，C209 試験の中国人 MDR-TB 肺結核患者の血漿中ベダキリン濃度は日本人 MDR-TB 肺結核患者に比してやや低値であったものの，大きな差異はないものと考えられた。

ベダキリンは線形性の薬物動態を示し，明確な遺伝子多型が認められる酵素による高度な代謝は受けないことが示唆されている（2.7.2.3.1.4 及び 2.7.2.2.1.4(2)）。また，予定される用法・用量の範囲においては，曝露量－反応性（有効性又は安全性）に明らかな関係は認められていない（2.7.2.3.2）。したがって，TMC207 の薬物動態及び薬力学は総じて民族的要因による影響を受けにくいものと考えられる。

(4) 体重

PPK 解析では，体重を共変量候補として検討したが，最終モデルでは共変量として選択されなかった。なお，共変量解析で検討したデータセットでは，BMI の中央値は 20.7 kg/m^2（範囲：13.1－36.8 kg/m^2）であった【5.3.3.5.5/Section 6.2.6】。

さらに，C208 試験（Stage 2）及び C209 試験において体重別の部分集団解析を実施した。その結果，体重は血漿中ベダキリンの薬物動態に影響を及ぼさなかった（2.7.2.2.2.2(2)2)及び 2.7.2.2.2.2(3)）。

(5) HIV 併発の有無

PPK 解析では，HIV 併発の有無を共変量候補として検討したが，最終モデルでは共変量として選択されなかった。なお，共変量解析で検討したデータセットでは，非 HIV 感染症患者は 438 例であり，HIV 感染症患者は 35 例であった。

さらに，C208 試験（Stage 2）及び C209 試験において HIV の併発の有無別の部分集団解析を実施した。その結果，HIV 感染症患者では非 HIV 感染症患者に比して，血漿中ベダキリンの平均曝露量が低値を示した（2.7.2.2.2.2(2)2)及び 2.7.2.2.2.2(3)）。しかしながら，HIV 感染症患者は，C208 試験（Stage 2）及び C209 試験のいずれにおいても，少数例（C208 試験 Stage 2：76 例中 8 例，C209 試験：203 例中 10 例）であり，適切に評価することはできなかった。

TMC207 の曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められなかったことから，HIV 併発の有無は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断した。

(6) 結核菌耐性別

PPK 解析では，結核菌耐性別を共変量候補として検討した。その結果，健康被験者及び DS-TB 肺結核患者のバイオアベイラビリティは，MDR-TB 肺結核患者及び（pre-）XDR-TB 肺結核患者（C208 試験及び C209 試験に一部含まれていた）に比して，2.03 倍高値であった（2.7.2.3.1.6）。なお，共変量解析で検討したデータセットでは，非肺結核被験者が 111 例，DS-TB 肺結核患者が 50 例，MDR-TB 肺結核患者が 160 例，pre-XDR-TB 肺結核患者が 60 例及び XDR-TB 肺結核患者が 40 例であった【5.3.3.5.5/Section 6.2.6】。

さらに，C208 試験（Stage 2）において結核菌耐性別の部分集団解析を実施したが（2.7.2.2.2.2(2)2)），DS-TB 肺結核患者及び XDR-TB 肺結核患者は少数例であり，評価することはできなかった。

しかしながら，TMC207 の適応症が MDR-TB 肺結核患者であることを考慮すると，結核菌耐性別は臨床使用上で意味のある共変量ではないと考えた。

(7) 肝機能障害

C112 試験で，中等度肝機能障害患者又は健康成人に TMC207（素錠）400 mg を食後に単回投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量は，健康成人と比較して中等度肝機能障害患者では，血漿中ベダキリンの C_{max} は 14%，AUC_{72h} は 27%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低く，M2 の C_{max} は 27%，AUC_{72h} は 30%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低かった（2.7.2.2.2.4(1)）。しかし

ながら，中等度肝機能障害患者における血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量はいずれも健康成人と比較して，PK パラメータの分布は健康成人と重なっていた。また，TMC207 の曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められないことから，中等度肝機能低下は臨床的意義のある影響を及ぼさないと判断し，軽度から中等度の肝機能障害を有する患者において，TMC207 の投与量の調節は不要とした。なお，重度肝機能障害患者を対象とした TMC207 の検討は行っていないため，重度肝機能障害の患者集団における TMC207 の使用は推奨されない。

(8) 腎機能障害

CDE-102 試験で，外国人健康成人に TMC207 を反復経口投与したとき，ベダキリンの未変化体の尿中排泄は投与量の 0.001%以下であり，未変化体の腎クリアランスは顕著ではなかった（2.7.2.2.2.1(2)）。

PPK 解析において，CL_{CR} と CL/F の関係を検討した。データセットに含まれた被験者の CL_{CR} の中央値（範囲）は 108 mL/min（39.8~227 mL/min）であり，この範囲では TMC207 の PK への影響は認められなかった【5.3.3.5.5/Section 6.2.6】。

これらのことから，臨床試験に組み入れられた軽度から中等度の腎機能障害患者において臨床的に意義のあるベダキリンの血漿中曝露量の変化はないものと考えられ，用量調節は不要と判断した。なお重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者を組み入れた試験は実施されておらず，慎重に投与される必要がある。

(9) TMC207 の薬物動態に影響するその他の内因性要因

その他の内因性要因については検討していない。

2.7.2.3.1.8 外因性要因の検討

(1) 薬物相互作用

ヒト肝細胞を用いた *in vivo* 試験の結果，TMC207 は CYP2E1 及び CYP2C9 活性を有意に増加させたが，その増加は陽性対照と比較すると顕著ではなかった。一方，CYP3A4 及びその他の CYP に対しては誘導作用を示さなかった。ヒト肝ミクロソームを用いて TMC207 の CYP 阻害作用を検討した結果，CYP に対して弱い阻害を示すか，又は阻害作用を示さなかった。したがって，TMC207 の CYP 阻害作用による薬物相互作用の可能性は限定的であると考えられた。ヒト肝ミクロソームを用いて検討した M2 の CYP 阻害作用は中等度であり，主に CYP2B6，2D6 及び 2C19 に対する阻害作用を示した。しかしながら，M2 のヒトにおける全身曝露量は低値であり，TMC207 の全身曝露量の約 20%であることを考慮すると，ヒトの *in vivo* における M2 の CYP 阻害作用は，限定的であると考えられた。

^{14}C 標識体を用いた *in vitro* 及び *in vivo* 試験において，TMC207 の主代謝経路は酸化であり，ほとんどが M2 に代謝されることが示された。*In vitro* 試験の結果，TMC207 の代謝及び M2 の生成には主に CYP3A4 が寄与することが示された。

TMC207 との薬物相互作用を検討するために，健康被験者を対象とした 4 試験，及び HIV-1 感染被験者を対象とした 1 試験を実施した（2.7.2.2.2.5）。

さらに，C208（Stage 1）試験において MDR-TB 肺結核患者を対象に BR 薬の薬物動態に対する TMC207 の影響について検討した（2.7.2.2.2.2(2)1)b)）。

他の薬剤の併用が TMC207 及び M2 の PK パラメータに及ぼす影響を表 2.7.2-69 に示す。CYP3A4 の誘導作用を有するリファンピシンとの併用ではベダキリンの AUC の減少が，また，CYP3A4 の阻害作用を有するケトコナゾール又はロピナビル/リトナビルとの併用では TMC207 の AUC の増加が認められた。TMC207 が他の薬剤の PK パラメータに及ぼす影響を，表 2.7.2-70 及び表 2.7.2-71 に示す。

表 2.7.2-69 薬物相互作用試験における，血漿中ベダキリン及び M2 の PK パラメータの変動

Coadministered Drug Dose/Schedule Analysis (Trial)	TMC207 Dose/Schedule Analyte	N	PK Effect [a]	Mean Ratio (90% CI) of TMC207 or M2 Pharmacokinetic Parameters With/Without Coadministered Drugs No Effect = 1		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Anti-Tuberculosis Drugs						
Rifampin [b] 600 mg q.d. 7 days (BAC1003)	**TMC207** 300 mg Single dose	16	↓	0.57 (0.48-0.67)	0.48 (0.43-0.54)	-
	M2	16	↓	1.31 (1.08-1.59)	0.75 (0.65-0.86)	-
Isoniazid and pyrazinamide 300/2000 mg q.d. 5 days (C104)	**TMC207** 400 mg q.d. 15 days	22	↔	0.94 (0.89-1.00)	0.87 (0.84-0.91)	0.92 (0.88-0.96)
	M2	22	↑	1.28 (1.21-1.35)	1.30 (1.25-1.34)	1.24 (1.20-1.29)
Other Drugs						
Ketoconazole 400 mg q.d. 3 days (C109)	**TMC207** 400 mg q.d. 14 days	15	↑	1.09 (0.98-1.21)	1.22 (1.12-1.32)	1.33 (1.24-1.43)
	M2	15	↔	1.01 (0.95-1.07)	1.01 (0.96-1.07)	1.08 (1.03-1.13)
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg q.d. 24 days (C110)	**TMC207** 400 mg Single dose	13	↑	0.99 (0.88-1.12)	1.22 (1.11-1.34)	-
	M2	13	↓	0.49 (0.43-0.56)	0.59 (0.52-0.67)	-
Nevirapine 200 mg b.i.d. 4 weeks (C117)	**TMC207** 400 mg Single dose	16	↔	0.80 (0.62-1.04)	1.03 (0.87-1.22)	-
	M2	16	↔	0.98 (0.88-1.09)	1.05 (0.94-1.17)	-

N = maximum number of subjects with data; - = no information available.
[a] Pharmacokinetic effect according to change in mean ratio for AUC.
[b] Only trial in which TMC207 was administered under fasted conditions.
参照元：2.7.2.2.2.5

表 2.7.2-70 薬物相互作用試験における，TMC207 併用による
他薬剤の PK パラメータの変動

Coadministered Drug Dose/Schedule Analysis (Trial)	TMC207 Dose/Schedule	N	PK Effect [a]	Mean Ratio (90% CI) of **Coadministered Drug** Pharmacokinetic Parameters With/Without TMC207 No Effect = 1		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Anti-Tuberculosis Drugs						
Rifampin [b] 600 mg q.d. 7 days	300 mg Single dose	16	↓	0.73 (0.65-0.81)	0.57 (0.53-0.62)	-
25-desacetyl rifampin (BAC1003)		16	↓	0.71 (0.64-0.78)	0.45 (0.40-0.51)	-
Isoniazid 300 mg q.d. 5 days (C104)	400 mg q.d. 15 days	22	↔	1.20 (1.09-1.33)	1.07 (1.02-1.11)	1.20 [c] (1.08-1.32)
Pyrazinamide 2000 mg q.d. 5 days (C104)		22	↔	1.10 (1.07-1.14)	1.08 (1.06-1.11)	1.18 (1.12-1.25)
Other Drugs						
Ketoconazole 400 mg q.d. 3 days (C109)	400 mg q.d. 14 days	15	↔	0.93 (0.87-0.98)	0.89 (0.84-0.94)	0.55 (0.44-0.70)
Lopinavir 400 mg q.d. 24 days	400 mg Single dose	13	↓	-	-	0.79 [c] (0.72-0.87)
Ritonavir 100 mg q.d. 24 days (C110)		13	↓	-	-	0.86 [c] (0.78-0.94)
Nevirapine 200 mg b.i.d. 4 weeks (C117)	400 mg Single dose	16	↔	-	-	0.99 [c] (0.91-1.08)

N = maximum number of subjects with data; - = no information available.
[a] Pharmacokinetic effect according to change in mean ratio for AUC.
[b] Only trial in which TMC207 was administered under fasted conditions.
[c] C_{0h} value.
参照元：2.7.2.2.2.5

表 2.7.2-71 TMC207 併用投与時の BR レジメ（抗結核薬）の
血漿中薬物動態パラメータ（C208 試験 Stage 1）

Coadministered Drug Dose/Schedule Analysis (Trial)	TMC207 Dose/Schedule	N	PK Effect [a]	Mean Ratio (90% CI) of Background Regimen Anti-TB Drug Pharmacokinetic Parameters With/Without TMC207 No Effect = 1		
				C_{max}	AUC	C_{min}
Anti-Tuberculosis Drugs						
Pyrazinamide Dose normalized to 1500 mg q.d. (C208, Stage 1)	400 mg q.d. 2 Weeks	20	↑	0.99 (0.87-1.13)	1.10 (0.92-1.32)	1.03 (0.75-1.42)
Ethambutol Dose normalized to 1200 mg q.d. (C208, Stage 1)	400 mg q.d. 2 Weeks	13	↑	1.02 (0.77-1.34)	1.16 (0.95-1.42)	1.23 (0.85-1.78)
Kanamycin Dose normalized to 1000 mg q.d. (C208, Stage 1)	400 mg q.d. 2 Weeks	16	↑[b]	1.32 (1.03-1.71)	1.51 (1.15-1.98)	-
Ofloxacin Dose normalized to 600 mg q.d. (C208, Stage 1)	400 mg q.d. 2 Weeks	21	↔	0.96 (0.81-1.15)	1.00 (0.84-1.19)	-
Cycloserine/ Terizidone Dose normalized to 750 mg q.d. (cycloserine and terizidone combined) (C208, Stage 1)	400 mg q.d. 2 Weeks	8	↔	-	-	1.15[c] (0.78-1.68)

N = maximum number of subjects with data; - = no information available.
[a] Pharmacokinetic effect is driven by AUC where available.
[b] Increase is probably an artifact of the difference in renal clearance between the TMC207 and placebo treatment groups.
[c] $C_{ss,avg}$ value.
参照元：2.7.2.2.2.2(2)1)b)

2.7.2.3.2 薬物動態と有効性及び安全性との関係

2.7.2.3.2.1 薬物動態と有効性との関係

C202 試験で，治療経験のない喀痰塗抹陽性の外国人 DS-TB 肺結核患者を対象に TMC207（経口液剤）を q.d.で 7 日間 25 mg，100 mg 又は 400 mg 投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量（AUC_{24h}）の増加に伴い，喀痰中 log_{10}CFU 数が減少する傾向が認められた（図 2.7.2-4）。

C208 試験 Stage 1 で外国人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207（素錠）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207（錠剤）200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したとき，Week 2 又は Week 8 において，血漿中又は喀痰中ベダキリン及び M2 の曝露量の差による喀痰培養陰性化の有無に差異は認められなかった。

C208 試験 Stage 2 で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したとき，TMC207 の曝露量（AUC_{24h}）と喀痰培養陰性化までの時間（図 2.7.2-7），並びに TMC207 の AUC_{24h} 又は AUC_{24h}/MIC の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（図 2.7.2-8 及び図 2.7.2-10）を検討した。その結果，血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関係は認められなかった。

C209 試験で外国人 MDR-TB 肺結核患者に TMC207（素錠）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）と喀痰培養陰性化までの時間（図 2.7.2-18），並びに血漿中ベダキリンの C_{avg} 又は

C_{avg}/MIC の 4 分位範囲ごとの喀痰培養陰性化率（図 2.7.2-19）を検討した。その結果，血漿中ベダキリンの曝露量（C_{avg}）と喀痰培養陰性化までの時間には明確な関係性は認められなかった。C_{avg} が第 3 四分位を超えた群（C_{avg} > 1447 ng/mL）では 91.3%が陰性化したのに対し，C_{avg} が第 1 四分位以下の群（C_{avg} ≤ 796.9 ng/mL）の陰性化率は 83.0%であった。

以上より，これらの臨床試験における TMC207 の曝露量の範囲では血漿中ベダキリン濃度と有効性の間に明確な関係のないことが示唆された。

2.7.2.3.2.2 TMC207 の QT/QTc 間隔に及ぼす影響及び薬物動態と QTc 間隔との関係

C202 試験で，外国人 DS-TB 肺結核患者を対象に TMC207（経口液剤）25 mg，100 mg 及び 400 mg，リファンピシン 600 mg 又はイソニアジド 300 mg を食後に q.d.で 7 日間反復経口投与したとき，Day 7 に TMC207 群，リファンピシン群及びイソニアジド群のいずれにおいても QTcF 間隔 10 ms 超（平均値）の延長が認められた。TMC207 25 mg 投与では QTcF 間隔（平均値）10 ms 超の延長は認められなかった。血漿中ベダキリン及び M2 濃度と，Day 7 の時間を一致させた（投与前及び投与 5 時間後）QTcF 間隔のベースラインからの変化量に明確な関連性は認められなかったが，TMC207 25 mg 又は 100 mg を投与したときに比較して，400 mg 投与で QTcF 間隔の延長が増大する傾向が認められた（2.7.2.2.2.2(1)3)）。

C208 試験 Stage 1 で外国人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207（素錠）400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，TMC207（素錠）200 mg を t.i.w.で 6 週間反復経口投与したとき，TMC207 群では 8 週間の治療期間において QTcF 間隔の絶対値（平均値）がベースライン（投与前）に比べて延長し，Week 6 においては，平均 10 ms 超の延長が認められた。プラセボ群でも同様に QTcF 間隔の絶対値の延長は認められたものの，TMC207 群に比してその程度は小さかった。8 週間の TMC207 又はプラセボ投与期間後の 96 週間の BR 薬治療期間においては，ほとんどの時点において TMC207 群は，プラセボ群に比して，QTcF 間隔の絶対値（平均値）が高値であった。TMC207 群とプラセボ群の差が最大となったのは 60 週の時点であり，そのときの平均値の差は 22.5 ms であった。QRS 幅又は PR 間隔については，一貫した変化は認められなかった。女性は男性に比して，血漿中ベダキリン濃度が高値を示した例が比較的少数例であったものの，女性においては，血漿中ベダキリン濃度が高値を示した例では QTcF 間隔のベースラインからの変化が大きくなる傾向が認められたが，男性においては認められなかった。

以上 2 試験の結果より，さらに TMC207 の QT/QTc 間隔に及ぼす影響を評価するために，以下，2 点を検討するに至った。

- 外国人健康成人を対象に治療用量を上回る TMC207（錠剤）800 mg 単回経口投与した tQT 試験（TBC1003 試験）の実施
- 外国人 MDR-TB 肺結核患者を対象に実施した C208 試験 Stage 2 及び C209 試験から得られた QTc データの個々の試験における PK/PD 解析並びに併合解析の実施

外国人健康成人を対象に tQT 試験（TBC1003 試験）として，治療用量を上回る TMC207（素錠）800 mg 単回投与とプラセボ投与をしたときの心電図を測定し，TMC207 の QT 及び QTc 間隔に対する影響を検討した。陽性対照としてモキシフロキサシン 400 mg を単回経口投与したときの心電図も測定した。この結果，QTc 間隔が 480 ms 超であった被験者は認められなかった

【5.3.4.1.1/Section 5.4】。ICH E14 ガイドラインに従った評価の結果，陽性対照により試験感度が確立され，TMC207 の結果は陰性であった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験において MDR-TB 肺結核患者を対象に TMC207 400 mg を q.d. で最初の 2 週間投与し（C208 試験 Stage 2 では TMC207 又はプラセボ投与），その後 TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した（C208 試験 Stage 2 では TMC207 又はプラセボ投与）ときの，QTcF 間隔の異常値を表 2.7.2-72 に示す。この結果，C208 試験 Stage 2 では，プラセボ群に比して TMC207 群で QTcF 間隔の異常値の頻度が高値を示した。

表 2.7.2-72 MDR-TB 肺結核患者に TMC207 又はプラセボを 24 週間投与したときの QTcF 間隔の異常値（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験，ITT 集団）

	被験者数（%）		
	C208，Stage 2		C209
	TMC207	placebo	TMC207
]450 ms, 480 ms]	N = 79 21 (26.6)	N = 81 7 (8.6)	N = 232 27 (11.6)
]480 ms, 500 ms]	N = 79 1 (1.3)	N = 81 1 (1.2)	N = 232 3 (1.3)
> 500 ms	N = 79 1 (1.3)	N = 81 0	N = 232 1 (0.4)
Increase by 30 to 60 ms	N = 77 43 (55.8)	N = 79 25 (31.6)	N = 229 84 (36.7)
Increase by > 60 ms	N = 77 7 (9.1)	N = 79 2 (2.5)	N = 229 9 (3.9)

N = number of subjects with data.
参照元：Module 5.3.5.1.1-2/TMC207-C208-CRR-Stage-2-Interim-Analysis/Section 7.4.2, Module 5.3.5.2.2-1/TMC207-C209-CRR-W24/Section 7.4.2

C208 試験 Stage 2 の TMC207 群では 24 週間の治療期間において QTcF 間隔の絶対値（平均値）はプラセボ群に比して概して延長した【5.3.5.1.1-2/Section 7.4】。この変化は Week 1 の時点ですでに認められ，基準値（Day 1 の投与前）からの上昇は Week 5 では 10 ms 超（平均値）であった。ベースラインからの最大平均変化量は 16.2 ms であり，TMC207 投与後 Week 24 の 5 時間の時点であった。その後，平均変化量は減少した。プラセボ群では基準値からの QTcF 間隔の平均変化量はほとんど無視できる程度であった（プラセボ投与後 Week 24 の 5 時間の時点の変化量，15.6 ms を除いて）。一方，C209 試験では，QTcF 間隔の絶対値（平均値）は C208 試験 Stage 2 と同様の延長が認められた【5.3.5.2.2-1/Section 7.4】。

なお，C208 試験 Stage 2 では血漿中ベダキリン濃度及び M2 濃度と，時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量に明確な関連性は認められず，性差も認められなかった（図 2.7.2-11，図 2.7.2-12，図 2.7.2-13 及び図 2.7.2-14）。C209 試験では，男女ともに血漿中ベダキリン濃度又は M2 濃度が高値のとき，QTcF 間隔の変動が増加する傾向が認められた（図 2.7.2-20，図 2.7.2-21，図 2.7.2-22 及び図 2.7.2-23）。

また，重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサード ド ポアント／QT 延長，又は QTcF 間隔の異常が認められた被験者と認められなかった被験者で，血漿中ベダキリンの AUC_{24h}（中央値，C208 試験 Stage 2）及び C_{avg}（中央値，C209 試験）に顕著な差は認められなかった。

C208 試験（Stage 2）及び C209 試験を併合し，TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間反復経口投与した後，200 mg を t.i.w.で 22 週間反復経口投与したときの Week 24 の血漿中ベダキリンの曝露量

（母集団薬物動態解析モデルによる AUC_{168h} 推定値）と QTcF 間隔の異常値，QTcF 間隔の異常な変化，重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，又はトルサード ド ポアント／QT 延長（SMQ）の発現有無との関係を検討した。その結果，いずれの事象についても，発現した集団と発現しなかった集団の AUC_{168h} の中央値に明らかな差異は認められなかった（表 2.7.2-73）。

表 2.7.2-73 安全性関連事象の発現有無ごとの TMC207 の AUC_{168h} 推定値

	AUC_{168h}，ng.h/mL: Median (Range)	
	Absent	Present
Abnormal QTcF (absolute value)	N = 216 163805 (26125 - 454460)	N = 45 151513 (64553 - 344060)
Abnormal change in QTcF	N = 141 167206 (26125 - 418153)	N = 116 153391 (36605 - 454460)
Serious adverse event	N = 251 163259 (26125 - 454460)	N = 10 156324 (45591 - 400760)
Grade 4 adverse event	N = 256 161363 (26125 - 454460)	N = 5 186262 (132664 -212787)
Torsade de points/QT prolongation SMQ event	N = 253 159850 (26125 - 454460)	N = 8 189331 (94469 - 400760)

N = number of subjects with data; SMQ = standardized MedDRA query.
参照元： Module 5.3.5.3.1/TMC207-C0000002 Statistical Analysis AE/Display PK/PD.2

TBC2001 試験において日本人 MDR-TB 肺結核患者に BR 薬とともに TMC207 400 mg を q.d.で最初の 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与したときの，血漿中ベダキリン又は血漿中 M2 濃度と QTcF 間隔の関係を検討した。その結果，血漿中ベダキリン又は血漿中 M2 濃度と時間を一致させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量には明らかな関係は認められなかった。

以上より，概して血漿中ベダキリン及び M2 曝露量と QT 間隔には明らかな関係性はないものと考えられた。

2.7.2.3.2.3 TMC207 の薬物動態とその他の安全性との関係

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のいずれの結果からも，血漿中ベダキリンの曝露量と死亡間，曝露量と Hy's law 及び Temple's Corollary の検査基準に合致する ALT 又は AST 及びビリルビン増加間との関係性は示唆されなかった（2.7.2.2.2.2(2)2)c)及び 2.7.2.2.2.2(3)3)）。試験中又は試験後に死亡した被験者，又は Hy's law 及び Temple's Corollary の検査基準に合致する ALT 又は AST 及びビリルビン増加が認められた被験者と，他の被験者（死亡しなかった被験者又は上記の臨床検査異常が認められなかった被験者）を比べたとき，血漿中ベダキリンの曝露量に大きな差異は認められなかった。

参考文献（2.7.2.1~2.7.2.3）

1） Temple R. Hy’s law: predicting serious hepatotoxicity. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2006; 15: 241-243.

2） FDA Guidance for Industry: Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. July 2009.

3） Senior JR. Evolution of the food and drug administration approach to liver safety assessment for new drugs: Current status and challenges. Drug Saf. 2014; 37(Suppl 1): S9–S17.

4） Coyne KM, et al. Pharmacology of second-line antituberculosis drugs and potential for interactions with antiretroviral agents. AIDS. 2009; 23(4): 437-446.

5） Fraeyman NF, et al. α_1-acid glycoprotein concentration and molecular heterogeneity: relationship to oxprenolol binding in serum from healthy volunteers and patients with lung carcinoma or cirrhosis. Br J Clin Pharmacol. 1988; 25(6): 733-740.

6） Hanumegowda UM, et al. Phospholipidosis as a function of basicity, lipophilicity, and volume of distribution of compounds. Chem Res Toxicol. 2010; 23(4): 749-755.

7） Reasor MJ, et al. Drug-induced phospholipidosis: are there functional consequences?. Exp Biol Med. 2001; 226(9): 825-830.

2.7.2.4 特別な試験（微生物関連試験）

2.7.2.4.1 まとめ

ベダキリンは，新規作用機序を有するジアリルキノリン系の抗結核薬であり，多剤感受性及び耐性 *M. tuberculosis* に対して殺菌活性を有する。

ベダキリンは，*M. tuberculosis* 以外のマイコバクテリウム属（*M. ulcerans*，*M. avium* complex，*M. kansasii*，*M. fortuitum* 及び *M. abscessus*）に対しても抗菌活性を示すが，その他の細菌（*Escherichia coli* 及び *Staphylococcus aureus* 等）に対しては抗菌活性を示さない。

M. tuberculosis に対するベダキリンの作用機序は，ATP 合成酵素の F0 サブユニットに作用し ATP 合成を阻害する。この新規の作用機序から，既存の抗結核薬に対して耐性の *M. tuberculosis* はベダキリンに対して交差耐性を示さず，ベダキリンは多剤耐性 *M. tuberculosis* に対して感受性菌と同様の抗菌活性が期待できる。ベダキリンに対する *M. tuberculosis* の耐性機序は，標的分子である ATP 合成酵素の変異及び薬剤排出ポンプの過剰発現である。

ベダキリンは，増殖期及び休眠期 *M. tuberculosis* に対して *in vitro* 殺菌作用を示す。マウス及びモルモットを用いた *M. tuberculosis* 感染モデルにおいて，ベダキリン単独投与及び既存の抗結核薬との併用投与で *in vivo* 殺菌作用が認められた。

ベダキリンの代謝物 M2 及び M3 の *in vitro* 抗菌活性は，それぞれベダキリンの 1/4～1/7 及び 1/100～1/300 であった。

2.7.2.4.2 微生物関連試験

2.7.2.4.2.1 *In vitro* 抗菌スペクトル

(1) *Mycobacterium tuberculosis* に対する抗菌活性

【評価資料 5.3.5.4.1】

実験室保存の *M. tuberculosis* 85 株に対するベダキリンの *in vitro* 抗菌活性を，7H10 培地を用いた寒天培地法（7H10 寒天培地法）で検討した。

感受性及び多剤耐性株を含むすべての *M. tuberculosis* に対するベダキリンの MIC は，≤0.008～0.12 μg/mL に分布し，MIC_{50} 及び MIC_{90} は，それぞれ 0.03 及び 0.06 μg/mL であった（表 2.7.2-74）。

DS-TB 及び MDR-TB に対するベダキリンの抗菌活性は同程度であり，MIC_{50} 及び MIC_{90} に違いはなかった。

表 2.7.2-74 実験室保存株に対するベダキリンの MIC

Organism	MTB Resistance Subtype	N	MIC (μg/mL)		
			MIC Range	MIC_{50}	MIC_{90}
M. tuberculosis	All	85	≤0.008 - 0.12	0.03	0.06
	DS-TB	41	≤0.008 - 0.06	0.03	0.06
	MDR-TB	44	≤0.008 - 0.12	0.03	0.06

MDR-TB：イソニアジド及びリファンピシン耐性株
MIC_{50}：50%の株の発育が阻止される MIC
MIC_{90}：90%の株の発育が阻止される MIC

(2) 国内分離株に対するベダキリンの MIC

【評価資料 5.3.5.4.2】

日本国内で 2012～2015 年に臨床分離された多剤耐性結核菌 59 株（MDR-TB：39 株，XDR-TB：20 株）に対するベダキリンの MIC を，7H11 を用いた寒天培地法（7H11 寒天培地法）及び 7H9 を用いた液体培地法（7H9 液体培地法）で検討した。

7H11 寒天培地法で，判定基準を 99%発育阻害にして MIC 測定を行った場合（表 2.7.2-75），全 59 株に対するベダキリンの MIC 範囲は，0.015～0.12 μg/mL，MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。このうち 39 株の MDR-TB に対するベダキリンの MIC 範囲は，0.015～0.12 μg/mL，MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。同様に，20 株の XDR-TB に対するベダキリンの MIC 範囲は 0.015～0.12 μg/mL，MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。また，7H11 寒天培地法で，判定基準を完全発育阻害にした場合の MIC は，99%発育阻害と比較して同様であった。

7H9 液体培地法で MIC 測定を行った場合（表 2.7.2-75），全 59 株に対するベダキリンの MIC 範囲は 0.03～0.25 μg/mL（MDR：0.03～0.25 μg/mL，XDR：0.03～0.12 μg/mL），MIC_{50} は 0.12 μg/mL（MDR：0.12 μg/mL，XDR：0.06 μg/mL），MIC_{90} は 0.12 μg/mL（MDR：0.12 μg/mL，XDR：0.12 μg/mL）であり，7H11 寒天培地法と比較して MIC が高くなる傾向がみられたが，その差は 2 倍程度であり大きな違いはなく，薬剤感受性の分布は同様であった。

以上，寒天培地法及び液体培地法のいずれの方法において，MDR-TB と XDR-TB でベダキリンに対する感受性に違いはみられなかった。

表 2.7.2-75 国内分離株に対するベダキリンの MIC

耐性分類	株数	測定法	MIC(μg/mL)				
			MIC 範囲			MIC_{50}	MIC_{90}
全株	59	寒天培地 99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	59	寒天培地完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	59	液体培地	0.03	-	0.25	0.12	0.12
MDR	39	寒天培地 99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	39	寒天培地完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	39	液体培地	0.03	-	0.25	0.12	0.12
XDR	20	寒天培地 99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	20	寒天培地完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	20	液体培地	0.03	-	0.12	0.06	0.12

寒天培地判定：99%発育阻害及び完全発育阻害，液体培地判定：目視で発育なし
MDR：多剤耐性結核菌（イソニアジド及びリファンピシン耐性で XDR でない株）
XDR：超多剤耐性結核菌［イソニアジド，リファンピシン，レボフロキサシン及びカナマイシン耐性］

(3) 海外臨床試験分離株に対するベダキリンの MIC

【評価資料 5.3.5.4.3，5.3.5.4.4，5.3.5.4.5，5.3.5.4.6】

海外臨床試験 C208 及び C209 試験で分離された多剤耐性結核菌に対するベダキリンの MIC を 7H11 寒天培地法及び酸化還元指示薬レサズリンを加えた 7H9 液体培地法（レサズリン 7H9 液体培地法）で検討した。

寒天培地法で MIC 測定を行った場合（表 2.7.2-76），C208 及び C209 試験ともに，MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。また，$MDR_{H\&R}$，pre-XDR 及び XDR ともにベダキリンに対して同様の薬剤感受性を示した。

液体培地法で MIC 測定を行った場合（表 2.7.2-77），C208 及び C209 試験ともに，MIC_{50} は 0.03 μg/mL，MIC_{90} は 0.06 μg/mL であった。また，$MDR_{H\&R}$，pre-XDR 及び XDR ともにベダキリンに対して同様の薬剤感受性を示した。

以上，寒天培地法及び液体培地法のいずれの方法において，$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB と XDR-TB でベダキリンに対する感受性に違いはみられなかった。

表 2.7.2-76 海外臨床分離株に対する MIC 測定（7H11 寒天培地法）

試験番号	耐性分類	株数	MIC (μg/mL)				
			MIC 範囲			MIC_{50}	MIC_{90}
C208 stage 2	全株	109	0.0075	-	0.48	0.06	0.12
	$MDR_{H\&R}$	83	0.0075	-	0.48	0.06	0.12
	pre-XDR	26	0.015	-	0.12	0.06	0.12
C209	全株	167	0.0075	-	> 0.48	0.06	0.12
	$MDR_{H\&R}$	88	0.0075	-	0.48	0.06	0.12
	pre-XDR	44	0.015	-	> 0.48	0.06	0.12
	XDR	35	0.015	-	0.48	0.06	0.12

MIC 判定：99%発育阻害
$MDR_{H\&R}$: 多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性で pre-XDR 及び XDR でない）
pre-XDR: pre-超多剤耐性［イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，アミカシン，カナマイシン，カプレオマイシン又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 薬に対して耐性］
XDR: 超多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，アミカシン，カナマイシン又はカプレオマイシンのうち少なくとも 1 薬に対して耐性，及びフルオロキノロン系抗菌薬に対して耐性）
【5.3.5.4.5】で 208-4144 株（MDR-TB：MIC 0.0075 μg/mL）を追記
【5.3.5.4.6】で 209-0303 株（XDR-TB：MIC 0.015 μg/mL）を追記

表 2.7.2-77 海外臨床分離株に対する MIC 測定（レサズリン 7H9 液体培地法）

試験番号	耐性分類	株数	MIC (μg/mL)				
			MIC 範囲			MIC_{50}	MIC_{90}
C208 stage 2	全株	105	0.0039	-	0.25	0.03	0.06
	$MDR_{H\&R}$	79	0.0039	-	0.25	0.03	0.06
	pre-XDR	26	0.0078	-	0.06	0.03	0.06
C209	全株	167	0.0039	-	0.5	0.03	0.06
	$MDR_{H\&R}$	91	0.0039	-	0.25	0.03	0.06
	pre-XDR	41	0.0078	-	0.25	0.03	0.06
	XDR	35	0.0039	-	0.5	0.03	0.06

$MDR_{H\&R}$: 多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性で pre-XDR 及び XDR でない）
pre-XDR: pre-超多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，アミカシン，カナマイシン，カプレオマイシン又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか 1 薬に対して耐性）
XDR: 超多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，アミカシン，カナマイシン又はカプレオマイシンのうち少なくとも 1 薬に対して耐性，及びフルオロキノロン系抗菌薬に対して耐性）
【5.3.5.4.5】で 208-4144 株（MDR-TB：MIC 0.0078 μg/mL）を追記
【5.3.5.4.6】で 209-0303 株（XDR-TB：MIC 0.0313 μg/mL）を追記

(4) 他のマイコバクテリウム属

【評価資料 5.3.5.4.7】

M. tuberculosis 以外のマイコバクテリウム属に対するベダキリンの *in vitro* 抗菌活性を，7H11 寒天培地法で検討した。

ベダキリンは，*M. avium* complex，*M. fortuitum* 及び *M. marinum* に対して *M. tuberculosis* と同程度の抗菌活性（MIC：<0.1 μg/mL）を示し，*M. abscessus*（0.25 μg/mL）及び *M. ulcerans*（0.50 μg/mL）に対する抗菌活性は比較的低かった（表 2.7.2-78）。

表 2.7.2-78 マイコバクテリウム属に対するベダキリンの MIC

Mycobacterial species	N	MIC (μg/mL)	
		MIC Range	Median
M. bovis	1	-	0.003
M. avium/*M. intracellulare* (MAC)	7	0.007 - 0.010	0.010
M. kansasii	1	-	0.003
M. marinum	1	-	0.003
M. fortuitum	5	0.007 - 0.010	0.010
M. abscessus	1	-	0.250
M. smegmatis	7	0.003 - 0.010	0.007
M. ulcerans	1	-	0.500

N = number of strains

(5) その他の細菌

【評価資料 5.3.5.4.7】

マイコバクテリウム属以外の細菌に対するベダキリンの *in vitro* 抗菌活性を，CLSI 法を用いて検討した。

ベダキリンは，他の細菌に対してほとんど抗菌活性がなく（MIC：≥4 μg/mL），マイコバクテリウム属に対して特異的に抗菌活性を示した。

表 2.7.2-79 他の細菌に対するベダキリンの MIC

Bacterial species	N	MIC (μg/mL)	
		MIC Range	Median
Corynebacterium jeikeium	1	-	4
Corynebacterium urealyticum	1	-	4
Helicobacter pylori	20	2 - > 4	4
Nocardia asteroides	1	-	> 16
Nocardia farcinica	1	-	> 16
Escherichia coli	1	-	> 32
Haemophilus influenzae	1	-	> 32
Streptococcus pneumoniae	10	16 - 64	> 32
Staphylococcus aureus	1	-	> 32

N = number of strains

2.7.2.4.2.2 代謝物 M2 及び M3 の *in vitro* 抗菌活性

(1) 最小発育阻止濃度

【評価資料 5.3.5.4.8，5.3.5.4.9】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの代謝物 M2 及び M3 の抗菌活性を，7H10 又は 7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法で検討した。

M2 の抗菌活性は，ベダキリンと比較して 1/4～1/7，M3 は 1/100～1/300 であった。

表 2.7.2-80 *M. tuberculosis* に対する代謝物 M2 の MIC

Compounds	MIC(μg/mL)	
	7H10 agar (N = 2)	7H9 broth (N = 1)
M2	0.10	0.10
Bedaquiline	0.025/0.020	0.015

N = number of studies

表 2.7.2-81 *M. tuberculosis* に対する代謝物 M3 の MIC

Compounds	MIC(μg/mL)	
	7H11 agar (N = 3)	7H9 broth (N = 1)
M3	5.60	5.60
Bedaquiline	0.06	0.02

N = number of studies

(2) ATP 合成酵素に及ぼす影響

【評価資料 5.3.5.4.10】

M. bovis BCG の ATP 合成酵素に対するベダキリンの代謝物 M2 の阻害活性を，膜小胞を用いて検討した。

ATP 合成酵素に対するベダキリンの IC_{50} は，5 nmol/L 付近であった。これに対して，代謝物 M2 の IC_{50} は，100～500 nmol/L であった。M2 の阻害活性は，ベダキリンの 1/20～1/100 であった。

表 2.7.2-82 *M. bovis* の ATP 合成に対するベダキリンの阻害活性

Bedaquiline (nmol/L)	0	1	2.5	5	25	100
% Inhibition Experiment 1	0	17.2	33.2	63.4	92.1	100.9
% Inhibition Experiment 2	0	13.0	30.1	53.9	72.2	96.7

表 2.7.2-83 *M. bovis* の ATP 合成に対する代謝物 M2 の阻害活性

M2 (nmol/L)	0	5	25	100	500	1000	10000
% Inhibition Experiment 1	0	5.9	37.1	46.5	80.8	-24.3	102.7
% Inhibition Experiment 2	0	-4.1	20.3	48.1	81.0	93.4	101.3

(3) *atpE* 変異株に対する抗菌活性

【評価資料 5.3.5.4.11】

ベダキリンの標的分子は，*M. tuberculosis* の ATP 合成酵素であり，*atpE* 遺伝子にコードされている（2.7.2.4.2.5(1)）。*atpE* 変異株（EH4.1，LV13 及び BK12）に対する M2 の MIC を，7H9 液体培地法で検討した。

ベダキリンの MIC は，感受性株である *M. tuberculosis* H37Rv に対しては平均 0.05 μg/mL であったのに対して，*atpE* 変異株（EH4.1，LV13 及び BK12）に対しては 0.82～>7.16 μg/mL であった。

同様に，M2 の MIC は，H37Rv に対しては平均 0.17 μg/mL であったのに対して，*atpE* 変異株（EH4.1，LV13 及び BK12）に対しては 0.66～6.62 μg/mL であった。

以上，*M. tuberculosis* に対する M2 の作用機序は，ベダキリンと同様と考えられる。

表 2.7.2-84 *atpE* 変異株に対する代謝物 M2 の MIC

Strain	MIC (μg/mL)					
	Bedaquiline			M2		
	Experiment 1	Experiment 2	Mean	Experiment 1	Experiment 2	Mean
H37Rv (wild-type)	0.07	0.04	0.05	0.21	0.19	0.17
	0.06	0.04		0.10	0.20	
	0.06	0.05		0.11	0.19	
EH4.1 (*atpE* mutant)	0.72	1.13	0.82	1.39	3.05	2.03
	0.70	0.84		1.18	2.42	
	0.77	0.77		1.11	3.05	
LV13 (*atpE* mutant)	>7.16	>7.16	>7.16	6.08	>6.92	6.62
	>7.16	>7.16		6.66	>6.92	
	>7.16	>7.16		6.22	>6.92	
BK12 (*atpE* mutant)	>7.16	1.93	4.53	0.68	0.68	0.66
	6.99	2.16		0.67	0.65	
	6.99	1.93		0.68	0.62	

2.7.2.4.2.3　ベダキリンの抗菌活性に及ぼす諸因子の影響

(1) ベダキリン，代謝物 M2 及び M3 の抗菌活性に及ぼす血清タンパクの影響

【評価資料 5.3.5.4.12】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリン，M2 及び M3 の *in vitro* 抗菌活性に及ぼす血清タンパクの影響を，7H11 寒天培地法で検討した。

ベダキリンの *in vitro* 抗菌活性は，ウシ血清アルブミン（BSA）添加によって 1/28～1/9 に低下した。M2 及び M3 の *in vitro* 抗菌活性は，それぞれ 1/27～1/9 及び 1/9～1/3 に低下した。

表 2.7.2-85 ベダキリン，代謝物 M2 及び M3 の抗菌活性に及ぼす血清タンパクの影響

Strain	Number of strains	MIC (μg/mL) [+ 5% BSA]		
		Bedaquiline	M2	M3
M. tuberculosis H37Rv	1	0.06 [1.7]	0.21 [5.6]	5.6 [17]
M. tuberculosis H37Rv	1	0.06 [0.56]	0.56 [5.0]	5.6 [50]
M. tuberculosis H37Rv	1	0.06 [0.56]	0.19 [1.7]	5.6 [50]

(2) ベダキリンの抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響

【評価資料 5.3.5.4.13】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響を，7H9 液体培地法及び 7H11 寒天培地法で検討した。

7H9 液体培地法では，10^6 CFU/mL 以上の接種量で，MIC の上昇がみられた。

7H11 寒天培地法では，10^5 及び 10^6 CFU/mL 接種で MIC への影響はほとんどみられなかったが，10^7 CFU/mL 接種では，10^5 CFU/mL と比較して MIC が 4 倍上昇した。

表 2.7.2-86 ベダキリンの抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響

Compound	MIC (μg/mL) in 7H9 medium			MIC (μg/mL) on 7H11 agar		
	10^5	10^6	10^7	10^5	10^6	10^7
Bedaquiline	0.06 0.06	0.25 0.25	1 1	0.03	0.06	0.125
Isoniazid	0.06 0.06	0.06 0.06	> 32 > 32	0.03	0.03	1
Rifampicin	0.016 0.016	0.016 0.016	1 1	0.03	0.06	0.25
Read at day	7	7	7	21	21	21

(3) ベダキリンの抗菌活性に及ぼす培地 pH の影響

【評価資料 5.3.5.4.14】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼす培地 pH の影響を，7H9 液体培地法及び 7H11 寒天培地法で検討した。

7H9 液体培地法では，培地が酸性及びアルカリ性になることで，ベダキリンの MIC は上昇した。

7H11 寒天培地法では，培地 pH による影響はみられなかった。

表 2.7.2-87 ベダキリンの抗菌活性に及ぼす培地 pH の影響

Compound	MIC (μg/mL) in 7H9 medium			MIC (μg/mL) on 7H11 agar		
	pH 6	pH 7	pH 8	pH 6	pH 7	pH 8
Bedaquiline	0.125 0.125	0.06 0.06	0.25 0.25	0.03	0.03	0.03
Isoniazid	0.03 0.03	0.06 0.06	0.125 0.125	0.03	0.03	0.06
Rifampicin	0.016 0.016	0.016 0.016	0.25 0.25	0.03	0.03	0.06
Read at day	10	7	7	21	21	21

(4) ベダキリンの抗菌活性に及ぼす培養温度の影響

【評価資料 5.3.5.4.15】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼす培養温度の影響を，7H9 液体培地法及び 7H11 寒天培地法で検討した。

41°C では，試験菌株の増殖がみられなかったが，33 及び 37°C の培養では，ベダキリンの MIC に影響はなかった。

表 2.7.2-88 ベダキリンの抗菌活性に及ぼす培養温度の影響

Compound	MIC (μg/mL) in 7H9 broth			MIC (μg/mL) on 7H11 agar		
	33°C	37°C	41°C	33°C	37°C	41°C
Bedaquiline	0.06	0.06	No growth	0.03	0.03	No growth
	0.06	0.06				
Isoniazid	0.03	0.06		0.03	0.03	
	0.03	0.06				
Rifampicin	0.016	0.016		0.016	0.03	
	0.016	0.016				
Read at day	7	7	14	21	21	21

(5) ベダキリンの抗菌活性に及ぼす Tween80 の影響

【評価資料 5.3.5.4.16】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼす Tween80 の影響を，7H9 液体培地法で検討した。

ベダキリンの MIC は，Tween80 の濃度が 0.02%まで影響を受けなかった。

表 2.7.2-89 ベダキリンの抗菌活性に及ぼす Tween80 の影響

Compound	MIC (μg/mL)		
	Tween80 0%	Tween80 0.02%	Tween80 0.2%
Bedaquiline	0.03	0.03	0.125
	0.03	0.03	0.125
Isoniazid	0.03	0.03	0.03
	0.03	0.03	0.06
Ciprofloxacin	0.25	0.25	0.25
	0.25	0.25	0.25
Clofazimine	0.125	0.125	0.25
	0.125	0.06	0.25
Read-out after:	7 days	7 days	12 days

(6) ベダキリンの抗菌活性に及ぼすプラスチック素材の影響

【評価資料 5.3.5.4.17】

M. smegmatis に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼすプラスチック素材の影響を，7H11 寒天培地法で検討した。

ベダキリンの MIC は，ポリスチレンを容器に使用したとき（MIC：チューブ 0.03 μg/mL，プレート 0.015 μg/mL）と比較して，ポリプロピレンを使用すると上昇した（MIC：0.24 μg/mL）。

表 2.7.2-90 ベダキリンの抗菌活性に及ぼすプラスチック素材の影響

Tubes/Plates	MIC (μg/mL)
Polystyrene tubes	0.03
Polypropylene tubes	0.24
Polystyrene plates	0.015

2.7.2.4.2.4 殺菌活性

(1) 最小殺菌濃度

【評価資料 5.3.5.4.12】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの *in vitro* 殺菌活性を検討した。

7H9 液体培地法で MIC 測定を行い，発育がみられなかった菌液を 7H11 寒天培地に接種し 99.99%の発育阻害を示した最小薬物濃度を最小殺菌濃度（minimum bactericidal concentration：MBC）とした。

ベダキリンの MIC は，0.06 μg/mL であり（表 2.7.2-85），MBC は 0.4 μg/mL であった（表 2.7.2-91）。

表 2.7.2-91 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリン，代謝物 M2 及び M3 の MBC

Strain	Number of Strains	MBC (μg/mL)		
		Bedaquiline	M2	M3
M. tuberculosis H37Rv	1	0.4	2	20
M. tuberculosis H37Rv	1	0.4	2	20
M. tuberculosis H37Rv	1	0.4	2	20

(2) 休眠期 *M. tuberculosis* に対する殺菌作用

【評価資料 5.3.5.4.18】

増殖期及び休眠期 *M. tuberculosis* に対するベダキリンの *in vitro* 殺菌作用を検討した。

増殖期及び休眠期 *M. tuberculosis* H37Rv（10^7～10^8 CFU/mL）に，ベダキリンを 10 μg/mL 作用させ，1，4，7 及び 14 日目に生菌数を測定した。増殖期 *M. tuberculosis* は，好気培養した菌液を用い，休眠期 *M. tuberculosis* は，Wayne 培養法 [1)] による嫌気培養した菌液を用いた。対照薬として，イソニアジド（10 μg/mL）を用いた。

増殖期 *M. tuberculosis* にベダキリンを 10 μg/mL 作用させると，7 日目の生菌数は 2.2 $\log_{10}$減少し，14 日目には更に 0.8 $\log_{10}$減少した（図 2.7.2-33）。

休眠期 *M. tuberculosis* に対しては，7 日目の生菌数は 1.8 $\log_{10}$減少し，14 日目には更に 3 $\log_{10}$減少した。ベダキリンは，増殖期及び休眠期 *M. tuberculosis* に対して同程度の殺菌作用を示した。

これに対して，イソニアジドは，休眠期 *M. tuberculosis* に殺菌作用を示さなかった。

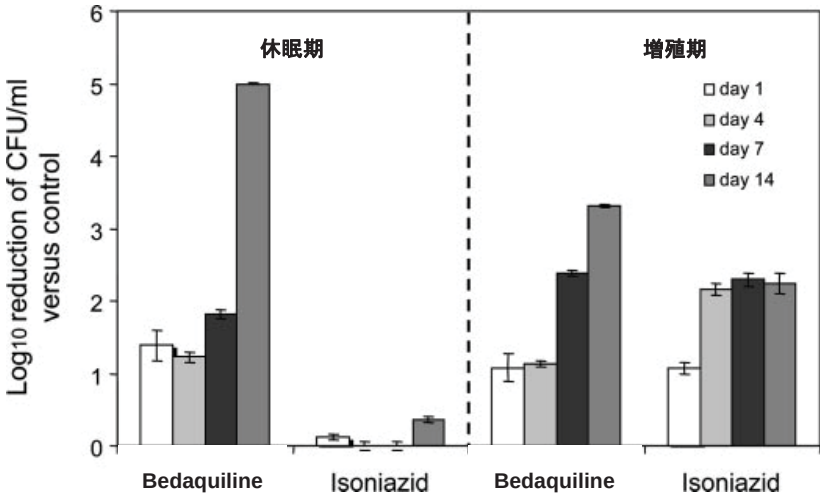


図 2.7.2-33 増殖期及び休眠期 *M. tuberculosis* に対するベダキリンの *in vitro* 殺菌作用

(3) 増殖期 *M. tuberculosis* に対する殺菌曲線

【評価資料 5.3.5.4.7】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの経時的殺菌作用を検討した。

対数増殖期の *M. tuberculosis* H37Rv（10^6 CFU/mL）に，ベダキリンを MIC（0.03 μg/mL）の 10 倍濃度（10MIC：0.3 μg/mL）及び 100 倍濃度（100MIC：3 μg/mL）を作用させ，2，6 及び 12 日目に生菌数を測定した。

ベダキリンの 10MIC 及び 100MIC 濃度を作用させると，12 日目の生菌数は，作用前と比較して 1/1000 に減少し，ベダキリンの殺菌作用が示された。両薬物濃度間で殺菌作用に違いは認められなかった。

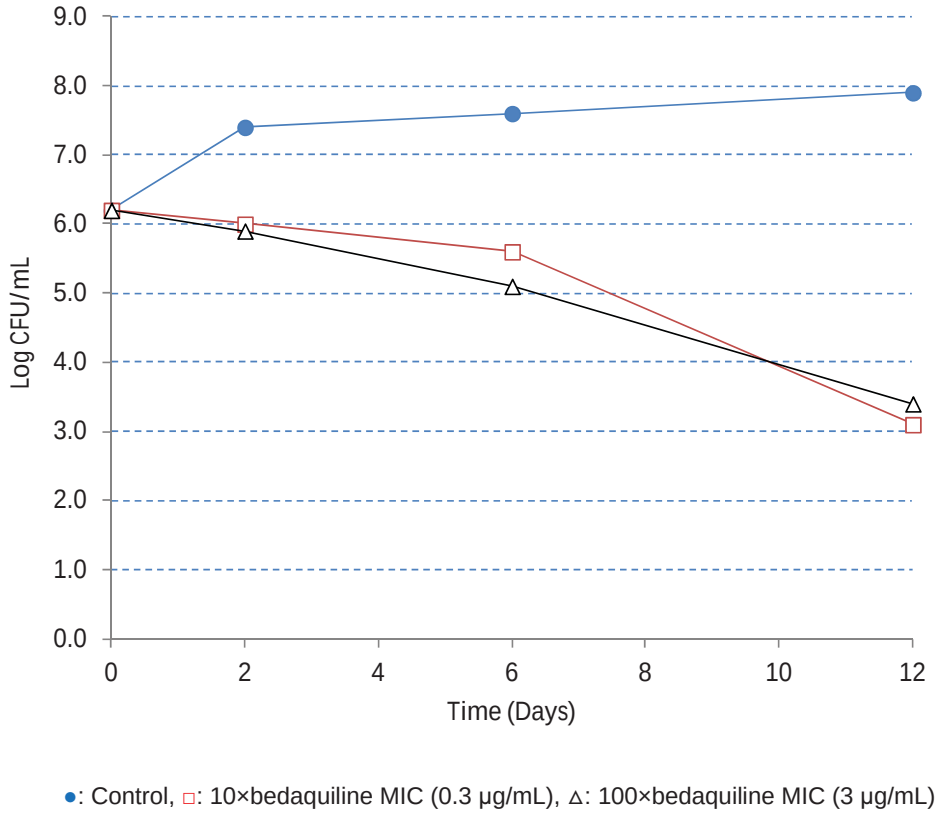


図 2.7.2-34 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリンの殺菌作用

(4) 遅延性殺菌作用の検討

【評価資料 5.3.5.4.19】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの経時的殺菌作用を検討した。

対数増殖期の *M. tuberculosis* H37Rv（10^6 CFU/mL）に，ベダキリンの 0.1 μg/mL（3MIC），1 μg/mL（30MIC）及び 10 μg/mL（300MIC）を作用し，経時的に生菌数を測定した。また，ベダキリンの殺菌作用と細胞内 ATP 濃度の関係を検討するため，細胞内 ATP 濃度を測定した。

ベダキリンは，2 日目まで殺菌作用を示さず，4 日目までの殺菌作用（生菌数の低下）は 300MIC でも 1 $\log_{10}$ CFU 未満であった（図 2.7.2-35B）。しかし，14 日目では 300MIC で生菌数が 4 $\log_{10}$ CFU 減少した（図 2.7.2-35A）。

細胞内 ATP 濃度は，ベダキリンの 300MIC 作用でも 2 日目まで僅かな低下（1/10）であった（図 2.7.2-36B）。しかし，9 日目の細胞内 ATP 濃度は，ベダキリンの 300MIC で 1/1000 であった（図 2.7.2-36A）。

一方，イソニアジド（細胞エンベロープ脂質生合成の阻害薬，300MIC 作用）は，強い殺菌作用を示したが（図 2.7.2-35A），細胞内 ATP 濃度に影響を及ぼさなかった（図 2.7.2-36A）。

また，ATP 合成酵素にベダキリンに対する耐性株では ATP 濃度の低下はみられず，ATP 合成酵素がベダキリンの標的分子であることが示唆された（図 2.7.2-36B，挿入図）。

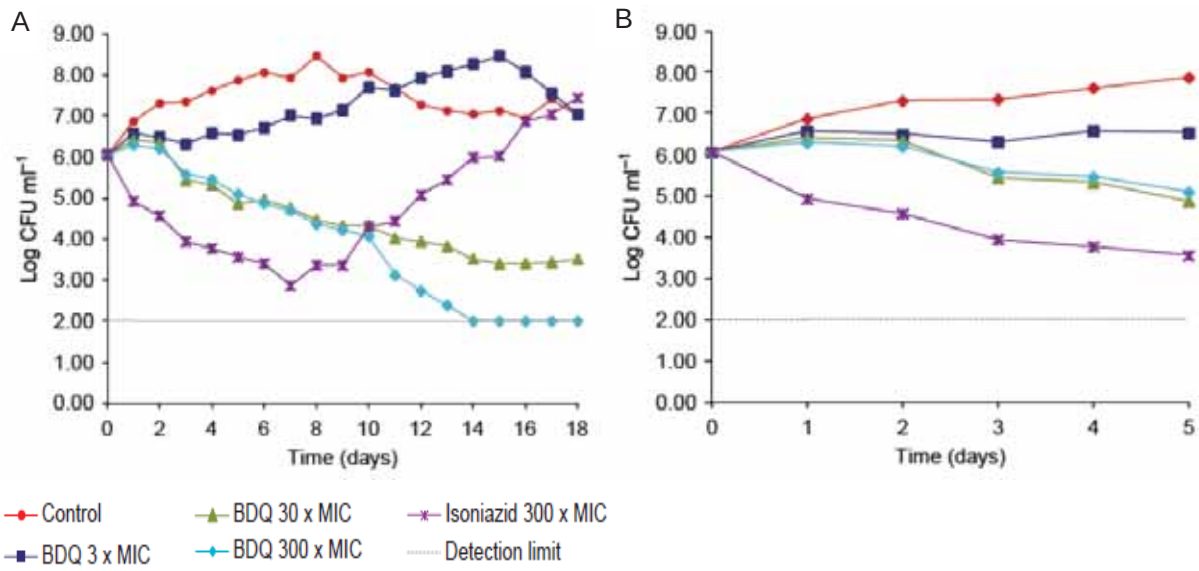
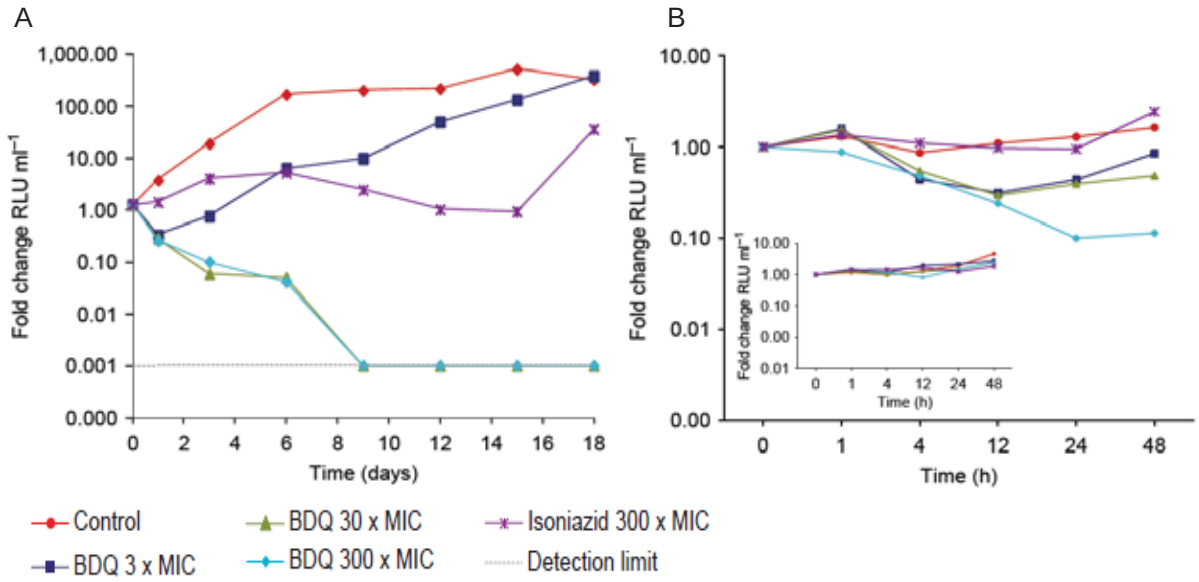


図 2.7.2-35 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリンの遅延性殺菌作用

Note: Panel B is an enlargement of the results presented in Panel A for the initial 5 days.
BDQ = bedaquiline



RLU: relative luminescence unit
BDQ: bedaquiline

図 2.7.2-36 *M. tuberculosis* H37Rv の細胞内 ATP 濃度に対するベダキリンの作用

Note: Panel B is an enlargement of the results presented in Panel A for the initial 48 hours.
Panel B inset: cellular ATP levels in the bedaquiline-resistant *M. tuberculosis* strain.

2.7.2.4.2.5　作用機序

(1) 標的分子

【評価資料 5.3.5.4.20】

ベダキリン耐性株である *M. tuberculosis* BK12 並びに *M. smegmatis* R09 及び R10 を用いてベダキリンの作用機序を検討した。ATP 合成酵素に対する作用は，*M. smegmatis* の膜小胞を用いて測定した。

ベダキリンに耐性の *M. tuberculosis* 及び *M. smegmatis* では，共通して *atpE* 遺伝子に変異がみられた。この遺伝子は，ATP 合成酵素を構成する F0 サブユニットの一部をコードする。ATP 合成酵素は，複数のサブユニットからなる膜貫通型の複合酵素であり，ATP の合成及び加水分解に関与する [2)] 。

M. smegmatis では 32 位アミノ酸がアスパラギン酸からバリン（D32V），*M. tuberculosis* では 63 位アラニンがプロリン（A63P）に変異が確認された（図 2.7.2-37）。これら 2 つのアミノ酸は，ATP 合成酵素のサブユニット c に存在する。

このことから，*atpE* 遺伝子はベダキリンの標的分子をコードする遺伝子であり，耐性に関与することが示唆された。

M. smegmatis の膜小胞の ATP 合成酵素に対するベダキリンの IC_{50} は，2.5 nmol/L（0.0014 μg/mL）付近であり（図 2.7.2-38），この濃度は，該当菌株に対するベダキリンの MIC（0.003 μg/mL）に近い値であった。

以上，ベダキリンの標的分子は *M. tuberculosis* の ATP 合成酵素のサブユニット c であることが示唆された。

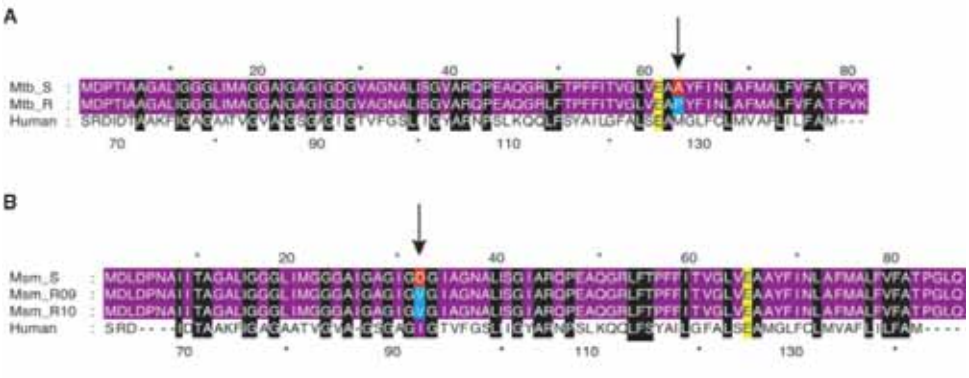


図 2.7.2-37 *M. tuberculosis* 及び *M. smegmatis* の *atpE* 遺伝子配列

MTB_S: drug-sensitive strain of *M. tuberculosis* H37Rv, *atpE* (residues 1 to 81)
MTB_R: drug-resistant strain of *M. tuberculosis* BK12, *atpE* (1 to 81)
MSM_S: drug-sensitive strain of *M. smegmatis*, *atpE* (1 to 86)
MSM_R09 and MSM_R10: drug-resistant strains of *M. smegmatis atpE* (1 to 86)

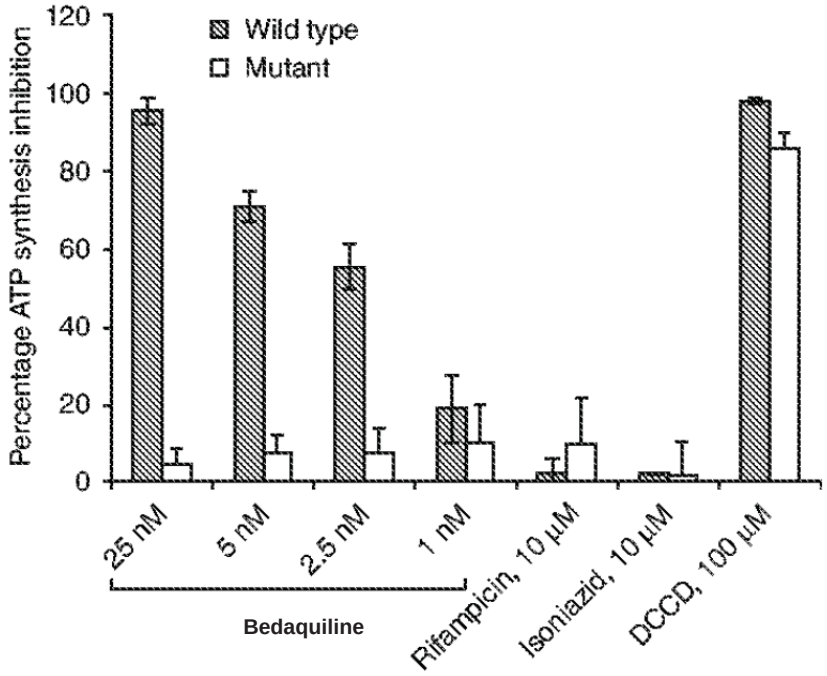


図 2.7.2-38 *M. smegmatis* の野生株及び *atpE*^{D32V} 遺伝子変異株の ATP 合成酵素に及ぼすベダキリンの影響

DCCD = N,N'dicyclohexylcarbodiimide, n = 3

(2) ヒト ATP 合成酵素に対する選択性

【評価資料 5.3.5.4.21】

ベダキリンの作用機序は，マイコバクテリウム属の ATP 合成酵素に対する阻害作用である。

しかし，ATP 合成酵素は，真核生物のミトコンドリア内にも存在するため，ヒトがん細胞及び *M. smegmatis* の膜小胞の ATP 合成酵素に対するベダキリンの作用を測定し，ベダキリンの種選択性を検討した。

M. smegmatis の ATP 合成酵素に対するベダキリンの IC_{50} は，0.01 μmol/L 付近であったのに対して（図 2.7.2-39B），ヒトミトコンドリアの ATP 合成酵素に対してはほとんど阻害作用を示さなかった（IC_{50}>100 μmol/L，図 2.7.2-39A）。*M. smegmatis* に対するベダキリンの選択性は，ヒトミトコンドリアと比較して>10,000（>100/0.01）であった。

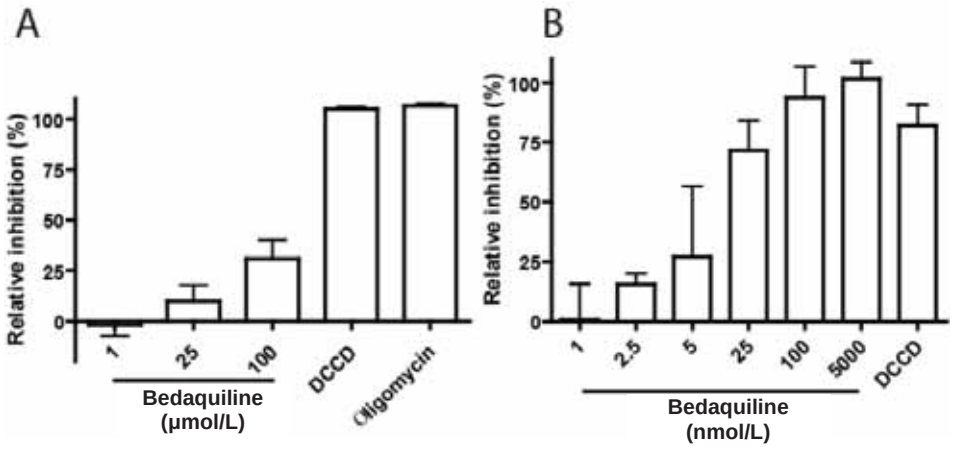


図 2.7.2-39 ヒトミトコンドリアの ATP 合成に及ぼすベダキリンの影響

ATP synthesis in the presence of bedaquiline was measured for mitochondria from a human cancer cell line (A), compared to reversed membrane vesicles of *Mycobacterium smegmatis* (B). Samples of human mitochondria and reversed membrane vesicles were incubated at 25ºC for 1 hour in the presence of an ADP-regenerating system, produced ATP was quantified spectrophotometrically monitoring oxidation of glucose-6-phosphate with $NADP^+$.

2.7.2.4.2.6　細胞内抗菌活性

【評価資料 5.3.5.4.22】

M. tuberculosis は，細胞内寄生菌であることから，マウスマクロファージに感染させた *M. tuberculosis* に対するベダキリンの抗菌活性を検討した。

細胞内非感染及び細胞内感染 *M. tuberculosis* H37Rv に対して，ベダキリンを 0.006～1 μg/mL の濃度で 5～21 日間作用させ，静菌作用を示した濃度を算出した。

静菌作用を示したベダキリン濃度は，細胞内非感染 *M. tuberculosis* に対して 0.22 μg/mL であり，細胞内感染 *M. tuberculosis* に対して 0.17 及び 0.06 μg/mL であった。

以上のことから，ベダキリンは細胞内感染した *M. tuberculosis* に対して抗菌活性が期待できる。

表 2.7.2-92 *M. tuberculosis* H37Rv に対して静菌作用を示したベダキリン濃度

Experimental system	Mean static concentration (μg/mL)	95% confidence limits
Extra-cellular	0.22	0.13-0.37
Mouse peritoneal macrophages	0.17	0.09-0.31
Mouse macrophages-like J774	0.06	0.04-0.10

The data at 21 days for the extra-cellular cultures, at 7 days for the J774 cell line cultures and 5 days for the mouse PM.

2.7.2.4.2.7　薬剤耐性機序

(1) 耐性菌選択

【評価資料 5.3.5.4.7，5.3.5.4.23】

M. tuberculosis H37Rv 及び *M. smegmatis* mc2155 を用いて，ベダキリンに対する *in vitro* 耐性発現頻度を検討した。

M. tuberculosis H37Rv（MIC：0.03 μg/mL）及び *M. smegmatis* mc2155（MIC：0.003 μg/mL）に 4MIC 及び 8MIC のベダキリンを作用させたところ，ベダキリン耐性株の発現頻度は，4MIC でそれぞれ 5×10^{-7} 及び 2×10^{-8}，8MIC でそれぞれ 5×10^{-8} 及び 1×10^{-8} であった【5.3.5.4.7】。

これに対して，リファンピシンに対する *M. tuberculosis* の耐性発現頻度は，1×10^{-7}～10^{-8} であった。

また，ベダキリン耐性株は，他の抗結核薬［イソニアジド，リファンピシン，ストレプトマイシン，アミカシン，エタンブトール，モキシフロキサシン］に対して感受性であった。

M. tuberculosis H37Rv（感受性株）及び臨床分離 6 株（感受性株：2 株，多剤耐性株：4 株）を用いて，10MIC，30MIC 及び 100MIC のベダキリンを作用させて *in vitro* 耐性発現試験を実施した【5.3.5.4.23】。

10MIC（0.3 μg/mL）作用させたときの耐性菌発現頻度は，4.7×10^{-7}～8.9×10^{-9} であり，30MIC を作用させたときは，3.9×10^{-8}～2.4×10^{-9} であった。100MIC では，耐性菌は検出されなかった（図 2.7.2-40）。

検出された耐性株に対するベダキリンの MIC は，0.12～3.84 μg/mL であり，親株の 4～128 倍であった。

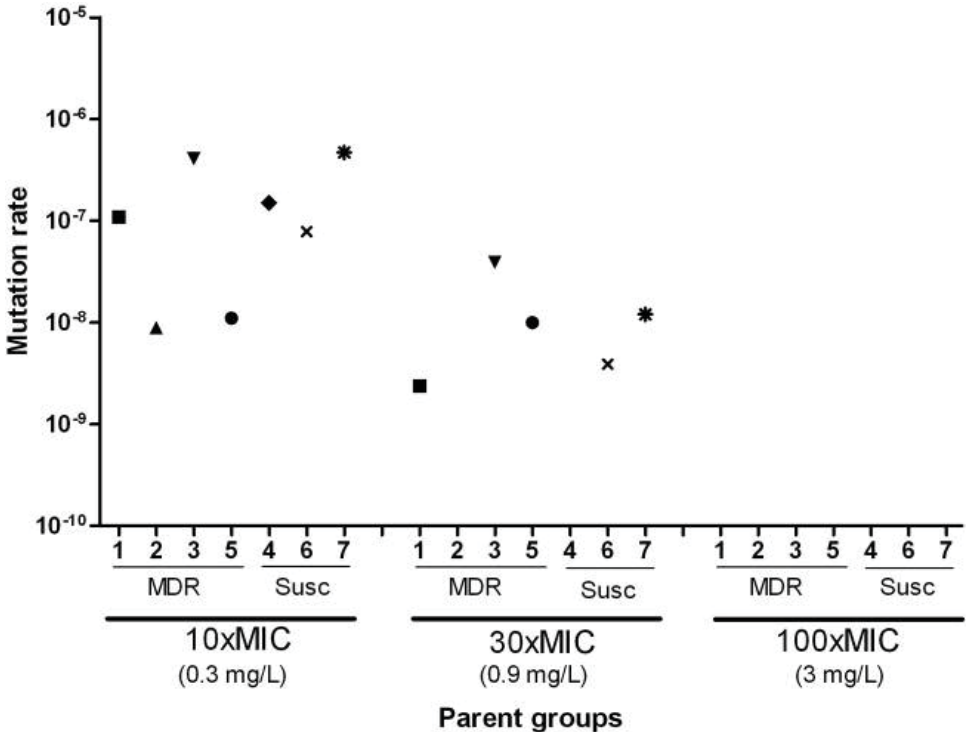


図 2.7.2-40 ベダキリンに対する *M. tuberculosis* の耐性発現頻度

1,2,3,5:臨床分離多剤耐性株（MDR），4,6:臨床分離感受性株（Susc），7:*M. tuberculosis* H37Rv（Susc）

(2) ベダキリン耐性株の変異部位解析

1) *atpE* 遺伝子変異

【評価資料 5.3.5.4.23】

2.7.2.4.2.7(1)で選択されたベダキリン耐性株の遺伝子解析を行った。耐性株 53 株に対して，ATP 合成酵素のサブユニット c をコードする *atpE* 遺伝子の解析を行った。*atpE* 遺伝子は，ベダキリンに対する耐性に関与することが示唆されている（2.7.2.4.2.5(1)）。

53 株中 15 株において，*atpE* 遺伝子の 5 箇所にアミノ酸変異が確認された（表 2.7.2-93）。これらアミノ酸変異がみられた菌株に対するベダキリンの MIC は，親株と比較して 8～128 倍上昇した。その他の 38 株では，MIC が親株と比較して 4～32 倍上昇したが *atpE* 遺伝子に変異はなく，これら菌株のうち 3 株を用いて，ATP 合成酵素の F0 operon（*atpB*，*atpE* 及び *atpF*）及び F1 operon（*atpH*，*atpA*，*atpG*，*atpD* 及び *atpC*）の遺伝子解析を行ったが，変異は認められなかった。これら 3 株は，全遺伝子解析を行ったが，親株との違いはなかった。

表 2.7.2-93 耐性株の *atpE* 遺伝子解析 [a]

Parent strain group and strain	Selection concn (multiple of MIC)	No. of mutants sequenced (total no. obtained)	*atpE*, F0 operon, or ATP synthase operon mutation	No. of independent mutants	MIC range (μg/mL)
MDR parent strains					
1	10	6 (12)	Glu^{61} → Asp (GAG-GAC)	1	0.48
			WT *atpE*	5	0.12-0.48
	30	2 (2)	Ala^{63} → Pro (GCA-CCA)	2	1.92-3.84
2	10	3 (5)	Asp^{28} → Val (GAC-GTC)	1	0.48
			Glu^{61} → Asp (GAG-GAC)	1	0.24
			WT *atpE*	1	0.12
	30	0 (0)			
3	10	6 (12)	WT *atpE*	2	0.9
			WT *atpE* and F0 operon	1	0.9
			WT *atpE* and ATP synthase	3	0.9
	30	5 (11)	WT atpE	3	0.48-0.9
			WT *atpE* and F0 operon	2	0.9
5	10	3 (7)	WT *atpE*	2	0.12-0.24
			WT *atpE* and F0 operon	1	0.24
	30	2 (2)	Ala^{63} → Pro (GCA-CCA)	1	0.9
			Ile^{66} → Met (ATC-ATG)	1	0.48
Drug-susceptible parent strains					
4	10	7 (12)	Asp^{28} → Pro (GAC-GGC)	1	0.3
			Glu^{61} → Asp (GAG-GAC)	1	0.96
			WT *atpE*	3	0.12-0.24
			WT *atpE* and F0 operon	2	0.3-0.48
	30	1 (1)	Glu^{61} → Asp (GAG-GAC)	1	0.48
6	10	5 (10)	WT *atpE*	5	0.24-0.96
	30	5 (5)	Glu^{61} → Asp (GAG-GAC)	1	0.48
			Ala^{63} → Pro (GCA-CCA)	1	0.9
			WT *atpE*	3	0.12-24
7	10	3 (10)	WT *atpE*	1	0.48
			WT *atpE* and F0 operon	2	0.48
	30	5 (5)	Ala^{63} → Pro (GCA-CCA)	3	3.84
			WT *atpE*	2	0.24-0.48

[a]: The *atpE* genes of 53 mutants (33 selected at 10×MIC 0.3 μg/mL and 20 selected at 30×MIC 0.9 μg/mL) were sequenced, and six different classes of mutations were identified. The first five classes represented single point mutations within the *atpE* gene; and the last group, which consisted of 38 mutant clones, represented mutants in which no mutation within the sequenced gene was identified. Eleven of the mutants exhibited WT F0 operons, and three of these had WT ATP synthase (F0 and F1 operons).
WT = wild type, Ala = alanine, Asp = aspartic acid, Glu = glutamic acid, Met = methionine, Pro = proline, Val = valine, Ile = isoleucine

2) *non-atpE* 遺伝子変異

a) ベダキリンの MIC に対する薬剤排出ポンプ阻害剤の影響

【評価資料 5.3.5.4.24】

ベダキリンに対する耐性機序に関して，標的分子（ATP 合成酵素）以外の機序を検討するため，ベダキリン耐性株に及ぼす薬剤排出ポンプの影響［レセルピン（RES）及びベラパミル（VER）］を検討した。

M. tuberculosis の H37Rv 又は EH3.0（多剤耐性株）から分離した，*atpE* 変異株 BK12（H37Rv 由来）及び LV13（H37Rv 由来）並びに *non-atpE* 変異株 BCLA2（H37Rv 由来），BCA4（H37Rv 由来），EH3.2（EH3.0 由来）及び EH3.6（EH3.0 由来）を用いて，ベダキリン及びクロファジミンの MIC に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害薬（RES 及び VER）の影響を検討した。MIC 測定は，レサズリン 7H9 液体培地法を用いて実施した。

atpE 変異株（BK12 及び LV13）に対するベダキリンの MIC は，親株 H37Rv に対する値と比較して 32～64 倍高かった（表 2.7.2-94）。これに対して，*non-atpE* 変異株（BCLA2，BCA4，EH3.2 及び EH3.6）に対するベダキリンの MIC 上昇は，それぞれの親株（H37Rv 及び EH3.0）と比較して 4～8 倍であり，*atpE* 変異株と比較して耐性の程度は低かった。ベダキリンの MIC 上昇がみられた *non-atpE* 変異株は，クロファジミンに対しても交差耐性を示した。*atpE* 変異株 BK12 に対するクロファジミンの MIC は，親株 H37Rv と同じであり，BK12 はクロファジミンに対して感受性であった（MIC：0.25 μg/mL）。しかし，*atpE* 変異株 LV13 に対するクロファジミンの MIC は，H37Rv と比較して 4 倍上昇した。

親株 H37Rv 及び EH3.0 に対するベダキリンの MIC は，薬剤排出ポンプ阻害薬（RES 及び VER）の併用により低下した（1/4～1/16）。このことから，ベダキリンに対して耐性を獲得していない親株においても，薬剤排出ポンプがベダキリンの抗菌活性に影響していると考えられる。

また，*non-atpE* 変異株の BCLA2（MIC：0.25 μg/mL）及び EH3.2（MIC：0.5 μg/mL）に対するベダキリンの MIC は，VER の併用で親株の MIC（H37Rv：0.063 μg/mL，EH3.0：0.125 μg/mL）以下の値（それぞれ 0.031 及び 0.016 μg/mL）となったが，その他の *non-atpE* 変異株（BCA4 及び EH3.6）では，薬剤排出ポンプ阻害薬を併用しても，親株に対するベダキリンの MIC にまで回復しなかった。

一方，*atpE* 変異株 BK12（ベダキリンの MIC：2 μg/mL）及び LV13（ベダキリンの MIC：4 μg/mL）に関しては，VER の併用でベダキリンの MIC が 1/2 に低下したが，RES の併用では変化なく，ベダキリンの MIC は薬剤排出ポンプ阻害薬の影響をほとんど受けなかった。

同様に，*non-atpE* 変異株に対するクロファジミンの MIC は，薬剤排出ポンプ阻害薬の影響を受けて低下した。

表 2.7.2-94 ベダキリン及びクロファジミンの MIC に及ぼす
薬剤排出ポンプ阻害薬（レセルピン及びベラパミル）の影響

Isolate	MIC (μg/mL)					
	BDQ	BDQ + VER	BDQ + RES	CFZ	CFZ + VER	CFZ+ RES
H37Rv[a]	0.063	0.004 (:16)	0.016 (:4)	0.25	0.031 (:8)	0.125 (:2)
BCLA2[b]	0.25 (×4)	0.031 (:8)	0.125 (:2)	0.5 (×2)	0.125 (:4)	0.5 (=)
BCA4[b]	0.5 (×8)	0.125(:4)	0.25 (:2)	1 (×4)	0.5 (:2)	1 (=)
BK12[c]	2 (×32)	1 (:2)	2 (=)	0.25 (=)	0.031 (:8)	0.063 (:4)
LV13[d]	4 (×64)	2 (:2)	4 (=)	1 (×4)	0.5 (:2)	1 (=)
EH3.0[e]	0.125	0.008 (:16)	0.016 (:8)	0.25	0.016 (:16)	0.031 (:8)
EH3.2[f]	0.5 (×4)	0.016 (:32)	0.25 (:2)	1 (×4)	0.016 (:64)	0.125 (:8)
EH3.6[f]	1 (×8)	0.25 (:4)	0.5 (:2)	2 (×8)	1 (:2)	1 (:2)

BDQ = bedaquiline, VER = verapamil, RES = reserpine, CFZ = clofazimine
MICs of BDQ and CFZ in the absence and presence of VER (40 μg/mL) or RES (3 μg/mL). Each value is the average of 3 independent experiments. For MICs without EPIs, fold changes between brackets represent the difference between resistant and parent MICs. For MICs in the presence of EPIs, fold changes between brackets represent the differences between MIC with and without EPI.
MIC values were determined by REMA.
[a]: Parent drug-susceptible *M. tuberculosis* isolate
[b]: BDQ-selected mutant, H37Rv-derived, no *atpE* mutations
[c]: BDQ-selected mutant, H37Rv-derived, *atpE* mutation Ala63Pro
[d]: BDQ-selected mutant, H37Rv-derived, *atpE* mutation Ile66Met
[e]: Parent multidrug-resistant (MDR) *M. tuberculosis* isolate
[f]: BDQ-selected mutant, EH3.0-derived, no *atpE* mutations
BDQ-selected = isolates grown *in vitro* in the presence of BDQ

b) *non-atpE* 変異遺伝子解析

【評価資料 5.3.5.4.24】

全遺伝子解析（454 Whole Genome Sequencing）

ベダキリンに対する耐性に関与する *atpE* 遺伝子以外の遺伝子領域を検討するために，*non-atpE* 変異株の EH3.2 及び EH3.6 並びにこれらの株の親株である EH3.0 の全遺伝子解析を行った。

その結果，*Rv0678* 領域に変異があることが明らかとなった。

Rv0678 領域遺伝子解析（サンガー法）

2.7.2.4.2.7(2)2a)で検討した *atpE* 変異株（BK12，LV13）及び *non-atpE* 変異株（BCLA2，BCA4，EH3.2，EH3.6）に *non-atpE* 変異株 BCA8 を加えて，サンガー法を用いて *Rv0678* 領域の遺伝子解析を行った。

non-atpE 変異株は，すべて *Rv0678* 領域に変異が検出された（表 2.7.2-95）。

BCA4 及び BCA8 では，同じ変異（281 位アミノ酸がグリシンからアラニン：G281A）が検出された。*non-atpE* 変異株 5 株中 4 株でアミノ酸変異が検出された。

atpE 変異株の LV13 では，*atpE* 領域の変異に加えて *Rv0678* 領域にも変異が検出された。また，*atpE* 変異株 BK12 では，*Rv0678* 領域に変異はみられなかった。

表 2.7.2-95 ベダキリン耐性株の *Rv0678* 領域の遺伝子解析

Isolate	Parent	Mutation in *Rv0678*	
		DNA	Protein
H37Rv	--	wild-type	wild-type
BCLA2	H37Rv	A413G	Glu138Gly
BCA4	H37Rv	G281A	Arg94Gln
BCA8	H37Rv	G281A	Arg94Gln
BK12	H37Rv	no mutation	no mutation
LV13	H37Rv	192_193insG	65fs
EH3.0	--	no mutation	no mutation
EH3.2	EH3.0	A202G	Ser68Gly
EH3.6	EH3.0	272insIS6110	91fs

fs = frameshift; ins = insertion; IS = insertion sequence

Illumina 全遺伝子解析

non-atpE 変異株（BCLA2，BCA4，BCA8，EH3.2，EH3.6）について，更に全遺伝子解析（Illumina 法）を実施した。

全 *non-atpE* 変異株において，上述サンガー法の遺伝子解析で認められたすべての *Rv0678* 変異が確認された（表 2.7.2-96）。さらに，BCA4，EH3.2 及び BCA8 では，*Rv0678* 領域にのみに変異がみられた。*Rv0678* 領域の変異以外に，BCLA2 は，*echA5*［enoyl-CoA hydratase EchA5（enoyl hydrase）の可能性がある］遺伝子にも変異があり，EH3.6 は *ppsC*（フェノールフチオセロール合成酵素 I 型ポリケチド合成酵素：PpsC）遺伝子にも変異がみられた（表 2.7.2-96）。これらの変異が抗菌薬に対する耐性に関与することは，確認されていない。

表 2.7.2-96 ベダキリン耐性株の Illumina 全遺伝子解析

Isolate	Mutations in Whole Genome (75% threshold)		
	Gene	DNA	Protein
H37Rv	-	-	-
BCLA2	*echA5*	AT446GC	Ile149Ala
	Rv0678	A413G	Glu138Gly
BCA4	*Rv0678*	G281A	Arg94Gln
BCA8	*Rv0678*	G281A	Arg94Gln
EH3.0	*eccC3*	A287G	Glu96Gly
EH3.2	*Rv0678*	A202G	Ser68Gly
EH3.6	*Rv0678*	272insIS6110	91fs
	ppsC	G5408T	Gly1803Val

fs = frameshift; ins = insertion; IS = insertion sequence

3) *Rv0678* 変異株のマイクロアレイ解析

【評価資料 5.3.5.4.24】

Rv0678 変異株の mRNA 発現

Rv0678 変異株（BCLA2，BCA4，EH3.2，EH3.6）において，遺伝子の発現が亢進又は抑制されている領域を特定するため，mRNA をマイクロアレイ解析により検出した。*Rv0678* 変異株の mRNA 発現率を親株（H37Rv，EH3.0）と比較した fold change として算出した。

mRNA の発現が最も亢進していた領域は，*mycobacterial membrane protein large 5*（*mmpL5*），*mycobacterial membrane protein small 5*（*mmpS5*）及び *Rv0678* であった。*mmpS5* 及び *mmpL5* は，

その転写抑制遺伝子 *Rv0678* により制御されるオペロンを形成することが知られている（図 2.7.2-41）[3)]。

これら 3 種類の遺伝子は *Rv0678* 変異株において発現の亢進が認められた（表 2.7.2-97）。*mmpL5* は，検討した 4 株の中でベダキリンの MIC が最も高い EH3.6 株において，最も高い発現亢進がみられた（表 2.7.2-97）。

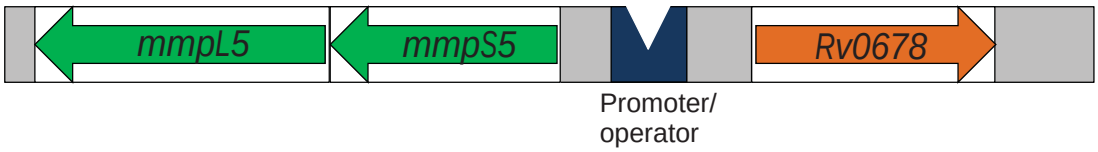


図 2.7.2-41 *mmpS5-mmpL5* オペロン

表 2.7.2-97 *mmpS5*，*mmpL5* 及び *Rv0678* の発現率

Gene	Fold Change Mutant Isolate/Parent Isolate			
	BCLA2/H37Rv	BCA4/H37Rv	EH3.2/EH3.0	EH3.6/EH3.0
mmpL5	1.77	2.69	3.38	4.33
Rv0678	1.52	2.57	2.64	2.22
mmpS5	1.21	1.62	1.81	2.01

Rv0678 変異株における他の薬剤排出ポンプ

Rv0678 変異株（BCLA2，BCA4，EH3.2，EH3.6）において，*M. tuberculosis* で既知の薬剤排出ポンプの発現量をマイクロアレイ解析により測定し，親株（H37Rv，EH3.0）と比較した。

プロトン駆動型薬剤排出ポンプをコードする遺伝子のうち，1 遺伝子（*Rv0676c*，*mmpL5*）のみが *Rv0678* 変異株において発現が亢進していた。その他の薬剤排出ポンプは，*Rv0678* 変異株とその親株とで発現量に差はなかった。

ATP 駆動型薬剤排出ポンプの発現は，親株とその *Rv0678* 変異株とで差はなかった。

その他の排出ポンプは RNA レベルで変動はなく，MmpS5-MmpL5 がベダキリンに対する耐性に関与している唯一の薬剤排出ポンプと考えられる。

4) *Rv0678* 変異株のタンパク発現

【評価資料 5.3.5.4.24】

Rv0678 変異株（EH3.2，EH3.6）において，発現が亢進又は抑制しているタンパクの種類を isobaric tags for relative and absolute quantification（iTRAQ）法で測定し，親株（EH3.0）と比較した。

約 2000 種類のタンパクを同定し，そのうち 1455 のタンパクの発現を定量化できた。EH3.2 及び EH3.6 において MmpL5 及び MmpS5 の 2 種類のタンパクは，親株 EH3.0 と比較して発現の亢進がみられた（表 2.7.2-98）。これらの 2 種類のタンパクは薬剤排出ポンプを形成しており[3)]，この薬剤排出ポンプがベダキリンに対する耐性化に関与していることが示唆された。

表 2.7.2-98 *Rv0678* 変異株 EH 3.6 及び EH 3.2 におけるタンパク発現率

Rv Number	Gene	Description	Fold Change EH3.6/EH3.0	Fold Change EH3.2/EH3.0
Rv0677c	*mmpS5*	Possible conserved membrane protein MmpS5	18.7	4.6
Rv0676c	*mmpL5*	Probable conserved transmembrane transport protein MmpL5	5.9	2.3
Rv0559c	*Rv0559c*	Possible conserved secreted protein	5.5	1.9
Rv0455c	*Rv0455c*	Conserved protein	3.3	1.4
Rv2936	*ddrA*	Daunorubicin-dim-transport ATP-binding protein ABC transporter DrrA	1.8	2.0
Rv2610c	*pimA*	Alpha-mannosyltransferase PimA	1.8	1.7
Rv1426c	*lipO*	Probable esterase LipO	1.8	1.4
Rv0064A	*vapB1*	Possible antitoxin VapB1	1.7	1.7
Rv3836	*Rv3836*	Conserved hypothetical protein	1.7	2.1
Rv0736	*rslA*	Anti-sigma factor RslA	1.7	1.5

5) MmpS5-MmpL5 過剰発現株に対するベダキリンの抗菌活性

【評価資料 5.3.5.4.24】

MmpS5，MmpL5 及び MmpS5-MmpL5 薬剤排出ポンプの過剰発現株に対するベダキリン及びクロファジミンの抗菌活性をレサズリン 7H9 液体培地法で検討した。

MmpS5-MmpL5 過剰発現株に対するベダキリン及びクロファジミンの MIC は，対照株 H37Rv::pSD5 と比較してそれぞれ 4 及び 2 倍上昇していた。MmpS5 及び MmpL5 が個別に過剰発現した株に対する MIC は，両薬物ともに対照株と比較して差はなかった。

以上，ベダキリン及びクロファジミンは MmpS5-MmpL5 薬剤排出ポンプの基質であり，両薬物の排出には，*mmpS5-mmpL5* オペロン全体の過剰発現が必要である。

表 2.7.2-99 MmpS5，MmpL5 及び MmpS5-MmpL5 薬剤排出ポンプの過剰発現株に対するベダキリンの抗菌活性

Isolate::plasmid	Description	MIC (μg/mL)	
		Bedaquiline	Clofazimine
H37Rv	Parent drug-susceptible *M. tuberculosis* isolate	0.063	0.250
H37Rv::pSD5	H37Rv isolate containing the control plasmid pSD5	0.063 (=)	0.250 (=)
H37Rv::pCVGA30	H37Rv-derived isolate overexpressing MmpS5-MmpL5	0.250 (×4)	0.500 (×2)
H37Rv::pCVGA26	H37Rv-derived isolate overexpressing MmpS5	0.063 (=)	0.250 (=)
H37Rv::pCVGA28	H37Rv-derived isolate overexpressing MmpL5	0.063 (=)	0.250 (=)

(3) ベダキリン耐性株の標的分子又は薬剤排出ポンプの変異の割合

【評価資料 5.3.5.4.24】

M. tuberculosis からベダキリン耐性株を選択し，得られた耐性株の ATP 合成酵素（*atpE*）又は薬剤排出ポンプ（*Rv0678*）の遺伝子解析を行い，各変異の割合を検討した。

M. tuberculosis H37Rv（MIC：0.03 μg/mL）及び CDC1551（MIC：0.03 μg/mL）をベダキリン（10MIC 及び 30MIC）含有培地に接種し，ベダキリン耐性株を選択した。

H37Rv 株から 57 株（10MIC：57 株，30MIC：0 株），CDC1551 株から 23 株（10MIC：22 株，30MIC：1 株）が選択された。サンガー法を用いて，これら 80 株の遺伝子を解析し，*atpE* 領域及び *Rv0678* 領域の変異を検討した。

本試験で選択した 80 株は，*Rv0678* 又は *atpE* 遺伝子のいずれかに変異がみられた。両遺伝子に変異が認められた株はなく，80 株中 77 株（96%）に *Rv0678* 遺伝子の変異がみられ，80 株中 3 株（4%）に *atpE* 遺伝子の変異が認められた。

(4) ベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性

【評価資料 5.3.5.4.24】

Rv0678 変異株におけるベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性を検討した。

親株 H37Rv 及び *Rv0678* 変異株 BCA8 に対するベダキリン及び他の抗結核薬の MIC をレサズリン 7H9 液体培地法で測定した。MIC の fold change は，変異株に対する MIC を親株に対する MIC で除すことで算出した。

ベダキリンとの交差耐性が統計学的に有意に認められた薬物は，クロファジミンのみであった。*Rv0678* 変異株に対するクロファジミンの抗菌活性は，親株の約 1/4 であった（$p<0.0016$）。*Rv0678* 変異株に対するベダキリンの抗菌活性は，親株の約 1/8 であった（$p<0.0007$）。

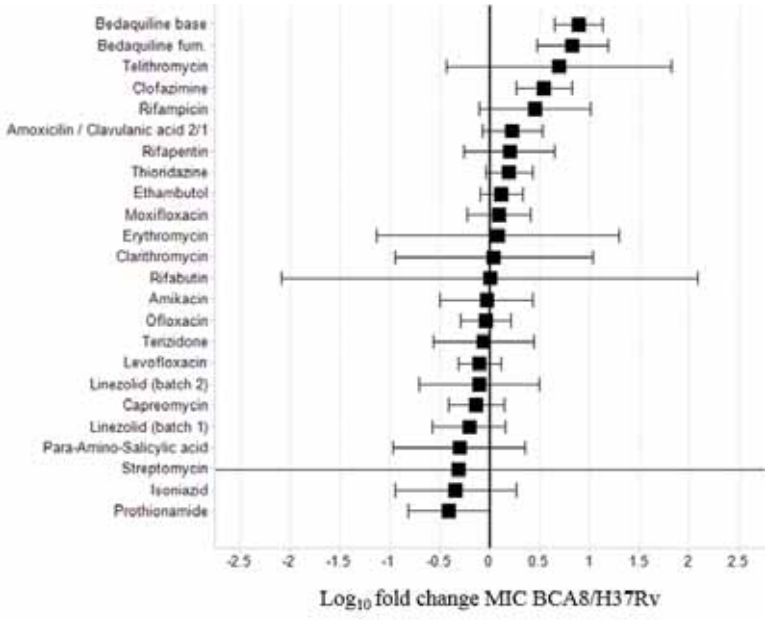


図 2.7.2-42 *Rv0678* 変異株におけるベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性

Clofazimine was about 4 times less active on the BCA8 *Rv0678* mutant than on the H37Rv parent isolate ($p<0.0016$). BDQ itself was about 8 times less active on the BCA8 *Rv0678* mutant than on the H37Rv parent isolate ($p<0.0007$). Error bars represent two-sided 95% confidence intervals. MIC values were determined by REMA.

(5) *Rv0678* 変異株の *in vitro* 増殖能

【評価資料 5.3.5.4.24】

Rv0678 変異株である BCLA2 及び BCA4 がそれらの親株 H37Rv と比較して増殖能に違いがあるかを検討するため，*in vitro* で混合培養を行った。

親株と変異株を 7H9 液体培地中で 14 日間混合培養し，この培養液をベダキリン存在下又は非存在下の 7H11 寒天培地に経時的に接種し，生菌数を測定した。ベダキリン存在下 7H11 寒天培地に増殖する耐性株（BCLA2 及び BCA4）の生菌数を測定し，ベダキリン存在下及び非存在下 7H11 寒天培地に増殖する生菌数の差から，ベダキリン感受性株（H37Rv）の生菌数を算出した。親株及び変異株の増殖能を，「H37Rv の $\log_{10}$ CFU/mL」/「耐性変異株の $\log_{10}$ CFU/mL」から比較した。

両株は 14 日目に約 3 $\log_{10}$ CFU に増殖した。いずれの変異株の増殖も，H37Rv と差はなかった（表 2.7.2-100，表 2.7.2-101）。

Rv0678 変異株と H37Rv で増殖能に差はなく，MmpL5 の過剰発現は菌の増殖に影響しないと考えられる。

表 2.7.2-100 *M. tuberculosis* H37Rv（親株）及び BCLA2（*Rv0678* 変異株）の増殖能の比較

Day	$\log_{10}$ CFU/mL		
	H37Rv	BCLA2	H37Rv/BCLA2
0	4.2	3.7	1.2
3	5.1	4.7	1.1
5	5.2	5.1	1.0
7	5.5	5.8	1.0
10	6.8	6.7	1.0
12	7.2	7.4	1.0
14	7.6	7.4	1.0

表 2.7.2-101 *M. tuberculosis* H37Rv（親株）及び BCA4（*Rv0678* 変異株）の増殖能の比較

Day	$\log_{10}$ CFU/mL		
	H37Rv	BCA4	H37Rv/BCA4
0	4.3	4.0	1.1
3	5.3	4.8	1.1
5	4.9	5.3	0.9
7	5.9	6.2	1.0
10	6.9	7.0	1.0
12	7.7	7.5	1.0
14	7.3	7.4	1.0

(6) *Rv0678* 変異株の *in vivo* 増殖能

【評価資料 5.3.5.4.24】

M. tuberculosis の *Rv0678* 変異株である BCLA2，BCA4 及び BCA8 がそれらの親株 H37Rv と比較してマウス内増殖能に違いがあるかを検討した。

各群 6 例のマウスに 0.9～1.76×10^5 CFU の親株（H37Rv）又は *Rv0678* 変異株（BCLA2，BCA4 及び BCA8）を静脈内接種させた。接種 1 日目並びに 2，4 及び 6 週間目のマウスの肺内生菌数を測定した。

In vivo 増殖能は，*Rv0678* 変異株と H37Rv で同程度であった（図 2.7.2-43）。

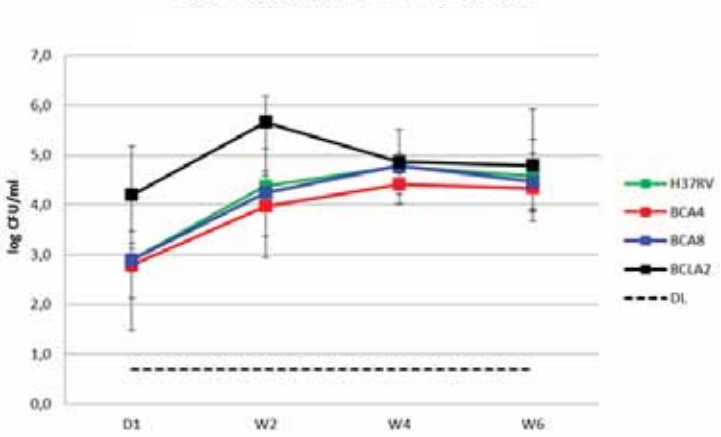


図 2.7.2-43 *M. tuberculosis* H37Rv（親株）及び *Rv0678* 変異株（BCLA2，BCA4 及び BCA8）のマウス肺内生菌数の比較

D1 = day 1 after infection; DL = detection limit; W2 = week 2 after infection; W4 = week 4 after infection; W6 = week 6 after infection

(7) *Rv0678* 変異株に対するベダキリンの *in vivo* 抗菌活性及び薬剤排出ポンプ阻害薬の影響

【評価資料 5.3.5.4.24】

Rv0678 変異株に対するベダキリンの *in vivo* 抗菌活性及びその *in vivo* 抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害薬 VER の影響を検討した。

各群 6 例のマウスに *M. tuberculosis* H37Rv（親株）又は *Rv0678* 変異株（BCLA2，BCA4 及び BCA8）を静脈内接種した（0.9～1.7×10^5 CFU/マウス）。接種 12 日目から，VER 25 mg/kg の存在下又は非存在下で 6.25 又は 50 mg/kg のベダキリンを 1 週間に 5 回，4 週間経口投与した。4 週間投与後にマウスの肺内生菌数を測定した。

Rv0678 変異株 3 株に対するベダキリンの *in vivo* 抗菌活性は，H37Rv と比較して弱かった（図 2.7.2-44）。最もベダキリンに対する耐性化が低い BCLA2 株（H37Rv と比較して MIC が 4 倍上昇，表 2.7.2-94）は，ベダキリンの用量を 8 倍（6.25 mg/kg から 50 mg/kg）にすることで，H37Rv 株と同程度の生菌数の減少がみられたが，BCA4 及び BCA8 株（MIC が 8 倍上昇）は，用量を 8 倍に増加（50 mg/kg）しても H37Rv に 6.25 mg/kg 投与時の抗菌活性が得られなかった。一部の群では，ベダキリンに VER を併用することで 4 週間後の抗菌活性に亢進がみられたが，ベダキリン単独群と比較して有意な改善ではなかった（p>0.05）（図 2.7.2-44）。

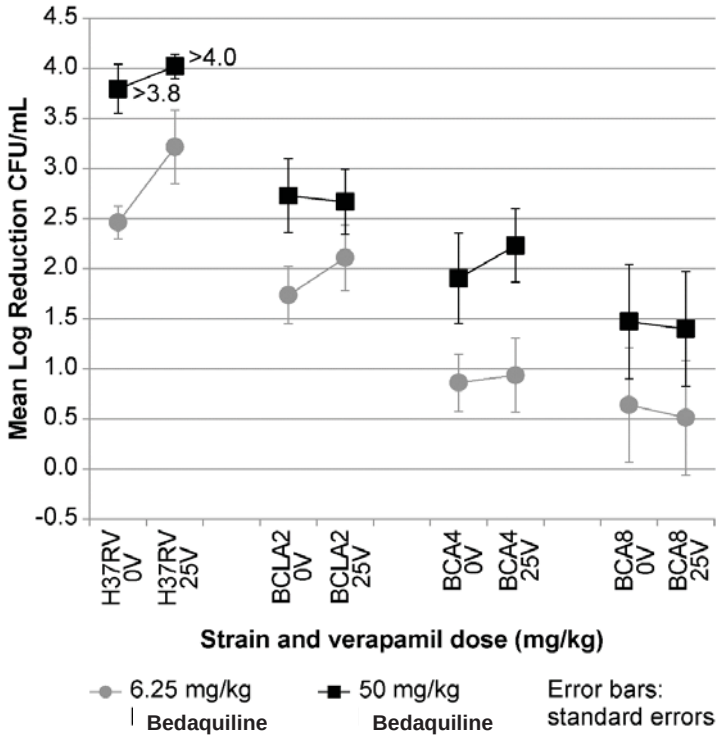


図 2.7.2-44 *Rv0678* 変異株に対するベダキリンの *in vivo* 抗菌活性及び薬剤排出ポンプ阻害薬の影響

Log kill values of parent isolate H37Rv and *Rv0678* mutants in mice treated with BDQ at 6.25 or 50 mg/kg (5×/week), in the presence (25 V) or absence (0 V) of verapamil 25 mg/kg for 4 weeks. Values represent the mean log reduction versus baseline CFU for 6 mice. Greater bactericidal activity (more reduction in CFU) is shown by a larger log value on the graph.

(8) 海外臨床試験で分離されたベダキリン耐性株

1) C208 試験 Stage 1 における耐性株

【評価資料 5.3.5.4.25】

C208 試験 Stage 1 において，ベダキリン投与 8 週間後にベダキリンの MIC（7H11 寒天培地法）がベースラインから 4 倍以上上昇した株は 1 株（208-3004）のみであった。この株は，*atpE* 遺伝子に変異はみられなかった。

表 2.7.2-102 C208 試験 Stage 1 でベダキリンの MIC がベースラインから 4 倍以上上昇した株

Subject CRF ID	Outcome (No Overruling[a] – Endpoint Final Analysis)	Extent of Resistance at BL	MIC (REMA) µg/mL			MIC (Agar) µg/mL			*atp* Operon Variance in Coding Regions Between Strains (BL vs Post-BL)
			BL	Post-BL	F	BL	Post-BL	F	
208-3004	relapse	$MDR_{H\&R}$	0.0313	0.0156 (W8)	0.5×	0.06	0.24 (W8)	4×	no coding variation

BL = baseline; CRF ID = case report form identification number; F = fold increase in MIC compared with baseline (derived from the non-rounded MIC values); W = week

[a]: In the no overruling analysis, the discontinuation information was not taken into account and conversion status prior to discontinuation is used.

2) C208 試験 Stage 2 における耐性株

【評価資料 5.3.5.4.3】

C208 試験 Stage 2 において，ベースライン時に分離された株は，$MDR_{H\&R}$ 又は pre-MDR であった。ベダキリン投与 8 又は 24 週間後に分離された株でベダキリンの MIC がベースラインから 4 倍以上上昇した株は，pre-XDR の 2 株であった。この 2 株のうち，これらベースライン時の遺伝子型と一致したのは 1 株（208-4465）のみであった（表 2.7.2-103）。この株は，*atp* 遺伝子に変異はみられなかった。

表 2.7.2-103 C208 試験 Stage 2 でベダキリンの MIC がベースラインから 4 倍以上上昇した株

Subject CRF ID	Outcome (No Overruling – Endpoint Final Analysis)	Extent of Resistance at BL	MIC (REMA) µg/mL			MIC (Agar) µg/mL			*atp* Operon Variance in Coding Regions Between Strains (BL vs Post-BL)
			BL	Post-BL	F	BL	Post-BL	F	
208-4465	failure to convert	pre-XDR	0.0156	0.25 (W24)	16×	0.06	0.24 (W24)	4×	no coding variation

BL = baseline; CRF ID = case report form identification number; F = fold increase in MIC compared with baseline (derived from the non-rounded MIC values); W = week

3) C209 試験における耐性株

【評価資料 5.3.5.4.6】

C209 試験において，ベダキリン投与開始後に分離された株で，ベダキリンの MIC が 4 倍以上上昇した株は，$MDR_{H\&R}$ で 3 株，pre-XDR で 4 株，XDR で 10 株であり，それら株のうちベースライン時とベースライン後で遺伝子型が一致した株は，$MDR_{H\&R}$ で 1 株，pre-XDR で 4 株，XDR で 9 株であった（表 2.7.2-104）。いずれの株においても *atp* 遺伝子の変異は検出されなかった。

表 2.7.2-104 C209 試験でベダキリンの MIC がベースラインから 4 倍以上上昇した株

Subject CRF ID	Outcome (No Overruling[a] – Endpoint Final Analysis)	Extent of Resistance	MIC (REMA) µg/mL			MIC (Agar) µg/mL			*atp* Operon Variance in Coding Regions Between Strains (BL vs Post-BL)
			BL	Post-BL	F	BL	Post-BL	F	
209-0269	failure to convert	pre-XDR	0.0625	0.25 (W24)	4×	0.06	0.48 (W24)	8×	no coding variation
209-0038	death - failure to convert	pre-XDR	0.0625	0.25 (W24)	4×	0.06	> 0.48 (W24)	> 8×	no coding variation
209-0182	responder	XDR	0.0625	0.25 (W24)	4×	0.06	> 0.48 (W24)	> 8×	no coding variation
209-0263	responder	XDR	0.0313	0.25 (W24)	8×	0.06	0.48 (W24)	8×	no coding variation
209-0128	failure to convert	XDR	0.0625	0.50 (W24)	8×	0.06	> 0.48 (W24)	> 8×	no coding variation
209-0157	responder	XDR	0.0313	0.50 (W24)	16×	0.06	0.48 (W24)	8×	no coding variation
209-0050	failure to convert	pre-XDR	0.0313	0.50 (W24)	16×	0.06	0.48 (W24)	8×	no coding variation
209-0267	responder	XDR	0.0625	1 (W24)	16×	0.06	> 0.48 (W24)	> 8×	no coding variation
209-0023	failure to convert	XDR	0.0039	0.0156 (W48)	4×	0.015	0.06 (W48)	4×	no coding variation
209-0027	death - relapse	$MDR_{H\&R}$	0.0156	0.125 (W48)	8×	0.015	0.12 (W48)	8×	no coding variation
209-0142	responder	XDR	0.0078	0.125 (W84)	16×	0.06	0.03 (W84)	0.5×	no coding variation
209-0270	relapse	pre-XDR	0.0313	0.0156 (W48)	0.5×	0.03	0.12 (W48)	4×	no coding variation
209-0272	failure to convert	XDR	0.0156	0.0625 (W24)	4×	0.03	0.03 (W24)	1×	no coding variation
209-0321	responder	XDR	0.0313	0.125 (W36)	4×	0.06	0.24 (W36)	4×	no coding variation

BL = baseline; CRF ID = case report form identification number; F = fold increase in MIC compared with baseline (derived from the non-rounded MIC values); W = week

[a]: In the no overruling analysis, the discontinuation information was not taken into account and conversion status prior to discontinuation is used.

(9) 臨床分離耐性株に対するベダキリンの抗菌活性に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害薬の影響

【評価資料 5.3.5.4.24】

C209 試験において，ベースライン分離株からベダキリンの MIC が 4 倍以上上昇した 8 株（表 2.7.2-105）を用いて，ベダキリンの MIC に及ぼす薬剤排出ポンプ阻害薬 RES（3 µg/mL）の影響を検討した。同様にクロファジミンの MIC に及ぼす影響も検討した。MIC の測定方法は，レサズリン 7H9 液体培地法を用いた。また，209-0311 株をベースライン時に既に MIC が上昇していた株として検討した。

試験した 18 株中 3 株は，今回の MIC 測定で増殖がみられなかった（表 2.7.2-106）。

ベースライン分離株は，RES（3 µg/mL）を添加することで，ベダキリンの MIC が 1/4～1/32 低下した。このことから，ベダキリンに対する *M. tuberculosis* の自然耐性には，薬剤排出ポンプが寄与していると考えられる。ベースライン後にベダキリンの MIC が 4 倍以上上昇した株は，RES 添加によって MIC が 1/2～1/64 に低下し，209-0182 株では，RES 非添加のベースライン分離株の MIC よりも低下がみられた。

ベダキリンの MIC 上昇がみられた株は，クロファジミンに対しても同様に MIC の上昇がみられた。

表 2.7.2-105 C209 試験で MIC 上昇がみられた株

Subject ID	Visit	ITM Number	Extent of Resistance at Baseline	Outcome at Week 24 (Interim Analysis)	BDQ MIC[b] at Week 24 (Interim Analysis)	Outcome at Final Analysis[a]
209-0050	Day 1	10-2078	pre-XDR	failure to convert	0.0313	failure to convert
209-0050	Week 24	11-0186			0.50 (×16)	
209-0157	Day 1	10-0676	XDR	responder	0.0313	responder
209-0157	Week 24	10-2172			0.50 (×16)	
209-0263	Day 1	10-1253	XDR	relapse	0.0313	responder
209-0263	Week 24	10-2820			0.25 (×8)	
209-0128	Day 1	10-2750	XDR	failure to convert	0.0625	failure to convert
209-0128	Week 24	11-1107			0.50 (×8)	
209-0038	Day 1	10-0949	pre-XDR	failure to convert	0.0625	death - failure to convert
209-0038	Week 24	10-2436			0.25 (×4)	
209-0182	Day 1	10-2647	XDR	failure to convert	0.0625	responder
209-0182	Week 24	11-1028			0.25 (×4)	
209-0267	Day 1	10-1491	XDR	failure to convert	0.0625	responder
209-0267	Week 24	10-2922			1 (×16)	
209-0269	Day 1	10-1632	pre-XDR	failure to convert	0.0625	failure to convert
209-0269	Week 24	10-3079			0.25 (×4)	
209-0311	Day 1	10-1876	XDR	failure to convert	0.50	responder
209-0311	Week 24	11-0018			0.50 (×1)	

ITM = Institute of Tropical Medicine; pre-XDR = pre-extensively drug-resistant *M. tuberculosis*; XDR = extensively drug-resistant *M. tuberculosis*
Day 1 = baseline; Week 24 = post-baseline
Fold changes between brackets represent the difference between baseline and post-baseline MICs.
[a]: 【5.3.5.4.6】
[b]: MIC values (in µg/mL) were determined by REMA.

表 2.7.2-106 C209 試験で分離された MIC 上昇株に及ぼす薬剤排出ポンプの影響

Subject ID	Culture	Visit	MIC (µg/mL)			
			BDQ	BDQ + RES	CFZ	CFZ + RES
209-0050	10-2078	Day 1	0.063	0.016 (:4)	0.500	0.130 (:4)
209-0050	11-0186	Week 24	0.500 (×8)	0.250 (:2)	1.000 (×2)	0.250 (:4)
209-0157	10-0676	Day 1	0.016	0.002 (:8)	0.063	0.031 (:2)
209-0157	10-2172	Week 24	no growth	no growth	no growth	no growth
209-0263	10-1253	Day 1	no growth	no growth	no growth	no growth
209-0263	10-2820	Week 24	0.250	0.008 (:32)	1.000	0.130 (:8)
209-0128	10-2750	Day 1	0.063	0.002 (:32)	0.500	0.130 (:4)
209-0128	11-1107	Week 24	0.500 (×8)	0.125 (:4)	4.000 (×8)	1.000 (:4)
209-0038	10-0949	Day 1	0.125	0.031 (:4)	0.500	0.130 (:4)
209-0038	10-2436	Week 24	0.500 (×4)	0.250 (:2)	2.000 (×4)	1.000 (:2)
209-0182	10-2647	Day 1	0.063	0.008 (:8)	0.250	0.063 (:4)
209-0182	11-1028	Week 24	0.500 (×8)	0.008 (:64)	1.000 (×4)	0.250 (:4)
209-0267	10-1491	Day 1	0.063	0.008 (:8)	0.500	0.063 (:8)
209-0267	10-2922	Week 24	no growth	no growth	no growth	no growth
209-0269	10-1632	Day 1	0.500	0.063 (:8)	2.000	0.500 (:4)
209-0269	10-3079	Week 24	0.125 (×0.3)	0.031 (:4)	0.500 (×0.3)	0.250 (:2)
209-0311	10-1876	Day 1	0.500	0.125 (:4)	4.000	1.000 (:4)
209-0311	11-0018	Week 24	0.250 (×0.5)	0.063 (:4)	2.000 (×0.5)	1.000 (:2)

BDQ = bedaquiline, RES = reserpine, CFZ = clofazimine
Day 1 = baseline; Week 24 = post-baseline
MICs of BDQ and CFZ in the absence and presence of RES (3 µg/mL)
For MICs without EPI, fold changes between brackets represent the difference between baseline and post-baseline MICs.
For MICs in the presence of EPI, fold changes between brackets represent the differences between MIC with and without EPI.
MIC values were determined by REMA.

(10) 臨床分離耐性株における *Rv0678* 領域の遺伝子解析

1) サンガー法

【評価資料 5.3.5.4.24】

C209 試験において，ベースライン分離株からベダキリンの MIC が 4 倍以上上昇した 8 株を用いて，*Rv0678* 領域の遺伝子解析を行った。

209-0038，209-0182 株で，親株と *Rv0678* 変異株の混合がみられた（表 2.7.2-107）。

全 8 株で親株（ベースライン分離株）になかった *Rv0678* 遺伝子の変異が認められた。ベースライン後の 8 株中 2 株がミスセンス変異を有し，1 株（209-0269）では STOP コドンの変異が認められ，5 株で塩基の挿入（209-0157，209-0263，209-0182，209-0267）又は脱落（209-0050）が認められ，そのうち 1 株（209-0182）は 1.3 kbp の挿入配列 IS*6110* を有していた。

フレームシフトの変異がベダキリンの MIC をより高く上昇（8～16 倍）させ，ミスセンス変異により中等度の上昇（4～8 倍）がみられた。

ベースライン時にベダキリンの MIC が高かった 209-0311 株では，ベースラインとベースライン後の両方で *Rv0678* 変異がみられた。

表 2.7.2-107 MIC が上昇した株の *Rv0678* 領域の遺伝子解析（サンガー法）

Subject ID	Visit	ITM Culture	Mutation in *Rv0678*		
			DNA	Protein	Remarks
209-0050	Day 1	10-2078	wild-type	wild-type	
209-0050	Week 24	11-0186	212delC	71fs	
209-0157	Day 1	10-0676	wild-type	wild-type	
209-0157	Week 24	10-2172	427_428insTG	143fs	
209-0263	Day 1	10-1253	wild-type	wild-type	
209-0263	Week 24	10-2820	138_139insG	47fs	
209-0128	Day 1	10-2750	wild-type	wild-type	
209-0128	Week 24	11-1107	C107T	Ala36Val	
209-0038	Day 1	10-0949	wild-type	wild-type	
209-0038	Week 24	10-2436	A97G	Thr33Ala	Mix (wild-type + mutant)
209-0182	Day 1	10-2647	wild-type	wild-type	
209-0182	Week 24	11-1028	172insIS*6110*	58fs	Mix (wild-type + mutant)
209-0267	Day 1	10-1491	wild-type	wild-type	
209-0267	Week 24	10-2922	138_139insGA	47fs	
209-0269	Day 1	10-1632	wild-type	wild-type	
209-0269	Week 24	10-3079	C466T	Arg156*	
209-0311	Day 1	10-1876	C155T	Ser52Phe	Mutation at baseline when compared to *Rv0678* gene from H37Rv
209-0311	Week 24	11-0018	C155T	Ser52Phe	

del = deletion; fs = frameshift; ins = insertion; ITM = Institute of Tropical Medicine; * = stop codon
Day 1 = baseline; Week 24 = post-baseline

2) Illumina 法による全遺伝子解析

【評価資料 5.3.5.4.24】

C209 試験において，ベースライン後にベダキリンの MIC が 4 倍以上上昇した 6 株（209-0050，209-0157，209-0128，209-0038，209-0267，209-0269）及びベースライン時にベダキリンの MIC が高かった 1 株（209-0311）を用いて，Illumina 法による全遺伝子解析を行った。

この解析で，サンガー法で検出された *Rv0678* 遺伝子領域のすべての変異が検出され（表 2.7.2-107，表 2.7.2-108），さらに，209-0128 株の *Rv0678* 遺伝子領域に，別の変異（コドン 13 にアデニンの挿入）がみられた（表 2.7.2-108）。

表 2.7.2-108 MIC が上昇した株の *Rv0678* 領域の遺伝子解析（Illumina 法）

Subject ID	Visit	Mutations in *Rv0678* (>20% threshold)		
		DNA Mutation	Protein Mutation	Frequency
209-0050	Day-1			
209-0050	Week 24	delC	Ala71fs	100%
209-0157	Day-1			
209-0157	Week 24	insTG	Leu143fs	81%
209-0128	Day-1	-	-	-
209-0128	Week 24	C>T	Ala36Val	21%
		insA	Glu13fs	33%
209-0038	Day-1			
209-0038	Week 24	A>G	Thr33Ala	50%
209-0267	Day-1			
209-0267	Week 24	insGA	Asp47fs	78.69%
209-0269	Day-1			
209-0269	Week 24	C>T	Arg156*	100%
209-0311	Day-1	C>T	Ser52Phe	100%
209-0311	Week 24	C>T	Ser52Phe	100%

3) 併用抗結核薬（background regimen）への耐性発現

【評価資料 5.3.5.4.5，5.3.5.4.6，5.3.5.4.25】

海外臨床試験（C208，C209）においてベースライン時及びベースライン後に分離された菌株の BR に対する耐性度を確認した。

C208 試験 Stage 1 において，ベダキリン＋BR 群では，ベースライン時に MDR であった株が pre-XDR に耐性化したのは 1 株であったのに対し，プラセボ ＋ BR 群では 3 株であった。さらに，プラセボ＋BR 群で pre-XDR から XDR に耐性化した株が 1 株認められた。

C208 試験 Stage 2 において，ベダキリン＋BR 群では，MDR から pre-XDR に耐性化した株は認められなかったが，プラセボ＋BR 群では 6 株が MDR から pre-XDR に耐性化し，2 株が pre-XDR から XDR に耐性化した。

C209 試験において，ベダキリン＋BR 群では，MDR から pre-XDR への耐性化はみられなかったが，3 株が pre-XDR から XDR に耐性化した。

ベダキリン投与により，MDR-TB から pre-XDR への耐性化が抑制されると考えられる。

2.7.2.4.2.8　その他の試験

(1) *In vitro* postantibiotic effect

【評価資料 5.3.5.4.26】

M. tuberculosis H37Rv に対するベダキリンの *in vitro* postantibiotic effect（PAE）をイソニアジドを対照薬として実施した。

ベダキリン及びイソニアジドの 4 μg/mL を菌に 2 時間作用させた後，PAE を測定した。

ベダキリンの PAE は，9 時間であった。これに対して，イソニアジドの PAE は 15 時間であった。

以上，ベダキリンの PAE が示された。

2.7.2.4.2.9　精度管理株に対するベダキリンの MIC 許容範囲

【評価資料 5.3.5.4.27】

精度管理（QC）株 *M. tuberculosis* H37Rv を用いて，7H10 及び 7H11 寒天培地法による MIC 測定並びに 7H9 液体培地法による MIC 測定を 8 カ所の試験施設において実施し，ベダキリンの MIC 許容範囲を検討した。試験では，各培地 3 ロットを用いて検討した。

7H10 寒天培地法の結果を図 2.7.2-45 に，7H11 寒天培地法の結果を図 2.7.2-46 に，7H9 液体培地法の結果を図 2.7.2-47 に示す。MIC 許容範囲は，MIC の測定値の 95%以上が含まれる条件で，最頻値又は幾何平均値±1 希釈段階の 3 希釈段階又は 4 希釈段階を設定した [4)] 。

7H10 寒天培地法では，全 MIC（243）の最頻値は 0.03 μg/mL で，最頻値±1 希釈段階に 81.9%の結果しか含まれていなかった。また，幾何平均値は 0.041 μg/mL であり，幾何平均値を中心に 4 希釈段階の MIC 範囲は，0.015～0.12 μg/mL であり，全 MIC の 90.9%であった。ただし，第 5 試験施設の培地 3 ロット中 1 ロットを用いた値は，他の 2 ロット及び以前に確認されていたベダキリンの MIC と大きく異なっていた。したがって，第 5 試験施設での MIC データを集計から除外すると，最頻値は 0.06 μg/mL で，幾何平均値は 0.041 μg/mL となった（図 2.7.2-45）。幾何平均値を中心に 4 希釈段階の MIC 範囲（0.015～0.12 μg/mL）には，全 MIC の 95.8%が含まれた。このことから，7H10 寒天培地法によるベダキリンの MIC 許容範囲は，0.015～0.12 μg/mL と設定した（表 2.7.2-109）。

7H11 寒天培地法では，ベダキリンの MIC は，最頻値が 0.06 μg/mL，幾何平均値が 0.043 μg/mL であり，幾何平均値±1 希釈段階の MIC 範囲（0.015～0.06 μg/mL）には 90.9%（220/242）の値が含まれた。幾何平均値を中心に 4 希釈段階の MIC 範囲（0.015～0.12 μg/mL）には，全 MIC の 95.9%（232/242）が含まれた（図 2.7.2-46）。このことから，7H11 寒天培地法による MIC 許容範囲は，0.015～0.12 μg/mL と設定した（表 2.7.2-109）。

7H9 液体培地法では，ベダキリンの MIC は，最頻値が 0.03 μg/mL，幾何平均値が 0.027 μg/mL であり，最頻値±1 希釈段階の範囲には 95.1%（235/247）の値が含まれた。このことから，7H9 液体培地法による MIC 許容範囲は，0.015～0.06 μg/mL と設定した（表 2.7.2-109）。

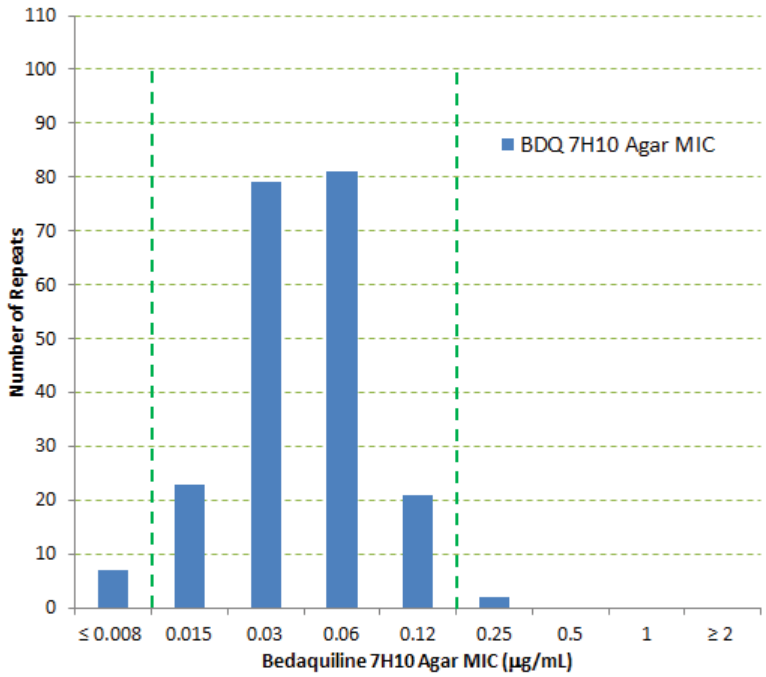


図 2.7.2-45 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリンの MIC 分布（7H10 寒天培地法）

第 5 試験施設の MIC を除く
BDQ：ベダキリン，MIC 判定；完全発育阻害

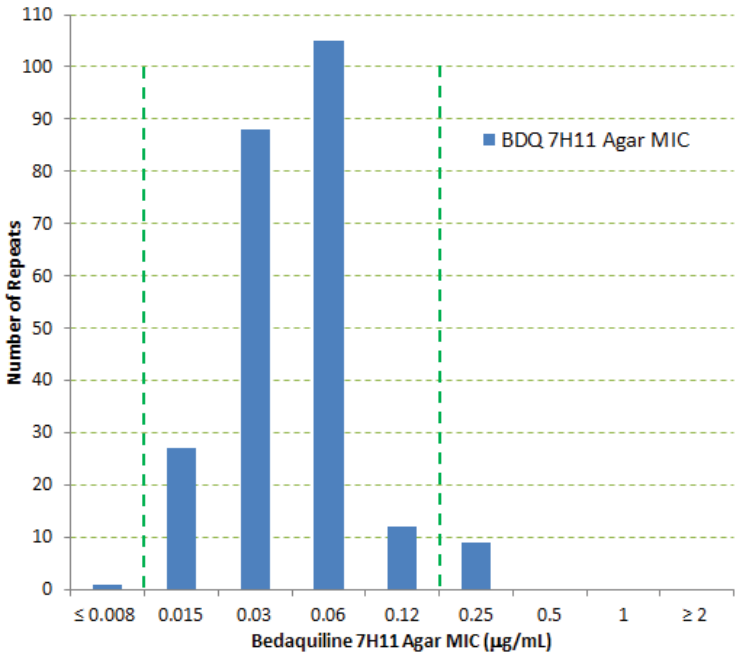


図 2.7.2-46 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリンの MIC 分布（7H11 寒天培地法）

すべての試験施設の結果
BDQ：ベダキリン，MIC 判定；完全発育阻害

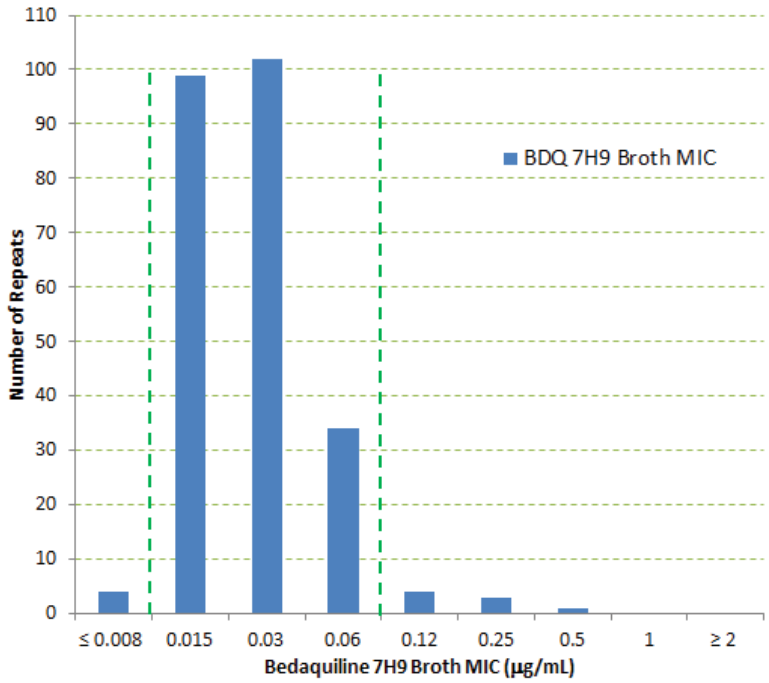


図 2.7.2-47 *M. tuberculosis* H37Rv に対するベダキリンの MIC 分布（7H9 液体培地法）

すべての試験施設の結果
BDQ：ベダキリン，MIC 判定；完全発育阻害（目視）

表 2.7.2-109 *M. tuberculosis* H37Rv（QC 株）に対するベダキリンの MIC 許容範囲

QC Strain *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv	MIC (µg/mL)		
	7H9 Broth	7H10 Agar	7H11 Agar
Bedaquiline	0.015 – 0.06	0.015 – 0.12	0.015 – 0.12

2.7.2.4.2.10 ブレイクポイント

【評価資料 5.3.5.4.2，5.3.5.4.3，5.3.5.4.4，5.3.5.4.5，5.3.5.4.6】

ブレイクポイントは，*M. tuberculosis* の感受性分布と海外臨床試験（C208 及び 209 試験）の細菌学的効果に基づいて評価した。寒天培地法を用いた MIC 測定では，実験室保存株（表 2.7.2-74）に対するベダキリンの MIC は，全て<0.5 µg/mL であり，C208 及び 209 試験でベースライン時にベダキリンの MIC が>0.48 µg/mL であった株は，C208 Stage 1 で 41 株中 1 株【5.3.5.4.25】，C208 Stage 2 で 109 株中 0 株（表 2.7.2-110），209 試験で 167 株中 1 株（表 2.7.2-111）だけであった。C208 Stage 2 及び C209 試験のベースライン時に分離された株で，ベダキリンの MIC が ≤0.5 µg/mL であった患者に対する細菌学的効果は良好であった（表 2.7.2-110，表 2.7.2-111）。ベダキリンの MIC が>0.5 µg/mL であった株に対する臨床使用はほとんどないため，7H11 寒天培地法による現段階のブレイクポイントは，感受性株に対してのみ≤0.5 µg/mL と設定されている（表 2.7.2-112）。

同様に，レサズリン液体培地法を用いた MIC 測定では，MIC が>0.25 µg/mL の株は，C209 試験で 1 株認められたのみであった。C208 Stage 2 及び C209 試験のベースライン時に分離された株で，ベダキリンの MIC が≤0.25 µg/mL であった患者に対する細菌学的効果は良好であった（表 2.7.2-110，表 2.7.2-111）。MIC が>0.25 µg/mL である株に対する臨床使用はほとんどないため，

レサズリン 7H9 液体培地法によるブレイクポイントは，感受性株に対してのみ≤0.25 µg/mL と設定されている（表 2.7.2-112）。

表 2.7.2-110 C208 試験 Stage 2：ベースライン分離株に対する MIC と細菌学的効果

Method (Agar) Baseline bedaquiline MIC	N	Bedaquiline/BR Responder, n (%)
Agar Method		
0.0075 µg/mL	1	1 (100)
0.015 µg/mL	5	4 (80.0)
0.03 µg/mL	17	15 (88.2)
0.06 µg/mL	24	16 (66.7)
0.12 µg/mL	7	6 (85.7)
0.24 µg/mL	2	1 (50.0)
0.48 µg/mL	1	1 (100)
REMA Method		
0.0039 µg/mL	2	2 (100)
0.0078 µg/mL	1	1 (100)
0.015 µg/mL	10	7 (70.0)
0.03 µg/mL	28	22 (78.6)
0.06 µg/mL	12	10 (83.3)
0.12 µg/mL	4	3 (75.0)
0.24 µg/mL	1	0

N = number of subjects with that bedaquiline MIC; n = number of responders (no overruling)
Baseline is defined as the last available assessment before first intake of study medication.
Endpoint is defined as the last available assessment after baseline (irrespective of the phase). For the single subject who rolled over to bedaquiline due to failure to convert, endpoint is defined as the last assessment after baseline prior to the date of rollover.

表 2.7.2-111 C209 試験：ベースライン分離株に対する MIC と細菌学的効果

Method (Agar) Baseline bedaquiline MIC	N	Bedaquiline/BR Endpoint Responder, n (%)
Agar Method		
0.0075 µg/mL	1	1 (100)
0.015 µg/mL	14	10 (71.4)
0.03 µg/mL	32	23 (71.9)
0.06 µg/mL	81	68 (84.0)
0.12 µg/mL	34	29 (85.3)
0.48 µg/mL	4	4 (100)
> 0.48 µg/mL	1	1 (100)
REMA Method		
0.0039 µg/mL	4	2 (50)
0.0078 µg/mL	18	15 (83.3)
0.015 µg/mL	29	24 (82.8)
0.03 µg/mL	65	51 (78.5)
0.06 µg/mL	44	37 (84.1)
0.12 µg/mL	3	3 (100)
0.25 µg/mL	3	3 (100)
0.5 µg/mL	1	1 (100)

N = number of subjects with that bedaquiline MIC; n = number of responders at endpoint of final analysis (no overruling)
Baseline is defined as the last available assessment before first intake of study medication.
Endpoint is defined as the last available assessment after baseline.

表 2.7.2-112 *M. tuberculosis* に対するベダキリンのブレイクポイント

Pathogen	Minimum Inhibitory Concentration (μg/mL)	
	7H11 Agar	REMA (7H9 broth)
	Susceptible Only (S)	Susceptible Only (S)
M. tuberculosis	≤ 0.5	≤ 0.25

2.7.2.4.2.11 動物感染モデル

(1) マウス感染モデル：ベダキリン単独投与

【評価資料 5.3.5.4.7】

マウス感染モデルを用いてベダキリンの感染防御効果を検討した。

マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 1×10^7 CFU を静脈内接種した後，ベダキリン（1.5，3.2，6.5，12.5，25 又は 50 mg/kg）を 1 週間に 5 回又は 12.5 mg/kg を 1 週間に 1 回，4 週間経口投与した（感染予防モデル）。イソニアジドは，25 mg/kg を 1 週間に 5 回，4 週間経口投与した。

肺内生菌数は，ベダキリンの 6.5 mg/kg 投与で対照群と比較して減少がみられ，12.5 mg/kg 投与で対照群と比較して約 3 $\log_{10}$ CFU（$p < 0.0014$）減少し，ベダキリンは殺菌的に作用した。さらに，ベダキリンの 12.5 及び 25 mg/kg は，殺菌作用を持つイソニアジドの 25 mg/kg と比較して有意に高い効果を示した（$p < 0.0014$）。

12.5 mg/kg のベダキリンを週 1 回投与は，6.5 mg/kg を 1 週間に 5 回投与した効果とほぼ同程度であった。

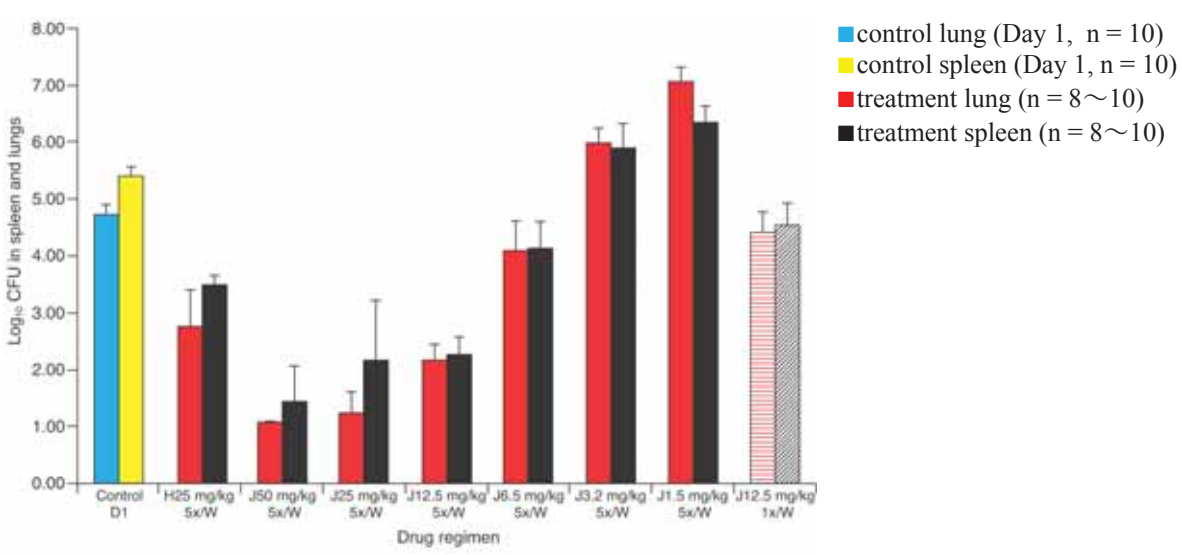


図 2.7.2-48 マウス感染モデル：肺及び脾臓内生菌数への影響

J = bedaquiline, H = isoniazid at 25 mg/kg; D1 = Day 1; 5×/W = 5 times per week, 1×/W = once per week (hatched bars)
Note: values are means ± standard deviation (SD).

(2) マウス感染モデル：ピラジナミドとの併用

【評価資料 5.3.5.4.28】

マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 2×10^6 CFU を静脈内接種し，接種 2 週間後に薬物を 1 週間に 5 回，1 又は 2 カ月間経口投与し，肺内生菌数を測定した（感染治療モデル）。各薬物の用量は，ベダキリンは 25 mg/kg，リファンピシンは 10 mg/kg，イソニアジドは 25 mg/kg，ピラジナミドは 150 mg/kg を投与した。

ピラジナミド単独群及びリファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド併用群は，肺内生菌数の培養陰性化ができなかった。ベダキリン単独群は，マウス肺の 22%を培養陰性化することができた。ベダキリンとピラジナミドを併用したとき，投与 2 カ月後にすべてのマウスの肺が培養陰性となった（p=0.001，表 2.7.2-113）。

表 2.7.2-113 マウス感染モデル：肺内生菌数への影響

Group[a]	Bacterial Count (Log_{10} CFU) (Mean ± SD)			% of Mice Culture Negative at 2 Months
	Day 0	1 Month	2 Months	
Untreated	7.2 ± 0.5			
Bedaquiline		4.1 ± 1.8	2.3 ± 0.7	22
PZA[b]		6.2 ± 0.3	6.4 ± 0.9	0
Bedaquiline + PZA		1.6 ± 1.6	0	100
RFP + INH + PZA		3.9 ± 0.7	2.2 ± 0.6	0

Bedaquiline 25 mg/kg; rifampicin (RFP) 10 mg/kg; isoniazid (INH) 25 mg/kg; pyrazinamide (PZA) 150 mg/kg
SD = standard deviation
[a]: In each treatment group, 10 mice were sacrificed after 1 month of treatment, and 10 were sacrificed after 2 months of treatment.
[b]: Monotherapy with PZA alone did not completely prevent mortality, and 7 out of the 20 mice treated with this drug died from TB between Days 8 and 22.

(3) マウス感染モデル：一次抗結核薬との併用（1）

【評価資料 5.3.5.4.7】

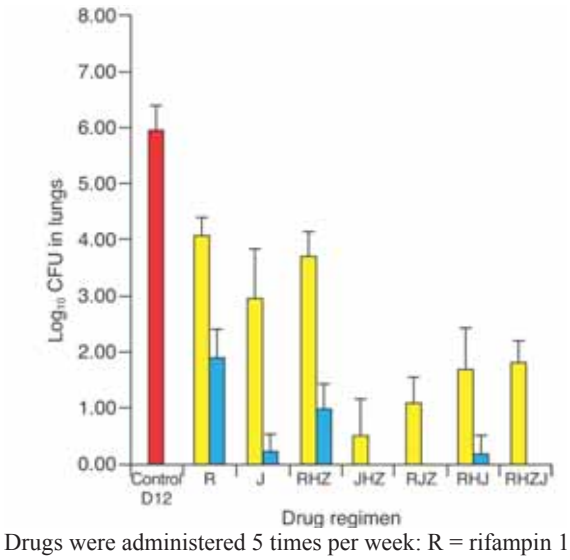
マウス感染モデルを用いてベダキリンと一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド及びピラジナミド）との併用投与による感染防御効果を検討した。

マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 5×10^7 CFU を静脈内接種し，接種 12 日目に薬物を 1 週間に 5 回，1 又は 2 カ月間経口投与した（感染治療モデル）。各薬物の用量は，ベダキリンは 25 mg/kg，リファンピシンは 10 mg/kg，イソニアジドは 25 mg/kg，ピラジナミドは 150 mg/kg を投与した。

感染が確立したマウスモデルにおいて，25 mg/kg のベダキリン単独投与は，一次抗結核薬の 3 剤併用（リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド）投与と同様の殺菌作用を示し，リファンピシン単独投与と比較して強い効果を示した。

3 剤併用投与［リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド（RHZ）］にベダキリンを追加することで，投与 1 カ月後には，肺内生菌数が 3 剤併用と比較して更に 2 $\log_{10}$ CFU 減少し，投与 2 カ月後には更に 1 $\log_{10}$ CFU 減少した（いずれも $p < 0.0018$，図 2.7.2-49）。

さらに，3 剤（リファンピシン，イソニアジド及びピラジナミド）のうち 1 剤をベダキリンに置き換えて 3 剤併用投与した場合，いずれの併用［ベダキリン＋イソニアジド＋ピラジナミド（JHZ），リファンピシン＋ベダキリン＋ピラジナミド（RJZ）及びリファンピシン＋イソニアジド＋ベダキリン（RHJ）］も，リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド（RHZ）併用と比較して有意に強い殺菌作用を示した（$p < 0.0018$）。ベダキリン＋イソニアジド＋ピラジナミド（JHZ）及びリファンピシン＋ベダキリン＋ピラジナミド（RJZ）の 3 剤併用投与は，投与したすべてのマウスで肺内生菌数の陰性化がみられた。リファンピシン＋イソニアジド＋ベダキリン（RHJ），ベダキリン＋イソニアジド＋ピラジナミド（JHZ）及びリファンピシン＋ベダキリン＋ピラジナミド（RJZ）投与で，殺菌作用は同程度であった。リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド（RHZ）の 2 カ月間投与の効果は，ベダキリン＋イソニアジド＋ピラジナミド（JHZ）及びリファンピシン＋ベダキリン＋ピラジナミド（RJZ）の 1 カ月間投与の作用と同程度であった。



■mice killed on Day 12 (D12) just before treatment started (n = 10)
■bacterial load in lungs of mice killed on Day 42 (after 1 month of therapy) (n = 6～10)
■bacterial load in lungs of mice killed on Day 70 (after 2 months of therapy) (n = 6～10)

Drugs were administered 5 times per week: R = rifampin 10 mg/kg; J = bedaquiline 25 mg/kg; H = isoniazid 25 mg/kg; Z = pyrazinamide 150 mg/kg
Note: values are means ± SD.

図 2.7.2-49 マウス感染モデル：肺内生菌数への影響

(4) マウス感染モデル：一次抗結核薬との併用（2）

【評価資料 5.3.5.4.29】

マウス感染モデルを用いてベダキリンと一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド）との併用投与による感染防御効果を検討した。

マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 1.3×10^6 CFU を静脈内接種し，接種 19 日目に薬物を 1 週間に 5 回経口投与した（感染治療モデル）。各薬物の用量は，ベダキリンは 25 mg/kg，リファンピシンは 10 mg/kg，イソニアジドは 25 mg/kg，ピラジナミドは 150 mg/kg，モキシフロキサシンは 100 mg/kg を投与した。薬物投与終了時の肺及び脾臓内生菌数並びに投与終了から 3 カ月後の再燃率を，以下の抗結核薬の組合せで検討した。投与期間は，ベダキリン＋リファンピシン＋ピラジナミド，ベダキリン＋イソニアジド＋ピラジナミド又はベダキリン＋リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミドを 2 カ月間投与後に，各群からピラジナミドを抜いて更に 2 カ月間投与した（それぞれ，2JRZ＋2JR，2JHZ＋2JH，2JRHZ＋2JRH と略す）。その他の群として，リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド又はリファンピシン＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドを 2 カ月間投与後に，各群からピラジナミドを抜いて，それぞれ更に 4 又は 2 カ月間投与した（それぞれ 2RHZ＋4RH 又は 2RMZ＋2RM と略す）。

ベダキリンを含む投与群で 2 又は 3 カ月間投与した後にほとんどのマウスは *M. tuberculosis* が培養陰性となり，4 カ月間の投与後にはすべての群で培養陰性となった。2RMZ＋2RM 群では，3 カ月間の投与後にはマウスの半数（5/9 例）が培養陰性となり，4 カ月後にはすべて培養陰性となった。2JRHZ＋2JRH 群では，投与終了から 3 カ月後の再燃率［Month 4（＋3）］は，6 カ月間の標準的な WHO 治療である 2RHZ＋4RH の投与終了から 3 カ月後の再燃率と同程度であった（6% vs 17%，p=0.54）。2JRHZ＋2JRH 群の投与終了から 3 カ月後の再燃率は，2RMZ＋2RM 群と比較して有意に低かった（6% vs 42%，p=0.03）。

表 2.7.2-114 マウス感染モデル：肺及び脾臓内生菌数への影響（培養陽性動物数）

Regimen	At the End of Treatment[a]				3 Months After the End of Treatment[a, b]			
	Month 2	Month 3	Month 4	Month 6	Month 2 (+ 3)	Month 3 (+ 3)	Month 4 (+ 3)	Month 6 (+ 3)
2RHZ＋4RH	ND	ND	ND	0/10 (0%)	ND	ND	ND	5/30 (17%)
2RMZ＋2RM	ND	5/9 (56%)	0/8 (0%)	NA	ND	16/19 (84%)	8/19 (42%)	NA
2JRZ＋2JR	1/6 (17%)	1/7 (14%)	0/7 (0%)	NA	10/18 (56%)	5/18 (28%)	2/15 (13%)	NA
2JHZ＋2JH	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/8 (0%)	NA	13/19 (68%)	13/18 (72%)	5/17 (29%)	NA
2JRHZ＋2JRH	0/9 (0%)	0/9 (0%)	0/9 (0%)	NA	12/18 (67%)	7/20 (35%)	1/17 (6%)	NA

J = bedaquiline; M = moxifloxacin; R = rifampicin; H = isoniazid; Z = pyrazinamide
All drugs were given by oral gavage 5 times per week at the following doses: J, 25 mg/kg; R, 10 mg/kg; M, 100 mg/kg; H, 25 mg/kg; Z, 150 mg/kg.
ND = not done, NA = not applicable
[a]: Proportion of mice with positive culture of lung or spleen
[b]: Month 2 (+ 3), Month 3 (+ 3), Month 4 (+ 3) and Month 6 (+ 3) indicate that the mice were killed 3 months after completing 2, 3, 4, and 6 months of treatment.

(5) マウス感染モデル：二次抗結核薬との併用（1）

【評価資料 5.3.5.4.30】

マウス感染モデルを用いて，ベダキリンと既存の抗結核薬［リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，アミカシン，エチオナミド及びモキシフロキサシン］との併用投与による感染防御効果を検討した。

マウスに，*M. tuberculosis* H37Rv 5×10^6 CFU を静脈内接種し，接種 2 週間後に薬物の投与を開始した（感染治療モデル）。薬物は，1 週間 5 回，1 又は 2 カ月間投与した。アミカシンは皮下投与し，その他の薬物は経口投与した。各薬物の用量は，ベダキリンは 25 mg/kg，モキシフロキサシンは 100 mg/kg，リファンピシンは 10 mg/kg，イソニアジドは 25 mg/kg，ピラジナミドは 150 mg/kg，アミカシンは 150 mg/kg，エチオナミドは 50 mg/kg を投与した。

脾臓内生菌数に関しては，ベダキリンの単独投与によって，投与前と比較して生菌数の有意な低下がみられた（$p<0.05$）。アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドにベダキリンを加えることで脾臓内生菌数の有意な低下がみられた（$p<0.05$）。

肺内生菌数に関しては，ベダキリンを含む併用群では，含まない群と比較して有意に培養陰性化した動物数が増加した（$p<0.05$）。実際に，アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミド併用群では，50%の培養陰性化率だったのに対して，これにベダキリンを加えることで 100%の動物に培養陰性化がみられた。

表 2.7.2-115 マウス感染モデル：肺及び脾臓内生菌数への影響

Regimens	Spleen at 1 month	Spleen at 2 month	Lungs at 1 month	Lungs at 2 month
	Mean no. of $\log_{10}$ CFU ± SD (no. of mice with negative cultures / total)			
Untreated, Day 0	6.5 ± 0.2	-	5.9 ± 0.5	-
J	2.6 ± 1.3	1.2 ± 0.5 (0/8)	2.9 ± 0.9	0.2 ± 0.3 (6/8)
M	5.0 ± 0.3	3.5 ± 0.4 (0/10)	4.2 ± 0.3	2.9 ± 0.6 (0/10)
RHZ	4.5 ± 0.3	1.9 ± 0.5 (1/10)	3.7 ± 0.4	1.0 ± 0.5 (0/10)
RHZ + J	1.9 ± 0.31	0.1 ± 0.2 (4/10)	1.8 ± 0.4	0 ± 0 (10/10)
AEZ	4.0 ± 0.3	2.8 ± 0.3 (0/10)	3.7 ± 0.2	1.2 ± 0.3 (0/10)
AEZ + J	1.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1 (7/9)	0.2 ± 0.3	0 ± 0 (9/9)
AMZ	3.6 ± 0.2	1.9 ± 0.5 (0/10)	3.4 ± 0.3	0.8 ± 0.6 (0/10)
AMZ + J	1.2 ± 0.2	0 ± 0 (8/8)	0.2 ± 0.3	0 ± 0 (8/8)
AEMZ	3.2 ± 0.5	1.6 ± 0.4 (1/10)	2.9 ± 0.2	0.1 ± 0.1 (5/10)
AEMZ + J	1.2 ± 0.3	0 ± 0 (8/8)	0.5 ± 0.4	0 ± 0 (8/8)

A = amikacin; E = ethionamide; H = isoniazid; J = bedaquiline; M = moxifloxacin; R = rifampicin; Z = pyrazinamide; SD = standard deviation
J, 25 mg/kg; M, 100 mg/kg; R, 10 mg/kg; H, 25 mg/kg; Z, 150 mg/kg; A, 150 mg/kg; E, 50 mg/kg

(6) マウス感染モデル：二次抗結核薬との併用（2）

【評価資料 5.3.5.4.31】

マウス感染モデルを用いて，ベダキリンとリファンピシン，イソニアジド，アミカシン，ピラジナミド，モキシフロキサシン又はエチオナミドとの併用投与による感染防御効果を検討した。

マウスに，*M. tuberculosis* H37Rv の 1.1×10^6 CFU を静脈内接種し，接種 19 日後に薬物の投与を開始した（感染治療モデル）。薬物は，1 週間 5 回，4～12 カ月間投与した。アミカシンは皮下投与し，その他の薬物は経口投与した。各薬物の用量は，ベダキリンは 25 mg/kg，モキシフロキサシンは 100 mg/kg，リファンピシンは 10 mg/kg，イソニアジドは 25 mg/kg，ピラジナミドは 150 mg/kg，アミカシンは 150 mg/kg，エチオナミドは 50 mg/kg を投与した。

陽性対照として，リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミドの 2 カ月間投与後にリファンピシン＋イソニアジドの 4 カ月間投与（2RHZ＋4RH）及びアミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドの 2 カ月間投与後にエチオナミド＋モキシフロキサシンの 4，7 又は 10 カ月間投与を行った（2AEMZ＋4EM，2AEMZ＋7EM 又は 2AEMZ＋10EM）。薬物投与が終了して 3 カ月後に再燃率を肺の感染率を指標に検討した。

ベダキリン＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドの 2 カ月間投与後にベダキリン＋モキシフロキサシンの 2 カ月間投与及び他剤を含みベダキリンを 6 カ月間投与すると，肺内生菌数の培養陰性化がみられた。2（リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド）＋4（リファンピシン＋イソニアジド），2（アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミド）＋4（エチオナミド＋モキシフロキサシン），2（ベダキリン＋ピラジナミド＋モキシフロキサシン）＋4（ベダキリン＋モキシフロキサシン）及び 2（ベダキリン＋アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミド）＋4（ベダキリン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン）併用投与した 3 カ月後の再燃率は，それぞれ 11%，58%，11%及び 28%であった。

2（ベダキリン＋ピラジナミド＋モキシフロキサシン）＋4（ベダキリン＋モキシフロキサシン）の 6 カ月間併用投与による再燃率は 2（リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミド）＋4（リファンピシン＋イソニアジド）と同程度であった（ともに 11%）。アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドにベダキリンを加えることで，再燃率の改善が認められた（再燃率：アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミド 58%，ベダキリン＋アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミド 28%）。

以上，アミカシン＋エチオナミド＋モキシフロキサシン＋ピラジナミドの併用投与にベダキリンを加えることで，投与期間の短縮が期待できる。

表 2.7.2-116 マウス感染モデル：肺内生菌数への影響（培養陽性動物数）

Regimen	4months (+3months)	6months (+3months)	9months (+3months)	12months (+3months)
2RHZ + 4RH		3/28 (11%)		
2JRZ + 2JR	3/19 (16%)			
2AEMZ + 4EM		11/19 (58%)		
2AEMZ + 7EM			8/16 (50%)	
2AEMZ + 10EM				4/18 (22%)
2JZM + 2JM	8/20 (40%)			
2JZM + 4JM		2/19 (11%)		
2JZM + 7JM			5/20 (25%)	
2JAEMZ + 4JEM		5/18 (28%)		
2JAEZ + 4JE		9/20 (45%)		
2JAEM + 4JEM		10/20 (50%)		
6JM		9/20 (45%)		
6JZ		4/18 (22%)		

Proportion of mice with positive lung culture 3 months after treatment completion (relapse)
J = bedaquiline, R = rifampin, H = isoniazid, Z = pyrazinamide, A = amikacin, E = ethionamide, M = moxifloxacin

(7) モルモット感染モデル

【評価資料 5.3.5.4.32】

結核菌に感染したモルモットの肺病変は，ヒトの自然感染で認められるものと同様の症状を示し，肺の壊死，石灰化及び低酸素症が認められる。

モルモットに，*M. tuberculosis* H37Rv をエアロゾルにて接種（20～30 菌/肺）させ，接種 30 日後に薬物の投与を開始した（感染治療モデル）。薬物は，1 週間 5 回，6 週間経口投与した。ベダキリンは 5，10，15 mg/kg を投与し，対照薬としてリファンピシンは 12 mg/kg，イソニアジドは 10 mg/kg，ピラジナミドは 25 mg/kg を併用投与した。

リファンピシン＋イソニアジド＋ピラジナミドの 6 週間投与により，肺内生菌数は 1.73 $\log_{10}$ CFU 低下した。この群は，肺における原発性の肉芽腫にはほとんど影響しなかったが，二次性の炎症を消失させた。15 mg/kg のベダキリンの 6 週間単独投与は，5 例中 3 例で肺及び脾臓内の除菌が確認された（表 2.7.2-117）。

表 2.7.2-117 モルモット感染モデル：肺及び脾臓内生菌数への影響

Expt and treatment	Dose (mg/kg)	Lungs		Spleen	
		$\log_{10}$ CFU±SEM	n	$\log_{10}$ CFU±SEM	n
1					
Sucrose control	None	5.48 ± 0.21	5/5	5.94 ± 0.03	5/5
INH-RIF-PZA	10-12-25	3.75 ± 0.18	5/5	2.27 ± 0.65	5/5
2					
Sucrose control	None	5.35 ± 0.42	5/5	5.04 ± 0.47	5/5
Bedaquiline	15	0.93 ± 0.41	2/5	0.98 ± 0.6	2/5
Bedaquiline	10	1.29 ± 0.6	2/5	0.46 ± 0.46	1/5
Bedaquiline	5	2.27 ± 0.3	5/5	0.54 ± 0.54	1/5

INH = isoniazid; RIF = rifampicin; PZA = pyrazinamide
n = number of guinea pigs showing viable bacteria at time of sacrifice/total number of animals tested.
The treatment duration was 6 weeks for all experiments.

参考文献（2.7.2.4）

1） Wayne LG, et al. An *in vitro* model for sequential study of shiftdown of *Mycobacterium tuberculosis* through two stages of nonreplicating persistence. Infect Immun. 1996;64(6):2062-9.

2） Junge W, et al. ATP synthase: an electrochemical transducer with rotatory mechanics. Trends Biochem Sci. 1997;22(11):420-3.

3） Milano A, et al. Azole resistance in *Mycobacterium tuberculosis* is mediated by the MmpS5-MmpL5 efflux system. Tuberculosis(Edinb). 2009;89(1):84-90.

4） Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Development of *in vitro* susceptibility testing criteria and quality control parameters; Approved Guideline – 4th Edition. CLSI Document M23-A4.

2.7.2.5 臨床薬理試験に関する結論

本剤の臨床薬理学的検討を実施した試験より，以下に薬物動態及び薬力学特性を要約する。

- TMC207 を経口投与後，血漿中ベダキリンは用量によらず約 5 時間で C_{max} に達した。
- 外国人健康成人及び外国人 DS-TB 肺結核患者に，TMC207 400 mg までの用量を反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量は用量に比例して増加し，薬物動態の線形性が示唆された。
- 血漿中ベダキリンの終末相の消失半減期（平均値）は約 5.5 カ月であり，投与量による違いは認められなかった。血漿中ベダキリン及び M2 の長い消失半減期は，TMC207 の特性である陽イオン性両親媒性及び細胞内への蓄積性によるものと考えられる。TMC207 を 1 日 1 回反復投与したとき，最終投与後の累積率は約 2 であり，M2 の累積率は約 10 であった。
- ベダキリン及び M2 の血漿たん白結合率は 99%以上であった。
- TMC207 及び M2 の主代謝酵素は CYP3A4 である。TMC207 は主に M2（TMC207 に比して，抗マイコバクテリウム活性は 1/4～1/6 程度）に，及び M2 は主に M3（抗マイコバクテリウム活性なし）に代謝された。
- 薬剤由来物質のうちの 75～85%が TMC207 未変化体として糞便中に認められた。
- TMC207 未変化体は尿中にほとんど排泄されなかった。また，PPK 解析の結果，クレアチニンクリアランスは血漿中ベダキリンの曝露量に影響を与える共変量ではなく，軽度から中等度の腎機能障害を有する患者には，用量調節の必要性はないと考える。重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者については投与経験がないため，慎重に投与する。
- 中等度肝機能障害患者における血漿中ベダキリン及び M2 の曝露量の分布は健康成人と重なっていた。また，TMC207 の曝露量と有効性の間に明確な関連性が認められないことから，軽度から中等度の肝機能障害患者には，用量調節の必要性はないと考える。重度肝機能障害患者での検討は行っていないため，投与は推奨されない。
- 血漿中ベダキリンの曝露量は外国人健康成人及び外国人 DS-TB 肺結核患者で同様であった。一方，外国人 MDR-TB 肺結核患者では低値だった。
- PPK 解析の結果，年齢，性別，体重，HIV の併発の有無，または結核菌の耐性別の被験者の状態は，血漿中ベダキリンの曝露量に影響を与えなかった。黒人は，他の人種に比して，血漿中ベダキリンの曝露量が 34%低値だったものの，血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関係性は認められず，臨床的に問題となる差ではないと考えられた。
- 薬物相互作用試験の結果，TMC207 を CYP3A4 阻害剤と併用投与すると，血漿中ベダキリンの曝露量が上昇することが示された。そのため，中等度及び強力な CYP3A4 阻害剤との連続 15 日以上の併用投与は推奨されない。
- TMC207 は CYP を顕著に誘導又は阻害しなかった。一方，M2 はいくつかの CYP を阻害したがその程度は弱く，他の併用薬の曝露量にほとんど影響しないものと考えられた。臨床試験において，TMC207 は BR 薬（エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリン及び terizidone）の血漿中曝露量に臨床上問題となる影響を与えなかった。

- MDR-TB 肺結核患者に TMC207 を推奨用法・用量である，400 mg q.d.を 2 週間反復経口投与した後，200 mg t.i.w.を 22 週間反復経口投与したとき，200 mg t.i.w.投与に比べて投与間隔が短く，投与量が多いことと関連して，400 mg q.d.投与時に血漿中ベダキリンの曝露量は高値を示した。このとき，検討した血漿中ベダキリンの曝露量の範囲において，血漿中ベダキリン曝露量と有効性の間に明確な関係性は認められなかった。
- 海外第 IIb 相試験及び国内第 II 相試験において，TMC207 を 24 週間投与（400 mg q.d.を 2 週間反復投与後，200 mg t.i.w.を 22 週間反復経口投与）したとき，血漿中ベダキリンの曝露量と安全性との間には明確な関係性は認められなかった。
- 日本人 MDR-TB 肺結核患者に予定される用法・用量である，400 mg q.d.を 2 週間反復経口投与した後，200 mg t.i.w.を 22 週間反復経口投与したとき，血漿中ベダキリンの曝露量は外国人 MDR-TB 肺結核患者に比して，高値の傾向を示した。しかしながら，ベダキリンは線形性の薬物動態を示し，明確な遺伝子多型を有する酵素による高度な代謝は受けないことが示唆されている。また，予定される用法・用量の範囲においては，曝露量－反応性（有効性又は安全性）に明らかな関係は認められていない。したがって，TMC207 の薬物動態及び薬力学は総じて民族的要因による影響を受けにくいと考えられる。

2.7.2.6 付録

付録 1 ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータの要約

付録 1-1 外国人健康被験者に TMC207 を食直後又は食後に単回投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg)	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD			
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last} ng.h/mL	AUC_{∞} ng.h/mL	$t_{1/2}$ [b] h
CDE-101 (Part 1)	10	Oral solution	6	6.0 (6.0 – 8.0)	68.6 ± 14.8	1248 ± 233 (144 h)	1700 ± 291	162 ± 84
CDE-101 (Part 1)	30	Oral solution	6	5.0 (5.0 – 5.0)	276 ± 64	4418 ± 1424 (144 h)	6052 ± 1861	143 ± 31
CDE-102	50 (Day 1)	Oral solution	6	5.0 (5.0 – 6.0)	428 ± 112	3989 ± 830 (24 h)	NA	NA
CDE-101 (Part 1)	100	Oral solution	6	5.0 (2.0 – 6.0)	854 ± 283	13604 ± 5115 (144 h)	18134 ± 6577	135 ± 24
C108	100	Oral solution	12	4.0 (2.0 – 6.0)	641.7 ± 199.4	16270 ± 4917 (240 h)	20140 ± 6832	146.5 ± 34.60
C108	100	Oral solution	12	5.5 (3.0 – 8.0)	739.1 ± 220.3	17210 ± 4916 (240 h)	20830 ± 5824	148.8 ± 54.56
C108	100	100 mg tablet	12	4.5 (3.0 – 6.0)	732.8 ± 180.7	17580 ± 4944 (240 h)	20660 ± 6552	129.6 ± 19.77
C111	100	100 mg tablet	12	5.5 (1.98 – 6.0)	1153 ± 330.8	27730 ± 12540 (672 h)	47470 ± 30340	891.8 ± 409.6
C111	100	100 mg film-coated tablet (fine grade)	12	4.0 (2.0 – 6.0)	1037 ± 317.2	26450 ± 10010 (672 h)	34830 ± 13800	589.5 ± 144.6
C111	100	100 mg film-coated tablet (coarse grade)	12	5.5 (3.0 – 6.0)	927.3 ± 448.4	22270 ± 9036 (672 h)	33190 ± 15220	819.0 ± 493.6
C108	100	100 mg capsule	12	6.0 (3.0 – 8.0)	708.2 ± 207.9	16710 ± 5815 (240 h)	20520 ± 7466	153.5 ± 40.33
CDE-102	150 (Day 1)	Oral solution	6	5.0 (5.0 – 5.0)	1132 ± 401	9922 ± 3199 (24 h)	NA	NA
CDE-101 (Part 1)	300	Oral solution	6	5.0 (2.0 – 6.0)	2547 ± 1305	38737 ± 14584 (144 h)	53113 ± 17911	169 ± 19
CDE-101 (Part 2)	300	Oral solution	12	5.0 (2.0 – 6.0)	2613 ± 826	40889 ± 14163 (144 h)	52181 ± 14762	135 ± 51
CDE-102	400 (Day 1)	Oral solution	6	4.0 (2.0 – 5.0)	3005 ± 493	27206 ± 5361 (24 h)	NA	NA
C110	400 (Day 1)	100 mg tablet	16	5.0 (2.0 – 6.0)	3299 ± 692.6	62390 ± 12670 (336 h)	84580 ± 28810	304.8 ± 216.0
C112	400	100 mg tablet	8	4.0 (2.0 – 5.12)	5251 ± 1666	90850 ± 31540 (672 h)	122300 ± 37550	890.4 ± 336.6
CDE-101 (Part 1)	450	Oral solution	6	5.0 (2.0 – 5.0)	3755 ± 1165	64530 ± 26927 (144 h)	79179 ± 31794	117 ± 19
CDE-101 (Part 1)	700	Oral solution	6	5.0 (5.0 – 6.0)	6747 ± 2210	97816 ± 38074 (144 h)	133125 ± 44913	172 ± 37
TBC1003	800	100 mg tablet	44	5.12 (4.13 – 8.13)	8275 ± 3753	71700 ± 25000 (24 h)	NA	NA

N = maximum number of subjects with data; NA = not available.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-2 外国人健康被験者に TMC207 を食直後又は食後に単回投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg)	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD			
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last} ng.h/mL	AUC_{∞} ng.h/mL	$t_{1/2}$ [b] h
CDE-102	50 (Day 1)	Oral solution	6	8.0 (6.0 – 12.0)	6.84 ± 1.56	114 ± 30.6 (24 h)	NA	NA
C108	100	Oral solution	12	12.0 (5.0 – 12.0)	15.58 ± 5.646	2407 ± 681.8 (240 h)	9447 ± 8929	532.0 ± 413.0
C108	100	Oral solution	12	12.0 (8.0 – 12.0)	16.19 ± 4.897	2300 ± 707.0 (240 h)	6507 ± 2122	414.8 ± 154.9
C108	100	100 mg tablet	12	12.0 (12.0 – 72.0)	16.22 ± 3.340	2328 ± 478.1 (240 h)	6260 ± 1817	367.6 ± 110.7
C111	100	100 mg tablet	13	24.0 (12.0 – 264.05)	11.77 ± 4.981	4930 ± 2714 (672 h)	16590 ± 24410	1355 ± 2266
C111	100	100 mg film-coated tablet (fine grade)	12	18.0 (6.0 – 168.0)	10.70 ± 3.743	4454 ± 1959 (672 h)	8113 ± 4264	683.3 ± 251.5
C111	100	100 mg film-coated tablet (coarse grade)	12	24.0 (8.0 – 169.75)	8.923 ± 3.555	3700 ± 1642 (672 h)	11400 ± 7708	1156 ± 1147
C108	100	100 mg capsule	12	12.0 (8.0 – 144.0)	15.17 ± 4.096	2388 ± 633.1 (240 h)	7229 ± 2514	429.6 ± 186.2
CDE-102	150 (Day 1)	Oral solution	6	12.0 (6.0 – 23.9)	20.8 ± 7.9	365 ± 142 (24 h)	NA	NA
CDE-102	400 (Day 1)	Oral solution	6	8.0 (6.0 – 12.0)	52.3 ± 18.5	842 ± 211 (24 h)	NA	NA
C110	400 (Day 1)	100 mg tablet	16	8.0 (6.0 – 24.0)	44.56 ± 10.84	8135 ± 2758 (336 h)	20990 ± 6152	569.1 ± 180.2
C112	400 mg	100 mg tablet	8	12.0 (5.12 – 24.0)	36.43 ± 12.39	10120 ± 2934 (672 h)	22040 ± 5048	845.3 ± 346.8
TBC1003	800	100 mg tablet	44	12.12 (8.12 – 23.62)	86.68 ± 23.69	1436 ± 393.0 (24 h)	NA	NA

N = maximum number of subjects with data; NA = not available.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-3 外国人健康被験者に TMC207 を絶食下で単回投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg)	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD			
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last} ng.h/mL	AUC_{∞} ng.h/mL	$t_{1/2}$ [b] h
C108	100	100 mg tablet	12	8.0 (4.0 – 12.0)	282.5 ± 90.20	9361 ± 3604 (240 h)	11340 ± 5338	145.7 ± 52.62
C111	100	100 mg tablet	13	8.0 (5.0 – 8.0)	323.2 ± 138.6	11920 ± 5679 (672 h)	21770 ± 15560	1096 ± 561.9
C111	100	100 mg film-coated tablet (fine grade)	13	8.0 (6.0 – 8.0)	303.7 ± 174.4	11450 ± 6481 (672 h)	13470 ± 9199	602.6 ± 196.7
C111	100	100 mg film-coated tablet (coarse grade)	13	8.0 (6.0 – 12.0)	199.6 ± 62.61	7987 ± 1917 (672 h)	12630 ± 3370	1193 ± 626.4
C108	100	100 mg capsule	12	8.0 (4.0 – 8.0)	370.1 ± 91.44	12740 ± 4383 (240 h)	18020 ± 8436	185.6 ± 76.76
CDE-101	300 (Part 2)	Oral solution	12	6.0 (2.0 – 8.0)	1665 ± 665	32893 ± 13362 (144 h)	42689 ± 20419	115 ± 42
BAC1003	300 (Day 1)	Oral solution	16	6.0 (3.0 – 8.0)	1042 ± 286	32284 ± 9460 (480 h)	34427 ± 10657	173 ± 34

N = maximum number of subjects with data

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-4 外国人健康被験者に TMC207 を絶食下で単回投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg)	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD			
				t_{max} h	C_{max} ng/mL	AUC_{last} ng.h/mL	AUC_{∞} ng.h/mL	$t_{1/2}$ [b] h
C108	100	100 mg tablet	12	12.0 (12.0 – 24.0)	16.46 ± 7.577	2283 ± 1103 (240 h)	5482 ± 3000	315.9 ± 94.29
C111	100	100 mg tablet	13	12.0 (8.0 – 24.05)	10.21 ± 3.792	3217 ± 1529 (672 h)	6820 ± 3873	831.7 ± 579.1
C111	100	100 mg film-coated tablet (fine grade)	14	12.0 (8.0 – 72.0)	9.246 ± 4.347	3005 ± 1530 (672 h)	9902 ± 8117	1106 ± 914.6
C111	100	100 mg film-coated tablet (coarse grade)	14	12.0 (12.0 – 48.0)	7.213 ± 2.992	2266 ± 838.2 (672 h)	6286 ± 5213	1160 ± 1500
C108	100	100 mg capsule	12	12.0 (5.0 – 48.0)	20.32 ± 5.659	2601 ± 922.6 (240 h)	23950 ± 56850	1331 ± 3365
BAC1003	300 (Day 1)	Oral solution	16	12.0 (5.0 – 24.0)	39.4 ± 11.4	7896 ± 1986 (480 h)	9669 ± 2692	205 ± 63

N = maximum number of subjects with data

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-5 外国人健康被験者に TMC207 を食直後に反復投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg) q.d.	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD					
				t_{max} h	C_{0h} ng/mL	C_{min} ng/mL	C_{max} ng/mL	$C_{ss,avg}$ ng/mL	AUC_{24h} ng.h/mL	$t_{1/2,term}$ [b] h
CDE-102	50 (Day 14)	Oral solution	6	5.0 (2.0 – 6.0)	NA	NA	590 ± 116	NA	7914 ± 2009	169 ± 77
CDE-102	150 (Day 14)	Oral solution	5	5.0 (5.0 – 5.1)	NA	NA	1972 ± 559	NA	24265 ± 5670	167 ± 48
CDE-102	400 (Day 14)	Oral solution	6	5.0 (3.0 – 6.0)	NA	NA	4298 ± 1315	NA	51525 ± 10123	173 ± 35
C104	400 (Day 10)	Oral solution	22	5.0 (3.0 – 6.0)	1174 ± 378.6	1062 ± 342.4	4408 ± 1532	2140 ± 656.2	51360 ± 15750	NA
C109	400 (Day 11)	Oral solution	15	5.0 (2.0 – 6.0)	1452 ± 565.3	1405 ± 572.6	6400 ± 2096	3239 ± 1116	77740 ± 26770	NA

N = maximum number of subjects with data; NA = not available.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-6 外国人健康被験者に TMC207 を食直後に反復投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose (mg) q.d.	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD					
				t_{max} h	C_{0h} ng/mL	C_{min} ng/mL	C_{max} ng/mL	$C_{ss,avg}$ ng/mL	AUC_{24h} ng.h/mL	$t_{1/2,term}$ [b] h
CDE-102	50 (Day 14)	Oral solution	6	10.0 (0.0 – 12.0)	NA	NA	60.3 ± 19.1	NA	1204 ±364	258 ± 103
CDE-102	150 (Day 14)	Oral solution	5	5.1 (5.0 – 6.0)	NA	NA	275 ± 62	NA	5447 ± 1468	204 ± 51
CDE-102	400 (Day 14)	Oral solution	6	8.0 (6.0 – 24.0)	NA	NA	437 ± 126	NA	8783 ± 2350	299 ± 143
C104	400 (Day 10)	Oral solution	22	8.0 (4.0 – 8.0)	300.3 ± 63.04	269.4 ± 58.25	427.2 ± 100.9	327.4 ± 76.66	7858 ± 1840	NA
C109	400 (Day 11)	Oral solution	15	6.0 (5.0 – 12.0)	237.7 ± 55.87	224.5 ± 57.57	355.7 ± 95.07	295.2 ± 71.38	7086 ± 1713	NA

N = maximum number of subjects with data; NA = not available.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] Elimination $t_{1/2}$ as estimated over the sampling period, which does not represent the true elimination $t_{1/2,term}$.

付録 1-7 外国人及び日本人結核患者に TMC207 を食後又は食直後に反復投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD				
				t_{max} h	C_{0h} ng/mL	C_{min} ng/mL	C_{max} ng/mL	$C_{ss,avg}$ ng/mL	AUC_{24h} ng.h/mL
C202	25 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	12	3.93 (2.00 – 6.17)	104.3 ± 41.57	98.29 ± 36.76	319.2 ± 97.65	165.5 ± 51.68	3973 ± 1238
C202	100 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	14	4.00 (1.97 – 8.00)	391.3 ± 176.3	379.5 ± 165.2	1208 ± 394.7	667.7 ± 212.0	16050 ± 5076
C202	400 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	12	4.00 (2.05 – 6.02)	1530 ± 438.0	1448 ± 437.4	5502 ± 2695	2696 ± 865.4	64750 ± 20700
C208 (Stage 1)	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	21	5.97 (2.97 – 8.00)	1004 ± 657.4	955.7 ± 556.7	3270 ± 1144	1770 ± 700.8	42500 ± 16810
C208 (Stage 2)	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	30	5.00 (2.33 – 6.17)	792.0 ± 263.9	727.9 ± 256.6	2763 ± 1185	1371 ± 528.8	32960 ± 12720
C209	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	12	5.25 (2.75 – 6.00)	1499 ± 705.0	1216 ± 330.5	5270 ± 1809	2573 ± 771.7	61780 ± 18510
TBC2001	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	5	4.10 (4.00 - 6.00)	1775 ± 1012	1367 ± 410	6552 ± 1629	3223 ± 1029	77490 ± 24757
C208 (Stage 1)	200 mg t.i.w. (Week 8)	100 mg tablet	18	5.03 (2.75 –8.33)	669.6 ± 531.5	620.2 ± 466.3	1659 ± 721.9	901.9 ± 534.9	43370 ± 25740[b]
C208 (Stage 2)	200 mg t.i.w. (Week 24)	100 mg tablet	19	5.05 (3.07 – 6.77)	453.5 ± 295.2	355.2 ± 169.5	1267 ± 434.5	584.1 ± 196.5	28010± 9408[b]
TBC2001	200 mg t.i.w. (Week 24)	100 mg tablet	2	NC	1760 ± NC	1760 ± NC	4520 ± NC	2821 ± NC	67831 ± NC

N = maximum number of subjects with data; NC = not calculated.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] AUC_{48h}

付録 1-8 外国人及び日本人結核患者に TMC207 を食後又は食直後に反復投与したときの血漿中 M2 の薬物動態パラメータ

Trial	TMC207 Dose	Formulation [a]	N	Median (min - max)	Mean ± SD				
				t_{max} h	C_{0h} ng/mL	C_{min} ng/mL	C_{max} ng/mL	$C_{ss,avg}$ ng/mL	AUC_{24h} ng.h/mL
C202	25 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	12	12.0 (0.00 – 24.08)	18.71 ± 7.798	16.76 ± 6.146	22.75 ± 8.866	20.16 ± 7.045	484.0 ± 169.4
C202	100 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	14	9.99 (0.00 – 24.00)	64.99 ± 19.12	58.48 ± 13.46	80.03 ± 20.29	70.97 ± 16.76	1706 ± 400.8
C202	400 mg q.d. (Day 7)	Oral solution	12	8.00 (0.00 – 24.00)	304.8 ± 113.0	281.4 ± 91.69	378.8 ± 127.4	333.1 ± 104.2	8001 ± 2488
C208 (Stage 1)	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	21	6.00 (0 – 24.18)	380.7 ± 156.8	339.3 ± 141.5	450.4 ± 167.3	390.5 ± 148.1	9378 ± 3568
C208 (Stage 2)	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	30	6.15 (1.10 – 21.17)	426.5 ± 135.1	331.6 ± 121.7	466.9 ± 156.8	383.0 ± 129.9	9217 ± 3151
C209	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	12	8.00 (3.17 – 12.33)	388.5 ± 129.4	289.7 ± 65.93	456.8 ± 169.5	385.9 ± 119.0	9256 ± 2849
TBC2001	400 mg q.d. (Week 2)	100 mg tablet	5	5.00 (0.00 – 8.00)	381 ± 85.7	350 ± 86.1	443 ± 99.4	398 ± 89.6	9575 ± 2140
C208 (Stage 1)	200 mg t.i.w. (Week 8)	100 mg tablet	18	6.99 (0 – 48.00)	262.3 ± 137.1	217.4 ± 119.3	300.7 ± 143.2	254.5 ± 138.5	12240± 6655[b]
C208 (Stage 2)	200 mg t.i.w. (Week 24)	100 mg tablet	19	12.08 (5.00 – 48.08)	162.4 ± 70.72	120.3 ± 56.98	177.9 ± 70.70	151.6 ± 52.81	7270 ± 2532[b]
TBC2001	200 mg t.i.w. (Week 24)	100 mg tablet	2	NC	395 ± NC	361 ± NC	451 ± NC	405 ± NC	9740 ± NC

N = maximum number of subjects with data; NC = not calculated.

[a] Formulation number: refer to 【2.7.1.1.1/表 2.7.1-2】

[b] AUC_{48h}

付録 2 臨床薬理試験の要約

試験番号 開発の相	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験実施状況 報告書の種類
R207910-CDE-101 海外第 I 相	5.3.3.1.1	パート 1：TMC207 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態の評価 パート 2：TMC207 を単回経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態に対する食事の影響の評価	パート 1：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 パート 2：ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー	パート 1：標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを単回投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後，次段階の高用量コホートに進むこととした。TMC207 の用量は 10，30，100，300，450，及び 700 mg であった。 パート 2：パート 1 とは別に被験者をランダム化し，一晩絶食後及び標準的な朝食の摂取直後に TMC207 300 mg を単回投与した。	パート 1：54 例 パート 2：12 例	健康被験者	パート 1：単回 パート 2：2 日間	完了 最終報告書
R207910-CDE-102 海外第 I 相	5.3.3.1.2	TMC207 を反復経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態の評価	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照	標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを投与した。TMC207 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後に，次段階の高用量コホートに移行可能であるかを判断することとした。TMC207 の 1 日用量は 50，150，及び 400 mg であった。	27 例	健康被験者	14 日間	完了 最終報告書
TMC207-TiDP13-C112 海外第 I 相	5.3.3.3.1	TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリン及び M2 の薬物動態，安全性及び忍容性の評価	非盲検	標準的な朝食を摂取した後に，TMC207 400 mg を単回投与した。	16 例	健康被験者，中等度の肝機能障害を有する被験者	単回	完了 最終報告書
R207910BAC1003 海外第 I 相	5.3.3.4.1	・TMC207 を単回経口投与したときの薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響の評価 ・TMC207 を単回投与したときに，リファンピシンを併用した場合の安全性及び忍容性の評価	1-sequence 非盲検	一晩の絶食後，TMC207 300 mg を液剤として単回投与した（Day 1）。Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg とともに TMC207 300 mg を投与した。	16 例	健康被験者	8 日間	完了 最終報告書

付録 2 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号 開発の相	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験実施状況 報告書の種類
TMC207-C104 海外第 I 相	5.3.3.4.2	・イソニアジド／ピラジナミドの薬物動態に対する TMC207 の反復投与の影響の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するイソニアジド／ピラジナミドの反復投与の影響の評価 ・TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence クロスオーバー	セッション I：各被験者はイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を 1 日 1 回，5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1 から Day 15 まで TMC207 400 mg を 1 日 1 回投与し，Day 11 から Day 15 まではイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を 1 日 1 回併用投与した（投与 B）。	24 例	健康被験者	20 日間	完了 最終報告書
TMC207-C109 海外第 I 相	5.3.3.4.3	・ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するケトコナゾール反復併用投与の影響の評価 ・ケトコナゾールの薬物動態に対する TMC207 反復併用投与の影響の評価 ・TMC207 とケトコナゾールを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence クロスオーバー	セッション I：ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を 1 日 1 回，3 日間投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤 10 mL）を 1 日 1 回投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。	16 例	健康被験者	17 日間	完了 最終報告書
TMC207-TiDP13-C110 海外第 I 相	5.3.3.4.4	主目的 TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び M2 の薬物動態に対する定常状態におけるロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回投与の影響の評価 副次目的 ・定常状態における血漿中ロピナビル／リトナビル濃度に対する単回併用投与時の TMC207 の影響の評価 ・定常状態におけるロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 ランダム化 クロスオーバー	2 つのセッションの期間中，被験者にランダム化した順序で 2 種類の投与（投与 A と投与 B）を行った。 投与 A：Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。 投与 B：Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 2 回で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回，併用投与した。	16 例	健康被験者	25 日間	完了 最終報告書

付録 2 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号 開発の相	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験実施状況 報告書の種類
TMC207-TiDP13-C117 海外第 I 相	5.3.3.4.5	主目的 TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び M2 の薬物動態に対する定常状態におけるネビラピン 200 mg 1 日 2 回投与の影響の評価 副次目的 ・ネビラピン 200 mg 1 日 2 回投与時定常状態における血漿中ネビラピン濃度に対する単回併用投与時の TMC207 400 mg の影響の評価 ・定常状態におけるネビラピン及び TMC207 400 mg 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence	ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン（200 mg を 1 日 1 回 2 週間投与した後，200 mg を 1 日 2 回で 4 週間投与）及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を 1 日 2 回で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg 1 日 2 回及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬は継続投与した。	16 例	ヒト免疫不全ウイルス-1 感染被験者	TMC207：2 日間 ネビラピン＋2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬：8 週間	完了 最終報告書
TMC207TBC1003 海外第 I 相	5.3.4.1.1	主目的 QT 及び QTc 間隔に対する影響の TMC207 800 mg 単回投与とプラセボ投与での比較 副次目的 ・QT 間隔以外の心電図パラメータ（RR 間隔，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔）に対する TMC207 800 mg 単回投与の影響の評価 ・TMC207 800 mg を単回投与したときのベダキリン及び M2 の薬物動態の評価 ・ベダキリン，M2 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔との関係の評価 ・本治験の感度の評価［すなわち，健康被験者を対象に，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与（陽性対照）の QT/QTc 間隔に対する影響の評価］ ・TMC207 800 mg を単回投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	二重盲検 ランダム化 プラセボ及び陽性対照 並行群間比較	Group 1，Group 2 又は Group 3 にランダムに割り付け，各グループで投与 A 又は投与 B を実施した。 投与 A：Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボを単回投与した。 投与 B：Day 1 に TMC207 のプラセボを単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。	88 例	健康被験者	2 日間	完了 最終報告書

付録 2 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号 開発の相	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験実施状況 報告書の種類
TMC207-TiDP13-C208 Stage 1 海外第 IIb 相	5.3.5.1.1-1	主目的 TMC207 又はプラセボを background regimen（BR）薬と 8 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性），薬物動態，安全性及び忍容性の評価 副次目的 ・TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中ベダキリン／M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態の評価 ・TMC207 と BR 薬との薬物相互作用の探索 ・有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性の探索 ・TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与したときの安全性及び忍容性の評価及び比較	ステージ別 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）1 日 1 回と BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）週 3 回と BR 薬を 6 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	47 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 最終報告書
TMC207-TiDP13-C208 Stage 2 海外第 IIb 相	5.3.5.1.1-2 （中間報告） 5.3.5.1.1-3 （最終報告） 5.3.5.1.1-4 （最終報告補遺）	主目的 TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性）におけるプラセボに対する優越性の検証 副次目的 ・TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態の評価 ・有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性の探索 ・TMC207 又はプラセボを BR 薬と 24 週間併用投与したときの，安全性及び忍容性の評価及び比較	ステージ別 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）1 日 1 回と BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）週 3 回と BR 薬を 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含めて 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	160 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 最終報告書

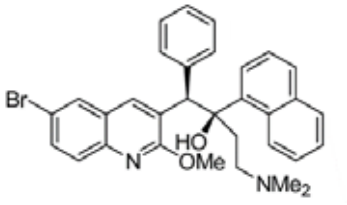
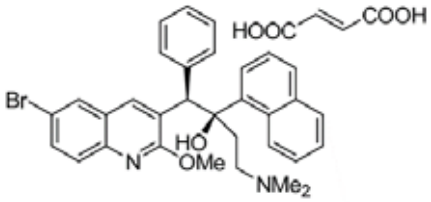
付録 2 臨床薬理試験の要約（続き）

試験番号 開発の相	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験実施状況 報告書の種類
TMC207-C202 海外第 IIa 相	5.3.5.2.1	主目的 3 用量の TMC207 単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性（喀痰中の結核菌数を指標とする）の，標準用量のリファンピシン単剤又はイソニアジド単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性との比較 副次目的 TMC207 を反復経口投与したときの短期的な安全性，忍容性及び薬物動態を評価	非盲検 実薬対照 ランダム化	TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 リファンピシン群：リファンピシン 600 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 イソニアジド群：イソニアジド 300 mg を 7 日間，1 日 1 回投与	75 例	治療経験のない喀痰塗抹陽性の肺結核症患者	7 日間	完了 最終報告書
TMC207-TiDP13-C209 海外第 IIb 相	5.3.5.2.2-1 （中間報告） 5.3.5.2.2-2（最終報告）	・TMC207 を多剤併用療法に併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態，及び安全性と有効性について薬物動態／薬力学関連性の評価 ・結核症状を Tuberculosis Symptoms Profile により評価したときの TMC207 の有効性，及び Tuberculosis Symptoms Profile 評価法の特性の検証	非盲検 単群	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg（それぞれ 4 錠）1 日 1 回，及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg（それぞれ 2 錠）週 3 回，及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	233 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 最終報告書
TMC207TBC2001 国内第 II 相	5.3.5.2.3 （中間報告） 5.3.5.2.4 （中間報告 2 回目）	・多剤併用療法の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの安全性及び有効性の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態の検討	非盲検 単群	治療期 Week 1～2：TMC207 400 mg 1 日 1 回及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 週 3 回及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 延長期 Week 25～48：延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合，TMC207 200 mg 週 3 回及び BR 薬の併用投与を最長 24 週間延長した。 治療期及び BR 単独投与期 BR 薬を喀痰培養陰性化後 78 週間以上，最長で Day 1 から 102 週間投与した。	6 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	最短： 喀痰培養陰性化後 78 週間 最長：Day 1 から 102 週間	実施中 中間報告書

目次

2.7.3 臨床的有効性 4
2.7.3.1 背景及び概観 4
2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験 4
2.7.3.1.2 有効性評価項目 13
2.7.3.1.3 統計解析 16
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 24
2.7.3.2.1 海外第 IIb 相試験 24
2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 48
2.7.3.2.3 海外第 IIa 相試験 53
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 56
2.7.3.3.1 試験対象集団 56
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 62
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 73
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.4.1 海外臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 79
2.7.3.4.2 国内臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 81
2.7.3.5 効果の持続，耐薬性 81
2.7.3.5.1 海外第 IIb 相試験 82
2.7.3.5.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 83
2.7.3.6 付録 86

略号一覧表

一般名	化学名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
AFB	acid fast bacillus（抗酸菌）
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
AUC_{xh}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
BR	background regimen
C_{AVG}	average plasma concentration over the dosing interval（平均血漿中濃度）
CFU	colony forming unit（生菌数）
CI	confidence interval（信頼区間）
$C_{ss,avg}$	average steady-state concentration（定常状態における平均血漿中濃度）
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DOTS	directly observed therapy short course（直接服薬確認療法）
DST	drug susceptibility testing（薬剤感受性検査）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
FQ-pre-XDR-TB	fluoroquinolone pre-extensively drug resistant tuberculosis［フルオロキノロンに対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）］※
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ITT	intent-to-treat
M2	*N*-monodesmethyl metabolite（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
MDR-TB	multidrug resistant tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］※
$MDR_{H\&R}$-TB	multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR［イソニアジド及びリファンピシンに耐性で，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）］※
MGIT	mycobacterium growth indicator tube（発育インジケーター付き液体培地）
MIC	minimal inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
MIC_{50}，MIC_{90}	minimum inhibitory concentration to inhibit the growth of 50% and 90% of isolates（分離株の 50%及び 90%の発育が阻止される MIC）
MIRU-VNTR	mycobacterial interspersed repetitive units - variable number tandem repeats
mITT	modified intent-to-treat
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）
NTP	national TB program（国家結核対策プログラム）
OADC	oleic acid albumin dextrose catalase

略号又は略称	名称及び内容
pre-XDR-TB	pre-extensively drug resistant tuberculosis［pre-超多剤耐性結核（菌）］※
q.d.	once daily（1 日 1 回）
RFLP	restriction fragment length polymorphism
SLI-pre-XDR-TB	second-line injectable pre-extensively drug resistant tuberculosis［注射用二次抗結核薬に対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）］※
TB	tuberculosis［結核（菌）］
t.i.w.	3 times per week（週 3 回）
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
TSP	Tuberculosis Symptoms Profile
XDR-TB	extensively drug resistant tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］※
WHO	World Health Organization（世界保健機関）

※多剤耐性結核（菌）を以下のとおり定義した。なお，以下の定義は，ガイドラインに示される一般的な定義とは異なる。

- MDR-TB：少なくともイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示す多剤耐性結核（菌）
- $MDR_{H\&R}$-TB：イソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）
- pre-XDR-TB：MDR-TB のうち，フルオロキノロン系抗結核薬（以下，フルオロキノロン）又は注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシン）のいずれか 1 種類に耐性を示す結核（菌）。pre-XDR-TB には以下を含む。
  - SLI-pre-XDR-TB：pre-XDR-TB のうち，注射用二次抗結核薬に対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）
  - FQ-pre-XDR-TB：pre-XDR-TB のうち，フルオロキノロンに対して耐性を示す多剤耐性結核（菌）
- XDR-TB：リファンピシン，イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて，注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシンのいずれか 1 剤以上）に耐性を示す結核（菌）

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

2.7.3.1.1 有効性評価に用いた臨床試験

ベダキリン（以下，TMC207）の有効性評価に用いた臨床試験の概要を表 2.7.3.1-1 に示す。

海外第 II 相試験として第 IIa 相試験 1 試験（TMC207-C202 試験，以下 C202 試験）及び第 IIb 相試験 2 試験［TMC207-TiDP13-C208 試験（以下，C208 試験）Stage 1，Stage 2 及び TMC207-TiDP13-C209 試験（以下，C209 試験）］を実施した。C202 試験では薬剤感受性結核菌（DS-TB）による肺結核症患者を対象とし，3 用量（25，100，400 mg）の TMC207 を 7 日間投与したときの有効性を評価した。C208 試験は多剤耐性結核菌（MDR-TB）による肺結核症患者を対象としたプラセボ対照比較試験であり，Stage 1（探索的ステージ）及び Stage 2（検証的ステージ）で構成されている。Stage 1 で TMC207 を 8 週間投与したときの有効性を評価し，Stage 2 で TMC207 を 24 週間投与したときの有効性について，プラセボに対する優越性を検証した。C209 試験は MDR-TB 肺結核症患者を対象とした非盲検試験であり，TMC207 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。

国内では第 II 相試験 1 試験［TMC207TBC2001 試験（以下，TBC2001 試験）］を実施し，日本人の MDR-TB 肺結核症患者を対象に TMC207 を 24 週間投与したときの有効性を評価した。

2.7.3 項では，海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験）及び国内第 II 相試験（TBC2001 試験）を評価資料として，MDR-TB 肺結核症に対する TMC207 の有効性を評価した。DS-TB 患者を対象とした C202 試験は参考資料とした。

表 2.7.3.1-1 臨床的有効性を評価した臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （評価/参考：資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	主要評価項目	有効性解析対象 例数
海外第 IIb 相 C208 （評価：5.3.5.1.1）	喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核症患者 国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照	Stage 1 治験薬投与期（investigational treatment period） Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回（q.d.）を background regimen（BR）薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボ週 3 回（t.i.w.）を BR 薬と 6 週間併用投与した。 結核治療期（overall treatment period） BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	Stage 1 発育インジケーター付き液体培地（MGIT）培養による喀痰培養陰性化までの時間	Stage 1 計 44 例 TMC207 群 21 例 プラセボ群 23 例
		Stage 2 治験薬投与期（investigational treatment period） Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボ q.d.を BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボ t.i.w.を BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期（overall treatment period） BR 薬を治験薬投与期を含めて 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	Stage 2 MGIT 培養による喀痰培養陰性化までの時間	Stage 2 計 132 例 TMC207 群 66 例 プラセボ群 66 例
海外第 IIb 相 C209 （評価：5.3.5.2.2）	喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核症患者 国際共同，多施設共同，非盲検，単群	治験薬投与期（investigational treatment period） Week 1～2：TMC207 400 mg q.d.を BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg t.i.w.を BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期（overall treatment period） BR 薬を治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	MGIT 培養による喀痰培養陰性化までの時間	205 例

開発の相 試験番号 （評価/参考：資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	主要評価項目	有効性解析対象 例数
国内第 II 相 TBC2001 （評価：5.3.5.2.3， 5.3.5.2.4）	MDR-TB 肺結核症患者 多施設共同，非盲検，単群	治療期 Week 1～2：TMC207 400 mg q.d.及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg t.i.w.及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 延長期 Week 25～48：延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合，TMC207 200 mg t.i.w.及び BR 薬の併用投与を最長 24 週間延長した。 治療期及び BR 単独投与期 BR 薬を喀痰培養陰性化後 78 週間以上，最長で Day 1 から 102 週間投与した。	MGIT 培養による喀痰培養陰性化までの時間	4 例
海外第 IIa 相 C202 （参考：5.3.5.2.1）	治療歴のない喀痰塗抹陽性の DS-TB 肺結核症患者 多施設共同，非盲検，実薬対照，ランダム化	TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg q.d.，7 日間投与 TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg q.d.，7 日間投与 TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg q.d.，7 日間投与 リファンピシン群：リファンピシン 600 mg q.d.，7 日間投与 イソニアジド群：イソニアジド 300 mg q.d.，7 日間投与	喀痰内生菌数の変化量	計 75 例 TMC207 25 mg 群 15 例 TMC207 100 mg 群 16 例 TMC207 400 mg 群 14 例 リファンピシン群 15 例 イソニアジド群 15 例

2.7.3.1.1.1　海外第 IIb 相試験

(1) C208 試験 Stage 1

1) 対象患者及び目標被験者数

対象は，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す MDR-TB と診断され，結核の治療経験がない，又は一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ピラジナミド又はストレプトマイシン）のみの使用歴がある 18～65 歳の患者とした。ストレプトマイシンを除くアミノグリコシド，フルオロキノロン，チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド）及びサイクロセリン等の二次抗結核薬の使用歴がある患者は除外した。また，pre-超多剤耐性結核菌（pre-XDR-TB）による肺結核症患者の組入れを可とした。

目標被験者数を 50 例とし，TMC207 群及びプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。

2) 試験デザインの概要

本治験は，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。治験薬投与期，background regimen（BR）単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成され（図 2.7.3.1-1），治験薬投与期と BR 単独投与期を併せて結核治療期とした。

治験薬投与期では TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与し，その期間は 8 週間とした。BR 単独投与期では BR 薬のみを投与し，その期間は 64～88 週間とした。また，結核無治療追跡調査期で抗結核薬の投与はなく，その期間は 8 週間以上とした。

なお，治験薬投与期又は BR 単独投与期に治験を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった者には，生存確認フォローアップを実施した（詳細は【2.7.4.1.1.3(9)項】参照）。



図 2.7.3.1-1 試験デザイン（C208 試験 Stage 1）

3) 試験の目的

Stage 1 は，探索的ステージであり，TMC207 又はプラセボを BR 薬と 8 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性），薬物動態，忍容性及び安全性を評価した。

その他，TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態を検討し，

有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性との関連性についても探索的に検討した。また，TMC207 と BR 薬との薬物相互作用を探索的に検討した。

4) 用法・用量

治験薬投与期では，TMC207（TMC207 群）又はプラセボ（プラセボ群）と BR 薬を併用投与した。TMC207 群では，最初に 400 mg を 1 日 1 回（q.d.）2 週間投与し，その後 200 mg を週 3 回（t.i.w.）6 週間投与した。TMC207 又はプラセボの投与は治験薬投与期で終了し，BR 単独投与期では BR 薬のみを継続した。各国又は国際的な結核治療ガイドラインに準じてランダム割付け前に被験者個別に選定した BR 薬を，治験薬投与期及び BR 単独投与期を併せて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後から 12 カ月間以上）投与した。なお，推奨される BR 薬は，カナマイシン，オフロキサシン，エチオナミド，ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone（サイクロセリンのプロドラッグ）とした。

(2) C208 試験 Stage 2

1) 対象患者及び目標被験者数

対象は，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す MDR-TB と診断され，結核の治療経験がない，又は一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ピラジナミド又はストレプトマイシン）のみの使用歴がある 18～65 歳の患者を対象とした。ストレプトマイシンを除くアミノグリコシド，フルオロキノロン，チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド）及びサイクロセリン等の二次抗結核薬の使用歴がある患者は除外した。また，pre-XDR-TB 患者の組入れを可とした。

目標被験者数を 150 例とし，TMC207 群及びプラセボ群に 1：1 の比でランダムに割り付けた。なお，Stage 1 に組み入れた被験者は Stage 2 には組み入れないこととした。

2) 試験デザインの概要

本治験は，国際共同，多施設共同，ランダム化，二重盲検，並行群間，プラセボ対照試験である。治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成され（図 2.7.3.1-2），治験薬投与期と BR 単独投与期を併せて結核治療期とした。

治験薬投与期では TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与し，その期間は 24 週間とした。BR 単独投与期では BR 薬のみを投与し，その期間は 48～72 週間とした。また，結核無治療追跡調査期では抗結核薬の投与はなく，その期間は 24 週間以上とした。

なお，治験薬投与期又は BR 単独投与期に治験を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった者には，生存確認フォローアップを実施した（詳細は【2.7.4.1.1.3(9)項】参照）。

Stage 2 では C208 試験の治験実施計画書第 4 版改訂後（2009 年 4 月 10 日），プラセボ群の被験者［治験薬投与期に超多剤耐性結核（XDR-TB）と診断された者を含む］は，Rollover 基準（【2.7.6.12.2.1(1)10)項】参照）に該当する場合のみ 24 週間の TMC207 投与へ切替え可とした。Rollover 群では，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与した（Rollover 期）。Rollover 期の BR 薬は Week 24 に実施した薬剤感受性検査（DST）の結果より選択した。また，ベースライン時の喀痰

を用いた DST の結果，XDR-TB が認められた被験者は，直ちに 24 週間の Rollover 期に移行し，非盲検下での TMC207 投与へ切り替えた。24 週間の TMC207 投与終了後，BR 薬投与を継続した。Rollover 群の被験者では，TMC207 の最終投与から 96 週にわたり忍容性，安全性，薬物動態及び有効性を追跡調査した。

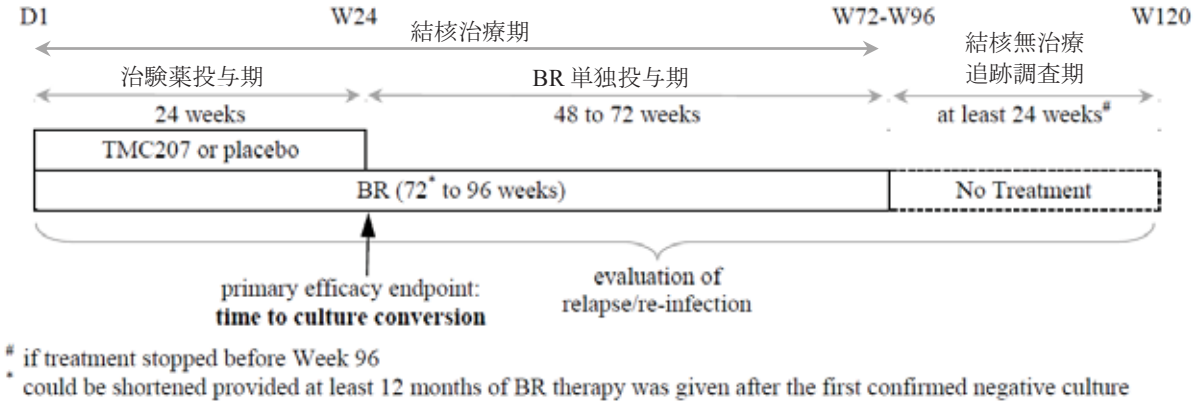


図 2.7.3.1-2 試験デザイン（C208 試験 Stage 2）

3) 試験の目的

Stage 2 は検証的ステージであり，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性）について，プラセボに対する優越性を検証した。

その他，TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態を検討し，有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性との関連性についても探索的に検討した。

4) 用法・用量

治験薬投与期では，TMC207（TMC207 群）又はプラセボ（プラセボ群）と BR 薬を併用投与した。TMC207 群では，最初に 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。TMC207 又はプラセボの投与は治験薬投与期で終了し，BR 単独投与期では，Stage 1 と同様に BR 薬のみを継続した。なお，BR 薬の選定等については，Stage 1 と同じ規定とした。

(3) C209 試験

1) 対象患者及び目標被験者数

リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示し，喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核症と診断された 18 歳以上の患者（新規診断及び治療歴あり）を対象とした。XDR-TB による肺結核症患者は，分離株に対して感受性を示すと推定される BR 薬が 3 種類以上ある場合には組入れ可とした。目標被験者数は 225 例とした。

2) 試験デザインの概要

本治験は，国際共同，多施設共同，非盲検，単群試験であり，治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期で構成された（図 2.7.3.1-3）。治験薬投与期と BR 単独投与期を併せて結核治療期とし，治験薬投与期，BR 単独投与期，及び結核無治療追跡調査期の期間は，それぞれ 24 週間，48～72 週間及び 24 週間以上であった。なお，治験薬投与期又は BR 単独投与期に治験を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった者には，生存確認フォローアップを実施した（詳細は【2.7.4.1.1.3(9)項】参照）。

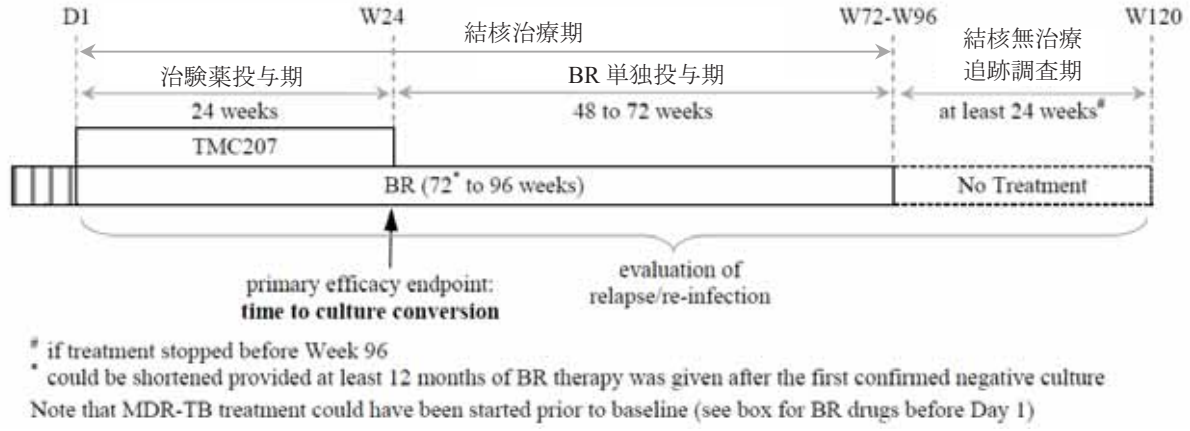


図 2.7.3.1-3 試験デザイン（C209 試験）

3) 試験の目的

TMC207 を多剤併用療法に併用投与したときの安全性，忍容性，及び有効性を評価した。また，ベダキリン及び M2 の薬物動態を検討し，安全性と有効性との関連性を評価するとともに，Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）により評価した結核症状に対する TMC207 の有効性及び TSP による評価法の特性を探索的に検討した。

4) 用法・用量

治験薬投与期では，TMC207 及び BR 薬を併用投与した。TMC207 は，最初に 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した。TMC207 の投与は治験薬投与期で終了し，BR 単独投与期では BR 薬のみを継続した。BR 薬は，参加国の国家結核対策プログラム（NTP）治療ガイドラインに準じて被験者ごとに規定し，治験薬投与期及び BR 単独投与期を併せて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後から 12 カ月間以上）投与した。

2.7.3.1.1.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

(1) 対象患者及び目標被験者数

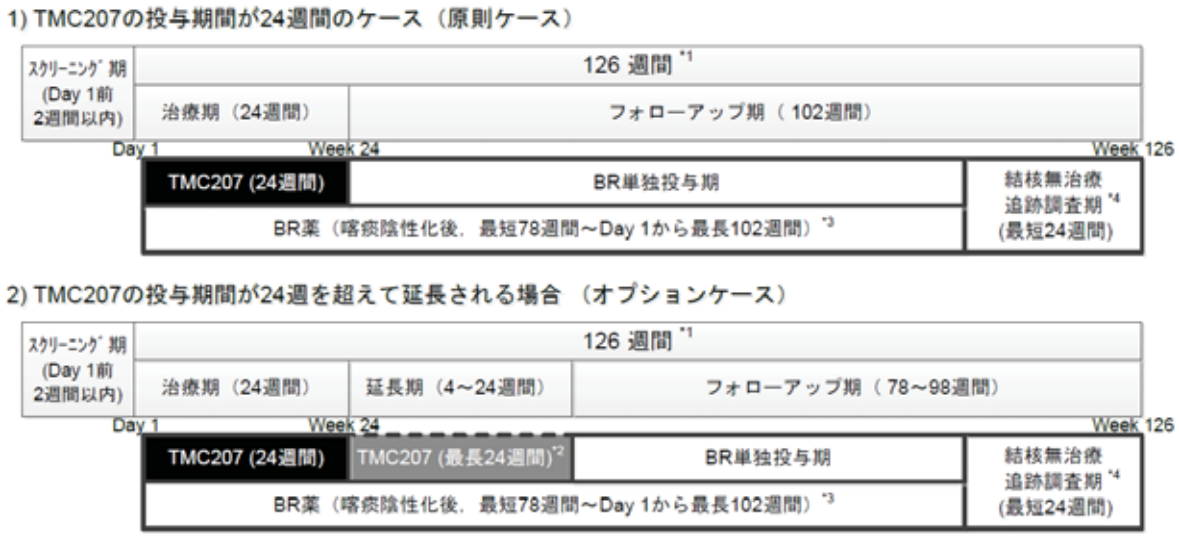
治験開始前 6 カ月以内のスクリーニング，又は治験開始前 2 カ月以内の遺伝子検査で，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す MDR-TB 肺結核症と診断された 20 歳以上の日本人患者を対象とした。また，pre-XDR-TB 又は XDR-TB 肺結核症患者のうち，4 剤以上の BR 薬に感受性を示すと推定された者は組入れ可とした。目標被験者数は 5 例以上とした。

(2) 試験デザインの概要

本治験は，TMC207 の安全性，有効性及び薬物動態を評価する多施設共同，非盲検，単群試験である。本治験の構成は，スクリーニング期，治療期，延長期（オプション）及びフォローアップ期とした（図 2.7.3.1-4）。

スクリーニング期は TMC207 投与開始前 2 週間以内とした。治療期は 24 週間であり，TMC207 及び被験者ごとに選定した BR 薬を併用投与した。治療期終了後も TMC207 投与の延長が妥当な場合（詳細は 2.7.3.1.1.2(4)項参照），被験者は治験担当医師の判断で延長期に移行した。延長期の最長期間は 24 週間であり，TMC207 投与延長の必要性を治験担当医師が 4 週間ごとに評価した。フォローアップ期は BR 単独投与期及び結核無治療追跡調査期で構成され，最長期間は 102 週間とした。BR 単独投与期には BR 薬のみを投与した。結核無治療追跡調査期では，治験担当医師が被験者を 24 週間以上観察することとした。

治験を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった者には，生存確認フォローアップを実施することとした（詳細は【2.7.4.1.1.3(9)項】参照）。



*1 同意撤回例を除き，治験薬投与又は治験手順を中止する被験者は，生存確認フォローアップのためにベースライン後 126 週間を完了するまで追跡調査を実施することとした。
*2 TMC207 の総投与期間は，治療期及び延長期の合計で最長 48 週間とした。
*3 BR 薬を喀痰陰性化後少なくとも 78 週間継続した場合には，治験担当医師等は Week 102 前に BR 薬の投与を終了することができる。また，必要があれば，治験担当医師等は BR 薬を TMC207 との投与期間も含めて最長 102 週間投与することができる。
*4 結核無治療追跡調査期の期間は，少なくとも 24 週間である。BR 薬を Week 102 前に終了した場合には，治験担当医師は Week 126 まで結核無治療追跡調査期の期間を延長することとした。

図 2.7.3.1-4 試験デザイン（TBC2001 試験）

なお，解析時には表 2.7.3.1-2 に示すとおり，治験の期間を再定義した。

表 2.7.3.1-2 解析時に再定義した期間（TBC2001 試験）

期間	開始時点	終了時点
スクリーニング期	同意取得日，又はスクリーニング来院日のうち日付の早い日	TMC207 の投与開始前日
治験薬投与期	TMC207 の投与開始日	TMC207 の最終投与日 [a] + 1 週間
結核治療期	TMC207 の投与開始日	TMC207[a] 又は BR 薬 [b] の最終投与日 + 1 週間
結核無治療追跡調査期	結核治療期終了日 + 1 日	治験終了日 [c]

[a] 中間解析時に TMC207 の最終投与が欠測（例：TMC207 投与中）の被験者は，データカットオフ時点で確認した最終投与日を用いることとした。最終解析時に TMC207 の最終投与が欠測（例：追跡不能）の被験者は，TMC207 投与中の最終来院日を用いることとしたが，これが適用できない場合は治験終了日として記録されている日付とした。
[b] BR 薬の最終投与が欠測（例：追跡不能）の被験者は，BR 薬投与中の最終来院日を用いることとしたが，これが適用できない場合は治験終了日として記録されている日付とした。
[c] 本中間解析では，いずれの被験者でもデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）とした。

(3) 試験の目的

MDR-TB 肺結核症を有する日本人患者を対象に，多剤薬物療法の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの安全性及び有効性，並びにベダキリン及び M2 の薬物動態を評価した。

(4) 用法・用量

TMC207 の投与期間は原則 24 週間であり，最初に 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与した（治療期）。喀痰培養陰性化が Week 24 までに認められ，かつ以下のいずれかに該当する場合，治験担当医師の判断で TMC207 200 mg を t.i.w.で最長 24 週間延長することを可とした（延長期）。

- ベースライン時に感受性を示した BR 薬の大半が耐性となり，パラアミノサリチル酸又はサイクロセリン等の有効性の低い 1～2 剤のみに感受性を示す場合，及び／又は治療期に認められた有害事象により，感受性を示す十分な種類の BR 薬が使用できなくなった場合
- 喀痰培養陰性化が Week 20～24 に初めて認められた場合

TMC207 の総投与期間は，治療期及び延長期の合計で最長 48 週間とした。

被験者ごとに選定した BR 薬は治療期から BR 単独投与期まで投与し，総投与期間は最短で喀痰培養陰性化後 78 週間，最長で TMC207 投与開始から 102 週間とした。

2.7.3.1.1.3 海外第 IIa 相試験

(1) C202 試験

1) 対象患者及び目標被験者数

結核治療歴がなく（又は 3 年以上結核治療を受けていない），喀痰塗抹陽性で，リファンピシン感受性の DS-TB による肺結核症患者（18～65 歳）を対象とした。

目標被験者数を 60 例とし，5 つの投与群（TMC207 25 mg 群，100 mg 群，400 mg 群，リファンピシン群，及びイソニアジド群）に 1：1：1：1：1 の比でランダムに割り付けた。

2) 試験デザインの概要

本治験は，多施設共同，非盲検，実薬対照，ランダム化試験である。

3) 試験の目的

3 用量の TMC207 単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性（殺菌活性）を，リファンピシン単剤又はイソニアジド単剤をそれぞれ 7 日間反復経口投与したときの有効性と比較した。また，TMC207 を反復経口投与したときの短期的な忍容性，安全性及び薬物動態を評価した。有効性（殺菌活性）の主要評価項目は，7 日間の治験薬投与期における喀痰内生菌数（CFU）の変化量とした。

4) 用法・用量

TMC207 25 mg 群，100 mg 群，400 mg 群では，各用量を q.d.で 7 日間経口投与し，リファンピシン群及びイソニアジド群では，それぞれ 600 mg 及び 300 mg，q.d.で 7 日間経口投与した。7 日間の治験薬投与終了後の標準的な抗結核薬による治療は，国際的な結核治療ガイドラインに従った。

2.7.3.1.2 有効性評価項目

海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験）並びに国内第 II 相試験である TBC2001 試験の有効性評価項目は，治験薬投与期（TBC2001 試験の中間解析では治療期）終了時における喀痰培養陰性化までの時間（主要評価項目），喀痰中の *M. tuberculosis*（結核菌）の有無，結核菌の菌量（CFU 数；C209 試験を除く）及び発育インジケーター付き液体培地（MGIT）陽性シグナルまでの時間とした。TBC2001 試験では，MGIT に加え，小川培地を用いて喀痰を培養した。

この他，薬剤の最小発育阻止濃度（MIC），及び結核菌の再燃／再感染を評価資料とした全試験で評価し，一部の試験で抗酸菌（AFB）塗抹陰性化までの時間（C208 試験 Stage 2，C209 試験，TBC2001 試験），TSP 質問票を用いた結核症状の評価（C209 試験，TBC2001 試験），International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰（C208 試験 Stage 2，C209 試験，TBC2001 試験），及び胸部 X 線検査所見による胸部 X 線複合スコア（C208 試験 Stage 2）を評価した。

2.7.3.1.2.1 *M. tuberculosis*（結核菌）の喀痰培養の評価

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，各来院時に 3 回採取した喀痰検体を用いて，AFB 塗抹検査（以下，塗抹検査）及び MGIT による定性検査（陽性／陰性／汚染）を行うとともに，MGIT 陽性シグナルまでの時間（単位：日）を定量的に評価した。

有効性の主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間は，海外第 IIb 相試験では MGIT による培養結果から算出し，TBC2001 試験では MGIT 及び小川培地の培養結果から判断した。

2.7.3.1.2.2 結核の再燃／再感染の評価

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，喀痰培養陰性化後（定義は 2.7.3.1.3.4(1)項参照）の来院時の喀痰培養結果が 2 回連続で陽性であった場合，又は治験中止時若しくは治験終了時の喀痰培養結果が陽性であった場合を再陽性化と定義（欠測及び汚染検体は評価対象から除外）し，結核菌分離株の遺伝子解析を実施した。遺伝子解析には，restriction fragment length polymorphism（RFLP）法及び mycobacterial interspersed repetitive units - variable number tandem repeats（MIRU-VNTR）法（TBC2001 試験では MIRU-VNTR 法のみ）を用いた。

遺伝子解析で特定された結核菌の遺伝子型がベースライン時と同じであった場合，結核治療を継続中又は終了に関わらず再燃と判断した。遺伝子解析で特定された結核菌の遺伝子型がベースライン時と異なった場合，再感染／新規感染と判断した。また，再陽性化したときの遺伝子解析の評価が不可能であった場合は再燃とした。

2.7.3.1.2.3 胸部 X 線検査

海外第 IIb 相試験では背面から撮影した正面像，TBC2001 試験では正面像及び側面像の胸部 X 線撮影を規定の時点で行った。胸部 X 線検査には心陰影の評価も含まれ，結核の診断経験を有する放射線科医が評価した。

C208 試験 Stage 2 では，肺の病変域及び空洞化レベルによって胸部 X 線複合スコアを算出した。

2.7.3.1.2.4 Tuberculosis Symptoms Profile (TSP)

TSP 質問票による結核症状の評価は，C209 試験では被験者が行い，TBC2001 試験では医師等が被験者に質問する形式で行った。本質問票により，12 種類の一般的な結核症状（cough，fever，chills，sweating，feeling unwell，mucus in throat and/or lungs，coughing up blood，shortness of breath，weight loss，chest pain，fatigue/weakness 及び decreased appetite）を 6 段階（not present=0，not a problem=1，a little bit of a problem=2，somewhat of a problem=3，quite a bit of a problem=4 及び a severe problem=5）でスコア化し，トータルスコアを 0 から 60 の範囲で評価した。

本質問票は，MDR-TB 肺結核症の被験者を対象とした結核症状の評価，及びこれらの結核症状が認められた被験者における TMC207 の有効性を評価するためにデザインされている。

2.7.3.1.2.5 International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰

C208 試験 Stage 2，C209 試験では，Laserson et al.[1] の定義に基づく治療後の転帰を結核治療終了後に評価した。TBC2001 試験においても同様の評価を行うことを規定したが，データカットオフ時点で下記に示す評価時期に到達した被験者はいなかった。

- Cure：治験を終了し，本治験の最後の 12 カ月間に連続して（30 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 5 回連続して）喀痰培養陰性化が認められた被験者。この期間中に 1 回のみ喀痰培養陽性が認められた場合でも，30 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より，3 回以上連続して喀痰培養陰性化が認められれば，治癒したと判断した。
- Treatment failure：治験を終了し，上記の Cure の定義に該当しなかった被験者
- Death：試験期間中（生存確認フォローアップ期間を含む），Week 120 までに死亡した被験者。Week 120 以降の生存確認フォローアップ期間中に死亡した被験者は含めなかった。
- Transfer out/Default：理由を問わず，治験を中止した被験者
- Treatment completed：治験を終了したが，微生物学的結果の欠如により Cure 及び Treatment failure のいずれにも該当しなかった被験者

2.7.3.1.2.6 薬剤感受性検査（DST）

海外第 II 相試験における DST の検査対象薬，検査方法及び評価時点の要約を表 2.7.3.1-3 に示す。

TMC207 及びその他の抗結核薬を対象とした DST は，治験薬投与前及び治験薬投与期終了時に採取した喀痰検体，並びに MDR-TB 治療の結果，喀痰培養陰性化が認められなかった被験者（non-responder）から採取した喀痰検体を用いて中央検査機関で実施した。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，治験薬投与終了 1 年後，及び再燃又は再感染した場合にも DST を実施した。TMC207 以外の抗結核薬では，世界保健機関（WHO）のポリシーガイドライン[2] に規定されているブレイクポイントを耐性／感受性を判断するための基準として使用した。ただし，WHO のポリシーガイドラインにブレイクポイントの規定がないリネゾリド，オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸），クロファジミン及び thiacetazone（C209 試験のみ）については，公表されている各薬剤の MIC を使用した。

C202 試験では，ベースライン時の喀痰検体及び Day 9 の overnight 喀痰検体を用いてリファンピシン，イソニアジド，エタンブトール及びストレプトマイシンに対する DST を MGIT960 SIRE キットで実施した。

海外第 IIb 相試験では，一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ストレプトマイシン）及び二次抗結核薬（エチオナミド，オフロキサシン，カナマイシン，カプレオマイシン，C209 試験ではこれらの薬剤に加えて，リネゾリド，オーグメンチン，クロファジミン，thiacetazone）に対する DST を 7H11 寒天培地プロポーション法（以下，7H11 寒天培地法）[3),4)] により実施した。ピラジナミドの DST は，MGIT960 PZA キット[5)] を用いて実施した。C209 試験では，7H9 液体培地［=7H9 液体培地＋10% oleic acid albumin dextrose catalase（OADC）＋0.5%グリセロール＋0.1%カシトン］に酸化還元指示薬であるレサズリンを添加したレサズリン

7H9 液体培地法[6),7)]により，これらの薬剤（ピラジナミドを除く）の MIC を測定するとともに耐性の有無を評価し，結果は直ちに治験担当医師に報告された。治験担当医師は得られた結果を基に被験者ごとに BR 薬を規定した。

TMC207 の DST としては，C202 試験を含むすべての海外第 II 相試験で 7H11 寒天培地法による MIC（99%発育阻止），及びレサズリン 7H9 液体培地法による MIC を測定した。

TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合には，アデノシン 5'-三リン酸（ATP）合成酵素の遺伝子解析を実施した。

表 2.7.3.1-3 DST の検査対象薬，検査方法及び評価時点の要約

（C202 試験，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験）

Trial	Anti-TB Drugs Tested	Testing Method	Planned Time Points
C202	RMP, INH, EMB, and SM TMC207	MGIT960 7H11 寒天培地法+ レサズリン 7H9 液体培地法	Baseline, Day 9
C208 (Stage 1 + Stage 2)	INH, RMP, EMB, SM, ETH, OFL, KAN, and CAP PZA TMC207	7H11 寒天培地法 MGIT960 7H11 寒天培地法+ レサズリン 7H9 液体培地法	Stage 1: Baseline, Week 8, Week 60 Stage 2: Baseline, Week 8, Week 24, Week 72
C209	INH, RMP, EMB, SM, ETH, OFL, KAN, CAP, linezolid, augmentin [i.e., amoxicillin + clavulanic acid], clofazimine, and thiacetazone PZA TMC207	7H11 寒天培地法+ レサズリン 7H9 液体培地法 MGIT960 7H11 寒天培地法+ レサズリン 7H9 液体培地法	Baseline, Week 24

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; OFL = ofloxacin; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin

TBC2001 試験では，TMC207 及びその他の抗結核薬の DST は，TMC207 投与開始前，治療期終了時，治験中止時及び再燃／再感染が認められたときに採取した喀痰検体を用いて，中央検査機関で実施することとした。一次抗結核薬のリファンピシン，イソニアジド，エタンブトール及びストレプトマイシン，並びに二次抗結核薬のエチオナミド，オフロキサシン及びカナマイシンに対する DST を 7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法により実施した。ピラジナミドの DST は，MGIT960 PZA キットを用いた。

TMC207 の DST では，7H11 寒天培地法による MIC（99%及び完全発育阻止），並びにレサズリンを添加しない 7H9 液体培地法による MIC を測定した。TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合には，ATP 合成酵素の遺伝子解析を実施することとした。

2.7.3.1.3 統計解析

有効性評価項目は検査方法（MGIT 培養，塗抹検査，CFU 数）に従いまとめた。

2.7.3.1.3.1 解析の実施

C208 試験 Stage 1 の主要解析（Week 8）及び Stage 2 の有効性の主要解析（Week 24）では治験依頼者が投与群コードの盲検解除を行ったが，残りの治験期間の安全性情報を客観的に収集するため，各被験者の投与情報は治験担当医師及び被験者に開示しなかった（Rollover 群を除く）。

(1) C208 試験 Stage 1

1) C208 試験 Stage 1 主要解析（Week 8）

C208 試験 Stage 1 の主要解析は，すべての被験者が治験薬投与期（8 週間）を終了又は中止した時点（[redacted]）までのデータを用いて実施した。

2) C208 試験 Stage 1 最終解析

C208 試験 Stage 1 の最終解析は，すべての被験者が治験を終了又は中止した時点までのデータを用いて実施した。最後の被験者の最終来院日は[redacted]であった。

(2) C208 試験 Stage 2

1) C208 試験 Stage 2 主要解析（Week 24）

C208 試験 Stage 2 の有効性の主要解析は，すべての被験者が治験薬投与期（24 週間）を終了又は中止した時点（[redacted]）までのデータを用いて実施した。

2) C208 試験 Stage 2 中間解析（Week 72）

C208 試験 Stage 2 の有効性の中間解析は，すべての被験者が Week 72 の来院を終了又は中止した時点（[redacted]）までのデータを用いて実施した。本解析には，結核治療期及び結核無治療追跡調査期の追加データを含めた。

3) C208 試験 Stage 2 最終解析

C208 試験 Stage 2 の最終解析は，すべての被験者が治験を終了又は中止した時点（[redacted]）までのデータを用いて実施した。本解析には，結核治療期及び結核無治療追跡調査期の最終的な評価を含めた。

(3) C209 試験

1) C209 試験中間解析（Week 24）

C209 試験の中間解析は，すべての被験者が治験薬投与期（24 週間）を終了又は中止した時点（[redacted]）までのデータを用いて実施した。

2) C209 試験最終解析

C209 試験の最終解析は，すべての被験者が治験を終了又は中止した時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて実施した。本解析には，結核治療期及び結核無治療追跡調査期の最終的な評価を含めた。

(4) TBC2001 試験

1) 中間解析（Week 24，4 例）

TBC2001 試験の中間解析（[redacted]）は，4 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて実施した。承認申請時は，このデータを使用した。

2) 中間解析（Week 24，6 例）

TBC2001 試験の中間解析（[redacted]）は，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて実施した。承認審査中に改訂した本 2.7.3 項にはこの中間解析の結果を含めた。なお，2017 年 9 月時点で当該試験は継続中である。

2.7.3.1.3.2 解析対象集団

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，ランダム割付けされ，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を intent-to-treat（ITT）解析対象集団とし，C209 試験では，治験薬を 1 回以上投与された全被験者を ITT 解析対象集団とした。

海外第 IIb 相試験の ITT 解析対象集団のうち，治験薬投与開始前に採取した検体を用いた DST の結果，XDR-TB（C208 試験 Stage 1，Stage 2 のみ）又は DS-TB が認められた被験者を除外した集団を modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団とした。なお，以下に該当する被験者は，MGIT による培養結果から有効性の主要評価項目を評価できないと判断されたため mITT 解析対象集団から除外した。

- C208 試験 Stage 1：ベースライン時又は治験薬投与期を通して MGIT による喀痰培養結果が陰性であった被験者
- C208 試験 Stage 2：MGIT による喀痰培養結果がベースライン時に陰性，又は治験薬投与開始後 8 週間に得られなかった被験者
- C209 試験：ベースライン時及びスクリーニング期の MGIT による喀痰培養結果が陰性であった被験者

mITT 解析対象集団の選定は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 ではデータベースロック及び投与群コードの盲検解除前，C209 試験ではデータベースロック前に実施した。

C208 試験及び C209 試験では，mITT 解析対象集団を有効性解析の主要な解析対象集団とした。

TBC2001 試験では，TMC207 を投与され，有効性を評価された被験者を最大の解析対象集団（FAS）とし，有効性評価の主要な解析対象集団とした。喀痰培養及び DST の結果は FAS を対

象に評価した。海外第 IIb 相試験における mITT 解析対象集団と同様に，スクリーニング時及びベースライン時の MGIT 及び小川培地による喀痰培養が陰性であった被験者，並びに DS-TB が認められた被験者は FAS から除外した。安全性解析対象集団は，TMC207 の投与を受けた被験者とした。

2.7.3.1.3.3 層別因子

C208 試験では，治験実施医療機関及び肺の空洞化をランダム化の層別因子とし，最小化法を用いて，層別因子ごとに投与群間の被験者数を均衡化した。

地域ごとで結核菌の耐性に差が認められたため，治験実施医療機関を層別因子とした。ランダム化された被験者数が少なかった治験実施医療機関については，結核菌の耐性の違いを考慮して地域ごとに治験実施医療機関を併合した。この併合は，データベースロック前及び割付けコードの盲検解除前に実施した。

肺の空洞化は，空洞化なし，片肺に 2 cm 以上の空洞，両肺に 2 cm 以上の空洞で層別化した。

2.7.3.1.3.4 有効性評価項目の解析方法

(1) MGIT による喀痰培養陰性化

C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験では，治験薬投与開始日以降に，25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体の MGIT による痰培養結果が連続して陰性［規定の採取間隔（25 日以上）を満たす期間に 3 回以上来院した場合は，その期間の来院時に採取した喀痰検体の培養結果がすべて陰性］であった場合を喀痰培養陰性化と定義した（C208 試験 Stage 1 の喀痰培養陰性化の定義は 2.7.3.1.3.4(1)1)項参照）。喀痰採取の間隔は，ほとんどの来院間隔が 28 日であること，及び各来院の許容範囲（治験薬投与期では大半が±5 日間）を考慮して 25 日以上とした（Laserson et al.[1)] では 30 日以上と規定）。解析対象期間中，喀痰培養陰性化後の来院における喀痰培養結果が 2 回連続して陽性であった場合，又は治験中止時若しくは治験終了時の喀痰培養結果が陽性であった場合（欠測及び汚染検体は評価対象から除外）には，喀痰培養陰性化の確定を覆し，その被験者は陰性化していない（再陽性化）と判断した。なお，再陽性化と判断する場合は，喀痰培養陰性化とは異なり喀痰検体採取間隔の日数を規定しなかった。

1) MGIT による喀痰培養陰性化までの時間

海外第 IIb 相試験及び国内第 II 相試験である TBC2001 試験（中間解析）では，有効性の主要評価項目を MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とし，各試験の解析対象期間は C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験では Week 24 まで（治験薬投与期又は治療期），C208 試験 Stage 1 では Week 8 まで（治験薬投与期）とした。

喀痰培養陰性化までの時間は，治験薬投与開始日から起算して，25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体の培養結果が連続して陰性と認められたときの，最初に陰性と判定された検体の採取日までの日数と定義した。最初に陰性と判定された検体の採取日が解析対象期間内であれば，喀痰培養陰性化とした。解析対象期間中に喀痰培養陰性化が認められなかった被験者における培養陰性化までの時間の評価は，解析対象期間の最終日で打ち切りとした。

海外第 IIb 相試験では，解析対象期間内に中止した被験者の影響を考慮し，以下の 3 つの方法を用いて喀痰培養陰性化までの時間を算出した。TBC2001 試験では，missing=failure 解析を行った。

- missing=failure 解析：中止前に喀痰培養陰性化が認められたか否かに関わらず，解析対象期間内に中止した被験者を「陰性化せず」とした。喀痰培養陰性化までの時間の評価は，被験者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時点で打ち切りとした。
- end-censored missing=failure 解析：missing=failure 解析の感度分析として実施した。[redacted][8] もあった。解析対象期間内に中止した被験者を「陰性化せず」とし，喀痰培養陰性化までの時間の評価は，当該解析対象期間の終了時点（C208 試験 Stage 1 では Week 8，Stage 2 及び C209 試験では Week 24）で打ち切りとした。
- no overruling 解析：中止を考慮しない感度分析として実施した。解析対象期間内の中止前に喀痰培養陰性化が認められた場合は，実際の喀痰培養陰性化までの時間を解析に用いた。中止前に喀痰培養陰性化が認められなかった場合は，喀痰培養陰性化までの時間の評価は，被験者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時点で打ち切りとした。本解析は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の中間解析で用いた。

海外第 IIb 相試験では，喀痰培養陰性化までの時間の分布を Kaplan-Meier 法を用いて推定した。喀痰培養陰性化率が 50%以上と推定された最初の時点を喀痰培養陰性化までの時間の中央値とした。喀痰培養陰性化までの時間の群間比較には，投与，治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比及びその 95%信頼区間（CI）を推定した。

C208 試験 Stage 1 の主要解析では，Week 8（治験薬投与期）の喀痰培養陰性化までの時間を算出した。ただし，治験薬投与期が 8 週間と短いことを考慮し，喀痰培養陰性化の定義を以下のとおり規定した。本治験では喀痰検体を治験薬投与期に毎週採取し，治験薬投与期（8 週間）の最後の 2 回の評価時点に採取した喀痰の培養結果が陰性であった場合，喀痰培養陰性化とした。喀痰培養陰性化までの時間は，治験薬投与開始日から起算して，2 回連続した来院時に採取した喀痰検体の培養結果がいずれも陰性であったときの，最初に陰性と判定された検体の採取日までの日数と定義した。

有効性の主要評価項目は MGIT による喀痰培養陰性化までの時間であり，その解析対象期間は C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験では Week 24 まで（治験薬投与期又は治療期），C208 試験 Stage 1 では Week 8 まで（治験薬投与期）とした。これに加えて，C208 試験 Stage 2 では，有効性の副次評価項目として Week 72 までのデータ（すべての被験者が Week 72 の来院を終了又は中止した時点）を用いた喀痰培養陰性化までの時間を解析した。

喀痰培養陰性化までの時間の解析対象とした期間の終了時点を以下に要約した。

- Week 8（C208 試験 Stage 1 の主要有効性評価項目）
- Week 24（C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験の主要有効性評価項目）
- Week 72（C208 試験 Stage 2 のみ）

2) MGIT による喀痰培養陰性化率

海外第 IIb 相試験では，各評価時点の喀痰培養陰性化率の算出にあたって，上記の喀痰培養陰性化までの時間の解析に用いた missing=failure 解析と no overruling 解析に対応する 2 つの定義を用いた。

missing=failure 解析

- responder：喀痰培養陰性化後に再陽性化（又は治験終了後の喀痰培養で陽性）せず，かつ解析対象期間中に治験を中止しなかった被験者
- non-responder：喀痰培養の最終評価が「陰性化せず」，「陰性化後に再陽性化（若しくは治験終了後の喀痰培養で陽性）」，又は最終評価結果に関わらず治験を中止した被験者

no overruling 解析

- responder：喀痰培養陰性化後に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められなかった被験者
- non-responder：喀痰培養の最終評価が「陰性化せず」，又は「陰性化後に再陽性化（若しくは治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）」であった被験者

喀痰培養陰性化率は Week 24 及び最終評価時点に評価し，C208 試験 Stage 2 ではこれに加え，Week 36，48，60 及び 72 に評価した。TBC2001 試験では，Week 24 における喀痰培養陰性化率は算出せず，喀痰培養陰性化の状況のみを確認した。

missing=failure 解析は，TMC207 の治療効果をプラセボと比較するための最も保守的な方法である。no overruling 解析では，喀痰培養陰性化が認められた後に中止した場合も responder とした。

C208 試験 Stage 1 では，治験薬投与期（8 週間）の最後の 2 回の評価時点に喀痰培養結果が陰性であり，かつ治験を中止しなかった場合に，喀痰培養陰性化とした。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，Week 8 には喀痰培養陰性化率を評価しなかった。

C208 試験 Stage 2 では，喀痰培養陰性化率の群間比較に投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の responder の割合の差を推定し，その 95%CI を算出した。層別因子（治験実施医療機関及び肺の空洞化）は本モデルに含めなかった。

海外第 IIb 相試験では，最終評価時点に missing=failure 解析で non-responder と判断された被験者を更に以下のとおり分類した。

- 陰性化せず：最終評価時点まで喀痰培養陰性化が認められなかった。
- 再燃：喀痰培養陰性化後，結核治療期又は結核無治療追跡調査期に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められ，結核菌分離株の遺伝子型がベースライン時と同様又は不明であった。
- 再感染：喀痰培養陰性化後，結核治療期又は結核無治療追跡調査期に再陽性化（又は治験中止／終了後の喀痰培養で陽性）が認められ，結核菌分離株の遺伝子型がベースライン時と異なった。
- 陰性化後に中止：喀痰培養陰性化の状態で中止した。

治験中止時に「陰性化せず」であった被験者は，中止前の陰性化の有無により「陰性化せず」又は「再燃若しくは再感染」のいずれかに分類した。死亡した被験者は中止例とした。解析時点前に死亡した場合，missing=failure 解析では non-responder とした。

3) MGIT 陽性シグナルまでの時間

MGIT 培養で陽性が確認された喀痰検体における陽性シグナルまでの時間を用いて定量的解析を実施し，寒天培地から得られた定量データ（2.7.3.1.3.4(3)項参照）を補強した。

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，経時的に採取した検体を用いて，有効性の副次評価項目として MGIT 陽性シグナルまでの時間を測定した。検査機関における 42 日間の MGIT 培養で発育が認められなかった場合は陰性と判断した。中止例のデータは治験中止時点まで含めた。

(2) AFB 塗抹陰性化

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，各来院時に 3 回採取した喀痰検体をそれぞれ用いた塗抹検査を実施し，MGIT 及び寒天培地による評価以外の方法で結核菌を定性的に 5 段階で評価した［陰性（no AFB seen），scanty（±），+1，+2，+3］。各喀痰検体から得られたこれらの評価結果は点数化（それぞれ 0，0.5，1，2，3）し，3 検体の結果を統合した。

なお，AFB 塗抹陰性化の定義は，MGIT 培養と同じ基準，すなわち 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体の AFB 塗抹結果が連続して陰性［規定の採取間隔（25 日以上）を満たす期間に 3 回以上来院した場合は，その期間の来院時に採取した喀痰検体の培養結果がすべて陰性］であった場合とし，AFB 塗抹陰性化までの時間を算出した。AFB 塗抹陰性化の後に，2 回連続して AFB 塗抹陽性化（AFB 塗抹陽性が認められた 2 回の来院の間の欠測又は汚染検体は考慮しない）が認められた場合には，陰性化していないと判断した。

C208 試験 Stage 2，C209 試験では，塗抹検査の結果より AFB 塗抹陰性化までの時間及び AFB 塗抹陰性化率を算出し，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間と比較した。TBC2001 試験では，AFB 塗抹陰性化までの時間を算出した。

(3) CFU 数

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では一部の被験者より 16 時間にわたる overnight 喀痰検体を採取した。7H11 寒天培地法を用いて喀痰検体 1 mL あたりの CFU 数を測定し，$\log_{10}$ CFU 数の絶対値及びベースラインからの変化量の経時推移を記述的に解析した。

TBC2001 試験では全被験者より喀痰検体（overnight 喀痰検体でない）を採取し，固形培地法を用いて測定した各被験者の CFU 数を経時的に提示した。

C209 試験では CFU 数を評価しなかった。

(4) その他の有効性評価項目

- 胸部 X 線検査（海外第 IIb 相試験）

  肺の空洞のベースラインからの変化（改善，悪化，不変）を評価した。C208 試験 Stage 2 では，胸部 X 線の複合スコアは，肺の異なる 6 つの部位の疾患及び肺の空洞化のレベルの

スコアを合計し，評価時点ごとに要約した。複合スコアの経時推移と微生物学的効果との相関性を探索した。

- TSP 質問票（C209 試験及び TBC2001 試験）
  TSP スコアの合計及び各症状の経時推移を評価した。C209 試験では，Week 24 の TSP スコアと喀痰培養陰性化との相関解析を実施した。
- 体重のベースラインからの変化量（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）
  Week 24 における体重のベースラインからの変化量（体重の増減が 5%超）と微生物学的効果との相関性を解析した。
- International expert consensus group の定義 [1] に基づく治療後の転帰（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）
  mITT 解析対象集団（定義は 2.7.3.1.3.2 項参照）における Week 120 の治療後の転帰を International expert consensus group の定義 [1] に基づいて評価した。

(5) 薬剤感受性検査（DST）

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，複数の方法で DST を実施した（表 2.7.3.1-3）。TMC207 以外の抗結核薬の DST の結果は感受性又は耐性のいずれかで評価し，方法（7H11 寒天培地法，レサズリン 7H9 液体培地法，7H9 液体培地法），評価時点，抗結核薬の有効成分ごとに提示した。同一時点で実施した 2 回の測定結果が異なった場合は耐性と評価した。

TMC207 の DST の結果は，7H11 寒天培地法，レサズリン 7H9 液体培地法又は 7H9 液体培地法を用いて測定した MIC として評価時点ごとに示した。海外第 IIb 相試験ではいずれの方法でも結果は同様であったため，7H11 寒天培地法を用いた DST の結果のみを 2.7.3 項に記載した。
TBC2001 試験では，7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法の結果を示した。海外第 IIb 相試験では，分離株の 50%及び 90%の発育が阻止される濃度をそれぞれ MIC_{50} 及び MIC_{90} と定義し，ベースライン時の MIC_{50} 及び MIC_{90} を求めた。

海外第 IIb 相試験及び TBC2001 試験では，各 BR 薬に対してベースライン時に感受性を示していたが，治験期間中に耐性を示した場合は，その BR 薬の使用有無に関わらず耐性獲得とした。TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合，TMC207 に対する耐性獲得と判断した。ベースライン時に TMC207 の MIC を測定できなかった被験者は，耐性獲得の評価から除外した。

DST の解析には治験期間中の利用可能な全データを用いた。

(6) 薬物動態／薬力学

海外第 IIb 相試験では，薬物動態（血漿中及び喀痰中のベダキリン薬物動態パラメータ，血漿中及び喀痰中の M2 薬物動態パラメータ）と有効性（痰培養陰性化までの時間，喀痰培養陰性化率）との関連性を検討した。なお，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で行った血漿中ベダキリン薬物動態パラメータの算出には，母集団薬物動態モデルに基づく Bayesian feedback を用いた。

TBC2001 試験では，有効性評価項目に関する薬物動態／薬力学関連性を評価しなかった。

(7) サブグループ解析

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，以下のサブグループ別の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間，及び喀痰培養陰性化率を解析した。TBC2001 試験は例数が少ないことから，サブグループ解析は実施しなかった。

- ベースライン時の肺の空洞化（空洞化なし，片肺に 2 cm 以上の空洞，両肺に 2 cm 以上の空洞）
- 併合した地域別治験実施医療機関［アジア（中国以外），中国，東欧，南アフリカ（1），南アフリカ（2），南アフリカ（その他），南米］
- 結核菌の耐性（$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB，XDR-TB）
- ベースライン時のピラジナミド耐性（耐性，感受性）
- ベースライン時のヒト免疫不全ウイルス（HIV）の感染の有無（陽性，陰性）
- ベースライン時に使用していた BR 薬のうち，治験薬投与期の最初の 2 週間に投与されていた薬剤の数（0～5）
- ベースライン時の BMI（18 未満，18 以上 20 未満，20 以上 25 未満，25 以上）
- ベースライン時のアルブミン値のグレード（Grade 0～3）

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

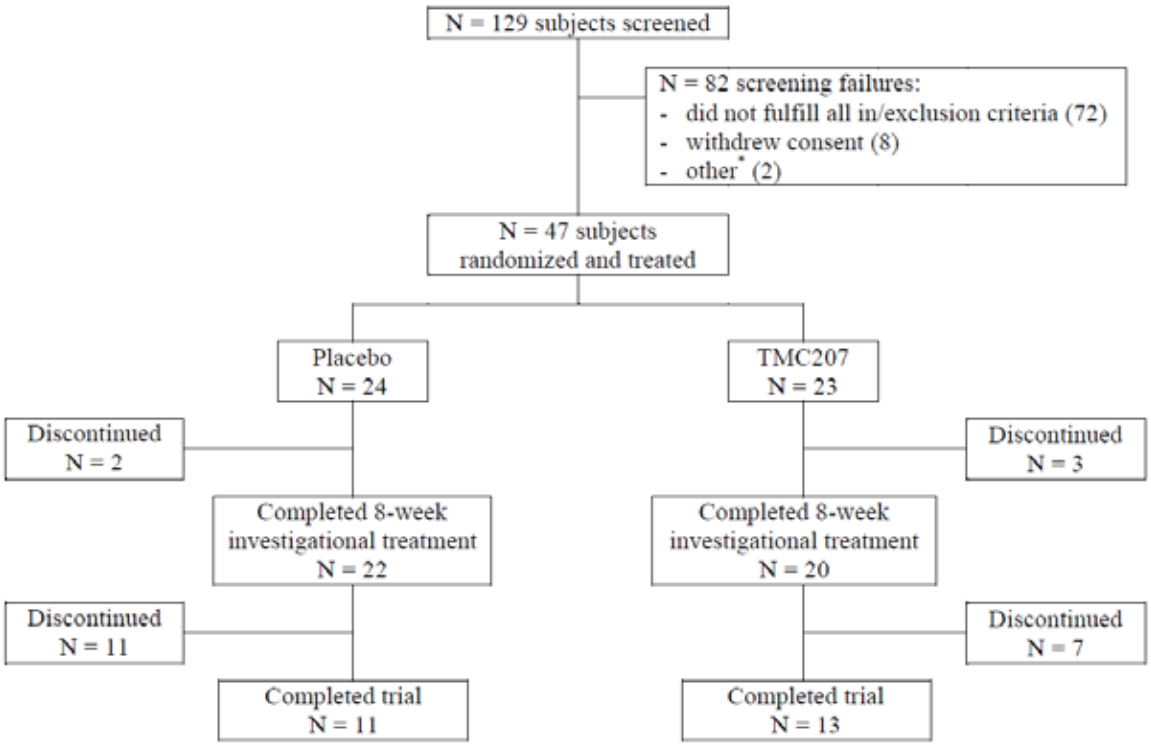
2.7.3.2.1 海外第 IIb 相試験

2.7.3.2.1.1 C208 試験 Stage 1

(1) 被験者集団

C208 試験 Stage 1 における被験者の内訳を図 2.7.3.2-1 に示す。

スクリーニングされた 129 例中 47 例を肺の空洞化を層別因子としてランダム割付けし，23 例が TMC207 群，24 例がプラセボ群に割り付けられた。これら全例を ITT 解析対象集団とした。治験を終了した被験者は TMC207 群 13 例，プラセボ群 11 例であった。ITT 解析対象集団 47 例のうち 3 例を除く 44 例を mITT 解析対象集団とした。3 例の除外理由は，ベースライン時に XDR-TB が認められたため（各投与群 1 例），及びベースラインを含むすべての評価時点で MGIT による有効性評価項目を評価できないと判断されたため（TMC207 群 1 例）であった。治験薬投与期に治験を中止した 5 例（TMC207 群 3 例，プラセボ群 2 例）を除き，すべての被験者に治験薬を 8 週間投与した。BR 単独投与期又は結核無治療追跡調査期に TMC207 群 7 例，プラセボ群 11 例が治験を中止した。



参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 3（5.3.5.1.1-1）

図 2.7.3.2-1 被験者の内訳（C208 試験 Stage 1）

ITT 解析対象集団における人口統計学的特性及び疾患特性を表 2.7.3.2-1 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性（ITT 解析対象集団）に，投与群間で大きな差は認められなかった。被験者の多くは男性（74.5%）であり，スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 33.0 歳（18～57 歳）であった。人種別の割合は，過半数が黒人（55.3%），白人が 2.1%，その他（混血又は有色人種）が 42.6%であった。片肺及び両肺に 2 cm 以上の空洞化が認められた被験者の割合は，それぞれ 57.4%及び 27.7%であった。

表 2.7.3.2-1 人口統計学的特性及び疾患特性（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Parameter	Placebo N = 24	TMC207 N = 23	All Subjects N = 47
Age at screening, years			
Median (range)	33.0 (19-57)	33.0 (18-57)	33.0 (18-57)
Height, cm			
Median (range)	167.5 (153-182)	169.0 (144-191)	168.0 (144-191)
Weight, kg			
Median (range)	51.4 (36-83)	50.0 (37-75)	50.7 (36-83)
BMI, kg/m^2			
Median (range)	18.46 (13.8-30.9)	18.31 (14.1-26.9)	18.31 (13.8-30.9)
Gender, n (%)			
Female	7 (29.2)	5 (21.7)	12 (25.5)
Male	17 (70.8)	18 (78.3)	35 (74.5)
Ethnic Origin, n (%)			
Black	13 (54.2)	13 (56.5)	26 (55.3)
Caucasian/White	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Other	10 (41.7)	10 (43.5)	20 (42.6)
Lung cavity[a], n (%)			
Cavity ≥ 2 cm in both lungs	7 (29.2)	6 (26.1)	13 (27.7)
Cavity ≥ 2 cm in one lung only	13 (54.2)	14 (60.9)	27 (57.4)
No cavity ≥ 2 cm present	4 (16.7)	3 (13.0)	7 (14.9)
HIV status[b], n (%)			
Negative	21 (87.5)	20 (87.0)	41 (87.2)
Positive	3 (12.5)	3 (13.0)	6 (12.8)
CD4+ cell count at screening ($\times 10^6$ cells/L)			
All subjects[c], median (range)	591.0 (299-1273)	674.5 (310-1567)	657.5 (299-1567)
HIV-positive subjects, median (range)	375.0 (311-886)	348.0 (310-445)	361.5 (310-886)

N = number of subjects with data; n = number of observations
[a] as stratified
[b] at screening as derived from medical history information
[c] For the TMC207 group, the number of subjects with data was 22.
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 7（5.3.5.1.1-1）

中央検査機関で実施したベースライン時の DST の結果，ITT 解析対象集団 47 例のうち $MDR_{H\&R}$-TB は 31 例（66.0%），pre-XDR-TB は 6 例（12.8%）であった。DS-TB はいなかった。pre-XDR-TB 6 例のうち 3 例（50.0%）は SLI-pre-XDR-TB，他の 3 例（50.0%）は FQ-pre-XDR-TB であった。TMC207 群の 5 例（21.7%）及びプラセボ群の 3 例（12.5%）は，結核菌の耐性を中央検査機関で確定できなかったが，迅速検査及び／又は病歴（過去に実施した DST で判断）ではリファンピシン及びイソニアジド耐性を示したため，これらの被験者は mITT 解析対象集団に含めた。

各投与群の 3 例が HIV 陽性であった。Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table の Grade 1～3 に該当したアルブミン減少が認められた被験者の割合は，TMC207 群 56.5%，プラセボ群 58.3%であり，Grade 3 のアルブミン減少は TMC207 群の 2 例（8.7%）及びプラセボ群の 1 例（4.2%）に認められた（DMID グレード分類による重症度については，【2.7.4.1.1.3(5)項】を参照）。

mITT 解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 解析対象集団と同様であった。

mITT 解析対象集団では，ベースライン時の DST でエチオナミド，カナマイシン及びオフロキサシンに対して感受性を示した被験者はそれぞれ 34 例（91.9%）であった。これらの薬剤は，治

験薬投与期に 93%超の被験者に BR 薬として投与されていた。ベースライン時に感受性を示した被験者の割合が最も低かった BR 薬はストレプトマイシン（21.6%），次いでピラジナミド（34.2%），エタンブトール（35.1%）であり，いずれも一次抗結核薬であった（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.1）。

ベースライン時の TMC207 の MIC を 7H11 寒天培地法で測定できたのは 41 例であった。これら 41 例の MIC は，≤0.06 μg/mL が 32 例（78.0%），≤0.24 μg/mL が 39 例（95.1%）であった。>0.24 μg/mL であった 2 例（TMC207 群）のうち 1 例の MIC は 0.48 μg/mL，もう 1 例は >0.48 μg/mL であった。MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Table 9）。

ITT 解析対象集団の約半数の被験者［TMC207 群 10 例（43.5%），プラセボ群 13 例（54.2%）］が Week 104（本治験の最終来院）前に治験を中止した。主な中止理由は，治験実施計画書の不遵守（各投与群 4 例），及び同意の撤回（TMC207 群 3 例，プラセボ群 4 例）であった。ベースライン時に XDR-TB が認められた各投与群 1 例を含む 5 例（TMC207 群 3 例，プラセボ群 2 例）が治験薬投与期に治験を中止した。他の 18 例は BR 単独投与期又は結核無治療追跡調査期に中止した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.1.1）。当該 18 例中 2 例（いずれもプラセボ群）の結核菌が治験期間中に XDR-TB に変化したと治験担当医師により判断され，治験実施計画書の規定に従い治験を中止し，XDR-TB に対する治療を開始した。

治験薬投与期の期間（治験薬投与開始日から治験薬最終投与日の 1 週間後まで）の中央値（範囲）は TMC207 群 9.00 週間（1.9～9.3 週間），プラセボ群 9.00 週間（1.9～9.9 週間）であった。結核治療期の期間（治験薬投与開始日から BR 薬最終投与日の 1 週間後まで）の中央値（範囲）は TMC207 群 85.14 週間（2.0～109.3 週間），プラセボ群 63.00 週間（2.0～108.9 週間）であった。この結果は，プラセボ群で多くの被験者が治験を中止した結果を反映していると考えられた。

治験薬投与期に投与された BR 薬はいずれの投与群でも同様であり，エチオナミド，カナマイシン（又は代替薬であるアミノグリコシド系のアミカシン）及びピラジナミドがすべての被験者に投与された。ベースライン時にオフロキサシン耐性を示した 1 例を除き，オフロキサシンもすべての被験者に投与された。治験薬投与期には，サイクロセリン／terizidone が 59.6%の被験者に投与された。サイクロセリン／terizidone の代替薬として，主にエタンブトール（治験薬投与期に 61.7%の被験者）が投与された（サイクロセリン／terizidone に対して忍容性が認められず，エタンブトールに対して耐性を示さなかった場合に投与可とした）。

(2) 有効性の結果

本項には，C208 試験 Stage 1 の最終解析の結果を示す。

C208 試験 Stage 1 における有効性の主要評価項目は，治験薬投与期（8 週間）の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。治験薬投与期が 8 週間と短いことを考慮し，当該期間の最後の 2 回の評価時点（Week 7 及び 8）に採取した喀痰の培養結果が陰性であった場合に喀痰培養陰性化と判断した。

Week 8 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した MGIT による喀痰培養陽性例の割合の経時推移（missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）を図 2.7.3.2-2 に示す。

Week 8 の喀痰培養陰性化が認められた被験者は，プラセボ群と比較して TMC207 群で多かった。喀痰培養陰性化率は，プラセボ群と比較して TMC207 群で早期に高くなり，TMC207 群の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は 51 日であった。治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間はプラセボ群と比較して TMC207 群で統計学的に有意に短かった［p=0.0034，ハザード比（95%CI）：11.77（2.26～61.23）］（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.2.3）。

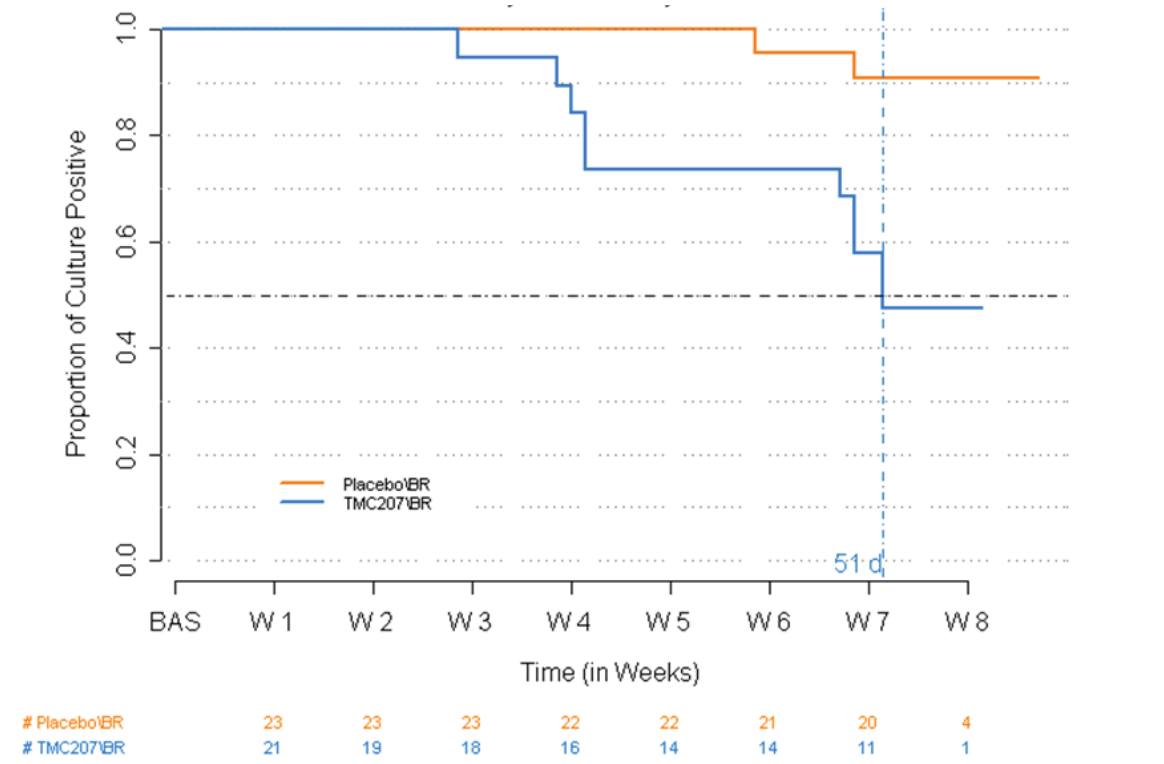


図 2.7.3.2-2 Kaplan-Meier 法による Week 8 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 1：missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

Week 24 までのデータを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間の中央値（missing=failure 解析）は，TMC207 群 70 日，プラセボ群 126 日であり，投与群間で統計学的に有意な差が認められた（missing=failure 解析：p=0.0022，end-censored missing=failure 解析：p=0.0307）（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Display EFF.1，Display EFF.2）。

治験薬投与期（Week 8）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，プラセボ群（8.7%）と比較して，TMC207 群（47.6%）で高かった。BR 単独投与期（Week 24）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 81.0%，プラセボ群 65.2%であった。最終評価時点（Week 104）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 52.4%，プラセボ群 47.8%であった（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Table 16, Table 17，Table 18）。missing=failure 解析では喀痰培養陰性化後に治験を中止した被験者を non-

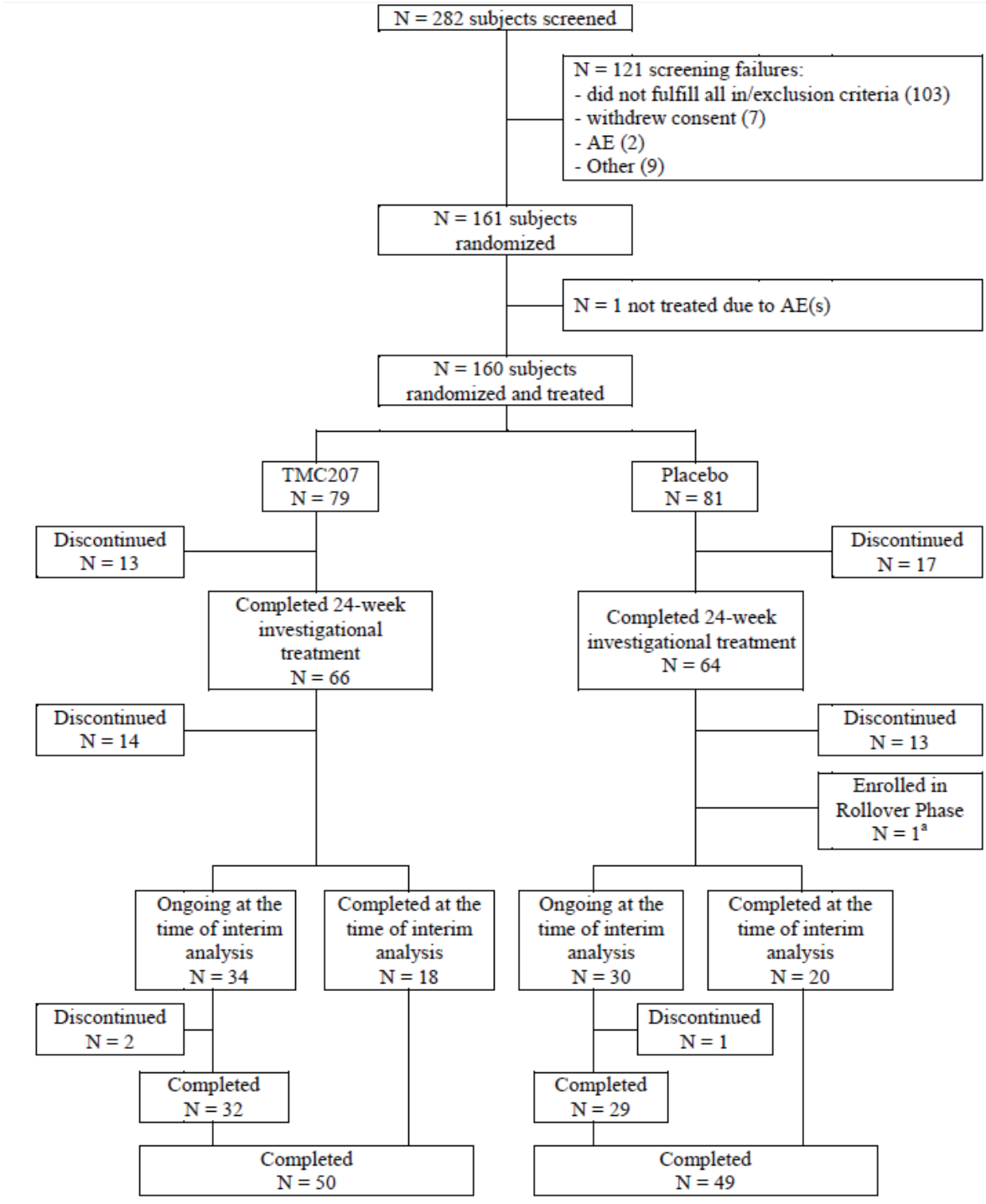
responderとして扱ったため，最終評価時点の喀痰培養陰性化率はWeek 24と比較して減少したと考えられた。また，喀痰培養陰性化後に治験を中止した被験者の割合は，プラセボ群（8.7%）と比較してTMC207群（28.6%）で高かった。再燃例はTMC207群2例（9.5%），プラセボ群4例（17.4%）であり，すべて結核治療期に認められた。

2.7.3.2.1.2 C208試験 Stage 2

(1) 被験者集団

C208試験 Stage 2における被験者の内訳を図 2.7.3.2-3に示す。

スクリーニングされた282例中161例を肺の空洞化を層別因子としてTMC207群又はプラセボ群にランダムに割り付けたが，TMC207群の1例は有害事象［DMID Grade 3（DMIDグレード分類による重症度については，【2.7.4.1.1.3(4)2)項】を参照）に該当した悪心，嘔吐，浮動性めまい；治験薬との因果関係はすべて「関連なし」］を発現したため治験薬を投与されなかった（【5.3.5.1.1-3項】TMC207-TiDP13-C208試験 Stage 2最終報告／治験総括報告書／Sec4.1.1）。その結果，治験薬を投与された被験者はTMC207群79例，プラセボ群81例の合計160例であり，この160例をITT解析対象集団とした。ITT解析対象集団160例のうち28例を除く132例をmITT解析対象集団とした。28例の除外理由は，ベースライン時に$MDR_{H\&R}$-TB若しくはpre-XDR-TBを確認できなかったため，又はMGITを用いた有効性評価項目の評価ができないと判断されたためであり，その投与群別の例数はTMC207群13例（16.5%）及びプラセボ群15例（18.5%）であった（【5.3.5.1.1-3項】TMC207-TiDP13-C208試験 Stage 2最終報告／治験総括報告書／Table 7）。治験を終了した被験者は，TMC207群50例，プラセボ群49例であった。治験薬投与期に治験を中止した30例（TMC207群13例，プラセボ群17例）を除き，すべての被験者に治験薬を24週間投与した。BR単独投与期又は結核無治療追跡調査期にTMC207群16例，プラセボ群14例が治験を中止した。プラセボ群1例がRollover期に移行した。



[a] Subject was ongoing in the rollover phase at the time of database cut-off.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Figure 3（5.3.5.1.1-3）

図 2.7.3.2-3 被験者の内訳（C208 試験 Stage 2）

ITT 及び mITT 解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-2 に示す。

ITT 解析対象集団において，ピラジナミド耐性，HIV 感染及びアルブミン値を除き，ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性に投与群間で大きな差は認められなかった。被験者の 63.1%が男性で，スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 34.0 歳（18～63 歳）であった。人

種別の割合は，黒人 35.0%，ヒスパニック 17.5%，白人 12.5%，アジア人 9.4%，その他（主に混血）25.6%であった。黒人 56 例中 54 例が南アフリカの施設で割り付けられた。

表 2.7.3.2-2 人口統計学的特性

（C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Parameter Value n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	All subjects N = 132
Age (years) at reference date/time						
Mean (SD)	36.2 (13.13)	35.8 (11.01)	36.0 (12.06)	36.0 (13.26)	34.7 (10.27)	35.4 (11.83)
Median (Range)	31.0 (18, 63)	35.0 (18, 61)	34.0 (18, 63)	32.0 (18, 63)	34.0 (18, 57)	33.5 (18, 63)
Weight (kg)						
Mean (SD)	55.1 (10.57)	54.1 (8.74)	54.6 (9.67)	54.5 (10.24)	53.7 (8.87)	54.1 (9.55)
Height (cm)						
Mean (SD)	166.1 (9.63)	165.6 (9.45)	165.8 (9.51)	165.5 (9.49)	165.8 (9.69)	165.7 (9.55)
BMI (kg/m²)						
Mean (SD)	20.0 (3.43)	19.9 (3.70)	19.9 (3.56)	19.9 (3.39)	19.7 (3.70)	19.8 (3.53)
BMI (kg/m²)						
< 18	26 (32.9)	32 (39.5)	58 (36.3)	24 (36.4)	29 (43.9)	53 (40.2)
≥ 18 - < 20	16 (20.3)	18 (22.2)	34 (21.3)	10 (15.2)	13 (19.7)	23 (17.4)
≥ 20 - < 25	31 (39.2)	22 (27.2)	53 (33.1)	28 (42.4)	18 (27.3)	46 (34.8)
≥ 25	6 (7.6)	9 (11.1)	15 (9.4)	4 (6.1)	6 (9.1)	10 (7.6)
Country						
Brazil	4 (5.1)	4 (4.9)	8 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
India	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)	4 (6.1)	1 (1.5)	5 (3.8)
Latvia	5 (6.3)	4 (4.9)	9 (5.6)	5 (7.6)	1 (1.5)	6 (4.5)
Peru	16 (20.3)	17 (21.0)	33 (20.6)	14 (21.2)	12 (18.2)	26 (19.7)
Philippines	1 (1.3)	2 (2.5)	3 (1.9)	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Russia	3 (3.8)	7 (8.6)	10 (6.3)	1 (1.5)	6 (9.1)	7 (5.3)
South Africa	43 (54.4)	45 (55.6)	88 (55.0)	37 (56.1)	42 (63.6)	79 (59.8)
Thailand	3 (3.8)	1 (1.2)	4 (2.5)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
Ethnic origin						
Black	29 (36.7)	27 (33.3)	56 (35.0)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Caucasian/white	8 (10.1)	12 (14.8)	20 (12.5)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Hispanic	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
Oriental/asian	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	9 (13.6)	6 (9.1)	15 (11.4)
Other	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	17 (25.8)	32 (24.2)
Pooled center[a]						
Asia	8 (10.1)	4 (4.9)	12 (7.5)	8 (12.1)	4 (6.1)	12 (9.1)
Eastern Europe	8 (10.1)	11 (13.6)	19 (11.9)	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
South Africa - all	43 (54.4)	45 (55.6)	88 (55.0)	37 (56.1)	42 (63.6)	79 (59.8)
South Africa - 1	17 (21.5)	18 (22.2)	35 (21.9)	14 (21.2)	17 (25.8)	31 (23.5)
South Africa - 2	14 (17.7)	14 (17.3)	28 (17.5)	13 (19.7)	13 (19.7)	26 (19.7)
South Africa - other	12 (15.2)	13 (16.0)	25 (15.6)	10 (15.2)	12 (18.2)	22 (16.7)
South America	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	13 (19.7)	28 (21.2)
Sex						
Female	27 (34.2)	32 (39.5)	59 (36.9)	21 (31.8)	26 (39.4)	47 (35.6)
Male	52 (65.8)	49 (60.5)	101 (63.1)	45 (68.2)	40 (60.6)	85 (64.4)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

[a] Individual centers with low numbers of randomized subjects were pooled together based on geographic region to account for possible differences in resistance patterns. The pooling of centers was determined prior to database lock of the primary efficacy analysis and prior to unblinding of the randomization codes. Centers of the Republic of South Africa were pooled in 'South Africa-other' unless the investigator was Diacon ('South Africa-1') or Pym ('South Africa-2').

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 9（5.3.5.1.1-3）

ITT 及び mITT 解析対象集団における疾患特性を表 2.7.3.2-3 に示す。

ITT 解析対象集団の全例 160 例のうち，片肺及び両肺に 2 cm 以上の空洞化が認められた被験者の割合は，それぞれ 61.9%及び 18.1%であった。

TMC207 群 79 例のうち 40 例（50.6%）が $MDR_{H\&R}$-TB，16 例（20.3%）が pre-XDR-TB であった。プラセボ群 81 例のうち 47 例（61.0%）が $MDR_{H\&R}$-TB，12 例（15.6%）が pre-XDR-TB であった。中央検査機関で実施したベースライン時の DST では，26 例で評価可能な分離株が得られなかったが，病歴より MDR-TB と判断された（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 10）。

HIV 陽性の被験者の割合は TMC207 群 10.1%，プラセボ群 19.8%であり，プラセボ群の方が高かった。CD4 陽性リンパ球数の中央値（範囲）は，TMC207 群 487.0×10^6 cells/L（340～692×10^6 cells/L），プラセボ群 432.5×10^6 cells/L（310～670×10^6 cells/L）であった。HIV 陽性例の CD4 陽性リンパ球数は，全例で 300×10^6 cells/L を超えていた。投与群間でみられた HIV 感染割合の差は，臨床的に重要ではないと考えられた。ベースライン時に Grade 1～3 のアルブミン減少が認められた被験者の割合は，TMC207 群（40.5%）と比較してプラセボ群（55.6%）で高かった。主に，Grade 2 のアルブミン減少がプラセボ群で多く認められた（TMC207 群 20.3%，プラセボ群 35.8%）。ベースライン時に Grade 3 のアルブミン減少が認められた被験者の割合は，TMC207 群 5.1%，プラセボ群 1.2%であった。スクリーニング時の病歴で糖尿病が認められた被験者は，両投与群合計で 13 例であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec4.2.1）。

mITT 解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 解析対象集団と同様であった。

表 2.7.3.2-3 疾患特性（C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Parameter Value n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All subjects N = 132
HIV status	79	81	160	66	66	132
Negative	71 (89.9)	65 (80.2)	136 (85.0)	61 (92.4)	52 (78.8)	113 (85.6)
Positive	8 (10.1)	16 (19.8)	24 (15.0)	5 (7.6)	14 (21.2)	19 (14.4)
Cavitations (as stratified)[a]	79	81	160	66	66	132
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	13 (16.5)	16 (19.8)	29 (18.1)	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
No cavitations or cavitations < 2 cm	16 (20.3)	16 (19.8)	32 (20.0)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
Cavitations (X-ray page)[a]	79	81	160	66	66	132
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	11 (13.9)	15 (18.5)	26 (16.3)	11 (16.7)	14 (21.2)	25 (18.9)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	49 (62.0)	43 (53.1)	92 (57.5)	41 (62.1)	36 (54.5)	77 (58.3)
No cavitations or cavitations < 2 cm	19 (24.1)	23 (28.4)	42 (26.3)	14 (21.2)	16 (24.2)	30 (22.7)
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain	79	77	156	66	66	132
DS-TB	4 (5.1)	4 (5.2)	8 (5.1)	0	0	0
MDR-TB[b]	75 (94.9)	73 (94.8)	148 (94.9)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
$MDR_{H\&R}$-TB	40 (50.6)	47 (61.0)	87 (55.8)	39 (59.1)	46 (69.7)	85 (64.4)
pre-XDR-TB	16 (20.3)	12 (15.6)	28 (17.9)	15 (22.7)	12 (18.2)	27 (20.5)
XDR-TB	3 (3.8)	4 (5.2)	7 (4.5)	0	0	0

Parameter Value n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All subjects N = 132
Baseline albumin grade	79	81	160	66	66	132
Grade 0	47 (59.5)	36 (44.4)	83 (51.9)	38 (57.6)	24 (36.4)	62 (47.0)
Grade 1	12 (15.2)	15 (18.5)	27 (16.9)	11 (16.7)	14 (21.2)	25 (18.9)
Grade 2	16 (20.3)	29 (35.8)	45 (28.1)	14 (21.2)	27 (40.9)	41 (31.1)
Grade 3	4 (5.1)	1 (1.2)	5 (3.1)	3 (4.5)	1 (1.5)	4 (3.0)
Previous use of first line anti-TB drugs	79	81	160	66	66	132
No	7 (8.9)	11 (13.6)	18 (11.3)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Yes	72 (91.1)	70 (86.4)	142 (88.8)	60 (90.9)	58 (87.9)	118 (89.4)
PZA susceptibility	65	68	133	56	59	115
Resistant	43 (66.2)	37 (54.4)	80 (60.2)	38 (67.9)	33 (55.9)	71 (61.7)
Susceptible	22 (33.8)	31 (45.6)	53 (39.8)	18 (32.1)	26 (44.1)	44 (38.3)
Fluoroquinolone susceptibility	63	67	130	54	58	112
Resistant	10 (15.9)	8 (11.9)	18 (13.8)	6 (11.1)	4 (6.9)	10 (8.9)
Susceptible	53 (84.1)	59 (88.1)	112 (86.2)	48 (88.9)	54 (93.1)	102 (91.1)
Injectable drug susceptibility	63	67	130	54	58	112
Resistant	13 (20.6)	12 (17.9)	25 (19.2)	9 (16.7)	8 (13.8)	17 (15.2)
Susceptible	50 (79.4)	55 (82.1)	105 (80.8)	45 (83.3)	50 (86.2)	95 (84.8)
CD4 cell count	76	81	157	63	66	129
Mean (SD)	689.4 (312.57)	681.6 (290.09)	685.4 (300.23)	691.6 (317.16)	656.3 (248.90)	673.6 (283.72)
Median (Range)	642.0 (127,1711)	621.0 (291,1655)	634.0 (127,1711)	635.0 (127,1711)	596.0 (310,1369)	621.0 (127,1711)
CD4 cell count (HIV negative subjects	68	65	133	58	52	110
Mean (SD)	712.3 (320.10)	737.4 (292.38)	724.5 (305.96)	712.0 (321.85)	712.2 (246.06)	712.1 (287.23)
Median (Range)	661.5 (127,1711)	682.0 (291,1655)	673.0 (127, 1711)	661.5 (127,1711)	678.5 (344,1369)	670.0 (127,1711)
CD4 cell count (HIV positive subjects)	8	16	24	5	14	19
Mean (SD)	494.6 (132.66)	455.1 (125.91)	468.3 (126.72)	455.2 (84.74)	448.9 (115.83)	450.6 (106.27)
Median (Range)	487.0 (340, 692)	432.5 (310, 670)	454.5 (310, 692)	463.0 (352, 559)	432.5 (310, 667)	446.0 (310, 667)

INH = isoniazid; N = number of subjects; n = number of subjects with observation; PZA = pyrazinamide; RMP (RFP) = rifampicin

[a] discrepancies between cavitations as stratifies and by chest X-ray were not included in the pre-defined list of major protocol deviations

[b] For 26 subjects (16.3%; i.e., 16 in the TMC207 group and 10 in the placebo group) in the ITT population and 20 subjects (15.2%; i.e., 12 in the TMC207 group and 8 in the placebo group) in the mITT population, no confirmation from the central laboratory of INH and RMP resistance was available. These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (based on previous DST).

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 10（5.3.5.1.1-3）

mITT 解析対象集団では，ベースライン時の DST でカプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン及びパラアミノサリチル酸に対して感受性を示した被験者の割合はいずれも 87.5%以上であった。これらの薬剤のうちエチオナミド，カナマイシン及びオフロキサシンは，結核治療期の BR 薬として mITT 解析対象集団の 72.7%以上に投与され，カプレオマイシン及びパラアミノサリチル酸はそれぞれ 18.9%及び 28.0%に投与された。感受性を示した被験者の割合が最も低かった BR 薬は，高濃度のイソニアジド（7.3%）であり，次いで一次抗結核薬であるストレプトマイシン（21.2%），ピラジナミド（38.3%）及びエタンブトール（40.7%）であった。感受性を示した被験者の割合がプラセボ群と比較して TMC207 群で低かった BR 薬は，エタ

ンブトール（TMC207 群 33.3%，プラセボ群 47.5%），ピラジナミド（TMC207 群 32.1%，プラセボ群 44.1%）及びストレプトマイシン（TMC207 群 16.7%，プラセボ群 25.4%）であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 13，Table 16）。

ベースライン時の DST の結果より，ベースライン時に投与された BR 薬のうち感受性を示した薬剤が 3 種類以上であった被験者の割合は，TMC207 群 75.5%，プラセボ群 80.0%であった。また，感受性を示した薬剤が 5 種類以上であった被験者の割合は，TMC207 群 5.7%，プラセボ群 20.0%であった。すべての被験者が 1 種類以上の BR 薬に対して感受性を示した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 17）。

ベースライン時の TMC207 の MIC（7H11 寒天培地法）は，0.06 μg/mL 以下 99 例（86.1%），0.24 μg/mL 以下 113 例（98.3%）であった。2 例（各投与群 1 例）の TMC207 の MIC が 0.48 μg/mL であった。TMC207 群及びプラセボ群とも 7H11 寒天培地法による TMC207 の MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 15）。

ITT 解析対象集団 160 例（TMC207 群 79 例，プラセボ群 81 例；以下同順）のうち，60 例（29 例，31 例）が治験を中止し，99 例（50 例，49 例）が治験を終了した。プラセボ群の 1 例（被験者番号 208-4013）が Rollover 期に移行した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 8）。

mITT 解析対象集団 132 例（TMC207 群 66 例，プラセボ群 66 例；以下同順）のうち，47 例（23 例，24 例）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象（13 例）及び同意撤回（12 例）であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 8）。

結核治療期の期間（治験薬投与開始日から BR 薬最終投与日の 1 週間後まで）の中央値（範囲）は，TMC207 群 91.50 週間（2.0～120.0 週間），プラセボ群 94.50 週間（2.0～137.3 週間）であった。結核無治療追跡調査期の期間（BR 薬最終投与日の 1 週間後から治験終了まで）の中央値（範囲）は，TMC207 群 15.86 週間（1.1～44.4 週間），プラセボ群 18.36 週間（0.1～69.6 週間）であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 21）。

(2) 有効性の結果

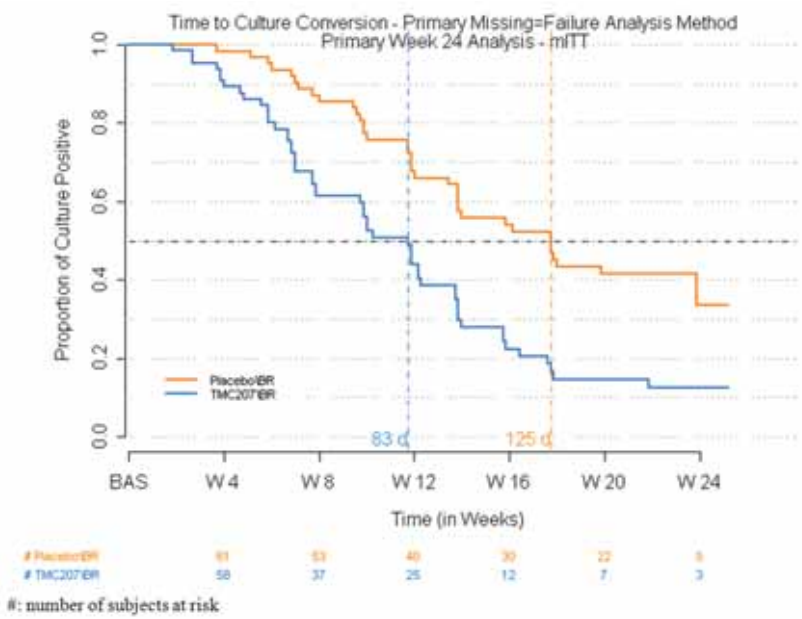
C208 試験 Stage 2 における主要有効性評価項目は，治験薬投与期の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。喀痰培養陰性化の定義は 2.7.3.1.3.4(1)項に示す。

MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（主要解析，Week 24）

主要解析は，すべての被験者が治験薬投与期（24 週間）を終了又は中止した時点までのデータを用いて実施した。mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した喀痰培養陽性例の割合の経時推移（主要解析）を図 2.7.3.2-4（missing=failure 解析），及び図 2.7.3.2-5（end-censored missing=failure 解析）に示す。

mITT 解析対象集団における Week 24 までのデータを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，主要解析）の中央値は，プラセボ群（125 日）と比較して TMC207 群（83 日）で短かった。感度分析に基づく喀痰培養陰性化までの時間（end-censored missing=failure 解析，主要解析）の中央値は，TMC207 群 84 日，プラセボ群 127 日であった。

治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，投与群間で喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（missing=failure 解析：$p<0.0001$，end-censored missing=failure 解析：$p=0.0003$）。



参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Figure 9（5.3.5.1.1-2）

図 2.7.3.2-4 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 2：主要解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

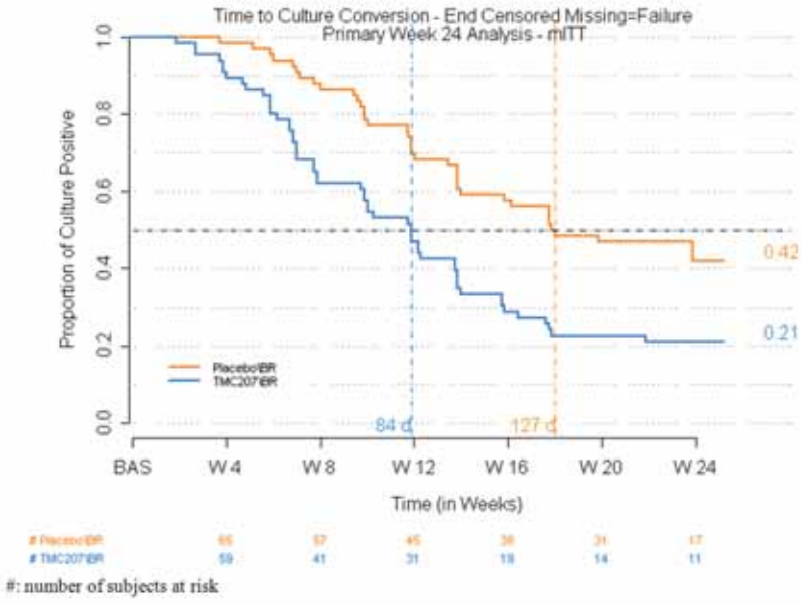


図 2.7.3.2-5 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 2：主要解析，end-censored missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

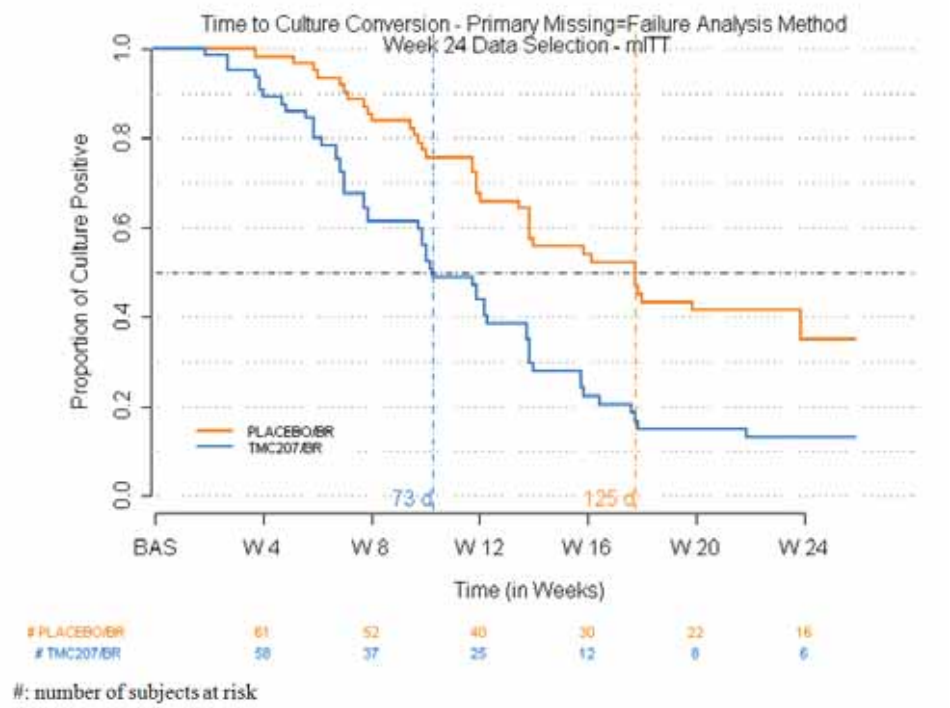
MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，Week 24）

中間解析は，すべての被験者が Week 72 の来院を終了又は中止した時点までのデータを用いて実施した。mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析）を図 2.7.3.2-6（missing=failure 解析），及び図 2.7.3.2-7（end-censored missing=failure 解析）に示す。

mITT 解析対象集団における Week 24 までのデータを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析）の中央値は，TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日であり，TMC207 群では主要解析と比較して 10 日短かった。これは，TMC207 群の 1 例で Day 72 の喀痰培養の評価が陽性から陰性に変化したためであった。感度分析に基づく喀痰培養陰性化までの時間（end-censored missing=failure 解析，中間解析）の中央値は，TMC207 群 84 日，プラセボ群 127 日であった。

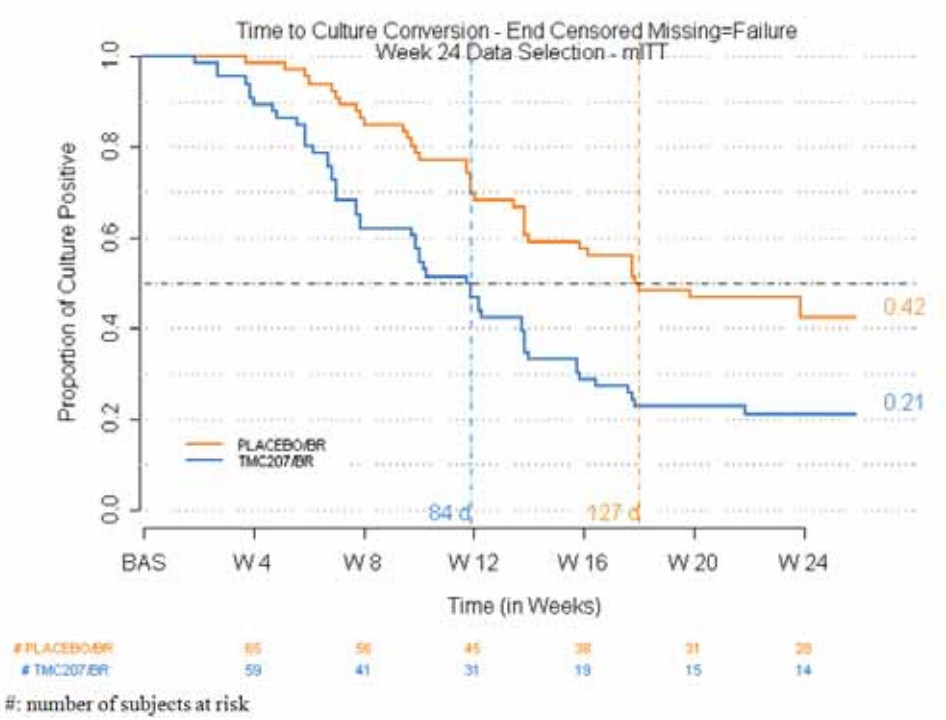
Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間は，プラセボ群と比較して TMC207 群で統計学的に有意に短かった（missing=failure 解析：p<0.0001，end-censored missing=failure 解析：p=0.0003）（【5.3.5.1.1-2 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告／治験総括報告書／Display EFF.21，Display EFF.23）。

以上のとおり，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間の中間解析と主要解析の結果は同じ傾向であった。



参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Figure 10（5.3.5.1.1-2）

図 2.7.3.2-6 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 2：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Figure 11（5.3.5.1.1-2）

図 2.7.3.2-7 Kaplan-Meier による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 2：中間解析，end-censored missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，Week 72）

mITT 解析対象集団における Week 72 までのデータを用いて解析した喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は，TMC207 群 86 日，プラセボ群 168 日であり，TMC207 群で統計学的に有意に短かった（p=0.0290）（【5.3.5.1.1-2 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告／治験総括報告書／Display EFF.28）。

MGIT による喀痰培養陰性化率

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，主要解析及び中間解析のいずれも TMC207 群 78.8%，プラセボ群 57.6%であった。Week 72 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 71.2%，プラセボ群 56.1%であった。Week 24 以降も TMC207 群の喀痰培養陰性化率は高く，TMC207 の効果は持続した。no overruling 解析の結果でも同様に TMC207 の効果は持続した。

投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は Week 24 では投与群間で統計学的に有意な差が認められたが（p=0.008），Week 72 では認められなかった（p=0.069）（【5.3.5.1.1-2 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告／治験総括報告書／Table 31，Table 35）。

最終評価時点（治験終了時）の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 62.1%，プラセボ群 43.9%であった。投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は投与群間で統計学的に有意な差が認められた（p=0.035）。最終評価時点まで TMC207 群の喀痰培養陰性化率は高く，TMC207 の効果は持続した。Week 24 の responder のうち，最終評価時点でも responder であった被験者の割合は，

TMC207 群 78.8%，プラセボ群 65.8%であった。no overruling 解析でも同様に TMC207 の効果の持続が示された（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 24，Table 26）。

その他の評価項目

治験期間中の再燃例は，プラセボ群［10 例（15.2%）］と比較して，TMC207 群［6 例（9.1%）］で少なかった（再燃の定義は 2.7.3.1.2.2 項参照）。喀痰培養陰性化が認められなかった被験者の割合は，プラセボ群（21.2%）と比較して，TMC207 群（12.1%）で低かった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 25）。

International expert consensus group の定義[1)] に基づく治癒率は，プラセボ群（31.8%）と比較して，TMC207 群（57.6%）で統計学的に有意に高かった（p=0.003）。

TMC207 群の喀痰培養陰性化率は高かったため，投与前後で比較可能な DST の結果がある被験者はプラセボ群と比較して TMC207 群で少なかった（TMC207 群 12 例，プラセボ群 31 例）。BR 薬に対する耐性の変化は，non-responder 及び responder で認められた。最終的に responder となったが，BR 薬に対する耐性が変化した被験者が複数認められた。投与前後で比較可能な DST の結果が得られた被験者のうち，1 種類以上の BR 薬に対する耐性が変化した被験者は，TMC207 群で 2 例，プラセボ群で 16 例であった。これらの被験者のうち TMC207 群の 1 例，プラセボ群の 9 例が non-responder であった。pre-XDR-TB 又は XDR-TB に変化した被験者はプラセボ群の non-responder で 6 例であったが，TMC207 群の non-responder ではみられなかった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec6.5.2.2）。

Week 24 の AFB 塗抹陰性化率（missing=failure 解析）は TMC207 群 78.8%で，プラセボ群で 62.1%であり，MGIT による喀痰培養陰性化率と同程度であった（【5.3.5.1.1-2 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告／治験総括報告書／Table 33）。

微生物学的効果の臨床的相関性に関して，胸部 X 線複合スコア及び体重の変化を指標に評価した。喀痰培養陰性化と胸部 X 線複合スコアの間に相関性は認められなかった。いずれの投与群でも，ベースラインからの体重減少が 5%超であった被験者の割合は，responder と比較して non-responder で高かった。最終評価時点の胸部 X 線複合スコア又は体重の変化は，微生物学的効果の群間差に影響を及ぼさないと考えられた。

MGIT 陽性シグナルまでの時間の平均値は，Week 2 以降ではプラセボ群と比較して TMC207 群で長かった。C208 試験 Stage 2 では $\log_{10}$ CFU 数を評価した被験者が少なかったが，その平均値はいずれの投与群でも経時的に減少し，MGIT 陽性シグナルまでの時間の結果は喀痰中 CFU 数の結果と一貫していなかった。

TMC207 投与後 0～24 時間までの血漿中ベダキリン濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）と喀痰培養陰性化までの時間又は喀痰培養陰性化率の間に明確な関連性は認められなかった。

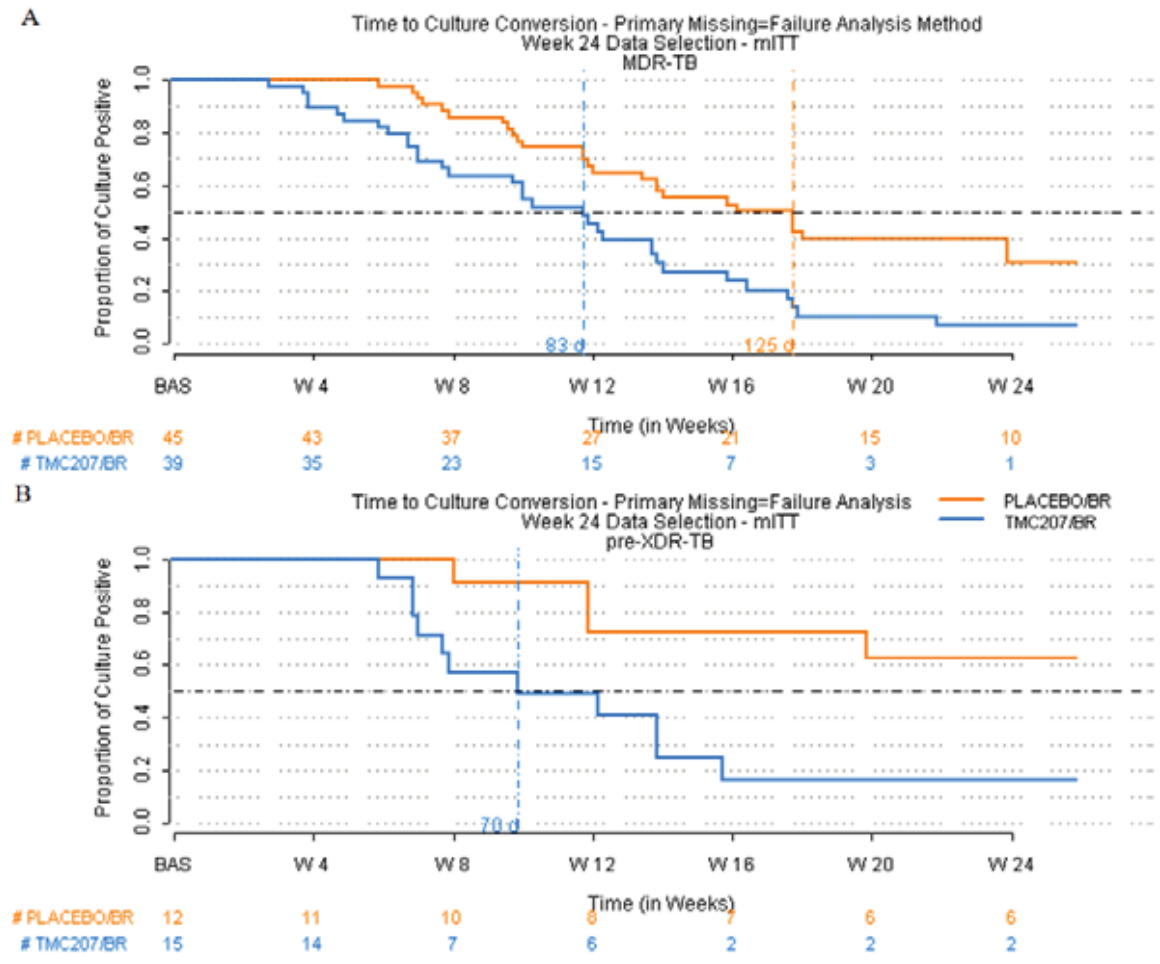
サブグループ解析

喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）は，すべてのサブグループでプラセボ群と比較して TMC207 群で短かった。また，ベースライン時に差が認められたサブグループ（ピラジ

ナミド耐性を示した被験者，HIV 陽性及び Grade 2 又は 3 のアルブミン減少が認められた被験者）の喀痰培養陰性化率は，プラセボ群と比較して TMC207 群で同程度又は高かった。

mITT 解析対象集団における Kaplan-Meier 法を用いた Week 24 までの結核菌耐性別の喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析）（missing=failure 解析）を図 2.7.3.2-8 に示す。

結核菌の耐性別サブグループでは，TMC207 群の喀痰培養陰性化率は $MDR_{H\&R}$-TB と pre-XDR-TB の被験者で同程度であったが，喀痰培養陰性化までの時間は $MDR_{H\&R}$-TB の被験者でわずかに長かった。プラセボ群では $MDR_{H\&R}$-TB 被験者と比較して pre-XDR-TB 被験者で喀痰培養陰性化までの時間は長く，喀痰培養陰性化率は低かった。



参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Figure 14（5.3.5.1.1-2）

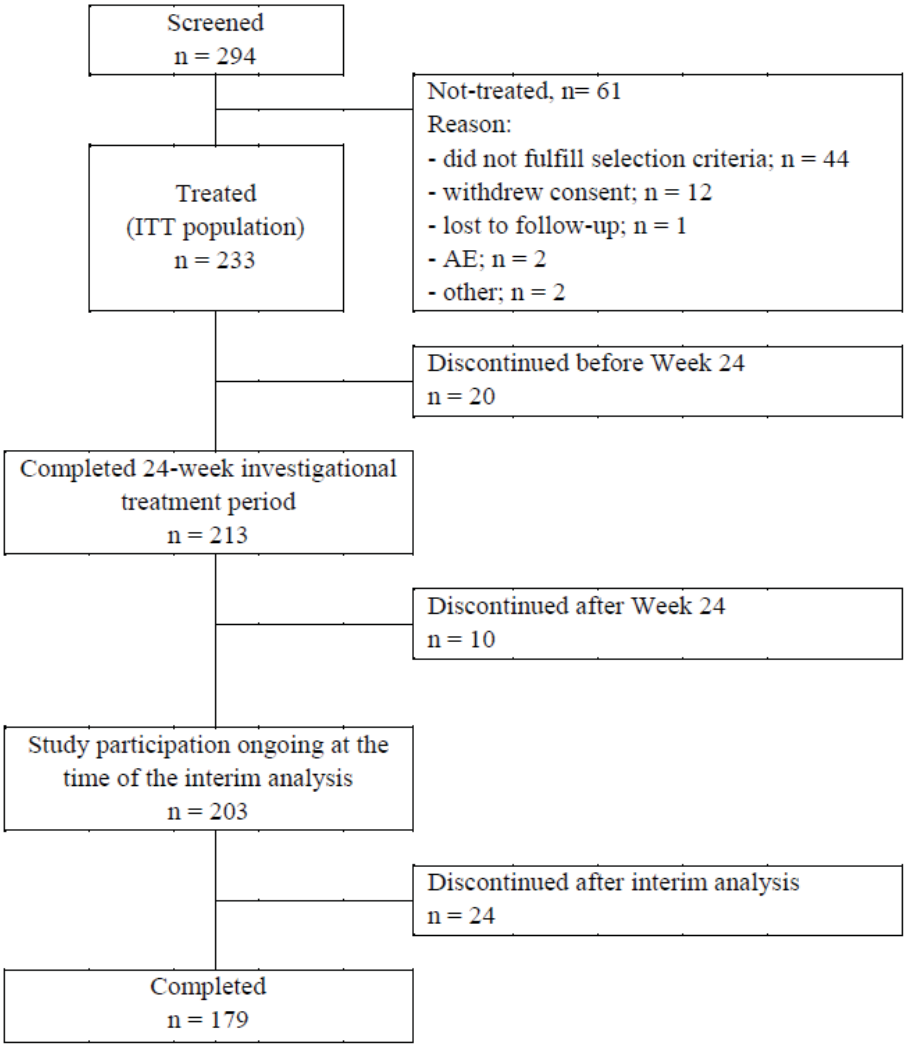
図 2.7.3.2-8 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの
結核菌耐性別（A：$MDR_{H\&R}$-TB，B：pre-XDR-TB）の喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C208 試験 Stage 2：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

2.7.3.2.1.3 C209 試験

(1) 被験者集団

C209 試験における被験者の内訳を図 2.7.3.2-9 に示す。

スクリーニングされた 294 例中 233 例が TMC207 の投与を受け，この 233 例を ITT 解析対象集団とした。ベースライン時に DS-TB であった，又は MGIT による有効性評価項目を評価できないと判断された 28 例を mITT 解析対象集団から除外したため（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 5），mITT 解析対象集団は 205 例であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 8）。なお，中央検査機関で実施したベースライン時の DST ではリファンピシン及びイソニアジドに対する耐性を確定できなかったが，病歴（過去に実施した DST の結果）より MDR-TB と判断された被験者は，ITT 解析対象集団では 55 例，mITT 解析対象集団では 31 例であった。治験を終了した被験者は 179 例であった。治験薬投与期に治験を中止した 20 例を除き，すべての被験者に TMC207 を 24 週間投与した。BR 単独投与期又は結核無治療追跡調査期に 34 例が治験を中止した。



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Figure 2（5.3.5.2.2-2）

図 2.7.3.2-9 被験者の内訳（C209 試験）

ITT 及び mITT 解析対象集団における人口統計学的特性を表 2.7.3.2-4 に示す。

ITT 解析対象集団では 64.4%が男性で，年齢の中央値（範囲）は 32.0 歳（18～68 歳）であった。人種の割合は，アジア人 38.2%，黒人 32.2%，白人 26.2%，アメリカンインディアン及びアラスカ原住民 3.4%であった。

表 2.7.3.2-4 人口統計学的特性（C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Gender, n (%)		
N	233	205
Female	83 (35.6%)	73 (35.6%)
Male	150 (64.4%)	132 (64.4%)
Age (years)		
N	233	205
Mean (SD)	34.6 (12.10)	34.9 (12.21)
Median Range	32.0 (18; 68)	32.0 (18; 68)
Age (years), n (%)		
N	233	205
< 18	0	0
≥ 18 - ≤ 45	183 (78.5%)	160 (78.0%)
> 45 - ≤ 65	48 (20.6%)	43 (21.0%)
> 65	2 (0.9%)	2 (1.0%)
Race, n (%)[a]		
N	233	205
American Indian or Alaska Native	8 (3.4%)	6 (2.9%)
Asian	89 (38.2%)	84 (41.0%)
Black or African American	75 (32.2%)	67 (32.7%)
White	61 (26.2%)	48 (23.4%)
Ethnic origin, n (%)		
N	233	205
Hispanic or Latino	17 (7.3%)	13 (6.3%)
Not Hispanic or Latino	216 (92.7%)	192 (93.7%)
Body weight (kg)		
N	233	205
Mean (SD)	58.7 (13.03)	58.3 (12.86)
Median Range	57.0 (30; 113)	57.0 (30; 113)
Body height (cm)		
N	233	205
Mean (SD)	168.5 (10.15)	168.5 (9.97)
Median Range	169.0 (145; 203)	169.0 (145; 203)
BMI (kg/m^2)		
N	233	205
Mean (SD)	20.6 (3.75)	20.5 (3.74)
Median Range	19.9 (13; 37)	19.8 (13; 37)
BMI classification, n (%)		
N	233	205
< 18	54 (23.2%)	49 (23.9%)
≥ 18 - < 20	65 (27.9%)	59 (28.8%)
≥ 20 - < 25	90 (38.6%)	77 (37.6%)
≥ 25	24 (10.3%)	20 (9.8%)

	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Country, n (%)		
N	233	205
China	51 (21.9%)	50 (24.4%)
Estonia	8 (3.4%)	5 (2.4%)
Korea, Republic of	21 (9.0%)	20 (9.8%)
Latvia	12 (5.2%)	10 (4.9%)
Peru	18 (7.7%)	13 (6.3%)
Philippines	5 (2.1%)	5 (2.4%)
Russian Federation	12 (5.2%)	6 (2.9%)
South Africa	79 (33.9%)	70 (34.1%)
Thailand	7 (3.0%)	6 (2.9%)
Turkey	7 (3.0%)	7 (3.4%)
Ukraine	13 (5.6%)	13 (6.3%)
Pooled centers, n (%)[b]		
N	233	205
Asia (Other)	33 (14.2%)	31 (15.1%)
China	51 (21.9%)	50 (24.4%)
Eastern Europe	52 (22.3%)	41 (20.0%)
South Africa	79 (33.9%)	70 (34.1%)
South America	18 (7.7%)	13 (6.3%)

N: number of subjects with data, n: number of subjects with that observation
[a] Classification is based on the race description in the CRF template, no US sites participated in this study.
[b] Individual centers with low numbers of randomized subjects were pooled together based on geographic region to account for possible differences in resistance patterns.
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 7（5.3.5.2.2-2）

ITT 及び mITT 解析対象集団における疾患特性を表 2.7.3.2-5 に示す。

ITT 解析対象集団において片肺及び両肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者の割合は，それぞれ 51.5%及び 12.0%であった。中央検査機関で実施した DST による結核菌の耐性は，$MDR_{H\&R}$-TB が 93 例（39.9%），pre-XDR-TB が 44 例（18.9%），XDR-TB が 38 例（16.3%）であった。二次抗結核薬の使用歴（MDR-TB に対する治療歴）ありの被験者は 87.1%であり，スクリーニング時（組入れ時点から TMC207 投与開始日の 1 日前まで）に抗結核薬の投与を継続していた被験者は 87.6%であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 11）。スクリーニング時に HIV 陽性例は 9 例（4.0%）であり，この 9 例の CD4 陽性リンパ球数の中央値は 462×10^6 cells/L であった。Grade 1 以上のアルブミン減少がベースライン時に認められた被験者の割合は 18.5%であった。スクリーニング時の病歴で糖尿病が認められた被験者は，17 例（7.3%）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec4.2）。

mITT 解析対象集団におけるベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 解析対象集団と同様であった。

表 2.7.3.2-5 疾患特性（C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
HIV Status		
N	225	198
Negative	216 (96.0%)	190 (96.0%)
Positive[a]	9 (4.0%)	8 (4.0%)
Lung Cavitations		
N	233	205
No Cavitations or Cavitations < 2 cm	85 (36.5%)	70 (34.1%)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only[b]	120 (51.5%)	108 (52.7%)
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs[b]	28 (12.0%)	27 (13.2%)
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain[d]		
N	233	205
DS-TB	3 (1.3%)	0
MDR-TB	230 (98.7%)	205 (100.0%)
$MDR_{H\&R}$-TB	93 (39.9%)	93 (45.4%)
Pre-XDR-TB	44 (18.9%)	44 (21.5%)
pre-XDR-TB Fluoroquinolone Resistant	31 (13.3%)	31 (15.1%)
pre-XDR-TB Injectable Resistant	13 (5.6%)	13 (6.3%)
XDR-TB[c]	38 (16.3%)	37 (18.0%)
Previous use of second line TB drugs		
N	233	205
No	30 (12.9%)	28 (13.7%)
Yes	203 (87.1%)	177 (86.3%)
Baseline Albumin Toxicity		
N	233	205
Grade 0	190 (81.5%)	167 (81.5%)
Grade 1	19 (8.2%)	15 (7.3%)
Grade 2	23 (9.9%)	22 (10.7%)
Grade 3	1 (0.4%)	1 (0.5%)

N: number of subjects with data, n: number of subjects with that observation; INH = isoniazid; RMP (RFP) = rifampicin
[a] Compared to the interim analysis, subjects 209-0086 and 209-0091 are no longer reported in this table as having a positive documented HIV status at screening or within 1 month prior to study start (due to database cleaning).
According to both subject's medical history, they are defined as HIV positive.
[b] Compared to the interim analysis 1 subject (CRF ID 209-0168) is reported as having cavitations of more than 2 cm in both lungs instead of 1 lung (due to database cleaning).
[c] Compared to the interim analysis one additional subject is reported with XDR-TB (CRF ID 209-0303). For this subject no baseline resistance information was present at the time of the interim database lock.
[d] For 55 (23.6%) subjects in the ITT population and 31 (15.1%) subjects in the mITT population, the extent of resistance of the *M. tuberculosis* strain could not be determined due to missing baseline central drug susceptibility test results (see Listing LSIDEM03). These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (previous drug susceptibility testing) that confirmed resistance to at least INH and RMP (local results).
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 8（5.3.5.2.2-2）

ベースライン時に pre-XDR-TB であった mITT 解析対象集団の 44 例のうち，31 例は FQ-pre-XDR-TB であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec4.2）。ベースライン時の DST でイソニアジド及びリファンピシンに対する耐性を確認できず，病歴（過去に実施した DST の結果）より MDR-TB と判断された 31 例（15.1%）は，結核菌の耐性別サブグループ解析から除外した（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 8）。

ベースライン時の DST の結果，カプレオマイシン及びエチオナミドに対して感受性を示した被験者の割合はそれぞれ 82.0%超，同様にパラアミノサリチル酸は 77.8%，カナマイシンは 72.5%，オフロキサシンは 61.1%であった。感受性を示した BR 薬（ブレイクポイントが確定して

いる薬剤のみ）の中で被験者の割合が最も低かったのは，高濃度のイソニアジド（9.3%）であり，次いでストレプトマイシン（19.8%），ピラジナミド（22.0%）及びエタンブトール（22.6%）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 16）。

ベースライン時の DST の結果より，ベースライン時に投与された BR 薬のうち，感受性を示した薬剤が 3 種類以上であった被験者の割合は 67.1%，感受性を示した薬剤が 5 種類以上であった被験者の割合は 7.2%であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 17）。

ベースライン時の TMC207 の MIC（7H11 寒天培地法）は mITT 解析対象集団 205 例中 167 例（81.5%）で評価可能であった。ベースライン時の TMC207 の MIC は，≤0.06 µg/mL が 128 例（76.6%），≤0.48 µg/mL が 166 例（99.4%）であった。他の 1 例では>0.48 µg/mL であった。TMC207 の MIC_{50} は 0.06 µg/mL，MIC_{90} は 0.12 µg/mL であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 15）。

ITT 解析対象集団では 233 例中 54 例（23.2%）が治験を中止した。179 例が治験を終了し，32 例が治験終了時まで BR 薬を投与していた（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec4.1）。mITT 解析対象集団では 205 例中 45 例（22.0%）が治験を中止した。主な中止理由は，有害事象（7.3%），治験実施計画書の不遵守（5.4%）及び同意撤回（4.4%）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec4.1）。

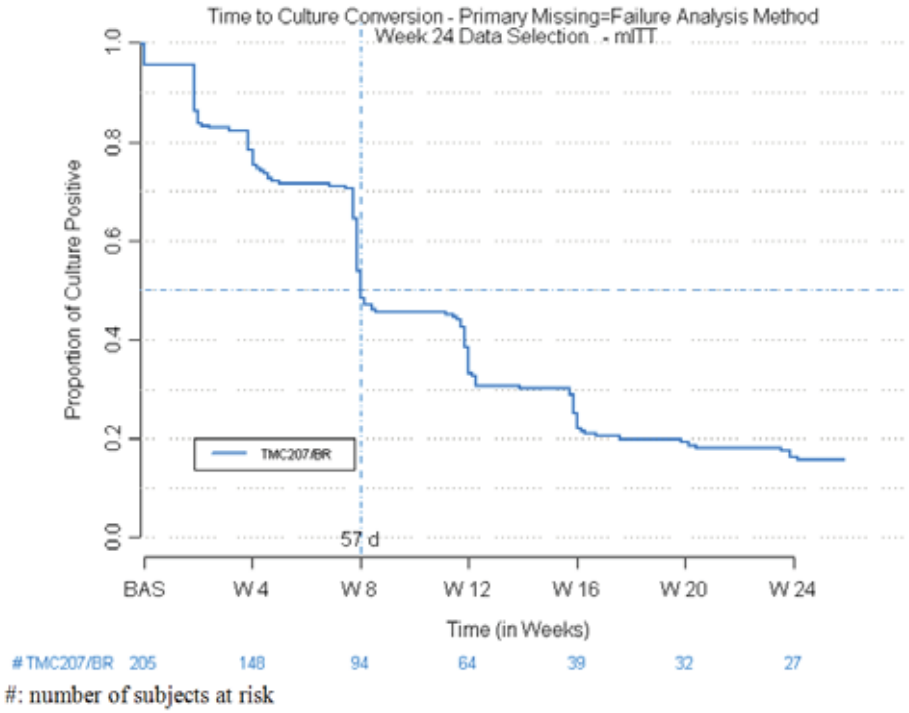
結核治療期の期間の中央値（範囲）は，ITT 解析対象集団では 95.57 週間（1.1～124.7 週間）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 21）。

(2) 有効性の結果

C209 試験における有効性の主要評価項目は，治験薬投与期の MGIT による喀痰培養陰性化までの時間とした。喀痰培養陰性化の定義は 2.7.3.1.3.4(1)項に示す。

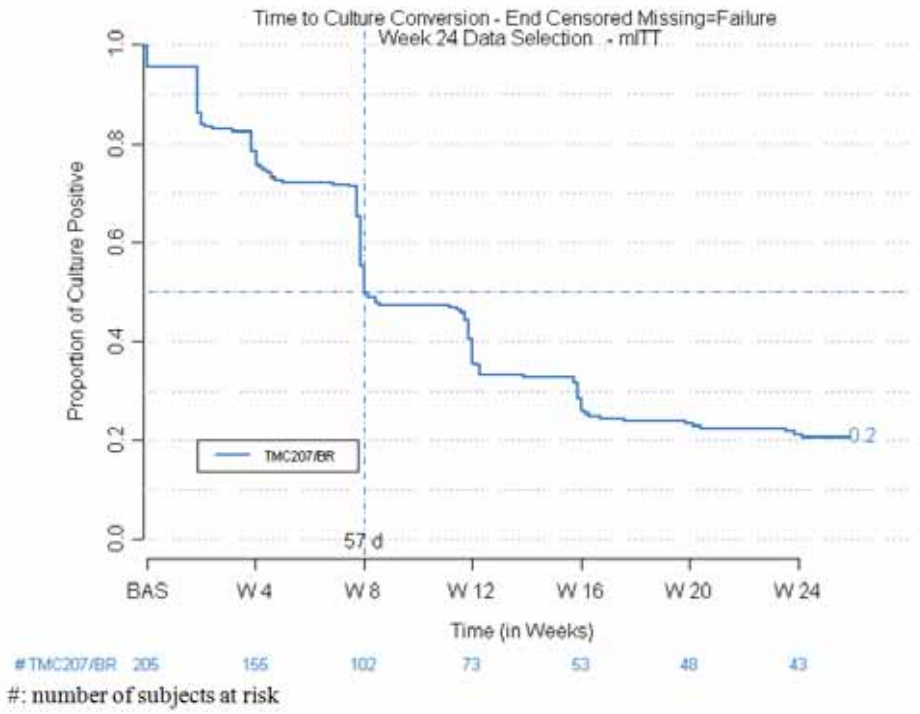
mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析）を図 2.7.3.2-10（missing=failure 解析），及び図 2.7.3.2-11（end-censored missing=failure 解析）に示す。

mITT 解析対象集団における Week 24 までのデータを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析，中間解析），及び感度分析に基づく喀痰培養陰性化までの時間（end-censored missing=failure 解析，中間解析）の中央値はいずれも 57 日であった。



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 8（5.3.5.2.2-1）

図 2.7.3.2-10 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 9（5.3.5.2.2-1）

図 2.7.3.2-11 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C209 試験：中間解析，end-censored missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，79.5%であった。最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は 72.2%であり（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 23），陰性化が認められなかった被験者の割合は 27.8%（最終評価時点で陰性化せず：7.3%，陰性化後に中止：10.2%，陰性化後に死亡：1.5%，治療期間中又は終了後に再燃：3.4%）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 24）。

その他の評価項目

治験を終了した ITT 解析対象集団 179 例（76.8%）のうち 32 例は最終評価時点で BR 薬を投与していたため，結核無治療追跡調査期に移行した被験者，及びその喀痰培養のデータは少なかった。mITT 解析対象集団のうち，ベースライン時に XDR-TB であった被験者 37 例（18.0%）中 26 例でベースライン以降に喀痰培養陰性化が認められた。陰性化が認められたいずれの被験者でも最終評価時点まで再燃せず，TMC207 を 6 カ月間投与することにより，XDR-TB 例でも高い喀痰培養陰性化率及び再燃の抑制効果が認められた。当該 26 例中 17 例が結核無治療追跡調査期に移行した（期間の中央値は 5.1 カ月間）（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec6.4.3.2）。ベースライン時の疾患特性，BR 薬投与，TMC207 又は BR 薬に関連した治験実施計画書からの重大な逸脱に問題はなく，その理由としては，中央検査機関で実施した DST 結果を基に抗結核薬を選択したことが考えられた。

Responder 及び non-responder でいずれにおいても耐性変化が認められた。最終的に responder となったが，BR 薬に対する耐性が変化した被験者が複数認められた。投与前後で比較可能な DST 結果が得られた 26 例のうち，ベースライン時の投与の有無を問わず 1 種類以上の BR 薬に対して耐性を示した被験者は 17 例であり，うち 9 例は XDR-TB であった。ベースライン時に pre-XDR-TB であった 3 例は non-responder で，フルオロキノロン又は注射用二次抗結核薬に対して耐性を獲得し，XDR-TB となった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec6.6.2.2）。

AFB 塗抹陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は 58 日であり，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間と同程度であった（【5.3.5.2.2-1 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 中間報告／治験総括報告書／Figure 13）。Week 24 の AFB 塗抹陰性化率（missing=failure 解析）は 70.2%（144/205 例）であり，MGIT による喀痰培養陰性化率と比較して低かった（【5.3.5.2.2-1 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 中間報告／治験総括報告書／Table 34）。

ベダキリンの平均血漿中濃度（C_{AVG}）と有効性評価項目の間に明確な相関性は認められなかった。

サブグループ解析

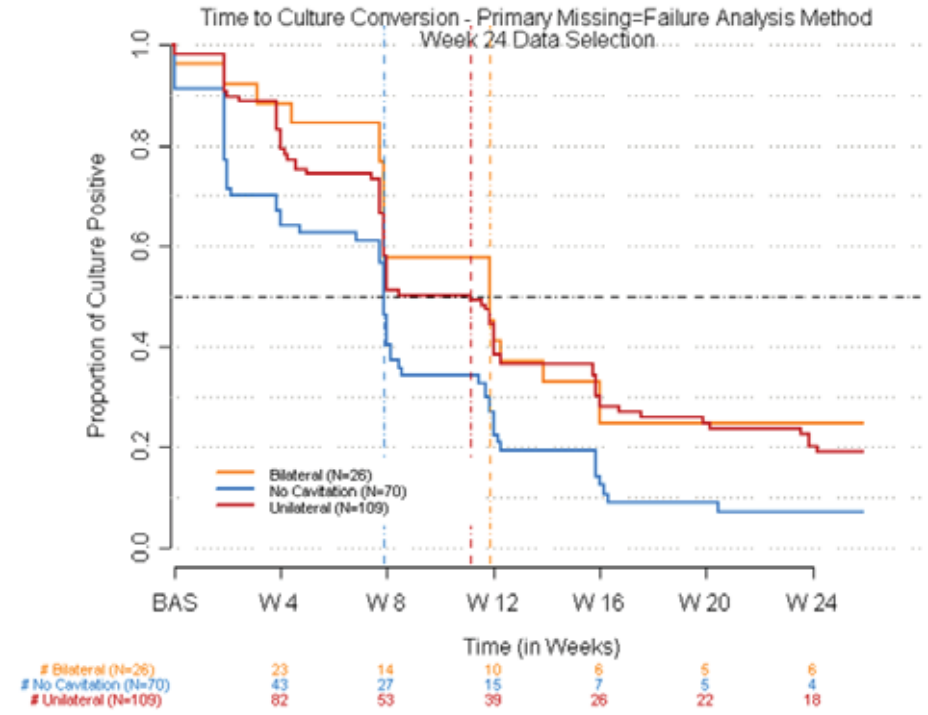
mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いてサブグループ別に Kaplan-Meier 法で解析した喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析）（missing=failure 解析）を図 2.7.3.2-12（肺空洞別），及び図 2.7.3.2-13（結核菌耐性別）に示す。

肺の空洞化別のサブグループ解析では，片肺又は両肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者と比較して空洞化なしの被験者で喀痰培養陰性化までの時間は短く，喀痰培養陰性化率は高い傾向がみられた。

結核菌耐性別の解析では，結核菌の耐性の程度が低いほど，喀痰培養陰性化までの時間は短く，喀痰培養陰性化率は高かった。

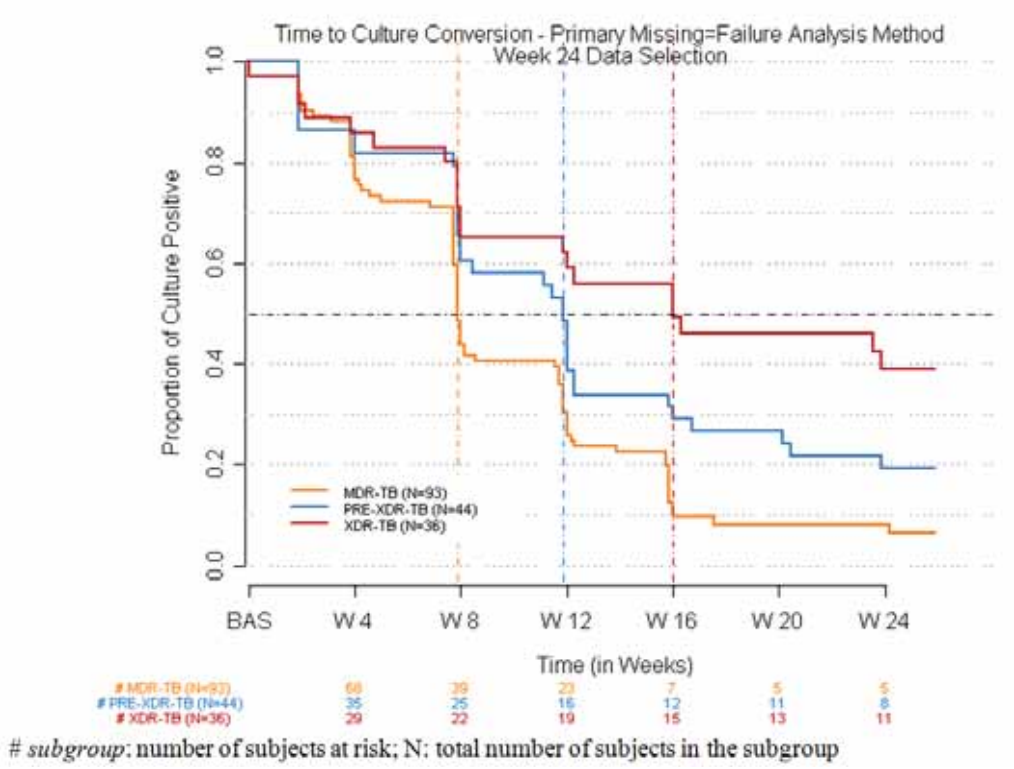
黒人又はアフリカ系米国人における最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，その他の人種と比較して低かった。すべての黒人被験者が南アフリカの施設で割り付けられていた。南アフリカで割り付けられ，喀痰培養陰性化後に中止した被験者の割合は高かったため，南アフリカの施設における最終評価時点の喀痰培養陰性化率が低くなったと考えられた。

最終評価時点でベースラインからの体重増加が 5%超であった被験者の割合は，喀痰培養陰性化が認められなかった被験者（31.3%）よりも，喀痰培養陰性化が認められた被験者（55.2%）で高かった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 36）。



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 12（5.3.5.2.2-1）

図 2.7.3.2-12 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの
肺空洞別の喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 11（5.3.5.2.2-1）

図 2.7.3.2-13 Kaplan-Meier 法による Week 24 までの
結核菌耐性別の喀痰培養陽性例の割合の経時推移
（C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

2.7.3.2.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

本治験は 2017 年 9 月時点で継続中であり，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに得られたデータによる中間解析結果を本項に示す。

2.7.3.2.2.1 被験者集団

被験者の内訳を表 2.7.3.2-6 に示す。

本治験には 6 例を組み入れ，その全例に TMC207 を投与した。安全性解析対象集団は 6 例で，スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養結果がいずれも陰性であった 2 例を除く 4 例を FAS とした。データカットオフ時点で 24 週間の治療期を完了した被験者は 6 例で，Week 24 以前に治験を中止した被験者はいなかった。データカットオフ時点で 24 週間の治療期を完了した 6 例中 5 例が延長期に移行し，延長期に移行した 5 例中 2 例が既に TMC207 の投与を終了した。延長期に移行しなかった 1 例は，規定どおり 24 週間の治療期終了時点で TMC207 の投与を終了した。

表 2.7.3.2-6 被験者の内訳（TBC2001 試験）

	TMC207/BR
Subjects obtained the informed consent	6
Subjects discontinued before treated	0
Subjects administered at least 1 dose of TMC207	6
Subjects in the safety analysis set (SAS)	6
Subjects in the efficacy analysis set (FAS)	4
Subjects in the PK analysis set (PKAS)	6
Subjects completed the 24-week treatment phase	6
Subjects are continuing during the 24-week treatment phase	0
Subjects discontinued before Week 24	0
Subjects are followed for the extension phase	5

[TSIDS01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDS01.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 11（5.3.5.2.4）

人口統計学的特性を表 2.7.3.2-7 に示す。

安全性解析対象集団の性別の内訳は男女各 3 例，年齢の中央値（範囲）は 45.5 歳（25～73 歳）であった。

表 2.7.3.2-7 人口統計学的特性（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Sex	
N	6
Male	3 (50.0%)
Female	3 (50.0%)
Age (years)	
N	6
Mean (SD)	49.3 (18.90)
Median	45.5
Range	(25; 73)
<= 65	4
> 65	2
Height (cm)	
N	6
Mean (SD)	165.43 (10.022)
Median	166.95
Range	(150.0; 174.5)
Weight (kg)	
N	6
Mean (SD)	54.73 (4.634)
Median	54.90
Range	(48.3; 61.6)
BMI (kg/m^2)	
N	6
Mean (SD)	20.08 (2.316)
Median	19.65
Range	(17.6; 23.4)

[TSIDEM01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDEM01.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 13（5.3.5.2.4）

ベースライン時の疾患特性を表 2.7.3.2-8 に示す。

ベースライン時点において 6 例全例が MDR-TB 肺結核症の被験者であり，pre-XDR-TB 及び XDR-TB はいなかった。2 cm 以上の肺空洞（片肺）が 2 例（33.4%），Grade 1 のアルブミン減少が 1 例（16.7%）でみられた。

各抗結核薬に対して耐性を示した被験者は，リファンピシン，イソニアジド各 6 例（100%），エタンブトール，エチオナミド，ピラジナミド各 2 例（33.3%）及びストレプトマイシン 1 例（16.7%）であった。

表 2.7.3.2-8 ベースライン時の疾患特性（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Albumin toxicity grade	
N	6
Grade 0	5 (83.3%)
Grade 1	1 (16.7%)
Grade 2	0
Grade 3	0
Lung cavitation	
N	6
No cavitations or cavitations < 2 cm in both lungs	4 (66.7%)
Cavitations >= 2 cm in 1 lung only	2 (33.3%)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	0
Category of tuberculosis/medications which were inactive to TB (determined by investigator)	
N	6
MDR-TB	6 (100.0%)
Rifampicin (RFP)	6 (100.0%)
Isoniazid (INH)	6 (100.0%)
Ethambutol (EB)	2 (33.3%)
Ethionamide (TH)	2 (33.3%)
Streptomycin (SM)	1 (16.7%)
Kanamycin (KM)	0
Ofloxacin (OFLX)	0
Pyrazinamide (PZA)	2 (33.3%)
Other	1 (16.7%)
Pre-XDR-TB	0
Rifampicin (RFP)	-
Isoniazid (INH)	-
Ethambutol (EB)	-
Ethionamide (TH)	-
Streptomycin (SM)	-
Kanamycin (KM)	-
Ofloxacin (OFLX)	-
Pyrazinamide (PZA)	-
Other	-
XDR-TB	0
Rifampicin (RFP)	-
Isoniazid (INH)	-
Ethambutol (EB)	-
Ethionamide (TH)	-
Streptomycin (SM)	-
Kanamycin (KM)	-
Ofloxacin (OFLX)	-
Pyrazinamide (PZA)	-
Other	-

[TSIDEM02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDEM02.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 14（5.3.5.2.4）

6 例全例が治験開始前より抗結核薬の投与を受けており，全例がリファンピシン，レボフロキサシン，イソニアジド，エタンブトール及びピラジナミドの投与歴を有していた。4 例はリネゾリド，ストレプトマイシン及びエチオナミドの投与歴を有していた（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験／治験総括報告書 中間解析／Table 16）。

TMC207 の MIC は，FAS を対象に，ベースライン時に採取した喀痰検体を用いて 7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法により測定した。7H11 寒天培地法により測定したベースライン時の TMC207 の MIC は，99%及び完全発育阻止の 2 種類を評価した。評価が得られた被験者は 3 例であり，各被験者における 99%及び完全発育阻止での MIC は同じ値であった（それぞれ≤0.008，0.015 及び 0.06 µg/mL）。7H9 液体培地法による TMC207 の MIC は 4 例で得られ，その値はそれぞれ≤0.008，0.06（2 例）及び 0.12 µg/mL であった（表 2.7.3.6-付録-1）。

BR 薬に対する感受性は，FAS を対象に，ベースライン時に採取した喀痰検体を用いて 7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法により評価した。7H11 寒天培地法によりピラジナミド以外の BR 薬に対するベースライン時の感受性の成績が得られた被験者は 3 例であった。この 3 例全例がイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エタンブトール，エチオナミド，オフロキサシン及びカナマイシンには感受性を示した。ストレプトマイシンに対しては 2 例が耐性，1 例が感受性を示した。7H9 液体培地法では 4 例で評価が得られ，いずれもイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エチオナミド及びオフロキサシンには感受性を示した。エタンブトール，ストレプトマイシン及びカナマイシンに対しては 2～3 例が耐性を示した（表 2.7.3.6-付録-2）。ピラジナミドに対する DST の結果は 3 例で得られ，うち 1 例が耐性を示した（表 2.7.3.6-付録-3）。

Day 1 に投与された BR 薬別の被験者数は，レボフロキサシン 6 例（100%），ストレプトマイシン及びリネゾリド各 4 例（66.7%），カナマイシン及びエタンブトール各 2 例（33.3%），サイクロセリン，パラアミノサリチル酸及びピラジナミド各 1 例（16.7%）であった（表 2.7.3.6-付録-4）。

TMC207 400 mg を q.d.で投与した期間（Loading phase）は，いずれの被験者でも 2.00 週間（TMC207 の休薬期間を除く）であり，その後 200 mg の t.i.w.による投与に切り替えた後の期間（Maintenance phase，延長期含む）の中央値（範囲）は 35.00 週間（21.0～45.0 週間，TMC207 の休薬期間を除く）であった。休薬期間を含む治験薬投与期の期間の中央値（範囲）は 40.00 週間（25.0～50.0 週間）であり，休薬期間を除いた場合の期間は 38.00 週間（24.0～48.0 週間）であった。結核治療期の期間の中央値（範囲）は 48.50 週間（33.0～81.0 週間，休薬期間を含む）であった（表 2.7.3.6-付録-5）。5 例（83.3%）が有害事象の発現により TMC207 投与を中断したが，いずれの被験者もその後投与を再開した。なお，[redacted]のデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では，3 例が移行した延長期にて TMC207 の投与を継続していた（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験／治験総括報告書 中間解析／Attachment TSIDS05，Appendix 13 及び 17）。

2.7.3.2.2.2 有効性の結果

MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間をそれぞれ表 2.7.3.2-9 及び表 2.7.3.2-10 に示す。喀痰培養陰性化の定義は 2.7.3.1.3.4(1)項に示す。

MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間は，いずれの被験者でも 14 又は 15 日であった。

表 2.7.3.2-9 MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Time to Sputum Culture Conversion in MGIT (Days)
20701001	14
20701002	15
20701003	14
20702001	15

[TEFTCONV01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFTCONV01.SAS] 11APR2017, 10:53

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 24（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.2-10 小川培地による喀痰培養陰性化までの時間（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Time to Sputum Culture Conversion in Solid Media (Days)
20701001	14
20701002	15
20701003	14
20702001	15

[TEFTCONV02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFTCONV02.SAS] 11APR2017, 10:53

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 25（5.3.5.2.4）

FAS 4 例における喀痰培養検査の成績は，MGIT 及び小川培地のいずれにおいても Week 2 までに陰性となった（表 2.7.3.6-付録-6 及び表 2.7.3.6-付録-7）。

その他の評価項目

AFB 塗抹検査において，4 例全例で AFB 塗抹陰性化が認められた。塗抹陰性化までの時間の範囲は 14～113 日であった（表 2.7.3.6-付録-8）。

スクリーニング時又は Day -1 の小川培地培養では，4 例中 1 例が陰性（発育なし），他の 3 例の CFU 数は 1～199 であった。いずれの被験者も TMC207 投与開始後はすべて陰性（発育せず）であった（表 2.7.3.6-付録-9）。

FAS 4 例から TMC207 投与開始前に採取した喀痰検体における MGIT 陽性シグナルまでの時間の範囲は 16.1～37.8 日であった。TMC207 投与開始後は，いずれの被験者でも喀痰培養結果は陰性であった（表 2.7.3.6-付録-10）。

安全性解析対象集団を対象に TSP スコアを評価した結果，スクリーニング時及び Day -1 に報告された症状は少なく，重症度は低かった。いずれの症状も治験期間中に改善し，データカットオフ時のトータルスコアはいずれの被験者でも 0 となった（表 2.7.3.6-付録-11）。

肺の空洞について安全性解析対象集団を対象に評価した結果，ベースライン時では片肺の空洞（2 cm 以上）が 2 例，空洞化なし又は 2 cm 未満の空洞が 4 例であった。中間解析のデータカットオフ日までに肺の空洞化の状態が悪化した被験者はいなかった（表 2.7.3.6-付録-12）。

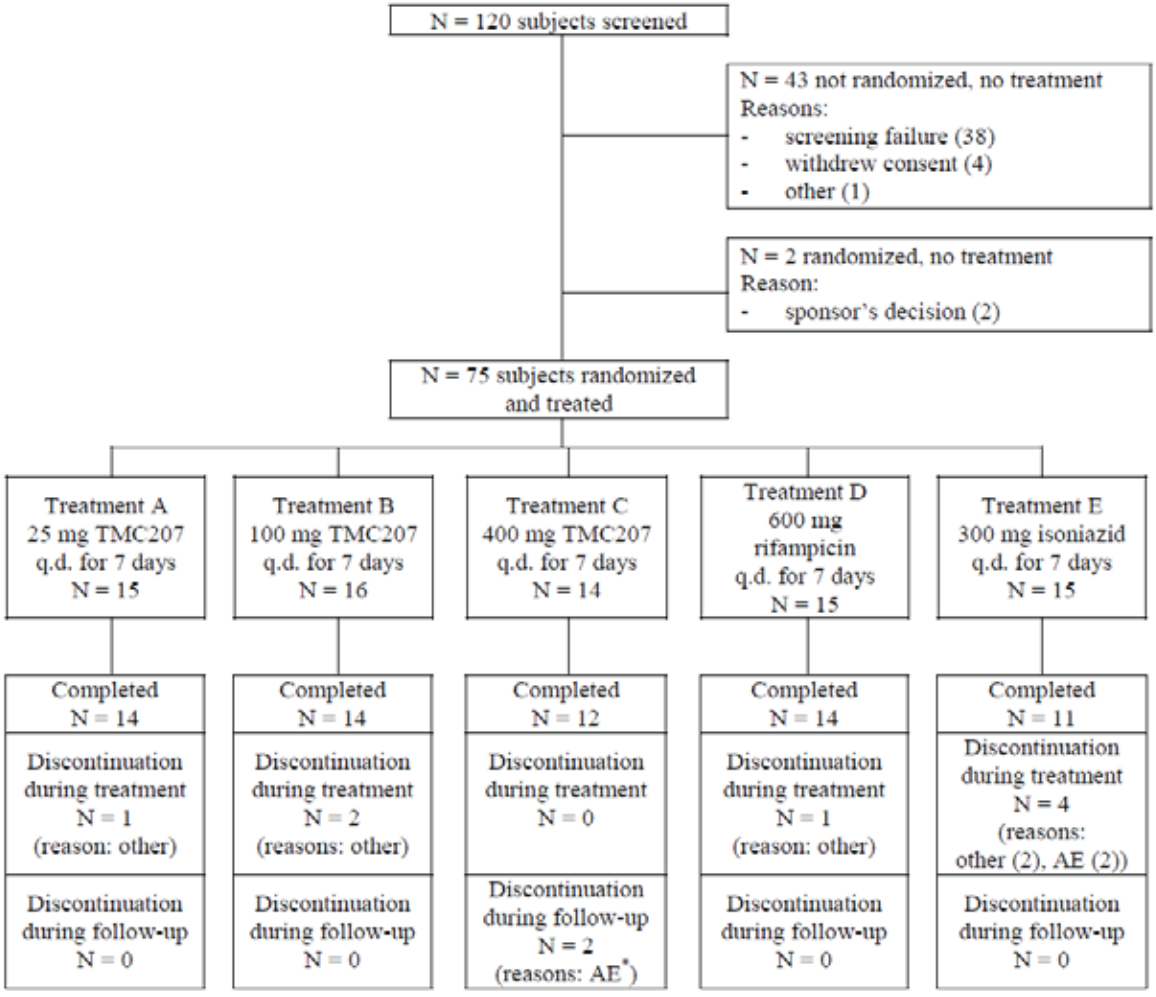
2.7.3.2.3 海外第 IIa 相試験

2.7.3.2.3.1 C202 試験

(1) 被験者集団

C202 試験における被験者の内訳を図 2.7.3.2-14 に示す。

スクリーニングされた 120 例中 75 例を各投与群にランダムに割り付けた（TMC207 25 mg 群 15 例，100 mg 群 16 例，400 mg 群 14 例，リファンピシン群 15 例，及びイソニアジド群 15 例）。治験を終了した被験者は TMC207 25 mg 群 14 例，100 mg 群 14 例，400 mg 群 12 例，リファンピシン群 14 例，及びイソニアジド群 11 例であった。治験薬投与期に治験を中止した 8 例（TMC207 25 mg 群 1 例，100 mg 群 2 例，リファンピシン群 1 例，及びイソニアジド群 4 例）を除き，すべての被験者に治験薬を 7 日間投与した。後観察期では，TMC207 400 mg 群 2 例が有害事象により治験を中止した。



* いずれの被験者も死亡により治験を中止した。
参照元：TMC207-C202 試験 治験総括報告書 Figure 1（5.3.5.2.1）

図 2.7.3.2-14 被験者の内訳（C202 試験）

ベースライン時の人口統計学的特性を表 2.7.3.2-11，及び疾患特性を表 2.7.3.2-12 に示す。

ベースライン時の人口統計学的特性及び疾患特性（ITT 解析対象集団）に投与群間で大きな差は認められなかった。被験者の多くは男性（60%）で，スクリーニング時の年齢の中央値（範囲）は 34.0 歳（18～61 歳）であった。過半数が黒人（57%）で，その他は混血であった。log_{10} CFU 数の平均値は，各投与群で同程度であった。スクリーニング時の fast plaque TB response test では，すべての被験者がリファンピシンに対して感受性を示したが，MGIT960 SIRE キットを用いたベースライン（Day -1）時の DST ではリファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示した被験者が 1 例，イソニアジド耐性を示した被験者が 3 例認められた。これら 4 例は，いずれもリファンピシン群又はイソニアジド群にランダムに割付けされていなかった。ベースライン時にストレプトマイシン耐性が 3 例に認められたが，エタンブトールに対しては全例が感受性を示した（【5.3.5.2.1 項】TMC207-C202 試験／治験総括報告書／Table 23）。

表 2.7.3.2-11 人口統計学的特性（C202 試験：ITT 解析対象集団）

Parameter	TMC207			Rifampicin	Isoniazid	
	25 mg q.d. N = 15	100 mg q.d. N = 16	400 mg q.d. N = 14	600 mg q.d. N = 15	300 mg q.d. N = 15	All subjects N = 75
Age, years						
Median	33.0	34.0	36.5	39.0	32.0	34.0
(range)	(18-61)	(19-60)	(19-55)	(18-60)	(23-46)	(18-61)
Height, cm						
Median	169.0	161.0	161.0	169.0	165.0	163.0
(range)	(146-177)	(151-176)	(146-171)	(156-177)	(136-175)	(136-177)
Weight, kg						
Median	54.0	51.0	49.5	53.0	58.0	52.5
(range)	(40-79)	(46-78)	(32-64)	(44-59)	(38-74)	(32-79)
BMI, kg/m^2						
Median	18.7	20.4	18.2	18.9	20.5	19.3
(range)	(16-33)	(16-29)	(15-28)	(17-21)	(15-28)	(15-33)
Sex, n (%)						
Female	4 (27)	7 (44)	6 (43)	4 (27)	9 (60)	30 (40)
Male	11 (73)	9 (56)	8 (57)	11 (73)	6 (40)	45 (60)
Ethnic Origin, n (%)						
Black	8 (53)	10 (63)	8 (57)	8 (53)	9 (60)	43 (57)
Other (mixed)	7 (47)	6 (38)	6 (43)	7 (47)	6 (40)	32 (43)
Type of Smoker, n (%)						
Light	6 (40)	9 (56)	8 (57)	8 (53)	4 (27)	35 (47)
Moderate	2 (13)	0	1 (7)	3 (20)	1 (7)	7 (9)
Non-smoking	7 (47)	7 (44)	5 (36)	4 (27)	10 (67)	33 (44)

N = total number of subjects with data, n = number of observations
参照元：TMC207-C202 試験 治験総括報告書 Table 4（5.3.5.2.1）

表 2.7.3.2-12 疾患特性（C202 試験：ITT 解析対象集団）

Parameter	TMC207			Rifampicin	Isoniazid	
	25 mg q.d. N = 15	100 mg q.d. N = 16	400 mg q.d. N = 14	600 mg q.d. N = 15	300 mg q.d. N = 15	All subjects N = 75
X-ray result n (%)						
Abnormal, compatible with TB	15 (100)	15 (93.8)	14 (100)	15 (100)	15 (100)	74 (98.7)
Abnormal, other condition	0	1 (6.3)	0	0	0	1 (1.3)
Rifampicin resistance n (%)						
No results	0	0	0	0	1 (6.7)*	1 (1.3)
Susceptible	15 (100)	16 (100)	14 (100)	15 (100)	14 (93.3)	74 (98.7)
Screening CD4+ count (10^6 cells/L)						
N	12	14	14	13	14	67
Median (range)	382.5 (169-1078)	541.0 (92-1350)	690.5 (80-1012)	510.0 (87-1123)	422.5 (104-1255)	510.0 (80-1350)
HIV screening test n(%)						
Non-reactive	10 (66.7)	11 (68.8)	11 (78.6)	12 (80.0)	8 (53.3)	52 (69.3)
Reactive	5 (33.3)	5 (31.3)	3 (21.4)	3 (20.0)	7 (46.7)	23 (30.7)
M. Tuberculosis viable count in sputum						
N	15	16	14	15	14	74
Log_{10} CFU Counts mean (SD)	6.66 (0.683)	6.32 (1.143)	6.82 (1.143)	6.59 (1.023)	6.70 (0.925)	6.61 (0.987)

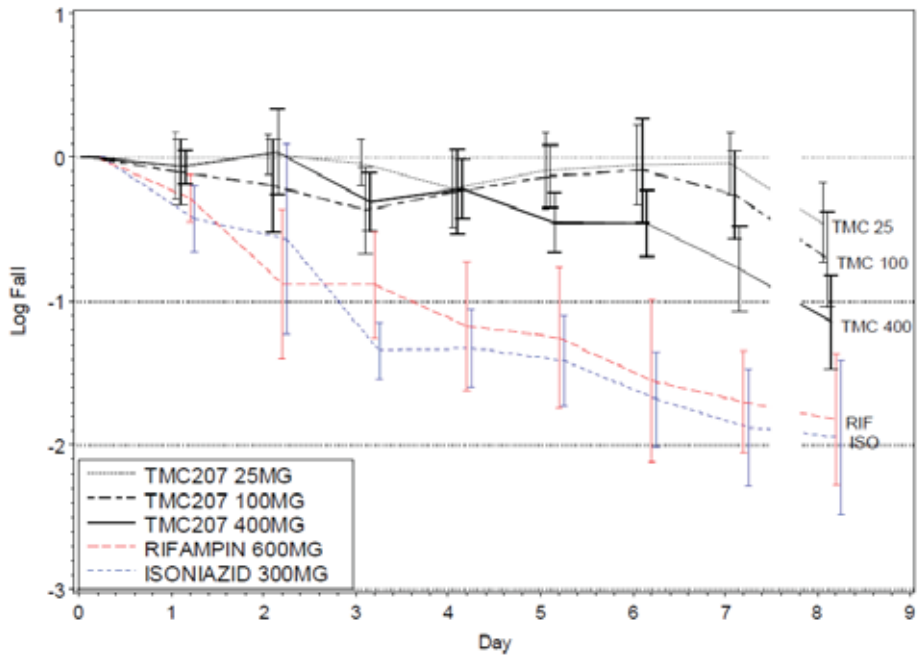
N = total number of subjects with data, n = number of observations
* This subject ([redacted]) had an invalid result for the rifampicin test (FASTPlaque TB response test); but was proved to be susceptible by MGIT testing, performed at baseline.
参照元：TMC207-C202 試験 治験総括報告書 Table 5（5.3.5.2.1）

(2) 有効性の結果

喀痰中 log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量の経時推移を図 2.7.3.2-15 示す。

TMC207 25 mg 群及び 100 mg 群では，7 日間の log_{10} CFU 数にベースラインからの統計学的に有意な減少は認められなかったが，400 mg 群では Day 3，5，6，7 でベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。リファンピシン群及びイソニアジド群では，Day 1 以降にベースラインからの統計学的に有意な減少が認められた。Day 7 の log_{10} CFU 数（平均値）のベースラインからの変化量は，TMC207 25 mg 群 -0.04（$p>0.05$），TMC207 100 mg 群 -0.26（$p>0.05$），TMC207 400 mg 群 -0.77（$p<0.05$），リファンピシン群 -1.70（$p<0.05$）及びイソニアジド群 -1.88（$p<0.05$）であった。リファンピシン群及びイソニアジド群では Day 1 より殺菌活性が認められ，TMC207 400 mg 群よりも効果発現が早かった。

log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量に関する詳細データは，治験総括報告書に提示した（【5.3.5.2.1 項】TMC207-C202 試験／治験総括報告書／Sec4.3.2）。



Note: Day 8 log_{10} sputum CFU counts are affected by standard TB treatment which was initiated on Day 8

LogFall=喀痰中 log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量

参照元：TMC207-C202 試験 治験総括報告書 Figure 8（5.3.5.2.1）

図 2.7.3.2-15 喀痰中 log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量の経時推移

（C202 試験：ITT 解析対象集団）

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 試験対象集団

2.7.3.3.1.1 被験者の内訳

(1) 治験の中止

C208 試験 Stage 1 の ITT 解析対象集団では 23 例（48.9%）［TMC207 群 10 例（43.5%），プラセボ群 13 例（54.2%）］が治験を中止した（図 2.7.3.2-1）。最多の中止理由は治験実施計画書の不遵守（17.0%）であり，次いで同意撤回（14.9%）であった。プラセボ群と比較して TMC207 群で顕著に高い割合の中止理由はなかった。

C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団では 60 例（37.5%）［TMC207 群 29 例（36.7%），プラセボ群 31 例（38.3%）］が治験を中止した（図 2.7.3.2-3）。最多の中止理由は有害事象（9.4%）であり，その投与群別の割合はプラセボ群（7.4%）に比べて TMC207 群（11.4%）で高かった。それ以外では，TMC207 群で顕著に高い割合の中止理由はなかった。

C209 試験の ITT 解析対象集団では 54 例（23.2%）が治験を中止した（図 2.7.3.2-9）。最多の中止理由は，有害事象又は MDR-TB 関連事象（7.3%）であった。

TBC2001 試験では，組み入れられた 6 例全例が治験を継続中であり，中止例は認められなかった（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験／治験総括報告書 中間解析／Attachment TSIDS04）。

(2) 解析対象集団

C208 試験で mITT 解析対象集団から除外された被験者の割合は，Stage 1（6.4%）と比較して Stage 2（17.5%）で高かった。その主な理由は，ベースライン時に DS-TB が確認された，又は MDR-TB が確認できなかった被験者が C208 試験 Stage 2 で多く認められたためであった。なお，C208 試験 Stage 1 では，ITT 解析対象集団 47 例中 8 例がベースライン時に中央検査機関で実施した DST で MDR-TB が確定診断できなかったが，迅速検査及び／又は病歴（過去に実施した DST の結果）よりリファンピシン及びイソニアジド耐性を示したため，mITT 解析対象集団に含めた。C208 試験 Stage 2 では，ベースライン時に DS-TB 又は MDR-TB が確定診断できなかった被験者のうち，病歴（過去に実施した DST の結果）より MDR-TB と判断された 20 例を mITT 解析対象集団に含めた。

C209 試験で mITT 解析対象集団から除外された被験者の割合は 12.0%であり，その内訳は DS-TB が確認された被験者 1.3%，ベースライン時及びスクリーニング時の喀痰培養で陽性が認められなかった被験者 10.7%であった。DS-TB の割合は低かったが，喀痰培養結果により mITT 解析対象集団から除外された被験者の割合は，C208 試験 Stage 1（2.1%）及び Stage 2（5.6%）と比較して C209 試験（10.7%）で高かった。これは，C209 試験の対象がスクリーニングの 6 カ月前に AFB 塗抹陽性が認められた（スクリーニング時の塗抹検査の結果は問わない）MDR-TB 肺結核症患者（新規診断を問わない）であり，一部の被験者は組入れ前に MDR-TB の治療を受けていたことが原因として考えられる。なお，C209 試験では XDR-TB 患者を組入れ可とし，当該試験の mITT 解析対象集団に含めた。また，ベースライン時に中央検査機関で実施した DST で耐性が確定できなかった 31 例は，病歴（過去に実施した DST の結果）より MDR-TB と判断され，mITT 解析対象集団に含めた。

TBC2001 試験には MDR-TB 肺結核症患者 6 例が組み入れられ，その全例を安全性解析対象集団とした。この 6 例のうち，スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養結果がいずれも陰性であった 2 例を除く 4 例を FAS とした（表 2.7.3.2-6）。

2.7.3.3.1.2 治験薬の投与

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，直接服薬確認療法（DOTS）に基づき治験薬及び BR 薬を投与し，施設ごとに治験担当医師又は施設担当者が管理した。C209 試験では，MDR-TB の罹患率が高い地域に対応した特定の治療（二次抗結核薬の使用等）を考慮した各国の結核プログラム DOTS である DOTS-Plus に基づき TMC207 及び BR 薬を投与した。

治験期間中の入院期間の差（NTP ガイドラインの違いによる各地域／各国の差）は，遵守状況及び曝露状況に影響を及ぼした可能性がある。

治験薬投与期の期間の中央値は，C208 試験 Stage 1 のいずれの投与群でも ITT 解析対象集団で 9.00 週間，Stage 2 のいずれの投与群及び C209 試験で 25.00 週間であった。

C208 試験 Stage 1 の ITT 解析対象集団では，結核治療期の期間の中央値がプラセボ群（63.0 週間）と比較して TMC207 群（85.1 週間）で長かった。これは，プラセボ群で中止例が多かったためと考えられた。C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団では，結核治療期の期間の中央値は TMC207 群（91.7 週間）とプラセボ群（94.1 週間）で同程度であり，いずれの投与群でも C208 試験 Stage 1 と比較して長かった。C209 試験の結核治療期の期間の中央値は 95.6 週間であった。

TBC2001 試験の TMC207 の投与期間は，治療期の 24 週間に加え，治験担当医師の判断で最長 24 週間の延長を可とした（延長期）。また，曝露期間の解析では，治験薬の投与開始日から最終投与日の 1 週間後までを治験薬投与期と定義し，治験薬の投与開始日から治験薬又は BR 薬の最終投与日の 1 週間後までを結核治療期とした（2.7.3.1.1.2(2)項参照）。休薬期間を含む治験薬投与期の期間の中央値（範囲）は 40.00 週間（25.0～50.0 週間）であり，休薬期間を除いた場合の期間は 38.00 週間（24.0～48.0 週間）であった。結核治療期の期間の中央値（範囲）は 48.50 週間（33.0～81.0 週間，休薬期間を含む）であった（表 2.7.3.6-付録-5）。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の ITT 解析対象集団における治験薬投与期各週の来院例数を表 2.7.3.3-1 に示す。

Week 24 を完了した被験者の割合は，C208 試験 Stage 2（76.9%）と比較して C209 試験（88.8%）で高かった。

表 2.7.3.3-1 治験薬投与期各週の来院例数

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：ITT 解析対象集団）

Analysis Phase Analysis Time Point, n (%)	C208 Stage 2			C209
	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/BR N = 233
Investigational Treatment				
Baseline	79 (100)	81 (100)	160 (100)	233 (100)
Week 2	76 (96.2)	78 (96.3)	154 (96.3)	230 (98.7)
Week 4	74 (93.7)	74 (91.4)	148 (92.5)	227 (97.4)
Week 8	71 (89.9)	75 (92.6)	146 (91.3)	223 (95.7)
Week 12	66 (83.5)	73 (90.1)	139 (86.9)	222 (95.3)
Week 16	65 (82.3)	70 (86.4)	135 (84.4)	216 (92.7)
Week 20	64 (81.0)	64 (79.0)	128 (80.0)	212 (91.0)
Week 24	62 (78.5)	61 (75.3)	123 (76.9)	207 (88.8)

N = number of subjects; n = number of subjects at that time point in the trial

TBC2001 試験では，データカットオフ日までに全 6 例が Week 24 の来院を完了した（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験／治験総括報告書 中間解析／Attachment TSISV01）。

2.7.3.3.1.3　人口統計学的特性

海外 IIb 相試験のいずれの試験においても男性の方が多かった。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 で最も多かった人種は黒人であり，次いでその他（主に混血）であった。C208 試験 Stage 1 は，南アフリカのみで実施され，Stage 2 では過半数の被験者が南アフリカの施設で割り付けられた。C209 試験に組み入れられた被験者の割合は，アジア人 38.2%，黒人 32.2%であった。C209 試験では人種にその他を設定せず，民族（ヒスパニック又はラテン系）を人種と分けて人口統計学的データを収集した。

海外 IIb 相試験のほとんどの被験者で，ベースライン時に片肺又は両肺に 2 cm 以上の空洞［63.5%（148 例）～85.1%（40 例）］が認められた（ITT 解析対象集団）。肺の空洞化なし又は 2 cm 未満の空洞の割合は，C208 試験 Stage 1（14.9%）及び Stage 2（20.0%）と比較して C209 試験（36.5%）で高かった。

中央検査機関で実施した DST では，$MDR_{H\&R}$-TB 及び pre-XDR-TB の比は，C208 試験 Stage 1 で約 5：1，C208 試験 Stage 2 では約 3：1 であった。$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB 及び XDR-TB の比は，C209 試験で約 2：1：1 であった。ベースライン時に XDR-TB であった被験者の割合は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 のいずれも 5%未満であった。HIV 陽性の被験者の割合は，C209 試験（4.0%）と比較して C208 試験 Stage 1（12.8%）及び Stage 2（15.0%）で高かった。

ベースライン時にアルブミン異常値（Grade 1～3 のアルブミン減少）が認められた被験者の割合は，C209 試験（18.5%）と比較して C208 試験 Stage 2（48.1%）で高かった。ベースライン前に抗結核薬治療を受けていた患者も組み入れた C209 試験では，ベースライン時のアルブミン値の中央値（範囲）は 38.0 g/L（17～49 g/L）であり，C208 試験 Stage 2［TMC207 群 34.0 g/L（15～49 g/L），プラセボ群 31.0 g/L（19～41 g/L）］と比較してやや高かった。これは，ベースライン前の抗結核薬治療による結核に関連した悪液質の改善（アルブミン値で評価）が，C209 試験ではベースライン時に認められていたためと考えられた。また，C208 試験 Stage 2 では，結核に関連した悪液質の改善が治験期間中に各投与群で認められた。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の地域別の比較では，ベースライン時にアルブミン減少が認められた被験者の割合が，その他の地域と比較して南アフリカで高かった。しかし，南アフリカでベースライン時にアルブミン減少が認められた被験者の割合は，C208 試験 Stage 2 と比較して C209 試験で低く，C209 試験ではベースライン時に改善が認められていた。

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団における人口統計学的特性及び疾患特性は，ITT 解析対象集団と同様であった。

TBC2001 試験には日本人の MDR-TB 肺結核症患者 6 例が組み入れられ，性別の内訳は男女各 3 例であった（表 2.7.3.2-7）。Pre-XDR-TB 及び XDR-TB はいなかった。片肺の空洞化（2 cm 以上）が 2 例（33.3%）に認められ，Grade 1 のアルブミン減少が 1 例（16.7%）でみられた（表 2.7.3.2-8）。

2.7.3.3.1.4 ベースライン時の薬剤感受性

(1) BR 薬に対する感受性

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団における BR 薬に対する感受性を表 2.7.3.6-付録-13（C208 試験 Stage 1），及び表 2.7.3.6-付録-14（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）に示す。また，ベースライン時に DST で感受性を示した BR 薬の数を表 2.7.3.6-付録-15 に示す。C208 試験で推奨された BR 薬は，カナマイシン，オフロキサシン，エチオナミド，ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone であり，C209 試験では NTP 治療ガイドラインに基づき被験者ごとに BR 薬を規定した。

C208 試験 Stage 1 のベースライン時にカプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン又はオフロキサシンに対して感受性を示した被験者の割合は，mITT 解析対象集団で 87%以上であった。感受性を示した被験者の割合が低かった BR 薬は，一次抗結核薬であるストレプトマイシン（21.6%），エタンブトール（35.1%）及びピラジナミド（34.2%）であった。

C208 試験 Stage 2 のベースライン時にカプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン又はパラアミノサリチル酸に対して感受性を示した被験者の割合は，mITT 解析対象集団で 87%以上であった。感受性を示した被験者の割合が低かった BR 薬は，一次抗結核薬であ

る高濃度のイソニアジド（7.3%），ストレプトマイシン（21.2%），エタンブトール（40.7%）及びピラジナミド（38.3%）であった。なお，ベースライン時に投与された BR 薬のうち感受性を示した薬剤が 3 種類以上であった被験者の割合は，TMC207 群 75.5%，プラセボ群 80.0%であった。

C209 試験では，XDR-TB 患者を組み入れており，mITT 解析対象集団では pre-XDR-TB 患者の割合は 21.5%であった。このため，ベースライン時の BR 薬に対して感受性を示した被験者の割合は全体的に低かった。しかし，カプレオマイシン，エチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン又はパラアミノサリチル酸に対して感受性を示した被験者の割合（61.1%～85.0%）は高かった。なお，ベースライン時に投与された BR 薬のうち感受性を示した薬剤が 3 種類以上であった被験者の割合は 67.1%であった。

TBC2001 試験では，7H11 寒天培地法によりピラジナミド以外の BR 薬に対するベースライン時の感受性の成績が得られた被験者は 3 例であった。この 3 例全例がイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エタンブトール，エチオナミド，オフロキサシン及びカナマイシンには感受性を示した。ストレプトマイシンに対しては 2 例が耐性，1 例が感受性を示した。7H9 液体培地法では 4 例で評価が得られ，いずれもイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エチオナミド及びオフロキサシンには感受性を示した。エタンブトール及びストレプトマイシンに対してはそれぞれ 2 及び 3 例が耐性を示した。ベースライン時の治験担当医師による評価では，いずれの被験者も MDR-TB であり，カナマイシンに対して耐性を示す被験者はいなかったが（表 2.7.3.2-8），7H9 液体培地法による DST の結果，2 例が耐性を示した（表 2.7.3.6-付録-2）。したがって，DST でカナマイシン耐性を示した 2 例は pre-XDR-TB であった可能性が示唆された。ピラジナミドに対する DST の結果は 3 例で得られ，うち 1 例が耐性を示した（表 2.7.3.6-付録-3）。

(2) TMC207 の MIC

C208 試験 Stage 1 では，mITT 解析対象集団 47 例中 41 例でベースライン時の TMC207 の MIC が評価可能であった（表 2.7.3.6-付録-16）。TMC207 の MIC で分類した被験者の割合は，≤0.06 μg/mL が 78.0%，≤0.24 μg/mL が 95.1%であった。また，MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。投与群別に集計したベースライン時の TMC207 の MIC は TMC207 群及びプラセボ群で同様であった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，それぞれ mITT 解析対象集団の 132 例中 115 例及び 205 例中 167 例でベースライン時の TMC207 の MIC が評価可能であった（表 2.7.3.6-付録-17）。TMC207 の MIC が≤0.06 μg/mL であった被験者の割合は，C208 試験 Stage 2 が 86.1%，C209 試験が 76.6%であった。C208 試験 Stage 2 では，ベースライン時の TMC207 の MIC は，投与群間で同様であった。C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及びプラセボ群，並びに C209 試験のいずれも MIC_{50} は 0.06 μg/mL，MIC_{90} は 0.12 μg/mL であった。

TBC2001 試験では，7H11 寒天培地法により測定したベースライン時の TMC207 の MIC は，99%及び完全発育阻止の 2 種類を評価した。評価が得られた被験者は 3 例であり，各被験者における 99%及び完全発育阻止での MIC は同じ値であった（それぞれ≤0.008，0.015 及び 0.06 μg/mL）。7H9 液体培地法による TMC207 の MIC は 4 例で得られ，その値はそれぞれ≤0.008，0.06（2 例）及び 0.12 μg/mL であった（表 2.7.3.6-付録-1）。

2.7.3.3.1.5 ベースライン時の Background Regimen（BR）

C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団でベースライン時に多く投与されていた BR 薬は，エタンブトール，カナマイシン，エチオナミド，オフロキサシン及びピラジナミド（投与割合はいずれも 62.5%以上）であった。

C209 試験では，カナマイシン，エチオナミド，オフロキサシン，ピラジナミド及びエタンブトールのベースライン時の投与割合は，C208 試験 Stage 2 と比較して低かった。

ベースライン時のパラアミノサリチル酸，イソニアジド，アモキシシリン+クラブラン酸の投与割合は，C208 試験 Stage 2 でそれぞれ 7.5%，0%，0.6%，同様に C209 試験でそれぞれ 46.4%，12.9%，9.9%であり，C208 試験 Stage 2 と比較して C209 試験で高かった。

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時の BR 薬投与状況は，ITT 解析対象集団と同様であった。

TBC2001 試験のベースライン時に投与された BR 薬別の被験者数は，レボフロキサシン 6 例（100%），ストレプトマイシン及びリネゾリド各 4 例（66.7%），カナマイシン及びエタンブトール各 2 例（33.3%），サイクロセリン，パラアミノサリチル酸及びピラジナミド各 1 例（16.7%）であった（表 2.7.3.6-付録-4）。

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時に投与された BR 薬のうち，ベースライン時の DST で感受性を示した BR 薬の数を表 2.7.3.3-2 に示す。

ベースライン時に投与された BR 薬のうち感受性を示した薬剤が 3 種類以上であった被験者の割合は，C208 試験 Stage 2（77.8%）と比較して C209 試験（67.1%）で低かった。ベースライン時に投与された BR 薬すべてに対して感受性を示さなかった被験者は，C209 試験で 8 例（4.8%）いたが，C208 試験 Stage 2 ではいなかった。C209 試験の 8 例は，本治験で DST を実施していない BR 薬（例：サイクロセリン）又はブレイクポイントが確定していない BR 薬（リネゾリド，アモキシシリン+クラブラン酸，クロファジミン及び thiacetazone）に対して感受性を示した。

表 2.7.3.3-2 ベースライン時に投与された BR 薬のうち DST で感受性を示した BR 薬の数
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

Nr of Drugs Active in Vitro in Baseline BR (only validated critical concentrations)[a]	C208 Stage 2									C209		
	TMC207/BR			Placebo/BR			All Subjects			TMC207/BR		
	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0.6
5	3	5.7	5.7	11	20.0	20.0	14	13.0	13.0	11	6.6	7.2
4	17	32.1	37.7	13	23.6	43.6	30	27.8	40.7	35	21.0	28.1
3	20	37.7	75.5	20	36.4	80.0	40	37.0	77.8	65	38.9	67.1
2	12	22.6	98.1	8	14.5	94.5	20	18.5	96.3	20	12.0	79.0
1	1	1.9	100	3	5.5	100	4	3.7	100	27	16.2	95.2
0	0	0	100	0	0	100	0	0	100	8	4.8	100

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; n = number of subjects with result; OFL = ofloxacin; PAS-C = para-aminosalicylic acid; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin; %cum = cumulative percentage

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, data for some drugs are not available. DST (validated critical concentrations) was done for: INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, PAS-C and CAP.

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1 主要評価項目

(1) MGIT による喀痰培養陰性化までの時間

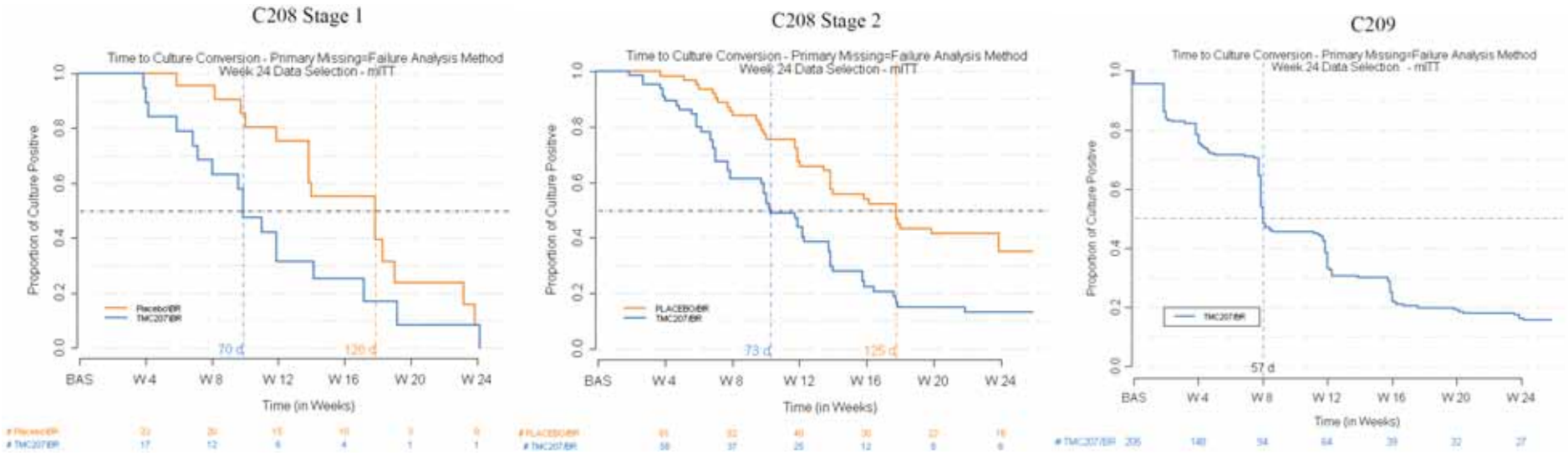
C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における Kaplan-Meier 法を用いた Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析，missing=failure 解析）を図 2.7.3.3-1 に示す。

TMC207 を 24 週間投与した試験（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験）における喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験でそれぞれ 73 及び 57 日であった。TMC207 を 8 週間投与した C208 試験 Stage 1 での喀痰培養陰性化までの時間（missing=failure 解析）の中央値は 70 日であった。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 と比較して C209 試験で短かった。これは，結核治療の経験がない，又は一次抗結核薬のみの使用歴がある被験者を対象とした C208 試験とは異なり，C209 試験では 94%超の被験者が TMC207 投与開始前から MDR-TB 治療を受けていたためと考えられた。喀痰培養陰性化は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 ではプラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められた。Week 24 の喀痰培養陰性化率は，C209 試験では 79.5%，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の TMC207 群ではそれぞれ 81.0%及び 78.8%であり，いずれの投与群でも同程度であった。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 のプラセボ群では，それぞれ 65.2%及び 57.6%であった。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，喀痰培養陰性化までの時間の中央値はプラセボ群と比較して TMC207 群で約 8 週間短かった。また，治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，プラセボ群と比較して喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（C208 試験 Stage 1：$p=0.0022$，Stage 2：$p<0.0001$）。

C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した喀痰培養陽性例の割合の経時推移（中間解析，end-censored missing=failure 解析）を図 2.7.3.3-2 に示す。感度分析である end-censored missing=failure 解析では，解析対象期間内に中止した被験者を「陰性化せず」とし，喀痰培養陰性化までの時間は当該解析対象期間の終了時点（Week 24）で打ち切りとした。

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 で end-censored missing=failure 解析により算出した喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，いずれもプラセボ群と比較して TMC207 群で短かったが，その差は missing=failure 解析よりやや小さかった。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，喀痰培養陰性化までの時間に統計学的に有意な群間差が認められた（C208 試験 Stage 1：$p=0.0307$，Stage 2：$p=0.0003$）。

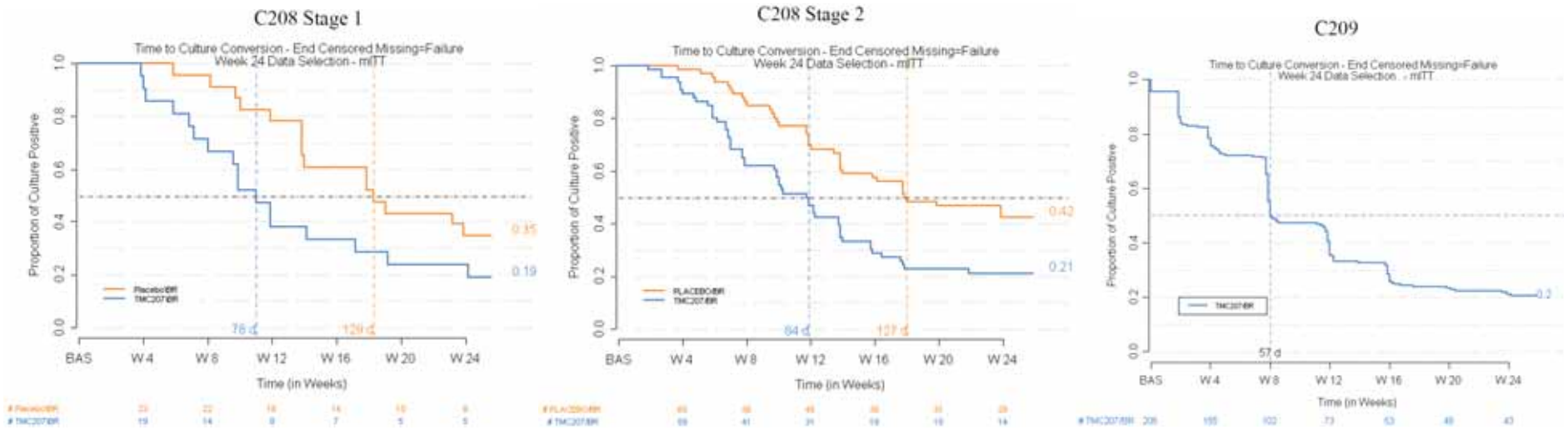
C209 試験では，喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，missing=failure 解析及び end-censored missing=failure 解析のいずれも 57 日であった。



#: number of subjects at risk

図 2.7.3.3-1 Kaplan-Meier 法を用いた Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移

（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



#: number of subjects at risk

図 2.7.3.3-2 Kaplan-Meier 法を用いた Week 24 までの喀痰培養陽性例の割合の経時推移

（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：中間解析，end-censored missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

TBC2001 試験では，MGIT による喀痰培養陰性化は FAS 4 例全例で認められ，陰性化までの時間は TMC207 投与開始から 14 又は 15 日であった（表 2.7.3.2-9）。

2.7.3.3.2.2 副次評価項目

(1) MGIT による喀痰培養陰性化率

C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析及び no overruling 解析）を表 2.7.3.3-3 に示す。

Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 のプラセボ群のそれぞれ 65.2%，57.6%に対して，TMC207 群ではそれぞれ 81.0%，78.8%と高かった。no overruling 解析でも同様の傾向が認められた。C209 試験では，Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は 79.5%であり，C208 試験の TMC207 群と同程度であった。

表 2.7.3.3-3 Week 24 の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：中間解析，
missing=failure 解析及び no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

Microbiological Status at Week 24, n (%)	C208 Stage 1		C208 Stage 2		C209
	TMC207/BR N = 21	Placebo/BR N = 23	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	TMC207/BR N = 205
24-week responder (missing = failure)	17 (81.0)	15 (65.2)	52 (78.8)	38 (57.6)	163 (79.5)
24-week responder (no overruling)	19 (90.5)	16 (69.6)	53 (80.3)	43 (65.2)	167 (81.5)

N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with that result

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析及び no overruling 解析）を表 2.7.3.3-4 に示す。

C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験では，最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）はそれぞれ 62.1%及び 72.2%であった。C208 試験 Stage 2 のプラセボ群の喀痰培養陰性化率は低かった（43.9%）。no overruling 解析でも同様の傾向が認められた。

表 2.7.3.3-4 最終評価時点の喀痰培養陰性化率（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：
最終解析，missing=failure 解析及び no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2		C209
Microbiological Status at Endpoint, n (%)	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	TMC207/BR N = 205
Responder (missing = failure)	41 (62.1)	29 (43.9)	148 (72.2)
Responder (no overruling)	52 (78.8)	41 (62.1)	172 (83.9)

N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with that result

TBC2001 試験の FAS を対象とした MGIT による喀痰培養検査で，4 例全例が Week 2 までに陰性となった（表 2.7.3.6-付録-6）。

(2) AFB 塗抹陰性化までの時間

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団を対象として，Week 24 までのデータを用いて Kaplan-Meier 法で解析した AFB 塗抹陽性例の割合の経時推移（中間解析，missing=failure 解析）を図 2.7.3.6-付録-1 に示す。

C208 試験 Stage 2 における AFB 塗抹陰性化は，プラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められた。AFB 塗抹陰性化までの時間の中央値は，TMC207 群 84 日，プラセボ群 115 日であり，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（TMC207 群 73 日，プラセボ群 125 日）と同程度であった。Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した結果，投与群間で AFB 塗抹陰性化までの時間に統計学的に有意な差が認められた（p=0.0383）。

C209 試験では，AFB 塗抹陰性化までの時間の中央値は 58 日であり，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（57 日）と同程度であった。

TBC2001 試験では，FAS 4 例全例で AFB 塗抹陰性化が認められた。塗抹陰性化までの時間の範囲は 14～113 日であった（表 2.7.3.6-付録-8）。

(3) 固形培地における生菌数（CFU 数）

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の mITT 解析対象集団における 7H11 寒天培地培養での喀痰中 $\log_{10}$CFU 数のベースラインからの変化量（平均値）を図 2.7.3.6-付録-2 に示す。CFU 数は一部の被験者（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の各 2 施設）より採取した喀痰検体を用いて評価した。

いずれのステージでも治験開始後（主に最初の 8 週間）に $\log_{10}$CFU 数（平均値）の顕著な減少が認められた。C208 試験 Sage 1 では，$\log_{10}$CFU 数の減少がプラセボ群と比較して TMC207 群で早期に認められた。C208 試験 Sage 2 では，CFU 数を評価できた被験者は少なく，Week 24 までにプラセボ群との群間差は認められなかった。また，Week 8 の MGIT による培養の結果でも，群間差は認められなかった。

TBC2001 試験では，スクリーニング時又は Day -1 の小川培地培養では，4 例中 1 例が陰性（発育なし），他の 3 例の CFU 数は 1～199 であった。いずれの被験者も TMC207 投与開始後はすべて陰性（発育せず）であった（表 2.7.3.6-付録-9）。

(4) MGIT 陽性シグナルまでの時間

C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における MGIT 陽性シグナルまでの時間（平均値）を図 2.7.3.6-付録-3 に示す。生菌数が少ない場合は，陽性シグナルを呈するまでに時間を要するため，MGIT 陽性シグナルまでの時間は菌量のサロゲートマーカーとなる。

ベースライン時に採取した喀痰検体の MGIT 陽性シグナルまでの時間の平均値は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の各投与群で同程度（約 8 日）であったが，C209 試験では長かった（約 15 日）。これは，C209 試験のほとんどの被験者がベースライン前から MDR-TB 治療を受けていたため，ベースライン時の生菌数が少なかったと考えられた。

海外第 IIb 相試験では，治験薬投与開始後（主に最初の 12 週間）に MGIT 陽性シグナルまでの時間の延長が認められた。治験薬投与期終了時の喀痰検体により評価した MGIT 陽性シグナルま

での時間の平均値は，C208 試験 Stage 1（Week 8）及び Stage 2（Week 24）ではプラセボ群（それぞれ約 24 及び 33 日）と比較して TMC207 群（それぞれ約 34 及び 39 日）の方が長かった。

TBC2001 試験では，FAS において TMC207 投与開始前に採取した喀痰検体の MGIT 陽性シグナルまでの時間の範囲は 16.1～37.8 日であった。TMC207 投与開始後はいずれの被験者の結果も陰性であった（表 2.7.3.6-付録-10）。

(5) Tuberculosis Symptoms Profile (TSP)

C209 試験では，TSP 質問票においてベースライン時に報告された症状は少なく，重症度は低かった。治療期間中には各項目で改善が認められ，ベースラインから最も改善した症状は cough, feeling unwell，mucus in throat and/or lungs，chest pain，fatigue/weakness であった。Week 24 に評価した各症状の TSP スコアについて，ベースラインからの変化を responder と non-responder で比較した結果，responder でより改善が認められた症状は cough であった。他の症状の TSP スコアは，responder と non-responder 間で臨床的意義のある差はみられなかった。

TBC2001 試験の安全性解析対象集団を対象に TSP スコアを評価した結果，ベースライン時に報告された症状は少なく，重症度は低かった。いずれの症状も治験期間中に改善し，中間解析のデータカットオフ時のトータルスコアはいずれの被験者でも 0 であった（表 2.7.3.6-付録-11）。

なお，C208 試験では，TSP 質問票を使用しなかった。

(6) International expert consensus group の定義に基づく治癒率

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における International expert consensus group の定義に基づく治癒率を表 2.7.3.3-5 に示す。

最終評価時点の International expert consensus group の定義に基づく治癒率は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験でそれぞれ 57.6%及び 61.0%であった。C208 試験 Stage 2 のプラセボ群では，International expert consensus group の定義に基づく治癒率（31.8%）は低かった。

表 2.7.3.3-5 International expert consensus group の定義に基づく治癒率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2		C209
WHO Cure Status at Endpoint, n (%)	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66	TMC207/BR N = 205
Cure	38 (57.6)	21 (31.8)	125 (61.0)

N = number of evaluable subjects; n = number of subjects with that result

TBC2001 試験の結果は中間解析であり，International expert consensus group の定義に基づく判定時期に到達していないため，治癒率は算出していない。

(7) 胸部 X 線（肺の空洞化）

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における Week 24 の胸部 X 線検査結果のベースラインからの変化を表 2.7.3.6-付録-18 に示す。

Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より改善した被験者の割合は C208 試験 Stage 2（TMC207 群 41.8%，プラセボ群 39.2%）及び C209 試験（36.8%）で同程度であった。Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態と不変であった被験者の割合は，C209 試験（61.5%）と比較して C208 試験 Stage 2（TMC207 群 52.7%，プラセボ群 52.9%）で低かった。Week 24 に肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者の割合は，C209 試験（1.7%）と比較して C208 試験 Stage 2（TMC207 群 5.5%，プラセボ群 7.8%）で高かった。

mITT 解析対象集団における最終評価時点の胸部 X 線検査結果のベースラインからの変化を表 2.7.3.6-付録-19 に示す。

最終評価時点に肺の空洞がベースライン時の状態より改善した被験者の割合は，C208 試験 Stage 2（TMC207 群 45.5%，プラセボ群 44.6%）及び C209 試験（48.2%）で同程度であった。最終評価時点に肺の空洞がベースライン時の状態と不変であった被験者の割合は，C208 試験 Stage 2（TMC207 群 48.5%，プラセボ群 46.2%）及び C209 試験（50.8%）で同程度であった。最終評価時点に肺の空洞がベースライン時の状態より悪化した被験者の割合は，C209 試験（1.0%）と比較して C208 試験 Stage 2（TMC207 群 6.1%，プラセボ群 9.2%）で高かった。

TBC2001 試験の安全解析対象集団を対象に評価した肺の空洞の状態は，ベースライン時では片肺の空洞（2 cm 以上）が 2 例，空洞化なし又は 2 cm 未満の空洞が 4 例であった。データカットオフ日までに肺の空洞の状態が悪化した被験者はいなかった（表 2.7.3.6-付録-12）。

(8) MGIT 培養成績（responder/non-responder）別の体重変化

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団における Week 24 及び最終評価時点の MGIT 培養成績別の体重変化をそれぞれ表 2.7.3.6-付録-20 及び表 2.7.3.6-付録-21 に示す。

Week 24 の評価でベースラインからの体重変化が 5%以下であった被験者の割合は，responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 52.1%，プラセボ群 47.2%，C209 試験 53.8%であり，non-responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 0%，プラセボ群 37.5%，C209 試験 54.2%であった。ベースラインからの体重増加が 5%超であった被験者の割合は，responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 41.7%，プラセボ群 52.8%，C209 試験 38.6%であり，non-responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 100%，プラセボ群 50.0%，C209 試験 29.2%であった。ベースラインからの体重減少が 5%超であった被験者の割合は，C209 試験及び C208 試験 Stage 2 のプラセボ群では non-responder（C209 試験：16.7%，C208 試験 Stage 2 プラセボ群：12.5%）と比較して responder（C209 試験：7.6%，C208 試験 Stage 2 プラセボ群：0%）で低かったが，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群では non-responder（0%）より responder（6.3%）で高かった。

最終評価時点の評価でベースラインからの体重変化が 5%以下であった被験者の割合は，responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 19.2%，プラセボ群 24.4%，C209 試験 38.4%であり，non-responder では C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 23.1%，プラセボ群 16.7%，C209 試験 46.9%であった。ベースラインからの体重増加が 5%超であった被験者の割合は，いずれの投与群でも non-responder（C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 53.8%，プラセボ群 62.5%，C209 試験 31.3%）と比較して responder（C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 71.2%，プラセボ群 70.7%，C209 試験 55.2%）で高かった。一方，ベースラインからの体重減少が 5%超であった被験者の割合は，non-

responder（C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 23.1%，プラセボ群 20.8%，C209 試験 21.9%）と比較して responder（C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 9.6%，プラセボ群 4.9%，C209 試験 6.4%）で低かった。

TBC2001 試験は被験者数が少ないため，MGIT 培養成績別の体重変化は検討しなかった。

2.7.3.3.2.3 薬物動態／薬力学

国内で実施した TBC2001 試験では，有効性評価項目に関する薬物動態／薬力学を評価していないため，海外第 IIb 相試験の成績を用いて検討した。

血漿中及び喀痰中ベダキリン曝露量と有効性評価項目との関連性，及び血漿中及び喀痰中 M2 曝露量と有効性評価項目との関連性も評価した。各試験で評価した薬物動態と有効性評価項目の関連性は以下のとおりである。

- C208 試験 Stage 1：定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,avg}$）と喀痰培養陰性化の有無
- C208 試験 Stage 2：AUC_{24h} と喀痰培養陰性化までの時間，AUC_{24h} 又は AUC_{24h}/MIC と喀痰培養陰性化率
- C209 試験：C_{AVG} と喀痰培養陰性化までの時間，C_{AVG} と喀痰培養陰性化率

なお，C_{AVG} は AUC（推定値）を時間で除して算出した値（$C_{AVG}=AUC_{xh}/xh$）であるため，C_{AVG} 及び AUC のいずれの薬物動態パラメータを用いても有効性評価項目との関連性の検討結果に大きな影響を及ぼさないものと考える。

海外第 IIb 相試験の薬物動態／薬力学解析では，薬物動態と有効性の間に明確な関連性は認められなかった。

(1) C208 試験 Stage 1

mITT 解析対象集団における血漿中及び喀痰中のベダキリンの $C_{ss,avg}$（Week 2 及び 8）をそれぞれ図 2.7.3.6-付録-4 及び図 2.7.3.6-付録-5 に示す。血漿中及び喀痰中の M2 の $C_{ss,avg}$ についても同様に提示する。

C208 試験 Stage 1 では，responder と non-responder の間で血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の $C_{ss,avg}$（Week 2 及び 8）の差は認められなかった。

(2) C208 試験 Stage 2

mITT 解析対象集団における喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，no overruling 解析）と Week 2 の血漿中ベダキリンの AUC_{24h} を図 2.7.3.6-付録-6 に示す。Week 2 の血漿中ベダキリンの AUC_{24h} と喀痰培養陰性化までの時間に関連性は認められなかった【2.7.2.2.2.2(2)2)項】。

mITT 解析対象集団における Week 24 の喀痰培養陰性化率（中間解析，no overruling 解析）と血漿中ベダキリンの AUC_{24h} 及び AUC_{24h}/MIC（四分位数）を図 2.7.3.6-付録-7 に示す。喀痰培養陰性化率と血漿中ベダキリンの AUC_{24h}（四分位数）又は AUC_{24h}/MIC（四分位数）に明確な関連性は認められなかった。

(3) C209 試験

mITT 解析対象集団における喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，no overruling 解析）と Week 24 の血漿中ベダキリンの C_{AVG} を図 2.7.3.6-付録-8 に示す。

C209 試験では，Week 24 の血漿中ベダキリンの C_{AVG} と喀痰培養陰性化までの時間に関連性は認められなかった。一方，Week 24 の喀痰培養陰性化率は，血漿中ベダキリンの C_{AVG}（四分位数）が≤796.9 ng/mL の被験者（83.0%）と比較して，>1447.0 ng/mL の被験者（91.3%）で高かった（図 2.7.3.6-付録-9）。

2.7.3.3.2.4 治験期間中の薬剤感受性

(1) BR 薬

1) ベースライン時の耐性別（$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB，XDR-TB）の喀痰培養陰性化率

ベースライン時の BR 薬に対する感受性別に評価した喀痰培養陰性化率は，喀痰培養陰性化が認められた後に中止した場合も responder として取り扱う no overruling 解析により算出した。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時の BR 薬に対する感受性別に評価した Week 24 の喀痰培養陰性化率（中間解析，no overruling 解析）を表 2.7.3.6-付録-22 に示す。

Week 24 の喀痰培養陰性化率は，ベースライン時に耐性を示した薬剤が少ないほど高くなる傾向が認められた。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の Week 24 の喀痰培養陰性化率（no overruling 解析）は，いずれの投与群でも pre-XDR-TB 被験者と比較して $MDR_{H\&R}$-TB 被験者で高かった。

pre-XDR-TB のサブグループには，SLI-pre-XDR-TB 被験者及び FQ-pre-XDR-TB 被験者が含まれる。C208 試験 Stage 2 の Week 24 の喀痰培養陰性化率は，いずれの投与群でも SLI-pre-XDR-TB 被験者と FQ-pre-XDR-TB 被験者で同程度であった。Week 24 の喀痰培養陰性化率を投与群間で比較した場合は，いずれの pre-XDR-TB 被験者でもプラセボ群と比較して TMC207 群で高かった。C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，SLI-pre-XDR-TB 被験者と比較して FQ-pre-XDR-TB 被験者で高かった。

ベースライン時に投与された BR 薬のうち，感受性を示した薬剤の数で分類したサブグループにおける Week 24 の喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験のいずれの投与群でも感受性を示した BR 薬が 2 種類以下であった被験者と比較して，3 種類以上の被験者で高かった。また，Week 24 の喀痰培養陰性化率は，大部分のサブグループではプラセボ群と比較して TMC207 群で高かった。これらの結果より，ベースライン時の BR 薬に対する感受性は，Week 24 までの喀痰培養陰性化の重要な予測因子であると考えられた。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時の BR 薬に対する感受性別に解析した最終評価時点の喀痰培養陰性化率（最終解析，no overruling 解析）を表 2.7.3.6-付録-23 に示す。

最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，ベースライン時に耐性を示した薬剤が少ないほど高くなる傾向が認められた。C208 試験 Stage 2 の最終評価時点の喀痰培養陰性化率（no overruling 解析）は，TMC207 群で pre-XDR-TB 被験者と $MDR_{H\&R}$-TB 被験者で同程度であり，プラセボ群で pre-XDR-TB 被験者と比較して $MDR_{H\&R}$-TB 被験者で高かった。C209 試験の最終評価時点の喀痰培養

陰性化率は，pre-XDR-TB 被験者と比較して $MDR_{H\&R}$-TB 被験者で高く，XDR-TB 被験者と比較して pre-XDR-TB 被験者で高かった。また，C209 試験では，SLI-pre-XDR-TB 被験者と比較して FQ-pre-XDR-TB 被験者で喀痰培養陰性化率が高かった。

ベースライン時のピラジナミドに対する感受性別に評価した最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 ではいずれの投与群でも耐性を示した被験者と比較して感受性を示した被験者で高く，かついずれのサブグループでもプラセボ群と比較して TMC207 群で高かった。C209 試験では，サブグループ間に顕著な差は認められなかった。

ベースライン時に投与された BR 薬のうち，感受性を示した薬剤の数で分類したサブグループにおける最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験では，感受性を示した BR 薬が 2 種類以下であった被験者と比較して 3 種類以上の被験者で高かった。これらの結果より，ベースライン時の BR 薬に対する感受性は，最終評価時点までの喀痰培養陰性化の重要な予測因子であると考えられた。

TBC2001 試験は被験者数が少ないため，ベースライン時の耐性別の喀痰培養陰性化率は検討しなかった。

2) 治験期間中の耐性獲得

C208 試験 Stage 1 では，投与前後で比較可能な DST の結果が得られた mITT 解析対象集団の被験者がプラセボ群（10 例）と比較して TMC207 群（1 例）で少なかった。このうち，ベースライン時に感受性を示した BR 薬（ブレイクポイントが確定している薬剤のみ）が治験期間中に耐性を示した被験者は，TMC207 群 1 例及びプラセボ群 5 例であった。また，プラセボ群の 10 例中 9 例は，ベースライン時にオフロキサシンに対して感受性を示した。この 9 例は BR 薬としてオフロキサシンの投与を受け，うち 4 例が治験期間中にオフロキサシン耐性を獲得した。治験期間中にオフロキサシン耐性を獲得した 4 例中 2 例は，エタンブトール耐性も獲得した。この 2 例は，いずれも BR 薬としてエタンブトールを投与されていた。TMC207 群の 1 例で，治験期間中にカナマイシン及びカプレオマイシンに対する耐性獲得が確認された。この 1 例は，BR 薬としてカナマイシンを投与されていたが，カプレオマイシンは投与されておらず，再燃した。治験期間中に BR 薬に対する耐性を獲得したプラセボ群の 5 例中 2 例が治験終了時には responder になった。

C208 試験 Stage 2 では，投与前後で比較可能な DST の結果が得られた mITT 解析対象集団の被験者が，プラセボ群（31 例）と比較して TMC207 群（12 例）で少なかった。C209 試験では，投与前後で比較可能な DST の結果が 26 例で得られた。

ベースライン時に感受性を示した BR 薬が治験期間中に耐性を示した被験者は，C208 試験 Stage 2 では TMC207 群 2 例及びプラセボ群 16 例，C209 試験では 17 例であった。治験期間中に BR 薬に対する耐性を獲得した C208 試験 Stage 2 の TMC207 群の 2 例のうち，1 例が responder，他の 1 例が non-responder であった（no overruling 解析）。この 2 例のベースライン時の結核菌はそれぞれ $MDR_{H\&R}$-TB 及び pre-XDR-TB であったが，治験期間中に pre-XDR-TB 又は XDR-TB に変化しなかった。治験期間中に耐性を獲得した C208 試験 Stage 2 のプラセボ群の 16 例のうち，7 例が responder，9 例が non-responder であった。Non-responder の 9 例中 5 例のベースライン時の結核菌は $MDR_{H\&R}$-TB であり，治験期間中に pre-XDR-TB となった。ベースライン時の結核菌が

pre-XDR-TB であった 1 例では，治験期間中に XDR-TB となった。他の 3 例の non-responder では耐性は変化しなかった。

C209 試験では，治験期間中に 17 例が 1 種類以上の BR 薬に対する耐性を獲得しており，そのうち 7 例が responder，10 例が non-responder であった（no overruling 解析）。Non-responder の 10 例中 4 例のベースライン時の結核菌が XDR-TB，5 例が pre-XDR-TB，1 例が $MDR_{H\&R}$-TB であった。ベースライン時に pre-XDR-TB であった 5 例中 3 例で，最終評価時点に XDR-TB となった。ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB であった 1 例の結核菌の耐性は変化しなかった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，治験期間中に耐性を獲得した被験者の割合が高かった BR 薬は，オフロキサシン又はエタンブトールであった。カナマイシン及びカプレオマイシンに対する耐性菌は，各治験の各投与群でみられないか 1 例のみであった。BR 薬に対する耐性を獲得したほとんどの被験者は，当該 BR 薬を投与されていた。

なお，TBC2001 試験ではデータカットオフ時点において，FAS 全例で喀痰培養陰性化が確認されているため，治験期間中の BR 薬に対する耐性獲得に関する解析は実施していない。

(2) TMC207 の MIC

1) ベースライン時の TMC207 の MIC 別の MGIT による喀痰培養陰性化率

海外第 IIb 相試験の mITT 解析対象集団におけるベースライン時の TMC207 の MIC 別に算出した喀痰培養陰性化率（no overruling 解析）を表 2.7.3.6-付録-24（Week 24），及び表 2.7.3.6-付録-25（最終評価時点）に示す。

Week 24 の喀痰培養陰性化率とベースライン時の TMC207 の MIC との相関性は，いずれの試験でも認められなかった。

最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験ではベースライン時の TMC207 の MIC が≤0.12 μg/mL の被験者で高かった。ベースライン時の TMC207 の MIC が，>0.12 μg/mL であった被験者のデータは少なく，評価できなかった。

2) 治験期間中の TMC207 の MIC の変化

TMC207 のブレイクポイントは海外試験実施時から現在まで確定していないため，TMC207 の耐性／感受性が評価できなかった。本項では，海外第 IIb 相試験における TMC207 の MIC の成績について提示する。

投与前後で TMC207 の MIC の結果が得られた mITT 解析対象集団の被験者は，C208 試験 Stage 1 が 1 例（TMC207 群），Stage 2 が 11 例（TMC207 群），C209 試験が 24 例であった。このうち，TMC207 投与後の MIC がベースライン時に比べて 4 倍以上に増加した被験者は，C208 試験 Stage 1 の 1 例（TMC207 群），C208 試験 Stage 2 の 2 例（TMC207 群），C209 試験の 17 例であった。C208 試験 Stage 2 の当該 2 例はベースライン時に pre-XDR-TB であった。C209 試験の当該 17 例のうち 10 例はベースライン時に XDR-TB，4 例は pre-XDR-TB，3 例は $MDR_{H\&R}$-TB であった。海外第 IIb 相試験で TMC207 投与後の MIC がベースライン時から 4 倍以上増加した分離株の遺伝子検査結果は【2.7.2.4.2.7(10)項】に記載した。

なお，TBC2001 試験ではデータカットオフ時点において，FAS 全例で喀痰培養陰性化が確認されているため，治験期間中の TMC207 の MIC の変動に関する解析は実施していない。

(3) TMC207 と BR 薬の交差耐性

海外第 IIb 相試験では，TMC207 とブレイクポイントが確定している BR 薬との交差耐性を以下のとおり評価した。

- ベースライン時における TMC207 の MIC 別の BR 薬に対する耐性の獲得
- TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株における BR 薬に対する耐性獲得

TMC207 とブレイクポイントが確定している BR 薬において交差耐性は認められなかった。

C209 試験では，ブレイクポイントが確定していない BR 薬［リネゾリド，オーグメンチン（アモキシシリン+クラブラン酸），クロファジミン，thiacetazone］の DST を追加で実施した。

ベースライン時にクロファジミンに対して耐性を示した被験者は，TMC207 の MIC も高くなる傾向が認められた。TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株で，クロファジミンに対しても耐性を示す傾向が認められた。しかし，ベースライン時の TMC207 の MIC の分布は，クロファジミン耐性株と感受性株で同様であった。これらの結果より，TMC207 に耐性を示した被験者が，クロファジミンに対しても耐性を示す傾向が認められた。

(4) 薬剤感受性の結論

治験期間中の TMC207 に対する耐性は，TMC207 投与後の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した場合と定義して評価した。C208 試験 Stage 1 では，最終評価時点で TMC207 投与後の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株は，TMC207 群の 1 例だった。C208 試験 Stage 2 の TMC207 群及び C209 試験では，ベースライン時の TMC207 の MIC の程度に関わらず喀痰培養陰性化率は高かった。最終評価時点で TMC207 投与後の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株は，C208 試験 Stage 2 の 2 例（TMC207 群），C209 試験の 17 例に認められた。

海外第 IIb 相試験では，TMC207 とブレイクポイントが確定している BR 薬との交差耐性は認められなかった。また，TMC207 の MIC が高くなるほど，クロファジミンに対しても耐性を示す傾向が認められた。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

TBC2001 試験は被験者数が少ないことから，本項のサブグループ解析は海外第 IIb 相試験の成績を用いて検討した。

(1) 部分集団での有効性

1) Week 24 の喀痰培養陰性化率

mITT 解析対象集団における Week 24 の MGIT による喀痰培養陰性化率（中間解析, missing=failure 解析）のサブグループ別解析結果を表 2.7.3.3-6 に示す。

表 2.7.3.3-6 サブグループ別の Week 24 の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，
mITT 解析対象集団）

Parameter	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing = failure) n (%)
Lung Cavitation						
No cavitation	12	12 (100)	10	8 (80.0)	70	62 (88.6)
Cavitation in one lung only	42	30 (71.4)	41	21 (51.2)	109	82 (75.2)
Cavitation in both lungs	12	10 (83.3)	15	9 (60.0)	26	19 (73.1)
Pooled Center						
Asia (for C209: other than China)	8	8 (100)	4	4 (100)	31	26 (83.9)
China	-	NA	-	NA	50	41 (82.0)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	3 (42.9)	41	34 (82.9)
South Africa (- 1)	14	11 (78.6)	17	7 (41.2)	-	NA
South Africa (- 2)	13	9 (69.2)	13	11 (84.6)	-	NA
South Africa (- other)	10	7 (70.0)	12	6 (50.0)	70	51 (72.9)
South America	15	14 (93.3)	13	7 (53.8)	13	11 (84.6)
Extent of Resistance of *M. tuberculosis* Strain at Baseline						
$MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82.1)	45	28 (62.2)	93	81 (87.1)
pre-XDR-TB	15	11 (73.3)	12	4 (33.3)	44	34 (77.3)
XDR-TB	-	NA	-	NA	36	20 (55.6)
PZA Susceptibility at Baseline[a]						
Resistant	38	28 (73.7)	33	16 (48.5)	135	102 (75.6)
Susceptible	18	16 (88.9)	25	16 (64.0)	37	32 (86.5)
HIV Status at Baseline						
Negative	61	48 (78.7)	52	27 (51.9)	188	152 (80.9)
Positive	5	4 (80.0)	14	11 (78.6)	10	6 (60.0)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (agar proportion method, only validated critical concentrations[a])						
0	-	-	-	-	14	9 (64.3)
1	-	-	3	2 (66.7)	28	18 (64.3)
2	13	8 (61.5)	8	3 (37.5)	36	27 (75.0)
3	20	17 (85.0)	22	14 (63.6)	58	51 (87.9)
4	17	15 (88.2)	13	4 (30.8)	21	17 (81.0)
5	4	3 (75.0)	10	8 (80.0)	8	7 (87.5)
Baseline BMI category						
< 18 kg/m^2	24	18 (75.0)	29	17 (58.6)	50	42 (84.0)
≥ 18 - < 20 kg/m^2	10	8 (80.0)	13	8 (61.5)	59	44 (74.6)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	28	22 (78.6)	18	10 (55.6)	76	62 (81.6)
≥ 25 kg/m^2	4	4 (100)	6	3 (50.0)	20	15 (75.0)
Baseline Albumin Grade						
Grade 0	38	31 (81.6)	24	14 (58.3)	167	137 (82.0)
Grade 1	11	9 (81.8)	14	10 (71.4)	15	12 (80.0)
Grade 2	14	11 (78.6)	27	13 (48.1)	22	14 (63.6)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	1 (100)	1	0 (0)

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with culture conversion; NA = not applicable; OFL = ofloxacin; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST (validated critical concentrations) was done for INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, and CAP.

ベースライン時の肺の空洞化

Week 24 の喀痰培養陰性化率は，C208 試験 Stage 2 のいずれの投与群及び C209 試験でも片肺又は両肺の空洞（2 cm 以上）が認められた被験者と比較して，認められなかった被験者（空洞化なし又は空洞が 2 cm 未満）で高かった。

地域別

C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は南アフリカで 72.9%であり，その他の地域（82.0%～84.6%）と比較して低かった。C208 試験 Stage 2 でも，TMC207 群の喀痰培養陰性化率が南米の施設（93.3%）と比較して，南アフリカの施設（73.0%）で低かった。一方，プラセボ群の喀痰培養陰性化率は，南米の施設（53.8%）と比較して，南アフリカの施設（57.1%）でやや高かった。C208 試験 Stage 1 は南アフリカの 6 施設で実施され，Week 24 の喀痰培養陰性化率は TMC207 群で 81.0%であった。

ベースライン時の結核菌の耐性

Week 24 の喀痰培養陰性化率は，ベースライン時の耐性結核の程度が軽い，すなわち XDR-TB よりも $MDR_{H\&R}$-TB の被験者ほど高かった。

C208 試験 Stage 2 のプラセボ群における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，pre-XDR-TB 被験者（33.3%）と比較して $MDR_{H\&R}$-TB 被験者（62.2%）で高かったが，TMC207 群ではサブグループ間の差が小さかった。これは，C208 試験 Stage 2 における喀痰培養陰性化までの時間の中央値が，プラセボ群ではサブグループ間で差が認められた（$MDR_{H\&R}$-TB：125 日，pre-XDR-TB：Week 24 までに喀痰培養陰性化率が 50%に達せず；以下同順）一方，TMC207 群では同程度（83 日，70 日）であったこととも一致した。喀痰培養陰性化率を投与群間で比較した場合は，プラセボ群の各サブグループよりも TMC207 群の各サブグループで高く，その群間差は $MDR_{H\&R}$-TB 被験者（TMC207 群 82.1%，プラセボ群 62.2%；以下同順）と比較して pre-XDR-TB 被験者（73.3%，33.3%）で顕著であった。

C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，$MDR_{H\&R}$-TB 被験者 87.1%，pre-XDR-TB 被験者 77.3%，XDR-TB 被験者 55.6%であり，喀痰培養陰性化までの時間は，結核菌の耐性の程度が高いほど長くなる傾向が認められた。

ベースライン時のピラジナミド耐性

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，いずれの投与群でもベースライン時にピラジナミド耐性を示した被験者と比較して感受性を示した被験者の方が高かった。

ベースライン時のアルブミン値のグレード

C208 試験 Stage 2 のプラセボ群及び C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，ベースライン時に Grade 2 のアルブミン減少が認められた被験者と比較して，Grade 1 のアルブミン減少が認められた又はアルブミン減少が認められなかった被験者で高かった。C208 試験 Stage 2 の

TMC207 群では，ベースライン時のアルブミン減少が Grade 0～2 であった被験者の間で，Week 24 の喀痰培養陰性化率に大きな差は認められなかった。

ベースライン時の DST で感受性を示した BR 薬の数

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験における Week 24 の喀痰培養陰性化率は，ベースライン時に投与された BR 薬のうち分離株に対して感受性（確定しているブレイクポイントで判断）を示した薬剤が 3 種類以上ある被験者の方が 2 種類以下の被験者よりも高かった。

2) 最終評価時点の喀痰培養陰性化率

mITT 解析対象集団におけるサブグループ別の最終評価時点の喀痰培養陰性化率（最終解析，missing=failure 解析）を表 2.7.3.6-付録-26 に示す。

C208 試験 Stage 2 で 10 例以上のサブグループにおける喀痰培養陰性化率はいずれも，プラセボ群と比較して TMC207 群の方が高かった。

C208 試験 Stage 2 の各投与群及び C209 試験のサブグループ間で最終評価時点に認められた喀痰培養陰性化率の差は，おおむね Week 24 と同程度であった。C209 試験における最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，その他の地域（75.6%～86.0%）と比較して，南米の施設（61.5%）及び南アフリカの施設（60.0%）で低かった。C208 試験 Stage 2 の TMC207 群では，南米の施設（80.0%）と比較して，南アフリカの施設（54.1%）で低かった。南アフリカの施設で喀痰培養陰性化率が低かった原因を探索するために実施した追加解析の結果については 2.7.3.3.3(2)項に記載する。

ベースライン時の HIV 感染の有無別のサブグループについては，HIV 陽性の被験者数が C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 5 例及び C209 試験 8 例と少なく，本サブグループにおける結果を比較考察できなかった。

(2) 地域別での有効性

mITT 解析対象集団における地域別の Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）を表 2.7.3.3-7，及び地域別の中止例を表 2.7.3.3-8 に示す。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，南アフリカの施設における喀痰培養陰性化率が南アフリカ以外の地域（C208 試験 Stage 2 の東欧を除く）における成績よりもおおむね低く，Week 24 前の中止例も多かった。C209 試験において Week 24 までに中止した被験者を除いて集計した場合の喀痰培養陰性化率は，いずれの地域でも 80%以上であった。C208 試験 Stage 2 でも同様の傾向が認められた（東欧を除く）。

表 2.7.3.3-7 地域別の Week 24 の喀痰培養陰性化率（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

Culture Conversion Rates	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing = failure) n (%)	N	24-week responder (missing = failure) n (%)
by Region						
Asia (for C209: other than China)	8	8 (100)	4	4 (100)	31	26 (83.9)
China	-	NA	-	NA	50	41 (82.0)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	3 (42.9)	41	34 (82.9)
South Africa	37	27 (73.0)	42	24 (57.1)	70	51 (72.9)
South America	15	14 (93.3)	13	7 (53.8)	13	11 (84.6)
by Region, Excluding Subjects who Discontinued the Trial Before Week 24						
Asia (for C209: other than China)	8	8 (100)	4	4 (100)	30	26 (86.7)
China	-	-	-	-	50	41 (82.0)
Eastern Europe	4	3 (75.0)	7	3 (42.9)	38	34 (89.5)
South Africa	31	27 (87.1)	34	24 (70.6)	59	51 (86.4)
South America	15	14 (93.3)	9	7 (77.8)	11	11 (100)

N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with this observation; NA = not applicable

表 2.7.3.3-8 地域別の中止例（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，mITT 解析対象集団）

n (%)	C208 Stage 2								C209				
	TMC207/BR				Placebo/BR				TMC207/BR				
	South Africa N = 37	South America N = 15	Asia N = 8	Eastern Europe N = 6	South Africa N = 42	South America N = 13	Asia N = 4	Eastern Europe N = 7	South Africa N = 70	South America N = 13	Asia (Other) N = 31	China N = 50	Eastern Europe N = 41
Trial discontinuation before Week 24	6 (16.2)	0 (0)	0 (0)	2 (33.3)	8 (19.0)	4 (30.8)	0 (0)	0 (0)	11 (15.7)	2 (15.4)	1 (3.2)	0 (0)	3 (7.3)
Discontinued after Week 24 or completed/ongoing	31 (83.8)	15 (100)	8 (100)	4 (66.7)	34 (81.0)	9 (69.2)	4 (100)	7 (100)	59 (84.3)	11 (84.6)	30 (96.8)	50 (100)	38 (92.7)

N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with this observation

mITT 解析対象集団における地域別の最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析及び no overruling 解析）を表 2.7.3.6-付録-27 に示す。

C208 試験 Stage 2 における最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，南アフリカ以外の地域（TMC207 群 50.0%～80.0%，プラセボ群 53.8%～75.0%；以下同順）と比較して，南アフリカ（54.1%，35.7%）で低かった。C209 試験でも，最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，南アフリカ以外の地域（61.5%～86.0%）と比較して，南アフリカ（60.0%）で低かった。

以上のとおり，喀痰培養陰性化率に地域差が認められた。これらの差は，no overruling 解析よりも missing=failure 解析で顕著であった。C209 試験では，南アフリカの被験者の 17.1%が喀痰培養陰性化後の中止により non-responder と取り扱ったため，missing=failure 解析で顕著な地域差が認められたと考えられた。

南アフリカの喀痰培養陰性化率は南アフリカ以外の地域よりも低かったが，C208 試験 Stage 2 では，missing=failure 解析及び no overruling 解析のいずれにおいても TMC207 群の方がプラセボ群よりも高い有効性を示した。

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

2.7.3.4.1 海外臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

海外第 IIb 相試験で用いた TMC207 の用法・用量（最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で，C208 試験 Stage 1 では 6 週間投与，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では 22 週間投与）は，非臨床試験での安全性及び微生物学的データ，並びに TMC207 の海外臨床試験の安全性，有効性及び薬物動態の成績に基づき設定した。

非臨床試験成績から，ヒトにおいて十分な有効性を示す血漿中ベダキリンの曝露量は，平均血漿中ベダキリン濃度として約 600 ng/mL 超（又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）と推測された。第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験及び TMC207-C104 試験）結果に基づいて構築された母集団薬物動態モデル（【5.3.3.5.1 項】A summary of the modelling and simulation activities performed by Exprimo for the TMC207 project）を用いたシミュレーションにより，以下の条件を満たす用法・用量を探索した。

- 消失半減期の長いベダキリン及び主要代謝物である M2 の蓄積を制御可能
- 安全性の閾値（血漿中のベダキリン及び M2 の曝露量を併せた AUC_{24h} として 100 μg･h/mL）を超えない曝露量を維持可能
- 目標曝露量（平均血漿中ベダキリン濃度として 600 ng/mL 超，又は AUC_{24h} として 14.4 μg･h/mL 超）の維持可能

本検討では，以下の 5 つの用法・用量について血漿中ベダキリン濃度をシミュレーションした。最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，続く 6 週間は

1. TMC207 200 mg を t.i.w.で投与する
2. TMC207 300 mg を t.i.w.で投与する

3. TMC207 400 mg を t.i.w.で投与する
4. TMC207 400 mg を週 2 回投与する
5. TMC207 200 mg を q.d.で投与する

これらの結果，C208 試験の Stage 1 における用法・用量として「最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，引き続き TMC207 200 mg を t.i.w.（48 時間以上の間隔をあけて）で 6 週間投与する」を採用した。この用法・用量でベダキリンの薬物動態を母集団薬物動態モデルによりシミュレーションしたところ，8 週間の投与期間終了時の AUC_{24h} の中央値は約 23 μg･h/mL と予測された。一方，8 週間の投与期間終了時の個別値の AUC_{24h} の最大値は約 40 μg･h/mL と予測された。TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与したとき，M2 の血漿中曝露量はベダキリンの約 20%であり，血漿中のベダキリン及び M2 の合計 AUC_{24h} は安全性の閾値である 100 μg･h/mL より十分低い値で維持されることが予測された。

また，健康被験者を対象とした第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験，TMC207-C104 試験及び TMC207-C109 試験）では，TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与したときに良好な忍容性が認められた。海外第 IIa 相試験（C202 試験）では，TMC207 の各用量を q.d.で投与した TMC207 投与群（25 mg 群，100 mg 群及び 400 mg 群）のうち最高用量の 400 mg 群のみで log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量に Day 3，5，6，7 で統計学的に有意差が認められており，忍容性に大きな問題は認められなかった。

C208 試験 Stage 1 では，シミュレーションの結果より選択された用法・用量（TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で 6 週間投与）にて MDR-TB 肺結核症患者に TMC207 を BR 薬と 8 週間併用投与した。有効性の主要評価項目である MGIT による喀痰培養陰性化までの時間は，Cox 比例ハザードモデル解析の結果より TMC207 群でプラセボ群と比べて統計学的に有意に短いことが示された（p=0.0034）。治験薬投与期（8 週間）の有害事象発現割合は，悪心（TMC207 群 26.1%，プラセボ群 4.2%）を除き，TMC207 群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。TMC207 を BR 薬と 8 週間併用投与したとき，プラセボ群と比較しておおむね安全であり，忍容性は良好であった。

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，TMC207 200 mg の t.i.w.投与の期間を C208 試験 Stage 1 の 6 週間から 22 週間に延長した用法・用量，すなわち TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与の計 24 週間の用法・用量にて MDR-TB 肺結核症患者に BR 薬と併用投与した。C208 試験 Stage 2 の有効性の主要評価項目である MGIT による喀痰培養陰性化までの時間（主要解析）は，Cox 比例ハザードモデル解析の結果より TMC207 群でプラセボ群と比較して統計学的に有意に短いことが示された（missing=failure 解析：p<0.0001，end-censored missing=failure 解析：p=0.0003）。喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，C208 試験 Stage 2（主要解析）で TMC207 群 83 日，プラセボ群 125 日であった。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験で TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したとき，TMC207 の新たな安全性上の懸念は認められなかった。

C208 試験及び C209 試験で有効性及び安全性を確認した TMC207 の 24 週間投与（最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg を t.i.w.で 22 週間投与）は，米国をはじめ

とする本剤の既承認国で承認用法・用量となっており，WHO 暫定ガイダンスでも推奨されている[9)]。

2.7.3.4.2　国内臨床試験での推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

国内第 II 相試験（TBC2001 試験）の TMC207 の用法・用量は，海外第 IIb 相試験の成績及び欧米の承認用法・用量に基づき，最初に 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，引き続き 200 mg を t.i.w.（48 時間以上の間隔をあけて）で 22 週間投与とした。TMC207 の総投与期間は原則 24 週間とし，BR 薬と併用投与した。一方，日本で既に承認されている抗結核薬は投与期間が制限されておらず，臨床使用実態下において TMC207 の投与期間が 24 週間を超える可能性が想定された。そのため，医薬品医療機器総合機構との対面助言（#P3192）を踏まえ，TBC2001 試験ではオプションとして最長 24 週間の延長期を設定し，24 週間を超えて TMC207 を投与したときの安全性及び忍容性を探索的に検討した。本治験の対象は，少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す MDR-TB 肺結核症と診断された 20 歳以上の日本人患者とした。

TBC2001 試験の結果は，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて実施した中間解析結果である。TMC207 を投与され，有効性を評価された被験者（スクリーニング時及びベースライン時の喀痰培養が陰性であった者は除外）を対象に MGIT による喀痰培養を評価した結果，4 例全例で陰性化が認められた。いずれの被験者の喀痰培養結果も，TMC207 投与開始後の直近の評価時点（Week 2）で陰性であり，データカットオフ時点まで喀痰培養陰性化が維持された。4 例の喀痰培養陰性化までの時間は 14 又は 15 日であった。小川培地培養の結果も同様であった。本用法・用量において TMC207 との関連性がないと判断された重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が 1 例に発現したが，発現の 21 日後に回復した。本事象は，過度のトレーニングに起因すると判断された。死亡，及び TMC207 又は BR 薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。24 週間を超えて TMC207 を投与された被験者はデータカットオフ時点で 5 例おり，TMC207 の長期投与時の安全性及び忍容性は良好であった。したがって，日本人 MDR-TB 肺結核症患者においても外国人と同様に TMC207 の有効性が期待でき，TMC207 の長期投与を含めた安全性に新たな懸念は認められなかった。

また，PK 解析対象集団 6 例で，血漿中ベダキリンの曝露量は外国人 MDR-TB 肺結核症患者に比して高値の傾向を示した。しかし，用法・用量の範囲においては，曝露量－反応性（有効性又は安全性）に明らかな関連性は認められていない（【2.7.2.5 項】）。

以上より，国内における申請用法・用量は海外における承認用法・用量と同様に「通常，成人には投与開始から 2 週間はベダキリンとして 1 日 1 回 400 mg を食直後に経口投与する。その後，3 週以降は，ベダキリンとして 1 回 200 mg を週 3 回，48 時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する」とした。

2.7.3.5　効果の持続，耐薬性

本項では，治験薬投与期終了後の殺菌活性の持続性（Week 24 と最終評価時点の喀痰培養陰性化率の比較）の結果を示す。また，再燃例についても言及する。

2.7.3.5.1 海外第 IIb 相試験

2.7.3.5.1.1 喀痰培養陰性化率の比較（Week 24 及び最終評価時点）

(1) C208 試験 Stage 1

C208 試験 Stage 1 の mITT 解析対象集団における Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（最終解析，missing=failure 解析）を図 2.7.3.6-付録-10 に示す。

Week 24 に responder であった TMC207 群 17 例及びプラセボ群 15 例のうち，最終評価時点に non-responder となった被験者は，TMC207 群 6 例（35.3%）及びプラセボ群 5 例（33.3%）であった。TMC207 群 6 例の内訳は，再燃が 2 例，喀痰培養陰性化後の中止が 4 例であり，プラセボ群 5 例の内訳は，再燃が 4 例，喀痰培養陰性化後の中止が 1 例であった。最終評価時点における喀痰培養陰性化率の減少の主な要因は，TMC207 群では喀痰培養陰性化後の中止，プラセボ群で再燃であった。Week 24 の non-responder が Week 24 以降に responder となった被験者はいずれの投与群でもいなかった。

最終評価時点の responder（missing=failure 解析）は，TMC207 群 11 例（52.4%），プラセボ群 10 例（43.5%）であった。non-responder のうち，喀痰培養陰性化後の中止割合はプラセボ群（2 例，8.7%）と比較して TMC207 群（6 例，28.6%）で高かったが，陰性化しなかった被験者の割合はプラセボ群（7 例，30.4%）と比較して TMC207 群（2 例，9.5%）で低かった。

喀痰培養陰性化後に中止した被験者を responder とした解析（no overruling 解析）では，最終評価時点の responder の割合は，TMC207 群 81.0%，プラセボ群 52.2%であった。

(2) C208 試験 Stage 2

C208 試験 Stage 2 の mITT 解析対象集団における Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（最終解析，missing=failure 解析）を図 2.7.3.6-付録-11 に示す。

Week 24 に responder であった TMC207 群 52 例（78.8%）及びプラセボ群 38 例（57.6%）のうち，最終評価時点で non-responder になった被験者は，TMC207 群 11 例（21.2%）及びプラセボ群 13 例（34.2%）であった。TMC207 群 11 例の内訳は，再燃が 4 例，喀痰培養陰性化後の中止が 7 例であり，プラセボ群 13 例の内訳は，再燃が 8 例，喀痰培養陰性化後の中止が 5 例であった。喀痰培養陰性化率の減少の主な要因は，TMC207 群では喀痰培養陰性化後の中止，プラセボ群では再燃であった。

Week 24 に non-responder であった TMC207 群 14 例及びプラセボ群 28 例のうち，最終評価時点で responder となった被験者は，TMC207 群 0 例，プラセボ群 4 例（14.3%）であった。

(3) C209 試験

C209 試験の mITT 解析対象集団における Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（最終解析，missing=failure 解析）を図 2.7.3.6-付録-12 に示す。

Week 24 に responder であった 163 例のうち，最終評価時点で non-responder となった被験者は 24 例（14.7%）であった。その内訳は，再燃が 5 例，喀痰培養陰性化後の中止が 19 例であった。

Week 24 に non-responder であった 42 例のうち，最終評価時点で responder となった被験者は 9 例（21.4%）であった。

2.7.3.5.1.2 再燃例

mITT 解析対象集団における再燃例の一覧表を表 2.7.3.6-付録-28（C208 試験 Stage 1），及び表 2.7.3.6-付録-29（C208 試験 Stage 2，C209 試験）に示す。TMC207 の治験における喀痰培養陰性化及び再燃の定義をそれぞれ 2.7.3.1.3.4(1)項及び 2.7.3.1.3.4(1)2)項に示す。

C208 試験で認められた再燃例の割合は，いずれのステージでもプラセボ群［Stage 1：4 例（17.4%），Stage 2：10 例（15.2%）］と比較して TMC207 群［Stage 1：2 例（9.5%），Stage 2：6 例（9.1%）］で低かった。C209 試験の再燃例は 8 例（3.9%）であった。

C208 試験 Stage 1 の再燃例は，プラセボ群 4 例及び TMC207 群 2 例であり，いずれの被験者も BR 単独投与期（Week 28～104）に再燃した。再燃が認められた TMC207 群の 2 例中 1 例は，2.5 カ月以上中断した BR 薬投与を再開した同日（Week 84）に再燃した。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例），pre-XDR-TB が 3 例（TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例）であった。このうち，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB であった 2 例（各投与群 1 例）の結核菌が，治験期間中に 1 種類以上の抗結核薬に対する耐性を獲得した。

C208 試験 Stage 2 の再燃例は，プラセボ群 10 例及び TMC207 群 6 例であった。Week 24 以降の再燃（Week 32～120）のため，responder（Week 24）から non-responder（最終評価時点）となった 12 例（2.7.3.5.1.1(2)項参照）のほか，Week 24 に non-responder であった 4 例に再燃が認められた。この 4 例の内訳は，Week 24 以前の再燃（Week 14 及び 22）が 2 例（各投与群 1 例），Week 24 の再燃が 1 例（プラセボ群），Week 24 以降（Week 28）の喀痰培養陰性化後に再燃（Week 36）が 1 例（TMC207 群）であった。16 例中 14 例（プラセボ群 9 例，TMC207 群 5 例）は結核治療期に再燃し，他の 2 例（各投与群 1 例）は結核無治療追跡調査期に再燃した。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 15 例（プラセボ群 9 例，TMC207 群 6 例），MDR-TB が 1 例（プラセボ群 1 例）であった。

C209 試験の再燃例は 8 例であった。Week 24 以降の再燃（Week 36～120）のため，responder（Week 24）から non-responder（最終評価時点）となった 5 例（2.7.3.5.1.1(3)項参照）のほか，Week 24 に non-responder であった 3 例に再燃が認められた。この 3 例の内訳は，Week 24 以前の再燃（Week 16）が 2 例，Week 24 以降（Week 60）の喀痰培養陰性化後に再燃（Week 120）が 1 例であった。8 例中 5 例は結核治療期に再燃し，他の 3 例は結核無治療追跡調査期に再燃した。なお，結核治療期の再燃例のうち 1 例は，2.5 カ月以上中断した BR 薬投与を再開した同日（Week 36）に再燃した。ベースライン時の結核菌は，$MDR_{H\&R}$-TB が 3 例，pre-XDR-TB が 5 例であった。

2.7.3.5.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

中間解析（2 回目）のデータカットオフ日時点で TMC207 の投与を完了していた被験者は 3 例であった（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験／治験総括報告書 中間解析／Attachment TSIDS03A，Appendix 17）。この 3 例のうち，FAS に含まれる 2 例の経時的な喀痰培養結果を以下に示す。

- 被験者番号 [redacted]：
  本被験者の TMC207 の投与期間は約 11 カ月間（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）であった。MGIT による喀痰培養陰性化は Week 2 で認められた（陰性化までの時間：14 日）。

喀痰培養結果が得られているデータカットオフ日直近の評価時点は Week 66（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であり，陰性が維持された。

・ 被験者番号 [redacted]：
本被験者の TMC207 の投与期間は約 5.5 カ月間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であった。MGIT による喀痰培養陰性化は Week 2 で認められた（陰性化までの時間：15 日）。
喀痰培養結果が得られているデータカットオフ日直近の評価時点は Week 78（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）であり，汚染検体を除き陰性が維持された。

参考文献

1） Laserson KF, et al. Speaking the same language: treatment outcome definitions for multidrug-resistant tuberculosis. Int J Tuberc Lung Dis 2005;9:640-5.

2） World Health Organization. Policy guidance on drug-susceptibility testing (DST) of second-line antitiberculosis drugs. WHO/HTM/TB/2008.392. WHO, Geneva, Switzerland, 2008.

3） Kent PT, et al. Public Health Microbiology: A guide for the level III laboratory. Atlanta: centers for disease control and prevention 1985.

4） Canetti G, et al. Mesure de la sensibilité du bacille tuberculeux aux drogues antibacillaires par la méthode des proportions. Rev Tuberc Pneumol (Paris) 1963;27:217-72.

5） Pfyffer GE., et al. Testing of susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide with the nonradiometric BACTEC MGIT 960 system. J Clin Microbiol 2002;40:1670-4.

6） Palomino JC, et al. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother 2002;46:2720-2.

7） Martin A, et al. Resazurin microtiter assay plate testing of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibilities to second-line drugs: rapid, simple, and inexpensive method. Antimicrob Agents Chemother 2003;47:3616-9.

8） [redacted]

9） World Health Organization. The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis, Interium policy guidance. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf.

10） Abate G, et al. Characterization of isoniazid-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis* on the basis of phenotypic properties and mutations in *katG*. Eur J Microbiol Infect Dis 2001;20:329-33.

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-付録-1 ベースライン時の TMC207 の MIC（TBC2001 試験：FAS）

	Subject ID			
Method	20701001	20701002	20701003	20702001
Proportion method (7H11 agar)				
MIC (99% inhibition) (μg/mL)	0.06	0.008	0.015	-
MIC (no growth) (μg/mL)	0.06	0.008	0.015	-
Microtiter assay (7H9-S broth)				
MIC (μg/mL)	0.12	0.008	0.06	0.06

-: No growth in control medium (10^{-4} dilution)
0.008 indicates ≤0.008.

[TSIDST01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDST01.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 18（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-2 ベースライン時の BR 薬に対する感受性（TBC2001 試験：FAS）

Method	Subject ID			
Anti-TB Drugs	20701001	20701002	20701003	20702001
Proportion method (7H11 agar)				
Isoniazid	R	R	R	-
Rifampicin	R	R	R	-
Ethambutol	S	S	S	-
Streptomycin	S	R	R	-
Ethionamide	S	S	S	-
Ofloxacin	S	S	S	-
Kanamycin	S	S	S	-
Microtiter assay (7H9-S broth)				
Isoniazid	R(>8.0 μg/mL)	R(>8.0 μg/mL)	R(2.0 μg/mL)	R(8.0 μg/mL)
Rifampicin	R(>16 μg/mL)	R(>16 μg/mL)	R(>16 μg/mL)	R(>16 μg/mL)
Ethambutol	S(1.0 μg/mL)	R(8.0 μg/mL)	S(4.0 μg/mL)	R(32 μg/mL)
Streptomycin	S(0.5 μg/mL)	R(4.0 μg/mL)	R(8.0 μg/mL)	R(8.0 μg/mL)
Ethionamide	S(0.6 μg/mL)	S(0.6 μg/mL)	S(0.3 μg/mL)	S(2.5 μg/mL)
Ofloxacin	S(0.5 μg/mL)	S(1.0 μg/mL)	S(2.0 μg/mL)	S(2.0 μg/mL)
Kanamycin	S(2.5 μg/mL)	S(2.5 μg/mL)	R(5.0 μg/mL)	R(5.0 μg/mL)

R: Resistant, S: Susceptible, -: No growth in control medium (10^{-4} dilution)
0.3 indicates ≤0.3.

[TSIDST02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDST02.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 19（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-3 ベースライン時のピラジナミドに対する感受性（TBC2001 試験：FAS）

	Subject ID			
Anti-TB Drugs	20701001	20701002	20701003	20702001
Pyrazinamide	S	-	R	S

R: Resistant, S: Susceptible, -: Not determined

[TSIDST03.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDST03.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 20（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-4 ベースライン時の BR 薬（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Background regimen	
Class	
Treatment	
Any use of background TB treatment	6 (100.0%)
Aminoglycosides	6 (100.0%)
KANAMYCIN	2 (33.3%)
STREPTOMYCIN	4 (66.7%)
Fluoroquinolones	6 (100.0%)
LEVOFLOXACIN	6 (100.0%)
Miscellaneous anti-TB drugs	6 (100.0%)
CYCLOSERINE	1 (16.7%)
ETHAMBUTOL	2 (33.3%)
LINEZOLID	4 (66.7%)
PARA-AMINOSALICYLIC ACID	1 (16.7%)
PYRAZINAMIDE	1 (16.7%)

[TSICM01A.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSICM01A.SAS] 11APR2017, 10:40
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 17（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-5 曝露期間（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Loading phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	2.33 (0.816)
Median	2.00
Range	(2.0; 4.0[a])
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	2.00 (0.000)
Median	2.00
Range	(2.0; 2.0)
Maintenance phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	35.33 (10.309)
Median	36.00
Range	(21.0; 45.0)
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	34.67 (10.231)
Median	35.00
Range	(21.0; 45.0)
Investigational phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	39.50 (10.502)
Median	40.00
Range	(25.0; 50.0)
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	37.67 (10.231)
Median	38.00
Range	(24.0; 48.0)
Overall treatment phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	53.50 (20.993)
Median	48.50
Range	(33.0; 81.0)

a: TMC207 treatment was interrupted for 2 weeks during the Loading Phase, whose planned duration was 2 weeks, due to a TEAE in 1 subject. Therefore a total duration of the Loading Phase in the subject was 4 weeks.

[TSIEXP01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIEXP01.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 21（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-6 MGIT による喀痰培養の結果（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Analysis Visit	Sputum No.1 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.1 MGIT Culture	Sputum No.1 Time to Positive Signal (Days) [a]	Sputum No.2 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.2 MGIT Culture	Sputum No.2 Time to Positive Signal (Days) [a]	Sputum No.3 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.3 MGIT Culture	Sputum No.3 Time to Positive Signal (Days) [a]
[redacted]	Screening	[redacted] 15:50	Negative	-	[redacted] 15:54	Positive	20.1	[redacted] 15:56	Positive	12.2
	Day -1	16:11	Positive	17.2	16:13	Positive	20.5	16:14	Positive	19.1
	Week 2	14:43	Negative	-	14:44	Negative	-	14:45	Negative	-
	Week 4	15:45	Negative	-	15:46	Negative	-	15:46	Negative	-
	Week 8	15:46	Negative	-	15:47	Negative	-	15:49	Negative	-
	Week 12	15:36	Negative	-	15:36	Negative	-	15:37	Negative	-
	Week 16	15:42	Negative	-	15:43	Negative	-	15:43	Negative	-
	Week 20	15:42	Negative	-	15:43	Negative	-	15:43	Negative	-
	Week 24	15:35	Negative	-	15:35	Negative	-	15:36	Negative	-
	Week 28	16:10	Negative	-	16:11	Negative	-	16:11	Negative	-
	Week 32	16:08	Negative	-	16:08	Negative	-	16:09	Negative	-
	Week 36	15:58	Negative	-	15:59	Negative	-	15:59	Negative	-
	Week 40	16:46	Negative	-	16:46	Negative	-	16:47	Negative	-
	Week 44	16:45	Negative	-	16:45	Negative	-	16:45	Negative	-
	Week 48	16:20	Negative	-	16:21	Negative	-	16:21	Negative	-
	Week 54	16:11	Negative	-	16:11	Negative	-	16:11	Negative	-
	Week 66	17:25	Negative	-	17:25	Negative	-	17:25	Negative	-
[redacted]	Screening	16:49	Negative	-	16:59	Negative	-	16:50	Negative	-
	Day -1	16:14	Positive	41.3	16:14	Positive	34.3	16:14	Negative	-
	Week 2	15:51	Negative	-	15:51	Negative	-	15:52	Negative	-
	Week 4	16:39	Negative	-	16:39	Negative	-	16:39	Negative	-
	Week 8	16:35	Negative	-	16:35	Negative	-	16:36	Negative	-
	Week 12	16:18	Negative	-	16:19	Negative	-	16:19	Negative	-
	Week 16	16:01	Negative	-	16:01	Negative	-	16:01	Negative	-
	Week 20	16:17	Negative	-	16:17	Negative	-	16:17	Negative	-
	Week 24	16:27	Negative	-	16:27	Negative	-	16:27	Negative	-
	Week 28	16:26	Negative	-	16:27	Negative	-	16:27	Negative	-
	Week 32	16:41	Negative	-	16:41	Negative	-	16:42	Negative	-
	Week 36	[redacted] 17:05	Negative	-	[redacted] 17:05	Negative	-	[redacted] 17:05	Negative	-

Subject ID	Analysis Visit	Sputum No.1 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.1 MGIT Culture	Sputum No.1 Time to Positive Signal (Days) [a]	Sputum No.2 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.2 MGIT Culture	Sputum No.2 Time to Positive Signal (Days) [a]	Sputum No.3 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.3 MGIT Culture	Sputum No.3 Time to Positive Signal (Days) [a]
[redacted]	Screening	[redacted] 16:20	Negative	-	[redacted] 16:20	Negative	-	[redacted] 16:21	Negative	-
	Day -1	16:46	Negative	-	16:46	Negative	-	16:46	Positive	22.7
	Week 2	15:48	Negative	-	15:48	Negative	-	15:48	Negative	-
	Week 4	16:19	Negative	-	16:19	Negative	-	16:20	Negative	-
	Week 8	16:32	Negative	-	16:32	Negative	-	16:33	Negative	-
	Week 12	17:03	Negative	-	17:04	Negative	-	17:05	Negative	-
	Week 16	16:07	Negative	-	16:07	Negative	-	16:07	Negative	-
	Week 20	15:32	Negative	-	15:32	Negative	-	15:32	Negative	-
	Week 24	15:43	Negative	-	15:43	Contaminated	-	15:43	Negative	-
[redacted]	Screening	15:00	Negative	-	15:00	Positive	28.7	15:00	Positive	32.8
	Day -1	15:00	Negative	-	15:00	Contaminated	-	15:00	Negative	-
	Week 2	16:00	Negative	-	16:00	Negative	-	16:00	Negative	-
	Week 4	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-
	Week 8	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-
	Week 12	11:15	Negative	-	11:15	Negative	-	11:15	Negative	-
	Week 16	11:05	Negative	-	11:05	Negative	-	11:05	Negative	-
	Week 20	11:20	Negative	-	11:20	Contaminated	-	11:20	Negative	-
	Week 24	10:45	Negative	-	10:45	Negative	-	10:45	Negative	-
	Week 30	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-	14:30	Negative	-
	Week 42	13:15	Negative	-	13:15	Negative	-	13:15	Negative	-
	Week 54	13:05	Negative	-	13:05	Negative	-	13:05	Negative	-
	Week 66	13:35	Negative	-	13:35	Negative	-	13:35	Negative	-
	Week 78	13:15	Negative	-	13:15	Negative	-	14:00	Negative	-

a: - is no data due to no growth during 42 days or contaminated.

[TEFMGIT01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFMGIT01.SAS] 11APR2017, 10:53

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 26（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-7 小川培地による喀痰培養の結果（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Analysis Visit	Sputum No.1 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.1 CFU	Sputum No.1 Time to Positive Signal (days) [a]	Sputum No.2 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.2 CFU	Sputum No.2 Time to Positive Signal (days) [a]	Sputum No.3 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.3 CFU	Sputum No.3 Time to Positive Signal (days) [a]
[redacted]	Screening	[redacted] 15:52	-(Negative)	-	[redacted] 15:51	1+(1-199)	41.0	[redacted] 15:58	1+(1-199)	15.0
	Day -1	16:11	1+(1-199)	18.0	16:14	1+(1-199)	20.0	16:15	1+(1-199)	20.0
	Week 2	14:44	-(Negative)	-	14:45	-(Negative)	-	14:46	-(Negative)	-
	Week 4	15:47	-(Negative)	-	15:48	-(Negative)	-	15:49	-(Negative)	-
	Week 8	15:47	-(Negative)	-	15:48	-(Negative)	-	15:49	-(Negative)	-
	Week 12	15:37	-(Negative)	-	15:38	-(Negative)	-	15:39	-(Negative)	-
	Week 16	15:44	-(Negative)	-	15:44	-(Negative)	-	15:45	-(Negative)	-
	Week 20	15:44	-(Negative)	-	15:44	-(Negative)	-	15:45	-(Negative)	-
	Week 24	15:37	Contaminated	-	15:38	-(Negative)	-	15:39	Contaminated	-
	Week 28	16:12	-(Negative)	-	16:13	-(Negative)	-	16:13	Contaminated	-
	Week 32	16:09	-(Negative)	-	16:11	-(Negative)	-	16:11	-(Negative)	-
	Week 36	15:59	Contaminated	-	16:00	-(Negative)	-	16:00	-(Negative)	-
	Week 40	16:47	-(Negative)	-	16:48	Contaminated	-	16:48	-(Negative)	-
	Week 44	16:47	-(Negative)	-	16:48	Contaminated	-	16:49	-(Negative)	-
	Week 48	16:24	-(Negative)	-	16:24	-(Negative)	-	16:25	-(Negative)	-
	Week 54	16:12	Contaminated	-	16:13	Contaminated	-	16:13	-(Negative)	-
	Week 66	17:26	-(Negative)	-	17:27	-(Negative)	-	17:27	-(Negative)	-
[redacted]	Screening	[redacted] 16:50	-(Negative)	-	[redacted] 16:52	-(Negative)	-	[redacted] 16:53	-(Negative)	-
	Day -1	16:15	-(Negative)	-	16:16	1+(1-199)	41.0	16:17	-(Negative)	-
	Week 2	15:52	-(Negative)	-	15:52	-(Negative)	-	15:54	-(Negative)	-
	Week 4	16:40	-(Negative)	-	16:41	-(Negative)	-	16:41	-(Negative)	-
	Week 8	16:36	-(Negative)	-	16:37	-(Negative)	-	16:37	-(Negative)	-
	Week 12	16:23	-(Negative)	-	16:23	-(Negative)	-	16:24	-(Negative)	-
	Week 16	16:03	-(Negative)	-	16:04	-(Negative)	-	16:04	-(Negative)	-
	Week 20	16:18	-(Negative)	-	16:19	-(Negative)	-	16:19	-(Negative)	-
	Week 24	16:28	-(Negative)	-	16:29	-(Negative)	-	16:29	-(Negative)	-
	Week 28	16:28	-(Negative)	-	16:28	-(Negative)	-	16:29	-(Negative)	-
	Week 32	16:43	-(Negative)	-	16:44	-(Negative)	-	16:45	-(Negative)	-
	Week 36	17:07	-(Negative)	-	17:08	-(Negative)	-	17:09	-(Negative)	-

Subject ID	Analysis Visit	Sputum No.1 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.1 CFU	Sputum No.1 Time to Positive Signal (days) [a]	Sputum No.2 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.2 CFU	Sputum No.2 Time to Positive Signal (days) [a]	Sputum No.3 Date/Time of Inoculation (Date, Time)	Sputum No.3 CFU	Sputum No.3 Time to Positive Signal (days) [a]
[redacted]	Screening	[redacted] 16:26	-(Negative)	-	[redacted] 16:26	-(Negative)	-	[redacted] 16:27	-(Negative)	-
	Day -1	16:50	-(Negative)	-	16:51	-(Negative)	-	16:52	-(Negative)	-
	Week 2	15:49	-(Negative)	-	15:49	-(Negative)	-	15:50	-(Negative)	-
	Week 4	16:22	-(Negative)	-	16:22	-(Negative)	-	16:23	-(Negative)	-
	Week 8	16:34	-(Negative)	-	16:34	-(Negative)	-	16:35	-(Negative)	-
	Week 12	17:05	-(Negative)	-	17:07	-(Negative)	-	17:08	-(Negative)	-
	Week 16	16:09	-(Negative)	-	16:10	-(Negative)	-	16:11	-(Negative)	-
	Week 20	15:35	-(Negative)	-	15:36	-(Negative)	-	15:37	-(Negative)	-
	Week 24	15:46	-(Negative)	-	15:46	-(Negative)	-	15:47	-(Negative)	-
[redacted]	Screening	15:00	-(Negative)	-	15:00	1+(1-199)	33.9	15:00	1+(1-199)	42.1
	Day -1	15:00	-(Negative)	-	15:00	-(Negative)	-	15:00	-(Negative)	-
	Week 2	16:00	-(Negative)	-	16:00	-(Negative)	-	16:00	-(Negative)	-
	Week 4	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-
	Week 8	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-
	Week 12	11:15	-(Negative)	-	11:15	-(Negative)	-	11:15	-(Negative)	-
	Week 16	11:05	-(Negative)	-	11:05	-(Negative)	-	11:05	-(Negative)	-
	Week 20	11:20	-(Negative)	-	11:20	-(Negative)	-	11:20	-(Negative)	-
	Week 24	10:45	-(Negative)	-	10:45	-(Negative)	-	10:45	-(Negative)	-
	Week 30	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-	14:30	-(Negative)	-
	Week 42	13:15	-(Negative)	-	13:15	-(Negative)	-	13:15	-(Negative)	-
	Week 54	13:05	-(Negative)	-	13:05	-(Negative)	-	13:05	-(Negative)	-
	Week 66	13:35	-(Negative)	-	13:35	-(Negative)	-	13:35	-(Negative)	-
	Week 78	13:15	-(Negative)	-	13:15	-(Negative)	-	13:15	-(Negative)	-

a: - is no data due to culture negative or contaminated.

[TEFOGW01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFOGW01.SAS] 11APR2017, 10:53

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 27（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-8 AFB 塗抹陰性化までの時間（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Time to AFB Smear Conversion (Days)
20701001	14
20701002	113
20701003	14
20702001	15

[TEFAFB02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFAFB02.SAS] 11APR2017, 10:53
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 30（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-9 CFU 数の経時推移（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Analysis Visit	CFU Counts in Solid Media
20701001	Screening	1+(1-199)
	Day -1	1+(1-199)
	Week 2	-(Negative)
	Week 4	-(Negative)
	Week 8	-(Negative)
	Week 12	-(Negative)
	Week 16	-(Negative)
	Week 20	-(Negative)
	Week 24	-(Negative)
	Week 28	-(Negative)
	Week 32	-(Negative)
	Week 36	-(Negative)
	Week 40	-(Negative)
	Week 44	-(Negative)
	Week 48	-(Negative)
	Week 54	-(Negative)
	Week 66	-(Negative)
20701002	Screening	-(Negative)
	Day -1	1+(1-199)
	Week 2	-(Negative)
	Week 4	-(Negative)
	Week 8	-(Negative)
	Week 12	-(Negative)
	Week 16	-(Negative)
	Week 20	-(Negative)
	Week 24	-(Negative)
	Week 28	-(Negative)
	Week 32	-(Negative)
	Week 36	-(Negative)
20701003	Screening	-(Negative)
	Day -1	-(Negative)
	Week 2	-(Negative)
	Week 4	-(Negative)
	Week 8	-(Negative)
	Week 12	-(Negative)
	Week 16	-(Negative)
	Week 20	-(Negative)
	Week 24	-(Negative)
20702001	Screening	1+(1-199)
	Day -1	-(Negative)
	Week 2	-(Negative)
	Week 4	-(Negative)
	Week 8	-(Negative)
	Week 12	-(Negative)
	Week 16	-(Negative)
	Week 20	-(Negative)
	Week 24	-(Negative)
	Week 30	-(Negative)
	Week 42	-(Negative)
	Week 54	-(Negative)
	Week 66	-(Negative)
	Week 78	-(Negative)

[TEFCFU.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFCFU.SAS] 11APR2017, 10:53
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 29（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-10 MGIT 陽性シグナルまでの時間の経時推移（TBC2001 試験：FAS）

Subject ID	Analysis Visit	Time to Positive Signal in MGIT (Days)
20701001	Screening	16.1
	Day -1	19.1
	Week 2	-
	Week 4	-
	Week 8	-
	Week 12	-
	Week 16	-
	Week 20	-
	Week 24	-
	Week 28	-
	Week 32	-
	Week 36	-
	Week 40	-
	Week 44	-
	Week 48	-
	Week 54	-
	Week 66	-
20701002	Screening	-
	Day -1	37.8
	Week 2	-
	Week 4	-
	Week 8	-
	Week 12	-
	Week 16	-
	Week 20	-
	Week 24	-
	Week 28	-
	Week 32	-
	Week 36	-
20701003	Screening	-
	Day -1	22.7
	Week 2	-
	Week 4	-
	Week 8	-
	Week 12	-
	Week 16	-
	Week 20	-
	Week 24	-
20702001	Screening	30.7
	Day -1	-
	Week 2	-
	Week 4	-
	Week 8	-
	Week 12	-
	Week 16	-
	Week 20	-
	Week 24	-
	Week 30	-
	Week 42	-
	Week 54	-
	Week 66	-
	Week 78	-

[TEFTPOS01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFTPOS01.SAS] 11APR2017, 10:53
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 28（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-11 TSP スコアの一覧（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID	Analysis Visit	Date of Collection	TSP Score [a] Cough	Fever	Chills	Sweating	Feeling Unwell	Mucus in Throat and/or Lungs	Coughing up Blood	Shortness of Breath	Weight Loss	Chest Pain	Fatigue/ Weakness	Decreased Appetite	Total Score	Change of Total Score
[redacted]	Screening	[redacted]	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	
	Day -1		1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
	Week 36		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
	Week 48		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
	Week 54		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
[redacted]	Screening		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	
	Day -1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 36		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[redacted]	Screening		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Day -1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[redacted]	Screening		0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	4	
	Day -1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
[redacted]	Screening		1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3	
	Day -1		1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	3	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-3
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-3
	Week 42		2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-1
	Week 54		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-3
	Week 78		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-3
[redacted]	Screening		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Day -1		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Week 12		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 24		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 36		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 48		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Week 54		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

a: 0: No, 1: Not a problem, 2: A little bit of a problem, 3. Somewhat of a problem, 4: Quite a bit of a problem, 5: A severe problem

[TEFTSP01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TEFTSP01.SAS] 11APR2017, 10:48

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 31（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-12 胸部 X 線のベースラインからの変化

（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	Result at Baseline		
	No Cavitations or Cavitations < 2 cm in Both Lungs	Cavitations >= 2 cm in 1 Lung Only	Cavitations >= 2 cm in Both Lungs
Investigational phase			
No cavitations or cavitations < 2 cm in both lungs	4 (100.0%)	0	-
Cavitations >= 2 cm in 1 lung only	0	2 (100.0%)	-
Cavitations >= 2 cm in both lungs	0	0	-
Overall treatment phase			
No cavitations or cavitations < 2 cm in both lungs	4 (100.0%)	0	-
Cavitations >= 2 cm in 1 lung only	0	2 (100.0%)	-
Cavitations >= 2 cm in both lungs	0	0	-

[TSFCX01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFCX01.SAS] 11APR2017, 10:43
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 42（5.3.5.2.4）

表 2.7.3.6-付録-13 BR 薬に対する感受性（C208 試験 Stage 1：mITT 解析対象集団）

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = AGAR PROPORTION

TIMEPOINT	TB MEDICATION	PLACEBO				TMC207			
		SUSCEPTIBILITY				SUSCEPTIBILITY			
		RESISTANT		SUSCEPTIBLE		RESISTANT		SUSCEPTIBLE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
BASELINE									
	CAPREOMYCIN	1	5.0	19	95.0			17	100.0
	ETHAMBUTOL	12	60.0	8	40.0	12	70.6	5	29.4
	ETHIONAMIDE	1	5.0	19	95.0	2	11.8	15	88.2
	ISONIAZID	20	100.0			17	100.0		
	KANAMYCIN	2	10.0	18	90.0	1	5.9	16	94.1
	OFLOXACIN	2	10.0	18	90.0	1	5.9	16	94.1
	PYRAZINAMIDE	15	71.4	6	28.6	10	58.8	7	41.2
	RIFAMPIN	20	100.0			17	100.0		
	STREPTOMYCIN	14	70.0	6	30.0	15	88.2	2	11.8
WEEK 8									
	CAPREOMYCIN			8	100.0	1	100.0		
	ETHAMBUTOL	5	62.5	3	37.5	1	100.0		
	ETHIONAMIDE			8	100.0	1	100.0		
	ISONIAZID	8	100.0			1	100.0		
	KANAMYCIN	1	12.5	7	87.5	1	100.0		
	OFLOXACIN	2	25.0	6	75.0			1	100.0
	PYRAZINAMIDE	7	87.5	1	12.5	1	100.0		
	RIFAMPIN	8	100.0			1	100.0		
	STREPTOMYCIN	6	75.0	2	25.0	1	100.0		
WEEK 24									
	CAPREOMYCIN			1	100.0				
	ETHAMBUTOL	1	100.0						
	ETHIONAMIDE			1	100.0				
	ISONIAZID	1	100.0						
	KANAMYCIN			1	100.0				
	OFLOXACIN	1	100.0						

(Continued)

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = AGAR PROPORTION

TIMEPOINT	TB MEDICATION	PLACEBO				TMC207			
		SUSCEPTIBILITY				SUSCEPTIBILITY			
		RESISTANT		SUSCEPTIBLE		RESISTANT		SUSCEPTIBLE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
WEEK 24									
	PYRAZINAMIDE	1	100.0						
	RIFAMPIN	1	100.0						
	STREPTOMYCIN	1	100.0						
WEEK 28									
	CAPREOMYCIN			1	100.0				
	ETHAMBUTOL	1	100.0						
	ETHIONAMIDE			1	100.0				
	ISONIAZID	1	100.0						
	KANAMYCIN			1	100.0				
	OFLOXACIN	1	100.0						
	PYRAZINAMIDE	1	100.0						
	RIFAMPIN	1	100.0						
	STREPTOMYCIN	1	100.0						
WEEK 60									
	CAPREOMYCIN	1	50.0	1	50.0				
	ETHAMBUTOL	1	50.0	1	50.0				
	ETHIONAMIDE			2	100.0				
	ISONIAZID	1	50.0	1	50.0				
	KANAMYCIN	1	50.0	1	50.0				
	OFLOXACIN	1	50.0	1	50.0				
	PYRAZINAMIDE	2	100.0						
	RIFAMPIN	2	100.0						
	STREPTOMYCIN	2	100.0						
ENDPOINT									
	CAPREOMYCIN	1	10.0	9	90.0	1	100.0		
	ETHAMBUTOL	7	70.0	3	30.0	1	100.0		

(Continued)

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = AGAR PROPORTION

TIMEPOINT	TB MEDICATION	PLACEBO				TMC207			
		SUSCEPTIBILITY				SUSCEPTIBILITY			
		RESISTANT		SUSCEPTIBLE		RESISTANT		SUSCEPTIBLE	
		N	%	N	%	N	%	N	%
ENDPOINT									
	ETHIONAMIDE			10	100.0	1	100.0		
	ISONIAZID	9	90.0	1	10.0	1	100.0		
	KANAMYCIN	2	20.0	8	80.0	1	100.0		
	OFLOXACIN	5	50.0	5	50.0			1	100.0
	PYRAZINAMIDE	9	90.0	1	10.0	1	100.0		
	RIFAMPIN	10	100.0			1	100.0		
	STREPTOMYCIN	9	90.0	1	10.0	1	100.0		

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display MCB.17（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.3.6-付録-14 ベースライン時の BR 薬に対する感受性

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

n (%) of isolates susceptible[a] to	C208 Stage 2						C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		All Subjects		TMC207/BR	
	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
EMB	54	18 (33.3)	59	28 (47.5)	113	46 (40.7)	168	38 (22.6)
SM	54	9 (16.7)	59	15 (25.4)	113	24 (21.2)	167	33 (19.8)
PZA	56	18 (32.1)	59	26 (44.1)	115	44 (38.3)	173	38 (22.0)
ETH	54	50 (92.6)	58	52 (89.7)	112	102 (91.1)	168	139 (82.7)
OFL	54	48 (88.9)	58	54 (93.1)	112	102 (91.1)	167	102 (61.1)
KAN	54	47 (87.0)	58	51 (87.9)	112	98 (87.5)	167	121 (72.5)
CAP	54	47 (87.0)	58	51 (87.9)	112	98 (87.5)	167	142 (85.0)
PAS-C	57	54 (94.7)	58	54 (93.1)	115	108 (93.9)	167	130 (77.8)
INH high concentration [b]	42	4 (9.5)	40	2 (5.0)	82	6 (7.3)	118	11 (9.3)

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; N = number of subjects with data; n = number of subjects susceptible to the specified drug; OFL = ofloxacin; PAS-C = para-aminosalicylic acid; PZA = pyrazinamide; SM = streptomycin

[a] Based on the agar proportion method (and the MGIT 960 system for PZA).

[b] The high concentration of INH is 1 µg/mL in 7H11 agar medium (opposed to the critical concentration, which is 0.2 µg/mL in 7H11 agar medium) and is used to detect isolates with high level resistance to INH (eg, *katG* mutations[10)]).

表 2.7.3.6-付録-15 ベースライン時に DST で感受性を示した BR 薬の数（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2									C209		
	TMC207/BR			Placebo/BR			All Subjects			TMC207/BR		
Subjects with isolates susceptible to	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$	n	%	$\%_{cum}$
Number of active anti-TB drugs (validated critical concentrations only)[a]												
9	1	1.9	1.9	0	0	0	1	0.9	0.9	0	0	0
8	0	0	1.9	9	16.4	16.4	9	8.3	9.3	9	5.5	5.5
7	11	20.8	22.6	7	12.7	29.1	18	16.7	25.9	12	7.3	12.8
6	9	17.0	39.6	15	27.3	56.4	24	22.2	48.1	24	14.6	27.4
5	17	32.1	71.7	14	25.5	81.8	31	28.7	76.9	42	25.6	53.0
4	11	20.8	92.5	6	10.9	92.7	17	15.7	92.6	30	18.3	71.3
3	4	7.5	100	3	5.5	98.2	7	6.5	99.1	17	10.4	81.7
2	0	0	100	1	1.8	100	1	0.9	100	19	11.6	93.3
1	0	0	100	0	0	100	0	0	100	9	5.5	98.8
0	0	0	100	0	0	100	0	0	100	2	1.2	100
Number of active anti-TB drugs in baseline BR (validated critical concentrations only)[a]												
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0.6
5	3	5.7	5.7	11	20.0	20.0	14	13.0	13.0	11	6.6	7.2
4	17	32.1	37.7	13	23.6	43.6	30	27.8	40.7	35	21.0	28.1
3	20	37.7	75.5	20	36.4	80.0	40	37.0	77.8	65	38.9	67.1
2	12	22.6	98.1	8	14.5	94.5	20	18.5	96.3	20	12.0	79.0
1	1	1.9	100	3	5.5	100	4	3.7	100	27	16.2	95.2
0	0	0	100	0	0	100	0	0	100	8	4.8	100

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; n = number of subjects with result; OFL = ofloxacin; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin; $\%_{cum}$ = cumulative percentage

[a] As DST testing was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST testing (validated critical concentrations) was done for: INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, and CAP.

表 2.7.3.6-付録-16 来院別の TMC207 の MIC（C208 試験 Stage 1：mITT 解析対象集団）

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = AGAR PROPORTION

TIMEPOINT	MIC OF TMC207	PLACEBO		TMC207	
		N	%	N	%
BASELINE					
	0.0075 UG/ML	1	4.5	1	5.3
	0.015 UG/ML	6	27.3	2	10.5
	0.03 UG/ML	3	13.6	5	26.3
	0.06 UG/ML	7	31.8	7	36.8
	0.12 UG/ML	3	13.6	2	10.5
	0.24 UG/ML	2	9.1		
	0.48 UG/ML			1	5.3
	>0.48 UG/ML			1	5.3
	** TOTAL **	22	100.0	19	100.0
WEEK 8					
	0.015 UG/ML	3	42.9		
	0.03 UG/ML	1	14.3		
	0.06 UG/ML	3	42.9		
	0.24 UG/ML			1	100.0
	** TOTAL **	7	100.0	1	100.0
WEEK 24					
	0.0075 UG/ML	1	100.0		
	** TOTAL **	1	100.0		
WEEK 28					
	0.06 UG/ML	1	100.0		
	** TOTAL **	1	100.0		
WEEK 60					
	0.015 UG/ML	2	100.0		
	** TOTAL **	2	100.0		
ENDPOINT					
	0.0075 UG/ML	1	11.1		
	0.015 UG/ML	3	33.3		
	0.03 UG/ML	1	11.1		
	0.06 UG/ML	4	44.4		
	0.24 UG/ML			1	100.0

(Continued)

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = AGAR PROPORTION

TIMEPOINT	MIC OF TMC207	PLACEBO		TMC207	
		N	%	N	%
ENDPOINT					
	** TOTAL **	9	100.0	1	100.0

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

POPULATION: MODIFIED INTENT TO TREAT

METHOD = REMA

TIMEPOINT	MIC OF TMC207	PLACEBO		TMC207	
		N	%	N	%
BASELINE					
	0.0078 UG/ML	2	9.1	2	10.5
	0.0156 UG/ML	6	27.3	4	21.1
	0.0313 UG/ML	5	22.7	6	31.6
	0.0625 UG/ML	5	22.7	5	26.3
	0.125 UG/ML	2	9.1		
	0.25 UG/ML	2	9.1	2	10.5
	** TOTAL **	22	100.0	19	100.0
WEEK 7					
	0.0625 UG/ML			1	100.0
	** TOTAL **			1	100.0
WEEK 8					
	0.0078 UG/ML	1	14.3		
	0.0156 UG/ML	1	14.3	1	100.0
	0.0313 UG/ML	3	42.9		
	0.0625 UG/ML	2	28.6		
	** TOTAL **	7	100.0	1	100.0
WEEK 24					
	0.0156 UG/ML	1	100.0		
	** TOTAL **	1	100.0		
WEEK 28					
	0.0313 UG/ML	1	100.0		
	** TOTAL **	1	100.0		
WEEK 60					
	0.0156 UG/ML	1	100.0		
	** TOTAL **	1	100.0		
ENDPOINT					
	0.0156 UG/ML	3	33.3	1	50.0
	0.0313 UG/ML	4	44.4		
	0.0625 UG/ML	2	22.2	1	50.0
	** TOTAL **	9	100.0	2	100.0

BASELINE IS THE LAST MEASUREMENT BEFORE FIRST INTAKE OF STUDY MEDICATION

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display MCB.19（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.3.6-付録-17 ベースライン時の TMC207 の MIC

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2	C209
TMC207 MIC[a], n (%)	N = 115	N = 167
0.0075 µg/mL	3 (2.6)	1 (0.6)
0.015 µg/mL	13 (11.3)	14 (8.4)
0.03 µg/mL	30 (26.1)	32 (19.2)
0.06 µg/mL	53 (46.1)	81 (48.5)
0.12 µg/mL	12 (10.4)	34 (20.4)
0.24 µg/mL	2 (1.7)	0 (0)
0.48 µg/mL	2 (1.7)	4 (2.4)
> 0.48 µg/mL	0 (0)	1 (0.6)
MIC_{50}	0.06 µg/mL	0.06 µg/mL
MIC_{90}	0.12 µg/mL	0.12 µg/mL

N = number of subjects with data; n = number of subjects with that TMC207 MIC

[a] The following TMC207 concentrations were tested on solid medium (7H11 agar): 0.0075, 0.015, 0.03, 0.06, 0.12, 0.24, and 0.48 µg/mL.

表 2.7.3.6-付録-18 Week 24 の胸部 X 線のベースラインからの変化

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2		C209
Change in Cavitation Category from Baseline at Week 24, n (%)	TMC207/BR N = 55	Placebo/BR N = 51	TMC207/BR N = 174
Improvement[a]	23 (41.8)	20 (39.2)	64 (36.8)
No change	29 (52.7)	27 (52.9)	107 (61.5)
Worsening[b]	3 (5.5)	4 (7.8)	3 (1.7)

N = number of subjects with data at baseline and at Week 24, n = number of subjects with that result

[a] A change from cavitation in both lungs to either cavitation in one lung only or to no cavitation, or a change from cavitation in one lung only to no cavitation, with cavitation defined as the presence of at least one cavity ≥ 2 cm.

[b] A change from no cavitation to either cavitation in one lung only or to cavitation in both lungs, or a change from cavitation in one lung only to cavitation in both lungs, with cavitation defined as the presence of at least one cavity ≥ 2 cm.

表 2.7.3.6-付録-19 最終評価時点の胸部 X 線のベースラインからの変化

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2		C209
Change in Cavitation Category from Baseline at Endpoint, n (%)	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 65	TMC207/BR N = 199
Improvement[a]	30 (45.5)	29 (44.6)	96 (48.2)
No change	32 (48.5)	30 (46.2)	101 (50.8)
Worsening[b]	4 (6.1)	6 (9.2)	2 (1.0)

N = number of subjects with data at baseline and at endpoint, n = number of subjects with that result

[a] A change from cavitation in both lungs to either cavitation in one lung only or to no cavitation, or a change from cavitation in one lung only to no cavitation, with cavitation defined as the presence of at least one cavity ≥ 2 cm.

[b] A change from no cavitation to either cavitation in one lung only or to cavitation in both lungs, or a change from cavitation in one lung only to cavitation in both lungs, with cavitation defined as the presence of at least one cavity ≥ 2 cm.

表 2.7.3.6-付録-20 Week 24 の MGIT 培養成績別の体重変化

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
Change in Weight at Week 24 Compared to Baseline, n (%)	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder
	N = 48	N = 4	N = 36	N = 16	N = 158	N = 24
> 5% Decrease in Weight	3 (6.3)	0	0	2 (12.5)	12 (7.6)	4 (16.7)
Stable Weight	25 (52.1)	0	17 (47.2)	6 (37.5)	85 (53.8)	13 (54.2)
> 5% Increase in Weight	20 (41.7)	4 (100)	19 (52.8)	8 (50.0)	61 (38.6)	7 (29.2)

N = number of subjects with paired data (only subjects with weight data at baseline and Week 24 are included),
n = number of subjects with that result

表 2.7.3.6-付録-21 最終評価時点の MGIT 培養成績別の体重変化

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
Change in Weight at Endpoint Compared to Baseline, n (%)	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder	Responder	Non-Responder
	N = 52	N = 13	N = 41	N = 24	N = 172	N = 32
> 5% Decrease in Weight	5 (9.6)	3 (23.1)	2 (4.9)	5 (20.8)	11 (6.4)	7 (21.9)
Stable Weight	10 (19.2)	3 (23.1)	10 (24.4)	4 (16.7)	66 (38.4)	15 (46.9)
> 5% Increase in Weight	37 (71.2)	7 (53.8)	29 (70.7)	15 (62.5)	95 (55.2)	10 (31.3)

N = number of subjects with paired data (only subjects with weight data at baseline and endpoint are included),
n = number of subjects with that result

表 2.7.3.6-付録-22 ベースライン時の BR 薬に対する感受性別の
Week 24 の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

Parameter	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	N	24-week responder (no overruling), n (%)	N	24-week responder (no overruling), n (%)	N	24-week responder (no overruling), n (%)
Extent of Resistance[a] of *M. tuberculosis* Strain at Baseline						
$MDR_{H\&R}$-TB	39	33 (84.6)	45	32 (71.1)	93	83 (89.2)
pre-XDR-TB	15	11 (73.3)	12	4 (33.3)	44	35 (79.5)
SLI-pre-XDR-TB	9	7 (77.8)	8	3 (37.5)	13	9 (69.2)
FQ-pre-XDR-TB	6	4 (66.7)	4	1 (25.0)	31	26 (83.9)
XDR-TB	-	NA	-	NA	36	20 (55.6)
PZA Susceptibility at Baseline						
Resistant	38	28 (73.7)	33	17 (51.5)	135	105 (77.8)
Susceptible	18	17 (94.4)	25	19 (76.0)	37	32 (86.5)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (agar proportion method, only validated critical concentrations[a])						
0	-	NA	-	NA	14	9 (64.3)
1	-	NA	3	2 (66.7)	28	19 (67.9)
2	13	8 (61.5)	8	3 (37.5)	36	27 (75.0)
3	20	17 (85.0)	22	15 (68.2)	58	52 (89.7)
4	17	16 (94.1)	13	6 (46.2)	21	18 (85.7)
5	4	3 (75.0)	10	9 (90.0)	8	7 (87.5)

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with culture conversion; NA = not applicable; OFL = ofloxacin; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST (validated critical concentrations) was done for INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, and CAP.

表 2.7.3.6-付録-23 ベースライン時の BR 薬に対する感受性別の
最終評価時点の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	responder (no overruling)		responder (no overruling)		responder (no overruling)	
Parameter	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Extent of Resistance[a] of *M. tuberculosis* Isolate at Baseline						
$MDR_{H\&R}$-TB	39	29 (74.4)	46	29 (63.0)	93	82 (88.2)
pre-XDR-TB	15	11 (73.3)	12	6 (50.0)	44	34 (77.3)
SLI-pre-XDR-TB	-	NA	-	NA	13	9 (69.2)
FQ-pre-XDR-TB	-	NA	-	NA	31	25 (80.6)
XDR-TB	-	NA	-	NA	37	26 (70.3)
PZA Susceptibility at Baseline						
Resistant	38	26 (68.4)	33	16 (48.5)	135	108 (80.0)
Susceptible	18	16 (88.9)	26	19 (73.1)	38	33 (86.8)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (agar proportion method, only validated critical concentrations[a])						
0	0	0 (0)	0	0 (0)	8	7 (87.5)
1	1	0 (0)	3	1 (33.3)	27	18 (66.7)
2	12	7 (58.3)	8	5 (62.5)	20	13 (65.0)
3	20	15 (75.0)	20	11 (55.0)	65	57 (87.7)
4	17	16 (94.1)	13	9 (69.2)	35	32 (91.4)
5	3	2 (66.7)	11	6 (54.5)	11	8 (72.7)
6	0	0 (0)	0	0 (0)	1	1 (100)

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with culture conversion; NA = not applicable; OFL = ofloxacin; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST (validated critical concentrations) was done for INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, and CAP.

表 2.7.3.6-付録-24 ベースライン時の TMC207 の MIC 別の Week 24 の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：
中間解析，no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

Baseline TMC207 MIC (agar), n (%)	C208 Stage 1 TMC207/BR		C208 Stage 2 TMC207/BR		C209 TMC207/BR	
	N	24-week responder, n (%)	N	24-week responder, n (%)	N	24-week responder, n (%)
0.0075 µg/mL	1	1 (100)	1	1 (100)	1	1 (100)
0.015 µg/mL	2	1 (50.0)	5	5 (100)	13	10 (76.9)
0.03 µg/mL	5	5 (100)	17	16 (94.1)	32	24 (75.0)
0.06 µg/mL	7	7 (100)	24	13 (54.2)	81	67 (82.7)
0.12 µg/mL	2	2 (100)	7	7 (100)	34	28 (82.4)
0.24 µg/mL	0	-	2	1 (50.0)	0	-
0.48 µg/mL	1	0	1	1 (100)	4	3 (75.0)
> 0.48 µg/mL	1	1 (100)	0	-	1	0

N = number of subjects with that TMC207 MIC; n = number of 24-week responders (no overruling)

表 2.7.3.6-付録-25 ベースライン時の TMC207 の MIC 別の
最終解析時点の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2		C209	
	TMC207/BR		TMC207/BR	
	responder		responder	
Baseline TMC207 MIC (agar), n (%)	N	n (%)	N	n (%)
0.0075 µg/mL	1	1 (100)	1	1 (100)
0.015 µg/mL	5	4 (80.0)	14	10 (71.4)
0.03 µg/mL	17	15 (88.2)	32	23 (71.9)
0.06 µg/mL	24	16 (66.7)	81	68 (84.0)
0.12 µg/mL	7	6 (85.7)	34	29 (85.3)
0.24 µg/mL	2	1 (50.0)	0	-
0.48 µg/mL	1	1 (100)	4	4 (100)
> 0.48 µg/mL	0	-	1	1 (100)

N = number of subjects with that TMC207 MIC; n = number of 24-week responders (no overruling)

表 2.7.3.6-付録-26 サブグループ別の最終評価時点の喀痰培養陰性化率
（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，missing=failure 解析，
mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR Responder (missing = failure)		Placebo/BR Responder (missing = failure)		TMC207/BR Responder (missing = failure)	
Parameter	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
Race						
American Indian or Alaska Native	-	NA	-	NA	6	5 (83.3)
Asian	-	NA	-	NA	84	70 (83.3)
Black or African American	-	NA	-	NA	67	39 (58.2)
White	-	NA	-	NA	48	34 (70.8)
Lung Cavitation						
No cavitation	12	8 (66.7)	10	6 (60.0)	70	57 (81.4)
Cavitation in one lung only	42	26 (61.9)	41	19 (46.3)	108	73 (67.6)
Cavitation in both lungs	12	7 (58.3)	15	4 (26.7)	27	18 (66.7)
Pooled Center						
Asia (for C209: other than China)	8	6 (75.0)	4	3 (75.0)	31	24 (77.4)
China	-	NA	-	NA	50	43 (86.0)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	4 (57.1)	41	31 (75.6)
South Africa (All)	37	20 (54.1)	42	15 (35.7)	-	-
South Africa (- 1)	14	7 (50.0)	17	6 (35.3)	-	NA
South Africa (- 2)	13	8 (61.5)	13	7 (53.8)	-	NA
South Africa (- other)	10	5 (50.0)	12	2 (16.7)	70	42 (60.0)
South America	15	12 (80.0)	13	7 (53.8)	13	8 (61.5)
Extent of Resistance of *M. tuberculosis* Isolate at Baseline						
$MDR_{H\&R}$-TB	39	27 (69.2)	46	20 (43.5)	93	68 (73.1)
pre-XDR-TB	15	9 (60.0)	12	5 (41.7)	44	31 (70.5)
XDR-TB	-	NA	-	NA	37	23 (62.2)
PZA Susceptibility at Baseline[a]						
Resistant	38	23 (60.5)	33	11 (33.3)	135	96 (71.1)
Susceptible	18	13 (72.2)	26	14 (53.8)	38	25 (65.8)
HIV Status at Baseline						
Negative	61	38 (62.3)	52	23 (44.2)	190	140 (73.7)
Positive	5	3 (60.0)	14	6 (42.9)	8	3 (37.5)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (agar proportion method, only validated critical concentrations[a])						
< 3 active drugs	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)	55	33 (60.0)
>= 3 active drugs	40	30 (75.0)	44	19 (43.2)	112	83 (74.1)
Baseline BMI category						
< 18 kg/m^2	24	13 (54.2)	29	11 (37.9)	49	35 (71.4)
≥ 18 - < 20 kg/m^2	10	7 (70.0)	13	5 (38.5)	59	40 (67.8)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	28	19 (67.9)	18	9 (50.0)	77	57 (74.0)
≥ 25 kg/m^2	4	2 (50.0)	6	4 (66.7)	20	16 (80.0)
Baseline Albumin Grade						
Grade 0	38	26 (68.4)	24	13 (54.2)	167	126 (75.4)
Grade 1	11	7 (63.6)	14	7 (50.0)	15	10 (66.7)
Grade 2	14	7 (50.0)	27	9 (33.3)	22	12 (54.5)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	0	1	0

CAP = capreomycin; EMB = ethambutol; ETH = ethionamide; INH = isoniazid; KAN = kanamycin; N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with culture conversion; NA = not applicable; OFL = ofloxacin; PAS-C = para-aminosalicylic acid; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin; SM = streptomycin

[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST (validated critical concentrations) was done for INH, RMP, EMB, SM, PZA, ETH, OFL, KAN, PAS-C and CAP.

表 2.7.3.6-付録-27 地域別の最終評価時点の喀痰培養陰性化率

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：最終解析，missing=failure 解析及び no overruling 解析，mITT 解析対象集団）

	C208 Stage 2				C209	
	TMC207/BR		Placebo/BR		TMC207/BR	
	Responder		Responder		Responder	
Culture Conversion Rates	N	n (%)	N	n (%)	N	n (%)
by Region, Missing = Failure						
Asia (for C209: other than China)	8	6 (75.0)	4	3 (75.0)	31	24 (77.4)
China	-	NA	-	NA	50	43 (86.0)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	4 (57.1)	41	31 (75.6)
South Africa	37	20 (54.1)	42	15 (35.7)	70	42 (60.0)
South America	15	12 (80.0)	13	7 (53.8)	13	8 (61.5)
by Region, No Overruling						
Asia (for C209: other than China)	8	8 (100)	4	3 (75.0)	31	27 (87.1)
China	-	NA	-	NA	50	44 (88.0)
Eastern Europe	6	5 (83.3)	7	5 (71.4)	41	36 (87.8)
South Africa	37	25 (67.6)	42	22 (52.4)	70	54 (77.1)
South America	15	14 (93.3)	13	11 (84.6)	13	11 (84.6)

N = number of subjects in subgroup; n = number of subjects with this observation; NA = not applicable

表 2.7.3.6-付録-28 再燃例（C208 試験 Stage 1：mITT 解析対象集団）

Trial Subject ID	Treatment	TB Type at Baseline	Time of First Culture Conversion (Sample Date)	Response at Week 24	Time of Relapse (Sample Date)	Relapse On/Off Treatment	Last Intake TMC207/ Placebo	Last Intake any BR drug	Major Protocol Violation due to BR Interruption[a] (Period of BR Interruption)
C208 Stage 1	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 18	Responder	Week 84	On	15 Oct 07	17 Aug 09	Yes
208-3004			(19 Dec 07)		(30 Mar 09)				(3 Nov 07 to 14 Nov 07 and 25 Dec 07 to 18 Jan 08)
208-3012	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 4	Responder	Week 84	On[b]	27 Aug 07	10 Feb 09	Yes
			(01 Aug 07)		(10 Feb 09)				(05 Jun 08 to 22 Jun 08, 22 Oct 08 to 18 Nov 08, and 20 Nov 08 to 09 Feb 09)
208-3030	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 18	Responder	Week 60	On	27 Aug 07	Ongoing	Yes
			(08 Nov 07)		(26 Aug 08)				(23 Nov 07 to 18 Dec 07, 20 Dec 07 to 31 Dec 07, and 30 May 08 to 15 Jun 08)
208-3032	Placebo/BR	pre-XDR-TB	Week 18	Responder	Week 36	On	03 Sep 07	Ongoing	No
			(12 Nov 07)		(14 Apr 08)				
208-3095[c]	Placebo/BR	pre-XDR-TB	Week 10	Responder	Week 104	On	19 Nov 07	Ongoing	No
			(06 Dec 07)		(28 Sep 09)				
208-3124	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 8 (09 Jan 08)	Responder	Week 28 (02 Jun 08)	On	03 Jan 08	01 Jul 08	Yes (3 Jun 08 to 01 Jul 08)

Note that CRF IDs are underlined for those subjects whose isolates developed resistance to at least one of the tested anti-TB drugs (agar proportion method, drugs with validated critical concentrations) at any time point during the trial.

a The major protocol violation associated with an interruption of BR for more than 2 weeks was assigned when visual inspection of a graphical display of the BR administration showed that less than 3 BR drugs were present for ≥ 14 days.

b This subject was on treatment but relapsed one day after the end of an interruption of the BR of more than 2 weeks (during which the subject took no BR drugs).

c This subject had a single positive MGIT result at trial end and was considered a responder in the final analysis of C208 Stage 1.

表 2.7.3.6-付録-29 再燃例（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：mITT 解析対象集団）

Trial Subject ID	Treatment	TB Type at Baseline	Time of First Culture Conversion (Sample Date)	Response at Week 24	Time of Relapse (Sample Date)	Relapse On/Off Treatment	Last Intake TMC207/ Placebo	Last Intake any BR drug	Major Protocol Violation due to BR Interruption[a] (Period of BR Interruption)
C208 Stage 2									
208-4137	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 18 (21 Oct 09)	Responder	Week 108 (13 Jul 11)	On	2 Dec 09	30 Sep 11	Yes (23 Apr 11 to 31 May 11 and at approximately Week 80)
208-4145	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 12 (28 Oct 09)	Responder	Week 32 (17 Mar 10)	On	20 Jan 10	14 Apr 10	No
208-4153	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 22 (27 Jan 10)	Responder	Week 36 (14 May 10)	On	10 Feb 10	19 Jan 11	Yes (17 Feb 10 to 10 Mar 10)
208-4224	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 28 (3 Mar 09)	Non-responder	Week 36 (28 Apr 09)	On	29 Jan 09	5 Nov 09	Yes (29 Apr 09 to 2 Jun 09 and 29 Jul 09 to 13 Oct 09)
208-4378	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 8 (22 Dec 08)	Non-responder	Week 14 (4 Feb 09)	On	20 Mar 09	Ongoing	No
208-4382	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 14 (11 May 09)	Responder	Week 120 (13 Jun 11)	Off	22 Jul 09	Oct 10	Yes (10 to 29 Jun 09)
208-4139	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 14 (5 Oct 09)	Non-responder	Week 36[b] (11 Mar 10)	On	14 Dec 09	Unknown[c]	Yes (16 Aug 11 to 4 Sep 11 and 15 Sep 11 to 4 Oct 11)
208-4144	Placebo/BR	MDR-TB	Week 5 (11 Sep 09)	Responder	Week 60 (1 Oct 10)	On	20 Jan 10	28 Oct 11	Yes (13 Jan 11 to 23 Feb 11)
208-4237	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 14 (24 Feb 09)	Responder	Week 120 (8 Mar 11)	Off	5 May 09	31 Aug 10	No
208-4240	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 18 (8 Apr 09)	Responder	Week 60 (2 Feb 10)	On[d]	20 May 09	Ongoing	Yes (4 Nov 09 to 20 Feb 10)
208-4280	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 12 (25 Nov 09)	Responder	Week 84 (22 Mar 11)	On	17 Feb 10	Nov 11	No
208-4369	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 10 (8 Oct 08)	Responder	Week 120 (17 Nov 10)	On	14 Jan 09	Ongoing	No
208-4380	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 8 (28 Jan 09)	Responder	Week 120 (23 Mar 11)	On	20 May 09	Ongoing	No

Trial Subject ID	Treatment	TB Type at Baseline	Time of First Culture Conversion (Sample Date)	Response at Week 24	Time of Relapse (Sample Date)	Relapse On/Off Treatment	Last Intake TMC207/ Placebo	Last Intake any BR drug	Major Protocol Violation due to BR Interruption[a] (Period of BR Interruption)
208-4383	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 14 (11 May 09)	Non-responder	Week 24 (21 Jul 09) Week 108 (28 Feb 11)	On/On	21 Jul 09	Ongoing	Yes (Week 52 to Week 84)
208-4394	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 24 (9 Dec 09)	Responder	Week 48 (26 May 10)	On	9 Dec 09	Aug 11	No
208-5803	Placebo/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 14 (5 Jan 10)	Responder	Week 120 (17 Jan 12)	On	18 Mar 10	Ongoing	Yes (30 Mar 11 to 8 May 11)
C209									
209-0027	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 24 (12 May 10)	Responder	Week 36 (5 Aug 10)	On	12 May 10	31 Jul 11	Yes (18 Feb 10 to 15 Mar 10, 18 Mar 10 to 14 Apr 10, 16 Apr 10 to 11 May 10, 13 May 10 to 4 Aug 10, 1 Sep 10 to 25 Nov 10, and 27 Nov 10 to 11 Feb 11)
209-0059	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 60 (13 Oct 11)	Non-responder	Week 120 (5 Dec 12)	Off	2 Feb 11	1 Apr 12	Yes
209-0121	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 8 (30 Aug 10)	Non-responder	Week 16 (18 Oct 10)	On	6 Oct 10	Ongoing	No
209-0172	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 20 (6 Sep 10)	Responder	Week 60 (16 Jun 11)	On	4 Oct 10	Ongoing	No
209-0175	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 2 (12 Aug 10)	Responder	Week 120 (26 Nov 12)	Off	14 Jan 11	22 Jun 12	No
209-0264	TMC207/BR	$MDR_{H\&R}$-TB	Week 4 (7 May 10)	Responder	Week 120 (27 Jul 12)	Off	20 Sep 10	13 Jul 12	No
209-0270	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 8 (23 Jul 10)	Non-responder	Week 16 (20 Sep 10)	On	12 Nov 10	Ongoing	No
209-0343	TMC207/BR	pre-XDR-TB	Week 12 (11 Aug 10)	Responder	Week 48 (21 Apr 11)	On	31 Oct 10	Ongoing	No

Trial Subject ID	Treatment	TB Type at Baseline	Time of First Culture Conversion (Sample Date)	Response at Week 24	Time of Relapse (Sample Date)	Relapse On/Off Treatment	Last Intake TMC207/ Placebo	Last Intake any BR drug	Major Protocol Violation due to BR Interruption[a] (Period of BR Interruption)

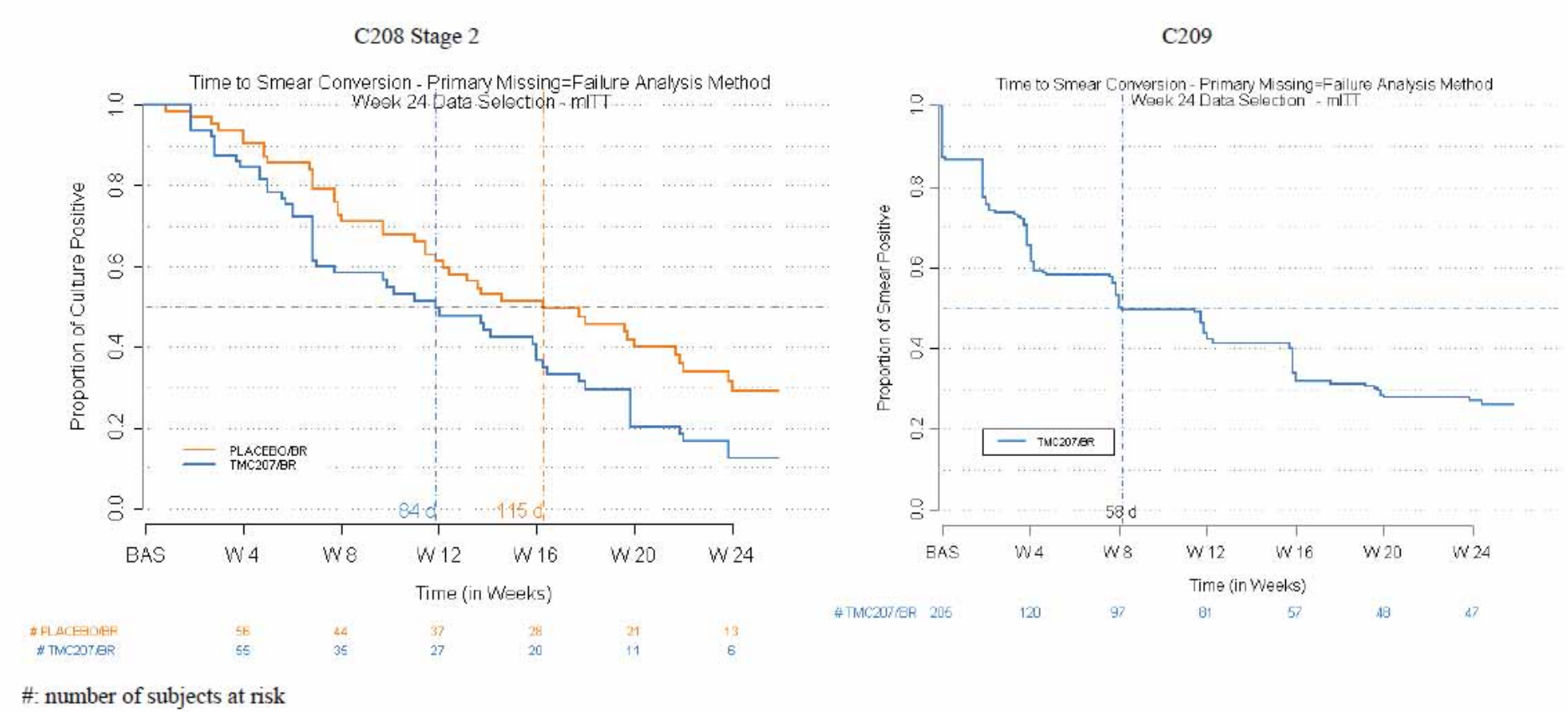
EMB = ethambutol; NA = not available; OFL = ofloxacin

a The major protocol violation associated with an interruption of BR for more than 2 weeks was assigned when visual inspection of a graphical display of the BR administration showed that less than 3 BR drugs were present for ≥ 14 days.

b This subject had first culture conversion at Week 14 followed by a confirmed positive MGIT results at Week 22 and was therefore considered 24-week non-responder. The subject culture converted again at Week 28 and relapsed at Week 36.

c Although last intake of BR drugs was unknown at the time of database cut-off for the interim analysis, treatment for this subject was indicated as ongoing at time of relapse.

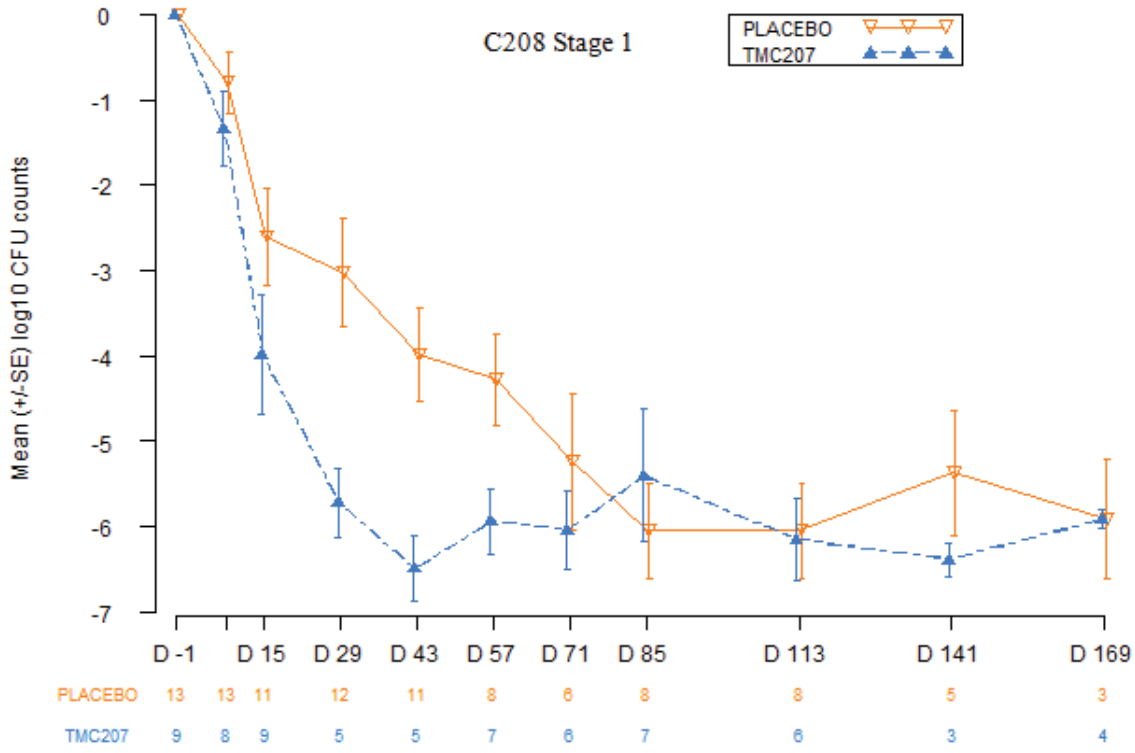
d This subject had relapse during an interruption of BR reported as major PV but was still taking OFL and EMB; these 2 drugs comprised the BR for nearly 3 months prior to relapse.



#: number of subjects at risk

図 2.7.3.6-付録-1 Kaplan-Meier 法を用いた Week 24 までの AFB 塗抹陽性例の割合の経時推移

（C208 試験 Stage 2 及び C209 試験：中間解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



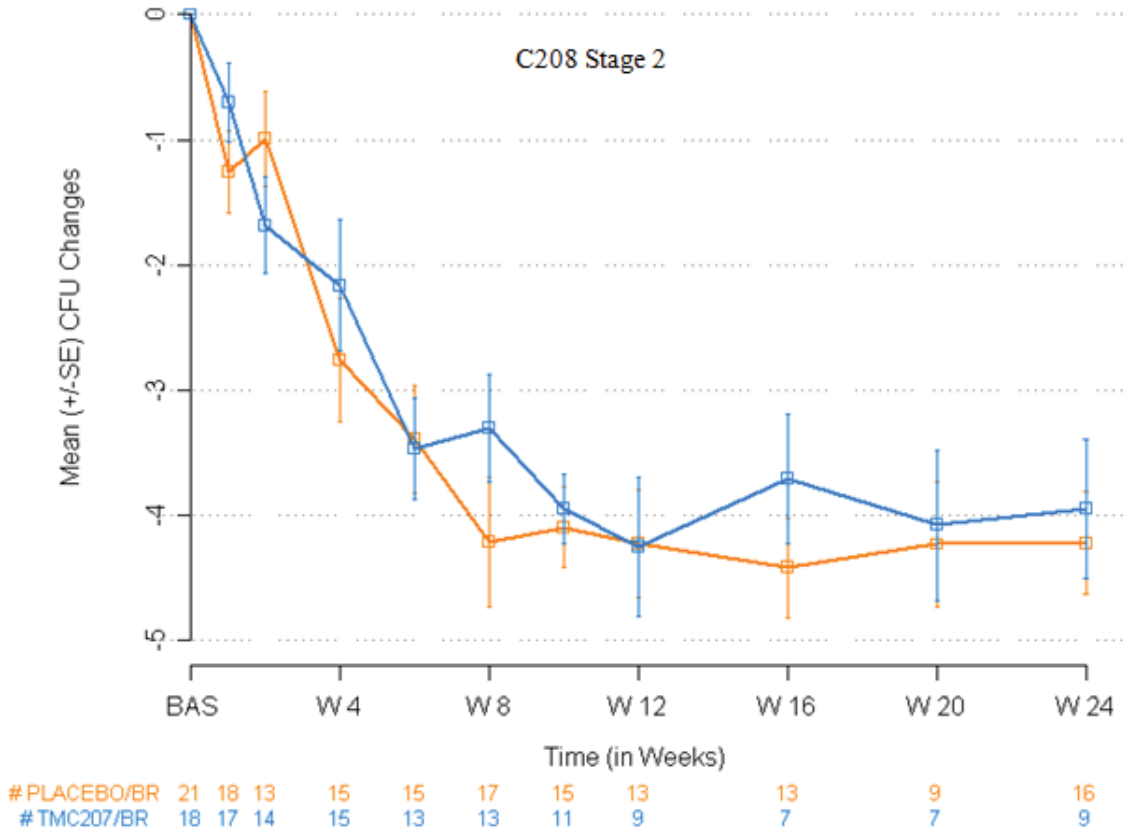
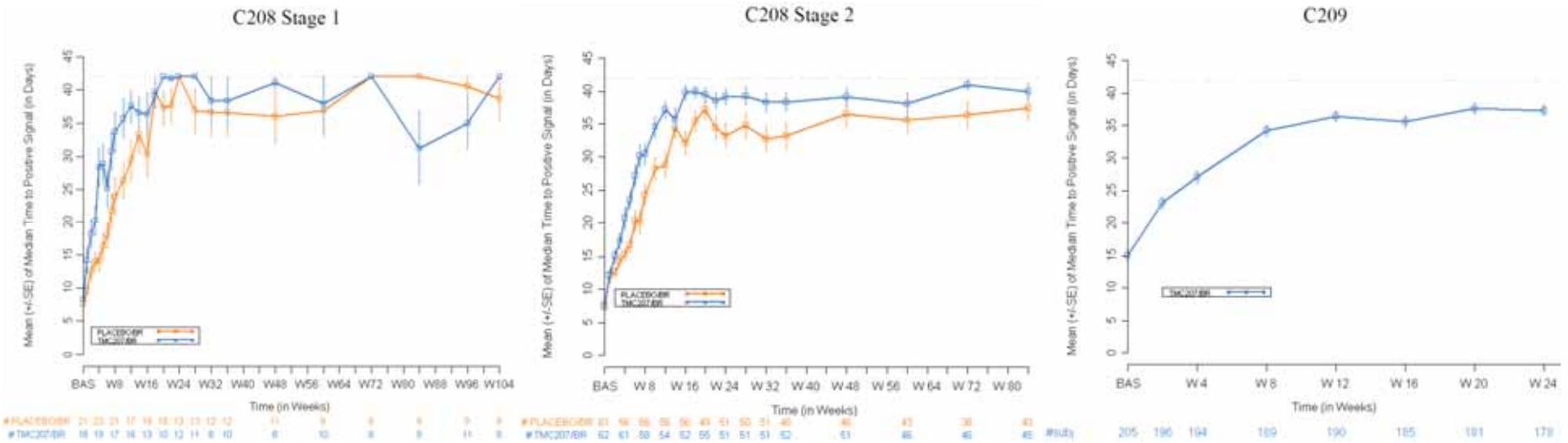


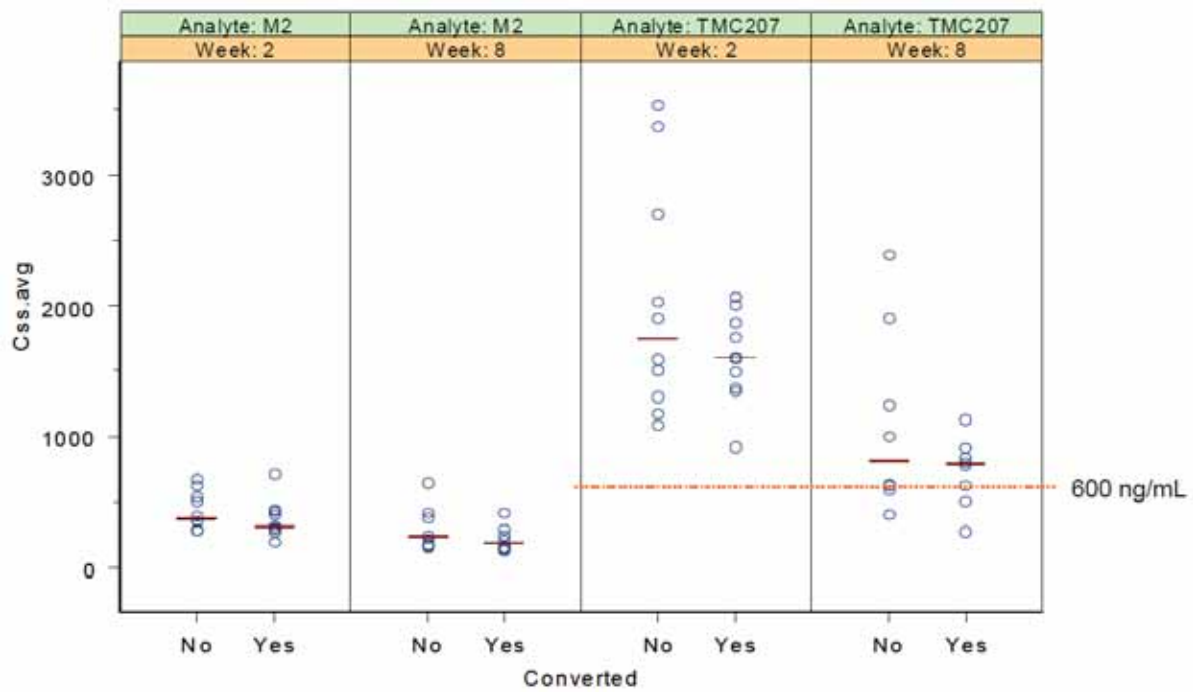
図 2.7.3.6-付録-2 喀痰中 CFU 数のベースラインからの変化量（平均値）

（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2：mITT 解析対象集団）



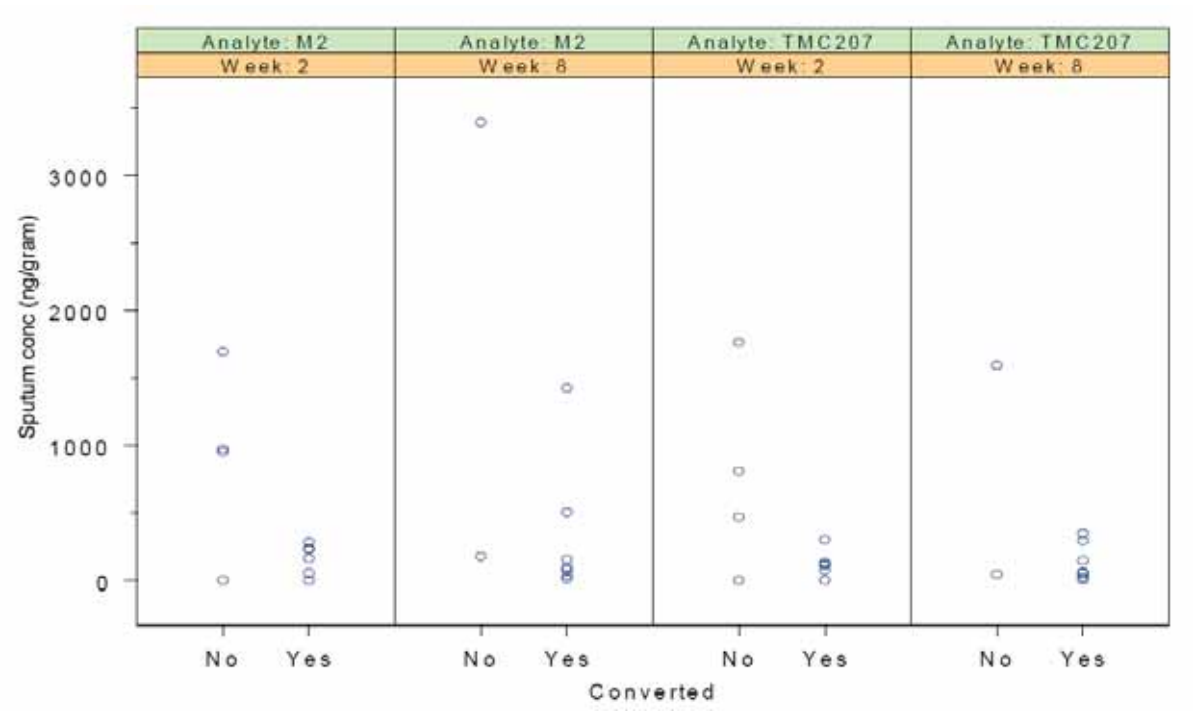
#: number of subjects with data
Note: for negative samples, time to signal was imputed with 42 days.

図 2.7.3.6-付録-3 MGIT 陽性シグナルまでの時間（平均値）（C208 試験 Stage 1，Stage 2 及び C209 試験：mITT 解析対象集団）



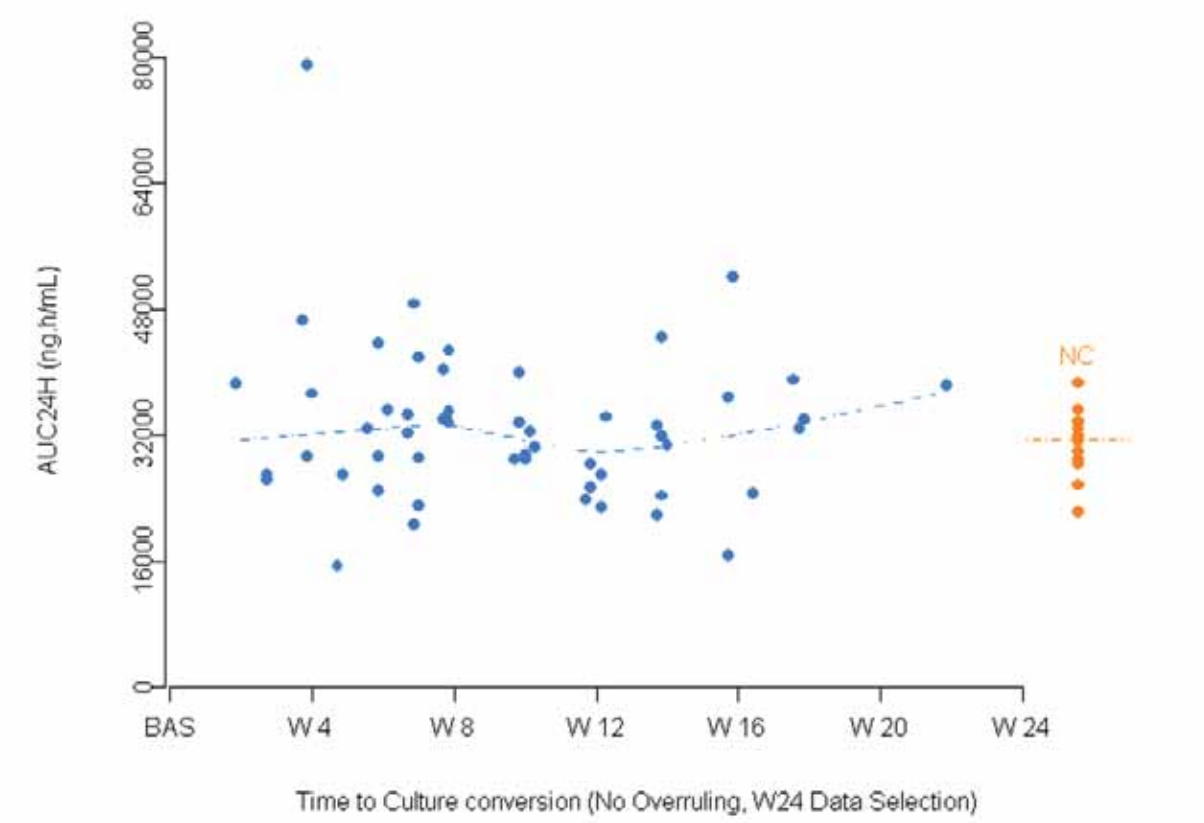
No = non-responder, Yes = responder
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 20（5.3.5.1.1-1）

図 2.7.3.6-付録-4 Week 2 及び 8 に評価した血漿中のベダキリン及び M2 の $C_{ss,avg}$
（C208 試験 Stage 1：mITT 解析対象集団）



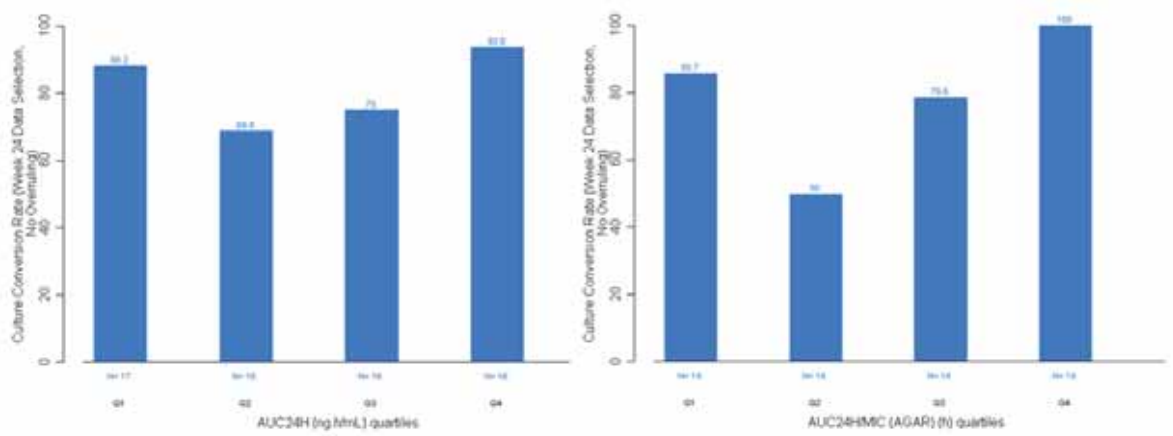
No = non-responder, Yes = responder
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 21（5.3.5.1.1-1）

図 2.7.3.6-付録-5 Week 2 及び 8 に評価した喀痰中のベダキリン及び M2 の $C_{ss,avg}$
（C208 試験 Stage 1：mITT 解析対象集団）



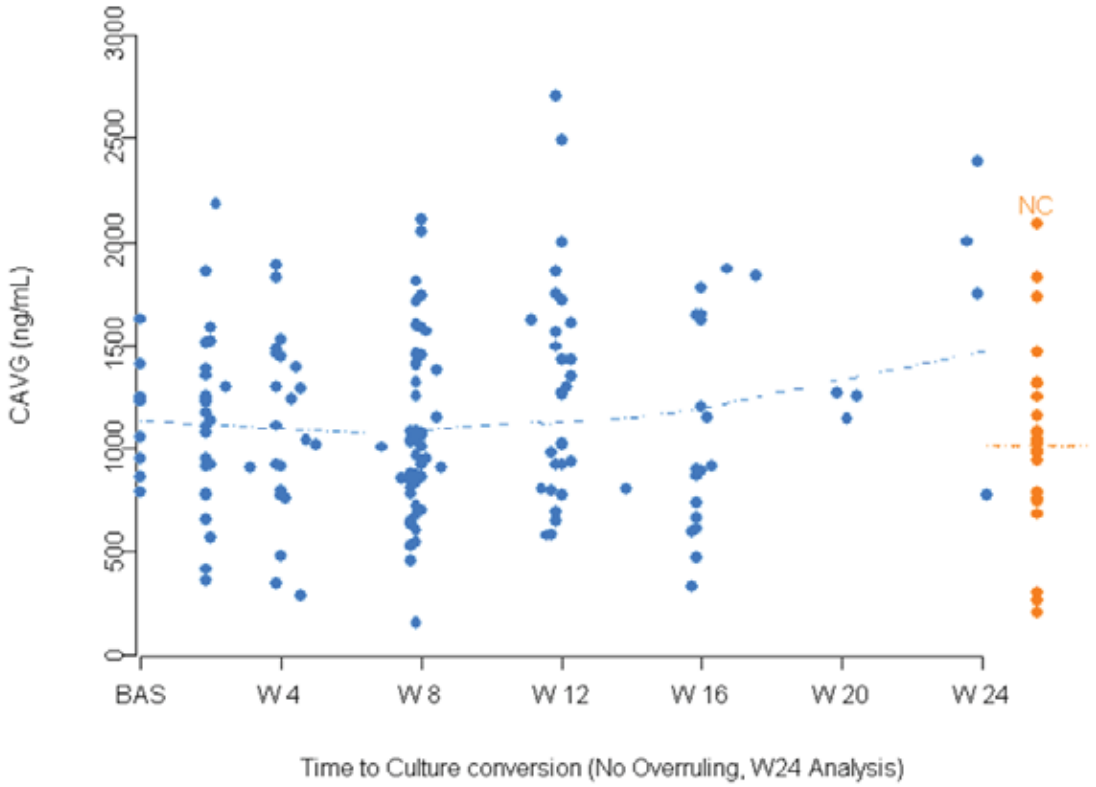
Blue: converted subjects; orange: non converted (NC) subjects
Dotted blue line is LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) line, orange dotted line is median

図 2.7.3.6-付録-6 喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，no overruling 解析）と Week 2 の血漿中ベダキリンの AUC_{24h}（C208 試験 Stage 2：mITT 解析対象集団）



AUC_{24h} quartiles: Q1: ≤ 27038.47; Q2:] 27038.47; 32271.45]; Q3:] 32271.45; 35293.69]; Q4: > 35293.69
AUC_{24h}/MIC (agar) quartiles: Q1: ≤ 416.432; Q2:] 416.432; 560.668]; Q3:] 560.668; 1114.016]; Q4: > 1114.016

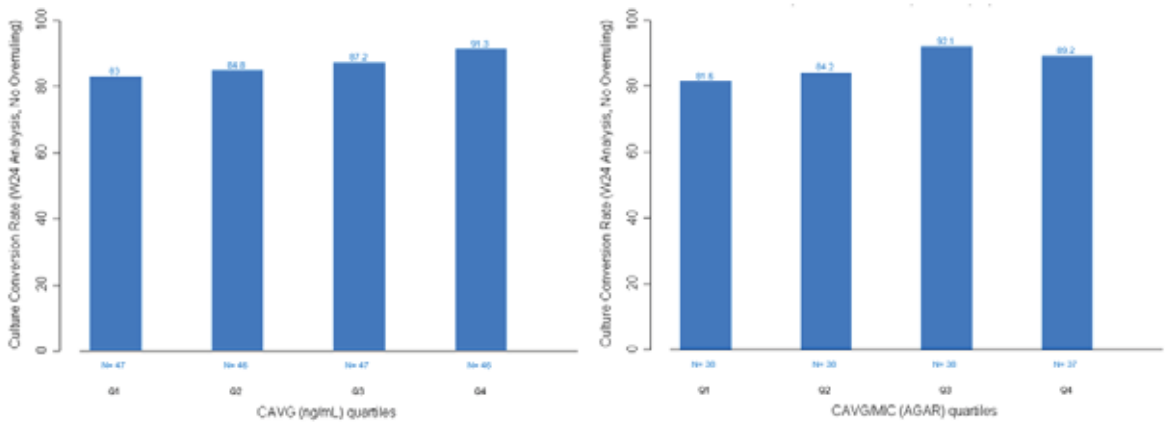
図 2.7.3.6-付録-7 Week 24 の喀痰培養陰性化率（中間解析，no overruling 解析）と血漿中ベダキリンの AUC_{24h} 及び AUC_{24h}/MIC（四分位数）
（C208 試験 Stage 2：mITT 解析対象集団）



Blue: converted subjects; orange: non converted (NC) subjects
Dotted blue line is LOWESS (locally weighted scatterplot smoothing) line, orange dotted line is median

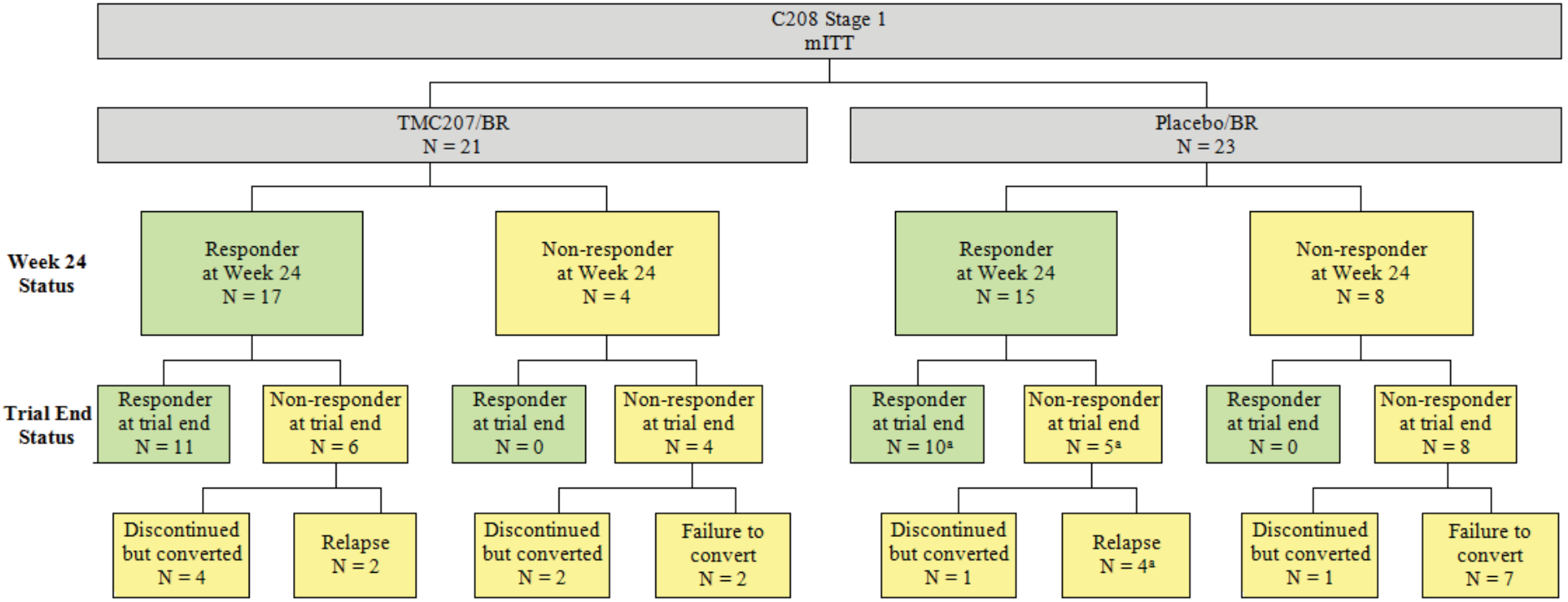
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 18（5.3.5.2.2-1）

図 2.7.3.6-付録-8 喀痰培養陰性化までの時間（中間解析，no overruling 解析）と Week 24 の血漿中ベダキリンの C_{AVG}（C209 試験：mITT 解析対象集団）



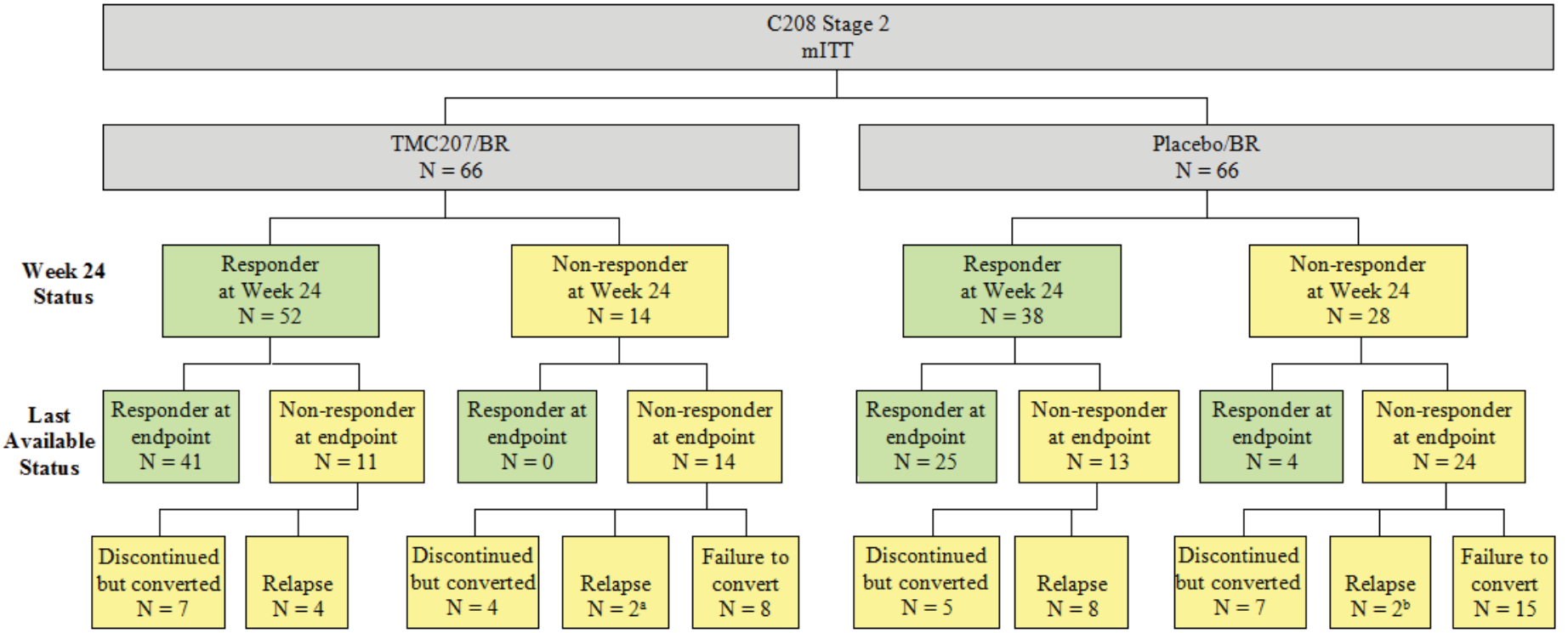
C_{AVG} quartiles: Q1: ≤ 796.9; Q2:] 796.9; 1053.9]; Q3:] 1053.9; 1447.0]; Q4: > 1447.0
C_{AVG}/MIC (agar) quartiles: Q1: ≤ 10.949; Q2:] 10.949; 17.665]; Q3:] 17.665; 29.583]; Q4: > 29.583

図 2.7.3.6-付録-9 Week 24 の喀痰培養陰性化率（中間解析，no overruling 解析）と血漿中ベダキリンの C_{AVG} 及び C_{AVG}/MIC（四分位数）（C209 試験：mITT 解析対象集団）



[a] One subject in the placebo group had a single positive MGIT result at trial end and was considered a responder in the final analysis of C208 Stage 1. However, to be consistent with the definition of relapse (see Section 1.4.4.2) used in the C208 Stage 2 and C209 analyses, this subject is included as a relapser, resulting in a lower number of responders (10 subjects) than in the final Stage 1 CSR (11 subjects).

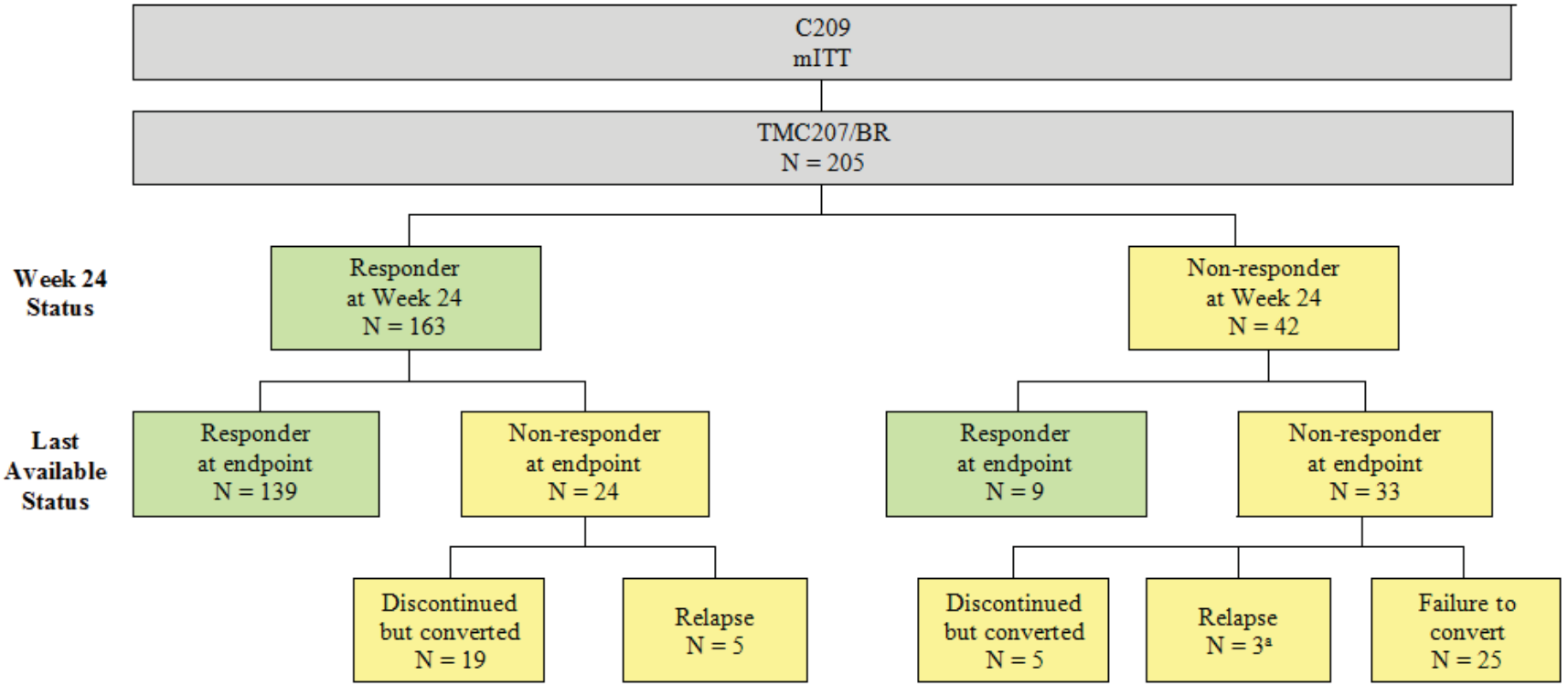
図 2.7.3.6-付録-10 Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（C208 試験 Stage 1：missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



[a] The 2 subjects with relapse classified as non-responders at Week 24 were CRF IDs 208-4224 and 208-4678.
- Subject 208-4224 achieved culture conversion at Week 28 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 36.
- Subject 208-4378 achieved culture conversion at Week 8 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 14.

[b] The subjects with relapse classified as non-responder at Week 24 were CRF ID 208-4139 and 208-4383. Subject 208-4139 achieved culture conversion at Week 14 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 22. Subject 208-4383 achieved culture conversion at Week 14 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 24. This subjects achieved culture conversion again at Week 48 and confirmed positive culture results was recorded at Week 108.

図 2.7.3.6-付録-11 Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（C208 試験 Stage 2：最終解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）



[a] The 3 subjects with relapse classified as non-responders at Week 24 were CRF IDs 209-0121, 209-0270, and 209-0277.
- Subject 209-0121 achieved culture conversion at Week 8 and a single positive MGIT culture result was recorded at Week 16, when he was withdrawn from the trial (see Module 5.3.5.2/TMC207-C209-CSR-W24 for more information).
- Subject 209-0270 achieved culture conversion at Week 8 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 16.
- Subject 209-0277 achieved culture conversion at Week 4 and confirmed positive MGIT culture result was recorded at Week 12.

図 2.7.3.6-付録-12 Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養の結果（C209 試験：最終解析，missing=failure 解析，mITT 解析対象集団）

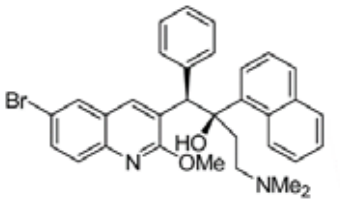
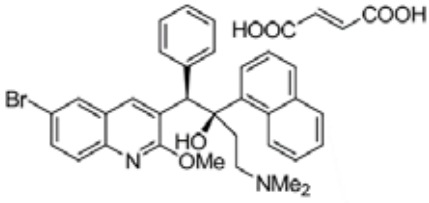
目次

2.7.4 臨床的安全性 6
2.7.4.1 医薬品への曝露 6
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 6
2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験 6
2.7.4.1.1.2 評価方法 12
2.7.4.1.1.3 解析方法 12
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 22
2.7.4.1.2.1 海外第 IIb 相試験 22
2.7.4.1.2.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 28
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 30
2.7.4.1.3.1 海外第 IIb 相試験 30
2.7.4.1.3.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 33
2.7.4.1.4 前治療及び併用治療 33
2.7.4.1.4.1 前治療で使用した抗結核薬 33
2.7.4.1.4.2 BR 薬 35
2.7.4.2 有害事象 37
2.7.4.2.1 有害事象の解析 37
2.7.4.2.1.1 有害事象の概要 37
2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象 40
2.7.4.2.1.3 発現時期別の有害事象 45
2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象 46
2.7.4.2.1.5 治験薬又は BR 薬と関連性がある有害事象 48
2.7.4.2.1.6 死亡 50
2.7.4.2.1.7 重篤な有害事象 55
2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象 59
2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析 60
2.7.4.2.1.10 その他の試験の有害事象 63
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 68
2.7.4.3 臨床検査値の評価 69
2.7.4.3.1 海外第 IIb 相試験 69
2.7.4.3.1.1 経時的推移 69
2.7.4.3.1.2 臨床検査値異常 70
2.7.4.3.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 73
2.7.4.3.2.1 経時的推移 73
2.7.4.3.2.2 臨床検査値異常 74
2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 74
2.7.4.4.1 バイタルサイン 74
2.7.4.4.1.1 海外第 IIb 相試験 74

2.7.4.4.1.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験） 76
2.7.4.4.2 心電図 76
2.7.4.4.2.1 経時的推移 76
2.7.4.4.2.2 心電図の異常値 77
2.7.4.4.2.3 心筋障害に関する臨床検査値（トロポニン I 及び CPK-MB） 79
2.7.4.4.2.4 QT 間隔とクロファジミン併用の関係 79
2.7.4.4.2.5 健康被験者の QTc 間隔に対する TMC207 単回投与の影響（QT/QTc 評価試験） 79
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
2.7.4.5.1 内因性要因 80
2.7.4.5.1.1 年齢 80
2.7.4.5.1.2 性別 81
2.7.4.5.1.3 人種／地域／民族 81
2.7.4.5.1.4 HIV 感染 82
2.7.4.5.1.5 結核菌の耐性 84
2.7.4.5.1.6 BMI 84
2.7.4.5.1.7 肺空洞 85
2.7.4.5.1.8 肝機能障害 85
2.7.4.5.1.9 腎機能障害 86
2.7.4.5.2 外因性要因 86
2.7.4.5.2.1 食事の影響 86
2.7.4.5.3 薬物相互作用 87
2.7.4.5.3.1 抗結核薬 88
2.7.4.5.3.2 CYP3A 阻害薬との薬物相互作用 89
2.7.4.5.3.3 CYP3A 誘導薬との薬物相互作用 90
2.7.4.5.3.4 その他の標準的な抗結核薬（BR 薬）との薬物相互作用 91
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 91
2.7.4.5.5 過量投与 92
2.7.4.5.6 薬物乱用 93
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 93
2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 93
2.7.4.6 Adverse Drug Reaction（ADR） 93
2.7.4.6.1 ADR の特定 93
2.7.4.6.2 海外第 IIb 相試験併合の ADR 発現割合 94
2.7.4.6.2.1 全 ADR 94
2.7.4.6.2.2 重症度別の ADR 95
2.7.4.6.2.3 治験薬の投与中止に至った ADR 96
2.7.4.6.2.4 臨床検査値異常に関連した ADR 96
2.7.4.7 市販後安全性情報 97

2.7.4.7.1 重篤な有害事象の自発報告 97
2.7.4.7.2 PBRER/PSUR 98
2.7.4.7.2.1 市販後の TMC207 曝露状況 98
2.7.4.7.2.2 結論 98
2.7.4.8 付録 100

略号一覧表

一般名	化学名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
ADR	adverse drug reaction
ALT	alanine aminotransferase（アラニン・アミノトランスフェラーゼ）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under the plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration to infinite time（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration to the time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{xh}	area under the plasma concentration-time curve from the time of dose administration up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
b.i.d.	twice daily（1 日 2 回）
BR	background regimen
C_{0h}	predose plasma concentration（投与前血漿中濃度）
CL_{cr}	creatinine clearance（クレアチニンクリアランス）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
CPK	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CPK-MB	creatine phosphokinase muscle-brain isoenzyme（CPK -心筋型）
CYP	cytochrome P450（チトクローム P450）
CYP3A4	cytochrome P450 3A4（チトクローム P450 3A4）
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DST	drug susceptibility testing（薬剤感受性検査）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
F001	Phase II clinical trial tablet formulation
G001	newly developed tablet formulation
GGT	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
ITT	intent-to-treat
JRD	Janssen Research & Development, LLC
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
M2	*N*-monodesmethyl metabolite（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
MDR-TB	multidrug resistant tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］

略号又は略称	名称及び内容
$MDR_{H\&R}$-TB	multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR［イソニアジド及びリファンピシンに耐性で，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）］
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（ICH 国際医薬用語集）
MGIT	mycobacterium growth indicator tube（発育インジケーター付き液体培地）
mITT	modified intent-to-treat
PBRER/PSUR	Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report
$placebo_{MOX}$	moxifloxacin placebo（モキシフロキサシンのプラセボ）
$placebo_{TMC}$	TMC207 placebo（TMC207 のプラセボ）
PT	preferred term（基本語）
pre-XDR-TB	pre-extensively drug resistant tuberculosis［pre-超多剤耐性結核（菌）］
q.d.	once daily（1 日 1 回）
QTc	QT interval corrected
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula（Bazett 補正 QT）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula（Fridericia 補正 QT）
SMQ	Standardized MedDRA Query（MedDRA 標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
TB	tuberculosis［結核（菌）］
t.i.w.	3 times per week（週 3 回）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
$t_{1/2,term}$	terminal elimination half-life（最終相における消失半減期）
XDR-TB	extensively drug resistant tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた臨床試験

TMC207 の安全性は，本申請の臨床データパッケージに含めた臨床試験 15 試験（海外第 IIb 相試験 2 試験，国内第 II 相試験 1 試験，海外第 IIa 相試験 1 試験，海外第 I 相試験 11 試験）の結果で評価した（表 2.7.4.1-1）。

臨床データパッケージ 15 試験のうち，評価資料は以下の 4 試験である。

- 多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症患者を対象とした海外第 IIb 相試験：
  TMC207-TiDP13-C208 試験（以下 C208 試験）Stage 1 及び Stage 2
  TMC207-TiDP13-C209 試験（以下 C209 試験）
- MDR-TB 肺結核症患者を対象とした国内第 II 相試験：
  TMC207TBC2001 試験（以下 TBC2001 試験）
- 健康成人を対象に QT/QTc 間隔を評価した海外第 I 相試験：
  TMC207TBC1003 試験（以下 TBC1003 試験）

本申請の予定適応症は多剤耐性肺結核であるため，TMC207 の安全性は評価資料のうち MDR-TB 肺結核症患者を対象とした海外第 IIb 相試験（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験）及び国内第 II 相試験（TBC2001 試験）の結果を中心に評価した。C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験のデザイン等は【2.7.3.1.1.1 項】に，TBC2001 試験のデザイン等は【2.7.3.1.1.2 項】に示した。

また，参考資料は以下に示す 11 試験とした。

- 海外第 I 相試験 10 試験：
  TMC207-C108 試験（以下 C108 試験）
  TMC207-TiDP13-C111 試験（以下 C111 試験）
  R207910-CDE-101 試験（以下 CDE-101 試験）
  R207910-CDE-102 試験（以下 CDE-102 試験）
  TMC207-TiDP13-C112 試験（以下 C112 試験）
  R207910BAC1003 試験（以下 BAC1003 試験）
  TMC207-C104 試験（以下 C104 試験）
  TMC207-C109 試験（以下 C109 試験）
  TMC207-TiDP13-C110 試験（以下 C110 試験）
  TMC207-TiDP13-C117 試験（以下 C117 試験）
- 薬剤感受性結核（DS-TB）による肺結核症患者を対象とした海外第 IIa 相試験：
  TMC207-C202 試験（以下 C202 試験）

表 2.7.4.1-1 TMC207 の安全性評価に用いた臨床試験の概要

開発の相 試験番号 （評価／参考： 資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
海外第 IIb 相 C208 （評価：5.3.5.1.1）	喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核症患者 国際共同，多施設共同， ランダム化，二重盲検， 並行群間，プラセボ対照	Stage 1 治験薬投与期（Investigational Treatment Phase） Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボ 1 日 1 回（q.d.）を background regimen（BR）薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボ週 3 回（t.i.w.）を BR 薬と 6 週間併用投与した。 結核治療期（Overall Treatment Phase） BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	Stage 1 計 47 例 TMC207 群 23 例 プラセボ群 24 例
		Stage 2 治験薬投与期（Investigational Treatment Phase） Week 1～2：TMC207 400 mg 又はプラセボ q.d.を BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボ t.i.w.を BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期（Overall Treatment Phase） BR 薬を治験薬投与期を含めて 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	Stage 2 計 160 例 TMC207 群 79 例 プラセボ群 81 例
海外第 IIb 相 C209 （評価：5.3.5.2.2）	喀痰塗抹陽性の MDR-TB 肺結核症患者 国際共同，多施設共同， 非盲検，単群	治験薬投与期（Investigational Treatment Phase） Week 1～2：TMC207 400 mg q.d.を BR 薬と 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg t.i.w.を BR 薬と 22 週間併用投与した。 結核治療期（Overall Treatment Phase） BR 薬を治験薬投与期を含めて 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	233 例

開発の相 試験番号 （評価／参考： 資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
国内第 II 相 TBC2001 （評価：5.3.5.2.3, 5.3.2.5.4）	MDR-TB 肺結核症患者 多施設共同，非盲検，単群	治療期 Week 1～2：TMC207 400 mg q.d.及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg t.i.w.及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 延長期 Week 25～48：延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合， TMC207 200 mg t.i.w.及び BR 薬の併用投与を最長 24 週間延長した。 治療期及び BR 単独投与期 BR 薬を喀痰培養陰性化後 78 週以上，最長で Day 1 から 102 週間投与した。	6 例
海外第 I 相 TBC1003 （評価：5.3.4.1.1）	健康成人 二重盲検，ランダム化， プラセボ及び陽性対照， 並行群間比較	Group 1，Group 2 又は Group 3 にランダムに割り付け，Group 1 では投与 A を，Group 2 及び 3 では投与 B を実施した。 投与 A：Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボ（$placebo_{MOX}$）を単回投与した。 投与 B：Day 1 に TMC207 のプラセボ（$placebo_{TMC}$）を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。	計 88 例 Group 1（投与 A）44 例 Group 2（投与 B）22 例 Group 3（投与 B）22 例
海外第 IIa 相 C202 （参考：5.3.5.2.1）	治療歴のない喀痰塗抹陽性の DS-TB 肺結核症患者 非盲検，実薬対照， ランダム化	TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg q.d.で 7 日間投与 TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg q.d.で 7 日間投与 TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg q.d.で 7 日間投与 リファンピシン群：リファンピシン 600 mg q.d.で 7 日間投与 イソニアジド群：イソニアジド 300 mg q.d.で 7 日間投与	計 75 例 TMC207 25 mg 群 15 例 TMC207 100 mg 群 16 例 TMC207 400 mg 群 14 例 リファンピシン群 15 例 イソニアジド群 15 例

開発の相 試験番号 （評価／参考： 資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
海外第 I 相 C108 （参考：5.3.1.2.1）	健康成人男性 非盲検，2 パネル， ランダム化， 3 期クロスオーバー	セッション I，II，及び III の期間中，パネル 1 の被験者に以下に示す投与 A，B 及び C を，パネル 2 の被験者に投与 A，D 及び E をランダム化計画に従った投与順序で単回投与した。各セッション間に 3 週間以上の休薬期間を設定した。 投与 A：食後に TMC207 100 mg 経口液剤 投与 B：食後に TMC207 100 mg カプセル剤 投与 C：絶食下で TMC207 100 mg カプセル剤 投与 D：食後に TMC207 100 mg 錠剤 投与 E：絶食下で TMC207 100 mg 錠剤	計 24 例 パネル 1 12 例 パネル 2 12 例
海外第 I 相 C111 （参考：5.3.1.2.2）	健康成人 2 パネル，非盲検， ランダム化， 3 期クロスオーバー	各パネルで，被験者を投与順序が異なる 6 つのグループのいずれかにランダムに割り付けた。パネル A では標準的な朝食を摂取後に以下の投与を，パネル B では絶食下で以下の投与を実施した。 パネル A 投与 A：食後に TMC207 100 mg（F001[a]）を単回投与 投与 B：食後に TMC207 100 mg（G001[a]）（原薬：fine grade）を単回投与 投与 C：食後に TMC207 100 mg（G001[a]）（原薬：coarse grade）を単回投与 パネル B 投与 D：絶食下で TMC207 100 mg（F001[a]）を単回投与 投与 E：絶食下で TMC207 100 mg（G001[a]）（原薬：fine grade）を単回投与 投与 F：絶食下で TMC207 100 mg（G001[a]）（原薬：coarse grade）を単回投与	計 28 例 パネル A 13 例 パネル B 15 例

開発の相 試験番号 （評価／参考： 資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
海外第 I 相 CDE-101 （参考：5.3.3.1.1）	健康成人男性 パート 1：ランダム化， 二重盲検，プラセボ対照 パート 2：ランダム化， 非盲検，2 期クロスオーバー	パート 1：標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを単回投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを評価した後，次段階の高用量コホートに進むこととした。TMC207 の用量は 10，30，100，300，450，及び 700 mg であった。 パート 2：パート 1 とは別に被験者をランダム化し，一晩絶食後及び標準的な朝食の摂取直後に TMC207 300 mg を単回投与した。	パート 1 計 54 例 TMC207 10 mg 投与 6 例 TMC207 30 mg 投与 6 例 TMC207 100 mg 投与 6 例 TMC207 300 mg 投与 6 例 TMC207 450 mg 投与 6 例 TMC207 700 mg 投与 6 例 プラセボ投与 18 例 パート 2 計 12 例 食後→絶食下投与 6 例 絶食下→食後投与 6 例
海外第 I 相 CDE-102 （参考：5.3.3.1.2）	健康成人男性 二重盲検，ランダム化， プラセボ対照	標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを投与した。TMC207 又はプラセボを q.d.で 14 日間投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを評価した後に，次段階の高用量コホートに移行可能であるかを判断することとした。TMC207 の 1 日用量は 50，150，及び 400 mg であった。	計 27 例 TMC207 50 mg 投与 6 例 TMC207 150 mg 投与 6 例 TMC207 400 mg 投与 6 例 プラセボ投与 9 例
海外第 I 相 C112 （参考：5.3.3.3.1）	健康成人，中等度の肝機能障害患者 非盲検	標準的な朝食を摂取後に，TMC207 400 mg を単回投与した。	計 16 例 健康成人 8 例 中等度の肝機能障害患者 8 例
海外第 I 相 BAC1003 （参考：5.3.3.4.1）	健康成人男性 1-sequence，非盲検	一晩の絶食後，TMC207 300 mg を液剤として単回投与した（Day 1）。Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg q.d.で投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg 及び TMC207 300 mg を投与した。	16 例
海外第 I 相 C104 （参考：5.3.3.4.2）	健康成人男性 非盲検，1-sequence， クロスオーバー	セッション I：各被験者はイソニアジド 300 mg 及びピラジナミド 2000 mg q.d.で 5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～15 まで TMC207 400 mg q.d.で投与し，Day 11～15 まではイソニアジド 300 mg 及びピラジナミド 2000 mg q.d.で併用投与した（投与 B）。	24 例

開発の相 試験番号 （評価／参考： 資料番号）	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量	安全性解析対象 被験者数
海外第 I 相 C109 （参考：5.3.3.4.3）	健康成人男性 非盲検，1-sequence， クロスオーバー	セッション I：ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）q.d.で 3 日間投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤 10 mL） q.d.で投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。	16 例
海外第 I 相 C110 （参考：5.3.3.4.4）	健康成人 非盲検，ランダム化， クロスオーバー	2 つのセッションの期間中，被験者にランダム化した順序で 2 種類の投与（投与 A 及び投与 B）を行った。 投与 A：Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。 投与 B：Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回併用投与した。	計 16 例 投与 A 16 例 投与 B 16 例
海外第 I 相 C117 （参考：5.3.3.4.5）	ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染患者 非盲検，1-sequence	ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン（200 mg q.d.で 2 週間投与した後，200 mg を b.i.d.で 4 週間投与）及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を b.i.d.で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg b.i.d.及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬は継続投与した。	16 例

[a] F001 は素錠，G001 はフィルムコーティング錠。海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験），並びに国内第 II 相試験（TBC2001 試験）では素錠を使用した。

2.7.4.1.1.2 評価方法

TMC207 の安全性は，有害事象，臨床検査値，バイタルサイン及び心電図等により評価した。2.7.4 項で評価した各試験の安全性評価項目を表 2.7.4.1-2 に示す。

MDR-TB 肺結核症患者を対象とした海外第 IIb 相試験の C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験については，治験薬投与期の併合解析（以下，海外第 IIb 相試験併合）及び試験単独の結果をそれぞれ提示した。MDR-TB 肺結核症患者を対象とした国内第 II 相試験である TBC2001 試験，及び DS-TB 肺結核症患者を対象とした海外第 IIa 相試験の C202 試験については，試験単独の結果をそれぞれ示した。

海外第 I 相試験のうち健康成人を対象とした 8 試験（C108 試験，C111 試験，CDE-101 試験，CDE-102 試験，BAC1003 試験，C104 試験，C109 試験，C110 試験）で認められた有害事象は，併合解析（以下，海外第 I 相試験併合）で評価した。QT/QTc 間隔に対する影響を検討した TBC1003 試験，特別な患者集団に対する安全性を評価した 2 試験［C112 試験：肝機能障害患者，C117 試験：ヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染患者］については，各試験の結果をそれぞれ提示した。

各試験における安全性評価結果の詳細は，それぞれの治験総括報告書に示した。

表 2.7.4.1-2 各試験及び併合解析で評価した安全性評価項目

開発の相	試験番号	評価項目			
		有害事象	臨床検査値	バイタルサイン	心電図
海外第 IIb 相	C208	X	X	X	X
	C209	X	X	X	X
国内第 II 相	TBC2001	X	X	X	X
海外第 IIa 相	C202	X[a]	-	-	-
海外第 I 相	TBC1003	X[a]	-	-	X
	C112	X[a]	-	-	-
	C117	X[a]	-	-	-
海外第 IIb 相試験併合[b]		X	-	-	-
海外第 I 相試験併合[c]		X	-	-	-

[a] C202 試験は 2.7.4.2.1.10(2)1)項，TBC1003 試験は 2.7.4.2.1.10(1)2)項，C112 試験は 2.7.4.5.1.8 項，C117 試験は 2.7.4.5.1.4(2)項に試験単独の結果をそれぞれ示した。
[b] C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の結果を併合した。
[c] CDE-101 試験，CDE-102 試験，BAC1003 試験，C104 試験，C108 試験，C109 試験，C110 試験及び C111 試験の結果を併合した。

2.7.4.1.1.3 解析方法

(1) 解析対象集団

TMC207 の安全性について 2.7.4 項で解析を行った集団の定義を表 2.7.4.1-3 に示す。いずれの試験でも，治験薬を 1 回以上投与された被験者を安全性の解析対象集団に含めた。

表 2.7.4.1-3 安全性の解析対象集団の定義

試験	表記	定義
海外第 IIb 相試験併合	安全性解析対象集団	治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団
TBC2001 試験		
C209 試験	ITT 解析対象集団	
C202 試験		
海外第 I 相試験併合		
C112 試験		
C117 試験		
C208 試験（Stage 1，Stage 2）	ITT 解析対象集団	ランダム化後に治験薬を 1 回以上投与された被験者の集団
TBC1003 試験		

なお，C208 試験及び C209 試験では，ITT 解析対象集団のうち，治験薬投与前に採取した検体に基づく薬剤感受性検査（DST）で DS-TB が認められた被験者を modified ITT（mITT）解析対象集団から除外した。更に，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，超多剤耐性結核菌（XDR-TB）が認められた被験者も mITT 解析対象集団から除外した（【2.7.3.1.3.2 項】）。

(2) 併合解析

1) 海外第 IIb 相試験併合

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の治験薬投与期を対象に併合解析を行った。本併合解析における治験薬投与期の期間の定義は，TMC207 又はプラセボの初回投与日から最終投与日の 1 週間後までとした。

本併合解析で使用した各試験のデータは以下のとおりである。

- C208 試験 Stage 1：全被験者が Stage 1 を完了又は中止した時点に固定されたデータ［データカットオフ日（最終被験者の最終来院日）：[redacted]年[redacted]月[redacted]日］
- C208 試験 Stage 2：全被験者が Week 72 の来院を完了又は中止した時点の中間解析データ（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
- C209 試験：全被験者が Week 24 までの TMC207 投与を完了又は中止した時点の中間解析データ（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

海外第 IIb 相試験併合では，以下に示す 2 種類の併合解析を行った。

- C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の併合（Controlled Trials）（以下，C208 試験の併合）
- C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の併合（Controlled + Uncontrolled Trials）（以下，C208 試験及び C209 試験の併合）

海外第 IIb 相試験併合の各投与群に含める被験者の定義を表 2.7.4.1-4 に示す。なお，併合解析では，対象被験者の定義が一部重複するため，同一被験者が複数の投与群に含まれる場合がある。2.7.4 項ではこれらの投与群のうち，全 TMC207 群の結果を中心に TMC207 の安全性を検討した。

表 2.7.4.1-4 海外第 IIb 相試験併合の各投与群の定義

群名	対象被験者
C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の併合（Controlled Trials）	
TMC207 24w 群 （TMC207 24 Weeks）	C208 試験 Stage 2 で TMC207 群（TMC207 及び BR 薬[a]を 24 週間併用投与）にランダム化された被験者。TMC207 投与は，400 mg q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 200 mg t.i.w.を 22 週間継続することとした。
全 TMC207 群 （TMC207 Any）	C208 試験 Stage 1 又は Stage 2 で TMC207 群（TMC207 及び BR 薬[a]を 8 週間又は 24 週間併用投与）にランダム化された被験者。TMC207 投与は，400 mg q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 200 mg t.i.w.を 6 週間又は 22 週間継続することとした。
プラセボ 24w 群 （Placebo 24 Weeks）	C208 試験 Stage 2 でプラセボ群（プラセボ及び BR 薬[a]を 24 週間併用投与）にランダム化された被験者。プラセボ投与は，q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 t.i.w.を 22 週間継続することとした。
全プラセボ群 （Placebo Any）	C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 でプラセボ群（プラセボ及び BR 薬[a]を 8 週間又は 24 週間併用投与）にランダム化された被験者。プラセボ投与は，q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 t.i.w.を 6 週間又は 22 週間継続することとした。
C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の併合（Controlled + Uncontrolled Trials）	
TMC207 24w 群 （TMC207 24 Weeks）	C208 試験 Stage 2，C209 試験での TMC207 群（TMC207 及び BR 薬[a]を 24 週間併用投与）の被験者。TMC207 投与は，400 mg q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 200 mg t.i.w.を 22 週間継続することとした。
全 TMC207 群 （TMC207 Any）	C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験での TMC207 群（TMC207 及び BR 薬[a]を 8 週間又は 24 週間併用投与）の被験者。TMC207 投与は，400 mg q.d.を最初の 2 週間継続し，その後 200 mg t.i.w.を 6 週間又は 22 週間継続することとした。

BR = background regimen，q.d. = 1 日 1 回，t.i.w. = 週 3 回
[a] C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験で使用した BR 薬の選択基準は，それぞれ【2.7.3.1.1.1(1)4)項】，【2.7.3.1.1.1(2)4)項】及び【2.7.3.1.1.1(3)4)項】に示した。

2) 海外第 I 相試験併合

海外第 I 相試験併合は，TMC207 の単回投与試験 5 試験（CDE-101 試験，BAC1003 試験，C108 試験，C110 試験，C111 試験）及び反復投与試験 3 試験（CDE-102 試験，C104 試験，C109 試験）の計 8 試験で行った。なお，反復投与試験の試験数が限られているため，本併合解析では臨床検査，バイタルサイン，及び心電図の成績を含めなかった。

海外第 I 相試験併合では，治験薬の投与期間を TMC207 投与開始日から他の薬剤又は他の用量での投薬が開始された時刻の 1 分前，若しくは治験終了日までと定義した。この定義は各試験における解析対象期間（詳細は各治験総括報告書【5.3 項】参照）とは異なる場合があるが，併合解析では試験間の解析対象期間の整合を優先して規定した。

海外第 I 相試験併合の各投与群に含める被験者の定義を表 2.7.4.1-5 に示す。なお，各投与群の対象被験者の定義が一部重複すること，及びクロスオーバー試験では同一被験者が複数の用法・用量で TMC207 の投与を受けていることから，一部の被験者は複数の投与群に含まれる場合がある。2.7.4 項ではこれらの投与群のうち，TMC207 単独投与群の結果を中心に TMC207 の安全性を検討した。

表 2.7.4.1-5 海外第 I 相試験併合の各投与群の定義

群名 [a]	対象被験者
TMC207 単回投与群 （Single-Dose TMC207 Alone）	TMC207 単回投与のみを受け，他の治療薬を併用投与されなかった被験者
TMC207 400 mg 反復投与群 （Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg）	TMC207 400 mg の反復投与のみを受け，他の治療薬を併用投与されなかった被験者
TMC207 + 他の治療薬併用投与群 （TMC207 Combined With Other Medications）	TMC207（単回投与又は反復投与）と他の治療薬との併用投与を受けた被験者 [b]
TMC207 単独投与群 （Any TMC207 Alone）	TMC207（単回投与又は反復投与）の投与のみを受け，他の治療薬を併用投与されなかった被験者
全 TMC207 群 （Any TMC207）	投与方法（単回投与又は反復投与）及び併用薬の有無にかかわらず，TMC207 を 1 回以上服用した全被験者

[a] 被験者の各投与群への分類は，各試験で割り付けられた群ではなく，実際に投与した用法・用量に基づいて行った。
[b] 薬物相互作用を評価した試験（BAC1003 試験，C104 試験，C109 試験，C110 試験）でリファンピシン，イソニアジド／ピラジナミド，ケトコナゾール又はロピナビル／リトナビルを併用投与された被験者。

(3) 中間解析（TBC2001 試験）

国内第 II 相試験である TBC2001 試験では中間解析を 2 回実施した。

[redacted]の中間解析は，4 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを用いて実施した。承認申請時は，このデータを使用した。

[redacted]の中間解析は，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを用いて実施した。承認審査中に改訂した本 2.7.3 項にはこの中間解析の結果を含めた。なお，2017 年 9 月時点で当該試験は継続中である。

(4) 有害事象

1) 有害事象の定義

有害事象とは，治験中に医薬品（治験薬を含む）が投与された被験者に生じた，あらゆる好ましくない医療上のできごとであり，医薬品（治験薬を含む）との因果関係の有無は問わない。また，臨床検査の異常値を含む，新たな事象の発現，又はベースラインの病態と比較して重症度や頻度が悪化（増加）したもの，若しくは診断上の異常所見を含む。

2) 有害事象の重症度

有害事象の重症度について，2.7.4 項では C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，並びに TBC2001 試験の結果を中心に検討した。重症度は，National Institute of Allergy and Infectious Diseases の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table（以下，

DMID グレード分類）を用いて評価し，4 段階「Grade 1（軽度）」，「Grade 2（中等度）」，「Grade 3（高度）」，「Grade 4（死亡につながる恐れ）」に分類した（表 2.7.4.1-6）。

表 2.7.4.1-6 DMID グレード分類による重症度の分類

Grade 1	軽度	Transient or mild discomfort (< 48 hours); no medical intervention/therapy required
Grade 2	中等度	Mild to moderate limitation in activity; some assistance may be needed; no or minimal medical intervention/therapy required
Grade 3	高度	Marked limitation in activity, some assistance usually required; medical intervention/therapy required, hospitalizations possible
Grade 4	死亡につながる恐れ	Extreme limitation in activity, significant assistance required; significant medical intervention/therapy required, hospitalization or hospice care probable

3) 重篤な有害事象の定義

以下の条件に該当する事象を重篤な有害事象と定義した。

- 死亡
- 死亡につながる恐れのあるもの
- 入院又は入院期間の延長が必要なもの
- 永続的又は顕著な障害／機能不能に陥るもの
- 先天異常・先天性欠損をきたすもの
- 医薬品（治験薬を含む）を介する感染因子伝播の疑いがあるもの（TBC2001 試験のみ）
- 医学的に重要なもの*

*：必ずしも直ちに生命を脅かしたり死亡や入院に至らなくとも，それにより被験者を危険にさらすおそれがあったり，又は上記の定義にあげられているような結果に至らないように処置や治療が必要となるような重要な医学的事象は，重篤であると判断することとした。

4) 治験薬又は BR 薬との因果関係

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，並びに TBC2001 試験で報告された有害事象について，治験担当医師が有害事象と治験薬又は background regimen（BR）薬との因果関係を以下の 5 段階でそれぞれ評価した。いずれの試験においても，治験実施計画書の定義に従い「関連なし」又は「多分なし」と評価された事象を治験薬又は BR 薬と関連性がない有害事象，「可能性小」，「可能性大」，又は「ほぼ確実」と評価された事象を治験薬又は BR 薬と関連性がある有害事象とした。

また，海外第 I 相試験併合で報告された有害事象についても，上記と同様の方法で治験薬との因果関係を評価した。

関連なし（Not Related）

治験薬又はBR薬の使用と関連性がない有害事象。

多分なし（Doubtful）

併用薬，合併症等との関連性が説明できる可能性が高い，又は時間的な関連から因果関係のある可能性が低い有害事象。

可能性小（Possible）

治験薬又はBR薬の使用が原因である可能性のある有害事象。併用薬，合併症等との関連性が説明できるかどうか明確ではない。時間的な関連性がある程度みられる。

可能性大（Probable）

治験薬又はBR薬の使用が原因である可能性のある有害事象。時間的な関係から関連性が示唆される（例えば，投与中止により確認される）。併用薬，合併症等との関連性が説明できる可能性が低い。

ほぼ確実（Very Likely）

可能性のある副作用として特定されており，併用薬，合併症等，別の原因との関連性が合理的に説明できない有害事象。時間的な関連から強く示唆される（例えば，投与中止及び再投与により確認される）。

5) 注目すべき有害事象

海外第IIb相試験併合の結果を対象に，ICH国際医薬用語集（MedDRA）ver.14.0標準検索式（SMQ）に基づく以下の事象を注目すべき有害事象として選択した。

- 肝障害（Hepatic disorders SMQ）
- 急性膵炎（Acute pancreatitis SMQ）
- 重症皮膚副作用（Severe cutaneous adverse reactions SMQ）
- トルサード ド ポアント／QT延長（Torsade de pointes/QT prolongation SMQ）
- 横紋筋融解症／ミオパチー（Rhabdomyolysis/myopathy SMQ）

なお，肝障害SMQには複数のサブSMQが含まれる。本申請で評価した肝障害SMQは，薬剤に関連する肝障害SMQ（Drug-related hepatic disorders-comprehensive search SMQ）に含まれる以下のサブSMQを選択した。

- 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（Cholestasis and jaundice of hepatic origin SMQ）
- 肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害（Hepatic failure, fibrosis and cirrhosis and other liver damage-related conditions SMQ）
- 非感染性肝炎（Hepatitis, non-infectious SMQ）
- 肝臓関連臨床検査，徴候および症状（Liver-related investigations, signs and symptoms SMQ）

・ 肝臓に関連する凝固および出血障害（Liver-related coagulation and bleeding disturbances SMQ）

また，国内第 II 相試験については，MedDRA ver.19.0 SMQ に基づき，上記と同様の評価を実施した。

6) 有害事象の発現時期

C208 試験 Stage 2，C209 試験及び TBC2001 試験で報告された有害事象を発現時期別に解析した。有害事象集計の間隔は，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では治験薬投与期が 4 週間隔，結核治療期が 12 週間隔とし，TBC2001 試験では Week 24 までは 4 週間隔，それ以降は 12 週間隔とした。

7) 有害事象の読み替え

有害事象名は，治験担当医師が報告した事象名を MedDRA により器官別大分類（SOC）及び基本語（PT）にコーディングし，同バージョンの MedDRA/J で翻訳した。2.7.4 項において有害事象の検討に使用した MedDRA のバージョンを表 2.7.4.1-7 に示す。

なお，評価資料とした海外臨床試験及びそれらの併合に用いた MedDRA のバージョンと国内第 II 相試験（TBC2001 試験）で使用した MedDRA のバージョンがそれぞれ異なる。このため，バージョン間の影響を検討することを目的として，C208 試験及び C209 試験の個別症例データ（最終解析に基づく）で報告されたすべての有害事象を各解析で用いた MedDRA のバージョンで PT 及び SOC ごとに集計した成績と，TBC2001 試験に使用した ver.19.0 で再コーディング後に集計した成績を比較した。その結果，バージョンアップによる影響は軽微であり，医学的に異なる解釈を示唆する重要なものではないと判断した。したがって，2.7.4 項では各解析で使用された MedDRA のバージョンのまま提示している。この検討結果の詳細は【5.3.5.3.4 項】MedDRA Up-Versioning Impact Analysis に示した。

表 2.7.4.1-7 各試験及び併合解析における有害事象の検討に使用した MedDRA のバージョンの一覧

開発の相	試験番号	MedDRA のバージョン
海外第 IIb 相	C208（Stage 1，Stage 2）	10.0
	C209	12.1
国内第 II 相	TBC2001	19.0
海外第 IIa 相	C202	8.0
海外第 I 相	TBC1003	13.1
	C112	12.1
	C117	12.0, 12.1
海外第 IIb 相試験併合		14.0
海外第 I 相試験併合		14.0

(5) 臨床検査値

臨床検査値は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，並びに TBC2001 試験の結果で評価し，各検査項目の実測値及びベースラインからの変化量について記述統計量を示した。ベースラ

イン値は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験では Day -1 の測定値とし，TBC2001 試験では治験薬投与前の直近の測定値とした。

また，臨床検査値異常は DMID グレード分類に基づいて 4 段階（Grade 1～4）で評価し，各被験者で最も重症度の高い異常値（最悪値）を治験期間ごとに集計した。ただし，DMID グレード分類で重症度の基準が設定されていない検査項目については，各測定機関における基準範囲外の測定値を臨床検査値異常とした。

なお，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では DMID Adult Toxicity Table (May 2001)[1)]，C209 試験及び TBC2001 試験では DMID Adult Toxicity Table (November 2007)[2)] を使用した。

(6) バイタルサイン

バイタルサインは，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，並びに TBC2001 試験の結果で評価した。測定項目は，脈拍数（臥位），収縮期及び拡張期血圧（C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験：臥位，TBC2001 試験：指定なし），呼吸数，並びに体重とし，実測値及びベースラインからの変化量について記述統計量を示した。ベースライン値は，C208 試験 Stage 1 では Day 1 の治験薬投与前の測定値，C208 試験 Stage 2，C209 試験，及び TBC2001 試験では治験薬投与前の直近の測定値とした。

また，脈拍数及び血圧で異常値を示した被験者の割合も算出した。脈拍数及び血圧の異常値の判定基準を表 2.7.4.1-8 に示す。

表 2.7.4.1-8 脈拍数及び血圧の異常値の判定基準

	脈拍数（bpm）	拡張期血圧（mmHg）	収縮期血圧（mmHg）
C208 試験 Stage 1[a]			
異常低値	≧ 15 の低下，≦ 50	≧ 15 の低下，≦ 50	≧ 20 の低下，≦ 90
異常高値	≧ 15 の上昇，≧ 120	≧ 15 の上昇，≧ 105	≧ 20 の上昇，≧ 180
C208 試験 Stage 2，C209 試験，TBC2001 試験[a]			
異常低値	≦ 50	≦ 50	≦ 90
異常高値	≧ 120	-	-
Grade 1（軽度）	-	＞90～＜100	＞140～＜160
Grade 2（中等度）	-	≧ 100～＜110	≧ 160～＜180
Grade 3（高度）	-	≧ 110	≧ 180

[a] 変化量の基準値はベースライン値（Day 1 の治験薬投与前直近の測定値）とした。
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 統計解析計画書 4.3.5，TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 統計解析計画書 最終解析 5.3，TMC207-TiDP13-C209 試験 統計解析計画書 最終解析 6.3.1，TMC207TBC2001 試験 統計解析計画書 6.3.1

(7) 12 誘導心電図

心電図は，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，C209 試験，TBC2001 試験，並びに健康成人を対象とした TBC1003 試験の結果で評価した。いずれの試験でも RR 間隔，PR 間隔，QRS 間隔，及び QT 間隔を記録し，心拍数及び QTc 間隔を算出した。QTc 間隔としては，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔及び Bazett 補正 QT（QTcB）間隔（TBC2001 試験を除く）を算出した[3)]。心電図の各パラメータについては，実測値及びベースラインからの変化量を記述統計量で示した。心電図は各来院日で同時刻に測定し，このうち Day -1 の測定値をベースライン値とした。

心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔の異常値，並びに QTc 間隔の延長について，実測値に関する異常値の判定基準を表 2.7.4.1-9 に示す。なお，QTc 間隔のベースラインからの変化量（延長）は < 30 ms，30～60 ms，> 60 ms に分類し，このうち 30 ms 以上（30～60 ms，> 60 ms）の延長を異常変動とした。

表 2.7.4.1-9 心電図パラメータの異常値の判定基準

	心拍数（bpm）	PR 間隔（ms）	QRS 間隔（ms）	QTc 間隔（ms）[a]
異常低値	≦ 50	-	≦ 50	-
異常高値	≧ 120	≧ 210	≧ 120	-
QTc 間隔延長の集計範囲	-	-	-	> 450～≦ 480
	-	-	-	> 480～≦ 500
	-	-	-	> 500

[a] ICH-E14 ガイドライン（非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価）参照 [4)]

なお，イヌを対象に高用量の TMC207 を反復投与した毒性試験では，心筋の変性及び QT/QTc 間隔の延長が認められ，これらの所見ではトロポニン I 及びクレアチンホスホキナーゼ（CPK）が上昇していた（【2.6.6.3.12 項】）。このため，海外第 IIb 相試験では，トロポニン I 及びクレアチンホスホキナーゼ-心筋型（CPK-MB）を測定し評価した。また，TBC2001 試験でも CPK-MB を測定したが，トロポニン I は海外第 IIb 相試験にて経時的変化が認められなかったため測定しなかった。

(8) サブグループ解析

海外第 IIb 相試験併合を対象として，以下に規定した内因性要因に関するサブグループ解析を行った。なお，HIV 感染別では海外第 IIb 相試験併合に加えて C117 試験（HIV-1 感染患者）を対象とし，肝機能障害別では C112 試験（肝機能障害患者）のみを対象とした。

- 年齢：≦45 歳，>45～<65 歳，≧65 歳
- 性別：男性，女性
- 人種：白人，黒人，アジア人，その他
- 地域：欧州，アフリカ，アジア，南米
- 民族：ヒスパニック／ラテン系，ヒスパニック／ラテン系以外
- HIV 感染：陽性，陰性
- 結核菌の耐性[†]：DS-TB，pre-超多剤耐性結核（pre-XDR-TB）及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（$MDR_{H\&R}$-TB），pre-XDR-TB，XDR-TB
  [†] 結核菌の耐性に関する説明は【2.7.3 項】参照。
- BMI：< 18，≧ 18～< 20，≧ 20～< 25，≧ 25
- 肺空洞（C208 試験の併合のみ）：なし／2 cm 未満，2 cm 以上（片肺），2 cm 以上（両肺）

・ 肝機能障害（C112 試験のみ）：中等度（Child-Pugh スコア 7～9），正常
［Child-Pugh スコアの詳細は，【5.3.3.3.1 項】TMC207-TiDP13-C112 試験／治験総括報告書／Appendix 12.1.1（Attachment 4 of the protocol）に示した］

・ 腎機能障害：軽度［クレアチニンクリアランス（CL_{cr}）>50～<80 mL/min］又は中等度（CL_{cr} >30～≦50 mL/min），正常（CL_{cr} ≧80 mL/min）

また，外因性要因として，食事が安全性評価項目に与える影響を評価した。評価対象とした試験は，健康成人を対象とした海外第 I 相試験 3 試験（CDE-101 試験，C108 試験，C111 試験）とした。

(9) 中止被験者の生存確認フォローアップ

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験では，治験を治験薬投与期又は BR 単独投与期に中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった中止例を対象とした生存確認フォローアップを行った。評価期間は，いずれの治験でも治験薬（TMC207 又はプラセボ）の最終投与から 96 週間，又は最終被験者の最終来院日までとし，治験担当医師が中止例の生存及び転帰を調査した。調査は約 24 週（6 カ月）ごとに実施した。

なお，生存確認フォローアップ期間の死亡例は 2.7.4.2.1.6(1)項に要約し，C208 試験の Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験で同期間に認められた死亡例の詳細はそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-100】，【表 2.7.4.8-付録-101】及び【2.7.6.14.3(1)項】に示す。

また，TBC2001 試験においても，治験薬投与中止及び治験手順を中止した被験者のうち，同意を撤回しなかった中止例を対象に，ベースライン後 126 週を完了するまで生存確認フォローアップを約 24 週間ごとに実施することとした。なお，当該試験では，中間解析のデータカットオフ日（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までに中止例はなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 海外第 IIb 相試験

治験薬投与期の期間の定義は，C208 試験 Stage 1 では TMC207 又はプラセボの初回投与日からその最終投与日までとし，C208 試験 Stage 2，C209 試験，及び海外第 IIb 相試験併合では TMC207 又はプラセボの初回投与日から最終投与日の 1 週間後までとした（休薬期間を含む）。

(1) 海外第 IIb 相試験併合

1) TMC207 の曝露状況

TMC207 の曝露状況を表 2.7.4.1-10 に示す。

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の合計で 440 例に治験薬が投与され，プラセボ群に割り付けられた 105 例を除く 335 例が TMC207 の投与を受けた。これら 335 例の試験別の内訳は，C208 試験 Stage 1 23 例，C208 試験 Stage 2 79 例，及び C209 試験 233 例であった。

表 2.7.4.1-10 TMC207 の曝露状況

（C208 試験及び C209 試験の併合：TMC207 を 1 回以上投与された被験者）

Exposure in TB infected, treatment-naïve subjects in Phase IIb trials	N_{TMC207}
Number of subjects treated with TMC207 in the Phase IIb trial C208 Stage 1	23
Number of subjects treated with TMC207 in the Phase IIb trial C208 Stage 2	79
Exposure in TB infected, treatment-experienced subjects in Phase IIb trials	
Number of subjects treated with TMC207 in the Phase IIb trial C209	233
TOTAL number of MDR-TB-infected subjects treated with TMC207	335

N_{TMC207} = Number of subjects treated with TMC207.

参照元：Display GEN.34 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies（5.3.5.3.1）, TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 3（5.3.5.1.1-1）, TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Figure 3（5.3.5.1.1-2）, TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Figure 2（5.3.5.2.2-1）

2) 被験者の内訳

被験者の内訳及び治験中止理由を表 2.7.4.1-11 に示す。

C208 試験の併合では，治験を完了した被験者の割合（全 TMC207 群 30.4%，全プラセボ群 29.5%；以下同順），及び治験を早期中止した被験者の割合（36.3%，41.0%）は投与群間でそれぞれ同程度であった。

C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群で報告された主な中止理由は，同意撤回（5.1%），有害事象（4.8%），及び治験実施計画書の不遵守（3.6%）であった。C208 試験の併合の全 TMC207 群と全プラセボ群の間で認められた中止理由，及び C208 試験の併合と C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群間で認められた中止理由には，いずれも大きな差はみられなかった。

表 2.7.4.1-11 被験者の内訳及び治験中止理由

（海外第 IIb 相試験併合：TMC207 を 1 回以上投与された被験者）

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
Number of Subjects Reason, n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Completed[a]	18 (22.8)	31 (30.4)	20 (24.7)	31 (29.5)	18 (5.8)	31 (9.3)
Discontinued	27 (34.2)	37 (36.3)	30 (37.0)	43 (41.0)	57 (18.3)	67 (20.0)
Adverse event	7 (8.9)	8 (7.8)	6 (7.4)	6 (5.7)	15 (4.8)	16 (4.8)
Other	1 (1.3)	2 (2.0)	0	4 (3.8)	3 (1.0)	4 (1.2)
Subject ineligible to continue the trial	2 (2.5)	2 (2.0)	6 (7.4)	6 (5.7)	7 (2.2)	7 (2.1)
Subject is pregnant	3 (3.8)	3 (2.9)	2 (2.5)	2 (1.9)	3 (1.0)	3 (0.9)
Subject lost to follow-up	5 (6.3)	6 (5.9)	3 (3.7)	4 (3.8)	7 (2.2)	8 (2.4)
Subject noncompliant	3 (3.8)	7 (6.9)	6 (7.4)	10 (9.5)	8 (2.6)	12 (3.6)
Subject withdrew consent	6 (7.6)	9 (8.8)	7 (8.6)	11 (10.5)	14 (4.5)	17 (5.1)
Ongoing	34 (43.0)	34 (33.3)	31 (38.3)	31 (29.5)	237 (76.0)	237 (70.7)

N = number of ITT subjects with data; n = number of ITT subjects with this observation
[a] Note that C208 Stage 1 is completed (data are included in the Any TMC207 and Any Placebo groups of the controlled trials and in the Any TMC207 group of the controlled + uncontrolled trials). C208 Stage 2 and the C209 trial are ongoing.
参照元：Display GEN.2 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies（5.3.5.3.1）

3) 治験薬投与期の期間及び治験薬の曝露期間

治験薬投与期の期間及び治験薬の曝露期間をそれぞれ表 2.7.4.1-12 及び表 2.7.4.1-13 に示す。

C208 試験の併合では，治験薬投与期の期間の中央値（範囲）は全 TMC207 群 24.9 週間（2～29 週間），全プラセボ群 24.9 週間（2～28 週間）（以下同順），治験薬の曝露期間の中央値（範囲）は 23.9 週間（1～28 週間），23.9 週間（1～27 週間）であり，群間差はみられなかった。治験薬を 22 週間以上投与された被験者の割合は，全 TMC207 群 60.8%（62/102 例），全プラセボ群 61.0%（64/105 例）であった。治験薬投与期の期間及び治験薬の曝露期間の最大値は，全 TMC207 群でそれぞれ 29 週間及び 28 週間，全プラセボ群でそれぞれ 28 週間及び 27 週間であった。

C208 試験及び C209 試験の併合で評価した治験薬投与期の期間の中央値（範囲）は全 TMC207 群で 25.0 週間（1～29 週間）であり，C208 試験の併合の全 TMC207 群［24.9 週間（2～29 週間）］と同程度であった。治験薬の曝露期間も併合解析間の全 TMC207 群で同程度であり，その中央値（範囲）は，C208 試験及び C209 試験の併合 24.0 週間（0～28 週間），C208 試験の併合 23.9 週間（1～28 週間）であった。また，C208 試験及び C209 試験の併合で TMC207 が 22 週間以上投与された被験者の割合は 81.8%（274/335 例）であった。

表 2.7.4.1-12 治験薬投与期の期間（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

Treatment Phase Duration (Weeks)	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any
Investigational treatment phase						
N	79	102	81	105	312	335
Mean (SD)	22.1 (6.60)	19.0 (8.34)	22.3 (6.13)	19.2 (7.97)	23.4 (5.19)	22.3 (6.35)
Median (Min-Max)	25.0 (2-29)	24.9 (2-29)	25.0 (2-28)	24.9 (2-28)	25.0 (1-29)	25.0 (1-29)

Duration of exposure (weeks) is calculated as (end date phase - start date phase + 1 day)/7
参照元：Display GEN.34 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies（5.3.5.3.1）

表 2.7.4.1-13 治験薬の曝露期間（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Treatment duration (weeks)						
Mean (SD)	21.1 (6.60)	18.0 (8.32)	21.4 (6.08)	18.2 (7.96)	22.4 (5.17)	21.3 (6.33)
Median (Min-Max)	24.0 (1-28)	23.9 (1-28)	24.0 (1-27)	23.9 (1-27)	24.0 (0-28)	24.0 (0-28)
Exposure in weeks						
<1 week	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	1 (0.3)	2 (0.6)
[1 week - 2 weeks]	2 (2.5)	2 (2.0)	2 (2.5)	2 (1.9)	6 (1.9)	6 (1.8)
[2 weeks - 4 weeks]	1 (1.3)	3 (2.9)	2 (2.5)	3 (2.9)	2 (0.6)	4 (1.2)
[4 weeks - 6 weeks]	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
[6 weeks - 10 weeks]	5 (6.3)	25 (24.5)	2 (2.5)	24 (22.9)	9 (2.9)	29 (8.7)
[10 weeks - 14 weeks]	2 (2.5)	2 (2.0)	2 (2.5)	2 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.1)
[14 weeks - 18 weeks]	1 (1.3)	1 (1.0)	4 (4.9)	4 (3.8)	5 (1.6)	5 (1.5)
[18 weeks - 22 weeks]	4 (5.1)	4 (3.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	6 (1.9)	6 (1.8)
[22 weeks - 28weeks]	62 (78.5)	62 (60.8)	64 (79.0)	64 (61.0)	274 (87.8)	274 (81.8)

N = number of ITT subjects with data

(2) C208 試験 Stage 1

1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び治験中止理由を表 2.7.4.1-14 に示す。

C208 試験 Stage 1 では 47 例をランダム割付けし（TMC207 群 23 例，プラセボ群 24 例），その全例を ITT 解析対象集団とした。ITT 解析対象集団のうち，治験完了例は 51.1%（TMC207 群 56.5%，プラセボ群 45.8%；以下同順），治験中止例は 48.9%（43.5%，54.2%）であった。主な中止理由及びその割合は，いずれの投与群も治験実施計画書の不遵守（17.4%，16.7%）及び同意撤回（13.0%，16.7%）であり，TMC207 群及びプラセボ群の間に大きな差はみられなかった。

8 週間の治験薬投与期に治験を早期中止した被験者の割合は，TMC207 群 13.0%（3/23 例）及びプラセボ群 8.3%（2/24 例）であった。

表 2.7.4.1-14 被験者の内訳及び治験中止理由（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Trial Termination Type, n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23	All Subjects N = 47
Completed	11 (45.8)	13 (56.5)	24 (51.1)
Discontinued	13 (54.2)	10 (43.5)	23 (48.9)
Reason:			
Subject non-compliant	4 (16.7)	4 (17.4)	8 (17.0)
Subject withdrew consent	4 (16.7)	3 (13.0)	7 (14.9)
Subject lost to follow-up	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Subject had XDR-TB at Baseline	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Subject developed XDR-TB during trial	2 (8.3)	0	2 (4.3)
Subject transferred out	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Adverse event (fatal myocardial infarction)	0	1 (4.3)	1 (2.1)

N = total number of subjects; n = number of subjects with that observation
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 6（5.3.5.1.1-1）

2) 治験薬投与期及び BR 単独投与期の期間

ITT 解析対象集団の治験薬投与期及び BR 単独投与期の期間を表 2.7.4.1-15 に示す。

治験薬投与期の中央値（範囲）は，TMC207 群 8.0 週間（0.9～8.3 週間），プラセボ群 8.0 週間（0.9～8.9 週間）であった。また，BR 単独投与期の中央値（範囲）は，TMC207 群 76.1 週間（0.1～101.1 週間），プラセボ群 54.9 週間（1.0～100.9 週間）であり，TMC207 群でやや長かった。

表 2.7.4.1-15 治験薬投与期及び BR 単独投与期の期間
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Total Duration (weeks)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
Investigational Treatment Period[a]		
Mean (SD)	7.52 (1.688)	7.13 (2.134)
Median (min; max)	8.00 (0.9; 8.9)	8.00 (0.9; 8.3)
Background Treatment Period		
Mean (SD)	53.16 (38.963)	59.11 (40.478)
Median (min; max)	54.93 (1.0; 100.9)	76.14 (0.1; 101.1)

N = number of subjects
[a] In the C208 final Stage 1 analysis, the Investigational Treatment phase started on the day of first TMC207/placebo intake and ended on the day of last TMC207/placebo intake. Note that this definition differs from the one used in C208 Stage 2, C209, and the pooled Phase IIb analysis, where the Investigational Treatment phase was extended 1 week after last TMC207/placebo intake. In the C208 final Stage 1 analysis, no Overall Treatment phase was defined.
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 45（5.3.5.1.1-1）

(3) C208 試験 Stage 2

1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び治験中止理由を表 2.7.4.1-16 に示す。

C208 試験 Stage 2 では 161 例が組み入れられたが，治験薬投与開始前に有害事象が発現したため治験薬の投与を受けなかった 1 例を ITT 解析対象集団から除外した。ITT 解析対象集団（160 例）の投与群別内訳は，TMC207 群 79 例，プラセボ群 81 例であった。

ITT 解析対象集団のうち，治験完了例は 61.9%（TMC207 群 63.3%，プラセボ群 60.5%；以下同順），治験中止例は 37.5%（36.7%，38.3%）であった。主な中止理由及びその割合は，有害事象

（11.4%，7.4%），治験実施計画書の不遵守（3.8%，8.6%），及び同意撤回（7.6%，8.6%）であり，TMC207 群及びプラセボ群の間に大きな差はみられなかった。

24 週間の治験薬投与期に治験を早期中止した被験者の割合は，TMC207 群 16.5%（13/79 例），プラセボ群 21.0%（17/81 例）であった。

表 2.7.4.1-16 被験者の内訳及び治験中止理由

（C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Type Reason n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All subjects N = 132
Completed	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	43 (65.2)	41 (62.1)	84 (63.6)
Discontinued	29 (36.7)	31 (38.3)	60 (37.5)	23 (34.8)	24 (36.4)	47 (35.6)
Adverse event	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	8 (12.1)	5 (7.6)	13 (9.8)
Subject ineligible to continue the trial	2 (2.5)	6 (7.4)	8 (5.0)	0	0	0
Subject is pregnant	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
Subject lost to follow-up	5 (6.3)	3 (3.7)	8 (5.0)	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
Subject non-compliant	3 (3.8)	7 (8.6)	10 (6.3)	2 (3.0)	7 (10.6)	9 (6.8)
Subject withdrew consent	6 (7.6)	7 (8.6)	13 (8.1)	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (9.1)
Other	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rollover	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 8（5.3.5.1.1-3）

2) 治験薬投与期及び結核治療期の期間

治験薬投与期及び結核治療期の期間を表 2.7.4.1-17 に示す。

ITT 解析対象集団では，治験薬投与期の中央値（範囲）は，TMC207 群 25.0 週間（2.0～29.1 週間），プラセボ群 25.0 週間（2.0～27.9 週間）であった。結核治療期の中央値（範囲）は，TMC207 群 91.7 週間（2.0～120.0 週間），プラセボ群 94.1 週間（2.0～137.3 週間）であった。

表 2.7.4.1-17 治験薬投与期及び結核治療期の期間

（C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Parameter	ITT						mITT					
	TMC207/BR		Placebo/BR		All Subjects		TMC207/BR		Placebo/BR		All Subjects	
	n	Median Min; Max	n	Median Min; Max	n	Median Min; Max	n	Median Min; Max	n	Median Min; Max	n	Median Min; Max
Investigational	79	25.00 2.0; 29.1	81	25.00 2.0; 27.9	160	25.00 2.0; 29.1	66	25.00 2.0; 26.9	66	25.00 2.0; 27.9	132	25.00 2.0; 27.9
Overall treatment	79	91.71 2.0; 120.0	81	94.14 2.0; 137.3	160	92.57 2.0; 137.3	66	91.50 2.0; 120.0	66	94.50 2.0; 137.3	132	92.57 2.0; 137.3
Treatment-Free Follow-Up	65	15.86 0.7; 44.4	43	16.71 0.1; 69.6	108	16.21 0.1; 69.6	54	15.86 1.1; 44.4	38	18.36 0.1; 69.6	92	16.64 0.1; 69.6

Max = maximum，Min = minimum，n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 21（5.3.5.1.1-3）

(4) C209 試験

1) 被験者の内訳

被験者の内訳及び治験中止理由を表 2.7.4.1-18 に示す。

C209 試験では 233 例が TMC207 及び BR 薬の併用投与を受け，その全例を ITT 解析対象集団とした。この 233 例のうち，治験完了例は 76.8%，治験中止例は 23.2%であった。主な中止理由及びその割合は，有害事象又は MDR-TB 関連事象の発現 7.3%（17/233 例）及び同意撤回 5.2%（12/233 例）であった。

24 週間の治験薬投与期に治験を早期中止した被験者の割合は 8.6%（20/233 例）であった。

表 2.7.4.1-18 被験者の内訳及び治験中止理由

（C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Completed	179 (76.8%)	160 (78.0%)
Discontinued	54 (23.2%)	45 (22.0%)
Adverse event or MDR-TB related event	17 (7.3%)	15 (7.3%)
Subject ineligible to continue the study	5 (2.1%)	3 (1.5%)
Subject lost to follow-up	8 (3.4%)	6 (2.9%)
Subject non-compliant	11 (4.7%)	11 (5.4%)
Subject withdrew consent	12 (5.2%)	9 (4.4%)
Other	1 (0.4%)	1 (0.5%)

n: number of subjects with that observation

[TSIDS02I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsids02i.sas] 13JUN2013, 17:57

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 6（5.3.5.2.2-2）

2) 治験薬投与期及び結核治療期の期間

治験薬投与期及び結核治療期の期間を表 2.7.4.1-19 に示す。

ITT 解析対象集団では，治験薬投与期及び結核治療期の中央値（範囲）は，それぞれ 25.0 週間（1.1～29.1 週間）及び 95.6 週間（1.1～124.7 週間）であった。

表 2.7.4.1-19 治験薬投与期及び結核治療期の期間
（C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Investigational[a]: Exposure (weeks)		
N	233	205
Mean (SD)	23.79 (4.577)	23.83 (4.558)
Median Range	25.00 (1.1; 29.1)	25.00 (1.1; 29.1)
Overall Treatment[b]: Exposure (weeks)		
N	233	205
Mean (SD)	85.92 (30.707)	87.47 (30.367)
Median Range	95.57 (1.1; 124.7)	96.43 (1.1; 124.7)

N: number of subjects with data, n: number of subjects with that observation
[a] Investigational: from date of first TMC207 intake until date of last TMC207 intake +1 week.
[b] Overall Treatment: from date of first TMC207 intake until date of last medication intake (TMC207 or BR) +1 week in case of discontinuation.

[TSIEXP01I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsiexp01i.sas] 13JUN2013, 17:57
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 21（5.3.5.2.2-2）

2.7.4.1.2.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

TBC2001 試験は 2017 年 9 月時点で継続中であり，本 2.7.4 項に盛り込んだ結果は，本治験で 6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点（データカットオフ日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までのデータを用いた中間解析に基づくものである。

(1) 被験者の内訳

本治験に組み入れられた 6 例全例に TMC207 を投与し，この 6 例を安全性解析対象集団とした。中間解析のデータカットオフ日時点ではいずれの被験者も治験を継続中であり，治験中止例はいなかった。

(2) 治験薬投与期及び結核治療期の期間

安全性解析対象集団の治験薬投与期及び結核治療期の期間を表 2.7.4.1-20 に示す（治験薬投与期及び結核治療期の定義は【2.7.3.1.1.2(2)項】参照）。TBC2001 試験では，TMC207 の投与期間は治療期の 24 週間を原則としたが，TMC207 の投与延長によって喀痰培養陰性化を維持でき，被験者にとってより有益であると治験担当医師が判断した場合に限り（詳細は【2.7.3.1.1.2(4)項】参照），最長 24 週間，投与を延長することを可とした（延長期）。

治験薬投与期（休薬期間を除く）及び結核治療期（休薬期間を含む）の中央値（範囲）は，それぞれ 38.00 週間（24.0～48.0 週間）及び 48.50 週間（33.0～81.0 週間）であった。データカットオフ時点で 24 週間の治療期を完了した 6 例中 5 例が延長期に移行し，延長期に移行した 5 例中 2 例が既に TMC207 の投与を終了した。延長期に移行しなかった 1 例は，規定どおり 24 週間の治療期終了時点で TMC207 の投与を終了した。

表 2.7.4.1-20 治験薬投与期及び結核治療期の期間（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Loading phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	2.33 (0.816)
Median	2.00
Range	(2.0; 4.0[a])
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	2.00 (0.000)
Median	2.00
Range	(2.0; 2.0)
Maintenance phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	35.33 (10.309)
Median	36.00
Range	(21.0; 45.0)
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	34.67 (10.231)
Median	35.00
Range	(21.0; 45.0)
Investigational phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	39.50 (10.502)
Median	40.00
Range	(25.0; 50.0)
Duration excluding days off TMC207 (weeks)	
N	6
Mean (SD)	37.67 (10.231)
Median	38.00
Range	(24.0; 48.0)
Overall treatment phase	
Duration (weeks)	
N	6
Mean (SD)	53.50 (20.993)
Median	48.50
Range	(33.0; 81.0)

a: TMC207 treatment was interrupted for 2 weeks during the Loading Phase, whose planned duration was 2 weeks, due to a TEAE in 1 subject. Therefore a total duration of the Loading Phase in the subject was 4 weeks.

[TSIEXP01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIEXP01.SAS] 11APR2017, 10:41
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 21（5.3.5.2.4）

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1 海外第 IIb 相試験

(1) 海外第 IIb 相試験併合

海外第 IIb 相試験併合の人口統計学的特性を表 2.7.4.1-21 に示す。

C208 試験の併合では，全 TMC207 群と全プラセボ群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。年齢の平均値は，全 TMC207 群 35.9 歳，全プラセボ群 35.3 歳であった。全 TMC207 群 102 例のうち，男性は 68.6%（70/102 例）であり，人種別の割合は黒人 41.2%（42/102 例），アジア人 8.8%（9/102 例），白人 7.8%（8/102 例），及びその他 42.2%（43/102 例）であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，年齢の平均値はいずれの投与群でも 35.0 歳であった。全 TMC207 群 335 例のうち，男性は 65.7%（220/335 例）であり，人種別の割合は黒人 34.9%（117/335 例），アジア人 29.6%（99/335 例），白人 20.3%（68/335 例），及びその他 15.2%（51/335 例）であった。

表 2.7.4.1-21 人口統計学的特性（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
Demographic Parameter	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any
Age (years)						
N	79	102	81	105	312	335
Mean (SD)	36.0 (13.14)	35.9 (12.77)	35.8 (11.02)	35.3 (11.01)	35.0 (12.36)	35.0 (12.30)
Height (cm)						
N	79	102	81	105	312	335
Mean (SD)	166.1 (9.63)	166.9 (9.63)	165.6 (9.45)	166.2 (9.13)	167.9 (10.06)	168.0 (10.01)
Weight (kg)						
N	79	102	81	105	312	335
Mean (SD)	55.1 (10.57)	55.0 (10.48)	54.1 (8.74)	54.2 (9.58)	57.7 (12.52)	57.5 (12.40)
BMI (kg/m^2)						
N	79	102	81	105	312	335
Mean (SD)	20.0 (3.43)	19.7 (3.42)	19.9 (3.70)	19.7 (3.76)	20.4 (3.68)	20.3 (3.67)
Age (years)						
N	79	102	81	105	312	335
Age ≦ 45 years	55 (69.6)	72 (70.6)	64 (79.0)	85 (81.0)	238 (76.3)	255 (76.1)
45 < age < 65 years	24 (30.4)	30 (29.4)	17 (21.0)	20 (19.0)	72 (23.1)	78 (23.3)
Age ≧ 65 years	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Sex, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Female	27 (34.2)	32 (31.4)	32 (39.5)	39 (37.1)	110 (35.3)	115 (34.3)
Male	52 (65.8)	70 (68.6)	49 (60.5)	66 (62.9)	202 (64.7)	220 (65.7)
Region, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Africa	43 (54.4)	66 (64.7)	45 (55.6)	69 (65.7)	122 (39.1)	145 (43.3)
Asia	8 (10.1)	8 (7.8)	4 (4.9)	4 (3.8)	92 (29.5)	92 (27.5)
Europe	8 (10.1)	8 (7.8)	11 (13.6)	11 (10.5)	60 (19.2)	60 (17.9)
South-America	20 (25.3)	20 (19.6)	21 (25.9)	21 (20.0)	38 (12.2)	38 (11.3)

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
Demographic Parameter	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any
Country, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Brazil	4 (5.1)	4 (3.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	4 (1.3)	4 (1.2)
China	0	0	0	0	51 (16.3)	51 (15.2)
Estonia	0	0	0	0	8 (2.6)	8 (2.4)
India	4 (5.1)	4 (3.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.2)
Latvia	5 (6.3)	5 (4.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	17 (5.4)	17 (5.1)
Peru	16 (20.3)	16 (15.7)	17 (21.0)	17 (16.2)	34 (10.9)	34 (10.1)
Philippines	1 (1.3)	1 (1.0)	2 (2.5)	2 (1.9)	6 (1.9)	6 (1.8)
Republic of Korea	0	0	0	0	21 (6.7)	21 (6.3)
Russia	3 (3.8)	3 (2.9)	7 (8.6)	7 (6.7)	15 (4.8)	15 (4.5)
South-Africa	43 (54.4)	66 (64.7)	45 (55.6)	69 (65.7)	122 (39.1)	145 (43.3)
Thailand	3 (3.8)	3 (2.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	10 (3.2)	10 (3.0)
Turkey	0	0	0	0	7 (2.2)	7 (2.1)
Ukraine	0	0	0	0	13 (4.2)	13 (3.9)
Race, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Asian	9 (11.4)	9 (8.8)	6 (7.4)	6 (5.7)	99 (31.7)	99 (29.6)
Black	29 (36.7)	42 (41.2)	27 (33.3)	40 (38.1)	104 (33.3)	117 (34.9)
Caucasian	8 (10.1)	8 (7.8)	12 (14.8)	13 (12.4)	68 (21.8)	68 (20.3)
Other	33 (41.8)	43 (42.2)	36 (44.4)	46 (43.8)	41 (13.1)	51 (15.2)
Ethnicity, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Hispanic or Latino	13 (16.5)	13 (12.7)	15 (18.5)	15 (14.3)	30 (9.6)	30 (9.0)
Not Hispanic or Latino	66 (83.5)	89 (87.3)	66 (81.5)	90 (85.7)	282 (90.4)	305 (91.0)
Albumin toxicity grade at baseline, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
Grade 0	47 (59.5)	57 (55.9)	36 (44.4)	46 (43.8)	237 (76.0)	247 (73.7)
Grade 1	12 (15.2)	16 (15.7)	15 (18.5)	20 (19.0)	31 (9.9)	35 (10.4)
Grade 2	16 (20.3)	23 (22.5)	29 (35.8)	37 (35.2)	39 (12.5)	46 (13.7)
Grade 3	4 (5.1)	6 (5.9)	1 (1.2)	2 (1.9)	5 (1.6)	7 (2.1)

参照元：Display GEN.14 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

海外第 IIb 相試験併合のベースライン時の疾患特性を表 2.7.4.1-22 に示す。

C208 試験の併合では，DST の結果が得られた被験者のうち，$MDR_{H\&R}$-TB 及び pre-XDR-TB の割合は，全 TMC207 群でそれぞれ 67.9%（55/81 例）及び 22.2%（18/81 例），全プラセボ群でそれぞれ 71.3%（62/87 例）及び 18.4%（16/87 例）であった。XDR-TB の割合は，全 TMC207 群 4.9%（4/81 例），全プラセボ群 5.7%（5/87 例）であった。C208 試験の治験実施計画書の規定では，XDR-TB は中止基準に該当していたが，これらの被験者は治験を継続したため，治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。DS-TB の割合は，全 TMC207 群 4.9%（4/81 例），全プラセボ群 4.6%（4/87 例）であり，このうち全 TMC207 群及び全プラセボ群の各 1 例を除き治験を中止した。治験を継続した 2 例は，治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。片肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者の割合は，全 TMC207 群 60.8%（62/102 例），全プラセボ群 51.4%（54/105 例）であった。HIV 陽性被験者の割合は，全プラセボ群（18.1%）と比較して全 TMC207 群（11.0%）で低かった。その他の項目については，全 TMC207 群と全プラセボ群の間に大きな差はみられなかった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，耐性菌別の割合は全 TMC207 群で $MDR_{H\&R}$-TB 57.4%（148/258 例），pre-XDR-TB 24.0%（62/258 例），XDR-TB 15.9%（41/258 例）であった。なお，C209 試験では，XDR-TB のうち，分離株に対して感受性のある薬剤が 3 種類以上認められた被験者は本治験への組入れ可とした。また，全 TMC207 群で片肺に 2 cm 以上の空洞が認められた被験者の割合は 54.6%（183/335 例），HIV 陽性被験者の割合は 6.7%（22/328 例）であった。

表 2.7.4.1-22 ベースライン時の疾患特性（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
Baseline Disease Parameter	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any	24 Weeks	Any
HIV serology screen, n (%)						
N	77	100	81	105	305	328
Negative	69 (89.6)	89 (89.0)	65 (80.2)	86 (81.9)	286 (93.8)	306 (93.3)
Positive	8 (10.4)	11 (11.0)	16 (19.8)	19 (18.1)	19 (6.2)	22 (6.7)
Lung cavitation, n (%)						
N	79	102	81	105	312	335
No cavitations or cavitations < 2 cm	19 (24.1)	22 (21.6)	23 (28.4)	28 (26.7)	104 (33.3)	107 (31.9)
Cavitations ≧ 2 cm in one lung only	49 (62.0)	62 (60.8)	43 (53.1)	54 (51.4)	170 (54.5)	183 (54.6)
Cavitations ≧ 2 cm in both lungs	11 (13.9)	18 (17.6)	15 (18.5)	23 (21.9)	38 (12.2)	45 (13.4)
TB drug resistance[a], n (%)						
N	63	81	66	87	240	258
DS-TB	4 (6.3)	4 (4.9)	4 (6.1)	4 (4.6)	7 (2.9)	7 (2.7)
$MDR_{H\&R}$-TB	40 (63.5)	55 (67.9)	46 (69.7)	62 (71.3)	133 (55.4)	148 (57.4)
Pre-XDR-TB	16 (25.4)	18 (22.2)	12 (18.2)	16 (18.4)	60 (25.0)	62 (24.0)
XDR-TB	3 (4.8)	4 (4.9)	4 (6.1)	5 (5.7)	40 (16.7)	41 (15.9)

[a] For the extent of resistance of the *M. tuberculosis* strain at baseline, only results from subjects who had central DST are included. Refer to the Microbiology Reports of C208 Stage 1, C208 Stage 2 and C209 for more details.
参照元：Display GEN.24 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

(2) C208 試験 Stage 1

C208 試験 Stage 1 の ITT 解析対象集団 47 例のうち男性は 74.5%（35/47 例）であり，人種別の割合は黒人 55.3%（26/47 例），白人 2.1%（1/47 例），及びその他 42.6%（20/47 例）であった。年齢及び体重の中央値（範囲）は，それぞれ 33.0 歳（18～57 歳）及び 50.7 kg（36～83 kg）であった。2 cm 以上の空洞が片肺に認められた被験者の割合は 57.4%（27/47 例），両肺に認められた被験者の割合は 27.7%（13/47 例）であった。HIV 陽性被験者の割合は，12.8%（6/47 例）であった。耐性菌別の割合は，$MDR_{H\&R}$-TB 66.0%（31/47 例），pre-XDR-TB 12.8%（6/47 例），XDR-TB 4.3%（2/47 例）であった。人口統計学的特性及びベースライン時の疾患特性に TMC207 群とプラセボ群との間で大きな差は認められなかった（【表 2.7.3.2-1】）。

(3) C208 試験 Stage 2

C208 試験 Stage 2 の ITT 解析対象集団 160 例のうち男性は 63.1%（101/160 例）であり，人種別の割合は黒人 35.0%（56/160 例），ヒスパニック 17.5%（28/160 例），白人 12.5%（20/160 例），アジア人 9.4%（15/160 例），及びその他 25.6%（41/160 例）であった。年齢の中央値（範囲）は

34.0 歳（18～63 歳），体重の平均値は 54.6 kg であった。人口統計学的特性に TMC207 群とプラセボ群との間で大きな差は認められなかった（【表 2.7.3.2-2】）。

ITT 解析対象集団のうち，2 cm 以上の空洞が片肺に認められた被験者の割合は 61.9%（99/160 例），両肺に認められた被験者の割合は 18.1%（29/160 例）であった。HIV 陽性被験者の割合は，15.0%（24/160 例）であった。DST の結果が得られた被験者の耐性菌別の割合は，$MDR_{H\&R}$-TB 55.8%（87/156 例），pre-XDR-TB 17.9%（28/156 例），XDR-TB 4.5%（7/156 例）であった。ITT 解析対象集団のベースライン時の疾患特性は，HIV 検査結果，アルブミン値及びピラジナミドに対する感受性を除き，TMC207 群とプラセボ群の間に大きな差は認められなかった（【表 2.7.3.2-3】）。

(4) C209 試験

C209 試験の ITT 解析対象集団 233 例のうち男性は 64.4%（150/233 例）であり，人種別の割合は，アジア人 38.2%（89/233 例），黒人 32.2%（75/233 例），白人 26.2%（61/233 例），及びその他（アメリカンインディアン，アラスカ原住民）3.4%（8/233 例）であった。年齢及び体重の中央値（範囲）は，それぞれ 32.0 歳（18～68 歳）及び 57.0 kg（30～113 kg）であった（【表 2.7.3.2-4】）。

ITT 解析対象集団のうち，2 cm 以上の空洞が片肺に認められた被験者の割合は 51.5%（120/233 例），両肺に認められた被験者の割合は 12.0%（28/233 例）であった。HIV 陽性被験者の割合は，4.0%（9/225 例）であった。耐性菌別の割合は $MDR_{H\&R}$-TB 39.9%（93/233 例），pre-XDR-TB 18.9%（44/233 例），XDR-TB 16.3%（38/233 例）であった（【表 2.7.3.2-5】）。

2.7.4.1.3.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

TBC2001 試験の安全性解析対象集団の性別の内訳は男女各 3 例であり，年齢の中央値（範囲）は 45.5 歳（25～73 歳）であった（【表 2.7.3.2-7】）。

本治験の被験者の耐性菌はいずれも MDR-TB であり，ベースライン時の診断で pre-XDR-TB 又は XDR-TB は認められなかった。ベースライン時に 2 cm 以上の空洞が片肺に認められた被験者は 2 例（33.3%）であったが，両肺に認められた被験者はいなかった（【表 2.7.3.2-8】）。

2.7.4.1.4 前治療及び併用治療

2.7.4.1.4.1 前治療で使用した抗結核薬

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 海外第 IIb 相試験併合

前治療で投与された抗結核薬を【表 2.7.4.8-付録-1】に示す。

C208 試験の併合では，治験開始前に抗結核薬をを投与されていた被験者の割合は，全 TMC207 群 93.1%，全プラセボ群 88.6%であった。いずれの投与群でも投与割合が 20%以上であった薬剤は，リファンピシン（全 TMC207 群 92.2%，全プラセボ群 88.6%；以下同順），イソニアジド（91.2%，87.6%），ピラジナミド（87.3%，81.9%），エタンブトール（86.3%，81.0%），

及びストレプトマイシン（45.1%，24.8%）であった。アミカシン，オフロキサシン及びエチオナミドの投与割合は，全 TMC207 群及び全プラセボ群のいずれでも 1.0%であった。抗結核薬の投与割合は，ストレプトマイシンを除き，全 TMC207 群と全プラセボ群の間で大きな差は認められなかった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，治験開始前に抗結核薬を投与されていた被験者の割合は全 TMC207 群で 94.0%であり，投与割合が 50%以上であった薬剤はピラジナミド（81.8%），エタンブトール（70.1%），イソニアジド（57.3%），及びリファンピシン（53.1%）であった。

なお，下記のとおり C208 試験と C209 試験では，前治療に投与された抗結核薬及び XDR-TB 患者の組入れに関する規定が異なっているため，C208 試験の併合と比較して，C208 試験及び C209 試験の併合では投与された薬剤の種類が多様であった。

- C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 では，二次抗結核薬［ストレプトマイシン以外のアミノグリコシド，フルオロキノロン，チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド），及びサイクロセリン］による MDR-TB 治療歴を有する患者は組入れ不可とした
- C209 試験では，XDR-TB 患者を組入れ可とした

2) C208 試験 Stage 1

前治療で投与された抗結核薬を【表 2.7.4.8-付録-2】に示す。

ITT 解析対象集団のうち，治験開始前に抗結核薬を投与されていた被験者の割合は，TMC207 群及びプラセボ群のいずれも 100%であった。いずれの投与群でも投与割合が 20%以上であった薬剤は，Kombipak II（リファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，及びエタンブトールの併用療法）（TMC207 群 91.3%，プラセボ群 83.3%；以下同順），ストレプトマイシン（73.9%，33.3%），Rifinah（リファンピシン及びイソニアジドの併用療法）（39.1%，29.2%），及びエタンブトール（21.7%，20.8%）であった。抗結核薬の投与割合は，ストレプトマイシンを除き，投与群間で大きな差は認められなかった。

3) C208 試験 Stage 2

前治療で投与された抗結核薬を【表 2.7.4.8-付録-3】に示す。

ITT 解析対象集団のうち，治験開始前に抗結核薬を投与されていた被験者の割合は，TMC207 群 91.1%及びプラセボ群 86.4%であった。いずれの投与群でも投与割合が 20%以上であった薬剤は，リファンピシン（TMC207 群 89.9%，プラセボ群 86.4%；以下同順），イソニアジド（88.6%，85.2%），ピラジナミド（84.8%，77.8%），エタンブトール（83.5%，76.5%），及びストレプトマイシン（36.7%，22.2%）であった。抗結核薬の投与割合は，ストレプトマイシンを除き，投与群間で大きな差は認められなかった。

4) C209 試験

前治療で投与された抗結核薬を【表 2.7.4.8-付録-4】に示す。

ITT 解析対象集団のうち，治験開始前に抗結核薬を投与されていた被験者の割合は 94.8%であった。投与割合が 30%以上であった薬剤は，ピラジナミド（80.7%），エタンブトール（63.9%），オフロキサシン（48.9%），パラアミノサリチル酸及びイソニアジド（各 43.8%），カナマイシン（42.5%），リファンピシン（38.2%），並びにエチオナミド及びプロチオナミド（各 36.1%）であった。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

前治療で投与された抗結核薬を【表 2.7.4.8-付録-5】に示す。

安全性解析対象集団の全被験者が治験開始前に抗結核薬の投与を受けており，そのうちリファンピシン，レボフロキサシン，イソニアジド，エタンブトール及びピラジナミドの投与割合は 100%，過半数の被験者が投与を受けていた抗結核薬は，リネゾリド，ストレプトマイシン及びエチオナミド（各 66.7%）であった。

2.7.4.1.4.2 BR 薬

(1) 海外第 IIb 相試験

いずれの試験でも，治験薬投与期には治験薬と BR 薬を併用投与することとした。C208 試験で BR 薬として推奨した薬剤は，カナマイシン，オフロキサシン，エチオナミド，ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone であった。また，これらの薬剤が供給不足に陥った場合，又は選択した BR 薬に対して忍容性が不良であった場合は，以下の薬剤への変更を可とした。

- カナマイシンをアミカシンに変更
- エチオナミドをプロチオナミドに変更
- サイクロセリン／terizidone をエタンブトールに変更（エタンブトール耐性菌が認められず，サイクロセリン／terizidone に対する忍容性が不良であった場合）
- オフロキサシンをシプロフロキサシンに変更（C208 試験 Stage 1 のみ）

一方，C209 試験では，治験参加国の国家結核対策プログラム（NTP）による治療ガイドラインに従い BR 薬を投与することとした。なお，クロファジミン，イソニアジド及びカプレオマイシンは，C208 試験では使用禁止としたが，C209 試験では使用可とした。

1) 海外第 IIb 相試験併合

海外第 IIb 相試験併合の安全性解析対象集団で治験薬投与開始後 2 週間，及び治験薬投与期に投与された BR 薬をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-6】及び【表 2.7.4.8-付録-7】に示す。

C208 試験の併合の全 TMC207 群で治験薬投与開始後 2 週間の投与割合が 60%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（96.1%），エチオナミド（91.2%），オフロキサシン（80.4%），カナマイ

シン（71.6%），及びエタンブトール（66.7%）であった。併用された BR 薬の投与割合に，全 TMC207 群及び全プラセボ群の間で臨床的に重要な差は認められなかった。

C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群で治験薬投与開始後 2 週間の投与割合が 30%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（82.1%），オフロキサシン（60.9%），エチオナミド（57.0%），カナマイシン（56.4%），エタンブトール（56.1%）及びパラアミノサリチル酸（33.4%）であった。

C208 試験の併合，並びに C208 試験及び C209 試験の併合のいずれでも，投与割合が高い BR 薬の種類は，治験薬投与開始後 2 週間と治験薬投与期で同様であった。

2) C208 試験 Stage 1

ITT 解析対象集団で治験薬投与期及び結核治療期（治験薬投与期＋BR 単独投与期）に投与された BR 薬をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-8】及び【表 2.7.4.8-付録-9】に示す。

治験投与期にいずれの投与群でも投与割合が 50%以上であった BR 薬は，エチオナミド，アミノグリコシド（カナマイシン又はアミカシン）及びピラジナミド（TMC207 群 100%，プラセボ群 100%；以下同順），オフロキサシン（100%，95.8%），エタンブトール（60.9%，62.5%），並びにサイクロセリン／terizidone（52.2%，66.7%）であった。

結核治療期にいずれの投与群でも投与割合が 50%以上であった BR 薬は，エチオナミド，アミノグリコシド（カナマイシン又はアミカシン）及びピラジナミド（TMC207 群 100%，プラセボ群 100%；以下同順），オフロキサシン（100%，95.8%），エタンブトール（78.3%，70.8%），並びにサイクロセリン／terizidone（52.2%，75.0%）であった。

3) C208 試験 Stage 2

治験薬投与期，及び結核治療期に投与された BR 薬をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-10】及び【表 2.7.4.8-付録-11】に示す。

治験投与期にいずれの投与群（ITT 解析対象集団）でも投与割合が 60%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（TMC207 群 97.5%，プラセボ群 92.6%；以下同順），エチオナミド（88.6%，81.5%），オフロキサシン（77.2%，74.1%），エタンブトール（69.6%，71.6%），及びカナマイシン（70.9%，63.0%）であった。

結核治療期にいずれの投与群（ITT 解析対象集団）でも投与割合が 60%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（TMC207 群 97.5%，プラセボ群 92.6%；以下同順），エチオナミド（88.6%，84.0%），オフロキサシン（77.2%，74.1%），エタンブトール（69.6%，75.3%），及びカナマイシン（69.6%，63.0%）であった。

BR 薬の種類及びその投与割合は，治験薬投与期と結核治療期で同様であった。

4) C209 試験

ITT 解析対象集団で治験薬投与期，及び結核治療期に投与された BR 薬を【表 2.7.4.8-付録-12】に示す。

治験薬投与期に投与割合が 40%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（76.8%），エタンブトール（55.4%），パラアミノサリチル酸（54.9%），オフロキサシン（52.8%），カナマイシン（51.1%），エチオナミド（42.1%），及びプロチオナミド（41.6%）であった。

結核治療期に投与割合が 40%以上であった BR 薬は，ピラジナミド（77.7%），パラアミノサリチル酸（58.4%），エタンブトール（56.7%），オフロキサシン（53.2%），カナマイシン（51.1%），プロチオナミド（42.9%），及びエチオナミド（42.5%）であった。

BR 薬の種類及びその投与割合は，治験薬投与期と結核治療期で同様であった。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

安全性解析対象集団で治験薬投与期，及び結核治療期に投与された BR 薬をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-13】及び【表 2.7.4.8-付録-14】に示す。

治験薬投与期に過半数の被験者で投与されていた BR 薬は，レボフロキサシン（100%），ストレプトマイシン及びリネゾリド（各 66.7%）であった。BR 薬の種類及びその投与割合は，治験薬投与期と結核治療期で同様であった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

評価資料の各試験で認められたすべての有害事象は各試験の【2.7.6 項】に示す。

2.7.4.2.1.1 有害事象の概要

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 治験薬投与期：海外第 IIb 相試験併合

海外第 IIb 相試験併合（C208 試験の併合，C208 試験及び C209 試験の併合）で治験薬投与期に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-1 に示す。

C208 試験の併合で認められた有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 96.1%（98/102 例），全プラセボ群 95.2%（100/105 例）であり，投与群間で同程度であった。死亡は，全 TMC207 群の 1 例（1.0%）に報告された。重篤な有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 6.9%（7/102 例），全プラセボ群 1.9%（2/105 例）であった。Grade 3 以上の有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び治験担当医師により治験薬と関連性があると判定された有害事象（TMC207 又はプラセボとの因果関係が「可能性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」）の発現割合は，全 TMC207 群及び全プラセボ群で同程度であった。

C208 試験及び C209 試験の併合で全 TMC207 群に認められた有害事象の発現割合は 91.0%（305/335 例），重篤な有害事象の発現割合は 6.3%（21/335 例）であった。死亡は，C208 試験 Stage 2 の TMC207 群 1 例及び C209 試験の TMC207 群 2 例の計 3 例に報告された。この 3 例を含む死亡例の詳細については，2.7.4.2.1.6 項に記載する。

表 2.7.4.2-1 有害事象の概要（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Number of subjects with at least one AE	77 (97.5)	98 (96.1)	77 (95.1)	100 (95.2)	284 (91.0)	305 (91.0)
SAE	6 (7.6)	7 (6.9)	1 (1.2)	2 (1.9)	20 (6.4)	21 (6.3)
AE leading to death	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)
AE of at least grade 3	22 (27.8)	28 (27.5)	19 (23.5)	24 (22.9)	66 (21.2)	72 (21.5)
AE leading to permanent stop of TMC207/placebo	4 (5.1)	4 (3.9)	5 (6.2)	5 (4.8)	10 (3.2)	10 (3.0)
AE leading to temporary stop of TMC207/placebo	2 (2.5)	2 (2.0)	3 (3.7)	3 (2.9)	6 (1.9)	6 (1.8)
AE at least possibly related to TMC207/placebo	55 (69.6)	69 (67.6)	56 (69.1)	68 (64.8)	130 (41.7)	144 (43.0)

N = number of ITT subjects with data; n = number of ITT subjects with this observation
参照元：Display SAF.1, Display SAF.24, Display SAF.35, Display SAF.45, Display SAF.56, Display SAF.61 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

2) 結核治療期

a) C208 試験 Stage 1

C208 試験 Stage 1 では結核治療期全体での解析は実施せず，治験薬投与期と BR 単独投与期に分けて安全性データを評価した。BR 単独投与期の有害事象の概要を【表 2.7.4.8-付録-15】に示す。

有害事象の発現割合は，TMC207 群 82.6%（19/23 例），プラセボ群 79.2%（19/24 例）であった。TMC207 群の 1 例が，有害事象（Grade 4 の心筋梗塞：2.7.4.2.1.6(1)1)項参照）により死亡した。死亡を除くその他の重篤な有害事象は各投与群 2 例に発現したため，死亡を含めた重篤な有害事象は TMC207 群 3 例（13.0%），プラセボ群 2 例（8.3%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，TMC207 群 17.4%（4/23 例），プラセボ群 20.8%（5/24 例）であった。また，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 8.7%（2/23 例），プラセボ群 4.2%（1/24 例）であり，BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 73.9%（17/23 例），プラセボ群 58.3%（14/24 例）であった。なお，BR 薬の投与中止に至った有害事象は治験期間全体で集計し，投与群別の発現割合は TMC207 群 8.7%（2/23 例），プラセボ群 16.7%（4/24 例）であった。

b) C208 試験 Stage 2

結核治療期の有害事象の概要を【表 2.7.4.8-付録-16】に示す。

有害事象の発現割合は，TMC207 群 98.7%（78/79 例），プラセボ群 97.5%（79/81 例）であった。死亡が TMC207 群 3 例（3.8%），プラセボ群 1 例（1.2%）に認められた（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／TSFAE05）。死亡を含めた重篤な有害事象は，TMC207 群 18 例（22.8%），プラセボ群 15 例（18.5%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，TMC207 群 43.0%（34/79 例），プラセボ群 35.8%（29/81 例）で

あった。治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，TMC207 群 5.1%（4/79 例），プラセボ群 6.2%（5/81 例）であった。BR 薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，TMC207 群 12.7%（10/79 例），プラセボ群 12.3%（10/81 例）であった。また，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 69.6%（55/79 例），プラセボ群 69.1%（56/81 例）であった。

c) C209 試験

有害事象の概要を【表 2.7.4.8-付録-17】に示す。

結核治療期の有害事象の発現割合は 94.0%（219/233 例）であった。死亡が 10 例（4.3%）に認められた（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 50）。死亡を含めた重篤な有害事象は 47 例（20.2%）に認められた。Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 33.5%（78/233 例），治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.6%（6/233 例），BR 薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 31.3%（73/233 例）であった。また，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は 33.0%（77/233 例）であった。

3) 結核無治療追跡調査期

a) C208 試験 Stage 1

有害事象の発現割合は，TMC207 群 33.3%（2/6 例），プラセボ群 37.5%（3/8 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Display SAF.1）。

b) C208 試験 Stage 2

有害事象の発現割合は，TMC207 群 43.1%（28/65 例），プラセボ群 34.9%（15/43 例）であった。死亡は TMC207 群のみに認められ，その発現割合は 4.6%（3/65 例）であった。また，重篤な有害事象の発現割合は，TMC207 群 10.8%（7/65 例），プラセボ群 2.3%（1/43 例）であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Table 47, TSFAE01，TSFAE05）。

c) C209 試験

有害事象の発現割合は 24.2%（40/165 例）であった。死亡の発現割合は 1.2%（2/165 例）であり，重篤な有害事象の発現割合は 2.4%（4/165 例）であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Table 50，TSFAE01，TSFAE05）。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験薬投与期及び結核治療期に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-2 に示す。

治験薬投与期の有害事象の発現割合は 83.3%（5/6 例）であった。また，TMC207 又は BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合はそれぞれ 50.0%（3/6 例）及び 83.3%（5/6 例）であり，

Grade 3 及び 4 の有害事象がそれぞれ 1 例で認められた。重篤な有害事象が 1 例で発現したが，死亡例はなかった。

結核治療期では，6 例全例に有害事象が認められ，有害事象の発現傾向は治験薬投与期と同様であった。

表 2.7.4.2-2 有害事象の概要（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Number of Subjects with TEAEs	5 (83.3%)	6 (100.0%)
Number of Subjects with serious TEAEs	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Number of Subjects with TEAEs leading to death	0	0
Number of Subjects with serious TEAEs other than death	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Number of Subjects with TEAEs of Grade 2 or higher	4 (66.7%)	5 (83.3%)
Number of Subjects with TEAEs of Grade 3 or higher	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Number of Subjects with TEAEs of Grade 4	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Number of Subjects with drug related TEAEs	5 (83.3%)	6 (100.0%)
Number of Subjects with TEAEs related to TMC207	3 (50.0%)	3 (50.0%)
Number of Subjects with TEAEs related to BR	5 (83.3%)	6 (100.0%)
Number of Subjects with TEAEs related to TB-infection	0	0
Number of Subjects with TEAEs leading to discontinue TMC207 administration	0	0
Number of Subjects with TEAEs of interest	4 (66.7%)	4 (66.7%)

[TSFAEALL01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAEALL01.SAS] 11APR2017, 10:43

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 32（5.3.5.2.4）

2.7.4.2.1.2 比較的よくみられる有害事象

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 治験薬投与期：海外第 IIb 相試験併合

海外第 IIb 相試験併合（C208 試験の併合，C208 試験及び C209 試験の併合）のいずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象を表 2.7.4.2-3 に示す。

C208 試験の併合の全 TMC207 群で発現割合が 35%以上の SOC は，「胃腸障害」［全 TMC207 群 57.8%（59/102 例），全プラセボ群 56.2%（59/105 例）；以下同順］，「筋骨格系および結合組織障害」［40.2%（41/102 例），37.1%（39/105 例）］，「神経系障害」［36.3%（37/102 例），22.9%（24/105 例）］，「代謝および栄養障害」［35.3%（36/102 例），32.4%（34/105 例）］であった。投与群間の発現割合に 5.0%超の差がみられた SOC は，「神経系障害」を除き認められなかった。

全 TMC207 群で発現割合が 20%以上の有害事象は，悪心［全 TMC207 群 35.3%（36/102 例），全プラセボ群 25.7%（27/105 例）；以下同順］，関節痛［29.4%（30/102 例），20.0%（21/105 例）］，頭痛［23.5%（24/102 例），11.4%（12/105 例）］，高尿酸血症［22.5%（23/102 例），27.6%（29/105 例）］，及び嘔吐［20.6%（21/102 例），22.9%（24/105 例）］であった。このうち，全プラセボ群と比較して全 TMC207 群の発現割合が 5.0%超高かった有害事象は，悪心，関節痛，及び頭痛であり，全 TMC207 群と比較して全プラセボ群の発現割合が 5.0%超高かった有害事象は高尿酸血症であった。

C208 試験及び C209 試験の併合で認められた各有害事象の発現割合は，大部分の事象で C208 試験の併合の結果と同程度であった。

表 2.7.4.2-3 いずれかの投与群で発現割合が 10%以上の有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
SOC Preferred term, n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Any AE	77 (97.5)	98 (96.1)	77 (95.1)	100 (95.2)	284 (91.0)	305 (91.0)
胃腸障害	50 (63.3)	59 (57.8)	50 (61.7)	59 (56.2)	122 (39.1)	131 (39.1)
悪心	30 (38.0)	36 (35.3)	26 (32.1)	27 (25.7)	55 (17.6)	61 (18.2)
嘔吐	20 (25.3)	21 (20.6)	21 (25.9)	24 (22.9)	40 (12.8)	41 (12.2)
上腹部痛	9 (11.4)	10 (9.8)	7 (8.6)	8 (7.6)	12 (3.8)	13 (3.9)
胃炎	6 (7.6)	6 (5.9)	13 (16.0)	13 (12.4)	15 (4.8)	15 (4.5)
下痢	3 (3.8)	6 (5.9)	11 (13.6)	12 (11.4)	21 (6.7)	24 (7.2)
筋骨格系および結合組織障害	35 (44.3)	41 (40.2)	32 (39.5)	39 (37.1)	91 (29.2)	97 (29.0)
関節痛	26 (32.9)	30 (29.4)	18 (22.2)	21 (20.0)	53 (17.0)	57 (17.0)
神経系障害	32 (40.5)	37 (36.3)	21 (25.9)	24 (22.9)	74 (23.7)	79 (23.6)
頭痛	22 (27.8)	24 (23.5)	10 (12.3)	12 (11.4)	42 (13.5)	44 (13.1)
浮動性めまい	10 (12.7)	13 (12.7)	10 (12.3)	12 (11.4)	20 (6.4)	23 (6.9)
代謝および栄養障害	30 (38.0)	36 (35.3)	31 (38.3)	34 (32.4)	86 (27.6)	92 (27.5)
高尿酸血症	19 (24.1)	23 (22.5)	26 (32.1)	29 (27.6)	51 (16.3)	55 (16.4)
食欲減退	8 (10.1)	9 (8.8)	3 (3.7)	4 (3.8)	17 (5.4)	18 (5.4)
耳および迷路障害	24 (30.4)	32 (31.4)	26 (32.1)	37 (35.2)	56 (17.9)	64 (19.1)
片耳難聴	9 (11.4)	12 (11.8)	6 (7.4)	11 (10.5)	9 (2.9)	12 (3.6)
耳鳴	2 (2.5)	2 (2.0)	10 (12.3)	10 (9.5)	15 (4.8)	15 (4.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	25 (31.6)	31 (30.4)	23 (28.4)	30 (28.6)	54 (17.3)	60 (17.9)
喀血	14 (17.7)	17 (16.7)	9 (11.1)	13 (12.4)	25 (8.0)	28 (8.4)
感染症および寄生虫症	25 (31.6)	28 (27.5)	28 (34.6)	33 (31.4)	69 (22.1)	72 (21.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (29.1)	26 (25.5)	23 (28.4)	28 (26.7)	64 (20.5)	67 (20.0)
胸痛	9 (11.4)	9 (8.8)	6 (7.4)	8 (7.6)	19 (6.1)	19 (5.7)
注射部位疼痛	4 (5.1)	4 (3.9)	10 (12.3)	10 (9.5)	17 (5.4)	17 (5.1)
皮膚および皮下組織障害	19 (24.1)	25 (24.5)	21 (25.9)	28 (26.7)	64 (20.5)	70 (20.9)
そう痒症	10 (12.7)	12 (11.8)	11 (13.6)	13 (12.4)	24 (7.7)	26 (7.8)
臨床検査	17 (21.5)	19 (18.6)	17 (21.0)	21 (20.0)	75 (24.0)	77 (23.0)
精神障害	15 (19.0)	16 (15.7)	11 (13.6)	13 (12.4)	39 (12.5)	40 (11.9)
不眠症	11 (13.9)	11 (10.8)	9 (11.1)	10 (9.5)	24 (7.7)	24 (7.2)
眼障害	10 (12.7)	13 (12.7)	14 (17.3)	15 (14.3)	36 (11.5)	39 (11.6)
血液およびリンパ系障害	8 (10.1)	9 (8.8)	4 (4.9)	4 (3.8)	21 (6.7)	22 (6.6)
生殖系および乳房障害	7 (8.9)	8 (7.8)	10 (12.3)	13 (12.4)	23 (7.4)	24 (7.2)

N = number of ITT subjects with data; n = number of ITT subjects with this observation
参照元：Display SAF.1 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の治験薬投与期に発現したすべての有害事象を，それぞれ【2.7.6.12.1(2)項】，【2.7.6.12.2.1(2)項】及び【2.7.6.14.2.2 項】に示す。

2) 結核治療期

a) C208 試験 Stage 1

BR 単独投与期にいずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象を【表 2.7.4.8-付録-18】に示す。

TMC207 群で最も多く報告された SOC は，「筋骨格系および結合組織障害」［TMC207 群 52.2%（12/23 例），プラセボ群 37.5%（9/24 例）；以下同順］であった。いずれかの投与群で発現割合が 15%以上の有害事象は，悪心［26.1%（6/23 例），0%］，関節痛［17.4%（4/23 例），20.8%（5/24 例）］，四肢痛［17.4%（4/23 例），12.5%（3/24 例）］，両耳難聴［13.0%（3/23 例），20.8%（5/24 例）］，ざ瘡［8.7%（2/23 例），16.7%（4/24 例）］，非心臓性胸痛［4.3%（1/23 例），16.7%（4/24 例）］，及びインフルエンザ［0%，20.8%（5/24 例）］であった。TMC207 群の各有害事象の発現割合は，悪心を除きいずれの事象もプラセボ群と同程度かそれ以下であった。

b) C208 試験 Stage 2

結核治療期に TMC207 群で発現割合 5%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-19】に示す。

TMC207 群で最も多く報告された SOC は，「胃腸障害」［TMC207 群 67.1%（53/79 例），プラセボ群 65.4%（53/81 例）；以下同順］であった。いずれかの投与群で発現割合が 15%以上の有害事象は，悪心［40.5%（32/79 例），37.0%（30/81 例）］，関節痛［36.7%（29/79 例），27.2%（22/81 例）］，嘔吐［29.1%（23/79 例），27.2%（22/81 例）］，頭痛［29.1%（23/79 例），22.2%（18/81 例）］，高尿酸血症［25.3%（20/79 例），33.3%（27/81 例）］，喀血［20.3%（16/79 例），17.3%（14/81 例）］，不眠症［16.5%（13/79 例），12.3%（10/81 例）］，そう痒症［13.9%（11/79 例），18.5%（15/81 例）］，胃炎［11.4%（9/79 例），19.8%（16/81 例）］，及び下痢［6.3%（5/79 例），18.5%（15/81 例）］であった。このうち，プラセボ群と比較して TMC207 群の発現割合が 5.0%超高かった有害事象は関節痛及び頭痛であり，他の事象はプラセボ群と同程度かそれ以下であった。

c) C209 試験

発現割合 5%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-20】に示す。

結核治療期に発現割合 30%以上の SOC は，「胃腸障害」［39.1%（91/233 例）］，「感染症および寄生虫症」［36.1%（84/233 例）］，「臨床検査」［35.6%（83/233 例）］，及び「代謝および栄養障害」［30.5%（71/233 例）］であった。また，発現割合 10%以上の有害事象は，高尿酸血症［15.5%（36/233 例）］，関節痛，悪心［各 15.0%（35/233 例）］，頭痛［13.3%（31/233 例）］，嘔吐，及び下痢［各 11.6%（27/233 例）］であった。

3) 結核無治療追跡調査期

a) C208 試験 Stage 1

有害事象の発現割合は，TMC207 群 33.3%（2/6 例），プラセボ群 37.5%（3/8 例）であった。いずれの投与群でも，各有害事象の発現例数は 1 例であった（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Display SAF.1，Display SAF.3）。

b) C208 試験 Stage 2

有害事象の発現割合は，TMC207 群 43.1%（28/65 例），プラセボ群 34.9%（15/43 例）であった。最も多く認められた有害事象は，咽頭炎［TMC207 群 4.6%（3/65 例），プラセボ群 2.3%（1/43 例）］であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／TSFAE01）。

c) C209 試験

有害事象の発現割合は 24.2%（40/165 例）であった。最も多く認められた有害事象は，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加［2.4%（4/165 例）］であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／TSFAE01）。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験薬投与期及び結核治療期に認められた有害事象を表 2.7.4.2-4 に示す。

治験薬投与期に 2 例以上で認められた有害事象は，肝機能異常［66.7%（4/6 例）］，感覚鈍麻［50.0%（3/6 例）］，鼻咽頭炎，ざ瘡，及び悪心［各 33.3%（2/6 例）］であり，他の事象の発現例数はいずれも 1 例であった。

結核治療期の有害事象の発現傾向は，治験薬投与期と同様であった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の発現割合（治験薬投与期，結核治療期）

（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	5 (83.3%)	6 (100.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
肝胆道系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
肝機能異常	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感染症および寄生虫症	2 (33.3%)	4 (66.7%)
鼻咽頭炎	2 (33.3%)	4 (66.7%)
インフルエンザ	0	1 (16.7%)
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感覚鈍麻	3 (50.0%)	3 (50.0%)
労作性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)
頭痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0%)	4 (66.7%)
ざ瘡	2 (33.3%)	2 (33.3%)
発疹	0	2 (33.3%)
薬疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
湿疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚剥脱	1 (16.7%)	1 (16.7%)
耳および迷路障害	2 (33.3%)	3 (50.0%)
耳鳴	1 (16.7%)	2 (33.3%)
聴力低下	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃腸障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)
眼障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
視力障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
臨床検査	2 (33.3%)	2 (33.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血圧上昇	1 (16.7%)	1 (16.7%)
心電図ＱＴ延長	1 (16.7%)	1 (16.7%)
マイコバクテリウム検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
免疫系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬物過敏症	1 (16.7%)	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
関節痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血管障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
高血圧	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE01.SAS] 11APR2017, 10:46

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 33（5.3.5.2.4）

2.7.4.2.1.3 発現時期別の有害事象

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 治験薬投与期

C208 試験 Stage 1 では，有害事象を発現時期別に解析しなかった。C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，治験薬投与期で報告された有害事象を 4 週間隔の発現時期別に集計した。

a) C208 試験 Stage 2

発現時期別の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-21】に示す。

大部分の有害事象は他の期間と比較して Week 0～4 で多く発現した。当該期間でいずれかの投与群の発現割合が 15%以上であった SOC は，「胃腸障害」（TMC207 群 41.8%，プラセボ群 42.0%，以下同順），「代謝および栄養障害」（27.8%，23.5%），「神経系障害」（24.1%，13.6%），「筋骨格系および結合組織障害」（21.5%，13.6%）であったが，いずれの発現割合も経時的な低下傾向を示した。Week 21～24 での発現割合は，TMC207 群の「胃腸障害」（10.9%）を除きいずれも 10%未満であった。

Week 0～4 でいずれかの投与群の発現割合が 10%以上であった有害事象は，悪心（27.8%，23.5%），高尿酸血症（19.0%，22.2%），頭痛（19.0%，4.9%），嘔吐（17.7%，17.3%），関節痛（15.2%，4.9%），胃炎（3.8%，11.1%）であった。いずれの有害事象の発現割合も Week 5～8 以降の期間では 10%未満に低下した。

b) C209 試験

治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象について，治験薬投与期の発現時期別集計結果を【表 2.7.4.8-付録-22】に示す。

大部分の有害事象は他の期間と比較して Week 0～4 で多く発現した。当該期間の発現割合が 15%以上であった SOC は「胃腸障害」（18.0%）であったが，Week 5～8 には 6.1%に低下した。一方，Week 0～4 の発現割合が 10%以上であった有害事象は認められなかった。

2) 全治験期間

C208 試験 Stage 2 及び C209 試験の全治験期間で報告された有害事象を 12 週間隔の発現時期別に集計した。

a) C208 試験 Stage 2

全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計を【表 2.7.4.8-付録-23】に示す。

大部分の有害事象は，他の期間と比較して Week 0～12 で多く発現した。当該期間でいずれかの投与群の発現割合が 15%以上であった SOC は，「胃腸障害」（TMC207 群 53.2%，プラセボ群 51.9%，以下同順），「代謝および栄養障害」（32.9%，33.3%），「筋骨格系および結合組織障害」（31.6%，23.5%），「神経系障害」（31.6%，19.8%），「呼吸器，胸郭および縦隔障害」

（26.6%，18.5%），「全身障害および投与局所様態」（21.5%，21.0%），「感染症および寄生虫症」（13.9%，21.0%），「耳および迷路障害」（12.7%，16.0%），「臨床検査」（15.2%，12.3%）であったが，いずれも経時的な低下傾向を示した。Week 49～60 以降の期間の発現割合は，「感染症および寄生虫症」を除きいずれも 10%未満であった。

Week 0～12 でいずれかの投与群の発現割合が 10%以上であった有害事象は，悪心（34.2%，25.9%），高尿酸血症（24.1%，30.9%），嘔吐（22.8%，22.2%），頭痛（22.8%，7.4%），関節痛（21.5%，9.9%），胃炎（6.3%，14.8%），喀血（13.9%，7.4%），浮動性めまい（8.9%，11.1%）であった。いずれの有害事象の発現割合も Week 25～36 以降の期間では 10%未満に低下した。

b) C209 試験

治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象について，全治験期間の発現時期別集計結果を【表 2.7.4.8-付録-24】に示す。

大部分の有害事象は他の期間と比較して Week 0～12 で多く発現した。当該期間の発現割合が 15%以上であった SOC は，「胃腸障害」（25.8%），「臨床検査」（16.7%），「代謝および栄養障害」（16.3%），「筋骨格系および結合組織障害」（16.3%）であったが，いずれの発現割合も Week 25～36 以降の期間では 10%未満に低下した。

Week 0～12 の発現割合が 10%以上であった有害事象は悪心（10.3%）であり，Week 13～24 以降の期間では 10%未満に低下した。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

発現時期別の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-25】に示す。

Week 24 までを対象とした 4 週間隔の集計で，有害事象の発現に特定の傾向はみられなかった。

2.7.4.2.1.4 重症度別の有害事象

有害事象の重症度は，DMID グレード分類に従って 4 段階「Grade 1（軽度）」，「Grade 2（中等度）」，「Grade 3（高度）」，「Grade 4（死亡につながる恐れ）」で評価した。

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 治験薬投与期：海外第 IIb 相試験併合

海外第 IIb 相試験併合（C208 試験の併合，C208 試験及び C209 試験の併合）での重症度別有害事象を【表 2.7.4.8-付録-26】に示す。

C208 試験の併合で認められた有害事象の重症度は，大部分が Grade 1 又は Grade 2 であった。全 TMC207 群における Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 27.5%（28/102 例）であり，全プラセボ群 22.9%（24/105 例）と比較してわずかに高かった。Grade 4 の有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 7.8%（8/102 例），全プラセボ群 3.8%（4/105 例）であった。

最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は高尿酸血症であり，その発現割合は全 TMC207 群 10.8%（11/102 例），全プラセボ群 13.3%（14/105 例）であった。その他の Grade 3 以上の有

害事象の発現割合は，いずれの投与群でも 3%以下であった。全 TMC207 群で最も多く認められた Grade 4 の有害事象は高尿酸血症であり，その発現割合は 3.9%（4/102 例）であった。Grade 4 の高尿酸血症は，全プラセボ群では認められなかった。その他の Grade 4 の有害事象は，いずれの投与群でも 1 例に発現した。Grade 3 以上の有害事象について，全 TMC207 群及び全プラセボ群に臨床的に大きな差はみられなかった。

C208 試験及び C209 試験の併合で認められた有害事象の重症度は，多くが Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は全 TMC207 群で 21.5%（72/335 例）であった。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は，C208 試験の併合と同じく高尿酸血症であり，その発現割合は全 TMC207 群で 6.6%（22/335 例）であった。Grade 4 の高尿酸血症の発現割合は，全 TMC207 群で 1.8%（6/335 例）であった。

2) 結核治療期

a) C208 試験 Stage 1

BR 単独投与期の重症度別有害事象を【表 2.7.4.8-付録-27】に示す。

大部分の有害事象の重症度は Grade 1 又は Grade 2 であり，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，TMC207 群 17.4%（4/23 例），プラセボ群 20.8%（5/24 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-15】）。Grade 4 の有害事象の発現割合は，TMC207 群 8.7%（2/23 例），プラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-28】）。Grade 3 以上の有害事象は，いずれの事象も投与群別の発現例数は 0 又は 1 例であった。

b) C208 試験 Stage 2

Grade 3 以上及び Grade 4 の有害事象をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-29】及び【表 2.7.4.8-付録-30】に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は，TMC207 群 43.0%（34/79 例），プラセボ群 35.8%（29/81 例）であった。最も多く認められた Grade 3 以上の有害事象は高尿酸血症であり，その発現割合は TMC207 群 12.7%（10/79 例），プラセボ群 16.0%（13/81 例）であった。その他の Grade 3 以上の有害事象は，いずれの投与群でも 5%以下であった。

Grade 4 の有害事象の発現割合は，TMC207 群 13.9%（11/79 例），プラセボ群 7.4%（6/81 例）であった。Grade 4 の高尿酸血症が TMC207 群でのみ認められ，その発現割合は 3.8%（3/79 例）であった。その他の Grade 4 の有害事象は，いずれの事象も投与群別の発現例数は 0 又は 1 例であった。

c) C209 試験

Grade 3 以上及び Grade 4 の有害事象をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-31】及び【表 2.7.4.8-付録-32】に示す。

Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 33.5%（78/233 例）であった。発現割合が 3%以上であった事象は，高尿酸血症 5.6%（13/233 例），血中尿酸増加 3.9%（9/233 例），及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.4%（8/233 例）であった。

Grade 4 の有害事象の発現割合は 10.3%（24/233 例）であった。発現割合が 1%以上であった事象は，血中尿酸増加 1.7%（4/233 例），肝酵素上昇，及び高尿酸血症が各 1.3%（3/233 例）であった。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験薬投与期及び結核治療期に認められた Grade 3 以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-33】に示す。

本治験では，Grade 3 以上の有害事象が 2 例に認められた。いずれの事象も治験薬投与期に発現し，その内訳は肝機能異常（Grade 3）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 4）が各 1 例であった。Grade 3 以上の事象を発現したいずれの被験者も TMC207 及び BR 薬を中断し，それぞれ発現の 42 及び 21 日後に回復した。他の有害事象はいずれも Grade 2 以下であった（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験 中間解析／治験総括報告書／Listing LSFAE01）。

2.7.4.2.1.5 治験薬又は BR 薬と関連性がある有害事象

(1) 海外第 IIb 相試験

1) 治験薬投与期：海外第 IIb 相試験併合

C208 試験の併合での治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-34】（PART A）に，BR 薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-35】（PART A）に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 67.6%（69/102 例），全プラセボ群 64.8%（68/105 例）であり，投与群間で同程度であった。治験薬と関連性がある有害事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が 5%以上であった事象は，悪心［全 TMC207 群 20.6%（21/102 例），全プラセボ群 11.4%（12/105 例）；以下同順］，関節痛［14.7%（15/102 例），10.5%（11/105 例）］，嘔吐［12.7%（13/102 例），9.5%（10/105 例）］，高尿酸血症［8.8%（9/102 例），12.4%（13/105 例）］，浮動性めまい［6.9%（7/102 例），8.6%（9/105 例）］，頭痛［6.9%（7/102 例），5.7%（6/105 例）］，胃炎［3.9%（4/102 例），8.6%（9/105 例）］，及びそう痒症［3.9%（4/102 例），7.6%（8/105 例）］であった。

BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 91.2%（93/102 例），全プラセボ群 87.6%（92/105 例）であった。BR 薬と関連性がある有害事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は，悪心［全 TMC207 群 33.3%（34/102 例），全プラセボ群 24.8%（26/105 例）；以下同順］，関節痛［27.5%（28/102 例），20.0%（21/105 例）］，高尿酸血症［21.6%（22/102 例），25.7%（27/105 例）］，嘔吐［18.6%（19/102 例），22.9%（24/105 例）］，片耳難聴［11.8%（12/102 例），10.5%（11/105 例）］，及び胃炎［5.9%（6/102 例），10.5%（11/105 例）］であった。

C208 試験及び C209 試験の併合での治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-34】（PART B）に，BR 薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-35】（PART B）に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群で 43.0%（144/335 例）であった。治験薬と関連性がある有害事象のうち，発現割合が 5%以上であった事象は，悪心 9.3%（31/335 例），嘔吐 6.9%（23/335 例），及び関節痛 6.3%（21/335 例）であった。また，BR 薬と関連性が

ある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群で 76.1%（255/335 例）であった。BR 薬と関連性がある有害事象のうち，発現割合が 10%以上であった事象は，悪心 16.4%（55/335 例），高尿酸血症 15.8%（53/335 例），関節痛 14.9%（50/335 例），及び嘔吐 10.4%（35/335 例）であった。

2) 結核治療期

a) C208 試験 Stage 1

治験薬との因果関係別に集計した BR 単独投与期の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-36】に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 8.7%（2/23 例），プラセボ群 4.2%（1/24 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-15】）。その内訳は，TMC207 群で光線過敏性反応及び発疹が各 1 例，プラセボ群で片耳難聴が 1 例であった。

BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，プラセボ群 58.3%（14/24 例）と比較して TMC207 群 73.9%（17/23 例）で高かった（【表 2.7.4.8-付録-15】）。

b) C208 試験 Stage 2

治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-37】に，BR 薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-38】にそれぞれ示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 69.6%（55/79 例），プラセボ群 69.1%（56/81 例）であり，投与群間で同程度であった。

治験薬と関連性がある有害事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は，悪心［TMC207 群 20.3%（16/79 例），プラセボ群 14.8%（12/81 例）；以下同順］，嘔吐［16.5%（13/79 例），12.3%（10/81 例）］，関節痛［13.9%（11/79 例），8.6%（7/81 例）］，及び高尿酸血症［11.4%（9/79 例），13.6%（11/81 例）］であった。

BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，TMC207 群 93.7%（74/79 例），プラセボ群 92.6%（75/81 例）であり，投与群間で同程度であった。

BR 薬と関連性がある有害事象のうち，いずれかの投与群で発現割合が 10%以上であった事象は，悪心［TMC207 群 38.0%（30/79 例），プラセボ群 34.6%（28/81 例）；以下同順］，関節痛［32.9%（26/79 例），27.2%（22/81 例）］，嘔吐［25.3%（20/79 例），27.2%（22/81 例）］，高尿酸血症［22.8%（18/79 例），30.9%（25/81 例）］，注射部位疼痛［11.4%（9/79 例），12.3%（10/81 例）］，片耳難聴［11.4%（9/79 例），8.6%（7/81 例）］，胃炎［10.1%（8/79 例），18.5%（15/81 例）］，そう痒症［10.1%（8/79 例），14.8%（12/81 例）］，頭痛［10.1%（8/79 例），12.3%（10/81 例）］，上腹部痛［10.1%（8/79 例），8.6%（7/81 例）］，不眠症［8.9%（7/79 例），11.1%（9/81 例）］，及び耳鳴［3.8%（3/79 例），12.3%（10/81 例）］であった。

c) C209 試験

治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-39】に，BR 薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-40】に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は 33.0%（77/233 例）であった。治験薬と関連性がある有害事象のうち最も多く認められた事象は嘔吐で，発現割合は 4.3%（10/233 例）であった。その他の事象の発現割合は，いずれも 4%未満であった。

BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は 78.5%（183/233 例）であった。BR 薬と関連性がある有害事象のうち，発現割合が 10%以上であった事象は，高尿酸血症 15.0%（35/233 例），悪心 13.7%（32/233 例）及び関節痛 11.6%（27/233 例）であった。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験薬投与期及び結核治療期に認められた，治験薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-41】に，BR 薬と関連性がある有害事象を【表 2.7.4.8-付録-42】に示す。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，治験薬投与期及び結核治療期のいずれでも 50.0%（3/6 例）であり，発現した事象の内訳は肝機能異常，血沈亢進及びざ瘡で各 1 例であった。

BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合は，治験薬投与期では 83.3%（5/6 例），結核治療期では 100%（6/6 例）であった。治験薬投与期に 2 例以上で認められた事象は，感覚鈍麻，肝機能異常（各 3 例）及び悪心（2 例）であった。結核治療期の BR 薬と関連性がある有害事象の種類及び発現傾向は，治験薬投与期と同様であった。

2.7.4.2.1.6 死亡

(1) 海外第 IIb 相試験

1) C208 試験 Stage 1

死亡が 47 例中 1 例（TMC207 群）に報告され，BR 単独投与期に発現した心筋梗塞による死亡であった。そのほか，生存確認フォローアップ期間中の死亡は，TMC207 群 1 例，プラセボ群 2 例であった（【表 2.7.4.8-付録-43，表 2.7.4.8-付録-44】）。これらの死亡は，いずれも治験薬と関連性なしと判断された。

治験中の死亡例の詳細を【2.7.6.12.1(3)1)項】に，生存確認フォローアップ期間中の死亡例の詳細を【表 2.7.4.8-付録-100】に示す。

2) C208 試験 Stage 2

C208 試験 Stage 2 の死亡例一覧を表 2.7.4.2-5 に示す。

死亡が 160 例中 7 例（TMC207 群 79 例中 6 例，プラセボ群 81 例中 1 例）に報告された。その内訳は，結核治療期に発現した有害事象による死亡が TMC207 群 3 例（治験薬投与期 1 例を含む）及びプラセボ群 1 例，結核無治療追跡調査期に発現した事象による死亡が TMC207 群 3 例であった。

上記のほか，生存確認フォローアップ期間中の死亡が 6 例（TMC207 群 4 例，プラセボ群 2 例）に報告された。

死亡と治験薬との因果関係は，TMC207 群ではいずれも「関連なし」，プラセボ群では「関連なし」又は「多分なし」であった。

治験中の死亡例の詳細を【2.7.6.12.2.4(1)項】に，生存確認フォローアップ期間中の死亡例の詳細を【表 2.7.4.8-付録-101】に示す。

表 2.7.4.2-5 死亡例一覧（C208 試験 Stage 2：最終解析）

CRF ID	Treatment Arm	TB drug resistance type	Last Culture Conversion Status	Cause of death[a]	Reason for Trial Discontinuation	Duration of exposure (days)	Trial termination date	Date of death	Number of days after withdrawal from study subject died[b]	Number of days after last intake of study medication subject died
During C208 Stage 2 Trial										
208-4041	TMC207	MDR-TB	Converter	アルコール中毒	Fatal SAE	109	21 Jul 2009	21 Jul 2009	N/A	2[c]
208-4153	TMC207	MDR-TB	Relapse	結核	Fatal SAE	168	20 Jan 2011	20 Jan 2011	N/A	344
208-4224	TMC207	MDR-TB	Relapse	結核	Fatal SAE	163	6 Nov 2009	6 Nov 2009	N/A	281
208-5069	TMC207	MDR-TB	Converter	肝炎/肝硬変	Fatal SAE	168	2 Jun 2010	2 Jun 2010	N/A	86
208-5067	TMC207	pre-XDR -TB	Converter	敗血症性ショック/腹膜炎	Fatal SAE	170	8 Jul 2011	8 Jul 2011	N/A	513
208-4399	TMC207	MDR-TB	Converter	脳血管発作	Fatal SAE	168	28 Jul 2011	28 Jul 2011	N/A	556
208-4120	Placebo	pre-XDR -TB	Non-converter	喀血	Fatal SAE	168	25 Nov 2009	25 Nov 2009	N/A	105
During C208 Stage 2 Follow-up of Premature Withdrawals[d,e]										
208-4127	TMC207	MDR-TB	Non-converter	結核関連疾患	Non-compliant	29	30 Jun 2009	18 Jul 2011	748	787
208-4145	TMC207	MDR-TB	Relapse	結核関連疾患	Non-compliant	168	9 Jun 2010	9 Oct 2010	122	262
208-4378	TMC207	MDR-TB	Relapse	交通事故	AE (Increased transaminase)	142	2 Apr 2009	17 Sep 2011	898	911
208-4464	TMC207	XDR-TB	Non-converter	結核関連疾患	Subject developed XDR-TB	90	19 Dec 2009	28 Sep 2010	283	314
208-4155	Placebo	MDR-TB	Non-converter	結核関連疾患	Non-compliant	165	18 Nov 2010	1 Feb 2012	440	709
208-4453	Placebo	MDR-TB	Converter	結核関連疾患	Lost to FU	128	17 Jun 2009	30 Apr 2012	1048	1048

N/A: Not applicable

Bold subject CRF ID indicates that this death is new, i.e. this death was not yet reported in the original Summary of Clinical Safety, underlined subject IDs indicates that this death was reported in Section Safety in Ongoing Trials the original Summary of Clinical Safety.

[a] Investigator causality was not related for all deaths except for hemoptysis (subject 208-4120) for which causality was assessed as doubtfully related.

[b] Not applicable for subjects who died during the trial.

[c] The subject died 2 days after last study drug intake during intermittent TMC207 treatment (200 mg 3 times/week [tiw]). This death was considered to have occurred during the Investigational Treatment phase because per definition the Investigational phase ended 1 week after last TMC207 or placebo intake.

[d] In addition, there was a spontaneous report of a death in a subject in the Placebo group (CRF ID 208-4154) who completed the study. Per protocol, subjects who completed the trial were not required to participate in survival for follow-up. Cause of death was pneumothorax/empyema, which was considered not related to study drug by the investigator. The subject died 906 days after last placebo intake.

[e] Based on the analysis of survival data collected until the last visit of the subject in the rollover arm, which took place on 16 October 2012.

3) C209 試験

C209 試験の死亡例一覧を表 2.7.4.2-6 に示す。

死亡が 233 例中 12 例に報告された。その内訳は，結核治療期の死亡が 10 例（治験薬投与期 3 例を含む），結核無治療追跡調査期の死亡が 2 例であった。

上記のほか，生存確認フォローアップ期間中の死亡が 4 例に報告された。

なお，死亡と治験薬との因果関係は，治験薬投与期及び生存確認フォローアップ期間の死亡各 1 例が「多分なし」，他の 14 例は「関連なし」であった。

死亡例（生存確認フォローアップ期間中の死亡例を含む）の詳細を【2.7.6.14.3(1)項】に示す。

表 2.7.4.2-6 死亡例一覧（C209 試験：最終解析）

CRF ID	Treatment Arm	TB drug resistance type	Last Culture Conversion Status	Cause of death[a]	Reason for Trial Discontinuation	Duration of exposure (days)	Trial termination date	Date of death	Number of days after withdrawal from study subject died[b]	Number of days after last intake of study medication subject died
During C209 Trial										
209-0024	TMC207	XDR-TB	Non-converter	結核	Fatal SAE	62	14 Feb 2010	14 Feb 2010	N/A	27
209-0044	TMC207	MDR-TB	Non-converter	腎機能障害[a]	Fatal SAE	22	2 Jun 2010	2 Jun 2010	N/A	12
209-0001	TMC207	XDR-TB	Non-converter	結核	Fatal SAE	44	28 Nov 2009	28 Nov 2009	N/A	45
209-0327	TMC207	pre-XDR -TB	Converter	肺感染	Fatal SAE	168	25 Jan 2011	25 Jan 2011	N/A	71
209-0025	TMC207	MDR-TB	Converter	うっ血性心不全	Fatal SAE	168	21 Jan 2011	21 Jan 2011	N/A	262
209-0021	TMC207	XDR-TB	Non-converter	膿気胸/ 呼吸不全	Fatal SAE	168	13 Jun 2011	13 Jun 2011	N/A	476
209-0038	TMC207	pre-XDR -TB	Non-converter	結核	Fatal SAE	170	24 Nov 2011	24 Nov 2011	N/A	463
209-0077	TMC207	MDR-TB	Relapse	結核	Fatal SAE	168	6 Oct 2011	6 Oct 2011	N/A	288
209-0046	TMC207	MDR-TB	Converter	結核	Fatal SAE	167	20 Jul 2012	20 Jul 2012	N/A	632
209-0156	TMC207	XDR-TB	Non-converter	心停止 (underlying cause pneumonia)	Fatal SAE	168	29 Apr 2012	29 Apr 2012	N/A	685
209-0552	TMC207	MDR-TB	Converter	喀血	Fatal SAE	169	14 Jul 2012	14 Jul 2012	N/A	479
209-0225	TMC207	MDR-TB	Non-converter	高血圧	Fatal SAE	179	28 Feb 2012	28 Feb 2012	N/A	473
During C209 Survival Follow-up										
209-0234	TMC207	MDR-TB	Non-converter	結核関連疾患 (喀血)	AE (QT prolongation[c])	8	15 Jun 2010	3 Feb 2011	233	244
209-0476	TMC207	Pre-XDR-TB	Non-converter	結核関連疾患[a]	Withdrew consent	60	3 Dec 2010	Dec 2010	< 28[d]	< 30[d]
209-0027	TMC207	MDR-TB	Relapse	結核関連疾患	Non-compliance	167	28 Nov 2011	Jan 2012	> 34[d]	> 599[d]
209-0058	TMC207	XDR-TB	Non-converter	結核関連疾患	Non-compliance	144	31 Jan 2011	7 Jul 2011	157	178

N/A: Not applicable

Bold subject CRF ID indicates that this death is new, i.e. this death was not yet reported in the original Summary of Clinical Safety, underlined subject IDs indicates that this death was reported in Section Safety in Ongoing Trials the original Summary of Clinical Safety.

[a] Investigator causality was not related for all deaths except for renal impairment (Subject 209-0044), and TB-related illness (Subject 209-0476) for which causality was assessed as doubtfully related.

[b] Not applicable for subjects who died during the trial.

[c] QTcF interval at time of AE reporting was 461 ms and was resolved 3 days after discontinuation of TMC207.

[d] Since no specific date of death was reported (only Month Year) it is not possible to calculate the exact days since last intake of TMC207.

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

本治験で死亡は報告されなかった。

2.7.4.2.1.7 重篤な有害事象

(1) 海外第 IIb 相試験

1) C208 試験 Stage 1

重篤な有害事象の発現割合は，治験薬投与期では TMC207 群 4.3%（1/23 例），プラセボ群 4.2%（1/24 例）であり，BR 単独投与期では TMC207 群 13.0%（3/23 例），プラセボ群 8.3%（2/24 例）であった。重篤な有害事象はいずれも治験薬と関連性なしと判断され，TMC207 又はプラセボの投与中止に至った事象は認められなかった【表 2.7.4.8-付録-45】。なお，結核無治療追跡調査期には重篤な有害事象は報告されなかった。

2) C208 試験 Stage 2

結核治療期及び結核無治療追跡調査期に認められた重篤な有害事象（最終解析）をそれぞれ表 2.7.4.2-7 及び表 2.7.4.2-8 に示す。

結核治療期の重篤な有害事象の発現割合は，TMC207 群 22.8%（18/79 例），プラセボ群 18.5%（15/81 例）であった。

いずれかの投与群で 2 例以上に認められた重篤な有害事象は，肺炎（TMC207 群 2 例，プラセボ群 0 例；以下同順），肺結核（2 例，1 例），結核（2 例，3 例），喀血（2 例，1 例）及び外科手術（0 例，4 例）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は，自然流産（プラセボ群 1 例）及び急性膵炎（TMC207 群 1 例 2 件）であり，その他の事象はいずれも治験薬と関連性なしと判断された。

結核無治療追跡調査期の重篤な有害事象の発現割合は，最終解析では TMC207 群 10.8%（7/65 例），プラセボ群 2.3%（1/43 例）であった。

なお，TMC207 群 1 例で重篤な有害事象として報告されたパートナーの妊娠の発現時期が中間解析では結核治療期と記録されていたが，最終解析では結核無治療追跡調査期に修正された。

重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.8-付録-46】に示す。

表 2.7.4.2-7 重篤な有害事象（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)	Interim Analysis		Final Analysis	
	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
Subjects with any SAE	19 (24.1)	15 (18.5)	18 (22.8)	15 (18.5)
感染症および寄生虫症	6 (7.6)	4 (4.9)	6 (7.6)	4 (4.9)
肺炎	2 (2.5)	0	2 (2.5)	0
肺結核	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)
結核	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (2.5)	3 (3.7)
気管支拡張症	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
膿胸	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
傷害、中毒および処置合併症	3 (3.8)	2 (2.5)	3 (3.8)	2 (2.5)
アルコール中毒	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
薬物毒性	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
軟部組織損傷	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
上腕骨骨折	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
骨盤骨折	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
血液およびリンパ系障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)	0
貧血	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
縦隔リンパ節腫脹	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
胃腸障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)	0
腹痛	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
急性膵炎	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
神経系障害	2 (2.5)	0	2 (2.5)	0
脳血管発作	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
不全片麻痺	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (2.5)	3 (3.7)	2 (2.5)	3 (3.7)
喀血	2 (2.5)	1 (1.2)	2 (2.5)	1 (1.2)
気胸	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
肺空洞形成	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
耳および迷路障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
伝音難聴	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)
自然流産	1 (1.3)	1 (1.2)	1 (1.3)	1 (1.2)
精神障害	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
自殺念慮	1 (1.3)	0	1 (1.3)	0
免疫系障害	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
過敏症	0	1 (1.2)	0	1 (1.2)
社会環境	1 (1.3)	0	0	0
パートナーの妊娠	1 (1.3)	0	0	0
外科および内科処置	0	4 (4.9)	0	4 (4.9)
外科手術	0	4 (4.9)	0	4 (4.9)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 46（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.2-8 重篤な有害事象（結核無治療追跡調査期）
（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term n (%)	Interim Analysis TMC207/BR N = 30	 Placebo/BR N = 18	Final Analysis TMC207/BR N = 65	 Placebo/BR N = 43
Subjects with any SAE	2 (6.7)	1 (5.6)	7 (10.8)	1 (2.3)
胃腸障害	0	0	2 (3.1)	0
腹水	0	0	1 (1.5)	0
急性膵炎	0	0	1 (1.5)	0
腹膜炎	0	0	1 (1.5)	0
肝胆道系障害	1 (3.3)	0	1 (1.5)	0
肝硬変	1 (3.3)	0	1 (1.5)	0
肝炎	1 (3.3)	0	1 (1.5)	0
感染症および寄生虫症	0	0	1 (1.5)	0
敗血症性ショック	0	0	1 (1.5)	0
神経系障害	0	0	1 (1.5)	0
脳血管発作	0	0	1 (1.5)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	1 (3.3)	1 (5.6)	1 (1.5)	1 (2.3)
子宮内胎児死亡	1 (3.3)	0	1 (1.5)	0
自然流産	0	1 (5.6)	0	1 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	1 (1.5)	0
喀血	0	0	1 (1.5)	0
社会環境	0	0	1 (1.5)	0
パートナーの妊娠	0	0	1 (1.5)	0

N = number of subjects; n = number of subjects with observation
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 47（5.3.5.1.1-3）

3) C209 試験

結核治療期に SOC 又は PT として 2 例以上に認められた重篤な有害事象の発現割合について，治験薬投与期及び結核治療期のそれぞれの期間で集計した結果を表 2.7.4.2-9 に示す。

治験薬投与期の重篤な有害事象の発現割合は 6.4%（15/233 例）であった。各事象の発現例数は，結核が 2 例，嘔吐，胆石症，肺感染，肺炎，心電図 QT 延長，食欲減退，脱水，コントロール不良の糖尿病，低ナトリウム血症，四肢痛，幻覚，腎機能障害，慢性閉塞性肺疾患，呼吸困難，水気胸及び気胸が各 1 例であった（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／TSFAE05）。

結核治療期の重篤な有害事象の発現割合は 20.2%（47/233 例）であった。3 例以上に認められた重篤な有害事象及びその発現割合は，結核 2.6%（6/233 例），気胸 2.1%（5/233 例），喀血 1.7%（4/233 例），及び肺炎 1.3%（3/233 例）であった。治験薬と関連性がある重篤な有害事象は心電図 QT 延長（1 例）であり，その他の事象はいずれも治験薬と関連性なしと判断された。肝胆道系障害（SOC）に分類される重篤な有害事象（胆石症，肝炎，及び肝障害）が 1.3%（3/233 例）に認められ，このうち肝炎及び肝障害は BR 薬と関連性がある有害事象と判断された。

結核無治療追跡調査期の重篤な有害事象の発現割合は 2.4%（4/165 例）であった。その内訳は，結核が 2 例，下痢，肺炎及び肺膿瘍が各 1 例であった。

重篤な有害事象の一覧を【表 2.7.4.8-付録-47】に示す。

表 2.7.4.2-9 結核治療期に SOC 又は PT として 2 例以上に認められた重篤な有害事象
（治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term	TMC207/BR Investigational	 Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
All SAEs , n (%)	15 (6.4%)	47 (20.2%)
感染症および寄生虫症	4 (1.7%)	16 (6.9%)
結核	2 (0.9%)	6 (2.6%)
肺炎	1 (0.4%)	3 (1.3%)
肺感染	1 (0.4%)	2 (0.9%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	4 (1.7%)	15 (6.4%)
気胸	1 (0.4%)	5 (2.1%)
喀血	0	4 (1.7%)
呼吸困難	1 (0.4%)	2 (0.9%)
水気胸	1 (0.4%)	2 (0.9%)
胃腸障害	1 (0.4%)	5 (2.1%)
肝胆道系障害	1 (0.4%)	3 (1.3%)
代謝および栄養障害	3 (1.3%)	3 (1.3%)
血液およびリンパ系障害	0	2 (0.9%)
貧血	0	2 (0.9%)
心臓障害	0	2 (0.9%)
うっ血性心不全	0	2 (0.9%)
全身障害および投与局所様態	0	2 (0.9%)
治療不成功	0	2 (0.9%)
臨床検査	1 (0.4%)	2 (0.9%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)
神経系障害	0	2 (0.9%)
精神障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)
腎および尿路障害	1 (0.4%)	2 (0.9%)
外科および内科処置	0	2 (0.9%)
血管障害	0	2 (0.9%)

n = number of subjects with 1 or more events

[TSFAE05I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsfae05i.sas] 13JUN2013, 17:45
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 53（5.3.5.2.2-2）

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

重篤な有害事象が治験薬投与期に 1 例（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）で認められた。本事象の詳細を以下に示す。

・ 被験者番号 [redacted]：日本人女性 3[redacted] 歳（事象名：血中クレアチンホスホキナーゼ増加）
本被験者は，TMC207 の投与開始 111 日目に CPK 高値（6679 IU/L，基準値：45～163 IU/L）を発現した。これにより TMC207 及び BR 薬は中断となり，治療目的で入院期間が延長されたため当該事象は重篤な有害事象とされた。ソルデム 1 輸液等を静脈内投与しながら経過観察を行った結果，発現の 21 日後，CPK は 67 IU/L に低下し，当該事象は回復した。後に，当該事象は激しい運動との関連が明らかとなり，TMC207 又は BR 薬との関連性はないと判断された（【表 2.7.4.8-付録-48】）。

2.7.4.2.1.8 その他の重要な有害事象

(1) 治験薬又は BR 薬の投与中止に至った有害事象

1) 海外第 IIb 相試験

a) C208 試験 Stage 1

治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

一方，BR 薬の投与中止に至った有害事象が TMC207 群 8.7%（2/23 例），プラセボ群 16.7%（4/24 例）に報告された。TMC207 群の 2 例では，錯乱状態及び精神病性障害が各 1 例に発現した（【表 2.7.4.8-付録-49】）。

b) C208 試験 Stage 2

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，TMC207 群 5.1%（4/79 例），プラセボ群 6.2%（5/81 例）であった。いずれかの投与群で 2 例以上に発現した治験薬の投与中止に至った有害事象は，トランスアミナーゼ上昇（TMC207 群 3 例）及び妊娠（プラセボ群 2 例）であった。トランスアミナーゼ上昇により治験薬の投与を中止した TMC207 群の 3 例中 2 例では，B 型肝炎も有害事象として報告された（【表 2.7.4.8-付録-50】）。

BR 薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は，TMC207 群 12.7%（10/79 例），プラセボ群 12.3%（10/81 例）であった。TMC207 群で 2 例以上に発現した BR 薬の投与中止に至った有害事象は，関節痛（3 例），片耳難聴及び肝炎（各 2 例）であった。プラセボ群で 2 例以上に発現した BR 薬の投与中止に至った有害事象は，悪心及び嘔吐（各 3 例），並びに高尿酸血症（2 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-51】）。

c) C209 試験

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 2.6%（6/233 例）であった。その内訳は，嘔吐，結核，妊娠時の薬物曝露，心電図 QT 延長，コントロール不良の糖尿病，及び幻覚であり，いずれも 1 例に発現した（【表 2.7.4.8-付録-52】）。

BR 薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 33.0%（77/233 例）であった。3 例以上に発現した事象は，関節痛（8 例），結核（5 例），悪心（4 例），耳痛，霧視，嘔吐，高尿酸血症，うつ病，及び発疹（各 3 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-53】）。

2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験薬又は BR 薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.2.1.9 器官別又は症候群別有害事象の解析

注目すべき有害事象の評価には MedDRA SMQ を用いた。

(1) 海外第 IIb 相試験

C208 試験 Stage 1 及び Stage 2，並びに C209 試験の治験薬投与期のデータを併合した海外第 IIb 相試験併合では，MedDRA ver.14.0 SMQ により「肝障害 SMQ」，「急性膵炎 SMQ」，「重症皮膚副作用 SMQ」，「トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ」，及び「横紋筋融解症／ミオパチーSMQ」に分類された事象を評価した。なお，肝障害 SMQ には複数のサブ SMQ が含まれる。本申請で評価した肝障害 SMQ は，薬剤に関連する肝障害－包括的検索に含まれる「肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 SMQ」，「肝不全，肝線維症，肝硬変およびその他の肝細胞障害 SMQ」，「非感染性肝炎 SMQ」，「肝臓関連臨床検査，徴候および症状 SMQ」，及び「肝臓に関連する凝固および出血障害 SMQ」のサブ SMQ を選択した。

注目すべき有害事象の概要を【表 2.7.4.8-付録-54】に，各事象の発現割合を【表 2.7.4.8-付録-55】に示す。

1) 肝障害（Hepatic disorders SMQ）

C208 試験の併合で認められた肝障害 SMQ の発現割合は，全プラセボ群［1.9%（2/105 例）］と比較して全 TMC207 群［8.8%（9/102 例）］で高かった。全 TMC207 群又は全プラセボ群で 2 例以上に認められた肝障害 SMQ の有害事象は，トランスアミナーゼ上昇（全 TMC207 群 3.9%，全プラセボ群 0%；以下同順），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加（2.9%，0%），及びアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加（2.0%，1.0%）であった。報告された肝障害 SMQ の有害事象はいずれも非重篤であり，重篤な事象は認められなかった。全 TMC207 群で報告された肝障害 SMQ のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が 2.9%（3/102 例），治験薬と関連性がある有害事象が 5.9%（6/102 例），Grade 3 以上の有害事象が 2.9%（3/102 例）の被験者に報告された。全プラセボ群で報告された肝障害 SMQ のうち，これらに該当する有害事象はいずれも認められなかった。

C208 試験の併合では，全 TMC207 群及び全プラセボ群のいずれの投与群でもアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）の平均値がベースラインから経時的に増加し，全 TMC207 群でより顕著な増加が認められた。全 TMC207 群では，Week 8，16，20 及び 24 で AST の平均値が基準範囲を上回ったが，以降の期間は基準範囲内に減少した。

C208 試験及び C209 試験の併合では，肝障害 SMQ が全 TMC207 群の 11.0%（37/335 例）に認められた。全 TMC207 群で 5 例以上に認められた肝障害 SMQ の有害事象及びその発現割合は，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 3.6%（12/335 例），肝酵素上昇及びトランスアミナーゼ上昇が各 2.4%（8/335 例），並びにアラニン・アミノトランスフェラーゼ増加 2.1%（7/335 例）であった。報告された肝障害 SMQ の有害事象はいずれも非重篤であり，重篤な事象は認められなかった。全 TMC207 群で報告された肝障害 SMQ のうち，治験薬の投与中止に至った有害事象が 0.9%（3/335 例），治験薬と関連性がある有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象が各 3.3%（11/335 例）の被験者に報告された。肝不全は認められなかった。

なお，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，Hy's Law の臨床検査基準[5)]に合致した被験者が各 1 例認められた。C208 試験 Stage 2 で当該基準に合致した 1 例（TMC207 群）では，結核治療期に Grade 3 の有害事象と判断された肝炎が発現した（2011 年 3 月，日付不明）。当該事象と TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「可能性大」とされた。その後，本被験者は，重篤な有害事象（腹膜炎及び敗血症性ショック）により 2011 年 7 月 8 日に死亡した。肝障害の原因は，TMC207 ではなく，BR 薬及びアルコール乱用と考えられた。C209 試験で当該基準に合致した 1 例では，結核治療期に Grade 3 以上の肝障害が 3 件発現した。重症度別の内訳は，Grade 3 が 1 件，Grade 4 が 2 件であった。Grade 4 のうち 1 件は重篤な有害事象とされた。肝障害はいずれも回復した。いずれの事象も TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。ただし，本被験者は肝毒性発現の可能性がある BR 薬 4 剤を使用していたため，肝障害がどの BR 薬に起因するか評価することは困難であった。

2) 急性膵炎（Acute pancreatitis SMQ）

C208 試験の併合で認められた急性膵炎 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群の 2.0%（2/102 例），全プラセボ群の 1.0%（1/105 例）であった。全 TMC207 群では血中アミラーゼ増加が 2 例に認められ，全プラセボ群では血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が同一の被験者（1 例）に発現した。

報告された急性膵炎 SMQ のうち，全 TMC207 群では重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかったが，治験薬と関連性がある有害事象が 2.0%（2/102 例）に発現した。また，全プラセボ群では重篤な有害事象は認められなかったが，1 例が血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加の発現により治験薬の投与を中止した。Grade 3 以上の有害事象は，全 TMC207 群及び全プラセボ群でそれぞれ 1 例に発現した。

C208 試験及び C209 試験の併合で認められた急性膵炎 SMQ の発現割合は，全 TMC207 群の 1.5%（5/335 例）であった。この内訳は，血中アミラーゼ増加（4 例）及び血中ビリルビン増加（1 例）であった。

報告された急性膵炎 SMQ のうち，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。治験薬と関連性がある有害事象は 0.9%（3/335 例）に，重症度が Grade 3 以上の有害事象は 0.3%（1/335 例）の被験者に報告された。

3) 重症皮膚副作用（Severe cutaneous adverse reactions SMQ）

C208 試験の併合では，重症皮膚副作用 SMQ が全 TMC207 群の 2.0%（2/102 例），全プラセボ群の 2.9%（3/105 例）に発現した。いずれの事象も結膜炎であった。

報告された重症皮膚副作用 SMQ のうち，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び治験薬と関連性がある有害事象は認められず，いずれの事象も Grade 1 であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，重症皮膚副作用 SMQ が全 TMC207 群の 3.0%（10/335 例）に発現した。いずれの事象も結膜炎であった。

報告された重症皮膚副作用 SMQ のうち，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，いずれの事象も Grade 1 であった。治験薬と関連性がある有害事象は 0.6%（2/335 例）の被験者に報告された。

4) トルサード ド ポアント／QT 延長（Torsade de pointes/QT prolongation SMQ）

C208 試験の併合では，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が全 TMC207 群の 3.9%（4/102 例），全プラセボ群の 3.8%（4/105 例）に発現した。報告された有害事象は，全 TMC207 群では心電図 QT 延長（3 例）及び失神（1 例），全プラセボ群では心電図 QT 延長（4 例）であった。

報告されたトルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ のうち，重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められず，いずれの事象も Grade 1 であった。治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，全 TMC207 群 2.0%（2/102 例），全プラセボ群 3.8%（4/105 例）であった。

C208 試験及び C209 試験の併合では，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が全 TMC207 群の 3.0%（10/335 例）に発現した。報告された有害事象は，心電図 QT 延長（9 例）及び失神（1 例）であった。

報告されたトルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ のうち，重篤な有害事象，治験薬の投与中止に至った有害事象，及び Grade 3 以上の有害事象の発現割合はいずれも 0.3%（1/335 例），治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は 2.1%（7/335 例）であった。

なお，心電図検査の詳細については 2.7.4.4.2 項に示した。

5) 横紋筋融解症／ミオパチー（Rhabdomyolysis/myopathy SMQ）

横紋筋融解症／ミオパチーSMQ は，本併合解析の対象とした試験では認められなかった。

(2) 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

本治験では MedDRA ver.19.0 SMQ に基づき，海外第 IIb 相試験併合（2.7.4.2.1.9(1)項）と同様に注目すべき有害事象を評価した。MedDRA ver.19.0 SMQ に基づく有害事象の一覧を【表 2.7.4.8-付録-56】に示す。

1) 肝障害（Hepatic Disorders SMQ）

治験薬投与期では，肝障害 SMQ が 4 例に 4 件発現した。いずれの事象も肝機能異常であった。このうち 1 件は治験薬及び BR 薬と関連性がある有害事象（Grade 1）と判断され，治験薬投与期に重症度が Grade 2 に悪化した。当該事象は，データカットオフ時点では未回復であった。他の 3 件はいずれも治験薬と関連性がない有害事象と判断された。

2) 急性膵炎（Acute Pancreatitis SMQ）

急性膵炎 SMQ は認められなかった。

3) 重症皮膚副作用（Severe Cutaneous Adverse Events SMQ）

重症皮膚副作用 SMQ が 2 例で認められ，その内訳は薬疹及び皮膚剥脱が各 1 例であった。いずれも治験薬と関連性がない Grade 1 の事象であった。薬疹を発現した被験者では治験薬及び BR 薬を中断したが，皮膚剥脱を発現した被験者では治験薬及び BR 薬の用量はいずれも変更し

なかった。薬疹は BR 薬と関連性があると判断された。いずれの事象もデータカットオフ日までに回復した。

4) トルサード ド ポアント／QT 延長（Torsade de Pointes/QT prolongation SMQ）

トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が 1 例に 3 件認められた。いずれの事象も Grade 1 の心電図 QT 延長であり，治験薬と関連性なし，BR 薬と関連性ありと判断された。いずれの事象もデータカットオフ時点までに回復した。

5) 横紋筋融解症／ミオパチー（Rhabdomyolysis/Myopathy SMQ）

横紋筋融解症／ミオパチーSMQ は認められなかった。

2.7.4.2.1.10 その他の試験の有害事象

(1) 海外第 I 相試験の概要

本項では，健康被験者を対象とした海外第 I 相試験 8 試験（CDE-101 試験，CDE-102 試験，BAC1003 試験，C104 試験，C108 試験，C109 試験，C110 試験，及び C111 試験）の併合解析結果，並びに併合解析に含めなかった海外第 I 相試験 3 試験のうち TBC1003 試験単独の結果を示した。残りの海外第 I 相試験である C112 試験及び C117 試験の試験結果は，それぞれ 2.7.4.5.1.8 項及び 2.7.4.5.1.4(2)項に示した。

1) 海外第 I 相試験併合

a) 全般的な曝露状況

海外第 I 相試験併合の対象とした 8 試験では，各治験に組み入れられた合計 217 例中 189 例に TMC207 を投与した。TMC207 を投与された 189 例（全 TMC207 群）のうち，132 例は TMC207 の単回投与を受け（TMC207 単回投与群），57 例は反復投与を受けた。TMC207 単回投与群 132 例の投与量別の内訳は，100 mg 以下が 70 例，300 mg が 34 例，400 mg が 16 例，450 mg 及び 700 mg が各 6 例であった。TMC207 の反復投与を受けた 57 例の内訳は，400 mg 反復投与群 45 例，150 mg 反復投与群 6 例，50 mg 反復投与群 6 例であった。

TMC207 を投与された 189 例を他剤との併用有無別で分類した投与群の内訳は，TMC207 単独投与群が 189 例，TMC207 + 他の治療薬併用投与群が 69 例であった。他剤との併用投与を受けた 69 例は，いずれの被験者も各治験期間内に TMC207 の単独投与も受けているため，TMC207 単独投与群と全 TMC207 群の例数は同一の 189 例であった。

TMC207 の反復投与を受けた被験者の投与期間を表 2.7.4.2-10 及び表 2.7.4.2-11 に示す。なお，これらの表では TMC207 の反復投与を受け，かつ他剤を併用した 37 例（いずれも TMC207 400 mg の反復投与）の結果も示した。

全 TMC207 群の投与期間の中央値（範囲）は 14.0 日（4～15 日）であり，57 例中 54 例の投与期間は 14～15 日であった。TMC207 単独投与群の投与期間の中央値（範囲）は 11.0 日（4～14 日）であり，57 例中 54 例の投与期間は 10～14 日であった。

表 2.7.4.2-10 反復投与試験の TMC207 投与期間

（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団のうち TMC207 の反復投与を受けた被験者）

Duration of TMC207 exposure (days)	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg	TMC207 Combined With Other Medications	Any TMC207 Alone	Any TMC207
N	45	37	57	57
Mean (SD)	10.6 (1.81)	4.2 (1.00)	11.2 (2.16)	13.9 (2.05)
Median (Range)	10.0 (4; 14)	5.0 (3; 5)	11.0 (4; 14)	14.0 (4; 15)

N = number of ITT subjects with data; SD = standard deviation
Note: Duration is defined as the sum of the number of individual days when TMC207 was actually taken.

表 2.7.4.2-11 反復投与試験の TMC207 投与期間別被験者割合

（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団のうち TMC207 の反復投与を受けた被験者）

Duration of TMC207 exposure (days), n (%)	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 37	Any TMC207 Alone N = 57	Any TMC207 N = 57
3	0	15 (40.5)	0	0
4	1 (2.2)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
5	0	22 (59.5)	0	0
6	1 (2.2)	0	1 (1.8)	1 (1.8)
7	0	0	1 (1.8)	1 (1.8)
10	22 (48.9)	0	22 (38.6)	0
11	15 (33.3)	0	15 (26.3)	0
14	6 (13.3)	0	17 (29.8)	32 (56.1)
15	0	0	0	22 (38.6)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation
Note: Duration is defined as the sum of the number of individual days when TMC207 was actually taken.

b) 治験の早期中止

治験の中止理由を表 2.7.4.2-12 に示す。

全 TMC207 群で治験を早期中止した被験者の割合は 9.5%（18/189 例）であり，最多の中止理由は治験実施計画書の不遵守 5.3%（10/189 例）であった。TMC207 単独投与群では 4.2%（8/189 例）の被験者が治験を中止し，中止理由の内訳は同意撤回 2.6%（5/189 例）及び有害事象 1.6%（3/189 例）であった。

表 2.7.4.2-12 治験の中止理由（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団）

n (%)	Single-Dose TMC207 Alone N = 132	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 69	Any TMC207 Alone N = 189[a]	Any TMC207 N = 189[a]
Completed	127 (96.2)	43 (95.6)	59 (85.5)	181 (95.8)	171 (90.5)
Completed	127 (96.2)	43 (95.6)	59 (85.5)	181 (95.8)	171 (90.5)
Discontinued	5 (3.8)	2 (4.4)	10 (14.5)	8 (4.2)	18 (9.5)
AE	0	2 (4.4)	0	3 (1.6)	3 (1.6)
Subject Noncompliant	0	0	10 (14.5)	0	10 (5.3)
Subject Withdrew Consent	5 (3.8)	0	0	5 (2.6)	5 (2.6)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation
[a] N in the last 2 columns is the same because all subjects who received TMC207 combined with other drugs in DDI trials also received TMC207 alone at some time during the trial.

c) 治験対象集団の人口統計学的特性

全 TMC207 群の被験者の大部分は白人（83.1%）及び男性（98.4%）であった。年齢の中央値（範囲）は 27.0 歳（18～55 歳）であり，BMI の中央値（範囲）は 24.80（18.2～30.3）であった。人種及び実施国を除き，いずれの項目も投与群間に大きな差はみられなかった（【表 2.7.4.8-付録-57】）。

d) 有害事象の概要

TMC207 投与を受けた被験者に認められた有害事象の概要を表 2.7.4.2-13 に示す。

全 TMC207 群及び TMC207 単独投与群の有害事象の発現割合は，それぞれ 73.0%（138/189 例）及び 60.3%（114/189 例）であった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。全 TMC207 群では，治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合は 1.6%（3/189 例）であり，Grade 3 以上の有害事象の発現割合は 6.9%（13/189 例）であった。

表 2.7.4.2-13 有害事象の概要（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団）

n (%)	Single-Dose TMC207 Alone N = 132	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 69	Any TMC207 Alone N = 189[a]	Any TMC207 N = 189[a]
Number of subjects with at least one AE	80 (60.6)	25 (55.6)	48 (69.6)	114 (60.3)	138 (73.0)
SAE	0	0	0	0	0
AE leading to death	0	0	0	0	0
AE of at least grade 3	2 (1.5)	2 (4.4)	9 (13.0)	4 (2.1)	13 (6.9)
AE leading to permanent stop of TMC207	0	2 (4.4)	0	3 (1.6)	3 (1.6)
AE leading to temporary stop of TMC207	0	0	0	0	0
AE at least possibly related to TMC207	38 (28.8)	24 (53.3)	35 (50.7)	69 (36.5)	86 (45.5)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation
[a] N in the last 2 columns is the same because all subjects who received TMC207 combined with other drugs in DDI trials also received TMC207 alone at some time during the trial.

e) 比較的よくみられる有害事象

TMC207 単独投与群の 5%以上に認められた有害事象及びその発現割合は，頭痛 18.0%（34/189 例）及び体位性めまい 5.3%（10/189 例）であった。有害事象の発現割合が 15%以上であった SOC は，「神経系障害」（24.3%）及び「胃腸障害」（16.9%）であった。TMC207 単独投与群の有害事象の発現割合は，いずれの事象も全 TMC207 群の発現割合と比較して同程度以下であった。

TMC207 400 mg 反復投与群の 5%以上に認められた有害事象及びその発現割合は，頭痛 15.6%（7/45 例），口内乾燥 11.1%（5/45 例），下痢及び疲労 各 8.9%（4/45 例），体位性めまい 6.7%（3/45 例）であった。有害事象の発現割合が 15%以上であった SOC は，「胃腸障害」（28.9%），「神経系障害」（17.8%），「一般・全身障害および投与部位の状態」（15.6%）であった。

TMC207 単回投与群の 5%以上に認められた有害事象及びその発現割合は，頭痛 18.9%（25/132 例），鼻閉及び鼻咽頭炎 各 5.3%（7/132 例）であった。有害事象の発現割合が 15%以上であった SOC は「神経系障害」（25.0%）のみであった（【表 2.7.4.8-付録-58】）。

f) 治験薬と関連性がある有害事象

TMC207 単独投与群では，治験薬と関連性がある有害事象が 36.5%（69/189 例）の被験者に認められた。5%以上に発現した事象及びその発現割合は，頭痛 12.2%（23/189 例）及び体位性めまい 5.3%（10/189 例）であった。有害事象の発現割合が 10%以上であった SOC は，「神経系障害」（18.0%）及び「胃腸障害」（12.2%）であった。TMC207 単独投与群の有害事象の発現割合は，いずれの事象も全 TMC207 群の発現割合と比較して同程度以下であった。

TMC207 400 mg 反復投与群の 5%以上に認められた有害事象及びその発現割合は，頭痛 15.6%（7/45 例），口内乾燥 11.1%（5/45 例），下痢及び疲労 各 8.9%（4/45 例），体位性めまい 6.7%（3/45 例）であった。有害事象の発現割合が 15%以上であった SOC は，「胃腸障害」（24.4%），「神経系障害」（17.8%）であった。

TMC207 単回投与群の 5%以上に認められた有害事象及びその発現割合は頭痛 10.6%（14/132 例）であった。有害事象の発現割合が 15%以上であった SOC は「神経系障害」（15.9%）のみであった（【表 2.7.4.8-付録-59】）。

2) TBC1003 試験

健康被験者を対象とした TBC1003 試験では，TMC207 800 mg 単回投与及びプラセボ投与の QT/QTc 間隔に対する影響を比較した。また，モキシフロキサシン 400 mg 単回投与を陽性対照として本治験の感度を評価した。

健康被験者 88 例が Group 1～3 にランダムに割り付けられた。Group 別の内訳は，Group 1 が 44 例，Group 2 及び 3 が各 22 例であった。Group 1 では Day 1 に TMC207 800 mg，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボ（$placebo_{MOX}$）をそれぞれ単回投与した（投与 A）。Group 2 及び 3 では Day 1 に TMC207 のプラセボ（$placebo_{TMC}$），Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg をそれぞれ単回投与した（投与 B）。後観察期に同意を撤回した Group 2 の 1 例を除く全被験者が試験を完了した。

対象は白人が 88.6%（78/88 例），女性が 40.9%（36/88 例）であり，Group 間で大きな差はみられなかった。年齢及び BMI の中央値（範囲）は，それぞれ 36.0 歳（19～55 歳）及び 24.90（19.4～27.9）であった。

有害事象の発現割合は，投与 A では TMC207 投与（Day 1）11.4%（5/44 例），$placebo_{MOX}$ 投与（Day 2）15.9%（7/44 例），投与 B では $placebo_{TMC}$ 投与（Day 1）4.5%（2/44 例），及びモキシフロキサシン投与（Day 2）4.5%（2/44 例）であった。TMC207 投与後に 2 例以上で認められた有害事象は，悪心，浮動性めまい，及び頭痛（各 2 例）であった。$placebo_{TMC}$ 投与後に浮動性めまい及び頭痛が各 1 例に発現したが，悪心は認められなかった。

死亡及び治験薬の投与中止に至った有害事象はみられなかった。重篤な有害事象は投与 A を受けた 2 例のみに認められた。重篤な有害事象の内訳は頭痛（Grade 3）及び不安（Grade 1）であり，それぞれ投与期及び後観察期に各 1 例に発現した。いずれの被験者も当該事象が発現したた

め入院した。頭痛との因果関係は，TMC207 が「可能性小」，$placebo_{MOX}$ が「多分なし」と判断された。不安との因果関係は，TMC207 が「多分なし」，$placebo_{MOX}$ が「関連なし」とされた（【表 2.7.4.8-付録-60】）。これらの事象のほか，Grade 3 以上の有害事象，及び重篤な有害事象は認められなかった。

3) C112 試験

2.7.4.5.1.8 項参照。

4) C117 試験

2.7.4.5.1.4(2)項参照。

(2) 海外第 IIa 試験の概要

1) C202 試験

DS-TB 肺結核症患者 75 例がランダム化された。投与群別の内訳は，TMC207 25 mg 群 15 例，TMC207 100 mg 群 16 例，TMC207 400 mg 群 14 例，リファンピシン群 15 例，及びイソニアジド群 15 例であった。全被験者が治験薬投与を受け，うち 89.3%（67/75 例）が 7 日間の治験薬投与期を完了した。治験薬投与期終了後は，国際的な結核治療ガイドラインに従い標準的な抗結核薬を全被験者に投与した。本治験の詳細は治験総括報告書【5.3.5.2.1 項】に示す。

被験者の過半数は黒人（57%）及び男性（60%）であり，年齢及び BMI の中央値（範囲）はそれぞれ 34.0 歳（18～61 歳）及び 19.3（15～33）であった。

各投与群の有害事象の発現割合は，TMC207 25 mg 群 13.3%（2/15 例），TMC207 100 mg 群 37.5%（6/16 例），TMC207 400 mg 群 64.3%（9/14 例），リファンピシン群 46.7%（7/15 例），及びイソニアジド群 20.0%（3/15 例）であった。5 例以上に認められた有害事象は，喀血（TMC207 100 mg 群 1 例，TMC207 400 mg 群 3 例，イソニアジド群 2 例）及び胸膜痛（リファンピシン群 3 例，イソニアジド群 3 例）であった。

治療期（治験薬投与期＋2 日間）に発現した有害事象に起因する死亡は認められなかったが，TMC207 400 mg 群の 2 例が後観察期に死亡した（【表 2.7.4.8-付録-61】）。治験薬との因果関係は，いずれも「多分なし」と判断された。死亡例の詳細を以下に示す。

- 被験者番号 202-0109：女性 2[redacted] 歳（事象名：レトロウイルス感染，肺結核）
  本被験者は 7 日間の TMC207 投与を [redacted] 年 7 月 21 日に完了し，その翌日からリファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，及びエタンブトールによる治療を開始した。同年 8 月 24 日，重篤な有害事象とされたレトロウイルス感染及び肺結核が報告され，本被験者は入院した。これらの事象はいずれも Grade 4，TMC207 との因果関係は「多分なし」と判断された。結核に対する治療を受けたが回復せず，本被験者は同年 8 月 25 日（TMC207 最終投与から 35 日後）に死亡した。
  ベースライン時の DST の結果，本被験者はリファンピシンに対して感受性，イソニアジドに対して耐性を示した。ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数は 80×10^6 cells/L であった。

・ 被験者番号 202-0053：男性 4[redacted] 歳（事象名：喀血）
本被験者は TMC207 投与を 3 日間受けたが，尿検査の結果，カンナビノイド陽性であったため，[redacted] 年 9 月 15 日に治験を早期中止した。中止の翌日からリファンピシン，イソニアジド，ピラジナミド，及びエタンブトールによる治療を開始したが，同年 9 月 21 日に社会的理由により入院した。同年 9 月 25 日に喀血が発現した。当該事象は Grade 3 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は「多分なし」と判断された。同日にアモキシシリン－クラブラン酸，コデイン，モルヒネ，ornipressin，及びアセトアミノフェンによる治療を開始し，同年 9 月 27 日には喀血予防のため気管支動脈塞栓術を受けた。しかし同年 9 月 28 日（TMC207 最終投与から 13 日後），本被験者は約 500 mL に及ぶ喀血の後に死亡した。

上記の死亡 2 例以外に，重篤な有害事象がイソニアジド群の 2 例に認められた（【表 2.7.4.8-付録-62】）。各事象の詳細を以下に示す。

・ 被験者番号 202-0036：男性 2[redacted] 歳（事象名：喀血）
イソニアジド 300 mg による治療の 4 日目，Grade 4 の喀血が発現し，治験を早期中止した。コデイン及びモルヒネを投与し，当該事象は 6 日後に回復した。この喀血は結核に起因し，治験薬と関連性なしと判断された。

・ 被験者番号 202-0045：女性 3[redacted] 歳（事象名：喀血）
イソニアジド 300 mg の初回投与から 34 日後の後観察期に Grade 3 の喀血が発現したため，アモキシシリンを投与した。当該事象は発現から 3 日後の最終来院時にも持続していたが，8 日間で回復した。この喀血は結核に起因し，治験薬と関連性なしと判断された。なお，本被験者では，治験薬投与期の Day 2 に Grade 2 の喀血が発現していた。

治験薬の投与中止に至った有害事象は，イソニアジド群の 2 例（いずれも喀血）に認められた。このうち 1 例に認められた喀血（Grade 4）は重篤な有害事象として報告された。別の 1 例に認められた喀血（Grade 3）は治験薬投与開始前日に発現し，当該被験者は Day 1 に治験薬投与を中止した。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

評価資料とした試験で死亡及び重篤な有害事象が認められた被験者の詳細について，C208 試験 Stage 1 は【2.7.6.12.1(3)項】に，C208 試験 Stage 2 は【2.7.6.12.2.4 項】に，C209 試験は【2.7.6.14.3 項】に，TBC2001 試験は【2.7.6.15.3 項】に示す。なお，C208 試験 Stage 1 及び Stage 2 の生存確認フォローアップ期間に認められた死亡の詳細については【2.7.4.8 項】に示す。また，これらの詳細，並びに参考資料とした試験で死亡及び重篤な有害事象が認められた被験者の詳細は，各試験の治験総括報告書に記載した。

C208 試験 Stage 2 では，BR 薬の効果が不十分であったプラセボ群の被験者（治験薬投与期に XDR-TB と診断された被験者を含む），及びランダム割付け前に XDR-TB と診断された被験者を対象に，TMC207 を非盲検下で 24 週間投与する Rollover 群を設定した。Rollover 群の組入れ基準は【2.7.6.12.2.1 項】に示す。規定の基準を満たした 1 例（被験者番号 208-4013）が Rollover 期に

移行し，TMC207 投与を受けた。本被験者については【2.7.6.12.2.3 項】に記載するとともに，詳細を治験総括報告書補遺【5.3.5.1.1-4 項】に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 海外第 IIb 相試験

2.7.4.3.1.1 経時的推移

(1) C208 試験 Stage 1

臨床検査値［クレアチニン，尿酸，総コレステロール，ヘモグロビン，好中球数，血小板数，及びリンパ球（%）］の平均値の推移を【図 2.7.4.8-付録-1】に示す。

ベースライン時から治験終了時までに，TMC207 群とプラセボ群の平均値に差がみられた臨床検査項目は，総コレステロール（プラセボ群と比較して TMC207 群で高値）及び血小板数（プラセボ群と比較して TMC207 群で低値）であった。また，TMC207 群では，ヘモグロビン及びクレアチニンの平均値の増加量が大きかった。尿酸の平均値は，いずれの投与群でも治験薬投与開始後最初の 2 週間で増加した後に減少したが，TMC207 群ではその減少は緩徐であった。これらの臨床検査値の推移は，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.6.3.1）。

(2) C208 試験 Stage 2

臨床検査値［CPK-MB，クレアチニン，尿酸，アルブミン，ペプシノゲン I 及び II，トロポニン I，トリプシン様免疫活性物質，ガストリン，ヘモグロビン，白血球数，好中球（%），リンパ球（%），血小板数，総ビリルビン，並びに AST］のベースラインからの変化量（平均値）の推移を【図 2.7.4.8-付録-2】に示す。

各臨床検査項目のうち，TMC207 群及びプラセボ群で経時的な平均値の減少が認められた項目は，ガストリン（治験薬投与期），血小板数，白血球数，好中球数（多形核白血球），好中球（%），及び総好中球（多形核白血球＋桿状核球）数であり，経時的な平均値の増加が認められた項目は，アルブミン，ヘモグロビン，リンパ球（%），及び AST（治験薬投与期）であった。

CPK 及び CPK-MB の平均値は，いずれの投与群でも Week 4 まで，クレアチニンの平均値は Week 24 までそれぞれ増加し，その後ほぼ一定で推移した。また，尿酸の平均値は，いずれの投与群でも Week 2 に増加した後，Week 12 までほぼ一定で推移し，Week 12 後に緩徐に減少した。なお，トロポニン I 及びトリプシン様免疫活性物質の平均値には経時的な変動はみられず，ペプシノゲン I 及び II の平均値には投与群間で大きな違いは認められなかった。

血液学的検査及び血液生化学検査値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec7.3.1）。

(3) C209 試験

臨床検査値［ヘモグロビン，白血球数，リンパ球（%），好中球（%），血小板数，総ビリルビン，AST，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），アルカリホスファターゼ，C 反応性たん白，CPK，クレアチニン，アルブミン，尿酸，トリプシン様免疫活性物質，及びペプシノゲン II］のベースラインからの変化量（平均値）の推移を【図 2.7.4.8-付録-3】に示す。

各臨床検査項目のうち，経時的な平均値の減少が認められた項目は，白血球数，好中球（%），単球数，血小板数，尿酸（Week 4 以降），アルカリホスファターゼ（治験薬投与期），C 反応性たん白（治験薬投与期），及び赤血球沈降速度であった。また，経時的な平均値の増加が認められた項目は，ヘモグロビン，リンパ球（%），総ビリルビン，クレアチニン，CPK，及び CPK-MB であった。

血液学的検査及び血液生化学検査値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec7.3.1）。

2.7.4.3.1.2 臨床検査値異常

臨床検査値異常は，主に DMID グレード分類（C208 試験：2001 年 5 月版，C209 試験：2007 年 11 月版）に基づき評価した。一方，DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査項目については，施設基準範囲から逸脱した値を異常値とした。なお，本項で言及する臨床検査値異常は，治験薬投与開始後に新たに認められた異常，又は悪化した異常とし，かつ有害事象ではない旨に留意が必要である。また，同じ項目の臨床検査値異常が同一被験者に複数認められた場合は最悪値のみを集計対象とした。

(1) C208 試験 Stage 1

1) DMID グレード分類に基づく評価

DMID グレード分類に基づき評価した臨床検査値異常の概要を【表 2.7.4.8-付録-63】に示す。また，評価時期（治験薬投与期及び BR 単独投与期）別に集計した臨床検査値異常の割合を，それぞれ【表 2.7.4.8-付録-64】及び【表 2.7.4.8-付録-65】に示す。なお，本治験の臨床検査値異常の割合は，臨床検査値の測定結果がある被験者（治験薬投与期：TMC207 群 21 例，プラセボ群 23 例；以下同順，BR 単独投与期：22 例，22 例）を分母として算出した。ただし，BR 単独投与期のプロトロンビン時間延長の測定結果が得られた TMC207 群の被験者は 21 例であった。

治験薬投与期に，いずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸，AST，白血球数，及び血糖の高値であった。このうち，尿酸高値の割合はいずれの投与群でも高く（TMC207 群 90.5%，プラセボ群 95.7%；以下同順），AST 高値（33.3%，17.4%）及び白血球数高値（28.6%，17.4%）の割合はプラセボ群と比較して TMC207 群でやや高かった。他の項目では，プロトロンビン時間延長（23.8%，8.7%）及びγ-グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）高値（14.3%，0%）を除き，臨床検査値異常が認められた割合は投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。

臨床検査値異常の重症度は，尿酸高値を除き，多くは Grade 1 又は 2 であった。尿酸高値のうち Grade 3 又は 4 に分類された割合（尿酸高値が認められた被験者を分母として算出）は，プラセボ群（40.9%）と比較して TMC207 群（52.6%）でやや高かった。

BR 単独投与期に，いずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸，血糖，膵アミラーゼ，AST の高値，プロトロンビン時間延長，及び白血球数低値であった。尿酸高値の割合はいずれの投与群でも高く（TMC207 群 95.5%，プラセボ群 95.5%；以下同順），AST 高値（45.4%，63.6%），白血球数低値（13.6%，36.4%），プロトロンビン時間延長（23.9%，36.3%），及び膵アミラーゼ高値（18.1%，27.3%）の割合はプラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。その他の臨床検査値異常の割合は，投与群間で大きな違いは認められなかった。

重症度は，尿酸高値を除き，多くは Grade 1 又は 2 であった。尿酸高値のうち Grade 3 又は 4 に分類された割合（尿酸高値が認められた被験者を分母として算出）は，プラセボ群（42.9%）と比較して TMC207 群（52.4%）でやや高く，治験薬投与期と同様の傾向であった。

2) DMID グレード分類に基準が設定されていない項目の評価

DMID グレード分類に基準が設定されていない項目で認められた臨床検査値異常の評価時期（治験薬投与期及び BR 単独投与期）別集計をそれぞれ【表 2.7.4.8-付録-66】及び【表 2.7.4.8-付録-67】に示す。なお，本治験の臨床検査値異常の割合は，臨床検査値の測定結果がある被験者を分母として算出した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Display SAF.17，SAF.90）。

治験薬投与期に，いずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，CPK 高値（TMC207 群 52.4%，プラセボ群 39.1%；以下同順），総コレステロール低値（47.6%，30.4%），及びガストリン高値（28.6%，34.8%）であった。その他の臨床検査値異常の割合は，単球数高値（19.0%，4.3%），乳酸脱水素酵素（LDH）高値（14.3%，0%）を除き，投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。

BR 単独投与期では，治験薬投与期と同様の臨床検査値異常が報告された。このうち，トロポニン I 高値（TMC207 群 34.8%，プラセボ群 25.0%；以下同順），総たん白高値（31.8%，18.2%），及びカルシウム高値（13.6%，0%）の割合は，それぞれプラセボ群と比較して TMC207 群でやや高かった。その他の臨床検査値異常が認められた割合は，投与群間で同程度か，プラセボ群と比較して TMC207 群で低かった。

血液学的検査及び血液生化学検査値の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.6.3.2）。

(2) C208 試験 Stage 2

1) DMID グレード分類に基づく評価

DMID グレード分類に基づき評価した結核治療期の臨床検査値異常の割合を【表 2.7.4.8-付録-68】に示す。

結核治療期に，いずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸高値（TMC207 群 91.0%，プラセボ群 86.4%；以下同順），AST 高値（62.8%，49.4%），プロトロンビン時間延長（41.0%，44.5%），ALT 高値（37.2%，17.3%），血糖高値（34.6%，34.5%），ナトリウム低値（25.7%，32.1%），白血球数高値（26.9%，28.4%），膵アミラーゼ高値（26.8%，17.2%），及び白血球数低値（23.1%，25.9%）であった。

重症度は，尿酸高値を除き，多くが Grade 1 又は 2 であった。尿酸高値のうち，Grade 3 又は 4 の割合は，プラセボ群（37.0%）と TMC207 群（38.5%）で同程度であった。その他，Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常のうち，いずれかの投与群で認められた割合が 5%以上であったのは，白血球数高値（TMC207 群 14.1%，プラセボ群 6.2%；以下同順），AST 高値（11.5%，4.9%），GGT 高値（9.0%，3.7%），ALT 高値（7.7%，2.5%），プロトロンビン時間延長（6.4%，6.2%），血糖高値（5.1%，6.2%），及び膵アミラーゼ高値（5.1%，1.2%）であった。

結核無治療追跡調査期に最も多く認められた臨床検査値異常は AST 高値であり，その割合は，TMC207 群 26.8%，プラセボ群 17.1%であった。なお，Grade 3 又は 4 の AST 高値が認められた割合は，TMC207 群では 8.9%であったが，プラセボ群ではみられなかった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Display TSFLAB03）。

2) DMID グレード分類に基準が設定されていない項目の評価

DMID グレード分類に基準が設定されていない項目で結核治療期に認められた臨床検査値異常の割合を【表 2.7.4.8-付録-69】に示す。

結核治療期に，いずれかの投与群で認められた臨床検査値異常の割合が 20%以上であったのは，トロポニン I 高値（TMC207 群 47.4%，プラセボ群 44.4%；以下同順），ガストリン高値（37.2%，44.4%），総コレステロール低値（35.9%，34.6%），好酸球（%）高値（33.3%，35.8%），トリグリセリド低値（32.1%，30.9%），総好中球（多形核白血球＋桿状核球）数の低値（26.9%，30.9%）及び高値（15.4%，25.9%），総たん白高値（24.4%，30.9%），ペプシノゲン I 高値（28.2%，28.4%），ペプシノゲン II 高値（19.2%，28.4%），LDH 高値（26.9%，16.0%），好中球（%）の低値（16.7%，22.2%）及び高値（24.4%，27.2%），好塩基球（%）高値（25.6%，18.5%），CPK-MB 高値（23.1%，24.7%），好酸球数高値（20.5%，22.2%），リンパ球（%）低値（21.8%，23.5%），赤血球数低値（20.5%，23.5%），ヘマトクリット低値（20.5%，18.5%），並びに単球（%）の低値（20.5%，13.6%）及び高値（20.5%，18.5%）であった。これらの臨床検査値異常のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で高い割合（投与群間の差が 5%超）で認められたのは，LDH 高値，好塩基球（%）高値，及び単球（%）低値であった。

結核無治療追跡調査期で最も多く認められた臨床検査値異常はガストリン高値であり，その割合は TMC207 群で 19.6%，プラセボ群で 20.0%であった（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Display TSFLAB04）。

血液学的検査及び血液生化学検査値の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec7.3.2）。

(3) C209 試験

1) DMID グレード分類に基づく評価

DMID グレード分類に基づき評価した臨床検査値異常の評価時期（治験薬投与期及び結核治療期）別集計を【表 2.7.4.8-付録-70】に示す。

結核治療期に認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，AST 高値（44.8%），尿酸高値（38.3%），ナトリウム高値（27.4%），プロトロンビン時間延長（27.3%），及び ALT 高値（26.6%）であった。3.0%以上の被験者で認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，尿酸高値（12.6%），AST 高値（8.7%），GGT 高値（5.2%），白血球数高値（4.3%），ALT 高値（3.9%），及び血糖高値（3.0%）であり，多くは Grade 1 又は 2 であった。

治験薬投与期に認められた臨床検査値異常の割合が 25%以上であったのは，尿酸高値（31.9%）及び AST 高値（26.2%）であった。3.0%以上の被験者で認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，尿酸高値（9.6%）及び AST 高値（3.5%）であった。

2) DMID グレード分類に基準が設定されていない項目の評価

DMID グレード分類に基準が設定されていない項目で認められた臨床検査値異常の評価時期（治験薬投与期及び結核治療期）別集計を【表 2.7.4.8-付録-71】に示す。

結核治療期に認められた臨床検査値異常の割合が 20%以上であったのは，CPK 高値（35.7%），総コレステロール低値（27.8%），赤血球数低値（27.0%），ガストリン高値（26.1%），ペプシノゲン I 高値（25.7%），ペプシノゲン II 高値（25.3%），好酸球（%）高値（22.6%），及び好中球（%）高値（21.3%）であった。

治験薬投与期に認められた臨床検査値異常の割合が 10%以上であったのは，CPK 高値（25.8%），ペプシノゲン II 高値（19.7%），好酸球（%）高値（18.3%），総コレステロール低値（17.9%），ガストリン高値（16.6%），ペプシノゲン I 高値（15.3%），赤血球数低値（15.3%），好酸球数高値（13.1%），好中球（%）高値（12.2%），総好中球（多形核白血球＋桿状核球）数高値（11.4%），及び単球（%）高値（10.0%）であった。

なお，治験薬投与期に高い割合で認められた CPK 高値について，Division of AIDS Table for Grading the Severity of Adult and Pediatric Adverse Events を適用して解析した結果，その重症度はおおむね軽度であった。

血液学的検査及び血液生化学検査値の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec7.3.2）。

2.7.4.3.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

2.7.4.3.2.1 経時的推移

臨床検査値の平均値の変動は，主に 3 例以上のデータが収集されている Week 54 までの期間について評価した。血小板数，アルブミン及び血中尿素窒素の平均値は，少なくとも Week 54 まで経時的な増加傾向を示したが，赤血球沈降速度，好中球及び白血球数は減少傾向を示した。CPK，CPK-MB，LDH，リパーゼ，及び総コレステロールの平均値は，Week 4 又は 12 までは減少したが，その後は増加に転じ，少なくとも Week 54 まで増加傾向を示した（【5.3.5.2.4 項】

TMC207TBC2001 試験 中間報告／治験総括報告書／Attachment TSFLABHEM01，Attachment TSFLABCHM01 及び Attachment TSFLABURI01）。

2.7.4.3.2.2 臨床検査値異常

臨床検査値異常は，主に DMID グレード分類（2007 年 11 月版）に基づき評価した。DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査項目の評価基準，及び臨床検査値異常の集計方法は海外第 IIb 相試験と同様とした（2.7.4.3.1.2 項参照）。

(1) DMID グレード分類に基づく評価

DMID グレード分類に基づく臨床検査値異常の割合の評価時期（治験薬投与期及び結核治療期）別集計を【表 2.7.4.8-付録-72】に示す。

治験薬投与期に 2 例以上にみられた臨床検査値異常は，AST 高値（50.0%），ALT 高値及び白血球数低値（各 33.3%）であった。また，Grade 3 以上の異常値は，ALT 高値（Grade 3）が 2 例，好中球数低値（Grade 3）及び白血球数低値（Grade 4）が各 1 例に認められた。結核治療期の臨床検査値異常の発現傾向は治験薬投与期と同様であった。

(2) DMID グレード分類に基準が設定されていない項目の評価

DMID グレード分類に基準が設定されていない項目で認められた臨床検査値異常の評価時期（治験薬投与期及び結核治療期）別集計を【表 2.7.4.8-付録-73】に示す。

治験薬投与期に 2 例以上にみられた異常値は，ヘマトクリット低値（66.7%），直接ビリルビン低値，好酸球高値，赤血球沈降速度高値，リンパ球低値，赤血球数低値及び血尿（各 33.3%）であった。結核治療期の臨床検査値異常の発現傾向は治験薬投与期と同様であった。

2.7.4.4 バイタルサイン，身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

本項で言及したバイタルサインの異常値は，治験薬投与開始後に新たに認められた異常，又は悪化した異常を対象とした。

2.7.4.4.1.1 海外第 IIb 相試験

(1) C208 試験 Stage 1

収縮期血圧の平均値の変動は，治験薬投与期では TMC207 群及びプラセボ群のいずれでもわずかであった。BR 単独投与期では，TMC207 群で上昇が認められ，ベースライン値（113.9 mmHg）からの最大変化量は Week 96 の 17.5 mmHg であった。一方，プラセボ群では Week 72 以降に上昇した。脈拍数の平均値は，いずれの投与群でも治験薬投与期及び BR 単独投与期に経時的に減少した。ベースライン値（TMC207 群 80.6 bpm，プラセボ群 86.7 bpm；以下同順）からの最大変化量は，TMC207 群では Week 104 の-15.9 bpm，プラセボ群では Week 60 の-19.8 bpm であった。

呼吸数の平均値は，いずれの投与群でも治験期間の終盤（Week 60 以降）にわずかに減少したが，ベースライン値（21.8 回/分，22.3 回/分）からの変化量はプラセボ群（-1.8～-0.8 回/分）と比較して TMC207 群（-2.9～-0.1 回/分）でやや大きかった。これらのバイタルサインの変動については，いずれも臨床的に意義があるとは判断されなかった。

バイタルサインの異常値が認められた被験者は，いずれの投与群でも治験薬投与期では 2 例（TMC207 群 9.1%，プラセボ群 8.7%；以下同順），BR 単独投与期では 5 例（22.7%，21.7%）であり，異常値の割合に投与群間で大きな差はみられなかった。いずれの投与群でも，収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍で異常値が認められた。

バイタルサインに関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.6.4.1，Sec4.6.4.2）。

(2) C208 試験 Stage 2

収縮期血圧の平均値は TMC207 群及びプラセボ群ともに経時的に上昇し，Week 84 以降の変化量が大きかった。脈拍数及び呼吸数の平均値は，いずれの投与群でもわずかに減少した。体重の平均値は経時的にわずかに増加した。ただし，これらはいずれも臨床的に意義がある変動とは判断されなかった。

結核治療期に多く認められたバイタルサインの異常値（発現割合 10%以上）は，収縮期血圧の低値（TMC207 群 29.5%，プラセボ群 35.8%；以下同順），収縮期血圧の高値（16.7%，24.7%），拡張期血圧の高値（17.9%，18.5%），及び拡張期血圧の低値（12.8%，16.0%）であった。これらのうち，Grade 3 と判断された異常値は，TMC207 群の拡張期血圧の高値 4 例（5.1%）及びプラセボ群の収縮期血圧の高値 2 例（2.5%）であった。

結核無治療追跡調査期では，TMC207 群の 1 例に Grade 3 の拡張期血圧の高値（126 mmHg）が認められた。他の血圧関連の異常値はいずれも Grade 2 以下であった。

これらのバイタルサインの異常値に関連した有害事象の発現割合は低く，重篤な有害事象及び TMC207 又は BR 薬の投与中止に至った有害事象はなかった。

バイタルサインに関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec7.5.1，Sec7.5.2）。

(3) C209 試験

治験薬投与期及び結核治療期では，収縮期血圧，拡張期血圧，及び体重の平均値は増加し，脈拍数及び呼吸数の平均値は減少したが，いずれの変動もわずかであった。

結核治療期に 5%以上の被験者で認められたバイタルサインの異常値は，収縮期血圧の高値（16.0%），拡張期血圧の高値（15.2%），及び収縮期血圧の低値（6.9%）であった。Grade 3 と判断された異常値は，拡張期血圧及び収縮期血圧の高値がそれぞれ 5 例（2.2%）及び 3 例（1.3%）で認められた。

バイタルサインの異常値に関連した重篤な有害事象，及び TMC207 の投与中止に至った有害事象はなかった。

バイタルサインに関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec7.4.1，Sec7.4.2）。

2.7.4.4.1.2 国内第 II 相試験（TBC2001 試験）

治験期間中の脈拍数の平均値はベースラインからやや減少し，収縮期血圧の平均値はベースラインからやや上昇した。拡張期血圧及び呼吸数に一貫した変化はみられなかった。

治験薬投与期に 2 例以上で認められたバイタルサインの異常値は，収縮期血圧の高値（50.0%），拡張期血圧の高値及び脈拍数の低値（各 33.3%）であった。結核治療期の異常値の発現割合は治験薬投与期と同程度であった。

これらの異常値のうち，治験担当医師は Week 2 に 1 例で認められた収縮期血圧の高値（Grade 3）を有害事象（PT：血圧上昇，治験薬との関連性なし）と判断した（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験 中間報告／治験総括報告書／Sec7.4.2）。

2.7.4.4.2 心電図

2.7.4.4.2.1 経時的推移

(1) C208 試験 Stage 1

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，その平均値の推移を【図 2.7.4.8-付録-4】に示す。

治験薬投与期では，TMC207 群及びプラセボ群の QTcF 間隔（平均値）がそれぞれベースラインから最大 17.6 ms 及び 11.8 ms 延長した。

BR 単独投与期では，QTcF 間隔の実測値の平均値は大部分の評価時点でプラセボ群と比較して TMC207 群で長く，投与群間の差は最大 22.5 ms であった。

QRS 間隔及び PR 間隔の変化量の平均値に，一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

(2) C208 試験 Stage 2

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，その平均値の推移を【図 2.7.4.8-付録-5】に示す。

治験薬投与期では，TMC207 群の QTcF 間隔（平均値）はベースラインから最大 17.9 ms 延長したが，プラセボ群の QTcF 間隔延長はわずかであった。投与群間で認められた QTcF 間隔延長の差は最大 14.1 ms であった。

結核治療期ではいずれの投与群でも RR 間隔にわずかな延長がみられたが，QRS 間隔及び PR 間隔の変化量の平均値に，一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

(3) C209 試験

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，その平均値の推移を【図 2.7.4.8-付録-6】に示す。

治験薬投与期の QTcF 間隔（平均値）はベースラインから 10 ms 以上延長したが，TMC207 投与終了後の QTcF 間隔は徐々に短縮した。RR 間隔（平均値）は治験薬投与期にわずかな延長が認められたが，QRS 間隔及び PR 間隔の変化量（平均値）に，一定の変化，又は重要な変化は認められなかった。

(4) TBC2001 試験

治験期間中の QTcF 間隔（平均値）はベースラインから延長し，平均変化量の最大値は Week 28 の投与前の 17.8 ms であった。QRS 間隔及び PR 間隔（平均値）に重要な変化は認められなかった（【5.3.5.2.4 項】TMC207TBC2001 試験 中間報告／治験総括報告書／Sec7.4.1.1, Attachment TSFECG01A）。

2.7.4.4.2.2 心電図の異常値

(1) 異常値

本項で言及した心電図の異常値は，治験薬投与開始後に新たに認められた異常，又は悪化した異常を対象とした。

1) C208 試験 Stage 1

QTcF 間隔の実測値が 500 ms を超えた被験者は認められなかった。QTcF 間隔の実測値が 480～500 ms であり，かつベースラインから 60 ms 超延長した被験者は TMC207 群の 2 例（8.7%）であった。8 週間の治験薬投与期に QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 延長した被験者の割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群でやや高かったが，臨床的に意義のある群間差はなく，BR 単独投与期でも同様であった。

心電図パラメータに関連した有害事象は，治験薬投与期では認められなかったが，BR 単独投与期では 4 例（TMC207 群及びプラセボ群で各 2 例）に認められた。TMC207 群 2 例の内訳は，心筋梗塞 1 例（TMC207 の最終投与から約 16 週後に発現，転帰：死亡，詳細は【2.7.6.12.1(3) 項】参照）及び心電図 QT 補正間隔延長 1 例（TMC207 の最終投与から約 52 週後に発現，Grade 1，転帰：回復）であった。プラセボ群 2 例の内訳は，心室肥大の心電図所見 1 例（Week 60 の来院後に発現，Grade 1，転帰：不明），及び洞性頻脈 1 例（Week 84 に発現，Grade 2，転帰：治験終了時点で持続中）であった。これらの有害事象は，治験担当医師により，いずれも TMC207 又はプラセボと関連性がないと判断された。

心電図の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.6.4.4）。

2) C208 試験 Stage 2

結核治療期に認められた心電図の異常値を【表 2.7.4.8-付録-74】に示す。

心拍数低下が，TMC207 群で 14 例（17.7%），プラセボ群で 14 例（17.3%）に認められた。心拍数増加，PR 間隔延長，及び QRS 間隔延長が認められた被験者の割合は，いずれの投与群でもそれぞれ 7.5%未満と低かった。

結核治療期では，QTcF 間隔の実測値が TMC207 群の 1 例で 500 ms を超え，ベースラインから 60 ms 超の延長が TMC207 群 10 例（13.0%）及びプラセボ群 2 例（2.5%）に認められた。これらの 60 ms 超の延長が認められた被験者のうち，TMC207 群の 4 例及びプラセボ群の 2 例では，いずれも QTcF 間隔の実測値が 450 ms を超えていた。また，プラセボ群の 1 例では，QTcB 間隔の延長が有害事象（PT：心電図 QT 補正間隔延長，VERBATIM TERM：PROLONGED QTCB）とし

て報告された（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／LSFAE01）。

心電図の QT 延長を含む，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ に分類される有害事象については 2.7.4.2.1.9(1)4)項に示した。

心電図異常に関連した有害事象のうち，重篤又は TMC207 の投与中止に至った事象はなかった。

心電図の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.1.1-3 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告／治験総括報告書／Sec7.4.2）。

3) C209 試験

治験薬投与期及び結核治療期に認められた心電図の異常値を【表 2.7.4.8-付録-75】に示す。

結核治療期では，心拍数低下が 21 例（9.0%）に認められた。心拍数増加，PR 間隔延長，及び QRS 間隔延長が認められた被験者の割合は，いずれも 4%未満と低かった。治験薬投与期では，心拍数低下が 16 例（6.9%）に認められた。心拍数増加，PR 間隔延長，及び QRS 間隔延長が認められた割合は，結核治療期と同程度であった。

結核治療期に QTcF 間隔の実測値が>450～480 ms であった被験者は 36 例（15.5%），>480～500 ms であった被験者は 5 例（2.2%）であった。>480～500 ms を示した 1 例ではベースラインから 60 ms 超の延長が認められた。QTcF 間隔の実測値が 500 ms を超えた 2 例（0.9%）のうち，1 例は Week 36 に 514 ms，もう 1 例は Week 24 に 516 ms 及び Week 36 に 529 ms が認められ，クロファジミンの投与が中止された。

心電図の QT 延長を含む，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ に分類される有害事象については 2.7.4.2.1.9(1)4)項に示した。

治験薬投与期及び結核治療期における脚ブロック及びヘミブロックの異常値の発現割合を【表 2.7.4.8-付録-76】に示す。脚ブロック及びヘミブロックの異常値の大部分は治験薬投与期に認められたが，臨床的に重要な傾向は認められなかった。

心電図の異常値に関する詳細データは，治験総括報告書に記載した（【5.3.5.2.2-2 項】TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告／治験総括報告書／Sec7.5.2）。

4) TBC2001 試験

治験薬投与期及び結核治療期に認められた心電図の異常値を【表 2.7.4.8-付録-77】に示す。

治験薬投与期では，心拍数の異常値（≤50 bpm）及び QTcF 間隔（実測値）の異常値がそれぞれ 33.3%（2/6 例）及び 66.7%（4/6 例）に認められた。QTcF 間隔の異常値が認められた 4 例中 1 例では 514，497 及び 505 ms の QTcF 間隔（実測値）の異常値が発現し，この 3 回の異常値はいずれも TMC207 と関連性のない有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。他の 3 例の異常値は，2 例が>450～480 ms，1 例が>480～500 ms であった。

QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 延長した被験者は 66.7%（4/6 例）であったが，60 ms 超の延長はいずれの被験者でも認められなかった。

(2) トルサード ド ポアント／QT 延長

トルサード ド ポアント及び QT 延長関連事象は，2.7.4.2.1.9(1)4)及び 2.7.4.2.1.9(2)4)項に記載した。

2.7.4.4.2.3 心筋障害に関する臨床検査値（トロポニン I 及び CPK-MB）

C208 試験の併合の治験薬投与期において，心血管に関する臨床検査項目であるトロポニン I 及び CPK-MB の推移について検討した。

トロポニン I の平均値には，全 TMC207 群及び全プラセボ群ともに，経時的に一貫した変化は認められなかった。一方，CPK-MB の平均値は両群ともに経時的にわずかに増加したが，基準範囲内の変動であった。

C208 試験の併合の治験薬投与期におけるトロポニン I の推移を【表 2.7.4.8-付録-78】に示す。治験薬投与期にトロポニン I が基準上限を超えた回数が 1 回であった被験者は，全 TMC207 群で 14 例（13.9%），全プラセボ群で 21 例（20.2%）であり，2 回以上超えた被験者は，全 TMC207 群で 17 例（16.8%），全プラセボ群で 16 例（15.4%）であった。

C208 試験の併合の治験薬投与期に全 TMC207 群及び全プラセボ群の各被験者で認められたトロポニン I のベースラインからの最大変化量及びその発現時期を【図 2.7.4.8-付録-7】に示す。いずれの投与群でも，トロポニン I のベースラインからの最大変化量が認められた時期に一定の傾向は認められなかった。

C208 試験の併合の治験薬投与期における，全 TMC207 群及び全プラセボ群のトロポニン I の最大値と CPK-MB の最大値の相関を【図 2.7.4.8-付録-8】に示す。全 TMC207 群における分布は，1 点の外れ値を除いて全プラセボ群と同様であった。

C208 試験及び C209 試験の併合の治験薬投与期では，全 TMC207 群で基準上限を超えるトロポニン I 及び CPK-MB が，それぞれ 36 例（10.9%）及び 32 例（9.7%）に認められた。

TBC2001 試験では，いずれの被験者でも基準上限を超える CPK-MB は認められなかった。

2.7.4.4.2.4 QT 間隔とクロファジミン併用の関係

クロファジミンが急速活性型遅延整流カリウム電流を阻害する所見が in vitro で認められたことから [6)]，C209 試験においてクロファジミン併用の有無別で QTcF 間隔の変化量を評価した。

C209 試験における QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）は，Week 24 の TMC207 投与前でクロファジミン併用なしの 177 例（12.28 ms）と比較して，クロファジミン併用ありの 17 例（31.94 ms）で大きかった。

なお，C208 試験 Stage 2 では，治験薬投与期にクロファジミンを併用していた被験者はいなかった。

2.7.4.4.2.5 健康被験者の QTc 間隔に対する TMC207 単回投与の影響（QT/QTc 評価試験）

海外第 I 相試験（TBC1003 試験）では，健康被験者の QT/QTc 間隔に及ぼす TMC207 単回投与の影響を検討した。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，TMC207 群とプラセボ群の差の平均値を算出したときの 90%信頼区間（CI）の上限値は TMC207 投与 16 時間後に最大となり，その値は 10 ms 未満であった（差の平均値：5.19 ms，90% CI：1.46～8.92）。ICH E14 ガイドラインに示された閾値に基づき，QT/QTc 評価試験の結果は陰性であると判断した。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

国内第 II 相試験（TBC2001 試験）に組み入れられた被験者数は 6 例と少なく，サブグループ解析は実施しなかった。そのため，本項では海外第 IIb 相試験併合の結果を中心に評価した。

2.7.4.5.1 内因性要因

海外第 IIb 相試験併合を対象として，2.7.4.1.1.3(8)項に示す内因性要因別の有害事象について検討した。なお，HIV 感染については海外第 IIb 相試験併合に加えて C117 試験（HIV-1 感染患者）を対象とし，肝機能障害については C112 試験（肝機能障害患者）のみを対象とした。

2.7.4.5.1.1 年齢

(1) C208 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの年齢別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-79】に示す。

年齢別サブグループの有害事象の発現割合は，全 TMC207 群［≦45 歳 95.8%（69/72 例），>45～<65 歳 96.7%（29/30 例）；以下同順］及び全プラセボ群［95.3%（81/85 例），95.0%（19/20 例）］のいずれも，サブグループ間で大きな違いは認められなかった。全 TMC207 群で年齢により発現割合に差がみられた有害事象は，関節痛［20.8%（15/72 例），50.0%（15/30 例）］及び高尿酸血症［16.7%（12/72 例），36.7%（11/30 例）］であり，いずれの事象も≦45 歳と比較して >45～<65 歳で発現割合が高かった。また，高尿酸血症の発現割合は，全プラセボ群［24.7%（21/85 例），40.0%（8/20 例）］でも>45～<65 歳で高かった。

全 TMC207 群では，重篤な有害事象（6.9%，6.7%），及び注目すべき有害事象（18.1%，10.0%）の発現割合にサブグループ間で大きな違いは認められなかった。一方，Grade 3 以上の有害事象の発現割合（22.2%，40.0%）は>45～<65 歳で高かった。

(2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの年齢別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-80】に示す。

全 TMC207 群の有害事象の発現割合は，いずれの年齢別サブグループでも同程度であった［≦45 歳 90.6%（231/255 例），>45～<65 歳 92.3%（72/78 例），>65 歳 100%（2/2 例）；以下同順］。C208 試験の併合と同様，関節痛［14.1%（36/255 例），26.9%（21/78 例），0%］及び高尿酸血症［14.5%（37/255 例），23.1%（18/78 例），0%］の発現割合は，≦45 歳と比較して>45～<65 歳で高かった。なお，>65 歳の被験者数は 2 例であった。

2.7.4.5.1.2 性別

(1) C208 試験の併合

治験投与期にいずれかの性別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-81】に示す。

性別サブグループの有害事象の発現割合は，全 TMC207 群［女性 100%（32/32 例），男性 94.3%（66/70 例）；以下同順］及び全プラセボ群［97.4%（38/39 例），93.9%（62/66 例）］のいずれも，サブグループ間で大きな違いは認められなかった。全 TMC207 群で性別により発現割合に 10%超の差がみられた有害事象は，高尿酸血症［9.4%（3/32 例），28.6%（20/70 例）］，胸痛［0%，12.9%（9/70 例）］，片耳難聴［3.1%（1/32 例），15.7%（11/70 例）］，頭痛［31.3%（10/32 例），20.0%（14/70 例）］，及び関節痛［21.9%（7/32 例），32.9%（23/70 例）］であり，高尿酸血症，胸痛，片耳難聴，及び関節痛は男性，頭痛は女性で発現割合が高かった。また，全プラセボ群でも胸痛の発現割合［2.6%（1/39 例），10.6%（7/66 例）］は男性で高く，頭痛の発現割合［15.4%（6/39 例），9.1%（6/66 例）］は女性で高かった。

全 TMC207 群では，重篤な有害事象（3.1%，8.6%），及び注目すべき有害事象（12.5%，17.1%）の発現割合にサブグループ間で大きな違いは認められなかった。一方，Grade 3 以上の有害事象の発現割合（12.5%，34.3%）は男性で高かった。

(2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験投与期にいずれかの性別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-82】に示す。

全 TMC207 群の有害事象の発現割合は，いずれの性別サブグループでも同程度であった［女性 93.0%（107/115 例），男性 90.0%（198/220 例）；以下同順］。C208 試験の併合と同様，頭痛の発現割合［20.0%（23/115 例），9.5%（21/220 例）］は女性で高く，高尿酸血症の発現割合［8.7%（10/115 例），20.5%（45/220 例）］は男性で高かった。

2.7.4.5.1.3 人種／地域／民族

(1) 人種

1) 208 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの人種別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-83】に示す。

全 TMC207 群の人種別サブグループの有害事象の発現割合は，黒人 97.6%（41/42 例），アジア人 100%（9/9 例），白人 100%（8/8 例），その他 93.0%（40/43 例）（以下同順）であった。全プラセボ群では，100%（40/40 例），100%（6/6 例），92.3%（12/13 例），91.3%（42/46 例）であった。

2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの人種別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-84】に示す。

全 TMC207 群の人種別サブグループの有害事象の発現割合は，他のサブグループと比較して白人で低かった［黒人 92.3%（108/117 例），アジア人 94.9%（94/99 例），白人 82.4%（56/68 例），その他 92.2%（47/51 例）；以下同順］。人種により発現割合に差がみられた有害事象は，嘔吐［15.4%（18/117 例），6.1%（6/99 例），4.4%（3/68 例），27.5%（14/51 例）］，浮動性めまい［12.0%（14/117 例），6.1%（6/99 例），0%，5.9%（3/51 例）］，及び高尿酸血症［6.8%（8/117 例），34.3%（34/99 例），5.9%（4/68 例），17.6%（9/51 例）］であった。嘔吐及び浮動性めまいの発現割合は黒人で高く，高尿酸血症の発現割合はアジア人で高かった。

全 TMC207 群では，重篤な有害事象（黒人 7.7%，アジア人 6.1%，白人 5.9%；以下同順）及び注目すべき有害事象（15.4%，21.2%，16.2%）の発現割合にサブグループ間で大きな違いは認められなかった。一方，Grade 3 以上の有害事象の発現割合（23.1%，28.3%，19.1%）は，他の人種と比較してアジア人で高かった。

3) TBC2001 試験

日本人の MDR-TB 肺結核症患者で認められた有害事象の発現割合は TBC2001 試験で評価した（2.7.4.2.1.2(2)項参照）。

(2) 地域

C208 試験の併合で検討した地域別サブグループの有害事象の発現割合は，全 TMC207 群［アフリカ 93.9%（62/66 例），アジア 100%（8/8 例），欧州 100%（8/8 例），南米 100%（20/20 例）；以下同順］及び全プラセボ群［94.2%（65/69 例），100%（4/4 例），90.9%（10/11 例），100%（21/21 例）］のいずれでも，サブグループ間で大きな違いは認められなかった（【5.3.5.3.1 項】Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies／Display SAF.5）。

(3) 民族

C208 試験の併合で検討した民族別サブグループの有害事象の発現割合は，全 TMC207 群［ヒスパニック／ラテン系 100%（13/13 例），ヒスパニック／ラテン系以外 95.5%（85/89 例）；以下同順］及び全プラセボ群［100%（15/15 例），94.4%（85/90 例）］のいずれでも，サブグループ間で大きな違いは認められなかった（【5.3.5.3.1 項】Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies／Display SAF.6）。

2.7.4.5.1.4 HIV 感染

本項では，海外第 IIb 相試験併合及び HIV-1 感染患者を対象とした C117 試験の結果について記載した。

(1) 海外第 IIb 相試験併合

1) C208 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの HIV 感染別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-85】に示す。

全 TMC207 群の HIV 感染別サブグループの有害事象の発現割合は，HIV 陰性被験者 95.5%（85/89 例），HIV 陽性被験者 100%（11/11 例）（以下同順）であった。全プラセボ群では，94.2%（81/86 例），100%（19/19 例）であった。

2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの HIV 感染別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-86】に示す。

全 TMC207 群の有害事象の発現割合は，いずれの HIV 感染別サブグループでも同程度であった［HIV 陰性被験者 90.5%（277/306 例），HIV 陽性被験者 95.5%（21/22 例）；以下同順］。HIV 陰性被験者と比較して HIV 陽性被験者で発現割合が高かった有害事象は，頭痛［12.1%（37/306 例），27.3%（6/22 例）］，嘔吐［10.8%（33/306 例），22.7%（5/22 例）］，四肢痛［3.6%（11/306 例），22.7%（5/22 例）］，発疹［4.6%（14/306 例），18.2%（4/22 例）］，両耳難聴［3.6%（11/306 例），13.6%（3/22 例）］，片耳難聴［2.6%（8/306 例），13.6%（3/22 例）］，便秘［2.6%（8/306 例），13.6%（3/22 例）］，口腔カンジダ症［1.3%（4/306 例），13.6%（3/22 例）］，及び筋痙攣（1.0%（3/306 例），13.6%（3/22 例）］であった。

全 TMC207 群で認められた重篤な有害事象の発現割合は，HIV 陰性被験者 5.6%及び HIV 陽性被験者 13.6%（以下同順），注目すべき有害事象の発現割合はそれぞれ 18.3%及び 9.1%，Grade 3 以上の有害事象の発現割合はそれぞれ 21.2%及び 27.3%であった。

(2) C117 試験

C117 試験では，抗レトロウイルス薬使用歴のない HIV-1 感染被験者を対象に，TMC207 を単回投与したときのベダキリンと定常状態のネビラピンの薬物動態学的相互作用を評価した。対象は 16 例であり，TMC207 400 mg を単回投与した。2～4 週間の休薬後，ネビラピン［200 mg を 1 日 1 回（q.d.）2 週間投与後，200 mg を 1 日 2 回（b.i.d.）4 週間投与］及び 2 種類のヌクレオシド逆転写酵素阻害薬の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を b.i.d.で 4 週間投与後，TMC207 400 mg を再び単回投与した。なお，ネビラピン及び逆転写酵素阻害薬の投与は継続した。

組み入れられた被験者のうち，男性は 62.5%（10/16 例），黒人は 50.0%（8/16 例）であった。年齢及び BMI の中央値（範囲）は，それぞれ 30.0 歳（22～51 歳）及び 21.1（18.3～26.0）であった。

治験期間全体での有害事象の発現割合は 93.8%（15/16 例）であった。期間別の発現割合は，第 1 期（TMC207 の初回単回投与からその 15 日後までの期間）が 12.5%（2/16 例），第 2 期（TMC207 の初回単回投与 16 日後から 2 回目の TMC207 単回投与前までの期間）が 62.5%（10/16 例），第 3 期（2 回目の TMC207 単回投与から後観察期の来院前までの期間）が 75.0%（12/16 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-87】）。

いずれかの期間で 3 例以上に認められた有害事象及びその発現割合は，第 2 期の鼻咽頭炎 37.5%（6/16 例）及び γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 18.8%（3/16 例），並びに第 3 期の鼻咽頭炎 25.0%（4/16 例）及び頭痛 18.8%（3/16 例）であった（【表 2.7.4.8-付録-88】）。

本治験では，死亡は認められなかった。第 3 期では，重篤な有害事象が 1 例に 2 件（下痢，脱水）報告された。これらの事象はいずれも Grade 3 であり，TMC207，ネビラピン及び逆転写酵素阻害薬との因果関係は，いずれも関連性なしと判断された（【表 2.7.4.8-付録-89】）。

2.7.4.5.1.5 結核菌の耐性

DS-TB による肺結核症は C208 試験及び C209 試験のいずれにおいても対象外であり，C208 試験では XDR-TB 肺結核症も除外したため，これらのサブグループの被験者数は限定的である。

(1) C208 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの結核菌の耐性別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-90】に示す。

全 TMC207 群で認められた有害事象の発現割合は，DS-TB 100%（4/4 例），$MDR_{H\&R}$-TB 96.4%（53/55 例），pre-XDR-TB 88.9%（16/18 例），XDR-TB 100%（4/4 例）（以下同順）であった。全プラセボ群では，100%（4/4 例），95.2%（59/62 例），93.8%（15/16 例），80.0%（4/5 例）であった。

(2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの結核菌の耐性別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-91】に示す。

全 TMC207 群で認められた有害事象の発現割合は，DS-TB 85.7%（6/7 例），$MDR_{H\&R}$-TB 94.6%（140/148 例），pre-XDR-TB 90.3%（56/62 例），及び XDR-TB 78.0%（32/41 例）であった。耐性別サブグループ間（$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB，XDR-TB；以下同順）で発現割合に差がみられた有害事象は，悪心（22.3%，9.7%，14.6%）及び高尿酸血症（12.8%，29.0%，12.2%）であった。悪心の発現割合は，他の耐性別サブグループと比較して $MDR_{H\&R}$-TB で高く，高尿酸血症の発現割合は，他のサブグループと比較して pre-XDR-TB で高かった。

全 TMC207 群では，重篤な有害事象（$MDR_{H\&R}$-TB 6.8%，pre-XDR-TB 8.1%，XDR-TB 7.3%；以下同順），注目すべき有害事象（16.2%，24.2%，14.6%），及び Grade 3 以上の有害事象（20.3%，22.6%，29.3%）の発現割合にサブグループ間で大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.6 BMI

(1) C208 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの BMI 別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-92】に示す。

全 TMC207 群で認められた有害事象の発現割合は，BMI<18 で 94.6%（35/37 例），≧18～<20 で 95.0%（19/20 例），≧20～<25 で 97.3%（36/37 例），≧25 で 100%（8/8 例）（以下同順）で

あった。全プラセボ群では，93.0%（40/43 例），92.0%（23/25 例），100%（26/26 例），100%（11/11 例）であった。

(2) C208 試験及び C209 試験の併合

治験薬投与期にいずれかの BMI 別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-93】に示す。

全 TMC207 群で認められた有害事象の発現割合は，BMI<18 で 92.4%（85/92 例），≧18～<20 で 90.6%（77/85 例），≧20～<25 で 92.9%（117/126 例），≧25 で 81.3%（26/32 例）であった。BMI 別サブグループ間で，有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.7　　肺空洞

C208 試験の併合の治験薬投与期にいずれかの肺空洞別サブグループで発現割合が 10%以上の有害事象を【表 2.7.4.8-付録-94】に示す。なお，C208 試験及び C209 試験の併合では，本サブグループ解析は行わなかった。

全 TMC207 群で認められた有害事象の発現割合は，「肺空洞なし／2 cm 未満」100%（22/22 例），「2 cm 以上（片肺）」96.8%（60/62 例），「2 cm 以上（両肺）」88.9%（16/18 例）（以下同順），全プラセボ群では 96.4%（27/28 例），98.1%（53/54 例），87.0%（20/23 例）であった。肺空洞別サブグループ間で，有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。

2.7.4.5.1.8　　肝機能障害

肝機能障害に関するサブグループ解析は，中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh スコア 7～9）及び健康成人を対象とした C112 試験の結果を基に検討した。C112 試験では，TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリン，及びベダキリンの主要代謝物である *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態，安全性並びに忍容性を評価した。

C112 試験に組み入れられた 16 例の内訳は，中等度の肝機能障害を有する被験者 8 例，健康成人（肝機能正常の被験者）8 例であった。年齢の中央値（中等度の肝機能障害，健康成人でいずれも 57.0 歳；以下同順）及び BMI の中央値（26.4，26.0）にサブグループ間で大きな違いは認められなかった。いずれの投与群でも女性は 5 例であった。

中等度の肝機能障害を有する被験者の主な併用薬は，スピロノラクトン（62.5%）であった。

有害事象の発現割合は，中等度の肝機能障害を有する被験者 62.5%（5/8 例），健康成人 50.0%（4/8 例）であった。健康成人の 25.0%（2/8 例）に認められた浮動性めまいを除き，有害事象の発現例数は各投与群で 1 例のみであった。Grade 3 の有害事象は中等度の肝機能障害を有する被験者の 1 例に 2 件（筋痙縮，背部痛）認められた。他の事象はいずれも Grade 1 又は 2 であり，健康成人では Grade 3 以上の事象はなかった。

治験薬と関連性がある有害事象の発現割合は，中等度の肝機能障害を有する被験者 50.0%（4/8 例），健康成人 37.5%（3/8 例）であった。

C112 試験では，死亡，その他の重篤な有害事象，及び治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.7.4.5.1.9 腎機能障害

C208 試験及び C209 試験の併合では，ベースライン時にクレアチニンクリアランス（CL_{cr}）が正常であった被験者は 289 例，軽度及び中等度の腎機能障害が認められた被験者はそれぞれ 42 例及び 4 例であった。治験薬の投与期間の平均値は，腎機能の程度にかかわらず各投与群で同程度であった。

海外第 IIb 相試験併合で評価した腎機能障害別 CL_{cr} のベースラインからの変化量を【表 2.7.4.8-付録-95】に示す。

C208 試験の併合では，ベースライン時に軽度又は中等度の腎機能障害が認められた被験者は少なかった。CL_{cr} のベースラインから各時点までの平均変化量 ± 標準偏差に，全 TMC207 群（軽度又は中等度の腎機能障害が認められた被験者-9.94±5.733 mL/min，CL_{cr} が正常であった被験者-21.11±21.777 mL/min；以下同順）及び全プラセボ群
（-11.50±7.055 mL/min，-22.11±16.858 mL/min）の間で大きな差異は認められなかった。

TMC207 の腎クリアランスは極めてわずかであった（0.01%）。血漿中ベダキリンの最終母集団薬物動態モデルにおいて CL_{cr} を共変量として検討した結果（【2.7.2.3.1.7(8)項】），CL_{cr} はベダキリンの薬物動態に影響を与える共変量ではなかった。この結果から，軽度又は中等度の腎機能障害患者に TMC207 を投与する場合でも，用量を調整する必要はないと考えられた。なお，高度の腎機能障害患者，及び血液透析又は腹膜透析を受けている患者に対して TMC207 を投与したデータは現時点では得られていないため，これらの患者に対する TMC207 の投与には注意が必要である。

2.7.4.5.2 外因性要因

2.7.4.5.2.1 食事の影響

海外第 I 相試験 3 試験（CDE-101 試験，C108 試験，C111 試験）において，TMC207 投与に対する食事の影響を検討した。

(1) CDE-101 試験

CDE-101 試験は，健康成人男性を対象とした第 I 相，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であった。TMC207 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態，並びに TMC207 を単回経口投与したときのベダキリンの薬物動態に対する食事の影響を評価した。

TMC207 を食直後に投与したときのベダキリンの薬物動態パラメータの評価では，絶食下投与と比較して最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は短く，最高血漿中濃度（C_{max}）は 60%増加した。また，0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）は，絶食下投与と比較して食直後投与で 29%増加し，食直後ではベダキリンの吸収速度及び吸収量が上昇することが示唆された。TMC207（最高用量 700 mg）を食直後に単回投与したとき，並びに TMC207 300 mg を食直後及び絶食下に単回投与したときの安全性及び忍容性は，いずれもおおむね良好であった。

有害事象の発現割合は，食直後及び絶食下投与のいずれも 58%（7/12 例）であり，他の安全性評価項目（臨床検査値，バイタルサイン及び心電図）に対する食事の影響は認められなかった（【5.3.3.1.1 項】R207910-CDE-101 試験／治験総括報告書／Sec4.2，Sec4.3）。

(2) C108 試験

C108 試験は，健康成人男性を対象とした第 I 相，非盲検，2 パネル，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。本治験では，TMC207 のカプセル剤又は素錠を絶食下及び食直後に単回経口投与したときの，経口液剤の食直後投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価するとともに，カプセル剤又は素錠で単回経口投与したときの食事の影響を評価した。

ベダキリンの薬物動態に対して製剤の種類が及ぼす影響は認められなかったが，食事による影響はカプセル剤及び素錠のいずれの製剤でも認められ，C_{max} 及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）の値は，いずれも絶食下投与と比較して食直後投与で大きかった。

有害事象，臨床検査値異常，バイタルサイン及び心電図の異常の発現割合に，食直後及び絶食下投与の間で差は認められなかった（【5.3.1.2.1 項】TMC207-C108 試験／治験総括報告書／Sec4.2，Sec4.3）。

(3) C111 試験

C111 試験は，健康成人を対象とした第 I 相，非盲検，2 パネル，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。TMC207 100 mg を含む 2 種の錠剤（海外第 II 相試験で使用した素錠及び新規に開発したフィルムコーティング錠）を食直後及び絶食下に単回経口投与したときのベダキリンの相対的バイオアベイラビリティを評価した。

TMC207 単回経口投与後 0 時間から 72 時間及び 672 時間までのベダキリンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{72h} 及び AUC_{672h}）は，製剤の種類にかかわらず絶食下投与と比較して食直後投与で約 2.5 倍であった。絶食下投与時に有害事象が多く発現した SOC は，「胃腸障害」（食直後投与 0%，絶食下投与 26.7%；以下同順），及び「臨床検査」（0%，20.0%）であり，他の SOC では食直後投与と絶食下投与で発現割合は同程度であった。他の安全性評価項目（臨床検査値，バイタルサイン及び心電図）に対する食事の影響は認められなかった（【5.3.1.2.2 項】TMC207-TiDP13-C111 試験／治験総括報告書／Sec4.2，Sec4.3）。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

海外第 I 相試験 5 試験（BAC1003 試験，C104 試験，C110 試験，C117 試験，C109 試験）で薬物相互作用を検討した。その結果を以下に要約し，詳細は【2.7.2 項】に示した。

2.7.4.5.3.1 抗結核薬

(1) リファンピシン

BAC1003 試験では，TMC207 を単回投与したときのベダキリンの薬物動態に対するリファンピシン投与の影響を評価した。ベダキリンはチトクローム P450（CYP）3A4 の基質であり，リファンピシンは CYP3A4 を含む CYP の誘導薬として知られている。このため，TMC207 とリファンピシンを併用投与したときの血漿中ベダキリン濃度は，TMC207 単独投与と比較して減少すると考えられる。

本治験の用法・用量の詳細は【2.7.6.6.1(8)項】に示す。健康被験者を対象に TMC207 300 mg の単回投与とリファンピシン 600 mg q.d.投与を併用したとき，ベダキリンの C_{max} 及び 0 時間から投与後 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{336h}）の平均値は，TMC207 単独投与と比較してそれぞれ 43%及び 52%減少した（【5.3.3.4.1 項】R207910BAC1003 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。これらの結果から，リファンピシンの併用投与により，ベダキリンの代謝酵素の誘導が示唆された。リファンピシンの最終投与は TMC207 の 2 回目の単回投与と同日であり，ベダキリンの消失［ベダキリンは最終相における消失半減期（$t_{1/2,term}$）が長い］をカバーするのに十分な併用投与の継続は行われなかった。そのため，遅い検体採取時点での血漿中ベダキリン濃度に関しては，誘導作用とは矛盾した血漿中濃度の上昇が認められた。このことから，リファンピシンの誘導作用は一過性であり，薬物動態解析用の血液検体採取期間中に消失したことが示唆された。一方，ベダキリンの主代謝物である M2 の薬物動態パラメータは，リファンピシンとの併用投与により，C_{max} の平均値は 31%増加し，AUC_{336h} の平均値は 25%減少した。これらの結果から，リファンピシンとの併用投与により，M2 は TMC207 投与直後の初回通過代謝で速やかに生成される一方，リファンピシンによる代謝酵素の誘導により，M2 のさらなる代謝の促進が示唆された。

BAC1003 試験で TMC207 と併用投与したとき，リファンピシン，及びリファンピシンの代謝物である 25-デスアセチルリファンピシンの C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は，リファンピシン単独投与と比較してリファンピシンではそれぞれ 27%及び 43%，一方，25-デスアセチルリファンピシンではそれぞれ 29%及び 55%減少した。この結果，リファンピシンの代謝に関する自己誘導作用が示唆された（【5.3.3.4.1 項】R207910BAC1003 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。

MDR-TB はリファンピシン耐性を有するため，MDR-TB 肺結核症患者に対してリファンピシンを投与する可能性はないと考えられるが，TMC207 とリファンピシンの併用投与は推奨しない。

(2) イソニアジド及びピラジナミド

C104 試験では，TMC207 及びイソニアジド／ピラジナミドの薬物相互作用を評価した。イソニアジド／ピラジナミドは，DS-TB 肺結核症に対して世界保健機関が推奨する標準化学療法である。これらの薬剤は MDR-TB 肺結核症の治療にも使用されているため，TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドの薬物相互作用を検討した。

本治験の用法・用量の詳細は【2.7.6.7.1(8)項】に示す。健康被験者を対象に TMC207 400 mg 及びイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg をそれぞれ q.d.で併用投与したときのベダキリン及び M2 の C_{max} 及び 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）の平均値は，TMC207 単独投与時と比較して，ベダキリンではそれぞれ 6%及び 13%減少し，M2 では

28%及び 30%増加した（【5.3.3.4.2 項】TMC207-C104 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。この結果，イソニアジド／ピラジナミドとの併用投与により代謝比（M2 AUC_{24h}／ベダキリン AUC_{24h}）が上昇し，ベダキリン及び M2 の代謝経路にイソニアジド／ピラジナミドが作用する可能性が示唆された。しかしながら，イソニアジドが CYP3A4 誘導薬であるとの報告はなく，ピラジナミドの薬物相互作用プロファイルは未知の部分が多いため，これら相互作用の詳細は現時点では不明である。なお，*in vitro* においてイソニアジドによる CYP2C19 及び CYP3A4 の阻害が報告されているが [7)]，C104 試験において，これら阻害に関する影響は認められなかった。

TMC207 及びピラジナミドと併用投与したときのイソニアジドの平均 C_{max} 及び平均 AUC_{24h} は，それぞれ 20%及び 7%増加した。一方，TMC207 及びイソニアジドと併用投与したときのピラジナミドの平均 C_{max} 及び平均 AUC_{24h} は，それぞれ 10%及び 8%増加した。これらイソニアジド及びピラジナミドの曝露量の上昇の程度はいずれも臨床的に重要ではないと考えられ，イソニアジド／ピラジナミドと併用投与するときに TMC207 の用量を調節する必要はないと考えられる。

2.7.4.5.3.2　CYP3A 阻害薬との薬物相互作用

(1) ロピナビル及びリトナビル

C110 試験では，ロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与時の薬物相互作用を評価した。ロピナビル／リトナビルはプロテアーゼ阻害剤であり，HIV 感染患者に対する治療薬として他の HIV 治療薬と併用して使用されている。ロピナビル／リトナビルは CYP3A4 を阻害し，CYP2C9 及び CYP2C19 を誘導することが知られている。したがって，TMC207 とロピナビル／リトナビルを併用投与することで，CYP3A4 の基質であるベダキリン及び M2 の薬物動態が影響を受ける可能性がある。

本治験の用法・用量の詳細は【2.7.6.9.1(8)項】に示す。健康被験者を対象に TMC207 400 mg の単回投与とロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg の b.i.d.を併用したとき（投与 B の Day 11）のベダキリン及び M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は，TMC207 単独投与（投与 A の Day 1）と比較して，ベダキリンではそれぞれ同程度及び 22%増加し，M2 では 51%及び 41%減少した（【5.3.3.4.4 項】TMC207-TiDP13-C110 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。この結果から，ロピナビル／リトナビルとの併用投与によりベダキリンのクリアランス低下が示唆された。これはベダキリンが CYP3A4 の基質であること，及びロピナビル／リトナビルが CYP3A4 を阻害することと一致する。また，ロピナビル／リトナビルによるベダキリンの C_{max} には臨床的に意味のある変動が認められなかったことから，ロピナビル／リトナビルが初回通過代謝に影響を及ぼさないことが示唆された。

TMC207 と併用投与後（投与 B の Day 12，13，14，16，20 及び 25）のロピナビル及びリトナビルの投与前血漿中濃度（C_{0h}）（平均値）は，ロピナビル／リトナビルを単独投与したとき（投与 B の Day 9，10 及び 11）と比較してそれぞれ 21%及び 14%減少した。これらの変動は臨床的に重要ではないと考えられたが，ロピナビル／リトナビルの薬物動態に TMC207 が影響を及ぼす可能性が示唆された。

(2) ケトコナゾール

C109 試験では，TMC207 とケトコナゾールの薬物相互作用を評価した。ケトコナゾールは広い抗菌スペクトルを有する抗真菌薬であり，CYP3A4 を阻害する。したがって，TMC207 とケトコナゾールを併用投与することで，CYP3A4 の基質であるベダキリンの薬物動態が影響を受ける可能性がある。

本治験の用法・用量の詳細は【2.7.6.8.1(8)項】に示す。健康被験者を対象に TMC207 400 mg とケトコナゾール 400 mg をそれぞれ q.d.で併用投与したときのベダキリンの C_{max} 及び AUC_{24h}（平均値）は，TMC207 単独投与と比較してそれぞれ 9%及び 22%増加した（【5.3.3.4.3 項】TMC207-C109 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。これは，CYP3A4 によるベダキリンの代謝がケトコナゾールに阻害されたためと考えられた。一方，M2 の C_{max} 及び AUC_{24h} に変動は認められなかったが，これはケトコナゾールの CYP3A4 阻害作用により，M2 の生成及び代謝の速度がいずれも低下したためと考えられた。

長期間のケトコナゾールの併用投与によるベダキリン及び M2 への影響は，$t_{1/2,term}$ が長いベダキリン及び M2 の血漿中濃度が薬物動態解析用の血液検体採取期間に定常状態まで到達しなかったため評価できなかった。

TMC207 と併用投与したときのケトコナゾールの C_{max} 及び AUC_{24h}（平均値）は，ケトコナゾール単独投与と比較してそれぞれ 7%及び 11%減少したが，これらの変動は臨床的に重要ではないと考えられた。長期間の CYP3A4 阻害がベダキリン曝露量に及ぼす影響は不明であることから，ケトコナゾールのような CYP3A4 阻害薬と TMC207 を 2 週間以上併用投与することは許容されない。

2.7.4.5.3.3 CYP3A 誘導薬との薬物相互作用

(1) リファンピシン

リファンピシンとの薬物相互作用については，2.7.4.5.3.1(1)項に記載した。

(2) ネビラピン

C117 試験では，ネビラピン及び TMC207 単回併用投与時の薬物相互作用を評価した。ネビラピンは非ヌクレオシド逆転写酵素阻害薬であり，HIV 感染に対する初期の抗レトロウイルス療法に使用されている。TMC207 とネビラピンの併用投与は，HIV 及び結核の重複感染患者に必要である。しかしながら，ネビラピンは CYP3A4 活性を誘導することが知られているため，TMC207 との併用投与により CYP3A4 の基質であるベダキリンの薬物動態に影響を及ぼす可能性がある。

本治験の用法・用量の詳細は【2.7.6.10.1(8)項】に示す。HIV 感染被験者を対象に TMC207 400 mg の単回投与とネビラピン 200 mg b.i.d.の投与を併用したときのベダキリンの C_{max} の平均値は，TMC207 単独投与と比較して 20%減少した。AUC_{last} の平均値に変動は認められなかった。一方，M2 の C_{max} 及び AUC_{last} の平均値は TMC207 単独投与と比較してそれぞれ影響は認められなかった。また，ネビラピンの薬物動態に対する TMC207 併用投与の影響は認められなかった（【5.3.3.4.5 項】TMC207-TiDP13-C117 試験／治験総括報告書／Sec4.2）。

$t_{1/2,term}$の長いベダキリンの血漿中濃度は，TMC207 単独投与から 8～10 週間後の TMC207 とネビラピンの併用投与前でも定量可能であったが，その濃度は低く，試験結果に与える影響はほとんどないと考えられた。また，M2 の血漿中濃度も TMC207 単独投与から 8～10 週間後に定量可能であり，その濃度は TMC207 単独投与後に認められた C_{max} の 5.6%～28.2%であった。TMC207 とネビラピンを併用投与したときの代謝比（M2 AUC_{last}／ベダキリン AUC_{last}）は，TMC207 単独投与と比較して同程度であった。

以上の結果から，ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するネビラピンの併用投与の影響はほとんど認められなかった。したがって，ネビラピンと併用投与するときに，TMC207 の用量を調節する必要はないと考えられる。

2.7.4.5.3.4　その他の標準的な抗結核薬（BR 薬）との薬物相互作用

C208 試験の Stage 1 では，MDR-TB 肺結核症患者を対象に，TMC207 との併用投与が BR 薬の薬物動態に及ぼす影響を評価した。TMC207 400 mg 又はプラセボ q.d.投与と BR 薬投与の併用開始 2 週間後（Week 2）に採取した血液検体を用いて，TMC207 群とプラセボ群の薬物動態を比較した。

BR 薬（エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリン／terizidone）の薬物動態に対する TMC207 併用投与の影響は認められなかった【2.7.2.2.2.2(2)1)b)項】。したがって，これら BR 薬との併用投与時に TMC207 の用量を調節する必要はない。

ただし，TMC207 群のカナマイシンの C_{max} 及び AUC_{24h}（用量で標準化）は，プラセボ群と比較してそれぞれ 1.3 倍及び 1.5 倍高値であった。高値の要因としては，CL_{cr} の違いによる影響が想定された。CL_{cr} の平均値は TMC207 群（91 mL/min）と比較して，プラセボ群（112 mL/min）で高く，大部分が糸球体ろ過により排泄されるカナマイシンの曝露量は腎機能に依存するためと考えられた。なお，本治験において CL_{cr} とカナマイシンの AUC には負の相関が認められた（【5.3.5.1.1-1 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1／治験総括報告書／Sec4.4.8）。したがって，プラセボ群と TMC207 群のカナマイシン曝露量の差は，TMC207 との薬物相互作用ではなく CL_{cr} の差に起因するものと考えられる。

2.7.4.5.4　妊娠及び授乳時の使用

TMC207 の臨床試験では，妊娠中又は授乳中の女性を対象から除外し，妊娠の可能性がある女性は有効な避妊法を用いるよう規定した。C208 試験 Stage 1 では，治験期間中に妊娠が報告された被験者は治験を中止したが，C208 試験 Stage 2 及び C209 試験では，妊娠が報告された場合，TMC207 の投与は中止し，BR 薬は治験担当医師の判断により継続可とした。

TMC207 の臨床試験において，治験期間中に妊娠が報告された女性被験者は 13 例であった（[redacted]年[redacted]月[redacted]日時点）（【表 2.7.4.8-付録-96】）。各被験者の妊娠転帰を以下に示す。

- TMC207 群（C208 試験 Stage 2，C209 試験）
  - 治験薬投与期（Day 11）に妊娠 1 例が報告された。妊娠転帰は人工妊娠中絶であった。

- 結核治療期（Day 347～497）に妊娠 4 例が報告された。いずれの被験者も 24 週間の TMC207 投与を完了していた。妊娠転帰は，妊娠約 25 週の死産（1 例），自然流産（1 例），健康な新生児出産（2 例）であった。
- 結核無治療追跡調査期（Day 735～841）に妊娠 2 例が報告された。いずれの被験者も 24 週間の TMC207 投与を完了していた。妊娠転帰は，不明（1 例），新生児出産（健康状態不明）（1 例）であった。

・ プラセボ群（C208 試験 Stage 2）

- 治験薬投与期（Day 28～141）に妊娠 4 例が報告された。妊娠転帰は，自然流産（2 例），人工妊娠中絶（1 例），人工流産（1 例）であった。
- 結核治療期（Day 547）に妊娠 1 例が報告された。当該被験者は，24 週間のプラセボ投与を完了していた。妊娠転帰は，健康な新生児出産であった。
- 結核無治療追跡調査期（Day 267）に妊娠 1 例が報告された。Day 267 は，24 週間のプラセボ投与完了から 14 週間後（BR 薬投与中止から 5 週間後）であった。妊娠転帰は，健康な新生児出産であった。

以上のように，妊娠中の女性に TMC207 を投与したときのデータは限られている。したがって，妊娠中の女性では，ベネフィットがリスクを上回る場合に限り TMC207 を使用すべきである。

なお，非臨床試験では受胎能，及び初期の胚・胎児発生に対する TMC207 の影響は認められなかった。また，ラット及びウサギを用いた試験では，TMC207 による催奇形性は認められなかった。

乳汁中への TMC207 の排泄については，ヒトでは検討されていない。しかし，雌 CD ラットに 45 mg/kg の用量で TMC207 を投与したときのベダキリン及び M2 の乳汁中濃度は，いずれも母動物の血漿中 C_{max} の 6～12 倍に上った。この結果から，授乳を通じて TMC207 が乳児に影響を及ぼす可能性は否定できない。したがって，授乳中の女性に対しては，母乳による育児のベネフィット，及び TMC207 による治療のベネフィットを考慮して，授乳又は TMC207 投与の中止等を判断すべきである。

2.7.4.5.5　過量投与

TMC207 の過量投与による影響を検討した試験は実施していないが，国内第 II 相試験である TBC2001 試験で過量投与が 1 例（被験者番号：[redacted]）で報告された。本治験では，最初に TMC207 400 mg を q.d.で 2 週間投与した後，引き続き 200 mg を週 3 回（t.i.w.）で 22 週間投与することとしたが，当該被験者では最初に 400 mg を q.d.で 2 週間投与後，400 mg を t.i.w.で約 2 週間（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日）投与した。なお，[redacted]翌日[redacted]からは 200 mg を t.i.w.で投与している。本被験者では，この過量投与に伴うと考えられる有害事象は報告されなかった。

TMC207 に対する特定の解毒剤はない。このため，TMC207 を過量に投与した患者に対しては，バイタルサイン及び心電図（QT 間隔）のモニタリング等，一般的な支持療法を行う。なお，ベダキリンはたん白結合率が高いため，投与した同成分を透析で除去することは困難である。

*新薬承認情報提供時に置き換え

QT/QTc 間隔を評価した TBC1003 試験では，TMC207 の最高用量 800 mg を被験者に単回投与した。当該被験者を対象に評価した TMC207 の C_{max} の平均値 ± 標準偏差は 8,275 ± 3,753 ng/mL であった（【5.3.4.1.1 項】TMC207TBC1003 試験／治験総括報告書／Sec6.1）。C208 試験 Stage 2 では，TMC207 400 mg q.d.投与を 2 週間継続した。その後に評価した TMC207 の C_{max} の平均値 ± 標準偏差は 2,763 ± 1,185 ng/mL であり，TBC1003 試験の C_{max} と比較して低かった（【5.3.5.1.1-2 項】TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告／治験総括報告書／Sec5.1.4）。なお，TBC1003 試験では，緊急処置を必要とする事態は報告されなかった。

2.7.4.5.6 薬物乱用

TMC207 の依存性に関する系統的な検討は実施していない。TMC207 の薬理学的背景及び作用機序を考慮すると，TMC207 に起因する薬物乱用の可能性はほとんどないと考えられる。

2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象

TMC207 の離脱症状及び反跳現象に関する試験は実施していない。

2.7.4.5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

TMC207 投与に伴う浮動性めまい等の影響を評価した試験は実施しなかったが，当該事象は自動車運転及び機械操作に対し影響を及ぼす可能性がある。このため，TMC207 を投与した患者に浮動性めまいが発現した場合は，自動車の運転等，危険を伴う機械操作に従事させないよう添付文書で注意喚起する予定である。

2.7.4.6 Adverse Drug Reaction（ADR）

2.7.4.6.1 ADR の特定

2.7.4.2.1.5 項に記載した「治験薬と関連性がある有害事象」は治験担当医師による因果関係判定に基づいているが，ADR は米国 Janssen Research & Development, LLC（JRD 社）が海外第 IIb 相試験併合で報告された有害事象のデータを用いて評価した。ADR の特定方法の概要を以下に記載し，その詳細は【表 2.7.4.8-付録-102】に示した。

ADR の評価対象は，海外第 IIb 相試験併合の TMC207 群で治験薬の投与開始から投与開始 48 週後までに報告された有害事象とし，「良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」及び「外科および内科処置」の SOC に含まれる事象は除外した。その上で，以下の基準 1～6 を 1 つでも満たす場合は ADR の候補とした。

1. 発現割合が 1.0%以上の事象

以下の基準に合致する事象は，その発現割合にかかわらず ADR の候補とした。

2. TMC207 の投与中止に至った事象

3. TMC207 との因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された事象
4. 重篤な有害事象（TMC207 との因果関係は問わない）
5. 以下の注目すべき有害事象：肝障害 SMQ，急性膵炎 SMQ，重症皮膚副作用 SMQ，トルサードドポアント／QT 延長 SMQ，横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（2.7.4.1.1.3(4)5)項参照）。これらの事象は，臨床的意義や非臨床及び臨床データに基づく重要性を考慮して，海外第 I 相試験併合及び海外第 IIa 相試験で報告された全有害事象から特定した。また TMC207 は，紅斑との関連性が知られている複数の BR 薬と併用投与されるため，重症皮膚副作用 SMQ を注目すべき有害事象とした。
6. 薬剤に関連する典型的な事象（薬剤投与と無関係に発現するとは考えにくい事象）

ADR の候補を上記の条件で抽出後，【表 2.7.4.8-付録-102】の「②」に示した基準に基づいて JRD 社の医学専門家が構造的に評価し，ADR の候補の絞り込みを行った。その後，より多くの医学・安全性部門の各担当者が，発現パターン，生物学的及び臨床的妥当性，及び治験担当医師による因果関係の評価に加え，個々の患者プロファイルを必要に応じてレビューすることで複合的に評価し，ADR とする事象を決定した。

また，海外第 I 相試験併合及び海外第 IIa 相試験の安全性データベースも評価し，海外第 IIb 相試験併合では特定されなかった ADR 候補を抽出した。更に，JRD 社以外の治験依頼者が実施した試験で報告された重篤な有害事象及び妊娠を外部業者が評価した結果，発現パターン又は安全性プロファイルがこれまでと大きく異なるなど，重要な安全性シグナルであると判断された事象を海外第 IIb 相試験併合で特定された ADR と比較した。これらの評価の結果，海外第 IIb 相試験併合で特定された以外の事象を新たな ADR として追加した。

2.7.4.6.2 海外第 IIb 相試験併合の ADR 発現割合

本項に提示した表の大部分では，PT であるトランスアミナーゼ上昇，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，肝酵素上昇及び肝機能異常を併せて「トランスアミナーゼ上昇」として提示した。

2.7.4.6.2.1 全 ADR

海外第 IIb 相試験併合の治験薬投与期に認められた全 ADR を表 2.7.4.6-1 に示す。

C208 試験の併合の各投与群で 10.0%以上の被験者に認められた ADR は，全 TMC207 群では悪心［35.3%（36/102 例）］，関節痛［29.4%（30/102 例）］，頭痛［23.5%（24/102 例）］，嘔吐［20.6%（21/102 例）］，及び浮動性めまい［12.7%（13/102 例）］であった。全プラセボ群では悪心［25.7%（27/105 例）］，嘔吐［22.9%（24/105 例）］，関節痛［20.0%（21/105 例）］，頭痛，浮動性めまい及び下痢［各 11.4%（12/105 例）］であった。

全 TMC207 群の発現割合が全プラセボ群と比較して 5.0%超高かった ADR は，頭痛（全 TMC207 群 23.5%，全プラセボ群 11.4%；以下同順），悪心（35.3%，25.7%），関節痛（29.4%，

20.0%），及び「トランスアミナーゼ上昇」（6.9%，1.0%）であった。一方，全プラセボ群の発現割合が全 TMC207 群と比較して 5.0%超高かった ADR は下痢（5.9%，11.4%）のみであった。

C208 試験の併合の治験薬投与期では，いずれの ADR も重篤とは判断されなかった。

全 TMC207 群の 10%以上に認められた ADR の種類は，C208 試験の併合と C208 試験及び C209 試験の併合との間で同様であった。ただし，浮動性めまいの発現割合は，C208 試験の併合で 12.7%であったのに対し，C208 試験及び C209 試験の併合では 6.9%であった。C208 試験及び C209 試験の併合では重篤な ADR が 2 例に発現し，その内訳は心電図 QT 延長及び嘔吐が各 1 例（0.3%）であった。

表 2.7.4.6-1 ADR の発現割合（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
SOC ADR (Grouped term), n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
ADR	58 (73.4)	70 (68.6)	49 (60.5)	60 (57.1)	154 (49.4)	166 (49.6)
神経系障害	27 (34.2)	32 (31.4)	18 (22.2)	21 (20.0)	55 (17.6)	60 (17.9)
頭痛	22 (27.8)	24 (23.5)	10 (12.3)	12 (11.4)	42 (13.5)	44 (13.1)
浮動性めまい	10 (12.7)	13 (12.7)	10 (12.3)	12 (11.4)	20 (6.4)	23 (6.9)
心臓障害	3 (3.8)	3 (2.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	9 (2.9)	9 (2.7)
心電図ＱＴ延長	3 (3.8)	3 (2.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	9 (2.9)	9 (2.7)
胃腸障害	39 (49.4)	46 (45.1)	36 (44.4)	41 (39.0)	87 (27.9)	94 (28.1)
悪心	30 (38.0)	36 (35.3)	26 (32.1)	27 (25.7)	55 (17.6)	61 (18.2)
嘔吐	20 (25.3)	21 (20.6)	21 (25.9)	24 (22.9)	40 (12.8)	41 (12.2)
下痢	3 (3.8)	6 (5.9)	11 (13.6)	12 (11.4)	21 (6.7)	24 (7.2)
肝胆道系障害	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
トランスアミナーゼ上昇 [a]	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
筋骨格系および結合組織障害	26 (32.9)	30 (29.4)	20 (24.7)	24 (22.9)	58 (18.6)	62 (18.5)
関節痛	26 (32.9)	30 (29.4)	18 (22.2)	21 (20.0)	53 (17.0)	57 (17.0)
筋肉痛	6 (7.6)	6 (5.9)	6 (7.4)	7 (6.7)	14 (4.5)	14 (4.2)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with this observation
[a] Different AE preferred terms (i.e., transaminases increased, AST increased, ALT increased, hepatic enzyme increased, and hepatic function abnormal) do contribute to this ADR, while for the other ADRs the ADR is the preferred term.
Note: The determination of ADRs was not limited to one trial and consisted of several steps, including review of Pooled Phase I and Phase IIa safety databases (see Section 2.7.4.6.1).
参照元：Display SAF.62 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

2.7.4.6.2.2　重症度別の ADR

海外第 IIb 相試験併合の治験薬投与期に認められた Grade 3 以上の ADR を表 2.7.4.6-2 に示す。

C208 試験の併合の全 TMC207 群で認められた Grade 3 以上の ADR は，「トランスアミナーゼ上昇」，関節痛（各 2 例），及び頭痛（1 例）であった。C208 試験及び C209 試験の併合の全 TMC207 群で 3 例以上に発現した Grade 3 以上の ADR は，「トランスアミナーゼ上昇」（8 例）及び関節痛（4 例）であった。

表 2.7.4.6-2 Grade 3 以上の ADR（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
SOC ADR (Grouped term), n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
At least grade 3 ADR	5 (6.3)	5 (4.9)	0	0	15 (4.8)	15 (4.5)
神経系障害	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
頭痛	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心臓障害	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
胃腸障害	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
下痢	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
嘔吐	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
肝胆道系障害	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	8 (2.6)	8 (2.4)
トランスアミナーゼ上昇[a]	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	8 (2.6)	8 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	4 (1.3)	4 (1.2)
関節痛	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	4 (1.3)	4 (1.2)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with this observation
[a] Different AE preferred terms (i.e., transaminases increased, AST increased, ALT increased, hepatic enzyme increased, and hepatic function abnormal) do contribute to this ADR, while for the other ADRs the ADR is the preferred term.
Note: The determination of ADRs was not limited to one trial and consisted of several steps, including review of Pooled Phase I and Phase IIa safety databases (see Section 2.7.4.6.1).
参照元：Display SAF.66 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

Grade 1 及び 2 を含む重症度別の ADR 発現割合は【表 2.7.4.8-付録-97】に示す。

2.7.4.6.2.3　治験薬の投与中止に至った ADR

C208 試験の併合の治験薬投与期では，全 TMC207 群の 3 例（2.9%）が「トランスアミナーゼ上昇」により治験薬の投与を中止した。一方，全プラセボ群では，治験薬の投与中止に至った ADR は報告されなかった。C208 試験及び C209 試験の併合の治験薬投与期では，C208 試験で認められた「トランスアミナーゼ上昇」（全 TMC207 群 3 例）のほか，心電図 QT 延長及び嘔吐（全 TMC207 群の各 1 例）が治験薬の投与中止に至った ADR として報告された（【表 2.7.4.8-付録-98】）。

2.7.4.6.2.4　臨床検査値異常に関連した ADR

海外第 IIb 相試験併合の治験薬投与期に認められた臨床検査値異常関連の ADR（2.7.4.6.2 項で定義した「トランスアミナーゼ上昇」）を表 2.7.4.6-3 に示す。なお，本表のトランスアミナーゼ上昇は PT として提示した。

C208 試験の併合で認められた臨床検査値異常関連の ADR の発現割合は，全プラセボ群［1.0%（1/105 例）］と比較して全 TMC207 群［6.9%（7/102 例）］で高かった。トランスアミナーゼ上昇及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は，全 TMC207 群ではそれぞれ 3.9%（4/102 例）及び 2.9%（3/102 例）であったが，全プラセボ群ではいずれの ADR も認められ

なかった。アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加の発現割合は，全 TMC207 群が 2.0%（2/102 例）及び全プラセボ群が 1.0%（1/105 例）であった。

表 2.7.4.6-3 臨床検査値異常関連の ADR（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
SOC ADR (Grouped term), n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
ADR transaminases increased[a]	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査						
トランスアミナーゼ上昇	4 (5.1)	4 (3.9)	0	0	8 (2.6)	8 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	3 (2.9)	0	0	12 (3.8)	12 (3.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	7 (2.2)	7 (2.1)
肝酵素上昇	0	0	0	0	8 (2.6)	8 (2.4)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with this observation
[a] Different AE preferred terms (i.e., transaminases increased, AST increased, ALT increased, hepatic enzyme increased, and hepatic function abnormal) do contribute to this ADR, while for the other ADRs the ADR is the preferred term.
Note: The determination of ADRs was not limited to one trial and consisted of several steps, including review of Pooled Phase I and Phase IIa safety databases (see Section 2.7.4.6.1).
参照元：Display SAF.62 and Display SAF.1 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

2.7.4.7 市販後安全性情報

TMC207 の国際誕生日は，MDR-TB 肺結核症に対する新規治療薬として米国で承認された 2012 年 12 月 28 日である。本項では，国際誕生日以降に JRD 社に自発報告された市販後の重篤な有害事象一覧（データ収集期間：2012 年 12 月 28 日～2016 年 9 月 5 日），及び[redacted]年[redacted]月[redacted]日に発行された Periodic Benefit Risk Evaluation Report/Periodic Safety Update Report（PBRER/PSUR）（データ収集期間：2016 年 3 月 6 日～2016 年 9 月 5 日）に基づき，TMC207 に関する市販後の安全性情報を示す。なお，有害事象のコーディングにはいずれも MedDRA/J ver. 19.0 を用いた。

2.7.4.7.1 重篤な有害事象の自発報告

国際誕生日以降に自発報告された市販後の重篤な有害事象の件数を【表 2.7.4.8-付録-99】に示す。

報告件数が 3 件以上であった市販後の重篤な有害事象は，心電図 QT 延長（27 件），死亡（8 件），呼吸不全（7 件），トランスアミナーゼ上昇（4 件），貧血，心不全，嘔吐，結核，急性腎障害，及び呼吸困難（各 3 件）であった。これらの事象の大部分は，「臨床検査」，「呼吸器、胸郭および縦隔障害」，又は「一般・全身障害および投与部位の状態」の SOC に分類される事象であった。

2.7.4.7.2 PBRER/PSUR

2.7.4.7.2.1 市販後の TMC207 曝露状況

患者に対する市販後の TMC207 曝露量は，企業が供給した薬剤量のデータから推計した。MDR-TB 肺結核症患者に対する TMC207 の用法・用量は，米国をはじめとする既承認国では，最初に 400 mg（100 mg 錠を 4 錠）を q.d.で 2 週間投与し，その後 200 mg（100 mg 錠を 2 錠）を t.i.w.で 22 週間投与することとされている。したがって，1 コースの治療に必要な TMC207 の総量は [redacted]g である。ただし，患者によっては治療期間が延長される場合があり，そのときは 1 コースの治療に [redacted] g 以上投与される可能性がある。

米国における発売日である [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日から 約40カ月間 に全世界に供給された TMC207 の総量は [redacted] g であり，この薬剤量から 1 コース分/回として単純に推計した治療回数は 1[redacted] 回であった。なお，この中には世界抗結核薬基金及び Pharmstandard JSC への供給分を含む。

2.7.4.7.2.2 結論

2016 年 9 月 5 日までに収集された市販後安全性データは，これまでの臨床試験で得られた安全性プロファイルと大きな差はなく，安全性上問題となる重要な新規情報は認められなかった。

*新薬承認情報提供時に置き換え

参考文献

1） National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of Microbiology and Infectious Diseases Adult Toxicity Table, May 2001（C202 試験の治験実施計画書からの抜粋）

2） National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Division of Microbiology and Infectious Diseases Adult Toxicity Table, November 2007（TBC2001 試験の治験実施計画書からの抜粋）

3） Indik JH, et al. Bazett and Fridericia QT correction formulas interfere with measurement of drug-induced changes in QT interval. Heart Rhythm. 2006;3:1003-7.

4） FDA Guidance for Industry: E14 Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, October 2005.

5） U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER). Guidance for Industry Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf. Accessed 13 October 2016.

6） Effects of Clofazimine and TBI-166 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Mammalian Cells. Global Alliance of TB Drug Development, Final Report, ChanTest Study Number: 100209.HBU, 27 September 2010.

7） Desta Z, et al. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. Antimicrob Agents Chemother. 2001;45:382-92.

2.7.4.8 付録

表

表 2.7.4.8-付録-1 前治療で投与された抗結核薬 （海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 106
表 2.7.4.8-付録-2 前治療で投与された抗結核薬（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 107
表 2.7.4.8-付録-3 前治療で投与された抗結核薬 （C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団） 107
表 2.7.4.8-付録-4 前治療で投与された抗結核薬 （C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団） 108
表 2.7.4.8-付録-5 前治療で投与された抗結核薬（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 109
表 2.7.4.8-付録-6 治験薬投与開始後 2 週間に投与された BR 薬 （海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 110
表 2.7.4.8-付録-7 治験薬投与期に投与された BR 薬 （海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 111
表 2.7.4.8-付録-8 治験薬投与期に投与された BR 薬 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 112
表 2.7.4.8-付録-9 結核治療期に投与された BR 薬 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 112
表 2.7.4.8-付録-10 治験薬投与期に投与された BR 薬 （C208 試験 Stage 2：中間解析，ITT 及び mITT 解析対象集団） 113
表 2.7.4.8-付録-11 結核治療期に投与された BR 薬 （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 及び mITT 解析対象集団） 114
表 2.7.4.8-付録-12 治験薬投与期及び結核治療期に投与された BR 薬 （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 115
表 2.7.4.8-付録-13 治験薬投与期に投与された BR 薬 （TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 116
表 2.7.4.8-付録-14 結核治療期に投与された BR 薬 （TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 116
表 2.7.4.8-付録-15 有害事象の概要（BR 単独投与期） （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 117
表 2.7.4.8-付録-16 有害事象の概要（結核治療期） （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 117
表 2.7.4.8-付録-17 有害事象の概要（治験薬投与期，結核治療期） （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 117
表 2.7.4.8-付録-18 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 118
表 2.7.4.8-付録-19 TMC207 群で発現割合 5%以上の有害事象（結核治療期） （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 120

表 2.7.4.8-付録-20 発現割合 5%以上の有害事象（治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 122
表 2.7.4.8-付録-21 発現時期別の有害事象（治験薬投与期）（C208 試験 Stage 2：中間解析，ITT 解析対象集団）..... 123
表 2.7.4.8-付録-22 治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計（治験薬投与期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 133
表 2.7.4.8-付録-23 いずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計（全治験期間）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 136
表 2.7.4.8-付録-24 治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計（全治験期間）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 154
表 2.7.4.8-付録-25 発現時期別の有害事象（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）..... 161
表 2.7.4.8-付録-26 重症度別の有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）..... 163
表 2.7.4.8-付録-27 重症度別の有害事象（BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）..... 179
表 2.7.4.8-付録-28 重症度別の有害事象の概要（BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）..... 189
表 2.7.4.8-付録-29 Grade 3 以上の有害事象（結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 190
表 2.7.4.8-付録-30 Grade 4 の有害事象（結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 194
表 2.7.4.8-付録-31 Grade 3 以上の有害事象（結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 196
表 2.7.4.8-付録-32 Grade 4 の有害事象（結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 200
表 2.7.4.8-付録-33 Grade 3 以上の有害事象（治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）..... 202
表 2.7.4.8-付録-34 治験薬と関連性がある有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）..... 203
表 2.7.4.8-付録-35 BR 薬と関連性がある有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）..... 214
表 2.7.4.8-付録-36 治験薬との因果関係別の有害事象（BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1，ITT 解析対象集団）..... 230
表 2.7.4.8-付録-37 治験薬と関連性がある有害事象（結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 239
表 2.7.4.8-付録-38 BR 薬と関連性がある有害事象（結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）..... 244

表 2.7.4.8-付録-39 治験薬と関連性がある有害事象（結核治療期） （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 252
表 2.7.4.8-付録-40 BR 薬と関連性がある有害事象（結核治療期） （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 256
表 2.7.4.8-付録-41 治験薬と関連性のある有害事象（治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 264
表 2.7.4.8-付録-42 BR 薬と関連性のある有害事象（治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 264
表 2.7.4.8-付録-43 生存確認フォローアップ期間を除く死亡例一覧 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 265
表 2.7.4.8-付録-44 生存確認フォローアップ期間の死亡例一覧 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 266
表 2.7.4.8-付録-45 重篤な有害事象の一覧（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 267
表 2.7.4.8-付録-46 重篤な有害事象の一覧（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 279
表 2.7.4.8-付録-47 重篤な有害事象の一覧（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 286
表 2.7.4.8-付録-48 重篤な有害事象の一覧（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 294
表 2.7.4.8-付録-49 BR 薬の投与中止に至った有害事象 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 295
表 2.7.4.8-付録-50 治験薬の投与中止又は一時的な投与中断に至った有害事象 （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 296
表 2.7.4.8-付録-51 BR 薬の投与中止，一時的な投与中断又は減量に至った有害事象（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 298
表 2.7.4.8-付録-52 治験薬の投与中止又は一時的な投与中断に至った有害事象 （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 302
表 2.7.4.8-付録-53 BR 薬の投与中止，一時的な投与中断又は減量に至った有害事象（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 304
表 2.7.4.8-付録-54 注目すべき有害事象の概要（治験薬投与期） （海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 311
表 2.7.4.8-付録-55 注目すべき有害事象（治験薬投与期） （海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 313
表 2.7.4.8-付録-56 注目すべき有害事象の一覧（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 316
表 2.7.4.8-付録-57 人口統計学的特性（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団） 317
表 2.7.4.8-付録-58 いずれかの投与群で 5 例以上に発現した有害事象 （海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団） 318
表 2.7.4.8-付録-59 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した， 治験薬と関連性がある有害事象（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団） 319
表 2.7.4.8-付録-60 重篤な有害事象の一覧（TBC1003 試験：ITT 解析対象集団） 320
表 2.7.4.8-付録-61 死亡例一覧（C202 試験：ITT 解析対象集団） 322

表 2.7.4.8-付録-62 重篤な有害事象の一覧（C202 試験：ITT 解析対象集団） 323
表 2.7.4.8-付録-63 DMID グレード分類による臨床検査値異常の概要 （治験薬投与期，BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 327
表 2.7.4.8-付録-64 DMID グレード分類による臨床検査値異常（治験薬投与期） （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 328
表 2.7.4.8-付録-65 DMID グレード分類による臨床検査値異常（BR 単独投与期） （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 329
表 2.7.4.8-付録-66 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常 （治験薬投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 331
表 2.7.4.8-付録-67 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常 （BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 332
表 2.7.4.8-付録-68 DMID グレード分類による臨床検査値異常（結核治療期） （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 333
表 2.7.4.8-付録-69 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常 （結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 335
表 2.7.4.8-付録-70 DMID グレード分類による臨床検査値異常 （治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 337
表 2.7.4.8-付録-71 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常 （治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 339
表 2.7.4.8-付録-72 DMID グレード分類による臨床検査値異常 （治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 341
表 2.7.4.8-付録-73 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常 （治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 342
表 2.7.4.8-付録-74 心電図正常値／異常値（結核治療期） （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 343
表 2.7.4.8-付録-75 心電図正常値／異常値（治験薬投与期，結核治療期） （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 344
表 2.7.4.8-付録-76 脚ブロック及びヘミブロック異常値の発現割合 （治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 344
表 2.7.4.8-付録-77 心電図の異常値（TBC2001 試験：安全性解析対象集団） 345
表 2.7.4.8-付録-78 トロポニン I の変動（治験薬投与期） （C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 345
表 2.7.4.8-付録-79 年齢別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 346
表 2.7.4.8-付録-80 年齢別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 347
表 2.7.4.8-付録-81 性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 348

表 2.7.4.8-付録-82 性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 349
表 2.7.4.8-付録-83 人種別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 350
表 2.7.4.8-付録-84 人種別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 354
表 2.7.4.8-付録-85 HIV 感染別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 355
表 2.7.4.8-付録-86 HIV 感染別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 356
表 2.7.4.8-付録-87 有害事象の概要（C117 試験：ITT 解析対象集団） 357
表 2.7.4.8-付録-88 有害事象（C117 試験：ITT 解析対象集団） 359
表 2.7.4.8-付録-89 重篤な有害事象の一覧（C117 試験：ITT 解析対象集団） 362
表 2.7.4.8-付録-90 結核菌の耐性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 364
表 2.7.4.8-付録-91 結核菌の耐性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の 有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 367
表 2.7.4.8-付録-92 BMI 別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 368
表 2.7.4.8-付録-93 BMI 別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 372
表 2.7.4.8-付録-94 肺空洞別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 373
表 2.7.4.8-付録-95 クレアチニンクリアランスのベースラインからの変化量 （治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 375
表 2.7.4.8-付録-96 治験期間中に妊娠が報告された被験者一覧 （C208 試験及び C209 試験：安全性解析対象集団） 376
表 2.7.4.8-付録-97 重症度別の ADR（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 377
表 2.7.4.8-付録-98 治験薬の投与中止に至った ADR（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団） 380
表 2.7.4.8-付録-99 自発報告された市販後の重篤な有害事象の件数 382
表 2.7.4.8-付録-100 生存確認フォローアップ期間中に死亡した症例の叙述： C208 試験 Stage 1 384
表 2.7.4.8-付録-101 生存確認フォローアップ期間中に死亡した症例の叙述： C208 試験 Stage 2 385
表 2.7.4.8-付録-102 ADR の特定方法 387

図

図 2.7.4.8-付録-1 臨床検査値の平均値の推移 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 389
図 2.7.4.8-付録-2 臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値）の推移 （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 392
図 2.7.4.8-付録-3 臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値）の推移 （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 400
図 2.7.4.8-付録-4 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移 （C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団） 408
図 2.7.4.8-付録-5 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移 （C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団） 408
図 2.7.4.8-付録-6 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移 （C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団） 409
図 2.7.4.8-付録-7 トロポニン I のベースラインからの最大変化量及びその発現時期 （治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 410
図 2.7.4.8-付録-8 トロポニン I の最大値とクレアチンホスホキナーゼ-心筋型（CPK-MB）の最大値の相関（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団） 411

表 2.7.4.8-付録-1 前治療で投与された抗結核薬

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

Previous TB Drug Treatment Class Treatment, n (%)	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Any previous use of TB drug treatment	72 (91.1)	95 (93.1)	70 (86.4)	93 (88.6)	292 (93.6)	315 (94.0)
Aminoglycosides	29 (36.7)	47 (46.1)	18 (22.2)	27 (25.7)	182 (58.3)	200 (59.7)
Amikacin sulfate	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	42 (13.5)	43 (12.8)
Kanamycin	0	0	0	0	99 (31.7)	99 (29.6)
Streptomycin	29 (36.7)	46 (45.1)	18 (22.2)	26 (24.8)	55 (17.6)	72 (21.5)
Fluoroquinolones	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	191 (61.2)	192 (57.3)
Ciprofloxacin	0	0	0	0	11 (3.5)	11 (3.3)
Gatifloxacin	0	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.5)
Levofloxacin	0	0	0	0	48 (15.4)	48 (14.3)
Moxifloxacin	0	0	0	0	28 (9.0)	28 (8.4)
Ofloxacin	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	113 (36.2)	114 (34.0)
Sparfloxacin	0	0	0	0	6 (1.9)	6 (1.8)
Macrolide	0	0	0	0	32 (10.3)	32 (9.6)
Azithromycin	0	0	0	0	13 (4.2)	13 (3.9)
Clarithromycin	0	0	0	0	19 (6.1)	19 (5.7)
Miscellaneous anti-TB drugs	71 (89.9)	94 (92.2)	70 (86.4)	93 (88.6)	291 (93.3)	314 (93.7)
Amoxicillin+clavulanic acid	0	0	0	0	24 (7.7)	24 (7.2)
Capreomycin	0	0	0	0	49 (15.7)	49 (14.6)
Clofazimine	0	0	0	0	7 (2.2)	7 (2.1)
Cycloserine	0	0	0	0	50 (16.0)	50 (14.9)
Dapsone	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Ethambutol	66 (83.5)	88 (86.3)	62 (76.5)	85 (81.0)	213 (68.3)	235 (70.1)
Ethionamide	0	1 (1.0)	0	1 (1.0)	84 (26.9)	85 (25.4)
Isoniazid	70 (88.6)	93 (91.2)	69 (85.2)	92 (87.6)	169 (54.2)	192 (57.3)
Linezolid	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
PAS-C	0	0	0	0	98 (31.4)	98 (29.3)
Protionamide	0	0	0	0	82 (26.3)	82 (24.5)
Pyrazinamide	67 (84.8)	89 (87.3)	63 (77.8)	86 (81.9)	252 (80.8)	274 (81.8)
Rifampin	71 (89.9)	94 (92.2)	70 (86.4)	93 (88.6)	155 (49.7)	178 (53.1)
Terizidone	0	0	0	0	65 (20.8)	65 (19.4)
Thiacetazone	0	0	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)

N = number of subjects with data; n = number of subjects with this observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

参照元：Display GEN.46 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-2 前治療で投与された抗結核薬（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Individual Therapy[a], n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23	All Subjects N = 47
Kombipak II[b]	20 (83.3)	21 (91.3)	41 (87.2)
Streptomycin	8 (33.3)	17 (73.9)	25 (53.2)
Rifinah[c]	7 (29.2)	9 (39.1)	16 (34.0)
Ethambutol	5 (20.8)	5 (21.7)	10 (21.3)
Rifampin	2 (8.3)	3 (13.0)	5 (10.6)
Pyrazinamide	3 (12.5)	2 (8.7)	5 (10.6)
Isoniazid	2 (8.3)	2 (8.7)	4 (8.5)
Ofloxacin	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Ethionamide	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Amikacin	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Myrin plus[b]	1 (4.2)	0	1 (2.1)

EMB = ethambutol; INH = isoniazid; N = number of subjects; n = number of observations; PZA = pyrazinamide; RMP = rifampicin

[a] Pyridoxine was excluded from this table, as it is not a TB drug but a vitamin given along with INH to decrease its side effects.

[b] WHO drug term; fixed combination of RMP, INH, PZA, and EMB

[c] WHO drug term; fixed combination of RMP and INH

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 12（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-3 前治療で投与された抗結核薬

（C208 試験 Stage 2：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Previous TB drug treatment Class Treatment, n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All subjects N = 132
No previous use of TB drug treatment	7 (8.9)	11 (13.6)	18 (11.3)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Any previous use of TB drug treatment	72 (91.1)	70 (86.4)	142 (88.8)	60 (90.9)	58 (87.9)	118 (89.4)
Aminoglycosides	29 (36.7)	18 (22.2)	47 (29.4)	27 (40.9)	15 (22.7)	42 (31.8)
Streptomycin	29 (36.7)	18 (22.2)	47 (29.4)	27 (40.9)	15 (22.7)	42 (31.8)
Miscellaneous anti-TB drugs	71 (89.9)	70 (86.4)	141 (88.1)	59 (89.4)	58 (87.9)	117 (88.6)
Ethambutol	66 (83.5)	62 (76.5)	128 (80.0)	56 (84.8)	51 (77.3)	107 (81.1)
Isoniazid	70 (88.6)	69 (85.2)	139 (86.9)	59 (89.4)	57 (86.4)	116 (87.9)
Pyrazinamide	67 (84.8)	63 (77.8)	130 (81.3)	56 (84.8)	52 (78.8)	108 (81.8)
Rifampicin	71 (89.9)	70 (86.4)	141 (88.1)	59 (89.4)	58 (87.9)	117 (88.6)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 12（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-4 前治療で投与された抗結核薬

（C209 試験：ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Previous TB drug treatment Class Treatment, n (%)	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
No previous use of TB drug treatment	12 (5.2%)	12 (5.9%)
Any previous use of TB drug treatment	221 (94.8%)	193 (94.1%)
Aminoglycosides	156 (67.0%)	139 (67.8%)
Amikacin sulfate	44 (18.9%)	41 (20.0%)
Kanamycin	99 (42.5%)	86 (42.0%)
Streptomycin	27 (11.6%)	26 (12.7%)
Fluoroquinolones	193 (82.8%)	167 (81.5%)
Ciprofloxacin	11 (4.7%)	8 (3.9%)
Gatifloxacin	5 (2.1%)	5 (2.4%)
Levofloxacin	51 (21.9%)	48 (23.4%)
Moxifloxacin	28 (12.0%)	25 (12.2%)
Ofloxacin	114 (48.9%)	93 (45.4%)
Sparfloxacin	6 (2.6%)	5 (2.4%)
Macrolide	33 (14.2%)	33 (16.1%)
Azithromycin	13 (5.6%)	13 (6.3%)
Clarithromycin	20 (8.6%)	20 (9.8%)
Miscellaneous anti-TB drugs	221 (94.8%)	193 (94.1%)
Augmentin	24 (10.3%)	21 (10.2%)
Capreomycin	52 (22.3%)	42 (20.5%)
Clofazimine	7 (3.0%)	7 (3.4%)
Cycloserine	51 (21.9%)	40 (19.5%)
Dapsone	1 (0.4%)	1 (0.5%)
Ethambutol	149 (63.9%)	129 (62.9%)
Ethionamide	84 (36.1%)	71 (34.6%)
Isoniazid	102 (43.8%)	89 (43.4%)
Linezolid	2 (0.9%)	2 (1.0%)
PAS-C	102 (43.8%)	91 (44.4%)
Protionamide	84 (36.1%)	71 (34.6%)
Pyrazinamide	188 (80.7%)	161 (78.5%)
Rifampicin	89 (38.2%)	78 (38.0%)
Terizidone	64 (27.5%)	54 (26.3%)
Thioacetazone	3 (1.3%)	3 (1.5%)

n: number of subjects with that observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

[TSIHT01I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsiht01i.sas] 13JUN2013, 17:57

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 10（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-5 前治療で投与された抗結核薬（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
No use of anti-TB treatment	0
Any use of anti-TB treatment	6 (100.0%)
AMINOSALICYLIC ACID AND DERIVATIVES	3 (50.0%)
AMINOSALICYLATE CALCIUM	3 (50.0%)
ANTIBIOTICS	6 (100.0%)
CYCLOSERINE	2 (33.3%)
RIFAMPICIN	6 (100.0%)
FLUOROQUINOLONES	6 (100.0%)
LEVOFLOXACIN	6 (100.0%)
HYDRAZIDES	6 (100.0%)
ISONIAZID	6 (100.0%)
OTHER AMINOGLYCOSIDES	2 (33.3%)
KANAMYCIN SULFATE	2 (33.3%)
OTHER ANTIBACTERIALS	4 (66.7%)
LINEZOLID	4 (66.7%)
OTHER DRUGS FOR TREATMENT OF TUBERCULOSIS	6 (100.0%)
ETHAMBUTOL	6 (100.0%)
PYRAZINAMIDE	6 (100.0%)
STREPTOMYCINS	4 (66.7%)
STREPTOMYCIN	4 (66.7%)
THIOCARBAMIDE DERIVATIVES	4 (66.7%)
ETHIONAMIDE	4 (66.7%)

Medications are coded using WHO Drug Dictionary (September 2016)

[TSICM02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSICM02.SAS] 11APR2017, 10:40

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 16（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-6 治験薬投与開始後 2 週間に投与された BR 薬

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

Background Regimen Class Treatment, n (%)	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Any use of TB drugs at baseline	79 (100)	102 (100)	81 (100)	105 (100)	312 (100)	335 (100)
Aminoglycosides	76 (96.2)	99 (97.1)	77 (95.1)	101 (96.2)	243 (77.9)	266 (79.4)
Amikacin sulfate	19 (24.1)	20 (19.6)	24 (29.6)	26 (24.8)	66 (21.2)	67 (20.0)
Aminoglycoside antibacterials	10 (12.7)	11 (10.8)	5 (6.2)	8 (7.6)	10 (3.2)	11 (3.3)
Kanamycin	51 (64.6)	73 (71.6)	49 (60.5)	70 (66.7)	167 (53.5)	189 (56.4)
Streptomycin	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.2)
Fluoroquinolones	79 (100)	102 (100)	80 (98.8)	103 (98.1)	287 (92.0)	310 (92.5)
Ciprofloxacin	17 (21.5)	17 (16.7)	17 (21.0)	17 (16.2)	26 (8.3)	26 (7.8)
Gatifloxacin	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Levofloxacin	2 (2.5)	2 (2.0)	2 (2.5)	2 (1.9)	73 (23.4)	73 (21.8)
Moxifloxacin	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
Ofloxacin	59 (74.7)	82 (80.4)	60 (74.1)	83 (79.0)	181 (58.0)	204 (60.9)
Sparfloxacin	0	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.5)
Macrolide	0	0	0	0	23 (7.4)	23 (6.9)
Azithromycin	0	0	0	0	16 (5.1)	16 (4.8)
Clarithromycin	0	0	0	0	7 (2.2)	7 (2.1)
Miscellaneous anti-TB drugs	79 (100)	102 (100)	80 (98.8)	104 (99.0)	312 (100)	335 (100)
Amoxicillin+clavulanic acid	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	24 (7.7)	24 (7.2)
Capreomycin	3 (3.8)	4 (3.9)	5 (6.2)	6 (5.7)	58 (18.6)	59 (17.6)
Clofazimine	0	0	0	0	13 (4.2)	13 (3.9)
Cycloserine	18 (22.8)	26 (25.5)	20 (24.7)	28 (26.7)	83 (26.6)	91 (27.2)
Ethambutol	53 (67.1)	68 (66.7)	51 (63.0)	66 (62.9)	173 (55.4)	188 (56.1)
Ethionamide	70 (88.6)	93 (91.2)	65 (80.2)	89 (84.8)	168 (53.8)	191 (57.0)
Imipenem	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Isoniazid	0	0	0	0	30 (9.6)	30 (9.0)
Linezolid	0	0	0	0	13 (4.2)	13 (3.9)
PAS-C	4 (5.1)	4 (3.9)	8 (9.9)	9 (8.6)	112 (35.9)	112 (33.4)
Protionamide	8 (10.1)	8 (7.8)	13 (16.0)	13 (12.4)	93 (29.8)	93 (27.8)
Pyrazinamide	75 (94.9)	98 (96.1)	74 (91.4)	98 (93.3)	252 (80.8)	275 (82.1)
Rifampin	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Terizidone	13 (16.5)	17 (16.7)	16 (19.8)	20 (19.0)	83 (26.6)	87 (26.0)
Thiacetazone	0	0	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)

N = number of subjects with data; n = number of subjects with this observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

参照元：Display GEN.47 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-7 治験薬投与期に投与された BR 薬

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

Background Regimen Class Treatment, n (%)	Investigational Treatment Phase					
	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Any use of TB drugs	79 (100)	102 (100)	81 (100)	105 (100)	312 (100)	335 (100)
Aminoglycosides	76 (96.2)	99 (97.1)	78 (96.3)	102 (97.1)	244 (78.2)	267 (79.7)
Amikacin sulfate	23 (29.1)	24 (23.5)	27 (33.3)	29 (27.6)	72 (23.1)	73 (21.8)
Aminoglycoside antibacterials	14 (17.7)	17 (16.7)	10 (12.3)	14 (13.3)	17 (5.4)	20 (6.0)
Kanamycin	56 (70.9)	78 (76.5)	51 (63.0)	72 (68.6)	174 (55.8)	196 (58.5)
Streptomycin	0	0	2 (2.5)	2 (1.9)	4 (1.3)	4 (1.2)
Fluoroquinolones	79 (100)	102 (100)	80 (98.8)	103 (98.1)	287 (92.0)	310 (92.5)
Ciprofloxacin	20 (25.3)	20 (19.6)	21 (25.9)	21 (20.0)	32 (10.3)	32 (9.6)
Gatifloxacin	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Levofloxacin	3 (3.8)	3 (2.9)	5 (6.2)	5 (4.8)	79 (25.3)	79 (23.6)
Moxifloxacin	4 (5.1)	4 (3.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	7 (2.2)	7 (2.1)
Ofloxacin	61 (77.2)	84 (82.4)	60 (74.1)	83 (79.0)	184 (59.0)	207 (61.8)
Sparfloxacin	0	0	0	0	5 (1.6)	5 (1.5)
Macrolide	1 (1.3)	1 (1.0)	4 (4.9)	5 (4.8)	31 (9.9)	31 (9.3)
Azithromycin	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	21 (6.7)	21 (6.3)
Clarithromycin	0	0	4 (4.9)	5 (4.8)	12 (3.8)	12 (3.6)
Miscellaneous anti-TB drugs	79 (100)	102 (100)	81 (100)	105 (100)	312 (100)	335 (100)
Amoxicillin+clavulanic acid	3 (3.8)	3 (2.9)	2 (2.5)	2 (1.9)	38 (12.2)	38 (11.3)
Capreomycin	10 (12.7)	11 (10.8)	12 (14.8)	13 (12.4)	76 (24.4)	77 (23.0)
Clofazimine	0	0	0	0	26 (8.3)	26 (7.8)
Cycloserine	23 (29.1)	31 (30.4)	24 (29.6)	32 (30.5)	91 (29.2)	99 (29.6)
Dapsone	0	0	0	2 (1.9)	0	0
Ethambutol	55 (69.6)	70 (68.6)	58 (71.6)	73 (69.5)	183 (58.7)	198 (59.1)
Ethionamide	70 (88.6)	93 (91.2)	66 (81.5)	90 (85.7)	168 (53.8)	191 (57.0)
Imipenem	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Isoniazid	3 (3.8)	3 (2.9)	3 (3.7)	4 (3.8)	46 (14.7)	46 (13.7)
Linezolid	0	0	0	0	18 (5.8)	18 (5.4)
PAS-C	17 (21.5)	17 (16.7)	17 (21.0)	18 (17.1)	145 (46.5)	145 (43.3)
Protionamide	8 (10.1)	8 (7.8)	13 (16.0)	13 (12.4)	104 (33.3)	104 (31.0)
Pyrazinamide	77 (97.5)	100 (98.0)	75 (92.6)	99 (94.3)	256 (82.1)	279 (83.3)
Rifampin	2 (2.5)	2 (2.0)	3 (3.7)	3 (2.9)	7 (2.2)	7 (2.1)
Terizidone	18 (22.8)	22 (21.6)	23 (28.4)	31 (29.5)	100 (32.1)	104 (31.0)
Thiacetazone	0	0	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)

N = number of subjects with data; n = number of subjects with this observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

参照元：Display GEN.48 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-8 治験薬投与期に投与された BR 薬

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Background Regimen, n (%)	Placebo N=24	TMC207 N=23	All Subjects N=47
Ethionamide	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Aminoglycosides[a]	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Pyrazinamide	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Ofloxacin	23 (95.8)	23 (100)	46 (97.9)
Ethambutol	15 (62.5)	14 (60.9)	29 (61.7)
Terizidone/cycloserine	16 (66.7)	12 (52.2)	28 (59.6)
Dapsone	2 (8.3)	0	2 (4.3)
Capreomycin	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Clarithromycin	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Isoniazid[b]	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Para-aminosalicylic acid	1 (4.2)	0	1 (2.1)

AMK = amikacin; KAN = kanamycin; N = number of subjects; n = number of observations

[a] Aminoglycosides are administered as either KAN or AMK

[b] given at 600 mg q.d.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 13（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-9 結核治療期に投与された BR 薬

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Background Regimen, n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23	All Subjects N = 47
Ethionamide	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Aminoglycosides[a]	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Pyrazinamide	24 (100)	23 (100)	47 (100)
Ofloxacin	23 (95.8)	23 (100)	46 (97.9)
Ethambutol	17 (70.8)	18 (78.3)	35 (74.5)
Terizidone/cycloserine	18 (75.0)	12 (52.2)	30 (63.8)
Ciprofloxacin	5 (20.8)	4 (17.4)	9 (19.1)
Dapsone	4 (16.7)	0	4 (8.5)
Capreomycin	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Para-aminosalicylic acid	2 (8.3)	0	2 (4.3)
Clarithromycin	2 (8.3)	0	2 (4.3)
Kombipak II	0	1 (4.3)	1 (2.1)
Amoxi-clavulanico	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Isoniazid[b]	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Moxifloxacin	1 (4.2)	0	1 (2.1)

AMK = amikacin; KAN = kanamycin; N = number of subjects; n = number of observations

[a] Aminoglycosides are either KAN or AMK

[b] given at 600 mg q.d.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 14（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-10 治験薬投与期に投与された BR 薬

（C208 試験 Stage 2：中間解析，ITT 及び mITT 解析対象集団）

Class Treatment, n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR	Placebo /BR	All Subjects	TMC207 /BR	Placebo /BR	All Subjects
Any use of background TB treatment	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
All treatments	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Aminoglycosides	76 (96.2)	78 (96.3)	154 (96.3)	64 (97.0)	64 (97.0)	128 (97.0)
Amikacin sulfate	23 (29.1)	27 (33.3)	50 (31.3)	15 (22.7)	19 (28.8)	34 (25.8)
Aminoglycoside antibacterials[a]	14 (17.7)	10 (12.3)	24 (15.0)	13 (19.7)	9 (13.6)	22 (16.7)
Kanamycin	56 (70.9)	51 (63.0)	107 (66.9)	51 (77.3)	46 (69.7)	97 (73.5)
Streptomycin	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Fluoroquinolones	79 (100)	80 (98.8)	159 (99.4)	66 (100)	65 (98.5)	131 (99.2)
Ciprofloxacin	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	18 (27.3)	16 (24.2)	34 (25.8)
Levofloxacin	3 (3.8)	5 (6.2)	8 (5.0)	2 (3.0)	5 (7.6)	7 (5.3)
Moxifloxacin	4 (5.1)	4 (4.9)	8 (5.0)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Ofloxacin	61 (77.2)	60 (74.1)	121 (75.6)	51 (77.3)	51 (77.3)	102 (77.3)
Macrolide	1 (1.3)	4 (4.9)	5 (3.1)	1 (1.5)	3 (4.5)	4 (3.0)
Azithromycin	1 (1.3)	0	1 (0.6)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Clarithromycin	0	4 (4.9)	4 (2.5)	0	3 (4.5)	3 (2.3)
Miscellaneous anti-TB drugs	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Amoxicillin+clavulanic acid	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	1 (1.5)	2 (3.0)	3 (2.3)
Capreomycin	10 (12.7)	12 (14.8)	22 (13.8)	7 (10.6)	9 (13.6)	16 (12.1)
Cycloserine	23 (29.1)	24 (29.6)	47 (29.4)	19 (28.8)	21 (31.8)	40 (30.3)
Ethambutol	55 (69.6)	58 (71.6)	113 (70.6)	48 (72.7)	49 (74.2)	97 (73.5)
Ethionamide	70 (88.6)	66 (81.5)	136 (85.0)	59 (89.4)	56 (84.8)	115 (87.1)
Isoniazid	3 (3.8)	3 (3.7)	6 (3.8)	2 (3.0)	1 (1.5)	3 (2.3)
PAS-C	17 (21.5)	17 (21.0)	34 (21.3)	13 (19.7)	14 (21.2)	27 (20.5)
Protionamide	8 (10.1)	13 (16.0)	21 (13.1)	6 (9.1)	9 (13.6)	15 (11.4)
Pyrazinamide	77 (97.5)	75 (92.6)	152 (95.0)	65 (98.5)	62 (93.9)	127 (96.2)
Rifampicin	2 (2.5)	3 (3.7)	5 (3.1)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Terizidone	18 (22.8)	23 (28.4)	41 (25.6)	15 (22.7)	16 (24.2)	31 (23.5)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

[a] For a definition of the treatment phases, please refer to Section 3.12.2.8.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Table 14（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.4.8-付録-11 結核治療期に投与された BR 薬

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 及び mITT 解析対象集団）

Class Treatment, n (%)	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All subjects N = 132
Any use of background TB treatment	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Aminoglycosides	76 (96.2)	78 (96.3)	154 (96.3)	64 (97.0)	64 (97.0)	128 (97.0)
Amikacin sulfate	22 (27.8)	27 (33.3)	49 (30.6)	14 (21.2)	19 (28.8)	33 (25.0)
Aminoglycoside antibacterials[a]	14 (17.7)	12 (14.8)	26 (16.3)	13 (19.7)	11 (16.7)	24 (18.2)
Kanamycin	55 (69.6)	51 (63.0)	106 (66.3)	50 (75.8)	46 (69.7)	96 (72.7)
Streptomycin	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Fluoroquinolones	79 (100)	80 (98.8)	159 (99.4)	66 (100)	65 (98.5)	131 (99.2)
Ciprofloxacin	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	18 (27.3)	16 (24.2)	34 (25.8)
Levofloxacin	3 (3.8)	7 (8.6)	10 (6.3)	2 (3.0)	6 (9.1)	8 (6.1)
Moxifloxacin	4 (5.1)	12 (14.8)	16 (10.0)	1 (1.5)	7 (10.6)	8 (6.1)
Ofloxacin	61 (77.2)	60 (74.1)	121 (75.6)	51 (77.3)	51 (77.3)	102 (77.3)
Sparfloxacin	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0	2 (3.0)	2 (1.5)
Macrolide	1 (1.3)	9 (11.1)	10 (6.3)	1 (1.5)	8 (12.1)	9 (6.8)
Azithromycin	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Clarithromycin	0	8 (9.9)	8 (5.0)	0	7 (10.6)	7 (5.3)
Macrolide[a]	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
Miscellaneous anti-TB drugs	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Amoxicillin+clavulanic acid	4 (5.1)	6 (7.4)	10 (6.3)	2 (3.0)	3 (4.5)	5 (3.8)
Capreomycin	10 (12.7)	23 (28.4)	33 (20.6)	7 (10.6)	18 (27.3)	25 (18.9)
Clofazimine	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)	1 (1.5)	1 (1.5)	2 (1.5)
Cycloserine	25 (31.6)	26 (32.1)	51 (31.9)	21 (31.8)	22 (33.3)	43 (32.6)
Ethambutol	55 (69.6)	61 (75.3)	116 (72.5)	48 (72.7)	51 (77.3)	99 (75.0)
Ethionamide	70 (88.6)	68 (84.0)	138 (86.3)	59 (89.4)	57 (86.4)	116 (87.9)
Isoniazid	3 (3.8)	6 (7.4)	9 (5.6)	2 (3.0)	4 (6.1)	6 (4.5)
Linezolid	0	2 (2.5)	2 (1.3)	0	1 (1.5)	1 (0.8)
PAS-C	17 (21.5)	28 (34.6)	45 (28.1)	13 (19.7)	24 (36.4)	37 (28.0)
Protionamide	8 (10.1)	13 (16.0)	21 (13.1)	6 (9.1)	9 (13.6)	15 (11.4)
Pyrazinamide	77 (97.5)	75 (92.6)	152 (95.0)	65 (98.5)	62 (93.9)	127 (96.2)
Rifampicin	2 (2.5)	3 (3.7)	5 (3.1)	1 (1.5)	0	1 (0.8)
Terizidone	22 (27.8)	32 (39.5)	54 (33.8)	19 (28.8)	24 (36.4)	43 (32.6)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

[a] Specific aminoglycoside/macrolide unknown or not recorded

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 13（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-12 治験薬投与期及び結核治療期に投与された BR 薬

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

Background regimen Class Treatment, n (%)	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
Any use of background TB treatment	233 (100.0)	233 (100.0)
Aminoglycosides	169 (72.5)	171 (73.4)
Amikacin sulfate	50 (21.5)	53 (22.7)
Aminoglycoside antibacterials	1 (0.4)	1 (0.4)
Kanamycin	119 (51.1)	119 (51.1)
Streptomycin	4 (1.7)	5 (2.1)
Fluoroquinolones	209 (89.7)	213 (91.4)
Ciprofloxacin	12 (5.2)	12 (5.2)
Gatifloxacin	1 (0.4)	1 (0.4)
Levofloxacin	76 (32.6)	85 (36.5)
Moxifloxacin	4 (1.7)	34 (14.6)
Ofloxacin	123 (52.8)	124 (53.2)
Sparfloxacin	5 (2.1)	5 (2.1)
Macrolide	31 (13.3)	50 (21.5)
Azithromycin	21 (9.0)	26 (11.2)
Clarithromycin	13 (5.6)	34 (14.6)
Miscellaneous anti-TB drugs	233 (100.0)	233 (100.0)
Augmentin	36 (15.5)	46 (19.7)
Capreomycin	66 (28.3)	74 (31.8)
Clofazimine	27 (11.6)	38 (16.3)
Cycloserine	67 (28.8)	71 (30.5)
Dapsone	1 (0.4)	2 (0.9)
Ethambutol	129 (55.4)	132 (56.7)
Ethionamide	98 (42.1)	99 (42.5)
Imipenem	1 (0.4)	1 (0.4)
Isoniazid	44 (18.9)	55 (23.6)
Linezolid	18 (7.7)	36 (15.5)
PAS-C	128 (54.9)	136 (58.4)
Protionamide	97 (41.6)	100 (42.9)
Pyrazinamide	179 (76.8)	181 (77.7)
Rifampicin	5 (2.1)	6 (2.6)
Terizidone	83 (35.6)	85 (36.5)
Thioacetazone	3 (1.3)	3 (1.3)

n: number of subjects with that observation; PAS-C = para-aminosalicylic acid

[TSICM02AI.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsicm02ai.sas] 13JUN2013, 17:56

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 13（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-13 治験薬投与期に投与された BR 薬

（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Background regimen	
Class	
Treatment	
Any use of background TB treatment	6 (100.0%)
Aminoglycosides	6 (100.0%)
KANAMYCIN	3 (50.0%)
STREPTOMYCIN	4 (66.7%)
Fluoroquinolones	6 (100.0%)
LEVOFLOXACIN	6 (100.0%)
Miscellaneous anti-TB drugs	6 (100.0%)
AMOXICILLIN-CLAVULANATE	2 (33.3%)
CYCLOSERINE	3 (50.0%)
ETHAMBUTOL	2 (33.3%)
ETHIONAMIDE	2 (33.3%)
FAROPENEM SODIUM HYDRATE	2 (33.3%)
LINEZOLID	4 (66.7%)
PARA-AMINOSALICYLIC ACID	2 (33.3%)
PYRAZINAMIDE	2 (33.3%)

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Attachment TSICM01C（5.3.5.2.4）の改変

表 2.7.4.8-付録-14 結核治療期に投与された BR 薬

（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Background regimen	
Class	
Treatment	
Any use of background TB treatment	6 (100.0%)
Aminoglycosides	6 (100.0%)
KANAMYCIN	3 (50.0%)
STREPTOMYCIN	4 (66.7%)
Fluoroquinolones	6 (100.0%)
LEVOFLOXACIN	6 (100.0%)
Miscellaneous anti-TB drugs	6 (100.0%)
AMOXICILLIN-CLAVULANATE	2 (33.3%)
CYCLOSERINE	3 (50.0%)
ETHAMBUTOL	2 (33.3%)
ETHIONAMIDE	2 (33.3%)
FAROPENEM SODIUM HYDRATE	2 (33.3%)
LINEZOLID	4 (66.7%)
PARA-AMINOSALICYLIC ACID	2 (33.3%)
PYRAZINAMIDE	2 (33.3%)

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Attachment TSICM01D（5.3.5.2.4）の改変

表 2.7.4.8-付録-15 有害事象の概要（BR 単独投与期）

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

n (%) of subjects with	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
96-Week Background Treatment Period		
≥ 1 AE	19 (79.2)	19 (82.6)
≥ 1 SAE	2 (8.3)	3 (13.0)
≥ 1 AE leading to death	0	1 (4.3)
≥ 1 grade 3 or 4 AE	5 (20.8)	4 (17.4)
≥ 1 AE at least possibly related to TMC207/placebo	1 (4.2)	2 (8.7)
≥ 1 AE at least possibly related to other drugs in TB treatment regimen	14 (58.3)	17 (73.9)
≥ 1 AE thought to be TB-related	8 (33.3)	7 (30.4)

N = number of subjects; n = number of observations

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 46（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-16 有害事象の概要（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

n (%)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
With at least one AE	78 (98.7)	79 (97.5)
With at least one SAE (including deaths)	18 (22.8)	15 (18.5)
With at least one AE at least grade 2	62 (78.5)	65 (80.2)
With at least one AE at least grade 3	34 (43.0)	29 (35.8)
With at least one AE of grade 4	11 (13.9)	6 (7.4)
With at least one AE of at least grade 3 or leading to a permanent stop of any study medication or an SAE	38 (48.1)	37 (45.7)
With at least one AE leading to a permanent stop of study medication (TMC207/placebo)	4 (5.1)	5 (6.2)
With at least one AE leading to a permanent stop of background medication	10 (12.7)	10 (12.3)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 38（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-17 有害事象の概要（治験薬投与期，結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

Analysis Set: Number of Subjects	Investigational 233	Overall treatment 233
AE category, n (%) in ITT	233 (100.0%)	233 (100.0%)
With at least one AE	212 (91.0%)	219 (94.0%)
With at least one SAE	15 (6.4%)	47 (20.2%)
With at least one AE of at least grade 2	130 (55.8%)	167 (71.7%)
With at least one AE of at least grade 3	45 (19.3%)	78 (33.5%)
With at least one AE of at least grade 4	5 (2.1%)	24 (10.3%)
With at least one AE leading to a permanent stop of TMC207	6 (2.6%)	6 (2.6%)
With at least one AE leading to a permanent stop of BR	49 (21.0%)	73 (31.3%)
With at least one AE considered at least possibly related to TMC207 by the investigator	77 (33.0%)	77 (33.0%)
With at least one SAE considered at least possibly related to TMC207	1 (0.4%)	1 (0.4%)
With at least one AE leading to a permanent stop of TMC207 considered at least possibly related to TMC207	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n: number of subjects with 1 or more events

[TSFAE00I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsfae00i.sas] 19SEP2013, 15:31

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 43（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-18 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した有害事象（BR 単独投与期）
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
Any AE During Background Treatment Period	19 (79.2)	19 (82.6)
筋骨格系および結合組織障害	9 (37.5)	12 (52.2)
関節痛	5 (20.8)	4 (17.4)
四肢痛	3 (12.5)	4 (17.4)
背部痛	2 (8.3)	3 (13.0)
筋骨格痛	3 (12.5)	2 (8.7)
筋痛	2 (8.3)	1 (4.3)
胃腸障害	7 (29.2)	8 (34.8)
悪心	0	6 (26.1)
便秘	3 (12.5)	1 (4.3)
歯痛	2 (8.3)	0
腹痛	2 (8.3)	0
皮膚および皮下組織障害	10 (41.7)	7 (30.4)
ざ瘡	4 (16.7)	2 (8.7)
光線過敏性反応	0	2 (8.7)
発疹	3 (12.5)	1 (4.3)
そう痒症	2 (8.3)	1 (4.3)
耳および迷路障害	10 (41.7)	6 (26.1)
両耳難聴	5 (20.8)	3 (13.0)
耳垢栓塞	2 (8.3)	1 (4.3)
耳痛	2 (8.3)	0
眼障害	5 (20.8)	6 (26.1)
結膜炎	2 (8.3)	3 (13.0)
翼状片	2 (8.3)	2 (8.7)
精神障害	3 (12.5)	6 (26.1)
不眠症	2 (8.3)	3 (13.0)
錯乱状態	1 (4.2)	2 (8.7)
全身障害および投与局所様態	7 (29.2)	5 (21.7)
注射部位疼痛	1 (4.2)	3 (13.0)
非心臓性胸痛	4 (16.7)	1 (4.3)
疲労	2 (8.3)	0
感染症および寄生虫症	11 (45.8)	4 (17.4)
体部白癬	2 (8.3)	1 (4.3)
上気道感染	3 (12.5)	1 (4.3)
鼻咽頭炎	2 (8.3)	1 (4.3)
インフルエンザ	5 (20.8)	0
下気道感染	3 (12.5)	0
尿路感染	2 (8.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7 (29.2)	3 (13.0)
咽喉頭疼痛	3 (12.5)	1 (4.3)
鼻閉	3 (12.5)	0
胸水	2 (8.3)	0
呼吸困難	2 (8.3)	0
神経系障害	2 (8.3)	3 (13.0)
頭痛	2 (8.3)	3 (13.0)
浮動性めまい	0	2 (8.7)
生殖系および乳房障害	5 (20.8)	2 (8.7)
女性化乳房	2 (8.3)	1 (4.3)
無月経	2 (8.3)	0

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
代謝および栄養障害	3 (12.5)	2 (8.7)
食欲不振	2 (8.3)	1 (4.3)
脱水	2 (8.3)	0

N = number of subjects; n = number of observations
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 48（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-19 TMC207 群で発現割合 5%以上の有害事象（結核治療期）
（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
Any AE	78 (98.7)	79 (97.5)
胃腸障害	53 (67.1)	53 (65.4)
悪心	32 (40.5)	30 (37.0)
嘔吐	23 (29.1)	22 (27.2)
上腹部痛	10 (12.7)	8 (9.9)
胃炎	9 (11.4)	16 (19.8)
腹痛	6 (7.6)	6 (7.4)
下痢	5 (6.3)	15 (18.5)
便秘	4 (5.1)	0
消化不良	4 (5.1)	12 (14.8)
感染症および寄生虫症	41 (51.9)	44 (54.3)
鼻咽頭炎	11 (13.9)	4 (4.9)
インフルエンザ	6 (7.6)	9 (11.1)
咽頭炎	6 (7.6)	5 (6.2)
尿路感染	5 (6.3)	2 (2.5)
神経系障害	40 (50.6)	33 (40.7)
頭痛	23 (29.1)	18 (22.2)
浮動性めまい	11 (13.9)	11 (13.6)
末梢性ニューロパシー	4 (5.1)	2 (2.5)
錯感覚	4 (5.1)	4 (4.9)
筋骨格系および結合組織障害	39 (49.4)	40 (49.4)
関節痛	29 (36.7)	22 (27.2)
背部痛	9 (11.4)	8 (9.9)
筋痛	6 (7.6)	7 (8.6)
筋骨格痛	4 (5.1)	4 (4.9)
代謝および栄養障害	35 (44.3)	35 (43.2)
高尿酸血症	20 (25.3)	27 (33.3)
食欲不振	9 (11.4)	6 (7.4)
低カリウム血症	4 (5.1)	3 (3.7)
全身障害および投与局所様態	31 (39.2)	27 (33.3)
胸痛	10 (12.7)	8 (9.9)
注射部位疼痛	9 (11.4)	10 (12.3)
発熱	8 (10.1)	7 (8.6)
疲労	6 (7.6)	1 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	31 (39.2)	35 (43.2)
喀血	16 (20.3)	14 (17.3)
咳嗽	7 (8.9)	8 (9.9)
労作性呼吸困難	4 (5.1)	0
鼻漏	4 (5.1)	0
耳および迷路障害	27 (34.2)	29 (35.8)
片耳難聴	10 (12.7)	7 (8.6)
難聴	5 (6.3)	4 (4.9)
両耳難聴	5 (6.3)	7 (8.6)
耳痛	4 (5.1)	3 (3.7)
皮膚および皮下組織障害	25 (31.6)	28 (34.6)
そう痒症	11 (13.9)	15 (18.5)
発疹	6 (7.6)	4 (4.9)

System Organ Class Preferred Term, n (%)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
臨床検査	23 (29.1)	24 (29.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5 (6.3)	2 (2.5)
血中尿酸増加	5 (6.3)	3 (3.7)
トランスアミナーゼ上昇	5 (6.3)	0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4 (5.1)	1 (1.2)
眼障害	18 (22.8)	20 (24.7)
視力低下	5 (6.3)	2 (2.5)
精神障害	18 (22.8)	17 (21.0)
不眠症	13 (16.5)	10 (12.3)
血液およびリンパ系障害	10 (12.7)	7 (8.6)
貧血	7 (8.9)	3 (3.7)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 39（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-20 発現割合 5%以上の有害事象（治験薬投与期，結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
All events, n (%)	212 (91.0%)	219 (94.0%)
胃腸障害	74 (31.8%)	91 (39.1%)
悪心	27 (11.6%)	35 (15.0%)
下痢	18 (7.7%)	27 (11.6%)
嘔吐	21 (9.0%)	27 (11.6%)
腹痛	9 (3.9%)	14 (6.0%)
消化不良	9 (3.9%)	14 (6.0%)
胃炎	10 (4.3%)	12 (5.2%)
感染症および寄生虫症	48 (20.6%)	84 (36.1%)
鼻咽頭炎	11 (4.7%)	17 (7.3%)
上気道感染	5 (2.1%)	13 (5.6%)
臨床検査	58 (24.9%)	83 (35.6%)
血中尿酸増加	17 (7.3%)	20 (8.6%)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (3.9%)	14 (6.0%)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (2.1%)	12 (5.2%)
肝酵素上昇	7 (3.0%)	12 (5.2%)
代謝および栄養障害	57 (24.5%)	71 (30.5%)
高尿酸血症	32 (13.7%)	36 (15.5%)
低カリウム血症	15 (6.4%)	19 (8.2%)
食欲減退	9 (3.9%)	13 (5.6%)
筋骨格系および結合組織障害	58 (24.9%)	69 (29.6%)
関節痛	29 (12.4%)	35 (15.0%)
四肢痛	14 (6.0%)	17 (7.3%)
神経系障害	44 (18.9%)	61 (26.2%)
頭痛	21 (9.0%)	31 (13.3%)
浮動性めまい	10 (4.3%)	13 (5.6%)
皮膚および皮下組織障害	45 (19.3%)	58 (24.9%)
そう痒症	13 (5.6%)	18 (7.7%)
発疹	11 (4.7%)	13 (5.6%)
全身障害および投与局所様態	43 (18.5%)	57 (24.5%)
胸痛	12 (5.2%)	17 (7.3%)
注射部位疼痛	13 (5.6%)	15 (6.4%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	30 (12.9%)	57 (24.5%)
喀血	12 (5.2%)	20 (8.6%)
耳および迷路障害	32 (13.7%)	41 (17.6%)
耳鳴	14 (6.0%)	18 (7.7%)
精神障害	24 (10.3%)	34 (14.6%)
不眠症	13 (5.6%)	18 (7.7%)
血液およびリンパ系障害	14 (6.0%)	31 (13.3%)
貧血	3 (1.3%)	13 (5.6%)

n: number of subjects with 1 or more events

[TSFAE01AI.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsfae01ai.sas] 13JUN2013, 17:45

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 44（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-21 発現時期別の有害事象（治験薬投与期）（C208 試験 Stage 2：中間解析，ITT 解析対象集団）

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	1	1.3	1	1.4			1	1.5		
貧血			1	1.3			1	1.4						
心臓障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.6	2	2.6	1	1.4			1	1.5		
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	6	7.4	6	7.8	4	5.3	7	9.5	2	2.8	5	7.6		
難聴					1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.5		
両耳難聴			1	1.3	1	1.3	1	1.4	1	1.4	1	1.5		
片耳難聴	1	1.2	2	2.6	1	1.3					2	3.0		
耳痛			1	1.3							1	1.5		
耳鳴	3	3.7	1	1.3			5	6.8						
眼障害														
** CLASS TOTAL **			6	7.8	1	1.3	4	5.4	2	2.8	1	1.5		
視力低下			1	1.3					1	1.4				
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	34	42.0	16	20.8	7	9.2	7	9.5	9	12.7	6	9.1	4	6.5
腹痛			2	2.6			1	1.4	1	1.4				
上腹部痛	3	3.7	1	1.3	1	1.3			1	1.4				
便秘														
下痢	6	7.4	2	2.6					1	1.4	2	3.0	1	1.6
消化不良			3	3.9	1	1.3			1	1.4	1	1.5		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
胃炎	9	11.1	1	1.3	3	3.9	1	1.4	2	2.8			1	1.6
悪心	19	23.5	5	6.5	1	1.3	1	1.4	2	2.8	2	3.0		
嘔吐	14	17.3	4	5.2	1	1.3	3	4.1	2	2.8	1	1.5	2	3.2
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	12	14.8	5	6.5	2	2.6	2	2.7	2	2.8	3	4.5		
胸痛	1	1.2	1	1.3			1	1.4	1	1.4				
疲労	1	1.2												
注射部位疼痛	8	9.9												
疼痛			1	1.3					1	1.4				
発熱	3	3.7	3	3.9							1	1.5		
免疫系障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.6	1	1.3								
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	10	12.3	3	3.9	5	6.6	1	1.4	4	5.6	5	7.6	1	1.6
インフルエンザ							1	1.4						
鼻咽頭炎					1	1.3								
口腔カンジダ症									1	1.4	1	1.5		
咽頭炎			1	1.3							1	1.5		
上気道感染					1	1.3								
尿路感染	1	1.2									1	1.5		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **	4	4.9			4	5.3								
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	6	7.4	3	3.9	4	5.3	5	6.8	2	2.8	4	6.1	1	1.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1	1.3								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加														
血中尿酸増加	2	2.5			1	1.3					1	1.5		
心電図ＱＴ補正														
間隔延長	2	2.5	1	1.3	2	2.6	1	1.4	1	1.4	1	1.5	1	1.6
トランスアミナーゼ上昇														
体重減少							1	1.4			1	1.5		
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	19	23.5	7	9.1	5	6.6	8	10.8	2	2.8	2	3.0	1	1.6
食欲不振	1	1.2												
高尿酸血症	18	22.2	5	6.5	4	5.3	4	5.4	1	1.4	1	1.5	1	1.6
低カリウム血症			1	1.3			1	1.4			1	1.5		
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	11	13.6	8	10.4	3	3.9	3	4.1	5	7.0	2	3.0	2	3.2
関節痛	4	4.9	4	5.2	1	1.3	2	2.7	3	4.2			1	1.6
背部痛	2	2.5	1	1.3	1	1.3					1	1.5	1	1.6
筋骨格痛			1	1.3										
筋痛	1	1.2	2	2.6	1	1.3	1	1.4	1	1.4				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	11	13.6	3	3.9	3	3.9	4	5.4	4	5.6	1	1.5		
浮動性めまい	6	7.4	2	2.6	1	1.3	1	1.4						
頭痛	4	4.9	1	1.3	1	1.3	1	1.4	3	4.2	1	1.5		
末梢性ニューロパシー														
錯感覚					1	1.3	1	1.4	1	1.4				
精神障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3	1	1.3	3	4.1	1	1.4	2	3.0		
うつ病					1	1.3			1	1.4	1	1.5		
不眠症	2	2.5	1	1.3			3	4.1			1	1.5		
腎および尿路障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3							1	1.5		
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **			2	2.6			1	1.4	2	2.8	1	1.5		
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	10	12.3	4	5.2	1	1.3	2	2.7	3	4.2	2	3.0		
咳嗽	2	2.5												
呼吸困難	4	4.9							1	1.4				
喀血	3	3.7	3	3.9			1	1.4	1	1.4	1	1.5		
胸膜痛	1	1.2	1	1.3			1	1.4						
鼻漏														

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	6	7.4	4	5.2	1	1.3	6	8.1					1	1.6
そう痒症	5	6.2	2	2.6			3	4.1						
発疹	1	1.2					1	1.4					1	1.6
血管障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	1.3			1	1.4				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3	2	2.6	1	1.4	2	2.9	2	3.0	2	3.1		
貧血			1	1.3			2	2.9	1	1.5	1	1.6		
心臓障害														
** CLASS TOTAL **			3	3.9			1	1.5	1	1.5				
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	5	6.6	2	2.7	3	4.4	4	6.1	5	7.8	2	3.2
難聴	1	1.3							1	1.5	2	3.1		
両耳難聴			1	1.3			1	1.5			1	1.6		
片耳難聴	1	1.3					1	1.5	2	3.0	1	1.6	2	3.2
耳痛					1	1.4			1	1.5				
耳鳴									1	1.5				
眼障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3	2	2.7	2	2.9	1	1.5	1	1.6		
視力低下											1	1.6		
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	33	41.8	13	17.1	8	11.0	3	4.4	9	13.6	7	10.9	1	1.6
腹痛	1	1.3	1	1.3										
上腹部痛	4	5.1	3	3.9	1	1.4			3	4.5	1	1.6		
便秘	1	1.3							1	1.5				
下痢	2	2.5												
消化不良			1	1.3							1	1.6		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
胃炎	3	3.8	3	3.9	2	2.7	1	1.5			1	1.6		
悪心	22	27.8	3	3.9	5	6.8	2	2.9	5	7.6	1	1.6	1	1.6
嘔吐	14	17.7	2	2.6	2	2.7	2	2.9			3	4.7		
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	9	11.4	7	9.2	3	4.1	1	1.5	2	3.0	3	4.7		
胸痛	2	2.5	1	1.3	2	2.7			1	1.5	2	3.1		
疲労	3	3.8	1	1.3	1	1.4								
注射部位疼痛	2	2.5												
疼痛	1	1.3												
発熱	2	2.5	2	2.6			1	1.5	1	1.5				
免疫系障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3												
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	4	5.1	3	3.9	4	5.5	9	13.2	7	10.6	3	4.7		
インフルエンザ									2	3.0				
鼻咽頭炎	2	2.5					1	1.5	1	1.5				
口腔カンジダ症	1	1.3	1	1.3										
咽頭炎							1	1.5	1	1.5				
上気道感染									1	1.5				
尿路感染							2	2.9						

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **			1	1.3			2	2.9	1	1.5				
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	7	8.9	7	9.2	1	1.4	4	5.9	2	3.0	2	3.1	1	1.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.3					1	1.5						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.3	1	1.3			2	2.9	1	1.5				
血中尿酸増加	4	5.1			1	1.4								
心電図ＱＴ補正														
間隔延長	2	2.5	3	3.9					1	1.5				
トランスアミナーゼ上昇			1	1.3			2	2.9			1	1.6		
体重減少											1	1.6		
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	22	27.8	5	6.6	3	4.1			2	3.0	2	3.1	1	1.6
食欲不振	4	5.1	1	1.3					1	1.5				
高尿酸血症	15	19.0	4	5.3	2	2.7					1	1.6		
低カリウム血症	1	1.3			1	1.4					1	1.6		
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	17	21.5	8	10.5	6	8.2	3	4.4	2	3.0	2	3.1	1	1.6
関節痛	12	15.2	3	3.9	4	5.5	2	2.9	1	1.5	2	3.1	1	1.6
背部痛	2	2.5	1	1.3	1	1.4	1	1.5	1	1.5				
筋骨格痛	1	1.3	1	1.3	1	1.4								
筋痛	3	3.8	2	2.6										

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	19	24.1	3	3.9	5	6.8	1	1.5	1	1.5	4	6.3		
浮動性めまい	6	7.6	1	1.3					1	1.5				
頭痛	15	19.0			5	6.8	1	1.5			1	1.6		
末梢性ニューロパシー	1	1.3	1	1.3										
錯感覚	1	1.3	1	1.3							1	1.6		
精神障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	3.9	2	2.7	1	1.5	1	1.5	3	4.7		
うつ病			1	1.3										
不眠症	3	3.8	2	2.6			1	1.5	1	1.5	2	3.1		
腎および尿路障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3										
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.3			2	2.9	1	1.5				
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	10	12.7	9	11.8	7	9.6	5	7.4	2	3.0	2	3.1	1	1.6
咳嗽	1	1.3	1	1.3	1	1.4			1	1.5	1	1.6		
呼吸困難					1	1.4								
喀血	5	6.3	5	6.6	2	2.7	2	2.9						
胸膜痛	1	1.3												
鼻漏			2	2.6	1	1.4					1	1.6		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	6	7.6	4	5.3	2	2.7	3	4.4			1	1.6		
そう痒症	4	5.1	1	1.3	2	2.7	1	1.5						
発疹	2	2.5					1	1.5			1	1.6		
血管障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3					1	1.5						

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.19（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.4.8-付録-22 治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計

（治験薬投与期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	3	1.3	3	1.3	1	0.4	2	0.9	1	0.5	1	0.5	2	0.9
貧血			1	0.4			1	0.4						
心臓障害														
** CLASS TOTAL **	9	3.9			2	0.9	2	0.9	1	0.5	2	0.9		
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	9	3.9	7	3.1	2	0.9	9	4.0	4	1.8	4	1.9		
耳鳴	5	2.1	1	0.4	1	0.4	3	1.3	2	0.9	2	0.9		
眼障害														
** CLASS TOTAL **	6	2.6	2	0.9	4	1.8	3	1.3	1	0.5				
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	42	18.0	14	6.1	14	6.2	6	2.7	8	3.7	1	0.5	1	0.5
腹痛	1	0.4	2	0.9			3	1.3	1	0.5				
下痢	12	5.2	1	0.4	2	0.9								
消化不良	3	1.3	1	0.4	1	0.4			1	0.5				
胃炎	5	2.1	3	1.3	2	0.9			1	0.5				
悪心	17	7.3	3	1.3	5	2.2	2	0.9	3	1.4			1	0.5
嘔吐	12	5.2	2	0.9	2	0.9			1	0.5	1	0.5	1	0.5
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	16	6.9	5	2.2	8	3.5	2	0.9	3	1.4	5	2.3		
胸痛	2	0.9	2	0.9	4	1.8			3	1.4				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態														
注射部位疼痛	2	0.9			2	0.9								
肝胆道系障害														
** CLASS TOTAL **	2	0.9	1	0.4	1	0.4	1	0.4	1	0.5			3	1.4
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	13	5.6	7	3.1	8	3.5	6	2.7	14	6.4	8	3.8		
鼻咽頭炎	2	0.9	2	0.9	1	0.4	1	0.4	1	0.5	2	0.9		
上気道感染	3	1.3							2	0.9				
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **	1	0.4	2	0.9	3	1.3	1	0.4	1	0.5				
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	15	6.4	16	7.0	15	6.6	16	7.2	3	1.4	11	5.2	7	3.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9	1	0.4	1	0.4	1	0.4						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9	2	0.9	3	1.3	2	0.9					1	0.5
血中尿酸増加	4	1.7	6	2.6	3	1.3	2	0.9			1	0.5	1	0.5
肝酵素上昇	2	0.9	1	0.4	1	0.4	1	0.4			3	1.4		
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	16	6.9	11	4.8	12	5.3	6	2.7	2	0.9	13	6.1	2	0.9
食欲減退	1	0.4	1	0.4	2	0.9			1	0.5	1	0.5		
高尿酸血症	7	3.0	8	3.5	7	3.1	4	1.8			7	3.3		
低カリウム血症	4	1.7	3	1.3	2	0.9	1	0.4	1	0.5	2	0.9	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 4 WEEKS		5 - 8 WEEKS		9 - 12 WEEKS		13 - 16 WEEKS		17 - 20 WEEKS		21 - 24 WEEKS		25 - 28 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	23	9.9	11	4.8	11	4.9	9	4.0	9	4.1	5	2.3	1	0.5
関節痛	7	3.0	5	2.2	5	2.2	4	1.8	5	2.3	1	0.5		
四肢痛	4	1.7	3	1.3	1	0.4	2	0.9	3	1.4	1	0.5		
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	24	10.3	6	2.6			5	2.2	3	1.4	3	1.4	1	0.5
浮動性めまい	6	2.6					1	0.4	1	0.5				
頭痛	12	5.2	2	0.9			2	0.9	2	0.9			1	0.5
精神障害														
** CLASS TOTAL **	7	3.0	5	2.2	3	1.3	1	0.4	3	1.4				
不眠症	6	2.6			1	0.4	1	0.4	1	0.5				
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **	2	0.9	4	1.8	2	0.9			6	2.8	2	0.9		
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	13	5.6	4	1.8	4	1.8	4	1.8	4	1.8	1	0.5	1	0.5
喀血	5	2.1	1	0.4	1	0.4	2	0.9					1	0.5
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	12	5.2	8	3.5	4	1.8	5	2.2	4	1.8	2	0.9		
そう痒症	3	1.3	3	1.3			2	0.9						
発疹	2	0.9	2	0.9			2	0.9	2	0.9				
血管障害														
** CLASS TOTAL **	1	0.4			1	0.4	1	0.4			1	0.5		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE41（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-23 いずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計（全治験期間）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.9	2	3.2								
貧血	1	1.2	2	2.6										
心臓障害														
** CLASS TOTAL **	6	7.4	2	2.6					1	1.8	2	3.7		
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	13	16.0	12	15.8			1	1.6	1	1.8	1	1.9		
難聴	1	1.2	3	3.9										
両耳難聴	2	2.5	3	3.9			1	1.6						
片耳難聴	4	4.9	2	2.6					1	1.8	1	1.9		
耳痛	1	1.2	1	1.3										
耳鳴	4	4.9	5	6.6										
眼障害														
** CLASS TOTAL **	6	7.4	7	9.2	2	3.2	1	1.6			1	1.9	2	3.9
視力低下	1	1.2	1	1.3										
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	42	51.9	18	23.7	11	17.5	4	6.6	5	8.8	3	5.6	2	3.9
腹痛	2	2.5	2	2.6										
上腹部痛	5	6.2	2	2.6							1	1.9		
下痢	8	9.9	3	3.9	3	4.8	1	1.6	1	1.8	1	1.9		
消化不良	4	4.9	2	2.6			1	1.6	1	1.8				
胃炎	12	14.8	2	2.6	3	4.8	1	1.6	1	1.8				
悪心	21	25.9	5	6.6	1	1.6	2	3.3	2	3.5			1	2.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **						
貧血						
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.1			1	3.8
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.1			1	3.8
難聴						
両耳難聴						
片耳難聴						
耳痛	1	2.1				
耳鳴						
眼障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.1			1	3.8
視力低下						
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	3	6.3	3	7.7		
腹痛			1	2.6		
上腹部痛						
下痢	1	2.1	1	2.6		
消化不良						
胃炎			1	2.6		
悪心	1	2.1				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
嘔吐	18	22.2	6	7.9	4	6.3			1	1.8			1	2.0
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	17	21.0	7	9.2	3	4.8	3	4.9			1	1.9		
胸痛	2	2.5	2	2.6			1	1.6						
疲労	1	1.2									1	1.9		
注射部位疼痛	8	9.9												
疼痛	1	1.2	1	1.3	1	1.6	2	3.3						
発熱	4	4.9	1	1.3	1	1.6	1	1.6						
免疫系障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.7			1	1.6			1	1.8				
過敏症	3	3.7			1	1.6			1	1.8				
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	17	21.0	9	11.8	7	11.1	6	9.8	6	10.5	3	5.6	8	15.7
インフルエンザ			1	1.3	2	3.2			1	1.8	1	1.9	1	2.0
鼻咽頭炎	1	1.2					2	3.3					1	2.0
咽頭炎	1	1.2			1	1.6	1	1.6	1	1.8	1	1.9	2	3.9
結核							1	1.6	3	5.3				
尿路感染	1	1.2	1	1.3										
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **	8	9.9					1	1.6	1	1.8	1	1.9		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
胃腸障害						
嘔吐			1	2.6		
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	1	2.1	1	2.6		
胸痛						
疲労						
注射部位疼痛						
疼痛						
発熱						
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **						
過敏症						
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	4	8.3	6	15.4		
インフルエンザ	1	2.1	2	5.1		
鼻咽頭炎	1	2.1	1	2.6		
咽頭炎	1	2.1				
結核			1	2.6		
尿路感染						
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **	1	2.1	1	2.6		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	10	12.3	11	14.5	1	1.6	2	3.3	2	3.5	2	3.7		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2												
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加							1	1.6						
血中尿酸増加	2	2.5	1	1.3										
体重減少			3	3.9					1	1.8	1	1.9		
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	27	33.3	12	15.8	3	4.8								
食欲不振	1	1.2												
高尿酸血症	25	30.9	6	7.9	3	4.8								
低カリウム血症	1	1.2	2	2.6										
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	19	23.5	10	13.2	3	4.8	4	6.6	1	1.8	2	3.7	1	2.0
関節痛	8	9.9	6	7.9	1	1.6	1	1.6	1	1.8				
背部痛	4	4.9	1	1.3							1	1.9	1	2.0
筋骨格痛	1	1.2			2	3.2								
筋痛	4	4.9	2	2.6										
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	16	19.8	7	9.2	1	1.6	5	8.2			3	5.6	2	3.9
浮動性めまい	9	11.1	1	1.3										
頭痛	6	7.4	4	5.3	1	1.6	3	4.9			2	3.7		
末梢性ニューロパシー							1	1.6						
錯感覚	1	1.2	2	2.6										

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	3	6.3	2	5.1	1	3.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加					1	3.8
血中尿酸増加						
体重減少						
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **					1	3.8
食欲不振						
高尿酸血症					1	3.8
低カリウム血症						
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.1	1	2.6		
関節痛	1	2.1				
背部痛						
筋骨格痛						
筋痛			1	2.6		
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.1	2	5.1		
浮動性めまい						
頭痛	1	2.1	2	5.1		
末梢性ニューロパシー						
錯感覚						

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
精神障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.7	5	6.6	4	6.3	1	1.6	1	1.8	2	3.7	1	2.0
うつ病	1	1.2	2	2.6	1	1.6			1	1.8	1	1.9	1	2.0
不眠症	2	2.5	3	3.9	3	4.8	1	1.6	1	1.8				
腎および尿路障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3					1	1.8			1	2.0
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	4	5.3	1	1.6			1	1.8	1	1.9		
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	15	18.5	7	9.2	7	11.1	3	4.9	2	3.5	2	3.7	3	5.9
咳嗽	2	2.5			1	1.6	2	3.3	1	1.8			1	2.0
呼吸困難	4	4.9	1	1.3			1	1.6			1	1.9		
喀血	6	7.4	3	3.9	3	4.8	1	1.6					1	2.0
胸膜痛	2	2.5	1	1.3	1	1.6								
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	10	12.3	6	7.9	3	4.8			5	8.8	2	3.7		
そう痒症	7	8.6	3	3.9	1	1.6			2	3.5	2	3.7		
発疹	1	1.2	1	1.3	1	1.6								
血管障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3					1	1.8	1	1.9	1	2.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = PLACEBO/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
精神障害						
** CLASS TOTAL **						
うつ病						
不眠症						
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **						
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **						
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	2	4.2	1	2.6	1	3.8
咳嗽			1	2.6	1	3.8
呼吸困難						
喀血	1	2.1				
胸膜痛						
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **			1	2.6		
そう痒症						
発疹						
血管障害						
** CLASS TOTAL **						

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	4	5.1	6	8.7			1	1.6	1	1.7	1	1.7		
貧血	1	1.3	4	5.8			1	1.6	1	1.7	1	1.7		
心臓障害														
** CLASS TOTAL **	3	3.8	2	2.9			1	1.6						
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	10	12.7	13	18.8	6	9.5	2	3.2	1	1.7	1	1.7		
難聴			3	4.3			1	1.6						
両耳難聴	1	1.3	2	2.9					1	1.7				
片耳難聴	3	3.8	4	5.8	3	4.8								
耳痛	1	1.3	1	1.4	1	1.6					1	1.7		
耳鳴	1	1.3	1	1.4	1	1.6								
眼障害														
** CLASS TOTAL **	5	6.3	4	5.8	1	1.6	4	6.5	3	5.0	3	5.0	1	1.7
視力低下			1	1.4	1	1.6	1	1.6	1	1.7			1	1.7
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	42	53.2	16	23.2	8	12.7	7	11.3	5	8.3	5	8.3	4	6.9
腹痛	2	2.5					1	1.6	1	1.7	1	1.7		
上腹部痛	6	7.6	4	5.8	2	3.2			1	1.7	2	3.3		
便秘	1	1.3	1	1.4										
下痢	2	2.5			1	1.6								
消化不良	1	1.3	1	1.4									2	3.4
胃炎	5	6.3	3	4.3	1	1.6	1	1.6			1	1.7		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.0				
貧血						
心臓障害						
** CLASS TOTAL **						
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **						
難聴						
両耳難聴						
片耳難聴						
耳痛						
耳鳴						
眼障害						
** CLASS TOTAL **			1	2.8		
視力低下						
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	2	3.9				
腹痛						
上腹部痛						
便秘						
下痢						
消化不良						
胃炎	1	2.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
悪心	27	34.2	7	10.1	3	4.8	2	3.2	2	3.3	1	1.7	1	1.7
嘔吐	18	22.8	4	5.8	3	4.8			2	3.3	1	1.7		
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	17	21.5	5	7.2	4	6.3	1	1.6	1	1.7	1	1.7	1	1.7
胸痛	5	6.3	3	4.3			1	1.6						
疲労	4	5.1											1	1.7
注射部位疼痛	4	5.1			2	3.2								
疼痛	1	1.3												
発熱	4	5.1	2	2.9	1	1.6								
免疫系障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3												
過敏症	1	1.3												
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	11	13.9	16	23.2	5	7.9	7	11.3	2	3.3	7	11.7	4	6.9
インフルエンザ			2	2.9										
鼻咽頭炎	2	2.5	2	2.9					1	1.7	4	6.7	1	1.7
咽頭炎			1	1.4	1	1.6	4	6.5			2	3.3	1	1.7
結核					1	1.6								
尿路感染			2	2.9	1	1.6	1	1.6	1	1.7				
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **	1	1.3	3	4.3	1	1.6	1	1.6	2	3.3	1	1.7	1	1.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
胃腸障害						
悪心						
嘔吐	1	2.0				
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **						
胸痛						
疲労						
注射部位疼痛						
疼痛						
発熱						
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **						
過敏症						
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	1	2.0			1	10.0
インフルエンザ						
鼻咽頭炎	1	2.0				
咽頭炎	1	2.0				
結核						
尿路感染						
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **						

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	12	15.2	8	11.6	5	7.9	6	9.7	1	1.7	2	3.3		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.3	1	1.4			1	1.6			1	1.7		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	3	4.3	1	1.6	3	4.8						
血中尿酸増加	5	6.3												
トランスアミナーゼ上昇	1	1.3	3	4.3			1	1.6						
体重減少			1	1.4			1	1.6						
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	26	32.9	4	5.8	5	7.9	2	3.2			1	1.7	3	5.2
食欲不振	4	5.1	1	1.4			1	1.6					1	1.7
高尿酸血症	19	24.1	1	1.4	1	1.6					1	1.7	1	1.7
低カリウム血症	2	2.5	1	1.4	1	1.6	1	1.6						
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	25	31.6	6	8.7	3	4.8	4	6.5	2	3.3	3	5.0	2	3.4
関節痛	17	21.5	4	5.8	1	1.6	1	1.6	1	1.7				
背部痛	4	5.1	2	2.9			2	3.2			2	3.3	2	3.4
筋骨格痛	2	2.5			1	1.6								
筋痛	5	6.3												
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	25	31.6	6	8.7	5	7.9	4	6.5	3	5.0	2	3.3	2	3.4
浮動性めまい	7	8.9	1	1.4	1	1.6								
頭痛	18	22.8	2	2.9	3	4.8			3	5.0				
末梢性ニューロパシー	2	2.5					1	1.6			1	1.7		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
** CLASS TOTAL **			2	5.6		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加						
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加						
血中尿酸増加						
トランスアミナーゼ上昇						
体重減少						
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	2	3.9				
食欲不振						
高尿酸血症	1	2.0				
低カリウム血症						
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.0				
関節痛	1	2.0				
背部痛						
筋骨格痛						
筋痛						
神経系障害						
** CLASS TOTAL **						
浮動性めまい						
頭痛						
末梢性ニューロパシー						

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
神経系障害														
錯感覚	2	2.5	1	1.4			1	1.6						
精神障害														
** CLASS TOTAL **	7	8.9	5	7.2	1	1.6	1	1.6			1	1.7		
うつ病	1	1.3					1	1.6			1	1.7		
不眠症	5	6.3	4	5.8	1	1.6								
腎および尿路障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5			1	1.6			1	1.7	1	1.7	1	1.7
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	4.3					2	3.3	2	3.3		
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	21	26.6	8	11.6	1	1.6	3	4.8	1	1.7	2	3.3	3	5.2
咳嗽	3	3.8	1	1.4			3	4.8			1	1.7	1	1.7
呼吸困難	1	1.3					1	1.6						
労作性呼吸困難	1	1.3	1	1.4										
喀血	11	13.9	2	2.9			1	1.6	1	1.7	1	1.7		
胸膜痛	1	1.3												
鼻漏	3	3.8	1	1.4										
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	11	13.9	3	4.3	2	3.2	3	4.8	3	5.0				
そう痒症	7	8.9	1	1.4	1	1.6	1	1.6						
発疹	2	2.5	1	1.4										

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
神経系障害						
錯感覚						
精神障害						
** CLASS TOTAL **						
うつ病						
不眠症						
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **						
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **						
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.0	2	5.6		
咳嗽			1	2.8		
呼吸困難						
労作性呼吸困難						
喀血	1	2.0				
胸膜痛						
鼻漏						
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.0				
そう痒症						
発疹						

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	0-12 WEEKS		13-24 WEEKS		25-36 WEEKS		37-48 WEEKS		49-60 WEEKS		61-72 WEEKS		73-84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血管障害														
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.4	2	3.2			2	3.3	1	1.7		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

TREATMENT GROUP = TMC207/BR

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	85-96 WEEKS		97-108 WEEKS		109-120 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%
血管障害						
** CLASS TOTAL **						

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE19（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-24 治験薬投与期又は全治験期間のいずれかの集計期間で発現割合が 5%超であった有害事象の発現時期別集計（全治験期間）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 12 WEEKS		13 - 24 WEEKS		25 - 36 WEEKS		37 - 48 WEEKS		49 - 60 WEEKS		61 - 72 WEEKS		73 - 84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害														
** CLASS TOTAL **	7	3.0	4	1.8	4	1.9	4	1.9	5	2.5	4	2.0	1	0.5
貧血	1	0.4	1	0.4	1	0.5	2	1.0	1	0.5	2	1.0		
心臓障害														
** CLASS TOTAL **	11	4.7	5	2.2	2	0.9	1	0.5	2	1.0	1	0.5	1	0.5
耳および迷路障害														
** CLASS TOTAL **	17	7.3	15	6.7	5	2.3	3	1.5					1	0.5
耳鳴	7	3.0	7	3.1	2	0.9	2	1.0						
眼障害														
** CLASS TOTAL **	11	4.7	4	1.8	2	0.9	2	1.0	1	0.5				
胃腸障害														
** CLASS TOTAL **	60	25.8	13	5.8	14	6.5	13	6.3	8	4.0	5	2.5	6	3.2
腹痛	3	1.3	4	1.8	2	0.9			3	1.5	1	0.5		
下痢	15	6.4			4	1.9	1	0.5	1	0.5	2	1.0	2	1.1
消化不良	5	2.1	1	0.4	1	0.5	2	1.0					1	0.5
胃炎	9	3.9	1	0.4	1	0.5			2	1.0	2	1.0		
悪心	24	10.3	4	1.8	4	1.9	1	0.5			2	1.0	2	1.1
嘔吐	16	6.9	2	0.9	3	1.4	2	1.0	1	0.5	1	0.5		
全身障害および投与局所様態														
** CLASS TOTAL **	27	11.6	9	4.0	5	2.3	5	2.4	4	2.0	2	1.0	2	1.1
胸痛	7	3.0	3	1.3			1	0.5	1	0.5				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	85 - 96 WEEKS		97 - 108 WEEKS		109 - 120 WEEKS		121 - 132 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害								
** CLASS TOTAL **	4	2.6	3	2.7	1	1.9	2	11.1
貧血	1	0.6	1	0.9	1	1.9	2	11.1
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	3	1.9						
耳および迷路障害								
** CLASS TOTAL **	1	0.6						
耳鳴	1	0.6						
眼障害								
** CLASS TOTAL **			1	0.9				
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	4	2.6	1	0.9				
腹痛								
下痢	1	0.6						
消化不良								
胃炎	1	0.6						
悪心			1	0.9				
嘔吐			1	0.9				
全身障害および投与局所様態								
** CLASS TOTAL **	2	1.3	2	1.8				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 12 WEEKS		13 - 24 WEEKS		25 - 36 WEEKS		37 - 48 WEEKS		49 - 60 WEEKS		61 - 72 WEEKS		73 - 84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態														
注射部位疼痛	4	1.7			1	0.5			1	0.5				
肝胆道系障害														
** CLASS TOTAL **	4	1.7	1	0.4	6	2.8	1	0.5	1	0.5	2	1.0	1	0.5
感染症および寄生虫症														
** CLASS TOTAL **	26	11.2	26	11.6	11	5.1	9	4.4	14	7.0	9	4.5	9	4.8
鼻咽頭炎	5	2.1	4	1.8	1	0.5	3	1.5	5	2.5	1	0.5	1	0.5
上気道感染	3	1.3	2	0.9	3	1.4	1	0.5	1	0.5	1	0.5	1	0.5
傷害、中毒および処置合併症														
** CLASS TOTAL **	6	2.6	2	0.9	1	0.5	3	1.5	3	1.5	1	0.5	1	0.5
臨床検査														
** CLASS TOTAL **	39	16.7	29	12.9	16	7.5	16	7.8	9	4.5	5	2.5	16	8.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.7	1	0.4	1	0.5	2	1.0	2	1.0				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	7	3.0	2	0.9	2	0.9	2	1.0	3	1.5	1	0.5		
血中尿酸増加	13	5.6	3	1.3	2	0.9	1	0.5	4	2.0			3	1.6
肝酵素上昇	4	1.7	4	1.8	2	0.9	1	0.5			1	0.5		
代謝および栄養障害														
** CLASS TOTAL **	38	16.3	21	9.3	5	2.3	9	4.4	6	3.0	5	2.5	3	1.6
食欲減退	4	1.7	2	0.9			1	0.5						
高尿酸血症	22	9.4	11	4.9	2	0.9	4	1.9	4	2.0	1	0.5	1	0.5
低カリウム血症	9	3.9	4	1.8	2	0.9	1	0.5			2	1.0	1	0.5

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	85 - 96 WEEKS		97 - 108 WEEKS		109 - 120 WEEKS		121 - 132 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態								
胸痛			1	0.9				
注射部位疼痛								
肝胆道系障害								
** CLASS TOTAL **	2	1.3						
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **	4	2.6	6	5.4	2	3.8		
鼻咽頭炎	1	0.6	1	0.9				
上気道感染	1	0.6						
傷害、中毒および処置合併症								
** CLASS TOTAL **								
臨床検査								
** CLASS TOTAL **	7	4.5	4	3.6	3	5.8		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.6	1	0.9	1	1.9		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.3						
血中尿酸増加								
肝酵素上昇	1	0.6						
代謝および栄養障害								
** CLASS TOTAL **	5	3.2	1	0.9	3	5.8		
食欲減退								

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR													
	0 - 12 WEEKS		13 - 24 WEEKS		25 - 36 WEEKS		37 - 48 WEEKS		49 - 60 WEEKS		61 - 72 WEEKS		73 - 84 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害														
** CLASS TOTAL **	38	16.3	21	9.3	8	3.7	4	1.9	4	2.0	4	2.0	3	1.6
関節痛	16	6.9	10	4.4	3	1.4	1	0.5	2	1.0			2	1.1
四肢痛	7	3.0	6	2.7					1	0.5				
神経系障害														
** CLASS TOTAL **	29	12.4	11	4.9	4	1.9	6	2.9	3	1.5	6	3.0	1	0.5
浮動性めまい	6	2.6	2	0.9	1	0.5								
頭痛	14	6.0	4	1.8	2	0.9	4	1.9	1	0.5	2	1.0		
精神障害														
** CLASS TOTAL **	14	6.0	4	1.8	3	1.4	3	1.5			1	0.5	2	1.1
不眠症	7	3.0	2	0.9									2	1.1
生殖系および乳房障害														
** CLASS TOTAL **	6	2.6	7	3.1	4	1.9	1	0.5			1	0.5		
呼吸器、胸郭および縦隔障害														
** CLASS TOTAL **	20	8.6	8	3.6	13	6.1	10	4.9	4	2.0	4	2.0	5	2.7
喀血	7	3.0	2	0.9	4	1.9	1	0.5	1	0.5	2	1.0		
皮膚および皮下組織障害														
** CLASS TOTAL **	24	10.3	11	4.9	3	1.4	1	0.5			3	1.5	4	2.2
そう痒症	6	2.6	2	0.9	1	0.5					1	0.5	1	0.5
発疹	4	1.7	4	1.8	1	0.5							1	0.5
血管障害														
** CLASS TOTAL **	2	0.9	2	0.9	1	0.5	1	0.5	3	1.5			1	0.5

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	85 - 96 WEEKS		97 - 108 WEEKS		109 - 120 WEEKS		121 - 132 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害								
高尿酸血症	1	0.6			2	3.8		
低カリウム血症	1	0.6						
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	3	1.9	1	0.9	2	3.8		
関節痛	2	1.3						
四肢痛					1	1.9		
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	2	1.3			1	1.9		
浮動性めまい								
頭痛								
精神障害								
** CLASS TOTAL **	1	0.6	1	0.9				
不眠症	1	0.6	1	0.9				
生殖系および乳房障害								
** CLASS TOTAL **								
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
** CLASS TOTAL **	8	5.2	1	0.9			1	5.6
喀血	4	2.6						
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	3	1.9	1	0.9	1	1.9		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

AE OF INTEREST AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	85 - 96 WEEKS		97 - 108 WEEKS		109 - 120 WEEKS		121 - 132 WEEKS	
	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害								
そう痒症	1	0.6						
発疹					1	1.9		
血管障害								
** CLASS TOTAL **	3	1.9						

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT TIME PERIOD.
ONLY EVENTS WITH A COMPLETE START AND STOP DATE ARE INCLUDED IN THE ANALYSIS
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE41（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-25 発現時期別の有害事象（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR													
	0-4 Weeks	5-8 Weeks	9-12 Weeks	13-16 Weeks	17-20 Weeks	21-24 Weeks	25-36 Weeks	37-48 Weeks	49-60 Weeks	61-72 Weeks	73-84 Weeks	85-96 Weeks	97-108 Weeks	109-120 Weeks
Analysis set: safety analysis set	6	6	6	6	6	6	6	4	3	2	2	-	-	-
Incidence														
ざ瘡	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
関節痛	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
血圧上昇	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
労作性めまい	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
薬疹	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
薬物過敏症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
湿疹	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	-	-	-
頭痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
肝機能異常	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	0	0	0	0	0	-	-	-
高血圧	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
聴力低下	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	-	-	-
マイコバクテリウム検査	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	2 (50.0%)	0	1 (50.0%)	0	-	-	-
悪心	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	0	0	0	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (50.0%)	0	-	-	-
血沈亢進	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	-	-	-
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
耳鳴	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	0	-	-	-
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	0	0	0	0	-	-	-
Prevalence														
ざ瘡	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
関節痛	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-
血圧上昇	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
下痢	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0%)	1 (33.3%)	0	0	-	-	-
労作性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
薬疹	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
薬物過敏症	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
湿疹	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	-	-	-
心電図ＱＴ延長	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
胃炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	0	0	-	-	-

	TMC207/BR													
	0-4 Weeks	5-8 Weeks	9-12 Weeks	13-16 Weeks	17-20 Weeks	21-24 Weeks	25-36 Weeks	37-48 Weeks	49-60 Weeks	61-72 Weeks	73-84 Weeks	85-96 Weeks	97-108 Weeks	109-120 Weeks
頭痛	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
肝機能異常	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
高血圧	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	0	-	-	-
聴力低下	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	-	-	-
感覚鈍麻	0	0	1 (16.7%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	3 (50.0%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
インフルエンザ	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (33.3%)	0	0	-	-	-
マイコバクテリウム検査	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	2 (50.0%)	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
悪心	0	1 (16.7%)	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
血沈亢進	0	0	0	0	0	0	1 (16.7%)	1 (25.0%)	0	0	0	-	-	-
皮膚剥脱	0	0	0	1 (16.7%)	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	-	-	-
耳鳴	1 (16.7%)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (50.0%)	1 (50.0%)	-	-	-
視力障害	0	0	0	0	0	0	2 (33.3%)	2 (50.0%)	0	0	0	-	-	-

n: number of subjects with 1 or more events
Percentages are calculated based on the number of subjects with data at that time point.
Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.
Incidence: Adverse Events are counted in only one period according to their relative day of onset.
Relative day: Days from first TMC207 administration.
Prevalence: Adverse Events are counted in all consecutive periods from relative day of onset to the end.

[TSFAE06.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE06.SAS] 17APR2017, 09:04

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 37（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-26 重症度別の有害事象（治験薬投与期）

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY GRADE 2/3/4 EVENT																								
** CLASS TOTAL **	51	64.6	22	27.8	5	6.3	64	62.7	28	27.5	8	7.8	56	69.1	19	23.5	3	3.7	68	64.8	24	22.9	4	3.8
血液およびリンパ系障害																								
** CLASS TOTAL **	3	3.8	1	1.3			3	2.9	1	1.0			2	2.5					2	1.9				
貧血	2	2.5	1	1.3			2	2.0	1	1.0			1	1.2					1	1.0				
白血球増加症													1	1.2					1	1.0				
好中球増加症	1	1.3					1	1.0																
心臓障害																								
** CLASS TOTAL **													3	3.7					3	2.9				
狭心症													1	1.2					1	1.0				
頻脈													2	2.5					2	1.9				
耳および迷路障害																								
** CLASS TOTAL **	6	7.6	4	5.1			13	12.7	7	6.9			10	12.3	1	1.2			12	11.4	2	1.9		
耳垢栓塞													1	1.2					1	1.0				
伝音難聴	1	1.3	1	1.3			2	2.0	1	1.0														
難聴							1	1.0	1	1.0			2	2.5					3	2.9	1	1.0		
両耳難聴	3	3.8	2	2.5			6	5.9	3	2.9			2	2.5					2	1.9				
片耳難聴	2	2.5	1	1.3			4	3.9	2	2.0			1	1.2	1	1.2			2	1.9	1	1.0		
耳痛													1	1.2					1	1.0				
聴力低下	1	1.3					1	1.0																
耳鳴													3	3.7					3	2.9				
回転性めまい													1	1.2					1	1.0				
眼障害																								
** CLASS TOTAL **	2	2.5					2	2.0					1	1.2					1	1.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害																								
アレルギー性結膜炎	1	1.3					1	1.0																
視力低下													1	1.2					1	1.0				
視力障害	1	1.3					1	1.0																
胃腸障害																								
** CLASS TOTAL **	9	11.4					9	8.8					13	16.0					15	14.3	1	1.0		
腹部圧痛																			1	1.0	1	1.0		
下痢													3	3.7					3	2.9				
消化不良													1	1.2					1	1.0				
胃炎	4	5.1					4	3.9					4	4.9					4	3.8				
鼠径ヘルニア													1	1.2					1	1.0				
悪心	2	2.5					2	2.0					4	4.9					4	3.8				
歯痛	1	1.3					1	1.0					2	2.5					2	1.9				
嘔吐	2	2.5					2	2.0					5	6.2					6	5.7				
一般・全身障害および投与部位の状態																								
** CLASS TOTAL **	2	2.5					2	2.0					6	7.4					9	8.6				
胸痛	1	1.3					1	1.0					3	3.7					4	3.8				
注射部位疼痛	1	1.3					1	1.0					3	3.7					3	2.9				
非心臓性胸痛																			1	1.0				
発熱																			1	1.0				
免疫系障害																								
** CLASS TOTAL **	1	1.3					1	1.0					3	3.7					3	2.9				
食物アレルギー													1	1.2					1	1.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
免疫系障害																								
過敏症	1	1.3					1	1.0					2	2.5					2	1.9				
感染症および寄生虫症																								
** CLASS TOTAL **	8	10.1	3	3.8			8	7.8	3	2.9			6	7.4	1	1.2			6	5.7	1	1.0		
B型肝炎	2	2.5	1	1.3			2	2.0	1	1.0														
インフルエンザ													1	1.2					1	1.0				
下気道感染	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0														
中耳炎													1	1.2					1	1.0				
肺炎													1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
膿胸	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0														
気道感染	1	1.3					1	1.0					1	1.2					1	1.0				
皮下組織膿瘍	1	1.3					1	1.0																
水痘	1	1.3					1	1.0																
外陰部腟カンジダ症	1	1.3					1	1.0					2	2.5					2	1.9				
傷害、中毒および処置																								
合併症																								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.0	1	1.0	1	1.0	3	3.7	1	1.2			3	2.9	1	1.0		
アルコール中毒	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.0	1	1.0	1	1.0												
妊娠時の薬物曝露													1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
処置による疼痛													1	1.2					1	1.0				
軟部組織損傷													1	1.2					1	1.0				
臨床検査																								
** CLASS TOTAL **	8	10.1	5	6.3	1	1.3	10	9.8	6	5.9	2	2.0	7	8.6	3	3.7	1	1.2	8	7.6	4	3.8	1	1.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5					2	2.0					1	1.2					1	1.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査																								
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	1	1.3					1	1.0																
血中アミラーゼ増加	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0			1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
血中クレアチンホスホキナーゼ増加													1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
血中クレアチニン増加	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0														
血中尿酸増加	2	2.5	1	1.3			3	2.9	2	2.0			2	2.5	1	1.2	1	1.2	3	2.9	2	1.9	1	1.0
ｧｰｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ異常	1	1.3	1	1.3	1	1.3	1	1.0	1	1.0	1	1.0												
ｧｰｸﾞﾙﾀﾐﾙﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加													1	1.2					1	1.0				
糸球体濾過率減少													1	1.2					1	1.0				
リパーゼ増加													1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
プロトロンビン時間延長							1	1.0	1	1.0	1	1.0												
トランスアミナーゼ上昇	2	2.5	2	2.5	1	1.3	2	2.0	2	2.0	1	1.0												
白血球数増加							1	1.0																
代謝および栄養障害																								
** CLASS TOTAL **	18	22.8	10	12.7	3	3.8	23	22.5	13	12.7	5	4.9	23	28.4	12	14.8			25	23.8	14	13.3		
食欲減退	1	1.3					1	1.0											1	1.0				
糖尿病													1	1.2					1	1.0				
コントロール不良の糖尿病													1	1.2					1	1.0				
糖尿病性ケトアシドーシス							1	1.0	1	1.0	1	1.0												
痛風													1	1.2	1	1.2			1	1.0	1	1.0		
高血糖	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0			1	1.2					1	1.0				
高ナトリウム血症	1	1.3					1	1.0																
高尿酸血症	16	20.3	9	11.4	3	3.8	20	19.6	11	10.8	4	3.9	19	23.5	12	14.8			21	20.0	14	13.3		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害																								
低カリウム血症													2	2.5					2	1.9				
筋骨格系および結合組織障害																								
** CLASS TOTAL **	9	11.4	2	2.5			10	9.8	2	2.0			10	12.3					12	11.4				
関節痛	7	8.9	2	2.5			8	7.8	2	2.0			6	7.4					7	6.7				
関節炎													2	2.5					2	1.9				
背部痛													1	1.2					1	1.0				
肋軟骨炎	1	1.3					1	1.0																
筋肉痛	2	2.5					2	2.0					3	3.7					3	2.9				
四肢痛	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0									1	1.0				
肩回旋筋腱板症候群													1	1.2					1	1.0				
神経系障害																								
** CLASS TOTAL **	4	5.1	1	1.3			5	4.9	1	1.0			5	6.2					5	4.8				
浮動性めまい	1	1.3					2	2.0					1	1.2					1	1.0				
頭痛	2	2.5	1	1.3			2	2.0	1	1.0														
感覚鈍麻													1	1.2					1	1.0				
末梢性ニューロパチー	2	2.5					2	2.0																
錯感覚													2	2.5					2	1.9				
第７脳神経麻痺													1	1.2					1	1.0				
妊娠、産褥および周産期の状態																								
** CLASS TOTAL **													3	3.7	2	2.5	1	1.2	3	2.9	2	1.9	1	1.0
自然流産													1	1.2	1	1.2	1	1.2	1	1.0	1	1.0	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
妊娠、産褥および周産期の状態																								
妊娠													3	3.7	2	2.5			3	2.9	2	1.9		
精神障害																								
** CLASS TOTAL **	4	5.1	1	1.3			4	3.9	1	1.0			5	6.2					5	4.8				
不安	1	1.3					1	1.0																
錯乱状態													1	1.2					1	1.0				
うつ病	1	1.3					1	1.0					1	1.2					1	1.0				
希死念慮を有するうつ病													1	1.2					1	1.0				
不眠症	1	1.3					1	1.0					3	3.7					3	2.9				
自殺念慮	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0														
生殖系および乳房障害																								
** CLASS TOTAL **	2	2.5					2	2.0																
勃起不全	1	1.3					1	1.0																
月経過多	1	1.3					1	1.0																
呼吸器、胸郭および縦隔障害																								
** CLASS TOTAL **	9	11.4	2	2.5	1	1.3	12	11.8	2	2.0	1	1.0	5	6.2	1	1.2	1	1.2	6	5.7	2	1.9	2	1.9
気管支拡張症	1	1.3	1	1.3			1	1.0	1	1.0														
慢性閉塞性肺疾患	1	1.3					1	1.0																
咳嗽	2	2.5					2	2.0					1	1.2					1	1.0				
呼吸困難													2	2.5	1	1.2	1	1.2	3	2.9	2	1.9	1	1.0
労作性呼吸困難	1	1.3					1	1.0																

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207						PLACEBO - 24 WEEKS						ANY PLACEBO					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害																								
喀血	4	5.1	1	1.3	1	1.3	6	5.9	1	1.0	1	1.0	1	1.2					1	1.0				
胸膜痛	1	1.3					2	2.0					2	2.5					2	1.9				
気胸																			1	1.0	1	1.0	1	1.0
アレルギー性鼻炎													1	1.2					1	1.0				
皮膚および皮下組織障害																								
** CLASS TOTAL **	2	2.5					3	2.9					5	6.2					7	6.7				
ざ瘡													1	1.2					2	1.9				
ざ瘡様皮膚炎													1	1.2					1	1.0				
そう痒症	1	1.3					2	2.0					1	1.2					2	1.9				
全身性そう痒症													1	1.2					1	1.0				
発疹	1	1.3					1	1.0											1	1.0				
蕁麻疹													1	1.2					1	1.0				
血管障害																								
** CLASS TOTAL **													1	1.2					1	1.0				
血腫													1	1.2					1	1.0				

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY GRADE 2/3/4 EVENT												
** CLASS TOTAL **	174	55.8	66	21.2	11	3.5	187	55.8	72	21.5	14	4.2
血液およびリンパ系障害												
** CLASS TOTAL **	10	3.2	3	1.0			10	3.0	3	0.9		
貧血	3	1.0	2	0.6			3	0.9	2	0.6		
好酸球増加症	3	1.0					3	0.9				
白血球増加症	2	0.6	2	0.6			2	0.6	2	0.6		
リンパ節炎	2	0.6					2	0.6				
好中球増加症	1	0.3					1	0.3				
心臓障害												
** CLASS TOTAL **	4	1.3					4	1.2				
徐脈	1	0.3					1	0.3				
肺性心	2	0.6					2	0.6				
動悸	1	0.3					1	0.3				
頻脈	1	0.3					1	0.3				
耳および迷路障害												
** CLASS TOTAL **	16	5.1	6	1.9			23	6.9	9	2.7		
伝音難聴	1	0.3	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
難聴	2	0.6					3	0.9	1	0.3		
両耳難聴	6	1.9	4	1.3			9	2.7	5	1.5		
感音性難聴	1	0.3					1	0.3				
片耳難聴	2	0.6	1	0.3			4	1.2	2	0.6		
耳痛	2	0.6					2	0.6				
耳管障害	1	0.3					1	0.3				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
耳および迷路障害												
聴力低下	1	0.3					1	0.3				
耳鳴	1	0.3					1	0.3				
前庭障害	1	0.3					1	0.3				
眼障害												
** CLASS TOTAL **	6	1.9					6	1.8				
結膜出血	1	0.3					1	0.3				
アレルギー性結膜炎	2	0.6					2	0.6				
翼状片	1	0.3					1	0.3				
視力低下	1	0.3					1	0.3				
視力障害	1	0.3					1	0.3				
胃腸障害												
** CLASS TOTAL **	21	6.7	2	0.6			21	6.3	2	0.6		
上腹部痛	2	0.6					2	0.6				
下痢	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
胃炎	6	1.9					6	1.8				
悪心	7	2.2					7	2.1				
歯痛	1	0.3					1	0.3				
嘔吐	5	1.6	1	0.3			5	1.5	1	0.3		
一般・全身障害および投与部位の状態												
** CLASS TOTAL **	19	6.1					19	5.7				
無力症	2	0.6					2	0.6				
胸痛	7	2.2					7	2.1				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
一般・全身障害および投与部位の状態												
悪寒	1	0.3					1	0.3				
注射部位硬結	1	0.3					1	0.3				
注射部位疼痛	6	1.9					6	1.8				
末梢性浮腫	1	0.3					1	0.3				
発熱	2	0.6					2	0.6				
肝胆道系障害												
** CLASS TOTAL **	3	1.0	2	0.6			3	0.9	2	0.6		
肝機能異常	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
肝炎	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
肝毒性	1	0.3					1	0.3				
免疫系障害												
** CLASS TOTAL **	3	1.0					3	0.9				
過敏症	3	1.0					3	0.9				
感染症および寄生虫症												
** CLASS TOTAL **	22	7.1	6	1.9	1	0.3	22	6.6	6	1.8	1	0.3
真菌感染	1	0.3					1	0.3				
皮膚真菌感染	1	0.3					1	0.3				
B型肝炎	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
帯状疱疹	1	0.3					1	0.3				
下気道感染	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
肺感染	1	0.3					1	0.3				
伝染性軟属腫	1	0.3					1	0.3				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症												
中耳炎	1	0.3					1	0.3				
ウイルス性中耳炎	1	0.3					1	0.3				
肺炎	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
膿胸	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
気道感染	1	0.3					1	0.3				
副鼻腔炎	1	0.3					1	0.3				
皮下組織膿瘍	1	0.3					1	0.3				
歯膿瘍	1	0.3					1	0.3				
結核	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
上気道感染	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
水痘	1	0.3					1	0.3				
ウイルス感染	2	0.6					2	0.6				
外陰部膣カンジダ症	1	0.3					1	0.3				
傷害、中毒および処置合併症												
** CLASS TOTAL **	7	2.2	3	1.0	1	0.3	7	2.1	3	0.9	1	0.3
アルコール中毒	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
妊娠時の薬物曝露	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
前腕骨折	1	0.3					1	0.3				
関節捻挫	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
裂傷	1	0.3					1	0.3				
サンバーン	1	0.3					1	0.3				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査												
** CLASS TOTAL **	39	12.5	19	6.1	3	1.0	41	12.2	20	6.0	4	1.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.0	1	0.3			3	0.9	1	0.3		
ｱｽﾊﾟﾗｷﾞﾝ酸ｱﾐﾉﾄﾗﾝｽﾌｪﾗｰｾﾞ増加	4	1.3	3	1.0	1	0.3	4	1.2	3	0.9	1	0.3
血中アミラーゼ増加	3	1.0	1	0.3			3	0.9	1	0.3		
血中ビリルビン増加	1	0.3					1	0.3				
血中クレアチニン増加	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
血中ガストリン増加	1	0.3					1	0.3				
血中ナトリウム増加	2	0.6					2	0.6				
血中尿酸異常	1	0.3					1	0.3				
血中尿酸増加	13	4.2	6	1.9			14	4.2	7	2.1		
尿中血陽性	1	0.3					1	0.3				
心電図ＱＴ延長	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
ガーグルタミルトランスフェラーゼ異常	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
ガーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
肝酵素上昇	5	1.6	2	0.6	1	0.3	5	1.5	2	0.6	1	0.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.3					1	0.3				
尿中蛋白陽性	1	0.3					1	0.3				
プロトロンビン時間延長	1	0.3	1	0.3			2	0.6	2	0.6	1	0.3
血沈亢進	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
トランスアミナーゼ上昇	2	0.6	2	0.6	1	0.3	2	0.6	2	0.6	1	0.3
体重減少	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
白血球数増加	2	0.6					3	0.9				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害												
** CLASS TOTAL **	46	14.7	24	7.7	6	1.9	51	15.2	27	8.1	8	2.4
食欲減退	2	0.6					2	0.6				
脱水	2	0.6	1	0.3	1	0.3	2	0.6	1	0.3	1	0.3
糖尿病	1	0.3					1	0.3				
コントロール不良の糖尿病	1	0.3					1	0.3				
糖尿病性ケトアシドーシス							1	0.3	1	0.3	1	0.3
高血糖	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
高脂血症	1	0.3					1	0.3				
高ナトリウム血症	2	0.6					2	0.6				
高尿酸血症	38	12.2	20	6.4	5	1.6	42	12.5	22	6.6	6	1.8
低アルブミン血症	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
低カリウム血症	1	0.3					1	0.3				
低ナトリウム血症	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
筋骨格系および結合組織障害												
** CLASS TOTAL **	34	10.9	5	1.6			35	10.4	5	1.5		
関節痛	18	5.8	4	1.3			19	5.7	4	1.2		
関節炎	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
背部痛	2	0.6					2	0.6				
ばち状指	1	0.3					1	0.3				
肋軟骨炎	1	0.3					1	0.3				
筋痙縮	1	0.3					1	0.3				
筋力低下	1	0.3					1	0.3				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害												
筋骨格系胸痛	1	0.3					1	0.3				
筋骨格痛	1	0.3					1	0.3				
筋肉痛	5	1.6					5	1.5				
四肢痛	5	1.6	2	0.6			5	1.5	2	0.6		
骨膜炎	1	0.3					1	0.3				
神経系障害												
** CLASS TOTAL **	15	4.8	2	0.6			16	4.8	2	0.6		
無嗅覚	1	0.3					1	0.3				
浮動性めまい	1	0.3					2	0.6				
てんかん	1	0.3					1	0.3				
頭痛	5	1.6	1	0.3			5	1.5	1	0.3		
末梢性ニューロパチー	5	1.6	1	0.3			5	1.5	1	0.3		
錯感覚	1	0.3					1	0.3				
多発ニューロパチー	1	0.3					1	0.3				
振戦	1	0.3					1	0.3				
精神障害												
** CLASS TOTAL **	10	3.2	3	1.0			10	3.0	3	0.9		
激越	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
不安	1	0.3					1	0.3				
うつ病	3	1.0					3	0.9				
幻覚	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
演技性人格障害	1	0.3					1	0.3				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
精神障害												
不眠症	3	1.0					3	0.9				
自殺念慮	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
腎および尿路障害												
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
腎機能障害	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3	1	0.3
生殖系および乳房障害												
** CLASS TOTAL **	4	1.3					4	1.2				
子宮頚部上皮異形成	1	0.3					1	0.3				
勃起不全	1	0.3					1	0.3				
月経過多	2	0.6					2	0.6				
外陰膣そう痒症	1	0.3					1	0.3				
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
** CLASS TOTAL **	14	4.5	4	1.3	1	0.3	17	5.1	4	1.2	1	0.3
気管支拡張症	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
慢性閉塞性肺疾患	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
咳嗽	2	0.6					2	0.6				
呼吸困難	2	0.6	1	0.3			2	0.6	1	0.3		
労作性呼吸困難	1	0.3					1	0.3				
喀血	4	1.3	1	0.3	1	0.3	6	1.8	1	0.3	1	0.3
水気胸	1	0.3					1	0.3				
胸膜痛	1	0.3					2	0.6				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS						ANY TMC207					
	AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4		AT LEAST GRADE 2		AT LEAST GRADE 3		AT LEAST GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
気胸	1	0.3					1	0.3				
皮膚および皮下組織障害												
** CLASS TOTAL **	9	2.9	1	0.3			10	3.0	1	0.3		
脱毛症	1	0.3	1	0.3			1	0.3	1	0.3		
そう痒症	1	0.3					2	0.6				
発疹	2	0.6					2	0.6				
斑状丘疹状皮疹	2	0.6					2	0.6				
丘疹性皮疹	1	0.3					1	0.3				
皮膚変色	1	0.3					1	0.3				
蕁麻疹	1	0.3					1	0.3				

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：Display SAF.35 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-27 重症度別の有害事象（BR 単独投与期）

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害																
** CLASS TOTAL **	1	4.2					1	4.2								
貧血							1	4.2								
リンパ節症	1	4.2														
心臓障害																
** CLASS TOTAL **			1	4.2											1	4.3
心筋梗塞															1	4.3
洞性頻脈			1	4.2												
耳および迷路障害																
** CLASS TOTAL **	9	37.5	1	4.2					5	21.7	1	4.3				
耳垢栓塞	2	8.3							1	4.3						
両耳難聴	4	16.7	1	4.2					2	8.7	1	4.3				
片耳難聴	1	4.2							1	4.3						
耳痛	2	8.3														
内耳の炎症	1	4.2														
耳鳴	1	4.2							1	4.3						
鼓膜充血									1	4.3						
眼障害																
** CLASS TOTAL **	4	16.7	1	4.2					6	26.1						
結膜炎	1	4.2	1	4.2					3	13.0						
眼痛	1	4.2														

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害																
眼そう痒症	1	4.2							1	4.3						
翼状片	2	8.3							2	8.7						
視力低下									1	4.3						
胃腸障害																
** CLASS TOTAL **	5	20.8	2	8.3					6	26.1	2	8.7				
腹部膨満									1	4.3						
腹痛	2	8.3														
下腹部痛	1	4.2														
上腹部痛	1	4.2														
便秘	2	8.3	1	4.2					1	4.3						
下痢			1	4.2					1	4.3						
消化不良											1	4.3				
痔核	1	4.2														
口唇腫脹	1	4.2														
悪心									5	21.7	1	4.3				
舌苔	1	4.2														
歯痛	1	4.2	1	4.2												
嘔吐			1	4.2												

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態																
** CLASS TOTAL **	4	16.7	3	12.5					5	21.7						
胸部不快感									1	4.3						
捻髪音	1	4.2														
疲労	1	4.2	1	4.2												
注射部位疼痛			1	4.2					3	13.0						
局所腫脹			1	4.2												
倦怠感	1	4.2														
非心臓性胸痛	2	8.3	2	8.3					1	4.3						
末梢性浮腫	1	4.2														
疼痛	1	4.2														
発熱	1	4.2														
感染症および寄生虫症																
** CLASS TOTAL **	5	20.8	4	16.7	1	4.2	1	4.2	2	8.7	2	8.7				
ダニ皮膚炎	1	4.2														
バルトリン腺膿瘍	1	4.2														
体部白癬	2	8.3							1	4.3						
真菌感染			1	4.2												
皮膚真菌感染	1	4.2														
陰部ヘルペス	1	4.2														

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症																
帯状疱疹			1	4.2							1	4.3				
インフルエンザ	5	20.8														
大葉性肺炎							1	4.2								
下気道感染	1	4.2	2	8.3												
鼻咽頭炎	2	8.3							1	4.3						
口腔カンジダ症			1	4.2												
口腔ヘルペス	1	4.2														
中耳炎			1	4.2												
急性中耳炎											1	4.3				
膿疱性皮疹	1	4.2														
気道感染					1	4.2										
鼻炎			1	4.2												
足部白癬	1	4.2														
癜風	1	4.2														
結核							1	4.2								
上気道感染	3	12.5							1	4.3						
尿路感染	2	8.3														
膣カンジダ症									1	4.3						
ウイルス性咽頭炎	1	4.2														

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症																
** CLASS TOTAL **	3	12.5			1	4.2			1	4.3			1	4.3		
薬物毒性					1	4.2										
関節捻挫	1	4.2														
裂傷	1	4.2														
交通事故													1	4.3		
皮膚裂傷	1	4.2														
軟部組織損傷									1	4.3						
臨床検査																
** CLASS TOTAL **	3	12.5			4	16.7			1	4.3			1	4.3		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					1	4.2										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	4.2												
血中クレアチニン増加			1	4.2												
血中ガストリン増加	1	4.2														
血中尿酸増加					1	4.2										
ＣＤ４リンパ球減少			1	4.2												
心室肥大の心電図所見	1	4.2														
心電図ＱＴ補正																
間隔延長									1	4.3						
膵酵素増加					1	4.2										
プロトロンビン時間延長	1	4.2											1	4.3		

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査																
肺機能検査値低下									1	4.3						
トランスアミナーゼ上昇					1	4.2										
体重減少			1	4.2												
代謝および栄養障害																
** CLASS TOTAL **	1	4.2	1	4.2	1	4.2			1	4.3					1	4.3
食欲不振	1	4.2	1	4.2					1	4.3						
悪液質			1	4.2												
食欲減退			1	4.2												
脱水	1	4.2	1	4.2												
糖尿病性ケトアシドーシス															1	4.3
高尿酸血症					1	4.2										
低カリウム血症	1	4.2														
筋骨格系および結合組織障害																
** CLASS TOTAL **	4	16.7	5	20.8					11	47.8	1	4.3				
関節痛	2	8.3	3	12.5					4	17.4						
背部痛	2	8.3							2	8.7	1	4.3				
骨痛	1	4.2														
肋軟骨炎									1	4.3						
椎間関節症候群									1	4.3						
筋骨格系胸痛			1	4.2												

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害																
筋骨格痛	2	8.3	1	4.2					2	8.7						
筋痛			2	8.3					1	4.3						
頸部痛	1	4.2														
四肢の結節									1	4.3						
骨関節炎	1	4.2														
四肢痛	2	8.3	1	4.2					4	17.4						
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）																
** CLASS TOTAL **	2	8.3														
真珠腫	1	4.2														
ケラトアカントーマ	1	4.2														
神経系障害																
** CLASS TOTAL **	2	8.3							3	13.0						
灼熱感	1	4.2														
浮動性めまい									2	8.7						
頭痛	2	8.3							3	13.0						
精神障害																
** CLASS TOTAL **	1	4.2	2	8.3					3	13.0	3	13.0				
錯乱状態			1	4.2							2	8.7				
うつ病									1	4.3						

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
精神障害																
気分変調性障害									1	4.3						
幻覚									1	4.3						
不眠症	1	4.2	1	4.2					2	8.7	1	4.3				
リビド消失									1	4.3						
精神病性障害											1	4.3				
生殖系および乳房障害																
** CLASS TOTAL **	4	16.7	1	4.2					2	8.7						
無月経	2	8.3														
乳房嚢胞	1	4.2														
性器分泌物	1	4.2														
性器出血			1	4.2					1	4.3						
女性化乳房	2	8.3							1	4.3						
陰部そう痒症	1	4.2														
腟分泌物	1	4.2														
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
** CLASS TOTAL **	5	20.8	2	8.3					2	8.7	1	4.3				
喘息									1	4.3						
咳嗽	1	4.2									1	4.3				
呼吸困難	1	4.2	1	4.2												
喀血	1	4.2														

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害																
鼻閉	3	12.5														
咽喉頭疼痛	3	12.5							1	4.3						
胸水	1	4.2	1	4.2												
気胸	1	4.2														
皮膚および皮下組織障害																
** CLASS TOTAL **	6	25.0	4	16.7					6	26.1	1	4.3				
ざ瘡	3	12.5	1	4.2					1	4.3	1	4.3				
日光性角化症			1	4.2												
脱毛症	1	4.2														
水疱	1	4.2														
湿疹			1	4.2												
光線過敏性反応									2	8.7						
そう痒症	1	4.2	1	4.2					1	4.3						
全身性そう痒症	1	4.2														
発疹	3	12.5							1	4.3						
斑状皮疹									1	4.3						
そう痒性皮疹	1	4.2														
脂漏性皮膚炎	1	4.2														
皮膚色素過剰	1	4.2														
蕁麻疹									1	4.3						

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP															
	PLACEBO								TMC207							
	GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING		GRADE 1 OR MILD		GRADE 2 OR MODERATE		GRADE 3 OR SEVERE		GRADE 4 OR LIFE THREATENING	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血管障害																
** CLASS TOTAL **							1	4.2								
深部静脈血栓症							1	4.2								

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.5（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-28 重症度別の有害事象の概要（BR 単独投与期）
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

ANALYSIS PHASE=BACKBONE

TOTAL N OF SUBJECTS WITH ...	PLACEBO	TMC207	ALL SUBJECTS
DATA	24	23	47
GRADE 1 EVENTS	18 (75.0%)	19 (82.6%)	37 (78.7%)
GRADE 2 EVENTS	10 (41.7%)	9 (39.1%)	19 (40.4%)
GRADE 3 EVENTS	5 (20.8%)	2 (8.7%)	7 (14.9%)
GRADE 4 EVENTS	1 (4.2%)	2 (8.7%)	3 (6.4%)

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.2（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-29 Grade 3 以上の有害事象（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT OF AT LEAST GRADE 3						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	34	43.0	63	39.4
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	11	13.9	24	15.0
高尿酸血症	13	16.0	10	12.7	23	14.4
高血糖			1	1.3	1	0.6
痛風	1	1.2			1	0.6
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	4	4.9	8	10.1	12	7.5
肺結核			2	2.5	2	1.3
結核	3	3.7	2	2.5	5	3.1
気管支拡張症			1	1.3	1	0.6
Ｂ型肝炎			1	1.3	1	0.6
下気道感染			1	1.3	1	0.6
肺炎	1	1.2	1	1.3	2	1.3
膿胸			1	1.3	1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	7	8.9	10	6.3
トランスアミナーゼ上昇			2	2.5	2	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中アミラーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
血中尿酸増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常			1	1.3	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.2			1	0.6
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	4	5.1	5	3.1
両耳難聴			2	2.5	2	1.3
伝音難聴			1	1.3	1	0.6
難聴			1	1.3	1	0.6
片耳難聴	1	1.2	1	1.3	2	1.3
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **			3	3.8	3	1.9
腹痛			1	1.3	1	0.6
胃炎			1	1.3	1	0.6
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	3	3.8	6	3.8
アルコール中毒			1	1.3	1	0.6
薬物毒性			1	1.3	1	0.6
軟部組織損傷			1	1.3	1	0.6
妊娠時の薬物暴露	1	1.2			1	0.6
上腕骨骨折	1	1.2			1	0.6
骨盤骨折	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	3	3.8	4	2.5
脳血管発作			1	1.3	1	0.6
頭痛			1	1.3	1	0.6
不全片麻痺			1	1.3	1	0.6
顔面神経麻痺	1	1.2			1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	4	4.9	3	3.8	7	4.4
喀血	1	1.2	2	2.5	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	1.2	1	1.3	2	1.3
気胸	1	1.2			1	0.6
肺空洞形成	1	1.2			1	0.6
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **			2	2.5	2	1.3
貧血			1	1.3	1	0.6
白血球増加症			1	1.3	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **			2	2.5	2	1.3
関節痛			2	2.5	2	1.3
四肢痛			1	1.3	1	0.6
内分泌障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
甲状腺機能亢進症			1	1.3	1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
黄疸眼			1	1.3	1	0.6
肝胆道系障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
肝炎			1	1.3	1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3	3	1.9
自然流産	1	1.2	1	1.3	2	1.3
妊娠	2	2.5			2	1.3
精神障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	2	1.3
自殺念慮			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
精神障害						
うつ病	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
高血圧			1	1.3	1	0.6
外科および内科処置						
** CLASS TOTAL **	4	4.9			4	2.5
外科手術	4	4.9			4	2.5

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE10（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-30 Grade 4 の有害事象（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT OF GRADE 4						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	11	13.9	17	10.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **			3	3.8	3	1.9
高尿酸血症			3	3.8	3	1.9
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5	3	1.9
肺炎			1	1.3	1	0.6
結核	1	1.2	1	1.3	2	1.3
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **			2	2.5	2	1.3
アルコール中毒			1	1.3	1	0.6
軟部組織損傷			1	1.3	1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **			2	2.5	2	1.3
脳血管発作			1	1.3	1	0.6
不全片麻痺			1	1.3	1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
難聴			1	1.3	1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	2	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常			1	1.3	1	0.6
トランスアミナーゼ上昇			1	1.3	1	0.6
血中尿酸増加	1	1.2			1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3	4	2.5
喀血			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
呼吸困難	1	1.2			1	0.6
気胸	1	1.2			1	0.6
肺空洞形成	1	1.2			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
自然流産	1	1.2			1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE11（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-31 Grade 3 以上の有害事象（結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT OF AT LEAST GRADE 3		
** CLASS TOTAL **	78	33.5
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
貧血	6	2.6
白血球増加症	2	0.9
血小板減少症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
うっ血性心不全	2	0.9
肺性心	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
両耳難聴	2	0.9
感音性難聴	1	0.4
眼障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
視力低下	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
上腹部痛	1	0.4
アルコール性膵炎	1	0.4
下痢	1	0.4
胃炎	1	0.4
嘔吐	1	0.4
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
末梢性浮腫	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
肝機能異常	2	0.9
肝炎	3	1.3
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	12	5.2
胃腸炎	1	0.4
肺膿瘍	1	0.4
肺感染	1	0.4
肺炎	3	1.3
膿気胸	1	0.4
膿胸	1	0.4
結核	6	2.6
上気道感染	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
妊娠時の薬物曝露	1	0.4
関節捻挫	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	29	12.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	8	3.4
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸増加	9	3.9
尿中血陽性	1	0.4
心電図ＱＴ延長	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
ｇ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7
肝酵素上昇	4	1.7
ＨＩＶ検査陽性	1	0.4
血沈亢進	1	0.4
体重減少	1	0.4
体重増加	1	0.4
白血球数増加	2	0.9
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	20	8.6
悪液質	1	0.4
脱水	1	0.4
高血糖	1	0.4
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	13	5.6
低アルブミン血症	2	0.9
低ナトリウム血症	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
関節痛	2	0.9
関節炎	2	0.9
四肢痛	1	0.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
脳出血	1	0.4
虚血性脳梗塞	1	0.4
末梢性ニューロパチー	1	0.4
神経毒性	2	0.9
錯感覚	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
激越	1	0.4
幻覚	1	0.4
精神症状	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
腎機能障害	1	0.4
尿管狭窄	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	9	3.9
喘息	1	0.4
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4
咳嗽	1	0.4
呼吸困難	2	0.9
喀血	3	1.3
気胸	2	0.9
肺出血	1	0.4
呼吸不全	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
脱毛症	1	0.4
乾癬	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
高血圧	1	0.4
血液量減少性ショック	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE09（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-32 Grade 4 の有害事象（結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT OF GRADE 4		
** CLASS TOTAL **	24	10.3
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
貧血	2	0.9
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
肝機能異常	1	0.4
肝炎	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
肺感染	1	0.4
結核	2	0.9
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	10	4.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	0.9
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.9
肝酵素上昇	3	1.3
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
脱水	1	0.4
高尿酸血症	3	1.3
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
脳出血	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
虚血性脳梗塞	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
腎機能障害	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
喀血	1	0.4
気胸	1	0.4
肺出血	1	0.4
呼吸不全	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
高血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE10（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-33 Grade 3 以上の有害事象（治験薬投与期，結核治療期）

（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	2 (33.3%)	2 (33.3%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
肝胆道系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
肝機能異常	1 (16.7%)	1 (16.7%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE04.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE04.SAS] 11APR2017, 10:46

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 36（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-34 治験薬と関連性がある有害事象（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

A) PART A

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED TO TMC207								
** CLASS TOTAL **	55	69.6	69	67.6	56	69.1	68	64.8
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9	2	2.5	2	1.9
上室性不整脈					1	1.2	1	1.0
房室ブロック	1	1.3	1	1.0				
右脚ブロック	1	1.3	1	1.0				
伝導障害	1	1.3	1	1.0				
洞性徐脈					1	1.2	1	1.0
耳および迷路障害								
** CLASS TOTAL **	4	5.1	4	3.9	8	9.9	11	10.5
難聴	2	2.5	2	2.0	2	2.5	2	1.9
両耳難聴					3	3.7	3	2.9
片耳難聴	2	2.5	2	2.0	1	1.2	4	3.8
聴覚障害					1	1.2	1	1.0
耳鳴	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
回転性めまい					1	1.2	1	1.0
眼障害								
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9	1	1.2	1	1.0
眼そう痒症	1	1.3	1	1.0				
羞明	1	1.3	1	1.0				
霧視	1	1.3	1	1.0				
視力低下					1	1.2	1	1.0
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	29	36.7	36	35.3	29	35.8	31	29.5
腹痛					2	2.5	3	2.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害								
下腹部痛			1	1.0				
上腹部痛	2	2.5	2	2.0	3	3.7	3	2.9
便秘	2	2.5	2	2.0				
下痢			3	2.9	2	2.5	2	1.9
消化不良					2	2.5	3	2.9
胃炎	4	5.1	4	3.9	9	11.1	9	8.6
舌炎					1	1.2	1	1.0
悪心	16	20.3	21	20.6	12	14.8	12	11.4
嘔吐	13	16.5	13	12.7	10	12.3	10	9.5
一般・全身障害および投与部位の状態								
** CLASS TOTAL **	5	6.3	5	4.9	1	1.2	1	1.0
無力症	1	1.3	1	1.0				
胸部不快感	1	1.3	1	1.0				
胸痛	2	2.5	2	2.0				
疲労					1	1.2	1	1.0
疼痛	1	1.3	1	1.0				
免疫系障害								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.0				
過敏症	1	1.3	1	1.0				
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **					3	3.7	3	2.9
毛包炎					1	1.2	1	1.0
インフルエンザ					1	1.2	1	1.0
外陰部膣カンジダ症					1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査								
** CLASS TOTAL **	10	12.7	12	11.8	8	9.9	10	9.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	2	2.0				
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3.8	3	2.9				
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.3	1	1.0				
血中アミラーゼ増加	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.3	1	1.0				
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	1.3	1	1.0				
血中クレアチニン増加	1	1.3	1	1.0			1	1.0
血中ガストリン増加					2	2.5	2	1.9
血中尿酸増加	1	1.3	2	2.0	1	1.2	3	2.9
心電図ＱＴ延長	2	2.5	2	2.0	4	4.9	4	3.8
心電図Ｔ波逆転					1	1.2	1	1.0
リパーゼ増加					1	1.2	1	1.0
ペプシノーゲン１増加			1	1.0				
トランスアミナーゼ上昇	3	3.8	3	2.9				
代謝および栄養障害								
** CLASS TOTAL **	13	16.5	13	12.7	15	18.5	17	16.2
食欲減退	3	3.8	3	2.9	1	1.2	1	1.0
痛風					1	1.2	1	1.0
高血糖					1	1.2	1	1.0
高尿酸血症	9	11.4	9	8.8	11	13.6	13	12.4
低カリウム血症	1	1.3	1	1.0	3	3.7	3	2.9
低マグネシウム血症					1	1.2	1	1.0
低ナトリウム血症					1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	14	17.7	19	18.6	10	12.3	13	12.4
関節痛	11	13.9	15	14.7	8	9.9	11	10.5
筋痙縮					1	1.2	1	1.0
筋肉痛	5	6.3	5	4.9	3	3.7	3	2.9
四肢痛	1	1.3	2	2.0				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
** CLASS TOTAL **					1	1.2	1	1.0
皮膚良性新生物					1	1.2	1	1.0
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	11	13.9	15	14.7	15	18.5	17	16.2
灼熱感	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
浮動性めまい	5	6.3	7	6.9	8	9.9	9	8.6
頭痛	5	6.3	7	6.9	5	6.2	6	5.7
感覚鈍麻					1	1.2	1	1.0
末梢性ニューロパチー	1	1.3	1	1.0				
錯感覚	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
妊娠、産褥および周産期の状態								
** CLASS TOTAL **					1	1.2	1	1.0
自然流産					1	1.2	1	1.0
精神障害								
** CLASS TOTAL **	6	7.6	6	5.9	3	3.7	3	2.9
不安	1	1.3	1	1.0				
うつ病					1	1.2	1	1.0
不眠症	5	6.3	5	4.9	2	2.5	2	1.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
生殖系および乳房障害								
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.0	6	7.4	7	6.7
無月経					1	1.2	1	1.0
乳房腫瘤	1	1.3	1	1.0				
乳房痛	1	1.3	1	1.0			1	1.0
乳房圧痛					1	1.2	1	1.0
勃起不全					2	2.5	2	1.9
女性化乳房	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
乳頭痛					1	1.2	1	1.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	2	2.0	1	1.2	1	1.0
慢性閉塞性肺疾患	1	1.3	1	1.0				
呼吸困難					1	1.2	1	1.0
鼻閉			1	1.0				
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	7	8.9	11	10.8	12	14.8	16	15.2
ざ瘡					1	1.2	1	1.0
ざ瘡様皮膚炎					1	1.2	1	1.0
アレルギー性皮膚炎	1	1.3	1	1.0				
多汗症			1	1.0				
そう痒症	2	2.5	4	3.9	7	8.6	8	7.6
全身性そう痒症					1	1.2	1	1.0
発疹	3	3.8	5	4.9			3	2.9
全身性皮疹	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
丘疹性皮疹	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
脂漏性皮膚炎					1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害								
蕁麻疹					1	1.2	1	1.0
血管障害								
** CLASS TOTAL **					1	1.2	1	1.0
拡張期高血圧					1	1.2	1	1.0

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

B) PART B

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED TO TMC207				
** CLASS TOTAL **	130	41.7	144	43.0
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	3	1.0	3	0.9
貧血	2	0.6	2	0.6
白血球増加症	1	0.3	1	0.3
好中球増加症	1	0.3	1	0.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	7	2.2	7	2.1
房室ブロック	1	0.3	1	0.3
徐脈	1	0.3	1	0.3
右脚ブロック	2	0.6	2	0.6
伝導障害	1	0.3	1	0.3
動悸	1	0.3	1	0.3
洞性徐脈	1	0.3	1	0.3
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	9	2.9	9	2.7
難聴	3	1.0	3	0.9
片耳難聴	2	0.6	2	0.6
耳鳴	4	1.3	4	1.2
回転性めまい	2	0.6	2	0.6
眼障害				
** CLASS TOTAL **	5	1.6	5	1.5
結膜炎	2	0.6	2	0.6
眼そう痒症	1	0.3	1	0.3
羞明	1	0.3	1	0.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
眼障害				
霧視	1	0.3	1	0.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	57	18.3	64	19.1
腹痛	1	0.3	1	0.3
下腹部痛			1	0.3
上腹部痛	3	1.0	3	0.9
異常便	1	0.3	1	0.3
便秘	4	1.3	4	1.2
下痢	5	1.6	8	2.4
消化不良	3	1.0	3	0.9
胃炎	6	1.9	6	1.8
胃食道逆流性疾患	1	0.3	1	0.3
舌痛	1	0.3	1	0.3
悪心	26	8.3	31	9.3
嘔吐	23	7.4	23	6.9
一般・全身障害および投与部位の状態				
** CLASS TOTAL **	10	3.2	10	3.0
無力症	5	1.6	5	1.5
胸部不快感	1	0.3	1	0.3
胸痛	3	1.0	3	0.9
疼痛	1	0.3	1	0.3
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
肝毒性	1	0.3	1	0.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
過敏症	1	0.3	1	0.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	2	0.6	2	0.6
毛包炎	1	0.3	1	0.3
口腔カンジダ症	1	0.3	1	0.3
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	27	8.7	29	8.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	3	1.0	3	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	4	1.3	4	1.2
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.3	1	0.3
血中アミラーゼ増加	3	1.0	3	0.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.3	1	0.3
血中クレアチニン増加	2	0.6	2	0.6
血中尿酸増加	5	1.6	6	1.8
心電図ＱＴ延長	7	2.2	7	2.1
肝酵素上昇	3	1.0	3	0.9
ペプシノーゲン１増加	1	0.3	2	0.6
トランスアミナーゼ上昇	3	1.0	3	0.9
体重減少	1	0.3	1	0.3
白血球数減少	1	0.3	1	0.3
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	17	5.4	17	5.1
食欲減退	4	1.3	4	1.2

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	10	3.2	10	3.0
低カリウム血症	3	1.0	3	0.9
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	31	9.9	36	10.7
関節痛	17	5.4	21	6.3
関節炎	1	0.3	1	0.3
筋痙縮	2	0.6	2	0.6
筋力低下	1	0.3	1	0.3
筋肉痛	9	2.9	9	2.7
四肢痛	6	1.9	7	2.1
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	28	9.0	32	9.6
無嗅覚	1	0.3	1	0.3
灼熱感	1	0.3	1	0.3
浮動性めまい	9	2.9	11	3.3
頭痛	14	4.5	16	4.8
末梢性ニューロパチー	2	0.6	2	0.6
錯感覚	3	1.0	3	0.9
振戦	1	0.3	1	0.3
精神障害				
** CLASS TOTAL **	13	4.2	13	3.9
不安	1	0.3	1	0.3
譫妄	1	0.3	1	0.3
不眠症	11	3.5	11	3.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	4	1.3	4	1.2
乳房腫瘤	1	0.3	1	0.3
乳房痛	1	0.3	1	0.3
女性化乳房	2	0.6	2	0.6
外陰膣そう痒症	1	0.3	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	2	0.6
慢性閉塞性肺疾患	1	0.3	1	0.3
鼻閉			1	0.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	21	6.7	25	7.5
アレルギー性皮膚炎	2	0.6	2	0.6
皮膚乾燥	1	0.3	1	0.3
多汗症			1	0.3
そう痒症	9	2.9	11	3.3
発疹	4	1.3	6	1.8
紅斑性皮疹	1	0.3	1	0.3
全身性皮疹	2	0.6	2	0.6
斑状丘疹状皮疹	2	0.6	2	0.6
丘疹性皮疹	1	0.3	1	0.3
血管障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
低血圧	1	0.3	1	0.3

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：Display SAF.56 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-35 BR 薬と関連性がある有害事象（治験薬投与期）
（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

A) PART A

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED TO BR								
** CLASS TOTAL **	73	92.4	93	91.2	71	87.7	92	87.6
血液およびリンパ系障害								
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9				
貧血	2	2.5	2	2.0				
好酸球増加症	1	1.3	1	1.0				
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
狭心症					1	1.2	1	1.0
右脚ブロック	1	1.3	1	1.0				
伝導障害	1	1.3	1	1.0				
耳および迷路障害								
** CLASS TOTAL **	20	25.3	28	27.5	24	29.6	33	31.4
伝音難聴	1	1.3	2	2.0				
難聴	3	3.8	4	3.9	4	4.9	5	4.8
両耳難聴	4	5.1	8	7.8	6	7.4	9	8.6
片耳難聴	9	11.4	12	11.8	6	7.4	11	10.5
耳痛	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
聴覚障害	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
聴覚過敏	1	1.3	1	1.0				
聴力低下	2	2.5	2	2.0	2	2.5	2	1.9
耳鳴	2	2.5	2	2.0	9	11.1	9	8.6
回転性めまい					1	1.2	1	1.0
眼障害								
** CLASS TOTAL **	4	5.1	4	3.9	4	4.9	4	3.8
眼そう痒症	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害								
羞明	1	1.3	1	1.0				
霧視	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
視力低下					1	1.2	1	1.0
視力障害	1	1.3	1	1.0				
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	43	54.4	51	50.0	44	54.3	51	48.6
腹痛	1	1.3	1	1.0	4	4.9	6	5.7
下腹部痛			1	1.0				
上腹部痛	6	7.6	6	5.9	6	7.4	7	6.7
腹部圧痛							1	1.0
便秘	1	1.3	1	1.0				
下痢	1	1.3	4	3.9	6	7.4	6	5.7
消化不良	2	2.5	2	2.0	5	6.2	6	5.7
嚥下障害	1	1.3	1	1.0				
心窩部不快感					1	1.2	1	1.0
鼓腸	1	1.3	1	1.0				
胃炎	6	7.6	6	5.9	11	13.6	11	10.5
舌炎					2	2.5	2	1.9
悪心	28	35.4	34	33.3	25	30.9	26	24.8
流涎過多					1	1.2	1	1.0
嘔吐	18	22.8	19	18.6	21	25.9	24	22.9
一般・全身障害および投与部位の状態								
** CLASS TOTAL **	10	12.7	10	9.8	10	12.3	10	9.5
適用部位疼痛	2	2.5	2	2.0				
無力症	1	1.3	1	1.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
一般・全身障害および投与部位の状態								
胸部不快感	1	1.3	1	1.0				
胸痛	1	1.3	1	1.0				
疲労					1	1.2	1	1.0
注射部位疼痛	4	5.1	4	3.9	10	12.3	10	9.5
倦怠感	1	1.3	1	1.0				
疼痛	2	2.5	2	2.0				
肝胆道系障害								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.0				
肝炎	1	1.3	1	1.0				
免疫系障害								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
過敏症	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9	5	6.2	5	4.8
毛包炎					1	1.2	1	1.0
インフルエンザ					1	1.2	1	1.0
口腔カンジダ症	1	1.3	1	1.0				
皮下組織膿瘍	1	1.3	1	1.0				
外陰部腟カンジダ症	1	1.3	1	1.0	3	3.7	3	2.9
傷害、中毒および処置合併症								
** CLASS TOTAL **							1	1.0
肉離れ							1	1.0
臨床検査								
** CLASS TOTAL **	12	15.2	14	13.7	10	12.3	13	12.4
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査								
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3.8	3	2.9				
血中アルカリホスファターゼ増加	1	1.3	1	1.0				
血中アミラーゼ増加	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.3	1	1.0				
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.3	1	1.0				
血中クレアチニン増加	1	1.3	1	1.0			1	1.0
血中尿酸増加	5	6.3	6	5.9	3	3.7	5	4.8
心電図ＱＴ延長					2	2.5	2	1.9
糸球体濾過率減少					2	2.5	2	1.9
リパーゼ増加					1	1.2	1	1.0
ペプシノーゲン１増加			1	1.0				
トランスアミナーゼ上昇	3	3.8	3	2.9				
尿円柱							1	1.0
体重減少					1	1.2	1	1.0
代謝および栄養障害								
** CLASS TOTAL **	27	34.2	31	30.4	27	33.3	30	28.6
食欲減退	7	8.9	7	6.9	1	1.2	2	1.9
痛風	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
高尿酸血症	18	22.8	22	21.6	24	29.6	27	25.7
低カリウム血症	3	3.8	3	2.9	3	3.7	3	2.9
低マグネシウム血症					1	1.2	1	1.0
低ナトリウム血症	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	29	36.7	34	33.3	25	30.9	29	27.6
関節痛	24	30.4	28	27.5	18	22.2	21	20.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害								
関節炎					2	2.5	2	1.9
背部痛	1	1.3	1	1.0				
肋軟骨炎	1	1.3	1	1.0				
関節硬直					1	1.2	1	1.0
筋痙縮	3	3.8	3	2.9	3	3.7	3	2.9
筋骨格痛	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
筋肉痛	6	7.6	6	5.9	5	6.2	5	4.8
筋炎					1	1.2	1	1.0
四肢痛	2	2.5	3	2.9			1	1.0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
** CLASS TOTAL **					1	1.2	1	1.0
皮膚良性新生物					1	1.2	1	1.0
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	18	22.8	23	22.5	17	21.0	19	18.1
灼熱感	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
浮動性めまい	7	8.9	10	9.8	6	7.4	7	6.7
頭痛	8	10.1	10	9.8	8	9.9	9	8.6
感覚鈍麻					1	1.2	1	1.0
末梢性ニューロパチー	2	2.5	2	2.0				
錯感覚	2	2.5	2	2.0	2	2.5	2	1.9
傾眠					1	1.2	1	1.0
妊娠、産褥および周産期の状態								
** CLASS TOTAL **					1	1.2	1	1.0
自然流産					1	1.2	1	1.0

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
精神障害								
** CLASS TOTAL **	11	13.9	12	11.8	10	12.3	10	9.5
激越	1	1.3	1	1.0				
不安	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
錯乱状態					1	1.2	1	1.0
うつ病	1	1.3	1	1.0	1	1.2	1	1.0
軽躁	1	1.3	1	1.0				
不眠症	7	8.9	7	6.9	9	11.1	9	8.6
リビドー減退	1	1.3	1	1.0				
リビド消失			1	1.0				
夜間恐怖	1	1.3	1	1.0				
自殺念慮	1	1.3	1	1.0				
生殖系および乳房障害								
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	2.9	7	8.6	9	8.6
無月経					1	1.2	1	1.0
乳房腫瘤	1	1.3	1	1.0				
乳房痛	1	1.3	1	1.0			1	1.0
乳房圧痛					2	2.5	2	1.9
勃起不全					2	2.5	2	1.9
女性化乳房	1	1.3	2	2.0	1	1.2	2	1.9
乳頭痛					2	2.5	2	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
慢性閉塞性肺疾患	1	1.3	1	1.0				
胸膜痛					1	1.2	1	1.0
アレルギー性鼻炎	1	1.3	1	1.0				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	12	15.2	16	15.7	15	18.5	20	19.0
ざ瘡					1	1.2	2	1.9
ざ瘡様皮膚炎					2	2.5	2	1.9
アレルギー性皮膚炎	1	1.3	1	1.0				
紅斑	1	1.3	1	1.0				
多汗症			1	1.0	1	1.2	1	1.0
光線過敏性反応	1	1.3	1	1.0				
そう痒症	6	7.6	8	7.8	8	9.9	9	8.6
全身性そう痒症					1	1.2	1	1.0
発疹	3	3.8	5	4.9	1	1.2	4	3.8
全身性皮疹	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
丘疹性皮疹	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
脂漏性皮膚炎					1	1.2	1	1.0
蕁麻疹					1	1.2	1	1.0
血管障害								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	1	1.0	2	2.5	2	1.9
拡張期高血圧					1	1.2	1	1.0
血腫					1	1.2	1	1.0
低血圧	1	1.3	1	1.0				

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

B) PART B

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED TO BR				
** CLASS TOTAL **	235	75.3	255	76.1
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	8	2.6	8	2.4
貧血	2	0.6	2	0.6
好酸球増加症	4	1.3	4	1.2
白血球増加症	1	0.3	1	0.3
好中球増加症	1	0.3	1	0.3
血小板減少症	1	0.3	1	0.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	6	1.9	6	1.8
徐脈	1	0.3	1	0.3
右脚ブロック	1	0.3	1	0.3
伝導障害	1	0.3	1	0.3
動悸	2	0.6	2	0.6
洞性不整脈	1	0.3	1	0.3
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	50	16.0	58	17.3
伝音難聴	1	0.3	2	0.6
難聴	9	2.9	10	3.0
両耳難聴	10	3.2	14	4.2
感音性難聴	3	1.0	3	0.9
片耳難聴	9	2.9	12	3.6
耳痛	5	1.6	5	1.5
耳管障害	1	0.3	1	0.3
聴覚障害	2	0.6	2	0.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
耳および迷路障害				
聴覚過敏	1	0.3	1	0.3
聴力低下	2	0.6	2	0.6
聴器毒性	1	0.3	1	0.3
耳鳴	12	3.8	12	3.6
回転性めまい	2	0.6	2	0.6
前庭障害	1	0.3	1	0.3
内分泌障害				
** CLASS TOTAL **	2	0.6	2	0.6
甲状腺機能低下症	2	0.6	2	0.6
眼障害				
** CLASS TOTAL **	8	2.6	8	2.4
結膜炎	2	0.6	2	0.6
眼そう痒症	1	0.3	1	0.3
羞明	1	0.3	1	0.3
霧視	1	0.3	1	0.3
視力低下	1	0.3	1	0.3
視力障害	2	0.6	2	0.6
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	95	30.4	103	30.7
腹痛	8	2.6	8	2.4
下腹部痛			1	0.3
上腹部痛	8	2.6	8	2.4
便秘	4	1.3	4	1.2
下痢	10	3.2	13	3.9
消化不良	8	2.6	8	2.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
胃腸障害				
嚥下障害	1	0.3	1	0.3
鼓腸	3	1.0	3	0.9
胃炎	14	4.5	14	4.2
胃腸障害	1	0.3	1	0.3
胃食道逆流性疾患	2	0.6	2	0.6
舌痛	1	0.3	1	0.3
裂孔ヘルニア	1	0.3	1	0.3
悪心	49	15.7	55	16.4
食道炎	1	0.3	1	0.3
嘔吐	34	10.9	35	10.4
一般・全身障害および投与部位の状態				
** CLASS TOTAL **	36	11.5	36	10.7
適用部位疼痛	2	0.6	2	0.6
無力症	6	1.9	6	1.8
胸部不快感	1	0.3	1	0.3
胸痛	2	0.6	2	0.6
疲労	1	0.3	1	0.3
注入部位変色	2	0.6	2	0.6
注射部位硬結	1	0.3	1	0.3
注射部位疼痛	17	5.4	17	5.1
倦怠感	1	0.3	1	0.3
末梢性浮腫	1	0.3	1	0.3
疼痛	3	1.0	3	0.9
発熱	3	1.0	3	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	6	1.9	6	1.8
肝機能異常	1	0.3	1	0.3
肝炎	3	1.0	3	0.9
肝毒性	1	0.3	1	0.3
肝損傷	1	0.3	1	0.3
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	3	1.0	3	0.9
過敏症	3	1.0	3	0.9
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	9	2.9	9	2.7
毛包炎	3	1.0	3	0.9
真菌感染	1	0.3	1	0.3
口腔カンジダ症	3	1.0	3	0.9
皮下組織膿瘍	1	0.3	1	0.3
外陰部腟カンジダ症	1	0.3	1	0.3
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
サンバーン	1	0.3	1	0.3
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	51	16.3	53	15.8
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	2.2	7	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	3.8	12	3.6
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.3	1	0.3
血中アミラーゼ増加	1	0.3	1	0.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.3	1	0.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
臨床検査				
血中クレアチンホスホキナーゼMB増加	1	0.3	1	0.3
血中クレアチニン増加	3	1.0	3	0.9
血中ガストリン増加	1	0.3	1	0.3
血中尿酸異常	1	0.3	1	0.3
血中尿酸増加	20	6.4	21	6.3
尿中血陽性	1	0.3	1	0.3
心電図ＱＴ延長	1	0.3	1	0.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.6	2	0.6
肝酵素上昇	5	1.6	5	1.5
臨床検査異常	1	0.3	1	0.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.3	2	0.6
尿中蛋白陽性	1	0.3	1	0.3
トランスアミナーゼ上昇	7	2.2	7	2.1
体重減少	2	0.6	2	0.6
白血球数減少	2	0.6	2	0.6
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	68	21.8	72	21.5
食欲減退	10	3.2	10	3.0
脱水	1	0.3	1	0.3
痛風	2	0.6	2	0.6
高尿酸血症	49	15.7	53	15.8
低カリウム血症	10	3.2	10	3.0
低ナトリウム血症	1	0.3	1	0.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	71	22.8	76	22.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	46	14.7	50	14.9
関節炎	1	0.3	1	0.3
背部痛	1	0.3	1	0.3
肋軟骨炎	1	0.3	1	0.3
関節腫脹	1	0.3	1	0.3
筋痙縮	7	2.2	7	2.1
筋骨格痛	5	1.6	5	1.5
筋肉痛	13	4.2	13	3.9
筋炎	1	0.3	1	0.3
四肢痛	10	3.2	11	3.3
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	41	13.1	46	13.7
無嗅覚	1	0.3	1	0.3
灼熱感	1	0.3	1	0.3
浮動性めまい	13	4.2	16	4.8
味覚異常	1	0.3	1	0.3
てんかん	1	0.3	1	0.3
頭痛	18	5.8	20	6.0
感覚鈍麻	1	0.3	1	0.3
末梢性ニューロパチー	5	1.6	5	1.5
錯感覚	3	1.0	3	0.9
多発ニューロパチー	1	0.3	1	0.3
感覚障害	1	0.3	1	0.3
振戦	1	0.3	1	0.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
精神障害				
** CLASS TOTAL **	32	10.3	33	9.9
激越	2	0.6	2	0.6
不安	2	0.6	2	0.6
不安障害	1	0.3	1	0.3
譫妄	1	0.3	1	0.3
うつ病	6	1.9	6	1.8
幻覚	1	0.3	1	0.3
演技性人格障害	1	0.3	1	0.3
軽躁	1	0.3	1	0.3
不眠症	19	6.1	19	5.7
リビドー減退	1	0.3	1	0.3
リビド消失			1	0.3
神経過敏	1	0.3	1	0.3
夜間恐怖	1	0.3	1	0.3
自殺念慮	1	0.3	1	0.3
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **	4	1.3	4	1.2
血尿	1	0.3	1	0.3
腎症	1	0.3	1	0.3
蛋白尿	1	0.3	1	0.3
腎機能障害	2	0.6	2	0.6
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	7	2.2	8	2.4
乳房腫瘤	1	0.3	1	0.3
乳房痛	1	0.3	1	0.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
生殖系および乳房障害				
女性化乳房	5	1.6	6	1.8
外陰膣そう痒症	1	0.3	1	0.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	3	1.0	3	0.9
慢性閉塞性肺疾患	1	0.3	1	0.3
呼吸困難	1	0.3	1	0.3
アレルギー性鼻炎	1	0.3	1	0.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	39	12.5	43	12.8
ざ瘡	1	0.3	1	0.3
脱毛症	1	0.3	1	0.3
アレルギー性皮膚炎	2	0.6	2	0.6
皮膚乾燥	1	0.3	1	0.3
紅斑	2	0.6	2	0.6
多汗症			1	0.3
光線過敏性反応	1	0.3	1	0.3
そう痒症	15	4.8	17	5.1
発疹	8	2.6	10	3.0
紅斑性皮疹	1	0.3	1	0.3
全身性皮疹	2	0.6	2	0.6
斑状丘疹状皮疹	2	0.6	2	0.6
丘疹性皮疹	1	0.3	1	0.3
皮膚変色	1	0.3	1	0.3
皮膚色素過剰	4	1.3	4	1.2
蕁麻疹	2	0.6	2	0.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
血管障害				
** CLASS TOTAL **	2	0.6	2	0.6
低血圧	2	0.6	2	0.6

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：Display SAF.57 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-36 治験薬との因果関係別の有害事象（BR 単独投与期）

（C208 試験 Stage 1，ITT 解析対象集団）

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害												
** CLASS TOTAL **	2	8.3										
貧血	1	4.2										
リンパ節症	1	4.2										
心臓障害												
** CLASS TOTAL **	1	4.2					1	4.3				
心筋梗塞							1	4.3				
洞性頻脈	1	4.2										
耳および迷路障害												
** CLASS TOTAL **	9	37.5			1	4.2	5	21.7	1	4.3		
耳垢栓塞	2	8.3					1	4.3				
両耳難聴	5	20.8					2	8.7	1	4.3		
片耳難聴					1	4.2	1	4.3				
耳痛	2	8.3										
内耳の炎症	1	4.2										
耳鳴	1	4.2					1	4.3				
鼓膜充血							1	4.3				
眼障害												
** CLASS TOTAL **	4	16.7	1	4.2			3	13.0	3	13.0		
結膜炎	2	8.3					2	8.7	1	4.3		
眼痛	1	4.2										
眼そう痒症	1	4.2					1	4.3				
翼状片	1	4.2	1	4.2					2	8.7		

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害												
視力低下							1	4.3				
胃腸障害												
** CLASS TOTAL **	4	16.7	3	12.5			8	34.8				
腹部膨満							1	4.3				
腹痛	1	4.2	1	4.2								
下腹部痛	1	4.2										
上腹部痛			1	4.2								
便秘	1	4.2	2	8.3			1	4.3				
下痢	1	4.2					1	4.3				
消化不良							1	4.3				
痔核	1	4.2										
口唇腫脹	1	4.2										
悪心							6	26.1				
舌苔	1	4.2										
歯痛	2	8.3										
嘔吐	1	4.2										
全身障害および投与局所様態												
** CLASS TOTAL **	7	29.2					5	21.7				
胸部不快感							1	4.3				
捻髪音	1	4.2										
疲労	2	8.3										

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態												
注射部位疼痛	1	4.2					3	13.0				
局所腫脹	1	4.2										
倦怠感	1	4.2										
非心臓性胸痛	4	16.7					1	4.3				
末梢性浮腫	1	4.2										
疼痛	1	4.2										
発熱	1	4.2										
感染症および寄生虫症												
** CLASS TOTAL **	10	41.7	1	4.2			4	17.4				
ダニ皮膚炎	1	4.2										
バルトリン腺膿瘍	1	4.2										
体部白癬	2	8.3					1	4.3				
真菌感染	1	4.2										
皮膚真菌感染	1	4.2										
陰部ヘルペス	1	4.2										
帯状疱疹	1	4.2					1	4.3				
インフルエンザ	5	20.8										
大葉性肺炎	1	4.2										
下気道感染	3	12.5										
鼻咽頭炎	2	8.3					1	4.3				
口腔カンジダ症	1	4.2										

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症												
口腔ヘルペス	1	4.2										
中耳炎	1	4.2										
急性中耳炎							1	4.3				
膿疱性皮疹	1	4.2										
気道感染	1	4.2										
鼻炎	1	4.2										
足部白癬	1	4.2										
癤風	1	4.2										
結核	1	4.2										
上気道感染	3	12.5					1	4.3				
尿路感染	1	4.2	1	4.2								
腟カンジダ症							1	4.3				
ウイルス性咽頭炎	1	4.2										
傷害、中毒および処置合併症												
** CLASS TOTAL **	3	12.5	1	4.2			2	8.7				
薬物毒性	1	4.2										
関節捻挫			1	4.2								
裂傷	1	4.2										
交通事故							1	4.3				
皮膚裂傷	1	4.2										
軟部組織損傷							1	4.3				

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査												
** CLASS TOTAL **	6	25.0	1	4.2			2	8.7				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.2										
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.2										
血中クレアチニン増加	1	4.2										
血中ガストリン増加	1	4.2										
血中尿酸増加	1	4.2										
ＣＤ４リンパ球減少	1	4.2										
心室肥大の心電図所見	1	4.2										
心電図ＱＴ補正												
間隔延長							1	4.3				
膵酵素増加	1	4.2										
プロトロンビン時間延長			1	4.2			1	4.3				
肺機能検査値低下							1	4.3				
トランスアミナーゼ上昇	1	4.2										
体重減少	1	4.2										
代謝および栄養障害												
** CLASS TOTAL **	2	8.3	1	4.2			2	8.7				
食欲不振	1	4.2	1	4.2			1	4.3				
悪液質	1	4.2										
食欲減退	1	4.2										
脱水	2	8.3										
糖尿病性ケトアシドーシス							1	4.3				

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害												
高尿酸血症	1	4.2										
低カリウム血症	1	4.2										
筋骨格系および結合組織障害												
** CLASS TOTAL **	6	25.0	3	12.5			10	43.5	2	8.7		
関節痛	5	20.8					3	13.0	1	4.3		
背部痛	2	8.3					2	8.7	1	4.3		
骨痛			1	4.2								
肋軟骨炎							1	4.3				
椎間関節症候群							1	4.3				
筋骨格系胸痛	1	4.2										
筋骨格痛	2	8.3	1	4.2			2	8.7				
筋痛	1	4.2	1	4.2					1	4.3		
頚部痛	1	4.2										
四肢の結節							1	4.3				
骨関節炎	1	4.2										
四肢痛	3	12.5					4	17.4				
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）												
** CLASS TOTAL **	1	4.2	1	4.2								
真珠腫	1	4.2										
ケラトアカントーマ			1	4.2								

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
神経系障害												
** CLASS TOTAL **	1	4.2	1	4.2			3	13.0				
灼熱感	1	4.2										
浮動性めまい							2	8.7				
頭痛	1	4.2	1	4.2			3	13.0				
精神障害												
** CLASS TOTAL **	3	12.5					4	17.4	2	8.7		
錯乱状態	1	4.2					2	8.7				
うつ病									1	4.3		
気分変調性障害							1	4.3				
幻覚									1	4.3		
不眠症	2	8.3					2	8.7	1	4.3		
リビド消失							1	4.3				
精神病性障害							1	4.3				
生殖系および乳房障害												
** CLASS TOTAL **	4	16.7	1	4.2			2	8.7				
無月経	2	8.3										
乳房嚢胞	1	4.2										
性器分泌物	1	4.2										
性器出血	1	4.2					1	4.3				
女性化乳房	1	4.2	1	4.2			1	4.3				
陰部そう痒症	1	4.2										
膣分泌物	1	4.2										

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
** CLASS TOTAL **	6	25.0	1	4.2			3	13.0				
喘息							1	4.3				
咳嗽	1	4.2					1	4.3				
呼吸困難	1	4.2	1	4.2								
喀血	1	4.2										
鼻閉	3	12.5										
咽喉頭疼痛	3	12.5					1	4.3				
胸水	1	4.2	1	4.2								
気胸	1	4.2										
皮膚および皮下組織障害												
** CLASS TOTAL **	9	37.5	1	4.2			4	17.4	1	4.3	2	8.7
ざ瘡	4	16.7					2	8.7				
日光性角化症	1	4.2										
脱毛症	1	4.2										
水疱	1	4.2										
湿疹	1	4.2										
光線過敏性反応									1	4.3	1	4.3
そう痒症	2	8.3					1	4.3				
全身性そう痒症			1	4.2								
発疹	3	12.5									1	4.3
斑状皮疹							1	4.3				
そう痒性皮疹	1	4.2										

(Continued)

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	RANDOMIZATION GROUP											
	PLACEBO						TMC207					
	NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE		NOT RELATED		DOUBTFUL		POSSIBLE	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害												
脂漏性皮膚炎	1	4.2										
皮膚色素過剰	1	4.2										
蕁麻疹							1	4.3				
血管障害												
** CLASS TOTAL **	1	4.2										
深部静脈血栓症	1	4.2										

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : AE=NONE'S WERE EXCLUDED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.8（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-37 治験薬と関連性がある有害事象（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED						
** CLASS TOTAL **	56	69.1	55	69.6	111	69.4
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	30	38.0	59	36.9
悪心	12	14.8	16	20.3	28	17.5
嘔吐	10	12.3	13	16.5	23	14.4
胃炎	8	9.9	5	6.3	13	8.1
上腹部痛	3	3.7	2	2.5	5	3.1
便秘			2	2.5	2	1.3
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
腹痛	2	2.5			2	1.3
下痢	2	2.5			2	1.3
消化不良	2	2.5			2	1.3
舌炎	1	1.2			1	0.6
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	9	11.1	14	17.7	23	14.4
関節痛	7	8.6	11	13.9	18	11.3
筋痛	3	3.7	5	6.3	8	5.0
四肢痛			1	1.3	1	0.6
筋痙縮	1	1.2			1	0.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	13	16.5	28	17.5
高尿酸血症	11	13.6	9	11.4	20	12.5
食欲不振	1	1.2	3	3.8	4	2.5
低カリウム血症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
痛風	1	1.2			1	0.6
高血糖	1	1.2			1	0.6
低マグネシウム血症	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害						
低ナトリウム血症	1	1.2			1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	7	8.6	11	13.9	18	11.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8	3	1.9
血中アミラーゼ増加	1	1.2	3	3.8	4	2.5
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8	3	1.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2	2.5	2	1.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	3	3.7	2	2.5	5	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
血中尿酸増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5			2	1.3
心電図Ｔ波逆転	1	1.2			1	0.6
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9	26	16.3
浮動性めまい	8	9.9	5	6.3	13	8.1
頭痛	5	6.2	5	6.3	10	6.3
灼熱感	1	1.2	1	1.3	2	1.3
末梢性ニューロパシー			1	1.3	1	0.6
錯感覚	1	1.2	1	1.3	2	1.3
感覚鈍麻	1	1.2			1	0.6
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	7	8.9	20	12.5
発疹			3	3.8	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	7	8.6	2	2.5	9	5.6
アレルギー性皮膚炎			1	1.3	1	0.6
全身性皮疹	1	1.2	1	1.3	2	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
ざ瘡	1	1.2			1	0.6
ざ瘡様皮膚炎	1	1.2			1	0.6
全身性そう痒症	1	1.2			1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1.2			1	0.6
皮膚色素過剰	1	1.2			1	0.6
蕁麻疹	1	1.2			1	0.6
精神障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	6	7.6	9	5.6
不眠症	2	2.5	5	6.3	7	4.4
不安			1	1.3	1	0.6
うつ病	1	1.2			1	0.6
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	5	6.3	7	4.4
胸痛			2	2.5	2	1.3
無力症			1	1.3	1	0.6
胸部不快感			1	1.3	1	0.6
疼痛	1	1.2	1	1.3	2	1.3
疲労	1	1.2			1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1	12	7.5
難聴	2	2.5	2	2.5	4	2.5
片耳難聴	1	1.2	2	2.5	3	1.9
耳鳴	1	1.2	2	2.5	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
耳および迷路障害						
感音性難聴			1	1.3	1	0.6
両耳難聴	3	3.7			3	1.9
聴覚障害	1	1.2			1	0.6
回転性めまい	1	1.2			1	0.6
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
房室ブロック			1	1.3	1	0.6
右脚ブロック			1	1.3	1	0.6
伝導障害			1	1.3	1	0.6
上室性不整脈	1	1.2			1	0.6
洞性徐脈	1	1.2			1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
眼そう痒症			1	1.3	1	0.6
羞明			1	1.3	1	0.6
霧視			1	1.3	1	0.6
眼痛	1	1.2			1	0.6
視力低下	1	1.2			1	0.6
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	2	2.5	8	5.0
乳房腫瘤			1	1.3	1	0.6
乳房痛			1	1.3	1	0.6
女性化乳房	1	1.2	1	1.3	2	1.3
勃起不全	2	2.5			2	1.3
無月経	1	1.2			1	0.6
乳房圧痛	1	1.2			1	0.6
乳頭痛	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
過敏症			1	1.3	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	2	1.3
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3	1	0.6
呼吸困難	1	1.2			1	0.6
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	3	3.7			3	1.9
毛包炎	1	1.2			1	0.6
インフルエンザ	1	1.2			1	0.6
膣カンジダ症	1	1.2			1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
皮膚良性新生物	1	1.2			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
自然流産	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
拡張期高血圧	1	1.2			1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE14（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-38 BR 薬と関連性がある有害事象（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED						
** CLASS TOTAL **	75	92.6	74	93.7	149	93.1
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	48	59.3	46	58.2	94	58.8
悪心	28	34.6	30	38.0	58	36.3
嘔吐	22	27.2	20	25.3	42	26.3
上腹部痛	7	8.6	8	10.1	15	9.4
胃炎	15	18.5	8	10.1	23	14.4
消化不良	8	9.9	3	3.8	11	6.9
腹痛	4	4.9	2	2.5	6	3.8
下痢	7	8.6	2	2.5	9	5.6
便秘			1	1.3	1	0.6
嚥下障害			1	1.3	1	0.6
鼓腸			1	1.3	1	0.6
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
舌炎	2	2.5			2	1.3
腹部膨満	1	1.2			1	0.6
心窩部不快感	1	1.2			1	0.6
流涎過多	1	1.2			1	0.6
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	26	32.1	32	40.5	58	36.3
関節痛	22	27.2	26	32.9	48	30.0
筋痛	5	6.2	6	7.6	11	6.9
筋痙縮	3	3.7	3	3.8	6	3.8
筋骨格痛	3	3.7	3	3.8	6	3.8
四肢痛			2	2.5	2	1.3
背部痛			1	1.3	1	0.6
線維筋痛			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害						
全身性エリテマトーデス			1	1.3	1	0.6
関節炎	2	2.5			2	1.3
関節硬直	1	1.2			1	0.6
筋炎	1	1.2			1	0.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	28	35.4	57	35.6
高尿酸血症	25	30.9	18	22.8	43	26.9
食欲不振	2	2.5	7	8.9	9	5.6
低カリウム血症	3	3.7	4	5.1	7	4.4
痛風	1	1.2	2	2.5	3	1.9
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
低マグネシウム血症	1	1.2			1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	27	33.3	22	27.8	49	30.6
片耳難聴	7	8.6	9	11.4	16	10.0
両耳難聴	7	8.6	5	6.3	12	7.5
難聴	4	4.9	4	5.1	8	5.0
耳痛	1	1.2	3	3.8	4	2.5
耳鳴	10	12.3	3	3.8	13	8.1
聴覚障害	1	1.2	2	2.5	3	1.9
聴力低下	2	2.5	2	2.5	4	2.5
伝音難聴			1	1.3	1	0.6
感音性難聴			1	1.3	1	0.6
聴覚過敏			1	1.3	1	0.6
回転性めまい	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	23	28.4	22	27.8	45	28.1

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
神経系障害						
頭痛	10	12.3	8	10.1	18	11.3
浮動性めまい	6	7.4	7	8.9	13	8.1
末梢性ニューロパシー	1	1.2	4	5.1	5	3.1
錯感覚	3	3.7	2	2.5	5	3.1
灼熱感	2	2.5	1	1.3	3	1.9
痙攣			1	1.3	1	0.6
神経痛			1	1.3	1	0.6
感覚鈍麻	1	1.2			1	0.6
記憶障害	1	1.2			1	0.6
神経系障害	1	1.2			1	0.6
傾眠	1	1.2			1	0.6
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	23	28.4	16	20.3	39	24.4
そう痒症	12	14.8	8	10.1	20	12.5
発疹	2	2.5	3	3.8	5	3.1
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
アレルギー性皮膚炎			1	1.3	1	0.6
紅斑	1	1.2	1	1.3	2	1.3
光線過敏性反応			1	1.3	1	0.6
多形日光疹			1	1.3	1	0.6
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
丘疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
そう痒性皮疹			1	1.3	1	0.6
皮膚色素過剰	1	1.2	1	1.3	2	1.3
ざ瘡	1	1.2			1	0.6
多汗症	1	1.2			1	0.6
全身性そう痒症	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
斑状皮疹	1	1.2			1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1.2			1	0.6
皮膚変色	1	1.2			1	0.6
蕁麻疹	1	1.2			1	0.6
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	11	13.6	14	17.7	25	15.6
注射部位疼痛	10	12.3	9	11.4	19	11.9
疼痛	2	2.5	2	2.5	4	2.5
無力症			1	1.3	1	0.6
胸部不快感			1	1.3	1	0.6
胸痛			1	1.3	1	0.6
薬物不耐性			1	1.3	1	0.6
疲労	1	1.2	1	1.3	2	1.3
熱感			1	1.3	1	0.6
倦怠感			1	1.3	1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	12	14.8	14	17.7	26	16.3
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3	8	5.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1	5	3.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	4	5.1	6	3.8
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8	3	1.9
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中アミラーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
臨床検査異常			1	1.3	1	0.6
ペプシノーゲン１増加			1	1.3	1	0.6
トロポニンＩ			1	1.3	1	0.6
心電図ＱＴ補正間隔延長	2	2.5			2	1.3
糸球体濾過率減少	2	2.5			2	1.3
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6
体重減少	1	1.2			1	0.6
精神障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	11	13.9	24	15.0
不眠症	9	11.1	7	8.9	16	10.0
うつ病	3	3.7	2	2.5	5	3.1
激越			1	1.3	1	0.6
不安	2	2.5	1	1.3	3	1.9
軽躁			1	1.3	1	0.6
リビドー減退			1	1.3	1	0.6
暗夜恐怖			1	1.3	1	0.6
自殺念慮			1	1.3	1	0.6
錯乱状態	1	1.2			1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	5	6.3	11	6.9
眼そう痒症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
黄視眼			1	1.3	1	0.6
羞明			1	1.3	1	0.6
霧視	2	2.5	1	1.3	3	1.9
視力低下	1	1.2	1	1.3	2	1.3
眼のアレルギー	1	1.2			1	0.6
眼痛	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1	12	7.5
毛包炎	1	1.2	1	1.3	2	1.3
口腔カンジダ症			1	1.3	1	0.6
皮下組織膿瘍	1	1.2	1	1.3	2	1.3
膣カンジダ症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
インフルエンザ	1	1.2			1	0.6
乳腺炎	1	1.2			1	0.6
白癬感染	1	1.2			1	0.6
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **	7	8.6	4	5.1	11	6.9
女性化乳房	2	2.5	3	3.8	5	3.1
乳房腫瘤			1	1.3	1	0.6
乳房痛			1	1.3	1	0.6
乳房圧痛	2	2.5			2	1.3
勃起不全	2	2.5			2	1.3
乳頭痛	2	2.5			2	1.3
無月経	1	1.2			1	0.6
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
貧血			2	2.5	2	1.3
好酸球増加症	2	2.5	1	1.3	3	1.9
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5	5	3.1
右脚ブロック			1	1.3	1	0.6
伝導障害			1	1.3	1	0.6
狭心症	1	1.2			1	0.6
房室ブロック	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
心臓障害						
徐脈	1	1.2			1	0.6
洞性頻脈	1	1.2			1	0.6
肝胆道系障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5	3	1.9
肝炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.5	4	2.5
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3	1	0.6
アレルギー性鼻炎			1	1.3	1	0.6
喀血	1	1.2			1	0.6
胸膜痛	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5	5	3.1
高血圧	1	1.2	1	1.3	2	1.3
低血圧			1	1.3	1	0.6
拡張期高血圧	1	1.2			1	0.6
血腫	1	1.2			1	0.6
内分泌障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3	3	1.9
甲状腺機能亢進症			1	1.3	1	0.6
甲状腺機能低下症	2	2.5			2	1.3
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3	4	2.5
過敏症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
白血球尿			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
皮膚良性新生物	1	1.2			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
自然流産	1	1.2			1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE15（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-39 治験薬と関連性がある有害事象（結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	77	33.0
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
貧血	2	0.9
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
動悸	1	0.4
洞性徐脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
難聴	1	0.4
耳鳴	3	1.3
回転性めまい	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
結膜炎	2	0.9
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
上腹部痛	2	0.9
異常便	1	0.4
便秘	2	0.9
下痢	5	2.1
消化不良	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	3	1.3
胃食道逆流性疾患	1	0.4
舌痛	1	0.4
悪心	9	3.9
嘔吐	10	4.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
無力症	4	1.7
胸痛	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
肝毒性	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
毛包炎	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
血中アミラーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
心電図ＱＴ延長	4	1.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4
肝酵素上昇	3	1.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
体重減少	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
白血球数減少	1	0.4
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
食欲減退	1	0.4
高尿酸血症	1	0.4
低カリウム血症	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	18	7.7
関節痛	7	3.0
関節炎	2	0.9
筋痙縮	2	0.9
筋力低下	1	0.4
筋肉痛	4	1.7
四肢痛	6	2.6
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	4	1.7
頭痛	9	3.9
末梢性ニューロパチー	1	0.4
錯感覚	2	0.9
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
譫妄	1	0.4
不眠症	6	2.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
女性化乳房	1	0.4
外陰膣そう痒症	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	15	6.4
皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
爪の障害	1	0.4
そう痒症	7	3.0
発疹	1	0.4
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE13（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-40 BR 薬と関連性がある有害事象（結核治療期）

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	183	78.5
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
貧血	6	2.6
好酸球増加症	4	1.7
白血球増加症	1	0.4
白血球減少症	6	2.6
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	3	1.3
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
動悸	2	0.9
洞性不整脈	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
色盲	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	35	15.0
難聴	5	2.1
両耳難聴	7	3.0
感音性難聴	4	1.7
片耳難聴	2	0.9
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	15	6.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
耳および迷路障害		
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
甲状腺機能低下症	6	2.6
眼障害		
** CLASS TOTAL **	9	3.9
結膜炎	2	0.9
羞明	1	0.4
霧視	4	1.7
視力低下	1	0.4
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	70	30.0
腹部不快感	1	0.4
腹痛	9	3.9
上腹部痛	5	2.1
便秘	4	1.7
下痢	13	5.6
十二指腸潰瘍	1	0.4
消化不良	10	4.3
おくび	1	0.4
変色便	1	0.4
鼓腸	2	0.9
胃炎	9	3.9
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
舌痛	1	0.4
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	32	13.7
食道炎	1	0.4
嘔吐	23	9.9
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	32	13.7
無力症	6	2.6
胸痛	1	0.4
疲労	3	1.3
熱感	1	0.4
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位疼痛	14	6.0
末梢性浮腫	3	1.3
疼痛	1	0.4
発熱	3	1.3
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	10	4.3
肝機能異常	4	1.7
肝炎	3	1.3
肝毒性	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	2	0.9
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
免疫系障害		
過敏症	2	0.9
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
毛包炎	3	1.3
真菌感染	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.9
前庭神経炎	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	56	24.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12	5.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	5.6
血中ビリルビン増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	1.3
血中ガストリン増加	1	0.4
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	20	8.6
尿中血陽性	3	1.3
心電図ＱＴ延長	2	0.9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	2.1

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
ヘモグロビン減少	1	0.4
肝酵素上昇	8	3.4
臨床検査異常	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	2	0.9
尿蛋白	3	1.3
尿中蛋白陽性	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	2	0.9
白血球数減少	3	1.3
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	45	19.3
食欲減退	4	1.7
脱水	1	0.4
高アミラーゼ血症	1	0.4
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	35	15.0
低カリウム血症	8	3.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	47	20.2
関節痛	27	11.6
関節炎	3	1.3
関節腫脹	3	1.3
筋痙縮	5	2.1
筋骨格痛	5	2.1
筋肉痛	6	2.6
筋炎	1	0.4
四肢痛	10	4.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	35	15.0
無嗅覚	1	0.4
灼熱感	1	0.4
浮動性めまい	8	3.4
味覚異常	1	0.4
てんかん	1	0.4
頭痛	12	5.2
感覚鈍麻	5	2.1
末梢性ニューロパチー	5	2.1
神経毒性	2	0.9
錯感覚	3	1.3
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	27	11.6
異常行動	1	0.4
激越	1	0.4
不安	2	0.9
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	6	2.6
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	16	6.9
気分変化	1	0.4
神経過敏	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
精神病性障害	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
排尿困難	1	0.4
血尿	1	0.4
腎症	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
腎不全	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
女性化乳房	5	2.1
外陰膣そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
呼吸困難	1	0.4
口腔咽頭痛	1	0.4
湿性咳嗽	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	31	13.3
ざ瘡	3	1.3
脱毛症	1	0.4
皮膚炎	1	0.4
ざ瘡様皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	11	4.7
乾癬	1	0.4
発疹	7	3.0
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	1	0.4
蕁麻疹	3	1.3
血管障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
低血圧	1	0.4
静脈炎	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE14（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-41 治験薬と関連性のある有害事象（治験薬投与期，結核治療期）
（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	3 (50.0%)	3 (50.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
肝胆道系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
肝機能異常	1 (16.7%)	1 (16.7%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
ざ瘡	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE02.SAS] 11APR2017, 10:46
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 34（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-42 BR 薬と関連性のある有害事象（治験薬投与期，結核治療期）
（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	5 (83.3%)	6 (100.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感覚鈍麻	3 (50.0%)	3 (50.0%)
労作性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0%)	4 (66.7%)
ざ瘡	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
湿疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
発疹	0	1 (16.7%)
肝胆道系障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
肝機能異常	3 (50.0%)	3 (50.0%)
耳および迷路障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
耳鳴	1 (16.7%)	2 (33.3%)
胃腸障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)
眼障害	0	1 (16.7%)
視力障害	0	1 (16.7%)
免疫系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬物過敏症	1 (16.7%)	1 (16.7%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
心電図ＱＴ延長	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
関節痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE03.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE03.SAS] 11APR2017, 10:46
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 35（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-43 生存確認フォローアップ期間を除く死亡例一覧

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

	TMC207	Placebo
Fatal SAEs	N = 1 (208-3079)	N = 0
Microbiological Response	discontinued but converted	NA
Causes of Death	心筋梗塞	NA
Duration of TMC207/placebo Exposure	Completed full course of TMC207	NA
Days Since Last TMC207/placebo Intake	115	NA
AEs of Interest: QTcF prolongation/Grade 3 or 4 LFTs or liver AEs	No QTcF > 500 ms No QTcF increase > 60 ms from baseline No Grade 3 or 4 LFTs or liver AEs	NA
Investigator Causality	not related	NA
Risk Factors for Poor Tuberculosis Outcome/Prohibited conmeds	HIV infection; severe malnutrition (BMI – 14kg/m^2); autopsy showed complete occlusion of left anterior descending coronary artery; electrocardiogram abnormalities at screening and baseline with negative T waves	NA

NA not applicable; LFT = liver function tests; HIV: human immunodeficiency virus, BMI: body mass index
参照元：Table 19 in Overview of Deaths in the TMC207 Phase II Trials (5.3.5.3.3)

表 2.7.4.8-付録-44 生存確認フォローアップ期間の死亡例一覧

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

C208 Stage 1								
Subject	Treatment Arm	Days Since Last Intake of TMC207/ placebo	Last Culture Conversion Status	Cause of Death	Investigator Causality	Reason for Discontinuation	QTcF ≥ 500 ms/ Grade 3 or 4 LFT abnormalities/ liver-related AEs	Risk Factors/ Use of Disallowed Concomittant Therapy/ Remarks
208-3010	Placebo	427	Non-converter	結核関連疾患	not related[b]	Subject developed XDR-TB[a]	-/-/-	TB: XDR and cavitations
208-3049	Placebo	267	Non-converter	肺結核	not related[b]	Subject was XDR	-/-/-	TB: XDR and cavitations
208-3100	TMC207	504	Non-converter	肺結核	not related[b]	Subject was XDR	-/-/-	TB: XDR

[a] XDR confirmed after enrollment

[b] Information derived from CIOMS (CIOMS forms were submitted for all deaths during the follow-up phase after retrospective request from the Sponsor)

参照元：Table 21 in Overview of Deaths in the TMC207 Phase II Trials (5.3.5.3.3)

表 2.7.4.8-付録-45 重篤な有害事象の一覧（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3076 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
薬物毒性	PHASE: BACKBONE START:01NOV2007 STOP :06OCT2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:12MAY2008 STOP :31JUL2008 ONSET IN TRIAL: DAY 250 ONSET IN PHASE: DAY 194 TOTAL DURATION: 81 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : VERY LIKELY ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 18, 20, 27, 28, 30 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20080502830(7) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: CYCLOSERINE INTOXICATION MODIFIED REPORTED TERM: DRUG INTOXICATION SYS. ORGAN CLASS: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS AE SEQ. NUMBER: 4 AE ID NUMBER : 4

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3095 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
大葉性肺炎	PHASE: BACKBONE START:20NOV2007 STOP :28SEP2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:10FEB2009 STOP :16FEB2009 ONSET IN TRIAL: DAY 503 ONSET IN PHASE: DAY 449 TOTAL DURATION: 7 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 49 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20090202967(11)) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: LEFT LOBAR PNEUMONIA MODIFIED REPORTED TERM: LOBAR PNEUMONIA SYS. ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS AE SEQ. NUMBER: 22 AE ID NUMBER : 22

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3095 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
貧血	PHASE: BACKBONE START:20NOV2007 STOP :28SEP2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:10FEB2009 STOP :12MAR2009 ONSET IN TRIAL: DAY 503 ONSET IN PHASE: DAY 449 TOTAL DURATION: 31 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : DOUBTFUL ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 77 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20090202967(11)) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: NO SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: SYMPTOMATIC ANAEMIA MODIFIED REPORTED TERM: ANAEMIA SYS. ORGAN CLASS: BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 25 AE ID NUMBER : 25

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3095 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
結核	PHASE: BACKBONE START:20NOV2007 STOP :28SEP2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:18NOV2008 STOP :UNKNOWN ONSET IN TRIAL: DAY 419 ONSET IN PHASE: DAY 365 TOTAL DURATION: >315 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : YES TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED RX STARTED: NO DERIVED RESOL.: AE STILL ONGOING SAE REF. NO.: 20090202967(11) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: RELAPSE OF MULTI DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS MODIFIED REPORTED TERM: TUBERCULOSIS SYS. ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS AE SEQ. NUMBER: 38 AE ID NUMBER : 38

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3095 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
深部静脈血栓症	PHASE: BACKBONE START:20NOV2007 STOP :28SEP2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:02JUN2009 STOP :16JUN2009 ONSET IN TRIAL: DAY 615 ONSET IN PHASE: DAY 561 TOTAL DURATION: 15 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : DOUBTFUL ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 98 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20090602057(8) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: RIGHT LEG DEEP VEIN THROMBOSIS MODIFIED REPORTED TERM: DEEP VEIN THROMBOSIS LEG SYS. ORGAN CLASS: VASCULAR DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 48 AE ID NUMBER : 48

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3095 (FEMALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
深部静脈血栓症	PHASE: BACKBONE START:20NOV2007 STOP :28SEP2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:02JUL2009 STOP :2009-08 ONSET IN TRIAL: DAY 645 ONSET IN PHASE: DAY 591 TOTAL DURATION: DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 109, 110 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20090602057(8) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: RIGHT LEG DEEP VEIN THROMBOSIS MODIFIED REPORTED TERM: DEEP VEIN THROMBOSIS LEG SYS. ORGAN CLASS: VASCULAR DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 51 AE ID NUMBER : 51

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=PLACEBO SUBJECT=TMC207-C208-3113 (MALE / CAUCASIAN/WHITE)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
気胸	PHASE: TREATMENT START:26OCT2007 STOP :19DEC2007 TREATMENT: PLACEBO EVENT: START:05NOV2007 STOP :15APR2008 ONSET IN TRIAL: DAY 11 ONSET IN PHASE: DAY 11 TOTAL DURATION: 163 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : YES TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: DOSE NOT CHANGED OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 21, 34, 4, 73, 81, 82 DERIVED RESOL.: AE RESOLVED AFTER END TREATMENT SAE REF. NO.: 20071103422(4) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: PNEUMOTHORAX MODIFIED REPORTED TERM: PNEUMOTHORAX SYS. ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 32 AE ID NUMBER : 32

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=TMC207 SUBJECT=TMC207-C208-3079 (FEMALE / OTHER)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
心筋梗塞	PHASE: BACKBONE START:23OCT2007 STOP :14FEB2008 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:14FEB2008 STOP :14FEB2008 ONSET IN TRIAL: DAY 171 ONSET IN PHASE: DAY 115 TOTAL DURATION: 1 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: FATAL RX STARTED: NO DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20080204441(6) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: YES IS LIFE THREATENING: NO REQUIRES HOSPITALIZATION: NO SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: MYOCARDIAL INFARCTION MODIFIED REPORTED TERM: MYOCARDIAL INFARCTION SYS. ORGAN CLASS: CARDIAC DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 4 AE ID NUMBER : 4

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=TMC207 SUBJECT=TMC207-C208-3125 (MALE / OTHER)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
糖尿病性ケトアシドーシス	PHASE: TREATMENT START:13NOV2007 STOP :04JAN2008 TREATMENT: TMC207 EVENT: START:24DEC2007 STOP :27DEC2007 ONSET IN TRIAL: DAY 42 ONSET IN PHASE: DAY 42 TOTAL DURATION: 4 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: DOSE NOT CHANGED OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 21, 25, 28, 29, 40, 41 DERIVED RESOL.: AE RESOLVED BEFORE END TREATMENT SAE REF. NO.: 20071205978(10) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: DIABETIC KETOACIDOSIS MODIFIED REPORTED TERM: DIABETIC KETOACIDOSIS SYS. ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 1 AE ID NUMBER : 1

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)

RANDOMISATION GROUP=TMC207 SUBJECT=TMC207-C208-3125 (MALE / OTHER)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
糖尿病性ケトアシドーシス	PHASE: BACKBONE START:05JAN2008 STOP :18MAR2008 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:05FEB2008 STOP :08FEB2008 ONSET IN TRIAL: DAY 85 ONSET IN PHASE: DAY 32 TOTAL DURATION: 4 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 45, 47, 49, 51, 54, 83 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20071205978(10) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: DIABETIC KETOACIDOSIS MODIFIED REPORTED TERM: DIABETIC KETOACIDOSIS SYS. ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 6 AE ID NUMBER : 6

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=TMC207 SUBJECT=TMC207-C208-3125 (MALE / OTHER)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
糖尿病性ケトアシドーシス	PHASE: BACKBONE START:05JAN2008 STOP :18MAR2008 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:09MAR2008 STOP :13MAR2008 ONSET IN TRIAL: DAY 118 ONSET IN PHASE: DAY 65 TOTAL DURATION: 5 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 101, 102, 104, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 124, 125, 126, 127, 128, 84, 88, 90, 92, 94, 96, 99 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20071205978(10) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: YES REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: DIABETIC KETOACIDOSIS MODIFIED REPORTED TERM: DIABETIC KETOACIDOSIS SYS. ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 7 AE ID NUMBER : 7

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

RANDOMISATION GROUP=TMC207 SUBJECT=TMC207-C208-3137 (MALE / BLACK)

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
交通事故	PHASE: BACKBONE START:24JAN2008 STOP :20FEB2009 TREATMENT: BACKBONE EVENT: START:21SEP2008 STOP :08OCT2008 ONSET IN TRIAL: DAY 293 ONSET IN PHASE: DAY 242 TOTAL DURATION: 18 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB : NO TO OBR : NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES CM SEQ. NUMBER: 10, 12, 14, 15, 17, 20, 22, 26, 27, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 42, 43, 48, 49, 52, 53, 56, 57, 6, 60, 61, 63, 65, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 8, 81, 83, 85, 87, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96 DERIVED RESOL.: AE STARTED AFTER THE END OF TREATMENT SAE REF. NO.: 20081101410(4) DETAILS SAE: RESULTS IN DEATH: NO IS LIFE THREATENING: NO REQUIRES HOSPITALIZATION: YES SIGNIFICANT DISABILITY: NO BIRTH DEFECT: NO OTHER SAE: NO	VERBATIM: ROAD TRAFFIC ACCIDENT MODIFIED REPORTED TERM: ROAD TRAFFIC ACCIDENT SYS. ORGAN CLASS: INJURY, POISONING AND PROCEDURAL COMPLICATIONS AE SEQ. NUMBER: 6 AE ID NUMBER : 6

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
<B> MISSING PART OF A DATE: Y(EAR), M(ONTH), D(AY)
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START- AND ENDDATES AND DURATION ARE SHOWN

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Listing SAF.3（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-46 重篤な有害事象の一覧（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/PLACEBO REL (C)	TMC207/PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4001	OVERALL	30OCT2008	23MAR2011	外科手術 #	HOSPITALIZATION FOR SURGERY TREATMENT	27OCT2009	19MAR2010	363	YES	6	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	YES
208-4002	OVERALL	12JAN2009	11MAY2011	外科手術 #	HOSPITALIZATION FOR SURGERY TREATMENT	09DEC2009	20APR2010	332	YES	1	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	YES
208-4008	OVERALL	30APR2009	17AUG2011	外科手術 #	HOSPITALISATION FOR SURGERY TREATMENT	08JUN2010	28JUL2010	405	YES	4	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	YES
208-4013	OVERALL	03JUL2009	20JUN2010	外科手術 #	HOSPITALIZATION FOR SURGERY TREATMENT	12FEB2010	29APR2010	225	YES	7	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ	YES
	ROLLOVER	21JUN2010	31JAN2012	術後創合併症	COMPLICATION OF SURGICAL WOUND	21NOV2011		519	YES	3	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES		NO
208-4033	OVERALL	11NOV2008	28FEB2011	肺結核 #	TUBERCULOSIS OF RIGHT LUNG WITH CAVITATION	18FEB2010	18FEB2010	465	YES	8	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ	YES
208-4036	OVERALL	16DEC2008	15DEC2010	過敏症 #	ALLERGIC REACTION	17JAN2010	05FEB2010	398	YES	4	GR1	NOT	NAP	POS	NON	YES	RC	NO
208-4120	OVERALL	26FEB2009	25NOV2009	喀血 #	MASSIVE HAEMOPTYSIS FATAL	25NOV2009	25NOV2009	273	YES	7	GR3	DOU	NAP	POS	PER	NO	FT	YES
208-4139	OVERALL	02JUL2009	19OCT2011	骨盤骨折 #	FRACTURED PELVIS	29MAY2010	16JUN2010	332	YES	9	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ	NO

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/PLACEBO REL (C)	TMC207/PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4154	OVERALL	01SEP2009	19DEC2011	気胸 #	LEFT PHEUMOTHORAX	08APR2011	02JUN2011	585	YES	6	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	NO	SQ	YES
208-4202	OVERALL	20MAY2008	14SEP2010	結核 #	DESTROYED RIGHT UPPER LOBE (MDR TUBERCULOSIS)	15APR2010	07MAY2010	367	YES	25	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	NO	SQ	YES
208-4210	OVERALL	27JUN2008	11OCT2010	結核 #	MULTI-DRUG RESISTANT TUBERCULOSIS RELAPSE	28APR2009		306	YES	15	GR4	NOT	NAP	NOT	INC	NO	NR	YES
208-4240	OVERALL	05DEC2008	24MAR2011	結核 #	MDR TB TREATMENT FAILURE	03NOV2010		357	YES	7	GR3	NOT	NAP	NOT	INC	NO	NR	YES
208-4475	OVERALL	18DEC2008	07MAY2009	自然流産 #	SPONTANEOUS ABORTION	13APR2009	18APR2009	117	YES	6	GR4	POS	NAP	POS	NAP	NO	RC	NO
208-4485	FOLLOW-UP	15OCT2009	28OCT2009	自然流産 #	ABORTION SPONTANEUS	19OCT2009	28OCT2009	5	YES	6	GR1	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC	NO
208-4488	OVERALL	03SEP2009	01JUN2011	上腕骨骨折 #	HUMERUS FRACTURE(LEFT)	09OCT2010	15DEC2010	402	YES	4	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	NO

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/ PLACEBO REL (C)	TMC207/ PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4902	OVERALL	18SEP2009	04JAN2012	肺空洞形成 #	CAVITY AND BRONCHIECTATIC LESIONS IN THE RIGHT UPPER LOBE	04SEP2010	11OCT2010	352	YES	15	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	YES

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/ PLACEBO REL (C)	TMC207/ PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4000	OVERALL	09JUL2008	19MAY2010	肺結核 #	SURGICAL INTERVENTION ON LUNGS (TUBERCULOSIS CAVITIES)	13MAY2009	13MAY2009	309	YES	5	GR3	NOT	NAP	NOT	UNK	YES	RC	YES
208-4031	OVERALL	03SEP2008	13AUG2010	肺炎 #	NONSPECIFIC LEFT SIDE PNEUMONIA	03MAR2010	19MAR2010	547	YES	8	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	NO
				肺結核 #	TB OF LEFT LUNG WITH CAVITATION	04JUN2009	10SEP2009	275	YES	7	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ	YES
208-4041	OVERALL	31MAR2009	19JUL2009	アルコール中毒 #	ALCOHOL INTOXICATION	19JUL2009	19JUL2009	111	YES	4	GR4	NOT	PER	NOT	NON	NO	FT	NO
208-4042	OVERALL	30JUN2009	11MAR2011	縦隔リンパ節腫脹 #	MEDIASTINAL LYMPHADENOPHATY	17FEB2011		598	YES	13	GR1	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	NR	YES
				自殺念慮 #	SUCIDIAL THOGHTS	13SEP2009	01OCT2009	76	YES	7	GR3	DOU	TMP	POS	TMP	YES	RC	NO
208-4128	OVERALL	15MAY2009	22FEB2011	薬物毒性 #	'TIK (CRYSTAL METHAMPHETAMINE)" INTOXICATION	11NOV2010	13NOV2010	546	YES	2	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ	NO
208-4153	OVERALL	27AUG2009	20JAN2011	結核 #	WORSENING TB CONDITION	MAY2010	20JAN2011		YES	4	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	NO	FT	YES

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/PLACEBO REL (C)	TMC207/PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4204	OVERALL	28MAY2008	18MAY2010	軟部組織損傷 #	SOFT TISSUE INJURY	13JUL2009	29JUL2009	412	YES	7	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	NO
208-4224	OVERALL	20AUG2008	06NOV2009	結核 #	MDR-TB RELAPSE	28APR2009	06NOV2009	252	YES	9	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	NO	FT	YES
208-4246	OVERALL	24JUL2009	01OCT2009	喀血 #	HAEMOPTYSIS	14AUG2009	16AUG2009	22	YES	4	GR4	NOT	NON	DOU	NON	YES	RC	YES
208-4368	OVERALL	18JUL2008	30AUG2010	喀血 #	LEFT SIDED WEAKNESS	26NOV2009	15JAN2010	497	YES	9	GR4	NOT	NAP	DOU	NON	YES	RC	NO
208-4375	OVERALL	26SEP2008	13JAN2011	腹痛 #	NON SPECIFIC ABDOMINAL PAIN	07JUN2009	10JUN2009	253	YES	2	GR3	NOT	NAP	POS	NON	YES	RC	NO
				肺炎 #	PNEUMONIA	05NOV2010	10NOV2010	771	YES	13	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	NO
208-4382	OVERALL	04FEB2009	07NOV2010	気管支拡張症 #	RIGHT BRONCHIATASIS	19MAY2009	09JUN2009	105	YES	4	GR3	NOT	NON	NOT	NON	NO	SQ	YES
				膿胸 #	RIGHT (LUNG) EMPYEMA WORSENING	19MAY2009	09JUN2009	105	YES	3	GR3	NOT	NON	NOT	NON	NO	SQ	YES
208-4385	OVERALL	26FEB2009	15MAR2011	脳血管発作 #	RIGHT SIDED CEREBROVASCULAR ACCIDENT	25DEC2009	26FEB2010	303	YES	2	GR4	NOT	NAP	DOU	NON	NO	SQ	NO

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/PLACEBO REL (C)	TMC207/PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-4399	FOLLOW-UP	21JUL2011	28JUL2011	脳血管発作 #	POSSIBLE CEREBRO-VASCULAR ACCIDENT DUE TO HYPERTENSION	28JUL2011	28JUL2011	8	YES	3	GR4	NOT NAP	NOT NAP	NO	FT	NO		
208-4427	OVERALL	30DEC2008	28MAY2010	自然流産 #	SPONTANEOUS ABORTION	17MAY2010	17MAY2010	504	YES	15	GR3	NOT NAP	DOU NON	YES	RC	NO		
208-4457	FOLLOW-UP	09FEB2010	15MAR2010	子宮内胎児死亡 #	FETAL DEMISE	12MAR2010	12MAR2010	32	YES	3	GR3	NOT NAP	NOT NAP	NO	RC	NO		
208-4478	FOLLOW-UP	26DEC2010	16MAY2011	パートナーの妊娠 #	PREGNANCY OF WIFE OF PATIENT	22JAN2011	12MAR2011	28	YES	8	GR1	NOT NAP	NOT NAP	NO	RC	NO		
208-4600	OVERALL	16SEP2009	23SEP2011	喀血 #	HEMOPTYSIS	09AUG2010	16AUG2010	323	YES	22	GR3	NOT NAP	NOT NON	YES	RC	YES		
	FOLLOW-UP	24SEP2011	12JAN2012	喀血 #	MASSIVE HEMOPTYSIS	10OCT2011	12NOV2011	17	YES	41	GR3	NOT NAP	NOT NAP	YES	RC	YES		
208-4706	OVERALL	23SEP2009	29SEP2011	伝音難聴 #	RIGHT EAR-SEVERE CONDUCTIVE HEARING LOSS	22OCT2009		30	YES	29	GR3	NOT NON	PRO NON	NO	NR	NO		
				伝音難聴 #	LEFT EAR- MILD CONDUCTIVE HEARING LOSS	22OCT2009		30	YES	30	GR1	NOT NON	PRO NON	NO	NR	NO		

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207/ PLACEBO REL (C)	TMC207/ PLACEBO ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)	RTB (G)
208-5067	FOLLOW-UP	20APR2011	08JUL2011	腹膜炎 #	PERITONITIS	01JUL2011	08JUL2011	73	YES	13	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	FT	NO
				敗血症性ショック #	SEPTIC SHOCK	08JUL2011	08JUL2011	80	YES	14	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	FT	NO
208-5069	OVERALL	22SEP2009	15MAR2010	貧血 #	WORSENING ANEMIA	08MAR2010	05APR2010	168	YES	12	GR3	DOU	NON	POS	PER	YES	RC	NO
	FOLLOW-UP	16MAR2010	02JUN2010	肝硬変 #	LIVER CIRRHOSIS	07MAY2010	02JUN2010	53	YES	14	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	FT	NO
				肝炎 #	HEPATITIS	07MAY2010	02JUN2010	53	YES	13	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	NO	FT	NO
208-6000	OVERALL	17JUL2009	26MAY2011	急性膵炎 #	PANCREATITIS ACUTIZED	20APR2010	28APR2010	278	YES	28	GR3	POS	NAP	POS	TMP	YES	RC	NO
				急性膵炎 #	ACUTE PANCREATITIS	27JUL2010	02AUG2010	376	YES	30	GR3	POS	NAP	POS	NON	YES	RC	NO
				急性膵炎 #	ACUTIZED PANCREATITIS	15FEB2011	24FEB2011	579	YES	3	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC	NO
	FOLLOW-UP	27MAY2011	11JAN2012	腹水 #	CHYLOUS ASCITIS	08NOV2011	10NOV2011	88	YES	25	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC	NO
				腹水 #	CHYLOUS ASCITIS	29NOV2011	15DEC2011	88	YES	21	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC	NO
				急性膵炎 #	ACUTE CHRONIC	13AUG2011	05OCT2011	79	YES	5	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC	NO

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F): OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN
(G): RTB: RELATION TO TB INFECTION

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 LSFAE02（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-47 重篤な有害事象の一覧（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0001	INVESTIGATIONAL	01SEP2009	21OCT2009	幻覚	ORGANIC HALLUCINATIONS	14OCT2009	28NOV2009	44	YES	4	GR3	DOU	PER	POS	PER	YES	NR
	OVERALL	01SEP2009	28NOV2009	結核	WORSENING OF TB	28NOV2009	28NOV2009	89	YES	5	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	NO	FT
209-0002	OVERALL	20OCT2009	04MAY2011	基底細胞癌	BASELIOMA (WORSENING)	18JAN2011	23FEB2011	456	YES	11	GR2	NOT	NAP	NOT	TMP	NO	RC
				鼠径ヘルニア	INGUINAL HERNIA	06APR2011	06APR2011	534	YES	8	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				外科手術	LUNG SURGERY FOR TB	27APR2010	27APR2010	190	YES	3	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0013	OVERALL	24AUG2010	29JUN2012	肺手術	LUNG SURGERY FOR TB	03OCT2011	17OCT2011	406	YES	3	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
	FOLLOW-UP	30JUN2012	04DEC2012	下痢	DIARRHEA	16OCT2012	28OCT2012	109	YES	4	GR2	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC
				肺炎	BILATERAL PNEUMONIA	17OCT2012	03DEC2012	110	YES	5	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC
209-0021	OVERALL	08SEP2009	06JUN2011	膿気胸	PYO PNEUMOTHORAX (RIGHT)	14MAY2011	24MAY2011	614	YES	8	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				呼吸不全	RESPIRATORY FAILURE	30MAY2011	13JUN2011	630	YES	9	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	NO	FT
209-0024	INVESTIGATIONAL	18NOV2009	25JAN2010	結核	XDR TB	18JAN2010	14FEB2010	62	YES	3	GR4	NOT	PER	NOT	PER	NO	FT
209-0025	OVERALL	18NOV2009	16JAN2011	うっ血性心不全	CONGESTIVE CARDIAC FAILURE	12JAN2011	21JAN2011	421	YES	12	GR3	NOT	NAP	NOT	PER	YES	FT
				肺性心	COR PULMONALE	29DEC2010	21JAN2011	407	YES	11	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	NR
209-0027	OVERALL	27NOV2009	07AUG2011	肺炎	LEFT PNEUMONIA	25JAN2011	04FEB2011	425	YES	3	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC
	FOLLOW-UP	08AUG2011	28NOV2011	肺膿瘍	LEFT LUNG ABSESS	12OCT2011	22OCT2011	66	YES	7	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0032	OVERALL	18DEC2009	13JUL2011	A型肝炎	HEPATITIS A	26JUN2011	28JUN2011	556	YES	5	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	NO	RC
209-0038	OVERALL	02MAR2010	25MAY2011	気胸	LEFT PNEUMOTHORAX	24JAN2011	27FEB2011	329	YES	2	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	NO	RC
	FOLLOW-UP	26MAY2011	24NOV2011	結核 #	WORSENING OF XDR TB	21NOV2011	24NOV2011	138	YES	6	GR4	NOT	NAP	NOT	NAP	NO	FT
209-0044	INVESTIGATIONAL	30APR2010	28MAY2010	脱水	DEHYDRATION	25MAY2010	02JUN2010	26	YES	3	GR4	DOU	NAP	POS	PER	YES	NR
				腎機能障害	RENAL IMPAIRMENT	25MAY2010	02JUN2010	26	YES	4	GR4	DOU	NAP	POS	PER	NO	FT
				嘔吐	VOMITING	21MAY2010	02JUN2010	22	YES	2	GR3	DOU	PER	PRO	PER	YES	NR
209-0046	FOLLOW-UP	29DEC2011	20JUL2012	結核	WORSENING MDR-TB	2012	20JUL2012		YES	4	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	NO	FT
209-0048	INVESTIGATIONAL	28MAY2010	06JUN2010	コントロール不良の糖尿病	UNCONTROLLED DIABETES	31MAY2010		4	YES	1	GR2	DOU	PER	DOU	NON	YES	NR
209-0059	INVESTIGATIONAL	20AUG2010	09FEB2011	四肢痛	LEG PAIN OF UNKNOWN ORIGIN	24AUG2010	27AUG2010	5	YES	1	GR3	NOT	NON	NOT	NON	NO	RC
209-0067	INVESTIGATIONAL	12MAY2010	01NOV2010	慢性閉塞性肺疾患	ACUTE EXACERBATION OF COPD DUE TO CHEST INFECTION	26SEP2010	04OCT2010	138	YES	11	GR3	NOT	NON	NOT	NON	YES	RC
	OVERALL	12MAY2010	30AUG2012	肺膿瘍	HOSPITAL ADMISSION FOR LUNG ABSCESS	31MAY2012	12JUL2012	751	YES	17	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ
209-0077	INVESTIGATIONAL	08JUL2010	29DEC2010	結核	TUBERCULOSIS AGGRAVATED	22DEC2010	06OCT2011	168	YES	12	GR3	NOT	NAP	NOT	PER	NO	FT

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0078	OVERALL	09JUL2010	07FEB2012	結核	TUBERCULOSIS AGGRAVATED	14FEB2011		221	YES	1	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	NO	NR
209-0086	INVESTIGATIONAL	14SEP2010	07MAR2011	胆石症	GALL STONES: ERCP DONE FOR ENLARGED GALL BLADDER	22SEP2010	23SEP2010	9	YES	1	GR1	NOT	NON	NOT	NON	YES	RC
209-0088	INVESTIGATIONAL	17SEP2010	09MAR2011	呼吸困難	OVERNIGHT HOSPITAL OBSERVATION FOR ACUTE SHORTNESS OF BREATH	18NOV2010	19NOV2010	63	YES	1	GR1	NOT	NON	PRO	NON	YES	RC
209-0111	OVERALL	17FEB2010	26JAN2012	麻痺性イレウス	PARALYTIC ILEUS	10AUG2010	23AUG2010	175	YES	14	GR2	DOU	NAP	DOU	NON	NO	RC
209-0120	OVERALL	22JUN2010	24APR2012	血中ブドウ糖変動	UNCONTROLLED GLUCOSE	04MAR2011	07MAR2011	256	YES	7	GR3	NOT	NAP	POS	NON	YES	RC
209-0125	OVERALL	05AUG2010	30DEC2011	アルコール性膵炎	PANCREATITIS DUE TO ALCOHOL INTAKE	17AUG2011	29SEP2011	378	YES	4	GR3	NOT	NAP	NOT	NAP	NO	RC
209-0142	OVERALL	03FEB2010	23MAY2012	治療不成功	MEDICAL TREATMENT FAILURE (RETENTION OF MYCOBACTERIA EXCRETION AND CAVITY IN THE LUNGS)	24OCT2011	25NOV2011	629	YES	3	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0144	OVERALL	23SEP2010	04OCT2012	治療不成功	MEDICAL TREATMENT FAILURE (RETENTION OF MYCOBACTERIA EXCREATION AND CAVITIES IN THE LUNG)	21FEB2012	10APR2012	517	YES	9	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				結核	HOSPITALIZATION DUE TO WORSENING OF TB SYMPTOME (INCREASE OF TEMPERATURE TILL 38°C AND HEMOPTYSIS)	19SEP2011	04OCT2011	362	YES	8	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0153	OVERALL	28APR2010	11APR2012	脳振盪	CONCUSSION OF THE BRAIN	30APR2011	06MAY2011	368	YES	16	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				挫傷 #	SOFT TISSUE BRUISE OF THE HEAD	30APR2011	07MAY2011	368	YES	17	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				挫傷 #	SOFT TISSUE BRUISE OF THE THORAX	30APR2011	07MAY2011	368	YES	18	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0156	INVESTIGATIONAL	29DEC2009	21JUN2010	肺炎	PNEUMONIA	MAY2010	25MAY2010		YES	10	GR3	NOT	NON	NOT	NON	YES	RC
	OVERALL	29DEC2009	29APR2012	咳嗽	COUGH SEVERE	02JAN2012	28JAN2012	735	YES	23	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				呼吸困難	AGGRAVATION OF DYSPNEA	01NOV2010	15NOV2010	308	YES	14	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				呼吸困難	AGGRAVATION OF DYSPNEA	08APR2011	15APR2011	466	YES	19	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				呼吸困難	SEVERE DYSPNEA	08SEP2011	21SEP2011	619	YES	21	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0156	OVERALL	29DEC2009	29APR2012	呼吸困難 #	DYSPNEA, SEVERE	02JAN2012	22MAR2012	735	YES	24	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	NR
				神経毒性	NEUROTOXICITY	23MAR2012	29APR2012	816	YES	26	GR3	NOT	NAP	POS	PER	YES	NR
				肺炎	PNEUMONIA	16APR2012	29APR2012	840	YES	27	GR3	NOT	NAP	NOT	PER	YES	FT
209-0167	OVERALL	03DEC2009	12OCT2011	尿管狭窄	URETRAL STRICTURE	29DEC2010	05JAN2011	392	YES	19	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0170	OVERALL	18FEB2010	29DEC2011	胃炎	GASTRITIS	25MAY2011	26MAY2011	462	YES	9	GR3	NOT	NAP	DOU	NON	YES	RC
				胃腸炎	ACUTE GASTROENTERITIS	06FEB2011	08FEB2011	354	YES	3	GR3	NOT	NAP	DOU	TMP	YES	RC
209-0189	INVESTIGATIONAL	28SEP2010	18MAR2011	気胸	PNEUMOTHORAX	28SEP2010	24NOV2010	1	YES	3	GR2	NOT	NON	DOU	NON	YES	SQ
209-0225	OVERALL	18MAY2010	28FEB2012	うっ血性心不全	CONGESTIVE CARDIAC FAILURE	09DEC2010	28FEB2012	206	YES	5	GR3	DOU	NAP	DOU	NON	YES	SQ
				脳出血	HEMORRHAGIC CVS	6JUL2011	06SEP2011	435	YES	7	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	NO	SQ
				高血圧	HYPERTENSION	28FEB2012	28FEB2012	652	YES	8	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	NO	FT
				虚血性脳梗塞	ISCHAEMIC CVA	18SEP2011	28FEB2012	489	YES	6	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	YES	NR
209-0234	INVESTIGATIONAL	28MAY2010	11JUN2010	心電図QT延長	QT PROLONGATION	04JUN2010	07JUN2010	8	YES	2	GR3	VER	PER	NOT	NON	NO	RC
209-0263	OVERALL	31MAR2010	27JUL2012	貧血 #	ANEMIA	01JUN2011	18JUN2011	422	YES	9	GR3	NOT	NAP	POS	TMP	YES	NR
209-0267	OVERALL	12MAY2010	05SEP2012	喀血	HEMOPTYSIS	10JAN2012	28JAN2012	609	YES	10	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	TMC207 SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0273	OVERALL	21JUL2010	17NOV2012	貧血 #	ANEMIA	24AUG2012	11SEP2012	766	YES	9	GR4	NOT	NAP	VER	TMP	YES	NR
209-0277	OVERALL	10AUG2010	20JUL2012	リンパ節結核	LYMPH NODE TB	05JAN2012	10JAN2012	514	YES	10	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0286	OVERALL	20JUL2010	08NOV2012	喀血	HEMOPTYSIS	23SEP2011	08OCT2011	431	YES	5	GR1	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0303	OVERALL	01APR2010	18JUL2012	肺炎	PNEUMONIA	20MAR2012	06APR2012	720	YES	3	GR3	NOT	NAP	DOU	NON	YES	RC
209-0308	INVESTIGATIONAL	27MAY2010	17NOV2010	肺感染	PULMONARY INFECTION	26JUL2010	19AUG2010	61	YES	4	GR2	NOT	NON	NOT	NON	YES	RC
209-0313	OVERALL	01JUL2010	17OCT2012	肝障害 #	DRUG INDUCED LIVER INJURY	11FEB2011	03JUN2011	202	YES	5	GR4	NOT	NAP	VER	NAP	YES	RC
209-0327	OVERALL	01JUN2010	25JAN2011	肺感染	PULMONARY INFECTION	14JAN2011	25JAN2011	228	YES	4	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	NO	FT
				肺感染	PULMONARY INFECTION	18DEC2010	10JAN2011	201	YES	2	GR4	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
				精神症状	PSYCHOGENIC REACTION	20JAN2011	25JAN2011	234	YES	3	GR3	NOT	NAP	NOT	PER	YES	NR
209-0343	OVERALL	20MAY2010	13SEP2012	喀血	HEMOPTYSIS	15FEB2012	29FEB2012	637	YES	5	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0382	INVESTIGATIONAL	09SEP2010	01MAR2011	水気胸	HYDROPNEUMOTHORAX	01OCT2010	20DEC2010	23	YES	1	GR2	NOT	NON	NOT	NON	YES	SQ

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0392	OVERALL	29JUN2010	17OCT2012	水気胸	PNEUMOHYDROTHORAX ; RULE OUT EMPYEMA THORACIS	16JUN2011	17AUG2011	353	YES	5	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ
				気胸	PNEUMOTHORAX, RIGHT	21APR2011	30APR2011	297	YES	4	GR2	NOT	NAP	NOT	NAP	YES	RC
				肺胞内嚢胞	MULTIPLE BULLAE, RIGHT LUNG	02AUG2011	04OCT2011	400	YES	8	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0395	OVERALL	17AUG2010	05JUL2012	気胸	SECONDARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX, RIGHT	03MAR2012	28MAR2012	565	YES	4	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0397	OVERALL	07SEP2010	23APR2012	難聴	DEAFNESS / HEARING LOSS	11MAY2011		247	YES	10	GR2	NOT	NAP	POS	NON	YES	NR
				気胸	PNEUMOTHORAX RIGHT	17MAY2011	09AUG2011	253	YES	9	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ
				気胸	SECONDARY SPONTANEOUS PNEUMOTHORAX, RIGHT	21MAR2011	28MAR2011	196	YES	3	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	RC
209-0424	OVERALL	21JUL2010	14NOV2012	結核	TB PROGRESSION	14OCT2011	28APR2012	451	YES	3	GR2	NOT	NAP	NOT	PER	NO	RC
209-0431	OVERALL	01SEP2010	30NOV2011	肝炎	DRUG INDUCED HEPATITIS	11AUG2011	05SEP2011	345	YES	5	GR4	NOT	NAP	PRO	TMP	YES	SQ
209-0442	OVERALL	05OCT2010	01FEB2013	瘻孔 #	LIGATURE FISTULA	14JAN2013	01FEB2013	788	YES	18	GR2	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ
				肺出血	LUNG BLEEDING	24NOV2011	07FEB2012	416	YES	3	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	YES	RC

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

SUBJECT ID	PHASE	START PHASE	END PHASE	ADVERSE EVENT: DICTIONARY-DERIVED TERM (A)	ADVERSE EVENT: VERBATIM TERM	START AE	END AE	ONSET DAY IN PHASE	SAE?	SEQ NR	SEV (B)	TMC207 REL (C)	TMC207 ACT (D)	BR REL (C)	BR ACT (D)	RX (E)	OUT (F)
209-0552	INVESTIGATIONAL	06OCT2010	30MAR2011	食欲減退	ANOREXIA	23FEB2011	03MAR2011	141	YES	6	GR2	DOU	NON	DOU	NON	YES	RC
				低ナトリウム血症	HYPONATREMIA	01MAR2011	10MAR2011	147	YES	3	GR3	DOU	NON	DOU	TMP	NO	RC
	OVERALL	06OCT2010	14JUL2012	喀血	HEMOPTYSIS	17MAY2012	21JUN2012	590	YES	23	GR1	NOT	NAP	NOT	INC	YES	RC
				喀血 #	MASSIVE HEMOPTYSIS	07JUL2012	14JUL2012	637	YES	26	GR4	NOT	NAP	NOT	PER	YES	FT
				血液量減少性ショック	HYPOVOLEMIC SHOCK	22JUN2012	24JUN2012	626	YES	25	GR3	NOT	NAP	NOT	NON	YES	SQ

(A): OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
(B): AE SEVERITY: GR1 = GRADE 1 OR MILD; GR2 = GRADE 2 OR MODERATE; GR3 = GRADE 3 OR SEVERE; GR4 = GRADE 4 OR POTENTIALLY LIFE THREATENING.
(C): DRUG RELATIONSHIP: NOT=NOT RELATED; DOU=DOUBTFUL; POS=POSSIBLE; PRO = PROBABLE; VER = VERY LIKELY.
(D): ACTION TAKEN TOWARDS TRIAL MED.: NON=DOSE NOT CHANGED; PER=DRUG WITHDRAWN: PERMANENT; TMP=DRUG WITHDRAWN: TEMPORARY; RED=DOSE REDUCED; INC=DOSE INCREASED; UNK=UNKNOWN; NAP=NOT APPLICABLE
(E): RX: CONCOMITANT THERAPY STARTED BECAUSE OF THE AE.
(F) OUTCOME: RC = RECOVERED/RESOLVED; NR = NOT RECOVERED/NOT RESOLVED; SQ = RECOVERED/RESOLVED WITH SEQUELAE; FT = FATAL; UK = UNKNOWN

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 LSFAE02（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-48 重篤な有害事象の一覧（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Phase [a]	Reported Term	Preferred Term	AE in Investigational Phase	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken TMC207	Action Taken BR	Relationship to TMC207	Relationship to BR	TB Infection/Trial-specific Procedure	Severity/ Serious
[redacted]	3[redacted]/ F/ ASIAN	O	CPK INCREASED	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Y	[redacted] 111)	[redacted](132)	Recovered or resolved	Drug interrupted	Drug interrupted	Not related	Not related	N/N	4/Y

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.
[a] S: Screening Phase, O: Overall Treatment Phase, F: Follow-up Phase

[LSFAE02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/LSFAE02.SAS] 11APR2017, 11:05

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Appendix 19 (Listing LSFAE02)（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-49 BR 薬の投与中止に至った有害事象

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

ANALYSIS PHASE=TREATMENT

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO	
	N	%
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	1	4.2
片耳難聴	1	4.2
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	1	4.2
腹部圧痛	1	4.2
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	1	4.2
高尿酸血症	1	4.2

ANALYSIS PHASE=BACKBONE

SYSTEM ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	1	4.2		
薬物毒性	1	4.2		
精神障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.2	2	8.7
錯乱状態	1	4.2	1	4.3
精神病性障害			1	4.3

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ONLY AE'S WITH ACTION PERMANENTLY STOPPED
N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS THAT ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.6（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-50 治験薬の投与中止又は一時的な投与中断に至った有害事象

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR				TMC207/BR				ALL SUBJECTS			
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT LEADING TO DOSE REDUCTION OR STOP												
** CLASS TOTAL **	5	6.2	3	3.7	4	5.1	2	2.5	9	5.6	5	3.1
臨床検査												
** CLASS TOTAL **	1	1.2			3	3.8			4	2.5		
トランスアミナーゼ上昇					3	3.8			3	1.9		
血中アミラーゼ増加	1	1.2							1	0.6		
リパーゼ増加	1	1.2							1	0.6		
傷害、中毒および処置合併症												
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	1.3			2	1.3		
アルコール中毒					1	1.3			1	0.6		
妊娠時の薬物暴露	1	1.2							1	0.6		
免疫系障害												
** CLASS TOTAL **							1	1.3			1	0.6
過敏症							1	1.3			1	0.6
精神障害												
** CLASS TOTAL **							1	1.3			1	0.6
自殺念慮							1	1.3			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態												
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.2					2	1.3	1	0.6
妊娠	2	2.5	1	1.2					2	1.3	1	0.6
皮膚および皮下組織障害												
** CLASS TOTAL **	1	1.2							1	0.6		
蕁麻疹	1	1.2							1	0.6		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR				TMC207/BR				ALL SUBJECTS			
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害												
** CLASS TOTAL **			3	3.7							3	1.9
嘔吐			2	2.5							2	1.3
消化不良			1	1.2							1	0.6
悪心			1	1.2							1	0.6
代謝および栄養障害												
** CLASS TOTAL **			1	1.2							1	0.6
高尿酸血症			1	1.2							1	0.6

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Display TSFAE12（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-51 BR 薬の投与中止，一時的な投与中断又は減量に至った有害事象

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR						TMC207/BR						ALL SUBJECTS					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT LEADING TO DOSE REDUCTION OR STOP																		
** CLASS TOTAL **	10	12.3	10	12.3	14	17.3	10	12.7	12	15.2	8	10.1	20	12.5	22	13.8	22	13.8
耳および迷路障害																		
** CLASS TOTAL **	2	2.5			9	11.1	3	3.8			5	6.3	5	3.1			14	8.8
片耳難聴	1	1.2			1	1.2	2	2.5			2	2.5	3	1.9			3	1.9
難聴							1	1.3			1	1.3	1	0.6			1	0.6
耳鳴	1	1.2			3	3.7					1	1.3	1	0.6			4	2.5
聴覚障害											1	1.3					1	0.6
聴力低下					2	2.5					1	1.3					3	1.9
両耳難聴					1	1.2											1	0.6
耳痛					1	1.2											1	0.6
回転性めまい					1	1.2											1	0.6
筋骨格系および結合組織障害																		
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.2	2	2.5	3	3.8					5	3.1	1	0.6	2	1.3
関節痛	1	1.2	1	1.2	1	1.2	3	3.8					4	2.5	1	0.6	1	0.6
筋炎	1	1.2											1	0.6				
筋骨格痛					1	1.2											1	0.6
代謝および栄養障害																		
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.2	2	2.5	2	2.5	1	1.3			4	2.5	2	1.3	2	1.3
高尿酸血症	2	2.5	1	1.2	2	2.5	1	1.3					3	1.9	1	0.6	2	1.3
食欲不振							1	1.3	1	1.3			1	0.6	1	0.6		
臨床検査																		
** CLASS TOTAL **			1	1.2	2	2.5	2	2.5	4	5.1			2	1.3	5	3.1	2	1.3
血中尿酸増加							1	1.3					1	0.6				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR						TMC207/BR						ALL SUBJECTS					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査																		
体重減少							1	1.3					1	0.6				
トランスアミナーゼ上昇									3	3.8					3	1.9		
血中クレアチニン増加									1	1.3					1	0.6		
血中アミラーゼ増加			1	1.2											1	0.6		
リパーゼ増加			1	1.2											1	0.6		
糸球体濾過率減少					2	2.5											2	1.3
肝胆道系障害																		
** CLASS TOTAL **			1	1.2			2	2.5					2	1.3	1	0.6		
肝炎			1	1.2			2	2.5					2	1.3	1	0.6		
精神障害																		
** CLASS TOTAL **	2	2.5			3	3.7	1	1.3	1	1.3	2	2.5	3	1.9	1	0.6	5	3.1
不眠症	1	1.2			2	2.5	1	1.3			1	1.3	2	1.3			3	1.9
自殺念慮									1	1.3					1	0.6		
激越											1	1.3					1	0.6
軽躁											1	1.3					1	0.6
不安	1	1.2											1	0.6				
うつ病	1	1.2											1	0.6				
錯乱状態					1	1.2											1	0.6
生殖系および乳房障害																		
** CLASS TOTAL **	1	1.2					1	1.3					2	1.3				
女性化乳房	1	1.2					1	1.3					2	1.3				
血液およびリンパ系障害																		
** CLASS TOTAL **			1	1.2			1	1.3	1	1.3			1	0.6	2	1.3		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR						TMC207/BR						ALL SUBJECTS					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害																		
貧血							1	1.3					1	0.6				
好酸球増加症			1	1.2					1	1.3					2	1.3		
胃腸障害																		
** CLASS TOTAL **	4	4.9	4	4.9	2	2.5			5	6.3	4	5.1	4	2.5	9	5.6	6	3.8
悪心	3	3.7	3	3.7	2	2.5			1	1.3	2	2.5	3	1.9	4	2.5	4	2.5
嘔吐	3	3.7	4	4.9					1	1.3	1	1.3	3	1.9	5	3.1	1	0.6
上腹部痛									2	2.5					2	1.3		
胃炎			1	1.2	2	2.5			1	1.3	2	2.5			2	1.3	4	2.5
急性膵炎									1	1.3					1	0.6		
心窩部不快感	1	1.2											1	0.6				
流涎過多	1	1.2											1	0.6				
神経系障害																		
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.2	1	1.2			2	2.5	1	1.3	2	1.3	3	1.9	2	1.3
頭痛	1	1.2									1	1.3	1	0.6			1	0.6
痙攣									1	1.3					1	0.6		
浮動性めまい					1	1.2			1	1.3					1	0.6	1	0.6
顔面神経麻痺	1	1.2											1	0.6				
神経系障害	1	1.2											1	0.6				
記憶障害			1	1.2											1	0.6		
眼障害																		
** CLASS TOTAL **	1	1.2							1	1.3			1	0.6	1	0.6		
黄疸眼									1	1.3					1	0.6		
霧視	1	1.2											1	0.6				

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR						TMC207/BR						ALL SUBJECTS					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害																		
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.2					1	1.3			1	0.6	2	1.3		
そう痒性皮疹									1	1.3					1	0.6		
多汗症	1	1.2											1	0.6				
全身性皮疹	1	1.2											1	0.6				
蕁麻疹			1	1.2											1	0.6		
呼吸器、胸郭および縦隔障害																		
** CLASS TOTAL **	1	1.2									1	1.3	1	0.6			1	0.6
アレルギー性鼻炎											1	1.3					1	0.6
喀血	1	1.2											1	0.6				
全身障害および投与局所様態																		
** CLASS TOTAL **									2	2.5					2	1.3		
薬物不耐性									1	1.3					1	0.6		
疲労									1	1.3					1	0.6		
免疫系障害																		
** CLASS TOTAL **			1	1.2					1	1.3					2	1.3		
過敏症			1	1.2					1	1.3					2	1.3		
心臓障害																		
** CLASS TOTAL **	1	1.2											1	0.6				
房室ブロック	1	1.2											1	0.6				
洞性頻脈	1	1.2											1	0.6				
妊娠、産褥および周産期の状態																		
** CLASS TOTAL **			3	3.7											3	1.9		
妊娠			3	3.7											3	1.9		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Display TSFAE13（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-52 治験薬の投与中止又は一時的な投与中断に至った有害事象

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT LEADING TO DOSE REDUCTION OR STOP						
** CLASS TOTAL **	6	2.6	5	2.1	11	4.7
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	1	0.4	2	0.9	3	1.3
胃炎			1	0.4	1	0.4
悪心			1	0.4	1	0.4
嘔吐	1	0.4			1	0.4
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **			1	0.4	1	0.4
過敏症			1	0.4	1	0.4
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	1	0.4			1	0.4
結核	1	0.4			1	0.4
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **	1	0.4			1	0.4
妊娠時の薬物曝露	1	0.4			1	0.4
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	1	0.4	1	0.4	2	0.9
心電図ＱＴ延長	1	0.4			1	0.4
肝酵素上昇			1	0.4	1	0.4
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	1	0.4			1	0.4
コントロール不良の糖尿病	1	0.4			1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR					
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%
精神障害						
** CLASS TOTAL **	1	0.4			1	0.4
幻覚	1	0.4			1	0.4
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **			1	0.4	1	0.4
発疹			1	0.4	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE11（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-53 BR 薬の投与中止，一時的な投与中断又は減量に至った有害事象

（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT LEADING TO DOSE REDUCTION OR STOP								
** CLASS TOTAL **	77	33.0	16	6.9	13	5.6	106	45.5
血液およびリンパ系障害								
** CLASS TOTAL **	1	0.4	2	0.9	2	0.9	5	2.1
貧血			2	0.9	1	0.4	3	1.3
好酸球増加症					1	0.4	1	0.4
血小板減少症	1	0.4	1	0.4			2	0.9
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	2	0.9					2	0.9
うっ血性心不全	1	0.4					1	0.4
動悸	1	0.4					1	0.4
耳および迷路障害								
** CLASS TOTAL **	9	3.9	1	0.4	9	3.9	19	8.2
難聴	1	0.4			1	0.4	2	0.9
両耳難聴	1	0.4	1	0.4	2	0.9	4	1.7
感音性難聴	1	0.4			1	0.4	2	0.9
片耳難聴					2	0.9	2	0.9
耳痛	3	1.3					3	1.3
聴器毒性	1	0.4					1	0.4
耳鳴	2	0.9			3	1.3	5	2.1
眼障害								
** CLASS TOTAL **	9	3.9	1	0.4			10	4.3
結膜炎	1	0.4					1	0.4
アレルギー性結膜炎	2	0.9					2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害								
羞明	1	0.4					1	0.4
霧視	3	1.3	1	0.4			4	1.7
視力低下	1	0.4					1	0.4
視力障害	1	0.4					1	0.4
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	14	6.0	9	3.9	4	1.7	27	11.6
腹痛	1	0.4					1	0.4
上腹部痛	2	0.9	1	0.4			3	1.3
下痢	2	0.9					2	0.9
十二指腸潰瘍	1	0.4					1	0.4
変色便	1	0.4					1	0.4
鼓腸			1	0.4			1	0.4
胃炎	2	0.9	1	0.4	1	0.4	4	1.7
胃腸障害					1	0.4	1	0.4
痔核			1	0.4			1	0.4
悪心	4	1.7	8	3.4	1	0.4	13	5.6
嘔吐	3	1.3	2	0.9	3	1.3	8	3.4
全身障害および投与局所様態								
** CLASS TOTAL **	3	1.3	1	0.4	3	1.3	7	3.0
無力症	1	0.4			1	0.4	2	0.9
胸痛	1	0.4					1	0.4
注入部位変色					2	0.9	2	0.9
注射部位疼痛			1	0.4			1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態								
発熱	1	0.4					1	0.4
肝胆道系障害								
** CLASS TOTAL **	3	1.3	3	1.3			6	2.6
肝機能異常	1	0.4	1	0.4			2	0.9
肝炎	1	0.4	2	0.9			3	1.3
肝障害	1	0.4					1	0.4
免疫系障害								
** CLASS TOTAL **			1	0.4			1	0.4
過敏症			1	0.4			1	0.4
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **	8	3.4	3	1.3			11	4.7
胃腸炎			1	0.4			1	0.4
帯状疱疹			1	0.4			1	0.4
肺感染	1	0.4					1	0.4
鼻咽頭炎			1	0.4			1	0.4
肺炎	1	0.4					1	0.4
結核	5	2.1					5	2.1
前庭神経炎	1	0.4					1	0.4
傷害、中毒および処置合併症								
** CLASS TOTAL **	2	0.9					2	0.9
妊娠前の薬物曝露	1	0.4					1	0.4
妊娠時の薬物曝露	1	0.4					1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査								
** CLASS TOTAL **	6	2.6	7	3.0	1	0.4	14	6.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	1	0.4			2	0.9
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4	2	0.9			3	1.3
血中ビリルビン増加	1	0.4					1	0.4
血中クレアチニン増加			1	0.4			1	0.4
血中尿酸増加	2	0.9					2	0.9
尿中血陽性					1	0.4	1	0.4
心電図ＱＴ延長	1	0.4	1	0.4			2	0.9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4					1	0.4
肝酵素上昇	2	0.9	2	0.9			4	1.7
尿蛋白					1	0.4	1	0.4
尿中蛋白陽性			1	0.4			1	0.4
トランスアミナーゼ上昇			1	0.4			1	0.4
代謝および栄養障害								
** CLASS TOTAL **	7	3.0	2	0.9	1	0.4	10	4.3
食欲減退	1	0.4			1	0.4	2	0.9
脱水	1	0.4					1	0.4
高アミラーゼ血症	1	0.4					1	0.4
高尿酸血症	3	1.3					3	1.3
低カリウム血症	1	0.4	1	0.4			2	0.9
低ナトリウム血症			1	0.4			1	0.4
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	12	5.2	5	2.1	3	1.3	20	8.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害								
関節痛	8	3.4	2	0.9	3	1.3	13	5.6
関節炎	1	0.4					1	0.4
背部痛			1	0.4			1	0.4
関節腫脹	2	0.9					2	0.9
筋痙縮			1	0.4			1	0.4
筋骨格痛	1	0.4	1	0.4			2	0.9
筋肉痛	1	0.4	1	0.4			2	0.9
四肢痛	1	0.4					1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）								
** CLASS TOTAL **			1	0.4			1	0.4
基底細胞癌			1	0.4			1	0.4
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	7	3.0	4	1.7			11	4.7
脳血管発作			1	0.4			1	0.4
浮動性めまい	1	0.4					1	0.4
てんかん	1	0.4					1	0.4
頭痛			2	0.9			2	0.9
感覚鈍麻	1	0.4					1	0.4
末梢性ニューロパチー	2	0.9	1	0.4			3	1.3
神経毒性	2	0.9					2	0.9
錯感覚	1	0.4					1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
精神障害								
** CLASS TOTAL **	9	3.9	3	1.3	1	0.4	13	5.6
異常行動	1	0.4					1	0.4
激越	1	0.4					1	0.4
不安	1	0.4					1	0.4
不安障害					1	0.4	1	0.4
うつ病	3	1.3	1	0.4			4	1.7
幻覚	1	0.4					1	0.4
演技性人格障害	1	0.4					1	0.4
不眠症					1	0.4	1	0.4
気分変化	1	0.4					1	0.4
神経過敏			1	0.4			1	0.4
精神症状	1	0.4					1	0.4
精神病性障害			2	0.9			2	0.9
腎および尿路障害								
** CLASS TOTAL **	2	0.9			2	0.9	4	1.7
蛋白尿					1	0.4	1	0.4
腎不全	1	0.4					1	0.4
腎機能障害	1	0.4			1	0.4	2	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害								
** CLASS TOTAL **	4	1.7					4	1.7
喀血	2	0.9					2	0.9
肺出血	1	0.4					1	0.4
呼吸不全	1	0.4					1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR							
	PERMANENT STOP		TEMPORARY STOP		DOSE REDUCED		ANY ACTION TAKEN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	6	2.6	2	0.9			8	3.4
脱毛症	1	0.4					1	0.4
そう痒症	1	0.4					1	0.4
発疹	3	1.3	1	0.4			4	1.7
皮膚変色	1	0.4					1	0.4
蕁麻疹			1	0.4			1	0.4
血管障害								
** CLASS TOTAL **	2	0.9					2	0.9
高血圧	1	0.4					1	0.4
静脈炎	1	0.4					1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST ACTION TAKEN IS SHOWN.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE12（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-54 注目すべき有害事象の概要（治験薬投与期）

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
n (%)	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Acute Pancreatitis (SMQ)						
Any AE	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	5 (1.6)	5 (1.5)
Any AE at least possibly related to TMC207	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	3 (1.0)	3 (0.9)
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any adverse event leading to permanent discontinuation of TMC207	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	0	0
Any AE at least possibly related to TMC207 and leading to permanent discontinuation of TMC207	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	0	0
At least grade 2	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.2)
At least grade 3	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Grade 4	0	0	0	0	0	0
Any grade 2, 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	2 (0.6)	2 (0.6)
Any grade 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	1 (1.3)	1 (1.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	1 (0.3)	1 (0.3)
Any resolved AE	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	4 (1.3)	4 (1.2)
Any not resolved AE	0	0	1 (1.2)	1 (1.0)	0	0
Hepatic Disorders (selected sub-SMQs)						
Any AE	8 (10.1)	9 (8.8)	2 (2.5)	2 (1.9)	36 (11.5)	37 (11.0)
Any AE at least possibly related to TMC207	6 (7.6)	6 (5.9)	0	0	11 (3.5)	11 (3.3)
Any SAE	0	0	0	0	0	0
Any adverse event leading to permanent discontinuation of TMC207	3 (3.8)	3 (2.9)	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)
Any AE at least possibly related to TMC207 and leading to permanent discontinuation of TMC207	3 (3.8)	3 (2.9)	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)
At least grade 2	4 (5.1)	5 (4.9)	2 (2.5)	2 (1.9)	16 (5.1)	17 (5.1)
At least grade 3	2 (2.5)	3 (2.9)	0	0	10 (3.2)	11 (3.3)
Grade 4	1 (1.3)	2 (2.0)	0	0	3 (1.0)	4 (1.2)
Any grade 2, 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	4 (5.1)	4 (3.9)	0	0	7 (2.2)	7 (2.1)
Any grade 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	3 (1.0)	3 (0.9)
Any 4 AE at least possibly related to TMC207	1 (1.3)	1 (1.0)	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
Any resolved AE	6 (7.6)	7 (6.9)	2 (2.5)	2 (1.9)	26 (8.3)	27 (8.1)
Any not resolved AE	2 (2.5)	2 (2.0)	0	0	7 (2.2)	7 (2.1)

n (%)	Controlled Trials				Controlled + Uncontrolled Trials	
	TMC207		Placebo		TMC207	
	24 Weeks N = 79	Any N = 102	24 Weeks N = 81	Any N = 105	24 Weeks N = 312	Any N = 335
Severe cutaneous aes (SMQ)						
Any AE	1 (1.3)	2 (2.0)	3 (3.7)	3 (2.9)	9 (2.9)	10 (3.0)
Any AE at least possibly related to TMC207	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
At least grade 2	0	0	0	0	0	0
Any resolved AE	1 (1.3)	2 (2.0)	3 (3.7)	3 (2.9)	8 (2.6)	9 (2.7)
Any not resolved AE	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Torsade de pointes/QT prolongation (SMQ)						
Any AE	4 (5.1)	4 (3.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	10 (3.2)	10 (3.0)
Any AE at least possibly related to TMC207	2 (2.5)	2 (2.0)	4 (4.9)	4 (3.8)	7 (2.2)	7 (2.1)
Any SAE	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Any adverse event leading to permanent discontinuation of TMC207	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Any AE at least possibly related to TMC207 and leading to permanent discontinuation of TMC207	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
At least grade 2	0	0	0	0	2 (0.6)	2 (0.6)
At least grade 3	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Any grade 2, 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Any grade 3 or 4 AE at least possibly related to TMC207	0	0	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)
Any resolved AE	4 (5.1)	4 (3.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	9 (2.9)	9 (2.7)

N = number of subjects with data

参照元：Display SAF.12 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-55 注目すべき有害事象（治験薬投与期）

（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207		PLACEBO - 24 WEEKS		ANY PLACEBO	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT								
** CLASS TOTAL **	14	17.7	16	15.7	10	12.3	10	9.5
ACUTE PANCREATITIS (SMQ)								
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
血中アミラーゼ増加	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
リパーゼ増加					1	1.2	1	1.0
HEPATIC DISORDERS (SELECTED SUB-SMQS)								
** CLASS TOTAL **	8	10.1	9	8.8	2	2.5	2	1.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	2	2.0	1	1.2	1	1.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3	3.8	3	2.9				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	1.3	1	1.0				
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加					1	1.2	1	1.0
肝炎	1	1.3	1	1.0				
プロトロンビン時間延長			1	1.0				
トランスアミナーゼ上昇	4	5.1	4	3.9				
SEVERE CUTANEOUS AES SMQ (BROAD)								
** CLASS TOTAL **	1	1.3	2	2.0	3	3.7	3	2.9
結膜炎	1	1.3	2	2.0	3	3.7	3	2.9
TORSADE DE POINTES/QT PROLONGATION (SMQ)								
** CLASS TOTAL **	4	5.1	4	3.9	4	4.9	4	3.8
心電図ＱＴ延長	3	3.8	3	2.9	4	4.9	4	3.8
失神	1	1.3	1	1.0				

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT				
** CLASS TOTAL **	56	17.9	58	17.3
ACUTE PANCREATITIS (SMQ)				
** CLASS TOTAL **	5	1.6	5	1.5
血中アミラーゼ増加	4	1.3	4	1.2
血中ビリルビン増加	1	0.3	1	0.3
HEPATIC DISORDERS (SELECTED SUB-SMQS)				
** CLASS TOTAL **	36	11.5	37	11.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7	2.2	7	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12	3.8	12	3.6
血中ビリルビン増加	1	0.3	1	0.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常	1	0.3	1	0.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.3	4	1.2
肝酵素上昇	8	2.6	8	2.4
肝機能異常	1	0.3	1	0.3
肝炎	3	1.0	3	0.9
肝毒性	1	0.3	1	0.3
肝損傷	1	0.3	1	0.3
プロトロンビン時間延長	1	0.3	2	0.6
トランスアミナーゼ上昇	8	2.6	8	2.4
SEVERE CUTANEOUS AES SMQ (BROAD)				
** CLASS TOTAL **	9	2.9	10	3.0
結膜炎	9	2.9	10	3.0
TORSADE DE POINTES/QT PROLONGATION (SMQ)				
** CLASS TOTAL **	10	3.2	10	3.0
心電図ＱＴ延長	9	2.9	9	2.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
TORSADE DE POINTES/QT PROLONGATION (SMQ)				
失神	1	0.3	1	0.3

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：Display SAF.11 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-56 注目すべき有害事象の一覧（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

Subject ID	Age (years)/ Sex/ Race	Phase [a]	Reported Term	Preferred Term	AE in Investigational Phase	Onset Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Outcome	Action Taken TMC207	Action Taken BR	Relationship to TMC207	Relationship to BR	TB Infection/Trial-specific Procedure	Severity/ Serious
[redacted]	4[redacted]/ M/ ASIAN	O	PEELING OF SKIN (FINGER OF LEGS,BILATENAL)	皮膚剥脱	Y	[redacted] 112)	[redacted](140)	Recovered or resolved	Dose not changed	Dose not changed	Doubtful	Doubtful	N/NA	1/N
		O	HEPATIC FUNCTION DISORDER	肝機能異常	Y	[redacted] 154)	[redacted] (196)	Recovered or resolved	Drug interrupted	Drug withdrawn	Doubtful	Very likely	N/NA	3/N
[redacted]	7[redacted]/ F/ ASIAN	S	LIVER DYSFUNCTION	肝機能異常		[redacted] -13)	[redacted](9)	Recovered or resolved	Not applicable	Not applicable	Not related	Not related	N/NA	1/N
		O	QT PROLONGED	心電図ＱＴ延長	Y	[redacted] 141)	[redacted](148)	Recovered or resolved	Dose not changed	Drug withdrawn	Doubtful	Probable	N/NA	1/N
		O	LIVER DYSFUNCTION	肝機能異常	Y	[redacted] 162)		Not recovered or not resolved	Dose not changed	Drug withdrawn	Not related	Possible	N/NA	1/N
		O	QT PROLONGATION	心電図ＱＴ延長	Y	[redacted] 225)	[redacted] (281)	Recovered or resolved	Dose not changed	Dose not changed	Doubtful	Possible	N/NA	1/N
		O	QT PROLONGATION	心電図ＱＴ延長	Y	[redacted] 309)	[redacted] (316)	Recovered or resolved	Dose not changed	Dose not changed	Doubtful	Possible	N/NA	1/N
[redacted]	4[redacted]/ M/ ASIAN	O	LIVER DYSFUNCTION	肝機能異常	Y	[redacted] 56)	[redacted](128)	Recovered or resolved	Dose not changed	Dose not changed	Possible	Possible	N/NA	1/N
		O	LIVER DYSFUNCTION	肝機能異常	Y	[redacted] 128)		Not recovered or not resolved	Dose not changed	Drug interrupted	Possible	Possible	N/NA	2/N
[redacted]	3[redacted]/ F/ ASIAN	O	DRUG ERUPTION	薬疹	Y	[redacted] 52)	[redacted](57)	Recovered or resolved	Drug interrupted	Drug interrupted	Doubtful	Probable	N/NA	1/N
		O	LIVER DYSFUNCTION	肝機能異常	Y	[redacted] 111)	[redacted] (123)	Recovered or resolved	Dose not changed	Dose not changed	Doubtful	Doubtful	N/NA	1/N
[redacted]	7[redacted]/ M/ ASIAN	S	HEPATIC DYSFUNCTION	肝機能異常		[redacted] -16)	[redacted](-2)	Recovered or resolved	Not applicable	Not applicable	Not related	Not related	N/NA	3/N

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.
[a] S: Screening Phase, O: Overall Treatment Phase, F: Follow-up Phase

表 2.7.4.8-付録-57 人口統計学的特性（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団）

Parameter	Single-Dose TMC207 Alone N = 132	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 69	Any TMC207 Alone N = 189[a]	Any TMC207 N = 189[a]
Age (years)					
Mean (SD)	32.0 (10.78)	31.8 (12.20)	30.6 (10.93)	31.6 (10.94)	31.6 (10.94)
Median (Range)	28.0 (18; 55)	25.0 (18; 55)	26.0 (18; 55)	27.0 (18; 55)	27.0 (18; 55)
Weight (kg)					
Mean (SD)	79.3 (11.20)	80.2 (11.01)	80.6 (10.12)	79.5 (11.06)	79.5 (11.06)
Median (Range)	79.0 (56; 107)	80.1 (60; 101)	80.1 (61; 103)	79.0 (56; 107)	79.0 (56; 107)
Height (cm)					
Mean (SD)	178.2 (8.16)	179.1 (6.03)	179.3 (7.94)	178.7 (7.71)	178.7 (7.71)
Median (Range)	177.5 (151; 200)	179.0 (168; 190)	181.0 (151; 200)	179.0 (151; 200)	179.0 (151; 200)
BMI (kg/m^2)					
Mean (SD)	24.91 (2.696)	24.94 (2.558)	25.04 (2.520)	24.84 (2.643)	24.84 (2.643)
Median (Range)	24.85 (18.2; 30.3)	24.80 (19.6; 29.5)	24.80 (19.6; 30.3)	24.80 (18.2; 30.3)	24.80 (18.2; 30.3)
Sex, n (%)					
Female	3 (2.3)	0	1 (1.4)	3 (1.6)	3 (1.6)
Male	129 (97.7)	45 (100)	68 (98.6)	186 (98.4)	186 (98.4)
Race, n (%)					
Asian	3 (2.3)	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
Black	25 (18.9)	0	6 (8.7)	26 (13.8)	26 (13.8)
Hispanic	0	1 (2.2)	1 (1.4)	1 (0.5)	1 (0.5)
Other	1 (0.8)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)
White	103 (78.0)	44 (97.8)	62 (89.9)	157 (83.1)	157 (83.1)
Country, n (%)					
Belgium	0	16 (35.6)	15 (21.7)	16 (8.5)	16 (8.5)
Netherlands	24 (18.2)	0	0	24 (12.7)	24 (12.7)
United Kingdom	64 (48.5)	29 (64.4)	38 (55.1)	105 (55.6)	105 (55.6)
United States	44 (33.3)	0	16 (23.2)	44 (23.3)	44 (23.3)

N= number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation, SD = standard deviation

[a] N in the last 2 columns is the same because all subjects who received TMC207 combined with other drugs in DDI trials also received TMC207 alone at some time during the trial.

参照元：Display GEN.3 in TMC207 Phase I Safety Pooling (5.3.5.3.2)

表 2.7.4.8-付録-58 いずれかの投与群で 5 例以上に発現した有害事象

（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団）

SOC Preferred term, n (%)	Single-Dose TMC207 Alone N = 132	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 69	Any TMC207 Alone N = 189[a]	Any TMC207 N = 189[a]
Any AE	80 (60.6)	25 (55.6)	48 (69.6)	114 (60.3)	138 (73.0)
神経系障害	33 (25.0)	8 (17.8)	13 (18.8)	46 (24.3)	57 (30.2)
頭痛	25 (18.9)	7 (15.6)	13 (18.8)	34 (18.0)	45 (23.8)
体位性めまい	5 (3.8)	3 (6.7)	0	10 (5.3)	10 (5.3)
胃腸障害	16 (12.1)	13 (28.9)	11 (15.9)	32 (16.9)	40 (21.2)
下痢	5 (3.8)	4 (8.9)	3 (4.3)	9 (4.8)	11 (5.8)
口内乾燥	0	5 (11.1)	0	6 (3.2)	6 (3.2)
悪心	3 (2.3)	2 (4.4)	1 (1.4)	5 (2.6)	5 (2.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (10.6)	7 (15.6)	3 (4.3)	25 (13.2)	26 (13.8)
適用部位小水疱	4 (3.0)	0	0	7 (3.7)	7 (3.7)
疲労	3 (2.3)	4 (8.9)	1 (1.4)	7 (3.7)	7 (3.7)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	13 (9.8)	5 (11.1)	6 (8.7)	19 (10.1)	25 (13.2)
鼻閉	7 (5.3)	1 (2.2)	0	8 (4.2)	8 (4.2)
口腔咽頭痛	3 (2.3)	2 (4.4)	4 (5.8)	5 (2.6)	9 (4.8)
感染症および寄生虫症	15 (11.4)	0	4 (5.8)	16 (8.5)	19 (10.1)
鼻咽頭炎	7 (5.3)	0	0	7 (3.7)	7 (3.7)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation

[a] N in the last 2 columns is the same because all subjects who received TMC207 combined with other drugs in DDI trials also received TMC207 alone at some time during the trial.

参照元：Display AE.1 and AE.2 in TMC207 Phase I Safety Pooling (5.3.5.3.2)

表 2.7.4.8-付録-59 いずれかの投与群で 2 例以上に発現した，
治験薬と関連性がある有害事象（海外第 I 相試験併合：ITT 解析対象集団）

SOC Preferred term, n (%)	Single-Dose TMC207 Alone N = 132	Multiple-Dose TMC207 Alone 400 mg N = 45	TMC207 Combined With Other Medications N = 69	Any TMC207 Alone N = 189[a]	Any TMC207 N = 189[a]
Any AE at Least Possibly Related to TMC207	38 (28.8)	24 (53.3)	35 (50.7)	69 (36.5)	86 (45.5)
神経系障害	21 (15.9)	8 (17.8)	9 (13.0)	34 (18.0)	42 (22.2)
頭痛	14 (10.6)	7 (15.6)	9 (13.0)	23 (12.2)	31 (16.4)
体位性めまい	5 (3.8)	3 (6.7)	0	10 (5.3)	10 (5.3)
味覚異常	3 (2.3)	0	0	4 (2.1)	4 (2.1)
傾眠	3 (2.3)	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
浮動性めまい	0	2 (4.4)	1 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.6)
嗜眠	1 (0.8)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)
胃腸障害	10 (7.6)	11 (24.4)	8 (11.6)	23 (12.2)	28 (14.8)
下痢	3 (2.3)	4 (8.9)	2 (2.9)	7 (3.7)	8 (4.2)
口内乾燥	0	5 (11.1)	0	6 (3.2)	6 (3.2)
悪心	3 (2.3)	2 (4.4)	1 (1.4)	5 (2.6)	5 (2.6)
腹部不快感	2 (1.5)	0	0	3 (1.6)	3 (1.6)
腹痛	1 (0.8)	1 (2.2)	1 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	9 (6.8)	5 (11.1)	3 (4.3)	14 (7.4)	17 (9.0)
鼻閉	5 (3.8)	1 (2.2)	0	6 (3.2)	6 (3.2)
口腔咽頭痛	1 (0.8)	2 (4.4)	3 (4.3)	3 (1.6)	6 (3.2)
咽喉刺激感	1 (0.8)	2 (4.4)	0	3 (1.6)	3 (1.6)
咳嗽	2 (1.5)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (2.3)	5 (11.1)	1 (1.4)	9 (4.8)	9 (4.8)
疲労	3 (2.3)	4 (8.9)	1 (1.4)	7 (3.7)	7 (3.7)
臨床検査	2 (1.5)	3 (6.7)	7 (10.1)	5 (2.6)	9 (4.8)
血中アミラーゼ増加	2 (1.5)	0	1 (1.4)	2 (1.1)	2 (1.1)
血中クレアチニン増加	0	2 (4.4)	2 (2.9)	2 (1.1)	4 (2.1)
リパーゼ増加	1 (0.8)	1 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)
精神障害	1 (0.8)	2 (4.4)	0	5 (2.6)	5 (2.6)
異常な夢	0	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)
不眠症	1 (0.8)	1 (2.2)	0	2 (1.1)	2 (1.1)
眼障害	3 (2.3)	0	1 (1.4)	3 (1.6)	4 (2.1)
眼乾燥	2 (1.5)	0	0	2 (1.1)	2 (1.1)

N = number of ITT subjects with data, n = number of ITT subjects with that observation
[a] N in the last 2 columns is the same because all subjects who received TMC207 combined with other drugs in DDI trials also received TMC207 alone at some time during the trial.
参照元：Display AE.1 and AE.7 in TMC207 Phase I Safety Pooling (5.3.5.3.2)

表 2.7.4.8-付録-60 重篤な有害事象の一覧（TBC1003 試験：ITT 解析対象集団）

TREATMENT SEQUENCE=GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO / SUBJECT ID=1003-0166

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
不安	PHASE: FOLLOW-UP START:16MAR11:10:02 STOP :12MAY11:23:59 TREATMENT: NONE (FOLLOW-UP) EVENT: START:04APR11:23:00 STOP :ONGOING ONSET SINCE FIRST INTAKE: DAY 22 ONSET IN PHASE: DAY 20 TOTAL DURATION: >39 DAY(S)	SEVERITY: 1 SERIOUS: YES RELATION TO: TMC207/PLACEBO: DOUBTFUL MOXIFLOXACIN/PLACEBO: NOT RELATED ACTION TAKEN AGAINST: TMC207/PLACEBO: NOT APPLICABLE MOXIFLOXACIN/PLACEBO: NOT APPLICABL E OUTCOME: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED RX STARTED: NO DERIVED RESOL.: AE STILL ONGOING SAE REF. NO.: 20110410580(0) RESULTS IN DEATH:NO LIFE THREATENING:NO REQUIRES HOSP.:YES PERSIST/SIGN. DISAB./INCAP.:NO CONGENITAL ANOM./BIRTH DEFECT:NO OTH IMPORTANT SER EVENT:NO	VERBATIM: ANXIETY SYS. ORGAN CLASS: PSYCHIATRIC DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 4 AE ID NUMBER: 4 STABILIZATION DATE: 12MAY2011

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START AND END DATES, AND DURATION ARE SHOWN ADDITIONALLY
<B> MISSING PART OF A DATETIME (IF APPLICABLE) : X(YEAR), M(ONTH), D(AY), H(OUR), N(MINUTES)

TREATMENT SEQUENCE=GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO / SUBJECT ID=1003-0316

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
頭痛 #	PHASE: PHASE 1 START:18MAR11:09:25 STOP :19MAR11:09:24 TREATMENT: TMC207 EVENT: START:19MAR11:05:00 STOP :ONGOING ONSET SINCE FIRST INTAKE:DAY 2 ONSET IN PHASE: DAY 2 TOTAL DURATION: >31 DAY(S) INDIVIDUAL EVENT: START:30MAR11:05:00 STOP :ONGOING DURATION OF AE: >20 DAY(S)	SEVERITY: 3 SERIOUS: YES RELATION TO: TMC207/PLACEBO: POSSIBLE MOXIFLOXACIN/PLACEBO: DOUBTFUL ACTION TAKEN AGAINST: TMC207/PLACEBO: NOT APPLICABLE MOXIFLOXACIN/PLACEBO: NOT APPLICABL E OUTCOME: NOT RECOVERED/NOT RESOLVED RX STARTED: NO DERIVED RESOL.: AE STILL ONGOING SAE REF. NO.: 20110402757(2) RESULTS IN DEATH:NO LIFE THREATENING:NO REQUIRES HOSP.:YES PERSIST/SIGN. DISAB./INCAP.:NO CONGENITAL ANOM./BIRTH DEFECT:NO OTH IMPORTANT SER EVENT:NO	VERBATIM: TEMPORAL HEADACHE SYS. ORGAN CLASS: NERVOUS SYSTEM DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 6 AE ID NUMBER: 1

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START AND END DATES, AND DURATION ARE SHOWN ADDITIONALLY
<B> MISSING PART OF A DATETIME (IF APPLICABLE) : X(YEAR), M(ONTH), D(AY), H(OUR), N(MINUTES)

参照元：TMC207-TiDP13-TBC1003 試験 治験総括報告書 Listing SAF.2（5.3.4.1.1）

表 2.7.4.8-付録-61 死亡例一覧（C202 試験：ITT 解析対象集団）

Subject	Days Since Last Intake of TMC207/ placebo	Cause of Death	Duration of Exposure TMC207/dose	QTcF ≥ 500 ms/ Grade 3 or 4 LFT abnormalities/ liver-related AEs	Risk Factors/ Use of Disallowed Concomittant Therapy/ Remarks
202-0109	35	レトロウイルス感染及び肺結核 [a]	7 days (400 mg daily)	-/+/-	HIV+ with 80 X 10^6 CD4 cells.
202-0053	13	大量喀血	3 days[a] (400 mg daily)	-/-/-	Discontinued due to + drug test; extensive cavitation at BL

[a] Subject did not complete the full course of TMC207 treatment

参照元：Table 22 in Overview of Deaths in the TMC207 Phase II Trials (5.3.5.3.3)

表 2.7.4.8-付録-62 重篤な有害事象の一覧（C202 試験：ITT 解析対象集団）

TREATMENT GROUP=TMC207 400MG SUBJECT IDENTIFIER FOR THE STUDY=202-0053

DICTIONARY-DERIVED TERM	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <A>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
喀血	PHASE: FOLLOW-UP START:22SEP05:08:11 STOP :28SEP05:23:59 TREATMENT: NONE (FU) EVENT: START:25SEP05:00:00 (H) STOP :28SEP05:00:00 (H) ONSET IN TRIAL: DAY 13 ONSET IN PHASE: DAY 4 DURATION OF AE: 4 DAY(S) TOTAL DURATION: 4 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: DOUBTFUL TO TB: YES TO OTHER: DOUBTFUL ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: FATAL RX STARTED: YES DERIVED RESOL.: AE RESOLVED SAE REF. NO.: 20050906800	VERBATIM: MASSIVE HAEMOPTYSIS MODIFIED REPORTED TERM: HAEMOPTYSIS SYS. ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 1

SUCCESSIVE EVENTS: CONSECUTIVE SEQUELAES ARE FLAGGED WITH (#). DURATIONS AND ONSET ARE PRINTED FOR THE LAST SEQUELAE ONLY.
SPECIAL CASES : EVENTS EMERGING IN A NEW PHASE, THOUGH WHICH ARE CONSECUTIVE TO THE SAME AE OF THE PREVIOUS PHASE ARE FLAGGED WITH (!).

TREATMENT GROUP=TMC207 400MG SUBJECT IDENTIFIER FOR THE STUDY=202-0109

DICTIONARY-DERIVED TERM	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <A>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
肺結核	PHASE: FOLLOW-UP	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LI	VERBATIM: PULMONARY TUBERCULOSIS
	START:28JUL05:08:26	FE-THREATENING	MODIFIED REPORTED TERM: PULMONARY TUBERCULOSIS
	STOP :25AUG05:23:59	SERIOUS: YES	SYS. ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS
	TREATMENT: NONE (FU)	RELATION:	AE SEQ. NUMBER: 3
	EVENT:	TO TMC207: DOUBTFUL	
	START:24AUG05:00:00 (H)	TO TB: YES	
	STOP :25AUG05:00:00 (H)	TO OTHER: NOT RELATED	
	ONSET IN TRIAL: DAY 41	ACTION TAKEN AGAINST:	
		TMC207: NOT APPLICABLE	
	ONSET IN PHASE: DAY 28	OUTCOME: FATAL	
		RX STARTED: NO	
	DURATION OF AE: 2 DAY(S)	DERIVED RESOL.: AE RESOLVED	
	TOTAL DURATION: 2 DAY(S)	SAE REF. NO.: 20050904376	
レトロウイルス感染	PHASE: FOLLOW-UP	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LI	VERBATIM: RETROVIRAL DISEASE
	START:28JUL05:08:26	FE-THREATENING	MODIFIED REPORTED TERM: RETROVIRAL INFECTION
	STOP :25AUG05:23:59	SERIOUS: YES	SYS. ORGAN CLASS: INFECTIONS AND INFESTATIONS
	TREATMENT: NONE (FU)	RELATION:	AE SEQ. NUMBER: 2
	EVENT:	TO TMC207: DOUBTFUL	
	START:24AUG05:00:00 (H)	TO TB: YES	
	STOP :25AUG05:00:00 (H)	TO OTHER: NOT RELATED	
	ONSET IN TRIAL: DAY 41	ACTION TAKEN AGAINST:	
		TMC207: NOT APPLICABLE	
	ONSET IN PHASE: DAY 28	OUTCOME: FATAL	
		RX STARTED: NO	
	DURATION OF AE: 2 DAY(S)	DERIVED RESOL.: AE RESOLVED	
	TOTAL DURATION: 2 DAY(S)	SAE REF. NO.: 20050904376	

SUCCESSIVE EVENTS: CONSECUTIVE SEQUELAES ARE FLAGGED WITH (#). DURATIONS AND ONSET ARE PRINTED FOR THE LAST SEQUELAE ONLY.
SPECIAL CASES : EVENTS EMERGING IN A NEW PHASE, THOUGH WHICH ARE CONSECUTIVE TO THE SAME AE OF THE PREVIOUS PHASE ARE FLAGGED WITH (!).

TREATMENT GROUP=ISONIAZID 300MG SUBJECT IDENTIFIER FOR THE STUDY=202-0036

DICTIONARY-DERIVED TERM	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <A>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
喀血	PHASE: TREATMENT	SEVERITY: GRADE 4 OR POTENTIALLY LI	VERBATIM: HAEMOPTYSIS
	START:16AUG05:08:45	FE-THREATENING	MODIFIED REPORTED TERM: HAEMOPTYSIS
	STOP :26AUG05:08:50	SERIOUS: YES	SYS. ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL D
	TREATMENT: ISONIAZID 300MG	RELATION:	ISORDERS
	EVENT:	TO TMC207: NOT RELATED	AE SEQ. NUMBER: 1
	START:19AUG05:21:00	TO TB: YES	
	STOP :24AUG05:00:00 (H)	TO OTHER: NOT RELATED	
	ONSET IN TRIAL: DAY 4	ACTION TAKEN AGAINST:	
		TMC207: DRUG WITHDRAWN: PERMANENT	
	ONSET IN PHASE: DAY 4	STOP	
		OUTCOME: RECOVERED/ RESOLVED	
	DURATION OF AE: 6 DAY(S)	RX STARTED: YES	
	TOTAL DURATION: 6 DAY(S)	DERIVED RESOL.: AE RESOLVED AFTER E	
		ND TREATMENT	
		SAE REF. NO.: 20050804938	

SUCCESSIVE EVENTS: CONSECUTIVE SEQUELAES ARE FLAGGED WITH (#). DURATIONS AND ONSET ARE PRINTED FOR THE LAST SEQUELAE ONLY.
SPECIAL CASES : EVENTS EMERGING IN A NEW PHASE, THOUGH WHICH ARE CONSECUTIVE TO THE SAME AE OF THE PREVIOUS PHASE ARE FLAGGED WITH (!).

TREATMENT GROUP=ISONIAZID 300MG SUBJECT IDENTIFIER FOR THE STUDY=202-0045

DICTIONARY-DERIVED TERM	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <A>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
喀血	PHASE: FOLLOW-UP START:12SEP05:08:16 STOP :05OCT05:23:59 TREATMENT: NONE (FU) EVENT: START:02OCT05:00:00 (H) STOP :ONGOING ONSET IN TRIAL: DAY 34 ONSET IN PHASE: DAY 21 DURATION OF AE: > 4 DAY(S) TOTAL DURATION: > 4 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION: TO TMC207: NOT RELATED TO TB: YES TO OTHER: DOUBTFUL ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE OUTCOME: NOT RECOVERED/ NOT RESOLVED RX STARTED: YES DERIVED RESOL.: AE STILL ONGOING SAE REF. NO.: 20051001575	VERBATIM: HAEMOPTYSIS MODIFIED REPORTED TERM: HAEMOPTYSIS SYS. ORGAN CLASS: RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 3

SUCCESSIVE EVENTS: CONSECUTIVE SEQUELAES ARE FLAGGED WITH (#). DURATIONS AND ONSET ARE PRINTED FOR THE LAST SEQUELAE ONLY.
SPECIAL CASES : EVENTS EMERGING IN A NEW PHASE, THOUGH WHICH ARE CONSECUTIVE TO THE SAME AE OF THE PREVIOUS PHASE ARE FLAGGED WITH (!).

参照元：TMC207-TiDP13-C202 試験 治験総括報告書 Listing SAF.3（5.3.5.2.1）

表 2.7.4.8-付録-63 DMID グレード分類による臨床検査値異常の概要
（治験薬投与期，BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

ANALYSIS PHASE=TREATMENT		
NUMBER OF SUBJECTS WITH ...	PLACEBO	TMC207
LABORATORY DATA	23	21
POST DOSE LABORATORY DATA	23	21
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 1 LABORATORY RESULT	21 (91.3%)	20 (95.2%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 1 LABORATORY RESULT	20 (87.0%)	20 (95.2%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 2 LABORATORY RESULT	14 (60.9%)	16 (76.2%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 2 LABORATORY RESULT	12 (52.2%)	15 (71.4%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 3 or 4 LABORATORY RESULT	11 (47.8%)	13 (61.9%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 3 OR 4 LABORATORY RESULT	10 (43.5%)	11 (52.4%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 3 LABORATORY RESULT	11 (47.8%)	13 (61.9%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 3 LABORATORY RESULT	10 (43.5%)	11 (52.4%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 4 LABORATORY RESULT	4 (17.4%)	3 (14.3%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 4 LABORATORY RESULT	4 (17.4%)	2 (9.5%)

ANALYSIS PHASE=BACKBONE		
NUMBER OF SUBJECTS WITH ...	PLACEBO	TMC207
LABORATORY DATA	22	22
POST DOSE LABORATORY DATA	22	22
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 1 LABORATORY RESULT	22 (100.0%)	21 (95.5%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 1 LABORATORY RESULT	22 (100.0%)	20 (90.9%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 2 LABORATORY RESULT	18 (81.8%)	20 (90.9%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 2 LABORATORY RESULT	18 (81.8%)	20 (90.9%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 3 or 4 LABORATORY RESULT	12 (54.5%)	15 (68.2%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 3 OR 4 LABORATORY RESULT	12 (54.5%)	13 (59.1%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 3 LABORATORY RESULT	10 (45.5%)	13 (59.1%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 3 LABORATORY RESULT	10 (45.5%)	11 (50.0%)
A POST-DOSE ENHANCED DMID GRADE 4 LABORATORY RESULT	6 (27.3%)	5 (22.7%)
A TREATMENT-EMERGENT ENHANCED DMID GRADE 4 LABORATORY RESULT	6 (27.3%)	4 (18.2%)

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.15（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-64 DMID グレード分類による臨床検査値異常（治験薬投与期）
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Laboratory Parameter, n (%)[a]	Worst Grade	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
General Biochemistry			
Creatinine	Grade 1	1 (4.3)	2 (9.5)
Hypercalcemia (adjusted[b])	Grade 1	4 (17.4)	1 (4.8)
Hyperkalemia	Grade 1	0	1 (4.8)
Hyperuricemia	Grade 1	8 (34.8)	4 (19.0)
	Grade 2	5 (21.7)	5 (23.8)
	Grade 3	5 (21.7)	9 (42.9)
	Grade 4	4 (17.4)	1 (4.8)
Hypokalemia	Grade 1	2 (8.7)	2 (9.5)
	Grade 3	0	1 (4.8)
Hyponatremia	Grade 1	4 (17.4)	1 (4.8)
	Grade 2	0	1 (4.8)
Hypophosphatemia	Grade 1	0	1 (4.8)
Pancreatic amylase	Grade 1	2 (8.7)	2 (9.5)
Lipids and Glucose			
Hyperglycemia	Grade 1	6 (26.1)	5 (23.8)
Hypoglycemia	Grade 1	1 (4.3)	1 (4.8)
	Grade 2	0	1 (4.8)
Liver Function			
ALT	Grade 1	0	1 (4.8)
ALP	Grade 1	0	2 (9.5)
AST	Grade 1	4 (17.4)	6 (28.6)
	Grade 2	0	1 (4.8)
GGT	Grade 1	0	1 (4.8)
	Grade 2	0	2 (9.5)
Hematology			
Hemoglobin	Grade 1	1 (4.3)	0
	Grade 2	1 (4.3)	1 (4.8)
WBC decrease	Grade 1	1 (4.3)	1 (4.8)
WBC increase	Grade 1	1 (4.3)	1 (4.8)
	Grade 2	2 (8.7)	3 (14.3)
	Grade 3	1 (4.3)	2 (9.5)
PT	Grade 1	2 (8.7)	4 (19.0)
	Grade 4	0	1 (4.8)
Neutrophils	Grade 1	0	1 (4.8)

N = total number of subjects, n = number of observations
[a] N reflects the total number of subjects in the treatment group. This number can vary per laboratory parameter, but the percentage is calculated relative to the total number of subjects with the indicated test.
[b] corrected for albumin
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 52（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-65 DMID グレード分類による臨床検査値異常（BR 単独投与期）
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Laboratory Parameter, n (%)[a]	Worst Grade	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
General Biochemistry			
Creatinine	Grade 1	1 (4.5)	3 (13.6)
	Grade 2	1 (4.5)	0
Hypercalcemia (adjusted[b])	Grade 1	2 (9.1)	2 (9.1)
Hyperkalemia	Grade 1	2 (9.1)	1 (4.5)
	Grade 2	0	1 (4.5)
Hypernatremia	Grade 1	3 (13.6)	2 (9.1)
	Grade 2	0	1 (4.5)
Hyperuricemia	Grade 1	6 (27.3)	2 (9.1)
	Grade 2	6 (27.3)	8 (36.4)
	Grade 3	6 (27.3)	8 (36.4)
	Grade 4	3 (13.6)	3 (13.6)
Hypokalemia	Grade 1	3 (13.6)	2 (9.1)
	Grade 2	2 (9.1)	2 (9.1)
Hyponatremia	Grade 1	1 (4.5)	2 (9.1)
	Grade 2	2 (9.1)	1 (4.5)
Hypophosphatemia	Grade 1	1 (4.5)	2 (9.1)
	Grade 2	1 (4.5)	0
Lipase	Grade 1	1 (4.5)	0
	Grade 3	1 (4.5)	0
Pancreatic amylase	Grade 1	4 (18.2)	3 (13.6)
	Grade 2	0	1 (4.5)
	Grade 3	2 (9.1)	0
Lipids and Glucose			
Hyperglycemia	Grade 1	4 (18.2)	8 (36.4)
	Grade 2	4 (18.2)	1 (4.5)
Hypoglycemia	Grade 1	2 (9.1)	0
	Grade 2	2 (9.1)	0
Liver Function			
ALT	Grade 1	2 (9.1)	3 (13.6)
	Grade 2	1 (4.5)	0
	Grade 3	1 (4.5)	0
	Grade 4	1 (4.5)	0
ALP	Grade 1	2 (9.1)	4 (18.2)
	Grade 2	0	1 (4.5)
	Grade 3	1 (4.5)	0
AST	Grade 1	9 (40.9)	7 (31.8)
	Grade 2	3 (13.6)	3 (13.6)
	Grade 3	2 (9.1)	0
GGT	Grade 1	2 (9.1)	1 (4.5)
Hyperbilirubinemia	Grade 1	0	1 (4.5)
Hematology			
Hemoglobin	Grade 2	2 (9.1)	0
	Grade 4	1 (4.5)	0
WBC decrease	Grade 1	8 (36.4)	3 (13.6)
WBC increase	Grade 2	3 (13.6)	2 (9.1)
	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.1)
PT	Grade 1	5 (22.7)	1 (4.8)
	Grade 2	0	1 (4.8)
	Grade 3	1 (4.5)	2 (9.5)
	Grade 4	2 (9.1)	1 (4.8)
Neutrophils	Grade 1	2 (9.1)	2 (9.1)
	Grade 2	1 (4.5)	0

N = total number of subjects, n = number of observations

[a] N reflects the total number of subjects in the treatment group. This number can vary per laboratory parameter, but the percentage is calculated relative to the total number of subjects with the indicated test.
[b] corrected for albumin
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 53（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-66 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常（治験薬投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Laboratory Parameter, n (%)[a]	Abnormality	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
General Biochemistry			
Albumin	Below	3 (13.0)	3 (14.3)
Calcium	Below	0	1 (4.8)
	Above	0	1 (4.8)
Chloride	Below	1 (4.3)	0
Creatine kinase	Above	9 (39.1)	11 (52.4)
Creatine kinase MB	Above	3 (13.0)	3 (14.3)
Gastrin	Above	8 (34.8)	6 (28.6)
Glycosylated hemoglobin	Above	1 (4.3)	2 (9.5)
Pepsinogen I	Above	1 (4.3)	2 (9.5)
Pepsinogen II	Above	2 (8.7)	1 (4.8)
Troponin I[b]	Above	4 (16.7)	0
Trypsin	Below	2 (8.7)	0
Lipid and Glucose			
Total cholesterol	Below	7 (30.4)	10 (47.6)
Triglycerides	Below	3 (13.0)	3 (14.3)
Liver Function			
LDH	Above	0	3 (14.3)
Total protein	Above	5 (21.7)	3 (14.3)
Hematology			
Hematocrit	Below	2 (8.7)	1 (4.8)
RBC count	Below	5 (21.7)	1 (4.8)
Basophils	Above	2 (8.7)	0
Basophils (%)	Above	2 (8.7)	2 (9.5)
Eosinophils	Above	1 (4.3)	0
Eosinophils (%)	Above	1 (4.3)	1 (4.8)
Lymphocytes	Below	1 (4.3)	0
	Above	1 (4.3)	0
Lymphocytes (%)	Below	2 (8.7)	1 (4.8)
	Above	1 (4.3)	1 (4.8)
Monocytes	Above	1 (4.3)	4 (19.0)
Monocytes (%)	Below	2 (8.7)	0
	Above	2 (8.7)	1 (4.8)
Neutrophils (%)	Above	3 (13.0)	0
Total neutrophil count	Above	1 (4.3)	1 (4.8)
Total neutrophil count (%)	Above	1 (4.3)	0

N = total number of subjects, n = number of observations

[a] N reflects the total number of subjects in the treatment group. This number can vary per laboratory parameter, but the percentage is calculated relative to the total number of subjects with the indicated test.

[b] An incorrect normal range for troponin I was used in the study database (0-0.3999 µg/L instead of 0-0.03999 µg/L). The number of subjects with troponin I above normal is based on corrected data in the Phase IIb pooled analysis for the Summary of Clinical Safety, the output of which is included in Supporting Data Display 12.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 54（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-67 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常
（BR 単独投与期）（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

Laboratory Parameter, n (%)[a]	Abnormality	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
General Biochemistry			
Albumin	Below	2 (9.1)	0
Calcium	Below	2 (9.1)	0
	Above	0	3 (13.6)
Chloride	Below	3 (13.6)	2 (9.1)
	Above	0	2 (9.1)
Creatine kinase	Below	1 (4.5)	0
	Above	18 (81.8)	14 (63.6)
Creatine kinase MB	Below	2 (9.1)	1 (4.5)
	Above	5 (22.7)	5 (22.7)
Gastrin	Above	8 (36.4)	7 (31.8)
Glycosylated hemoglobin	Below	4 (18.2)	0
Pepsinogen I	Below	2 (9.1)	1 (4.5)
	Above	4 (18.2)	4 (18.2)
Pepsinogen II	Above	6 (27.3)	6 (27.3)
Troponin I[b]	Above	6 (25.0)	8 (34.8)
Trypsin	Below	3 (13.6)	1 (4.5)
	Above	1 (4.5)	0
Lipid and Glucose			
Total cholesterol	Below	10 (45.5)	8 (36.4)
	Above	1 (4.5)	0
Triglycerides	Below	8 (36.4)	5 (22.7)
	Above	1 (4.5)	2 (9.1)
Liver Function			
LDH	Above	6 (27.3)	5 (22.7)
Total protein	Above	4 (18.2)	7 (31.8)
Hematology			
Hematocrit	Below	5 (22.7)	2 (9.1)
RBC count	Below	5 (22.7)	2 (9.1)
Basophils	Above	1 (4.5)	1 (4.5)
Basophils (%)	Above	5 (22.7)	4 (18.2)
Eosinophils	Above	2 (9.1)	2 (9.1)
Eosinophils (%)	Above	6 (27.3)	4 (18.2)
Lymphocytes	Below	3 (13.6)	0
	Above	1 (4.5)	1 (4.5)
Lymphocytes (%)	Below	5 (22.7)	1 (4.5)
	Above	6 (27.3)	3 (13.6)
Monocytes	Above	2 (9.1)	3 (13.6)
Monocytes (%)	Below	2 (9.1)	1 (4.5)
	Above	7 (31.8)	2 (9.1)
Neutrophils (%)	Below	5 (22.7)	4 (18.2)
	Above	4 (18.2)	0
Total neutrophil count	Below	8 (36.4)	3 (13.6)
	Above	3 (13.6)	1 (4.5)
Total neutrophil count (%)	Above	4 (18.2)	0
Immunology			
CD4+	Below	1 (10.0)	1 (7.7)

N = total number of subjects, n = number of observations
[a] N reflects the total number of subjects in the treatment group. This number can vary per laboratory parameter, but the percentage is calculated relative to the total number of subjects with the indicated test.
[b] An incorrect normal range for troponin I was used in the study database (0-0.3999 µg/L instead of 0-0.03999 µg/L). The number of subjects with troponin I above normal is based on corrected data in the Phase IIb pooled analysis for the Summary of Clinical Safety, the output of which is included in Supporting Data Display 12.
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 55（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.4.8-付録-68 DMID グレード分類による臨床検査値異常（結核治療期）
（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

n (%)	TMC207/BR	Placebo/BR
Blood urea nitrogen, N	78	81
Grade 1	2 (2.6)	1 (1.2)
Creatine kinase[a], N	78	81
Grade 1	7 (9.0)	8 (9.9)
Grade 2	1 (1.3)	5 (6.2)
Grade 3	2 (2.6)	0
Grade 4	1 (1.3)	1 (1.2)
Creatinine, N	78	81
Grade 1	5 (6.4)	6 (7.4)
Grade 2	0	1 (1.2)
Grade 3	1 (1.3)	0
Hypercalcemia(adj), N	78	81
Grade 1	13 (16.7)	8 (9.9)
Grade 2	1 (1.3)	0
Hyperkalemia, N	78	81
Grade 1	6 (7.7)	9 (11.1)
Grade 2	0	1 (1.2)
Grade 3	0	1 (1.2)
Hypernatremia, N	78	81
Grade 1	14 (17.9)	4 (4.9)
Grade 2	2 (2.6)	0
Hyperuricemia, N	78	81
Grade 1	20 (25.6)	21 (25.9)
Grade 2	21 (26.9)	19 (23.5)
Grade 3	24 (30.8)	23 (28.4)
Grade 4	6 (7.7)	7 (8.6)
Hypoalbuminemia, N	78	81
Grade 1	8 (10.3)	8 (9.9)
Grade 2	7 (9.0)	7 (8.6)
Grade 3	1 (1.3)	1 (1.2)
Hypocalcemia(adj), N	78	81
Grade 1	0	1 (1.2)
Hypokalemia, N	78	81
Grade 1	15 (19.2)	12 (14.8)
Grade 2	3 (3.8)	4 (4.9)
Grade 3	1 (1.3)	0
Hyponatremia, N	78	81
Grade 1	18 (23.1)	25 (30.9)
Grade 2	2 (2.6)	1 (1.2)
Hypophosphatemia, N	78	81
Grade 1	6 (7.7)	0
Grade 3	0	1 (1.2)
Lipase, N	78	81
Grade 2	1 (1.3)	0
Grade 3	2 (2.6)	1 (1.2)
Pancreatic amylase, N	78	81
Grade 1	14 (17.9)	13 (16.0)
Grade 2	3 (3.8)	0
Grade 3	4 (5.1)	1 (1.2)
Hemoglobin, N	78	81
Grade 1	5 (6.4)	7 (8.6)
Grade 2	4 (5.1)	3 (3.7)
Grade 3	2 (2.6)	0
Platelet count decrease, N	78	81
Grade 1	1 (1.3)	1 (1.2)

n (%)	TMC207/BR	Placebo/BR
WBC decrease, N	78	81
Grade 1	18 (23.1)	21 (25.9)
WBC increase, N	78	81
Grade 1	7 (9.0)	11 (13.6)
Grade 2	3 (3.8)	7 (8.6)
Grade 3	11 (14.1)	5 (6.2)
Plasma prothrombin time, N	78	81
Grade 1	22 (28.2)	25 (30.9)
Grade 2	5 (6.4)	6 (7.4)
Grade 3	5 (6.4)	5 (6.2)
Neutrophils, N	78	81
Grade 1	9 (11.5)	12 (14.8)
Grade 2	1 (1.3)	2 (2.5)
Hyperglycemia, N	78	81
Grade 1	18 (23.1)	18 (22.2)
Grade 2	5 (6.4)	5 (6.2)
Grade 3	4 (5.1)	4 (4.9)
Grade 4	0	1 (1.2)
Hypoglycemia, N	78	81
Grade 1	10 (12.8)	12 (14.8)
Grade 2	4 (5.1)	5 (6.2)
Alanine amino transferase, N	78	81
Grade 1	17 (21.8)	10 (12.3)
Grade 2	6 (7.7)	2 (2.5)
Grade 3	5 (6.4)	2 (2.5)
Grade 4	1 (1.3)	0
Alkaline phosphatase, N	78	81
Grade 1	15 (19.2)	10 (12.3)
Grade 2	1 (1.3)	1 (1.2)
Grade 3	2 (2.6)	0
Aspartate amino transferase, N	78	81
Grade 1	32 (41.0)	28 (34.6)
Grade 2	8 (10.3)	8 (9.9)
Grade 3	5 (6.4)	4 (4.9)
Grade 4	4 (5.1)	0
Gamma glutamyl transferase, N	78	81
Grade 1	8 (10.3)	6 (7.4)
Grade 2	2 (2.6)	1 (1.2)
Grade 3	4 (5.1)	2 (2.5)
Grade 4	3 (3.8)	1 (1.2)
Hyperbilirubinemia (total), N	78	81
Grade 1	6 (7.7)	7 (8.6)
Grade 2	1 (1.3)	1 (1.2)
Grade 4	1 (1.3)	0

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

[a] analyzed as nongraded abnormality in the interim analysis and as graded abnormality (according to the DMID Toxicity Grading List) in this final analysis.

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 50（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-69 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常（結核治療期）（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

n (%)	TMC207/BR	Placebo/BR
Calcium, N	78	81
Below	2 (2.6)	1 (1.2)
Above	7 (9.0)	7 (8.6)
Chloride, N	78	81
Below	5 (6.4)	4 (4.9)
Above	5 (6.4)	0
Creatine kinase - mb, N	78	81
Below	11 (14.1)	9 (11.1)
Above	18 (23.1)	20 (24.7)
Gastrin, N	78	81
Below	3 (3.8)	1 (1.2)
Above	29 (37.2)	36 (44.4)
Glycosylated haemoglobin, N	77	81
Below	1 (1.3)	0
Above	8 (10.4)	7 (8.6)
Pepsinogen I, N	78	81
Below	2 (2.6)	1 (1.2)
Above	22 (28.2)	23 (28.4)
Pepsinogen II, N	78	81
Above	15 (19.2)	23 (28.4)
Troponin I, N	78	81
Above	37 (47.4)	36 (44.4)
Trypsin, N	78	81
Below	8 (10.3)	13 (16.0)
Above	3 (3.8)	0
Haematocrit, N	78	81
Below	16 (20.5)	15 (18.5)
Above	3 (3.8)	1 (1.2)
Red blood cell count, N	78	81
Below	16 (20.5)	19 (23.5)
Above	1 (1.3)	1 (1.2)
Basophils, N	78	81
Above	7 (9.0)	4 (4.9)
Basophils (%), N	78	81
Above	20 (25.6)	15 (18.5)
Eosinophils, N	78	81
Above	16 (20.5)	18 (22.2)
Eosinophils (%), N	78	81
Above	26 (33.3)	29 (35.8)
Lymphocytes, N	78	81
Below	8 (10.3)	5 (6.2)
Above	3 (3.8)	6 (7.4)
Lymphocytes (%), N	78	81
Below	17 (21.8)	19 (23.5)
Above	14 (17.9)	16 (19.8)
Monocytes, N	78	81
Below	4 (5.1)	6 (7.4)
Above	10 (12.8)	7 (8.6)
Monocytes (%), N	78	81
Below	16 (20.5)	11 (13.6)
Above	16 (20.5)	15 (18.5)

n (%)	TMC207/BR	Placebo/BR
Neutrophils (%), N	78	81
Below	13 (16.7)	18 (22.2)
Above	19 (24.4)	22 (27.2)
Total neutrophil count, N	78	81
Below	21 (26.9)	25 (30.9)
Above	12 (15.4)	21 (25.9)
Total neutrophil count (%), N	78	81
Above	9 (11.5)	12 (14.8)
Total cholesterol, N	78	81
Below	28 (35.9)	28 (34.6)
Above	4 (5.1)	2 (2.5)
Triglycerides, N	78	81
Below	25 (32.1)	25 (30.9)
Above	5 (6.4)	6 (7.4)
Direct bilirubin, N	78	81
Above	3 (3.8)	1 (1.2)
Indirect bilirubin, N	78	81
Above	4 (5.1)	1 (1.2)
Lactate dehydrogenase, N	78	81
Above	21 (26.9)	13 (16.0)
Total protein, N	78	81
Below	4 (5.1)	1 (1.2)
Above	19 (24.4)	25 (30.9)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 51（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-70 DMID グレード分類による臨床検査値異常
（治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
General clinical chemistry		
Blood urea nitrogen	229	230
Grade 1	2 (0.9%)	5 (2.2%)
Creatinine	229	230
Grade 1	10 (4.4%)	10 (4.3%)
Grade 2	2 (0.9%)	4 (1.7%)
Hypercalcemia(adj)[a]	229	230
Grade 1	3 (1.3%)	14 (6.1%)
Hyperkalemia	229	230
Grade 1	0	7 (3.0%)
Grade 2	0	1 (0.4%)
Hypernatremia	229	230
Grade 1	19 (8.3%)	54 (23.5%)
Grade 2	3 (1.3%)	8 (3.5%)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Hyperuricemia	229	230
Grade 1	22 (9.6%)	23 (10.0%)
Grade 2	29 (12.7%)	36 (15.7%)
Grade 3	20 (8.7%)	22 (9.6%)
Grade 4	2 (0.9%)	7 (3.0%)
Hypoalbuminemia	229	230
Grade 1	11 (4.8%)	20 (8.7%)
Grade 2	1 (0.4%)	11 (4.8%)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Hypocalcemia(adj)[a]	229	230
Grade 1	3 (1.3%)	4 (1.7%)
Hypokalemia	229	230
Grade 1	24 (10.5%)	27 (11.7%)
Grade 2	3 (1.3%)	4 (1.7%)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Hyponatremia	229	230
Grade 1	8 (3.5%)	22 (9.6%)
Grade 2	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Hypophosphatemia	229	230
Grade 1	3 (1.3%)	8 (3.5%)
Grade 2	1 (0.4%)	6 (2.6%)
Lipase	229	230
Grade 1	1 (0.4%)	6 (2.6%)
Grade 2	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Pancreatic amylase	229	230
Grade 1	11 (4.8%)	24 (10.4%)
Grade 2	3 (1.3%)	3 (1.3%)
Grade 3	2 (0.9%)	3 (1.3%)
General haematology		
Haemoglobin	229	230
Grade 1	8 (3.5%)	5 (2.2%)
Grade 2	2 (0.9%)	13 (5.7%)
Grade 3	2 (0.9%)	4 (1.7%)
Grade 4	0	1 (0.4%)

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Platelet count	229	230
Grade 1	0	2 (0.9%)
WBC decrease	229	230
Grade 1	15 (6.6%)	36 (15.7%)
WBC increase	229	230
Grade 1	14 (6.1%)	27 (11.7%)
Grade 2	6 (2.6%)	10 (4.3%)
Grade 3	4 (1.7%)	10 (4.3%)
Haematology coagulation		
Plasma prothrombin time	229	230
Grade 1	34 (14.8%)	53 (23.0%)
Grade 2	3 (1.3%)	9 (3.9%)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Haematology differential counts		
Neutrophils	229	230
Grade 1	5 (2.2%)	9 (3.9%)
Grade 2	0	3 (1.3%)
Grade 3	0	1 (0.4%)
Lipids and glucose		
Hyperglycemia	229	230
Grade 1	20 (8.7%)	36 (15.7%)
Grade 2	2 (0.9%)	6 (2.6%)
Grade 3	4 (1.7%)	4 (1.7%)
Grade 4	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Hypoglycemia	229	230
Grade 1	6 (2.6%)	12 (5.2%)
Grade 2	3 (1.3%)	7 (3.0%)
Liver function		
Alanine amino transferase	229	230
Grade 1	18 (7.9%)	36 (15.7%)
Grade 2	3 (1.3%)	16 (7.0%)
Grade 3	4 (1.7%)	5 (2.2%)
Grade 4	1 (0.4%)	4 (1.7%)
Alkaline phosphatase	229	230
Grade 1	2 (0.9%)	12 (5.2%)
Aspartate amino transferase	229	230
Grade 1	44 (19.2%)	69 (30.0%)
Grade 2	8 (3.5%)	14 (6.1%)
Grade 3	6 (2.6%)	14 (6.1%)
Grade 4	2 (0.9%)	6 (2.6%)
Gamma glutamyl transferase	229	230
Grade 1	21 (9.2%)	27 (11.7%)
Grade 2	6 (2.6%)	12 (5.2%)
Grade 3	1 (0.4%)	9 (3.9%)
Grade 4	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Hyperbilirubinemia (t)	229	230
Grade 1	7 (3.1%)	18 (7.8%)
Grade 2	1 (0.4%)	3 (1.3%)
Grade 4	0	1 (0.4%)

n: number of subjects with 1 or more events
[a] adjusted for albumin

[TSFLAB03I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsflab03i.sas] 13JUN2013, 17:52
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 60（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-71 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常
（治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
General clinical chemistry		
C-reactive protein	225	228
Above	16 (7.1%)	34 (14.9%)
Calcium	229	230
Above	2 (0.9%)	8 (3.5%)
Below	2 (0.9%)	3 (1.3%)
Chloride	229	230
Above	1 (0.4%)	5 (2.2%)
Below	4 (1.7%)	8 (3.5%)
Creatine kinase	229	230
Above	59 (25.8%)	82 (35.7%)
Below	0	2 (0.9%)
Creatine kinase - mb	229	230
Above	16 (7.0%)	25 (10.9%)
Below	20 (8.7%)	29 (12.6%)
Gastrin	229	230
Above	38 (16.6%)	60 (26.1%)
Below	1 (0.4%)	7 (3.0%)
Glycosylated haemoglobin	228	229
Above	4 (1.8%)	14 (6.1%)
Below	2 (0.9%)	8 (3.5%)
Pepsinogen I	229	230
Above	35 (15.3%)	59 (25.7%)
Below	3 (1.3%)	8 (3.5%)
Pepsinogen II	228	229
Above	45 (19.7%)	58 (25.3%)
Total protein	229	230
Above	18 (7.9%)	27 (11.7%)
Below	7 (3.1%)	13 (5.7%)
Troponin I	229	230
Above	5 (2.2%)	20 (8.7%)
Trypsin	229	230
Above	0	2 (0.9%)
Below	10 (4.4%)	30 (13.0%)
General haematology		
Haematocrit	229	230
Above	7 (3.1%)	11 (4.8%)
Below	17 (7.4%)	32 (13.9%)
Red blood cell count	229	230
Above	2 (0.9%)	7 (3.0%)
Below	35 (15.3%)	62 (27.0%)
Haematology differential counts		
Basophils	229	230
Above	3 (1.3%)	9 (3.9%)
Basophils (%)	229	230
Above	16 (7.0%)	42 (18.3%)
Eosinophils	229	230
Above	30 (13.1%)	36 (15.7%)
Eosinophils (%)	229	230
Above	42 (18.3%)	52 (22.6%)

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Lymphocytes	229	230
Above	2 (0.9%)	4 (1.7%)
Below	11 (4.8%)	22 (9.6%)
Lymphocytes (%)	229	230
Above	6 (2.6%)	21 (9.1%)
Below	22 (9.6%)	37 (16.1%)
Monocytes	229	230
Above	5 (2.2%)	8 (3.5%)
Below	0	4 (1.7%)
Monocytes (%)	229	230
Above	23 (10.0%)	34 (14.8%)
Below	7 (3.1%)	19 (8.3%)
Neutrophils (%)	229	230
Above	28 (12.2%)	49 (21.3%)
Below	12 (5.2%)	20 (8.7%)
Total neutrophil count	229	230
Above	26 (11.4%)	34 (14.8%)
Below	15 (6.6%)	41 (17.8%)
Lipids and glucose		
Total cholesterol	229	230
Above	8 (3.5%)	14 (6.1%)
Below	41 (17.9%)	64 (27.8%)
Triglycerides	229	230
Above	4 (1.7%)	14 (6.1%)
Below	18 (7.9%)	45 (19.6%)
Liver function		
Direct bilirubin	229	230
Above	1 (0.4%)	7 (3.0%)
Indirect bilirubin	229	230
Above	1 (0.4%)	5 (2.2%)
Lactate dehydrogenase	229	230
Above	20 (8.7%)	34 (14.8%)

n: number of subjects with 1 or more events

[TSFLAB04I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsflab04i.sas] 13JUN2013, 17:53

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 61（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-72 DMID グレード分類による臨床検査値異常
（治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Chemistry		
ALT (U/L)	6	6
Grade 3	2 (33.3%)	2 (33.3%)
AST (U/L)	6	6
Grade 1	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Grade 2	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Gamma-glutamyltransferase (GGT) (U/L)	6	6
Grade 2	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Hyperglycemia	6	6
Grade 2	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Pancreatic amylase (U/L)	6	6
Grade 1	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Hematology		
Neutrophils (10^9/L)	6	6
Grade 3	1 (16.7%)	1 (16.7%)
White blood cell (WBC) count (10^9/L)	6	6
Grade 1	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Grade 4	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Urinalysis		
Proteinuria	6	6
Grade 1	1 (16.7%)	1 (16.7%)

[TSFLABTEA01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFLABTEA01.SAS] 11APR2017, 10:43

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 38（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-73 DMID グレード分類に基準が設定されていない臨床検査値異常
（治験薬投与期，結核治療期）（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Chemistry		
Creatine phosphokinase (CPK) (U/L)	6	6
Above	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Direct bilirubin (umol/L)	6	6
Below	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Lactate dehydrogenase (LDH) (U/L)	6	6
Above	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Total cholesterol (mmol/L)	6	6
Above	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Below	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Total protein (g/L)	6	6
Below	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Triglycerides (mmol/L)	6	6
Below	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Hematology		
Basophils (10^9/L)	6	6
Above	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Eosinophils (10^9/L)	6	6
Above	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Below	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Erythrocyte sedimentation rate (ESR) (mm/h)	6	6
Above	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Hematocrit (Ht) (fraction)	6	6
Above	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Below	4 (66.7%)	4 (66.7%)
Lymphocytes (10^9/L)	6	6
Below	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Monocytes (10^9/L)	6	6
Below	1 (16.7%)	1 (16.7%)
Red blood cell (RBC) count (10^12/L)	6	6
Below	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Urinalysis		
Blood	6	6
Abnormal	2 (33.3%)	3 (50.0%)
Ketones	6	6
Abnormal	1 (16.7%)	1 (16.7%)

[TSFLABTEA02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFLABTEA02.SAS] 11APR2017, 10:43

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 39（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-74 心電図正常値／異常値（結核治療期）

（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

ECG Parameter Abnormality n (%)	TMC207/BR	Placebo/BR
Heart rate (bpm)		
Abnormally low	14 (17.7)	14 (17.3)
Abnormally high	5 (6.3)	6 (7.4)
PR interval (ms)		
Abnormally high	2 (2.5)	0
QRS width (ms)		
Abnormally high	2 (2.5)	0
QTcF calc (ms)		
[450 ms, 480 ms]	23 (29.1)	9 (11.1)
[480 ms, 500 ms]	1 (1.3)	1 (1.2)
More than 500 ms	1 (1.3)	0
QTcF calc (ms)		
Normal	22 (28.6)	49 (62.0)
Increase by 30-60 ms	45 (58.4)	28 (35.4)
Increase by > 60 ms	10 (13.0)	2 (2.5)
QTcB calc (ms)		
[450 ms, 480 ms]	37 (46.8)	33 (40.7)
[480 ms, 500 ms]	9 (11.4)	5 (6.2)
More than 500 ms	2 (2.5)	0
QTcB calc (ms)		
Normal	31 (40.3)	46 (58.2)
Increase by 30-60 ms	40 (51.9)	33 (41.8)
Increase by > 60 ms	6 (7.8)	0

n = number of subjects with observation

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Table 52（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.4.8-付録-75 心電図正常値／異常値（治験薬投与期，結核治療期）
（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
Heart rate (bpm)	233	233
Abnormally low	16 (6.9%)	21 (9.0%)
Abnormally high	5 (2.1%)	9 (3.9%)
PR interval (ms)	233	233
Abnormally high	5 (2.1%)	6 (2.6%)
QRS width (ms)	233	233
Abnormally high	2 (0.9%)	2 (0.9%)
QTcB (ms)	232	232
[450 ms, 480 ms]	98 (42.2%)	100 (43.1%)
[480 ms, 500 ms]	11 (4.7%)	15 (6.5%)
More than 500 ms	4 (1.7%)	7 (3.0%)
QTcF (ms)	232	232
[450 ms, 480 ms]	27 (11.6%)	36 (15.5%)
[480 ms, 500 ms]	3 (1.3%)	5 (2.2%)
More than 500 ms	1 (0.4%)	2 (0.9%)
QTcB (ms)	229	229
Normal	123 (53.7%)	110 (48.0%)
Increase by 30-60 ms	101 (44.1%)	110 (48.0%)
Increase by > 60 ms	5 (2.2%)	9 (3.9%)
QTcF (ms)	229	229
Normal	136 (59.4%)	123 (53.7%)
Increase by 30-60 ms	84 (36.7%)	96 (41.9%)
Increase by > 60 ms	9 (3.9%)	10 (4.4%)

n = number of subjects with 1 or more abnormalities
Heart rate: abnormally low ≤ 50 bpm < normal < 120 bpm ≤ abnormally high PR interval: normal < 210 ms ≤ abnormally high
QRS width: abnormally low ≤ 50 bpm < normal < 120 bpm ≤ abnormally high

[TSFECG03I.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsfecg03i.sas] 13JUN2013, 17:48
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 67（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-76 脚ブロック及びヘミブロック異常値の発現割合
（治験薬投与期，結核治療期）（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
Any BBB or hemi-block abnormality	10 (4.3%)	11 (4.7%)
Incomplete right bundle branch block	3 (1.3%)	3 (1.3%)
Intra ventricular conduction delay (IVCD)	7 (3.0%)	9 (3.9%)
Left anterior fascicular block (LAFB)	2 (0.9%)	2 (0.9%)
Left bundle branch block (LBBB)	1 (0.4%)	1 (0.4%)
Right bundle branch block (RBBB)	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n: number of subjects with 1 or more events

[TSFECG07BI.rtf] [TMC207\C209\DBR_FINAL\RE_FINAL_ANALYSIS\tsfecg07bi.sas] 13JUN2013, 17:49
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Table 68（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.4.8-付録-77 心電図の異常値（TBC2001 試験：安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Heart rate (beats/min)	6	6
Abnormally low	2 (33.3%)	2 (33.3%)
Abnormally high	0	0
PR duration (msec)	6	6
Abnormally high	0	0
QRS duration (msec)	6	6
Abnormally low	0	0
Abnormally high	0	0
QTcF (msec)	6	6
450 < QTc <= 480	2 (33.3%)	2 (33.3%)
480 < QTc <= 500	1 (16.7%)	1 (16.7%)
500 < QTc	1 (16.7%)	1 (16.7%)
QTcF (msec)	6	6
30 <= increase from baseline <= 60	4 (66.7%)	4 (66.7%)
60 < increase from baseline	0	0

[TSFECG02A.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFECG02A.SAS] 11APR2017, 10:43
参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 40（5.3.5.2.4）

表 2.7.4.8-付録-78 トロポニン I の変動（治験薬投与期）
（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

Group, n (%)	Any TMC207 N = 101	Any Placebo N = 104
Group A	14 (13.9)	21 (20.2)
Group B	17 (16.8)	16 (15.4)
Group C	70 (69.3)	67 (64.4)

N = number of subjects with data; n = number of subjects with that observation
Group A: Subjects with one treatment-emergent troponin I value above normal during Investigational Treatment phase.
Group B: Subjects with more than one treatment-emergent troponin I value above normal during Investigational Treatment phase.
Group C: Subjects with no treatment-emergent troponin I values above normal during Investigational Treatment phase or abnormal troponin I at baseline.
Note: Subjects with no troponin I laboratory test results have been excluded.

表 2.7.4.8-付録-79 年齢別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207		Any Placebo	
SOC Preferred term, n (%)	Age ≤ 45 years N = 72	45 < age < 65 years N = 30	Age ≤ 45 years N = 85	45 < age < 65 years N = 20
Any AE	69 (95.8)	29 (96.7)	81 (95.3)	19 (95.0)
胃腸障害	41 (56.9)	18 (60.0)	48 (56.5)	11 (55.0)
悪心	23 (31.9)	13 (43.3)	22 (25.9)	5 (25.0)
嘔吐	16 (22.2)	5 (16.7)	20 (23.5)	4 (20.0)
上腹部痛	7 (9.7)	3 (10.0)	6 (7.1)	2 (10.0)
胃炎	6 (8.3)	0	10 (11.8)	3 (15.0)
下痢	4 (5.6)	2 (6.7)	10 (11.8)	2 (10.0)
消化不良	3 (4.2)	0	9 (10.6)	0
代謝および栄養障害	20 (27.8)	16 (53.3)	24 (28.2)	10 (50.0)
高尿酸血症	12 (16.7)	11 (36.7)	21 (24.7)	8 (40.0)
食欲減退	6 (8.3)	3 (10.0)	4 (4.7)	0
低カリウム血症	0	3 (10.0)	1 (1.2)	2 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	24 (33.3)	17 (56.7)	31 (36.5)	8 (40.0)
関節痛	15 (20.8)	15 (50.0)	17 (20.0)	4 (20.0)
筋肉痛	1 (1.4)	5 (16.7)	4 (4.7)	3 (15.0)
耳および迷路障害	22 (30.6)	10 (33.3)	27 (31.8)	10 (50.0)
片耳難聴	9 (12.5)	3 (10.0)	9 (10.6)	2 (10.0)
両耳難聴	6 (8.3)	2 (6.7)	7 (8.2)	3 (15.0)
聴力低下	3 (4.2)	0	0	2 (10.0)
耳鳴	2 (2.8)	0	7 (8.2)	3 (15.0)
難聴	2 (2.8)	4 (13.3)	4 (4.7)	1 (5.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	21 (29.2)	10 (33.3)	25 (29.4)	5 (25.0)
喀血	11 (15.3)	6 (20.0)	11 (12.9)	2 (10.0)
呼吸困難	1 (1.4)	0	4 (4.7)	1 (10.0)
神経系障害	29 (40.3)	8 (26.7)	21 (24.7)	3 (15.0)
頭痛	19 (26.4)	5 (16.7)	12 (14.1)	0
浮動性めまい	11 (15.3)	2 (6.7)	9 (10.6)	3 (15.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (23.6)	9 (30.0)	20 (23.5)	8 (40.0)
発熱	3 (4.2)	3 (10.0)	4 (4.7)	2 (10.0)
注射部位疼痛	2 (2.8)	2 (6.7)	7 (8.2)	3 (15.0)
感染症および寄生虫症	19 (26.4)	9 (30.0)	27 (31.8)	6 (30.0)
蠕虫感染	1 (1.4)	0	0	2 (10.0)
皮膚および皮下組織障害	15 (20.8)	10 (33.3)	26 (30.6)	2 (10.0)
そう痒症	6 (8.3)	6 (20.0)	12 (14.1)	1 (5.0)
臨床検査	12 (16.7)	7 (23.3)	16 (18.8)	5 (25.0)
血中尿酸増加	3 (4.2)	3 (10.0)	2 (2.4)	3 (15.0)
精神障害	12 (16.7)	4 (13.3)	11 (12.9)	2 (10.0)
不眠症	9 (12.5)	2 (6.7)	8 (9.4)	2 (10.0)
眼障害	7 (9.7)	6 (20.0)	11 (12.9)	4 (20.0)
白内障	0	0	0	3 (15.0)
翼状片	0	0	1 (1.2)	2 (10.0)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.2 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-80 年齢別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase		
	Any TMC207		
SOC Preferred term, n (%)	Age ≤ 45 years N = 255	45 < age < 65 years N = 78	Age ≥ 65 years N = 2
Any AE	231 (90.6)	72 (92.3)	2 (100)
胃腸障害	94 (36.9)	35 (44.9)	2 (100)
悪心	45 (17.6)	16 (20.5)	0
嘔吐	32 (12.5)	9 (11.5)	0
下痢	17 (6.7)	6 (7.7)	1 (50.0)
消化不良	9 (3.5)	2 (2.6)	1 (50.0)
便秘	3 (1.2)	7 (9.0)	1 (50.0)
筋骨格系および結合組織障害	66 (25.9)	31 (39.7)	0
関節痛	36 (14.1)	21 (26.9)	0
筋肉痛	3 (1.2)	11 (14.1)	0
代謝および栄養障害	55 (21.6)	37 (47.4)	0
高尿酸血症	37 (14.5)	18 (23.1)	0
低カリウム血症	5 (2.0)	12 (15.4)	0
神経系障害	62 (24.3)	17 (21.8)	0
頭痛	36 (14.1)	8 (10.3)	0
感染症および寄生虫症	55 (21.6)	16 (20.5)	1 (50.0)
鼻咽頭炎	9 (3.5)	3 (3.8)	1 (50.0)
皮膚および皮下組織障害	51 (20.0)	19 (24.4)	0
そう痒症	18 (7.1)	8 (10.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	44 (17.3)	16 (20.5)	0
喀血	19 (7.5)	9 (11.5)	0
眼障害	27 (10.6)	10 (12.8)	2 (100)
霧視	1 (0.4)	1 (1.3)	1 (50.0)
眼瞼炎	0	0	1 (50.0)
血管障害	1 (0.4)	4 (5.1)	1 (50.0)
高血圧	0	2 (2.6)	1 (50.0)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.2 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-81 性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207		Any Placebo	
SOC Preferred term, n (%)	Female N = 32	Male N = 70	Female N = 39	Male N = 66
Any AE	32 (100)	66 (94.3)	38 (97.4)	62 (93.9)
胃腸障害	19 (59.4)	40 (57.1)	26 (66.7)	33 (50.0)
悪心	13 (40.6)	23 (32.9)	11 (28.2)	16 (24.2)
嘔吐	7 (21.9)	14 (20.0)	12 (30.8)	12 (18.2)
胃炎	3 (9.4)	3 (4.3)	10 (25.6)	3 (4.5)
下痢	2 (6.3)	4 (5.7)	3 (7.7)	9 (13.6)
上腹部痛	4 (12.5)	6 (8.6)	2 (5.1)	6 (9.1)
腹痛	1 (3.1)	1 (1.4)	4 (10.3)	3 (4.5)
代謝および栄養障害	6 (18.8)	30 (42.9)	14 (35.9)	20 (30.3)
高尿酸血症	3 (9.4)	20 (28.6)	13 (33.3)	16 (24.2)
食欲減退	1 (3.1)	8 (11.4)	0	4 (6.1)
筋骨格系および結合組織障害	12 (37.5)	29 (41.4)	14 (35.9)	25 (37.9)
関節痛	7 (21.9)	23 (32.9)	7 (17.9)	14 (21.2)
背部痛	2 (6.3)	4 (5.7)	5 (12.8)	3 (4.5)
四肢痛	2 (6.3)	3 (4.3)	4 (10.3)	1 (1.5)
耳および迷路障害	7 (21.9)	25 (35.7)	13 (33.3)	24 (36.4)
片耳難聴	1 (3.1)	11 (15.7)	6 (15.4)	5 (7.6)
両耳難聴	2 (6.3)	6 (8.6)	3 (7.7)	7 (10.6)
耳鳴	0	2 (2.9)	3 (7.7)	7 (10.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (34.4)	20 (28.6)	11 (28.2)	19 (28.8)
喀血	5 (15.6)	12 (17.1)	2 (5.1)	11 (16.7)
神経系障害	15 (46.9)	22 (31.4)	13 (33.3)	11 (16.7)
頭痛	10 (31.3)	14 (20.0)	6 (15.4)	6 (9.1)
浮動性めまい	5 (15.6)	8 (11.4)	8 (20.5)	4 (6.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (18.8)	20 (28.6)	10 (25.6)	18 (27.3)
胸痛	0	9 (12.9)	1 (2.6)	7 (10.6)
注射部位疼痛	0	4 (5.7)	5 (12.8)	5 (7.6)
皮膚および皮下組織障害	8 (25.0)	17 (24.3)	11 (28.2)	17 (25.8)
そう痒症	2 (6.3)	10 (14.3)	4 (10.3)	9 (13.6)
精神障害	7 (21.9)	9 (12.9)	7 (17.9)	6 (9.1)
不眠症	4 (12.5)	7 (10.0)	4 (10.3)	6 (9.1)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.3 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-82 性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase	
	Any TMC207	
SOC Preferred term, n (%)	Female N = 115	Male N = 220
Any AE	107 (93.0)	198 (90.0)
胃腸障害	54 (47.0)	77 (35.0)
悪心	25 (21.7)	36 (16.4)
嘔吐	19 (16.5)	22 (10.0)
胃炎	12 (10.4)	3 (1.4)
筋骨格系および結合組織障害	36 (31.3)	61 (27.7)
関節痛	20 (17.4)	37 (16.8)
代謝および栄養障害	20 (17.4)	72 (32.7)
高尿酸血症	10 (8.7)	45 (20.5)
神経系障害	37 (32.2)	42 (19.1)
頭痛	23 (20.0)	21 (9.5)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.3 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-83 人種別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象

（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase							
	Any TMC207				Any Placebo			
SOC Preferred term, n (%)	Black N = 42	Asian N = 9	Caucasian N = 8	Other N = 43	Black N = 40	Asian N = 6	Caucasian N = 13	Other N = 46
Any AE	41 (97.6)	9 (100)	8 (100)	40 (93.0)	40 (100)	6 (100)	12 (92.3)	42 (91.3)
胃腸障害	21 (50.0)	9 (100)	4 (50.0)	25 (58.1)	22 (55.0)	4 (66.7)	8 (61.5)	25 (54.3)
悪心	11 (26.2)	5 (55.6)	2 (25.0)	18 (41.9)	6 (15.0)	2 (33.3)	4 (30.8)	15 (32.6)
嘔吐	7 (16.7)	2 (22.2)	0	12 (27.9)	5 (12.5)	2 (33.3)	3 (23.1)	14 (30.4)
胃炎	0	1 (11.1)	0	5 (11.6)	0	2 (33.3)	0	11 (23.9)
下痢	2 (4.8)	2 (22.2)	0	2 (4.7)	6 (15.0)	1 (16.7)	2 (15.4)	3 (6.5)
上腹部痛	2 (4.8)	0	3 (37.5)	5 (11.6)	3 (7.5)	0	3 (23.1)	2 (4.3)
消化不良	2 (4.8)	1 (11.1)	0	0	4 (10.0)	1 (16.7)	3 (23.1)	1 (2.2)
腹痛	1 (2.4)	1 (11.1)	0	0	5 (12.5)	0	0	2 (4.3)
鼓腸	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
代謝および栄養障害	13 (31.0)	9 (100)	2 (25.0)	12 (27.9)	12 (30.0)	4 (66.7)	2 (15.4)	16 (34.8)
高尿酸血症	7 (16.7)	7 (77.8)	1 (12.5)	8 (18.6)	11 (27.5)	3 (50.0)	2 (15.4)	13 (28.3)
食欲減退	6 (14.3)	2 (22.2)	0	1 (2.3)	2 (5.0)	1 (16.7)	0	1 (2.2)
高血糖	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	2 (4.3)
低カリウム血症	1 (2.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	2 (5.0)	0	0	1 (2.2)
低ナトリウム血症	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	18 (42.9)	5 (55.6)	6 (75.0)	12 (27.9)	17 (42.5)	6 (100)	3 (23.1)	13 (28.3)
関節痛	14 (33.3)	5 (55.6)	4 (50.0)	7 (16.3)	12 (30.0)	3 (50.0)	3 (23.1)	3 (6.5)
背部痛	1 (2.4)	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (7.0)	4 (10.0)	0	0	4 (8.7)
筋肉痛	2 (4.8)	1 (11.1)	0	3 (7.0)	1 (2.5)	0	1 (7.7)	5 (10.9)
筋骨格痛	1 (2.4)	0	1 (12.5)	3 (7.0)	1 (2.5)	0	0	0
関節炎	0	0	0	0	0	2 (33.3)	0	0
関節硬直	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
筋炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
耳および迷路障害	16 (38.1)	2 (22.2)	1 (12.5)	13 (30.2)	17 (42.5)	1 (16.7)	2 (15.4)	17 (37.0)
片耳難聴	8 (19.0)	0	0	4 (9.3)	10 (25.0)	1 (16.7)	0	0
両耳難聴	4 (9.5)	0	0	4 (9.3)	2 (5.0)	0	1 (7.7)	7 (15.2)
耳鳴	2 (4.8)	0	0	0	1 (2.5)	0	0	9 (19.6)

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 Black N = 42	Asian N = 9	Caucasian N = 8	Other N = 43	Any Placebo Black N = 40	Asian N = 6	Caucasian N = 13	Other N = 46
難聴	4 (9.5)	1 (11.1)	0	1 (2.3)	2 (5.0)	0	0	3 (6.5)
耳垢栓塞	1 (2.4)	0	0	0	1 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (2.2)
聴覚障害	0	1 (11.1)	1 (12.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
伝音難聴	1 (2.4)	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	16 (38.1)	3 (33.3)	4 (50.0)	8 (18.6)	9 (22.5)	3 (50.0)	2 (15.4)	16 (34.8)
喀血	9 (21.4)	2 (22.2)	3 (37.5)	3 (7.0)	5 (12.5)	1 (16.7)	0	7 (15.2)
咳嗽	2 (4.8)	2 (22.2)	0	0	0	1 (16.7)	1 (7.7)	0
呼吸困難	0	1 (11.1)	0	0	0	2 (33.3)	1 (7.7)	3 (6.5)
慢性閉塞性肺疾患	1 (2.4)	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
ラ音	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
神経系障害	16 (38.1)	4 (44.4)	1 (12.5)	16 (37.2)	13 (32.5)	1 (16.7)	2 (15.4)	8 (17.4)
頭痛	10 (23.8)	3 (33.3)	0	11 (25.6)	7 (17.5)	0	2 (15.4)	3 (6.5)
浮動性めまい	9 (21.4)	2 (22.2)	0	2 (4.7)	6 (15.0)	1 (16.7)	0	5 (10.9)
灼熱感	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.5)	0	0	0
感覚鈍麻	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)
失神寸前の状態	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
失神	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (26.2)	5 (55.6)	2 (25.0)	8 (18.6)	12 (30.0)	3 (50.0)	4 (30.8)	9 (19.6)
発熱	0	3 (33.3)	1 (12.5)	2 (4.7)	1 (2.5)	1 (16.7)	2 (15.4)	2 (4.3)
胸痛	4 (9.5)	2 (22.2)	1 (12.5)	2 (4.7)	3 (7.5)	1 (16.7)	0	4 (8.7)
注射部位疼痛	2 (4.8)	1 (11.1)	1 (12.5)	0	5 (12.5)	1 (16.7)	2 (15.4)	2 (4.3)
疲労	0	3 (33.3)	0	1 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0
胸部不快感	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (16.7)	0	0
感染症および寄生虫症	9 (21.4)	1 (11.1)	2 (25.0)	16 (37.2)	15 (37.5)	2 (33.3)	2 (15.4)	14 (30.4)
鼻咽頭炎	0	0	1 (12.5)	3 (7.0)	0	0	0	2 (4.3)
口腔カンジダ症	1 (2.4)	0	1 (12.5)	2 (4.7)	1 (2.5)	0	0	1 (2.2)
外陰部腟カンジダ症	0	0	0	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (2.2)
下気道感染	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
気管支炎	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
副鼻腔炎	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 Black N = 42	Asian N = 9	Caucasian N = 8	Other N = 43	Any Placebo Black N = 40	Asian N = 6	Caucasian N = 13	Other N = 46
皮膚および皮下組織障害	14 (33.3)	2 (22.2)	2 (25.0)	7 (16.3)	18 (45.0)	0	2 (15.4)	8 (17.4)
そう痒症	6 (14.3)	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (9.3)	7 (17.5)	0	1 (7.7)	5 (10.9)
発疹	7 (16.7)	0	0	1 (2.3)	5 (12.5)	0	1 (7.7)	1 (2.2)
紅斑	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
皮膚粘膜発疹	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
光線過敏性反応	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
臨床検査	8 (19.0)	1 (11.1)	2 (25.0)	8 (18.6)	3 (7.5)	0	5 (38.5)	13 (28.3)
血中尿酸増加	2 (4.8)	0	2 (25.0)	2 (4.7)	0	0	1 (7.7)	4 (8.7)
体重減少	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	2 (4.3)
精神障害	5 (11.9)	1 (11.1)	2 (25.0)	8 (18.6)	6 (15.0)	2 (33.3)	1 (7.7)	4 (8.7)
不眠症	3 (7.1)	1 (11.1)	2 (25.0)	5 (11.6)	6 (15.0)	1 (16.7)	1 (7.7)	2 (4.3)
うつ病	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)
錯乱状態	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
希死念慮を有するうつ病	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
自殺念慮	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
眼障害	10 (23.8)	2 (22.2)	0	1 (2.3)	7 (17.5)	1 (16.7)	0	7 (15.2)
眼刺激	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
視力低下	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)
老視	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	5 (11.9)	0	1 (12.5)	2 (4.7)	11 (27.5)	0	1 (7.7)	1 (2.2)
良性前立腺肥大症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	1 (2.4)	1 (11.1)	2 (25.0)	5 (11.6)	1 (2.5)	0	1 (7.7)	2 (4.3)
貧血	0	1 (11.1)	1 (12.5)	3 (7.0)	1 (2.5)	0	0	1 (2.2)
好酸球増加症	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.4)	0	2 (25.0)	2 (4.7)	3 (7.5)	0	0	6 (13.0)
挫傷	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	1 (2.2)
アルコール中毒	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0	0
腎および尿路障害	1 (2.4)	1 (11.1)	0	1 (2.3)	1 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (2.2)
蛋白尿	0	1 (11.1)	0	0	0	1 (16.7)	0	0
血尿	0	0	0	0	0	1 (16.7)	0	0
腎症	0	1 (11.1)	0	0	0	0	0	0

	Investigational Treatment Phase							
	Any TMC207				Any Placebo			
SOC Preferred term, n (%)	Black N = 42	Asian N = 9	Caucasian N = 8	Other N = 43	Black N = 40	Asian N = 6	Caucasian N = 13	Other N = 46
免疫系障害	0	0	1 (12.5)	0	1 (2.5)	1 (16.7)	0	1 (2.2)
過敏症	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (16.7)	0	1 (2.2)
血管障害	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	0	0	0	3 (6.5)
低血圧	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	0	0	0	0

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation

参照元：Display SAF.4 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-84 人種別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207			
SOC Preferred term, n (%)	Black N = 117	Asian N = 99	Caucasian N = 68	Other N = 51
Any AE	108 (92.3)	94 (94.9)	56 (82.4)	47 (92.2)
胃腸障害	46 (39.3)	33 (33.3)	21 (30.9)	31 (60.8)
悪心	19 (16.2)	13 (13.1)	7 (10.3)	22 (43.1)
嘔吐	18 (15.4)	6 (6.1)	3 (4.4)	14 (27.5)
胃炎	1 (0.9)	2 (2.0)	2 (2.9)	10 (19.6)
筋骨格系および結合組織障害	37 (31.6)	27 (27.3)	17 (25.0)	16 (31.4)
関節痛	23 (19.7)	17 (17.2)	8 (11.8)	9 (17.6)
代謝および栄養障害	22 (18.8)	45 (45.5)	12 (17.6)	13 (25.5)
高尿酸血症	8 (6.8)	34 (34.3)	4 (5.9)	9 (17.6)
臨床検査	14 (12.0)	35 (35.4)	20 (29.4)	8 (15.7)
血中尿酸増加	3 (2.6)	10 (10.1)	7 (10.3)	2 (3.9)
神経系障害	30 (25.6)	19 (19.2)	9 (13.2)	21 (41.2)
頭痛	17 (14.5)	9 (9.1)	4 (5.9)	14 (27.5)
浮動性めまい	14 (12.0)	6 (6.1)	0	3 (5.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	31 (26.5)	20 (20.2)	6 (8.8)	10 (19.6)
注射部位疼痛	13 (11.1)	2 (2.0)	2 (2.9)	0
皮膚および皮下組織障害	35 (29.9)	19 (19.2)	9 (13.2)	7 (13.7)
そう痒症	15 (12.8)	5 (5.1)	2 (2.9)	4 (7.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	27 (23.1)	17 (17.2)	6 (8.8)	10 (19.6)
喀血	14 (12.0)	6 (6.1)	4 (5.9)	4 (7.8)
精神障害	16 (13.7)	5 (5.1)	8 (11.8)	11 (21.6)
不眠症	12 (10.3)	2 (2.0)	3 (4.4)	7 (13.7)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.4 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-85 HIV 感染別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207		Any Placebo	
SOC Preferred term, n (%)	Negative N = 89	Positive N = 11	Negative N = 86	Positive N = 19
Any AE	85 (95.5)	11 (100)	81 (94.2)	19 (100)
胃腸障害	51 (57.3)	6 (54.5)	46 (53.5)	13 (68.4)
悪心	32 (36.0)	3 (27.3)	24 (27.9)	3 (15.8)
嘔吐	17 (19.1)	3 (27.3)	20 (23.3)	4 (21.1)
胃炎	6 (6.7)	0	13 (15.1)	0
下痢	5 (5.6)	0	5 (5.8)	7 (36.8)
上腹部痛	8 (9.0)	0	6 (7.0)	2 (10.5)
腹痛	2 (2.2)	0	3 (3.5)	4 (21.1)
便秘	2 (2.2)	2 (18.2)	1 (1.2)	0
舌炎	1 (1.1)	0	0	2 (10.5)
代謝および栄養障害	33 (37.1)	3 (27.3)	28 (32.6)	6 (31.6)
高尿酸血症	20 (22.5)	3 (27.3)	24 (27.9)	5 (26.3)
食欲減退	9 (10.1)	0	3 (3.5)	1 (5.3)
筋骨格系および結合組織障害	35 (39.3)	4 (36.4)	30 (34.9)	9 (47.4)
関節痛	28 (31.5)	2 (18.2)	15 (17.4)	6 (31.6)
背部痛	5 (5.6)	0	5 (5.8)	3 (15.8)
四肢痛	3 (3.4)	2 (18.2)	3 (3.5)	2 (10.5)
筋痙縮	0	2 (18.2)	2 (2.3)	1 (5.3)
耳および迷路障害	26 (29.2)	4 (36.4)	29 (33.7)	8 (42.1)
片耳難聴	8 (9.0)	3 (27.3)	5 (5.8)	6 (31.6)
両耳難聴	6 (6.7)	2 (18.2)	8 (9.3)	2 (10.5)
耳鳴	2 (2.2)	0	9 (10.5)	1 (5.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	26 (29.2)	5 (45.5)	27 (31.4)	3 (15.8)
喀血	15 (16.9)	2 (18.2)	12 (14.0)	1 (5.3)
口腔咽頭痛	1 (1.1)	1 (9.1)	3 (3.5)	2 (10.5)
鼻漏	2 (2.2)	2 (18.2)	0	0
神経系障害	30 (33.7)	6 (54.5)	15 (17.4)	9 (47.4)
頭痛	18 (20.2)	5 (45.5)	7 (8.1)	5 (26.3)
浮動性めまい	11 (12.4)	2 (18.2)	8 (9.3)	4 (21.1)
一般・全身障害および投与部位の状態	23 (25.8)	2 (18.2)	19 (22.1)	9 (47.4)
胸痛	8 (9.0)	1 (9.1)	6 (7.0)	2 (10.5)
注射部位疼痛	4 (4.5)	0	5 (5.8)	5 (26.3)
インフルエンザ様疾患	1 (1.1)	0	0	2 (10.5)
感染症および寄生虫症	24 (27.0)	3 (27.3)	27 (31.4)	6 (31.6)
口腔カンジダ症	2 (2.2)	2 (18.2)	1 (1.2)	1 (5.3)
皮膚および皮下組織障害	20 (22.5)	5 (45.5)	20 (23.3)	8 (42.1)
そう痒症	11 (12.4)	1 (9.1)	9 (10.5)	4 (21.1)
発疹	5 (5.6)	3 (27.3)	5 (5.8)	2 (10.5)
ざ瘡様皮膚炎	0	0	0	2 (10.5)
精神障害	15 (16.9)	1 (9.1)	10 (11.6)	3 (15.8)
不眠症	10 (11.2)	1 (9.1)	7 (8.1)	3 (15.8)
眼障害	11 (12.4)	2 (18.2)	11 (12.8)	4 (21.1)
眼そう痒症	1 (1.1)	0	0	3 (15.8)
生殖系および乳房障害	7 (7.9)	0	7 (8.1)	6 (31.6)
乳頭痛	0	0	0	2 (10.5)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.8 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-86 HIV 感染別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase	
	Any TMC207	
SOC Preferred term, n (%)	Negative N = 306	Positive N = 22
Any AE	277 (90.5)	21 (95.5)
胃腸障害	117 (38.2)	9 (40.9)
悪心	57 (18.6)	3 (13.6)
嘔吐	33 (10.8)	5 (22.7)
便秘	8 (2.6)	3 (13.6)
筋骨格系および結合組織障害	86 (28.1)	8 (36.4)
関節痛	53 (17.3)	3 (13.6)
四肢痛	11 (3.6)	5 (22.7)
筋痙縮	3 (1.0)	3 (13.6)
代謝および栄養障害	86 (28.1)	5 (22.7)
高尿酸血症	51 (16.7)	4 (18.2)
神経系障害	71 (23.2)	7 (31.8)
頭痛	37 (12.1)	6 (27.3)
感染症および寄生虫症	65 (21.2)	5 (22.7)
口腔カンジダ症	4 (1.3)	3 (13.6)
皮膚および皮下組織障害	60 (19.6)	7 (31.8)
発疹	14 (4.6)	4 (18.2)
耳および迷路障害	55 (18.0)	6 (27.3)
両耳難聴	11 (3.6)	3 (13.6)
片耳難聴	8 (2.6)	3 (13.6)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.8 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-87 有害事象の概要（C117 試験：ITT 解析対象集団）

POPULATION: INTENT-TO-TREAT

TOTAL N OF SUBJECTS ...	NONE (SCREENING)	TMC207	NVP
WITH DATA	16	16	16
WITH AT LEAST ONE AE	3 (18.8%)	2 (12.5%)	10 (62.5%)
WITH AT LEAST ONE SAE	0	0	0
WHO DIED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 1 AS WORST GRADE*	3 (18.8%)	2 (12.5%)	4 (25.0%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 2 AS WORST GRADE*	0	0	5 (31.3%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 3 AS WORST GRADE*	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 4 AS WORST GRADE*	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH TMC207 WAS PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH NVP WAS PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH ARV WERE PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH TMC207 WAS TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH NVP WAS TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH ARV WERE TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE RELATED TO HIV	0	0	4 (25.0%)

TOTAL N OF SUBJECTS ...	TMC207 + NVP	NONE (FOLLOW-UP)	WHOLE TRIAL
WITH DATA	16	16	16
WITH AT LEAST ONE AE	12 (75.0%)	3 (18.8%)	15 (93.8%)
WITH AT LEAST ONE SAE	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
WHO DIED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 1 AS WORST GRADE*	9 (56.3%)	0	6 (37.5%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 2 AS WORST GRADE*	1 (6.3%)	2 (12.5%)	6 (37.5%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 3 AS WORST GRADE*	2 (12.5%)	1 (6.3%)	3 (18.8%)
WITH AT LEAST ONE AE WITH SEVERITY GRADE 4 AS WORST GRADE*	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH TMC207 WAS PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH NVP WAS PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH ARV WERE PERMANENTLY STOPPED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH TMC207 WAS TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH NVP WAS TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE FOR WHICH ARV WERE TEMPORARILY INTERRUPTED	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE RELATED TO HIV	4 (25.0%)	0	6 (37.5%)

*WORST GRADE WITHIN EACH CORRESPONDING TREATMENT

POPULATION: INTENT-TO-TREAT

TOTAL N OF SUBJECTS ...	NONE (SCREENING)	TMC207	NVP
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO NVP	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO ARV	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO NVP	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO ARV	0	0	2 (12.5%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO NVP	0	0	3 (18.8%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO ARV	0	0	2 (12.5%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO NVP	0	0	3 (18.8%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO ARV	0	0	3 (18.8%)

TOTAL N OF SUBJECTS ...	TMC207 + NVP	NONE (FOLLOW-UP)	WHOLE TRIAL
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO TMC207	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO NVP	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY RELATED TO ARV	1 (6.3%)	0	2 (12.5%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO NVP	0	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE PROBABLY RELATED TO ARV	0	0	2 (12.5%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO TMC207	0	0	0
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO NVP	0	0	3 (18.8%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE VERY LIKELY RELATED TO ARV	0	0	2 (12.5%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO TMC207	1 (6.3%)	0	1 (6.3%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO NVP	0	0	3 (18.8%)
WITH AT LEAST ONE AE THAT IS THOUGHT TO BE POSSIBLY, PROBABLY OR VERY LIKELY RELATED TO ARV	1 (6.3%)	0	4 (25.0%)

*WORST GRADE WITHIN EACH CORRESPONDING TREATMENT

参照元：TMC207-TiDP13-C117 試験 治験総括報告書 Display SAF.1（5.3.3.4.5）

表 2.7.4.8-付録-88 有害事象（C117 試験：ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TREATMENT [*]											
	NONE (SCREENING) [16]		TMC207 [16]		NVP [16]		TMC207 + NVP [16]		NONE (FOLLOW-UP) [16]		WHOLE TRIAL [16]	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
NONE												
** CLASS TOTAL **	13	81.3	14	87.5	6	37.5	4	25.0	13	81.3	1	6.3
NONE	13	81.3	14	87.5	6	37.5	4	25.0	13	81.3	1	6.3
心臓障害												
** CLASS TOTAL **							1	6.3			1	6.3
洞性徐脈							1	6.3			1	6.3
眼障害												
** CLASS TOTAL **							1	6.3			1	6.3
羞明							1	6.3			1	6.3
胃腸障害												
** CLASS TOTAL **					2	12.5	2	12.5			4	25.0
便秘					1	6.3					1	6.3
下痢							1	6.3			1	6.3
歯痛					1	6.3					1	6.3
嘔吐							2	12.5			2	12.5
全身障害および投与局所様態												
** CLASS TOTAL **	1	6.3			2	12.5	1	6.3			4	25.0
捻髪音	1	6.3									1	6.3
発熱					2	12.5					2	12.5
血管穿刺部位疼痛							1	6.3			1	6.3
感染症および寄生虫症												
** CLASS TOTAL **	1	6.3	1	6.3	8	50.0	4	25.0			11	68.8
胃腸炎					1	6.3					1	6.3
鼻咽頭炎					6	37.5	4	25.0			8	50.0
口腔ヘルペス					1	6.3					1	6.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
[*] = TOTAL NUMBER OF SUBJECTS PER TREATMENT

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TREATMENT [*]											
	NONE (SCREENING) [16]		TMC207 [16]		NVP [16]		TMC207 + NVP [16]		NONE (FOLLOW-UP) [16]		WHOLE TRIAL [16]	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症												
パルボウイルス感染					1	6.3					1	6.3
上気道感染			1	6.3							1	6.3
トリコモナス性外陰部腟炎	1	6.3									1	6.3
臨床検査												
** CLASS TOTAL **					4	25.0	1	6.3	3	18.8	6	37.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加					2	12.5					2	12.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加									1	6.3	1	6.3
血中アミラーゼ増加							1	6.3	1	6.3	2	12.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加					1	6.3			1	6.3	1	6.3
拡張期血圧上昇					1	6.3					1	6.3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加					3	18.8			1	6.3	4	25.0
代謝および栄養障害												
** CLASS TOTAL **							1	6.3			1	6.3
脱水							1	6.3			1	6.3
筋骨格系および結合組織障害												
** CLASS TOTAL **					1	6.3					1	6.3
骨関節炎					1	6.3					1	6.3
神経系障害												
** CLASS TOTAL **	1	6.3	1	6.3	2	12.5	3	18.8			5	31.3
浮動性めまい					1	6.3					1	6.3
頭痛	1	6.3	1	6.3	2	12.5	3	18.8			5	31.3
失神					1	6.3					1	6.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害												
** CLASS TOTAL **					1	6.3					1	6.3
咳嗽					1	6.3					1	6.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
[*] = TOTAL NUMBER OF SUBJECTS PER TREATMENT

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TREATMENT [*]											
	NONE (SCREENING) [16]		TMC207 [16]		NVP [16]		TMC207 + NVP [16]		NONE (FOLLOW-UP) [16]		WHOLE TRIAL [16]	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害												
** CLASS TOTAL **	1	6.3			1	6.3			1	6.3	3	18.8
ざ瘡	1	6.3									1	6.3
接触性皮膚炎									1	6.3	1	6.3
紅斑					1	6.3					1	6.3

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
[*] = TOTAL NUMBER OF SUBJECTS PER TREATMENT

参照元：TMC207-TiDP13-C117 試験 治験総括報告書 Display SAF.2（5.3.3.4.5）

表 2.7.4.8-付録-89 重篤な有害事象の一覧（C117 試験：ITT 解析対象集団）

SUBJECT ID=117-0007

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
下痢	PHASE: PHASE 3 START:03NOV09:08:15 STOP :23NOV09:23:59 TREATMENT: TMC207 + NVP EVENT: START:21NOV09:00:00 HN STOP :23NOV09:08:00 ONSET SINCE FIRST INTAKE: DAY 76 ONSET IN PHASE: DAY 19 TOTAL DURATION: 3 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION TO: TMC207: NOT RELATED NEVIRAPINE: NOT RELATED ARV: NOT RELATED HIV: YES ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE NEVIRAPINE: DOSE NOT CHANGED ARV: DOSE NOT CHANGED OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES DERIVED RESOL.: AE RESOLVED AFTER END TREATMENT SAE REF. NO.: 20091106438 RESULTS IN DEATH: NO LIFE THREATENING: NO REQUIRES HOSP.: YES PERSIST/SIGN. DISAB./INCAP.: NO CONGENITAL ANOM./BIRTH DEFECT: NO OTH IMPORTANT SER EVENT: NO	VERBATIM: WORSENING OF INTERMITTENT DIARRHOEA SYS. ORGAN CLASS: GASTROINTESTINAL DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 2 AE ID NUMBER: 2

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START AND END DATES, AND DURATION ARE SHOWN ADDITIONALLY
<B> MISSING PART OF A DATETIME (IF APPLICABLE) : X(YEAR), M(ONTH), D(AY), H(OUR), N(MINUTES)

SUBJECT ID=117-0007

DICTIONARY-DERIVED TERM <A>	PHASE AND TEMPORAL DETAILS <B>	EVENT DETAILS	FORMATTING DETAILS
脱水	PHASE: PHASE 3 START:03NOV09:08:15 STOP :23NOV09:23:59 TREATMENT: TMC207 + NVP EVENT: START:22NOV09:00:00 HN STOP :23NOV09:08:00 ONSET SINCE FIRST INTAKE: DAY 77 ONSET IN PHASE: DAY 20 TOTAL DURATION: 2 DAY(S)	SEVERITY: GRADE 3 OR SEVERE SERIOUS: YES RELATION TO: TMC207: NOT RELATED NEVIRAPINE: NOT RELATED ARV: NOT RELATED HIV: YES ACTION TAKEN AGAINST: TMC207: NOT APPLICABLE NEVIRAPINE: DOSE NOT CHANGED ARV: DOSE NOT CHANGED OUTCOME: RECOVERED/RESOLVED RX STARTED: YES DERIVED RESOL.: AE RESOLVED AFTER END TREATMENT SAE REF. NO.: 20091106438 RESULTS IN DEATH: NO LIFE THREATENING: NO REQUIRES HOSP.: YES PERSIST/SIGN. DISAB./INCAP.: NO CONGENITAL ANOM./BIRTH DEFECT: NO OTH IMPORTANT SER EVENT: NO	VERBATIM: DEHYDRATION SYS. ORGAN CLASS: METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS AE SEQ. NUMBER: 4 AE ID NUMBER: 4

<A> OVERLAPPING EVENTS ARE FLAGGED WITH #
IF OVERLAPPING EVENT, INDIVIDUAL START AND END DATES, AND DURATION ARE SHOWN ADDITIONALLY
<B> MISSING PART OF A DATETIME (IF APPLICABLE) : X(YEAR), M(ONTH), D(AY), H(OUR), N(MINUTES)

参照元：TMC207-TiDP13-C117 試験 治験総括報告書 Listing SAF.2（5.3.3.4.5）

表 2.7.4.8-付録-90 結核菌の耐性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象

（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase							
	Any TMC207				Any Placebo			
SOC Preferred term, n (%)	DS-TB N = 4	$MDR_{H\&R}$-TB N = 55	PRE-XDR-TB N = 18	XDR-TB N = 4	DS-TB N = 4	$MDR_{H\&R}$-TB N = 62	PRE-XDR-TB N = 16	XDR-TB N = 5
Any AE	4 (100)	53 (96.4)	16 (88.9)	4 (100)	4 (100)	59 (95.2)	15 (93.8)	4 (80.0)
胃腸障害	3 (75.0)	32 (58.2)	11 (61.1)	3 (75.0)	4 (100)	34 (54.8)	9 (56.3)	4 (80.0)
悪心	3 (75.0)	20 (36.4)	5 (27.8)	3 (75.0)	1 (25.0)	14 (22.6)	2 (12.5)	3 (60.0)
嘔吐	1 (25.0)	14 (25.5)	3 (16.7)	2 (50.0)	1 (25.0)	13 (21.0)	3 (18.8)	4 (80.0)
胃炎	0	3 (5.5)	2 (11.1)	0	1 (25.0)	9 (14.5)	2 (12.5)	0
下痢	0	4 (7.3)	1 (5.6)	0	1 (25.0)	9 (14.5)	2 (12.5)	0
上腹部痛	0	6 (10.9)	4 (22.2)	0	1 (25.0)	3 (4.8)	0	3 (60.0)
消化不良	0	1 (1.8)	1 (5.6)	0	1 (25.0)	5 (8.1)	2 (12.5)	0
腹痛	0	0	1 (5.6)	0	1 (25.0)	6 (9.7)	0	0
便秘	1 (25.0)	1 (1.8)	0	0	0	0	1 (6.3)	0
鼠径ヘルニア	0	0	1 (5.6)	0	1 (25.0)	0	0	0
腹部圧痛	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
代謝および栄養障害	0	16 (29.1)	10 (55.6)	1 (25.0)	2 (50.0)	22 (35.5)	5 (31.3)	0
高尿酸血症	0	12 (21.8)	5 (27.8)	0	2 (50.0)	19 (30.6)	4 (25.0)	0
食欲減退	0	2 (3.6)	3 (16.7)	1 (25.0)	0	4 (6.5)	0	0
高血糖	0	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	2 (3.2)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (25.0)	19 (34.5)	7 (38.9)	1 (25.0)	1 (25.0)	25 (40.3)	4 (25.0)	0
関節痛	1 (25.0)	12 (21.8)	5 (27.8)	1 (25.0)	1 (25.0)	14 (22.6)	2 (12.5)	0
背部痛	0	1 (1.8)	2 (11.1)	0	0	7 (11.3)	0	0
筋肉痛	1 (25.0)	0	1 (5.6)	1 (25.0)	0	4 (6.5)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (50.0)	17 (30.9)	7 (38.9)	0	1 (25.0)	21 (33.9)	4 (25.0)	1 (20.0)
喀血	1 (25.0)	8 (14.5)	4 (22.2)	0	1 (25.0)	10 (16.1)	1 (6.3)	1 (20.0)
胸膜痛	1 (25.0)	1 (1.8)	1 (5.6)	0	0	3 (4.8)	0	0
口腔咽頭痛	0	1 (1.8)	0	0	0	2 (3.2)	2 (12.5)	0
低音性連続性ラ音	0	0	0	0	1 (25.0)	1 (1.6)	0	0
耳および迷路障害	1 (25.0)	17 (30.9)	4 (22.2)	1 (25.0)	0	25 (40.3)	3 (18.8)	1 (20.0)
片耳難聴	0	10 (18.2)	0	1 (25.0)	0	9 (14.5)	1 (6.3)	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 DS-TB N = 4	 $MDR_{H\&R}$-TB N = 55	 PRE-XDR-TB N = 18	 XDR-TB N = 4	 Any Placebo DS-TB N = 4	 $MDR_{H\&R}$-TB N = 62	 PRE-XDR-TB N = 16	 XDR-TB N = 5
両耳難聴	1 (25.0)	5 (9.1)	1 (5.6)	0	0	6 (9.7)	1 (6.3)	0
耳鳴	0	1 (1.8)	0	0	0	5 (8.1)	0	1 (20.0)
聴力低下	0	1 (1.8)	2 (11.1)	0	0	1 (1.6)	1 (6.3)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	12 (21.8)	5 (27.8)	2 (50.0)	2 (50.0)	16 (25.8)	3 (18.8)	3 (60.0)
発熱	0	4 (7.3)	2 (11.1)	0	2 (50.0)	2 (3.2)	2 (12.5)	0
胸痛	0	3 (5.5)	1 (5.6)	1 (25.0)	1 (25.0)	4 (6.5)	0	2 (40.0)
注射部位疼痛	0	3 (5.5)	0	0	0	7 (11.3)	1 (6.3)	1 (20.0)
疲労	0	1 (1.8)	3 (16.7)	0	0	1 (1.6)	0	0
非心臓性胸痛	0	1 (1.8)	0	0	0	0	2 (12.5)	0
適用部位疼痛	0	0	1 (5.6)	1 (25.0)	0	0	0	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
神経系障害	2 (50.0)	23 (41.8)	5 (27.8)	1 (25.0)	1 (25.0)	15 (24.2)	2 (12.5)	2 (40.0)
頭痛	2 (50.0)	13 (23.6)	4 (22.2)	1 (25.0)	1 (25.0)	5 (8.1)	2 (12.5)	2 (40.0)
浮動性めまい	0	8 (14.5)	2 (11.1)	0	0	8 (12.9)	1 (6.3)	0
感染症および寄生虫症	0	13 (23.6)	4 (22.2)	2 (50.0)	0	23 (37.1)	4 (25.0)	1 (20.0)
鼻咽頭炎	0	0	2 (11.1)	0	0	2 (3.2)	0	0
鼻炎	0	0	0	1 (25.0)	0	0	1 (6.3)	1 (20.0)
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (1.6)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	15 (27.3)	2 (11.1)	2 (50.0)	0	18 (29.0)	3 (18.8)	1 (20.0)
そう痒症	0	6 (10.9)	1 (5.6)	2 (50.0)	0	10 (16.1)	0	1 (20.0)
発疹	0	5 (9.1)	0	0	0	3 (4.8)	2 (12.5)	0
臨床検査	0	7 (12.7)	4 (22.2)	1 (25.0)	2 (50.0)	7 (11.3)	6 (37.5)	1 (20.0)
心電図ＱＴ延長	0	1 (1.8)	1 (5.6)	1 (25.0)	0	2 (3.2)	1 (6.3)	1 (20.0)
血中尿酸増加	0	2 (3.6)	1 (5.6)	0	1 (25.0)	2 (3.2)	1 (6.3)	0
血中アミラーゼ増加	0	0	2 (11.1)	0	0	1 (1.6)	0	0
血中ガストリン増加	0	1 (1.8)	0	0	1 (25.0)	0	0	0
精神障害	0	11 (20.0)	2 (11.1)	0	0	7 (11.3)	1 (6.3)	1 (20.0)
不眠症	0	7 (12.7)	2 (11.1)	0	0	5 (8.1)	1 (6.3)	1 (20.0)
眼障害	0	5 (9.1)	4 (22.2)	1 (25.0)	1 (25.0)	9 (14.5)	0	0
結膜炎	0	1 (1.8)	1 (5.6)	0	1 (25.0)	2 (3.2)	0	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 DS-TB N = 4	 $MDR_{H\&R}$-TB N = 55	 PRE-XDR-TB N = 18	 XDR-TB N = 4	 Any Placebo DS-TB N = 4	 $MDR_{H\&R}$-TB N = 62	 PRE-XDR-TB N = 16	 XDR-TB N = 5
核性白内障	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
血液およびリンパ系障害	0	3 (5.5)	3 (16.7)	1 (25.0)	1 (25.0)	2 (3.2)	0	1 (20.0)
貧血	0	1 (1.8)	2 (11.1)	1 (25.0)	0	2 (3.2)	0	0
白血球増加症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (1.6)	0	1 (20.0)
リンパ球減少症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (1.6)	0	0
好中球増加症	0	0	0	1 (25.0)	0	1 (1.6)	0	0
白血球減少症	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
心臓障害	1 (25.0)	3 (5.5)	0	0	1 (25.0)	3 (4.8)	2 (12.5)	0
伝導障害	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
頻脈	0	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	3 (5.5)	0	1 (25.0)	0	5 (8.1)	0	0
外傷後疼痛	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	0	0	0	1 (1.6)	0	1 (20.0)
脂肪腫	0	0	0	0	0	0	0	1 (20.0)
血管障害	1 (25.0)	0	0	0	0	1 (1.6)	0	0
低血圧	1 (25.0)	0	0	0	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0
パートナーの妊娠	0	0	0	1 (25.0)	0	0	0	0

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation

Note 1: Although the clinical definition of MDR-TB encompasses pre-XDR- and XDR-TB, in this subgroup analysis $MDR_{H\&R}$ will be used to refer to MDR excluding pre-XDR and XDR.

Note 2: For the purpose of subgroup analyses, only subjects who had central DST are included. Refer to the Microbiology Reports of C208 Stage 1, C208 Stage 2 and C209 for more details (see Module 5.3.5.4/TMC207-C208-Microbiology Report-Stage I, Module 5.3.5.4/TMC207-C208-Microbiology Report-Stage II and Module 5.3.5.4/TMC207-C209-Microbiology Report).

参照元：Display SAF.10 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-91 結核菌の耐性別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207			
SOC Preferred term, n (%)	DS-TB N = 7	$MDR_{H\&R}$-TB N = 148	PRE-XDR-TB N = 62	XDR-TB N = 41
Any AE	6 (85.7)	140 (94.6)	56 (90.3)	32 (78.0)
胃腸障害	3 (42.9)	69 (46.6)	17 (27.4)	10 (24.4)
悪心	3 (42.9)	33 (22.3)	6 (9.7)	6 (14.6)
嘔吐	1 (14.3)	24 (16.2)	4 (6.5)	4 (9.8)
便秘	1 (14.3)	7 (4.7)	1 (1.6)	0
代謝および栄養障害	1 (14.3)	36 (24.3)	24 (38.7)	13 (31.7)
高尿酸血症	1 (14.3)	19 (12.8)	18 (29.0)	5 (12.2)
筋骨格系および結合組織障害	2 (28.6)	46 (31.1)	19 (30.6)	8 (19.5)
関節痛	2 (28.6)	25 (16.9)	10 (16.1)	3 (7.3)
筋肉痛	1 (14.3)	3 (2.0)	4 (6.5)	1 (2.4)
臨床検査	0	26 (17.6)	21 (33.9)	13 (31.7)
血中尿酸増加	0	5 (3.4)	5 (8.1)	5 (12.2)
神経系障害	3 (42.9)	42 (28.4)	9 (14.5)	8 (19.5)
頭痛	3 (42.9)	21 (14.2)	7 (11.3)	2 (4.9)
浮動性めまい	0	15 (10.1)	3 (4.8)	2 (4.9)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (42.9)	31 (20.9)	12 (19.4)	5 (12.2)
喀血	1 (14.3)	16 (10.8)	4 (6.5)	2 (4.9)
呼吸困難	1 (14.3)	3 (2.0)	1 (1.6)	1 (2.4)
胸膜痛	1 (14.3)	1 (0.7)	1 (1.6)	1 (2.4)
耳および迷路障害	2 (28.6)	34 (23.0)	7 (11.3)	5 (12.2)
両耳難聴	2 (28.6)	9 (6.1)	2 (3.2)	0
精神障害	0	26 (17.6)	4 (6.5)	2 (4.9)
不眠症	0	18 (12.2)	2 (3.2)	1 (2.4)
心臓障害	1 (14.3)	9 (6.1)	0	6 (14.6)
伝導障害	1 (14.3)	0	0	0
血管障害	1 (14.3)	3 (2.0)	1 (1.6)	0
低血圧	1 (14.3)	1 (0.7)	0	0

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
Note 1: Although the clinical definition of MDR-TB encompasses pre-XDR- and XDR-TB, in this subgroup analysis $MDR_{H\&R}$ will be used to refer to MDR excluding pre-XDR and XDR.
Note 2: For the purpose of subgroup analyses, only subjects who had central DST are included. Refer to the Microbiology Reports of C208 Stage 1, C208 Stage 2 and C209 for more details (see Module 5.3.5.4/TMC207-C208-Microbiology Report-Stage I, Module 5.3.5.4/TMC207-C208-Microbiology Report-Stage II and Module 5.3.5.4/TMC207-C209-Microbiology Report).
参照元：Display SAF.10 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-92 BMI 別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象

（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase							
	Any TMC207				Any Placebo			
SOC Preferred term, n (%)	BMI < 18 kg/m^2 N = 37	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 20	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 37	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 8	BMI < 18 kg/m^2 N = 43	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 25	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 26	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 11
Any AE	35 (94.6)	19 (95.0)	36 (97.3)	8 (100)	40 (93.0)	23 (92.0)	26 (100)	11 (100)
胃腸障害	21 (56.8)	10 (50.0)	20 (54.1)	8 (100)	21 (48.8)	12 (48.0)	19 (73.1)	7 (63.6)
悪心	14 (37.8)	4 (20.0)	12 (32.4)	6 (75.0)	5 (11.6)	6 (24.0)	12 (46.2)	4 (36.4)
嘔吐	5 (13.5)	4 (20.0)	8 (21.6)	4 (50.0)	8 (18.6)	5 (20.0)	8 (30.8)	3 (27.3)
胃炎	1 (2.7)	1 (5.0)	3 (8.1)	1 (12.5)	3 (7.0)	1 (4.0)	4 (15.4)	5 (45.5)
下痢	3 (8.1)	1 (5.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	3 (7.0)	4 (16.0)	5 (19.2)	0
上腹部痛	3 (8.1)	3 (15.0)	2 (5.4)	2 (25.0)	3 (7.0)	2 (8.0)	2 (7.7)	1 (9.1)
消化不良	3 (8.1)	0	0	0	2 (4.7)	3 (12.0)	4 (15.4)	0
腹痛	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0	2 (4.7)	4 (16.0)	1 (3.8)	0
便秘	0	2 (10.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	1 (2.3)	0	0	0
下腹部痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0
代謝および栄養障害	10 (27.0)	9 (45.0)	15 (40.5)	2 (25.0)	13 (30.2)	7 (28.0)	8 (30.8)	6 (54.5)
高尿酸血症	5 (13.5)	5 (25.0)	12 (32.4)	1 (12.5)	11 (25.6)	5 (20.0)	7 (26.9)	6 (54.5)
食欲減退	3 (8.1)	3 (15.0)	2 (5.4)	1 (12.5)	3 (7.0)	1 (4.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	14 (37.8)	6 (30.0)	17 (45.9)	4 (50.0)	16 (37.2)	11 (44.0)	9 (34.6)	3 (27.3)
関節痛	8 (21.6)	5 (25.0)	15 (40.5)	2 (25.0)	8 (18.6)	7 (28.0)	5 (19.2)	1 (9.1)
背部痛	3 (8.1)	1 (5.0)	2 (5.4)	0	2 (4.7)	3 (12.0)	1 (3.8)	2 (18.2)
筋肉痛	1 (2.7)	2 (10.0)	2 (5.4)	1 (12.5)	2 (4.7)	2 (8.0)	2 (7.7)	1 (9.1)
四肢痛	3 (8.1)	1 (5.0)	0	1 (12.5)	3 (7.0)	1 (4.0)	0	1 (9.1)
筋骨格痛	2 (5.4)	0	2 (5.4)	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0
頚部痛	0	0	0	1 (12.5)	0	1 (4.0)	0	0
耳および迷路障害	16 (43.2)	5 (25.0)	10 (27.0)	1 (12.5)	13 (30.2)	10 (40.0)	8 (30.8)	6 (54.5)
片耳難聴	10 (27.0)	0	1 (2.7)	1 (12.5)	3 (7.0)	3 (12.0)	4 (15.4)	1 (9.1)
両耳難聴	7 (18.9)	1 (5.0)	0	0	6 (14.0)	4 (16.0)	0	0
耳鳴	1 (2.7)	0	1 (2.7)	0	3 (7.0)	2 (8.0)	3 (11.5)	2 (18.2)
難聴	0	3 (15.0)	3 (8.1)	0	1 (2.3)	4 (16.0)	0	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 BMI < 18 kg/m^2 N = 37	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 20	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 37	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 8	Any Placebo BMI < 18 kg/m^2 N = 43	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 25	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 26	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 11
呼吸器、胸郭および縦隔障害	14 (37.8)	6 (30.0)	9 (24.3)	2 (25.0)	13 (30.2)	6 (24.0)	8 (30.8)	3 (27.3)
喀血	9 (24.3)	3 (15.0)	5 (13.5)	0	8 (18.6)	3 (12.0)	1 (3.8)	1 (9.1)
咳嗽	4 (10.8)	0	0	0	1 (2.3)	0	1 (3.8)	0
呼吸困難	1 (2.7)	0	0	0	2 (4.7)	1 (4.0)	3 (11.5)	0
口腔咽頭痛	1 (2.7)	1 (5.0)	0	0	1 (2.3)	1 (4.0)	1 (3.8)	2 (18.2)
鼻漏	0	2 (10.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	0	0	0	0
喘息	0	0	0	2 (25.0)	0	0	0	0
喘鳴	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
神経系障害	13 (35.1)	7 (35.0)	13 (35.1)	4 (50.0)	4 (9.3)	10 (40.0)	4 (15.4)	6 (54.5)
頭痛	6 (16.2)	6 (30.0)	8 (21.6)	4 (50.0)	1 (2.3)	4 (16.0)	3 (11.5)	4 (36.4)
浮動性めまい	9 (24.3)	2 (10.0)	2 (5.4)	0	2 (4.7)	6 (24.0)	2 (7.7)	2 (18.2)
脱髄	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	14 (37.8)	3 (15.0)	5 (13.5)	4 (50.0)	13 (30.2)	8 (32.0)	5 (19.2)	2 (18.2)
発熱	2 (5.4)	2 (10.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	4 (9.3)	1 (4.0)	1 (3.8)	0
胸痛	7 (18.9)	0	1 (2.7)	1 (12.5)	4 (9.3)	2 (8.0)	2 (7.7)	0
注射部位疼痛	4 (10.8)	0	0	0	5 (11.6)	2 (8.0)	2 (7.7)	1 (9.1)
非心臓性胸痛	2 (5.4)	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	1 (4.0)	0	1 (9.1)
適用部位疼痛	0	0	1 (2.7)	1 (12.5)	0	0	0	0
倦怠感	0	0	0	1 (12.5)	0	0	1 (3.8)	0
末梢性浮腫	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
感染症および寄生虫症	7 (18.9)	6 (30.0)	9 (24.3)	6 (75.0)	14 (32.6)	10 (40.0)	6 (23.1)	3 (27.3)
インフルエンザ	2 (5.4)	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	1 (4.0)	0	0
尿路感染	1 (2.7)	0	1 (2.7)	1 (12.5)	0	1 (4.0)	1 (3.8)	0
鼻炎	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	0	1 (3.8)	0
ダニ皮膚炎	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	0	0	0
蜂巣炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
せつ	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
骨盤内炎症性疾患	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 BMI < 18 kg/m^2 N = 37	 18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 20	 20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 37	 BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 8	 Any Placebo BMI < 18 kg/m^2 N = 43	 18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 25	 20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 26	 BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 11
皮膚および皮下組織障害	10 (27.0)	2 (10.0)	10 (27.0)	3 (37.5)	15 (34.9)	4 (16.0)	6 (23.1)	3 (27.3)
そう痒症	5 (13.5)	2 (10.0)	2 (5.4)	3 (37.5)	6 (14.0)	3 (12.0)	4 (15.4)	0
発疹	4 (10.8)	1 (5.0)	3 (8.1)	0	2 (4.7)	3 (12.0)	1 (3.8)	1 (9.1)
臨床検査	3 (8.1)	4 (20.0)	12 (32.4)	0	8 (18.6)	6 (24.0)	4 (15.4)	3 (27.3)
血中尿酸増加	0	3 (15.0)	3 (8.1)	0	1 (2.3)	3 (12.0)	1 (3.8)	0
精神障害	6 (16.2)	3 (15.0)	5 (13.5)	2 (25.0)	3 (7.0)	0	10 (38.5)	0
不眠症	5 (13.5)	1 (5.0)	5 (13.5)	0	2 (4.7)	0	8 (30.8)	0
うつ病	0	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (7.7)	0
激越	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
軽躁	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
眼障害	6 (16.2)	4 (20.0)	2 (5.4)	1 (12.5)	6 (14.0)	3 (12.0)	5 (19.2)	1 (9.1)
核性白内障	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
糖尿病網膜症	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	4 (10.8)	2 (10.0)	2 (5.4)	0	5 (11.6)	4 (16.0)	2 (7.7)	2 (18.2)
月経過多	0	2 (10.0)	0	0	0	0	2 (7.7)	0
血液およびリンパ系障害	3 (8.1)	2 (10.0)	3 (8.1)	1 (12.5)	1 (2.3)	2 (8.0)	1 (3.8)	0
リンパ節症	1 (2.7)	0	1 (2.7)	1 (12.5)	0	0	0	0
貧血	1 (2.7)	2 (10.0)	2 (5.4)	0	1 (2.3)	1 (4.0)	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.7)	2 (10.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	6 (14.0)	0	2 (7.7)	1 (9.1)
外傷後疼痛	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
心臓障害	2 (5.4)	1 (5.0)	1 (2.7)	1 (12.5)	2 (4.7)	1 (4.0)	4 (15.4)	1 (9.1)
洞性頻脈	0	0	0	1 (12.5)	1 (2.3)	0	1 (3.8)	0
妊娠、産褥および周産期の状態	0	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (7.7)	1 (9.1)
妊娠	0	0	0	1 (12.5)	0	0	2 (7.7)	1 (9.1)
肝胆道系障害	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
肝炎	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
社会環境	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0
パートナーの妊娠	0	0	0	1 (12.5)	0	0	0	0

	Investigational Treatment Phase							
	Any TMC207				Any Placebo			
SOC Preferred term, n (%)	BMI < 18 kg/m^2 N = 37	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 20	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 37	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 8	BMI < 18 kg/m^2 N = 43	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 25	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 26	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 11

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation

参照元：Display SAF.7 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-93 BMI 別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象
（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase			
	Any TMC207			
SOC Preferred term, n (%)	BMI < 18 kg/m^2 N = 92	18 ≤ BMI < 20 kg/m^2 N = 85	20 ≤ BMI < 25 kg/m^2 N = 126	BMI ≥ 25 kg/m^2 N = 32
Any AE	85 (92.4)	77 (90.6)	117 (92.9)	26 (81.3)
胃腸障害	39 (42.4)	30 (35.3)	49 (38.9)	13 (40.6)
悪心	21 (22.8)	8 (9.4)	23 (18.3)	9 (28.1)
嘔吐	8 (8.7)	9 (10.6)	19 (15.1)	5 (15.6)
下痢	10 (10.9)	7 (8.2)	5 (4.0)	2 (6.3)
胃炎	2 (2.2)	2 (2.4)	7 (5.6)	4 (12.5)
筋骨格系および結合組織障害	26 (28.3)	24 (28.2)	37 (29.4)	10 (31.3)
関節痛	13 (14.1)	15 (17.6)	25 (19.8)	4 (12.5)
四肢痛	4 (4.3)	6 (7.1)	2 (1.6)	4 (12.5)
代謝および栄養障害	20 (21.7)	27 (31.8)	37 (29.4)	8 (25.0)
高尿酸血症	12 (13.0)	11 (12.9)	25 (19.8)	7 (21.9)
神経系障害	26 (28.3)	16 (18.8)	28 (22.2)	9 (28.1)
頭痛	13 (14.1)	10 (11.8)	15 (11.9)	6 (18.8)
浮動性めまい	13 (14.1)	4 (4.7)	6 (4.8)	0
一般・全身障害および投与部位の状態	25 (27.2)	18 (21.2)	19 (15.1)	5 (15.6)
注射部位疼痛	10 (10.9)	4 (4.7)	3 (2.4)	0
皮膚および皮下組織障害	19 (20.7)	16 (18.8)	29 (23.0)	6 (18.8)
そう痒症	9 (9.8)	6 (7.1)	7 (5.6)	4 (12.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	24 (26.1)	13 (15.3)	20 (15.9)	3 (9.4)
喀血	14 (15.2)	6 (7.1)	8 (6.3)	0
耳および迷路障害	23 (25.0)	17 (20.0)	19 (15.1)	5 (15.6)
両耳難聴	11 (12.0)	3 (3.5)	1 (0.8)	0
片耳難聴	10 (10.9)	0	1 (0.8)	1 (3.1)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation
参照元：Display SAF.7 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-94 肺空洞別サブグループのいずれかで発現割合 10%以上の有害事象

（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）

	Investigational Treatment Phase					
	Any TMC207			Any Placebo		
SOC Preferred term, n (%)	No cavitations or cavitations < 2 cm N = 22	Cavitations ≥ 2 cm in one lung only N = 62	Cavitations ≥ 2 cm in both lungs N = 18	No cavitations or cavitations < 2 cm N = 28	Cavitations ≥ 2 cm in one lung only N = 54	Cavitations ≥ 2 cm in both lungs N = 23
Any AE	22 (100)	60 (96.8)	16 (88.9)	27 (96.4)	53 (98.1)	20 (87.0)
胃腸障害	16 (72.7)	36 (58.1)	7 (38.9)	20 (71.4)	30 (55.6)	9 (39.1)
悪心	10 (45.5)	22 (35.5)	4 (22.2)	11 (39.3)	15 (27.8)	1 (4.3)
嘔吐	10 (45.5)	10 (16.1)	1 (5.6)	8 (28.6)	13 (24.1)	3 (13.0)
胃炎	4 (18.2)	2 (3.2)	0	8 (28.6)	4 (7.4)	1 (4.3)
下痢	1 (4.5)	5 (8.1)	0	4 (14.3)	6 (11.1)	2 (8.7)
上腹部痛	5 (22.7)	4 (6.5)	1 (5.6)	2 (7.1)	5 (9.3)	1 (4.3)
消化不良	1 (4.5)	2 (3.2)	0	1 (3.6)	7 (13.0)	1 (4.3)
代謝および栄養障害	8 (36.4)	22 (35.5)	6 (33.3)	11 (39.3)	16 (29.6)	7 (30.4)
高尿酸血症	8 (36.4)	13 (21.0)	2 (11.1)	9 (32.1)	15 (27.8)	5 (21.7)
食欲減退	0	7 (11.3)	2 (11.1)	2 (7.1)	2 (3.7)	0
高血糖	0	1 (1.6)	0	3 (10.7)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	10 (45.5)	24 (38.7)	7 (38.9)	9 (32.1)	20 (37.0)	10 (43.5)
関節痛	4 (18.2)	23 (37.1)	3 (16.7)	7 (25.0)	11 (20.4)	3 (13.0)
背部痛	3 (13.6)	3 (4.8)	0	1 (3.6)	6 (11.1)	1 (4.3)
筋肉痛	1 (4.5)	5 (8.1)	0	1 (3.6)	6 (11.1)	0
四肢痛	1 (4.5)	1 (1.6)	3 (16.7)	1 (3.6)	2 (3.7)	2 (8.7)
筋骨格痛	1 (4.5)	2 (3.2)	2 (11.1)	1 (3.6)	0	0
耳および迷路障害	6 (27.3)	21 (33.9)	5 (27.8)	8 (28.6)	22 (40.7)	7 (30.4)
片耳難聴	1 (4.5)	7 (11.3)	4 (22.2)	3 (10.7)	7 (13.0)	1 (4.3)
両耳難聴	0	7 (11.3)	1 (5.6)	0	5 (9.3)	5 (21.7)
耳鳴	0	0	2 (11.1)	4 (14.3)	5 (9.3)	1 (4.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	8 (36.4)	18 (29.0)	5 (27.8)	8 (28.6)	14 (25.9)	8 (34.8)
喀血	2 (9.1)	12 (19.4)	3 (16.7)	3 (10.7)	5 (9.3)	5 (21.7)
鼻漏	3 (13.6)	1 (1.6)	0	0	0	0

SOC Preferred term, n (%)	Investigational Treatment Phase Any TMC207 No cavitations or cavitations < 2 cm N = 22	Any TMC207 Cavitations ≥ 2 cm in one lung only N = 62	Any TMC207 Cavitations ≥ 2 cm in both lungs N = 18	Any Placebo No cavitations or cavitations < 2 cm N = 28	Any Placebo Cavitations ≥ 2 cm in one lung only N = 54	Any Placebo Cavitations ≥ 2 cm in both lungs N = 23
神経系障害	9 (40.9)	25 (40.3)	3 (16.7)	5 (17.9)	15 (27.8)	4 (17.4)
頭痛	9 (40.9)	14 (22.6)	1 (5.6)	4 (14.3)	8 (14.8)	0
浮動性めまい	1 (4.5)	10 (16.1)	2 (11.1)	2 (7.1)	6 (11.1)	4 (17.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (18.2)	16 (25.8)	6 (33.3)	8 (28.6)	13 (24.1)	7 (30.4)
発熱	2 (9.1)	4 (6.5)	0	1 (3.6)	2 (3.7)	3 (13.0)
胸痛	1 (4.5)	6 (9.7)	2 (11.1)	4 (14.3)	4 (7.4)	0
注射部位疼痛	0	2 (3.2)	2 (11.1)	1 (3.6)	7 (13.0)	2 (8.7)
疼痛	0	0	2 (11.1)	0	2 (3.7)	0
皮膚および皮下組織障害	3 (13.6)	17 (27.4)	5 (27.8)	9 (32.1)	12 (22.2)	7 (30.4)
そう痒症	3 (13.6)	6 (9.7)	3 (16.7)	2 (7.1)	10 (18.5)	1 (4.3)
発疹	1 (4.5)	4 (6.5)	3 (16.7)	3 (10.7)	2 (3.7)	2 (8.7)
臨床検査	4 (18.2)	14 (22.6)	1 (5.6)	6 (21.4)	10 (18.5)	5 (21.7)
心電図ＱＴ延長	3 (13.6)	0	0	2 (7.1)	2 (3.7)	0
精神障害	3 (13.6)	10 (16.1)	3 (16.7)	6 (21.4)	5 (9.3)	2 (8.7)
不眠症	0	8 (12.9)	3 (16.7)	4 (14.3)	5 (9.3)	1 (4.3)
生殖系および乳房障害	2 (9.1)	2 (3.2)	4 (22.2)	5 (17.9)	6 (11.1)	2 (8.7)
女性化乳房	0	0	2 (11.1)	0	1 (1.9)	1 (4.3)

N = number of subjects with data, n = number of subjects with this observation

参照元：Display SAF.9 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-95 クレアチニンクリアランスのベースラインからの変化量

（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

Treatment Group	Investigational Treatment Phase							
Category of renal impairment	N	Mean	95% CI	SE	SD	Median	Min	Max
Controlled Trials								
Any TMC207								
Mild or moderate	9	-9.94	-14.348; -5.534	1.911	5.733	-9.19	-17.8	0.0
Normal	92	-21.11	-25.623; -16.603	2.270	21.777	-18.19	-93.4	47.2
Any Placebo								
Mild or moderate	7	-11.50	-18.024; -4.974	2.667	7.055	-11.29	-20.3	0.0
Normal	97	-22.11	-25.503; -18.708	1.712	16.858	-19.03	-67.5	13.4
Placebo - 24 weeks								
Mild or moderate	5	-12.45	-22.716; -2.180	3.698	8.269	-13.81	-20.3	0.0
Normal	75	-23.24	-26.990; -19.496	1.881	16.287	-22.42	-67.5	2.0
TMC207 - 24 weeks								
Mild or moderate	7	-8.93	-14.186; -3.672	2.148	5.684	-8.70	-17.2	0.0
Normal	71	-24.28	-29.127; -19.432	2.430	20.479	-19.94	-93.4	23.3
Controlled + Uncontrolled Trials								
Any TMC207								
Mild or moderate	45	-2.20	-5.587; 1.183	1.680	11.267	-3.81	-20.0	25.8
Normal	285	-12.52	-14.838; -10.207	1.176	19.860	-11.48	-93.4	52.2
TMC207 - 24 weeks								
Mild or moderate	43	-1.68	-5.129; 1.774	1.710	11.215	-3.79	-20.0	25.8
Normal	264	-12.69	-15.068; -10.313	1.207	19.619	-11.41	-93.4	52.2

N = number of subjects with data

The following categories were used for renal impairment based on Cockroft Gault: normal (CrCl ≥ 80 mL/min), mild (CrCl > 50 to < 80 mL/min), moderate (CrCl > 30 to ≤ 50 mL/min), and severe (CrCl ≤ 30 mL/min).

表 2.7.4.8-付録-96 治験期間中に妊娠が報告された被験者一覧

（C208 試験及び C209 試験：安全性解析対象集団）

Trial Phase	Trial	CRF ID	Treatment Phase	Day of Onset in the Trial	Outcome
Exposure to TMC207					
II	C208 Stage 2	208-4457	Overall Treatment phase	Day 347	intra-uterine death
		208-4252	Overall Treatment phase	Day 426	spontaneous delivery of a healthy male baby
		208-4427	Overall Treatment phase	Day 497	spontaneous abortion
	C209	209-0171	Investigational Treatment phase	Day 11	elective abortion
		209-0029	Overall Treatment phase	Day 431	spontaneous delivery of a healthy male baby
		209-0346	Treatment-Free Follow-Up	Day 841	unknown
		209-0473	Treatment-Free Follow-Up	Day 735	delivery, status of baby unknown
Exposure to Placebo					
II	C208 Stage 2	208-4248	Investigational Treatment phase	Day 28	induced abortion
		208-4205	Investigational Treatment phase	Day 141	elective abortion
		208-4475	Investigational Treatment phase	Day 111	spontaneous abortion
		208-4485	Investigational Treatment phase	Day 130	spontaneous abortion
		208-4244	Overall Treatment phase	Day 547	spontaneous delivery of a healthy female baby
		208-4156	Treatment-Free Follow-Up	Day 267	spontaneous delivery of a healthy male baby

Bold CRF IDs indicate this is a new pregnancy compared to the Original Summary of Clinical Safety and underlined CRF IDs indicate new information was available compared to the Original Summary of Clinical Safety

表 2.7.4.8-付録-97 重症度別の ADR（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND ADR DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS								ANY TMC207							
	GRADE 1		GRADE 2		GRADE 3		GRADE 4		GRADE 1		GRADE 2		GRADE 3		GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT																
** CLASS TOTAL **	41	51.9	12	15.2	4	5.1	1	1.3	51	50.0	14	13.7	4	3.9	1	1.0
心臓障害																
** CLASS TOTAL **	3	3.8							3	2.9						
心電図ＱＴ延長	3	3.8							3	2.9						
胃腸障害																
** CLASS TOTAL **	35	44.3	4	5.1					42	41.2	4	3.9				
下痢	3	3.8							6	5.9						
悪心	28	35.4	2	2.5					34	33.3	2	2.0				
嘔吐	18	22.8	2	2.5					19	18.6	2	2.0				
肝胆道系障害																
** CLASS TOTAL **	3	3.8	2	2.5	1	1.3	1	1.3	3	2.9	2	2.0	1	1.0	1	1.0
トランスアミナーゼ上昇	3	3.8	2	2.5	1	1.3	1	1.3	3	2.9	2	2.0	1	1.0	1	1.0
筋骨格系および結合組織障害																
** CLASS TOTAL **	18	22.8	6	7.6	2	2.5			21	20.6	7	6.9	2	2.0		
関節痛	19	24.1	5	6.3	2	2.5			22	21.6	6	5.9	2	2.0		
筋肉痛	4	5.1	2	2.5					4	3.9	2	2.0				
神経系障害																
** CLASS TOTAL **	25	31.6	1	1.3	1	1.3			29	28.4	2	2.0	1	1.0		
浮動性めまい	9	11.4	1	1.3					11	10.8	2	2.0				
頭痛	20	25.3	1	1.3	1	1.3			22	21.6	1	1.0	1	1.0		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST GRADE IS SHOWN.

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND ADR DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO - 24 WEEKS				ANY PLACEBO			
	GRADE 1		GRADE 2		GRADE 1		GRADE 2	
	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT								
** CLASS TOTAL **	31	38.3	18	22.2	40	38.1	20	19.0
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	4	4.9			4	3.8		
心電図ＱＴ延長	4	4.9			4	3.8		
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	27	33.3	9	11.1	31	29.5	10	9.5
下痢	8	9.9	3	3.7	9	8.6	3	2.9
悪心	22	27.2	4	4.9	23	21.9	4	3.8
嘔吐	16	19.8	5	6.2	18	17.1	6	5.7
肝胆道系障害								
** CLASS TOTAL **			1	1.2			1	1.0
トランスアミナーゼ上昇			1	1.2			1	1.0
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	13	16.0	7	8.6	16	15.2	8	7.6
関節痛	12	14.8	6	7.4	14	13.3	7	6.7
筋肉痛	3	3.7	3	3.7	4	3.8	3	2.9
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	17	21.0	1	1.2	20	19.0	1	1.0
浮動性めまい	9	11.1	1	1.2	11	10.5	1	1.0
頭痛	10	12.3			12	11.4		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST GRADE IS SHOWN.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=INVESTIGATIONAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND ADR DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS								ANY TMC207							
	GRADE 1		GRADE 2		GRADE 3		GRADE 4		GRADE 1		GRADE 2		GRADE 3		GRADE 4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT																
** CLASS TOTAL **	104	33.3	35	11.2	12	3.8	3	1.0	114	34.0	37	11.0	12	3.6	3	0.9
心臓障害																
** CLASS TOTAL **	7	2.2	1	0.3	1	0.3			7	2.1	1	0.3	1	0.3		
心電図ＱＴ延長	7	2.2	1	0.3	1	0.3			7	2.1	1	0.3	1	0.3		
胃腸障害																
** CLASS TOTAL **	75	24.0	10	3.2	2	0.6			82	24.5	10	3.0	2	0.6		
下痢	20	6.4			1	0.3			23	6.9			1	0.3		
悪心	48	15.4	7	2.2					54	16.1	7	2.1				
嘔吐	35	11.2	4	1.3	1	0.3			36	10.7	4	1.2	1	0.3		
肝胆道系障害																
** CLASS TOTAL **	16	5.1	5	1.6	5	1.6	3	1.0	16	4.8	5	1.5	5	1.5	3	0.9
トランスアミナーゼ上昇	16	5.1	5	1.6	5	1.6	3	1.0	16	4.8	5	1.5	5	1.5	3	0.9
筋骨格系および結合組織障害																
** CLASS TOTAL **	36	11.5	18	5.8	4	1.3			39	11.6	19	5.7	4	1.2		
関節痛	35	11.2	14	4.5	4	1.3			38	11.3	15	4.5	4	1.2		
筋肉痛	9	2.9	5	1.6					9	2.7	5	1.5				
神経系障害																
** CLASS TOTAL **	50	16.0	4	1.3	1	0.3			54	16.1	5	1.5	1	0.3		
浮動性めまい	19	6.1	1	0.3					21	6.3	2	0.6				
頭痛	37	11.9	4	1.3	1	0.3			39	11.6	4	1.2	1	0.3		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
PER SUBJECT AND PER PREFERRED TERM, THE WORST GRADE IS SHOWN.

参照元：Display SAF.66 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-98 治験薬の投与中止に至った ADR（治験薬投与期）（海外第 IIb 相試験併合：安全性解析対象集団）

PART A: CONTROLLED STUDIES

PHASE=WHOLE TRIAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND ADR DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
ANY ADR LEADING TO PERMANENT STOP				
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.8	3	2.9
トランスアミナーゼ上昇	3	3.8	3	2.9

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

PART B: CONTROLLED + UNCONTROLLED STUDIES

PHASE=WHOLE TRIAL

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND ADR DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207 - 24 WEEKS		ANY TMC207	
	N	%	N	%
ANY ADR LEADING TO PERMANENT STOP				
** CLASS TOTAL **	5	1.6	5	1.5
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
心電図ＱＴ延長	1	0.3	1	0.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	1	0.3	1	0.3
嘔吐	1	0.3	1	0.3
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	3	1.0	3	0.9
トランスアミナーゼ上昇	3	1.0	3	0.9

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR ADR, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.

参照元：Display SAF.63 in Integrated Safety Pooling of TMC207 Phase IIb Studies (5.3.5.3.1)

表 2.7.4.8-付録-99 自発報告された市販後の重篤な有害事象の件数

器官別大分類	基本語	件数
血液およびリンパ系障害	貧血	3
心臓障害	徐脈	2
	心不全	3
	うっ血性心不全	1
	肺性心	1
	慢性肺性心	1
	ＱＴ延長症候群	1
	心筋梗塞	2
	右室不全	1
	頻脈	1
	心肺不全	1
耳および迷路障害	難聴	1
	聴器毒性	1
眼障害	網膜症	1
胃腸障害	腸閉塞	2
	嘔吐	3
一般・全身障害および投与部位の状態	無力症	1
	状態悪化	1
	死亡	8
	薬物相互作用	1
	疲労	1
	末梢性浮腫	1
	発熱	2
	突然死	1
	医薬品副作用	1
	疾患進行	1
	口腔内泡沫	1
	治療不成功	2
肝胆道系障害	肝毒性	1
	薬物性肝障害	1
感染症および寄生虫症	ＨＩＶ感染	1
	病原体耐性	1
	肺結核	2
	敗血症	1
	結核	3
	感染性胸水	2
傷害、中毒および処置合併症	アルコール中毒	1
	脳振盪	1
	交通事故	1
臨床検査	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
	腎クレアチニン・クリアランス減少	1
	心電図ＱＴ延長	27
	心電図Ｔ波逆転	1
	リパーゼ増加	1
	トランスアミナーゼ上昇	4
	肝酵素上昇	2
	マイコバクテリウム検査陽性	1
代謝および栄養障害	低ナトリウム血症	1
	乳酸アシドーシス	1
筋骨格系および結合組織障害	関節痛	2
	骨壊死	1
	骨梗塞	1

良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胃腺癌	1
	消化器癌	1
	リンパ腫	1
神経系障害	脳出血	1
	意識レベルの低下	2
	浮動性めまい	1
	末梢性ニューロパチー	1
	痙攣発作	1
	失神	1
精神障害	自殺既遂	2
腎および尿路障害	腎炎	1
	腎不全	2
	腎機能障害	1
	急性腎障害	3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	2
	気管支痙攣	1
	咳嗽	2
	呼吸困難	3
	安静時呼吸困難	1
	肺障害	1
	呼吸不全	7
皮膚および皮下組織障害	血管浮腫	1
社会環境	治療非遵守	1
外科および内科処置	入院	2
血管障害	高血圧	1
	低血圧	2
	ルリーシュ症候群	1
	鎖骨下静脈血栓症	1

有害事象名は MedDRA/J ver. 19.0 でコーディングした。
収集期間：2012 年 12 月 28 日～2016 年 9 月 5 日

表 2.7.4.8-付録-100 生存確認フォローアップ期間中に死亡した症例の叙述：

C208 試験 Stage 1

被験者識別番号：C208-3100（TMC207 群），死因：肺結核 本被験者は 2[redacted] 歳の男性（人種：その他）で，片肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。被験者は，XDR-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，間欠性浮動性めまい，癪風，間欠性悪心，胸郭側弯症，間欠性頭痛，咳嗽，寝汗，体重減少であった。被験者は TMC207 群に割り付けられ，BR としてエチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン，ピラジナミド，terizidone との併用療法を受けた。TMC207 の初回投与日は 2007 年 10 月 10 日であり，最終投与日は 2007 年 10 月 15 日であった。被験者の最終確認日は 2007 年 10 月 23 日であり，本治験の Week 1 中に結果が判明する治験実施施設での薬剤感受性検査により，XDR-TB が検出されたため，同日治験を中止した。2009 年 3 月 2 日（治験中止 496 日後，TMC207 最終投与 504 日後），被験者は肺結核により死亡した。
被験者識別番号：C208-3010（プラセボ群），死因：結核関連疾患 本被験者は 1[redacted]歳の男性（人種：黒人）で，両肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。被験者は，pre-XDR 及び XDR-TB を除いた MDR-TB，すなわち $MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，両足の腫脹，下肢のやせ，ニューロパチー，寝汗，咳嗽，疲労，体重減少であった。被験者はプラセボ群に割り付けられ，BR としてエタンブトール，エチオナミド，カナマイシン，オフロキサシン，ピラジナミド，terizidone，アモキシシリン－クラブラン酸，クラリスロマイシン，ジアフェニルスルホンとの併用療法を受けた。プラセボの初回投与日は 2007 年 6 月 19 日であり，最終投与日は 2007 年 8 月 13 日であった。また，被験者の最終確認日は 2008 年 5 月 28 日であり，同日，XDR-TB による結核の進行のため，治験担当医師の判断により本治験を中止した。2008 年 10 月 13 日（治験中止 138 日後，プラセボ最終投与 427 日後），被験者は結核関連疾患により死亡した。
被験者識別番号：C208-3049（プラセボ群），死因：肺結核 本被験者は 2[redacted] 歳の男性（人種：その他）で，肺に空洞はみられなかった。被験者は，XDR-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，咳嗽，寝汗，体重減少，捻髪音であった。被験者はプラセボ群に割り付けられ，BR としてカプレオマイシン，エチオナミド，エタンブトール，カナマイシン，オフロキサシン，ピラジナミド，terizidone，ジアフェニルスルホンとの併用療法を受けた。プラセボの初回投与日は 2007 年 10 月 10 日であり，最終投与日は 2007 年 10 月 15 日であった。被験者の最終確認日は 2007 年 10 月 23 日であり，本治験の Week 1 中に結果が判明する治験実施施設での薬剤感受性検査により，XDR-TB が検出され，除外基準に該当したため，同日治験を中止した。2008 年 7 月 8 日（治験中止 259 日後，プラセボ最終投与 267 日後），被験者は肺結核により死亡した。

表 2.7.4.8-付録-101 生存確認フォローアップ期間中に死亡した症例の叙述：C208 試験 Stage 2

被験者識別番号：C208-4127（TMC207 群），死因：結核関連疾患 本被験者は 5[redacted] 歳の女性（人種：その他）で，片肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。被験者は，$MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，頭痛，視覚障害，便秘，不整脈，胸痛，喘息，咳嗽，関節痛，寝汗，体重減少，疲労であった。被験者は TMC207 群に割り付けられ，BR としてエタンブトール，ピラジナミド，エチオナミド，オフロキサシン，カナマイシンとの併用療法を受けた。TMC207 の初回投与日は 2009 年 4 月 24 日であり，2009 年 5 月 22 日に TMC207 及び BR 薬の投与を中止した。2009 年 6 月 30 日，本被験者は治験実施計画書の不遵守により治験を中止した。治験実施計画書からの重大な逸脱である 14 日を超える治験薬の投与中断は報告されなかった。2010 年 10 月 20 日，被験者は MDR-TB のため再入院した。2010 年 11 月 24 日，被験者は XDR-TB と診断され，XDR-TB に対する治療を開始した。2011 年 1 月 10 日，被験者は病院から失踪した。以降の投薬や被験者の所在に関する記録は院内にはなかった。第三者の報告によると，被験者は 2011 年（日付不明）に結核関連疾患により死亡した。2011 年 7 月 18 日（治験中止 748 日後，TMC207 最終投与 787 日後），治験担当医師は，被験者が死亡したことを報告した。剖検は行われなかったため死因は明らかではないが，治験担当医師は XDR-TB による死亡と推測した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。MGIT による培養結果では，陰性化は認められなかった。最終評価時（Day 61）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。
被験者識別番号：C208-4145（TMC207 群），死因：結核関連疾患 本被験者は 3[redacted] 歳の男性（人種：その他）で，両肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。被験者は，$MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，胸部への銃弾，寝汗，湿性咳嗽，体重減少，喀血であった。被験者は TMC207 群に割り付けられ，BR としてエタンブトール，ピラジナミド，エチオナミド，オフロキサシン，カナマイシンとの併用療法を受けた。TMC207 の初回投与日は 2009 年 8 月 6 日であり，2010 年 1 月 20 日（Week 24）に TMC207 投与を完了した。2010 年 6 月 9 日，本被験者は治験実施計画書の不遵守により治験を中止した。本治験期間中の被験者の最終来院日は 2010 年 4 月 14 日（Week 36）であり，被験者との最終確認日は 2010 年 6 月 9 日であった。記録上では，BR 薬の最終投与日は 2010 年 4 月 14 日であった。治験実施計画書からの重大な逸脱である 14 日を超える治験薬の投与中断は報告されなかった。しかし，14 日以下の TMC207 及び BR 薬の投与中断が数回報告され，軽微な逸脱とされた。2010 年 10 月 9 日（治験中止 122 日後，TMC207 最終投与 262 日後），被験者は結核関連疾患により入院先で死亡した。剖検は行われなかった。入院理由は MDR-TB の悪化であった。死亡診断書に死因は自然死と記された。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。MGIT による培養結果では，Week 12 来院時（Day 84）に陰性化が認められた。Week 32 来院時（Day 224），再発が認められた。最終評価時（Day 308）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「再発」であった。
被験者識別番号：C208-4378（TMC207 群），死因：交通事故 本被験者は 3[redacted] 歳の男性（人種：黒人）で，片肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。被験者は，$MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，咳嗽及び寝汗であった。被験者は TMC207 群に割り付けられ，BR としてアミカシン，オフロキサシン，エチオナミド，エタンブトール，ピラジナミドとの併用療法を受けた。治験期間中に，アミカシンをカナマイシンに，エタンブトールを terizidone に変更した。TMC207 の初回投与日は 2008 年 10 月 30 日であり，2009 年 3 月 20 日に TMC207 投与を中止した。2009 年 4 月 2 日，本被験者は有害事象（トランスアミナーゼ上昇）により治験を中止した。2011 年 9 月 17 日（治験中止 898 日後，TMC207 最終投与日の 911 日後），交通事故により被験者が死亡したことを治験担当医師が報告した。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。MGIT による培養結果では，Week 8 来院時（Day 54）に陰性化が認められたが，Week 14 来院時（Day 98）に再発が確認された。最終評価時（Day 155）の MGIT による培養結果は陰性であった（陰性の結果が 1 つ）。被験者のアウトカムは「再発」であった。
被験者識別番号：C208-4464（TMC207 群），死因：結核関連疾患 本被験者は 3[redacted] 歳の男性（人種：その他）で，肺に空洞はないか，あっても 2 cm 未満であった。被験者は，XDR-TB に感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，下肢の静脈瘤，貧血，白血球増加症，リンパ球減少症，好中球増加症であった。被験者は TMC207 群に割り付けられ，BR としてカナマイシン，エチオナミド，パラアミノサリチル酸，ピラジナミド，エタンブトール，モキシフロキサシン，アミカシン，サイクロセリン，シプロフロキサシン，オーグメンチン（アモキシシリン－クラブラン酸）との併用療法を受けた。TMC207 の初回投与日は，2009 年 8 月 21 日であった。XDR-TB 感染が認められたため，被験者は治験を中止した。治験実施計画書からの軽微な逸脱として，本治験への組入れ条件（選択基準 3 及び除外基準 6）を満たしてないことが報告された。被験者の最終確認日は 2009 年 12 月 19 日であり，治験薬の最終投与日は 2009 年 11 月 18 日であった。2010 年 9 月 28 日（治験中止 283 日後，TMC207 最終投与日の 314 日後），被験者は結核関連疾患により死亡した。被験者は，XDR-TB の合併症が原因で死亡したと報告された。剖検は行われなかった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。MGIT による培養結果では，陰性化は認められなかった。最終評価時（Day 99）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：C208-4155（プラセボ群），死因：結核関連疾患 本被験者は3[redacted]歳の女性（人種：その他）で，両肺に2 cm以上の空洞がみられ，$MDR_{H\&R}$-TBに感染していた。スクリーニング時の臨床症状は，有痛関節，咳嗽，寝汗，食欲不振，疲労，体重減少，息切れであった。被験者はプラセボ群に割り付けられ，BRとしてエタンブトール，ピラジナミド，エチオナミド，オフロキサシン，カナマイシンとの併用療法を受けた。プラセボの初回投与日は2009年9月11日であり，2010年2月22日にプラセボ投与を完了した。2010年11月18日，本被験者は治験実施計画書の不遵守により治験を中止した。記録上では，BR薬の最終投与日は2010年7月29日であった。14日を超えるBR薬の投与中断が1回報告され，治験実施計画書からの重大な逸脱とされた。さらに，14日以下のプラセボ又はBR薬の投与中断が数回報告され，治験実施計画書からの軽微な逸脱とされた。2012年2月1日（治験中止440日後，プラセボ最終投与日の709日後），被験者は結核関連疾患により死亡した。2011年11月19日，被験者はMDR-TBに対する治療を再開した。2011年12月14日，被験者は入院し，2012年1月13日，XDR-TBに対する治療を開始した。2012年2月1日，被験者はXDR-TBが原因となり死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は，本事象と治験薬との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。MGITによる培養結果では，陰性化は認められなかった。最終評価時（Day 434）のMGITによる培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。
被験者識別番号：C208-4453（プラセボ群），死因：結核関連疾患 本被験者は3[redacted]歳の男性（人種：ヒスパニック系）で，MDR-TBに感染していた。被験者はプラセボ群に割り付けられ，2009年2月10日，BRとしてカナマイシン，シプロフロキサシン，エタンブトール，エチオナミド，ピラジナミドとの併用療法を受けた。ベースライン時に，被験者は肺に空洞はないか，あっても2 cm未満であり，Grade 2のアルブミン異常が認められた。Week 12に結核菌の培養陰性化が認められ，2009年6月17日（Day 128）に被験者が追跡不能となるまでの間，陰性が持続していた。被験者は治験を中止し，2012年2月入院となった。2012年4月30日，すなわち治験薬の最終投与後1048日に，被験者はMDR-TBが原因で死亡した。治験担当医師は，MDR-TB及び死亡と治験薬又は治験手順に基づく治療との因果関係を「関連なし（not related）」と判断した。

表 2.7.4.8-付録-102 ADR の特定方法

ADR は，JRD 社が海外第 IIb 相試験（C208 試験及び C209 試験）併合で報告された有害事象から評価した。評価対象期間は，海外第 IIb 相試験の TMC207 の最長投与期間（24 週間），並びに TMC207 及び主要代謝物である M2 の最終相半減期（それぞれ 132 日及び 112 日）を勘案して，いずれの試験でも TMC207 の投与開始から投与開始 48 週後までとした。
ADR は，以下に示すとおり段階的に特定した。

① 有害事象データから ADR の候補を抽出
ADR の評価対象は，海外第 IIb 相試験併合の治験薬投与開始後に TMC207 群で認められた有害事象とした。ただし，以下のいずれかの SOC に分類される事象は除外した。

- 良性，悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）：
  治験薬を投与された期間が比較的短かく，ADR として悪性腫瘍が発現する可能性は低いと考えられるため。
- 外科および内科処置：
  処置自体を ADR とするのではなく，このような処置に至る原因となった基礎疾患などの状態を ADR 候補とすべきであるため。

上記に該当する有害事象を除外後，以下に示す基準 1～6 を 1 つでも満たす事象を ADR の候補として抽出した。なお，ADR 特定の検出感度を上げるため，病状又は症状が共通する PT はグループ化し，1 つの事象として評価した［例：「トランスアミナーゼ上昇」（【2.7.4.6.2 項】参照）］。

1. 発現割合が 1.0%以上の事象

以下の基準に合致する事象は，その発現割合にかかわらず ADR の候補とした。

2. TMC207 の投与中止に至った事象
3. TMC207 との因果関係が「可能性小」，「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された事象
4. 重篤な有害事象（TMC207 との因果関係は問わない）
5. 以下の注目すべき有害事象：肝障害 SMQ，急性膵炎 SMQ，重症皮膚副作用 SMQ，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ，横紋筋融解症／ミオパチーSMQ（【2.7.4.1.1.3(4)5)項)】参照）。これらの事象は，臨床的意義や非臨床及び臨床データに基づく重要性を考慮して，海外第 I 相試験併合及び海外第 IIa 相試験で報告された全有害事象から特定した。また TMC207 は，紅斑との関連性が知られている複数の BR 薬と併用投与されるため，重症皮膚副作用 SMQ を注目すべき有害事象とした。
6. 薬剤に関連する典型的な事象（薬剤投与と無関係に発現するとは考えにくい事象）

② 医学専門家による評価
Janssen Infectious Diseases BVBA 及び Johnson & Johnson Global Medical Safety Departments の責任の下，評価資格を有する医師が①で抽出された事象を精査し，ADR 候補の絞り込みを行った。
CIOMS III/V ワーキンググループの提言に基づく ADR 判定基準を用いた構造的アプローチにより，各事象が ADR 候補であるか否かの結論を得るまで評価した。ADR の判定基準を以下に示す。

個別の事象に基づく評価	
ADR 候補からの除外基準	ADR 候補とする基準
A. 基礎疾患の状態等（既往歴，併用薬，併存疾患，特定されたリスク要因等）による可能性が高い B. 時間的な裏付けがない ・ 治験薬投与開始前に発現 ・ 治験薬の最終投与 30 日後以降に発現 C. 合理的な説明が不可能 D. リチャレンジ陰性：有害事象発現による投与中断前以上の用量で再投与後，再び有害事象が発現するまでの期間が初回の発現時よりも長期間を要した場合 E. 人道的見地から実施された試験のデータ等，記録の信頼性が高くない事象 F. 右記の補助的なエビデンス（S1～S10）のいずれにも該当しない	決定的なエビデンス D1. リチャレンジ陽性 D2. 過量投与の結果として知られている D3. 薬剤との関連性が知られている（好中球減少症，スティーブンス・ジョンソン症候群等） D4. 既知の作用機序 D5. 動物モデル，in vitro モデルで同様の所見 補助的なエビデンス S1. 事象発現までの時間に説得力がある S2. デチャレンジ陽性（当該有害事象に対する有効な治療を受けずに投与中止による消失） S3. 交絡するリスク因子がない／他に説明できる原因がない S4. 曝露量及び曝露期間から原因及び影響の一貫した説得力のある説明が可能 S5. 併用薬が原因である可能性は低い S6. 治験担当医師による因果関係評価 S7. 同種同効薬で既知の知見 S8. 当該薬剤を投与されていない同様の集団で発現することはまれ S9. PK エビデンス（薬物相互作用など） S10. 当該有害事象を引き起こすことが知られている薬剤と類似の特性を有する

複数の事象に基づく評価
ADR 候補とする基準
1. 安全性評価を目的とした試験でポジティブな結果 2. TMC207 群の発現割合が，プラセボ群や実薬対照群と比較して一貫して高い（統計学的有意差は考慮しない） 3. 海外第 I 相試験及び海外第 II 相試験の結果から用量反応性が認められる 4. 当該事象による中止割合が対照群より高い 5. プラセボ群又は実薬対照群と比較して，TMC207 群で早期に発現，又は高い重症度 6. 症状のパターンに一貫性がある 7. 発現までの時間に一貫性がある 8. 試験間で一貫した傾向が認められる 9. 臨床所見や潜伏期間のパターンが一貫している

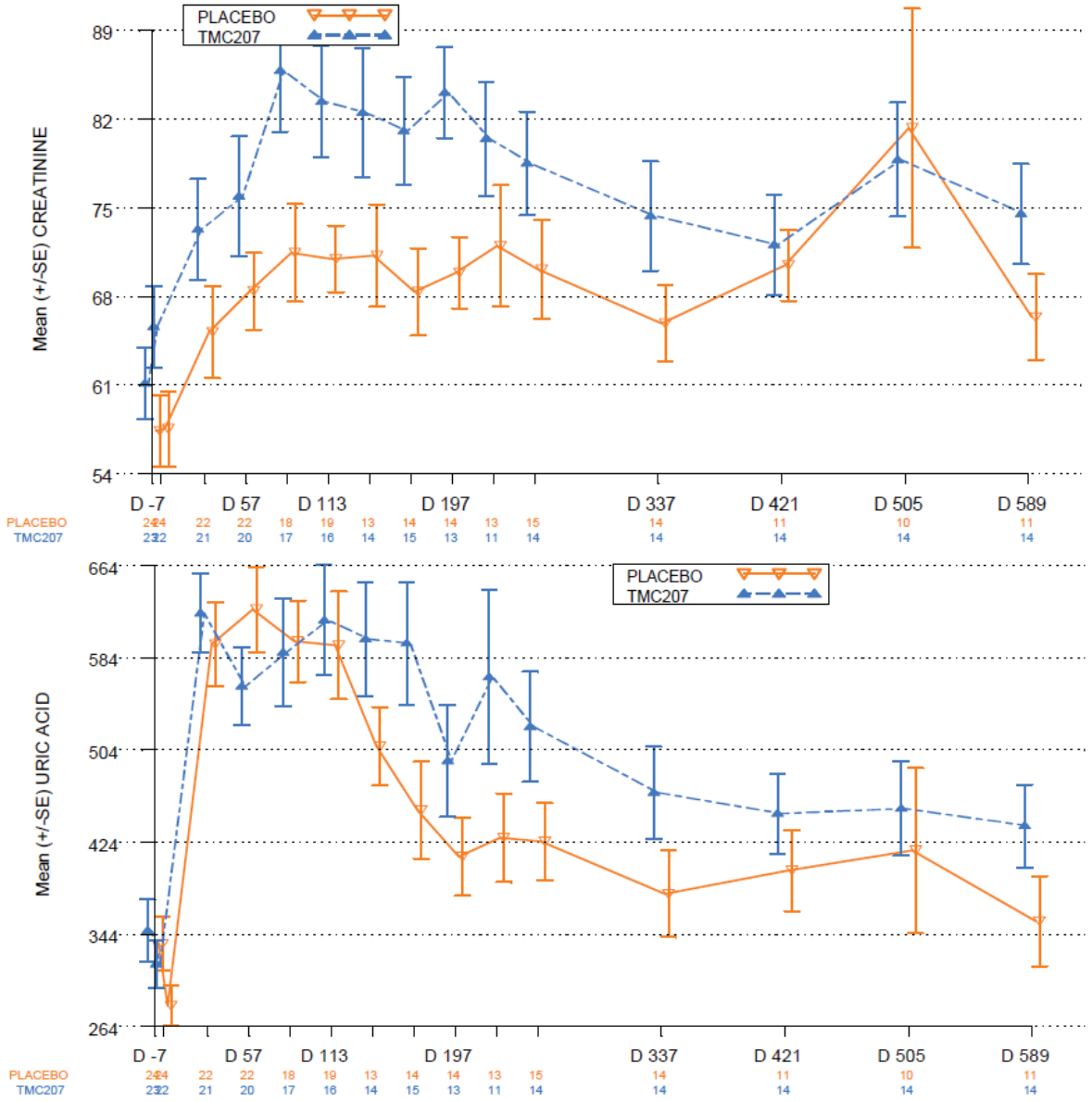
③ ADR の特定

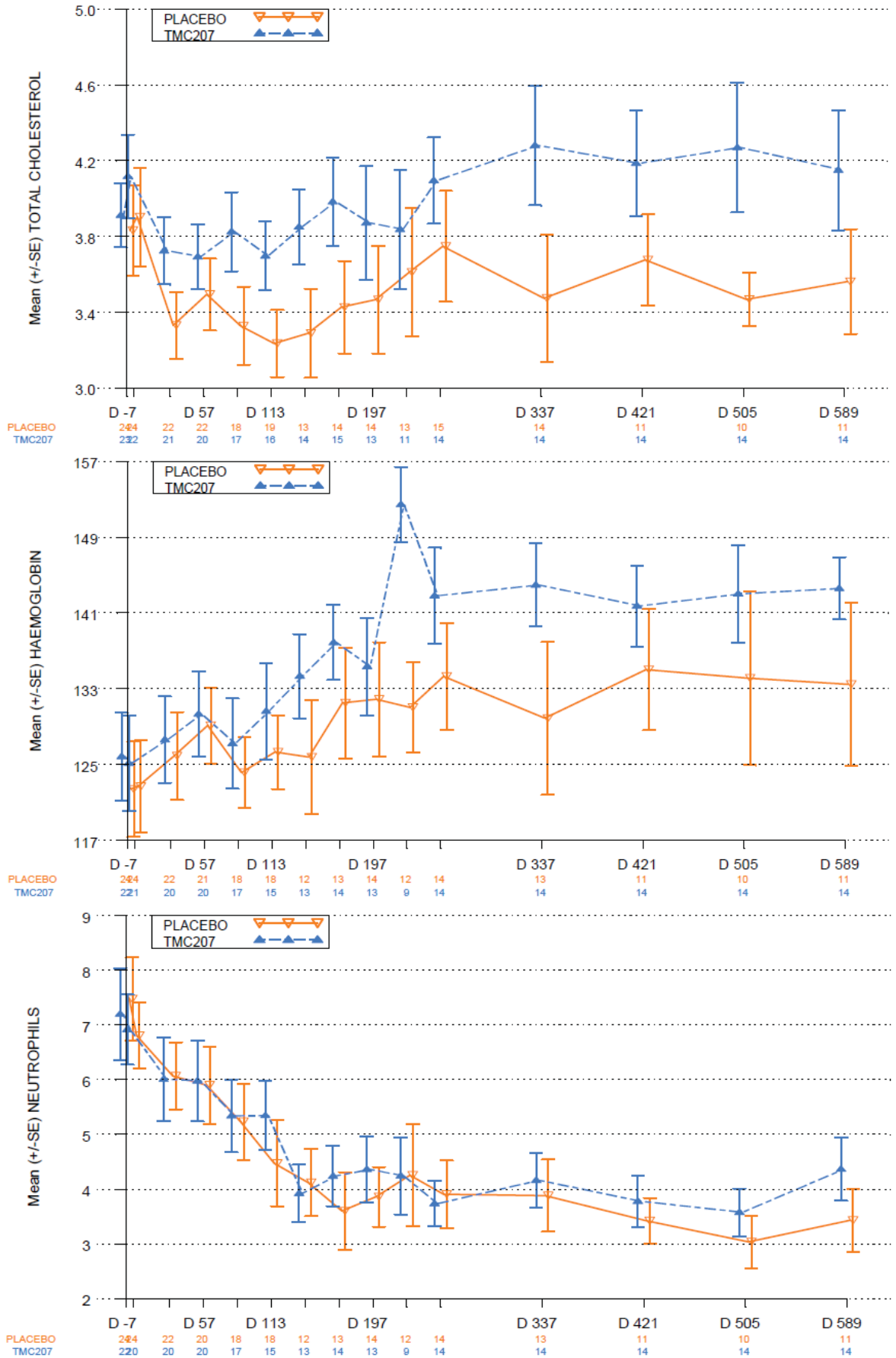
②の医師による評価後，より多くの医学・安全性部門の各担当者（[redacted]）が ADR 候補を評価した。発現パターン，生物学的及び臨床的妥当性，及び治験担当医師による因果関係の評価に加え，個々の患者プロファイルを必要に応じてレビューすることで複合的に評価し，ADR とする事象を決定した。この評価は構造的アプローチにより行われ，ADR であるか否かの判定理由を記録した。

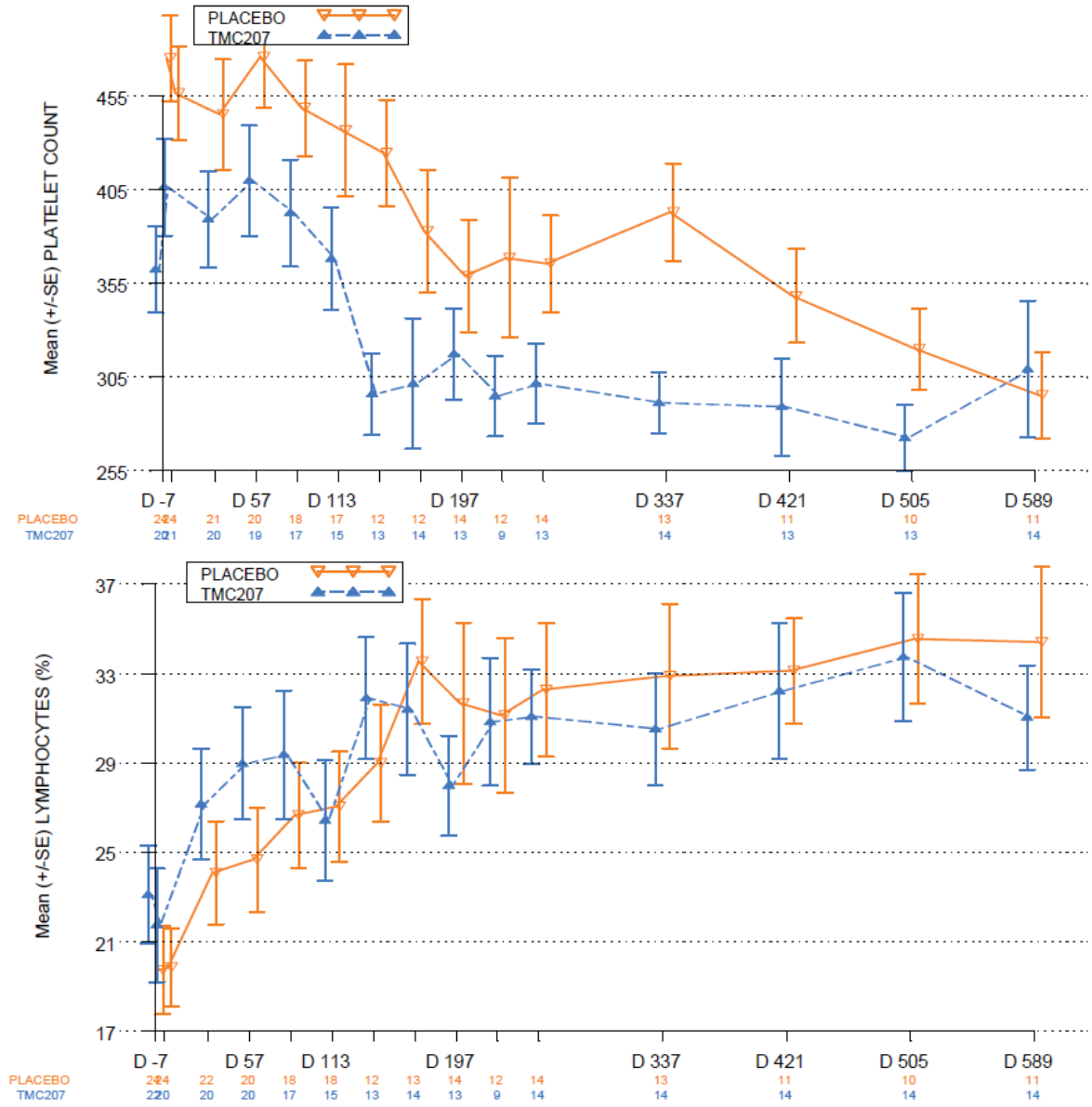
また，海外第 I 相試験併合及び海外第 IIa 相試験の安全性データベースも評価し，海外第 IIb 相試験併合では特定されなかった ADR 候補を抽出した。さらに，重篤な有害事象及び妊娠を外部業者が評価した結果，発現パターン又は安全性プロファイルがこれまでと大きく異なるなど，重要な安全性シグナルであると判断された事象を海外第 IIb 相試験併合で特定された ADR と比較した。これらの評価の結果，海外第 IIb 相試験併合で特定された以外の事象を新たな ADR として追加した。

図 2.7.4.8-付録-1 臨床検査値の平均値の推移

（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）

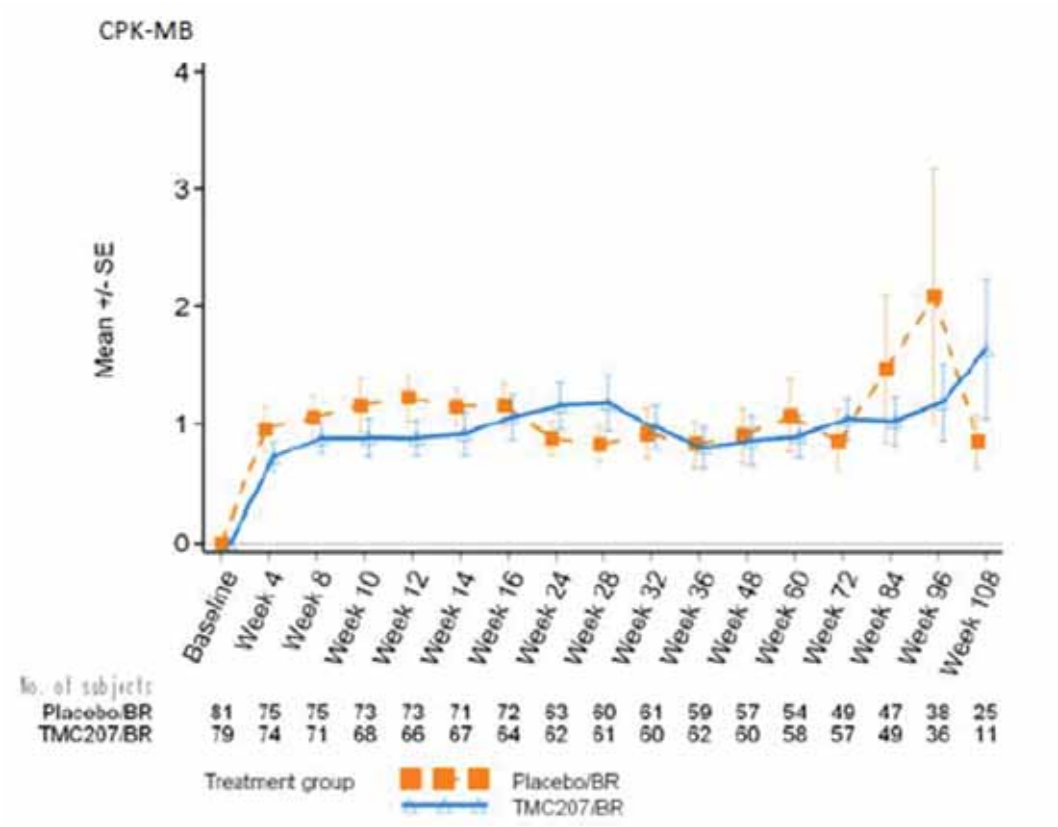


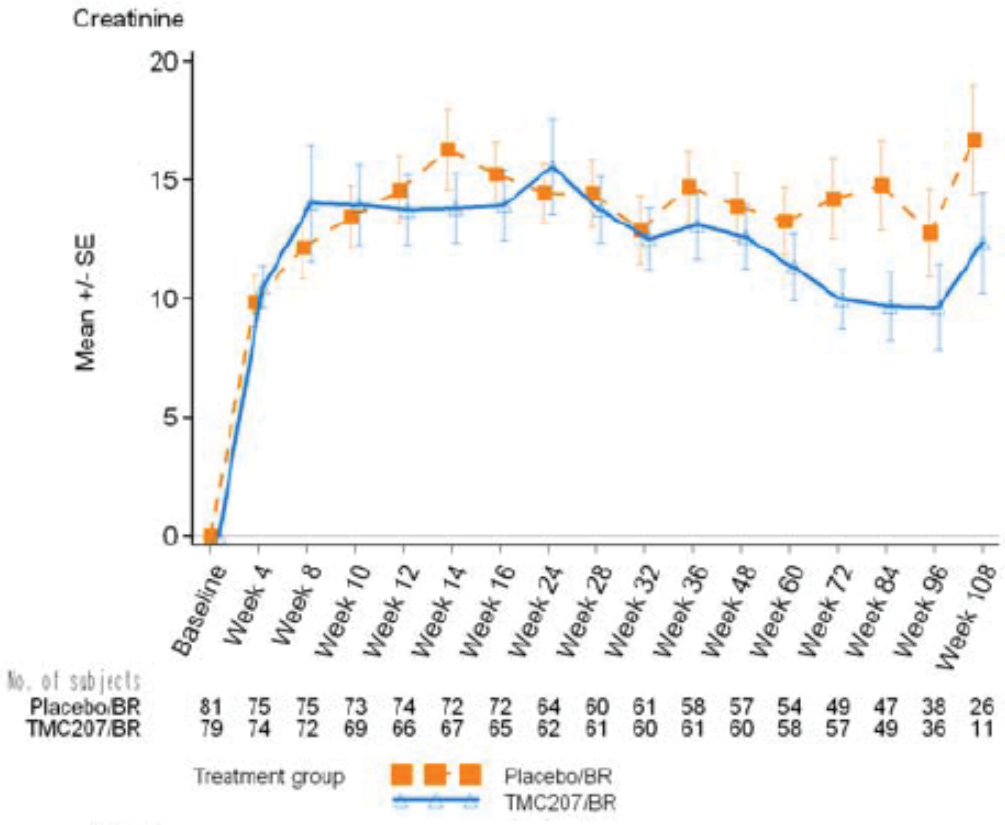

PLACEBO
TMC207
Mean (+/-SE) TOTAL CHOLESTEROL
5.0
4.6
4.2
3.8
3.4
3.0
D -7
D 57
D 113
D 197
D 337
D 421
D 505
D 589
PLACEBO 24 24 22 22 18 19 13 14 14 13 15 14 11 10 11
TMC207 23 22 21 20 17 16 14 15 13 11 14 14 14 14 14
Mean (+/-SE) HAEMOGLOBIN
157
149
141
133
125
117
PLACEBO 24 24 22 21 18 18 12 13 14 12 14 13 11 10 11
TMC207 22 21 20 20 17 15 13 14 13 9 14 14 14 14 14
Mean (+/-SE) NEUTROPHILS
9
8
7
6
5
4
3
2
PLACEBO 24 24 22 20 18 18 12 13 14 12 14 13 11 10 11
TMC207 22 20 20 20 17 15 13 14 13 9 14 14 14 14 14

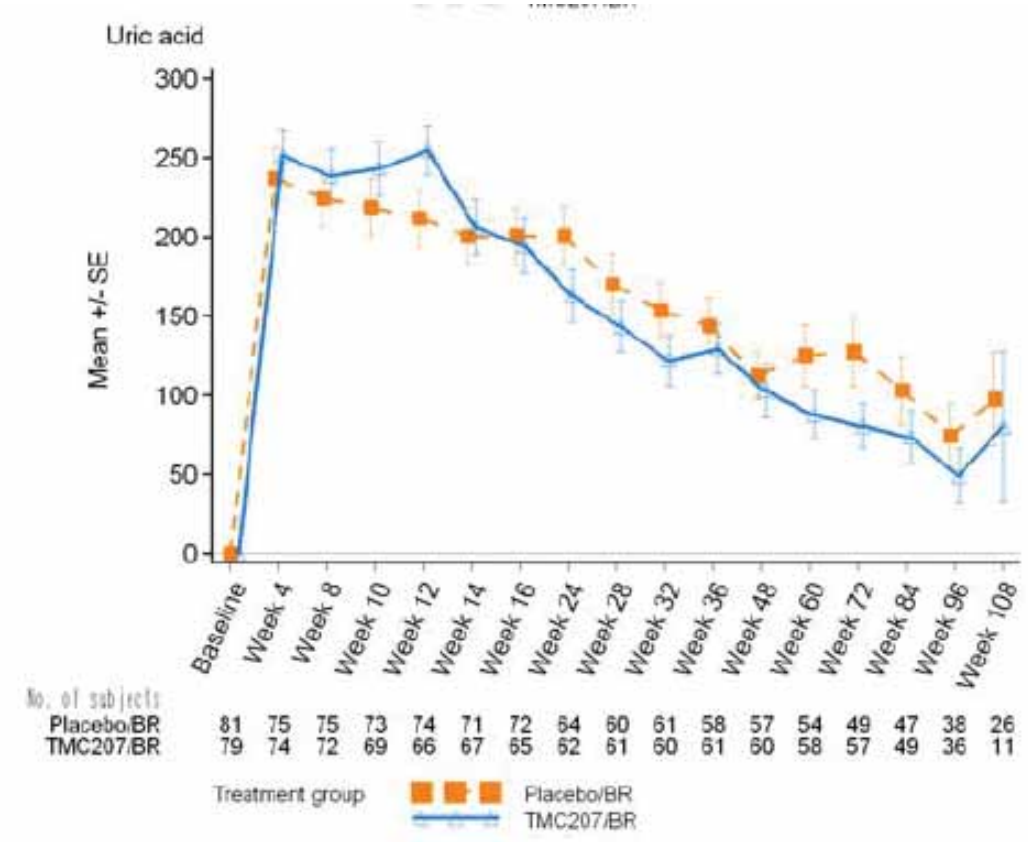


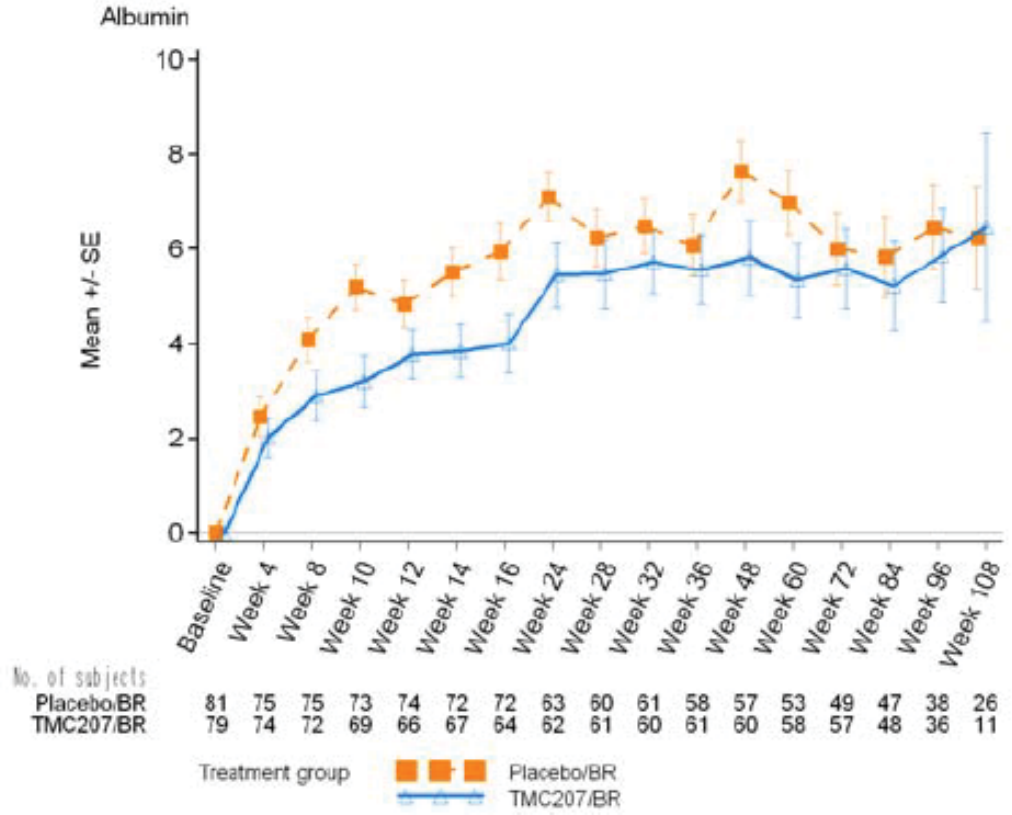
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 22（5.3.5.1.1-1）

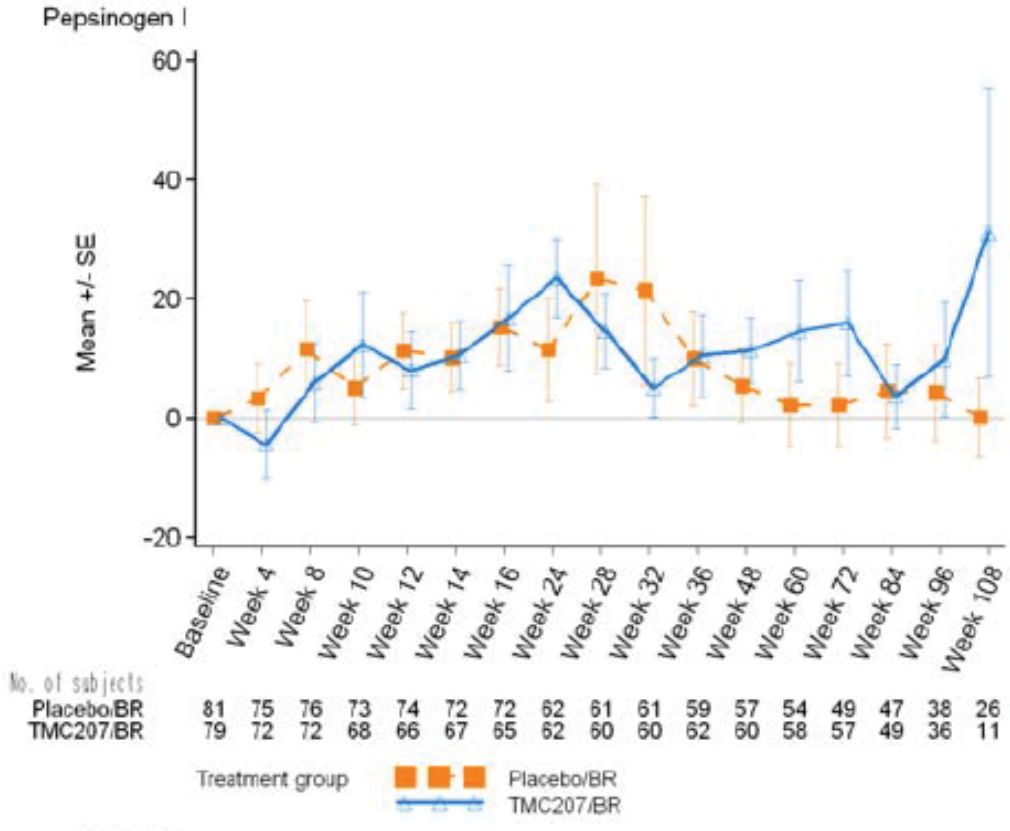
図 2.7.4.8-付録-2 臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値）の推移
（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）

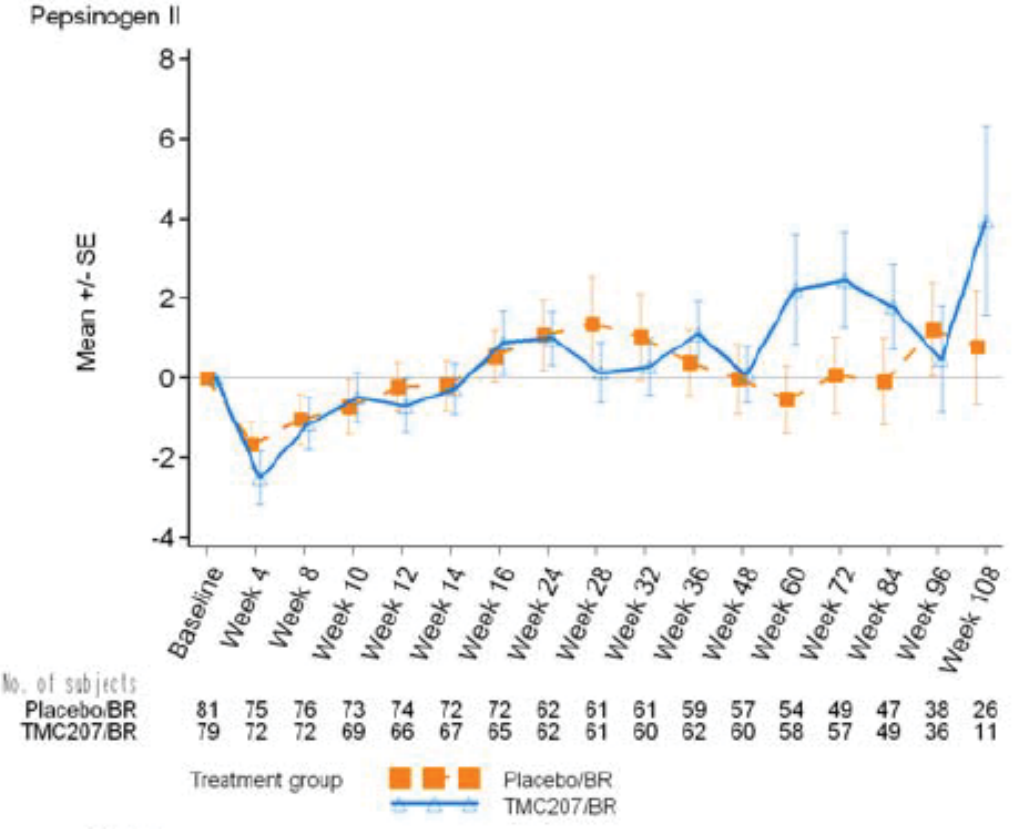


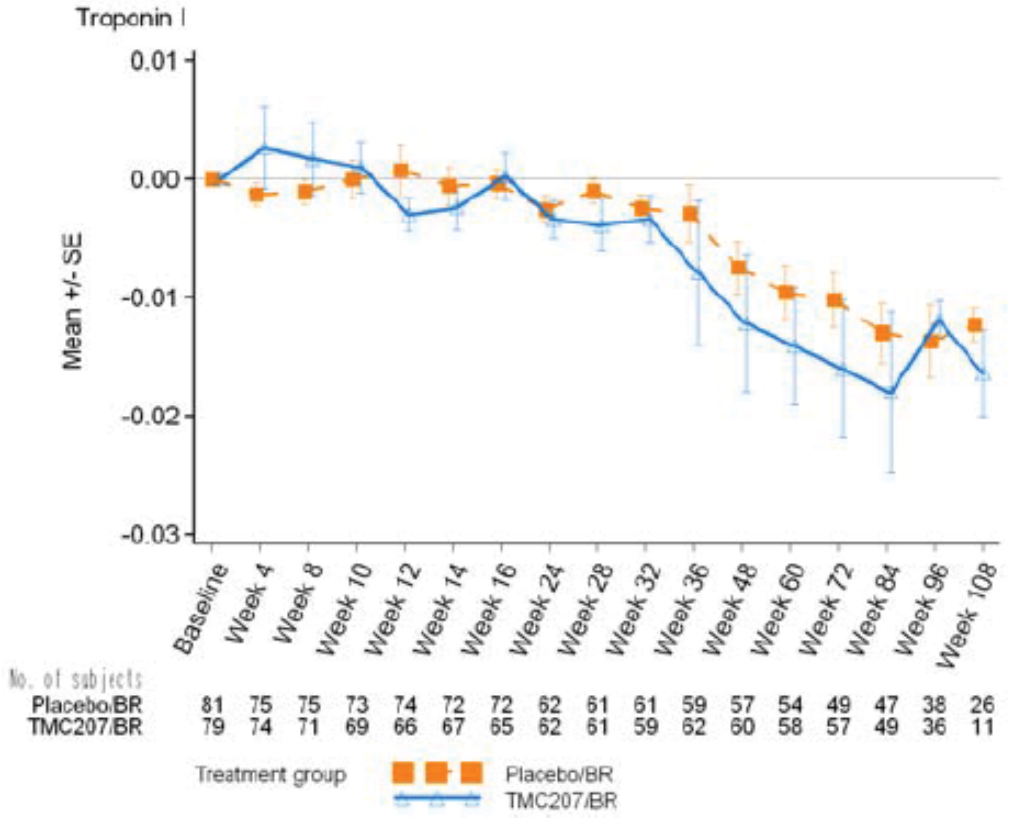


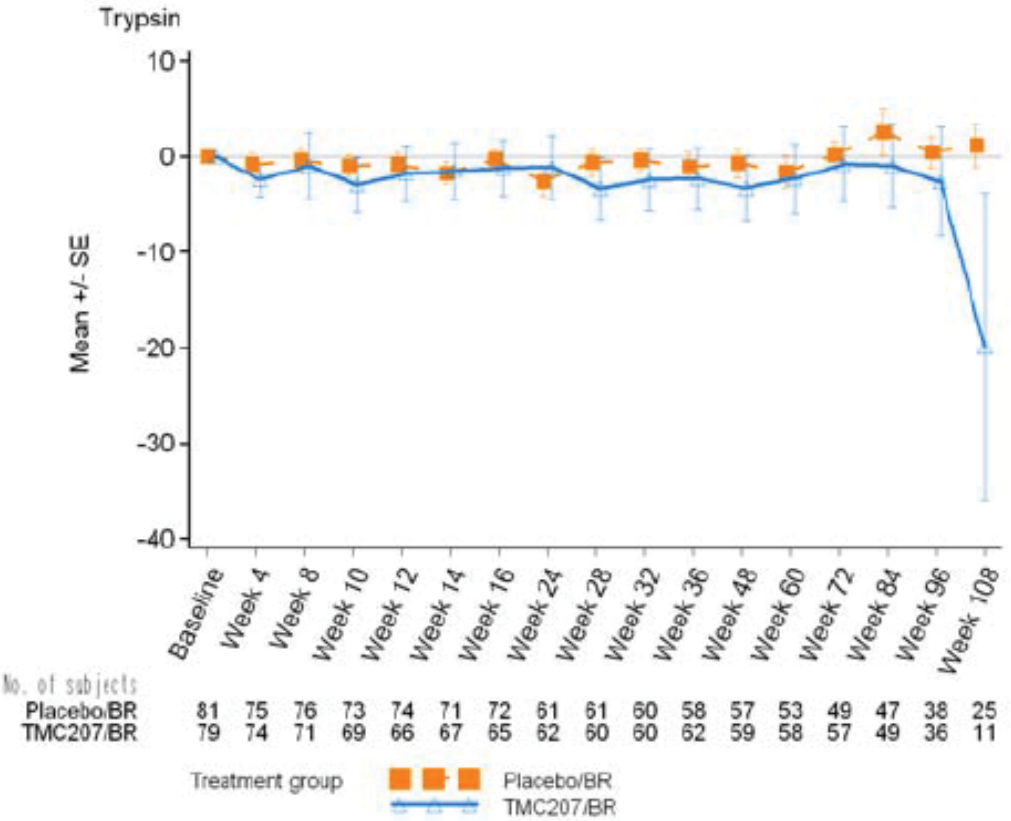

Uric acid
Mean +/- SE
300
250
200
150
100
50
0
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 75 73 74 71 72 64 60 61 58 57 54 49 47 38 26
TMC207/BR 79 74 72 69 66 67 65 62 61 60 61 60 58 57 49 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

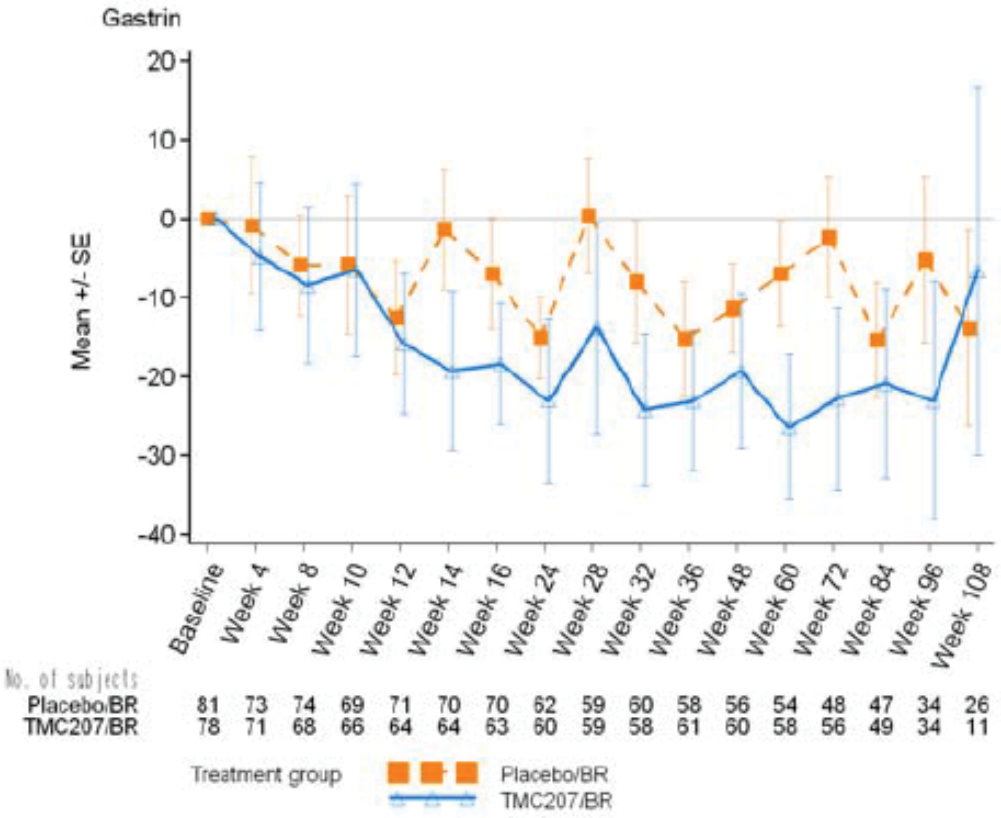

Albumin
Mean +/- SE
10
8
6
4
2
0
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 75 73 74 72 72 63 60 61 58 57 53 49 47 38 26
TMC207/BR 79 74 72 69 66 67 64 62 61 60 61 60 58 57 48 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

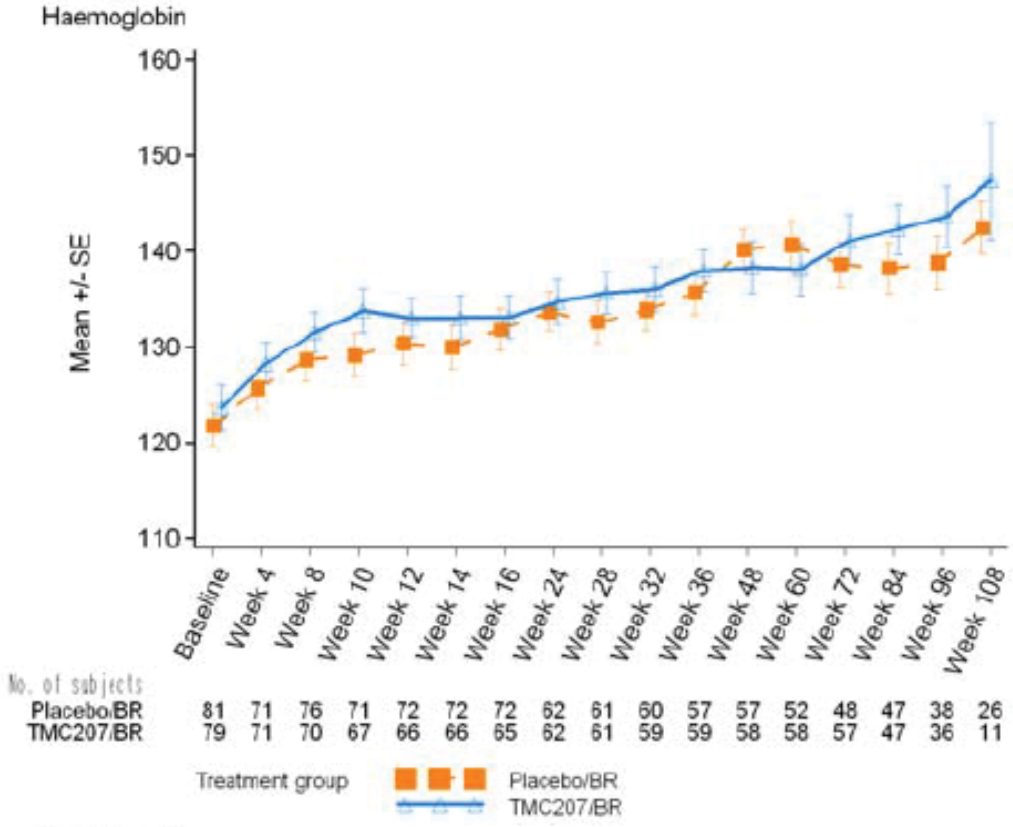

Pepsinogen I
Mean +/- SE
60
40
20
0
-20
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 76 73 74 72 72 62 61 61 59 57 54 49 47 38 26
TMC207/BR 79 72 72 68 66 67 65 62 60 60 62 60 58 57 49 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR


Pepsinogen II
Mean +/- SE
8
6
4
2
0
-2
-4
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 76 73 74 72 72 62 61 61 59 57 54 49 47 38 26
TMC207/BR 79 72 72 69 66 67 65 62 61 60 62 60 58 57 49 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

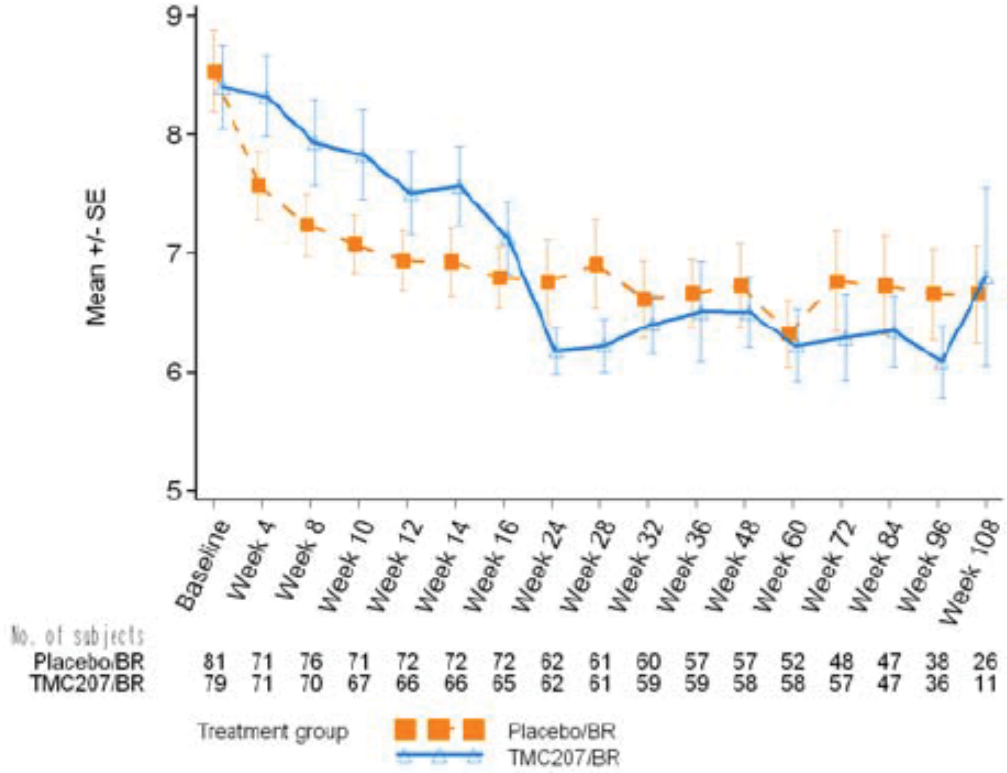

Troponin I
Mean +/- SE
0.01
0.00
-0.01
-0.02
-0.03
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 75 73 74 72 72 62 61 61 59 57 54 49 47 38 26
TMC207/BR 79 74 71 69 66 67 65 62 61 59 62 60 58 57 49 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR


Trypsin
Mean +/- SE
10
0
-10
-20
-30
-40
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 75 76 73 74 71 72 61 61 60 58 57 53 49 47 38 25
TMC207/BR 79 74 71 69 66 67 65 62 60 60 62 59 58 57 49 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

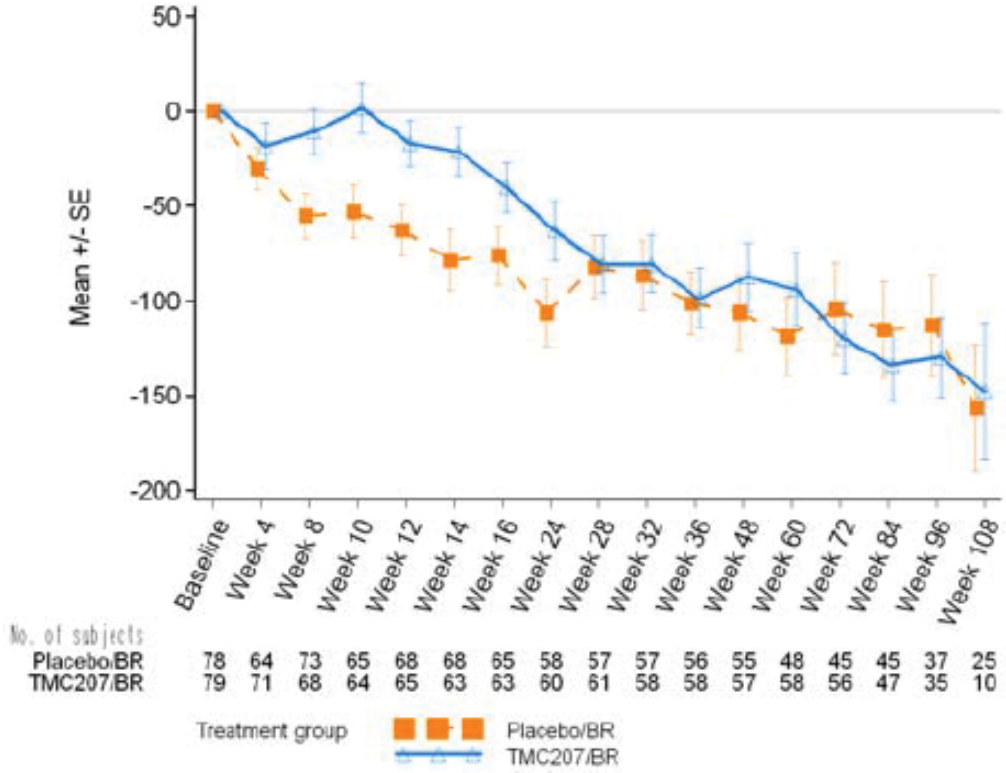

Gastrin
Mean +/- SE
20
10
0
-10
-20
-30
-40
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 73 74 69 71 70 70 62 59 60 58 56 54 48 47 34 26
TMC207/BR 78 71 68 66 64 64 63 60 59 58 61 60 58 56 49 34 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

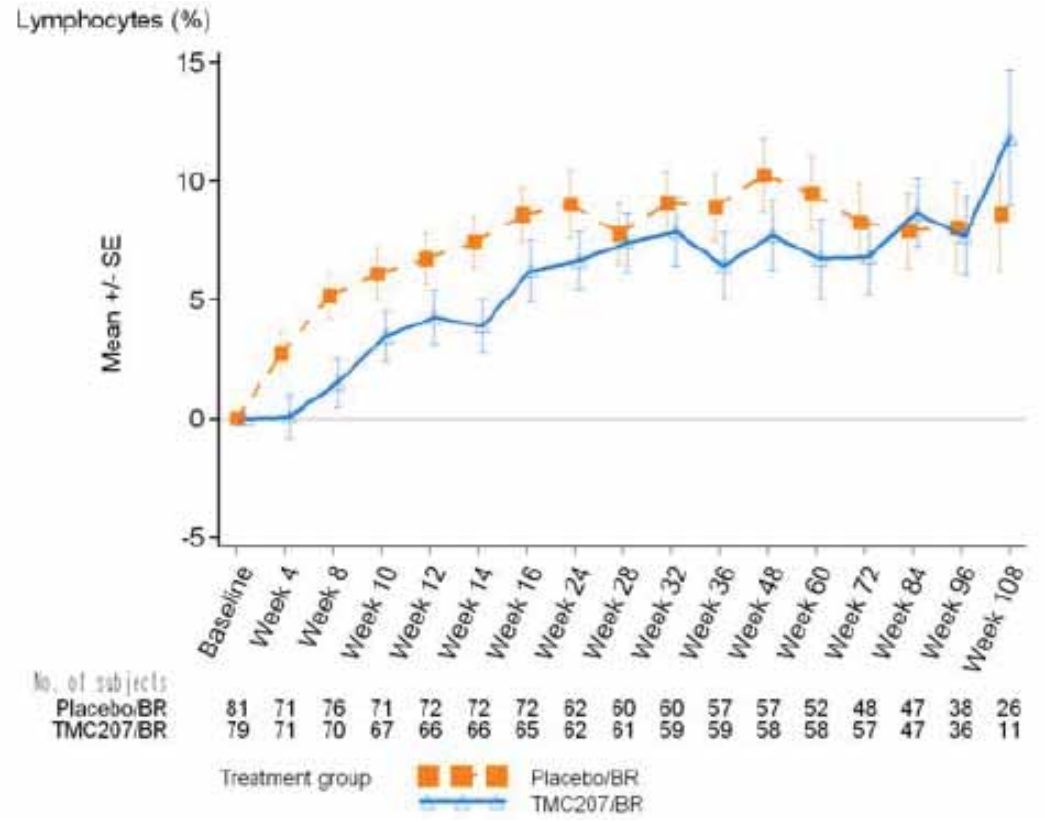

Haemoglobin
Mean +/- SE
160
150
140
130
120
110
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 71 76 71 72 72 72 62 61 60 57 57 52 48 47 38 26
TMC207/BR 79 71 70 67 66 66 65 62 61 59 59 58 58 57 47 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

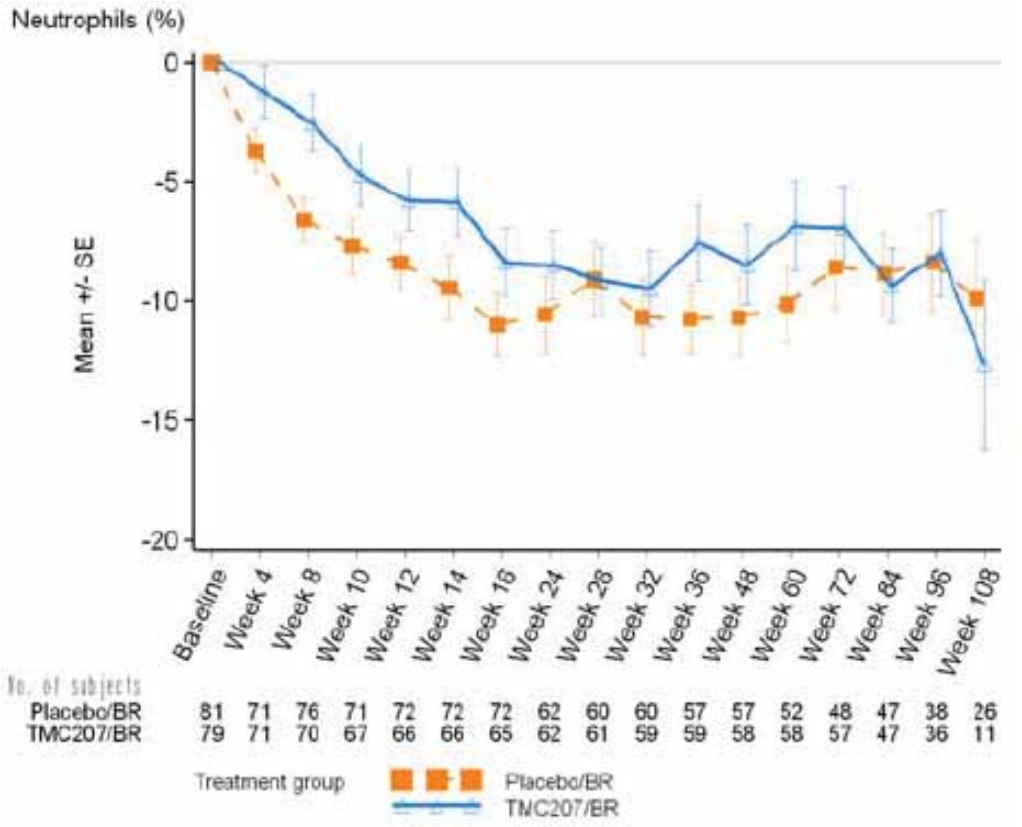
White blood cell count

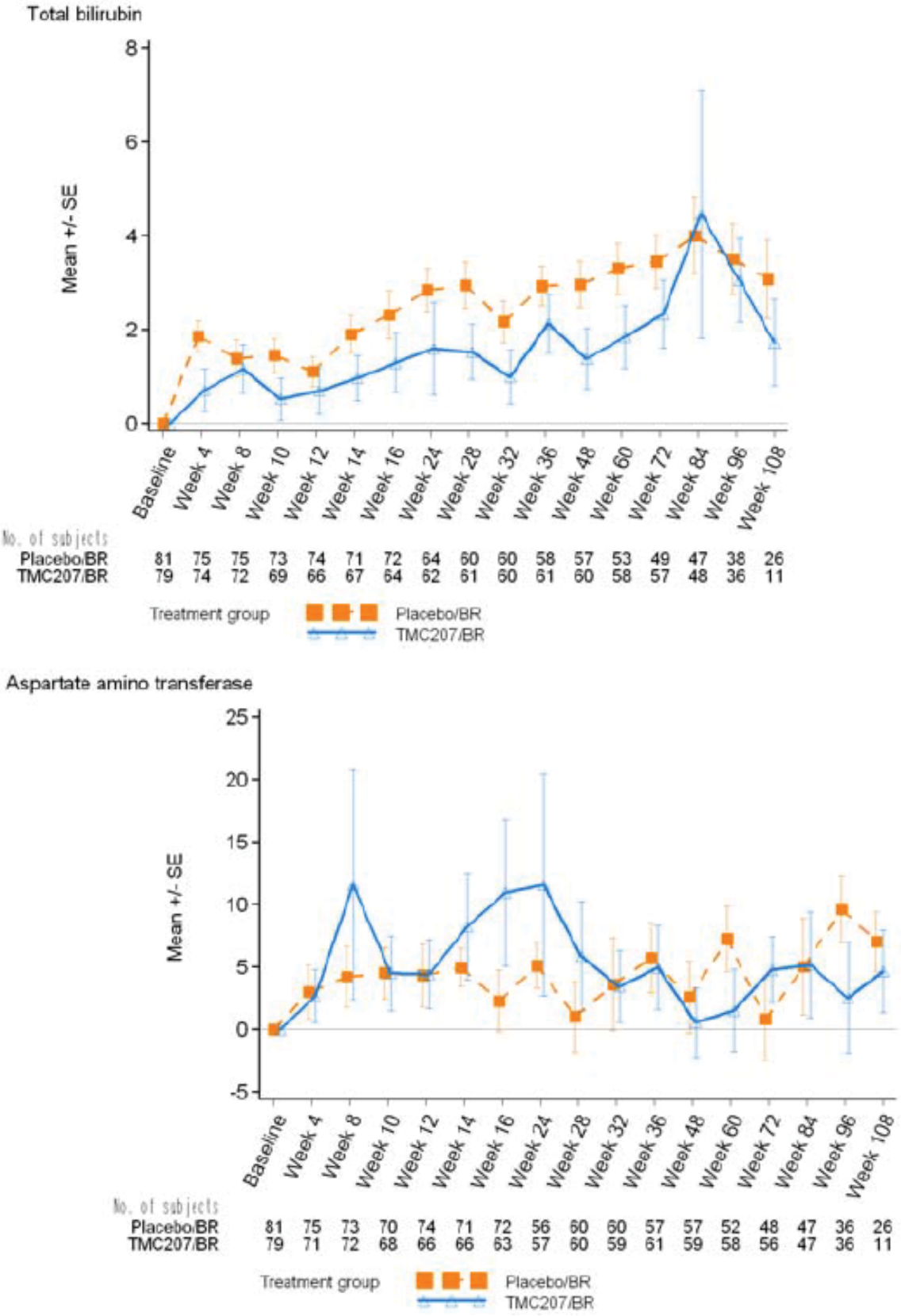


Platelet count



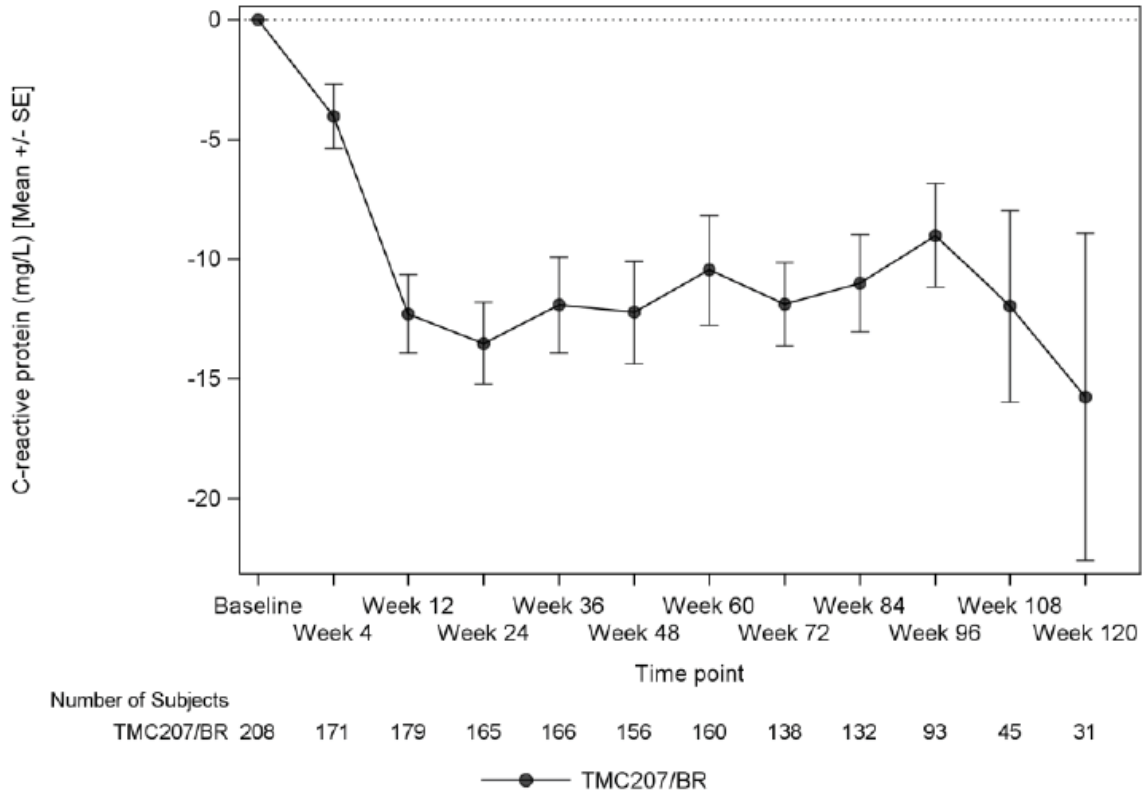

Lymphocytes (%)
Mean +/- SE
15
10
5
0
-5
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 71 76 71 72 72 72 62 60 60 57 57 52 48 47 38 26
TMC207/BR 79 71 70 67 66 66 65 62 61 59 59 58 58 57 47 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

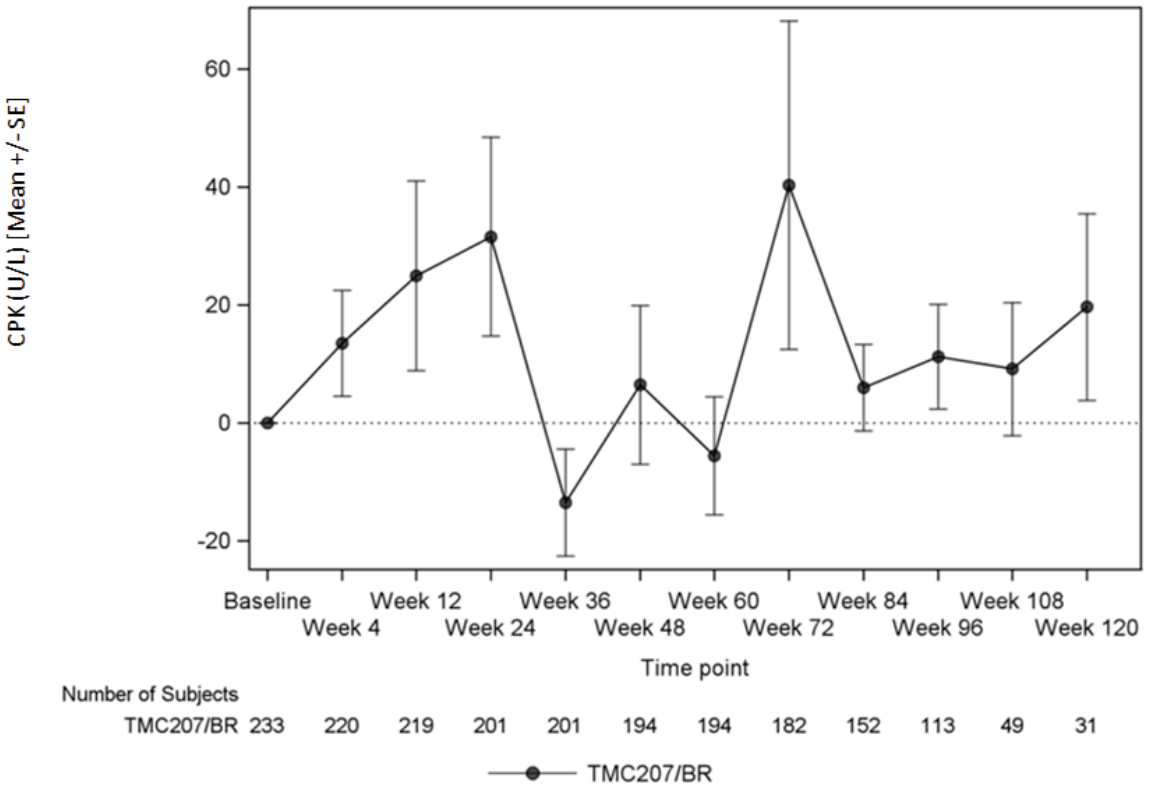

Neutrophils (%)
Mean +/- SE
0
-5
-10
-15
-20
Baseline
Week 4
Week 8
Week 10
Week 12
Week 14
Week 16
Week 24
Week 28
Week 32
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
No. of subjects
Placebo/BR 81 71 76 71 72 72 72 62 60 60 57 57 52 48 47 38 26
TMC207/BR 79 71 70 67 66 66 65 62 61 59 59 58 58 57 47 36 11
Treatment group
Placebo/BR
TMC207/BR

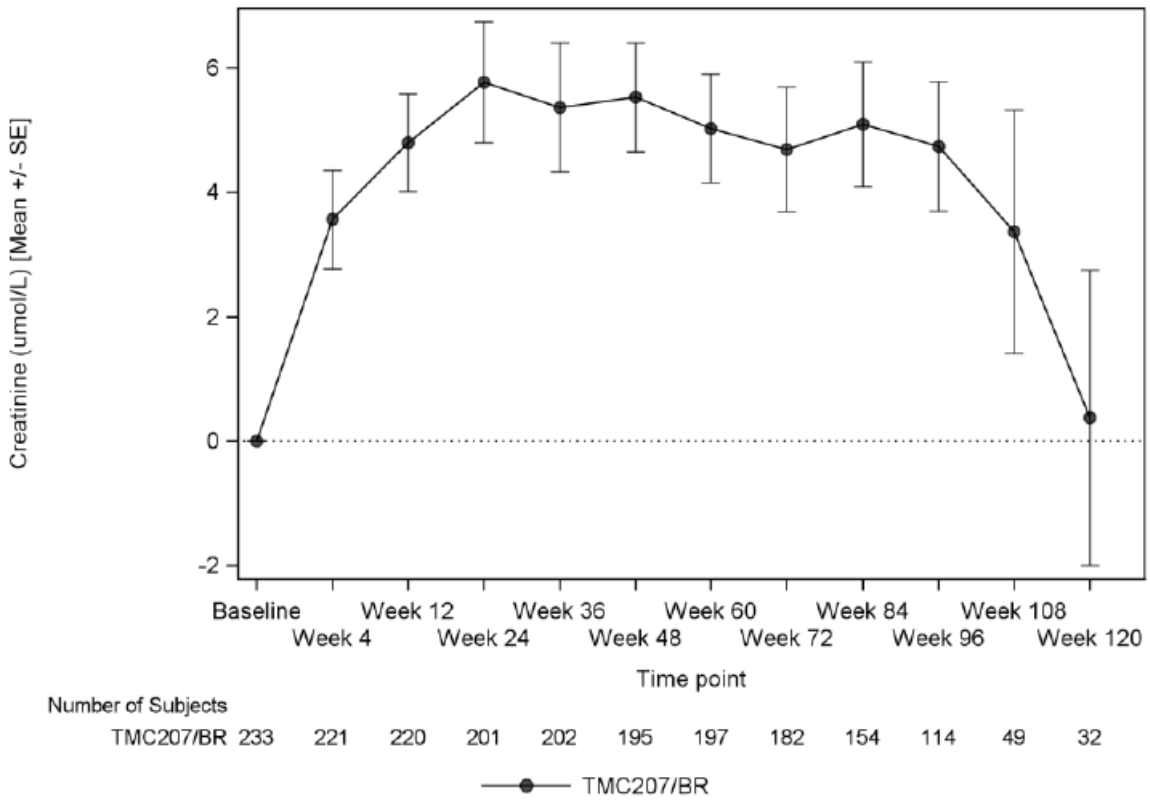


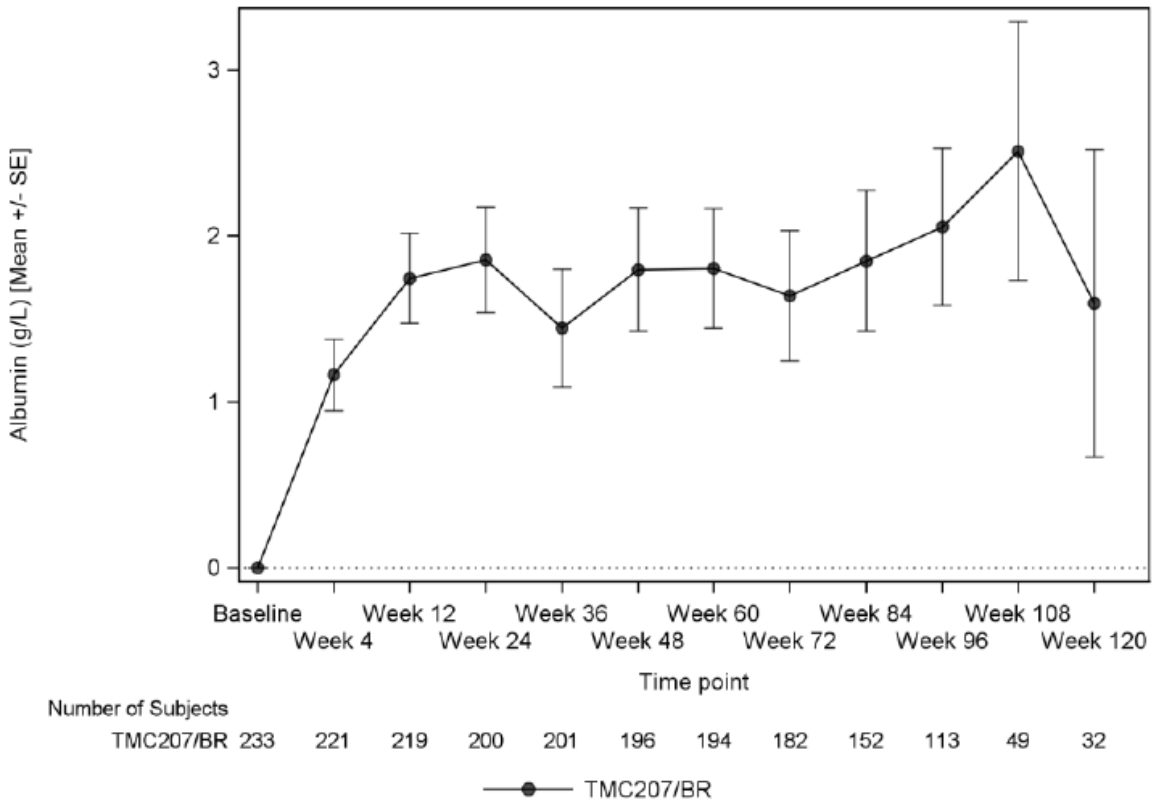
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Figure 11（5.3.5.1.1-3）

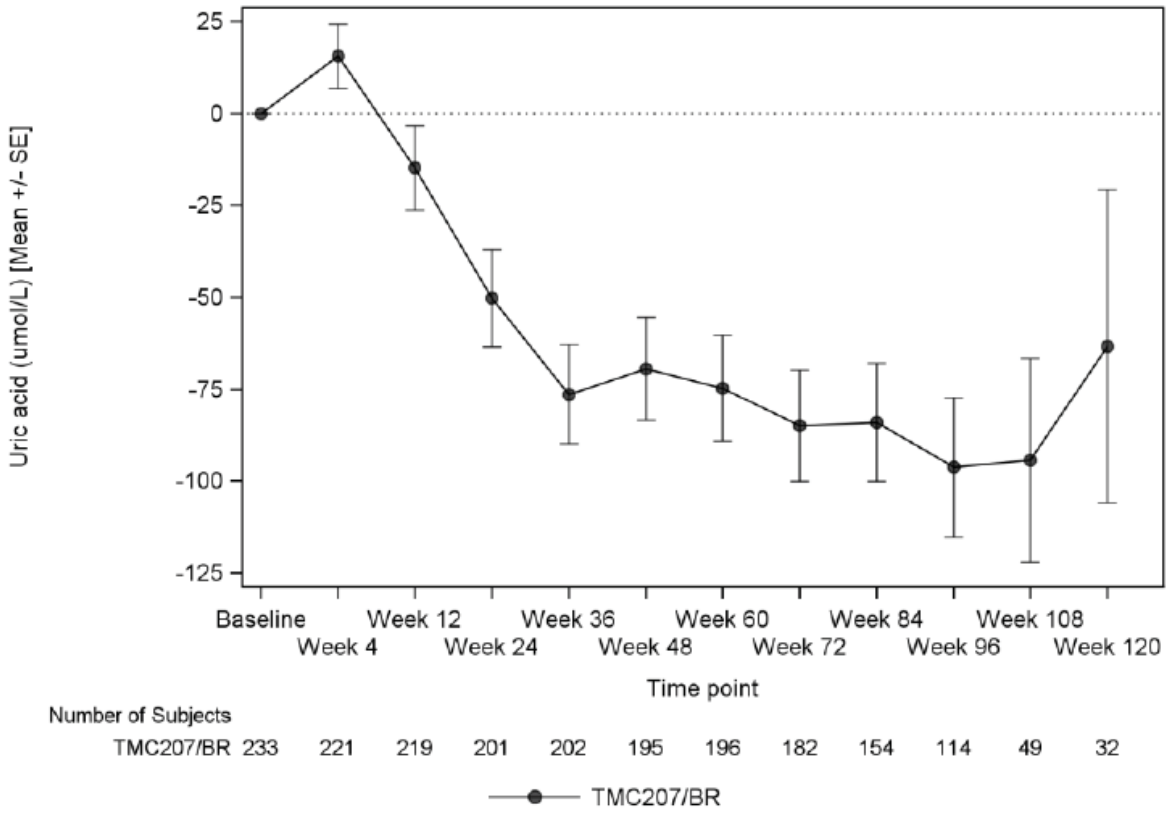
図 2.7.4.8-付録-3 臨床検査値のベースラインからの変化量（平均値）の推移
（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）

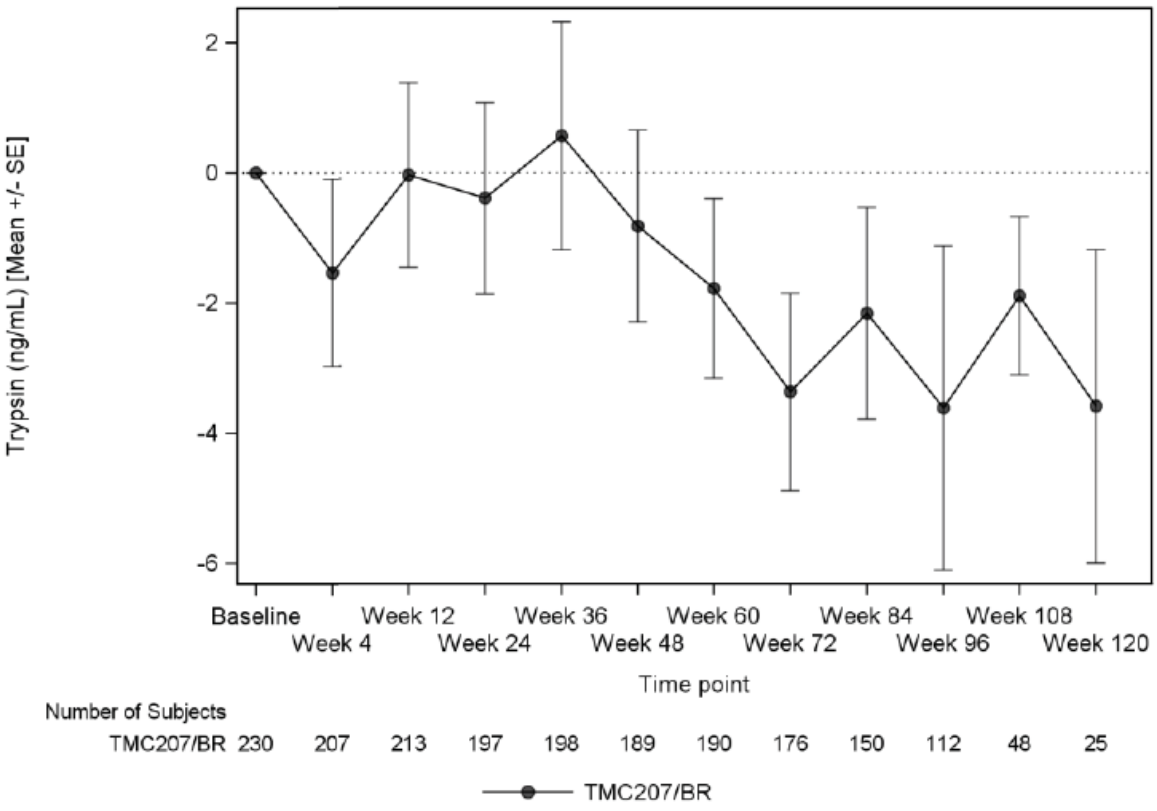


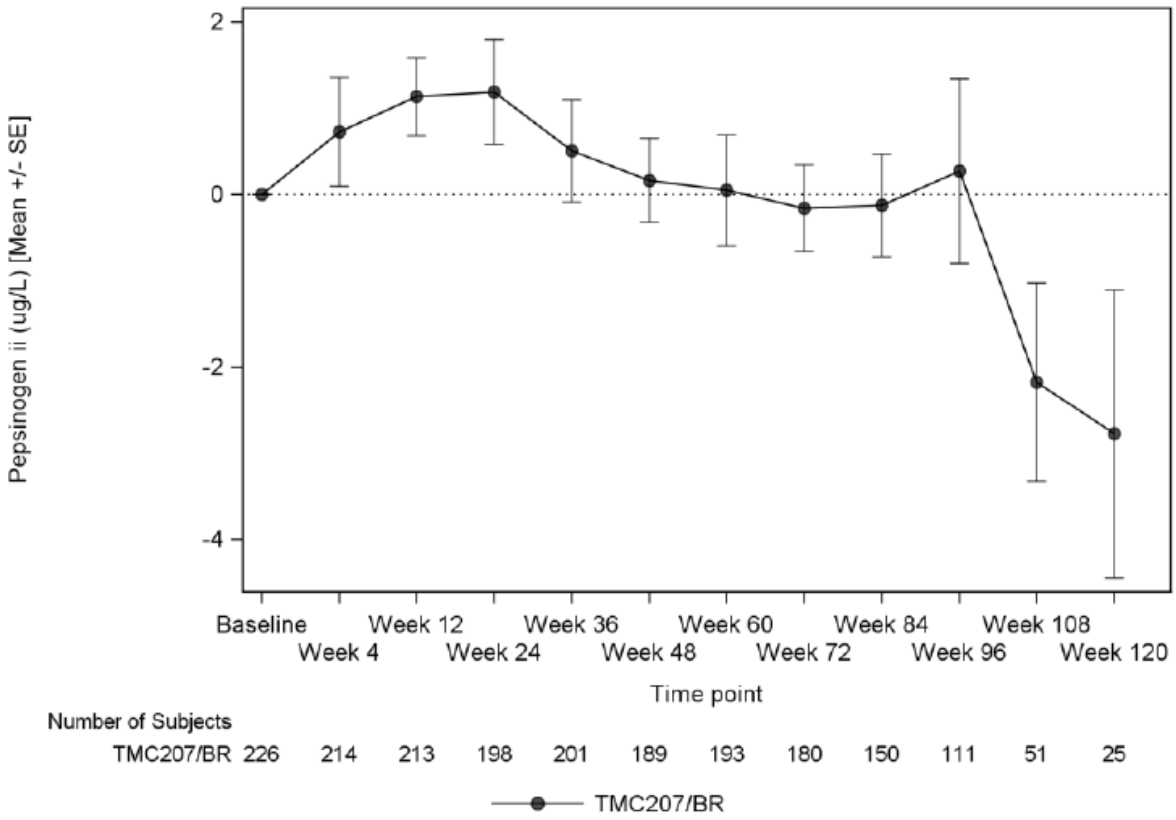


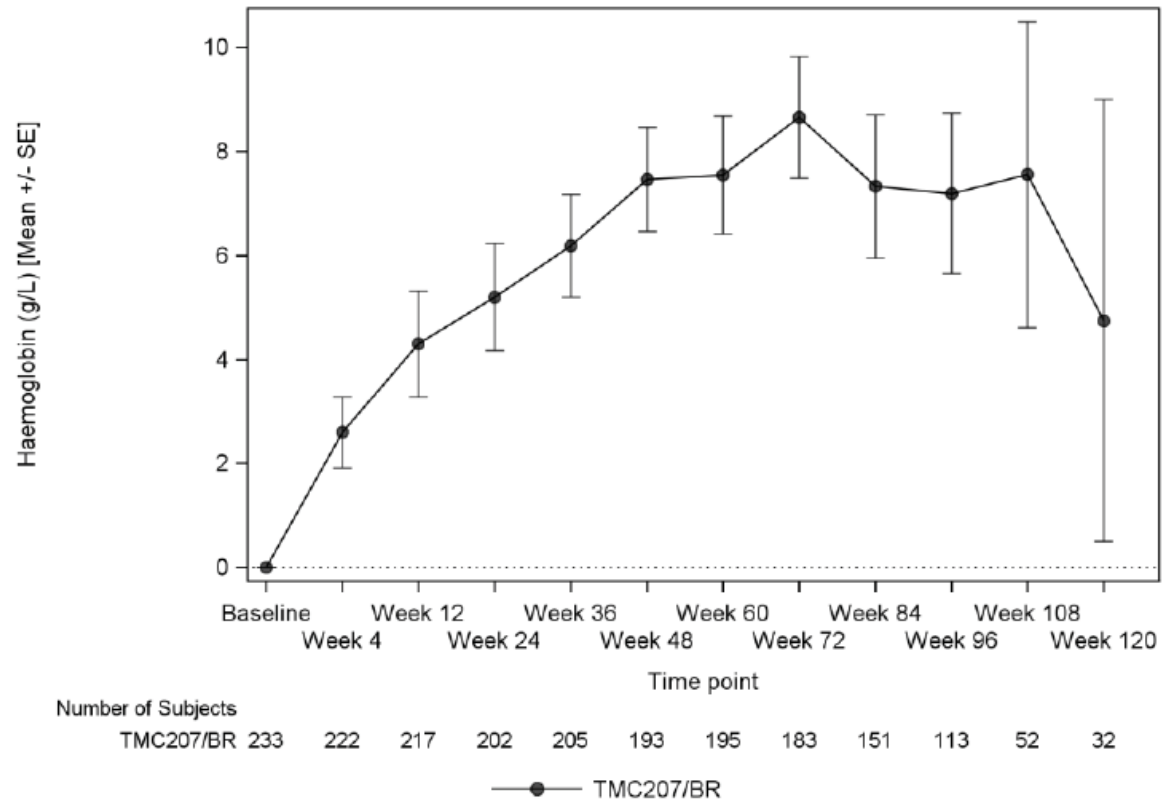

Creatinine (umol/L) [Mean +/- SE]
6
4
2
0
-2
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 221 220 201 202 195 197 182 154 114 49 32
TMC207/BR

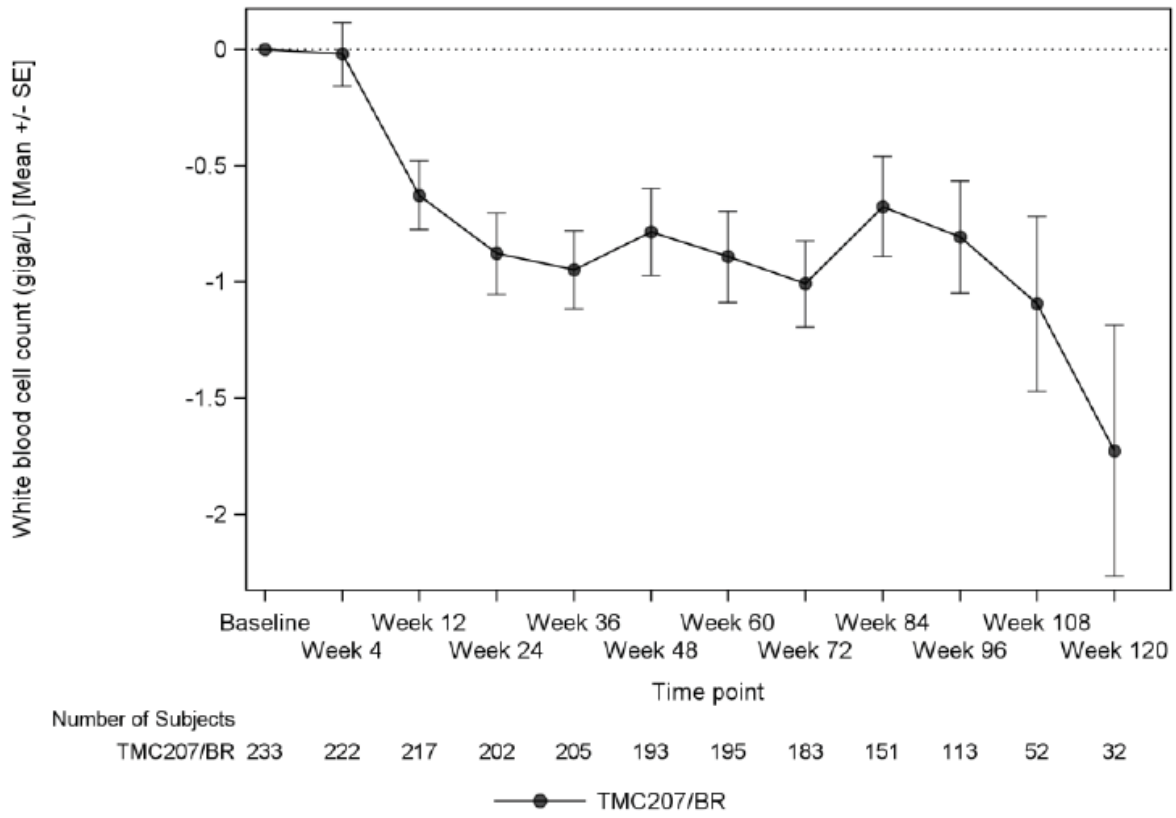

Albumin (g/L) [Mean +/- SE]
3
2
1
0
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 221 219 200 201 196 194 182 152 113 49 32
TMC207/BR

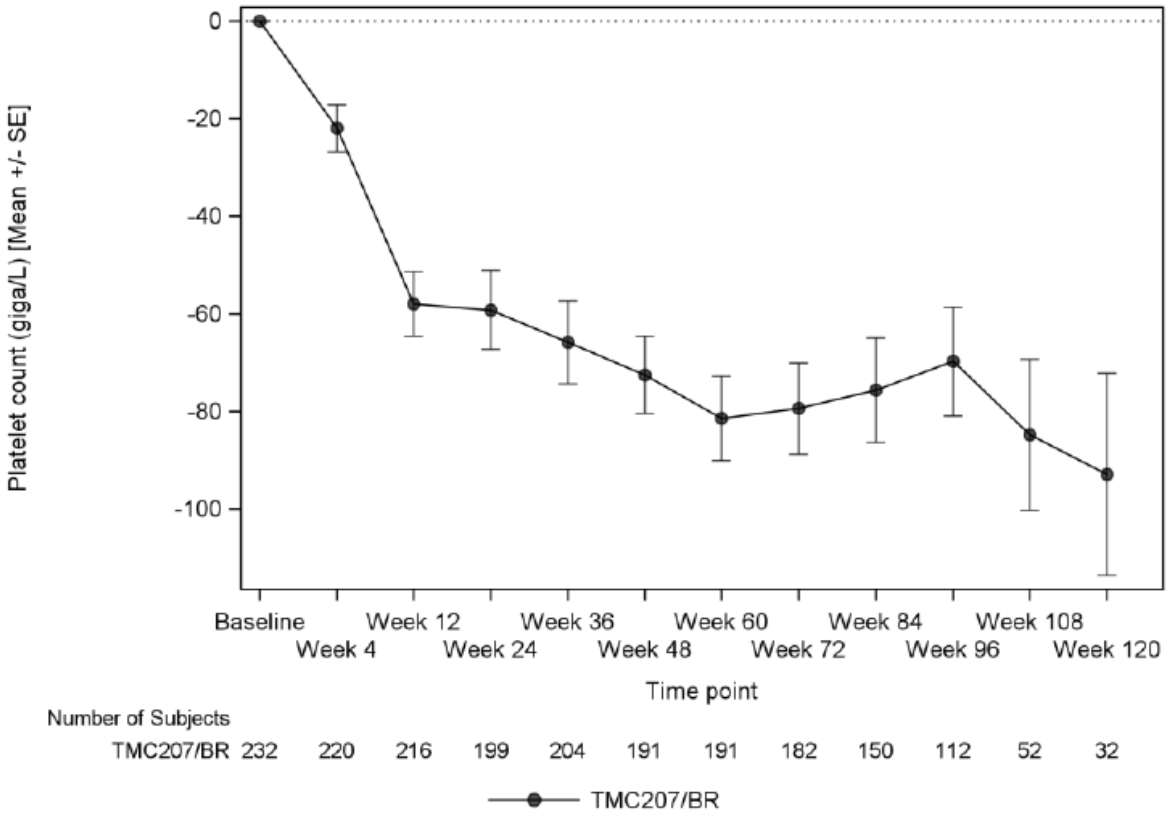

Uric acid (umol/L) [Mean +/- SE]
25
0
-25
-50
-75
-100
-125
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 221 219 201 202 195 196 182 154 114 49 32
TMC207/BR

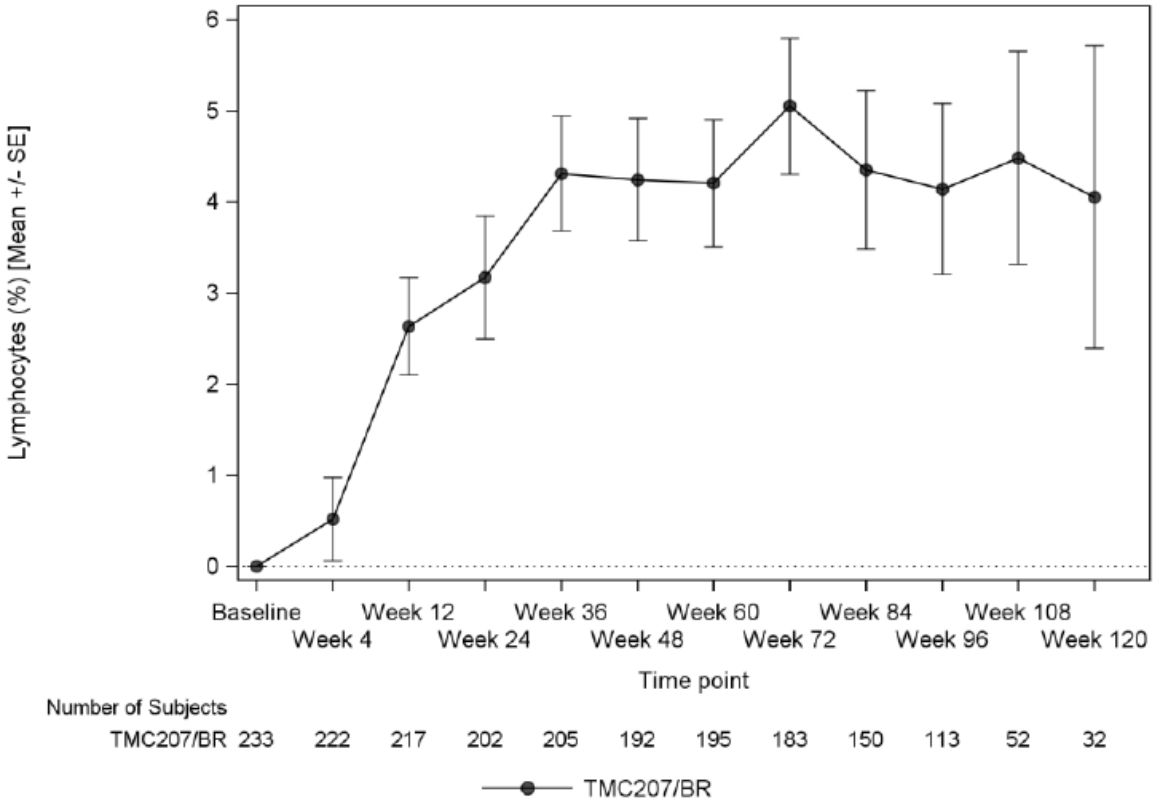

Trypsin (ng/mL) [Mean +/- SE]
2
0
-2
-4
-6
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 230 207 213 197 198 189 190 176 150 112 48 25
TMC207/BR

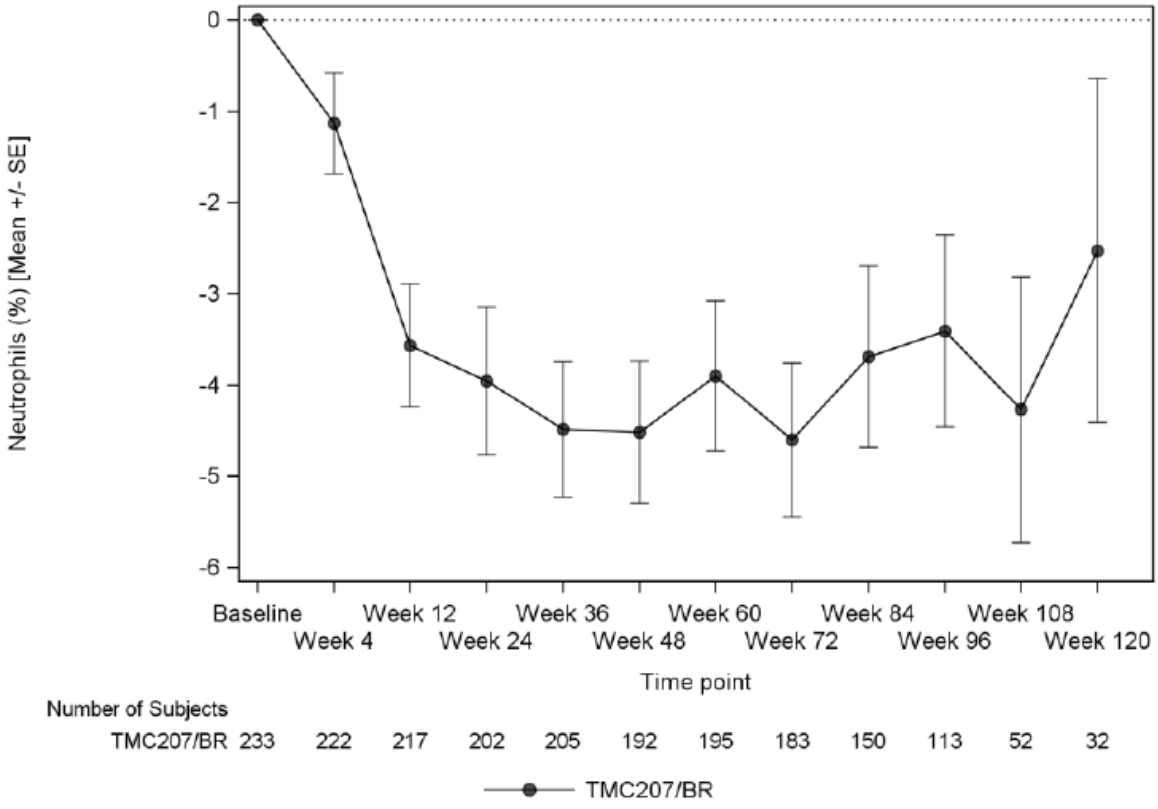

Pepsinogen ii (ug/L) [Mean +/- SE]
2
0
-2
-4
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 226 214 213 198 201 189 193 180 150 111 51 25
TMC207/BR

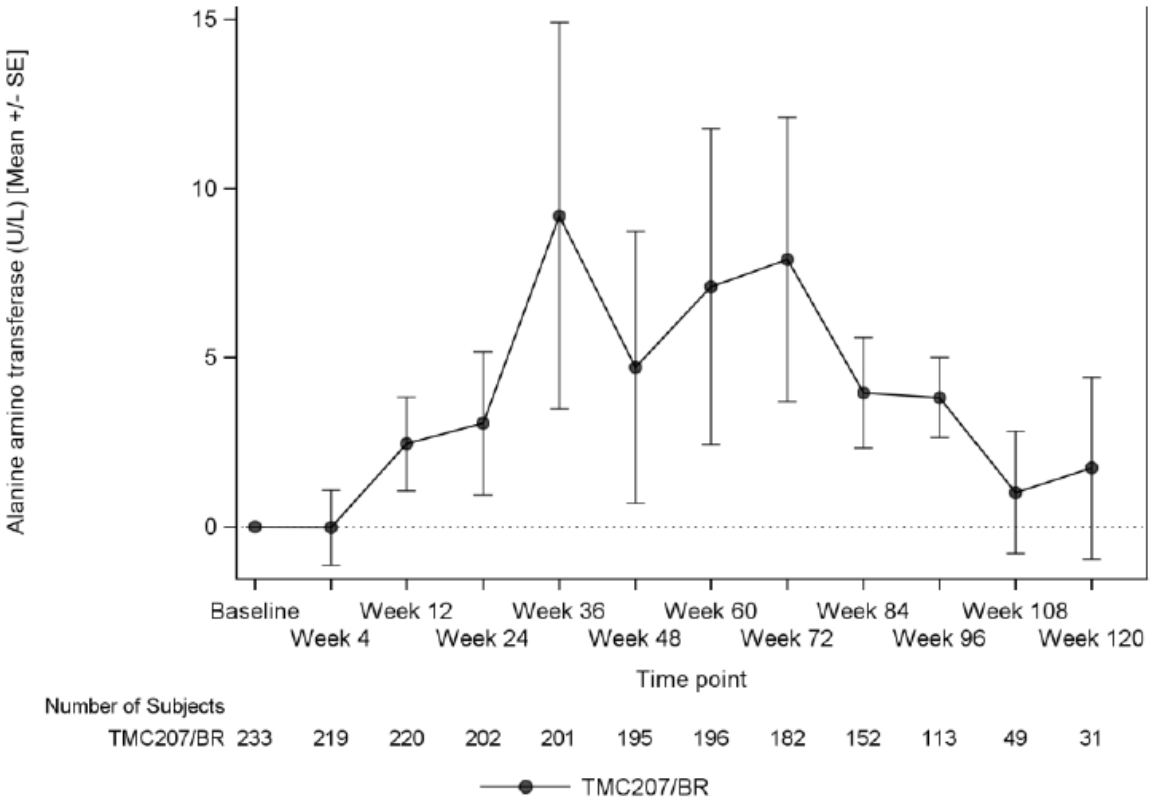

Haemoglobin (g/L) [Mean +/- SE]
10
8
6
4
2
0
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 222 217 202 205 193 195 183 151 113 52 32
TMC207/BR

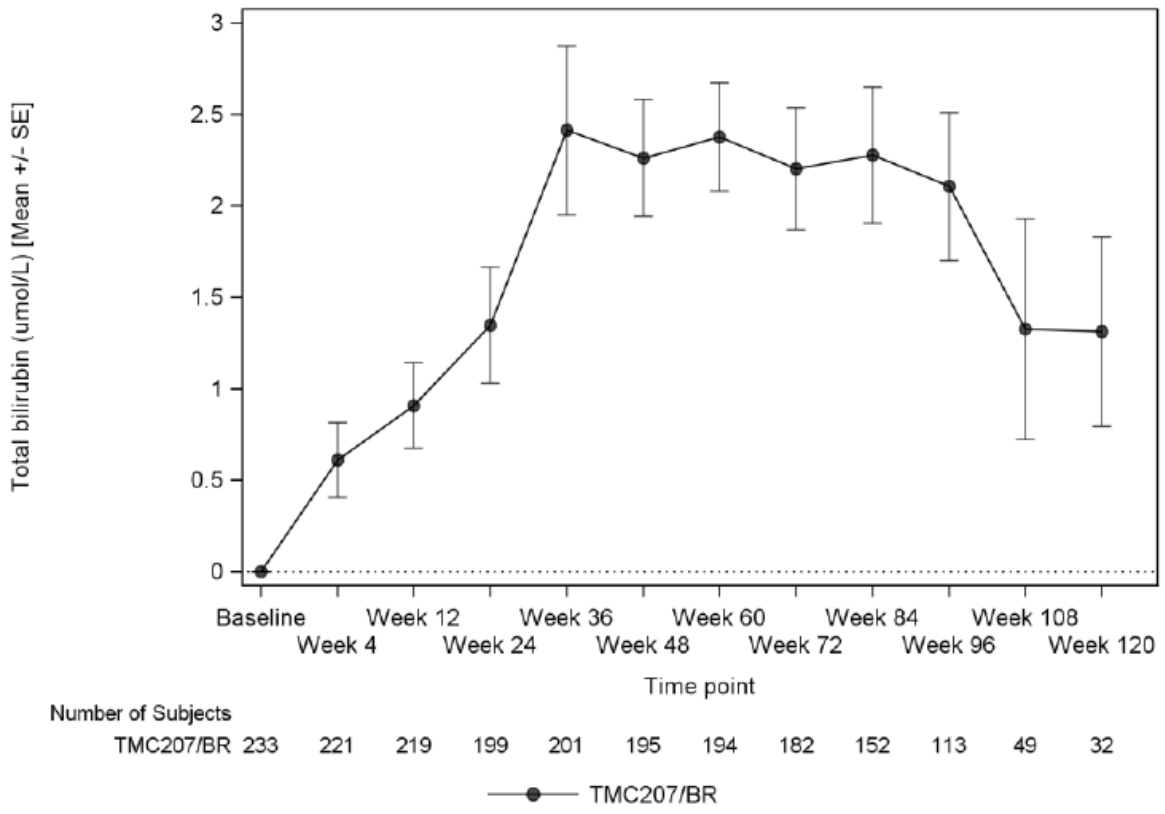

White blood cell count (giga/L) [Mean +/- SE]
0
-0.5
-1
-1.5
-2
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 222 217 202 205 193 195 183 151 113 52 32
TMC207/BR

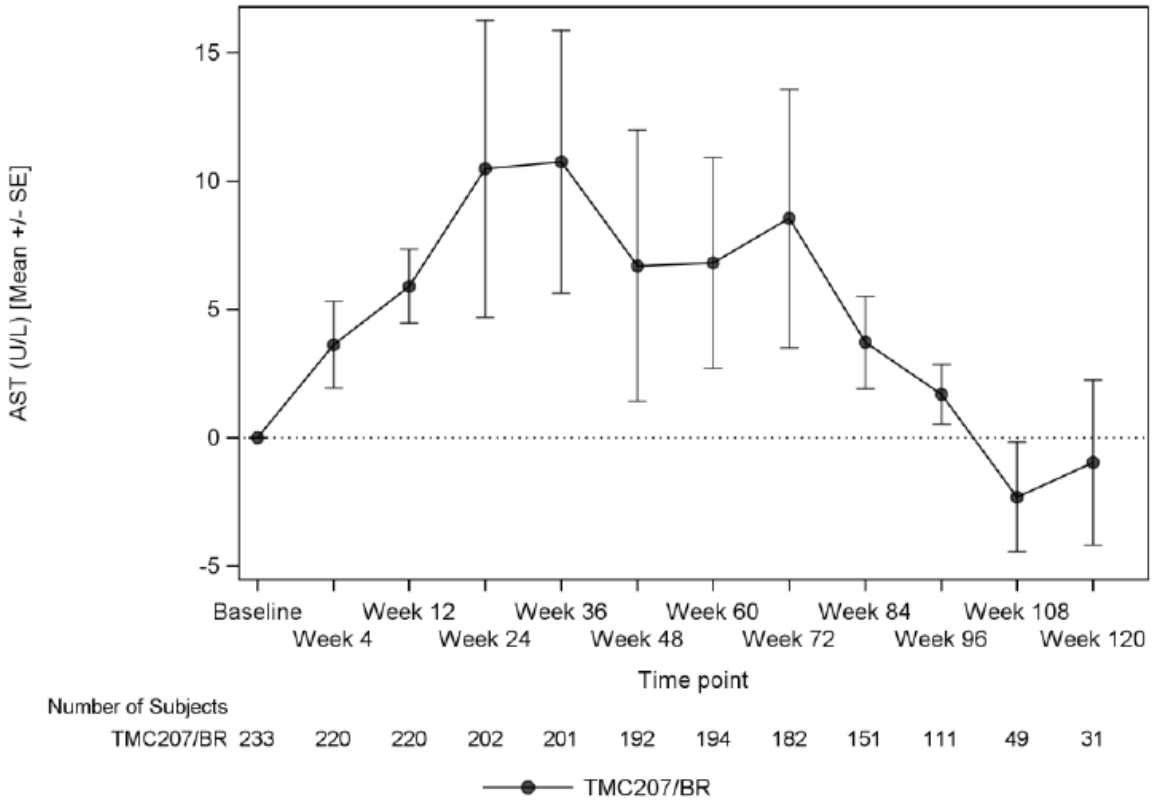

Platelet count (giga/L) [Mean +/- SE]
0
-20
-40
-60
-80
-100
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 232 220 216 199 204 191 191 182 150 112 52 32
TMC207/BR

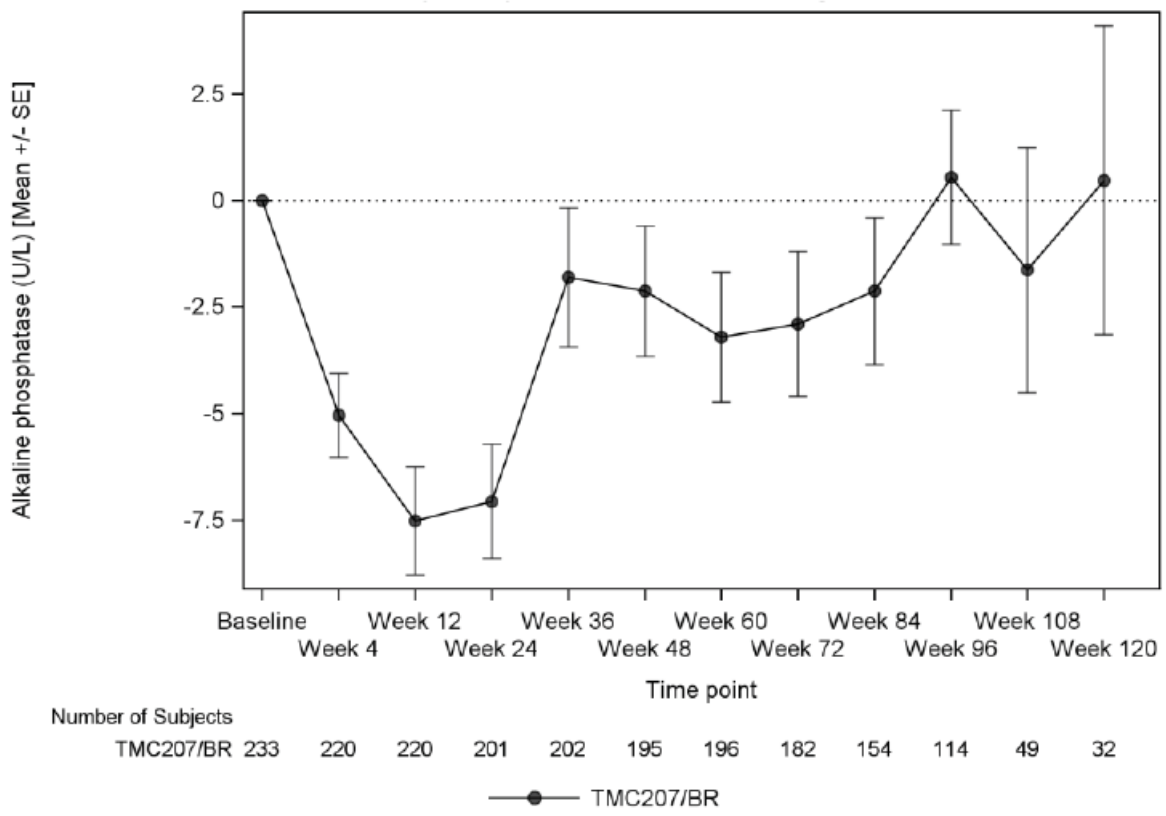

Lymphocytes (%) [Mean +/- SE]
6
5
4
3
2
1
0
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 222 217 202 205 192 195 183 150 113 52 32
TMC207/BR


Neutrophils (%) [Mean +/- SE]
0
-1
-2
-3
-4
-5
-6
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 222 217 202 205 192 195 183 150 113 52 32
TMC207/BR


Alanine amino transferase (U/L) [Mean +/- SE]
15
10
5
0
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 219 220 202 201 195 196 182 152 113 49 31
TMC207/BR

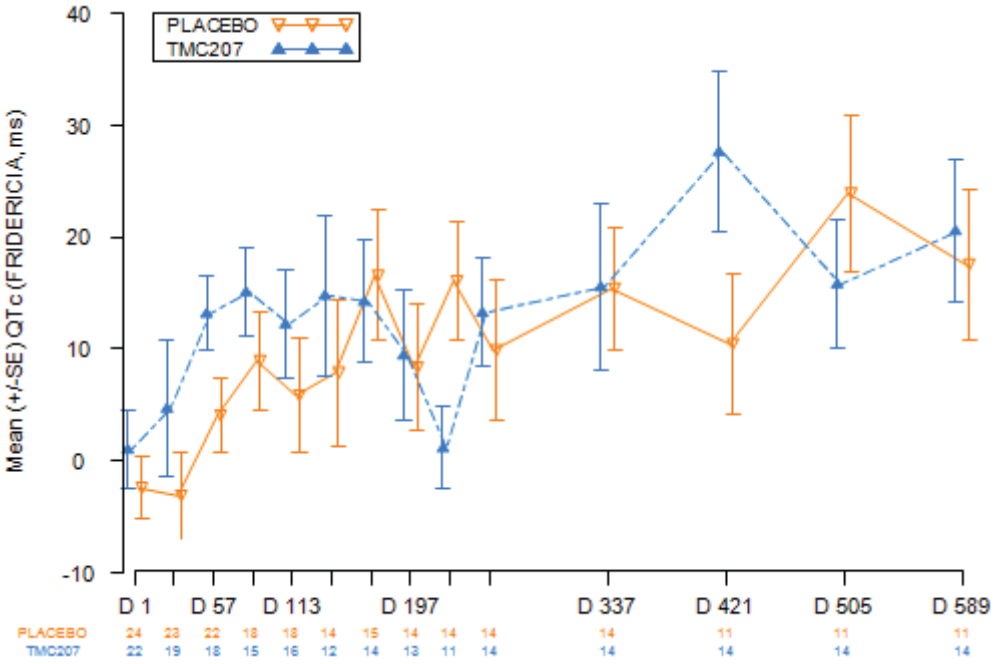

Total bilirubin (umol/L) [Mean +/- SE]
3
2.5
2
1.5
1
0.5
0
Baseline
Week 4
Week 12
Week 24
Week 36
Week 48
Week 60
Week 72
Week 84
Week 96
Week 108
Week 120
Time point
Number of Subjects
TMC207/BR 233 221 219 199 201 195 194 182 152 113 49 32
TMC207/BR





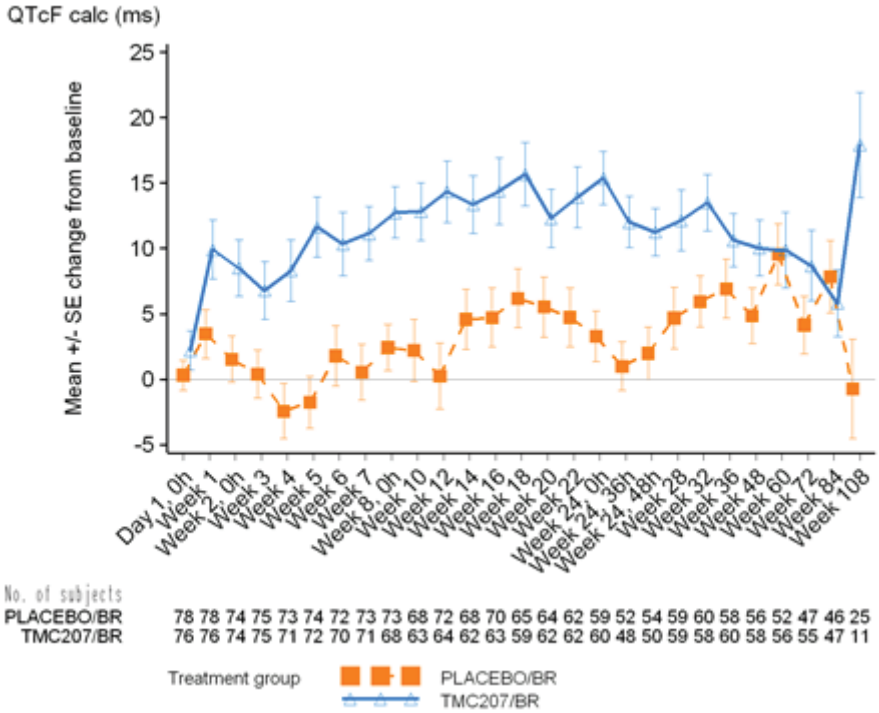
参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Figure 17（5.3.5.2.2-2）

図 2.7.4.8-付録-4 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移
（C208 試験 Stage 1：ITT 解析対象集団）



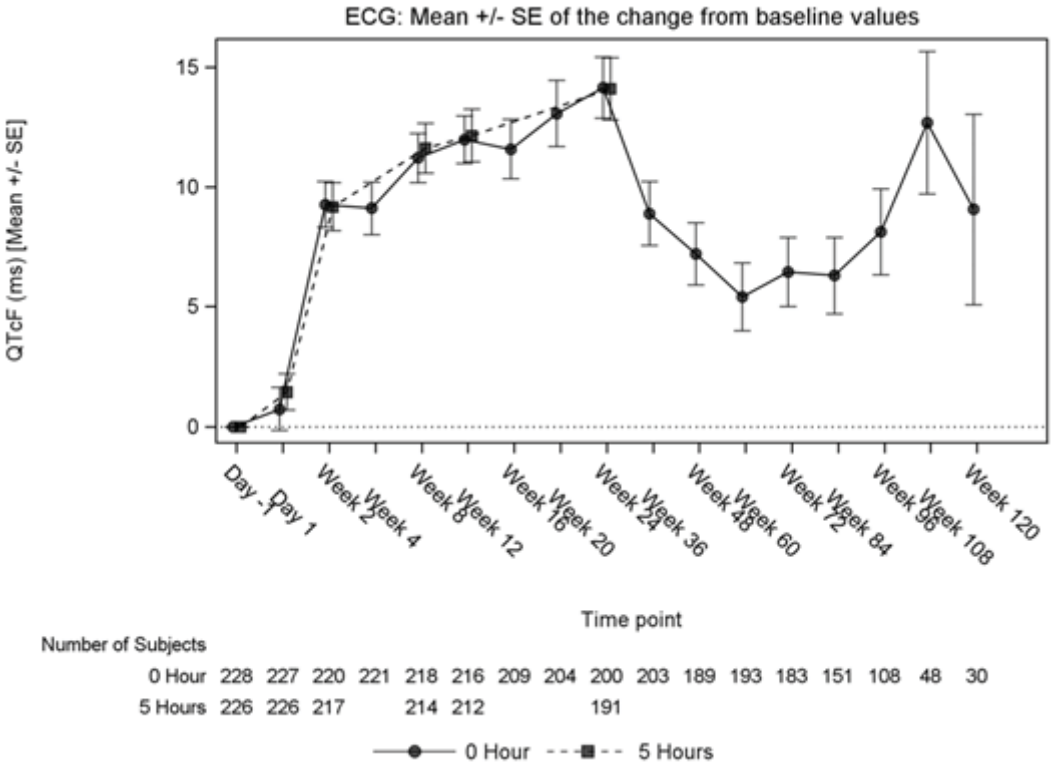
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Figure 25（5.3.5.1.1-1）

図 2.7.4.8-付録-5 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移
（C208 試験 Stage 2：最終解析，ITT 解析対象集団）



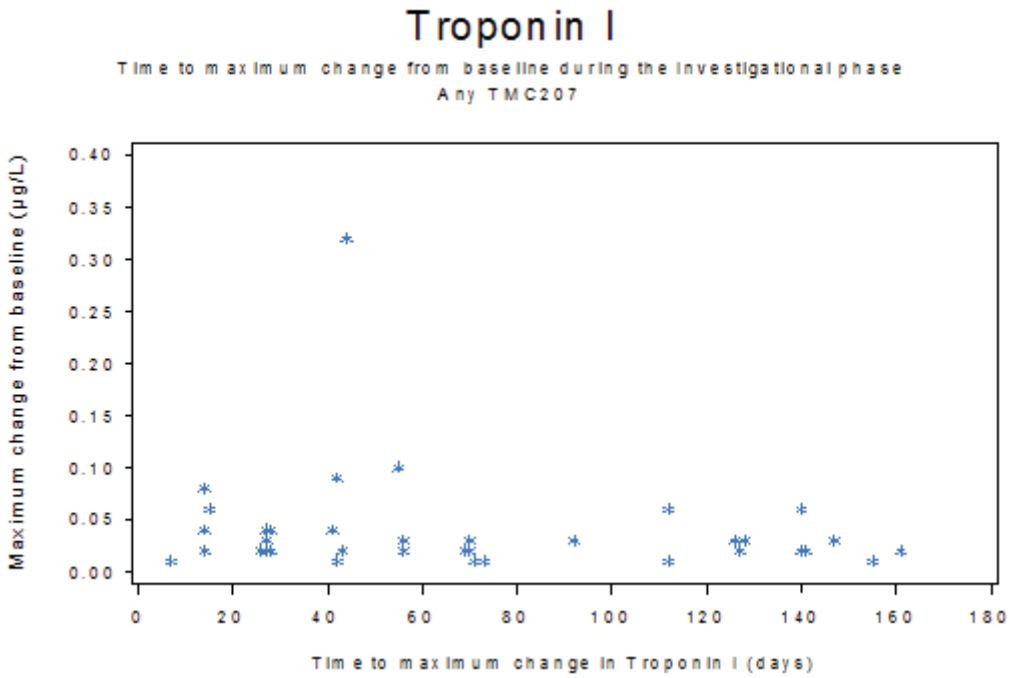
参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 Figure 18（5.3.5.1.1-3）

図 2.7.4.8-付録-6 QTcF 間隔のベースラインからの変化量（平均値）の推移
（C209 試験：最終解析，ITT 解析対象集団）



参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 Figure 25（5.3.5.2.2-2）

図 2.7.4.8-付録-7 トロポニン I のベースラインからの最大変化量及びその発現時期（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）



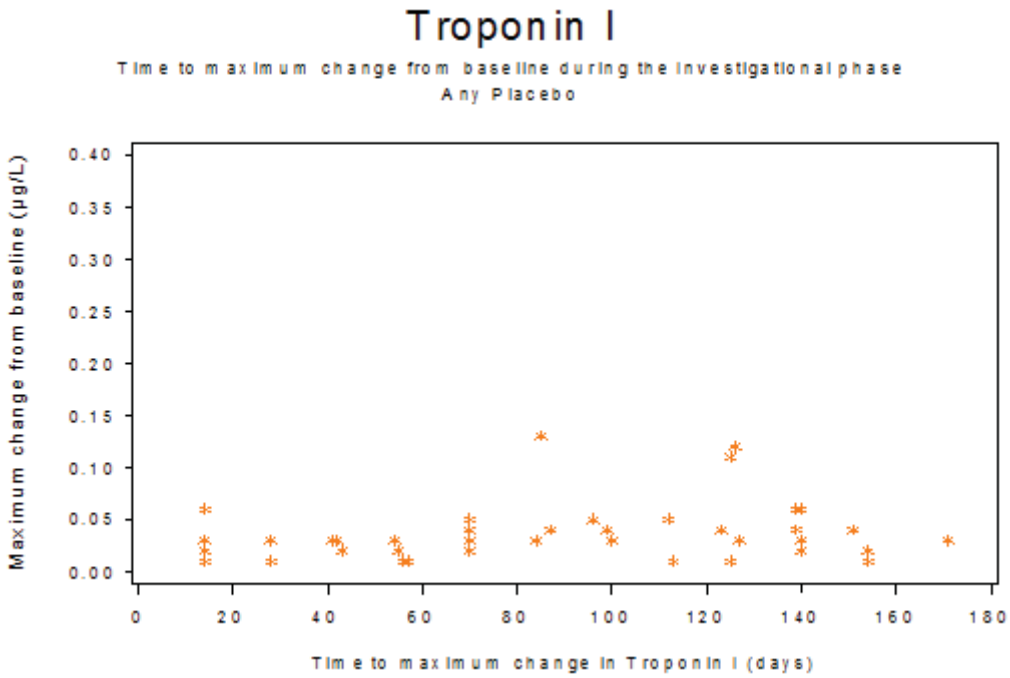
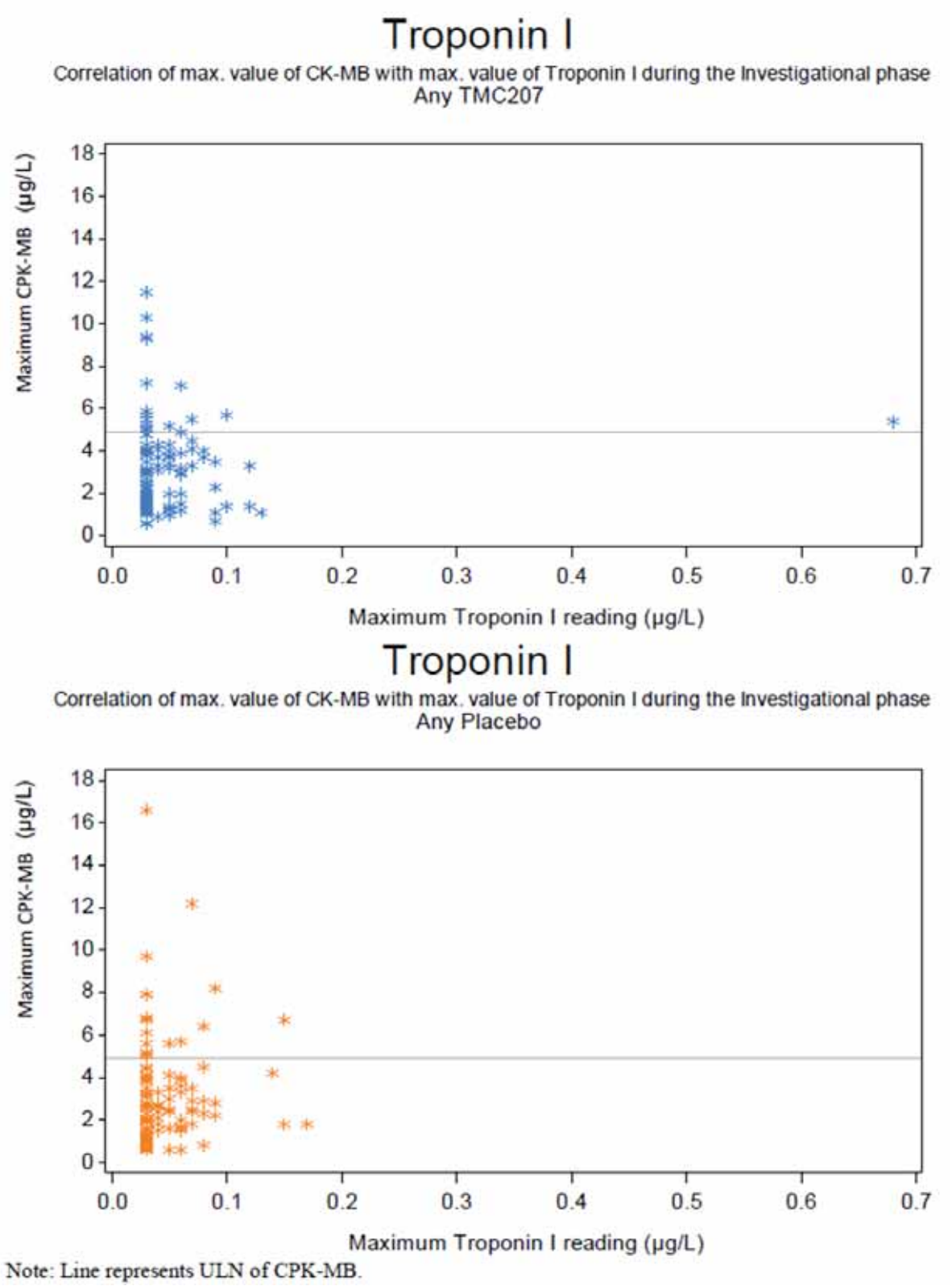


図 2.7.4.8-付録-8 トロポニン I の最大値とクレアチンホスホキナーゼ-心筋型（CPK-MB）の最大値の相関（治験薬投与期）（C208 試験の併合：安全性解析対象集団）



Note: Line represents ULN of CPK-MB.

2.7.5 参考文献

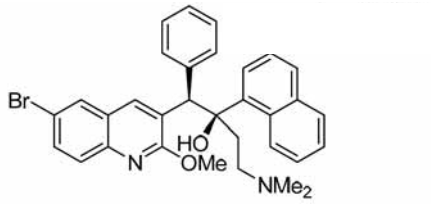
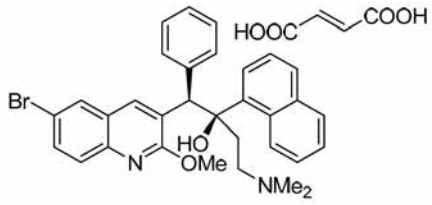
2.7 臨床概要における参考文献の掲載先を以下に示す。

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法：該当なし
2.7.2 臨床薬理試験：「参考文献」の項
2.7.3 臨床的有効性：「参考文献」の項
2.7.4 臨床的安全性：「参考文献」の項

目次

2.7.6 個々の試験のまとめ 6
全臨床試験一覧表 6
2.7.6.1 海外臨床第 I 相試験（TMC207-C108 試験，参考資料：5.3.1.2.1） 14
2.7.6.2 海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C111 試験，参考資料：5.3.1.2.2） 21
2.7.6.3 海外臨床第 I 相試験（R207910-CDE-101 試験，参考資料：5.3.3.1.1） 30
2.7.6.4 海外臨床第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験，参考資料：5.3.3.1.2） 35
2.7.6.5 海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C112 試験，参考資料：5.3.3.3.1） 40
2.7.6.6 海外臨床第 I 相試験（R207910BAC1003 試験，参考資料：5.3.3.4.1） 48
2.7.6.7 海外臨床第 I 相試験（TMC207-C104 試験，参考資料：5.3.3.4.2） 52
2.7.6.8 海外臨床第 I 相試験（TMC207-C109 試験，参考資料：5.3.3.4.3） 61
2.7.6.9 海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C110 試験，参考資料：5.3.3.4.4） 68
2.7.6.10 海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C117 試験，参考資料：5.3.3.4.5） 76
2.7.6.11 海外臨床第 I 相試験（TMC207TBC1003 試験，評価資料：5.3.4.1.1） 85
2.7.6.12 海外臨床第 II 相試験（TMC207-TiDP13-C208 試験，評価資料：5.3.5.1.1-1，5.3.5.1.1-2，5.3.5.1.1-3，5.3.5.1.1-4） 114
2.7.6.13 海外臨床第 II 相試験（TMC207-C202 試験，参考資料：5.3.5.2.1） 483
2.7.6.14 海外臨床第 II 相試験（TMC207-TiDP13-C209 試験，評価資料：5.3.5.2.2-1，5.3.5.2.2-2） 491
2.7.6.15 国内臨床第 II 相試験（TMC207TBC2001 試験，評価資料：5.3.5.2.3，5.3.5.2.4） 868

略号一覧表

一般名	化学名	構造式	由来
ベダキリン	(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol		主薬
ベダキリンフマル酸塩	(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxy-3-quinolinyl)-4-(dimethylamino)-2-(1-naphthalenyl)-1-phenyl-2-butanol のフマル酸塩（1：1）		主薬のフマル酸塩

略号又は略称	名称及び内容
AIDS	acquired immunodeficiency syndrome（後天性免疫不全症候群）
ALP	alkaline phosphatase（アルカリホスファターゼ）
ALT	alanine aminotransferase（アラニンアミノトランスフェラーゼ）
ANOVA	analysis of variance（分散分析）
API	active pharmaceutical ingredient（原薬）
ART	anti-retroviral therapy（抗レトロウイルス治療）
ARV	anti-retroviral（抗レトロウイルス薬）
AST	aspartate aminotransferase（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ）
AUC	area under plasma concentration-time curve（血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{∞}	area under plasma concentration-time curve from the time of dose administration to infinite time（0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{last}	area under plasma concentration-time curve from the time of dose administration to the time of last quantifiable concentration（0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{τ}	area under plasma concentration-time curve during a dosing interval（投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積）
AUC_{xh}	area under plasma concentration-time curve from the time of dose administration up to x h postdose（0 時間から投与後 x 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）
B.I.D.（b.i.d.）	twice daily（1 日 2 回）
BR	background regimen
BUC	buccal（口腔）
C_{0h}	predose plasma concentration（投与前血漿中濃度）
C_{24h}	plasma concentration at 24 h after dose administration（投与後 24 時間の血漿中濃度）
C_{AVG}	average plasma concentration（平均血漿中濃度）
C_{last}	plasma concentration at the last sampling time（最終定量可能時間の血漿中濃度）
C_{max}	maximum plasma concentration（最高血漿中濃度）
C_{min}	minimum plasma concentration（最低血漿中濃度）

略号又は略称	名称及び内容
$C_{ss,av}$	average steady-state concentration（定常状態における平均血漿中濃度）
CFU	colony forming unit（生菌数）
CI	confidence interval（信頼区間）
CL/F	apparent oral clearance（経口クリアランス）
CPK（CK）	creatine phosphokinase（クレアチンホスホキナーゼ）
CPK（CK）-MB	creatine phosphokinase muscle-brain isoenzyme（CPK-心筋型）
CYP3A4	cytochrome P450 3A4（チトクローム P450 3A4）
DBP	diastolic blood pressure（拡張期血圧）
DMID	Division of Microbiology and Infectious Diseases
DST	drug susceptibility testing（薬剤感受性検査）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
DVT	deep vein thrombosis（深部静脈血栓症）
EBA	early bactericidal activity（早期殺菌活性）
F001	Phase II clinical trial tablet formulation（第 II 相臨床試験で使用した錠剤）
FAS	full analysis set（最大の解析対象集団）
FI	fluctuation index（変動指数）
G001	newly developed tablet formulation（新規に開発した錠剤）
GGT	gamma glutamyl transferase（γ-グルタミルトランスフェラーゼ）
HIV	human immunodeficiency virus（ヒト免疫不全ウイルス）
HP-β-CD	hydroxypropyl-β-cyclodextrin（ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン）
H.S.	at bedtime（就寝前）
H/Z	isoniazid/pyrazinamide（イソニアジド／ピラジナミド）
Ig	immunoglobulin（免疫グロブリン）
IM	intramuscular（筋肉内注射）
IN	inhalation（吸入）
ITT	intent-to-treat
IU	international unit（国際単位）
IV	intravenous（静脈内注射）
λ_z	elimination rate constant（消失速度定数）
LC-MS/MS	liquid chromatography mass spectrometry/mass spectrometry
LDH	lactate dehydrogenase（乳酸脱水素酵素）
LPV/rtv	lopinavir/ritonavir（ロピナビル／リトナビル）
M2	*N*-monodesmethyl metabolite（*N*-モノ脱メチル化ベダキリン）
MDR-TB	multidrug resistant tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］
$MDR_{H\&R}$-TB	multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR［イソニアジド及びリファンピシンに耐性で，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）］
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities（医薬品規制用語集）
MGIT	mycobacteria growth indicator tube（発育インジケーター付き液体培地）
MIC	minimal inhibitory concentration（最小発育阻止濃度）
mITT	modified intent-to-treat
M. tuberculosis	*Mycobacterium tuberculosis*（結核菌）
N/A	not applicable（該当なし）
NAP	not applicable［（用量）該当なし］
NTP	national TB program（国家結核対策プログラム）
N(t)RTIs	nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors［ヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬］
NVP	nevirapine（ネビラピン）
OC	ocular（点眼）
O.D.	once a day（1 日 1 回）
OT	otic（点耳）

略号又は略称	名称及び内容
PA	transanal（経肛門）
$placebo_{MOX}$	moxifloxacin placebo（モキシフロキサシンのプラセボ）
$placebo_{TMC}$	TMC207 placebo（TMC207 のプラセボ）
P.O.	oral（経口）
pre-XDR-TB	pre-extensively drug resistant tuberculosis［pre-超多剤耐性結核（菌）］
PRN	as occasion arises（必要に応じて）
PT	preferred term（基本語）
Q.A.M.	every morning（毎朝）
Q.D.（q.d.）	once daily（1 日 1 回）
Q.I.D.	four times a day（1 日 4 回）
Q.N.	every night（毎晩）
Q.O.D.	every other day（隔日）
Q.P.M.	every evening（毎晩）
QTc	QT interval corrected
QTcB	QT interval corrected for heart rate using Bazett’s formula（Bazett 補正 QT）
QTcF	QT interval corrected for heart rate using Fridericia’s formula（Fridericia 補正 QT）
QWK	every week（週 1 回）
QxH(R)	every x hours（x 時間ごと）
QxMO	every x months（x カ月ごと）
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$	-（ベダキリンと *N*-モノ脱メチル化ベダキリンの AUC_{τ} の比）
REMA	Resazurin Microtiter Assay
SBP	systolic blood pressure（収縮期血圧）
SC	subcutaneous［皮下（注射）］
SD	standard deviation（標準偏差）
SMQ	standardized MedDRA query（標準検索式）
SOC	system organ class（器官別大分類）
STAT	immediately（即時）
$t_{1/2}$	elimination half-life（消失半減期）
$t_{1/2term}$	terminal elimination half-life（最終相における消失半減期）
t_{last}	time point corresponding to the last measurable plasma concentration（最終定量可能時間）
t_{max}	time to reach the maximum plasma concentration（最高血漿中濃度到達時間）
TB	tuberculosis［結核（菌）］
T.D.S.	to be taken three times a day［1 日 3 回（服用）］
T.I.D.	three times a day（1 日 3 回）
T.I.W.（t.i.w.）	3 times a week（週 3 回）
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
T.O.	topical（局所）
TRD	terizidone
TSP	Tuberculosis Symptoms Profile
ULN	upper limit of laboratory normal range（基準値上限）
Vd/F	apparent volume of distribution（見かけの分布容積）
XDR-TB	extensively drug resistant tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］

略号	定義
MDR-TB	少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核（菌）
$MDR_{H\&R}$-TB	リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示し，pre-XDR-TB 及び XDR-TB を除く多剤耐性結核（菌）
MIC_{50} 及び MIC_{90}	50%及び 90%の分離株の発育が阻止される MIC
pre-XDR-TB	MDR-TB のうち，フルオロキノロン系抗結核薬（以下，フルオロキノロン）又は注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシン）のいずれか 1 種類に耐性を示す結核（菌）
XDR-TB	リファンピシン，イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて，注射用二次抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシンのいずれか 1 剤以上）に耐性を示す結核（菌）

2.7.6　個々の試験のまとめ

本項では，評価資料とした 4 試験及び参考資料とした 11 試験の全 15 試験について，臨床試験一覧表と個々の試験の概要を記載した。

全臨床試験一覧表

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-C108	5.3.1.2.1 （2.7.6.1）	・食後に TMC207 をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの，経口液剤の投与に対する相対的バイオアベイラビリティの評価 ・TMC207 をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの経口液剤投与に対する相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響の評価 ・試験製剤としてカプセル剤及び錠剤，標準製剤として経口液剤を単回経口投与したときの TMC207 の短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 2 パネル ランダム化 3 期クロスオーバー	セッション I，II，及び III の期間中，パネル 1 の被験者に以下に示す投与 A，B 及び C を，パネル 2 の被験者に投与 A，D 及び E をランダム化計画に従った投与順序で単回投与した。各セッション間に 3 週間以上の休薬期間を設定した。 投与 A：食後に TMC207 100 mg 経口液剤 投与 B：食後に TMC207 100 mg カプセル剤 投与 C：絶食下に TMC207 100 mg カプセル剤 投与 D：食後に TMC207 100 mg 錠剤 投与 E：絶食下に TMC207 100 mg 錠剤	24 例	健康被験者	3 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-TiDP13-C111	5.3.1.2.2 （2.7.6.2）	主目的 TMC207 100 mg を含む 2 種の錠剤（海外第 II 相試験で使用した錠剤及び新規に開発した錠剤）を食後及び絶食下に単回経口投与したときのベダキリンの相対的バイオアベイラビリティの評価 副次目的 ・食後及び絶食下に TMC207 を単回経口投与したときの *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態の TMC207 製剤（海外第 II 相試験で使用した錠剤及び新規に開発した錠剤）間での比較 ・TMC207 の各製剤を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響の評価 ・原薬（API）の粒径分布のバイオアベイラビリティに対する影響の評価 ・TMC207 を単回投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	2 パネル 非盲検 ランダム化 3 期クロスオーバー	各パネルで，被験者を投与順序が異なる 6 つのグループのいずれかにランダムに割り付けた。パネル A では標準的な朝食後に以下の投与を，パネル B では絶食下に以下の投与を実施した。 パネル A 投与 A：食後に TMC207 100 mg（F001）を単回投与 投与 B：食後に TMC207 100 mg（G001）（API：fine grade）を単回投与 投与 C：食後に TMC207 100 mg（G001）（API：coarse grade）を単回投与 パネル B 投与 D：絶食下に TMC207 100 mg（F001）を単回投与 投与 E：絶食下に TMC207 100 mg（G001）（API：fine grade）を単回投与 投与 F：絶食下に TMC207 100 mg（G001）（API：coarse grade）を単回投与	28 例	健康被験者	3 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	R207910-CDE-101	5.3.3.1.1 （2.7.6.3）	パート 1：TMC207 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態の評価 パート 2：TMC207 を単回経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態に対する食事の影響の評価	パート 1：ランダム化，二重盲検，プラセボ対照 パート 2：ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバー	パート 1：標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを単回投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後，次段階の高用量コホートに進むこととした。TMC207 の用量は 10，30，100，300，450，及び 700 mg であった。 パート 2：パート 1 とは別に被験者をランダム化し，一晩絶食後及び標準的な朝食の摂取直後に TMC207 300 mg を単回投与した。	パート 1：54 例 パート 2：12 例	健康被験者	パート 1：単回 パート 2：2 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	R207910-CDE-102	5.3.3.1.2 （2.7.6.4）	TMC207 を反復経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態の評価	二重盲検 ランダム化 プラセボ対照	標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに TMC207 又はプラセボを投与した。TMC207 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後に，次段階の高用量コホートに移行可能であるかを判断することとした。TMC207 の 1 日用量は 50，150，及び 400 mg であった。	27 例	健康被験者	14 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-TiDP13-C112	5.3.3.3.1 （2.7.6.5）	TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリン及び M2 の薬物動態，安全性及び忍容性の評価	非盲検	標準的な朝食を摂取した後に，TMC207 400 mg を単回投与した。	16 例	健康被験者，中等度の肝機能障害を有する被験者	単回	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	R207910BAC1003	5.3.3.4.1 （2.7.6.6）	・TMC207 を単回経口投与したときの薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響の評価 ・TMC207 を単回投与したときに，リファンピシンを併用した場合の安全性及び忍容性の評価	1-sequence 非盲検	一晩の絶食後，TMC207 300 mg を液剤として単回投与した（Day 1）。Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg とともに TMC207 300 mg を投与した。	16 例	健康被験者	8 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-C104	5.3.3.4.2 （2.7.6.7）	・イソニアジド／ピラジナミドの薬物動態に対する TMC207 の反復投与の影響の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するイソニアジド／ピラジナミドの反復投与の影響の評価 ・TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence クロスオーバー	セッション I：各被験者はイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を 1 日 1 回，5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1 から Day 15 まで TMC207 400 mg を 1 日 1 回投与し，Day 11 から Day 15 まではイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を 1 日 1 回併用投与した（投与 B）。	24 例	健康被験者	20 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-C109	5.3.3.4.3 （2.7.6.8）	・ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するケトコナゾール反復併用投与の影響の評価 ・ケトコナゾールの薬物動態に対する TMC207 反復併用投与の影響の評価 ・TMC207 とケトコナゾールを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence クロスオーバー	セッション I：ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を 1 日 1 回，3 日間投与した（投与 A）。 セッション II：Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤 10 mL）を 1 日 1 回投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。	16 例	健康被験者	17 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-TiDP13-C110	5.3.3.4.4 （2.7.6.9）	主目的 TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び M2 の薬物動態に対する定常状態におけるロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg 1 日 2 回投与の影響の評価 副次目的 ・定常状態における血漿中ロピナビル／リトナビル濃度に対する単回併用投与時の TMC207 の影響の評価 ・定常状態におけるロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 ランダム化 クロスオーバー	2 つのセッションの期間中，被験者にランダム化した順序で 2 種類の投与（投与 A と投与 B）を行った。 投与 A：Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。 投与 B：Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を 1 日 2 回で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回，併用投与した。	16 例	健康被験者	25 日間	完了 完全な報告書
薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207-TiDP13-C117	5.3.3.4.5 （2.7.6.10）	主目的 TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び M2 の薬物動態に対する定常状態におけるネビラピン 200 mg 1 日 2 回投与の影響の評価 副次目的 ・ネビラピン 200 mg 1 日 2 回投与時定常状態における血漿中ネビラピン濃度に対する単回併用投与時の TMC207 400 mg の影響の評価 ・定常状態におけるネビラピン及び TMC207 400 mg 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性の評価	非盲検 1-sequence	ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン（200 mg を 1 日 1 回 2 週間投与した後，200 mg を 1 日 2 回で 4 週間投与）及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を 1 日 2 回で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg 1 日 2 回及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬は継続投与した。	16 例	ヒト免疫不全ウイルス-1 感染被験者	TMC207：2 日間 ネビラピン＋2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬：8 週間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
QT 薬物動態 安全性 （海外第 I 相）	TMC207TBC1003	5.3.4.1.1 （2.7.6.11）	主目的 QT 及び QTc 間隔に対する影響の TMC207 800 mg 単回投与とプラセボ投与での比較 副次目的 ・QT 間隔以外の心電図パラメータ（RR 間隔，心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔）に対する TMC207 800 mg 単回投与の影響の評価 ・TMC207 800 mg を単回投与したときのベダキリン及び M2 の薬物動態の評価 ・ベダキリン，M2 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔との関係の評価 ・本治験の感度の評価［すなわち，健康被験者を対象に，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与（陽性対照）の QT/QTc 間隔に対する影響の評価］ ・TMC207 800 mg を単回投与したときの短期的な安全性及び忍容性の評価	二重盲検 ランダム化 プラセボ及び陽性対照 並行群間比較	Group 1，Group 2 又は Group 3 にランダムに割り付け，各グループで投与 A 又は投与 B を実施した。 投与 A：Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボを単回投与した。 投与 B：Day 1 に TMC207 のプラセボを単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。	88 例	健康被験者	2 日間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書添付場所	試験の目的	試験デザイン及び対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者又は患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 薬物動態 （海外第 IIb 相）	TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	5.3.5.1.1-1 （2.7.6.12.1）	主目的 TMC207 又はプラセボを background regimen（BR）薬と 8 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性），薬物動態，安全性及び忍容性の評価 副次目的 ・TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中ベダキリン／M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態の評価 ・TMC207 と BR 薬との薬物相互作用の探索 ・有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性の探索 ・TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与したときの安全性及び忍容性の評価及び比較	ステージ別 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）1 日 1 回と BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）週 3 回と BR 薬を 6 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	47 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬物動態 （海外第 IIb 相）	TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	5.3.5.1.1-2 （中間報告） 5.3.5.1.1-3 （最終報告） 5.3.5.1.1-4 （最終報告補遺） （2.7.6.12.2）	主目的 TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性）におけるプラセボに対する優越性の検証 副次目的 ・TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中のベダキリン及び M2 の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態の評価 ・有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性の探索 ・TMC207 又はプラセボを BR 薬と 24 週間併用投与したときの，安全性及び忍容性の評価及び比較	ステージ別 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）1 日 1 回と BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）週 3 回と BR 薬を 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含めて 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	160 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 薬物動態 （海外第 IIa 相）	TMC207-C202	5.3.5.2.1 （2.7.6.13）	主目的 3 用量の TMC207 単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性（喀痰中の結核菌数を指標とする）の，標準用量のリファンピシン単剤又はイソニアジド単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性との比較 副次目的 TMC207 を反復経口投与したときの短期的な安全性，忍容性及び薬物動態を評価	非盲検 実薬対照 ランダム化	TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 リファンピシン群：リファンピシン 600 mg を 7 日間，1 日 1 回投与 イソニアジド群：イソニアジド 300 mg を 7 日間，1 日 1 回投与	75 例	治療経験のない喀痰塗抹陽性の肺結核症患者	7 日間	完了 完全な報告書
有効性 安全性 薬物動態 （海外第 IIb 相）	TMC207-TiDP13-C209	5.3.5.2.2-1 （中間報告） 5.3.5.2.2-2 （最終報告） （2.7.6.14）	・TMC207 を多剤併用療法に併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態，及び安全性と有効性について薬物動態／薬力学関連性の評価 ・結核症状を Tuberculosis Symptoms Profile により評価したときの TMC207 の有効性，及び Tuberculosis Symptoms Profile 評価法の特性の検証	非盲検 単群	治験薬投与期 Week 1 及び 2：TMC207 400 mg（それぞれ 4 錠）1 日 1 回，及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg（それぞれ 2 錠）週 3 回，及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 結核治療期 BR 薬を治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。	233 例	喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核による肺結核症患者	18～24 カ月間	完了 完全な報告書

試験の種類	試験番号	試験報告書 添付場所	試験の目的	試験デザイン 及び 対照の種類	被験薬及び対照薬 投与方法／投与経路	被験者数	健康被験者 又は 患者の診断名	投与期間	試験の進行状況 報告書の種類
有効性 安全性 薬物動態 （国内第 II 相）	TMC207TBC2001	5.3.5.2.3 （中間報告） 5.3.5.2.4 （中間報告） （2.7.6.15）	・多剤併用療法の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの安全性及び有効性の評価 ・ベダキリン及び M2 の薬物動態の検討	非盲検 単群	治療期 Week 1～2：TMC207 400 mg 1 日 1 回及び BR 薬を 2 週間併用投与した。 Week 3～24：TMC207 200 mg 週 3 回及び BR 薬を 22 週間併用投与した。 延長期 Week 25～48：延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合，TMC207 200 mg 週 3 回及び BR 薬の併用投与を最長 24 週間延長した。 治療期及び BR 単独投与期 BR 薬を喀痰培養陰性化後 78 週間以上，最長で Day 1 から 102 週間投与した。	6 例	多剤耐性結核による肺結核症患者	最短： 喀痰培養陰性化後 78 週間 最長：Day 1 から 102 週間	実施中 中間報告書

2.7.6.1　海外臨床第 I 相試験（TMC207-C108 試験，参考資料：5.3.1.2.1）

2.7.6.1.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-C108

(2) 治験の標題

健康被験者を対象に，TMC207 をカプセル剤又は錠剤として絶食下及び食後に単回投与したときの，経口液剤の食後投与に対する相対的バイオアベイラビリティ試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（オランダ）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

1. 食後に TMC207 をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの，経口液剤の投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する。
2. TMC207 をカプセル剤又は錠剤として単回経口投与したときの経口液剤投与に対する相対的バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を評価する。
3. 試験製剤としてカプセル剤及び錠剤，標準製剤として経口液剤を単回経口投与したときの TMC207 の短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康男性被験者を対象に，TMC207 をカプセル剤又は錠剤（試験製剤）として絶食下及び食後に投与したときの，経口液剤（標準製剤）の食後投与に対する相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，非盲検，2 パネル，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。健康男性被験者 24 例を評価対象とし，12 例ずつ 2 パネルに分けた。セッション I，II，及び III

の期間中，パネル 1 の被験者に以下に示す投与 A，B 及び C を，パネル 2 の被験者に投与 A，D 及び E をランダム化計画に従った投与順序で投与した。すべてのセッションで TMC207 100 mg を単回投与し，投与 A では食後に経口液剤，投与 B では食後にカプセル剤，投与 C では絶食下にカプセル剤，投与 D では食後に錠剤，投与 E では絶食下に錠剤を Day 1 にそれぞれ投与した。各パネルのセッションの間に 3 週間以上の休薬期間を設定した。各セッションでは，ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態プロファイルを投与後 240 時間まで評価した。また，短期的な安全性及び忍容性も評価した。

(9) 被験者数

24 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，6 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値の異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

F004 は TMC207 を溶解させた 40 mg/mL 経口液剤である。F006 は TMC207 100 mg を含むカプセル剤，F001 は TMC207 100 mg を含む錠剤である。

Treatment	Treatment A	Treatment B	Treatment C	Treatment D	Treatment E
Dosage	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Dosage Form	Oral solution	Capsule	Capsule	Tablet	Tablet
(TF No.)	(F004)	(F006)	(F006)	(F001)	(F001)
Usage	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

(12) 投与期間

各セッションで 11 日以上

(13) 併用禁止薬

- 治験薬以外のすべての薬剤（アセトアミノフェンを除く）
- アセトアミノフェンは，各セッションにおける治験薬投与日の 3 日前まで使用可とした。その後は，1 日あたり 500 mg×3 回以下かつ 1 週間あたり 3 g 以下で使用可とした。
- 発疹及び／又はそう痒症に対するセチリジン，レボセチリジン，副腎皮質ホルモン外用剤，及び抗そう痒薬，並びに悪心に対する制吐薬，下痢に対するロペラミドの使用は許容した。

(14) 評価基準

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，ベダキリン及び M2 の薬物動態を測定した。

- Day 1（治験薬投与前，治験薬投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），及び Day 2，3，4，5，6，7，9，11 の朝
- 治験薬投与中止時（同意撤回の場合を除く）

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液検体及び尿検体を採取し，評価した。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類に基づき評価した。

- スクリーニング時
- 各セッションの Day 1（治験薬投与前）及び Day 4，11
- 治験薬投与を中止した場合（同意撤回の場合を除く）は，投与中止時及び投与中止後の後観察期
- 治験薬投与終了後の後観察期

バイタルサイン及び心電図：以下の時点で評価した。

- スクリーニング時
- Day 1（治験薬投与前，治験薬投与後 2，5，12 時間），及び Day 2，3，4，11
- 治験薬投与を中止した場合（同意撤回の場合を除く）は，投与中止時及び投与中止後の後観察期
- 治験薬投与終了後の後観察期

身体所見：以下の時点で評価した。

- スクリーニング時
- 治験薬投与を中止した場合（同意撤回の場合を除く）は，投与中止時及び投与中止後の後観察期
- 治験薬投与終了後の後観察期

呼気アルコール検査：Day -1 に評価した。

(15) 統計手法

ベダキリン及び M2 の血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータは，検体採取時点ごとに記述統計量で要約した。

ベダキリン及び M2 について，パネル 1 の投与 B（食後にカプセル剤投与）と投与 A（食後に経口液剤投与），パネル 1 の投与 B（食後にカプセル剤投与）と投与 C（絶食下でカプセル剤投与），パネル 2 の投与 D（食後に錠剤投与）と投与 A（食後に経口液剤投与），パネル 2 の投与 D（食後に錠剤投与）と投与 E（絶食下で錠剤投与）をそれぞれ比較した。主要な薬物動態パラメータを最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，投与順及びセッション，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。投与，セッション及び投与順の影響に関する統計学的な有意水準は，それぞれ 5%，5%及び 10%とした。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.1-1 に示す。

表 2.7.6.1-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	Panel 1	Panel 2	All subjects
Number of Subjects Entered (M/F)	12/0	12/0	24/0
Age: median (range), yrs	35.0 (20-53)	48.5 (19-54)	41.0 (19-54)
Dropouts - Reason	0	0	0

薬物動態

ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2（パネル 1）及び表 2.7.6.1-3（パネル 2）に，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-4（パネル 1）及び表 2.7.6.1-5（パネル 2）に示す。

表 2.7.6.1-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル 1）

Pharmacokinetics of TMC207 Panel 1 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment B: Beads in capsule, fed	Treatment C: Beads in capsule, fasted
n	12	12[a]	12
C_{0h}, ng/mL	5.398 ± 5.316	6.177 ± 5.462	8.518 ± 8.262
t_{max}, h	4.0 (2.0 - 6.0)	6.0 (3.0 - 8.0)	8.0 (4.0 - 8.0)
C_{max}, ng/mL	641.7 ± 199.4	708.2 ± 207.9	370.1 ± 91.44
AUC_{last}, ng·h/mL	16270 ± 4917	16710 ± 5815	12740 ± 4383
AUC_{∞}, ng·h/mL	20140[b] ± 6832[b]	20520[b] ± 7466[b]	18020[b] ± 8436[b]
$t_{1/2term}$, h	146.5[b] ± 34.60[b]	153.5[b] ± 40.33[b]	185.6[b] ± 76.76[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	B vs A	B vs C
n	-	12	12
C_{max}	-	111.0 (97.42 - 126.4)	189.4 (170.1 - 210.9)[c]
AUC_{last}	-	101.4 (94.94 - 108.3)	130.7 (119.5 - 142.9)[c]

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05

表 2.7.6.1-3 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル 2）

Pharmacokinetics of TMC207 Panel 2 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment D: Fumarate salt in tablet, fed	Treatment E: Fumarate salt in tablet, fasted
n	12	12	12[a]
C_{0h}, ng/mL	4.828 ± 4.324	5.885 ± 6.829	7.748 ± 6.766
t_{max}, h	5.5 (3.0 - 8.0)	4.5 (3.0 - 6.0)	8.0 (4.0 - 12.0)
C_{max}, ng/mL	739.1 ± 220.3	732.8 ± 180.7	282.5 ± 90.20
AUC_{last}, ng·h/mL	17210 ± 4916	17580 ± 4944	9361 ± 3604
AUC_{∞}, ng·h/mL	20830[b] ± 5824[b]	20660[b] ± 6552[b]	11340[b] ± 5338[b]
$t_{1/2term}$, h	148.8[b] ± 54.56[b]	129.6[b] ± 19.77[b]	145.7[b] ± 52.62[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	D vs A	D vs E
n	-	12	12
C_{max}	-	100.4 (91.96 - 109.6)	262.5 (223.0 - 308.8)[c]
AUC_{last}	-	103.0 (93.91 - 112.9)	194.5 (167.1 - 226.4)[c]

[a] n=9 for AUC_{∞} and $t_{1/2term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05

表 2.7.6.1-4 M2 の薬物動態パラメータ（パネル 1）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite Panel 1 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment B: Beads in capsule, fed	Treatment C: Beads in capsule, fasted
n	12	12[a]	12
C_{0h}, ng/mL	2.857 ± 2.331	3.194 ± 2.418	3.752 ± 2.900
t_{max}, h	12.0 (5.0 - 12.0)	12.0 (8.0 - 144.0)	12.0 (5.0 - 48.0)
C_{max}, ng/mL	15.58 ± 5.646	15.17 ± 4.096	20.32 ± 5.659
AUC_{last}, ng·h/mL	2407 ± 681.8	2388 ± 633.1	2601 ± 922.6
AUC_{∞}, ng·h/mL	9447[b] ± 8929[b]	7229[b] ± 2514[b]	23950[b] ± 56850[b]
$t_{1/2term}$, h	532.0[b] ± 413.0[b]	429.6[b] ± 186.2[b]	1331[b] ± 3365[b]
LS mean ratio (90% CI), %			
	-	B vs A	B vs C
n	-	12	12
C_{max}	-	98.87 (90.93 - 107.5)	75.18 (67.53 - 83.68)[c]
AUC_{last}	-	99.16 (96.00 - 102.4)	95.98 (79.71 - 115.6)

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2term}$
[b] accurate determination not possible
[c] p-value < 0.05

表 2.7.6.1-5 M2 の薬物動態パラメータ（パネル 2）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite Panel 2 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	Treatment A: Oral solution, fed	Treatment D: Fumarate salt in tablet, fed	Treatment E: Fumarate salt in tablet, fasted
n	12	12[a]	12[a]
C_{0h}, ng/mL	3.291 ± 2.840	3.092 ± 2.787	3.951 ± 3.348
t_{max}, h	12.0 (8.0 - 12.0)	12 (12.0 - 72.0)	12.0 (12.0 - 24.0)
C_{max}, ng/mL	16.19 ± 4.897	16.22 ± 3.340	16.46 ± 7.577
AUC_{last}, ng·h/mL	2300 ± 707.0	2328 ± 478.1	2283 ± 1103
AUC_{∞}, ng·h/mL	6507[b] ± 2122[b]	6260[b] ± 1817[b]	5482[b] ± 3000[b]
$t_{1/2term}$, h	414.8[b] ± 154.9[b]	367.6[b] ± 110.7[b]	315.9[b] ± 94.29[b]
LS mean ratio (90% CI), %[c]			
	-	D vs A	D vs E
n	-	12	12
C_{max}	-	102.8 (91.00 - 116.0)	105.8 (92.15 - 121.5)
AUC_{last}	-	103.4 (96.35 - 110.9)	112.0 (99.09 - 126.6)

[a] n=11 for AUC_{∞} and $t_{1/2term}$
[b] accurate determination not possible
[c] due to strong period effect, results are indicative only

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.1-6 に示す。

表 2.7.6.1-6 有害事象の要約

Safety (n = number of subjects with data)	Treatment A OS fed (n=24)	Treatment B Capsule fed (n=12)	Treatment C Capsule fasted (n=12)	Treatment D Tablet fed (n=12)	Treatment E Tablet fasted (n=12)
Adverse Events (AEs)					
Most frequently reported AEs (reported in > 2 subject during any treatment period), n (%)					
頭痛	4 (16.7)	2 (16.7)	3 (25.0)	3 (25.0)	1 (8.3)
鼻咽頭炎	3 (12.5)	1 (8.3)	1 (8.3)	0	1 (8.3)
n (%) with 1 or more AEs	11 (45.8)	6 (50.0)	5 (41.7)	6 (50.0)	5 (41.7)
n (%) of deaths	0	0	0	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs	0	0	0	0	0
n (%) of treatment stopped due to AEs	0	0	0	0	0
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	0	0	0	0	1 (8.3)

臨床検査：

臨床検査値（中央値）の推移において，一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。TMC207 投与中に認められた Grade 3 の臨床検査値異常は，絶食下の TMC207 錠剤投与で発現したリパーゼ増加の 1 件のみであった。このリパーゼ増加は Grade 3 の有害事象としても報告され，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。他に有害事象として報告された臨床検査値異常は認められなかった。

尿検査：

尿検査関連の異常の発現は偶発的であり，有害事象として報告された異常は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図：

本治験期間を通して，バイタルサイン及び心電図パラメータ（中央値）に臨床的に重要な変動は認められなかった。有害事象として報告されたバイタルサイン及び心電図パラメータの異常は認められなかった。

身体所見：

後観察期ではすべての被験者でスクリーニング時からの新たな所見は認められなかった。

結論

ベダキリンの薬物動態は，本治験で検討した製剤による違いは認められなかったが，食後投与と絶食下投与との間に明確な差が認められた。食後投与での C_{max} の最小二乗平均値の比は錠剤／経口液剤で 100.4%，AUC_{last} の最小二乗平均値の比は 103.0%であり，カプセル剤／経口液剤ではそれぞれ 111.0%及び 101.4%であった。錠剤及びカプセル剤の食後投与時の C_{max} 及び AUC_{last} は，絶食下投与と比較して高かった。C_{max} の最小二乗平均値の比（食後投与／絶食下投与）は，錠剤で 262.5%，AUC_{last} の最小二乗平均値の比は 194.5%であり，カプセル剤でそれぞれ 189.4%及び 130.7%であった。

健康被験者を対象に TMC207 のカプセル剤又は錠剤を食後又は絶食下に投与したとき，経口液剤と比較しておおむね良好な安全性及び忍容性が示された。

2.7.6.2　海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C111 試験，参考資料：5.3.1.2.2）

2.7.6.2.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C111

(2) 治験の標題

健康被験者を対象に，TMC207 100 mg を含む 2 種の錠剤を食後及び絶食下に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，2 パネル，非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

主目的：

健康被験者を対象に， TMC207 100 mg を含む 2 種の錠剤（第 II 相臨床試験で使用した錠剤及び新規に開発した錠剤）を食後及び絶食下に単回経口投与したときのベダキリンの相対的バイオアベイラビリティを評価する。

副次目的：

- 健康被験者を対象に，食後及び絶食下に TMC207 を単回経口投与したときの *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態を，TMC207 の製剤（第 II 相臨床試験で使用した錠剤及び新規に開発した錠剤）間で比較する。
- 健康被験者を対象に，TMC207 の各製剤を単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティに対する食事の影響を評価する。
- 原薬（API）の粒径分布のバイオアベイラビリティに対する影響を評価する。

・ 健康被験者を対象に，TMC207 を単回投与したときの短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，第 II 相臨床試験で使用した錠剤（F001），及び新規に開発した錠剤（G001）として，TMC207 100 mg を食後及び絶食下に単回経口投与したときの相対的バイオアベイラビリティを評価する，第 I 相，2 パネル，非盲検，ランダム化，3 期クロスオーバー試験であった。また，G001 における API の粒径分布のバイオアベイラビリティに対する影響を評価した。

目標被験者数は健康被験者 24 例とし，2 パネルのいずれかに 12 例ずつ割り付けることとした。各パネルで，被験者を投与順序が異なる 6 つのグループのいずれかにランダムに割り付けた。パネル A では標準的な朝食後に以下の投与を，パネル B では絶食下に以下の投与を実施した。

パネル A：

投与 A：食後に TMC207 100 mg（F001）を単回投与

投与 B：食後に TMC207 100 mg（G001）（API：fine grade）を単回投与

投与 C：食後に TMC207 100 mg（G001）（API：coarse grade）を単回投与

パネル B：

投与 D：絶食下に TMC207 100 mg（F001）を単回投与

投与 E：絶食下に TMC207 100 mg（G001）（API：fine grade）を単回投与

投与 F：絶食下に TMC207 100 mg（G001）（API：coarse grade）を単回投与

3 つのセッション（セッション I，II，III）において，F001 又は API grade が異なる 2 つの G001 のいずれかとして，TMC207 100 mg を単回投与した。各被験者は，ランダムな順序ですべての製剤の投与を受けた（Williams design）。各セッションの間に 4 週間の休薬期間を設定した。

各投与後 672 時間（28 日）にわたり，ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルを評価した。

治験期間を通して，安全性及び忍容性を評価した。

(9) 被験者数

28 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，3 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値の異常又は疾患を有していない健康な者を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

F001 は有効成分のフマル酸塩 R403323，乳糖水和物，非組換えトウモロコシデンプン，ヒプロメロース，ポリソルベート 20，結晶セルロース，クロスカルメロースナトリウム，軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムから成る。G001 は内核錠にクロスカルメロースナトリウムの代わりにクロスポビドンを使用していること及び白色のフィルムコーティングを施していることを除き，F001 と同一組成の錠剤である。

Treatment	TMC207	TMC207	TMC207
Concentration	100 mg	100 mg	100 mg
Dosage Form (No.)	Phase II tablet (F001)	Tablet (G001), fine API grade	Tablet (G001), coarse API grade
Usage	Oral	Oral	Oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]

(12) 投与期間

各セッションで単回投与（各セッション間の休薬期間は 4 週間）

(13) 併用禁止薬

すべての一般用医薬品は治験薬の初回投与の 7 日前まで，処方薬は治験薬の初回投与の 14 日前までに中止することとした［イブプロフェン及びアセトアミノフェンを除く］。また，治験薬最終投与の 14 日後まで，治験薬以外の薬剤の使用をすべて禁止した［イブプロフェン及びアセトアミノフェンを除く］。治験薬の初回投与の 14 日前から最終投与の 14 日後まで，ハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。

イブプロフェン及びアセトアミノフェンは，最初のセッションでの治験薬の初回投与の 3 日前までは，被験者の判断により使用可とした。最初のセッションでの治験薬の初回投与の 3 日前から，最終セッションにおける薬物動態用血液検体採取時までは，治験担当医師の判断によりイブプロフェン（1 日あたり 800 mg 以下）又はアセトアミノフェン（1 日あたり 1000 mg 以下）の使用を許容した。

皮膚反応，発疹，又はアレルギー反応に対してはセチリジン，レボセチリジン，副腎皮質ホルモン外用剤又は抗そう痒薬，悪心に対しては制吐薬，下痢に対してはロペラミドの使用を許容した。

(14) 評価基準

<u>薬物動態</u>

以下の時点で血液検体を採取し，ベダキリン及び M2 の薬物動態を測定した。

- すべてのセッションの Day 1（治験薬投与前及び投与後の複数の時点），Day 2，3，4，6，8，10，12，15，22，29
- 治験薬投与を中止した被験者（同意撤回の場合を除く）では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：血液生化学検査及び血液学的検査用の血液検体，並びに尿検査用の尿検体を以下の時点で採取し，評価した。なお，臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類及び臨床検査基準値に基づき評価した。

- スクリーニング時
- すべてのセッションの Day 1（治験薬投与前），Day 2，15，29
- 最終セッションにおける薬物動態用血液検体採取の 7 日後，30～35 日後
- 治験薬投与を中止した被験者（同意撤回の場合を除く）では，投与中止時点又は投与中止の翌朝，及び投与中止の 7 日後，30～35 日後

血液生化学検査用検体はすべて 10 時間以上の絶食後に採取した。

バイタルサイン及び心電図：以下の時点でバイタルサイン及び心電図を測定し，評価した。

- スクリーニング時
- すべてのセッションの Day 1［治験薬投与前 2 時間（心電図及びバイタルサイン），治験薬投与後 4 時間（心電図のみ）］，Day 2，15，29
- 最終セッションにおける薬物動態用血液検体採取の 7 日後，30～35 日後（バイタルサインのみ）

治験薬投与を中止した被験者（同意撤回の場合を除く）では，投与中止時点又は投与中止の翌朝，投与中止の 7 日後，30～35 日後にバイタルサインのみを追加測定した。

身体所見：皮膚検査及び眼底検査を伴う眼科精密検査を含む身体所見を以下の時点で評価した。

- スクリーニング時
- 最終セッションにおける薬物動態用血液検体採取の 7 日後
- 治験薬投与を中止した被験者（同意撤回の場合を除く）では，投与中止の 7 日後

皮膚検査を含む身体所見を以下の時点で評価した。

- Day -1
- 最終セッションにおける薬物動態用血液検体採取の 30～35 日後
- 治験薬投与を中止した被験者（同意撤回の場合を除く）では，投与中止時点又は投与中止の翌朝，投与中止の 30～35 日後

(15) 統計手法

ベダキリン及び M2 の血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。

ベダキリン及び M2 について，パネル A では投与 B 及び投与 C を評価対象，投与 A を対照とし，パネル B では投与 E 及び投与 F を評価対象，投与 D を対照として統計解析を実施した。ベダキリン及び M2 の曝露量に対する API の粒径分布の影響については，パネル A では投与 B を評価対象，投与 C を対照とし，パネル B では投与 E を評価対象，投与 F を対照として評価した。主要な薬物動態パラメータを最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から投与後 72 時間及び 672 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{72h} 及び AUC_{672h}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，投与順及びセッション，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。主要な薬物動態パラメータについては，最小二乗平均値の比の 90%信頼限界を事前に規定した限界（0.80～1.25）と比較した。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.2-1 に示す。

表 2.7.6.2-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	Panel A	Panel B	All
Number of Subjects Entered (M/F)	11/2	15/0	26/2
Age: median (range), yrs	43.0 (21; 54)	43.0 (22; 55)	43.0 (21; 55)
Dropouts (withdrew consent)	2	3	5

薬物動態

パネル A 及び B における TMC207 100 mg の単回投与後のベダキリンの薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.2-2 及び表 2.7.6.2-3 に示す。また，M2 の薬物動態パラメータを，それぞれ表 2.7.6.2-4 及び表 2.7.6.2-5 に示す。

表 2.7.6.2-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル A：食後投与）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel A: A single dose of 100 mg TMC207 under fed conditions		
	Phase II clinical trial tablet (F001) (reference 1)	Filmcoated tablet (G001), fine API grade (test 1)	Filmcoated tablet (G001), coarse API grade (test 2)
n	12	12[b]	12[c]
C_{max}, ng/mL	1153 ± 330.8	1037 ± 317.2	927.3 ± 448.4
t_{max}, h	5.5 (2.0-6.0)	4.0 (2.0-6.0)	5.5 (3.0-6.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	15430 ± 4975	14640 ± 4515	12500 ± 5510
AUC_{672h}, ng·h/mL	27730 ± 12540	26450 ± 10010	22270 ± 9036
AUC_{∞},ng·h/mL[a]	47470 ± 30340	34830 ± 13800	33190 ± 15220
LS mean ratio (90% CI)			
	Test 1 vs reference 1	Test 2 vs reference 1	Test 1 vs test 2
n	12 vs 12	12 vs 12	12 vs 12
C_{max}	0.91 (0.78 - 1.05)	0.74 (0.61 - 0.90)	1.23 (1.00 - 1.50)
AUC_{72h}	0.94 (0.90 - 0.99)	0.77 (0.66 - 0.90)	1.24 (1.08 - 1.43)
AUC_{672h}	0.96 (0.92 - 1.00)	0.80 (0.70 - 0.91)	1.21 (1.08 - 1.37)

[a] Accurate determination not possible
[b] n=10 for AUC_{∞}
[c] n=9 for AUC_{∞}

表 2.7.6.2-3 ベダキリンの薬物動態パラメータ（パネル B：絶食下投与）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel B: A single dose of 100 mg TMC207 under fasted conditions		
	Phase II clinical trial tablet (F001) (reference 2)	Filmcoated tablet (G001), fine API grade (test 3)	Filmcoated tablet (G001), coarse API grade (test 4)
n	13[b]	13[c]	13[d]
C_{max}, ng/mL	323.2 ± 138.6	303.7 ± 174.4	199.6 ± 62.61
t_{max}, h	8.0 (5.0-8.0)	8.0 (6.0-8.0)	8.0 (6.0-12.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	6513 ± 2728	5974 ± 3340	4294 ± 1350
AUC_{672h}, ng·h/mL	11920 ± 5679	11450 ± 6481	7987 ± 1917
AUC_{∞},ng·h/mL[a]	21770 ± 15560	13470 ± 9199	12630 ± 3370
LS mean ratio (90% CI)			
	Test 3 vs reference 2	Test 4 vs reference 2	Test 3 vs test 4
n	13[e] vs 13[e]	13[e] vs 13[e]	13[e] vs 13[e]
C_{max}	0.88 (0.72 - 1.06)	0.64 (0.52 - 0.79)	1.31 (1.00 - 1.72)
AUC_{72h}	0.87 (0.73 - 1.03)	0.68 (0.57 - 0.81)	1.26 (0.97 - 1.63)
AUC_{672h}	0.94 (0.80[f] - 1.10)	0.72 (0.62 - 0.84)	1.21 (0.97 - 1.49)
	Reference 1 vs reference 2	Test 1 vs test 3	Test 2 vs test 4
n	12 vs 13[e]	12 vs 13[e]	12 vs 13[e]
C_{max}	3.75 (2.91 - 4.84)	3.76 (2.79 - 5.06)	4.36 (3.29 - 5.78)
AUC_{72h}	2.44 (1.91 - 3.10)	2.64 (2.00 - 3.50)	2.79 (2.15 - 3.62)
AUC_{672h}	2.38 (1.77 - 3.20)	2.48 (1.83 - 3.37)	2.66 (2.10 - 3.35)

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
[c] n=12 for AUC_{672h}, n=8 for AUC_{∞}
[d] n=12 for AUC_{672h}, n=6 for AUC_{∞}
[e] n=12 for AUC_{672h}
[f] Unrounded value is 0.7980

表 2.7.6.2-4 M2 の薬物動態パラメータ（パネル A：食後投与）

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel A: A single dose of 100 mg TMC207 under fed conditions		
	Phase II clinical trial tablet (F001)	Filmcoated tablet (G001), fine API grade	Filmcoated tablet (G001), coarse API grade
n	13[b]	12[c]	12[d]
C_{max}, ng/mL	11.77 ± 4.981	10.70 ± 3.743	8.923 ± 3.555
t_{max}, h	24.0 (12.0-264.1)	18.0 (6.0-168.0)	24.0 (8.0-169.8)
AUC_{72h}, ng·h/mL	721.0 ± 306.4	661.5 ± 249.6	543.5 ± 242.0
AUC_{672h}, ng·h/mL	4930 ± 2714	4454 ± 1959	3700 ± 1642
AUC_{∞},ng·h/mL[a]	16590 ± 24410	8113 ± 4264	11400 ± 7708

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
[c] n=10 for AUC_{∞}
[d] n=7 for AUC_{∞}
Pre-dose concentrations of M2 were greater than 5% of C_{max} in Periods 2 and 3 in all subjects. Therefore, a formal statistical analysis was not conducted.

表 2.7.6.2-5 M2 の薬物動態パラメータ（パネル B：絶食下投与）

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Panel B: A single dose of 100 mg TMC207 under fasted conditions		
	Phase II clinical trial tablet (F001)	Filmcoated tablet (G001), fine API grade	Filmcoated tablet (G001), coarse API grade
n	13[b]	14[c]	13[d]
C_{max}, ng/mL	10.21 ± 3.792	9.246 ± 4.347	7.213 ± 2.992
t_{max}, h	12.0 (8.0-24.1)	12.0 (8.0-72.0)	12.0 (12.0-48.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	560.7 ± 216.0	507.8 ± 228.2	392.3 ± 125.5
AUC_{672h}, ng·h/mL	3217 ± 1529	3005 ± 1530	2266 ± 838.2
AUC_{∞},ng·h/mL[a]	6820 ± 3873	9902 ± 8117	6286 ± 5213

[a] Accurate determination not possible
[b] n=12 for AUC_{672h} and AUC_{∞}
[c] n=13 for AUC_{672h}, n=11 for AUC_{∞}
[d] n=12 for AUC_{672h}, n=10 for AUC_{∞}
Pre-dose concentrations of M2 were greater than 5% of C_{max} in Periods 2 and 3 in all subjects. Therefore, a formal statistical analysis was not conducted.

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.2-6 に示す。

最も多く認められた有害事象は，パネル A で皮膚裂傷及び頭痛［各 2 例（15.4%）］であり，パネル B で頭痛及び GGT 増加［各 2 例（13.3%）］であった。投与別では，2 例以上に認められた有害事象はパネル A の投与 C で認められた皮膚裂傷，及びパネル B の投与 F で認められた頭痛のみであった。

パネル A と比較してパネル B で多く認められた器官別大分類（SOC）は，胃腸障害［パネル A：0 例，パネル B：4 例（26.7%）］及び臨床検査［パネル A：0 例，パネル B：3 例（20.0%）］であり，その他の有害事象（SOC）の発現割合はパネル間で同程度であった。

認められた有害事象の重症度は，すべて Grade 1 又は 2 であった。

治験担当医師により TMC207 と関連性があると判断された有害事象は，パネル B の投与 D 及び F で 1 例（7.7%）に認められた頭痛のみであった。

発疹又はその他の注目すべき皮膚に関連した有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.2-6 有害事象の要約

Safety (n = number of subjects with data)	Panel A (Fed)				Panel B (Fasted)			
	Tr. A	Tr. B	Tr. C	Whole Trial[a]	Tr. D	Tr. E	Tr. F	Whole Trial[a]
	N=13	N=12	N=12	N=13	N=13	N=14	N=13	N=15
Adverse Events (AEs)								
Most frequently reported AEs (reported in > 1 subject in either panel during whole trial), n (%)								
皮膚裂傷	0	0	2 (16.7)	2 (15.4)	0	0	0	0
頭痛	0	0	1 (8.3)	2 (15.4)	1 (7.7)	0	2 (15.4)	2 (13.3)
GGT 増加	0	0	0	0	0	1 (7.1)	0	2 (13.3)
n (%) with 1 or more AEs	1 (7.7)	1 (8.3)	2 (16.7)	5 (38.5)	3 (23.1)	6 (42.9)	3 (23.1)	10 (66.7)
n (%) of deaths	0	0	0	0	0	0	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
n (%) of study stopped due to AEs	0	0	0	0	0	0	0	0
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	0	0	0	0	0	0	0	0

[a] including AEs reported during screening and follow-up
Tr. = Treatment

臨床検査：

臨床検査値（中央値）の経時推移において，一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

TMC207 投与後に認められた Grade 3 の臨床検査値異常は，パネル A の投与 A で 1 例（7.7%）及び投与 C で 1 例（8.3%）に認められたリパーゼ増加であった。グレード分類に該当したその他の臨床検査値異常はすべて Grade 1 又は 2 であった。

TMC207 投与後に最も多く認められたグレード分類に該当した臨床検査値異常（いずれかの投与において 3 例以上）は，低ナトリウム血症及び GGT 増加であった。グレード分類に該当したその他の臨床検査値異常の発現例数は，いずれの投与においても 2 例以下であった。TMC207 投与後に最も多く認められたグレード分類に該当しなかった臨床検査値異常は，いずれのパネルにおいても，アルブミン，乳酸脱水素酵素，及び総たん白（いずれも基準値下限未満）であった。グレード分類に該当しなかったその他の臨床検査値異常の発現例数は，いずれの投与においても 4 例以下であった。

有害事象として報告された臨床検査値の異常が，パネル B の投与 E で 2 例に認められた（いずれも Grade 1 の GGT 増加であり，治験担当医師により TMC207 との因果関係は「多分なし」と判断された）。

バイタルサイン及び心電図：

バイタルサイン及び心電図パラメータ（中央値）の変化量はおおむね小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった。

TMC207 投与後，立位の拡張期血圧（DBP）異常がパネル A の投与 A で 7 例（53.8%），投与 B で 5 例（41.7%），投与 C で 5 例（41.7%），パネル B の投与 D で 4 例（30.8%），投与 E で 4 例（28.6%），投与 F で 4 例（30.8%）に認められた。これらの立位の DBP 異常は，投与 F で発現した 2 例を除き，Grade 2 以下であった。

有害事象として報告されたバイタルサインの異常が，パネル B の投与 F で 1 例に認められた（Grade 1 の血圧上昇，TMC207 との因果関係は「多分なし」と判断された）。

有害事象として報告された心電図の異常はなかった。

結論

本治験の結果より，TMC207 を食後投与したときの AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，G001（API：fine grade）と F001 で同程度であった。C_{max} は，G001（API；fine grade）で F001 と比較して 9%低かった。TMC207 を絶食下投与したときの AUC_{72h} は F001 と比較して G001（API：fine grade）で 13%，AUC_{672h} は 6%，及び C_{max} は 12%それぞれ低かった。食後投与の AUC_{72h} は F001 と比較して G001（API：coarse grade）で 23%，絶食下投与の AUC_{72h} は 32%それぞれ低く，食後投与の AUC_{672h} は 20%，絶食下投与の AUC_{672h} は 28%それぞれ低く，食後投与の C_{max} は 26%，絶食下投与の C_{max} は 36%それぞれ低かった。製剤にかかわらず，ベダキリンの食後投与時の AUC_{72h} 及び AUC_{672h} は，絶食下投与の約 2.5 倍高かった。

本治験の評価対象集団において，食後及び絶食下に TMC207 を単回投与したとき，おおむね良好な安全性及び忍容性を示した。

2.7.6.3　海外臨床第 I 相試験（R207910-CDE-101 試験，参考資料：5.3.3.1.1）

2.7.6.3.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

R207910-CDE-101

(2) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態，並びに単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を評価する，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（英国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

パート 1：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日
パート 2：[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

パート 1：健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回漸増経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態を評価する。

パート 2：健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態に対する食事の影響を評価する。

(8) 治験方法

パート 1：単施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であり，用量別の 6 つのコホートに各 9 例の健康男性被験者を割り付けた。標準的な朝食を摂取後に，コホートごとに 6 例に設定された用量の TMC207 を投与し，3 例にプラセボを投与した。TMC207 をコホートごとに漸増投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後，次段階の高用量コホートに

進むこととした。10～1200 mg の用量を投与する計画であったが，実際に投与した用量は 10，30，100，300，450，及び 700 mg であった。

パート 2：ランダム化，非盲検，2 期クロスオーバーで実施した。健康男性被験者 12 例をランダム化し，一晩絶食後及び標準的な朝食の摂取直後に TMC207 300 mg を単回経口投与した。

(9) 被験者数（計画時及び解析時）

パート 1：54 例（計画時，ランダム化，投与及び解析時）

パート 2：12 例（計画時，ランダム化，投与及び解析時）

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 28 以下，6 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値の異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は後天性免疫不全症候群（AIDS）のリスクが高いと考えられた者は除外した。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

TMC207 は，40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）及び 1% Tween 20（pH 3）を含む経口投与用の 10 及び 40 mg/mL 液剤として供給された［ロット番号：[redacted]（10 mg/mL 液剤），[redacted] 及び [redacted]（40 mg/mL 液剤）］。

(12) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

プラセボは，40% HP-β-CD 及び 1% Tween 20（pH 3）を含む被験薬と同量に調製された経口投与用の液剤として供給された（ロット番号：[redacted]）。

(13) 投与期間

単回経口投与

(14) 評価基準

薬物動態

パート 1：血液検体を治験薬投与前，投与後 144 時間まで，及び後観察期間（12±2 日間）に採取し，血漿中及び末梢血単球中ベダキリン濃度を測定した。

パート 2：血液検体を治験薬投与前及び投与後 144 時間まで採取し，血漿中ベダキリン濃度を測定した。

安全性

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査，尿検査（必要に応じて尿顕微鏡検査）］，バイタルサイン（臥位及び立位血圧，脈拍数），心電図，第 2 誘導による心電図モニタリング及び身体所見

(15) 統計手法

薬物動態

各検体採取時点における血漿中及び末梢血単球中のベダキリン濃度，並びに各薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

パート 1：最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から投与後 144 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{144h}），及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）の各パラメータは，用量で正規化した後に対数変換した値に対し，分散分析（ANOVA）を用いて用量比例性を評価した。また，対数変換した薬物動態パラメータの平均値の差について最小二乗平均値（推定値）及び信頼区間を算出し，用量比例性を評価した。

パート 2：C_{max}，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）及び AUC を対数変換し，線形混合効果モデルを用いて解析した。なお，AUC_t 又は AUC_{∞}，及び C_{max} の食後投与と絶食下投与の比は，差の最小二乗平均値（推定値）及び 90%信頼区間を逆対数変換することで算出した。t_{max} については，食後投与と絶食下投与の絶対差も算出した。

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。治験薬を投与したすべての被験者を安全性解析対象集団とした。QT 間隔及び Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔は，ANOVA を用いて解析した。

(16) 結果

薬物動態

パート 1 において食後に単回経口投与したときのベダキリンの薬物動態パラメータ（平均値）を表 2.7.6.3-1 に示す。

食後に TMC207 を単回経口投与したときの吸収は良好であった。

血漿中ベダキリン濃度は，t_{max} に達した後，3 相性で減少した。初期相後の第 2 相では，半減期はいずれのコホートでも約 24～30 時間であり，最終及び緩徐相では 117～172 時間であった。経口クリアランス（CL/F）の範囲は 5.35～6.32 L/h であった。C_{max}，AUC_{144h}，及び AUC_{∞}は最高用量まで用量比例的に増加し，線形を示した。t_{max} 及び最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）では用量との関連はみられなかった。

ベダキリンは末梢血単球中に速やかに分配され，末梢血単球中の C_{max} 及び AUC は用量依存的に増加した。このため，血漿中ベダキリン濃度は，末梢血単球中の薬剤の存在を示すサロゲートマーカーとして用いることができる可能性があると考えられる。

表 2.7.6.3-1 食後に単回経口投与したときのベダキリンの薬物動態パラメータ（平均値）（パート 1）

Dose (N=6)	t_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{144h} (ng·h/mL)	AUC_{∞} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h)
10 mg	6.3	68.6	1,248	1,700	162	6.05
30 mg	5.0	276	4,418	6,052	143	5.35
100 mg	4.7	854	13,604	18,134	135	6.19
300 mg	4.2	2,547	38,737	53,113	169	6.11
450 mg	4.5	3,755	64,530	79,179	117	6.32
700 mg	5.2	6,747	97,816	133,125	172	5.62

h=hour; N=total sample size

パート 2 において絶食下及び食後に TMC207 300 mg を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値を表 2.7.6.3-2 に示す。

食後に TMC207 を投与することにより，経口バイオアベイラビリティは増加した。t_{max}（絶食下投与で 5.7 時間，食後投与で 4.8 時間）及び最終相における $t_{1/2}$ は，食後投与及び絶食下投与で同程度であった。

表 2.7.6.3-2 絶食下及び食後に TMC207 300 mg を単回経口投与したときの血漿中ベダキリンの薬物動態パラメータの最小二乗平均値（パート 2）

Condition (N=12)	C_{max} ng/mL	AUC_{∞} ng·h/mL
Fasted	1,558	38,988
Fed	2,504	50,416
Fed/fasted ratio (%)	161	129
90% confidence interval	133-195	114-146

h=hour; N=total sample size.

安全性及び忍容性

食後に TMC207 10～700 mg を単回投与，並びに 300 mg を食後投与及び絶食下投与時に発現した有害事象の重症度は過半数が軽度であり，忍容性は良好であった。重症度が高度の有害事象及び重篤な有害事象は認められなかった。

パート 1 で有害事象が発現した被験者は，プラセボを投与した 18 例中 7 例（39%），TMC207 を投与した 36 例中 20 例（56%）であった。本治験で検討したコホートでは，有害事象を発現した被験者数，発現割合及び重症度に用量との関連は認められなかった。最も多く認められた有害事象は投与部位小水疱であり，心電図の電極部位の水泡形成として報告された。47 件中 28 件の有害事象は，治験薬（TMC207 及びプラセボ）との因果関係は「可能性小」と判断された。また，47 件中 45 件の有害事象は処置なしで消失した。

パート 2 で有害事象が発現した被験者数は，食後投与及び絶食下投与時で同数［12 例中 7 例（58%）］であった。最も多く認められた有害事象は頭痛であった。24 件中 16 件の有害事象は治験薬との因果関係は「可能性小」と判断された。また，24 件中 21 件の有害事象は処置なしで消失した。

治験薬投与に関連した臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められず，バイタルサイン及び心電図パラメータに対する治験薬の影響も認められなかった。また，安全性評価への食事の影響も認められなかった。

結論

本単回用量漸増投与試験（パート 1：TMC207 の用量は 10～700 mg）にて，血漿中ベダキリン濃度は用量比例的に増加した。食後に投与することで最高血漿中濃度は増加したが，総吸収に対する食事の影響は中程度であった。

TMC207 を食後に単回投与（パート 1：最高用量は 700 mg），並びに絶食下及び食後に 300 mg を単回投与（パート 2）したときの安全性及び忍容性はおおむね良好であった。

2.7.6.4　海外臨床第 I 相試験（R207910-CDE-102 試験，参考資料：5.3.3.1.2）

2.7.6.4.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

R207910-CDE-102

(2) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，TMC207 を反復経口投与したときの安全性，忍容性及び薬物動態を評価する，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（英国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

健康男性被験者を対象に，TMC207 を反復経口投与したときの安全性，忍容性，及び薬物動態を評価する。

(8) 治験方法

本治験は単施設，二重盲検，ランダム化，プラセボ対照試験であり，用量別の 3 つのコホートに各 9 例の健康男性被験者を割り付けた。各コホートでは，標準的な朝食の摂取後に，いずれかの用量の TMC207 を 6 例に投与し，プラセボを 3 例に投与した。TMC207 の用量はコホートごとに漸増した。TMC207 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間投与した。盲検下で安全性及び薬物動態データを十分に評価した後に，次段階の高用量コホートに移行可能であるかを判断することとした。本治験で実際に投与された TMC207 の 1 日用量は 50，150，及び 400 mg であった。

(9) 被験者数

計画した 27 例がランダム化され，治験薬の投与を受け，解析の対象となった。有害事象により治験を中止した 1 例（被験者番号 1011）は，Day 7 の投与後 8 時間から後観察期（Day 15）まで薬物動態解析の対象から除外された。

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 28 以下，6 カ月以上喫煙しておらず，臨床的に重要な臨床検査値異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は後天性免疫不全症候群（AIDS）を発症するリスクの高い者は除外した。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

TMC207 は，40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）及び 1% Tween 20（pH 3）を含む，経口投与用の 10 及び 40 mg/mL 液剤として供給された［ロット番号：[redacted]（10 mg/mL），[redacted]（40 mg/mL）］。

(12) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

プラセボは，40% HP-β-CD 及び 1% Tween 20（pH 3）を含む，被験薬と同量に調製された経口投与用の液剤として供給された（ロット番号：[redacted]，[redacted]）。

(13) 投与期間

14 日間（1 日 1 回投与）

(14) 評価基準

<u>薬物動態</u>

以下の時点で血液検体を採取し，血漿中及び末梢血単球中ベダキリン濃度及び血漿中 *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）濃度を測定した。

- 各来院時の治験薬投与前，Day 2～15 の治験薬投与後 5 時間，Day 1，14 の治験薬投与後 24 時間まで，Day 17，19，及び後観察来院時（Day 23±2 日間）

治験薬投与前の尿検体及び 24 時間の投与間隔中の完全排尿を Day 1，14 に採取し，ベダキリン未変化体の尿クリアランスを評価した。

<u>安全性</u>

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査，尿検査（必要に応じて尿の顕微鏡検査）］，バイタルサイン（臥位及び立位の血圧及び脈拍数），12 誘導心電図，並びに身体所見

(15) 統計手法

薬物動態

各検体採取時点における血漿中ベダキリン濃度及び薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。薬物動態パラメータ［実測値及び／又は用量で正規化した値］を用量の関数として図示し，用量比例性を評価した。ベダキリン及び M2 の血漿中濃度，並びに末梢血単球中のベダキリン濃度について，薬物動態を探索的に評価した。

投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）及び最高血漿中濃度（C_{max}）の各パラメータは，用量で正規化を行った後に対数変換した値に対し，分散分析（ANOVA）を用いて用量比例性を評価した。また，ANOVA モデルを用いて，Day14 の C_{max} 及び AUC_{τ} を Day 1 の値と比較し，投与日数と用量の関連を含む反復投与の影響を評価した。Day 1 の C_{max} 及び AUC_{τ} と Day 14 の C_{max} 及び AUC_{τ} を，それぞれ用量間で比較した。対数変換した薬物動態パラメータの平均値の差（Day 1 と Day 14）について，最小二乗平均値及び 95%信頼区間を算出した。さらに，Day 1 及び Day 14 の C_{max} 及び AUC_{τ} について，各用量での薬物動態パラメータと，より低い用量での薬物動態パラメータの平均値の差より，推定値及び信頼区間を算出し，用量比例性を評価した。用量で正規化した C_{max} 及び AUC_{τ} の比の推定値は，これらの推定値及び信頼区間を逆対数変換して算出した。

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析対象集団とした。QT 間隔及び Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔の心電図パラメータは，ANOVA を用いて解析した。

(16) 結果

薬物動態

食後に TMC207 を反復経口投与したときのベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.4-1 に示す。

食後に TMC207 を反復経口投与したときの吸収は良好であった。

すべての用量において初回投与及び最終投与後の最高血漿中濃度到達時間（t_{max}）の中央値は 4～5 時間であり，14 日間の投与期間中にベダキリンの吸収速度は変化しなかった。最終投与後の最終相における消失半減期（$t_{1/2}$）の平均値は 167～173 時間であり，他の単回投与試験で得られた結果と一貫した結果であった。経口投与時のクリアランス（CL/F）の平均値は 6.45～8.03 L/h であった。これらの結果から，反復投与時の薬物動態に時間依存的な変化がないことが示唆された。

TMC207 を 1 日 1 回反復経口投与したときの血漿中ベダキリン濃度は経時的に増加し，Day 14 までにみかけの定常状態に達した。本治験で検討した用量における Day 14 のベダキリンの C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数の平均値は，それぞれ 1.42 ～1.68 及び 1.90～2.44 であった。投与後 24 時間の血漿中濃度（C_{24h}）の平均値は，Day 1 から Day 14 までに 2.50～3.47 倍増加した。ベダキリンの薬物動態は，本治験の最高用量（400 mg）まで用量比例性を示すと考えられた。

ベダキリンは経口投与からの吸収後に，速やかに M2 に代謝された。M2 の t_{max} の中央値は，Day 1 で投与後 8～12 時間，Day 14 で投与後 5～10 時間であった。M2 の C_{max} 及び AUC_{τ} の平均値は，Day 1 及び 14 のいずれにおいても 400 mg まで用量依存的に増加した。

TMC207 を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中 M2 濃度は速やかに増加したが，Day 14 までに定常状態には達しなかった。Day 14 の M2 の C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数の平均値は，それぞれ 8.64 ～12.8 及び 10.5～14.0 であった。最終投与後の最終相における M2 の $t_{1/2}$ の平均値は 204～299 時間であり，その消失速度はベダキリンと比較して緩徐であることが示された。本治験の 14 日間の投与期間における M2 の全身曝露量は，親化合物であるベダキリンと比較してわずかであった。Day 14 の $AUC_{\tau\text{-metabolite}}/AUC_{\tau\text{-parent}}$ 比の平均値は，50 mg 投与で 0.15，150 mg 投与で 0.23 及び 400 mg 投与で 0.17 であった。

ベダキリンの未変化体がわずかに尿中に排泄された（150 mg 投与で 0.001 mg，400 mg 投与で 0.004 mg）。腎クリアランスは極めてわずかであり，腎臓は主な排泄経路ではないと考えられた。

ベダキリンは血漿中から末梢血単球中に速やかに分配された。末梢血単球中のベダキリンの C_{max} 及び AUC_{τ} は，Day 1 及び 14 のいずれにおいても用量依存的に増加した。反復投与後の末梢血単球中のベダキリン濃度は経時的に増加した。本治験で検討した用量における Day 14 の C_{max} 及び AUC_{τ} の累積係数の平均値は，それぞれ 2.00 ～2.34 及び 1.88～3.28 であった。末梢血単球中のベダキリンの最終相における $t_{1/2}$ の平均値は 99 ～150 時間であり，血漿中の結果と同程度であった。

表 2.7.6.4-1 健康男性被験者を対象に，食後に TMC207 を反復経口投与したときのベダキリンの薬物動態パラメータ

Period	Dose		C_{max} (ng/mL)	t_{max} (h)	C_{24h} (ng·h/mL)	AUC_{τ} (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
Day 1	50 mg	Mean (SD)	428 (112)	5.3 (0.5)	63.4 (10.0)	3,989 (830)	NA
	n=6	Median	436	5.0	60.3	3,716	
	150 mg	Mean (SD)	1,132 (401)	5.0 (0)	180 (53.0)	9,922 (3,199)	NA
	n=6	Median	1,035	5.0	175	9,080	
	400 mg	Mean (SD)	3,005 (493)	3.7 (1.5)	512 (114)	27,206 (5,361)	NA
	n=6	Median	2,880	4.0	525	27,553	
Day 14	50 mg	Mean (SD)	590 (116)	5.2 (0.4)	187 (44)	7,914 (2,009)	169 (77)
	n=6	Median	573	5.0	183	7,696	135
	150 mg	Mean (SD)	1,972 (559)	5.0 (0)	604 (147)	24,265 (5,670)	167 (48)
	n=6	Median	1,840	5.0	543	24,466	146
	400 mg	Mean (SD)	4,298 (1,315)	5.0 (1.1)	1,280 (309)	51,525 (10,123)	173 (35)
	n=6	Median	4,430	5.0	1,270	5,0641	180

$AUC_{\tau}=AUC_{24h}$; h=hours; NA=not available due to sampling period of 0 to 24 hours on Day 1; SD=standard deviation

安全性及び忍容性

食後に TMC207 50～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの忍容性は良好であった。TMC207 が投与された 18 例中 15 例（83%），プラセボが投与された 9 例中 7 例（78%）で有害事象が認められた。

最も多く認められた治験薬投与後に発現した有害事象は頭痛及び起立性めまいであり，それぞれ 27 例中 7 例（26%）［TMC207 投与で 18 例中 5 例（28%），プラセボ投与で 9 例中 2 例（22%）］及び 27 例中 6 例（22%）［TMC207 投与で 18 例中 5 例（28%），プラセボ投与で 9 例中 1 例（11%）］に認められた。有害事象の重症度はすべて軽度（60 件中 56 件）又は中等度

（60 件中 4 件）であった。有害事象の治験薬（TMC207 又はプラセボ）との因果関係は主に「可能性小」であった。治験薬との因果関係が「可能性大」又は「ほぼ確実」と判断された有害事象はなかった。

1 例（被験者番号 1011，TMC207 150 mg）が Day 7 に抗生剤治療を要する症候性尿路感染の有害事象により治験を中止した。本事象の重症度は中等度であり，治験薬との因果関係は「多分なし」と判断された。

治験薬投与に関連した臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められず，バイタルサイン及び心電図に対する治験薬の影響も認められなかった。

結論

ベダキリンの曝露量は，健康男性被験者における薬物動態，安全性及び忍容性を評価するのに十分であった。TMC207 50～400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した結果，血漿中ベダキリン濃度は用量比例的に増加した。

健康男性被験者を対象に TMC207 を 1 日 1 回 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であり，臨床的に問題となる有害事象は認められなかった。

2.7.6.5　海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C112 試験，参考資料：5.3.3.3.1）

2.7.6.5.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C112

(2) 治験の標題

中等度の肝機能障害を有する被験者における，TMC207 の薬物動態，安全性及び忍容性

(3) 治験実施医療機関

1 施設（ドイツ）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象に，TMC207 400 mg を単回投与したときのベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者を対象とした TMC207 の第 I 相，非盲検試験であった。

16 例の被験者を組み入れた。その内訳は，中等度の肝機能障害を有する被験者（Child-Pugh 分類 B）8 例（パネル A），健康被験者 8 例（パネル B）であり，両パネル間で性別，年齢（±5 歳），BMI（±15%）をマッチングさせた。

Day 1 に標準的な朝食を摂取した後に，TMC207 400 mg を単回投与した。スクリーニング期を除く治験期間は約 4 週間であった。本治験の終了日は，最後の被験者が本治験を完了又は中止した最終来院日（最後の被験者の最終来院）とした。

ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルは，投与 672 時間後（Day 29）まで評価した。

安全性及び忍容性は，治験期間を通して定期的に評価した。

(9) 被験者数

16 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 65 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，中等度の肝機能障害を有する被験者の場合は Child-Pugh スコアが 7～9 の中等度肝機能障害を有し，肝硬変を示す検査記録（生検報告書，コンピューター断層撮影画像，磁気共鳴画像，超音波画像，肝スキャン画像，腹腔鏡検査結果等）がある男女を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207
Concentration	100 mg
Dosage Form (F No.)	Tablet (F001)
Usage	Oral
Batch Number	[redacted]

(12) 投与期間

単回投与（Day 1）

(13) 併用禁止薬

中等度の肝機能障害を有する被験者（パネル A）のみ：

- 肝機能障害の治療のため服用している常用薬（アルブミン，利尿薬，ラクツロース，β 遮断薬，ビタミン剤など），イブプロフェン及びアセトアミノフェン以外の薬剤の使用については，組入れ前に個別に治験依頼者と協議することとした。
- 治験薬投与の 14 日前から 28 日後まで，ハーブ療法［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。

健康被験者（パネル B）のみ：

- 治験薬投与の 7 日前までに，すべての一般用医薬品の使用を禁止した。
- 治験薬投与の 14 日前までに，イブプロフェン及びアセトアミノフェン以外のすべての処方薬の使用を中止することとした。
- 治験薬投与の 28 日後までは，治験薬，イブプロフェン及びアセトアミノフェン以外のすべての薬剤の使用を禁止した。
- 治験薬投与の 14 日前から 28 日後まで，全身作用を目的としたハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。

全被験者（健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者）：

・ イブプロフェン及びアセトアミノフェンは，治験薬投与の 3 日前までの使用を許容した。その後は，治験担当医師の判断によりイブプロフェン（1 日あたり 800 mg 以下）又はアセトアミノフェン（1 日あたり 1000 mg 以下）の使用を許容した。

(14) 評価基準

薬物動態

以下の時点で検体を採取し，ベダキリン及び M2 の血漿中濃度を測定した。

・ Day 1（治験薬投与前[a]，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），Day 2（投与後 24 時間），Day 3，4，6，8，10，12，15，22，29（それぞれ投与後 48，72，120[b]，168[b]，216[b]，264[b]，336[b]，504[b]，672[b] 時間）

・ 早期中止した場合は，中止時点又は中止の翌朝

[a] 治験薬投与直前

[b] 採取予定時刻の±2 時間を許容範囲とした。

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：血液学的検査及び血液生化学検査[c]用の血液検体，並びに尿検査用の尿検体を以下の時点で採取し，評価した。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類及び臨床検査基準値に基づき評価した。

・ スクリーニング時

・ Day 1[d]，2，8，15，29

・ 早期中止した被験者では，中止時点又は中止の翌朝，中止の 7 又は 8 日後，30～32 日後

[c] 早期中止時以外は，10 時間以上の絶食後，朝食前に採取することとした。早期中止時も，可能な限り 10 時間以上の絶食後に採取することとした。

[d] 治験薬投与前 2 時間以内

バイタルサイン及び心電図：以下の時点でバイタルサイン[e]及び心電図（3 回測定）を測定し，評価した。

・ スクリーニング時

・ Day 1（治験薬投与前）[f]

・ Day 1（治験薬投与後 2，4，5 時間）（心電図のみ）

・ Day 2，8，15

・ Day 22（心電図のみ）

・ Day 29

・ 早期中止した被験者では，中止時点又は中止の翌朝，中止の 7 又は 8 日後（バイタルサインのみ）

・ 早期中止した被験者では，中止の 30～32 日後（心電図は 1 回測定）

[e] 収縮期血圧，拡張期血圧，及び脈拍数を含むバイタルサインは，臥位を 5 分間以上維持した後，及び立位を 1 分間以上維持した後に測定した。
[f] 朝食前 1 時間以内

身体所見：身体所見を以下の時点で測定し，評価した。
・ スクリーニング時

・ Day -1

・ Day 8

・ Day 29

・ 早期中止した被験者では，中止時点又は中止の翌朝，中止の 7 又は 8 日後，30～32 日後

スクリーニング時及び Day 8（早期中止した場合は中止の 7 又は 8 日後）には，眼底検査を伴う眼科精密検査を含む身体所見を評価した。

(15) 統計手法

ベダキリン及び M2 の血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータについて，各パネル（健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者）ごとに，血漿中濃度は検体採取時点ごとに記述統計量で要約した。

ベダキリン及び M2 について，パネル A（中等度の肝機能障害を有する被験者）を評価対象，パネル B（健康被験者）を対照として統計解析を実施した。主要な薬物動態パラメータをベダキリン及び M2 の最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から投与後 72 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{72h}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）とした。各パネルの主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：肝機能）を用いてパネルごとに推定した。評価対象データ（パネル A）と対照データ（パネル B）の最小二乗平均値の差及びその 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値のパネル間の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び主な人口統計学的特性を表 2.7.6.5-1 に示す。

表 2.7.6.5-1 被験者の内訳及び主な人口統計学的特性

Baseline Characteristics - Subject Disposition	Healthy Subjects N = 8	Subjects With Moderate Hepatic Impairment N = 8
Number of Subjects Entered (M/F)	3/5	3/5
Age: median (range), years	57.0 (46-61)	57.0 (48-61)
BMI: median (range), kg/m^2	26.00 (19.9, 30.1)	26.35 (21.0, 29.1)
Completed	8	8

薬物動態

ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.5-2 及び表 2.7.6.5-3 に示す。

表 2.7.6.5-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207	Healthy Subjects (reference)	Subjects With Moderate Hepatic Impairment (test)
n	8[b]	8[c]
C_{max}, ng/mL	5251 ± 1666	4854 ± 2182
t_{max}, h[a]	4.0 (2.0 - 5.12)	5.0 (2.0 - 6.0)
AUC_{72h}, ng·h/mL	59650 ± 18790	45960 ± 22540
AUC_{last}, ng·h/mL	90850 ± 31540	77550 ± 40180
AUC_{∞}, ng·h/mL*	122300 ± 37550	123800 ± 54600
λ_{α}, 1/h	0.09515 ± 0.01184	0.1050* ± 0.04506*
$t_{1/2t\alpha}$, h	7.388 ± 0.9559	7.360* ± 2.194*
λ_{β}, 1/h*	0.01347 ± 0.002134	0.01245 ± 0.002891
$t_{1/2t\beta}$, h*	52.84 ± 10.17	58.17 ± 12.94
λ_z, 1/h*	0.0008722 ± 0.0003026	0.001129 ± 0.0004095
$t_{1/2term}$, h*	890.4 ± 336.6	675.8 ± 221.5
LS mean ratio (90% CI)		
		Test vs Reference
n		8 vs 8
C_{max}	-	0.86 (0.57 - 1.29)
AUC_{72h}	-	0.73 (0.52 - 1.03)
AUC_{last}	-	0.81 (0.56 - 1.17)

* Accurate determination not possible
[a] mean ± SD, t_{max}: median (range)
[b] n = 6 for AUC_{∞}, λ_z and $t_{1/2term}$
[c] n = 5 for AUC_{∞}, λ_z and $t_{1/2term}$

表 2.7.6.5-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2	Healthy Subjects (reference)	Subjects With Moderate Hepatic Impairment (test)
n	8[b]	8
C_{max}, ng/mL	36.43 ± 12.39	26.40 ± 9.640
t_{max}, h[a]	12.0 (5.12 - 24.0)	12.0 (5.0 - 24.00)
AUC_{72h}, ng·h/mL	1833 ± 601.3	1323 ± 578.0
AUC_{last}, ng·h/mL	10120 ± 2934	8617 ± 3999
AUC_{∞}, ng·h/mL*	22040 ± 5048	-
λ_z, 1/h*	0.0009865 ± 0.0005276	-
$t_{1/2term}$, h*	845.3 ± 346.8	-
Ratio $AUC_{last\ M2/TMC207}$, %	11.62 ± 2.932	11.85 ± 3.452
LS mean ratio (90% CI)		
		Test vs Reference
n		8 vs 8
C_{max}	-	0.73 (0.10 - 0.99)
AUC_{72h}	-	0.70 (0.50 - 0.98)
AUC_{last}	-	0.81 (0.59 - 1.12)

* Accurate determination not possible
[a] mean ± SD, t_{max}: median (range)
[b] n = 6 for AUC_{∞}, λ_z and $t_{1/2term}$

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.5-4 に示す。

本治験では，死亡及びその他の重篤な有害事象は認められなかった。また，有害事象により早期中止した被験者はいなかった。

浮動性めまいが健康被験者の 2 例（25.0%）に認められた。その他の有害事象は，健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても，すべて 1 例（12.5%）のみに認められた。

有害事象の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった。中等度の肝機能障害を有する被験者の 1 例（12.5%）（被験者番号 112-0004）に Grade 2 の筋肉痛（Day 15 に発現）並びに Grade 3 の筋痙縮及び背部痛（Day 14 及び 21 にそれぞれ発現）が認められた。これらの事象は，注目すべき有害事象に該当した。健康被験者では，TMC207 の投与後に Grade 3 又は 4 の有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.5-4 有害事象の要約

Safety	Healthy Subjects N = 8	Subjects With Moderate Hepatic Impairment N = 8
Adverse Events		
Most frequent AEs (reported in > 1 subject per panel), n (%)		
浮動性めまい	2 (25.0)	0
n (%) with at least 1 AE	4 (50.0)	5 (62.5)
n (%) with at least 1 grade 3-4 AE	0	1 (12.5)
n (%) with at least 1 SAE	0	0
n (%) with at least 1 AE leading to discontinuation	0	0
n (%) of deaths	0	0

臨床検査：

本治験期間中に有害事象として報告された臨床検査値異常は 1 件であり，中等度の肝機能障害を有する被験者（被験者番号 112-0004）で認められた Grade 1 の血中クレアチンホスホキナーゼ増加であった。本被験者では，同時点で筋肉痛が認められた。

TMC207 投与後に発現した Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，中等度の肝機能障害を有する被験者の 4 例に認められた。内訳は，Grade 4 の高ビリルビン血症及び Grade 3 のリパーゼ増加が 1 例，Grade 3 の高ビリルビン血症が 1 例，Grade 3 の血小板数減少が 2 例であった。これらの被験者における各事象に対応する臨床検査値は，スクリーニング時若しくはベースライン時ですでに Grade 3 の高値（Grade 4 の高ビリルビン血症），又は Grade 2 の高値若しくは低値（Grade 3 の各臨床検査値異常）であった。高ビリルビン血症が報告された 2 例では，スクリーニング時及びベースライン時を含むすべての評価時点で間接ビリルビン値の異常が認められた。また，Grade 3 のリパーゼ増加が認められた被験者では，同時点で Grade 1 のアミラーゼ増加が認められた。

グレード分類に該当した各臨床検査値異常の発現例数は，健康被験者ではいずれも 2 例以下であった。最も多く認められたグレード分類に該当した臨床検査値異常（3 例以上）は，中等度の肝機能障害を有する被験者ではリパーゼ増加（5 例，62.5%），好中球数減少（4 例，50.0%），血小板数減少（3 例，37.5%）であったが，これらの事象は健康被験者では認められなかった。最も多く認められたグレード分類に該当しなかった臨床検査値異常は，健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者で認められた基準値を下回る単球（%）及び単球数，中等度の肝機能障害を有する被験者で認められた基準値を上回るクレアチンホスホキナーゼ及び乳酸脱水素酵素であった。グレード分類に該当しなかったその他の臨床検査値異常の発現例数は，健康被験者及び中等度の肝機能障害を有する被験者のいずれにおいても 2 例（25.0%）以下であった。

バイタルサイン及び心電図：

心電図パラメータ［心拍数，PR 間隔，QRS 間隔，QT 間隔，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔，及び Bazett 補正 QT（QTcB）間隔］並びにバイタルサインの中央値の変化量はおおむね小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった。TMC207 投与後に QTcF 間隔が 500 ms を超えた被験者はいなかった。TMC207 投与後に中等度の肝機能障害を有する被験者の 1 例で QTcF 間隔が基準値（450 ms 以下）を上回る 472 ms となり，ベースライン時より 25 ms 増加した。

心電図又はバイタルサインに関連した有害事象は認められなかった。

身体所見：

中等度の肝機能障害を有する被験者の 1 例では，本治験期間中に新たに身体所見の異常（脛骨前部浮腫）が認められたが，有害事象としては報告されなかった。

結論

ベダキリンの曝露量は，健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者で低かった。健康被験者と比較して中等度の肝機能障害を有する被験者では，ベダキリンの C_{max} は 14%，AUC_{72h} は 27%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低く，M2 の C_{max} は 27%，AUC_{72h} は 30%，及び AUC_{last} は 19%それぞれ低かった。

本治験の結果より，TMC207 はおおむね良好な安全性及び忍容性を示した。

2.7.6.6　海外臨床第 I 相試験（R207910BAC1003 試験，参考資料：5.3.3.4.1）

2.7.6.6.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

R207910BAC1003

(2) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回投与したときの薬物動態に対するリファンピシン投与の影響を評価する非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（英国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日［規定外の後観察（肝酵素テスト）の来院：[redacted]年[redacted]月[redacted]日］

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

- 健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回経口投与したときの薬物動態に対するリファンピシン反復投与の影響を評価する。
- 健康男性被験者を対象に，TMC207 を単回投与したときに，リファンピシンを併用した場合の安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は単施設，1-sequence，非盲検試験であり，健康男性被験者 16 例を評価対象とした。被験者は治験薬投与 1 日前（Day -1）に治験実施医療機関に入院した。一晩の絶食後，TMC207 300 mg を液剤として単回経口投与した（Day 1）。Day 15～20 に，リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回経口投与した。Day 21 に，リファンピシン 600 mg とともに TMC207 300 mg を投与した。被験者は，Day -1～4 及び Day 14～24 に治験実施医療機関に入院した。その他の評価日では，被験

者は治験実施医療機関に来院して評価を受けた。また，被験者は Day 35 に後観察のために来院した。

(9) 被験者数

16 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 28 以下，6 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）又は後天性免疫不全症候群（AIDS）のリスク増加の可能性を有する者は除外した。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

治験薬の製剤情報を表 2.7.6.6-1 に示す。

TMC207 は，40%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン（HP-β-CD）及び 1% Tween 20（pH 3）を含む経口投与用の 40 mg/mL 液剤として供給された（ロット番号：[redacted]）。

表 2.7.6.6-1 治験薬の製剤情報

Study Treatment	Dose Strength	Batch	Lot	Retest Date
R207910 solution	40 mg/mL	[redacted]	[redacted]	Jan 2005
Rifampicin capsule	300 mg	[redacted]	N/A	July 2008

N/A = not applicable
参照元：R207910BAC1003 試験 治験総括報告書 Table 1（5.3.3.4.1）

(12) 投与期間

Day 1：TMC207 を単回投与

Day 15～20：リファンピシンを 1 日 1 回投与

Day 21：TMC207 とリファンピシンを単回併用投与

(13) 評価基準

薬物動態：

ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態解析用の血液検体を Day 1 及び 21 の投与後 7 日間採取した。また，Day 15 及び後観察期（Day 35）にも血液検体を追加採取した。Day 15 のリファンピシン 1 日 1 回投与開始後，リファンピシン投与開始 1 日目の投与 12 時間後まで及び投与開始 2～6 日目の投与 2 時間後に血液検体を採取した。リファンピシン投与開始 7 日目（Day 21）にリファンピシンと TMC207 を併用投与し，リファンピシン，ベダキリン及び M2 の薬物動態解析用の血液検体をその投与前から投与 72 時間後まで採取した。また，リファンピシンの代謝物である 25-デスアセチルリファンピシンの血漿中濃度も測定した。

TMC207 の各投与日に投与 0～24，24～48 及び 48～72 時間後の尿検体を採取し，ベダキリン及び M2 濃度を測定した。同様に，Day 15，20 及び 21 にリファンピシン 600 mg 投与後の尿検体を採取し，リファンピシン濃度を測定した。

安全性：

有害事象，臨床検査［血液学的検査，血液凝固検査，血液生化学検査，尿検査（必要に応じて尿顕微鏡検査）］，バイタルサイン（血圧，体温及び脈拍数），12 誘導心電図，身体所見

(14) 統計手法

薬物動態：

ベダキリン，M2，リファンピシン及び 25-デスアセチルリファンピシンの薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。ベダキリン及び M2 の薬物動態に対するリファンピシン投与の影響を，線形混合効果モデルを用いて評価した。ベダキリン及び M2 の最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から 336 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}336h}$）及び 0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）を対数変換し，統計解析を実施した。TMC207 の単独投与時，及び TMC207 とリファンピシンの併用投与時のベダキリン及び M2 の AUC 及び C_{max} の対数変換値の差について最小二乗平均値及び 90%信頼区間を算出し，これらを逆変換して TMC207 の単独投与時，及び TMC207 とリファンピシンの併用投与時のベダキリン及び M2 の AUC 比及び C_{max} 比，並びにその 90%信頼区間を算出した。

また，同様の解析を実施し，Day 15 と Day 21 のリファンピシン及び 25-デスアセチルリファンピシンの血漿中薬物動態パラメータの差を評価した。

安全性：

安全性は記述統計量を用いて要約した。分散分析（ANOVA）を用いて，TMC207 単回投与時の QT 間隔及び QTc 間隔を TMC207 とリファンピシンの併用投与時と比較した。治験薬が投与されたすべての被験者を安全性解析対象とした。

(15) 結果

<u>薬物動態</u>

投与期間を通してリファンピシンの曝露は十分であったが，Day 21 のリファンピシン（未変化体）の AUC_{∞} は，リファンピシン初回投与後（Day 15）の AUC_{∞} の 57%であった。本結果から，リファンピシンの添付文書に記載されている代謝誘導が示唆された。このことは，リファンピシン最終投与後の消失半減期が短かったことからも裏付けられた（初回投与後では 3.6 時間，最終投与後では 2.2 時間）。

TMC207 とリファンピシンの併用投与時（Day 21）のベダキリンの C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}336h}$ は，TMC207 の単独投与時（Day 1）の約半分であり，ベダキリンの代謝酵素に対する誘導が示唆された。しかしながら，代謝酵素の誘導は一過性であり，この誘導の影響は投与後 336 時間までにのみ認められた。本治験では，リファンピシンはベダキリンの消失相の全期間にわたって投与さ

れておらず，この結果はおそらく治験デザインによるものと考えられた。ベダキリン及びリファンピシンの腎クリアランスの結果から，腎臓は主要な排泄経路ではないことが示された。

TMC207 の単独投与（Day 1）前に，血漿中ベダキリン（未変化体）が 16 例中 2 例で検出された。詳細に調査した結果，この 2 例は食事の影響を検討した 2 期クロスオーバー試験の 1 例（被験者番号 1003）及び反復投与試験の 1 例（被験者番号 1004）であり，過去に TMC207 の投与を約 6 カ月間受けていたことから，ベダキリンを完全に排泄するには時間を要することが示唆された。

安全性及び忍容性

TMC207 の単独投与時，及び TMC207 とリファンピシンの併用投与時の TMC207 300 mg 単回経口投与の忍容性は良好であった。有害事象の発現例数は，TMC207 の単独投与時では 16 例中 6 例（38%），TMC207 とリファンピシンの併用投与時では 16 例中 10 例（63%）であった。TMC207 の 2 回目の投与（Day 21）までにリファンピシンを 6 日間にわたって投与されたすべての被験者で有害事象が認められた。

最も多く認められた有害事象は着色尿であり，16 例中 15 例（94%）に報告された［リファンピシン単独投与時では 16 例中 15 例（94%），TMC207 とリファンピシンの併用投与時では 16 例中 1 例（6%）］。着色尿の重症度はすべて軽度であり，治験薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。橙赤着色尿はリファンピシン治療で報告されている副作用であり，リファンピシンの赤色色素に関連している。次いで，頭痛が 16 例中 5 例（31%）に報告された［TMC207 投与時では 16 例中 1 例（6%），リファンピシン単独投与時では 16 例中 3 例（19%），TMC207 とリファンピシンの併用投与時では 16 例中 4 例（25%）］。

本治験期間中に重症度が高度又は重篤な有害事象は報告されなかった。発現した有害事象のうち，61 件中 59 件（97%）の重症度が軽度であり，2 件が中等度であった。

TMC207 とリファンピシンの併用投与時に 1 例で報告された肝トランスアミナーゼ上昇（リファンピシンの製品概要に既知の事象として記載されている）を除き，治験薬投与に関連した臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。また，TMC207 若しくはリファンピシン単独投与，又は TMC207 とリファンピシンの併用投与時のいずれにおいても，臥位又は立位の収縮期血圧及び拡張期血圧，脈拍数，並びに 12 誘導心電図に臨床的に重要な変動又は治験薬投与に関連した変動は認められなかった。

結論

健康男性被験者を対象に TMC207 とリファンピシンを併用投与したときの血漿中ベダキリン濃度は，TMC207 を単回経口投与したときと比較して約 50%低かった。TMC207 の単独投与時，及び TMC207 とリファンピシンの併用投与時の TMC207 300 mg 投与の忍容性は良好であり，重症度が高度又は重篤な有害事象は報告されなかった。

2.7.6.7　海外臨床第 I 相試験（TMC207-C104 試験，参考資料：5.3.3.4.2）

2.7.6.7.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-C104

(2) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，TMC207 及びイソニアジド／ピラジナミド（H/Z）の薬物動態学的相互作用を評価する非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（英国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

- イソニアジド／ピラジナミドの薬物動態に対する TMC207 の反復投与の影響を評価する。
- ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態に対するイソニアジド／ピラジナミドの反復投与の影響を評価する。
- TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康男性被験者を対象に，TMC207 及びイソニアジド／ピラジナミドを反復投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する，第 I 相，非盲検，1-sequence クロスオーバー試験であった。本治験では，24 例の健康男性被験者を評価対象とした。セッション I では，各被験者はイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を 1 日 1 回（q.d.），5 日間（Day 1～5）併用投与した（投与 A）。セッション II では，Day 1 から Day 15 まで TMC207 400 mg を q.d.投与し，

Day 11 から Day 15 まではイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg を q.d.で併用投与した（投与 B）。各セッションの間に 7 日間以上の休薬期間を設定した。各セッションの期間中，被験者は治験実施医療機関に滞在した。イソニアジド／ピラジナミドの薬物動態プロファイルをセッション I の Day 5 及びセッション II の Day 15 に評価した。ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルをセッション II の Day 10 及び Day 15 に評価した。また，安全性及び忍容性も評価した。

(9) 被験者数

24 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，6 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207	Isoniazid (Nicotibine®)	Pyrazinamide (Pirilene®)
Concentration	40 mg/mL	300 mg	500 mg
Dosage Form (F No.)	Solution (F004/F04C)	Tablet	Tablet
Usage	Oral	Oral	Oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]

(12) 投与期間

20 日間（セッション I：5 日間，セッション II：15 日間）

(13) 併用禁止薬

治験薬の初回投与 14 日前から最終投与 7 日後まで，治験薬以外の薬剤［アセトアミノフェン及びイブプロフェンを除く］の使用をすべて禁止した。アセトアミノフェン及びイブプロフェンは，治験薬の初回投与の 3 日前まで使用可とした。各セッションにおける治験薬の初回投与 3 日前から，セッション I の完了時及びセッション II の Day 20 まで，治験担当医師の判断によりアセトアミノフェン（1 日あたり 500 mg×3 回以下かつ 1 週間あたり 3 g 以下）及びイブプロフェン（1 日あたり 400 mg 以下）の使用を許容した。治験薬の初回投与 14 日前から最終投与 7 日後まで，被験者にはハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。

以下の場合は併用薬の使用を許容した。

- 発疹又はそう痒症に対するセチリジン（Zyrtec®），レボセチリジン（Xyzal®），副腎皮質ホルモン外用剤，又は抗そう痒薬の推奨用法・用量での使用
- 悪心に対する制吐薬の使用
- 下痢に対するロペラミドの使用

(14) 評価基準

薬物動態

セッション I では，イソニアジド／ピラジナミドの薬物動態を以下の時点で測定した。

・ セッション I の Day 1（治験薬投与前，絶食下），Day 3，4，5（治験薬投与前），Day 5（治験薬投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），及び Day 6（治験薬投与後 24 時間）

セッション II では，イソニアジド／ピラジナミド，ベダキリン，及び M2 薬物動態を以下の時点で測定した。

・ セッション II の Day 1（治験薬投与前，絶食下）及び Day 13，14（治験薬投与前）

・ セッション II の Day 15（治験薬投与前，治験薬投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），Day 16（治験薬投与後 24 時間），Day 17（治験薬投与後 48 時間），Day 18（治験薬投与後 72 時間），Day 19（治験薬投与後 96 時間），及び Day 20（治験薬投与後 120 時間）

セッション II では，ベダキリン及び M2 の薬物動態を上記に加えて，以下の時点で測定した。

・ セッション II の Day 8，9，10，11（治験薬投与前）及び Day 10（治験薬投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間）

・ セッション II の Day 30，45，60，75，105，135，165，195

・ 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与後 60～65 日）

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から後観察期の来院時（治験薬の最終投与後 60～65 日）まで，有害事象を継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液検体及び尿検体を採取し，評価した。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類に基づき評価した。

・ スクリーニング時（絶食下）

・ セッション I の Day -1，Day 4，5（治験薬投与前），及び Day 6（治験薬投与後 24 時間）（すべて絶食下）

・ セッション II の Day -1，Day 4，7，10，11，15（治験薬投与前）及び Day 16（治験薬投与後 24 時間）（すべて絶食下）

・ 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与後 60～65 日）

バイタルサイン及び心電図：以下の時点でバイタルサイン及び心電図を測定し，評価した。

・ スクリーニング時

・ セッション I の Day 1（治験薬投与前），Day 5（治験薬投与前，治験薬投与後 2，5 時間），及び Day 6（治験薬投与後 24 時間）

・ セッション II の Day 1～9 及び Day 11～14（治験薬投与前，治験薬投与後 5 時間），Day 10，15（治験薬投与前，治験薬投与後 2，5 時間），並びに Day 16（治験薬投与後 24 時間）

・ 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与後 60～65 日）

身体所見：スクリーニング時，治験薬投与を中止した被験者では投与中止時点，後観察期の来院時（治験薬の最終投与後 60～65 日）に評価した。

(15) 統計手法

ベダキリン，M2 及びイソニアジド／ピラジナミドの血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータは，検体採取時点ごとに記述統計量で要約した。

ベダキリン及び M2 については，投与 B の Day 15 を評価対象，投与 B の Day 10 を対照とした。イソニアジド／ピラジナミドについては，投与 B の Day 15 を評価対象，投与 A の Day 5 を対照とした。主要な薬物動態パラメータを投与前血漿中濃度（C_{0h}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.7-1 に示す。

表 2.7.6.7-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	All subjects
Number of Subjects Entered (M/F)	24/0
Age: median (range), yrs	24.0 (18-38)
Dropouts - Reason	
Adverse Event	1
Withdrawal of consent	1

薬物動態

ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-2 に，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-3 に，投与 B の Day 15 におけるベダキリン及び M2 の最終相における消失半減期を表 2.7.6.7-4 に，イソニアジドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-5 に，ピラジナミドの薬物動態パラメータを表 2.7.6.7-6 に示す。

表 2.7.6.7-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 10: TMC207 alone (reference)	Day 15: TMC207 with H/Z (test)
n	22	22[a]
C_{0h}, ng/mL	1174 ± 378.6	1051 ± 358.7
C_{min}, ng/mL	1062 ± 342.4	971.2 ± 289.7
C_{max}, ng/mL	4408 ± 1532	4115 ± 1316
t_{max}, h	5.0 [3.0 - 6.0]	5.0 [3.0 - 6.0]
AUC_{24h}, ng·h/mL	51360 ± 15750	44790 ± 13690
$t_{1/2\alpha}$, h[b]	-	12.90 ± 3.311
$t_{1/2\beta}$, h[b]	-	123.5 ± 59.19
$t_{1/2term}$, h[b]	-	2371 ± 1380
$C_{ss,av}$, ng/mL	2140 ± 656.2	1866 ± 570.4
FI, %	155.1 ± 25.99	168.6 ± 29.04
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 15 / Day 10
n	-	22 vs 22
C_{0h}	-	89.09 (86.17 - 92.10)[c]
C_{min}	-	91.90 (88.40 - 95.53)[c]
C_{max}	-	94.10 (88.65 - 99.88)
AUC_{24h}	-	87.24 (83.94 - 90.67)[c]

[a] n=20 for $t_{1/2term}$ and n=18 for $t_{1/2\beta}$
[b] Accurate determination not possible
[c] p-value <0.05

表 2.7.6.7-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of the N-monodesmethyl metabolite (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 10: TMC207 alone (reference)	Day 15: TMC207 with H/Z (test)
n	22	22[a]
C_{0h}, ng/mL	300.3 ± 63.04	478.1 ± 102.4
C_{min}, ng/mL	269.4 ± 58.25	333.9 ± 69.02
C_{max}, ng/mL	427.2 ± 100.9	545.7 ± 121.6
t_{max}, h	8.0 [4.0 - 8.0]	24.0 [0.0 - 24.0]
AUC_{24h}, ng·h/mL	7858 ± 1840	10130 ±2063
$t_{1/2term}$, h[b]	-	2473 ± 2501
$C_{ss,av}$, ng/mL	327.4 ± 76.66	422.1 ± 85.99
FI, %	48.12 ± 10.54	49.84 ± 14.42
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 15 / Day 10
n	-	22[c] vs 22
C_{0h}	-	158.6 (149.3 - 168.6)[d]
C_{min}	-	124.2 (119.6 - 129.0)[d]
C_{max}	-	127.7 (121.1 - 134.6)[d]
AUC_{24h}	-	129.6 (125.3 - 133.9)[d]

[a] n=21 for C_{0h} and n=14 for $t_{1/2term}$
[b] Accurate determination not possible
[c] For C_{0h} n is 21 vs 22
[d] p-value <0.05

表 2.7.6.7-4 投与 B の Day 15 におけるベダキリン及び M2 の最終相における消失半減期

Terminal elimination half-life (hours) of TMC207 and the N-monodesmethyl metabolite	TMC207	N-monodesmethyl metabolite
N	11[a]	12[a]
Mean	3175	2683
SD	1365	2656
Min	1806	1342
Median	2897	1845
Max	6661	11020
CV%	42.98	98.97
Geometric Mean	2973	2185

[a] only subjects with follow-up to Day 195

表 2.7.6.7-5 イソニアジドの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of isoniazid (H) (mean ± SD, t_{max}:median [range])	Day 5, Treatment A: H/Z alone (reference)	Day 15, Treatment B: TMC207 with H/Z (test)
n	23	22
C_{0h}, µg/mL	0.06810 ± 0.07264	0.07610 ± 0.08459
C_{min}, µg/mL	NQ[a]	0.06446 ± 0.07116
C_{max}, µg/mL	2.034 ± 0.9278	2.347 ± 0.9267
t_{max}, h	3.0 [1.0 - 4.0]	2.0 [1.0 - 4.0]
AUC_{24h}, µg·h/mL	13.10 ± 8.079	13.33 ± 8.238
$t_{1/2term}$, h	-	3.809 ± 1.709
$C_{ss,av}$, µg/mL	0.5458 ± 0.3366	0.5554 ± 0.3432
FI, %	447.2 ± 183.0	522.5 ± 218.6
LS mean ratio (90% CI), %		
		B vs A
n	-	22 vs 23[b]
C_{0h}	-	119.5 (108.1 - 132.2)[c]
C_{max}	-	120.2 (108.8 - 132.8)[c]
AUC_{24h}	-	106.6 (102.3 - 111.1)[c]

[a] NQ = Not Quantifiable (< 0.0500 µg/mL)
[b] for C_{0h} n=11 vs 12
[c] p-value <0.05

表 2.7.6.7-6 ピラジナミドの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of pyrazinamide (Z) (mean ± SD, t_{max}:median [range])	Day 5, Treatment A: H/Z alone (reference)	Day 15, Treatment B: TMC207 with H/Z (test)
n	23	22
C_{0h}, µg/mL	11.58 ± 3.174	13.36 ± 2.771
C_{min}, µg/mL	11.52 ± 3.191	13.15 ± 2.785
C_{max}, µg/mL	47.35 ± 6.799	51.44 ± 5.838
t_{max}, h	3.0 [1.0 - 4.0]	3.0 [1.0 - 4.0]
AUC_{24h}, µg·h/mL	672.9 ± 120.3	710.1 ± 94.46
$t_{1/2term}$, h[a]	-	9.745 ± 1.141
$C_{ss,av}$, µg/mL	28.04 ± 5.014	29.59 ±3.936
FI, %	129.5 ± 15.04	130.9 ± 18.98
LS mean ratio (90% CI), %		
		B vs A
n	-	22 vs 23
C_{0h}	-	119.2 (113.0 - 125.7)[b]
C_{min}	-	118.0 (111.7 - 124.6)[b]
C_{max}	-	110.2 (106.6 - 114.0)[b]
AUC_{24h}	-	108.1 (105.5 - 110.7)[b]

[a] accurate determination not possible
[b] p-value <0.05

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.7-7 に示す。

表 2.7.6.7-7 有害事象の要約

Safety (n = number of subjects with data)	Treatment A H/Z N = 24	Treatment B (Part 1) TMC207 N = 23	Treatment B (Part 2) TMC207 + H/Z N = 22
Adverse Events (AEs)			
Most frequently reported AEs (reported in > 2 subject during the trial), n (%)			
高尿酸血症	5 (21)	0	9 (41)
頭痛	1 (4)	3 (13)	2 (9)
紅斑	5 (21)	0	4 (18)
咽喉頭疼痛	0	2 (9)	0
n (%) with 1 or more AEs	11 (46)	6 (26)	13 (59)
n (%) of deaths	0	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs	0	0	0
n (%) stopped treatment due to AEs	0	1 (4)	0
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	5 (21)	1 (4)	9 (41)

臨床検査値：

投与 A 及び B のすべてにおいて，臨床検査値の経時推移で尿酸値（中央値）の増加が認められた。これらの変動は，イソニアジド／ピラジナミドを含んだ投与グループにおいて顕著であった。さらに，乳酸脱水素酵素値（中央値）の減少が，過半数の測定時点で認められた（TMC207 投与時に最も顕著であった）。その他の臨床検査値については，ベースラインからの変化量（中央値）は小さく，投与 A 及び B で同程度であった。

最も多く認められた有害事象は高尿酸血症であった。Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常が認められたのは 15 例（Grade 4 の臨床検査値異常は，TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドの併用投与で 1 例にのみ認められた）であり，これらの内訳は，TMC207 とイソニアジド／ピラジナミド併用投与で 9 例（41%），イソニアジド／ピラジナミド投与で 6 例（25%）であり，TMC207 の単剤投与では認められなかった。その他の臨床検査値異常の重症度は，すべて Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 又は 4 の高尿酸血症はすべて，イソニアジド／ピラジナミド投与の Grade 3 の高尿酸血症 1 件を除き，それぞれ Grade 3 又は 4 の有害事象として報告された。

これらの被験者に Grade 3 又は 4 の有害事象が発現したが，治験実施計画書に規定されている本治験からの中止判断には至らなかった。これらの被験者に発現した高尿酸血症はピラジナミドの副作用として知られており，治験依頼者の承認を得て本治験を継続した。これらは，治験実施計画書からの軽微な逸脱とした。

尿検査：

有害事象として報告された尿検査関連の異常は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図：

過半数の測定時点において，立位及び臥位脈拍数の増加が認められた（最大 20 bpm の増加）。バイタルサインの変化量（中央値）は小さかった。

投与 A 及び B において，過半数の測定時点で心拍数（中央値）の増加が認められたが，脈拍数と比較して変化量は小さかった。TMC207 の単剤投与及び TMC207 とイソニアジド／ピラジナミドの併用投与において，過半数の測定時点で Bazett 補正 QT（QTcB）間隔の延長が認められた。これらの増加は，TMC207 単剤投与と比較して TMC207 とイソニアジド／ピラジナミド併用投与で顕著であった。同様の傾向が Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔でも認められたが，QTcB 間隔ほど顕著ではなかった。

バイタルサイン及び心電図パラメータに臨床的に意味のある変動は認められなかった。また，有害事象として報告されたバイタルサイン及び心電図の異常も認められなかった。

身体所見：

臨床的に意味のある異常は認められなかった。

結論

TMC207 とイソニアジド／ピラジナミド併用投与後に，ピラジナミドの C_{0h} は 19%，C_{min} は 18%，C_{max} は 10%，及び AUC_{24h} は 8%それぞれ増加し，イソニアジドの C_{0h} は 20%，C_{max} は 20%，及び AUC_{24h} は 7%それぞれ増加した。イソニアジド／ピラジナミド投与時のベダキリンの C_{0h} は 11%，C_{min} は 8%，C_{max} は 6%，及び AUC_{24h} は 13%それぞれ減少したが，M2 の C_{0h} は 59%，C_{min} は 24%，C_{max} は 28%，及び AUC_{24h} は 30%それぞれ増加した。

最終相における消失半減期（平均値）は正確に推定できなかったが，ベダキリン及び M2 でそれぞれ約 132 日及び約 112 日であった。ベダキリン，M2 ともに最終相における消失半減期が長かったため，本治験で計画した検体採取時点では定常状態の濃度には達していなかった。

TMC207 とイソニアジド／ピラジナミド併用投与を長期間行った場合のベダキリンとその代謝物（M2）に対するイソニアジド／ピラジナミドの影響については，さらなる評価が必要である。

TMC207 400 mg q.d.とイソニアジド 300 mg／ピラジナミド 2000 mg q.d.併用投与と，高尿酸血症の発現割合の増加との間に関連性が示唆された。高尿酸血症を除き，本治験では臨床検査，バイタルサイン，及び心電図の異常に関連した有害事象は認められなかった。

2.7.6.8　海外臨床第 I 相試験（TMC207-C109 試験，参考資料：5.3.3.4.3）

2.7.6.8.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-C109

(2) 治験の標題

健康男性被験者を対象に，TMC207 とケトコナゾールの薬物動態学的相互作用を評価する非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（ベルギー）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

- ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態に対するケトコナゾール反復併用投与の影響を評価する。
- ケトコナゾールの薬物動態に対する TMC207 反復併用投与の影響を評価する。
- TMC207 とケトコナゾールを併用投与したときの短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康男性被験者を対象に，TMC207 とケトコナゾールを反復併用投与したときの薬物動態学的相互作用を評価する，第 I 相，非盲検，1-sequence クロスオーバー試験であった。本治験では 16 例の健康男性被験者を評価対象とした。セッション I では，ケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を 1 日 1 回（q.d.），3 日間投与した（投与 A）。セッション II では，Day 1～14 に TMC207 400 mg（経口液剤 10 mL）を q.d.投与し，Day 12～14 にケトコナゾール 400 mg（200 mg を 2 錠）を併用投与した（投与 B）。各セッションの間に 7 日間以上の休薬期間を設定

した。被験者は，薬物動態評価の前夜から終了まで治験実施医療機関に入院することとした。ケトコナゾールの薬物動態プロファイルをセッション I の Day 3 及びセッション II の Day 14 に評価した。ベダキリン及び M2 の薬物動態プロファイルをセッション II の Day 11 及び 14 に評価した。安全性及び忍容性は，治験期間を通して評価した。

(9) 被験者数

16 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，6 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値異常又は疾患を有していない健康男性を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	Treatment A	Treatment B
Dosage	400 mg q.d. ketoconazole	400 mg q.d. TMC207 and 400 mg q.d. ketoconazole
Dosage Form (F No.)	200 mg ketoconazole tablets	40 mg/mL TMC207 oral solution (F004) and 200 mg ketoconazole tablets
Usage	Oral	Oral
Batch Number	[redacted]	TMC207: [redacted] ketoconazole: [redacted]

(12) 投与期間

17 日間

TMC207 をセッション II に 14 日間，ケトコナゾールをセッション I に 3 日間及びセッション II に 3 日間投与した。

(13) 併用禁止薬

治験薬の初回投与 14 日前から最終投与 7 日後まで，アセトアミノフェンを除くすべての薬剤，及びハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。アセトアミノフェンは，治験薬の初回投与 3 日前まで使用を許可した。セッション I では治験薬の初回投与 3 日前から本セッション終了時まで，セッション II では治験薬の初回投与 3 日前から Day 19 まで，治験担当医師の判断によりアセトアミノフェン（1 日あたり 500 mg×3 回以下かつ 1 週間あたり 3 g 以下）の使用を許容した。

皮膚反応，発疹，及び／又はアレルギー反応に対する併用薬（セチリジン，レボセチリジン，副腎皮質ホルモン外用剤，及び抗そう痒薬），悪心に対する併用薬（制吐薬），並びに下痢に対する併用薬（ロペラミド）の使用を許容した。

(14) 評価基準

評価スケジュールを表 2.7.6.8-1 に示す。

なお，臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類に基づき評価した。

表 2.7.6.8-1 評価スケジュール

Assessments	Screening[a]	Session I Treatment A				Session II Treatment B								Follow-up
	≤ 14 days	Day –1	Day 1	Day 3	Day 4	Day –1	Day 1	Days 4 + 7	Day 12	Days 8-10 + 13	Day 11+ 14	Day 15	Days 16-19	60-65 days after last drug intake
Drug screening	X													
Pharmacokinetics Blood sample			X[e,f]	X[e,f,g]	X[f]		X[e,j]		X[j]	X[e,j]	X[e,g,j]	X[j]	X[j,k]	X
Safety														
Adverse events + concomitant meds[c]	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hemat & biochem[d]	X	X		X[e]	X	X		X[e]	X[e]		X[e]	X		X
Urinalysis	X	X		X[e]	X	X		X[e]	X[e]		X[e]	X		X
ECG & vital signs	X		X[e]	X[e,h]	X		X[e]				X[e,h]	X		X
Physical exam	X													X

meds = medication; Hemat & biochem = hematology & biochemistry; ECG = electrocardiogram.
[a] At screening, subject's demographics, inclusion/exclusion criteria, medical and surgical history, concomitant diseases, and hepatitis A, B, and C test.
[c] Adverse events and concomitant medications were monitored continuously from signing the ICF until 60-65 days after the last drug intake.
[d] Biochemistry samples were taken fasting for at least 10 hours, before breakfast.
[e] Within 15 minutes before drug intake.
[f] For determination of ketoconazole.
[g] At 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, and 12 hours postdose for determination of ketoconazole (Treatment A) and for determination of TMC207 and the N-monodesmethyl metabolite (Treatment B).
[h] ECG and vital signs were also measured at 3 and 5 hours postdose.
[j] For determination of TMC207 and the N-monodesmethyl metabolite on Days 1 and 8-11 (Treatment B) and for determination of ketoconazole, TMC207, and the N-monodesmethyl metabolite on Days 12-19 (Treatment B).
[k] Pharmacokinetic samples for the determination of TMC207 and the N-monodesmethyl metabolite were also taken on Days 29 and 44 and could be taken ± 1 day from the scheduled time point.

(15) 統計手法

各検体採取時点におけるベダキリン，M2 及びケトコナゾールの血漿中濃度，並びにそれらの薬物動態パラメータを記述統計量を用いて要約した。

ベダキリン及び M2 について，投与 B の Day 14 を評価対象，投与 B の Day 11 を対照として統計解析を実施した。ケトコナゾールについては，投与 B の Day 14 を評価対象，投与 A の Day 3 を対照として統計解析を実施した。主要な薬物動態パラメータを投与前血漿中濃度（C_{0h}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度（C_{max}）及び 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。投与の影響に関する統計学的な有意水準は 5%とした。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.8-2 に示す。

表 2.7.6.8-2 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	All Subjects N = 16
Number of Subjects Entered (M/F)	16/0
Age: median (range), yrs	49.0 (26-55)
Drop-Outs - Reason	
Adverse event	1 subject (6.3%) withdrew during treatment with TMC207 alone due to a grade 3 AE of lipase increased

薬物動態

ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-3，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-4，ケトコナゾールの薬物動態パラメータを表 2.7.6.8-5 に示す。

表 2.7.6.8-3 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 11 TMC207 Alone (Reference)	Day 14 TMC207 With Ketoconazole (Test)
n	15	15
C_{0h}, ng/mL	1452 ± 565.3	1957 ± 919.6
C_{min}, ng/mL	1405 ± 572.6	1890 ± 831.8
C_{max}, ng/mL	6400 ± 2096	7467 ± 4014
t_{max}, h	5.0 (2.0 - 6.0)	5.0 (4.0 - 8.0)
AUC_{24h}, ng·h/mL	77740 ± 26770	99910 ± 52130
$t_{1/2\alpha}$, h	-	10.05 ± 2.521[a]
$t_{1/2\beta}$, h	-	86.96 ± 23.56[a]
$t_{1/2term}$, h	-	1818 ± 799.1[a,c]
$C_{ss,av}$, ng/mL	3239 ± 1116	4163 ± 2172
FI, %	157.9 ± 24.89	132.3 ± 20.21
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 14 vs Day 11
n	-	15 vs 15
C_{0h}	-	131.2 (122.6 - 140.3)[b]
C_{min}	-	132.9 (123.9 - 142.6)[b]
C_{max}	-	108.9 (97.94 - 121.1)
AUC_{24h}	-	121.7 (112.1 - 132.1)[b]

[a] Accurate determination not possible
[b] p-value < 0.05
[c] For this parameter n=14

表 2.7.6.8-4 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of the *N*-monodesmethyl metabolite (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Day 11 TMC207 Alone (Reference)	Day 14 TMC207 With Ketoconazole (Test)
n	15	15
C_{0h}, ng/mL	237.7 ± 55.87	270.4 ± 85.63
C_{min}, ng/mL	224.5 ± 57.57	244.9 ± 73.22
C_{max}, ng/mL	355.7 ± 95.07	369.9 ± 137.0
t_{max}, h	6.0 (5.0 - 12.0)	8.0 (0.0 - 12.0)
AUC_{24h}, ng·h/mL	7086 ± 1713	7333 ± 2427
$t_{1/2term}$, h	-	1131 ± 247.8[a,c]
$C_{ss,av}$, ng/mL	295.2 ± 71.38	305.5 ± 101.1
FI, %	44.05 ± 9.587	39.02 ± 13.58
LS mean ratio (90% CI), %		
		Day 14 vs Day 11
n	-	15 vs 15
C_{0h}	-	111.8 (105.4 - 118.7)[b]
C_{min}	-	108.0 (103.1 - 113.2)[b]
C_{max}	-	101.3 (95.45 - 107.4)
AUC_{24h}	-	101.3 (96.25 - 106.7)

[a] Accurate determination not possible
[b] p-value < 0.05
[c] For this parameter n=14

表 2.7.6.8-5 ケトコナゾールの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of Ketoconazole (mean ± SD, t_{max}: median [range])	Treatment A Ketoconazole Alone (Reference)	Treatment B Ketoconazole With TMC207 (Test)
n	16	15
C_{0h}, µg/mL	0.2031 ± 0.2534	0.1315 ± 0.1809
C_{min}, µg/mL	0.2020 ± 0.2539	0.1145 ± 0.1742
C_{max}, µg/mL	8.486 ± 1.574	7.966 ± 1.979
t_{max}, h	4.0 (3.0 - 5.0)	3.0 (2.0 - 5.0)
AUC_{24h}, µg·h/mL	68.54 ± 27.40	59.56 ± 22.48
$t_{1/2term}$, h	-	3.497 ± 1.117
$C_{ss,av}$, µg/mL	2.856 ± 1.142	2.481 ± 0.9365
FI, %	317.1 ± 84.90	337.5 ± 82.36
LS mean ratio (90% CI), %		
		Treat B vs Treat A
n	-	12 vs 13
C_{0h}	-	62.22 (44.41 - 87.16)[a]
C_{min}	-	55.49 (43.92 - 70.12)[a]
n	-	15 vs 16
C_{max}	-	92.71 (87.34 - 98.40)[a]
AUC_{24h}	-	88.69 (83.56 - 94.13)[a]

[a] p-value < 0.05

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.8-6 に示す。

表 2.7.6.8-6 有害事象の要約

Safety (n = number of subjects with data)	Ketoconazole (N = 16)	TMC207 (N = 16)	TMC207 + Ketoconazole (N = 15)	Whole Trial (N = 16)
Adverse Events (AEs)				
Most frequently reported AEs (reported in > 2 subjects during any treatment), n (%)				
下痢	0	3 (18.8)	1 (6.7)	3 (18.8)
口内乾燥	3 (18.8)	5 (31.3)	0	5 (31.3)
疲労	1 (6.3)	4 (25.0)	1 (6.7)	5 (31.3)
高ビリルビン血症	3 (18.8)	1 (6.3)	2 (13.3)	3 (18.8)
血中クレアチニン増加	3 (18.8)	2 (12.5)	2 (13.3)	5 (31.3)
心電図 QT 補正間隔延長	0	0	3 (20.0)	3 (18.8)
頭痛	6 (37.5)	1 (6.3)	6 (40.0)	9 (56.3)
n (%) with 1 or more AEs	14 (87.5)	13 (81.3)	11 (73.3)	16 (100.0)
n (%) of deaths	0	0	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs	0	0	0	0
n (%) of treatment stopped due to AEs	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	0	1 (6.3)	0	1 (6.3)

臨床検査：

治験薬投与後に脂質及び血糖パラメータ（コレステロール，高比重リポたん白コレステロール，グルコース）でわずかな減少が認められたが，臨床的に重要な経時変動は認められなかった。治験期間中に Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。TMC207 の単独投与期間中に Grade 3 の臨床検査値異常（リパーゼ増加）が 1 例に認められた。本事象は有害事象として報告され，治験薬の投与中止に至った。治験期間中に報告されたその他の臨床検査値に関連した有害事象は，血中クレアチニン増加（5 例，31.3%），高ビリルビン血症（3 例，18.8%），好酸球増加症，ALT 増加，GGT 増加，肝機能検査値異常，及び高コレステロール血症（各 1 例，6.3%）であった。

尿検査：

有害事象として報告された尿検査値の異常は認められなかった。

バイタルサイン及び心電図：

セッション I の投与前（Day -1）からの心電図パラメータの変化量（中央値）を表 2.7.6.8-7 に示す。

Bazett 補正 QT（QTcB）間隔及び Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔の平均値及び中央値に臨床的に意味のある増加が認められ，その増加の最大値は投与 5 時間後に認められた。ケトコナゾールの投与 3 日後及び TMC207 の単独投与 11 日後にも増加が認められた。TMC207 とケトコナゾールの併用投与 3 日後に，平均値の増加の最高値（QTcB 間隔で 31.9 ms）が認められた。TMC207 とケトコナゾールの併用投与期間中に，3 例に発現した心電図 QT 補正間隔延長が有害事象とし

て報告された。本治験は心電図の適切な評価を目的としたデザインではなかったため，これらの事象の解釈には注意を要すると考えられた。

その他の心電図又はバイタルサインに臨床的に重要な変動は認められなかった。

表 2.7.6.8-7 セッション I の投与前（Day -1）からの心電図パラメータの変化量（中央値）

	Ketoconazole Day 3 (N = 16)				TMC207 Day 11 (N = 16)			TMC207 + Ketoconazole Day 14 (N = 15)			
	Predose	3 h	5 h	24 h	Predose	3 h	5 h	Predose	3 h	5 h	24 h
QTcB interval (ms)	↑ 1.0	↓ 4.0	↑ 7.5	↓ 2.0	↑ 2.0	↑ 2.0	↑ 26.0	↑ 8.0	↑ 4.0	↑ 32.0	↑ 8.0
QTcF interval (ms)	↑ 0.5	↑ 1.0	↑ 6.0	↓ 3.0	↑ 9.0	↑ 8.0	↑ 17.0	↑ 8.0	↑ 12.0	↑ 28.0	↑ 8.0

身体所見：

未知の身体所見の異常（軽度の喘鳴）が後観察期で 1 例に認められ，有害事象（気管支炎）として報告された。

結論

本治験の結果より，TMC207 の単独投与と比較して TMC207 とケトコナゾールの併用投与では，ベダキリンの全身曝露量（AUC_{24h}）が増加することが示された。一方，M2 の曝露量には影響を及ぼさないことが示された。TMC207 とケトコナゾールの併用投与により，ベダキリンの C_{0h}，C_{min}，C_{max} 及び AUC_{24h} はそれぞれ 31%，33%，9%，及び 22%高かったが，C_{max} では統計学的な有意差は認められなかった。M2 では C_{0h} 及び C_{min} は 12%及び 8%高かったが，C_{max} 及び AUC_{24h} はケトコナゾールの併用投与の有無にかかわらず同程度であった。

ケトコナゾールの全身曝露量は，ケトコナゾールと TMC207 の併用投与後に減少した。ケトコナゾールの単独投与と比較して TMC207 とケトコナゾールの併用投与では，ケトコナゾールの C_{0h}，C_{min}，C_{max} 及び AUC_{24h} はそれぞれ 38%，45%，7%及び 11%低かった。

ベダキリン及び M2 はいずれも消失半減期が長いため，TMC207 とケトコナゾールの併用投与における薬物動態用検体の採取時点までに定常状態には達していなかった。したがって，長期併用投与時のベダキリン及び M2 に対するケトコナゾールの影響は明らかではなかった。

QTc 間隔の延長を除き，ケトコナゾール 400 mg を q.d.で 3 日間投与したとき及び TMC207 400 mg を q.d.で 14 日間投与したとき（そのうち 3 日間はケトコナゾール 400 mg を q.d.で併用投与），安全性及び忍容性はおおむね良好であることが示された。

2.7.6.9　海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C110 試験，参考資料：5.3.3.4.4）

2.7.6.9.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C110

(2) 治験の標題

健康被験者を対象に，定常状態におけるロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与時の薬物動態学的相互作用を評価する第 I 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(4) 公表文献

Svensson EM, et al. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(11):6406-12.

(5) 治験実施期間

2009 年 2 月 19 日～2009 年 5 月 27 日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

主目的：

健康被験者を対象に，TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態に対する定常状態におけるロピナビル（LPV）400 mg／リトナビル（rtv）100 mg［1 日 2 回（b.i.d.）投与］の影響を評価する。

副次目的：

健康被験者を対象に，定常状態における血漿中ロピナビル／リトナビル濃度に対する単回併用投与時の TMC207 の影響を評価する。また，健康被験者を対象に，定常状態におけるロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康被験者を対象に，定常状態におけるロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg（b.i.d.投与）及び TMC207 400 mg 単回併用投与時の薬物相互作用を評価する，第 I 相，非盲検，ランダム化，クロスオーバー試験であった。本治験では健康被験者 16 例を評価対象とした。2 つのセッションの期間中，被験者にランダム化した順序で 2 種類の投与（投与 A と投与 B）を行った。投与 A では，被験者に対して Day 1 に TMC207 400 mg を単回投与した。投与 B では，Day 1 から Day 24 までロピナビル 400 mg／リトナビル 100 mg を b.i.d.で投与し，Day 11 に TMC207 400 mg を 1 回，併用投与した。

2 回の TMC207 単回投与の間に，4 週間の休薬期間を設定した。その結果，投与 B は投与 A 完了日の 4 日後に開始し，投与 A は投与 B 完了日の 14 日後に開始することとした（投与の完了は薬物動態用検体採取の最終日として計算した）。

TMC207 400 mg の単回投与（投与 A の Day 1）後，並びに定常状態におけるロピナビル／リトナビル及び TMC207 単回併用投与（投与 B の Day 11）後のベダキリン濃度及び M2 濃度を測定し，336 時間にわたって薬物動態プロファイルを評価した。治験薬投与前の朝のロピナビル／リトナビル濃度をいくつかの時点で測定した。

安全性及び忍容性は，治験期間を通して評価した。

(9) 被験者数

16 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 55 歳以下で，BMI が 18 以上 32 以下，3 カ月以上禁煙しており，臨床的に重要な臨床検査値の異常又は疾患を有していない健康な者を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207	Kaletra® (LPV/rtv)
Concentration	100 mg	200/50 mg
Dosage Form (F No.)	Tablet (F001)	Tablet
Usage	Oral	Oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]

(12) 投与期間

25 日間

TMC207 を投与 A で 1 日及び投与 B で 1 日（それぞれ単回投与），ロピナビル／リトナビルを投与 B で 24 日間投与した。

(13) 併用禁止薬

イブプロフェン及びアセトアミノフェンを除き，一般用医薬品は治験薬の初回投与 7 日前までに中止することとし，ハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーン

ズ・ワート）を含む］，及び処方薬は治験薬の初回投与 14 日前から最終投与 14 日後まで中止することとした。

イブプロフェン及びアセトアミノフェンは，各セッションにおける治験薬の初回投与 3 日前まで使用を許容した。各セッションにおける治験薬の初回投与 3 日前から薬物動態用検体採取の最終日まで，治験担当医師の判断によりイブプロフェン（1 日あたり 800 mg 以下）及びアセトアミノフェン（1 日あたり 1000 mg 以下）の使用を許容した。

皮膚反応，発疹，及び／又はアレルギー反応に対する併用薬（セチリジン，レボセチリジン，副腎皮質ホルモン外用剤，及び抗そう痒薬），悪心に対する併用薬（制吐薬），並びに下痢に対する併用薬（ロペラミド）の使用を許容した。

(14) 評価基準

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，ベダキリン濃度及び M2 濃度を測定した。

- 投与 A の Day 1（治験薬投与前，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間）及び Day 2，3，4，6，8，10，12，15
- 投与 B の Day 1（治験薬投与前），Day 11（治験薬投与前，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），及び Day 12，13，14，16，18，20，22，25

以下の時点で血液検体を採取し，ロピナビル／リトナビル濃度を測定した。

- 投与 A の Day 1（治験薬投与前）
- 投与 B の Day 9，10，11，12，13，14，16，20，25
- 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝（同意撤回により中止した場合は除く）

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液検体及び尿検体（投与 B の Day 13，14 を除く）を採取し，評価した。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類及び臨床検査基準値に基づき評価した。

- スクリーニング時（10 時間以上絶食後）
- 投与 A の Day -1，Day 1（治験薬投与前 2 時間），及び Day 2，15（いずれも 10 時間以上絶食後）
- 投与 B の Day -1，Day 1，Day 11（治験薬投与前 2 時間），及び Day 12，13，14，25（いずれも 10 時間以上絶食後）
- 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与 7 日後及び 30～32 日後）

心電図及びバイタルサイン：以下の時点で心電図及びバイタルサインを評価した。

・ スクリーニング時

・ 投与 A の Day 1（治験薬投与前 2 時間，心電図のみ治験薬投与後 4 時間）及び Day 2，15

・ 投与 B の Day 1，Day 11（治験薬投与前 2 時間，心電図のみ治験薬投与後 4 時間）及び Day 12，25

・ 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与 7 日後及び 30～32 日後）

身体所見：以下の時点で評価した。

・ スクリーニング時（眼底検査を伴う眼科検査を含む）

・ 投与 A の Day -1

・ 投与 B の Day -1 及び Day 9（治験薬投与前）

・ 治験薬投与を中止した被験者では，投与中止時点又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の来院時（治験薬の最終投与 7 日後及び 30～32 日後）

(15) 統計手法

ベダキリン，M2，ロピナビル及びリトナビルの血漿中濃度，並びにそれらの薬物動態パラメータの記述統計量を算出した。

ベダキリン及び M2 について，投与 B の Day 11（TMC207 とロピナビル／リトナビルの併用投与）を評価対象，投与 A の Day 1（TMC207 の単回投与）を対照として統計解析を実施した。主要な薬物動態パラメータを最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，投与順及びセッション，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。主要な薬物動態パラメータについては，最小二乗平均値の比の 90%信頼区間を事前に規定した閾値（0.8～1.25）と比較した。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.9-1 に示す。

表 2.7.6.9-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	Treatment Sequence A/B	Treatment Sequence B/A	All Subjects
Number of Subjects Entered (M/F)	8/0	7/1	15/1
Age: median (range), years	25.0 (20; 54)	27.5 (21; 41)	25.5 (20; 54)
Dropouts	0	0	0

薬物動態

ベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-2，M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-3，ロピナビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-4，リトナビルの薬物動態パラメータを表 2.7.6.9-5 に示す。

表 2.7.6.9-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}:median [range])	A single dose of 400 mg TMC207 (reference)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11 (test)
n	16[b]	13[c]
C_{max}, ng/mL	3299 ± 692.6	3274 ± 688.9
t_{max}, h	5.0 (2.0-6.0)	5.0 (2.0-6.0)
AUC_{last}, ng·h/mL	62390 ± 12670	75420 ± 20740
AUC_{∞}, ng·h/mL	84580[a] ± 28810[a]	108400[a] ± 42690[a]
$\%AUC_{ex}$	22.69 ± 10.74	26.29 ± 14.67
$t_{1/2\alpha}$, h	6.786 ± 1.937	8.128 ± 1.232
$t_{1/2\beta}$, h	19.22 ± 4.296	26.63[a] ± 5.820[a]
$t_{1/2term}$, h	304.8[a] ± 216.0[a]	339.9[a] ± 268.3[a]
LS mean ratio (90% CI), %		
		Test vs reference
n	-	13 vs 16
C_{max}	-	99.30 (88.48-111.5)
AUC_{last}	-	122.2 (111.4-134.1)

[a] Accurate determination not possible
[b] n = 15 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$, $t_{1/2\beta}$ and $t_{1/2term}$
[c] Three subjects were excluded because of suspected non-compliance.

表 2.7.6.9-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}:median [range])	A single dose of 400 mg TMC207 (reference)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11 (test)
n	16[b]	13[c, d]
C_{max}, ng/mL	44.56 ± 10.84	21.19 ± 7.279
t_{max}, h	8.0 (6.0-24.0)	12.0 (8.0-168.0)
AUC_{last}, ng·h/mL	8135 ± 2758	4374 ± 1369
AUC_{∞}, ng·h/mL[a]	20990 ± 6152	12640 ± 4355
$\%AUC_{ex}$	61.03 ± 10.80	61.38 ± 7.346
$t_{1/2\alpha}$, h[a]	84.76 ± 37.68	117.1 ± 51.41
$t_{1/2term}$, h[a]	569.1 ± 180.2	482.3 ± 147.5
LS mean ratio (90% CI), %		
		Test vs reference
n	-	13 vs 16
C_{max}	-	48.90 (42.70-56.01)
AUC_{last}, ng·h/mL	-	59.18 (52.44-66.79)

[a] Accurate determination not possible
[b] n = 13 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$ and $t_{1/2term}$, n = 14 for $t_{1/2\alpha}$
[c] n = 8 for AUC_{∞}, $\%AUC_{ex}$, $t_{1/2\alpha}$ and $t_{1/2term}$
[d] Three subjects were excluded because of suspected non-compliance.

表 2.7.6.9-4 ロピナビルの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of lopinavir (mean ± SD, $C_{0h,with}$, $C_{0h,without}$: geometric mean)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11
n	13[c, d]
Day 9	
C_{0h}, ng/mL	7112 ± 2703
Day 10	
C_{0h}, ng/mL	6450 ± 2685
Day 11	
C_{0h}, ng/mL	6329 ± 2308
Day 12	
C_{0h}, ng/mL	5973 ± 2153
Day 13	
C_{0h}, ng/mL	5321 ± 2339
Day 14	
C_{0h}, ng/mL	4980 ± 1997
Day 16	
C_{0h}, ng/mL	6632 ± 2686
Day 20	
C_{0h}, ng/mL	4785 ± 2322
Day 25	
C_{0h}, ng/mL	4873 ± 1664
$C_{0h,without}$, ng/mL (reference)[a]	6075
$C_{0h,with}$, ng/mL (test)[b]	4777
LS mean ratio (90% CI), %	
	Test vs reference
n	13 vs 13
$C_{0h,\ with/without}$	79.09 (71.80 - 87.11)

[a] Geometric Mean of Day 9,10, and 11
[b] Geometric Mean of Day 12, 13, 14, 16, 20, and 25
[c] n = 12 for Day 9, 16, 20, and 25
[d] Three subjects were excluded because of suspected non-compliance.

表 2.7.6.9-5 リトナビルの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of ritonavir (mean ± SD, $C_{0h,with}$, $C_{0h,without}$: geometric mean)	400/100 mg LPV/rtv b.i.d. + a single dose of 400 mg TMC207 on Day 11
n	13[c, d]
Day 9	
C_{0h}, ng/mL	299.1 ± 171.9
Day 10	
C_{0h}, ng/mL	222.2 ± 129.9
Day 11	
C_{0h}, ng/mL	238.3 ± 125.4
Day 12	
C_{0h}, ng/mL	247.7 ± 130.2
Day 13	
C_{0h}, ng/mL	219.2 ± 154.1
Day 14	
C_{0h}, ng/mL	192.3 ± 101.4
Day 16	
C_{0h}, ng/mL	365.8 ± 303.6
Day 20	
C_{0h}, ng/mL	171.2 ± 101.9
Day 25	
C_{0h}, ng/mL	176.2 ± 70.22
$C_{0h,without}$, ng/mL (reference)[a]	215.8
$C_{0h,with}$, ng/mL (test)[b]	184.5
LS mean ratio (90% CI), %	
	Test vs reference
n	13 vs 13
$C_{0h,\ with/without}$	85.51 (77.77 - 94.03)

[a] Geometric Mean of Day 9,10, and 11
[b] Geometric Mean of Day 12, 13, 14, 16, 20, and 25
[c] n = 12 for Day 9, 16, 20, and 25
[d] Three subjects were excluded because of suspected non-compliance.

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.9-6 に示す。

最も多く認められた有害事象は，下痢（7 例，43.8%）及び頭痛（4 例，25.0%）であった。各セッション間で，これらの有害事象の発現割合に意義のある差は認められなかった。また，後観察期に下痢及び頭痛は認められなかった。本治験全体のその他の有害事象の発現例数は，2 例以下であった。

後観察期（投与 A における TMC207 の単回投与 7 日後）に Grade 3 の有害事象（リパーゼ増加）が認められた 1 例（6.3%）を除き，本治験で Grade 3 又は 4 の有害事象が報告された被験者はみられなかった。その他の有害事象の重症度は，いずれも Grade 1 又は 2 であった。

発疹又はその他の皮膚疾患に関する注目すべき有害事象は認められなかった。

表 2.7.6.9-6 有害事象の要約

Safety (N = number of subjects with data, n = number of subjects with that observation)	TMC207 N = 16	LPV/rtv N = 16	LPV/rtv + TMC207 N = 16	Whole trial (incl. screening + follow-up) N = 16
Adverse Events (AEs)				
Most frequently reported AEs (reported in > 2 subject in the whole trial), n (%)				
下痢	2 (12.5)	4 (25.0)	2 (12.5)	7 (43.8)
頭痛	1 (6.3)	2 (12.5)	1 (6.3)	4 (25.0)
n (%) with 1 or more AEs	5 (31.3)	11 (68.8)	11 (68.8)	13 (81.3)
n (%) of deaths	0	0	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs	0	0	0	0
n (%) of treatment stopped due to AEs	0	0	0	0
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	0	0	0	1 (6.3)

臨床検査：

TMC207 の投与後と比較してロピナビル／リトナビル投与中に高値であった総コレステロール値及びトリグリセリド値を除き，臨床検査値の中央値に一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

ロピナビル／リトナビル投与下で TMC207 を単回併用投与後，TMC207 の単回投与後及びロピナビル／リトナビルの単独投与後のいずれにおいても， Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は認められなかった。一方，後観察期では Grade 3 の臨床検査値異常（リパーゼ増加）が認められた。

有害事象として報告された臨床検査値異常は 3 例（18.8%）に認められ，その内訳はトランスアミナーゼ上昇，血中クレアチンホスホキナーゼ増加，血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加であった。

バイタルサイン及び心電図：

バイタイルサイン及び心電図の中央値の変化量はおおむね小さく，いずれも臨床的に重要とは判断されなかった。また，バイタイルサイン及び心電図に関連した有害事象は認められなかった。

身体所見：

有害事象として報告された未知の身体所見の異常が，治験薬投与中に 2 例（12.5%）（擦過傷及びサンバーン），後観察期に他の 2 例（12.5%）（喘鳴及びせつ）に認められた。これらの有害事象の重症度はいずれも Grade 1 であった。

結論

TMC207 とロピナビル／リトナビルの併用投与後のベダキリンの AUC_{last} は，TMC207 の単回投与時と比較して 22%高かったが，C_{max} は同程度であった。一方，M2 の C_{max} は 51%，AUC_{last} は 41%それぞれ低かった。

ロピナビル／リトナビルの単独投与時と比較して TMC207 とロピナビル／リトナビルの併用投与後では，ロピナビルの投与前血漿中濃度（C_{0h}）の幾何平均値は 21%，リトナビルの C_{0h} の幾何平均値は 14%それぞれ低かった。

本治験集団において TMC207 とロピナビル／リトナビルを併用投与したとき，安全性及び忍容性はおおむね良好であることが示された。

2.7.6.10　海外臨床第 I 相試験（TMC207-TiDP13-C117 試験，参考資料：5.3.3.4.5）

2.7.6.10.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C117

(2) 治験の標題

HIV-1 感染被験者を対象に，定常状態におけるネビラピン及び TMC207 単回併用投与時の薬物動態学的相互作用を評価する，第 I 相，非盲検，1-sequence，薬物相互作用試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（南アフリカ）

(4) 公表文献

Svensson EM, et al. Impact of lopinavir-ritonavir or nevirapine on bedaquiline exposures and potential implications for patients with tuberculosis-HIV coinfection. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(11):6406-12.

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

主目的：

抗レトロウイルス薬（ARV）の使用歴がないヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 感染被験者を対象に，TMC207 400 mg を単回併用投与したときの，ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態に対する定常状態におけるネビラピン（NVP）200 mg［1 日 2 回（b.i.d.）投与］の影響を評価する。

副次目的：

- ARV 使用歴のない HIV-1 感染被験者を対象に，ネビラピン 200 mg b.i.d. 投与時定常状態における血漿中ネビラピン濃度に対する単回併用投与時の TMC207 400 mg の影響を評価する。
- ARV 使用歴のない HIV-1 感染被験者を対象に，定常状態におけるネビラピン及び TMC207 400 mg 単回併用投与時の短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，HIV-1 感染被験者を対象に，定常状態におけるネビラピン 200 mg（b.i.d.投与）及び TMC207 400 mg 単回併用投与時の薬物相互作用を評価する，第 I 相，非盲検，1-sequence，薬物相互作用試験であった。

本治験では，ARV 使用歴のない HIV-1 感染被験者 16 例を評価対象とした。対象となる HIV-1 感染被験者は，ARV 治療開始が適切と診断されており，ネビラピン及び 2 種類のヌクレオシド（ヌクレオチド）逆転写酵素阻害薬［N(t)RTIs］の併用治療の開始を選択した者とした。

ネビラピンの投与開始前に，TMC207 400 mg を単回投与した（投与 A）。投与 A の投与日（Day 1）後は 2 週間以上かつ 4 週間を超えない範囲で休薬した後，推奨用法・用量でのネビラピン［200 mg を 1 日 1 回（q.d.）2 週間投与した後，200 mg を b.i.d.で 4 週間投与］及び 2 種類の N(t)RTIs の併用投与を開始した。ネビラピン 200 mg を b.i.d.で 4 週間投与した後，2 回目の TMC207 400 mg を単回併用投与し（投与 B），ネビラピン 200 mg b.i.d.及び 2 種類の N(t)RTIs は継続投与した。

各投与における期間を以下のとおり規定した。

- スクリーニング期：同意取得時から TMC207 の初回の単回投与（投与 A）前まで
- 第 1 期：TMC207 の初回の単回投与（投与 A）から 15 日後まで
- 第 2 期：投与 A の 16 日後から TMC207 の 2 回目の単回併用投与（投与 B）前まで
- 第 3 期：投与 B から後観察期の来院前まで
- 後観察期：第 3 期終了から治験終了日まで

TMC207 400 mg の単回投与時（投与 A），並びに定常状態におけるネビラピン及び TMC207 併用単回投与時（投与 B）に，ベダキリン及び M2 の投与後 336 時間までの薬物動態プロファイルを評価した。朝の投与前のネビラピン濃度は特定の時点で測定した。

安全性及び忍容性は治験期間を通して評価した。

(9) 被験者数

16 例

(10) 診断及び主な選択基準

本治験では，18 歳以上 65 歳以下で，BMI が 18 以上 30 以下，HIV-1 感染が文書により記録されており，被験者の病状及び HIV-1 感染に対する各地域の治療ガイドラインに基づき，治験担当医師によりネビラピンを含む ARV 治療の開始が適切であると判断された，ARV 使用歴のない者を対象とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207	NVP (Viramune®)
Concentration	100 mg	200 mg
Dosage Form (F No.)	tablet (F001)	tablet
Usage	oral	oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]

(12) 投与期間

TMC207：2 日間（投与 A 及び B の Day 1 にそれぞれ単回投与）

ネビラピン＋2 種類の N(t)RTIs：投与 A 終了後の 6 週間＋投与 B の後の 2 週間

(13) 併用禁止薬

TMC207 初回投与（投与 A の Day 1）の 2 週間前から 2 回目の TMC207 投与（投与 B の Day 1）の 2 週間後まで，以下の薬剤の使用を禁止した。

- チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬（以下，例示）
  - アゾール系抗真菌薬：ケトコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，ポサコナゾール
  - マクロライド系抗生物質：クラリスロマイシン，エリスロマイシン，テリスロマイシン，トロレアンドマイシン
- CYP3A4 誘導薬（以下，例示）
  - 抗てんかん薬：カルバマゼピン，フェニトイン，フェノバルビタール
  - リファマイシン系抗生物質：リファンピシン，リファブチン，リファペンチン
  - デキサメタゾン（全身投与），セント・ジョーンズ・ワート
- ネビラピン及び 2 種類の N(t)RTIs を除く，すべての ARV
- スタチン系薬剤：アトルバスタチン，シンバスタチン，プラバスタチン，ロスバスタチン等
- 三環系抗うつ薬：アミトリプチリン，ドキセピン，デシプラミン，イミプラミン，クロミプラミン等
- 非鎮静性の抗ヒスタミン薬：アステミゾール及びテルフェナジン
- 神経弛緩薬-フェノチアジン系薬：チオリダジン，ハロペリドール，クロルプロマジン，トリフルオペラジン，percycline，プロクロルペラジン，フルフェナジン，セルチンドール，ピモジド
- 運動促進薬：シサプリド
- キノリン系抗マラリア剤：クロロキン，キナクリン等

(14) 評価基準

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，ベダキリン及び M2 の血漿中濃度を測定した。

- 投与 A の Day 1（治験薬投与前[a]，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），Day 2（投与後 24 時間），Day 3，4，6，8，10，12，15（それぞれ投与後 48，72，120，168，216，264，336 時間[b]）
- 投与 B の Day 1（治験薬投与前[a]，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 時間），Day 2[a]（投与後 24 時間），Day 3[a]，4[a]，6，8[a]，10，12，15[a]（それぞれ投与後 48，72，120，168，216，264，336 時間[b]）
- 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

以下の時点で血液検体を採取し，ネビラピンの血漿中濃度を測定した。

- 投与 B の Day -3[a]，-2[a]，-1[a]，Day 1[a]，2[a]，3[a,b]，4[a,b]，8[a,b]，15[a,b]
- 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

[a] 治験薬投与直前
[b] 採取予定時刻の±2 時間を許容範囲とした。

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液学的検査及び血液生化学検査[c]用の血液検体，並びに尿検体を採取し，評価した。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類及び臨床検査基準値に基づき評価した。

- スクリーニング時
- 投与 A の Day -1，Day 1[d]，2，15
- 投与 B の Day -1[d]，Day 1[d]，2[d]，15[d]
- 治験薬最終投与の 7 日後，30～32 日後
- 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 7 日後，30～32 日後

[c] 中止時以外は，10 時間以上の絶食後，朝食前に採取することとした。中止時も，可能な限り 10 時間以上の絶食後に採取することとした。
[d] 治験薬投与前 2 時間以内

バイタルサイン及び心電図：以下の時点でバイタルサイン［臥位及び立位での収縮期血圧（SBP），拡張期血圧（DBP），並びに脈拍数］及び心電図を評価した。

- スクリーニング時

・ 投与 A の Day 1［治験薬投与前[e]，投与後 4 時間（心電図のみ）］，Day 2，15
・ 投与 B の Day 1［治験薬投与前[e]，投与後 4 時間（心電図のみ）］，Day 2[e]，15[e]
・ 治験薬最終投与の 7 日後（バイタルサインのみ），30～32 日後
・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 7 日後（バイタルサインのみ），30～32 日後

[e] 治験薬投与前 2 時間以内

身体所見：以下の時点で皮膚検査を含む身体所見を評価した。
・ スクリーニング時
・ 投与 A の Day -1
・ 投与 B の Day -1
・ 治験薬最終投与の 7 日後，30～32 日後
・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 7 日後，30～32 日後

スクリーニング時及び後観察期の最初の来院時には，眼底検査を含む眼科精密検査も実施した。

(15) 統計手法

ベダキリン，M2 及びネビラピンの血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。

ベダキリン及び M2 について，投与 B（TMC207 とネビラピンの併用投与）を評価対象，投与 A（TMC207 単回投与）を対照として解析を実施した。主要な薬物動態パラメータを最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{∞}）及び 0 時間から最終定量可能時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{last}）とした。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与，変量効果：被験者）を用いて投与ごとに推定した。評価対象データと対照データの対数変換値の最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。主要な薬物動態パラメータについては，最小二乗平均値の比の 90%信頼区間を事前に規定した閾値（0.8～1.25）と比較した。

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.10-1 に示す。

表 2.7.6.10-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	All Subjects
Number of Subjects Entered (M/F)	10/6
Age: median (range), yrs	30.0 (22-51)
Drop-Outs	0

薬物動態

ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.10-2 及び表 2.7.6.10-3 に，ネビラピンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.10-4 に示す。

表 2.7.6.10-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of TMC207 400 mg (reference)	A single dose of TMC207 400 mg + NVP 200 mg b.i.d. and 2 N(t)RTIs (test)
n	16[b]	16[c]
C_{max}, ng/mL	5131 ± 1901	4562 ± 2114
t_{max}, h	5.0 (3.0-6.0)	5.0 (5.0-8.0)
AUC_{last}, ng·h/mL	74220 ± 18010	79440 ± 23590
AUC_{∞}, ng·h/mL	93610[a] ± 20240[a]	108700[a] ± 68610[a]
λ_{α}, 1/h	0.1202[a] ± 0.05672[a]	0.1194[a] ± 0.05340[a]
$t_{1/2\alpha}$, h	6.697[a] ± 2.205[a]	7.054[a] ± 3.363[a]
λ_{β}, 1/h	0.02649 ± 0.009779	0.02292[a] ± 0.007738[a]
$t_{1/2\beta}$, h	29.44 ± 10.59	35.33[a] ± 17.06[a]
λ_z, 1/h	0.003089[a] ± 0.001367[a]	0.001919[a] ± 0.001103[a]
$t_{1/2,term}$, h	268.2[a] ± 122.4[a]	488.6[a] ± 312.4[a]
LS means ratio (90% CI)		
		Test vs reference
n		16 vs 16
C_{max}	-	0.80 (0.62 - 1.04)
AUC_{last}	-	1.03 (0.87 - 1.22)

[a] Accurate determination not possible
[b] n = 14 for AUC_{∞}, λ_z, and $t_{1/2, term}$
[c] n = 4 for AUC_{∞}, λ_z, and $t_{1/2, term}$, n = 11 for λ_{β} and $t_{1/2,\beta}$

表 2.7.6.10-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of TMC207 400 mg (reference)	A single dose of TMC207 400 mg + NVP 200 mg b.i.d. and 2 N(t)RTIs (test)
n	16[b]	16[c]
C_{max}, ng/mL	44.36 ± 10.15	44.69 ± 14.07
t_{max}, h	12.0 (12.0-48.0)	12.0 (8.0-168)
AUC_{last}, ng·h/mL	8744 ± 1939	9512 ± 3479
AUC_{∞}, ng·h/mL	16560[a] ± 5949[a]	24600[a] ± 15590[a]
λ_z, 1/h	0.002593[a] ± 0.001037[a]	0.001731[a] ± 0.0005452[a]
$t_{1/2,term}$, h	349.4[a] ± 266.3[a]	439.6[a] ± 157.1[a]
Ratio $AUC_{last, M2/TMC207}$, %	12.16 ± 3.229	12.82 ± 5.332
LS means ratio (90% CI)		
		Test vs reference
n		16 vs 16
C_{max}	-	0.98 (0.88 - 1.09)
AUC_{last}	-	1.05 (0.94 - 1.17)

[a] Accurate determination not possible
[b] n = 11 for AUC_{∞}, λ_z, and $t_{1/2, term}$
[c] n = 5 for AUC_{∞}, λ_z, and $t_{1/2, term}$

表 2.7.6.10-4 ネビラピンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of nevirapine	NVP 200 mg b.i.d. and 2 N(t)RTIs before and after a single dose of TMC207 400 mg on Day 1 (n = 16) C_{0h}, ng/mL (mean ± SD)
n	16[a]
Day -3	5377 ± 2464
Day -2	4708 ± 2304
Day -1	4886 ± 2157
Day 1	4711 ± 1977
Day 2	5036 ± 1996
Day 3	5179 ± 1988
Day 4	4781 ± 1640
Day 8	4249 ± 1521
Day 15	4214 ± 1852
LS means ratio (90% CI)	
	Test vs reference
n	16 vs 16
$C_{0h, with/without}$[b,c]	0.99 (0.91 - 1.08)

[a] n = 14 for Day -3 and Day 8
[b] $C_{0h, without}$ = geometric mean of C_{0h} on Day -3, -2, -1, and 1 of Treatment B (reference)
[c] $C_{0h, with}$ = geometric mean of C_{0h} on Day 2, 3, 4, 8, and 15 of Treatment B (test)

安全性

有害事象：

有害事象の要約を表 2.7.6.10-5 に示す。

1 例の被験者に 2 件の重篤な有害事象（第 3 期に発現した Grade 3 の下痢及び脱水）が認められた。いずれも HIV 感染に関連すると判断され，治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

第 1 期（TMC207 の単回投与）では，2 例（12.5%）に有害事象（上気道感染及び頭痛）が認められた。第 3 期（TMC207 とネビラピンの併用投与）で 3 例以上に認められた有害事象は，鼻咽頭炎（4 例，25.0%）及び頭痛（3 例，18.8%）であった。嘔吐は第 3 期で 2 例に認められたが，第 2 期（ネビラピンの単独投与）では認められなかった。その他の有害事象の発現割合はすべて，第 3 期と第 2 期で同程度であった。有害事象の重症度は，主に Grade 1 又は 2 であった。また，各有害事象の重症度は第 3 期と第 2 期で同様であった。Grade 3 の有害事象の発現例数は，第 2 期で 1 例，第 3 期で 2 例であった。

表 2.7.6.10-5 有害事象の要約

Safety (n = number of subjects with data)	Phase 1 TMC207 400 mg (N = 16)	Phase 2 (NVP 200 mg q.d. / NVP 200 mg b.i.d.) / 2 N(t)RTIs (N = 16)	Phase 3 TMC207 400 mg / NVP 200 mg b.i.d. / 2 N(t)RTIs (N = 16)	Whole Trial[a] (N = 16)
Adverse Events (AEs)				
Most frequently reported AEs (reported in > 2 subjects), n (%)				
鼻咽頭炎	0	6 (37.5)	4 (25.0)	8 (50.0)
頭痛	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (18.8)	5 (31.3)
GGT 増加	0	3 (18.8)	0	4 (25.0)
n (%) with 1 or more AEs	2 (12.5)	10 (62.5)	12 (75.0)	15 (93.8)
n (%) of deaths	0	0	0	0
n (%) with 1 or more other SAEs	0	0	1 (6.3%)	0
n (%) of treatment stopped due to AEs	0	0	0	0
n (%) with 1 or more grade 3 AEs	0	1 (6.3)	2 (12.5)	3 (18.8)

[a] including AEs reported during screening and follow-up

臨床検査：

治験薬投与後に認められた臨床検査値異常について，グレード分類に該当した重症度は過半数が Grade 1 又は 2 であった。Grade 3 の臨床検査値異常は，第 1 期では認められなかったが，第 3 期で好中球数減少（2 例，12.5%），アミラーゼ増加及び GGT 増加（各 1 例，6.3%）が認められた。治験期間中，Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。

最も多く認められた（第 1 期又は第 3 期で 4 例以上）グレード分類に該当した臨床検査値異常は，第 1 期では白血球減少，第 3 期では好中球数減少，ALP 増加，低ナトリウム血症，ALT 増加，及び GGT 増加であった。グレード分類に該当した臨床検査値異常の発現割合は，第 3 期と第 2 期で同程度であった。

臨床検査値異常のうち，第 3 期で発現した血中アミラーゼ増加（1 例，6.3%）は有害事象として報告された。

バイタルサイン及び心電図：

最も多く認められた（第 1 期又は第 3 期で 4 例以上）バイタルサイン異常は，第 1 期では立位 SBP 上昇，第 3 期では立位 DBP 上昇及び立位 SBP 上昇であった。これらの異常の発現割合は第 2 期と同程度であった。2 例に Grade 3 以上の異常が認められ，その内訳は，第 2 期で 1 例に Grade 3 の立位 DBP 上昇（Grade 2 の有害事象としても報告），第 3 期で 1 例に Grade 3 の立位 SBP 上昇，臥位 SBP 上昇，及び臥位 DBP 上昇が認められた。その他のバイタルサイン異常の重症度は Grade 2 以下であった。

治験期間中，QTc 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかった。第 3 期では，4 例（25.0%）に Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔のベースラインから 30～60 ms の増加が認められ，このうち 1 例の QTcF 間隔の範囲は 450～480 ms であった。

心電図に関連した有害事象（Grade 2 の洞性徐脈）が 1 例に認められ，本事象の TMC207 との因果関係は「可能性小」，ネビラピン及び N(t)RTIs 治療との因果関係は「関連なし」と判断された。

結論

ベダキリンの AUC_{last} は，TMC207 400 mg 単回投与時，並びに定常状態におけるネビラピン 200 mg（b.i.d.投与）［2 種類の N(t)RTIs を併用投与］及び TMC207 400 mg 単回併用投与時で同程度であった。ベダキリンの C_{max} は，TMC207 単回投与時と比較してネビラピン併用投与時で 20%低かった。M2 の AUC_{last} 及び C_{max} は，いずれも TMC207 単回投与後とネビラピン併用投与後で同程度であった。投与前の血漿中ネビラピン濃度（C_{0h}）は，TMC207 単回投与前後で同程度であった。

ARV 使用歴のない HIV-1 感染被験者において，定常状態におけるネビラピン及び TMC207 単回併用投与時の安全性及び忍容性は，おおむね良好であることが示された。

2.7.6.11　海外臨床第 I 相試験（TMC207TBC1003 試験，評価資料：5.3.4.1.1）

2.7.6.11.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207TBC1003

(2) 治験の標題

健康被験者を対象に，QT/QTc 間隔に対する TMC207 単回投与の影響を評価する，二重盲検，ランダム化，プラセボ及び陽性対照，並行群間試験

(3) 治験実施医療機関

1 施設（米国）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 I 相

(7) 目的

主目的：

健康被験者を対象に，QT 及び QTc 間隔に対する影響を，TMC207 800 mg 単回投与とプラセボ投与で比較する。

副次目的：

- 健康被験者を対象に，QT 間隔以外の心電図パラメータ［RR 間隔，心拍数，PR 間隔，及び QRS 間隔］に対する TMC207 800 mg 単回投与の影響を評価する。
- 健康被験者を対象に，TMC207 800 mg を単回投与したときのベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態を評価する。
- 健康被験者を対象に，ベダキリン，M2 及びモキシフロキサシンの血漿中濃度と QT/QTc 間隔の関係を評価する。
- 本治験の感度を評価する［すなわち，健康被験者を対象に，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与（陽性対照）の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する］。

・ 健康被験者を対象に，TMC207 800 mg を単回投与したときの短期的な安全性及び忍容性を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，健康被験者を対象に，TMC207 800 mg 単回投与の QT/QTc 間隔に対する影響を評価する，二重盲検，ランダム化，プラセボ及び陽性対照，並行群間比較試験であった。また，モキシフロキサシン 400 mg の単回投与を陽性対照とし，本治験の感度を評価した。

本治験では，健康被験者 88 例を評価対象とし，男女の割合をいずれも 40%以上とした。Group 1 に 44 例，Group 2 及び Group 3 にそれぞれ 22 例をランダムに割り付け，1 つのセッションにおいて投与 A 又は投与 B を実施した。

・ 投与 A：Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシンのプラセボ（$placebo_{MOX}$）を単回投与した。

・ 投与 B：Day 1 に TMC207 のプラセボ（$placebo_{TMC}$）を単回投与し，Day 2 にモキシフロキサシン 400 mg を単回投与した。

Group 1 の被験者に投与 A，Group 2 及び Group 3 の被験者に投与 B を実施した。Group 2 と Group 3 で投与方法に違いはないが，本治験の感度を被験者間で比較（Group 3 のモキシフロキサシン投与と Group 2 の $placebo_{TMC}$ 投与の比較，Group 3 の $placebo_{TMC}$ 投与と Group 2 のモキシフロキサシン投与の比較）するため，投与 B をこれらの 2 つの Group に割り付けた。

本治験期間は，スクリーニング期及び後観察期を除き 4 日間であった。

TMC207，モキシフロキサシン，$placebo_{TMC}$ 及び $placebo_{MOX}$ はすべて，標準的な朝食を摂取した後に投与した。

心電図は投与 A 及び B の Day -1，1 及び 2 に，72 時間（24 時間×3 回）にわたり，ホルター心電計を用いて継続的にモニタリングした。投与 0.5 時間前，投与 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16，及び 24 時間後に，ホルター心電計から 12 誘導心電図データを同時点で 3 回抽出した。さらに，規定した時点で 12 誘導心電図を記録し（いずれも投与 4 時間後に 1 回），安全性を評価した。

投与 A 及び B の Day -1，1 及び 2（ホルター心電計からのデータ抽出後 5 分以内）に血液検体を採取し，ベダキリン，M2，及びモキシフロキサシンの血漿中濃度を評価した。安全性及び忍容性は治験期間を通して評価した。

(9) 被験者数

88 例

(10) 診断及び選択基準

選択基準

1. 18 歳以上 55 歳以下の男性又は女性

2. スクリーニング前の 3 カ月以内に喫煙していない者（スクリーニング時の尿中コチニン検査により確認）
3. スクリーニング時の身体所見，既往歴，バイタルサイン，及び 12 誘導心電図の結果より健康であると判断された者。バイタルサイン又は 12 誘導心電図に異常が認められた場合は 1 回のみ再測定可とし，除外基準に該当しない許容範囲内であれば組入れ可とした。
4. スクリーニング時の臨床検査の結果より健康であると判断された者。血液生化学検査，血液凝固検査，血液学的検査，又は尿検査の結果が基準値範囲外であった場合は，当該項目を 1 回のみ再検査可とし，除外基準に該当しない許容範囲内であれば組入れ可とした。
5. 女性の場合，以下のどちらかに該当することを確認しなければならない。
   - 閉経後 2 年以上経過している者，又は
   - 避妊手術［子宮全摘出術又は両側卵巣摘出術，卵管結紮術／両側卵管クリッピング（反転術を伴わない）等］を受けた者，又はその他の理由で妊娠できない者
6. 女性の場合，スクリーニング時の妊娠検査で陰性でなければならない。
7. 被験者は，本治験実施計画書に規定されている禁止事項及び制限事項をみずからの意思で遵守しなくてはならない。
8. 治験の目的及び治験に必要な手順を理解し，本治験に参加する意思がある旨を示す同意説明文書に被験者の署名が得られていなければならない。
9. BMI が 18.0 以上 28.0 以下の者

除外基準

1. 胃腸，心血管，神経系，精神，代謝，腎臓，肝臓，呼吸器，炎症，腫瘍，皮膚，免疫又は感染症に関連する，安定していないコントロール不良な活動性又は潜在性の疾患の既往歴を有する及び／又はこれらの臨床的に重要な疾患に罹患している者
2. 治験担当医師により治験薬の吸収又はバイオアベイラビリティに影響を及ぼすと判断された，臨床的に重要な下痢，胃内容うっ滞，又は便秘が認められた者
3. TMC207 若しくはその添加剤，モキシフロキサシンにアレルギー若しくは過敏症を呈する，又は忍容性がないことが確認されている者
4. 治験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用した者
5. 予定している治験薬の初回投与前 60 日以内に他の治験薬（ワクチンを含む）の投与を受けた若しくは治験機器を使用した者，又は現在他の臨床試験に参加している者
6. 妊娠中である又は授乳中である女性
7. 治験担当医師が，治験の実施若しくは利益の確保が困難であると判断した者，又は治験の要件に合致しない若しくは実施に適さないと判断した者

8. スクリーニング時に活動性又は慢性の感染性肝炎であると診断された者［A 型肝炎ウイルス抗体免疫グロブリン M，B 型肝炎ウイルス表面抗原，又は C 型肝炎ウイルス抗原が認められた者］
9. 治験担当医師又は治験実施医療機関の指示のもとで実施される本治験又はその他の臨床試験に直接関与する，治験担当医師若しくは治験実施医療機関の雇用者，又はその雇用者若しくは治験担当医師の家族
10. 治験実施計画書の Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table に規定された定義，及びグレード分類に該当しなかった場合には臨床検査値の基準値範囲により，スクリーニング時に以下の臨床検査値異常が認められた者
    - 血清クレアチニン：Grade 1 以上［基準値上限（ULN）超］
    - リパーゼ：Grade 1 以上（ULN 超）
    - ヘモグロビン：Grade 1 以上（10.5 g/dL 以下）
    - 血小板数：Grade 1 以上（99999/mm^3 以下）
    - 好中球絶対数：Grade 1 以上（1500/mm^3 以下）
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：Grade 1 以上（ULN 超）
    - 総ビリルビン：Grade 1 以上（ULN 超）
    - その他の項目：Grade 2 以上［蛋白尿（スポット尿）1+超，及び肉眼的血尿を含む］

    注：除外基準に該当する臨床検査値異常が認められた場合，1 回のみ再検査を可とした。再検査はスクリーニング期の規定外の来院日に実施することとした。
11. スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）-1 又は HIV-2 検査が陽性の者
12. 社会的弱者
13. スクリーニング時に尿薬物検査が陽性の者。尿検査では，アンフェタミン，ベンゾジアゼピン，コカイン，カンナビノイド，及びオピオイドの有無を検査した。
14. 治験薬の初回投与前 60 日以内に献血を行った者
15. 過去に TMC207 による治療を受けたことのある者
16. スクリーニング時の Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔が 450 ms を超える者（超えた場合，心電図の記録を再度実施）
17. スクリーニング時又は投与期の Day -1 に，治験担当医師がその他の臨床的に重要な心電図異常を有すると判断した者（不整脈，虚血，及び心不全の徴候等）
18. 臨床的に重要な心調律異常の既往歴を有する者，又は QT 延長症候群の家族歴を有する者
19. スクリーニング時又は投与期の Day -1 に，血圧が基準値範囲外の者（坐位収縮期血圧が 90 mmHg 未満若しくは 140 mmHg 超，及び／又は拡張期血圧が 60 mmHg 未満若しくは

90 mmHg 超）。基準値範囲外であった場合は 1 回のみ再測定可とし，再測定値が基準値範囲内であれば組入れ可とした。

20. スクリーニング時又は投与期の Day -1 に，治験担当医師が臨床的に重要な T 波の波形異常（二峰性 T 波等）と判断した者

21. トルサード　ド　ポアントの付加リスク因子を有する者［心不全，低カリウム血症，又は血縁者（生物学上の親，きょうだい，子）に既知の QT 延長症候群，若しくは 40 歳以下での原因不明の突然死の家族歴を有する者］

22. スクリーニング時又は投与期の Day -1 に，電解質が基準値範囲外であった者（低又は高カリウム血症，低又は高カルシウム血症，低又は高マグネシウム血症）。基準値範囲外であった場合は 1 回のみ再検査可とし，再測定値が基準値範囲内であれば組入れ可とした。

(11)　被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207
Concentration	100-mg tablet
Dosage Form (F No.)	F001
Usage	oral
Batch Number	[redacted]

(12)　対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	$Placebo_{TMC}$	Moxifloxacin	$Placebo_{MOX}$
Concentration	-	400-mg tablet (over-encapsulated)	-
Dosage Form (F No.)	F002	not applicable	not applicable
Usage	oral	oral	oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]

(13)　投与期間

2 日（単回投与 2 回）

- TMC207：投与 A の Day 1 に単回投与
- モキシフロキサシン：投与 B の Day 2 に単回投与
- $placebo_{TMC}$：投与 B の Day 1 に単回投与
- $placebo_{MOX}$：投与 A の Day 2 に単回投与

(14)　併用禁止薬

アセトアミノフェンを除き，すべての一般用医薬品は治験薬の初回投与 7 日前まで，処方薬はスクリーニング時の来院の 14 日前までに中止することとした。また，アセトアミノフェンを除き，治験薬以外の薬剤はすべて，治験薬の最終投与 7 日後まで使用を禁止した。治験薬の初回投与 14 日前から薬物動態用検体採取終了時まで，ハーブ療法又は栄養補助食品［セイヨウオトギリソウ（セント・ジョーンズ・ワート）を含む］の使用を禁止した。

アセトアミノフェンは，治験薬の初回投与 3 日前までは使用可とした。その後，治験薬の初回投与 3 日前から治験薬の最終投与 96 時間後までは，治験担当医師の判断により 1 日あたり 500 mg×3 回以下で使用を許容した。ただし，投与 A 及び B の Day -1，1 及び 2（ホルター心電計のモニタリング実施日）には，アセトアミノフェンの使用を禁止した。

閉経後の女性ではホルモン補充療法を許容した。この場合，添付文書に基づく適用手順及び治療ガイドラインを遵守することとした。

また，以下の場合は併用薬の使用を許容した。

- 皮膚反応／発疹，及び／又はアレルギー反応に対するセチリジン（Zyrtec®），レボセチリジン（Xyzal®），副腎皮質ホルモン外用剤，又は抗そう痒薬の推奨用法・用量での使用
- 悪心に対する制吐薬
- 下痢に対するロペラミド

(15) 評価基準

ホルター心電図

Day -1，1 及び 2 に，72 時間（24 時間×3 回）にわたり継続的に 24 時間ホルター心電計を用いてモニタリングした。以下の時点で， 10 分間以上臥位を維持した後，採血前にホルター心電計からデータを抽出（12 誘導，60 秒間隔で 10 秒×3 回）した。

- Day -1：Day 1 での治験薬投与予定時刻と同時刻の 0.5 時間前 [a]，24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間
- Day 1：Day -1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[a]，Day 1 での 24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間
- Day 2：Day 1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[a]，Day 2 での 24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間
- Day 3：Day 2 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後 [a]

[a] Day -1，1 及び 2 は朝食の約 10 分前。Day 3 は朝食前。

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，治験薬の血漿中濃度を測定した。

- Day -1[b]：Day 1 での治験薬投与予定時刻と同時刻の 0.5 時間前 [c]，24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間
- Day 1：Day -1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[c]，Day 1 での 24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間（ベダキリン及び M2 のみ）

・ Day 2：Day 1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[c]（ベダキリン，M2，及びモキシフロキサシン），Day 2 での 24 時間ホルター心電図記録開始後 1，2，3，4，5，6，8，10，12，16 時間（モキシフロキサシンのみ）

・ Day 3：Day 2 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後 [c]（モキシフロキサシンのみ）

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝（ベダキリン，M2，又はモキシフロキサシン）

[b] Day -1，1 及び 2 間の条件を標準化するためのみに検体を採取し，治験薬の血漿中濃度は測定しなかった。
[c] 朝食前

安全性

有害事象：有害事象及び併用薬は，同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液検体 [d] 及び尿検体を採取し，評価した。臨床検査結果は DMID のグレード分類及び臨床検査基準値に基づき評価した。

・ スクリーニング時

・ Day -1：Day 1 での治験薬投与予定時刻と同時刻の 0.5 時間前 [e]

・ Day 1：Day -1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[e]

・ Day 2：Day 1 でのホルター心電図記録開始から 24 時間後（治験薬投与 0.5 時間前）[e]

・ Day 3：Day 2 の治験薬投与 24 時間後 [e]

・ 治験薬の最終投与 5～7 日後，30～32 日後

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 5～7 日後，30～32 日後

[d] 血液生化学検査及び血液学的検査。血液生化学検査用の検体は，8 時間以上の絶食後，かつホルター心電計からのデータ抽出後 5 分以内に採取することとした。また，投与中止時も，可能な限り 8 時間以上の絶食後に採取することとした。
[e] 尿検体のみ，ホルター心電計からのデータ抽出前 2 時間以内に採取することとした。

安全性評価のための心電図：安全性評価のための心電図は，以下の時点で，臥位を 10 分間以上維持した後に 1 回記録することとした（ホルター心電計からの抽出ではない）。

・ スクリーニング時

・ Day -1，1，2：24 時間ホルター心電図の記録開始後 4 時間 [f]

・ 治験薬の最終投与 5～7 日後，30～32 日後

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 5～7 日後，30～32 日後

[f]ホルター心電計からのデータ抽出前 5～15 分以内。

バイタルサイン［血圧及び心拍数（脈拍より測定）］は，以下の時点で，臥位を 5 分間以上，及び立位を 1 分間以上維持した後に測定した。スクリーニング時及び投与期では，ホルター心電計からデータを抽出する前の 10 分間の臥位の維持の直前に記録した。

・ スクリーニング時
・ Day -1：Day 1 での治験薬投与予定時刻と同時刻の 0.5 時間前
・ Day 1 及び 2：治験薬投与 0.5 時間前
・ Day 3：Day 2 での治験薬投与 24 時間後
・ 治験薬の最終投与 5～7 日後，30～32 日後
・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 5～7 日後，30～32 日後

身体所見：以下の時点で身体所見を評価した。

・ スクリーニング時
・ Day -2
・ 治験薬の最終投与 5～7 日後，30～32 日後
・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝，投与中止時の 5～7 日後，30～32 日後

(16) 統計手法

ホルター心電図

同時点で 3 回抽出したデータから，心拍数，PR 間隔，RR 間隔，QRS 間隔及び QT 間隔の各平均値を算出し，解析に用いた。

各投与及び記録時点におけるすべての心電図間隔（QT/QTc 間隔，PR 間隔及び QRS 間隔）の実測値，同時点のベースラインからの変化量，及び記録時点を対応させた $placebo_{TMC}$ 投与との差は，記述統計量を用いて要約した。

混合効果モデル［従属変数：すべての心電図間隔（QT/QTc 間隔，PR 間隔及び QRS 間隔），固定効果：投与（TMC207 又はプラセボ），ベースライン時の心電図間隔，記録時点，記録時点と投与の関連性，変量効果：被験者］を用いて，Day 1 のデータより主目的を評価した。主目的の解析において多重比較の調整は必要なかったため，有意水準（両側）10%でペアワイズ比較を実施した。QTcF 間隔（double delta）のベースラインからの変化量については，記録時点を対応

させた TMC207 投与と placebo$_{TMC}$ 投与の差（推定値）の 90%信頼区間（CI）上限値の最高値を，注目すべき主要な値とした。

同様に，混合効果モデル［従属変数：心電図間隔のベースラインからの変化量，固定効果：投与（モキシフロキサシン又はプラセボ）とグループ（Group 2 又は 3）の関連性，ベースライン時の心電図間隔，記録時点，記録時点／投与／Group の関連性，変量効果：被験者］を用いて，Group 2 及び 3 のデータより本治験の感度を評価した。

なお，心拍数による QT 間隔の補正法として，Fridericia 補正（QTcF）を主解析として用いた。その他の補正法として，Bazett 補正（QTcB），Sagie（Framingham）補正，直線回帰及び非直線回帰補正を感度分析として用いた。

薬物動態

ベダキリン，M2 及びモキシフロキサシンの各検体採取時点における血漿中濃度，並びにその他の薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。なお，薬物動態パラメータとして，各検体採取時点での血漿中濃度から下記を算出した。

ベダキリン及び M2（投与 A の Day 1）：最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），最高血漿中濃度（C_{max}），0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）

モキシフロキサシン（投与 B の Day 2）：t_{max}，C_{max}，AUC_{24h}

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。また，投与期に認められたすべての有害事象の発現割合を投与ごとに集計した。

(17) 結果

被験者の内訳及び人口統計学的特性

被験者の内訳及び年齢を表 2.7.6.11-1 に示す。

表 2.7.6.11-1 被験者の内訳及び年齢

Baseline Characteristics - Subject Disposition	Group 1 TMC207 - Placebo$_{MOX}$ N = 44	Group 2 Placebo$_{TMC}$ - Moxifloxacin N = 22	Group 3 Placebo$_{TMC}$ - Moxifloxacin N = 22	All Subjects N = 88
Number of Subjects Entered (F/M)	18/26	9/13	9/13	36/52
Age: median (range), years	34.0 (19; 55)	38.5 (27; 55)	40.5 (19; 55)	36.0 (19; 55)
Discontinuations, n	0	1	0	1
Reason, n				
Withdrew consent	0	1[a]	0	1[a]

[a] One subject (CRF ID 1003-0259) in Group 2 withdrew consent during follow-up.

ホルター心電図

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，記録時点を対応させた TMC207 投与と placebo$_{TMC}$ 投与の差の 90%CI の上限値は，TMC207 投与の 16 時間後に最高となった（差の平均値：5.19 ms，90%CI：1.46～8.92）。この上限値は，ICH E14 ガイドラインに準じて本 thorough

QT 試験の結果が陰性であることを示す閾値（10 ms）未満であった。投与 A 及び B の各 1 例（合計 2 例）を除くすべての被験者のホルター心電図データについて，感度分析（事後解析）を実施した。除外された 2 例では，記録された Day -1 のホルター心電図の波形が同一であり，これらのデータに信頼性がないと判断された。本感度分析の結果より，主要解析の結果が立証された（差の平均値：6.22 ms，90%CI：2.45～9.98）。

その他の感度分析もすべて主要解析の結果と一貫するものであり，90%CI の上限値は 10 ms 未満であった。Fridericia 補正以外の心拍数による QT 補正を用いた感度分析でも，主要解析の結果が立証された（Bazett 補正を除く）。QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，記録時点を対応させた TMC207 投与と $placebo_{TMC}$ 投与の差は男女間で同程度であった。

本治験の感度を評価するため（すなわち，本治験の条件下で，重要な QTc 間隔の増加を検出するため），モキシフロキサシン 400 mg を用いた。その結果，QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，事前に規定した 5 時点（治験薬投与後 2，3，4，5，及び 6 時間）のうち 4 時点で，記録時点を対応させたモキシフロキサシン投与と $placebo_{TMC}$ 投与の差の 98%CI（Bonferroni 補正）の下限値が治験薬投与 3 時間後に最高（5 ms 超）となった（差の平均値：10.86 ms，98%CI：8.41～13.31）。これより，本治験の感度も立証されたと考えられた。さらに，モキシフロキサシンの感度も各感度分析により立証された。

心拍数，PR 間隔及び QRS 間隔に一貫した又は臨床的に重要な経時推移は認められず，また投与間でも差は認められなかった。

ホルター心電計から抽出したデータについて，480 ms を超える QTc 間隔又は 60 ms を超える QTc 間隔のベースラインからの増加は認められなかった。Group 1 の 1 例（2.3%）で TMC207 投与後に QTcF 間隔の異常（458 ms）が認められ，ベースラインからの変化量は 9 ms であった。Group 3 の 1 例（2.3%）でモキシフロキサシン投与後に QTcF 間隔の異常（433 ms）が認められ，ベースラインからの変化量は 31 ms であった。また，モキシフロキサシン投与後に QTcB 間隔のベースラインからの増加が 30～60 ms であった被験者が 7 例（15.9%）認められたが，その他の心電図パラメータ又は補正 QT 間隔に異常が認められた被験者は各投与において 3 例以下であった。

薬物動態

ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータをそれぞれ表 2.7.6.11-2 及び表 2.7.6.11-3 に，モキシフロキサシンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.11-4 に示す。

表 2.7.6.11-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of 800mg TMC207 under fed conditions
n	44
C_{max}, ng/mL	8,275 ± 3,753
t_{max}, h	5.12 (4.13-8.13)
AUC_{24h}, ng·h/mL	71,700 ± 25,000

表 2.7.6.11-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of 800mg TMC207 under fed conditions
n	44
C_{max}, ng/mL	86.68 ± 23.69
t_{max}, h	12.12 (8.12-23.62)
AUC_{24h}, ng·h/mL	1,436 ± 393.0

表 2.7.6.11-4 モキシフロキサシンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of moxifloxacin (mean ± SD, t_{max}: median [range])	A single dose of 400mg moxifloxacin under fed conditions
n	42
C_{max}, ng/mL	2,100 ± 536.7
t_{max}, h	4.11 (1.12-5.12)
AUC_{24h}, ng·h/mL	24,710 ± 6,077

安全性

有害事象：

有害事象の要約（スクリーニング期及び後観察期を除く）を表 2.7.6.11-5 に示す。

有害事象の発現例数は，TMC207 投与で 5 例（11.4%），$placebo_{TMC}$ 投与で 2 例（4.5%），$placebo_{MOX}$ 投与で 7 例（15.9%），モキシフロキサシン投与で 2 例（4.5%）であった。投与 A の TMC207 投与後に最も多く認められた有害事象（2 例以上）は，悪心，浮動性めまい，及び頭痛（各 2 例，4.5%）であった。また，投与 B の $placebo_{TMC}$ 投与では，浮動性めまい及び頭痛が各 1 例に認められ，悪心は認められなかった。

本治験期間中，死亡又は試験中止に至った有害事象はなかった。TMC207 投与後（後観察期を含む）に重篤な有害事象が 2 例（4.5%）で認められた。1 例では投与 A の TMC207 投与後（$placebo_{MOX}$ の投与前）に頭痛が認められ，後観察期に Grade 3 に悪化し入院したため，重篤な有害事象として報告された。他の 1 例では後観察期に Grade 1 の不安が認められた。いずれの事象も，報告された時点での転帰は継続中であった。その他の Grade 3 以上の有害事象又は重篤な有害事象は認められなかった。なお，医薬品規制用語集（MedDRA）の標準検索式（SMQ）により同定されたトルサード　ド　ポアント又は QT 延長の有害事象は報告されなかった。

表 2.7.6.11-5 有害事象の要約（スクリーニング期及び後観察期を除く）

Safety	Treatment A[a]		Treatment B[a]	
	TMC207 N = 44	$Placebo_{MOX}$ N = 44	$Placebo_{TMC}$ N = 44	Moxifloxacin N = 44
Adverse Events (AEs)				
Most frequent AEs (reported in > 1 subject in any phase), n (%)				
悪心	2 (4.5)	1 (2.3)	0	0
浮動性めまい	2 (4.5)	1 (2.3)	1 (2.3)	0
頭痛	2 (4.5)	3 (6.8)	1 (2.3)	0
n (%) with at least 1 AE	5 (11.4)	7 (15.9)	2 (4.5)	2 (4.5)
n (%) with at least 1 grade 3-4 AE	1 (2.3)	0	0	0
n (%) with at least 1 SAE	1 (2.3)	0	0	0
n (%) with at least 1 AE leading to discontinuation	0	0	0	0
n (%) of deaths	0	0	0	0

[a] Subjects in Group 1 received Treatment A. Groups 2 and 3 received identical treatment (Treatment B). Results do not include screening or follow-up.
N = number of subjects; n = number of subjects with one or more events

臨床検査：

臨床検査値をグラフにより視覚的に評価した結果，経時的な推移に特定の傾向は認められなかった。臨床検査値の平均値の経時推移において，投与 A 及び B 共に後観察期にクレアチンホスホキナーゼ（CPK）及び尿酸の増加がみられたが，その他の検査項目には一貫した変動又は臨床的に重要な変動は認められなかった。

TMC207 投与後にグレード分類に該当した臨床検査値異常は認められなかった。治験薬投与後に認められたグレード分類に該当した臨床検査値異常はすべて Grade 1 又は 2 であった。投与 A の TMC207 投与後に最も多く認められた（3 例以上）グレード分類に該当しなかった臨床検査値異常は，基準値を上回るカルシウム（アルブミン補正なし）であり，4 例（9.1%）に認められた。本事象の投与 B の $placebo_{TMC}$ 投与後の発現例数は 3 例（6.8%）であった。

有害事象として報告された臨床検査値異常（血中クレアチンホスホキナーゼ増加及び血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加）が投与 B の 2 例に各 2 件認められた。これらの事象は後観察期の発現であった。

安全性評価のための心電図及びバイタルサイン：

安全性評価のための心電図及びバイタルサインの各パラメータの平均値の変化量はおおむね小さく，臨床的に重要な変動は認められなかった。

QTc 間隔が 480 ms を超えた被験者はいなかったが，投与 A の 1 例で QTcF 間隔の異常（450～480 ms）が認められた。本被験者の TMC207 投与 4 時間後の QTcF 間隔は 457 ms であり，ベースラインからの変化量は 15 ms であった。一方，$placebo_{TMC}$，$placebo_{MOX}$ 又はモキシフロキサシン投与後に QTcF 間隔異常が認められた被験者はいなかった。投与 A の TMC207 投与後に QTcF 間隔のベースラインからの増加が 30～60 ms であった被験者はいなかったが，投与 B の 1 例で QTcF 間隔がベースラインから 62 ms 増加し，418 ms となった。

心電図又はバイタルサインに関連した有害事象は認められなかった。

身体所見：

スクリーニング期又は後観察期に，投与 A の 2 例（4.5%）及び投与 B の 7 例（15.9%）で身体所見の異常が認められた。しかしながら，有害事象として報告された異常はなかった。

薬物動態学的／薬力学的関連性

記録時点を対応させた QTcF 間隔のベースラインからの変化量と，ベダキリン又は M2 の血漿中濃度との間に明確な関連性は認められなかった。一方，モキシフロキサシン投与後に QTcF 間隔のベースラインからの変化量が大きい被験者では，モキシフロキサシンの血漿中濃度が高い傾向がみられた。

結論

TMC207 を治療用量を上回る 800 mg で単回経口投与したとき，ベダキリン及び M2 の C_{max} の平均値はそれぞれ 8275 ng/mL 及び 86.68 ng/mL であり，AUC_{24h} の平均値はそれぞれ 71700 ng·h/mL 及び 1436 ng·h/mL であった。モキシフロキサシン 400 mg を単回投与したとき，C_{max} 及び AUC_{24h} の平均値はそれぞれ 2100 ng/mL 及び 24710 ng·h/mL であった。

QTcF 間隔のベースラインからの変化量について，記録時点を対応させた TMC207 投与と $placebo_{TMC}$ 投与の差の 90%CI の上限値は 10 ms 未満であり，本 thorough QT 試験では ICH E14 ガイドラインに示された閾値に基づき，差がないと判断された。また，モキシフロキサシンを対照として，本治験の感度が立証された。

本治験で TMC207 800 mg を単回投与したときの安全性及び忍容性は，おおむね良好であることが示された。

2.7.6.11.2　安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.11-6（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで），表 2.7.6.11-7（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで），表 2.7.6.11-8（後観察期）に，治験薬（TMC207/placebo$_{TMC}$）と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.11-9（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで），表 2.7.6.11-10（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで），表 2.7.6.11-11（後観察期）に，その他の治験薬（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$）と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.11-12（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで），表 2.7.6.11-13（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで），表 2.7.6.11-14（後観察期）に示す。また，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細を【2.7.6.11.3 項】に示す。

表 2.7.6.11-6 有害事象の発現割合（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NONE								
** CLASS TOTAL **	39	88.6	21	95.5	21	95.5	42	95.5
NONE	39	88.6	21	95.5	21	95.5	42	95.5
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	4.5	2	4.5
腹痛	1	2.3	1	4.5			1	2.3
下痢	1	2.3						
口内乾燥					1	4.5	1	2.3
おくび					1	4.5	1	2.3
鼓腸			1	4.5			1	2.3
悪心	2	4.5						
嘔吐	1	2.3						
一般・全身障害および投与部位の状態								
** CLASS TOTAL **					1	4.5	1	2.3
無力症					1	4.5	1	2.3
悪寒					1	4.5	1	2.3
非心臓性胸痛					1	4.5	1	2.3
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
ウイルス性上気道感染	1	2.3						
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	4	9.1			1	4.5	1	2.3
浮動性めまい	2	4.5			1	4.5	1	2.3
頭痛	2	4.5			1	4.5	1	2.3
錯感覚	1	2.3						

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
皮膚炎	1	2.3						

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.2（5.3.4.1.1）

(16)

表 2.7.6.11-7 有害事象の発現割合（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NONE								
** CLASS TOTAL **	37	84.1	21	95.5	21	95.5	42	95.5
NONE	37	84.1	21	95.5	21	95.5	42	95.5
眼障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
霧視	1	2.3						
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	4.5	2	4.5
下痢			1	4.5			1	2.3
消化不良	1	2.3						
悪心	1	2.3						
嘔吐					1	4.5	1	2.3
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5						
筋緊張	1	2.3						
筋肉痛	1	2.3						
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	4	9.1						
浮動性めまい	1	2.3						
体位性めまい	1	2.3						
頭痛	3	6.8						
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
接触性皮膚炎	1	2.3						

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.2（5.3.4.1.1）

(17)

表 2.7.6.11-8 有害事象の発現割合（後観察期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
NONE								
** CLASS TOTAL **	39	88.6	18	81.8	19	86.4	37	84.1
NONE	39	88.6	18	81.8	19	86.4	37	84.1
血液およびリンパ系障害								
** CLASS TOTAL **			1	4.5			1	2.3
リンパ節症			1	4.5			1	2.3
心臓障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
動悸	1	2.3						
眼障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
眼充血	1	2.3						
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3			1	4.5	1	2.3
腹痛	1	2.3						
下痢					1	4.5	1	2.3
一般・全身障害および投与部位の状態								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
非心臓性胸痛	1	2.3						
疼痛	1	2.3						
感染症および寄生虫症								
** CLASS TOTAL **			2	9.1			2	4.5
インフルエンザ			1	4.5			1	2.3
毛巣嚢胞			1	4.5			1	2.3
臨床検査								
** CLASS TOTAL **			1	4.5	1	4.5	2	4.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
臨床検査								
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	4.5	1	4.5	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	4.5	1	4.5	2	4.5
筋骨格系および結合組織障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5						
筋骨格系胸痛	1	2.3						
筋肉痛	1	2.3						
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
頭部不快感	1	2.3						
頭痛	1	2.3						
精神障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
不安	1	2.3						
皮膚および皮下組織障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	4.5	2	4.5
水疱	1	2.3						
頭部粗糠疹			1	4.5			1	2.3
接触性皮膚炎			1	4.5	1	4.5	2	4.5
斑状出血	1	2.3						

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.2（5.3.4.1.1）

(19)

表 2.7.6.11-9 治験薬（TMC207/placebo$_{TMC}$）と関連性がある有害事象の発現割合

（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	4.5	2	4.5
腹痛	1	2.3	1	4.5			1	2.3
下痢	1	2.3						
口内乾燥					1	4.5	1	2.3
おくび					1	4.5	1	2.3
鼓腸			1	4.5			1	2.3
悪心	2	4.5						
嘔吐	1	2.3						
一般・全身障害および投与部位の状態								
** CLASS TOTAL **					1	4.5	1	2.3
無力症					1	4.5	1	2.3
悪寒					1	4.5	1	2.3
非心臓性胸痛					1	4.5	1	2.3
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	4	9.1			1	4.5	1	2.3
浮動性めまい	1	2.3			1	4.5	1	2.3
頭痛	2	4.5			1	4.5	1	2.3
錯感覚	1	2.3						

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO TMC207
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

(20)

表 2.7.6.11-10 治験薬（TMC207/placebo$_{TMC}$）と関連性がある有害事象の発現割合
（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%
眼障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3				
霧視	1	2.3				
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	2.3
下痢			1	4.5	1	2.3
消化不良	1	2.3				
悪心	1	2.3				
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	4	9.1				
浮動性めまい	1	2.3				
頭痛	3	6.8				

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO TMC207
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

(21)

表 2.7.6.11-11 治験薬（TMC207/placebo$_{TMC}$）と関連性がある有害事象の発現割合（後観察期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **			1	4.5	1	2.3
下痢			1	4.5	1	2.3
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	1	4.5	1	4.5	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	4.5	1	4.5	2	4.5
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	4.5	1	4.5	2	4.5

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO TMC207
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

(22)

表 2.7.6.11-12 その他の治験薬（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$）と関連性がある有害事象の発現割合
（TMC207/placebo$_{TMC}$ 投与後モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与前まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO	
	N	%
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	1	2.3
浮動性めまい	1	2.3

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO OTHER TRIAL MEDICATION
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

(23)

表 2.7.6.11-13 その他の治験薬（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$）と関連性がある有害事象の発現割合
（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$ 投与後 Day 2 終了まで）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 1: TMC207 - MOXIFLOXACIN PLACEBO		GROUP 2: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%	N	%	N	%
眼障害								
** CLASS TOTAL **	1	2.3						
霧視	1	2.3						
胃腸障害								
** CLASS TOTAL **	2	4.5	1	4.5	1	4.5	2	4.5
下痢			1	4.5			1	2.3
消化不良	1	2.3						
悪心	1	2.3						
嘔吐					1	4.5	1	2.3
神経系障害								
** CLASS TOTAL **	4	9.1						
浮動性めまい	1	2.3						
体位性めまい	1	2.3						
頭痛	3	6.8						

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO OTHER TRIAL MEDICATION
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

表 2.7.6.11-14 その他の治験薬（モキシフロキサシン/placebo$_{MOX}$）と関連性がある有害事象の発現割合
（後観察期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	GROUP 3: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN		GROUPS 2 AND 3 TOGETHER: TMC207 PLACEBO - MOXIFLOXACIN	
	N	%	N	%
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.5	1	2.3
下痢	1	4.5	1	2.3

FOLLOWING SELECTION WAS PERFORMED : ALL AEs AT LEAST POSSIBLY RELATED TO OTHER TRIAL MEDICATION
N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
IN CASE OF MULTIPLE EVENTS WITHIN THE SAME TREATMENT PHASE, THE WORST-CASE WAS TAKEN FOR THE PER-SUBJECT ANALYSIS

参照元：TMC207TBC1003 試験 治験総括報告書 SAF.8（5.3.4.1.1）

2.7.6.14.3　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

(1) 死亡

1) 治験薬と関連性がある死亡例

該当なし

2) 治験薬と関連性がない死亡例

該当なし

(2) 重篤な有害事象

1) 治験薬と関連性がある重篤な有害事象

被験者識別番号：1003-0316

TMC207TBC1003					
被験者識別番号（CRF ID）：1003-0316			投与群（投与量含む）		
年齢：3[redacted]歳 性別：女性 人種：白色人種			Group 1（投与 A） Group 1 の用法・用量は，Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与，モキシフロキサシンのプラセボ（$placebo_{MOX}$）を Day 2 に単回投与であった。		
被験者背景			既往歴・現病歴		
A 型肝炎　コア抗体免疫グロブリン（Ig）M：陰性 B 型肝炎表面抗原：陰性 C 型肝炎抗体：陰性 ヒト免疫不全ウイルス（HIV）：陰性			既往歴：異常出血，子宮摘出 スクリーニング時の身体所見：異常なし		
重篤な有害事象					
有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	$Placebo_{MOX}$ との因果関係	発現日	消失日
頭痛	Grade 3	可能性小（possible）	多分なし（doubtful）	2011 年 3 月 30 日	持続中
その他の有害事象					
有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	$Placebo_{MOX}$ との因果関係	発現日	消失日
下痢	Grade 2	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
悪心	Grade 1	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
腹痛	Grade 1	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
頭痛	Grade 1	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 30 日
筋肉痛	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
併用薬					
薬剤	用法・用量		併用目的	開始日	終了日
ロペラミド	ティースプーン 4 杯（経口）		下痢	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 19 日
ロペラミド	ティースプーン 2 杯（経口）		下痢	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 19 日
ロペラミド	ティースプーン 2 杯（経口）		下痢	2011 年 3 月 20 日	2011 年 3 月 20 日

2) 治験薬と関連性がない重篤な有害事象

被験者識別番号：1003-0166

TMC207TBC1003					
被験者識別番号（CRF ID）：1003-0166			投与群（投与量含む）		
年齢：5[redacted] 歳 性別：女性 人種：白色人種			Group 1（投与 A） Group 1 の用法・用量は，Day 1 に TMC207 800 mg を単回投与，$placebo_{MOX}$ を Day 2 に単回投与であった。		
被験者背景			既往歴・現病歴		
A 型肝炎　コア抗体 IgM：陰性 B 型肝炎表面抗原：陰性 C 型肝炎抗体：陰性 HIV：陰性			既往歴：両側の卵管結紮，扁桃炎，扁桃摘出 スクリーニング時の身体所見：異常なし		
重篤な有害事象					
有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	$Placebo_{MOX}$ との因果関係	発現日	消失日
不安	Grade 1	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 4 日	持続中
その他の有害事象					
有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	$Placebo_{MOX}$ との因果関係	発現日	消失日
眼充血	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 29 日	2011 年 4 月 1 日
疼痛	Grade 1	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 5 日
動悸	Grade 2	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 4 日	持続中
非心臓性胸痛	Grade 1	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 18 日	2011 年 4 月 18 日
併用薬					
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日	
リシノプリル	5 mg を単回（経口）	動悸	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 5 日	

2.7.6.12　海外臨床第 II 相試験（TMC207-TiDP13-C208 試験）

本治験は Stage 1（探索的ステージ）及び Stage 2（有効性検証ステージ）で構成された。Stage 1 の結果を 2.7.6.12.1 項に，Stage 2 の中間報告，最終報告及び最終報告補遺の結果をそれぞれ【2.7.6.12.2.1 項】，【2.7.6.12.2.2 項】，【2.7.6.12.2.3 項】に示す。

2.7.6.12.1　TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1（評価資料：5.3.5.1.1-1）

(1) 概要

1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C208

2) 治験の標題

喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症患者を対象とした TMC207 の殺菌活性，安全性及び忍容性を評価するための第 II 相，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験

3) 治験実施医療機関

6 施設（南アフリカ）

4) 公表文献

Diacon AH, et al. Randomized Pilot Trial of Eight Weeks of Bedaquiline (TMC207) Treatment for Multidrug-Resistant Tuberculosis: Long-Term Outcome, Tolerability, and Effect on Emergence of Drug Resistance. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):3271-6.

5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日（最初の被験者の初回来院日）～[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Stage 1 の最終被験者の最終来院日）

6) 開発の相

第 IIb 相

7) 目的

主目的：

喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者に，TMC207 又はプラセボを background regimen（BR）薬と 8 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性），薬物動態，安全性及び忍容性を評価する。

副次目的：

- TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態を評価する。
- TMC207 と BR 薬との薬物相互作用を探索する。
- 有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性を探索する。
- TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与したときの安全性及び忍容性を評価及び比較する。

8) 治験方法

本治験は，喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者に TMC207 又はプラセボを BR 薬と併用投与したときの殺菌活性，薬物動態，安全性及び忍容性を評価する，ステージ別，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験である。

本治験は 2 つのステージで構成されている（Stage 1：探索的ステージ，Stage 2：有効性検証ステージ）。Stage 1 では，47 例を TMC207 群又はプラセボ群にランダムに割り付け，BR 薬と 8 週間併用投与した。TMC207 は 400 mg，1 日 1 回（q.d.）を最初の 2 週間投与し，その後 200 mg，週 3 回（t.i.w.）を 6 週間投与した。

治験薬投与期終了後，BR 薬投与を継続した。TMC207 又はプラセボの最終投与から 96 週間にわたり安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を追跡調査した。治験期間中，Data and Safety Monitoring Board が，定期的にデータをレビューした。

Stage 1 の主要解析は，8 週間の TMC207 又はプラセボ投与を終了した時点（又は早期中止した時点）までのデータを対象とした。Stage 1 の最終解析は，全被験者が治験を終了した時点（又は早期中止した時点）までの全データを対象とした（治験薬投与期終了後のデータを含む）。

9) 被験者数

計画時：50 例

ランダム化，投与及び解析時：47 例がランダム化され，TMC207 群に 23 例，プラセボ群に 24 例が割り付けられた。47 例全例に治験薬が投与された。有効性解析は 44 例（TMC207 群：21 例，プラセボ群：23 例）から成る modified intent-to-treat（mITT）対象集団を用いて行った。

10) 診断及び選択基準

<u>選択基準</u>

1. 男性及び女性の患者。女性の場合は以下のいずれかに該当する者。
    - MDR-TB 治療期間中に妊娠の可能性がない者
    - ホルモン剤以外の有効な避妊法を使用し，MDR-TB 治療期間中に避妊を継続することに同意した者
    - MDR-TB 治療期間中に異性と性的関係を持たない又は性行為を行わないことに同意した者

2. 18 歳以上 65 歳以下
3. 以下に定義される喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者
   - 結核診療施設における直前のスクリーニング検査で，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す結核菌による感染が確認され，治験実施計画書に規定された結核治療を開始することに同意した者
   - リファンピシン及びイソニアジドに対する耐性は，感受性検査用培地及び／又は迅速スクリーニング検査（すなわち，fast plaque 及び GenoType® MTBDR line probe）で確認されている者（迅速スクリーニング検査は，いずれの場合でもスクリーニング時に再度検査を実施し，陽性であること）
   - 抗結核薬による治療経験がない，又は一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ピラジナミド又はストレプトマイシン）のみの使用歴がある MDR-TB 患者
4. スクリーニング時に採取した喀痰検体を用いた直接塗抹検査で，抗酸菌陽性の者（1+以上の塗抹陽性）
5. 一晩あたり 10 mL の喀痰検体が採取できる喀出量を有する者
6. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査を受けることに同意した者。なお，治験開始前 1 カ月以内に HIV 検査（酵素免疫測定法及び／又は Western Blot 法）を受け，記録されている場合は，その結果を利用できる者。
7. ベースライン評価前 7 日間の wash-out 期にすべての抗結核薬の投与を中止し，TMC207 又はプラセボ投与を開始することに同意した者
8. BMI が 15.0 以上 28.0 以下の標準的な体重の者
9. 治験開始前に自由意思で同意説明文書に署名した者
10. 標準治療として規定されている入院に同意した者

除外基準

1. 以下に提示した薬剤による MDR-TB 治療歴を有する者
   - 次の抗抗酸菌薬を含む，二次抗結核薬の使用歴がある者：ストレプトマイシン以外のアミノグリコシド，フルオロキノロン，チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド）及びサイクロセリン
2. 治験薬による過敏症又は重篤な有害事象が認められた経験を有する者，又はその可能性がある者
3. 過去又は現在にアルコール及び／又は薬物乱用の経歴があり，治験担当医師が被験者の安全の確保及び治験実施計画書の遵守を妨げると判断した者

4. 臨床的に重要な活動性疾患を有し，治験担当医師が本治験への参加を妥当ではないと判断した者
5. 投薬を要する臨床的に重要な不整脈を有する者
6. 以下に該当する HIV 感染患者
   - CD4 陽性リンパ球数が 300 cells/μL 未満，又はスクリーニング前 90 日以内に抗レトロウイルス治療（ART）及び／若しくは抗真菌薬の経口，若しくは静脈内投与を受けた者
   - 治験担当医師が，Stage 1 の治験薬投与期（8 週間）に ART を要する可能性があると判断した者
7. 難治性又は高度の肺外結核又は結核による神経学的症状を有している者
8. 治験の実施若しくは結果の解釈が困難となる，高度の合併症若しくは健康状態の急激な悪化（免疫不全を含む）が認められる者，又は治験担当医師がベダキリンの吸収に影響を及ぼす可能性があると判断した消化器疾患を有する者
9. 肺疾患の評価の結果，治験薬投与期中に結核管理のための外科治療を要すると判断された者
10. スクリーニング時の QT/QTc 間隔が以下の規定に該当する者
    - QT/QTc 間隔の顕著な延長が認められた者［例：Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔が繰り返し 450 ms を超える者］
    - トルサード　ド　ポアンの付加リスク因子を有する者（例：心不全，低カリウム血症及び QT 延長症候群の家族歴を有する者）
    - QT/QTc 間隔を延長させる薬剤として，治験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用している者
11. スクリーニング時に Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table（2001 年 5 月）の定義により，以下の臨床検査値異常が認められた者
    - クレアチニン：Grade 2 以上［基準値上限（ULN）の 1.5 倍超］
    - 膵リパーゼ：Grade 2 以上（ULN の 1.5 倍超）
    - 膵アミラーゼ：Grade 3 以上（ULN の 2.00 倍超）
    - トリプシン様免疫活性物質：ULN の 1.5 倍以上
    - ヘモグロビン：Grade 4（6.5 g/dL 未満）
    - 血小板数：Grade 3 以上（49999/mm^3 以下）
    - 好中球絶対数：Grade 3 以上（749/mm^3 以下）
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）

・ アルカリホスファターゼ：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）

・ 総ビリルビン：Grade 2 以上（ULN の 1.6 倍超）

・ Grade 3 の筋骨格毒性（著しい活動障害を伴う高度の筋圧痛），Grade 4 の筋骨格毒性（真性筋壊死）

12. スクリーニング時に脈絡網膜炎，視神経炎又はブドウ膜炎が認められた者

13. 過去に TMC207 の治験に参加した者

14. 治験開始前 8 週以内に他の薬剤の治験に参加した者

15. スクリーニング前の薬剤感受性検査（DST）で，MDR-TB 治療に使用する 5 種類の抗結核薬のうち少なくとも 3 種類に対して薬剤感受性を示さない結核菌が認められた者

16. 本治験の特性，目的及び起こりうる利益・不利益について理解することができない精神状態にある者

17. 非協力的又は治験の完遂が困難であるなどの理由により，治験実施計画書を遵守できないと考えられる者

18. 妊婦及び／又は授乳婦

11) 被験薬及び対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207	Placebo
Concentration	100 mg	-
Dosage Form (F No.)	tablet (F001)	tablet (F002)
Usage	oral	oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]

治験薬投与期

Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）q.d.と BR 薬*を 2 週間併用投与した。

Week 3～8：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）t.i.w.と BR 薬を 6 週間併用投与した。

結核治療期

BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。

*BR 薬はランダム割付け前に規定した。なお，以下を BR に望ましい薬剤とした。

・ カナマイシン，オフロキサシン，エチオナミド，ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone

薬剤の供給不足，又は選択した BR 薬に対して忍容性不良の被験者には，薬剤変更を可とした。

12) 投与期間

TMC207 又はプラセボ：8 週間

BR 薬：18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）

13) 併用禁止薬

治験実施計画書第 3 版改訂前は，治験依頼者の medical leader との協議なしに，本治験期間中にその他の抗菌薬（経口又は非経口）を併用することを禁止した。抗菌薬以外の併用薬は治験期間をとおして必要最小限の使用に制限した。しかし，被験者保護の観点から投与が必要で，かつ治験薬に対する影響がないと考えられる場合には，治験担当医師の判断で抗菌薬以外の併用薬の投与を許容した。

以下の薬剤を併用禁止薬とした。

- 治験薬投与期及び治験薬の投与終了後 4 カ月間における，チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬［例：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール）］の連続 3 日間を超える全身投与
- 治験薬投与期における CYP3A4 誘導薬（例：フェニトイン，リファマイシン類）の全身投与
- 治験薬投与期及び治験薬の投与終了後 4 カ月間における，抗レトロウイルス薬（ARV）の投与（ARV 投与を開始する場合は medical leader と協議した。）
- スタチン系化合物
- アミトリプチリン，doxepin，デシプラミン，イミプラミン及びクロミプラミン等の三環系抗うつ薬
- 非鎮静性抗ヒスタミン薬（アステミゾール及びテルフェナジン）
- フェノチアジン系神経安定薬（チオリダジン，ハロペリドール，クロルプロマジン，トリフロペラジン，percycline，プロクロルペラジン，フルフェナジン，sertindole 及びピモジド
- 消化管運動促進薬（シサプリド）
- キノリン系抗マラリア薬（例：クロロキン，quinacrine）

治験実施計画書第 3 版改訂後（Stage 1 の BR 単独投与期の時点で改訂）は，すべての抗菌薬に対して治験薬投与期に併用することを推奨しなかった。本治験中は，合併症に対する抗菌薬の短期的な使用（2 週間未満）を許容した。DST の結果，又は忍容性若しくは安全性に問題が認められた場合には，治験担当医師は BR 薬変更を可とした。また，本治験中，以下の抗結核薬の使用も許容した。

- thiacetazone
- イソニアジド
- パラアミノサリチル酸（薬剤耐性を示したため，BR 薬として本剤に切り替えた場合を除く）
- dapsone

・ マクロライド系抗菌薬

・ アモキシシリン・クラブラン酸

・ バイオマイシン

・ クロファジミン

・ カプレオマイシン

・ オキサゾリジノン系抗菌薬（例：リネゾリド）

結核治療以外の抗菌薬の短期的な使用（2 週間未満）は必要最小限とし，抗菌薬投与を要した疾患を有害事象として報告した。2 週間を超えて抗菌薬を使用する場合は，medical leader と事前に協議することとした。

14) 評価基準

有効性

Day 1 を除く各来院時に喀痰検体を 3 回採取し，発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）法及び抗酸菌塗抹検査により *M. tuberculosis*（結核菌）の有無を評価した。なお，早期中止時及び早期中止後のフォローアップ時にも評価した。喀痰検体は治験薬投与前に採取した。

以下の来院日には，固形培地を用いた結核菌の定量分析［生菌数（CFU）数］，並びに MGIT における陽性シグナルまでの時間評価のため，overnight 喀痰検体（来院日の午後 4 時から翌朝午前 8 時までの 16 時間）として，喀痰検体を蓄痰した。

・ Day -1 及び 7

・ Week 2，4，6 及び 8

・ Week 10，12，16，20 及び 24

有効性の主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間は，各来院時に 3 回採取した喀痰検体を用いた MGIT による培養の結果より評価した。

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，血漿中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。

・ Week 8 まで毎週［治験薬投与前[a]，Week 2（全検体採取）[b]，Week 8（治験薬投与後 48 時間の検体採取）[c]］

・ Week 10，12，16，24，36，48，60，72，84 及び 104［治験薬投与前[a]，Week 24（全検体採取）[b]］

[a] 治験実施計画書第 3 版改訂前は治験薬投与前 10 分以内，改訂後は治験薬投与前 1 時間以内かつ朝食前に採取した。

[b] 治験薬投与後 1，3，5，6，8，12 及び 24 時間に採取した。

[c] 治験薬投与後 1，3，5，6，8，12，24，36 及び 48 時間に採取した。

以下の時点で喀痰検体（overnight 喀痰検体）を採取し，喀痰中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。

・ Day 7 並びに Week 2，4 及び 8

・ 入院を継続した場合は，Week 10，12，16 及び 24

Week 2 及び 24 に血液検体を採取し，BR 薬の血漿中濃度を測定し，薬物相互作用を評価した。

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液学的検査及び生化学検査用の血液[d]及び尿検体[e]を採取した。臨床検査結果は DMID のグレード分類に基づき評価した。

・ スクリーニング時

・ Day -1

・ Week 2，4，6 及び 8

・ BR 単独投与期のすべての来院時

・ 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

臨床的に重要な変動は有害事象として報告した。

結核菌の同定は Day -1 に行った。Day -1，Week 8，24，及び TMC207 又はプラセボの最終投与から 1 年後（すなわち，Stage 1 の Week 60）に DST を実施した。喀痰培養陰性化が認められなかった被験者，再燃，再感染／新規感染の被験者には，DST を追加で実施した。

CD4 陽性リンパ球数は以下の時点で測定した。

・ スクリーニング時

・ Week 8，16，24，36，48，60，72，84，96，及び 104

・ HIV 陽性被験者の場合は，治験薬投与中止時

バイタルサイン及び心電図：スクリーニング時を含むすべての来院時にバイタルサイン（脈拍数，血圧及び呼吸数）を測定した。なお，早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時に実施した。バイタルサインは治験薬投与前に測定した。

心電図は以下の時点の血液検体の採取前に記録した。

・ スクリーニング時[f]

・ Day -1[f,g]，Day 1[f,g]，7

・ Week 2[f,g]，3，4，5，6，7，8[f,g]，12，16，20，24[f,g]，28，32，36[f]，48[f]，60，72，84

・ 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

Grade 3 又は 4 のトロポニン又はクレアチンホスホキナーゼ-心筋型の上昇が認められた被験者では，規定外の時点でも心電図検査を実施した。

[d]10 時間以上（一晩）の絶食後，検体を採取した。

[e]尿検体は各来院時の治験薬投与前に採取した。

[f]各時点で，心電図を 3 回記録した。

[g]治験薬投与 0 及び 5 時間後（Week 8 にはさらに 36 及び 48 時間後も記録），投与しなかった場合は午前 8 時に記録した。

身体所見：すべての来院時に体重及び体温を測定し，眼底鏡による眼底検査を含む眼科精密検査を行った。治験実施計画書第 3 版改訂後は，赤外光による眼底部の赤色反射検査を眼科検査に含めた。女性の場合は月経周期歴も含めた。身体所見は治験薬投与前に測定した。

胸部 X 線：以下の時点で心影像の評価を含む後前方向の胸部 X 線を撮影した。

・ スクリーニング時

・ Week 4，8，12，16，24，48

・ 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

治験実施計画書第 3 版改訂後は，治験担当医師が肺病変の悪化を判断する必要がある場合，撮影頻度を増加してもよいこととした。

聴力検査：Day -1 及び Week 4，8 に聴力検査を実施し，評価した。必要に応じて，追加検査を実施した。

15) 統計手法

ITT 解析対象集団は，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，治験薬投与期にランダムに割り付け，1 回以上治験薬（TMC207／プラセボ）を投与した全被験者とした。

mITT 解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

・ MGIT の結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者

・ ランダム割付け前の DST より，超多剤耐性結核（XDR-TB）又は MDR-TB 以外の結核の感染の有無を確定できなかった被験者

<u>有効性</u>

有効性の主要評価項目：

有効性の主要評価項目は，治験薬投与期の喀痰培養陰性化までの時間とした。治験薬投与期の喀痰培養陰性化までの時間は，Stage 1 の全被験者が 8 週間の TMC207 又はプラセボ投与を終了した時点で解析した。

治験薬投与期では，喀痰培養で 2 回以上連続して陰性が認められた場合に喀痰培養陰性化と判断した。喀痰培養陰性化までの時間は，MDR-TB 治療開始日から 2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初の日までの日数と定義した。ただし，最終解析では，25 日以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養で陰性が認められた場合に喀痰培養陰性化とした。

喀痰培養陽性が再度確定した時点で，喀痰培養の再陽性化と判断することとした。再陽性化が認められた被験者ではその時点で評価を打ち切り，陽性例として取り扱った。

その他の有効性評価項目：

その他の有効性評価項目は，治験開始 6 カ月間の喀痰培養陰性化までの時間，Week 24，48，BR 単独投与期及び治験終了時の喀痰培養陰性化率及び喀痰塗抹陰性化率，すべての評価時点の $\log_{10}$ CFU 数及びそのベースラインからの変化量，並びに MGIT 陽性シグナルまでの時間とした。

薬物動態

ベダキリン及び M2 の各検体採取時点における喀痰中及び血漿中濃度は，記述統計量を用いて要約した。

BR 薬の薬物動態に対するベダキリンの影響を評価するため，TMC207 群（評価対象）とプラセボ群（対照）の Week 2 のデータを比較した。主要な薬物動態パラメータを最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}）及び血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）とした。BR 薬は被験者ごとに異なる用量で投与されたため，用量で正規化して薬物動態パラメータを解析した。サイクロセリンについては被験者ごとに異なる用量及び投与頻度で投与されたため，1 日あたりの用量で調整し，定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$）を算出した。主要な薬物動態パラメータの最小二乗平均値は，各パラメータの対数変換値に対し，線形混合効果モデル（固定効果：投与）を用いて投与群ごとに推定した。評価対象データと対照データの最小二乗平均値の差について 90%信頼区間（CI）を算出した。最小二乗平均値の比及び 90%信頼区間は，対数変換値を逆対数変換して算出した。90%信頼区間を事前に規定した閾値（0.8～1.25）と比較した。

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。また，同意説明文書への署名時から治験終了時までに認められたすべての有害事象の発現割合を期間ごとに，器官別大分類及び基本語別で集計した。

16) **結果**

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.12.1-1 に示す。

表 2.7.6.12.1-1 被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

Subject Disposition - Baseline Characteristics	Placebo N = 24	TMC207 N = 23	All Subjects N = 47
Number of subjects entered (male/female)	17/7	18/5	35/12
Age: median (range), years	33 (19-57)	33 (18-57)	33 (18-57)
Subjects who completed the trial, n (%)	11 (45.8)	13 (56.5)	24 (51.1)
Discontinuations, n (%)	13 (54.2)	10 (43.5)	23 (48.9)
Reasons:			
Subject non-compliant	4 (16.7)	4 (17.4)	8 (17.0)
Subject withdrew consent	4 (16.7)	3 (13.0)	7 (14.9)
Subject lost to follow-up	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Subject had XDR-TB at Baseline	1 (4.2)	1 (4.3)	2 (4.3)
Subject developed XDR-TB during trial	2 (8.3)	0	2 (4.3)
Subject transferred out	1 (4.2)	0	1 (2.1)
Adverse event (fatal myocardial infarction)	0	1 (4.3)	1 (2.1)
Lung cavities ≥ 2 cm, n (%)			
none	4 (16.7)	3 (13.0)	7 (14.9)
in one lung	13 (54.2)	14 (60.9)	27 (57.4)
in two lungs	7 (29.2)	6 (26.1)	13 (27.7)

BR 薬

Stage 1 の治験薬投与期（8 週間）に，全被験者で使用された BR 薬は，エチオナミド，カナマイシン／アミカシン及びピラジナミドであった。terizidone／サイクロセリンの代替薬として高頻度に投与された薬剤は，エタンブトールであった。

パラアミノサリチル酸，dapsone，カプレオマイシン，クラリスロマイシン及びイソニアジドは BR 薬における併用禁止薬としたが，これらの薬剤は治験薬投与期にプラセボ群で投与された。

有効性

mITT 解析対象集団における殺菌活性パラメータを表 2.7.6.12.1-2 に示す。

治験薬投与期では，喀痰培養で 2 回以上連続して陰性が認められた場合に喀痰培養陰性化と判断した。

治験期間中に，固形培地（7H11 寒天培地）を用いた DST では，TMC207 の最小発育阻止濃度（MIC）の 4 倍以上の増加はほとんど認められなかった（TMC207 群の 1 例で MIC が 4 倍以上増加し，本被験者の Week 8 の喀痰培養は陽性であった）。ベースラインの MIC と喀痰培養陰性化率との間に，明確な相関性は認められなかった。

表 2.7.6.12.1-2 殺菌活性パラメータ（mITT 解析対象集団）

Antibacterial Activity	N	Placebo	N	TMC207
Culture conversion rate (based on MGIT), n (%)				
Week 8				
treatment success[a]	23	2 (8.7)	21	10 (47.6)
Week 24				
treatment success[b]	23	15 (65.2)	21	17 (81.0)
treatment failure	23	8 (34.8)	21	4 (19.0)
culture positive while completing Week 24	23	2 (8.7)[c]	21	0
culture positive at dropout (prior to Week 24)	23	5 (21.7)	21	2 (9.5)
culture negative at dropout (prior to Week 24)	23	1 (4.3)	21	2 (9.5)
Trial End[d]				
treatment success[b]	23	11 (47.8)	21	11 (52.4)
treatment failure	23	12 (52.2)	21	10 (47.6)
culture positive while completing the trial	23	0	21	1 (4.8)[e]
culture positive at dropout	23	10 (43.5)[f]	21	3 (14.3)[f]
culture negative at dropout	23	2 (8.7)	21	6 (28.6)
Median time to culture conversion (based on MGIT), days[g]	23	127.5	21	74
Log_{10} CFU count[h], mean (SE)				
Week 8	8	1.34 (0.68)	7	0.00 (0.00)
Week 24	3	0.00 (0.00)	4	0.00 (0.00)

[a] Subjects had to have at least 2 consecutive culture negative sputum samples.
[b] Subjects had to complete Week 24 or the trial (as applicable) and have at least 2 negative sputum samples collected at least 25 days apart; all intermediate cultures had to be negative as well (if applicable).
[c] Both subjects prematurely discontinued the trial after Week 24 while still being culture positive.
[d] Trial end is Week 104 for subjects completing the trial and time of dropout for subject discontinuing the trial.
[e] This subject experienced a rebound, i.e., was culture negative at Week 24 but culture positive at trial end.
[f] Including 3 subjects in the placebo group who experienced rebound (i.e., were culture negative at Week 24 but culture positive at dropout while still receiving BR) and 1 subject in the TMC207 group that experienced a relapse (i.e., was culture negative at Week 24 but turned culture positive at dropout after end of BR).
[g] Number of days after which 50% of subjects in that group reached culture conversion. Median time was calculated using 24-Week data only. Subjects dropping out during the 24-week treatment period are considered treatment failures and are censored at Week 24.
[h] in a subset of subjects

薬物動態

治験薬投与期のベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.1-3 に，治験薬投与期の喀痰中ベダキリン濃度を表 2.7.6.12.1-4 に，Week 8 以降のベダキリンの薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.1-5 に，治験薬投与期の M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.1-6 に，治験薬投与期の喀痰中 M2 濃度を表 2.7.6.12.1-7 に，Week 8 以降の M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.1-8 に，治験薬投与期の BR 薬の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.1-9（エタンブトール），表 2.7.6.12.1-10（カナマイシン），表 2.7.6.12.1-11（ピラジナミド），表 2.7.6.12.1-12（オフロキサシン），表 2.7.6.12.1-13（サイクロセリン）に，それぞれ示す。

用量で正規化したカナマイシンの C_{max} 及び AUC_{24h} は，TMC207 群がプラセボ群に比較してそれぞれ 32%及び 51%高値であった。カナマイシンの大部分が糸球体濾過により排泄されること，クレアチニンクリアランスの平均値が TMC207 群と比較してプラセボ群で統計学的に有意に高かったことから，カナマイシンの曝露量の顕著な群間差は，TMC207 との相互作用によるものではなく，カナマイシンの腎排泄速度の差によると考えられた。

なお，エタンブトール，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリンの薬物動態に対して，ベダキリンは明確な影響を及ぼさなかった。

表 2.7.6.12.1-3 ベダキリンの薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Plasma Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, $t_{max:}$ median [range])	400 mg TMC207 q.d. + BR (Week 2)	200 mg TMC207 t.i.w. + BR (Week 8)
n	21	18[a]
t_{max}, h	5.97 (2.97 - 8.00)	5.03 (2.75 - 8.33)
C_{0h}, ng/mL	1004 ± 657.4	669.6 ± 531.5
C_{min}, ng/mL	955.7 ± 556.7	620.2 ± 466.3
C_{max}, ng/mL	3270 ± 1144	1659 ± 721.9
AUC_{τ}, ng·h/mL	42500 ± 16810	43370 ± 25740
$C_{ss, av}$, ng/mL	1770 ± 700.8	901.9 ± 534.9
Fluctuation index, %	137.9 ± 47.01	130.2 ± 50.71
CL_{ss}/F, L/h	10.66 ± 3.681	5.995 ± 3.191

τ = 24h for Week 2 and 48h for Week 8
[a] n = 17 for AUC_{τ}, $C_{ss, av}$, fluctuation index, and CL_{ss}/F

表 2.7.6.12.1-4 喀痰中ベダキリン濃度（治験薬投与期）

(mean ± SD)	Overnight sputum concentrations. of TMC207 (ng/g)
400 mg TMC207 q.d.	
Day 7 (n = 14)	321.0 ± 279.6
Week 2 (n = 14)	508.1 ± 583.4
200 mg TMC207 t.i.w.	
Week 4 (n = 11)	313.3 ± 334.9
Week 8 (n = 10)	381.4 ± 571.8

表 2.7.6.12.1-5 ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 8 以降）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-8)
Follow-up beyond Week 8	
n	13[b]
CL/F, L/h[a]	5.995 ± 3.191
V_d/F, L	35140 ± 29240
λ_z, 1/h	0.0002177 ± 0.0001014
$t_{1/2term}$, h	3933 ± 2139
$t_{1/2term}$, days	163.9 ± 89.14
$t_{1/2term}$, months	5.462 ± 2.971

[a] Determined during previous analysis based on data up to Week 8, 48h postdose
[b] n = 17 for CL/F and n = 12 for V_d/F

表 2.7.6.12.1-6 M2 の薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Plasma Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite (M2) (mean ± SD, t_{max}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. + BR (Week 2)	200 mg TMC207 t.i.w. + BR (Week 8)
n	21	18[a]
t_{max}, h	6.00 (0 - 24.18)	6.99 (0 - 48.00)
C_{0h}, ng/mL	380.7 ± 156.8	262.3 ± 137.1
C_{min}, ng/mL	339.3 ± 141.5	217.4 ± 119.3
C_{max}, ng/mL	450.4 ± 167.3	300.7 ± 143.2
AUC_{τ}, ng·h/mL	9378 ± 3568	12240 ± 6665
$C_{ss, av}$, ng/mL	390.5 ± 148.1	254.5 ± 138.5
Fluctuation index, %	29.71 ± 11.45	36.86 ± 15.98
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$, %	22.92 ± 6.225	31.16 ± 12.72

τ = 24h for Week 2 and 48h for Week 8
[a] n = 17 for AUC_{τ}, $C_{ss, av}$, and fluctuation index

表 2.7.6.12.1-7 喀痰中 M2 濃度（治験薬投与期）

(mean ± SD)	Overnight sputum concentrations of M2 (ng/g)
400 mg TMC207 q.d.	
Day 7 (n = 14)	329.6 ± 330.5
Week 2 (n = 14)	684.8 ± 768.8
200 mg TMC207 t.i.w.	
Week 4 (n = 11)	666.7 ± 726.4
Week 8 (n = 10)	874.5 ± 1273

M2 = N-monodesmethyl metabolite

表 2.7.6.12.1-8 M2 の薬物動態パラメータ（Week 8 以降）

Pharmacokinetics of N-monodesmethyl metabolite (M2) (mean ± SD, t_{max}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-8)
Follow-up beyond Week 8	
n	13
λ_z, 1/h	0.0002267 ± 0.00009836
$t_{1/2term}$, h	3826 ± 2435
$t_{1/2term}$, days	159.4 ± 101.5
$t_{1/2term}$, months	5.314 ± 3.383

表 2.7.6.12.1-9 エタンブトールの薬物動態（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of ethambutol (EMB) (dose normalized to 1200 mg)		EMB + placebo (reference)		EMB + TMC207 (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
C_{0h}, ng/mL	12	272.9 ± 121.0	11	606.6 ± 852.3
C_{min}, ng/mL	13	292.3 ± 138.4	11	396.9 ± 291.3
C_{max}, ng/mL	13	3113 ± 1347	12	3210 ± 1322
AUC_{12h}, ng·h/mL	13	17320 ± 4403	11	19740 ± 6946
AUC_{24h}, ng·h/mL	12	20620 ± 5706	11	24240 ± 7606
LS mean ratio (90% CI)				
Week 2				Test vs reference
C_{min}		-	11 vs 13	1.23 (0.85 - 1.78)
C_{max}		-	12 vs 13	1.02 (0.77 - 1.34)
AUC_{24h}		-	11 vs 12	1.16 (0.95 - 1.42)

CI = confidence interval

表 2.7.6.12.1-10 カナマイシンの薬物動態（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of kanamycin (KAN) (dose normalized to 1000 mg)		KAN + placebo (reference)		KAN + TMC207 (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
C_{0h}, ng/mL	14	0 ± -	16	0 ± -
C_{min}, ng/mL	14	0 ± -	16	0 ± -
C_{max}, ng/mL	15	32370 ± 11210	16	40550 ± 12090
AUC_{12h}, ng·h/mL	14	131800 ± 42840	16	182600 ± 49950
AUC_{24h}, ng·h/mL	14	136200 ± 45840	16	192500 ± 52480
LS mean ratio (90% CI)				
Week 2				Test vs reference
C_{max}		-	16 vs 15	1.32 (1.03 - 1.71)
AUC_{24h}		-	16 vs 14	1.51 (1.15 - 1.98)

0 = not quantifiable (NQ)

表 2.7.6.12.1-11 ピラジナミドの薬物動態（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of pyrazinamide (PZA) (dose normalized to 1500 mg)		PZA + placebo (reference)		PZA + TMC207 (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
C_{0h}, µg/mL	17	8.132 ± 3.827	16	9.532 ± 5.202
C_{min}, µg/mL	19	9.520 ± 6.134	17	9.774 ± 5.118
Cmax, µg/mL	20	42.70 ± 9.52	20	42.81 ± 12.57
AUC_{12h}, µg·h/mL	19	365.1 ± 83.68	17	380.6 ± 119.8
AUC_{24h}, µg·h/mL	18	534.2 ± 144.2	16	605.5 ± 229.0
LS mean ratio (90% CI)				
Week 2				Test vs reference
C_{min}		-	17 vs 19	1.03 (0.75 - 1.42)
C_{max}		-	20 vs 20	0.99 (0.87 - 1.13)
AUC_{24h}		-	16 vs 18	1.10 (0.92 - 1.32)

表 2.7.6.12.1-12 オフロキサシンの薬物動態（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of ofloxacin (OFL) (dose normalized to 600 mg)		OFL + placebo (reference)		OFL + TMC207 (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
C_{0h}, µg/mL	17	0 ± -	17	0.6676 ± 1.162
C_{min}, µg/mL	18	0.6137 ± 0.8440	17	0.4423 ± 0.5608
C_{max}, µg/mL	19	7.201 ± 2.315	21	6.741 ± 1.791
AUC_{12h}, µg·h/mL	18	54.77 ± 12.94	17	50.23 ± 14.25
AUC_{24h}, µg·h/mL	18	73.51 ± 19.30	16	73.97 ± 21.89
Week 24				
C_{0h}, µg/mL	12	0.8168 ± 0.8377	12	2.005 ± 2.148
C_{min}, µg/mL	11	0.7908 ± 0.6773	13	1.649 ± 1.359
C_{max}, µg/mL	11	7.535 ± 2.739	13	10.19 ± 4.236
AUC_{12h}, µg·h/mL	10	54.44 ± 20.96	13	72.73 ± 23.01
AUC_{24h}, µg·h/mL	10	81.16 ± 40.26	11	107.9 ± 39.95
LS mean ratio (90% CI)				
		Week 2 vs Week 24		Week 2 vs Week 24
C_{max}	19 vs 11	0.98 (0.75 – 1.28)	21 vs 13	0.69 (0.57 - 0.83)
AUC_{24h}	18 vs 10	1.00 (0.75 – 1.34)	16 vs 11	0.71 (0.55 - 0.90)
Week 2				TMC207 vs placebo
C_{max}		-	21 vs 19	0.96 (0.81 - 1.15)
AUC_{24h}		-	16 vs 18	1.00 (0.84 - 1.19)

0 = NQ

表 2.7.6.12.1-13 サイクロセリンの薬物動態（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of cycloserine (dose normalized to daily dose of 750 mg)		cycloserine/terizidone + placebo (reference)		cycloserine/terizidone + TMC207 (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
$C_{ss,av}$, µg/mL	8	21.29 ± 8.951	6	22.91 ± 5.499
LS mean ratio (90% CI)				
Week 2				TMC207 vs placebo
$C_{ss,av}$		-	6 vs 8	1.15 (0.78 - 1.68)
		cycloserine + TMC207/placebo (reference)		prodrug terizidone + TMC207/placebo (test)
Week 2	N	mean ± SD	N	mean ± SD
$C_{ss,av}$, µg/mL	7	24.96 ± 7.157	7	19.00 ± 6.947
LS mean ratio (90% CI)				
Week 2				terizidone vs cycloserine
$C_{ss,av}$		-	7 vs 7	0.74 (0.52 - 1.05)

安全性

以下の 2 つの期間の安全性の結果を示す。

- 治験薬投与期（8 週間）：治験薬投与開始日（投与開始前の評価を含む）から TMC207 又はプラセボの最終投与日まで（最終日の午後 12 時まで）
- BR 単独投与期：TMC207 又はプラセボの最終投与日の翌日から BR 薬の投与終了日まで

有害事象：

ITT 解析対象集団における有害事象の要約を表 2.7.6.12.1-14（治験薬投与期）及び表 2.7.6.12.1-15（BR 単独投与期）に示す。

治験薬投与期の有害事象発現割合は，悪心（TMC207 群：26.1%，プラセボ群：4.2%）を除き，TMC207 群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。治験薬投与期中，2 例（4.3%）に重篤な有害事象が認められた。TMC207 群の 1 例（被験者番号 208-3125）はスクリーニング時に糖尿病が認められ，治験薬投与期に糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 4）が認められた。他の 1 例（被験者番号 208-3113）はプラセボ群で，治験薬投与期に気胸（Grade 4）が認められた。いずれの事象も治験薬又は BR 薬との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。

表 2.7.6.12.1-14 有害事象の要約（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

Safety (n = number of subjects with data)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
8-Week Investigational Treatment Period		
Most frequently reported AEs (reported in > 10% of subjects in the TMC207 group), n (%)		
悪心	1 (4.2)	6 (26.1)
関節痛	3 (12.5)	4 (17.4)
高尿酸血症	3 (12.5)	4 (17.4)
片耳難聴	5 (20.8)	3 (13.0)
両耳難聴	3 (12.5)	3 (13.0)
喀血	4 (16.7)	3 (13.0)
浮動性めまい	2 (8.3)	3 (13.0)
下痢	1 (4.2)	3 (13.0)
n (%) with 1 or more AEs	23 (95.8)	21 (91.3)
n (%) of deaths	0	0
n (%) with 1 or more other serious AEs (SAEs)	1 (4.2)	1 (4.3)
n (%) with 1 or more AEs leading to permanent discontinuation of TMC207/placebo	0	0
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	5 (20.8)	6 (26.1)

BR 単独投与期の有害事象発現割合は，悪心（TMC207 群：26.1%，プラセボ群：0%）を除き，TMC207 群とプラセボ群で大きな差異は認められなかった。BR 単独投与期中に TMC207 群の 1 例（4.3%）が死亡した。本被験者（被験者番号 208-3079，3[redacted]歳，女性）は HIV 陽性であり，BR 単独投与期の Day 171 に Grade 4 の心筋梗塞が発現し，同日死亡した。本事象の TMC207 との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。BR 単独投与期に発現した死亡以外の重篤な有害事象は，TMC207 群で 2 例及びプラセボ群で 2 例に認められた。TMC207 群の 1 例（被験者番号 208-3125）は，治験薬投与期に糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 4）が発現し，

BR 単独投与期にも 2 件の糖尿病性ケトアシドーシス（Grade 4）が認められた。他の TMC207 群の 1 例（被験者番号 208-3137）は交通事故であった。プラセボ群の 1 例（被験者番号 208-3076）は Grade 3 の薬物毒性（サイクロセリン中毒），他の 1 例（被験者番号 208-3095）では大葉性肺炎，貧血，結核及び 2 件の深部静脈血栓症（いずれも Grade 4）が認められた。いずれの事象も TMC207 又はプラセボとの因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。

表 2.7.6.12.1-15 有害事象の要約（BR 単独投与期）（ITT 解析対象集団）

Safety (n = number of subjects with data)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
96-Week Background Treatment Period		
Most frequently reported AEs (reported in >15% of subjects in either group), n (%)		
悪心	0	6 (26.1)
関節痛	5 (20.8)	4 (17.4)
四肢痛	3 (12.5)	4 (17.4)
両耳難聴	5 (20.8)	3 (13.0)
ざ瘡	4 (16.7)	2 (8.7)
非心臓性胸痛	4 (16.7)	1 (4.3)
インフルエンザ	5 (20.8)	0
n (%) with 1 or more AEs	19 (79.2)	19 (82.6)
n (%) of deaths	0	1 (4.3)
n (%) with 1 or more other SAEs	2 (8.3)	3 (13.0)
n (%) with 1 or more grade 3 or 4 AEs	5 (20.8)	4 (17.4)

臨床検査値：

以下の臨床検査値の経時推移（ベースラインから治験終了まで）に群間差が認められたが，いずれも臨床的に重要な変動ではなかった。

- 総コレステロール（平均値）：TMC207 群で高値
- 血小板数（平均値，ベースライン値を含む）：TMC207 群で低値
- ヘモグロビン及びクレアチニン（平均値）：TMC207 群で大幅に増加
- 尿酸値（平均値）：TMC207 群でわずかに減少（いずれの投与群でも最初の 2 週間に増加した）

治験薬投与期に最も多く認められた（いずれかの群で発現割合 25%超）臨床検査値異常は，高尿酸血症，高血糖，AST 増加及び白血球数増加であった。高尿酸血症（Grade 3 又は 4 の異常値）の発現割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かった［TMC207 群：10/19 例（52.6%），プラセボ群：9/22 例（40.9%）］。AST 増加，白血球数増加，プロトロンビン時間延長及び GGT 増加が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群でわずかに高かった。

BR 単独投与期に最も多く認められた（いずれかの投与群で発現割合 25%超）臨床検査値異常は，高尿酸血症，高血糖，白血球数減少，膵型アミラーゼ増加，AST 増加及びプロトロンビン時間延長であった。Grade 3 又は 4 の高尿酸血症の発現割合は，プラセボ群（9/21 例，42.9%）と比較して TMC207 群（11/21 例，52.4%）で高かった。

治験薬投与期に最も多く認められた臨床検査値異常に関連した有害事象は，高尿酸血症［TMC207 群：4 例（17.4%），プラセボ群：3 例（12.5%）］及び血中尿酸増加［TMC207 群：1 例（4.3%），プラセボ群：2 例（8.3%）］であった。その他の臨床検査値異常に関連した有害事象の発現例数は，いずれの期間でも各投与群で 1 例のみであった。尿検査異常に関連した有害事象は，プラセボ群の 1 例で発現した尿円柱のみであった。

バイタイルサイン及び心電図：

呼吸数（平均値）は，いずれの投与群でも治験終了に近づくにつれ（Week 60 以降），わずかに減少した。呼吸数減少の程度は，プラセボ群と比較して TMC207 群でやや大きかった。その他のバイタルサインに，一貫した経時推移の変動又は臨床的に意義のある群間差は認められなかった。拡張期血圧，収縮期血圧又は脈拍数の異常が認められた被験者は，いずれの時点でも TMC207 群で 1 例（7.7%）以下，プラセボ群で 2 例（18.2%）以下であった。治験薬投与後には，バイタルサインの異常に関連した有害事象は認められなかった。

心電図パラメータでは，心拍数（平均値）の経時的な減少がいずれの投与群でも認められ，その程度は TMC207 群と比較してプラセボ群で大きかった。これはベースライン値の差に起因すると考えられた（プラセボ群で高値）。治験薬投与期における治験薬投与前の QTcF 間隔（平均値）は TMC207 群で Week 2 以降に増加し，Week 6 以降にはベースラインからの平均値の増加が 10 ms を超えた。プラセボ群でも，治験薬投与期における QTcF 間隔（平均値）は Week 6 以降に増加したが，TMC207 群と比較して増加の程度は小さく，ベースラインからの平均値の増加は 10 ms 未満であった。

BR 単独投与期における治験薬投与前の QTcF 間隔（平均値）は，記録時点の多くで TMC207 群がプラセボ群と比較して高く，Week 60 で群間差が最高値（平均値の差が 22.5 ms）となった。QRS 間隔又は PR 間隔に，一貫した又は臨床的に意義のある変動は認められなかった。

本治験期間中に 500 ms を超える QTcF 間隔は認められなかった。TMC207 群の 2 例（8.7%）（いずれも男性）で 480～500 ms の QTcF 間隔（ベースラインから 60 ms 超の増加）が認められた。この 2 例以外に QTcF 間隔がベースラインから 60 ms を超えて増加した被験者は，いずれの時点でも 1 例以下であった。治験薬投与期に QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 増加した被験者の割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群でやや高かったが，本期間中に QTcF 間隔の異常が認められた被験者の割合に，臨床的に意義のある群間差はなかった。BR 単独投与期では，QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 増加した被験者の割合に一貫した群間差は認められなかった。

心電図パラメータに関連した有害事象は治験薬投与期に認められなかったが，BR 単独投与期には 4 例（TMC207 群の 2 例：心電図 QT 補正間隔延長及び死亡に至った心筋梗塞，プラセボ群の 2 例：心室肥大の心電図所見及び洞性頻脈）で認められた。

身体所見：

臨床的に意義のある変化は認められなかった。

結論

Stage 1 の薬物動態の結果より，TMC207 を本治験で選択した用法・用量（TMC207 400 mg 1 日 1 回の 2 週間投与，その後 200 mg 週 3 回の 6 週間投与）で投与したとき，ベダキリン及び M2 の血漿中の蓄積濃度は，管理可能であることが示された。大部分の被験者の平均血漿中濃度は，本投与期間にわたり目標とした 600 ng/mL（すなわち，非臨床データから推定した有効 MIC を維持できる値）を維持していた。

Week 10～104（TMC207 投与終了後）にベダキリン及び M2 の血漿中濃度は減少し，最終相における消失半減期（$t_{1/2term}$）（平均値）はそれぞれ 163.9 日（5.5 カ月）及び 159.4 日（5.3 カ月），その範囲はそれぞれ 62～408 日及び 69～470 日であった。

全体的に，BR 薬（エタンブトール，カナマイシン，ピラジナミド，オフロキサシン，サイクロセリン）の薬物動態に対し，ベダキリンは明確な影響を及ぼさなかった。

MDR-TB に対し，TMC207 を 5 剤の BR 薬と併用投与したとき，プラセボ群と比較して喀痰培養陰性化までの時間は大幅に短かった。治験薬投与期（8 週間）に喀痰培養陰性化が認められた被験者は，TMC207 群で 21 例中 10 例（47.6%），プラセボ群で 23 例中 2 例（8.7%）であった。Week 24（治験薬投与期終了後で，かつ BR 薬を 24 週間投与した時点）の反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）は，TMC207 群で 17 例（81.0%），プラセボ群で 15 例（65.2%）であった。治験終了時の responder は，TMC207 群で 11 例（52.4%），プラセボ群で 11 例（47.8%）であった。

TMC207 を本治験の用法・用量で，MDR-TB 治療に用いる BR 薬 5 剤と 8 週間併用投与したとき，プラセボ群と比較しておおむね安全で，忍容性は良好であった。

(2) 安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.1-16（治験薬投与期），表 2.7.6.12.1-17（BR 単独投与期），表 2.7.6.12.1-18（結核無治療追跡調査期）に，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）を表 2.7.6.12.1-19 に示す。また，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細を【2.7.6.12.1.(3)項】に，生存確認フォローアップ中に報告された死亡の叙述を【2.7.4.7 項】に示す。

表 2.7.6.12.1-16 有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
NONE				
** CLASS TOTAL **	1	4.2	2	8.7
NONE	1	4.2	2	8.7
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **			1	4.3
リンパ節症			1	4.3
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	9	37.5	8	34.8
伝音難聴			1	4.3
難聴	1	4.2	1	4.3
両耳難聴	3	12.5	3	13.0
片耳難聴	5	20.8	3	13.0
耳不快感			1	4.3
外耳の炎症			1	4.3
耳漏			1	4.3
眼障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.2	3	13.0
結膜炎			1	4.3
アレルギー性結膜炎			1	4.3
眼痛			1	4.3
眼充血			1	4.3
翼状片	1	4.2		
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	9	37.5	9	39.1
腹痛	2	8.3		
下腹部痛			1	4.3
上腹部痛	1	4.2	1	4.3
腹部圧痛	1	4.2		
肛門潰瘍			1	4.3
便秘	1	4.2	1	4.3
下痢	1	4.2	3	13.0
消化不良	1	4.2	1	4.3

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
胃腸障害				
舌痛	1	4.2		
悪心	1	4.2	6	26.1
舌苔			1	4.3
歯痛	1	4.2		
嘔吐	3	12.5	1	4.3
一般・全身障害および投与部位の状態				
** CLASS TOTAL **	5	20.8	2	8.7
胸痛	2	8.3		
非心臓性胸痛	2	8.3	2	8.7
発熱	1	4.2		
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	4	16.7	3	13.0
蜂巣炎			1	4.3
毛包炎	1	4.2		
蠕虫感染	1	4.2	1	4.3
インフルエンザ			1	4.3
鼻咽頭炎	1	4.2		
口腔カンジダ症			1	4.3
咽頭炎	1	4.2		
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	1	4.2		
筋挫傷	1	4.2		
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	4	16.7	2	8.7
血中クレアチニン増加	1	4.2		
血中ガストリン増加	1	4.2	1	4.3
血中尿酸増加	2	8.3	1	4.3
好中球数増加	1	4.2		
ペプシノーゲン１増加			1	4.3
プロトロンビン時間延長			1	4.3

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
臨床検査				
トロポニンＩ増加			1	4.3
尿円柱	1	4.2		
白血球数増加			1	4.3
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	3	12.5	5	21.7
食欲不振	1	4.2		
糖尿病性ケトアシドーシス			1	4.3
高カルシウム血症			1	4.3
高尿酸血症	3	12.5	4	17.4
食欲亢進			1	4.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	6	26.1
関節痛	3	12.5	4	17.4
背部痛	3	12.5		
筋骨格痛			1	4.3
筋痛	1	4.2		
四肢の結節			1	4.3
四肢痛	4	16.7	2	8.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	4.2		
脂肪腫	1	4.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	3	12.5	5	21.7
浮動性めまい	2	8.3	3	13.0
頭痛	2	8.3	2	8.7
精神障害				
** CLASS TOTAL **	2	8.3	1	4.3
情動障害	1	4.2		
不眠症	1	4.2		
リビド消失			1	4.3

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.2	1	4.3
排尿困難	1	4.2	1	4.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	3	12.5	1	4.3
乳房痛	1	4.2		
女性化乳房	1	4.2	1	4.3
陰部そう痒症	1	4.2		
腟分泌物	1	4.2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	6	26.1
呼吸困難	1	4.2		
鼻出血			1	4.3
喀血	4	16.7	3	13.0
鼻閉			1	4.3
鼻乾燥	1	4.2		
咽喉頭疼痛	2	8.3	1	4.3
胸膜痛			2	8.7
気胸	1	4.2		
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	6	26.1
ざ瘡	2	8.3	1	4.3
湿疹			1	4.3
多汗症			1	4.3
そう痒症	2	8.3	2	8.7
発疹	4	16.7	2	8.7
外科および内科処置				
** CLASS TOTAL **	1	4.2		
抜歯	1	4.2		

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.3（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.6.12.1-17 有害事象の発現割合（BR 単独投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
NONE				
** CLASS TOTAL **	5	20.8	4	17.4
NONE	5	20.8	4	17.4
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	2	8.3		
貧血	1	4.2		
リンパ節症	1	4.2		
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.2	1	4.3
心筋梗塞			1	4.3
洞性頻脈	1	4.2		
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	10	41.7	6	26.1
耳垢栓塞	2	8.3	1	4.3
両耳難聴	5	20.8	3	13.0
片耳難聴	1	4.2	1	4.3
耳痛	2	8.3		
内耳の炎症	1	4.2		
耳鳴	1	4.2	1	4.3
鼓膜充血			1	4.3
眼障害				
** CLASS TOTAL **	5	20.8	6	26.1
結膜炎	2	8.3	3	13.0
眼痛	1	4.2		
眼そう痒症	1	4.2	1	4.3
翼状片	2	8.3	2	8.7
視力低下			1	4.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	8	34.8
腹部膨満			1	4.3
腹痛	2	8.3		
下腹部痛	1	4.2		

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
胃腸障害				
上腹部痛	1	4.2		
便秘	3	12.5	1	4.3
下痢	1	4.2	1	4.3
消化不良			1	4.3
痔核	1	4.2		
口唇腫脹	1	4.2		
悪心			6	26.1
舌苔	1	4.2		
歯痛	2	8.3		
嘔吐	1	4.2		
一般・全身障害および投与部位の状態				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	5	21.7
胸部不快感			1	4.3
捻髪音	1	4.2		
疲労	2	8.3		
注射部位疼痛	1	4.2	3	13.0
局所腫脹	1	4.2		
倦怠感	1	4.2		
非心臓性胸痛	4	16.7	1	4.3
末梢性浮腫	1	4.2		
疼痛	1	4.2		
発熱	1	4.2		
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	11	45.8	4	17.4
ダニ皮膚炎	1	4.2		
バルトリン腺膿瘍	1	4.2		
体部白癬	2	8.3	1	4.3
真菌感染	1	4.2		
皮膚真菌感染	1	4.2		
陰部ヘルペス	1	4.2		

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
感染症および寄生虫症				
帯状疱疹	1	4.2	1	4.3
インフルエンザ	5	20.8		
大葉性肺炎	1	4.2		
下気道感染	3	12.5		
鼻咽頭炎	2	8.3	1	4.3
口腔カンジダ症	1	4.2		
口腔ヘルペス	1	4.2		
中耳炎	1	4.2		
急性中耳炎			1	4.3
膿疱性皮疹	1	4.2		
気道感染	1	4.2		
鼻炎	1	4.2		
足部白癬	1	4.2		
癜風	1	4.2		
結核	1	4.2		
上気道感染	3	12.5	1	4.3
尿路感染	2	8.3		
膣カンジダ症			1	4.3
ウイルス性咽頭炎	1	4.2		
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	4	16.7	2	8.7
薬物毒性	1	4.2		
関節捻挫	1	4.2		
裂傷	1	4.2		
交通事故			1	4.3
皮膚裂傷	1	4.2		
軟部組織損傷			1	4.3
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	2	8.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.2		
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	4.2		

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
臨床検査				
血中クレアチニン増加	1	4.2		
血中ガストリン増加	1	4.2		
血中尿酸増加	1	4.2		
ＣＤ４リンパ球減少	1	4.2		
心室肥大の心電図所見	1	4.2		
心電図ＱＴ補正				
間隔延長			1	4.3
膵酵素増加	1	4.2		
プロトロンビン時間延長	1	4.2	1	4.3
肺機能検査値低下			1	4.3
トランスアミナーゼ上昇	1	4.2		
体重減少	1	4.2		
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	3	12.5	2	8.7
食欲不振	2	8.3	1	4.3
悪液質	1	4.2		
食欲減退	1	4.2		
脱水	2	8.3		
糖尿病性ケトアシドーシス			1	4.3
高尿酸血症	1	4.2		
低カリウム血症	1	4.2		
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	9	37.5	12	52.2
関節痛	5	20.8	4	17.4
背部痛	2	8.3	3	13.0
骨痛	1	4.2		
肋軟骨炎			1	4.3
椎間関節症候群			1	4.3
筋骨格系胸痛	1	4.2		
筋骨格痛	3	12.5	2	8.7
筋痛	2	8.3	1	4.3

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害				
頚部痛	1	4.2		
四肢の結節			1	4.3
骨関節炎	1	4.2		
四肢痛	3	12.5	4	17.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	2	8.3		
真珠腫	1	4.2		
ケラトアカントーマ	1	4.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	2	8.3	3	13.0
灼熱感	1	4.2		
浮動性めまい			2	8.7
頭痛	2	8.3	3	13.0
精神障害				
** CLASS TOTAL **	3	12.5	6	26.1
錯乱状態	1	4.2	2	8.7
うつ病			1	4.3
気分変調性障害			1	4.3
幻覚			1	4.3
不眠症	2	8.3	3	13.0
リビド消失			1	4.3
精神病性障害			1	4.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	5	20.8	2	8.7
無月経	2	8.3		
乳房嚢胞	1	4.2		
性器分泌物	1	4.2		
性器出血	1	4.2	1	4.3
女性化乳房	2	8.3	1	4.3
陰部そう痒症	1	4.2		

(Continued)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
生殖系および乳房障害				
腟分泌物	1	4.2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	7	29.2	3	13.0
喘息			1	4.3
咳嗽	1	4.2	1	4.3
呼吸困難	2	8.3		
喀血	1	4.2		
鼻閉	3	12.5		
咽喉頭疼痛	3	12.5	1	4.3
胸水	2	8.3		
気胸	1	4.2		
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	10	41.7	7	30.4
ざ瘡	4	16.7	2	8.7
日光性角化症	1	4.2		
脱毛症	1	4.2		
水疱	1	4.2		
湿疹	1	4.2		
光線過敏性反応			2	8.7
そう痒症	2	8.3	1	4.3
全身性そう痒症	1	4.2		
発疹	3	12.5	1	4.3
斑状皮疹			1	4.3
そう痒性皮疹	1	4.2		
脂漏性皮膚炎	1	4.2		
皮膚色素過剰	1	4.2		
蕁麻疹			1	4.3
血管障害				
** CLASS TOTAL **	1	4.2		
深部静脈血栓症	1	4.2		

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.3（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.6.12.1-18 有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO		TMC207	
	N	%	N	%
NONE				
** CLASS TOTAL **	5	62.5	4	66.7
NONE	5	62.5	4	66.7
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	1	12.5		
リンパ節症	1	12.5		
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	1	12.5		
齲歯	1	12.5		
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **			1	16.7
結核			1	16.7
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	1	12.5	1	16.7
軟部組織損傷	1	12.5	1	16.7
臨床検査				
** CLASS TOTAL **			1	16.7
血中アミラーゼ増加			1	16.7
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	1	12.5		
日光性角化症	1	12.5		

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Display SAF.3（5.3.5.1.1-1）

表 2.7.6.12.1-19 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）
（ITT 解析対象集団）

System Organ Class Preferred Term, n (%)	Placebo N = 24	TMC207 N = 23
Any AE at Least Possibly Related to TMC207/Placebo	***12 (50.0)***	***14 (60.9)***
胃腸障害	**2 (8.3)**	**7 (30.4)**
悪心	0	5 (21.7)
下痢	0	3 (13.0)
下腹部痛	0	1 (4.3)
腹痛	1 (4.2)	0
消化不良	1 (4.2)	0
筋骨格系および結合組織障害	**3 (12.5)**	**5 (21.7)**
関節痛	3 (12.5)	4 (17.4)
四肢痛	0	1 (4.3)
神経系障害	**2 (8.3)**	**4 (17.4)**
浮動性めまい	1 (4.2)	2 (8.7)
頭痛	1 (4.2)	2 (8.7)
皮膚および皮下組織障害	**4 (16.7)**	**4 (17.4)**
発疹	3 (12.5)	2 (8.7)
そう痒症	1 (4.2)	2 (8.7)
多汗症	0	1 (4.3)
臨床検査	**2 (8.3)**	**2 (8.7)**
ペプシノーゲン 1 増加	0	1 (4.3)
血中尿酸増加	2 (8.3)	1 (4.3)
血中クレアチニン増加	1 (4.2)	0
耳および迷路障害	**3 (12.5)**	**0**
片耳難聴	3 (12.5)	0
代謝および栄養障害	**2 (8.3)**	**0**
高尿酸血症	2 (8.3)	0
生殖系および乳房障害	**1 (4.2)**	**0**
乳房痛	1 (4.2)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**0**	**1 (4.3)**
鼻閉	0	1 (4.3)

N = number of subjects; n = number of observations

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 1 治験総括報告書 Table 50（5.3.5.1.1-1）

(3) 死亡及びその他の重篤な有害事象の叙述

1) 死亡

a) 治験薬と関連性がある死亡例

該当なし

b) 治験薬と関連性がない死亡例

被験者識別番号：208-3079

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3079	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：有色人種	TMC207／background regimen（BR）

患者背景

原疾患：多剤耐性結核（MDR-TB）
耐性が確認されていた薬剤：リファンピシン（RMP），イソニアジド（INH）
ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：RMP，INH に耐性；capreomycin（CAP），エタンブトール（EMB），エチオナミド（ETH），カナマイシン（KAN），オフロキサシン（OFL），ピラジナミド（PZA），ストレプトマイシン（SM）に感受性
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
ヒト免疫不全ウイルス（HIV）：陽性

既往歴・現病歴

既往歴：悪心，嘔吐，肺結核
スクリーニング時の合併症：剥脱性皮膚炎，HIV 感染，咳嗽，寝汗，体重減少，胸膜炎性胸痛
スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：捻髪音，胴体及び腕に剥脱性皮膚炎，るいそう，顕著な側頭部のやせ

投与状況（治験薬／BR）

治験薬投与期：Week 1〜2 に TMC207 400 mg を 1 日 1 回（Q.D.），Week 3〜8 に TMC207 200 mg を週 3 回（T.I.W.）投与し，さらに Week 1〜8 に BR を実施した。
BR 単独投与期：Week 9〜104 に BR を実施した。

死亡に至った有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	結核（TB）との因果関係	発現日	消失日
心筋梗塞	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 2 月 14 日	2008 年 2 月 14 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
胸膜痛	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 8 月 23 日	2007 年 8 月 25 日
肛門潰瘍	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 9 月 5 日	2007 年 9 月 17 日
口腔カンジダ症	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 9 月 17 日	2007 年 9 月 25 日
悪心	Grade 1	可能性小（possible）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2007 年 9 月 26 日	2007 年 9 月 26 日
湿疹	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 10 月 2 日	2007 年 10 月 10 日
蠕虫感染	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 10 月 17 日	2007 年 10 月 17 日
リンパ節症	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 10 月 22 日	2007 年 11 月 8 日
胸部不快感	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 11 月 22 日	2008 年 1 月 3 日
光線過敏性反応	Grade 1	可能性小（possible）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2007 年 11 月 24 日	2008 年 2 月 14 日
軟部組織損傷	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 2 月 9 日	2008 年 2 月 14 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
Cough syrup	10 mL を 1 日 3 回服用（T.D.S.）	咳嗽（予防）	治験参加前	2007 年 8 月 27 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
イブプロフェン	200 mg を T.D.S.	胸膜痛（スクリーニング以前から）	治験参加前	2007 年 8 月 27 日
ジクロフェナクナトリウム	25 mg を T.D.S.	胸膜痛（スクリーニング以前から）	治験参加前	2008 年 2 月 14 日
Amoxi-clavulanico	375 mg を T.D.S.	有害事象	2007 年 8 月 23 日	2007 年 8 月 27 日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.	ビタミン補給（予防）	2007 年 8 月 27 日	2008 年 2 月 14 日
B-komplex	2 錠を Q.D.	ビタミン補給	2007 年 8 月 28 日	2008 年 2 月 14 日
クロトリマゾール	1 回塗布を 1 日 2 回（B.I.D.）	有害事象	2007 年 9 月 5 日	2007 年 9 月 11 日
ドキシサイクリン	100 mg を B.I.D.	肛門周囲潰瘍及び腟分泌物	2007 年 9 月 5 日	2007 年 9 月 13 日
メトロニダゾール	400 mg を 1 日 3 回（T.I.D.）	肛門周囲潰瘍及び腟分泌物	2007 年 9 月 5 日	2007 年 9 月 13 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.W.	有害事象	2007 年 9 月 6 日	2007 年 9 月 17 日
フルコナゾール	200 mg を Q.D.	有害事象	2007 年 9 月 19 日	2007 年 10 月 4 日
ヒドロコルチゾン	3 回塗布を T.I.W.	有害事象	2007 年 10 月 2 日	2007 年 10 月 19 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.W.	不明	2007 年 10 月 3 日	2007 年 10 月 18 日
メベンダゾール	500 mg を 1 日 4 回（Q.I.D.）	有害事象	2007 年 10 月 17 日	2007 年 10 月 17 日
テオフィリン	200 mg を Q.D.	有害事象	2007 年 11 月 22 日	2008 年 1 月 3 日

経過観察

被験者 208-3079 は，HIV 陽性の 3[redacted] 歳の女性で，2007 年 8 月 28 日から EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて，TMC207 が投与された。2007 年 10 月 22 日，8 週間の治験薬投与期を終了した。
被験者は，スクリーニングの時点で RMP 及び INH に対する耐性菌を有しており，薬剤感受性検査の結果，ベースライン時にこれら 2 剤に対し耐性であることが確認された。スクリーニング時での現症は活動性の剥脱性皮膚炎，HIV 感染，咳嗽，寝汗，体重減少，胸膜炎性胸痛であった。スクリーニング時の身体所見として，捻髪音，胴体及び腕に剥脱性皮膚炎，やせ，側頭部の顕著なやせが認められた。また，被験者は非喫煙者であった（CIOMS より）。
BR 単独投与期である 2008 年 2 月 14 日（Day 171），被験者が突然死した。突然死 2 日前の 2008 年 2 月 12 日の臨床検査では，クレアチンホスホキナーゼ（CPK），CPK-心筋型，トロポニン，ヘモグロビン，血小板，総コレステロール，トリグリセリド及び電解質（K^+，Ca^{2+}）は基準値範囲内であった。剖検の結果，冠動脈の左前下行枝に 100%の管腔閉塞を認め，左室心尖部，前壁及び心室中隔に亜急性梗塞を認めた。剖検報告書では，死因は急性心筋梗塞と結論づけられた（CIOMS より）。心筋梗塞は Grade 4 の重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は，本事象と TMC207 及び BR との因果関係を関連なし（not related），TB との因果関係を関連なし（no）と判断した。
死亡時に認められた有害事象は，光線過敏性反応及び軟部組織損傷で，いずれも Grade 1 であった。

2) 重篤な有害事象

a) 治験薬と関連性がある重篤な有害事象

該当なし

b) 治験薬と関連性がない重篤な有害事象

被験者識別番号：208-3113

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3113	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	プラセボ／BR
患者背景	
原疾患：MDR-TB 耐性が確認されていた薬剤：RMP，INH，SM，EMB ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：PZA に耐性；RMP，INH，CAP，EMB，ETH，KAN，OFL，SM については不明（対照群で発育がみられず） 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 HIV：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし スクリーニング時の合併症：足部白癬，咽喉痛，足部末梢性ニューロパチー，胸痛，咳嗽，呼吸困難，寝汗，体重減少，間欠的な下肢及び背部痛、捻髪音を伴う胸痛 スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：右側捻髪音，両足底部の白癬	
投与状況（治験薬／BR）	
治験薬投与期：Week 1～2 にプラセボ 4 錠を Q.D.，Week 3～8 にプラセボ 2 錠を T.I.W.で投与し，さらに Week 1～8 に BR を実施した。 BR 単独投与期：Week 9～104 に BR を実施した。	

重篤な有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 11 月 5 日	2008 年 4 月 15 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
両耳難聴	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 [a]	持続中
非心臓性胸痛	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 11 月 3 日	2007 年 11 月 5 日
呼吸困難	Grade 3	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 11 月 3 日	2007 年 11 月 5 日
そう痒症	Grade 2	可能性小（possible）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2007 年 11 月 6 日	2007 年 12 月 [a]
発疹	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 11 月 6 日	2007 年 12 月 [a]
咽喉頭疼痛	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 12 月 18 日	2008 年 1 月 19 日
耳垢栓塞	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 2 月 [a]	2008 年 3 月 13 日
筋骨格系胸痛	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2008 年 2 月 10 日	2008 年 2 月 12 日
頚部痛	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2008 年 2 月 10 日	2008 年 2 月 14 日
咽喉頭疼痛	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 2 月 29 日	2008 年 3 月 [a]
上気道感染	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 3 月 25 日	2008 年 4 月 6 日
関節痛	Grade 2	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	関連なし（no）	2008 年 4 月 7 日	2008 年 4 月 23 日

その他の有害事象（続き）

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
筋痛	Grade 2	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	関連なし（no）	2008 年 4 月 7 日	2008 年 4 月 23 日

[a] 日付は不明

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アセトアミノフェン	2 錠を必要に応じて（PRN）	有害事象	治験参加前	2007 年 11 月 5 日
Panadeine	2 錠を PRN	有害事象	2007 年 11 月 5 日	2007 年 11 月 11 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN	有害事象	2007 年 11 月 11 日	2007 年 11 月 23 日
プロメタジン	25 mg を T.I.D.	有害事象	2007 年 11 月 16 日	2007 年 11 月 23 日
モルヒネ	10 mg を単回投与	有害事象	2007 年 11 月 24 日	2007 年 11 月 24 日
Panadeine	2 錠を PRN	有害事象	2007 年 11 月 24 日	2007 年 11 月 30 日
プロメタジン	25 mg を PRN	有害事象	2007 年 11 月 26 日	2007 年 12 月 7 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.	ビタミン補給	2007 年 10 月 26 日	2008 年 5 月 31 日
アセトアミノフェン	2 錠を Q.D.	有害事象	2007 年 12 月 2 日	2007 年 12 月 2 日
Panadeine	2 錠を T.I.D.	膝痛	2007 年 12 月 9 日	2007 年 12 月 17 日
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.	疼痛	2007 年 12 月 9 日	2007 年 12 月 17 日
塩化カリウム	1 錠を B.I.D.	カリウム補給	2007 年 12 月 12 日	2007 年 12 月 15 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	有害事象	2007 年 12 月 17 日	2007 年 12 月 23 日
Benzoin, compound	1 回塗布を B.I.D.	有害事象	2007 年 12 月 22 日	2007 年 12 月 23 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.	有害事象	2008 年 1 月 8 日	2008 年 1 月 19 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	関節痛	2008 年 1 月 27 日	2008 年 2 月 2 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN	咳嗽	2008 年 1 月 27 日	2008 年 2 月 11 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.	咳嗽	2008 年 2 月 2 日	2008 年 2 月 11 日
イブプロフェン	200 mg を PRN	有害事象	2008 年 2 月 10 日	2008 年 2 月 10 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	関節痛	2008 年 2 月 11 日	2008 年 2 月 11 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を B.I.D.	膝痛	2008 年 2 月 19 日	2008 年 2 月 27 日
Otosporin	2 滴を T.I.D.	有害事象	2008 年 2 月 29 日	2008 年 3 月 6 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	胸痛	2008 年 3 月 4 日	2008 年 3 月 10 日
ロラタジン	1 錠を PRN	有害事象	2008 年 3 月 26 日	2008 年 3 月 29 日
ロラタジン	1 錠を Q.D.	有害事象	2008 年 3 月 31 日	2008 年 4 月 6 日

被験者識別番号：208-3125

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3125	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：混血	TMC207／BR

患者背景

原疾患：MDR-TB
耐性が確認されていた薬剤：RMP，INH
ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：不明
肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞
HIV：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
スクリーニング時の合併症：ざ瘡，既知の糖尿病，wears specs，足底が冷えた際の錯感覚／ピリピリ感，胸部絞扼感，捻髪音を伴う胸部絞扼
スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：soft creps，ざ瘡

投与状況（治験薬／BR）

治験薬投与期：Week 1～2 に TMC207 400 mg を Q.D.，Week 3～8 に TMC207 200 mg を T.I.W.で投与し，さらに Week 1～8 に BR を実施した。
BR 単独投与期：Week 9～104 に BR を実施した。

重篤な有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
糖尿病性ケトアシドーシス	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2007 年 12 月 24 日	2007 年 12 月 27 日
糖尿病性ケトアシドーシス	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 2 月 5 日	2008 年 2 月 8 日
糖尿病性ケトアシドーシス	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 13 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
片耳難聴	Grade 1	関連なし（not related）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2007 年 11 月 12 日	持続中
関節痛（膝痛）	Grade 1	可能性小（possible）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2007 年 12 月 20 日	2008 年 4 月 [a]
関節痛（足首痛）	Grade 1	可能性小（possible）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2007 年 12 月 20 日	2008 年 4 月 [a]

[a] 日付は不明

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒトインスリン	10 mg を 1 回，皮下注射（SC）	有害事象	2007 年 12 月 24 日	2007 年 12 月 24 日
ヒトインスリン	6 mg を Q.D.，静脈内注射（IV）	有害事象	2007 年 12 月 24 日	2007 年 12 月 25 日
塩化ナトリウム	18 mL を Q.D.	有害事象	2007 年 12 月 24 日	2007 年 12 月 25 日
塩化カリウム	20 mL	有害事象	2007 年 12 月 25 日	2007 年 12 月 26 日
Human mixtard	35 mg を Q.D.	有害事象	2007 年 12 月 26 日	2007 年 12 月 26 日
塩化カリウム	20 mL を Q.D.	有害事象	2007 年 12 月 27 日	2007 年 12 月 27 日
シプロフロキサシン	500 mg	有害事象	2008 年 2 月 5 日	2008 年 2 月 8 日
シプロフロキサシン	500 mg を毎晩（Q.P.M.）	有害事象	2008 年 2 月 6 日	2008 年 2 月 7 日
Human mixtard	20 mg を Q.P.M.	有害事象	2008 年 2 月 7 日	2008 年 2 月 7 日
Human mixtard	40 mg を毎朝	有害事象	2008 年 2 月 7 日	2008 年 2 月 7 日
メトクロプラミド	1 g を 1 回	有害事象	2008 年 2 月 7 日	2008 年 2 月 7 日
塩化ナトリウム	1000 mL を T.I.D.	有害事象	2008 年 2 月 7 日	2008 年 2 月 7 日
General nutrients	1000 mL を 3 回	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 9 日
ヒトインスリン	10 mg を 1 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 9 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒトインスリン	8 mg を 1 回（SC）	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 9 日
塩化カリウム	20 mL を 2 回	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 9 日
塩化ナトリウム	1000 mL を T.I.D.	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 9 日
塩化カリウム	40 mL を 1 回	有害事象	2008 年 3 月 9 日	2008 年 3 月 11 日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を B.I.D.	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 10 日
ヒトインスリン	4 mg を 6 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 10 日
ヒトインスリン	6 mg を 4 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 10 日
塩化ナトリウム	12 mL を 6 回	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 10 日
塩化ナトリウム	18 mL を 4 回	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 10 日
塩化ナトリウム	18 mL を 1 回	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 11 日
General nutrients	1000 mL を単回投与	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 11 日
ヒトインスリン	6 mg を 1 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 10 日	2008 年 3 月 11 日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を Q.D.	有害事象	2008 年 3 月 11 日	2008 年 3 月 11 日
塩化ナトリウム	12 mL を 2 回	有害事象	2008 年 3 月 11 日	2008 年 3 月 11 日
ヒトインスリン	4 mg を 2 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 11 日	2008 年 3 月 11 日
ブドウ糖	50 mL を単回投与	有害事象	2008 年 3 月 11 日	2008 年 3 月 12 日
Human mixtard	30 mg を Q.P.M.	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 12 日
ヒトインスリン	12 mg を 1 回（SC）	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 12 日
ヒトインスリン	6 mg を 3 回（IV）	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 12 日
塩化ナトリウム	18 mL を 3 回	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 12 日
ヒトインスリン	6 mg を 1 回（SC）	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 13 日
Amoxi-clavulanico	375 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 18 日
アモキシシリン	250 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 3 月 12 日	2008 年 3 月 18 日

被験者識別番号：208-3076

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3076	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	プラセボ／BR

患者背景

原疾患：MDR-TB
耐性が確認されていた薬剤：RMP，INH
ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：RMP，INH に耐性；CAP，EMB，ETH，KAN，OFL，PZA，SM に感受性
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
HIV：陽性

既往歴・現病歴

既往歴：左頬瘢痕
スクリーニング時の合併症：HIV 感染，呼吸困難，咳嗽，胸痛
スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：広汎性呼吸時捻髪音，腋窩リンパ節腫大

投与状況（治験薬／BR）

治験薬投与期：Week 1〜2 にプラセボ 4 錠を Q.D.，Week 3〜8 にプラセボ 2 錠を T.I.W.で投与し，さらに Week 1〜8 に BR を実施した。
BR 単独投与期：Week 9〜104 に BR を実施した。

重篤な有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
薬物毒性	Grade 3	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	関連なし（no）	2008 年 5 月 12 日	2008 年 7 月 31 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
錯乱状態	Grade 2	関連なし（not related）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2008 年 5 月 2 日	2008 年 5 月 12 日
脱水	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2008 年 7 月 [a]	2008 年 [a]
悪液質	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2008 年 7 月 [a]	2008 年 12 月 [a]
発熱	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 [a]
疼痛	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 [a]
咳嗽	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 [a]
倦怠感	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 [a]
無月経	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2008 年 6 月 12 日	2008 年 12 月 [a]

[a] 日付は不明

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジアゼパム	5 mg を 1 回	有害事象	2008 年 5 月 13 日	2008 年 5 月 13 日
ロラゼパム	2 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 5 月 13 日	2008 年 5 月 13 日
ビペリデン	2 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 5 月 13 日	2008 年 5 月 23 日
ハロペリドール	5 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 5 月 13 日	2008 年 5 月 23 日
ピリドキシン	400 mg を Q.D.	ビタミン補給	2008 年 5 月 13 日	2008 年 5 月 23 日
ハロペリドール	5 mg を Q.I.D.	有害事象	2008 年 5 月 29 日	2008 年 7 月 24 日
B-komplex	1 アンプルを 1 回	有害事象	2008 年 7 月 1 日	2008 年 7 月 31 日
B-komplex	1 錠を B.I.D.	ビタミン補給	2008 年 7 月 5 日	継続中
Papaver somniferum resin	10 mL を T.I.D.，PRN	有害事象	2008 年 7 月 25 日	2008 年 8 月 31 日

被験者識別番号：208-3095

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3095	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	プラセボ／BR
患者背景	
原疾患：MDR-TB 耐性が確認されていた薬剤：RMP，INH ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：RMP，INH，CAP，EMB，ETH，KAN，PZA，SM に耐性；OFL に感受性 肺空洞化：2 cm 以上の空洞はなし HIV：陽性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし スクリーニング時の合併症：HIV 感染，咳嗽，体重減少 スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：左側捻髪音，腋窩リンパ節腫大	
投与状況（治験薬／BR）	
治験薬投与期：Week 1〜2 にプラセボ 4 錠を Q.D.，Week 3〜8 にプラセボ 2 錠を T.I.W.で投与し，さらに Week 1〜8 に BR を実施した。 BR 単独投与期：Week 9〜104 に BR を実施した。	

重篤な有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
結核（医師による記述：MDR-TB の再燃）	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2008 年 11 月 18 日	持続中
大葉性肺炎	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 16 日
貧血	Grade 4	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 3 月 12 日
深部静脈血栓症	Grade 4	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 16 日
深部静脈血栓症	Grade 4	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 8 月 [a]

[a] 日付は不明

Grade 3 又は 4 の重要な有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
膵酵素増加	Grade 3	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 6 月 2 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
片耳難聴	Grade 1	可能性小（possible）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2007 年 10 月 23 日	2008 年 11 月 18 日
口腔カンジダ症	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 [a]	2009 年 7 月 [a]
翼状片	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2008 年 9 月 [a]	2009 年 2 月 8 日
便秘	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2008 年 11 月 [a]	2009 年 2 月 24 日
CD4 リンパ球減少	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 11 月 18 日	2009 年 2 月 9 日
体重減少	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2008 年 11 月 18 日	持続中
疲労	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2009 年 1 月 [a]	2009 年 3 月 [a]

その他の有害事象（続き）

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
陰部ヘルペス	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 2 月 [a]
食欲不振	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2009 年 2 月 [a]	2009 年 3 月 [a]
四肢痛	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 2 月 [a]	2009 年 7 月 [a]
無月経	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 2 月 [a]	持続中
背部痛	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 24 日
嘔吐	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 [a]
血中クレアチニン増加	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 20 日
CD4 リンパ球減少	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 7 月 24 日
局所腫脹	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2009 年 3 月 [a]	2009 年 3 月 [a]
食欲減退	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2009 年 3 月 [a]	2009 年 6 月 10 日
低カリウム血症	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 23 日
腹痛	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 3 月 19 日	2009 年 3 月 22 日
嘔吐	Grade 2	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 4 月 [a]	2009 年 [a]
低カリウム血症	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 7 月 24 日
下痢	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 5 月 3 日	2009 年 5 月 4 日
上気道感染	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 [a]
関節痛	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 9 月 [a]
貧血	Grade 4	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 6 月 1 日
洞性頻脈	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連あり（yes）	2009 年 5 月 5 日	持続中
非心臓性胸痛	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 6 月 [a]
貧血	Grade 3	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 6 月 2 日	持続中
脱水	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 7 月 24 日
下痢	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 4 日
胸水	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2009 年 6 月 4 日	持続中
局所腫脹	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 9 月 [a]
下痢	Grade 2	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 14 日
嘔吐	Grade 1	関連なし（not related）	可能性大（probable）	関連なし（no）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 16 日
嘔吐	Grade 1	関連なし（not related）	可能性小（possible）	関連なし（no）	2009 年 9 月 27 日	2009 年 9 月 27 日

その他の有害事象（続き）

有害事象名	重症度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
インフルエンザ	Grade 1	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 9 月 [a]	2009 年 9 月 21 日
CD4 リンパ球減少	Grade 2	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2009 年 9 月 28 日	持続中
下気道感染	Grade 2	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	関連なし（no）	2009 年 9 月 28 日	持続中

[a] 日付は不明

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2008 年 1 月 1 日	2009 年 2 月 10 日
B-komplex	1000 mg を Q.D.	ビタミン補給	2008 年 7 月 1 日	2009 年 5 月 31 日
Laxatives	1 錠を Q.D.	有害事象	2008 年 11 月 17 日	2008 年 12 月 31 日
Amoxi-clavulanico	1.2 g を T.I.D.	有害事象	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 15 日
Prednisone	60 mg を B.I.D.	PCP[a]	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 16 日
Bactrim	4 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 16 日
Hyoscine butylbromide	10 mg を T.I.D.	腹痛	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 16 日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 2 月 17 日	2009 年 2 月 27 日
アシクロビル	400 mg を 5 回	有害事象	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 27 日
Aluminium hydroxide gel	15 mL を T.I.D.	有害事象	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 27 日
センノシド A+B	2 錠を B.I.D.	有害事象	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.	有害事象	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 27 日
フルコナゾール	200 mg を Q.D.	有害事象	2009 年 3 月 3 日	2009 年 3 月 14 日
塩化ナトリウム	200 mL を即時	点滴の維持	2009 年 3 月 10 日	2009 年 3 月 10 日
全血	3 unit	有害事象	2009 年 3 月 10 日	2009 年 3 月 10 日
セフラジン	500 mg を T.I.D.	有害事象	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 19 日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 16 日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 3 月 19 日	2009 年 6 月 3 日
塩化カリウム	10 mL を T.I.D.	有害事象	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 23 日
Hyoscine butylbromide	10 mg を PRN	有害事象	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
Hyoscine butylbromide	1 錠を T.I.D.	有害事象	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 23 日
エファビレンツ	600 mg を Q.D.	有害事象	2009 年 3 月 30 日	継続中
ラミブジン	150 mg を B.I.D.	有害事象	2009 年 3 月 30 日	継続中
サニルブジン	30 mg を B.I.D.	有害事象	2009 年 3 月 30 日	継続中
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.	有害事象	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 8 日
塩化カリウム	10 mL を T.I.D.	有害事象	2009 年 4 月 7 日	2009 年 4 月 8 日
ブドウ糖 w/electrolytes	250 mL を B.I.D.	有害事象	2009 年 5 月 3 日	2009 年 5 月 4 日
イブプロフェン	200 mg を PRN	有害事象	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 31 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.	ビタミン補給	2009 年 5 月 5 日	2009 年 6 月 30 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN	有害事象	2009 年 5 月 5 日	2009 年 12 月 31 日
Panadeine	2 錠を PRN	有害事象	2009 年 5 月 15 日	2009 年 6 月 3 日
塩化カリウム	10 mL を B.I.D.	有害事象	2009 年 5 月 15 日	2009 年 6 月 3 日
B-komplex	2 錠を Q.D.	ビタミン補給	2009 年 6 月 2 日	2009 年 8 月 18 日
Pregamal	2 錠を Q.D.	有害事象	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 2 日
エノキサパリンナトリウム	40 mg を B.I.D.	有害事象	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 14 日
アセトアミノフェン	2 錠を Q.D.	有害事象	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 6 月 7 日	2009 年 6 月 18 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.	咳嗽	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 14 日
フルコナゾール	200 mg を Q.D.	有害事象	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 21 日
Bactrim	2 錠を Q.D.	PCP[a] の予防	2009 年 6 月 21 日	継続中
塩化カリウム	2 錠を T.I.D.	有害事象	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
塩化カリウム	10 mL を B.I.D.	有害事象	2009 年 6 月 23 日	2009 年 7 月 3 日
Panadeine	2 錠を PRN	有害事象	2009 年 7 月 9 日	2009 年 8 月 31 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ワルファリンカリウム	5 mg を Q.D.	有害事象	2009 年 7 月 9 日	2009 年 8 月 31 日
Pregamal	2 錠を Q.D.	有害事象	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 18 日
ブドウ糖 w/electrolytes	1000 mL を Q.D.	有害事象	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 14 日
ワルファリンカリウム	5 mg を Q.D.，3/7	深部静脈血栓症の予防	2009 年 8 月 1 日	2009 年 8 月 31 日
サリチル酸メチル	1 回塗布を PRN	有害事象	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 31 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	有害事象	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 31 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN	嘔吐の予防	2009 年 8 月 18 日	継続中
アセトアミノフェン	2 錠を PRN	有害事象	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.	ビタミン補給	2009 年 9 月 17 日	継続中
Amoxi-clavulanico	375 mg を T.I.D.	有害事象	2009 年 9 月 28 日	継続中
B-komplex	1 錠を B.I.D.	ビタミン補給	2009 年 9 月 28 日	継続中
Pregamal	2 錠を Q.D.	有害事象	2009 年 9 月 28 日	継続中
ワルファリンカリウム	5 mg を Q.D.	深部静脈血栓症	2009 年 9 月 28 日	継続中

[a] ニューモシスティスカリニ肺炎（Pneumocystic carinii pneumonia）

被験者識別番号：208-3137

TMC207-TiDP13-C208 Stage 1	
被験者識別番号（CRF ID）：208-3137	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
原疾患：MDR-TB 耐性が確認されていた薬剤：RMP，INH ベースライン時の BR 薬に対する薬剤感受性：RMP，INH，EMB，OFL，PZA，SM に耐性；CAP，ETH，KAN に感受性 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 HIV：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：低ナトリウム血症 スクリーニング時の合併症：全身性皮膚乾燥，両耳垢栓塞，便秘，腹痛，背部痛（3 カ月間），眠りが浅い可能性，胸膜痛，体重減少，寝汗，るいそう，過肥大，咳嗽時捻髪音 スクリーニング時及びベースライン時の身体所見：過炎症，呼吸時捻髪音，るいそうの兆候，筋骨格圧痛（右上腹部，右血胸，前後，胸膜炎），両耳垢栓塞，胃腸圧痛（右上腹部），全身性皮膚乾燥	
投与状況（治験薬／BR）	
治験薬投与期：Week 1～2 に TMC207 400 mg を Q.D.，Week 3～8 に TMC207 200 mg を T.I.W.で投与し，さらに Week 1～8 に BR を実施した。 BR 単独投与期：Week 9～104 に BR を実施した。	

重篤な有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
交通事故	Grade 3	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連なし（no）	2008 年 9 月 21 日	2008 年 10 月 8 日

その他の有害事象

有害事象名	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	TB との因果関係	発現日	消失日
胸膜痛	Grade 1	関連なし（not related）	関連なし（not related）	関連あり（yes）	2007 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 5 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
センノシド A+B	2 錠を Q.D.	便秘	治験参加前	継続中
B-Komplex	2 錠を Q.D.	ビタミン補給	2007 年 12 月 4 日	2009 年 2 月 20 日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.	ビタミン補給	2007 年 12 月 4 日	2009 年 2 月 20 日
Flebobag ring lact	1000 mL を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 21 日	2008 年 9 月 22 日
Blood cells, packed human	500 mL を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
モルヒネ	2 mg を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
塩化ナトリウム	1000 mL を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
Flebobag ring lact	1000 mL を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 23 日
尿素	1000 mg を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 23 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 25 日
モルヒネ	2 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 23 日	2008 年 9 月 23 日
モルヒネ	2 mg を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
塩化ナトリウム	3000 mL を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 25 日
尿素	1000 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 25 日
モルヒネ	2 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 9 月 25 日	2008 年 9 月 27 日
セファゾリンナトリウム	1000 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
Maintelyt	4000 mL を Q.D.	有害事象	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 27 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 27 日
セファゾリンナトリウム	1000 mg を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 27 日	2008 年 9 月 27 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
シメチジン	400 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 27 日	2008 年 9 月 28 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 27 日	2008 年 9 月 29 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 28 日	2008 年 9 月 28 日
モルヒネ	2 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 28 日	2008 年 9 月 28 日
Panadeine	1000 mg を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 28 日	2008 年 9 月 28 日
モルヒネ	2 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
Hyoscine butylbromide	20 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
メトクロプラミド	10 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
Maintelyt	1800 mL を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
ヘパリン	1 mL を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 10 月 1 日
Panadeine	1000 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 29 日	2008 年 10 月 2 日
Hyoscine butylbromide	20 mg，用法不明	有害事象	2008 年 9 月 30 日	2008 年 9 月 30 日
モルヒネ	10 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 30 日	2008 年 9 月 30 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 9 月 30 日	2008 年 9 月 30 日
Maintelyt	1200 mL を 1 回	有害事象	2008 年 9 月 30 日	2008 年 10 月 1 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 9 月 30 日	2008 年 10 月 4 日
Hyoscine butylbromide	20 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 2 日
Flebobag ring lact	1000 mL を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 2 日	2008 年 10 月 2 日
ヘパリン	1 mL を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 2 日	2008 年 10 月 2 日
ヘパリン	1 mL を B.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
Hyoscine butylbromide	20 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
Panadeine	1000 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
Hyoscine butylbromide	20 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 4 日	2008 年 10 月 5 日
Panadeine	1000 mg を B.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 4 日	2008 年 10 月 5 日
ヘパリン	1 mL を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 4 日	2008 年 10 月 6 日
Hyoscine butylbromide	20 mg を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
ヘパリン	1 mL を B.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 7 日
Panadeine	1000 mg を Q.D.	有害事象	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 7 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.	有害事象	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 7 日
ヘパリン	1 mL を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
イブプロフェン	400 mg を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
Panadeine	1000 mg を 1 回	有害事象	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日

2.7.6.12.2　TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2

2.7.6.12.2.1　TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 中間報告（評価資料：5.3.5.1.1-2）

本項には，以下の主要解析及び中間解析の結果を示す。なお，最終解析の結果を最終報告【2.7.6.12.2.2 項】に示す。

- 全被験者が TMC207 又はプラセボによる治験薬投与期（24 週間）を終了又は早期中止した時点の有効性の主要解析結果
- 全被験者が Week 72 の来院を終了又は早期中止した時点の中間解析結果

(1) 概要

1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C208

2) 治験の標題

喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症患者を対象とした TMC207 の殺菌活性，安全性及び忍容性を評価するための第 II 相，プラセボ対照，二重盲検，ランダム化試験

3) 治験実施医療機関

15 施設（国際共同）

4) 公表文献

Diacon AH, et al. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. N Engl J Med. 2014;371(8):723-32.

5) 治験実施期間

治験開始日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日

中間解析のデータカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（有効性データ），[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性データ）

6) 開発の相

第 IIb 相

7) 目的

主目的：

喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者に，TMC207 を background regimen（BR）薬と 24 週間併用投与したときの有効性（殺菌活性）について，プラセボに対する優越性を検証する。

有効性の主要評価項目は，治験薬投与期の喀痰培養陰性化までの時間とする。

副次目的：

- TMC207 を BR 薬と反復併用投与したときの，血漿中及び喀痰中のベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の治験薬投与期及び投与期終了後における薬物動態を評価する。
- 有効性（殺菌活性）及び忍容性／安全性について，薬物動態／薬力学関連性を探索する。
- TMC207 又はプラセボを BR 薬と 24 週間併用投与したときの，安全性及び忍容性を評価及び比較する。

Rollover 群：

主目的

Stage 2 のプラセボ群で効果不十分であった被験者［Stage 2 の治験薬投与期中に超多剤耐性結核（XDR-TB）と診断された被験者を含む］，及び本治験のランダム割付け前に XDR-TB と診断された被験者に，非盲検下で TMC207 を投与可能とするために Rollover 群を設定した。

副次目的

Rollover 群に組み入れられた被験者を対象に，TMC207 の安全性，薬物動態及び有効性（殺菌活性）を評価する。

8) 治験方法

本治験は，喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者に TMC207 を BR 薬と併用投与したときの殺菌活性，薬物動態，安全性及び忍容性を評価する，ステージ別，ランダム化，二重盲検，プラセボ対照，第 II 相試験である。

MDR-TB は，最低 2 種類の一次抗結核薬（リファンピシン及びイソニアジド）に耐性を示す結核と定義した。XDR-TB は，リファンピシン，イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて，3 種類の注射用抗結核薬（アミカシン，カナマイシン及びカプレオマイシン）に耐性を示す結核と定義した。Pre-超多剤耐性（pre-XDR）-TB は，MDR-TB のうち，フルオロキノロン又は注射用二次抗結核薬の 1 種類のみに対して耐性を示す結核と定義した。臨床的には MDR-TB は pre-XDR 及び XDR-TB を含むが，本治験では $MDR_{H\&R}$-TB を pre-XDR 及び XDR-TB を除いた MDR-TB を指す用語として用いた。本治験では pre-XDR-TB の患者の組入れを可としたが，薬剤感受性検査（DST）で XDR-TB と確定した患者は，治験を中止することとした。

本治験は 2 つのステージで構成された（Stage 1：探索的ステージ，Stage 2：有効性検証ステージ）。Stage 1 に組み入れた被験者は Stage 2 に組み入れないこととした。各ステージのデータは別々に解析した。Stage 2 の主要解析では，全被験者が TMC207 又はプラセボによる 24 週間の治験薬投与期を完了（又は早期中止）した時点で解析を実施し，解析には[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータを含めた。Stage 2 の中間解析では，有効性データのデータカットオフ日を[redacted]年[redacted]月[redacted]日として（全被験者が少なくとも Week 72 の治験来院を完了するか，又は早期中止した時点），安全性のデータカットオフ日を[redacted]年[redacted]月[redacted]日として解析を実施した。米国及び欧州で[redacted]年に承認申請するため，分離株が発育に要する時間（有効な微生物学的データが得られる時点）及び十分な安全性データの収集に要する時間を考慮し，中間解析のデータカットオフ日（有効性データ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日，安全性データ：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を設定した。Stage 2 では，160 例の被験者を TMC207 群又はプラセボ群にランダムに割り付け，TMC207 又はプラセボを BR 薬と 24 週間併用投与した。TMC207 は，400 mg，1 日 1 回（q.d.）を最初の 2 週間投与し，その後 200 mg，週 3 回（t.i.w.）を 22 週間投与した。

治験薬投与期終了後，BR 薬投与を継続した。TMC207 又はプラセボの最終投与から 96 週間にわたり安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を追跡調査した。治験期間中，Data and Safety Monitoring Board が，定期的にデータをレビューした。

治験実施計画書第[redacted]版改訂後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日），プラセボ群の被験者（治験薬投与期に XDR-TB と診断された被験者を含む）は，Rollover 基準に該当する場合のみ 24 週間の TMC207 投与へ切替え可とした。

Rollover 群では，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与した（Rollover 期）。BR 薬は Week 24 に実施した DST の結果より選択した。さらに，ベースラインに XDR-TB 感染が認められた（二次抗結核薬に対する DST の結果がランダム割付け後に得られた）被験者については，直ちに 24 週間の Rollover 期に移行し，非盲検下での TMC207 投与への切替えを可とした。24 週間の TMC207 投与の後，Rollover 群の被験者は BR 薬投与を継続した。本被験者の安全性，忍容性，薬物動態及び有効性を TMC207 の最終投与から 96 週にわたり追跡調査した。

9) 被験者数

ランダム化：161 例

投与及び解析時： TMC207 群に 79 例，プラセボ群に 81 例が割り付けられた。160 例に治験薬が投与された。有効性解析は 132 例（各群 66 例）から成る modified intent-to-treat（mITT）対象集団を用いて行った。

10) 診断及び選択基準

選択基準

1. 男性及び女性の患者。女性の場合は以下のいずれかに該当する者。

   ・ 妊娠の可能性がない者，ホルモン剤以外の有効な避妊法を使用し，MDR-TB 治療期間中に避妊を継続することに同意した者

・ MDR-TB 治療期間中に異性と性的関係を持たない又は性行為を行わないことに同意した者

2. 18 歳以上 65 歳以下
3. 以下に定義される喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と新規診断された患者
   ・ 結核診療施設における直前のスクリーニング検査でリファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を有する結核菌による感染が確認され，治験実施計画書に規定された結核治療を開始することに同意した者
   ・ リファンピシン及びイソニアジドに対する耐性は，感受性検査用培地及び／又は迅速スクリーニング検査（すなわち，fast plaque 及び GenoType® MTBDR plus line probe）で確認されている者（迅速スクリーニング検査は，いずれの場合でもスクリーニング時に再度検査を実施し，陽性であること）
   ・ 抗結核薬による治療経験がない，又は一次抗結核薬（リファンピシン，イソニアジド，エタンブトール，ピラジナミド又はストレプトマイシン）のみの使用歴がある MDR-TB 患者
4. スクリーニング時に採取した喀痰検体を用いた直接塗抹検査で，抗酸菌陽性の者（1+以上の塗抹陽性）
5. 一晩あたり 10 mL の喀痰検体が採取できる喀出量を有する者
6. ヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査を受けることに同意した者。なお，治験開始前 1 カ月以内に HIV 検査（酵素免疫測定法及び／又は Western Blot 法）を受け，記録されている場合は，その結果を利用できる者。
7. ベースライン評価前 7 日間の wash-out 期にすべての抗結核薬の投与を中止し，TMC207 又はプラセボ投与を開始することに同意した者
8. BMI が 15.0 以上 28.0 以下の標準的な体重の者
9. 治験開始前に自由意思で同意説明文書に署名した者
10. 標準治療として規定されている入院に同意した者

除外基準

1. 以下に提示した薬剤による MDR-TB 治療歴を有する者
   ・ 次の抗抗酸菌薬を含む，二次抗結核薬の使用歴がある者：ストレプトマイシン以外のアミノグリコシド，フルオロキノロン，チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド）及びサイクロセリン
2. 治験薬による過敏症若しくは重篤な有害事象が認められた経験を有する者，又はその可能性がある者

3. 過去又は現在にアルコール及び／又は薬物乱用の経歴があり，治験担当医師が被験者の安全の確保及び治験実施計画書の遵守を妨げると判断した者
4. 臨床的に重要な活動性疾患を有し，治験担当医師が本治験への参加を妥当ではないと判断した者
5. 投薬を要する臨床的に重要な不整脈を有する者
6. 以下に該当する HIV 感染患者
   - CD4 陽性リンパ球数が 300 cells/μL 未満，又はスクリーニング前 90 日以内に抗レトロウイルス治療（ART）及び／若しくは抗真菌薬の経口，若しくは静脈内投与を受けた者
   - 治験担当医師が，治験薬投与期に ART の開始が必要である可能性があると判断した者
7. 難治性又は高度の肺外結核又は結核による神経学的症状を有している者
8. 治験の実施若しくは結果の解釈が困難となる，高度の合併症若しくは健康状態の急激な悪化（免疫不全を含む）が認められる者，又は治験担当医師がベダキリンの吸収に影響を及ぼす可能性があると判断した消化器疾患を有する者
9. 肺疾患の評価の結果，治験薬投与期中に結核管理のための外科治療を要すると判断された者
10. スクリーニング時の QT/QTc 間隔が以下の規定に該当する者
    - QT/QTc 間隔の顕著な延長が認められた者［例：Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔が繰り返し 450 ms を超えた者］
    - トルサード　ド　ポアンの付加リスク因子を有する者（例：心不全，低カリウム血症及び QT 延長症候群の家族歴を有する者）
    - QT/QTc 間隔を延長させる薬剤として治験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用している者
11. スクリーニング時に Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table の定義により，以下の臨床検査値異常が認められた者
    - クレアチニン：Grade 2 以上［基準値上限（ULN）の 1.5 倍超］
    - 膵リパーゼ：Grade 2 以上（ULN の 1.5 倍超）
    - 膵アミラーゼ：Grade 3 以上（ULN の 2.00 倍超）
    - ヘモグロビン：Grade 4（6.5 g/dL 未満）
    - 血小板数：Grade 3 以上（49999/mm^3 以下）
    - 好中球絶対数：Grade 3 以上（749/mm^3 以下）
    - アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）
    - アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）

・ アルカリホスファターゼ：Grade 2 以上（ULN の 2.5 倍超）

・ 総ビリルビン：Grade 2 以上（ULN の 1.6 倍超）

・ Grade 3 の筋骨格毒性（著しい活動障害を伴う筋圧痛），Grade 4 の筋骨格毒性（真性筋壊死）

12. スクリーニング時に脈絡網膜炎，視神経炎又はブドウ膜炎が認められた者

13. 過去に TMC207 の治験に参加した者

14. 治験開始前 8 週間以内に他の治験に参加した者

15. スクリーニング前の DST の結果で MDR-TB 治療に使用する 5 種類の抗結核薬のうち少なくとも 3 種類に対して薬剤感受性を示さない結核が認められた者

16. 本治験の特性，目的及び起こりうる利益・不利益について理解することができない精神状態にある者

17. 非協力的又は治験の手順完遂が困難であるなどの理由により，治験実施計画書を遵守できないと考えられる者

18. 妊婦及び／又は授乳婦

<u>Rollover 基準</u>

1. プラセボ群の被験者（Stage 2 の治験薬投与期に XDR-TB と診断された被験者を含む）は，以下の 4 つの基準に該当した場合，24 週間の TMC207 投与へ切替え可とする。

・ 治験薬投与期（24 週間）を終了した被験者

・ 少なくとも Week 24 及び 28 の 2 つの時点で喀痰培養陽性が認められた被験者（必要に応じて，規定外の来院時にも喀痰培養を採取してもよいこととした）

・ 喀痰培養検査の結果は Week 36 に確定する。Week 24 の DST の結果から Rollover 期に使用する BR 薬を適切に選択する。

・ Week 48 までに切替え可能な被験者

治験薬投与期に XDR-TB と診断された被験者については，治験薬投与期終了後に Rollover 期へ早期移行するか，治験依頼者の medical leader と協議する。

2. ベースラインに XDR-TB 感染が認められた（二次抗結核薬に対する DST の結果がランダム割付け後に得られた）被験者については，直ちに 24 週間の Rollover 期に移行し，非盲検下での TMC207 投与へ切替え可とする。

11) 被験薬及び対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207	Placebo
Concentration	100 mg	-
Dosage Form (F No.)	tablet (F001)	tablet (F002)
Usage	oral	oral
Batch Number	[redacted]	[redacted]

治験薬投与期

Week 1 及び 2：TMC207 400 mg 又はプラセボ（それぞれ 4 錠）q.d.と BR 薬*を 2 週間併用投与した。

Week 3～24：TMC207 200 mg 又はプラセボ（それぞれ 2 錠）t.i.w.と BR 薬を 22 週間併用投与した。

結核治療期

BR 薬を 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。

*BR 薬はランダム割付け前に規定した。なお，以下を BR に望ましい薬剤とした。

- カナマイシン，オフロキサシン，エチオナミド，ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone

薬剤の供給不足，又は選択した BR 薬に対して忍容性不良の被験者には，薬剤変更を可とした。

12) 投与期間

TMC207 又はプラセボ：24 週間

BR 薬：18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）

13) 併用禁止薬

抗菌薬以外の併用薬は，治験期間をとおして必要最小限のみの使用に制限した。しかし，被験者保護の観点から投与が必要で，かつ治験薬に対する影響がないと考えられる場合には，治験担当医師の判断で抗菌薬以外の併用薬の投与を許容した。

以下の薬剤を併用禁止薬とした。

- 治験薬投与期及び治験薬の投与終了後 4 カ月間における，チトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬［例：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール）］の連続 3 日間を超える全身投与
- 治験薬投与期における CYP3A4 誘導薬（例：フェニトイン，リファマイシン類）の全身投与
- 治験薬投与期及び治験薬の投与終了後 4 カ月間における，抗レトロウイルス薬（ARV）の投与。ARV の投与を開始する場合は medical leader と協議した。
- スタチン系化合物
- アミトリプチリン，doxepin，デシプラミン，イミプラミン及びクロミプラミン等の三環系抗うつ薬

· 非鎮静性抗ヒスタミン薬（アステミゾール及びテルフェナジン）
· フェノチアジン系神経安定薬（チオリダジン，ハロペリドール，クロルプロマジン，トリフロペラジン，percycline，プロクロルペラジン，フルフェナジン，sertindole 及びピモジド）
· 消化管運動促進薬（シサプリド）
· キノリン系抗マラリア薬（例：クロロキン，quinacrine）

治験実施計画書第[redacted]版改訂前（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は，medical leader との協議なしに経口又は非経口の抗菌薬を併用することを禁止した。

治験実施計画書第[redacted]版改訂後は，すべての抗菌薬に対して治験薬投与期に併用することを推奨しなかった。本治験中は，合併症に対する抗菌薬の短期的な使用（2 週間未満）を許容した。

しかしながら，以下の抗結核薬は medical leader と協議した場合を除き，本治験中使用しないこととした。

· thiacetazone
· イソニアジド
· リファマイシン系抗菌薬
· パラアミノサリチル酸（薬剤耐性を示したため，BR 薬として本剤に切り替えた場合を除く）
· dapsone
· マクロライド系抗菌薬
· アモキシシリン・クラブラン酸
· バイオマイシン
· クロファジミン
· カプレオマイシン
· リネゾリド

結核治療以外の抗菌薬の短期的な使用（2 週間未満）は必要最小限とし，抗菌薬投与を要した疾患を有害事象として報告した。2 週間を超えて抗菌薬を使用する場合は，medical leader と事前に協議することとした。

治験実施計画書第[redacted]版改訂後（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）は，TMC207 投与中及び 6 カ月の MDR-TB 治療後 1 カ月以内に，モキシフロキサシン，ガチフロキサシンを追加で併用することを禁止した。6 カ月の MDR-TB 治療後 1 カ月以上経過していれば，リファマイシン系抗菌薬（リファブチンを含む）及びマクロライド系抗菌薬の使用を許容した。

さらに，TMC207 投与期間中及び Rollover 群での TMC207 最終投与から 1 カ月以内は，以下の薬剤を併用禁止とした。

- CYP3A4 阻害薬［例：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール，テリスロマイシンを含むケトライド，アジスロマイシン以外のマクロライド系抗菌薬）］の 3 日間を超える全身投与
- CYP3A4 誘導薬（例：フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，セント・ジョーンズ・ワート，リファマイシン類）の全身投与
- ブースト効果を伴う HIV プロテアーゼ阻害薬及び非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬
- モキシフロキサシン，ガチフロキサシン

Rollover 期の TMC207 投与期間中は以下の薬剤を併用禁止とした。

- スタチン系化合物
- アミトリプチリン，doxepin，デシプラミン，イミプラミン及びクロミプラミンを含む三環系抗うつ薬
- 非鎮静性抗ヒスタミン薬（アステミゾール及びテルフェナジン）
- フェノチアジン系神経安定薬（チオリダジン，ハロペリドール，クロルプロマジン，トリフロペラジン，percycline，プロクロルペラジン，フルフェナジン，sertindole 及びピモジド）
- 消化管運動促進薬（シサプリド）
- キノリン系マラリア薬（例：クロロキン，quinacrine）

被験者が併用禁止薬を使用した場合は，直ちに治験依頼者と協議し，被験者の治験への参加継続について検討することとした。

14) 評価基準

<u>薬物動態</u>

主要解析：Day 7，Week 2，4，8，10，12，16，24，28，32，36，48，60，72，84，96，120 の治験薬投与前[a]に全被験者から血液検体を採取し，血漿中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。

治験実施計画書第 [redacted] 版改訂前は，Week 2，8，16，24 の治験薬投与 5 時間後にも，血液検体を全被験者から追加採取した。治験実施計画書第 [redacted] 版改訂後は，Week 2，24 のみ治験薬投与 5 時間後に追加採取し，Week 8，16 は，治験薬投与後であればいつでも，追加採取してよいこととした。

Rollover 期は，本期間の Week 2，12，24 の治験薬投与前に血液検体を採取し，血漿中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。

[a]治験実施計画書第 [redacted] 版改訂前は治験薬投与の 10 分前，治験実施計画書第 [redacted] 版改訂後は治験薬投与前 1 時間以内かつ朝食前に採取した。

副次解析：Week 2 及び 24 にサブセット対象集団の薬物動態プロファイルを評価した。治験薬投与前，投与後 1，3，5，6，8，12，24 時間に血液検体を採取した。Week 24 は，治験薬投与後 36，48 時間も血液検体を追加採取し，48 時間にわたる薬物動態プロファイルを評価した。

Day 7，及び Week 2，8，16，24 にサブセット対象集団から喀痰検体（overnight 喀痰検体）を採取し，喀痰中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。

有効性

Day 1 を除く各来院時に喀痰検体を 3 回採取し，発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）法及び抗酸菌塗抹検査により *M. tuberculosis*（結核菌）の有無を評価した。早期中止時及び早期中止後のフォローアップ時にも評価した。喀痰検体は治験薬投与前に採取した。

以下の来院日には，固形培地を用いた結核菌の定量分析［生菌数（CFU）数］，及び MGIT において陽性シグナルまでの時間を評価するため，overnight 喀痰検体（来院日の午後 4 時から翌朝午前 8 時までの 16 時間）として，喀痰検体を蓄痰した。

- Day -1 及び 7
- Week 2，4，6，8，10，12，16，20，24

有効性の主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間は，各来院時に 3 回採取した喀痰検体を用いた，MGIT による培養結果より評価した。結核菌の同定は Day -1 から実施した。

胸部 X 線

以下の時点で心影像の評価を含む後前方向の胸部 X 線を撮影した。

- スクリーニング時
- Week 8，16，24，48
- 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

治験実施計画書第 [redacted] 版改訂後は，治験担当医師が肺病変の悪化を判断する必要がある場合，撮影頻度を増加してもよいこととした。

薬剤感受性検査（DST）

以下の時点で DST を実施した。

- Day -1
- Week 8，24
- TMC207 及びプラセボの最終投与 1 年後（Week 72）

治療に無反応（non-responder：喀痰培養陰性化が認められなかった被験者），再燃，再感染／新規感染の被験者には，DST を追加で実施した。

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液学的検査及び生化学検査用の血液[a]及び尿検体[b]を採取した。臨床検査結果は DMID のグレード分類に基づき評価した。

- スクリーニング時
- Day -1
- Week 2，4，6，8，10，12，14，16，18，20，22，24
- Week 24 以降のすべての来院時
- 早期投与中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

全被験者の CD4 陽性リンパ球数は以下の時点で測定した。

- Week 8，16，24，36，48，60，72，84，96，108，120
- HIV 陽性被験者の場合は，治験薬投与中止時

バイタルサイン及び心電図：スクリーニング時を含むすべての来院時にバイタルサイン（脈拍数，血圧及び呼吸数）を測定した。早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時に実施した。バイタルサインは治験薬投与前に測定した。

心電図は以下の時点の血液検体の採取前に記録した。

- スクリーニング時[c]
- Day -1[c,d]，Day 1[c,d]，7
- Week 2[c,d]，3，4，5，6，7，8[c,d]，10，12，14，16，18，20，22，24[c,d]，
- Week 28，32，36[c]，48[c]，60，72，84，108，120
- 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

Grade 3 又は 4 のトロポニン又はクレアチンホスホキナーゼ-心筋型（CPK-MB）の上昇が認められた被験者では，規定外の時点でも心電図検査を実施した。

[a]10 時間以上（一晩）の絶食後，検体を採取した。

[b]尿検体は各来院時の治験薬投与前に採取した。

[c]各時点で，心電図を 3 回連続記録した。治験実施計画書第 [redacted] 版改訂後は，Week 2，24 に薬物動態プロファイル（副次解析）を評価するサブセット対象集団では，薬物動態の各評価時に心電図を 3 回記録した。

[d]治験薬投与 0 及び 5 時間後（Week 24 にはさらに 36 及び 48 時間後も記録），投与しなかった場合は午前 8 時に記録した（可能であれば朝食前）。

身体所見：すべての来院時に体重及び体温を測定し，眼底鏡による眼底検査を含む眼科精密検査を行った。治験実施計画書第[redacted]版改訂後は，眼底鏡による眼底検査を含む眼科精密検査をスクリーニング時及び投与期間終了時にのみに行った。その他の来院時には，赤外光による眼底部の赤色反射検査を眼科検査に含めた。女性の場合は月経周期歴も身体所見の項目に含めた。身体所見は治験薬投与前に測定した。

聴力検査：Day -1 及び Week 4，8，12，16，20，24 に聴力検査を実施した。必要に応じて，追加検査を実施した。

15) 統計手法

ITT 解析対象集団は，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，治験薬投与期にランダムに割り付け，1 回以上治験薬（TMC207／プラセボ）を投与した全被験者とした。

mITT 解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

- MGIT による培養結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者（すなわち，治験薬投与開始前に喀痰培養陽性が確定できなかった，又は治験薬投与開始から 8 週間後までの結果が得られなかった被験者）
- ランダム割付け前の DST（すなわち，ランダム割付け前の分離株を用いた DST）より，XDR-TB 若しくは薬剤感受性結核（DS-TB）の感染が認められた，又は MDR-TB と確定できなかった被験者

<u>薬物動態</u>

ベダキリン及び M2 の各評価時点における喀痰中及び血漿中濃度，並びに薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。主要解析では母集団解析を行い，副次解析ではサブセット対象集団による解析を行った。ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとして，血漿中濃度-時間データより下記を算出した。

最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与前血漿中濃度（C_{0h}），最低血漿中濃度（C_{min}），投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}）, 定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$），変動指数（FI），ベダキリンと M2 の AUC_{τ} の比（Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$），経口クリアランス（ベダキリンのみ）（CL/F）

<u>有効性</u>

Week 24 までのデータ，Week 72 までのデータ及びデータカットオフ時点（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）までのデータを用いて，別々に解析した。Rollover 群に移行した 1 例をランダムに割り付けた投与群（プラセボ投与群）として解析した。Rollover 期の有効性及び安全性データは別途解析した。

主要評価項目：

主要評価項目を喀痰培養陰性化までの時間とした。

MDR-TB 治療開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。喀痰培養陰性化までの時間は，MDR-TB 治療開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より，2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初の日までの日数と定義した。2 回連続して喀痰培養陽性であった被験者，断続的に欠測若しくは検体に不純物が混ざっていた被験者，又は治験終了後若しくは中止後に 1 回以上の喀痰培養陽性が認められた被験者は，評価を打ち切った。この場合，微生物学的状態を「陰性化せず」と判断した。

喀痰培養陰性化までの時間の群間比較には，投与，治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量とした Cox 比例ハザードモデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の喀痰培養陰性化までの時間のハザード比を 95%信頼区間で推定した。

主な副次評価項目：

喀痰培養陰性化の反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）及び non-responder の割合を評価した。

喀痰培養陰性化率の群間比較には，投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の responder の割合の差を標準誤差で推定し，その 95%信頼区間を算出した。

- responder（missing=failure 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化せず，早期中止しなかった被験者
- non-responder（missing=failure 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」，「陰性化が認められた後に再陽性化」，又は最終評価結果に関わらず早期中止した被験者
- responder（no overruling 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化しなかった被験者
- non-responder（no overruling 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」又は「陰性化が認められた後に再陽性化」であった被験者

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。同意説明文書への署名時から治験終了時までに認められたすべての有害事象の発現割合を期間ごとに，器官別大分類及び基本語別で集計した。

16) 結果

解析対象集団

ITT 解析対象集団は 160 例（TMC207 群 79 例，プラセボ群 81 例），mITT 解析対象集団は 132 例（TMC207 群 66 例，プラセボ群 66 例）であった。

ITT 解析対象集団のうち，mITT 解析対象集団から除外された 28 例の除外理由を表 2.7.6.12.2.1-1 に示す。XDR-TB 感染 7 例，DS-TB 感染 8 例及び結核菌株未確定 4 例の計 19 例，並びに MGIT による培養結果より主要評価項目の評価不能の 9 例が mITT 解析対象集団から除外された。

TMC207 群 3 例及びプラセボ群 4 例で XDR-TB 感染が認められた。治験実施計画書の規定ではこれらの被験者は中止基準に該当したが，治験を継続していた。「その他」の理由により中止した TMC207 群 1 例を除き，これらは治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された。

TMC207 群 4 例及びプラセボ群 4 例で DS-TB 感染が認められた。治験実施計画書からの重大な逸脱として報告された TMC207 群及びプラセボ群の各 1 例を除き，6 例は治験実施計画書の規定に従い治験を中止した。これら 6 例の中止理由は，「治験の継続不適格」（TMC207 群 2 例，プラセボ群 3 例）及び「治験実施計画書の不遵守」（TMC207 群 1 例）であった。

プラセボ群 4 例で結核菌株の耐性を確定できなかった。そのうちの 3 例が治験を中止し，中止理由はすべて「治験の継続不適格」であった。

表 2.7.6.12.2.1-1 mITT 解析対象集団からの除外理由（ITT 解析対象集団）

Reason for exclusion from mITT population n (%)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	All subjects N = 160
Excluded from mITT[a]	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)
MGIT results did not allow for primary efficacy evaluation[b,c]	6 (7.6)	3 (3.7)	9 (5.6)
Subjects infected with DS or XDR-TB or subjects for whom the MDR-TB status could not be confirmed[c, d]	7 (8.9)	12 (14.8)	19 (11.9)
Included in mITT[e]	66 (83.5)	66 (81.5)	132 (82.5)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation
[a] Subjects who were excluded from the mITT population for both reasons for exclusion are counted only once and are included in the "Subject not $MDR_{H\&R}$ -TB or pre-XDR-TB" category.
[b] i.e., no evidence of culture positivity prior to first intake or no results during the first 8 weeks after first intake
[c] Two subjects, i.e., 1 subject in each treatment group, were excluded from the mITT for both reasons for exclusion.
[d] not confirmed based on subject's medical history (based on previous DST) or central DST results
[e] Four subjects in the TMC207 group and 5 subjects in the placebo group for whom no MGIT results were available at baseline were included in the mITT population based on positive MGIT results during the first week of intake.

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.12.2.1-2 に示す。

表 2.7.6.12.2.1-2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

	ITT			mITT		
Baseline Characteristics - Subject Disposition	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All Subjects N = 132
Number of Subjects Entered (M/F)	52/27	49/32	101/59	45/21	40/26	85/47
Age: median (range), years	31.0 (18, 63)	35.0 (18, 61)	34.0 (18, 63)	31.0 (18, 63)	34.0 (18, 57)	33.0 (18, 63)
Race, n (%)	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Black	29 (36.7)	27 (33.3)	56 (35.0)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Caucasian/White	8 (10.1)	12 (14.8)	20 (12.5)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Hispanic	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
Oriental/Asian	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	9 (13.6)	6 (9.1)	15 (11.4)
Other	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	17 (25.8)	32 (24.2)
Pooled centre, n (%)	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Asia	8 (10.1)	4 (4.9)	12 (7.5)	8 (12.1)	4 (6.1)	12 (9.1)
Eastern Europe	8 (10.1)	11 (13.6)	19 (11.9)	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
South Africa - 1	17 (21.5)	18 (22.2)	35 (21.9)	14 (21.2)	17 (25.8)	31 (23.5)
South Africa - 2	14 (17.7)	14 (17.3)	28 (17.5)	13 (19.7)	13 (19.7)	26 (19.7)
South Africa - Other	12 (15.2)	13 (16.0)	25 (15.6)	10 (15.2)	12 (18.2)	22 (16.7)
South America	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	13 (19.7)	28 (21.2)

Baseline Characteristics - Subject Disposition	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All Subjects N = 132
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain	79 (100)	77 (100)	156 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
DS-TB	4 (5.1)	4 (5.2)	8 (5.1)	0	0	0
MDR-TB[a]	75 (94.9)	73 (94.8)	148 (94.9)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
$MDR_{H\&R}$-TB	40 (50.6)	46 (59.7)	86 (55.1)	39 (59.1)	45 (68.2)	84 (63.6)
Pre-XDR-TB	16 (20.3)	12 (15.6)	28 (17.9)	15 (22.7)	12 (18.2)	27 (20.5)
XDR-TB	3 (3.8)	4 (5.2)	7 (4.5)	0	0	0
Cavitation, n (%)	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	13 (16.5)	16 (19.8)	29 (18.1)	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
Cavitations >= 2 cm in one lung only	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
No cavitations or cavitations < 2 cm	16 (20.3)	16 (19.8)	32 (20.0)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
HIV status, n (%)	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
Negative	71 (89.9)	65 (80.2)	136 (85.0)	61 (92.4)	52 (78.8)	113 (85.6)
Positive	8 (10.1)	16 (19.8)	24 (15.0)	5 (7.6)	14 (21.2)	19 (14.4)
Previous use of first-line TB drugs, n (%)	79 (100)	81 (100)	160 (100)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
No	7 (8.9)	11 (13.6)	18 (11.3)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Yes	72 (91.1)	70 (86.4)	142 (88.8)	60 (90.9)	58 (87.9)	118 (89.4)
Trial participation ongoing[b], n (%)	34 (43.0)	30 (37.0)	64 (40.0)	30 (45.5)	28 (42.4)	58 (43.9)
Trial completed[b], n (%)	18 (22.8)	20 (24.7)	38 (23.8)	15 (22.7)	14 (21.2)	29 (22.0)
Discontinuations[b] - Reason	27 (34.2)	30 (37.0)	57 (35.6)	21 (31.8)	23 (34.8)	44 (33.3)
Adverse event	7 (8.9)	6 (7.4)	13 (8.1)	6 (9.1)	5 (7.6)	11 (8.3)
Subject ineligible to continue the trial	2 (2.5)	6 (7.4)	8 (5.0)	0	0	0
Subject is pregnant	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
Subject lost to follow-up	5 (6.3)	3 (3.7)	8 (5.0)	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
Subject non-compliant	3 (3.8)	6 (7.4)	9 (5.6)	2 (3.0)	6 (9.1)	8 (6.1)
Subject withdrew consent	6 (7.6)	7 (8.6)	13 (8.1)	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (9.1)
Other	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rollover, n (%)	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)

ITT: intent-to-treat population; mITT: modified ITT population (i.e., excluding all subjects from the ITT population who turned out to have XDR-TB or non- $MDR_{H\&R}$-TB based on the susceptibility results from samples taken prior to randomization.); INH: isoniazid; RMP: rifampicin.
DS: drug susceptible, $MDR_{H\&R}$: multi-drug resistant, excluding pre-XDR and XDR; XDR: extensively drug-resistant
[a] For 27 subjects (17.3%; i.e., 16 in the TMC207 group and 11 in the placebo group) in the ITT population and 21 subjects (15.9%; i.e., 12 in the TMC207 group and 9 in the placebo group) in the mITT population, no confirmation from the central laboratory of INH and RMP resistance was available. These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (based on previous DST).
[b] This represents subjects' last status in the trial before cut-off date of 10 June 2011.

薬物動態

主要解析：

治験薬投与期のベダキリンの母集団薬物動態解析によるパラメータを表 2.7.6.12.2.1-3 に，サブグループごとのベダキリンの 0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}）の推定値を表 2.7.6.12.2.1-4 に，それぞれ示す。

被験者ごとの Week 2 と 24（異なる用法･用量で TMC207 を投与）の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）に強い用量相関が認められた。

表 2.7.6.12.2.1-3 ベダキリンの母集団薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207	TMC207/BR		
	N	Mean	SD
Week 2			
AUC_{24h} (ng·h/mL)[a]	76	32942.28	8909.823
C_{24h} (ng/mL)	76	888.24	329.201
C_{max} (ng/mL)	76	2484.76	676.482
Week 24			
AUC_{48h} (ng·h/mL)[a]	51	32621.16	12569.49
AUC_{72h} (ng·h/mL)[a]	51	44474.93	18365.58
C_{48h} (ng/mL)	51	516.28	244.473
C_{72h} (ng/mL)	51	477.49	239.497
C_{max} (ng/mL)	51	1321.31	422.129

N = number of subjects with data in ITT population
[a] AUC is measured within the dosing interval, which is 24 h at Week 2 (q.d. regimen) and either 48 h or 72 h at Week 24 (t.i.w. regimen).

表 2.7.6.12.2.1-4 サブグループごとのベダキリンの母集団薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Subgroup		TMC207 AUC_{24h} (ng.h/mL) (Week 2)		
		N	Mean	SD
HIV status	Negative	68	33435.80	9082.260
	Positive	8	28747.36	6209.090
Sex	Female	26	29221.19	6739.849
	Male	50	34877.25	9336.146
Race	Black	27	31757.98	7594.258
	White	8	37623.87	6483.999
	Hispanic	13	31278.97	4996.262
	Oriental/Asian	9	39744.49	16373.17
	Other	19	30570.00	7239.385
Weight[a]	≤ 47.5 kg	19	34358.42	9196.475
	> 47.5 ≤53.5 kg	19	32873.67	5767.229
	> 53.5 ≤62.5 kg	19	29929.43	6781.663
	> 62.5 kg	19	34607.61	12341.51
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain	DS-TB	3	29834.57	6667.744
	$MDR_{H\&R}$-TB	39	32800.49	10269.31
	pre-XDR-TB	15	33325.37	8277.744
	XDR-TB	3	37474.81	3972.106

N = number of subjects with data in ITT population
[a] subgroup limits defined to allow an equal number of subjects to be present in each subgroup (equal quartiles).

副次解析：

Week 2 及び 24 のサブセット対象集団における薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.2.1-5（ベダキリン）及び表 2.7.6.12.2.1-6（M2）に，Day 7 及び Week 2，8，16，24 のサブセット対象集団における喀痰中ベダキリン及び M2 濃度を表 2.7.6.12.2.1-7 に，それぞれ示す。

表 2.7.6.12.2.1-5 ベダキリンの薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of TMC207 mean ± SD, t_{max}: median (range)	400 mg TMC207 q.d. (Week 2)	200 mg TMC207 t.i.w. (Week 24)
n	26[a]	17[b]
C_{0h}, ng/mL	792.0 ± 263.9	453.5 ± 295.2
C_{min}, ng/mL	727.9 ± 256.6	355.2 ± 169.5
C_{max}, ng/mL	2763 ± 1185	1267 ± 434.5
t_{max}, h	5.00 (2.33, 6.17)	5.05 (3.07, 6.77)
AUC_{τ}, ng·h/mL	32960 ± 12720	28010 ± 9408
$C_{ss,av}$, ng/mL	1371 ± 528.8	584.1 ± 196.5
FI, %	139.4 ± 48.42	160.0 ± 55.18
CL/F, L/h	14.68 ± 8.521	8.058 ± 3.510

τ = 24 h for Week 2 and 48 h for Week 24
[a] n=30 for C_{0h} and C_{min}, n=29 for C_{max} and t_{max}
[b] n=18 for C_{0h} and C_{min}, n=19 for C_{max} and t_{max}

表 2.7.6.12.2.1-6 M2 の薬物動態パラメータ（治験薬投与期）

Pharmacokinetics of M2 mean ± SD, t_{max}: median (range)	400 mg TMC207 q.d. (Week 2)	200 mg TMC207 t.i.w. (Week 24)
n	26[a]	17[b]
C_{0h}, ng/mL	426.5 ± 135.1	162.4 ± 70.72
C_{min}, ng/mL	331.6 ± 121.7	120.3 ± 56.98
C_{max}, ng/mL	466.9 ± 156.8	177.9 ± 70.70
t_{max}, h	6.15 (1.10, 24.17)	12.08 (5.00, 48.08)
AUC_{τ}, ng·h/mL	9217 ± 3151	7270 ± 2532
$C_{ss,av}$, ng/mL	383.0 ± 129.9	151.6 ± 52.81
FI, %	40.63 ± 17.96	42.18 ± 18.21
Ratio $AUC_{\tau, M2/TMC207}$, %	31.08 ± 14.30	26.14 ± 4.494

M2 = N-monodesmethyl metabolite
τ = 24 h for Week 2 and 48 h for Week 24
[a] n=30 for C_{0h} and C_{min}, n=29 for C_{max} and t_{max}
[b] n=18 for C_{0h} and C_{min}, n=19 for C_{max} and t_{max}

表 2.7.6.12.2.1-7 喀痰中ベダキリン及び M2 濃度（治験薬投与期）

Sputum Concentrations	Sputum Concentration of TMC207 (ng/g)				Sputum Concentration of M2 (ng/g)			
	N	(mean ± SD)			N	(mean ± SD)		
400 mg TMC207 q.d.								
Day 7	4	169.4	±	227.9	3	381.5	±	518.4
Week 2	16	309.2	±	265.9	4	969.3	±	1317
200 mg TMC207 t.i.w.								
Week 8	15	108.0	±	122.2	5	113.4	±	69.15
Week 16	12	93.66	±	159.0	6	146.4	±	178.1
Week 24	9	129.6	±	113.8	4	155.3	±	202.5

M2 = N-monodesmethyl metabolite

有効性

MDR-TB 治療開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

主要評価項目：

mITT 解析対象集団における喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率を表 2.7.6.12.2.1-8 に示す。なお，全被験者が 24 週間の TMC207 又はプラセボの投与を終了（又は早期中止した）時点（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までの盲検下データを用いて解析した。

missing=failure 解析に準じて算出した TMC207 群の喀痰培養陰性化までの時間は，プラセボ群と比較して統計学的に有意に短かった［ハザード比（95%信頼区間）：2.44（1.57～3.80），p<0.0001］。Week 24 の喀痰培養陰性化率も，プラセボ群と比較して TMC207 群で統計学的に有意に高かった（p=0.008，ロジスティック回帰モデル）。

表 2.7.6.12.2.1-8 喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率
（mITT 解析対象集団）

Primary Efficacy Analysis	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66
Median time to MGIT culture conversion	83 days	125 days
MGIT culture conversion rates, n (%)	52 (78.8)	38 (57.6)

主な副次評価項目：

mITT 解析対象集団における主な副次評価項目を表 2.7.6.12.2.1-9 に，サブグループごとの喀痰培養陰性化率を表 2.7.6.12.2.1-10 に，その他の有効性評価項目を表 2.7.6.12.2.1-11 に示す。

Week 24 までのデータで解析した，抗酸菌塗抹陰性化までの時間の中央値は TMC207 群 84 日，プラセボ群 115 日であり，これらの結果は喀痰培養陰性化までの時間（中央値）と同程度であった。しかしながら，抗酸菌塗抹陰性化までの時間の群間差は，喀痰培養陰性化までの時間の群間差より小さかった。

Week 24 までのデータによる抗酸菌塗抹陰性化率（missing=failure 解析）は，TMC207 群 78.8%，プラセボ群 62.1%であり，喀痰培養陰性化率と同程度であった。

いずれのサブグループでも， TMC207 群の喀痰培養陰性化までの時間はプラセボ群と比較しておおむね短く，喀痰培養陰性化率は高かった。TMC207 群の $MDR_{H\&R}$-TB と pre-XDR-TB 感染患者では，喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率に大きな差は認められなかった。また，TMC207 群の pre-XDR-TB 感染患者の喀痰培養陰性化率は，プラセボ群と比較して高かった。ピラジナミド耐性菌が認められた被験者の割合は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高かったが（10%超の差），TMC207 群の喀痰培養陰性化までの時間はプラセボ群と比較して短く，喀痰培養陰性化率は高かった。

CFU 数の解析には，39 例（TMC207 群：18 例，プラセボ群：21 例）のデータを用いた。ベースラインの $\log_{10}$ CFU 数［平均値±標準偏差（SD）］は TMC207 群で 4.15±0.301，プラセボ群で 4.74±0.339 であった。治験薬投与期（24 週間）における，ベースラインからの最高 $\log_{10}$ CFU 減少数は，TMC207 群で Week 12 の 4.25±0.557，プラセボ群で Week 16 の 4.41±0.398 であった。CFU の減少数に群間差は認められなかった。

表 2.7.6.12.2.1-9 主な有効性の副次評価項目（mITT 解析対象集団）

Major Secondary Variables (Interim Analysis)[a]	TMC207/BR N = 66	Placebo/BR N = 66
Median time to MGIT culture conversion (24-Week Data Selection-mITT)	73 days	125 days
Median time to MGIT culture conversion (24-Week Data Selection-ITT)	72 days[b]	125 days[b]
MGIT culture conversion rates (24-Week Data Selection), n (%)		
Responder (missing = failure)[c]	52 (78.8)	38 (57.6)
Responder (no overruling)[d]	53 (80.3)	43 (65.2)
Median time to MGIT culture conversion (72-Week Data Selection[e]) MGIT culture conversion rates (72-Week Data Selection[d]), n (%)	86 days	168 days
Responder (missing = failure)	47 (71.2)	37 (56.1)
Responder (no overruling)	53 (80.3)	46 (69.7)
MGIT culture conversion rates (All Available Data Selection[f]), n (%)		
Responder (missing = failure)	44 (66.7)	31 (47.0)
Non-responder (missing = failure)	22 (33.3)	35 (53.0)
Discontinued but converted	9 (13.6)	12 (18.2)
Failure to convert	8 (12.1)	15 (22.7)
Relapse[g,h]	5 (7.6)	8 (12.1)
Responder (no overruling)	53 (80.3)	43 (65.2)

[a] Interim analysis: 24-week data selection: taking into account all available data up to and including Week 24. If the last assessment in the Week 24 window was unconfirmed negative or positive, the first not missing/contaminated result outside this window was taken into account. Hence, this data selection represents more complete data compared to the data used for the primary efficacy analysis. In addition, data collection after the primary efficacy analysis and database lock for the current interim analysis was performed after the treatment code was broken by the sponsor for the primary efficacy analysis. Note that individual subject treatment assignment was not revealed to the investigators and subjects, to allow objective collection of safety information during the follow-up period.
[b] N = 79 in the TMC207 group and N = 81 in the placebo group
[c] Responder (missing = failure): sputum culture conversion had occurred, was not followed by a confirmed positive MGIT result, and the subject did not discontinue during the considered time frame
[d] Responder (no overruling): sputum culture conversion had occurred and was not followed by a confirmed positive MGIT result
[e] 72-week data selection: taking into account all available data up to and including Week 72
[f] All available data selection: taking into account all available data in the current interim database (i.e., up to the efficacy cut-off date of 10 May 2011). Median treatment duration was 96.6 weeks in the TMC207 group and 92.6 weeks in the placebo group
[g] Relapse: having a confirmed positive sputum culture (or a single positive sputum culture after which the subject discontinued or completed) during or after treatment after having been defined converted with isolation of a *M. tuberculosis* strain with the same genotype compared to baseline or with unknown genotype. Recurrence with isolation of a *M. tuberculosis* strain with a different genotype compared to baseline was considered re-infection.
[h] No information on genotype was available for any of the recurrences at the time of interim analysis; therefore, all recurrences are considered relapse.

表 2.7.6.12.2.1-10 サブグループごとの喀痰培養陰性化率（Week 24 まで）
（mITT 解析対象集団）

MGIT Culture Conversion Rates (24-Week Data Selection) - Subgroups (mITT)	TMC207/BR N	TMC207/BR Responder (missing = failure) n (%)	Placebo/BR N	Placebo/BR Responder (missing = failure) n (%)
Cavitation (as Stratified)				
No cavitations or cavitations < 2 cm	12	12 (100)	10	8 (80.0)
Cavitations >= 2 cm in one lung only	42	30 (71.4)	41	21 (51.2)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	12	10 (83.3)	15	9 (60.0)
Pooled Center				
Asia	8	8 (100)	4	4 (100)
Eastern Europe	6	3 (50.0)	7	3 (42.9)
South Africa - 1	14	11 (78.6)	17	7 (41.2)
South Africa - 2	13	9 (69.2)	13	11 (84.6)
South Africa - other	10	7 (70.0)	12	6 (50.0)
South America	15	14 (93.3)	13	7 (53.8)

MGIT Culture Conversion Rates (24-Week Data Selection) - Subgroups (mITT)	TMC207/BR N	TMC207/BR Responder (missing = failure) n (%)	Placebo/BR N	Placebo/BR Responder (missing = failure) n (%)
HIV Status at Baseline				
Negative	61	48 (78.7)	52	27 (51.9)
Positive	5	4 (80.0)	14	11 (78.6)
Extent of Resistance of *M. tuberculosis* Strain				
$MDR_{H\&R}$-TB	39	32 (82.1)	45	28 (62.2)
pre-XDR-TB	15	11 (73.3)	12	4 (33.3)
Baseline PZA Susceptibility (MGIT960)				
Resistant	38	28 (73.7)	33	16 (48.5)
Susceptible	18	16 (88.9)	25	16 (64.0)
Previous use of First-Line Drugs				
No	6	6 (100)	8	4 (50.0)
Yes	60	46 (76.7)	58	34 (58.6)
Number of Potentially Active Drugs in BR at Baseline (AGAR)[a]				
< 3 active drugs	13	8 (61.5)	11	5 (45.5)
≥ 3 active drugs	41	35 (85.4)	45	26 (57.8)
Baseline BMI				
< 18	24	18 (75.0)	29	17 (58.6)
>=18-<20	10	8 (80.0)	13	8 (61.5)
>=20-<25	28	22 (78.6)	18	10 (55.6)
>=25	4	4 (100)	6	3 (50.0)
Baseline Albumin Grade				
Grade 0	38	31 (81.6)	24	14 (58.3)
Grade 1	11	9 (81.8)	14	10 (71.4)
Grade 2	14	11 (78.6)	27	13 (48.1)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	1 (100)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation; PZA = pyrazinamide; INH = isoniazid; RMP = rifampicin; EMB = ethambutol; SM = streptomycin; KAN = kanamycin; CAP = capreomycin; OFL = ofloxacin; ETH = ethionamide
[a] As DST was not performed for all anti-TB drugs, data for some drugs are not available. DST was done for: INH, RMP, PZA, EMB, SM, KAN, CAP, OFL, and ETH.

表 2.7.6.12.2.1-11 その他の有効性評価項目（mITT 解析対象集団）

Other Secondary Variables (mITT)	TMC207/BR		Placebo/BR	
Time to positive MGIT signal (days)	N	mean (SE)	N	mean (SE)
Baseline	62	7.63 (0.478)	61	7.37 (0.540)
Week 24	51	39.13 (1.249)	51	33.27 (1.887)
Week 72	46	41.01 (0.772)	38	36.41 (2.023)
Chest X-ray, n (%) of subjects at Week 24 with		N = 55		N = 51
No change compared to baseline		29 (52.7)		27 (52.9)
Improvement compared to baseline		23 (41.8)		20 (39.2)
Worsening compared to baseline		3 (5.5)		4 (7.8)

微生物学的転帰と臨床的相関性：

胸部 X 線複合スコアは，肺の病変域及び空洞化レベルによって算出した。ベースラインの胸部 X 線複合スコアは反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）（TMC207 群：7.60，プラセボ群：7.85）と比較して non-responder（TMC207 群：9.04，プラセボ群：9.17）で高かった。Week 24 の平均値のベースラインからの減少は TMC207 群の responder で 2.33，non-responder で 3.45，プラセボ群の responder で 1.86，non-responder で 1.75 であった。

体重の変動と反応性の関連性については，TMC207 群では non-responder は少数であったため，結論付けられなかった。プラセボ群では，5%を超えて体重が減少した被験者，体重の変動なしの被験者又は 5%を超えて体重が増加した被験者の割合は，responder と non-responder で同程度であった。

薬剤感受性

TMC207 の最小発育阻止濃度（MIC）の測定には，2 つの方法［固形培地（7H11 寒天培地）及び液体培地（7H9 培養液）を用いた Resazurin Microtiter Assay（REMA）法］を用いた。2 つの方法でおおむね同様の結果が得られており，本項では固形培地（7H11 寒天培地）を用いた方法による TMC207 の MIC の結果のみを示す。114 例中 98 例の分離株のベースラインの発育阻止濃度は 0.06 μg/mL であった。50%及び 90%の分離株の発育を阻止する MIC（MIC_{50} 及び MIC_{90}）は，それぞれ 0.06 及び 0.12 μg/mL であった。ベースラインの TMC207 の MIC と responder の割合に明確な相関性は認められなかった。TMC207 群では 13 例中 2 例の分離株で，最終評価時点に TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加（2 つの方法で増加）が認められた。これら 2 例では pre-XDR-TB の感染が認められた。プラセボ群では TMC207 を投与していないが，31 例中 2 例の分離株で，最終評価時点に TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加（2 つの方法で増加）が認められた。これら 2 例のうち 1 例で pre-XDR-TB，もう 1 例で $MDR_{H\&R}$-TB の感染が認められた。

中間解析データカットオフまでの有効性データの最終評価時点で，BR 薬投与の有無に関わらず 1 種類以上の抗結核薬に対する耐性株が認められた被験者は，TMC207 群ではペアデータのある 10 例中 2 例，プラセボ群ではペアデータのある 27 例中 14 例であった。TMC207 群では，エタンブトール及びカプレオマイシン耐性株が 1 例（BR 薬としていずれの薬剤も使用），ストレプトマイシン耐性株が他の 1 例［BR 薬としてアミノグリコシド系薬剤（詳細不明）を使用］で認められた。プラセボ群では，オフロキサシン耐性株が 24 例中 6 例（いずれの被験者もベースライン時に感受性）で認められた。BR 薬として，これら 6 例中 5 例にオフロキサシンを，1 例にレボフロキサシンを投与していた。また，プラセボ群ではエタンブトール耐性株が 12 例中 5 例（いずれの被験者もベースライン時に感受性）で認められた。これら 5 例中 3 例に BR 薬としてエタンブトールを投与していた。さらに，プラセボ群ではピラジナミド耐性株が 8 例中 2 例（いずれ被験者もベースライン時に感受性）で認められた。これら 2 例は BR 薬としてピラジナミドを投与していた。オフロキサシン，エタンブトール又はピラジナミドに対する耐性株が認められたプラセボ群の 13 例では，これら 3 種類のうち 2 種類以上に対する耐性株は認められなかった。治験期間中に 1 種類以上の抗結核薬に対して耐性が変化した分離株が認められた TMC207 群の 2 例（ベースライン時はそれぞれ $MDR_{H\&R}$-TB 又は pre-XDR-TB）の結核菌株は，pre-XDR-TB 又は XDR-TB に移行しなかった。プラセボ群で 1 種類以上の抗結核薬に対して耐性が変化した分離株が認められた 14 例中 10 例では，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB 感染が認められ，そのうち 5 例では結核菌株が pre-XDR-TB に移行した。14 例中 4 例ではベースライン時に pre-XDR-TB 感染が認められ，そのうち 2 例の結核菌株が XDR-TB に移行した。その他の被験者では，結核菌が変化することはなかった。治験期間中に 1 種類以上の抗結核薬に対して耐性変化した分離株が認めら

れた TMC207 群の 2 例及びプラセボ群の 14 例のうち，8 例が responder，8 例が non-responder であった。

TMC207 群及びプラセボ群における TMC207 とその他の抗結核薬との交差耐性を評価した結果，ベースラインの抗結核薬に対する耐性とベースラインの TMC207 の MIC との間に明確な相関性は認められなかった。抗結核薬に対する耐性株が認められた被験者におけるベースラインの TMC207 の MIC は，いずれの投与群でも 0.06 µg/mL 以下であった。TMC207 群で TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加が認められた 2 例のうち，1 例でカプレオマイシン及びエタンブトール耐性株が認められた。他の 1 例では，抗結核薬に対する耐性株は認められなかった。プラセボ群で TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加が認められた 2 例うち，1 例でエタンブトール耐性株が認められた。他の 1 例では，抗結核薬に対する耐性株は認められなかった。

安全性

有害事象：

ITT 解析対象集団における有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）を表 2.7.6.12.2.1-12 に示す。

治験薬投与期には，TMC207 群の 1 例が重篤な有害事象（アルコール中毒）により死亡した。結核治療期には，TMC207 群の 2 例（いずれも結核），プラセボ群の 1 例（喀血）が死亡した。さらに，結核無治療追跡調査期には TMC207 の 1 例が重篤な有害事象（肝炎及び肝硬変）により死亡した。死亡に至った重篤な有害事象と治験薬との因果関係は，TMC207 群の 4 例では「関連なし」，プラセボ群の 1 例では「多分なし」と治験担当医師により判断された。治験薬投与期に発現した重篤な有害事象（死亡に至ったものを含む）の発現例数は，TMC207 群 6 例（7.6%），プラセボ群 1 例（1.2%）であった。有害事象により TMC207 及びプラセボの投与を中止した被験者は，それぞれ 4 例（5.1%）及び 5 例（6.2%）であった。有害事象によりすべての BR 薬の投与を中止した被験者は，TMC207 群 9 例（11.4%），プラセボ群 10 例（12.3%）であった。

治験薬投与期の有害事象発現割合は，TMC207 群 97.5%，プラセボ群 95.1%であった。TMC207 群で最も多く認められた有害事象は悪心で，次いで関節痛，頭痛，嘔吐，高尿酸血症，喀血，不眠症，浮動性めまい，そう痒症，片耳難聴，上腹部痛，及び胸痛であった。TMC207 群で認められたその他の有害事象の発現割合は，いずれも 10.0%以下であった。関節痛（TMC207 群 32.9%，プラセボ群 22.2%）及び頭痛（TMC207 群 27.8%，プラセボ群 12.3%）以外の有害事象の発現割合の群間差は，いずれも 10%未満であった。プラセボ群の胃炎，下痢，耳鳴及び注射部位疼痛の発現割合はそれぞれ 16.0%，13.6%，12.3%及び 12.3%であり，これら以外の有害事象の発現割合はいずれも 10.0%以下であった。

治験期間中に，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）により横紋筋融解／ミオパシー関連事象に特定された有害事象はなかった。治験薬投与期における急性膵炎関連事象（SMQ）及び重症皮膚副作用関連事象（SMQ）の発現割合は，TMC207 群でそれぞれ 2.5%及び 1.3%，プラセボ群でそれぞれ 1.2%及び 3.7%であった。治験薬投与期におけるトルサード　ドポアン／QT 延長関連事象（SMQ）の発現割合は，TMC207 群で 5.1%，プラセボ群で 4.9%であったが，重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象はなかった。基本語のトルサード

ド　ポアンとして報告された有害事象もなかった。治験薬投与期における薬物に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現割合は，TMC207 群で 10.1%，プラセボ群で 2.5%であった。これらの事象には重篤な有害事象はなかったが，TMC207 の投与中止に至ったトランスアミナーゼ上昇が 3 例に認められた。これら 3 例中 2 例で，B 型肝炎が有害事象として同時に報告された。

表 2.7.6.12.2.1-12 有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）（ITT 解析対象集団）

Safety (ITT Population) – Interim Analysis	TMC207/BR		Placebo/BR	
	Investigational Treatment Phase N = 79	Overall Treatment Phase N = 79	Investigational Treatment Phase N = 81	Overall Treatment Phase N = 81
Adverse Events (AEs)				
Most frequent AEs (reported in > 10% of subjects during Investigational Treatment phase), n (%)				
悪心	30 (38.0)	32 (40.5)	26 (32.1)	30 (37.0)
関節痛	26 (32.9)	29 (36.7)	18 (22.2)	22 (27.2)
頭痛	22 (27.8)	23 (29.1)	10 (12.3)	17 (21.0)
嘔吐	20 (25.3)	23 (29.1)	21 (25.9)	22 (27.2)
高尿酸血症	19 (24.1)	20 (25.3)	26 (32.1)	27 (33.3)
喀血	14 (17.7)	16 (20.3)	9 (11.1)	14 (17.3)
不眠症	11 (13.9)	12 (15.2)	9 (11.1)	10 (12.3)
浮動性めまい	10 (12.7)	11 (13.9)	10 (12.3)	10 (12.3)
そう痒症	10 (12.7)	11 (13.9)	11 (13.6)	15 (18.5)
上腹部痛	9 (11.4)	10 (12.7)	7 (8.6)	7 (8.6)
胸痛	9 (11.4)	11 (13.9)	6 (7.4)	8 (9.9)
片耳難聴	9 (11.4)	9 (11.4)	6 (7.4)	7 (8.6)
胃炎	6 (7.6)	7 (8.9)	13 (16.0)	16 (19.8)
注射部位疼痛	4 (5.1)	7 (8.9)	10 (12.3)	10 (12.3)
下痢	3 (3.8)	5 (6.3)	11 (13.6)	15 (18.5)
耳鳴	2 (2.5)	3 (3.8)	10 (12.3)	11 (13.6)
n (%) with at least 1 AE	77 (97.5)	78 (98.7)	77 (95.1)	79 (97.5)
n (%) with at least 1 TB-related AE	32 (40.5)	36 (45.6)	34 (42.0)	46 (56.8)
n (%) with at least 1 grade 3-4 AE	22 (27.8)	34 (43.0)	19 (23.5)	29 (35.8)
n (%) with at least 1 SAE	6 (7.6)	19 (24.1)	1 (1.2)	15 (18.5)
n (%) with at least 1 AE leading to permanent stop of TMC207/placebo	4 (5.1)	4 (5.1)	5 (6.2)	5 (6.2)
n (%) of deaths	1 (1.3)	3 (3.8)	0	1 (1.2)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

臨床検査値：

治験薬投与期のいずれの投与群でも，CPK-MB，クレアチニン，尿酸，アルブミン，ヘモグロビン，リンパ球（%）及び総ビリルビン（平均値）は経時的にわずかに増加し，ガストリン，血小板数，白血球数，好中球（%）及び総好中球数（平均値）は経時的に減少した。ペプシノゲン I 及び II の治験薬に関連した変動は認められなかった。トロポニン I 及びトリプシン様因子（平均値）の経時的変動は認められなかった。治験薬投与期に AST（中央値）の経時的な増加がいずれの投与群でも認められ，Week 24 以降も増加したが，AST（平均値）には経時的変動は認められなかった。治験薬投与期に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（発現割合が 5.0%超）のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かったものは，白血球数増加，AST 増加及び ALT 増加であった。治験薬投与期に発現割合が高かった臨床検査値異常（発現割合が

20.0%超）のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かったものは，AST 増加及び ALT 増加であった。

バイタイルサイン及び心電図：

心拍数（平均値）は経時的に減少した。心拍数のベースラインから Week 72 までの最高変化量は，TMC207 群では Week 28 の-11.7 bpm，プラセボ群では Week 48 の-9.5 bpm であった。治験薬投与期の TMC207 群の QTcF 間隔（平均値）はベースラインからおおむね増加した。QTcF 間隔はベースラインと比較して Week 1 から増加し，Week 5 から 10 ms を超えて増加，Week 24 以降に減少した。ベースラインからの最高増加量は 16.2 ms で，Week 24 の治験薬投与から 5 時間後に認められた。プラセボ群では Week 24 の治験薬投与から 5 時間後のベースラインからの増加（15.6 ms）を除き，ベースラインからの変動はわずかであった。治験薬投与期に臥位脈拍数（平均値）はわずかに減少したが，臥位収縮期血圧は経時的にわずかに上昇した。

治験薬投与期に TMC207 群の 1 例（1.3%）で QTcF 間隔が 500 ms を超えたが，プラセボ群で 500 ms を超えた被験者はいなかった。本被験者では Week 16 に QTcF 間隔が 505 ms（ベースラインから 88 ms の増加）となった。QTcF 間隔が 480～500 ms であった被験者は TMC207 群 1 例（1.3%），プラセボ群 1 例（1.2%），450～480 ms であった被験者は TMC207 群 21 例（26.6%），プラセボ群 7 例（8.6%）であった。

QTcF 間隔のベースラインからの増加が 60 ms を超えた被験者は TMC207 群 7 例（9.1%），プラセボ群 2 例（2.5%）であった。これらの被験者のうち TMC207 群の 1 例で QTcF 間隔が 500 ms を超えた。QTcF 間隔のベースラインからの増加が 30～60 ms の被験者の割合は TMC207 群 55.8%，プラセボ群 31.6%であった。TMC207 群では，QTcF 間隔の異常値が認められた被験者の割合は女性と比較して男性で高かったが，増加が 30 ms を超えた被験者の割合は男性と女性で同程度であった。プラセボ群では，QTcF 間隔の異常値が認められた被験者の割合は男性と比較して女性で高かった。Grade 3 のバイタルサイン異常値として，治験薬投与期に TMC207 群の 1 例で臥位拡張期血圧の上昇，プラセボ群の 1 例で臥位収縮期血圧の上昇が認められた。

身体所見：

ベースライン後に身体所見の異常が認められた被験者数について，すべての項目でベースライン時と同程度又は経時的な減少が認められた。特に，呼吸器系に関連した異常で被験者数の減少が認められた。

<u>薬物動態／薬力学関連性</u>

ベダキリンの AUC_{24h} と喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率との間に，明確な関連性は認められなかった。重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサード　ド　ポアン／QT 延長関連事象（SMQ），又は QTcF 間隔の異常が認められた被験者とこれらが認められなかった被験者で，ベダキリンの AUC_{24h}（中央値）に顕著な差は認められなかった。Week 2（TMC207 400 mg q.d.投与）まで及び Week 3 以降（TMC207 200 mg t.i.w.投与）の血漿中ベダキリン又は M2 濃度と，QTcF 間隔の変動との間に，明確な関連性は男女ともに認められなかった。

結論

治験薬投与期（24 週間）終了後の喀痰培養陰性化までの時間（中央値）は，TMC207 群 83 日，プラセボ群 125 日であり，プラセボ群と比較して TMC207 群で有意に短かった［ハザード比（95%信頼区間）：2.44（1.57～3.80），p<0.0001］。さらに，喀痰培養陰性化率は TMC207 群 79%，プラセボ群 58%であり，プラセボ群と比較して TMC207 群で有意に高かった（p=0.008，ロジスティック回帰モデル）。喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率の群間差は，Week 72 まで維持されたが，統計学的な有意差は喀痰培養陰性化までの時間のみで認められた。TMC207 群では，喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率は pre-XDR-TB 感染被験者及び $MDR_{H\&R}$-TB 感染被験者で同程度であった。プラセボ群では，pre-XDR-TB 感染被験者の喀痰培養陰性化までの時間は，$MDR_{H\&R}$-TB 感染被験者と比較して長く，喀痰培養陰性化率は低かった。TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加が認められた被験者は少数であり，臨床的意義は認められなかった。

MDR-TB に対する BR 薬とともに TMC207 を併用投与したときの安全性について，これまでに実施した TMC207 の臨床試験の結果と大きな差異は認められなかった。MDR-TB に対する多剤併用療法の 1 つとして TMC207 を 24 週間投与したとき，おおむね安全で，忍容性は良好であった。TMC207 群の QTcF 間隔（平均値）は治験薬投与期に増加した。QTcF 間隔（平均値）は Week 1 にベースラインから増加し，Week 5 から 10 ms を超えて増加した。

ベダキリン及び M2 の C_{0h}，C_{min}，C_{max}，AUC_{τ}及び $C_{ss,av}$ は，Week 2（TMC207 400 mg 1 日 1 回の投与）と比較して Week 24（TMC207 200 mg 週 3 回の投与）で低かった。AUC_{τ}の M2／ベダキリン比は Week 2 と 24 で同程度であった。喀痰中ベダキリン及び M2 濃度は，Week 8，16 及び 24 と比較して Day 7 及び Week 2 で高かった。

ベダキリンの AUC_{24h} と喀痰培養陰性化までの時間及び喀痰培養陰性化率との間に，明確な薬物動態／薬力学関連性は認められなかった。重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサードド　ポアン／QT 延長，又は QTcF 間隔の異常が認められた被験者と認められなかった被験者で，ベダキリンの AUC_{24h}（中央値）に顕著な差は認められなかった。さらに，Week 2 まで（TMC207 400 mg 1 日 1 回の投与）及び Week 3 以降（TMC207 200 mg 週 3 回の投与）の血漿中ベダキリン又は M2 濃度と，QTcF 間隔の変動との間に，明確な関連性は男女ともに認められなかった。

(2) 安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.1-13（治験薬投与期），表 2.7.6.12.2.1-14（結核治療期），表 2.7.6.12.2.1-15（結核無治療追跡調査期）に，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.1-16（治験薬投与期），表 2.7.6.12.2.1-17（結核治療期）に，BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.1-18（治験薬投与期），表 2.7.6.12.2.1-19（結核治療期）に示す。

表 2.7.6.12.2.1-13 有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT				
** CLASS TOTAL **	77	95.1	77	97.5
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	4	4.9	8	10.1
貧血	2	2.5	5	6.3
好酸球増加症			1	1.3
白血球増加症	2	2.5	1	1.3
白血球減少症	1	1.2		
リンパ節症			2	2.5
リンパ系障害			1	1.3
リンパ球減少症	1	1.2	1	1.3
好中球増加症	1	1.2	1	1.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	5	6.3
狭心症	1	1.2		
不整脈			1	1.3
上室性不整脈	1	1.2		
房室ブロック			1	1.3
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
動悸	1	1.2		
洞性徐脈	1	1.2		
洞性頻脈	2	2.5	1	1.3
頻脈	2	2.5		
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	26	32.1	24	30.4
耳垢栓塞	3	3.7	1	1.3
伝音難聴			1	1.3
難聴	4	4.9	5	6.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
耳および迷路障害				
両耳難聴	6	7.4	4	5.1
片耳難聴	6	7.4	9	11.4
耳痛	2	2.5	2	2.5
聴覚障害	1	1.2	2	2.5
聴覚過敏			1	1.3
聴力低下	2	2.5	3	3.8
耳鳴	10	12.3	2	2.5
回転性めまい	1	1.2		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	14	17.3	10	12.7
白内障	3	3.7		
皮質白内障			1	1.3
核性白内障			1	1.3
結膜炎	3	3.7	1	1.3
アレルギー性結膜炎			1	1.3
糖尿病性網膜症			1	1.3
眼刺激	1	1.2	1	1.3
眼痛			1	1.3
眼そう痒症	3	3.7	1	1.3
羞明			1	1.3
老視			1	1.3
翼状片	2	2.5		
網膜変性			1	1.3
霧視	3	3.7	1	1.3
視力低下	2	2.5	1	1.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	50	61.7	50	63.3
腹部膨満			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
胃腸障害				
腹痛	5	6.2	2	2.5
下腹部痛	1	1.2		
上腹部痛	7	8.6	9	11.4
腹部圧痛	1	1.2		
アフタ性口内炎	1	1.2		
便秘			3	3.8
齲歯	1	1.2	1	1.3
下痢	11	13.6	3	3.8
消化不良	8	9.9	2	2.5
嚥下障害	1	1.2	1	1.3
心窩部不快感	1	1.2		
鼓腸			1	1.3
胃炎	13	16.0	6	7.6
舌炎	2	2.5	1	1.3
痔出血	1	1.2		
痔核	1	1.2		
鼠径ヘルニア	1	1.2	1	1.3
悪心	26	32.1	30	38.0
流涎過多	1	1.2		
歯痛	3	3.7	1	1.3
嘔吐	21	25.9	20	25.3
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	23	28.4	23	29.1
適用部位疼痛			2	2.5
無力症	1	1.2	1	1.3
胸部不快感	1	1.2	1	1.3
胸痛	6	7.4	9	11.4
疲労	1	1.2	4	5.1

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態				
インフルエンザ様疾患	2	2.5	1	1.3
注入部位炎症	1	1.2		
注射部位疼痛	10	12.3	4	5.1
易刺激性	1	1.2		
倦怠感	1	1.2	1	1.3
非心臓性胸痛			1	1.3
末梢性浮腫			1	1.3
疼痛	2	2.5	2	2.5
発熱	5	6.2	6	7.6
乾燥症	1	1.2		
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
肝炎			1	1.3
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3
食物アレルギー	1	1.2		
過敏症	2	2.5	1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	28	34.6	25	31.6
ダニ皮膚炎	1	1.2	1	1.3
カンジダ性亀頭炎	1	1.2		
体部白癬	1	1.2		
気管支拡張症			1	1.3
気管支炎			1	1.3
毛包炎	2	2.5	1	1.3
せつ			1	1.3
胃腸炎	1	1.2	1	1.3
性器カンジダ症			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
感染症および寄生虫症				
陰部ヘルペス	1	1.2		
蠕虫感染	1	1.2		
B型肝炎			2	2.5
インフルエンザ	1	1.2	2	2.5
下気道感染			1	1.3
鼻咽頭炎	1	1.2	4	5.1
口腔カンジダ症	2	2.5	3	3.8
中耳炎	2	2.5		
爪囲炎	1	1.2		
骨盤内炎症性疾患			1	1.3
咽頭炎	2	2.5	1	1.3
肺炎	1	1.2		
膿胸			1	1.3
気道感染	2	2.5	1	1.3
鼻炎	2	2.5	1	1.3
卵管卵巣炎	1	1.2		
副鼻腔炎	1	1.2		
皮下組織膿瘍			1	1.3
頭部白癬			1	1.3
足部白癬			1	1.3
癜風			1	1.3
上気道感染	2	2.5	1	1.3
尿道炎	1	1.2		
尿路感染	2	2.5	3	3.8
腟カンジダ症	3	3.7	1	1.3
水痘			1	1.3
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	5	6.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症				
アルコール中毒			1	1.3
動物咬傷	1	1.2		
挫傷	1	1.2	1	1.3
妊娠時の薬物暴露	1	1.2		
顔面損傷			1	1.3
転倒	1	1.2		
関節損傷	1	1.2		
関節捻挫	1	1.2		
外傷後疼痛			1	1.3
処置による疼痛	1	1.2		
皮膚裂傷			1	1.3
軟部組織損傷	1	1.2		
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	17	21.0	17	21.5
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	2	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3
血中アミラーゼ増加	1	1.2	2	2.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.2	1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			2	2.5
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5		
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	4	4.9	3	3.8
心電図Ｔ波逆転	1	1.2		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常			1	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.2		
糸球体濾過率減少	2	2.5		

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
臨床検査				
リパーゼ増加	1	1.2		
好中球数増加	1	1.2		
トランスアミナーゼ上昇			4	5.1
体重減少	2	2.5	1	1.3
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	31	38.3	30	38.0
食欲不振	3	3.7	7	8.9
食欲減退			1	1.3
脱水	1	1.2		
糖尿病	1	1.2		
コントロール不良の糖尿病	1	1.2		
痛風	1	1.2	2	2.5
高血糖	3	3.7	1	1.3
高ナトリウム血症			1	1.3
高尿酸血症	26	32.1	19	24.1
低カリウム血症	3	3.7	3	3.8
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	32	39.5	35	44.3
関節痛	18	22.2	26	32.9
関節炎	2	2.5		
背部痛	5	6.2	6	7.6
肋軟骨炎			1	1.3
線維筋痛			1	1.3
側腹部痛	1	1.2		
関節硬直	1	1.2		
筋痙縮	3	3.7	3	3.8

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害				
筋骨格痛	1	1.2	4	5.1
筋痛	6	7.4	6	7.6
筋炎	1	1.2		
頚部痛	1	1.2	1	1.3
四肢痛	1	1.2	2	2.5
肩回旋筋腱板症候群	1	1.2		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
皮膚良性新生物	1	1.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	21	25.9	32	40.5
灼熱感	1	1.2	1	1.3
脱髄			1	1.3
浮動性めまい	10	12.3	10	12.7
顔面神経麻痺	1	1.2		
頭痛	10	12.3	22	27.8
感覚鈍麻	2	2.5		
末梢性ニューロパシー			2	2.5
錯感覚	3	3.7	3	3.8
失神寸前の状態			1	1.3
坐骨神経痛	1	1.2		
傾眠	1	1.2		
失神			1	1.3
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3
自然流産	1	1.2		
妊娠	3	3.7	1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
精神障害				
** CLASS TOTAL **	11	13.6	15	19.0
激越			1	1.3
不安	1	1.2	1	1.3
錯乱状態	1	1.2		
うつ病	2	2.5	1	1.3
希死念慮を有するうつ病	1	1.2		
軽躁			1	1.3
不眠症	9	11.1	11	13.9
リビドー減退			1	1.3
暗夜恐怖			1	1.3
自殺念慮			1	1.3
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.5
排尿困難	1	1.2	1	1.3
血尿	1	1.2		
蛋白尿	1	1.2	1	1.3
腎障害			1	1.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	7	8.9
無月経	1	1.2		
良性前立腺肥大症			1	1.3
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	2	2.5		
月経困難症	1	1.2		
勃起不全	2	2.5	1	1.3
女性化乳房	1	1.2	1	1.3
月経過多	2	2.5	2	2.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
生殖系および乳房障害				
乳頭痛	2	2.5		
陰部そう痒症			1	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	23	28.4	25	31.6
喘息			2	2.5
慢性閉塞性肺疾患			2	2.5
咳嗽	2	2.5	4	5.1
呼吸困難	5	6.2	1	1.3
労作性呼吸困難			2	2.5
鼻出血			1	1.3
喀血	9	11.1	14	17.7
咽頭紅斑	1	1.2	1	1.3
咽喉頭疼痛	3	3.7	1	1.3
胸膜痛	3	3.7	2	2.5
ラ音	1	1.2		
アレルギー性鼻炎	3	3.7	2	2.5
鼻漏			4	5.1
低音性連続性ラ音	2	2.5		
喘鳴			1	1.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	21	25.9	19	24.1
ざ瘡	1	1.2		
皮膚炎	1	1.2		
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5		
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
皮膚乾燥	1	1.2	1	1.3
紅斑			1	1.3
多汗症	1	1.2		

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害				
過角化			1	1.3
皮膚粘膜発疹			1	1.3
光線過敏性反応			1	1.3
色素沈着障害			1	1.3
そう痒症	11	13.6	10	12.7
全身性そう痒症	1	1.2	1	1.3
発疹	3	3.7	6	7.6
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3
斑状皮疹	1	1.2	1	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
皮膚潰瘍	1	1.2		
蕁麻疹	1	1.2		
社会環境				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
パートナーの妊娠			1	1.3
血管障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5
拡張期高血圧	1	1.2		
血腫	1	1.2		
低血圧			2	2.5
起立性低血圧	1	1.2		

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.1.1-2）

(37)

表 2.7.6.12.2.1-14 有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT				
** CLASS TOTAL **	79	97.5	78	98.7
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	6	7.4	11	13.9
貧血	2	2.5	8	10.1
好酸球増加症	2	2.5	1	1.3
白血球増加症	2	2.5	1	1.3
白血球減少症	1	1.2		
リンパ節症			2	2.5
縦隔リンパ節腫脹			1	1.3
リンパ系障害			1	1.3
リンパ球減少症	1	1.2	1	1.3
好中球増加症	1	1.2	1	1.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	13	16.0	6	7.6
狭心症	1	1.2		
不整脈			1	1.3
上室性不整脈	1	1.2		
房室ブロック	1	1.2	1	1.3
徐脈	2	2.5		
左脚ブロック	1	1.2		
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
動悸	1	1.2		
洞性徐脈	1	1.2		
洞性頻脈	3	3.7	1	1.3
頻脈	3	3.7	1	1.3
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	29	35.8	26	32.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
耳および迷路障害				
耳介腫脹			1	1.3
耳垢栓塞	4	4.9	1	1.3
伝音難聴			1	1.3
難聴	4	4.9	6	7.6
両耳難聴	7	8.6	5	6.3
片耳難聴	7	8.6	9	11.4
耳痛	3	3.7	4	5.1
聴覚障害	1	1.2	2	2.5
聴覚過敏			1	1.3
聴力低下	2	2.5	3	3.8
耳鳴	11	13.6	3	3.8
回転性めまい	2	2.5		
内分泌障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5
クッシング様			1	1.3
甲状腺機能亢進症			1	1.3
甲状腺機能低下症	3	3.7		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	20	24.7	18	22.8
乱視	1	1.2		
白内障	3	3.7		
皮質白内障			1	1.3
核性白内障			1	1.3
霰粒腫			1	1.3
結膜充血	1	1.2		
結膜炎	3	3.7	1	1.3
アレルギー性結膜炎	1	1.2	2	2.5
角膜瘢痕			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
眼障害				
糖尿病性網膜症			1	1.3
眼のアレルギー	1	1.2		
眼刺激	1	1.2	2	2.5
眼痛	3	3.7	1	1.3
眼そう痒症	3	3.7	3	3.8
遠視	1	1.2		
流涙増加			2	2.5
黄疸眼			1	1.3
羞明			1	1.3
老視	1	1.2	1	1.3
翼状片	2	2.5		
網膜変性			1	1.3
霧視	3	3.7	2	2.5
視力低下	2	2.5	5	6.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	53	65.4	53	67.1
腹部膨満	1	1.2	1	1.3
腹痛	6	7.4	6	7.6
下腹部痛	1	1.2	1	1.3
上腹部痛	7	8.6	10	12.7
腹部圧痛	1	1.2		
アフタ性口内炎	1	1.2		
便秘			4	5.1
齲歯	1	1.2	1	1.3
歯組織の壊死			1	1.3
下痢	15	18.5	5	6.3
消化不良	12	14.8	4	5.1
嚥下障害	2	2.5	3	3.8

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
胃腸障害				
心窩部不快感	1	1.2		
鼓腸	1	1.2	2	2.5
排便回数増加	1	1.2		
胃炎	16	19.8	7	8.9
舌炎	2	2.5	1	1.3
痔出血	1	1.2		
痔核	1	1.2	1	1.3
単径ヘルニア	1	1.2	1	1.3
悪心	30	37.0	32	40.5
急性膵炎			1	1.3
逆流性食道炎			1	1.3
吐き戻し			1	1.3
流涎過多	1	1.2		
口内炎	1	1.2		
歯痛	3	3.7	2	2.5
嘔吐	22	27.2	23	29.1
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	27	33.3	31	39.2
適用部位疼痛			2	2.5
無力症	1	1.2	1	1.3
胸部不快感	1	1.2	1	1.3
胸痛	8	9.9	11	13.9
悪寒	1	1.2		
薬物不耐性			1	1.3
疲労	1	1.2	6	7.6
熱感			1	1.3
インフルエンザ様疾患	4	4.9	3	3.8
注入部位炎症	1	1.2		

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態				
注射部位疼痛	10	12.3	7	8.9
易刺激性	1	1.2		
下肢腫瘤			1	1.3
倦怠感	2	2.5	3	3.8
粘膜の炎症	1	1.2		
非心臓性胸痛			2	2.5
末梢性浮腫			3	3.8
疼痛	6	7.4	2	2.5
発熱	7	8.6	8	10.1
乾燥症	1	1.2		
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5
肝炎	1	1.2	2	2.5
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	5	6.2	1	1.3
食物アレルギー	1	1.2		
過敏症	4	4.9	1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	43	53.1	44	55.7
ダニ皮膚炎	1	1.2	1	1.3
カンジダ性亀頭炎	1	1.2		
体部白癬	3	3.7		
気管支拡張症			1	1.3
気管支炎	2	2.5	2	2.5
癰	1	1.2		
毛包炎	3	3.7	3	3.8
真菌性皮疹	1	1.2		
せつ			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
感染症および寄生虫症				
胃腸炎	3	3.7	2	2.5
性器カンジダ症			1	1.3
陰部ヘルペス	1	1.2		
蠕虫感染	1	1.2		
Ｂ型肝炎			2	2.5
帯状疱疹	1	1.2		
インフルエンザ	8	9.9	7	8.9
下気道感染	1	1.2	1	1.3
乳腺炎	1	1.2		
鼻咽頭炎	4	4.9	12	15.2
爪真菌症	1	1.2		
口腔カンジダ症	2	2.5	4	5.1
口腔ヘルペス	1	1.2		
中耳炎	2	2.5	2	2.5
爪囲炎	1	1.2		
骨盤内炎症性疾患			1	1.3
咽頭炎	5	6.2	6	7.6
肺炎	1	1.2	2	2.5
肺結核	1	1.2	2	2.5
歯髄炎			1	1.3
膿胸			1	1.3
気道感染	2	2.5	1	1.3
ウイルス性気道感染	3	3.7		
鼻炎	2	2.5	1	1.3
卵管卵巣炎	1	1.2		
副鼻腔炎	1	1.2		
皮膚感染	1	1.2		
皮下組織膿瘍	1	1.2	1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
感染症および寄生虫症				
頭部白癬			1	1.3
白癬感染	1	1.2		
足部白癬			3	3.8
癜風			2	2.5
歯膿瘍	1	1.2		
結核	5	6.2	2	2.5
上気道感染	4	4.9	4	5.1
尿道炎	1	1.2		
尿路感染	2	2.5	5	6.3
膣カンジダ症	3	3.7	1	1.3
膣感染			1	1.3
水痘			1	1.3
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9
アルコール中毒			1	1.3
動物咬傷	1	1.2		
第１度熱傷			1	1.3
挫傷	1	1.2	2	2.5
妊娠時の薬物暴露	1	1.2		
薬物毒性			1	1.3
顔面損傷			1	1.3
転倒	1	1.2		
上腕骨骨折	1	1.2		
損傷			2	2.5
関節損傷	2	2.5		
関節捻挫	2	2.5		
四肢損傷	1	1.2		
頚部損傷	1	1.2		

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
傷害、中毒および処置合併症				
骨盤骨折	1	1.2		
眼窩周囲血腫	1	1.2		
外傷後疼痛			1	1.3
処置による疼痛	3	3.7		
皮膚裂傷			1	1.3
軟部組織損傷	1	1.2	2	2.5
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	24	29.6	21	26.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3
血中アミラーゼ増加	1	1.2	3	3.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.2	1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.2	2	2.5
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5		
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3
ＣＤ４リンパ球減少	1	1.2	1	1.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	5	6.2	3	3.8
心電図Ｔ波逆転	1	1.2		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常			1	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	2.5	1	1.3
糸球体濾過率減少	2	2.5		
ヘモグロビン減少	1	1.2		
臨床検査異常	2	2.5	1	1.3
リパーゼ増加	1	1.2		
好中球数増加	1	1.2		
ペプシノーゲン１増加	1	1.2	1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
臨床検査				
トランスアミナーゼ上昇			5	6.3
トロポニンＩ			1	1.3
体重減少	5	6.2	3	3.8
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	35	43.2	33	41.8
食欲不振	6	7.4	8	10.1
食欲減退			2	2.5
脱水	1	1.2		
糖尿病	1	1.2		
コントロール不良の糖尿病	1	1.2		
痛風	1	1.2	2	2.5
高血糖	3	3.7	2	2.5
高ナトリウム血症			1	1.3
高尿酸血症	27	33.3	20	25.3
低カリウム血症	3	3.7	4	5.1
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	40	49.4	39	49.4
関節痛	22	27.2	29	36.7
関節炎	2	2.5	1	1.3
背部痛	8	9.9	9	11.4
滑液包炎			1	1.3
肋軟骨炎			1	1.3
線維筋痛	1	1.2	2	2.5
側腹部痛	2	2.5		
関節硬直	1	1.2		
関節腫脹			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害				
筋痙縮	3	3.7	3	3.8
筋力低下			1	1.3
筋骨格痛	4	4.9	4	5.1
筋痛	7	8.6	6	7.6
筋炎	1	1.2		
頚部痛	2	2.5	1	1.3
骨関節炎			1	1.3
四肢痛	4	4.9	2	2.5
肩回旋筋腱板症候群	1	1.2		
全身性エリテマトーデス			1	1.3
腱炎	1	1.2		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3
皮膚良性新生物	1	1.2		
乳腺線維腺腫			1	1.3
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	32	39.5	39	49.4
灼熱感	2	2.5	2	2.5
手根管症候群			1	1.3
脳血管発作			1	1.3
痙攣			1	1.3
脱髄			1	1.3
浮動性めまい	10	12.3	11	13.9
顔面神経麻痺	2	2.5		
頭痛	17	21.0	23	29.1
不全片麻痺			1	1.3
知覚過敏	1	1.2		
反射亢進			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
神経系障害				
感覚鈍麻	2	2.5	1	1.3
記憶障害	1	1.2		
神経系障害	1	1.2		
神経痛			1	1.3
末梢性ニューロパシー	2	2.5	4	5.1
錯感覚	4	4.9	4	5.1
ヘルペス後神経痛	1	1.2		
失神寸前の状態			1	1.3
坐骨神経痛	1	1.2		
傾眠	1	1.2		
失神			1	1.3
振戦			2	2.5
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	4	4.9	2	2.5
自然流産	1	1.2	1	1.3
妊娠	4	4.9	2	2.5
精神障害				
** CLASS TOTAL **	17	21.0	17	21.5
激越			1	1.3
不安	2	2.5	1	1.3
錯乱状態	1	1.2		
うつ病	7	8.6	2	2.5
希死念慮を有するうつ病	1	1.2		
軽躁			1	1.3
不眠症	10	12.3	12	15.2
リビドー減退	2	2.5	1	1.3
暗夜恐怖			1	1.3
自殺念慮			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	5	6.3
排尿困難	1	1.2	2	2.5
血尿	2	2.5	1	1.3
白血球尿			1	1.3
蛋白尿	1	1.2	1	1.3
腎障害			1	1.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9
無月経	2	2.5	1	1.3
良性前立腺肥大症			1	1.3
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	2	2.5		
月経困難症	1	1.2		
勃起不全	2	2.5	1	1.3
性器分泌物	1	1.2		
性器出血			1	1.3
女性化乳房	2	2.5	3	3.8
月経過多	2	2.5	2	2.5
乳頭痛	2	2.5		
骨盤痛	1	1.2		
陰茎分泌物	1	1.2		
多嚢胞性卵巣			1	1.3
陰部そう痒症	1	1.2	1	1.3
精巣腫脹			1	1.3
子宮頚部びらん	1	1.2		
膣分泌物			1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	35	43.2	29	36.7
喘息	2	2.5	3	3.8
気管支痙攣	1	1.2		
慢性閉塞性肺疾患			2	2.5
咳嗽	8	9.9	8	10.1
呼吸困難	6	7.4	3	3.8
労作性呼吸困難			3	3.8
鼻出血			1	1.3
喀血	14	17.3	16	20.3
咽頭紅斑	1	1.2	1	1.3
咽喉頭疼痛	4	4.9	1	1.3
胸膜痛	5	6.2	2	2.5
気胸	1	1.2		
肺空洞形成	1	1.2		
ラ音	1	1.2		
アレルギー性鼻炎	3	3.7	2	2.5
鼻漏			4	5.1
低音性連続性ラ音	2	2.5		
咽喉刺激感	1	1.2		
喘鳴			1	1.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	28	34.6	25	31.6
ざ瘡	2	2.5		
皮膚嚢腫			1	1.3
皮膚炎	1	1.2	1	1.3
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5	1	1.3
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
皮膚乾燥	3	3.7	1	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害				
斑状出血			1	1.3
湿疹	2	2.5		
紅斑	1	1.2	1	1.3
多汗症	1	1.2		
過角化			1	1.3
皮膚粘膜発疹			1	1.3
光線過敏性反応			1	1.3
色素沈着障害			1	1.3
多形日光疹			1	1.3
そう痒症	15	18.5	11	13.9
全身性そう痒症	1	1.2	1	1.3
発疹	4	4.9	6	7.6
毛孔性皮疹			1	1.3
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3
斑状皮疹	2	2.5	1	1.3
丘疹	2	2.5	2	2.5
そう痒性皮疹			1	1.3
瘢痕	1	1.2		
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
皮膚変色	1	1.2	1	1.3
皮膚色素過剰	1	1.2	1	1.3
皮膚色素減少			1	1.3
皮膚潰瘍	1	1.2		
蕁麻疹	1	1.2		
社会環境				
** CLASS TOTAL **			3	3.8
パートナーの妊娠			3	3.8

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
外科および内科処置				
** CLASS TOTAL **	4	4.9		
外科手術	4	4.9		
血管障害				
** CLASS TOTAL **	6	7.4	5	6.3
深部静脈血栓症			1	1.3
拡張期高血圧	1	1.2		
血腫	1	1.2		
高血圧	3	3.7	2	2.5
低血圧			2	2.5
起立性低血圧	1	1.2		

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.6.12.2.1-15 有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT				
** CLASS TOTAL **	5	27.8	6	20.0
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **			1	3.3
腹痛			1	3.3
下痢			1	3.3
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **			1	3.3
肝硬変			1	3.3
肝炎			1	3.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	1	5.6	2	6.7
耳感染	1	5.6	1	3.3
ウイルス性胃腸炎			1	3.3
インフルエンザ			1	3.3
扁桃炎			1	3.3
傷害、中毒および処置合併症				
** CLASS TOTAL **	1	5.6	1	3.3
挫傷	1	5.6		
軟部組織損傷			1	3.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	1	5.6	1	3.3
関節痛			1	3.3
筋痙縮	1	5.6		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **			1	3.3
浮動性めまい			1	3.3
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	2	11.1	1	3.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
妊娠、産褥および周産期の状態				
自然流産	1	5.6		
子宮内胎児死亡			1	3.3
妊娠	1	5.6		
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **			1	3.3
血尿			1	3.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	1	5.6		
喀血	1	5.6		

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.1.1-2）

(54)

表 2.7.6.12.2.1-16 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED				
** CLASS TOTAL **	56	69.1	55	69.6
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8
上室性不整脈	1	1.2		
房室ブロック			1	1.3
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
洞性徐脈	1	1.2		
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1
難聴	2	2.5	2	2.5
両耳難聴	3	3.7		
片耳難聴	1	1.2	2	2.5
聴覚障害	1	1.2		
耳鳴	1	1.2	2	2.5
回転性めまい	1	1.2		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	3	3.8
眼そう痒症			1	1.3
羞明			1	1.3
霧視			1	1.3
視力低下	1	1.2		
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	29	35.8	29	36.7
腹痛	2	2.5		
上腹部痛	3	3.7	2	2.5
便秘			2	2.5
下痢	2	2.5		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
胃腸障害				
消化不良	2	2.5		
胃炎	9	11.1	4	5.1
舌炎	1	1.2		
悪心	12	14.8	16	20.3
嘔吐	10	12.3	13	16.5
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	5	6.3
無力症			1	1.3
胸部不快感			1	1.3
胸痛			2	2.5
疲労	1	1.2		
疼痛			1	1.3
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
過敏症			1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	3	3.7		
毛包炎	1	1.2		
インフルエンザ	1	1.2		
腟カンジダ症	1	1.2		
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	10	12.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3
血中アミラーゼ増加	1	1.2	2	2.5
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
臨床検査				
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5		
血中尿酸増加	1	1.2	1	1.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	4	4.9	2	2.5
心電図Ｔ波逆転	1	1.2		
リパーゼ増加	1	1.2		
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	13	16.5
食欲不振	1	1.2	3	3.8
痛風	1	1.2		
高血糖	1	1.2		
高尿酸血症	11	13.6	9	11.4
低カリウム血症	3	3.7	1	1.3
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2		
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	14	17.7
関節痛	8	9.9	11	13.9
筋痙縮	1	1.2		
筋痛	3	3.7	5	6.3
四肢痛			1	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
皮膚良性新生物	1	1.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
神経系障害				
灼熱感	1	1.2	1	1.3
浮動性めまい	8	9.9	5	6.3
頭痛	5	6.2	5	6.3
感覚鈍麻	1	1.2		
末梢性ニューロパシー			1	1.3
錯感覚	1	1.2	1	1.3
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
自然流産	1	1.2		
精神障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	6	7.6
不安			1	1.3
うつ病	1	1.2		
不眠症	2	2.5	5	6.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	6	7.4	2	2.5
無月経	1	1.2		
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	1	1.2		
勃起不全	2	2.5		
女性化乳房	1	1.2	1	1.3
乳頭痛	1	1.2		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3
呼吸困難	1	1.2		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	12	14.8	7	8.9
ざ瘡	1	1.2		
ざ瘡様皮膚炎	1	1.2		
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
そう痒症	7	8.6	2	2.5
全身性そう痒症	1	1.2		
発疹			3	3.8
全身性皮疹	1	1.2	1	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
蕁麻疹	1	1.2		
血管障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
拡張期高血圧	1	1.2		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 SAF.14（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.6.12.2.1-17 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED				
** CLASS TOTAL **	56	69.1	55	69.6
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8
上室性不整脈	1	1.2		
房室ブロック			1	1.3
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
洞性徐脈	1	1.2		
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1
難聴	2	2.5	2	2.5
両耳難聴	3	3.7		
片耳難聴	1	1.2	2	2.5
聴覚障害	1	1.2		
耳鳴	1	1.2	2	2.5
回転性めまい	1	1.2		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8
眼痛	1	1.2		
眼そう痒症			1	1.3
羞明			1	1.3
霧視			1	1.3
視力低下	1	1.2		
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	29	35.8	30	38.0
腹痛	2	2.5		
上腹部痛	3	3.7	2	2.5
便秘			2	2.5

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
胃腸障害				
下痢	2	2.5		
消化不良	2	2.5		
胃炎	9	11.1	4	5.1
舌炎	1	1.2		
悪心	12	14.8	16	20.3
急性膵炎			1	1.3
嘔吐	10	12.3	13	16.5
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	5	6.3
無力症			1	1.3
胸部不快感			1	1.3
胸痛			2	2.5
疲労	1	1.2		
疼痛			1	1.3
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
過敏症			1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	4	4.9		
毛包炎	1	1.2		
インフルエンザ	1	1.2		
乳腺炎	1	1.2		
膣カンジダ症	1	1.2		
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	11	13.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
臨床検査				
血中アミラーゼ増加	1	1.2	3	3.8
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5		
血中尿酸増加	1	1.2	1	1.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	4	4.9	2	2.5
心電図Ｔ波逆転	1	1.2		
リパーゼ増加	1	1.2		
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	13	16.5
食欲不振	1	1.2	3	3.8
痛風	1	1.2		
高血糖	1	1.2		
高尿酸血症	11	13.6	9	11.4
低カリウム血症	3	3.7	1	1.3
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2		
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	14	17.7
関節痛	8	9.9	11	13.9
筋痙縮	1	1.2		
筋痛	3	3.7	5	6.3
四肢痛			1	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
皮膚良性新生物	1	1.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9
灼熱感	1	1.2	1	1.3
浮動性めまい	8	9.9	5	6.3
頭痛	5	6.2	5	6.3
感覚鈍麻	1	1.2		
末梢性ニューロパシー			1	1.3
錯感覚	1	1.2	1	1.3
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
自然流産	1	1.2		
精神障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	6	7.6
不安			1	1.3
うつ病	1	1.2		
不眠症	2	2.5	5	6.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	6	7.4	2	2.5
無月経	1	1.2		
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	1	1.2		
勃起不全	2	2.5		
女性化乳房	1	1.2	1	1.3
乳頭痛	1	1.2		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3
呼吸困難	1	1.2		
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	13	16.0	7	8.9
ざ瘡	1	1.2		
ざ瘡様皮膚炎	1	1.2		
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
そう痒症	7	8.6	2	2.5
全身性そう痒症	1	1.2		
発疹			3	3.8
全身性皮疹	1	1.2	1	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
皮膚色素過剰	1	1.2		
蕁麻疹	1	1.2		
血管障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
拡張期高血圧	1	1.2		

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 SAF.14（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.6.12.2.1-18 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED				
** CLASS TOTAL **	71	87.7	73	92.4
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **			3	3.8
貧血			2	2.5
好酸球増加症			1	1.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5
狭心症	1	1.2		
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	24	29.6	20	25.3
伝音難聴			1	1.3
難聴	4	4.9	3	3.8
両耳難聴	6	7.4	4	5.1
片耳難聴	6	7.4	9	11.4
耳痛	1	1.2	2	2.5
聴覚障害	1	1.2	2	2.5
聴覚過敏			1	1.3
聴力低下	2	2.5	2	2.5
耳鳴	9	11.1	2	2.5
回転性めまい	1	1.2		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	4	4.9	4	5.1
眼そう痒症	1	1.2	1	1.3
羞明			1	1.3
霧視	2	2.5	1	1.3
視力低下	1	1.2	1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	44	54.3	43	54.4
腹痛	4	4.9	1	1.3
上腹部痛	6	7.4	6	7.6
便秘			1	1.3
下痢	6	7.4	1	1.3
消化不良	5	6.2	2	2.5
嚥下障害			1	1.3
心窩部不快感	1	1.2		
鼓腸			1	1.3
胃炎	11	13.6	6	7.6
舌炎	2	2.5		
悪心	25	30.9	28	35.4
流涎過多	1	1.2		
嘔吐	21	25.9	18	22.8
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	10	12.7
適用部位疼痛			2	2.5
無力症			1	1.3
胸部不快感			1	1.3
胸痛			1	1.3
疲労	1	1.2		
注射部位疼痛	10	12.3	4	5.1
倦怠感			1	1.3
疼痛			2	2.5
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
肝炎			1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3
過敏症	2	2.5	1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	5	6.2	3	3.8
毛包炎	1	1.2		
インフルエンザ	1	1.2		
口腔カンジダ症			1	1.3
皮下組織膿瘍			1	1.3
腟カンジダ症	3	3.7	1	1.3
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	12	15.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	2	2.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3
血中アミラーゼ増加	1	1.2	1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	2	2.5		
糸球体濾過率減少	2	2.5		
リパーゼ増加	1	1.2		
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8
体重減少	1	1.2		
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	27	33.3	27	34.2
食欲不振	1	1.2	7	8.9
痛風	1	1.2	2	2.5

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
代謝および栄養障害				
高尿酸血症	24	29.6	18	22.8
低カリウム血症	3	3.7	3	3.8
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	25	30.9	29	36.7
関節痛	18	22.2	24	30.4
関節炎	2	2.5		
背部痛			1	1.3
肋軟骨炎			1	1.3
関節硬直	1	1.2		
筋痙縮	3	3.7	3	3.8
筋骨格痛	1	1.2	2	2.5
筋痛	5	6.2	6	7.6
筋炎	1	1.2		
四肢痛			2	2.5
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
皮膚良性新生物	1	1.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	17	21.0	18	22.8
灼熱感	1	1.2	1	1.3
浮動性めまい	6	7.4	7	8.9
頭痛	8	9.9	8	10.1
感覚鈍麻	1	1.2		
末梢性ニューロパシー			2	2.5
錯感覚	2	2.5	2	2.5

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
神経系障害				
傾眠	1	1.2		
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
自然流産	1	1.2		
精神障害				
** CLASS TOTAL **	10	12.3	11	13.9
激越			1	1.3
不安	1	1.2	1	1.3
錯乱状態	1	1.2		
うつ病	1	1.2	1	1.3
軽躁			1	1.3
不眠症	9	11.1	7	8.9
リビドー減退			1	1.3
暗夜恐怖			1	1.3
自殺念慮			1	1.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	7	8.6	2	2.5
無月経	1	1.2		
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	2	2.5		
勃起不全	2	2.5		
女性化乳房	1	1.2	1	1.3
乳頭痛	2	2.5		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3
胸膜痛	1	1.2		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
アレルギー性鼻炎			1	1.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	15	18.5	12	15.2
ざ瘡	1	1.2		
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5		
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
紅斑			1	1.3
多汗症	1	1.2		
光線過敏性反応			1	1.3
そう痒症	8	9.9	6	7.6
全身性そう痒症	1	1.2		
発疹	1	1.2	3	3.8
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
蕁麻疹	1	1.2		
血管障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3
拡張期高血圧	1	1.2		
血腫	1	1.2		
低血圧			1	1.3

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 SAF.15（5.3.5.1.1-2）

表 2.7.6.12.2.1-19 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED				
** CLASS TOTAL **	74	91.4	74	93.7
血液およびリンパ系障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8
貧血			2	2.5
好酸球増加症	2	2.5	1	1.3
心臓障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5
狭心症	1	1.2		
房室ブロック	1	1.2		
徐脈	1	1.2		
右脚ブロック			1	1.3
伝導障害			1	1.3
洞性頻脈	1	1.2		
耳および迷路障害				
** CLASS TOTAL **	27	33.3	22	27.8
伝音難聴			1	1.3
難聴	4	4.9	4	5.1
両耳難聴	7	8.6	5	6.3
片耳難聴	7	8.6	9	11.4
耳痛	1	1.2	3	3.8
聴覚障害	1	1.2	2	2.5
聴覚過敏			1	1.3
聴力低下	2	2.5	2	2.5
耳鳴	10	12.3	3	3.8
回転性めまい	1	1.2		
内分泌障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3
甲状腺機能亢進症			1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
内分泌障害				
甲状腺機能低下症	2	2.5		
眼障害				
** CLASS TOTAL **	6	7.4	5	6.3
眼のアレルギー	1	1.2		
眼痛	1	1.2		
眼そう痒症	1	1.2	1	1.3
黄疸眼			1	1.3
羞明			1	1.3
霧視	2	2.5	1	1.3
視力低下	1	1.2	1	1.3
胃腸障害				
** CLASS TOTAL **	48	59.3	46	58.2
腹部膨満	1	1.2		
腹痛	4	4.9	2	2.5
上腹部痛	6	7.4	8	10.1
便秘			1	1.3
下痢	7	8.6	2	2.5
消化不良	8	9.9	3	3.8
嚥下障害			1	1.3
心窩部不快感	1	1.2		
鼓腸			1	1.3
胃炎	14	17.3	7	8.9
舌炎	2	2.5		
悪心	28	34.6	30	38.0
急性膵炎			1	1.3
流涎過多	1	1.2		
嘔吐	22	27.2	20	25.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態				
** CLASS TOTAL **	11	13.6	14	17.7
適用部位疼痛			2	2.5
無力症			1	1.3
胸部不快感			1	1.3
胸痛			1	1.3
薬物不耐性			1	1.3
疲労	1	1.2	1	1.3
熱感			1	1.3
注射部位疼痛	10	12.3	7	8.9
倦怠感			1	1.3
疼痛	1	1.2	2	2.5
肝胆道系障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5
肝炎	1	1.2	2	2.5
免疫系障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3
過敏症	3	3.7	1	1.3
感染症および寄生虫症				
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1
毛包炎	1	1.2	1	1.3
インフルエンザ	1	1.2		
乳腺炎	1	1.2		
口腔カンジダ症			1	1.3
皮下組織膿瘍	1	1.2	1	1.3
白癬感染	1	1.2		
膣カンジダ症	3	3.7	1	1.3
臨床検査				
** CLASS TOTAL **	11	13.6	14	17.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
臨床検査				
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3
血中アミラーゼ増加	1	1.2	1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.2	1	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	2	2.5		
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加			1	1.3
糸球体濾過率減少	2	2.5		
臨床検査異常			1	1.3
リパーゼ増加	1	1.2		
ペプシノーゲン１増加			1	1.3
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8
トロポニンＩ			1	1.3
体重減少	1	1.2		
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	28	34.6	28	35.4
食欲不振	2	2.5	7	8.9
痛風	1	1.2	2	2.5
高尿酸血症	24	29.6	18	22.8
低カリウム血症	3	3.7	4	5.1
低マグネシウム血症	1	1.2		
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3
筋骨格系および結合組織障害				
** CLASS TOTAL **	26	32.1	32	40.5
関節痛	22	27.2	26	32.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害				
関節炎	2	2.5		
背部痛			1	1.3
肋軟骨炎			1	1.3
線維筋痛			1	1.3
関節硬直	1	1.2		
筋痙縮	3	3.7	3	3.8
筋骨格痛	3	3.7	3	3.8
筋痛	5	6.2	6	7.6
筋炎	1	1.2		
四肢痛			2	2.5
全身性エリテマトーデス			1	1.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
皮膚良性新生物	1	1.2		
神経系障害				
** CLASS TOTAL **	23	28.4	22	27.8
灼熱感	2	2.5	1	1.3
痙攣			1	1.3
浮動性めまい	6	7.4	7	8.9
頭痛	10	12.3	8	10.1
感覚鈍麻	1	1.2		
記憶障害	1	1.2		
神経系障害	1	1.2		
神経痛			1	1.3
末梢性ニューロパシー	1	1.2	4	5.1
錯感覚	3	3.7	2	2.5
傾眠	1	1.2		

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
妊娠、産褥および周産期の状態				
** CLASS TOTAL **	1	1.2		
自然流産	1	1.2		
精神障害				
** CLASS TOTAL **	13	16.0	11	13.9
激越			1	1.3
不安	2	2.5	1	1.3
錯乱状態	1	1.2		
うつ病	3	3.7	1	1.3
軽躁			1	1.3
不眠症	9	11.1	7	8.9
リビドー減退			1	1.3
暗夜恐怖			1	1.3
自殺念慮			1	1.3
腎および尿路障害				
** CLASS TOTAL **			1	1.3
白血球尿			1	1.3
生殖系および乳房障害				
** CLASS TOTAL **	7	8.6	4	5.1
無月経	1	1.2		
乳房腫瘤			1	1.3
乳房痛			1	1.3
乳房圧痛	2	2.5		
勃起不全	2	2.5		
女性化乳房	2	2.5	3	3.8
乳頭痛	2	2.5		
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.5
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喀血	1	1.2		
胸膜痛	1	1.2		
アレルギー性鼻炎			1	1.3
皮膚および皮下組織障害				
** CLASS TOTAL **	23	28.4	16	20.3
ざ瘡	1	1.2		
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5	1	1.3
アレルギー性皮膚炎			1	1.3
紅斑	1	1.2	1	1.3
多汗症	1	1.2		
光線過敏性反応			1	1.3
多形日光疹			1	1.3
そう痒症	12	14.8	8	10.1
全身性そう痒症	1	1.2		
発疹	2	2.5	3	3.8
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3
斑状皮疹	1	1.2		
丘疹	2	2.5	1	1.3
そう痒性皮疹			1	1.3
脂漏性皮膚炎	1	1.2		
皮膚変色	1	1.2		
皮膚色素過剰	1	1.2	1	1.3
蕁麻疹	1	1.2		
血管障害				
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5
拡張期高血圧	1	1.2		
血腫	1	1.2		
高血圧	1	1.2	1	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR	
	N	%	N	%
血管障害				
低血圧			1	1.3

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(78) 参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 中間解析 SAF.15（5.3.5.1.1-2）

2.7.6.12.2.2　TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告（評価資料：5.3.5.1.1-3）

本項には，Rollover 期を除き全被験者が治験を終了（Week 120 まで）又は早期中止した時点の最終解析の結果を記載する。なお，主要解析及び中間解析の結果を中間報告【2.7.6.12.2.1 項】に示す。

(1) 概要

概要の計画部分を中間報告【2.7.6.12.2.1.(1)項】に示す。本治験は 2 つのステージ（Stage 1：探索的ステージ，Stage 2：有効性検証ステージ）で構成されており，各ステージの解析を別々に実施した。Stage 2 の主要解析では，全被験者が TMC207 又はプラセボによる 24 週間の治験薬投与期を完了（又は早期中止）した時点で解析を実施し，解析には [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを含めた。また，Stage 2 では中間解析［データカットオフ日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（有効性データ），[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日（安全性データ）］及び最終解析（データカットオフ日： [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施した。

本項には Rollover 期を除き全被験者が治験を終了（Week 120 まで）又は早期中止した時点の最終解析の結果を中心に示す。なお，Rollover 群の結果を最終報告補遺【2.7.6.12.2.3 項】に示す。

1) 統計手法

intent-to-treat（ITT）解析対象集団は，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，治験薬投与期にランダムに割り付け，1 回以上治験薬（TMC207／プラセボ）を投与した全被験者とした。

modified ITT（mITT）解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

- 発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）による培養結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者（すなわち，治験薬投与開始前に喀痰培養陽性が確定できなかった，又は治験薬投与開始から 8 週間後までの結果が得られなかった被験者）
- ランダム割付け前の DST（すなわち，ランダム割付け前の分離株を用いた DST）より，XDR-TB 若しくは薬剤感受性結核（DS-TB）の感染が認められた，又は MDR-TB と確定できなかった被験者

<u>薬物動態</u>

ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の喀痰中及び血漿中濃度は，記述統計量を用いて要約した。主要解析では母集団解析を行い，副次解析ではサブセット対象集団による解析を行った。ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとして，血漿中濃度-時間データより下記を算出した。

消失速度定数（λ_z），最終相における消失半減期（$t_{1/2term}$），経口クリアランス（CL/F）（ベダキリンのみ），見かけの分布容積（V_d/F）（ベダキリンのみ），最終定量可能時間の血漿中濃度（C_{last}），最終定量可能時間（t_{last}）

有効性

主要評価項目：

主要評価項目を治験薬投与期の喀痰培養陰性化までの時間とし，Week 24 までのデータを用いて主要解析及び中間解析を実施した。最終解析では本評価項目の解析を実施していない。

主な副次評価項目：

喀痰培養陰性化の反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）及び無反応例（non-responder：喀痰培養陰性化が認められなかった被験者）の割合を評価した。MDR-TB 治療開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

喀痰培養陰性化率の群間比較には，投与を共変量としたロジスティック回帰モデルを用いた。TMC207 群とプラセボ群の responder の割合の差を標準誤差で推定し，その 95%信頼区間（CI）を算出した。

- responder（missing=failure 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化せず，早期中止しなかった被験者
- non-responder（missing=failure 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」，「陰性化が認められた後に再陽性化」，又は最終評価結果に関わらず早期中止した被験者
- responder（no overruling 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化しなかった被験者
- non-responder（no overruling 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」又は「陰性化が認められた後に再陽性化」であった被験者

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。同意説明文書への署名時から治験終了時までに認められたすべての有害事象の発現割合を期間ごとに，器官別大分類及び基本語別で集計した。

2) 結果

解析対象集団

ITT 解析対象集団は 160 例（TMC207 群 79 例，プラセボ群 81 例），mITT 解析対象集団は 132 例（TMC207 群 66 例，プラセボ群 66 例）であった。

ITT 解析対象集団のうち，mITT 解析対象集団から除外された 28 例の除外理由を表 2.7.6.12.2.2-1 に示す。

表 2.7.6.12.2.2-1 mITT 解析対象集団からの除外理由（ITT 解析対象集団）

Inclusion/Exclusion Reason for exclusion from mITT population n (%)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81	All subjects N = 160
Excluded from mITT	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)
MGIT results did not allow for primary efficacy evaluation[a]	6 (7.6)	3 (3.7)	9 (5.6)
Subject not MDR-TB / pre-XDR-TB[b]	6 (7.6)	11 (13.6)	17 (10.6)[c]
Subjects infected with DS or XDR-TB or subjects for whom the MDR-TB status could not be confirmed[b] and MGIT results did not allow for primary efficacy evaluation[a]	1 (1.3)	1 (1.2)	2 (1.3)[c]
Included in mITT[d]	66 (83.5)	66 (81.5)	132 (82.5)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation
[a] no evidence of culture positivity prior to first intake or no results during the first 8 weeks after first intake
[b] not confirmed based on subject's medical history (based on previous DST) or central DST results
[c] Of the 19 subjects who were excluded from the mITT population because they were infected with DS-TB or XDR-TB (or for whom the MDR-TB status could not be confirmed), 7 subjects were infected with an XDR *M. tuberculosis* strain, 8 with a DS *M. tuberculosis* strain, and 4 had an unknown extent of resistance of *M. tuberculosis* strain.
[d] Four subjects in the TMC207 group and 5 subjects in the placebo group for whom no MGIT results were available at baseline were included in the mITT population based on positive MGIT results during the first week of intake.

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.12.2.2-2 に示す。

表 2.7.6.12.2.2-2 被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

	ITT			mITT		
Baseline Characteristics - Subject Disposition	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All Subjects N = 132
Number of Subjects Entered (M/F)	52/27	49/32	101/59	45/21	40/26	85/47
Age: median (range), years	31.0 (18, 63)	35.0 (18, 61)	34.0 (18, 63)	32.0 (18, 63)	34.0 (18, 57)	33.5 (18, 63)
Race, n (%)	79	81	160	66	66	132
Black	29 (36.7)	27 (33.3)	56 (35.0)	24 (36.4)	25 (37.9)	49 (37.1)
Caucasian/white	8 (10.1)	12 (14.8)	20 (12.5)	6 (9.1)	8 (12.1)	14 (10.6)
Hispanic	13 (16.5)	15 (18.5)	28 (17.5)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
Oriental/asian	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	9 (13.6)	6 (9.1)	15 (11.4)
Other	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	17 (25.8)	32 (24.2)
Pooled center[a]	79	81	160	66	66	132
Asia	8 (10.1)	4 (4.9)	12 (7.5)	8 (12.1)	4 (6.1)	12 (9.1)
Eastern Europe	8 (10.1)	11 (13.6)	19 (11.9)	6 (9.1)	7 (10.6)	13 (9.8)
South Africa - All	43 (54.4)	45 (55.6)	88 (55.0)	37 (56.1)	42 (63.6)	79 (59.8)
South Africa - 1	17 (21.5)	18 (22.2)	35 (21.9)	14 (21.2)	17 (25.8)	31 (23.5)
South Africa - 2	14 (17.7)	14 (17.3)	28 (17.5)	13 (19.7)	13 (19.7)	26 (19.7)
South Africa - Other	12 (15.2)	13 (16.0)	25 (15.6)	10 (15.2)	12 (18.2)	22 (16.7)
South America	20 (25.3)	21 (25.9)	41 (25.6)	15 (22.7)	13 (19.7)	28 (21.2)
Extent of resistance of *M. tuberculosis*	79	77	156	66	66	132
DS-TB	4 (5.1)	4 (5.2)	8 (5.1)	0	0	0
MDR-TB[b]	75 (94.9)	73 (94.8)	148 (94.9)	66 (100)	66 (100)	132 (100)
$MDR_{H\&R}$-TB	40 (50.6)	47 (61.0)	87 (55.8)	39 (59.1)	46 (69.7)	85 (64.4)
pre-XDR-TB	16 (20.3)	12 (15.6)	28 (17.9)	15 (22.7)	12 (18.2)	27 (20.5)
XDR-TB	3 (3.8)	4 (5.2)	7 (4.5)	0	0	0

Baseline Characteristics - Subject Disposition	ITT			mITT		
	TMC207/ BR N = 79	Placebo/ BR N = 81	All Subjects N = 160	TMC207/ BR N = 66	Placebo/ BR N = 66	All Subjects N = 132
Cavitations (as stratified)	79	81	160	66	66	132
Cavitations >= 2 cm in Both Lungs	13 (16.5)	16 (19.8)	29 (18.1)	12 (18.2)	15 (22.7)	27 (20.5)
Cavitations >= 2 cm in One Lung Only	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	42 (63.6)	41 (62.1)	83 (62.9)
No Cavitations or Cavitations < 2 cm	16 (20.3)	16 (19.8)	32 (20.0)	12 (18.2)	10 (15.2)	22 (16.7)
HIV status, n (%)	79	81	160	66	66	132
Negative	71 (89.9)	65 (80.2)	136 (85.0)	61 (92.4)	52 (78.8)	113 (85.6)
Positive	8 (10.1)	16 (19.8)	24 (15.0)	5 (7.6)	14 (21.2)	19 (14.4)
PZA susceptibility	65	68	133	56	59	115
Resistant	43 (66.2)	37 (54.4)	80 (60.2)	38 (67.9)	33 (55.9)	71 (61.7)
Susceptible	22 (33.8)	31 (45.6)	53 (39.8)	18 (32.1)	26 (44.1)	44 (38.3)
Completed	50 (63.3)	49 (60.5)	99 (61.9)	43 (65.2)	41 (62.1)	84 (63.6)
Discontinued	29 (36.7)	31 (38.3)	60 (37.5)	23 (34.8)	24 (36.4)	47 (35.6)
Adverse event	9 (11.4)	6 (7.4)	15 (9.4)	8 (12.1)	5 (7.6)	13 (9.8)
Subject ineligible to continue the trial	2 (2.5)	6 (7.4)	8 (5.0)	0	0	0
Subject is pregnant	3 (3.8)	2 (2.5)	5 (3.1)	3 (4.5)	2 (3.0)	5 (3.8)
Subject lost to follow-up	5 (6.3)	3 (3.7)	8 (5.0)	5 (7.6)	3 (4.5)	8 (6.1)
Subject non-compliant	3 (3.8)	7 (8.6)	10 (6.3)	2 (3.0)	7 (10.6)	9 (6.8)
Subject withdrew consent	6 (7.6)	7 (8.6)	13 (8.1)	5 (7.6)	7 (10.6)	12 (9.1)
Other	1 (1.3)	0	1 (0.6)	0	0	0
Rollover	0	1 (1.2)	1 (0.6)	0	1 (1.5)	1 (0.8)

ITT: intent-to-treat population; mITT: modified ITT population; DS: drug susceptible, $MDR_{H\&R}$: multi-drug resistant, excluding pre-XDR and XDR; XDR: extensively drug-resistant; PZA: pyrazinamide; INH: isoniazid; RMP: rifampicin.
[a] Individual centers with low numbers of randomized subjects were pooled together based on geographic region to account for possible differences in resistance patterns. The pooling of centers was determined prior to database lock of the primary efficacy analysis and prior to unblinding of the randomization codes. Centers of the Republic of South Africa were pooled in 'South Africa-other' unless the investigator was Diacon ('South Africa-1') or Pym ('South Africa-2').
[b] For 26 subjects (16.3%; i.e., 16 in the TMC207 group and 10 in the placebo group) in the ITT population and 20 subjects (15.2%; i.e., 12 in the TMC207 group and 8 in the placebo group) in the mITT population, no confirmation from the central laboratory of INH and RMP resistance was available. These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (based on previous DST).

薬物動態

副次解析：

Week 24 以降の薬物動態パラメータを表 2.7.6.12.2.2-3（ベダキリン）及び表 2.7.6.12.2.2-4（M2）に示す。

最終解析では，Week 28，32，36，48，60，72，84，96，及び 120 における TMC207 投与終了後のベダキリン及び M2 の薬物動態を評価した。

表 2.7.6.12.2.2-3 ベダキリンの薬物動態パラメータ（Week 24 以降）

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{last}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) + 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-24)
Follow-up beyond Week 24	
n	51[b]
C_{last}, ng/mL	72.02 ± 88.97
t_{last}, months	22.40 (13.93-23.40)
CL/F, L/h[a]	8.058 ± 3.510
V_d/F, L	55702 ± 42281
λ_z, 1/h	0.0001788 ± 0.00009616
$t_{1/2term}$, h	5340 ± 3329
$t_{1/2term}$, days	214.9 ± 131.2
$t_{1/2term}$, months	7.163 ± 4.374

[a] Determined during previous analysis based on data up to Week 24, 48 hours post dose
[b] n=45 for C_{last} and t_{last}, n=17 for CL/F and n=15 for V_d/F

表 2.7.6.12.2.2-4 M2 の薬物動態パラメータ（Week 24 以降）

Pharmacokinetics of M2 (mean ± SD, t_{last}: median [range])	400 mg TMC207 q.d. (Week 1 and 2) + 200 mg TMC207 t.i.w. (Week 3-24)
Follow-up beyond Week 24	
n	52[a]
C_{last}, ng/mL	19.04 ± 23.11
t_{last}, months	22.37 (8.43-23.40)
λ_z, 1/h	0.0001915 ± 0.0001037
$t_{1/2term}$, h	4984 ± 3174
$t_{1/2term}$, days	207.7 ± 132.2
$t_{1/2term}$, months	6.923 ± 4.407

M2 = N- monodesmethyl metabolite
[a] n=46 for C_{last} and t_{last}

有効性

mITT 解析対象集団における Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析及び no overruling 解析）を表 2.7.6.12.2.2-5，Week 24 に responder 又は non-responder であった被験者の最終評価時点の responder 及び non-responder の割合を表 2.7.6.12.2.2-6（missing=failure 解析）及び表 2.7.6.12.2.2-7（no overruling 解析）に，サブグループごとの喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）を表 2.7.6.12.2.2-8 に，それぞれ示す。

MDR-TB 治療開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

表 2.7.6.12.2.2-5 Week 24 及び最終評価時点の喀痰培養陰性化率
（missing=failure 解析及び no overruling 解析）（mITT 解析対象集団）

MGIT Response Rates - mITT	TMC207/BR N = 66		Placebo/BR N = 66		TMC207/BR vs Placebo/BR		
	N	n (%)	N	n (%)	Difference (SE)	95% CI	p-Value[a]
Week 24							
Responder (missing = failure)[b]	66	52 (78.8)	66	38 (57.6)	21.2 (7.90)	5.59, 36.83	0.008
Responder (no overruling)[c]	66	53 (80.3)	66	43 (65.2)	15.2 (7.64)	0.04, 30.26	0.049
Endpoint							
Responder (missing = failure)[b]	66	41 (62.1)	66	29 (43.9)	18.2 (8.54)	1.28, 35.08	0.035
Responder (no overruling)[c]	66	52 (78.8)	66	41 (62.1)	16.7 (7.81)	1.22, 32.11	0.035

[a] Logistic regression model
[b] Sputum culture conversion (defined as 2 consecutive negative cultures from sputa collected at least 25 days apart; all intermediate cultures have to be negative as well) had occurred, was not followed by a confirmed positive MGIT result, and the subject did not discontinue during the time frame of interest.
[c] Sputum culture conversion had occurred and was not followed by a confirmed positive MGIT result.
N = number of subjects; n = number of subjects with observation

表 2.7.6.12.2.2-6 Week 24 に responder 又は non-responder であった被験者の
最終評価時点の responder 及び non-responder の割合
（missing=failure 解析）（mITT 解析対象集団）

Response Rates at Endpoint vs Response Rates at Week 24 - Missing = Failure - mITT n (%)	TMC207/BR Week 24		Placebo/BR Week 24	
	Non-Responder N = 14	Responder N = 52	Non-Responder N = 28	Responder N = 38
Endpoint				
Non-Responder	14 (100.0)	11 (21.2)	24 (85.7)	13 (34.2)
Death - death after being converted	2 (14.3)	2 (3.8)	0	0
Death - failure to convert	0	0	1 (3.6)	0
Death - relapse	1 (7.1)	1 (1.9)	0	0
Discontinued after being converted	2 (14.3)	5 (9.6)	7 (25.0)	5 (13.2)
Failure to convert	8 (57.1)	0	14 (50.0)	0
Relapse	1 (7.1)	3 (5.8)	2 (7.1)	8 (21.1)
Responder	0	41 (78.8)	4 (14.3)	25 (65.8)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

表 2.7.6.12.2.2-7 Week 24 に responder 又は non-responder であった被験者の
最終評価時点の responder 及び non-responder の割合
（no overruling 解析）（mITT 解析対象集団）

Response Rates at Endpoint vs Response Rates at Week 24 - Sensitivity Analysis - No Overruling - mITT n (%)	TMC207/BR Week 24		Placebo/BR Week 24	
	Non-Responder N = 13	Responder N = 53	Non-Responder N = 23	Responder N = 43
Endpoint				
Non-Responder	10 (76.9)	4 (7.5)	17 (73.9)	8 (18.6)
Responder	3 (23.1)	49 (92.5)	6 (26.1)	35 (81.4)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

表 2.7.6.12.2.2-8 サブグループごとの喀痰培養陰性化率

（missing=failure 解析）（mITT 解析対象集団）

MGIT Response Rates by Subgroups - Missing = Failure - mITT	TMC207/BR		Placebo/BR	
	N	n (%)	N	n (%)
Cavitation (as Stratified)				
No cavitations or cavitations < 2 cm	12	8 (66.7)	10	6 (60.0)
Cavitations >= 2 cm in one lung only	42	26 (61.9)	41	19 (46.3)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	12	7 (58.3)	15	4 (26.7)
Cavitation (X-Ray)				
No cavitations or cavitations < 2 cm	14	9 (64.3)	16	9 (56.3)
Cavitations >= 2 cm in one lung only	41	26 (63.4)	36	17 (47.2)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	11	6 (54.5)	14	3 (21.4)
Pooled Center				
Asia	8	6 (75.0)	4	3 (75.0)
Eastern europe	6	3 (50.0)	7	4 (57.1)
South-Africa-All	37	20 (54.1)	42	15 (35.7)
South-Africa - 1	14	7 (50.0)	17	6 (35.3)
South-Africa - 2	13	8 (61.5)	13	7 (53.8)
South-Africa - other	10	5 (50.0)	12	2 (16.7)
South-America	15	12 (80.0)	13	7 (53.8)
HIV Status at Baseline				
Negative	61	38 (62.3)	52	23 (44.2)
Positive	5	3 (60.0)	14	6 (42.9)
Extent of Resistance to *M. tuberculosis*				
$MDR_{H\&R}$-TB	39	27 (69.2)	46	20 (43.5)
pre-XDR-TB	15	9 (60.0)	12	5 (41.7)
Baseline PZA Susceptibility (MGIT960)				
Resistant	38	23 (60.5)	33	11 (33.3)
Susceptible	18	13 (72.2)	26	14 (53.8)
Baseline Injectables Susceptibility				
Resistant	9	6 (66.7)	8	4 (50.0)
Susceptible	45	30 (66.7)	50	21 (42.0)
Baseline Fluoroquinolone Susceptibility				
Resistant	6	3 (50.0)	4	1 (25.0)
Susceptible	48	33 (68.8)	54	24 (44.4)
Previous use of First Line Drugs				
No	6	5 (83.3)	8	5 (62.5)
Yes	60	36 (60.0)	58	24 (41.4)
Number of Potentially Active Drugs in BR at Baseline (AGAR)				
< 3 active drugs	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
>= 3 active drugs	40	30 (75.0)	44	19 (43.2)
Number of Potentially Active Drugs in BR at Baseline (AGAR, C208 interim)				
< 3 active drugs	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
>= 3 active drugs	41	30 (73.2)	46	20 (43.5)
Baseline BMI				
< 18	24	13 (54.2)	29	11 (37.9)
>=18-<20	10	7 (70.0)	13	5 (38.5)
>=20-<25	28	19 (67.9)	18	9 (50.0)
>=25	4	2 (50.0)	6	4 (66.7)
Baseline Albumin Grade				
Grade 0	38	26 (68.4)	24	13 (54.2)
Grade 1	11	7 (63.6)	14	7 (50.0)
Grade 2	14	7 (50.0)	27	9 (33.3)
Grade 3	3	1 (33.3)	1	0

N = number of subjects; n = number of subjects with observation; PZA = pyrazinamide

微生物学的転帰と臨床的相関性：

胸部 X 線複合スコアは，肺の病変域及び空洞化レベルによって決定した。胸部 X 線複合スコアと微生物学的転帰の間に明確な相関性は認められなかった。胸部 X 線複合スコアと微生物学的転帰の群間差にも関連は認められなかった。ベースラインの胸部 X 線複合スコア（平均値）は responder（TMC207 群：7.63，プラセボ群：7.67）と比較して non-responder（TMC207 群：8.82，プラセボ群：9.36）でわずかに高かった。胸部 X 線複合スコアは Week 24 に responder 及び non-responder でともに減少し，最終評価時点まで維持された。しかしながら，TMC207 群の non-responder では Week 24 と比較して最終評価時点で，減少の程度が小さかった。TMC207 群の non-responder では，Week 24 の被験者数（6 例）は最終評価時点（14 例）と比較して少なかった。胸部 X 線複合スコアの平均値はベースラインから TMC207 群の responder で 3.20（52 例），non-responder で 1.39（14 例），プラセボ群の responder で 3.10（41 例），non-responder で 1.95（24 例）減少した。

体重が不変及び増減率が 5%超の被験者の割合は，各投与群でおおむね同程度であった。体重変動別の被験者の割合を最終の微生物学的転帰ごとに分類し解析した結果（no overruling 解析，mITT 解析対象集団），いずれの投与群においても体重増加率が 5%超の被験者の割合は，non-responder と比較して responder で高かったが，体重減少率が 5%超の被験者の割合は，responder と比較して non-responder で高かった。

薬剤感受性

TMC207 の最小発育阻止濃度（MIC）の測定には，2 つの方法［固形培地（7H11 寒天培地）及び液体培地（7H9 培養液）を用いた Resazurin Microtiter Assay（REMA）法］を用いた。2 つの方法でおおむね同様の結果が得られており，本項では固形培地（7H11 寒天培地）を用いた方法による TMC207 の MIC の結果のみを示す。115 例中 99 例の分離株のベースラインの発育阻止濃度は，0.06 μg/mL であった。分離株の 50%及び 90%の発育を阻止する MIC（MIC_{50}及び MIC_{90}）は，それぞれ 0.06 及び 0.12 μg/mL であった。ベースラインの TMC207 の MIC と responder の割合に明確な相関性は認められなかった。TMC207 群ではペアデータがある 11 例中 2 例の分離株で，最終評価時点に TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加（2 つの方法で増加）が認められた。

治験期間中に，BR 薬投与の有無に関わらず 1 種類以上の抗結核薬に対する耐性株が，TMC207 群ではペアデータがある 12 例中 2 例，プラセボ群ではペアデータがある 31 例中 16 例で認められた。TMC207 群では，エタンブトール及びカプレオマイシン耐性株が 1 例，ストレプトマイシン耐性株が他の 1 例で認められた。プラセボ群で最も多く認められた耐性株はオフロキサシン及びエタンブトール耐性株であり，それぞれ 27 例中 7 例，15 例中 6 例（いずれの被験者もベースライン時に感受性）で認められた。また，プラセボ群ではイソニアジド高濃度に対する耐性株が 1 例（被験者番号 208-4144）で認められた。本被験者は BR 薬としてイソニアジドを使用していなかった（ベースライン時の DST の結果はイソニアジド低濃度に対して耐性）。治験期間中に 1 種類以上の抗結核薬に対して耐性が変化した分離株が認められた被験者は，TMC207 群で 2 例，プラセボ群で 16 例であり，そのうち non-responder はそれぞれ 1 例及び 9 例であった（no overruling 解析）。これら 10 例のうち，プラセボ群の 6 例で *M. tuberculosis*（結核菌）が pre-超多

剤耐性（pre-XDR）又は XDR-TB に移行したが［5 例でベースライン時の pre-XDR 及び XDR-TB を除いた MDR-TB（$MDR_{H\&R}$-TB）から pre-XDR-TB に移行，1 例でベースライン時の pre-XDR-TB から XDR-TB に移行］，TMC207 群では pre-XDR 又は XDR-TB への移行は認められなかった。

TMC207 とその他の抗結核薬の交差耐性を評価した結果，いずれの投与群でもベースラインの抗結核薬に対する耐性とベースラインの TMC207 の MIC の間に明確な相関性は認められなかった。

安全性

有害事象：

ITT 解析対象集団における有害事象の要約（結核治療期）を表 2.7.6.12.2.2-9 に示す。

TMC207 群の 79 例中 10 例，プラセボ群の 81 例中 2 例が，治験期間中又は早期中止後の生存確認フォローアップ中に死亡した。

7 例［TMC207 群：6 例（7.6%），プラセボ群：1 例（1.2%）］が治験期間中に死亡した。7 例中 4 例（TMC207 群：3 例，プラセボ群：1 例）は結核治療期に発現した重篤な有害事象により死亡した。これらの死亡に至った重篤な有害事象の内訳は，TMC207 群の 2 例で結核及び 1 例でアルコール中毒，プラセボ群の 1 例で喀血であった。TMC207 投与期間中の死亡は，アルコール中毒による死亡例のみであった。治験担当医師は，TMC207 群の 3 例で認められた死亡に至った重篤な有害事象と TMC207 との因果関係を「関連なし」，プラセボ群の 1 例で認められた死亡に至った重篤な有害事象と TMC207／プラセボとの因果関係を「多分なし」と判断した。また，結核無治療追跡調査期に発現した重篤な有害事象により，TMC207 群の別の 3 例が死亡した。死因は，それぞれ脳血管発作，腹膜炎及び敗血症性ショック，肝炎及び肝硬変であった。治験担当医師は，これらの事象の TMC207 との因果関係を「関連なし」と判断した。

早期中止後に生存確認フォローアップに移行した 40 例（TMC207 群：17 例，プラセボ群：23 例）の長期生存データを収集した。TMC207 群の 4 例及びプラセボ群の 1 例が治験薬投与中止後に死亡し，このうち，TMC207 群の 2 例及びプラセボ群の 1 例は治験実施計画書の不遵守のため中止した。これらの被験者は最終評価時点で non-responder であり，結核に関連した疾患により死亡した。TMC207 群の別の 1 例ではベースライン時に XDR-TB 感染が認められたため，治験薬投与を中止し，本被験者は最終評価時点で non-responder であり，結核に関連した疾患により死亡した。TMC207 群の他の 1 例は有害事象（トランスアミナーゼ上昇）により中止し，本被験者は最終評価時点で non-responder であり，自動車事故により死亡した。治験期間中のすべての評価時点で，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔の異常（500 ms 以上）を認めた死亡例はいなかった。

結核治療期に，TMC207 群の 18 例（22.8%）及びプラセボ群の 15 例（18.5%）が重篤な有害事象を発現した。いずれかの投与群で認められた重篤な有害事象は，結核，喀血，肺結核，肺炎及び外科手術であった。結核無治療追跡調査期に，TMC207 群の 7 例（10.8%）及びプラセボ群の 1 例（2.3%）で重篤な有害事象が認められた。これらの各事象の発現例数は，各投与群で 1 例のみであった。

TMC207／プラセボ投与中止に至った有害事象は，TMC207 群 4 例（5.1%），プラセボ群 5 例（6.2%）に発現した。BR 薬の投与中止に至った有害事象は，中間解析のデータカットオフ日後，

BR 薬の投与中止に至った有害事象を発現した TMC207 群の 1 例が追加され，合計で TMC207 群 10 例（12.7%），プラセボ群 10 例（12.3%）に発現した。

結核治療期の有害事象発現割合は，TMC207 群で 98.7%，プラセボ群で 97.5%であった。TMC207 群で多く認められた（発現割合が 10%を超える）有害事象のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が 5%を超えて高かった有害事象は，関節痛（すべて Grade 3 以下），頭痛（すべて Grade 3 以下）及び鼻咽頭炎（すべて Grade 2 以下）であった。結核無治療追跡調査期の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現割合は，TMC207 群で 9.2%，プラセボ群で 2.3%であった。

注目すべき有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）標準検索式（SMQ）により特定した。結核治療期の薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現割合は，TMC207 群 15.2%，プラセボ群 6.2%であった。これらの事象はすべて重篤な有害事象とは報告されなかったが，TMC207 群では TMC207 の投与中止に至ったトランスアミナーゼ上昇が 3 例に認められた。これら 3 例中 2 例で，B 型肝炎が有害事象として同時に報告された。急性膵炎関連事象（SMQ），重症皮膚副作用関連事象（SMQ）及びトルサード　ド　ポアン／QT 延長関連事象（SMQ）の発現割合は，TMC207 群 5.1%，プラセボ群 4.9%であった。基本語のトルサード　ド　ポアンとして報告された有害事象はなかった。治験期間中に横紋筋融解／ミオパシー関連事象（SMQ）が認められた被験者はいなかった。Grade 3 の重篤な有害事象として膵炎 1 例（3 件），プラセボ投与中止に至った Grade 3 の有害事象として血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加（各 1 件）が報告されたが，これら以外に重篤な有害事象又は治験薬投与中止に至った有害事象として報告された事象はなかった。

表 2.7.6.12.2.2-9 有害事象の要約（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

Safety (ITT Population)	TMC207/BR N = 79	Placebo/BR N = 81
Most frequent AEs (reported in > 10% of subjects in TMC207 group during Overall Treatment phase), n (%)		
悪心	32 (40.5)	30 (37.0)
関節痛	29 (36.7)	22 (27.2)
嘔吐	23 (29.1)	22 (27.2)
頭痛	23 (29.1)	18 (22.2)
高尿酸血症	20 (25.3)	27 (33.3)
喀血	16 (20.3)	14 (17.3)
不眠症	13 (16.5)	10 (12.3)
そう痒症	11 (13.9)	15 (18.5)
浮動性めまい	11 (13.9)	11 (13.6)
鼻咽頭炎	11 (13.9)	4 (4.9)
上腹部痛	10 (12.7)	8 (9.9)
胸痛	10 (12.7)	8 (9.9)
片耳難聴	10 (12.7)	7 (8.6)
胃炎	9 (11.4)	16 (19.8)
注射部位疼痛	9 (11.4)	10 (12.3)
背部痛	9 (11.4)	8 (9.9)
食欲不振	9 (11.4)	6 (7.4)
発熱	8 (10.1)	7 (8.6)
n (%) with at least 1 AE	78 (98.7)	79 (97.5)
n (%) with at least 1 TB-related AE	36 (45.6)	44 (54.3)
n (%) with at least 1 grade 3-4 AE	34 (43.0)	29 (35.8)
n (%) with at least 1 SAE	18 (22.8)	15 (18.5)
n (%) with at least 1 AE leading to permanent stop of TMC207/placebo	4 (5.1)	5 (6.2)
n (%) with at least 1 AE leading to permanent stop of BR	10 (12.7)	10 (12.3)

N = number of subjects; n = number of subjects with observation

臨床検査値：

最終解析における結核治療期の臨床検査値異常の結果は，中間解析の結果と同様であった。

治験薬投与期のいずれの投与群でも，クレアチンホスホキナーゼ（CPK），CPK-心筋型（CPK-MB），クレアチニン，尿酸，アルブミン，ヘモグロビン，リンパ球（%）及び総ビリルビン（平均値）は経時的にわずかに増加し，ガストリン，血小板数，白血球数，好中球（%）及び総好中球数（平均値）は経時的に減少した。ペプシノゲン I 及び II では治験薬に関連した変動を認めなかった。トロポニン I 及びトリプシン様因子（平均値）の経時的な変動は認められなかった。治験薬投与期にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）（平均値及び中央値）の経時的な増加がいずれの投与群でも認められ，Week 24 以降も増加した。

結核治療期に認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常（発現割合が 5.0%超）のうち，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かったもの（差が 5%超）は，白血球数増加，AST 増加，GGT 増加及び ALT 増加であった。結核治療期に Grade 3 又は 4 の AST 増加が TMC207 群の 9 例，プラセボ群の 4 例に認められ，そのうち，Grade 3 又は 4 の AST 増加に関連した Grade 3 又は 4 の ALT 増加が TMC207 群の 5 例，プラセボ群の 2 例に，Grade 3 又は 4 の GGT 増加が TMC207 群の 6 例，プラセボ群の 1 例に，Grade 2 の総ビリルビン増加が TMC207 群の 2 例に認められた。また，TMC207 群の 1 例が Hy's Law の臨床検査基準に合致したが，本被験者の肝毒性は TMC207 が原因ではなく，BR 薬及びアルコール乱用が原因と考えられた。結核治療期に発現割合が高かったグレード分類に該当した臨床検査値異常のうち，プラセボ群と比較して

TMC207 群で発現割合が高かったもの（差が 5%超）は，AST 増加，ALT 増加，膵アミラーゼ増加，ALP 増加，GGT 増加及び高ナトリウム血症であった。

グレード分類に該当しなかった臨床検査値異常のうち，結核治療期に発現割合が高く，プラセボ群と比較して TMC207 群で発現割合が高かったもの（差が 5%超）は，基準値を上回る乳酸脱水素酵素，好塩基球（%），及び基準値を下回る単球（%）であった。

バイタイルサイン及び心電図：

TMC207 群の QTcF 間隔（平均値）はベースラインと比較して Week 1 から増加し，Week 5 から増加量は 10 ms を超え，Week 24 まで維持された。その後 QTcF 間隔はおおむね減少した。プラセボ群では Week 24 の治験薬投与から 5 時間後のベースラインからの増加（15.6 ms）を除き，ベースラインからの変動はわずかであった。各評価日における治験薬投与 5 時間後の QTcF 間隔のベースラインからの変化量は，Week 24 のプラセボ群を除き，いずれの投与群でも各評価日の投与前と同程度であった。本結果からベダキリンの最高血漿中濃度（C_{max}）と QTcF 間隔延長との間に直接的な関連性は認められなかったが，TMC207 の効果発現が遅延する傾向は否定できなかった。最終解析では，中間解析以降，結核治療期に新たに心電図異常が認められた被験者はいなかった。結核治療期に QTcF 間隔が TMC207 群の 1 例で 500 ms を超え，60 ms 超の増加が TMC207 群 10 例（13.0%），プラセボ群 2 例（2.5%）で認められた。これらの 60 ms 超の増加が認められた被験者では，TMC207 群の 4 例及びプラセボ群の 2 例で，QTcF 間隔が 450 ms を超えた。臥位脈拍数（平均値）はいずれの投与群でも治験薬投与開始後 24 週間でわずかに減少したが，臥位収縮期血圧は経時的に上昇し，結核治療期終了時に最大値となった。最終解析では，Grade 3 のバイタルサイン異常値として，結核治療期に臥位拡張期血圧の上昇が中間解析以降に新たに 1 例追加され，TMC207 群で合計 4 例（5.1%）に，臥位収縮期血圧の上昇がプラセボ群 2 例（2.5%）に認められた。

身体所見：

ベースライン後に身体所見の異常が認められた被験者数は，すべての項目でベースライン時と同程度又は経時的な減少が認められた。特に，呼吸器系に関連した異常で被験者数の減少が認められた。

肺切除：

TMC207 群の 4 例（5.1%），プラセボ群の 7 例（8.6%）が肺切除術を受けた。Day 126 に右肺の肺切除術（肺組織の培養は実施せず，本外科手術は結核治療に影響を及ぼさなかった）を受けた TMC207 群の 1 例（被験者番号 208-4382，再燃例）を除き，全被験者の施術日は治験薬投与期終了後であった。

結論

最終解析における有効性の結果は，中間解析の結果と同様であった。Week 24 の喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）は，プラセボ群と比較して TMC207 群で高く（TMC207 群：78.8%，プラセボ群：57.6%，P=0.008，ロジスティック回帰モデル），最終評価時点まで維持された

（TMC207 群：62.1%，プラセボ群：43.9%，P=0.035，ロジスティック回帰モデル）。TMC207 の MIC のベースラインから 4 倍以上の増加が認められた被験者は少数であり，臨床的意義は認められなかった。臨床的評価結果と微生物学的転帰との間に明確な相関性は認められなかった。喀痰培養陰性化率は TMC207 群で高く，結核菌の増殖が抑制された喀痰検体を用いて DST を行ったため，耐性が変化した結核菌が認められた被験者はプラセボ群と比較して TMC207 群で少なかった。その他の抗結核薬に対する耐性菌が認められた被験者の割合はプラセボ群で高く，そのうちの複数例で結核菌が pre-XDR-TB 又は XDR-TB に移行した。観察例数は少ないが，TMC207 は MDR-TB 患者において二次抗結核薬に対する耐性が変化し，XDR-TB へ移行することを阻止する可能性を有すると考えられた。

MDR-TB に対する BR 薬とともに TMC207 を併用投与したときの安全性は，中間解析と最終解析の結果で大きな差異は認められなかった。死亡例数の投与群間の不均衡を除き，最終解析の結果から新たな安全性上の懸念は認められなかった。TMC207 群の微生物学的転帰は良好であったにも関わらず，死亡例数［TMC207 群：10/79 例（12.7%），プラセボ群：2/81 例（2.5%）］に不均衡が認められたが，MDR-TB に対する多剤併用治療として TMC207 を 24 週間併用投与したときの忍容性は良好であった。死亡例数がプラセボ群と比較して TMC207 群で多かった理由は明確ではない。抗菌薬の使用が開始された頃の 11 年間（1950 年から 1960 年まで）に肺結核症の治療を受けていた 295 名の遺体の調査結果（Jenny S, et al. 1963）では，死因として進行性結核及び結核関連症状（活動性疾患に限らない）が多く認められた。本治験で報告された死因のうち，2 例以上の死因は結核のみであり，上記調査結果と同様な傾向であった。TMC207 投与期間中に死亡した 1 例を除き，死亡時期も TMC207／プラセボの最終投与 2～911 日後と広範囲であった。TMC207 群の死亡はいずれも治験薬と関連性がなかった。

Week 28 及び Week 120 の血漿中ベダキリン及び M2 濃度により算出した $t_{1/2term}$（平均値）は，ベダキリンで 214.9 日（7.2 カ月）及び M2 で 207.7 日（6.9 カ月）であった。$t_{1/2term}$ の範囲はベダキリンで 2.3~22.5 カ月及び M2 で 2.0~20.8 カ月であった。血漿中ベダキリン濃度は，測定可能な血液検体が得られた 46 例のうち 2 例を除き，最終来院時（治験薬最終投与から 96 週間後の Week 120 の来院）でも定量可能であった。

(2) 安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.2-10（結核治療期），表 2.7.6.12.2.2-11（結核無治療追跡調査期）に，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.2-12（結核治療期）に，BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.12.2.2-13（結核治療期），表 2.7.6.12.2.2-14（結核無治療追跡調査期）に示す。また，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細を【2.7.6.12.2.4 項】に，生存確認フォローアップ中に報告された死亡の叙述を【2.7.4.7 項】に示す。

表 2.7.6.12.2.2-10 有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT						
** CLASS TOTAL **	79	97.5	78	98.7	157	98.1
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	53	65.4	53	67.1	106	66.3
悪心	30	37.0	32	40.5	62	38.8
嘔吐	22	27.2	23	29.1	45	28.1
上腹部痛	8	9.9	10	12.7	18	11.3
胃炎	16	19.8	9	11.4	25	15.6
腹痛	6	7.4	6	7.6	12	7.5
下痢	15	18.5	5	6.3	20	12.5
便秘			4	5.1	4	2.5
消化不良	12	14.8	4	5.1	16	10.0
嚥下障害	2	2.5	3	3.8	5	3.1
鼓腸	1	1.2	2	2.5	3	1.9
歯痛	3	3.7	2	2.5	5	3.1
腹部膨満	1	1.2	1	1.3	2	1.3
下腹部痛	1	1.2	1	1.3	2	1.3
齲歯	1	1.2	1	1.3	2	1.3
舌炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
吐血			1	1.3	1	0.6
鼠径ヘルニア	1	1.2	1	1.3	2	1.3
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
逆流性食道炎			1	1.3	1	0.6
吐き戻し			1	1.3	1	0.6
腹部不快感	1	1.2			1	0.6
腹部圧痛	1	1.2			1	0.6
アフタ性口内炎	1	1.2			1	0.6
心窩部不快感	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(15)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
胃腸障害						
排便回数増加	1	1.2			1	0.6
痔出血	1	1.2			1	0.6
痔核	1	1.2			1	0.6
流涎過多	1	1.2			1	0.6
口内炎	1	1.2			1	0.6
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	44	54.3	41	51.9	85	53.1
鼻咽頭炎	4	4.9	11	13.9	15	9.4
インフルエンザ	9	11.1	6	7.6	15	9.4
咽頭炎	5	6.2	6	7.6	11	6.9
尿路感染	2	2.5	5	6.3	7	4.4
毛包炎	3	3.7	3	3.8	6	3.8
口腔カンジダ症	2	2.5	3	3.8	5	3.1
上気道感染	4	4.9	3	3.8	7	4.4
気管支炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
胃腸炎	3	3.7	2	2.5	5	3.1
Ｂ型肝炎			2	2.5	2	1.3
中耳炎	2	2.5	2	2.5	4	2.5
肺炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
肺結核	1	1.2	2	2.5	3	1.9
足部白癬			2	2.5	2	1.3
癜風			2	2.5	2	1.3
結核	5	6.2	2	2.5	7	4.4
ダニ皮膚炎	1	1.2	1	1.3	2	1.3
気管支拡張症			1	1.3	1	0.6
せつ			1	1.3	1	0.6
性器カンジダ症			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症						
下気道感染	1	1.2	1	1.3	2	1.3
骨盤内炎症性疾患			1	1.3	1	0.6
歯髄炎			1	1.3	1	0.6
膿胸			1	1.3	1	0.6
気道感染	2	2.5	1	1.3	3	1.9
鼻炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
皮下組織膿瘍	1	1.2	1	1.3	2	1.3
頭部白癬			1	1.3	1	0.6
腟カンジダ症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
水痘			1	1.3	1	0.6
体部白癬	3	3.7			3	1.9
ウイルス性気道感染	3	3.7			3	1.9
カンジダ性亀頭炎	1	1.2			1	0.6
癰	1	1.2			1	0.6
真菌性皮疹	1	1.2			1	0.6
陰部ヘルペス	1	1.2			1	0.6
蟯虫感染	1	1.2			1	0.6
帯状疱疹	1	1.2			1	0.6
乳腺炎	1	1.2			1	0.6
爪真菌症	1	1.2			1	0.6
口腔ヘルペス	1	1.2			1	0.6
外耳炎	1	1.2			1	0.6
爪囲炎	1	1.2			1	0.6
卵管卵巣炎	1	1.2			1	0.6
副鼻腔炎	1	1.2			1	0.6
白癬感染	1	1.2			1	0.6
歯膿瘍	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症						
尿道炎	1	1.2			1	0.6
ウイルス性上気道感染	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	33	40.7	40	50.6	73	45.6
頭痛	18	22.2	23	29.1	41	25.6
浮動性めまい	11	13.6	11	13.9	22	13.8
末梢性ニューロパシー	2	2.5	4	5.1	6	3.8
錯感覚	4	4.9	4	5.1	8	5.0
灼熱感	2	2.5	2	2.5	4	2.5
手根管症候群			1	1.3	1	0.6
脳血管発作			1	1.3	1	0.6
痙攣			1	1.3	1	0.6
脱髄			1	1.3	1	0.6
不全片麻痺			1	1.3	1	0.6
反射亢進			1	1.3	1	0.6
感覚鈍麻	2	2.5	1	1.3	3	1.9
神経痛			1	1.3	1	0.6
失神寸前の状態			1	1.3	1	0.6
傾眠	1	1.2	1	1.3	2	1.3
失神			1	1.3	1	0.6
振戦			1	1.3	1	0.6
顔面神経麻痺	2	2.5			2	1.3
知覚過敏	1	1.2			1	0.6
記憶障害	1	1.2			1	0.6
神経系障害	1	1.2			1	0.6
ヘルペス後神経痛	1	1.2			1	0.6
坐骨神経痛	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	40	49.4	39	49.4	79	49.4
関節痛	22	27.2	29	36.7	51	31.9
背部痛	8	9.9	9	11.4	17	10.6
筋痛	7	8.6	6	7.6	13	8.1
筋骨格痛	4	4.9	4	5.1	8	5.0
筋痙縮	3	3.7	3	3.8	6	3.8
線維筋痛	1	1.2	2	2.5	3	1.9
四肢痛	3	3.7	2	2.5	5	3.1
関節炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
滑液包炎			1	1.3	1	0.6
肋軟骨炎			1	1.3	1	0.6
関節腫脹			1	1.3	1	0.6
筋力低下			1	1.3	1	0.6
頚部痛	2	2.5	1	1.3	3	1.9
骨関節炎			1	1.3	1	0.6
全身性エリテマトーデス			1	1.3	1	0.6
側腹部痛	2	2.5			2	1.3
関節硬直	1	1.2			1	0.6
筋炎	1	1.2			1	0.6
肩回旋筋腱板症候群	1	1.2			1	0.6
腱炎	1	1.2			1	0.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	35	43.2	35	44.3	70	43.8
高尿酸血症	27	33.3	20	25.3	47	29.4
食欲不振	6	7.4	9	11.4	15	9.4
低カリウム血症	3	3.7	4	5.1	7	4.4
食欲減退			2	2.5	2	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害						
痛風	1	1.2	2	2.5	3	1.9
高血糖	3	3.7	2	2.5	5	3.1
高ナトリウム血症			2	2.5	2	1.3
低ナトリウム血症	2	2.5	1	1.3	3	1.9
過体重			1	1.3	1	0.6
脱水	1	1.2			1	0.6
糖尿病	1	1.2			1	0.6
コントロール不良の糖尿病	1	1.2			1	0.6
低マグネシウム血症	1	1.2			1	0.6
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	27	33.3	31	39.2	58	36.3
胸痛	8	9.9	10	12.7	18	11.3
注射部位疼痛	10	12.3	9	11.4	19	11.9
発熱	7	8.6	8	10.1	15	9.4
疲労	1	1.2	6	7.6	7	4.4
インフルエンザ様疾患	4	4.9	3	3.8	7	4.4
倦怠感	2	2.5	3	3.8	5	3.1
末梢性浮腫			3	3.8	3	1.9
非心臓性胸痛			2	2.5	2	1.3
疼痛	6	7.4	2	2.5	8	5.0
無力症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
胸部不快感	1	1.2	1	1.3	2	1.3
薬物不耐性			1	1.3	1	0.6
熱感			1	1.3	1	0.6
下肢腫瘤			1	1.3	1	0.6
悪寒	1	1.2			1	0.6
注入部位炎症	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
全身障害および投与局所様態						
易刺激性	1	1.2			1	0.6
粘膜の炎症	1	1.2			1	0.6
乾燥症	1	1.2			1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	35	43.2	31	39.2	66	41.3
喀血	14	17.3	16	20.3	30	18.8
咳嗽	8	9.9	7	8.9	15	9.4
労作性呼吸困難			4	5.1	4	2.5
鼻漏			4	5.1	4	2.5
喘息	2	2.5	3	3.8	5	3.1
呼吸困難	6	7.4	3	3.8	9	5.6
慢性閉塞性肺疾患			2	2.5	2	1.3
胸膜痛	5	6.2	2	2.5	7	4.4
アレルギー性鼻炎	3	3.7	2	2.5	5	3.1
気管支痙攣	1	1.2	1	1.3	2	1.3
鼻出血			1	1.3	1	0.6
咽頭紅斑	1	1.2	1	1.3	2	1.3
咽喉頭疼痛	4	4.9	1	1.3	5	3.1
咽喉刺激感	1	1.2	1	1.3	2	1.3
喘鳴			1	1.3	1	0.6
低音性連続性ラ音	2	2.5			2	1.3
気胸	1	1.2			1	0.6
肺空洞形成	1	1.2			1	0.6
ラ音	1	1.2			1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	27	34.2	56	35.0
片耳難聴	7	8.6	10	12.7	17	10.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
耳および迷路障害						
難聴	4	4.9	5	6.3	9	5.6
両耳難聴	7	8.6	5	6.3	12	7.5
耳痛	3	3.7	4	5.1	7	4.4
聴力低下	2	2.5	3	3.8	5	3.1
耳鳴	11	13.6	3	3.8	14	8.8
伝音難聴			2	2.5	2	1.3
聴覚障害	1	1.2	2	2.5	3	1.9
耳介腫脹			1	1.3	1	0.6
耳垢栓塞	4	4.9	1	1.3	5	3.1
感音性難聴			1	1.3	1	0.6
聴覚過敏			1	1.3	1	0.6
回転性めまい	2	2.5			2	1.3
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	28	34.6	25	31.6	53	33.1
そう痒症	15	18.5	11	13.9	26	16.3
発疹	4	4.9	6	7.6	10	6.3
丘疹	2	2.5	2	2.5	4	2.5
皮膚嚢腫			1	1.3	1	0.6
皮膚炎	1	1.2	1	1.3	2	1.3
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
アレルギー性皮膚炎			1	1.3	1	0.6
皮膚乾燥	3	3.7	1	1.3	4	2.5
紅斑	1	1.2	1	1.3	2	1.3
過角化			1	1.3	1	0.6
皮膚粘膜発疹			1	1.3	1	0.6
光線過敏性反応			1	1.3	1	0.6
色素沈着障害			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
多形日光疹			1	1.3	1	0.6
全身性そう痒症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
毛孔性皮疹	1	1.2	1	1.3	2	1.3
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
斑状皮疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
そう痒性皮疹			1	1.3	1	0.6
皮膚変色	1	1.2	1	1.3	2	1.3
皮膚色素過剰	1	1.2	1	1.3	2	1.3
皮膚色素減少			1	1.3	1	0.6
ざ瘡	2	2.5			2	1.3
湿疹	1	1.2			1	0.6
多汗症	1	1.2			1	0.6
斑状丘疹状皮疹	1	1.2			1	0.6
瘢痕	1	1.2			1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1.2			1	0.6
皮膚潰瘍	1	1.2			1	0.6
蕁麻疹	1	1.2			1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	24	29.6	23	29.1	47	29.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	5	6.3	7	4.4
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3	8	5.0
トランスアミナーゼ上昇			5	6.3	5	3.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1	5	3.1
血中アミラーゼ増加	1	1.2	3	3.8	4	2.5
心電図ＱＴ補正間隔延長	4	4.9	3	3.8	7	4.4
体重減少	5	6.2	3	3.8	8	5.0
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.2	2	2.5	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチン増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
血中ガストリン増加	2	2.5	1	1.3	3	1.9
ＣＤ４リンパ球減少	2	2.5	1	1.3	3	1.9
心電図Ｔ波逆転	1	1.2	1	1.3	2	1.3
γ－グルタミルトランスフェラーゼ異常			1	1.3	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	3.7	1	1.3	4	2.5
臨床検査異常	2	2.5	1	1.3	3	1.9
ペプシノーゲン１増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
プロトロンビン時間延長			1	1.3	1	0.6
トロポニンＩ			1	1.3	1	0.6
糸球体濾過率減少	2	2.5			2	1.3
ヘモグロビン減少	1	1.2			1	0.6
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6
好中球数増加	1	1.2			1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **	20	24.7	18	22.8	38	23.8
視力低下	2	2.5	5	6.3	7	4.4
眼そう痒症	3	3.7	3	3.8	6	3.8
アレルギー性結膜炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
眼刺激	1	1.2	2	2.5	3	1.9
流涙増加			2	2.5	2	1.3
霧視	3	3.7	2	2.5	5	3.1
皮質白内障			1	1.3	1	0.6
核性白内障			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(24)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
眼障害						
霰粒腫			1	1.3	1	0.6
結膜炎	3	3.7	1	1.3	4	2.5
角膜瘢痕			1	1.3	1	0.6
糖尿病性網膜症			1	1.3	1	0.6
眼痛	3	3.7	1	1.3	4	2.5
眼瞼そう痒症			1	1.3	1	0.6
黄疸眼			1	1.3	1	0.6
羞明			1	1.3	1	0.6
老視	1	1.2	1	1.3	2	1.3
網膜変性			1	1.3	1	0.6
白内障	3	3.7			3	1.9
翼状片	2	2.5			2	1.3
乱視	1	1.2			1	0.6
結膜充血	1	1.2			1	0.6
眼のアレルギー	1	1.2			1	0.6
遠視	1	1.2			1	0.6
精神障害						
** CLASS TOTAL **	17	21.0	18	22.8	35	21.9
不眠症	10	12.3	13	16.5	23	14.4
うつ病	7	8.6	3	3.8	10	6.3
激越			1	1.3	1	0.6
不安	2	2.5	1	1.3	3	1.9
軽躁			1	1.3	1	0.6
リビドー減退	2	2.5	1	1.3	3	1.9
暗夜恐怖			1	1.3	1	0.6
自殺念慮			1	1.3	1	0.6
錯乱状態	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
精神障害						
希死念慮を有するうつ病	1	1.2			1	0.6
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9	26	16.3
挫傷	1	1.2	2	2.5	3	1.9
損傷			2	2.5	2	1.3
軟部組織損傷	1	1.2	2	2.5	3	1.9
アルコール中毒			1	1.3	1	0.6
第１度熱傷			1	1.3	1	0.6
薬物毒性			1	1.3	1	0.6
顔面損傷			1	1.3	1	0.6
外傷後疼痛			1	1.3	1	0.6
皮膚裂傷			1	1.3	1	0.6
処置による疼痛	3	3.7			3	1.9
関節損傷	2	2.5			2	1.3
関節捻挫	2	2.5			2	1.3
動物咬傷	1	1.2			1	0.6
妊娠時の薬物暴露	1	1.2			1	0.6
転倒	1	1.2			1	0.6
上腕骨骨折	1	1.2			1	0.6
四肢損傷	1	1.2			1	0.6
頚部損傷	1	1.2			1	0.6
骨盤骨折	1	1.2			1	0.6
眼窩周囲血腫	1	1.2			1	0.6
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9	26	16.3
女性化乳房	2	2.5	3	3.8	5	3.1
月経過多	2	2.5	2	2.5	4	2.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
生殖系および乳房障害						
無月経	2	2.5	1	1.3	3	1.9
良性前立腺肥大症			1	1.3	1	0.6
乳房腫瘤			1	1.3	1	0.6
乳房痛			1	1.3	1	0.6
勃起不全	2	2.5	1	1.3	3	1.9
性器出血			1	1.3	1	0.6
多嚢胞性卵巣			1	1.3	1	0.6
陰部そう痒症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
精巣腫脹			1	1.3	1	0.6
膣分泌物			1	1.3	1	0.6
乳房圧痛	2	2.5			2	1.3
乳頭痛	2	2.5			2	1.3
月経困難症	1	1.2			1	0.6
性器分泌物	1	1.2			1	0.6
骨盤痛	1	1.2			1	0.6
陰茎分泌物	1	1.2			1	0.6
子宮頚部びらん	1	1.2			1	0.6
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **	7	8.6	10	12.7	17	10.6
貧血	3	3.7	7	8.9	10	6.3
リンパ節症			2	2.5	2	1.3
好酸球増加症	2	2.5	1	1.3	3	1.9
白血球増加症	2	2.5	1	1.3	3	1.9
縦隔リンパ節腫脹			1	1.3	1	0.6
リンパ系障害			1	1.3	1	0.6
リンパ球減少症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
好中球増加症	1	1.2	1	1.3	2	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
血液およびリンパ系障害						
白血球減少症	1	1.2			1	0.6
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	6	7.6	19	11.9
不整脈			1	1.3	1	0.6
房室ブロック	1	1.2	1	1.3	2	1.3
右脚ブロック			1	1.3	1	0.6
伝導障害			1	1.3	1	0.6
洞性頻脈	3	3.7	1	1.3	4	2.5
頻脈	3	3.7	1	1.3	4	2.5
徐脈	2	2.5			2	1.3
狭心症	1	1.2			1	0.6
上室性不整脈	1	1.2			1	0.6
左脚ブロック	1	1.2			1	0.6
動悸	1	1.2			1	0.6
洞性徐脈	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	6	7.6	12	7.5
高血圧	3	3.7	3	3.8	6	3.8
低血圧			2	2.5	2	1.3
深部静脈血栓症			1	1.3	1	0.6
拡張期高血圧	1	1.2			1	0.6
血腫	1	1.2			1	0.6
起立性低血圧	1	1.2			1	0.6
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	5	6.3	8	5.0
排尿困難	1	1.2	2	2.5	3	1.9
血尿	2	2.5	2	2.5	4	2.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
腎および尿路障害						
白血球尿			1	1.3	1	0.6
蛋白尿	1	1.2	1	1.3	2	1.3
腎障害			1	1.3	1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	4	4.9	3	3.8	7	4.4
妊娠	4	4.9	3	3.8	7	4.4
自然流産	1	1.2	1	1.3	2	1.3
内分泌障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5	5	3.1
クッシング様			1	1.3	1	0.6
甲状腺機能亢進症			1	1.3	1	0.6
甲状腺機能低下症	3	3.7			3	1.9
肝胆道系障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5	3	1.9
肝炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
社会環境						
** CLASS TOTAL **			2	2.5	2	1.3
パートナーの妊娠			2	2.5	2	1.3
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **	5	6.2	1	1.3	6	3.8
過敏症	5	6.2	1	1.3	6	3.8
食物アレルギー	1	1.2			1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	2	1.3
乳腺線維腺腫			1	1.3	1	0.6
皮膚良性新生物	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
外科および内科処置						
** CLASS TOTAL **	4	4.9			4	2.5
外科手術	4	4.9			4	2.5

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE01（5.3.5.1.1-3）

(30)

表 2.7.6.12.2.2-11 有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY ADVERSE EVENT						
** CLASS TOTAL **	15	34.9	28	43.1	43	39.8
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	5	11.6	12	18.5	17	15.7
咽頭炎	1	2.3	3	4.6	4	3.7
インフルエンザ			2	3.1	2	1.9
鼻咽頭炎	1	2.3	2	3.1	3	2.8
扁桃炎			2	3.1	2	1.9
耳感染	1	2.3	1	1.5	2	1.9
ウイルス性胃腸炎			1	1.5	1	0.9
口腔カンジダ症			1	1.5	1	0.9
敗血症性ショック			1	1.5	1	0.9
足部白癬			1	1.5	1	0.9
上気道感染			1	1.5	1	0.9
腟感染			1	1.5	1	0.9
気管支炎	1	2.3			1	0.9
皮膚感染	1	2.3			1	0.9
尿路感染	1	2.3			1	0.9
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	7	10.8	8	7.4
腹痛			2	3.1	2	1.9
下痢			2	3.1	2	1.9
腹水			1	1.5	1	0.9
歯組織の壊死			1	1.5	1	0.9
びらん性食道炎			1	1.5	1	0.9
胃炎	1	2.3	1	1.5	2	1.9
痔出血			1	1.5	1	0.9
痔核			1	1.5	1	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
胃腸障害						
悪心			1	1.5	1	0.9
急性膵炎			1	1.5	1	0.9
慢性膵炎			1	1.5	1	0.9
腹膜炎			1	1.5	1	0.9
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	5	7.7	6	5.6
浮動性めまい	1	2.3	2	3.1	3	2.8
脳血管発作			1	1.5	1	0.9
知覚過敏			1	1.5	1	0.9
振戦			1	1.5	1	0.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	2	4.7	5	7.7	7	6.5
咳嗽			2	3.1	2	1.9
喀血	1	2.3	2	3.1	3	2.8
喘息			1	1.5	1	0.9
気管支痙攣			1	1.5	1	0.9
アレルギー性鼻炎			1	1.5	1	0.9
湿性咳嗽	1	2.3			1	0.9
傷害、中毒および処置合併症						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	3	4.6	4	3.7
挫傷	1	2.3	1	1.5	2	1.9
軟部組織損傷			1	1.5	1	0.9
上肢骨折			1	1.5	1	0.9
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	2	4.7	3	4.6	5	4.6
血中アミラーゼ増加			1	1.5	1	0.9
血中トリプシン増加			1	1.5	1	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(32)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
心電図ＱＴ補正間隔延長	1	2.3	1	1.5	2	1.9
リパーゼ増加			1	1.5	1	0.9
ペプシノーゲン１増加			1	1.5	1	0.9
トロポニン増加			1	1.5	1	0.9
ヘモグロビン減少	1	2.3			1	0.9
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	3	4.6	4	3.7
脱水			1	1.5	1	0.9
高尿酸血症			1	1.5	1	0.9
低マグネシウム血症			1	1.5	1	0.9
栄養障害			1	1.5	1	0.9
コントロール不良の糖尿病	1	2.3			1	0.9
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	2	4.7	3	4.6	5	4.6
関節痛			1	1.5	1	0.9
背部痛			1	1.5	1	0.9
頚部痛			1	1.5	1	0.9
筋痙縮	1	2.3			1	0.9
四肢痛	1	2.3			1	0.9
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	2	3.1	3	2.8
貧血			1	1.5	1	0.9
好酸球増加症			1	1.5	1	0.9
白血球増加症	1	2.3			1	0.9
肝胆道系障害						
** CLASS TOTAL **			2	3.1	2	1.9
胆嚢嚢胞			1	1.5	1	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
肝胆道系障害						
肝硬変			1	1.5	1	0.9
肝炎			1	1.5	1	0.9
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	2	3.1	3	2.8
血尿			1	1.5	1	0.9
頻尿			1	1.5	1	0.9
排尿困難	1	2.3			1	0.9
心臓障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.5	1	0.9
徐脈			1	1.5	1	0.9
眼障害						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	1	1.5	2	1.9
結膜炎			1	1.5	1	0.9
眼刺激	1	2.3			1	0.9
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	1	2.3	1	1.5	2	1.9
胸痛			1	1.5	1	0.9
疼痛	1	2.3			1	0.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **			1	1.5	1	0.9
甲状腺新生物			1	1.5	1	0.9
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	2	4.7	1	1.5	3	2.8
子宮内胎児死亡			1	1.5	1	0.9
自然流産	1	2.3			1	0.9
妊娠	1	2.3			1	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.5	1	0.9
斑状出血			1	1.5	1	0.9
社会環境						
** CLASS TOTAL **			1	1.5	1	0.9
パートナーの妊娠			1	1.5	1	0.9

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE01（5.3.5.1.1-3）

(35)

表 2.7.6.12.2.2-12 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED						
** CLASS TOTAL **	56	69.1	55	69.6	111	69.4
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	30	38.0	59	36.9
悪心	12	14.8	16	20.3	28	17.5
嘔吐	10	12.3	13	16.5	23	14.4
胃炎	8	9.9	5	6.3	13	8.1
上腹部痛	3	3.7	2	2.5	5	3.1
便秘			2	2.5	2	1.3
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
腹痛	2	2.5			2	1.3
下痢	2	2.5			2	1.3
消化不良	2	2.5			2	1.3
舌炎	1	1.2			1	0.6
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	9	11.1	14	17.7	23	14.4
関節痛	7	8.6	11	13.9	18	11.3
筋痛	3	3.7	5	6.3	8	5.0
四肢痛			1	1.3	1	0.6
筋痙縮	1	1.2			1	0.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	13	16.5	28	17.5
高尿酸血症	11	13.6	9	11.4	20	12.5
食欲不振	1	1.2	3	3.8	4	2.5
低カリウム血症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
痛風	1	1.2			1	0.6
高血糖	1	1.2			1	0.6
低マグネシウム血症	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
代謝および栄養障害						
低ナトリウム血症	1	1.2			1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	7	8.6	11	13.9	18	11.3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加			3	3.8	3	1.9
血中アミラーゼ増加	1	1.2	3	3.8	4	2.5
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8	3	1.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加			2	2.5	2	1.3
心電図ＱＴ補正間隔延長	3	3.7	2	2.5	5	3.1
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
血中尿酸増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中ガストリン増加	2	2.5			2	1.3
心電図Ｔ波逆転	1	1.2			1	0.6
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	15	18.5	11	13.9	26	16.3
浮動性めまい	8	9.9	5	6.3	13	8.1
頭痛	5	6.2	5	6.3	10	6.3
灼熱感	1	1.2	1	1.3	2	1.3
末梢性ニューロパシー			1	1.3	1	0.6
錯感覚	1	1.2	1	1.3	2	1.3
感覚鈍麻	1	1.2			1	0.6
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	7	8.9	20	12.5
発疹			3	3.8	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	7	8.6	2	2.5	9	5.6
アレルギー性皮膚炎			1	1.3	1	0.6
全身性皮疹	1	1.2	1	1.3	2	1.3
丘疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
ざ瘡	1	1.2			1	0.6
ざ瘡様皮膚炎	1	1.2			1	0.6
全身性そう痒症	1	1.2			1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1.2			1	0.6
皮膚色素過剰	1	1.2			1	0.6
蕁麻疹	1	1.2			1	0.6
精神障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	6	7.6	9	5.6
不眠症	2	2.5	5	6.3	7	4.4
不安			1	1.3	1	0.6
うつ病	1	1.2			1	0.6
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	5	6.3	7	4.4
胸痛			2	2.5	2	1.3
無力症			1	1.3	1	0.6
胸部不快感			1	1.3	1	0.6
疼痛	1	1.2	1	1.3	2	1.3
疲労	1	1.2			1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1	12	7.5
難聴	2	2.5	2	2.5	4	2.5
片耳難聴	1	1.2	2	2.5	3	1.9
耳鳴	1	1.2	2	2.5	3	1.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
耳および迷路障害						
感音性難聴			1	1.3	1	0.6
両耳難聴	3	3.7			3	1.9
聴覚障害	1	1.2			1	0.6
回転性めまい	1	1.2			1	0.6
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
房室ブロック			1	1.3	1	0.6
右脚ブロック			1	1.3	1	0.6
伝導障害			1	1.3	1	0.6
上室性不整脈	1	1.2			1	0.6
洞性徐脈	1	1.2			1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
眼そう痒症			1	1.3	1	0.6
羞明			1	1.3	1	0.6
霧視			1	1.3	1	0.6
眼痛	1	1.2			1	0.6
視力低下	1	1.2			1	0.6
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	2	2.5	8	5.0
乳房腫瘤			1	1.3	1	0.6
乳房痛			1	1.3	1	0.6
女性化乳房	1	1.2	1	1.3	2	1.3
勃起不全	2	2.5			2	1.3
無月経	1	1.2			1	0.6
乳房圧痛	1	1.2			1	0.6
乳頭痛	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
過敏症			1	1.3	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	1	1.3	2	1.3
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3	1	0.6
呼吸困難	1	1.2			1	0.6
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	3	3.7			3	1.9
毛包炎	1	1.2			1	0.6
インフルエンザ	1	1.2			1	0.6
膣カンジダ症	1	1.2			1	0.6
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
皮膚良性新生物	1	1.2			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
自然流産	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
拡張期高血圧	1	1.2			1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(40) 参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE14（5.3.5.1.1-3）

表 2.7.6.12.2.2-13 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED						
** CLASS TOTAL **	75	92.6	74	93.7	149	93.1
胃腸障害						
** CLASS TOTAL **	48	59.3	46	58.2	94	58.8
悪心	28	34.6	30	38.0	58	36.3
嘔吐	22	27.2	20	25.3	42	26.3
上腹部痛	7	8.6	8	10.1	15	9.4
胃炎	15	18.5	8	10.1	23	14.4
消化不良	8	9.9	3	3.8	11	6.9
腹痛	4	4.9	2	2.5	6	3.8
下痢	7	8.6	2	2.5	9	5.6
便秘			1	1.3	1	0.6
嚥下障害			1	1.3	1	0.6
鼓腸			1	1.3	1	0.6
急性膵炎			1	1.3	1	0.6
舌炎	2	2.5			2	1.3
腹部膨満	1	1.2			1	0.6
心窩部不快感	1	1.2			1	0.6
流涎過多	1	1.2			1	0.6
筋骨格系および結合組織障害						
** CLASS TOTAL **	26	32.1	32	40.5	58	36.3
関節痛	22	27.2	26	32.9	48	30.0
筋痛	5	6.2	6	7.6	11	6.9
筋痙縮	3	3.7	3	3.8	6	3.8
筋骨格痛	3	3.7	3	3.8	6	3.8
四肢痛			2	2.5	2	1.3
背部痛			1	1.3	1	0.6
線維筋痛			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
筋骨格系および結合組織障害						
全身性エリテマトーデス			1	1.3	1	0.6
関節炎	2	2.5			2	1.3
関節硬直	1	1.2			1	0.6
筋炎	1	1.2			1	0.6
代謝および栄養障害						
** CLASS TOTAL **	29	35.8	28	35.4	57	35.6
高尿酸血症	25	30.9	18	22.8	43	26.9
食欲不振	2	2.5	7	8.9	9	5.6
低カリウム血症	3	3.7	4	5.1	7	4.4
痛風	1	1.2	2	2.5	3	1.9
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
低マグネシウム血症	1	1.2			1	0.6
耳および迷路障害						
** CLASS TOTAL **	27	33.3	22	27.8	49	30.6
片耳難聴	7	8.6	9	11.4	16	10.0
両耳難聴	7	8.6	5	6.3	12	7.5
難聴	4	4.9	4	5.1	8	5.0
耳痛	1	1.2	3	3.8	4	2.5
耳鳴	10	12.3	3	3.8	13	8.1
聴覚障害	1	1.2	2	2.5	3	1.9
聴力低下	2	2.5	2	2.5	4	2.5
伝音難聴			1	1.3	1	0.6
感音性難聴			1	1.3	1	0.6
聴覚過敏			1	1.3	1	0.6
回転性めまい	1	1.2			1	0.6
神経系障害						
** CLASS TOTAL **	23	28.4	22	27.8	45	28.1

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
神経系障害						
頭痛	10	12.3	8	10.1	18	11.3
浮動性めまい	6	7.4	7	8.9	13	8.1
末梢性ニューロパシー	1	1.2	4	5.1	5	3.1
錯感覚	3	3.7	2	2.5	5	3.1
灼熱感	2	2.5	1	1.3	3	1.9
痙攣			1	1.3	1	0.6
神経痛			1	1.3	1	0.6
感覚鈍麻	1	1.2			1	0.6
記憶障害	1	1.2			1	0.6
神経系障害	1	1.2			1	0.6
傾眠	1	1.2			1	0.6
皮膚および皮下組織障害						
** CLASS TOTAL **	23	28.4	16	20.3	39	24.4
そう痒症	12	14.8	8	10.1	20	12.5
発疹	2	2.5	3	3.8	5	3.1
ざ瘡様皮膚炎	2	2.5	1	1.3	3	1.9
アレルギー性皮膚炎			1	1.3	1	0.6
紅斑	1	1.2	1	1.3	2	1.3
光線過敏性反応			1	1.3	1	0.6
多形日光疹			1	1.3	1	0.6
全身性皮疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
丘疹	2	2.5	1	1.3	3	1.9
そう痒性皮疹			1	1.3	1	0.6
皮膚色素過剰	1	1.2	1	1.3	2	1.3
ざ瘡	1	1.2			1	0.6
多汗症	1	1.2			1	0.6
全身性そう痒症	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
皮膚および皮下組織障害						
斑状皮疹	1	1.2			1	0.6
脂漏性皮膚炎	1	1.2			1	0.6
皮膚変色	1	1.2			1	0.6
蕁麻疹	1	1.2			1	0.6
全身障害および投与局所様態						
** CLASS TOTAL **	11	13.6	14	17.7	25	15.6
注射部位疼痛	10	12.3	9	11.4	19	11.9
疼痛	2	2.5	2	2.5	4	2.5
無力症			1	1.3	1	0.6
胸部不快感			1	1.3	1	0.6
胸痛			1	1.3	1	0.6
薬物不耐性			1	1.3	1	0.6
疲労	1	1.2	1	1.3	2	1.3
熱感			1	1.3	1	0.6
倦怠感			1	1.3	1	0.6
臨床検査						
** CLASS TOTAL **	12	14.8	14	17.7	26	16.3
血中尿酸増加	3	3.7	5	6.3	8	5.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	1.2	4	5.1	5	3.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	2.5	4	5.1	6	3.8
トランスアミナーゼ上昇			3	3.8	3	1.9
血中アルカリホスファターゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中アミラーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼ増加			1	1.3	1	0.6
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3
血中クレアチニン増加			1	1.3	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	1.2	1	1.3	2	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
臨床検査						
臨床検査異常			1	1.3	1	0.6
ペプシノーゲン１増加			1	1.3	1	0.6
トロポニンＩ			1	1.3	1	0.6
心電図ＱＴ補正間隔延長	2	2.5			2	1.3
糸球体濾過率減少	2	2.5			2	1.3
リパーゼ増加	1	1.2			1	0.6
体重減少	1	1.2			1	0.6
精神障害						
** CLASS TOTAL **	13	16.0	11	13.9	24	15.0
不眠症	9	11.1	7	8.9	16	10.0
うつ病	3	3.7	2	2.5	5	3.1
激越			1	1.3	1	0.6
不安	2	2.5	1	1.3	3	1.9
軽躁			1	1.3	1	0.6
リビドー減退			1	1.3	1	0.6
暗夜恐怖			1	1.3	1	0.6
自殺念慮			1	1.3	1	0.6
錯乱状態	1	1.2			1	0.6
眼障害						
** CLASS TOTAL **	6	7.4	5	6.3	11	6.9
眼そう痒症	1	1.2	1	1.3	2	1.3
黄疸眼			1	1.3	1	0.6
羞明			1	1.3	1	0.6
霧視	2	2.5	1	1.3	3	1.9
視力低下	1	1.2	1	1.3	2	1.3
眼のアレルギー	1	1.2			1	0.6
眼痛	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
感染症および寄生虫症						
** CLASS TOTAL **	8	9.9	4	5.1	12	7.5
毛包炎	1	1.2	1	1.3	2	1.3
口腔カンジダ症			1	1.3	1	0.6
皮下組織膿瘍	1	1.2	1	1.3	2	1.3
膣カンジダ症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
インフルエンザ	1	1.2			1	0.6
乳腺炎	1	1.2			1	0.6
白癬感染	1	1.2			1	0.6
生殖系および乳房障害						
** CLASS TOTAL **	7	8.6	4	5.1	11	6.9
女性化乳房	2	2.5	3	3.8	5	3.1
乳房腫瘤			1	1.3	1	0.6
乳房痛			1	1.3	1	0.6
乳房圧痛	2	2.5			2	1.3
勃起不全	2	2.5			2	1.3
乳頭痛	2	2.5			2	1.3
無月経	1	1.2			1	0.6
血液およびリンパ系障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	3	3.8	5	3.1
貧血			2	2.5	2	1.3
好酸球増加症	2	2.5	1	1.3	3	1.9
心臓障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5	5	3.1
右脚ブロック			1	1.3	1	0.6
伝導障害			1	1.3	1	0.6
狭心症	1	1.2			1	0.6
房室ブロック	1	1.2			1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
心臓障害						
徐脈	1	1.2			1	0.6
洞性頻脈	1	1.2			1	0.6
肝胆道系障害						
** CLASS TOTAL **	1	1.2	2	2.5	3	1.9
肝炎	1	1.2	2	2.5	3	1.9
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	2	2.5	4	2.5
慢性閉塞性肺疾患			1	1.3	1	0.6
アレルギー性鼻炎			1	1.3	1	0.6
喀血	1	1.2			1	0.6
胸膜痛	1	1.2			1	0.6
血管障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	2	2.5	5	3.1
高血圧	1	1.2	1	1.3	2	1.3
低血圧			1	1.3	1	0.6
拡張期高血圧	1	1.2			1	0.6
血腫	1	1.2			1	0.6
内分泌障害						
** CLASS TOTAL **	2	2.5	1	1.3	3	1.9
甲状腺機能亢進症			1	1.3	1	0.6
甲状腺機能低下症	2	2.5			2	1.3
免疫系障害						
** CLASS TOTAL **	3	3.7	1	1.3	4	2.5
過敏症	3	3.7	1	1.3	4	2.5
腎および尿路障害						
** CLASS TOTAL **			1	1.3	1	0.6
白血球尿			1	1.3	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	PLACEBO/BR		TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%	N	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
皮膚良性新生物	1	1.2			1	0.6
妊娠、産褥および周産期の状態						
** CLASS TOTAL **	1	1.2			1	0.6
自然流産	1	1.2			1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE15（5.3.5.1.1-3）

(48)

表 2.7.6.12.2.2-14 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR		ALL SUBJECTS	
	N	%	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED				
** CLASS TOTAL **	1	1.5	1	0.9
代謝および栄養障害				
** CLASS TOTAL **	1	1.5	1	0.9
高尿酸血症	1	1.5	1	0.9

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE SYSTEM ORGAN CLASS IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 治験総括報告書 最終解析 TSFAE15（5.3.5.1.1-3）

(49)

2.7.6.12.2.3　TMC207-TiDP13-C208 試験 Stage 2 最終報告補遺（評価資料：5.3.5.1.1-4）

本項には，Rollover 群，International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰，及び生存データについて記載した。なお，主要解析及び中間解析の結果を中間報告【2.7.6.12.2.1 項】に，最終解析の結果を最終報告【2.7.6.12.2.2 項】に示す。

(1) 概要

概要の計画部分を中間報告【2.7.6.12.2.1.(1)項】に示す。本治験は 2 つのステージ（Stage 1：探索的ステージ，Stage 2：有効性検証ステージ）で構成されており，各ステージごとに解析した。Stage 2 の主要解析は，全被験者が TMC207 又はプラセボによる 24 週間の治験薬投与期を完了（又は早期に中止）した時点で実施した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのデータ）。また，Stage 2 では中間解析［データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日（有効性データ），[redacted]年[redacted]月[redacted]日（安全性データ）］及び最終解析（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施した。最終解析のデータカットオフ時点で Rollover 群の 1 例が継続中であり，本被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日の最終来院で治験下での治療を終了した。

1) Stage 2（有効性検証ステージ）

喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症と新規診断された患者に，TMC207 を background regimen（BR）薬と 24 週間併用投与したときの殺菌活性のプラセボに対する優越性を検証した。

本項では，以下の解析結果を示す。また，Rollover 解析までのタイムラインを図 2.7.6.12.2.3-1 に示す。

- 最終解析（Week 120）時点で継続中であった Rollover 例の解析結果
- modified intent-to-treat（mITT）解析対象集団における Week 120 の International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰
- 生存確認フォローアップを実施した早期中止例の生存データの最終更新結果［Rollover 例の最終来院（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで］

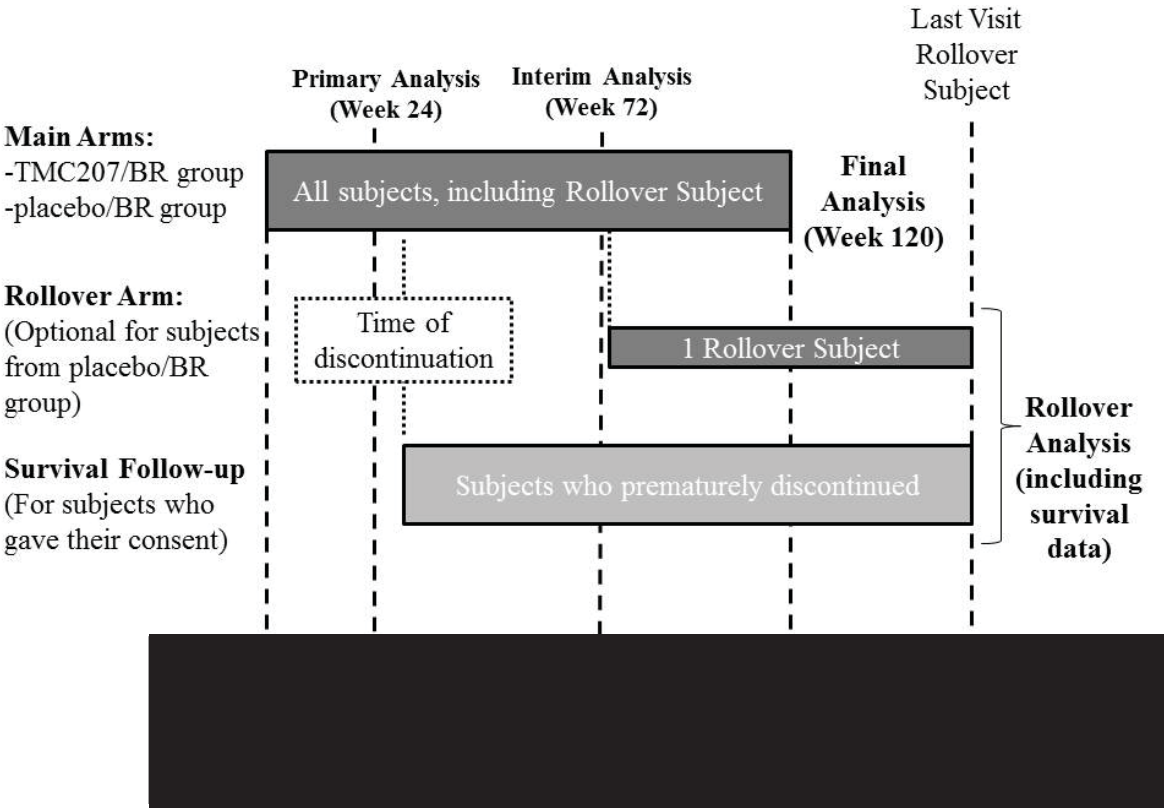


図 2.7.6.12.2.3-1 Rollover 解析までのタイムライン

2) Rollover 解析（生存データの最終更新を含む）

Rollover 解析では，最終解析後に収集した Rollover 群の 1 例の有効性及び安全性データを用いて解析を実施した。生存データの解析では，ITT 解析対象集団［治験実施計画書の遵守状況に関わらず，治験薬投与期にランダムに割り付けられ，1 回以上治験薬（TMC207／プラセボ）を投与された全被験者］を対象とし，生存確認フォローアップの最終更新［Rollover 例の最終来院（[redacted]年[redacted]月[redacted]日）まで］を実施した。

3) **結果**

Rollover 例

Rollover 例（被験者番号 208-4013）は，4[redacted]歳，ロシア連邦の白人男性で，スクリーニング時にヒト免疫不全ウイルス（HIV）陰性，ベースラインの *M. tuberculosis*（結核菌）は MDR-TB（リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す結核）であった。

本被験者は[redacted]年[redacted]月[redacted]日に盲検下での治験薬投与を開始した。プラセボを BR 薬（カプレオマイシン，サイクロセリン，レボフロキサシン，パラアミノサリチル酸カルシウム及びプロチオナミド）と併用投与した。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（Day 168）にプラセボ投与を終了した後，Week 48 まで治療を継続した。治験薬投与期に喀痰培養陰性化は認められず，Week 24 にオフロキサシンに対する耐性株［pre-超多剤耐性（pre-XDR）-TB］が認められた。

Day 354 に本被験者は Rollover 期に移行し，[redacted]年[redacted]月[redacted]日に治験を終了した（849 日間）。Rollover 期では，TMC207 を BR 薬と 24 週間併用投与した（[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。Rollover 期開始時に投与していた BR 薬はカプレオマイシン，サイクロセリン，レ

*新薬承認情報提供時に置き換え

ボフロキサシン，パラアミノサリチル酸カルシウム及びプロチオナミドであった。TMC207 投与終了後は BR 薬による単独投与を継続し，176 週間の治療を終了した。治験終了時は BR 薬としてレボフロキサシン，パラアミノサリチル酸カルシウム及びプロチオナミドの投与を継続していた。

重要な治験実施計画書からの逸脱及び，併用治療に関する治験実施計画書からの逸脱は報告されなかった。

有効性：

Rollover 例（被験者 208-4013）における抗酸菌塗抹検査，発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）及び薬剤感受性検査（DST）の結果（Rollover 期を含む）を図 2.7.6.12.2.3-2 に示す。

本被験者は，治験薬投与期には喀痰培養が陰性化しなかった（non-responder）が，Rollover 期には陰性化した（responder）。

本被験者の Week 36 までの喀痰培養検査の結果はすべて陽性であったが，Week 48 のみ陰性であった。Rollover 期移行前に喀痰培養検査の結果が得られなかったため，結核治療期に陰性化せず（non-responder）と判断された。Rollover 期の喀痰培養検査の結果は，Week 8 のみ陽性であったが，Rollover 期開始時から終了までのその他の結果はすべて陰性であった。Rollover 期は本結果より responder と判断され，International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰は治癒であった。

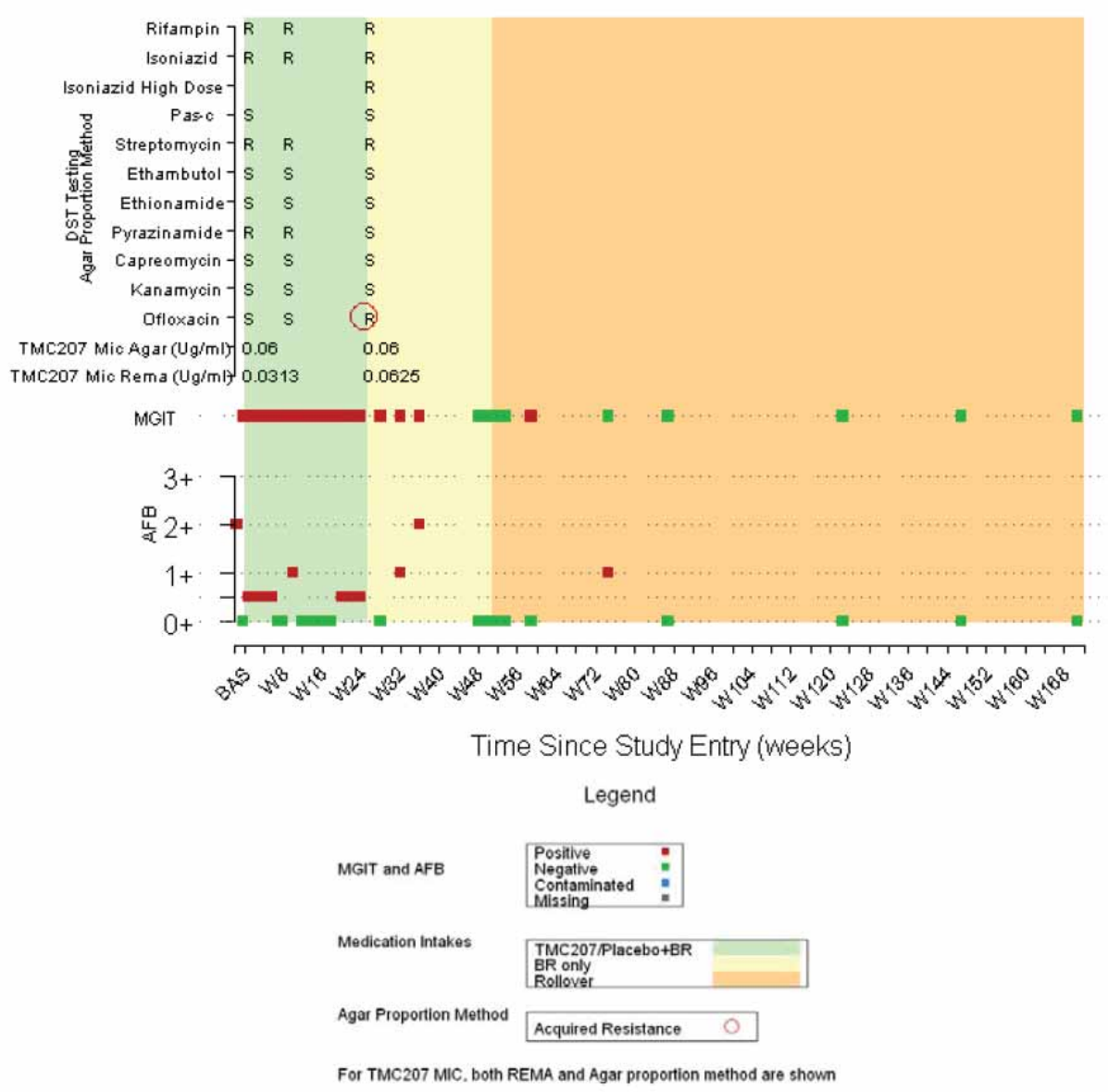


図 2.7.6.12.2.3-2 被験者 208-4013 における抗酸菌塗抹検査，MGIT 及び DST の結果（Rollover 期を含む）

安全性：

Rollover 例（被験者 208-4013）で，Rollover 期移行前の結核治療期（ Day 225 ）に Grade 3 の重篤な有害事象（外科手術）が認められ，結核の外科治療のため入院した。Day 258 に右肺を全切除し， Day 280 に胸郭形成術を実施した。本事象はプラセボ及び BR 薬との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。BR 薬の処方は変更されなかった。[redacted]年[redacted]月[redacted]日（本事象発現から 77 日後）に外科手術から回復したが，これらの手術により，Rollover 期に持続性の術後創合併症（Grade 2）を併発した［治験終了時（ Day 1202 ）に未回復］。

Day 943 ～ Day 1202 （TMC207 投与期間外）に認められた有害事象の重症度は，すべて Grade 2 であった。治験終了時には前述の術後創合併症を除き，すべての有害事象から回復しており，これらの Grade 2 の有害事象はすべて臨床検査値異常（血中ガストリン増加，アラニン

*新薬承認情報提供時に置き換え

アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，血中アルカリホスファターゼ増加，及び血中アルブミン減少）であった。その他の重篤な有害事象，並びにBR 薬の投与中断及び中止に至った有害事象は認められなかった。TMC207 と関連のある有害事象はなかった。

上記の有害事象として報告された臨床検査値異常を除き，最終解析結果と異なる，臨床的意義のある臨床検査値の変動は認められなかった。

Rollover 期の TMC207 投与中，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔に大きな変動は認められなかった。最終解析結果と異なる，臨床的意義のある心電図，バイタイルサイン及び身体所見の変動は認められなかった。

Week 120 の International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰（mITT 解析対象集団）

mITT 解析対象集団において，International expert consensus group の定義に基づき Week 120 に治療後の転帰を評価した。

mITT 解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

- MGIT による培養結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者
- ランダム割付け前の DST より，超多剤耐性結核（XDR-TB）若しくは薬剤感受性結核の感染が認められた，又 MDR-TB と確定できなかった被験者

Week 120 の International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰を表 2.7.6.12.2.3-1 に示す。

International expert consensus group の定義に基づき，Week 120 に TMC207 群の 38 例（57.6%），プラセボ群の 21 例（31.8%）が治癒し，TMC207 群の 5 例（7.6%），プラセボ群の 20 例（30.3%）が治癒しなかった。TMC207 群の 15 例（22.7%），プラセボ群の 23 例（34.8%）が治験を中止した。TMC207 群の 8 例（12.1%），プラセボ群の 2 例（3.0%）が Week 120 以前に死亡した。

表 2.7.6.12.2.3-1 Stage 2 の最終結果：Week 120 の International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰（mITT 解析対象集団）

Treatment Outcome n (%)	TMC207/BR N=66	Placebo/BR N=66
Cure (p=0.003)[a]	38 (57.6%)	21 (31.8%)
Treatment failure	5 (7.6%)	20 (30.3%)
Death[b]	8 (12.1%)	2 (3.0%)
Transfer out/default	15 (22.7%)	23 (34.8%)

[a] p-value is based on a logistic model with treatment being the only covariate.
[b] includes 2 TMC207 and 1 placebo subjects who died during survival follow-up, but before or at Week 120. The following subjects were not included under death:
-1 TMC207 subject (Subject 208-4378) who died due to a car accident (at Day 1,053), is not counted as death but as "Transfer Out/Default", because the event occurred after Week 120, and the subject discontinued from the study earlier (at Day 155) due to the serious AE grade 4 increased transaminase.
-1 TMC207 subject (Subject 208-4464) who died before Week 120 is not included in this table, as this subject was not part of the mITT population.
-1 placebo subject (Subject 208-4453) who died is not categorized as death but as transfer out, because the death occurred after Week 120 and the subject discontinued from the study earlier.

生存データ

最終解析以降に，生存確認フォローアップ中であったプラセボ群の 1 例（被験者番号 208-4453）が結核に関連した疾患により死亡した。治験期間又は生存確認フォローアップ中に，TMC207 群の 79 例中 10 例，プラセボ群の 81 例中 3 例が死亡した。生存確認フォローアップ中に死亡した被験者一覧を表 2.7.6.12.2.3-2 に示す。生存確認フォローアップ中に報告された死亡の叙述を【2.7.4.7 項】に示す。

最終解析以降に報告された死亡例

被験者 208-4453（プラセボ群）は，3[redacted] 歳，ヒスパニック男性で，MDR-TB が認められた。本被験者はプラセボ群に割り付けられ，2009 年 2 月 10 日より治験薬の投与を開始した。2012 年 4 月 30 日（治験薬最終投与から 1048 日後）に MDR-TB により死亡した。MDR-TB による死亡のプラセボ及び治験手順との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。

表 2.7.6.12.2.3-2 生存確認フォローアップ中に死亡した被験者一覧

Unique subject identifier Study Group	mITT	Age (Yrs)	Gender	Race	TB drug resistance type	Microbiology overall response	Cause of death	First intake of TMC207/ Placebo (blind)	Last intake of TMC207/ Placebo (blind)	Duration of exposure (days)	Study termination date	Date of death	Number of days after withrawal from study subject died	Number of days after last intake from study subject died
C208-4127 TMC207/BR	Yes	5[redacted]	Female	Other	MDR- TB	Failure to convert	TB related illness	24APR 2009	22MAY 2009	29	30JUN 2009	2011		
C208-4145 TMC207/BR	Yes	3[redacted]	Male	Other	MDR- TB	Relapse	TB related illness	06AUG 2009	20JAN 2010	168	09JUN 2010	09OCT 2010	122	262
C208-4378 TMC207/BR	Yes	3[redacted]	Male	Black	MDR- TB	Relapse	Other: motor vehicle accident	30OCT 2008	20MAR 2009	142	02APR 2009	08SEP 2011	889	902
C208-4464 TMC207/BR	No	3[redacted]	Male	Other	XDR- TB	Failure to convert	TB related illness	21AUG 2009	18NOV 2009	90	19DEC 2009	28SEP 2010	283	314
C208-4453 Placebo/BR	Yes	3[redacted]	Male	Hispanic	MDR- TB	Discontinued but converted	TB related illness	10FEB 2009	17JUN 2009	128	17JUN 2009	30APR 2012	1048	1048
C208-4155 Placebo/BR	Yes	3[redacted]	Female	Other	MDR- TB	Failure to convert	TB related illness	11SEP 2009	22FEB 2010	165	18NOV 2010	02FEB 2012	441	710

Only subjects who died after premature discontinuation are shown.
The spontaneous report of death in a placebo subject (CRF ID 208-4154) who completed the study is not reported in this table. Cause of death was pneumothorax/empyema, which was considered not related to study drug by the investigator. Thus the report of this death exceeded the protocol required guideline, but is noted for transparency. The subject died 906 days after last placebo intake.

結論

1 例が Rollover 期に移行した［[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日（849 日間）］。最終解析結果（データカットオフ日：[redacted]年[redacted]月[redacted]日）と比べて，臨床的意義のある未知の情報はなかった。本被験者で認められた有害事象及び臨床検査値は，本治験期間中に他の被験者で認められた安全性プロファイルと差異はなかった。

本被験者の Week 36 までの喀痰培養検査の結果はすべて陽性であったが，Week 48 のみ陰性であった。Rollover 期移行前に喀痰培養検査の結果が得られなかったため，結核治療期には non-responder と判断された。Rollover 期の喀痰培養検査の結果は，Week 8 のみ陽性であったが，Rollover 期開始から終了までのその他の喀痰培養はすべて陰性であった。Rollover 期に本結果より responder と判断され，International expert consensus group の定義に基づく治療後の転帰は治癒であった。

mITT 解析対象集団において，International expert consensus group の定義に基づき Week 120 に治療後の転帰を評価した。International expert consensus group の定義に基づき，Week 120 に TMC207 群の 38 例（57.6%），プラセボ群の 21 例（31.8%）が治癒した。

治験期間又は生存確認フォローアップ中に，TMC207 群の 79 例中 10 例（12.66%），プラセボ群の 81 例中 3 例（3.70%）が死亡した。最終解析以降に報告された死亡は 1 例（プラセボ群）であった。

2.7.6.12.2.4　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

(1) 死亡

1) 治験薬と関連性がある死亡例

該当なし

2) 治験薬と関連性がない死亡例

被験者識別番号：208-4041

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4041	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／background regimen（BR）
患者背景	既往歴・現病歴
結核（TB）の系統：多剤耐性結核（MDR-TB） 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無R：あり ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染：陰性	既往歴：右耳の聴力低下，近視，夜間頻尿（夜間に 1 回），右脛の骨折及び骨接合術の実施（1994 年） 現病歴：頻脈，低血圧，骨接合術後の右すね部皮膚潰瘍，発熱，寝汗，痰を伴う咳

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
アルコール中毒	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 19 日	2009 年 7 月 19 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 21 日	2009 年 5 月 25 日
発熱	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 24 日	2009 年 6 月 15 日
そう痒症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 7 月 14 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を 1 日 1 回（Q.D.）経口（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を週 3 回（T.I.W.）（P.O）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 18 日	2009 年 4 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 9 日	2009 年 5 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	0 錠，用量該当なし（NAP）（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
TERIZIDONE（TRD）	500 mg を 1 日 2 回（B.I.D.）（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 4 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 5 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 7 月 19 日
プロチオナミド	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 5 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	750 mg を 1 日 3 回（T.I.D.）（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 28 日	2009 年 7 月 19 日
ピラジナミド（PZA）	2000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 5 月 10 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 7 月 19 日
カナマイシン（KAN）	1000 mg を Q.D.，筋肉内注射（IM）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 5 月 13 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 7 月 19 日
オフロキサシン（OFL）	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 5 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 7 月 19 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	治験薬投与前	2009 年 4 月 2 日
クレマスチン	1 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒	治験薬投与前	2009 年 4 月 8 日
NEUROBION	1 錠を Q.D（P.O.）	ニューロパシーの予防	2009 年 4 月 28 日	2009 年 5 月 13 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	上腹部痛	2009 年 5 月 21 日	2009 年 6 月 15 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	栄養障害性潰瘍	2009 年 5 月 29 日	2009 年 7 月 19 日
ラニチジン	300 mg を毎晩（Q.N.）（P.O.）	胃炎の予防	2009 年 6 月 16 日	2009 年 7 月 19 日
クレマスチン	1 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2009 年 6 月 20 日	2009 年 7 月 14 日

経過観察

被験者 208-4041（TMC207 投与中止の要因となった，死亡に至った重篤な有害事象「アルコール中毒」）は 5[redacted] 歳の白人男性であり，ベースライン時に pre-超多剤耐性（pre-XDR）及び超多剤耐性（XDR）を除くイソニアジド（INH）及びリファンピシン（RMP）に対する多剤耐性の結核（$MDR_{H\&R}$-TB）に感染していた。被験者は片肺にのみ 2 cm 以上の空洞がみられた。当該被験者に問題となる既往歴はなかった。スクリーニング時の臨床症状は，痰を伴う咳嗽，発熱，寝汗であった。被験者に薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，痰を伴う異常な咳嗽を呈していた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2009 年 3 月 31 日，被験者は TMC207 投与群にランダム割付けされ，KAN，OFL，プロチオナミド，PZA，TRD からなる BR と併用して TMC207 投与を開始した。2009 年 7 月 17 日（Day 109）に TMC207 投与は中止となった。死亡に至った重篤な有害事象のため，2009 年 7 月 19 日（Day 111）に治験を早期中止となった。最後の評価来院は 2009 年 7 月 6 日であった（Week 14 の来院時）。

2009 年 7 月 17 日（Day 109），被験者は治験実施計画書で規定されていたこの週の最後の TMC207 投与を行った（CIOMS より）。2009 年 7 月 19 日（Day 111）に被験者は自発的に外出したが，同日に戻らなかった。治験実施機関の職員は 2009 年 7 月 20 日に被験者の捜索を開始した。2009 年 7 月 21 日（Day 113），治験実施機関は警察から被験者が道端で死亡しているとの連絡を受けた。検死の結果，高い血中アルコール濃度（3.73%）が原

経過観察（続き）
因のアルコール中毒による死亡であることが判明した。他の薬剤は検出されなかった（CIOMS より）。治験担当医師は，本事象は Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。 治験薬投与期に認められた他の有害事象は上腹部痛，発熱，そう痒症であった。 Mycobacterium growth indicator tube（MGIT）による培養結果では，ベースラインの時点（2009 年 3 月 30 日）で陽性であったが，Week 8 の来院時（2009 年 5 月 25 日，Day 56）に陰性化していた。 MGIT による最終評価時点（2009 年の 7 月 6 日の Week 14 の来院時，Day 98）では，陰性であった。当該被験者のアウトカムは「無反応例（non-responder）」であった（中止となったが陰性化，missing=failure 解析）。

被験者識別番号：208-4120

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4120	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：その他	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統： pre-XDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：腹痛，消化不良，頭痛，寝汗，体重減少，浮動性めまい，胸部絞扼感，左右の胸痛，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
上気道感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 14 日
好中球数増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 11 月 25 日
筋痙縮	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 11 月 25 日
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 11 月 25 日
口腔カンジダ症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 12 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
エタンブトール（EMB）	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 5 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 6 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 7 月 21 日
エチオナミド（ETH）	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 5 月 6 日
	500 mg を Q.D.，（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 6 月 7 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 7 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 11 月 25 日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 5 月 6 日
	750 mg を 5/7（IM）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 6 月 7 日
	150 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 19 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 23 日	2009 年 7 月 21 日
OFL	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	800 mg を 7/7，Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 5 月 6 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 6 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 21 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 11 月 25 日
PZA	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 5 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 6 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 7 月 21 日
Capreomycin（CAP）	500 mg を Q.D.，7/7（IM）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 9 月 3 日
	500 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 11 月 25 日
パラアミノサリチル酸カルシウム塩（PAS-C）	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 11 月 12 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 25 日
TRD	750 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 11 月 25 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
NORETHISTERONE ENANTATE	2 cc を 2 カ月に 1 回（IM）	避妊	治験薬投与前	2009 年 11 月 25 日
PHOLCODINE	5 mL を B.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 9 日
ナイスタチン	20 mL を B.I.D.（P.O.）	口腔カンジダ症	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 12 日
ナイスタチン	2 mL を T.I.D.（P.O.）	口腔カンジダ症	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 12 日

経過観察

被験者 208-4120（死亡に至った重篤な有害事象「喀血」）は，その他の人種に該当する 2[redacted] 歳の女性で，ベースライン時に pre-XDR-TB［RMP，INH に加え注射剤の CAP，KAN に耐性であるが，OFL に感受性］に感染していた。被験者は両肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。既往歴はなかった。スクリーニング時の臨床症状は，寝汗，体重減少，胸部絞扼感，咳嗽及び胸痛であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，両肺の異常な捻髪音が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

被験者はプラセボ群にランダム割付けされ，2009 年 2 月 26 日に EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて治験薬による治療を開始した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）なしに，2009 年 8 月 12 日（Day 168）にプラセボの最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2009 年 11 月 25 日（Day 273）に死亡した。

2009 年 11 月 25 日（Day 273）の夕方に，喀血が認められた。これ以降にも喀血が認められ，被験者は死亡した。剖検は行われなかった（CIOMS より）。治験担当医師は，本事象は Grade 3 の重篤な有害事象であり，プラセボとの因果関係は多分なし（doubtful），BR との因果関係は可能性小（possible）と判断した。本事象を治療するための，併用薬の投与は行わなかった。

治験薬投与期に認められたその他の有害事象は，嘔吐，上気道感染，好中球数増加，筋痙縮，体重減少及び口腔カンジダ症であった。

ベースライン時（2009 年 2 月 25 日）の MGIT による培養結果は陽性であり，陰性化は認められなかった。MGIT による最終評価時点［Week 36（Day 252）：2009 年 11 月 4 日］では，陽性であった。被験者のアウトカムは「non-responder」であった（陰性化せず，missing=failure 解析）。

被験者識別番号：208-4153

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4153	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：その他	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：体重減少，咳嗽，胸膜痛，ストレス

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月	2011 年 1 月 20 日
月経過多	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 14 日
嚥下障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 13 日
皮下組織膿瘍	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 26 日
胃腸炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 14 日
貧血	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 12 月 14 日	2010 年 5 月 15 日
皮下組織膿瘍	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 2 月 5 日
癜風	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 7 月 22 日
咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 30 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 7 月 28 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 9 月 16 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 10 月 14 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 22 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 29 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 12 月 7 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 15 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 18 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 24 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 31 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 8 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 27 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 2 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 16 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 4 月 19 日
	500 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 16 日	2011 年 1 月 6 日
	500 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 14 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 18 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 10 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 29 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 12 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 18 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 8 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 24 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 12 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 2 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 4 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 12 月 15 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 10 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 29 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 12 月 7 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 18 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 8 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 24 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 12 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 2 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 7 日
	500 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 4 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 6 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 25 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 12 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2011 年 1 月 19 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 10 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 29 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 12 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 18 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 8 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 24 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 12 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 2 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 7 日
	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 4 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 12 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2011 年 1 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 19 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 10 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 12 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 18 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 8 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 12 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 2 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 4 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 12 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2011 年 1 月 19 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2011 年 1 月 19 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2009 年 7 月 29 日	2009 年 8 月 19 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2009 年 7 月 29 日	2011 年 1 月 20 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を Q.B.（IM）	家族計画	2009 年 8 月	2011 年 1 月 20 日
フルクロキサシリンナトリウム	250 mg を Q.D.（P.O.）	皮下組織膿瘍	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 26 日
ロペラミド	10 mg を B.I.D.（P.O.）	胃腸炎	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 14 日
フルクロキサシリンナトリウム	250 mg を Q.D.（P.O.）	皮下組織膿瘍	2010 年 1 月 22 日	2010 年 2 月 5 日

経過観察

被験者 208-4153（死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，その他の人種に該当する 3[redacted] 歳の女性で，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。被験者は両肺に 2 cm 以上の空洞がみられた。既往歴はなかった。スクリーニング時の臨床症状は，咳嗽，体重減少及び胸膜痛であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，右肺中央部の異常な捻髪音及び左肺尖部の空気吸入不足が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

被験者は TMC207 群にランダム割付けされ，2009 年 8 月 27 日に EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）を経ることなく，2010 年 2 月 10 日（Day 168）に TMC207 の最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2011 年 1 月 20 日（Day 512）に死亡した。

2010 年 5 月（日付は不明）に，結核の悪化が認められた。2010 年 12 月 14 日に結核の悪化及び BR 薬投与の不遵守のため被験者は入院し，MDR-TB 治療を再開した（CIOMS より）。治験担当医師は，本事象は Grade 3 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。本事象に対する併用薬の投与は行わなかった。被験者は，2011 年 1 月 20 日に死亡した。剖検は行われなかった（CIOMS より）。

治験薬投与期に認められた他の有害事象は，月経過多，嚥下障害，皮下組織膿瘍（左臀部），胃腸炎及び貧血であった。

ベースライン時（2009 年 8 月 26 日）の MGIT による培養結果は陽性であり，Week 22［2010 年 1 月 27 日（Day 154）］に陰性化が認められた。Week 36［2010 年 5 月 14 日（Day 261）］に再燃し，EMB，ETH，OFL 及び PZA の投与を再開した。MGIT による最終評価時点［Week 72（Day 504）：2011 年 1 月 12 日］では，陽性であった。被験者のアウトカムは「non-responder」であった（再燃，missing=failure 解析）。

被験者識別番号：208-4224

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4224	投与群
年齢：1[redacted]歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：洞性頻脈，両側性下肢浮腫，体重減少，疲労，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 4 月 28 日	2009 年 11 月 6 日
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 9 月	2008 年 9 月 20 日
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 9 月 30 日	2008 年 10 月
血中クレアチニン増加	Grade 3	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2008 年 10 月 2 日	2008 年 11 月 11 日
両耳難聴	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 10 月 14 日	2009 年 1 月 28 日
両耳難聴	Grade 3	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 11 月 6 日
精巣腫脹	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 15 日	2009 年 2 月
咳嗽	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 6 月	2009 年 11 月 6 日
食欲減退	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 6 月	2009 年 11 月 6 日
振戦	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 6 月	2009 年 11 月 6 日
体重減少	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 6 月	2009 年 11 月 6 日
非心臓性胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月	2009 年 11 月 6 日
嚥下障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
呼吸困難	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
熱感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
倦怠感	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
末梢性浮腫	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月	2009 年 11 月 6 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月 13 日	2009 年 11 月 6 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 21 日	2008 年 8 月 21 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 23 日	2008 年 8 月 23 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 24 日	2008 年 8 月 24 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 26 日	2008 年 8 月 26 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 28 日	2008 年 8 月 28 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 30 日	2008 年 8 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 31 日	2008 年 8 月 31 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 2 日	2008 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 18 日	2008 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 20 日	2008 年 9 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 14 日	2008 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 19 日	2008 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 21 日	2008 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 20 日	2008 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 22 日	2008 年 11 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 6 日	2009 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 8 日	2009 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 1 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 25 日	2009 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 27 日	2009 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 1 月 29 日
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 29 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 30 日	2008 年 8 月 30 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 31 日	2008 年 9 月 5 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 6 日	2008 年 9 月 6 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 7 日	2008 年 9 月 8 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 20 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 21 日	2008 年 9 月 21 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 28 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 30 日	2008 年 10 月 3 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 12 月 25 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 12 月 27 日	2009 年 1 月 15 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 22 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 1 月 29 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 1 月 31 日
	500 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 2 月 1 日	2009 年 4 月 28 日
シプロフロキサシン	600 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 9 月 12 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 9 月 16 日
サイクロセリン（CS）	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 9 月 12 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 10 月 3 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 16 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 12 月 12 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2009 年 4 月 28 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 30 日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 9 月 12 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 10 月 3 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 16 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 12 月 12 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2009 年 4 月 28 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 7 月 28 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 5 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 9 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 10 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 12 月 12 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2009 年 4 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 7 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 5 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 9 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 7 日	2008 年 9 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 10 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 12 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2009 年 4 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 7 月 28 日
	600 mg	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 5 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 10 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 7 日	2008 年 10 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 12 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2009 年 4 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 7 月 28 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 5 日
TRD	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 28 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 5 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	両側性下肢浮腫	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 6 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.,（P.O.）	咳嗽	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 27 日
PAPAVER SOMNIFERUM RESIN	10 mL を Q.D.,（P.O.）	咳嗽	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月
イブプロフェン	1/1 錠を T.I.D.,（P.O.）	精巣腫脹	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月
PANADEINE	1/1 錠を T.I.D.,（P.O.）	精巣腫脹	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月
B-KOMPLEX	1 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 6 月 2 日	2009 年 10 月 14 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 6 日
アセトアミノフェン	2 錠を 1 回（P.O.）	非心臓性胸痛	2009 年 10 月 15 日	2009 年 10 月 15 日
イプラトロピウム臭化物	1 回，用量不明，吸入（IN）	呼吸困難	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日

経過観察

被験者 208-4224（死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，1[redacted] 歳の黒人男性で，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。被験者は片肺にのみ 2 cm 以上の空洞がみられた。既往歴はなかった。スクリーニング時の臨床症状は，咳嗽，体重減少及び疲労であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，不健康，消耗，並びに軽度の呼吸窮迫及び捻髪音を伴う軽度の苦痛が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

被験者は TMC207 群にランダム割付けされ，2008 年 8 月 20 日にアミノグリコシド系抗生物質，シプロフロキサシン，CS，EMB，ETH 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）が少なくとも 1 回認められたが［2009 年 4 月 29 日～6 月 2 日に ETH，CS，EMB，OFL 及び PZA の投与を中断，2009 年 7 月 29 日～10 月 13 日に ETH，OFL，EMB，PZA 及び TRD の投与を中断］，2009 年 1 月 29 日（Day 163）に TMC207 の最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2009 年 11 月 6 日（Day 444）に死亡した。

2009 年 4 月 28 日［Week 36（Day 252）］に，MDR-TB が再燃し，MGIT による培養結果は陽性であった。治験担当医師は，本事象は Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。同日，被験者が薬剤投与を遵守していなかったことが発覚した。被験者は長時間にわたるカウンセリングを受け，それ以降は薬剤投与を遵守した（CIOMS より）。

2009 年 6 月（日付は不明）に，咳嗽，食欲減退，振戦及び体重減少が認められた。振戦は Grade 1，咳嗽，食欲減退及び体重減少は Grade 2 の有害事象として報告された。治験担当医師は，これらすべての有害事象は，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は多分なし（doubtful）と判断した。

2009 年 9 月 7 日，結核が悪化したにもかかわらず，被験者は入院を拒否した（CIOMS より）。2009 年 9 月（日

経過観察（続き）

付は不明）に被験者は非心臓性胸痛を訴え，治験担当医師は，本事象は Grade 2 の有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。2009 年 10 月 15 日にアセトアミノフェン（2 錠，P.O.）を投与した。
2009 年 10 月 2 日の自宅訪問時に，被験者はまだ入院を拒否していた。10 月 8 日の自宅訪問時に入院に応じた。
2009 年 10 月 12 日に入院し，広範囲にわたる両側性結核が認められた。2009 年 10 月（日付は不明）に，Grade 1 の有害事象（嚥下障害，熱感，発熱），Grade 2 の有害事象（倦怠感，末梢性浮腫），及び Grade 3 の有害事象（呼吸困難）が認められた。治験担当医師は，呼吸困難と TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related），嚥下障害，発熱，倦怠感，末梢性浮腫と TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は多分なし（doubtful），熱感と TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は可能性小（possible）と判断した。
2009 年 10 月 20 日及び 27 日に症状は改善したが，2009 年 11 月 5 日に呼吸困難が悪化した（CIOMS より）。
2009 年 11 月 6 日に，呼吸困難の治療としてイプラトロピウム臭化物を投与した［1 回吸入（用量は不明）］。
2009 年 11 月 6 日，被験者は広範囲にわたる両側性結核による呼吸不全が原因で死亡した（CIOMS より）。
上記の有害事象による BR に対する処置はなかった。非心臓性胸痛及び呼吸困難を除き，上記の有害事象を治療するための，併用薬の投与は行わなかった。
治験薬投与期に認められた他の有害事象は，関節痛，浮動性めまい，血中クレアチニン増加及び両耳難聴であった。
ベースライン時（2008 年 8 月 19 日）の MGIT による培養結果は陽性であった。Week 28［2009 年 3 月 3 日（Day 196）］に陰性化が認められた。Week 36［2009 年 4 月 28 日（Day 252）］に再燃した。MGIT による最終評価時点［Week 60（Day 420）：2009 年 10 月 13 日］では，陽性であった。被験者のアウトカムは「non-responder」であった（再燃，missing=failure 解析）。

被験者識別番号：208-4399

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4399	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：その他	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：眼鏡の着用，心窩部圧痛，間欠性胸やけ，全身性疼痛，不眠症，寝汗，湿性咳嗽，労作性呼吸困難

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
脳血管発作	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 28 日
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 9 月 14 日	持続中
背部痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 9 月 14 日	持続中
頭痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 4 日
血中尿酸増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
筋骨格痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月 12 日	2010 年 8 月
発疹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 10 日	2010 年 2 月
難聴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 1 月 18 日	持続中
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 4 月 13 日
毛孔性皮疹	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 8 月
高血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 7 月 6 日	持続中
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 4 月	2011 年 7 月
労作性呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 5 月	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 8 月 31 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 1 日	2010 年 2 月 4 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 5 月 5 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 10 月 26 日
ETH	250 mg を毎朝（Q.A.M.）（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2011 年 7 月 13 日
	500 mg を毎晩（Q.P.M.）（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2011 年 7 月 13 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2011 年 7 月 13 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2011 年 7 月 13 日
TRD	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 10 月 29 日	2011 年 7 月 13 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 10 月 29 日	2011 年 7 月 13 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.，PRN（必要に応じて）（P.O.）	全般的胸痛	2009 年 7 月 28 日	2009 年 8 月 2 日
PANADEINE	2 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	全般的胸痛	2009 年 7 月 28 日	2009 年 8 月 20 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胸やけ	2009 年 8 月 17 日	2009 年 9 月 28 日
ALUMINIUM HYDROXIDE GEL	15 mL を T.I.D.，PRN（P.O.）	胸やけ	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 27 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.（P.O.）	背部痛 関節痛	2009 年 9 月 23 日	2011 年 1 月 18 日
サリチル酸メチル	1 回塗布を PRN，局所（T.O.）	背部痛 関節痛	2009 年 10 月 2 日	2009 年 12 月 22 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胸やけ	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 26 日
ALUMINIUM HYDROXIDE GEL	15 mL を T.I.D.，PRN（P.O.）	胸やけ	2009 年 10 月 10 日	2009 年 11 月 9 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胸やけ	2009 年 10 月 29 日	2009 年 11 月 5 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	血中尿酸増加	2009 年 10 月 29 日	2010 年 3 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補充	2009 年 10 月 29 日	2010 年 5 月 4 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN（P.O.）	不明	2009 年 11 月 26 日	2009 年 12 月 20 日
MIST. EXPECTORANS	10 mL を T.I.D.，PRN（P.O.）	咳嗽	2009 年 12 月 2 日	2010 年 3 月 9 日
プロメタジン	25 mg を Q.P.M.（P.O.）	発疹	2010 年 1 月 14 日	2010 年 2 月 10 日
クロキサシリンナトリウム	500 mg を 1 日 4 回（Q.I.D.）（P.O.）	発疹	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 23 日
OTHER ANTIPRURITICS	1 回塗布を PRN（T.O.）	発疹	2010 年 1 月 22 日	2010 年
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	1 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 8 日
塩化カリウム	2 錠を B.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 2 月 23 日	2010 年 4 月 20 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	不明	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 17 日
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	1 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 4 月 13 日	2010 年
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 4 月 13 日	2010 年
PREDNISONE	10 mg を Q.D.（P.O.）	筋骨格痛	2010 年 4 月 13 日	2010 年
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	筋骨格痛	2010 年 4 月 13 日	2010 年 5 月 5 日
ALUMINIUM HYDROXIDE GEL	10 mL を T.I.D.（P.O.）	胸やけ	2010 年 5 月 5 日	2010 年 7 月 27 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補充	2010 年 5 月 5 日	2010 年 7 月 27 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胸やけ	2010 年 5 月 5 日	2011 年 7 月 13 日
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回塗布を Q.D.（T.O.）	労作性呼吸困難の再燃防止	2010 年 7 月 6 日	2010 年 8 月 6 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 7 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
アセチルサリチル酸	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補充	2010 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 13 日
アミトリプチリン	50 mg を Q.P.M.（P.O.）	不眠症	2011 年 4 月 20 日	2011 年 7 月 13 日

経過観察

被験者 208-4399（死亡に至った重篤な有害事象：脳血管発作）は，その他の人種に該当する 5[redacted] 歳の男性で，少なくとも RMP 及び INH に対して耐性である MDR-TB に感染していた［中央測定した薬剤感受性検査（DST）では耐性の程度が不明だったため、以前に測定した DST に基づく］。被験者は片肺にのみ 2 cm 以上の空洞がみられた。スクリーニング時の臨床症状は，湿性咳嗽，労作性呼吸困難及び寝汗であった。既往歴はなかった。薬物アレルギー及び過敏症の既往もなかった。スクリーニング時の身体所見として，異常は認められなかった。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

被験者は TMC207 群にランダム割付けされ，2009 年 8 月 4 日に EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）を経ることなく，2010 年 1 月 18 日（Day 168）に TMC207 の最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2011 年 7 月 28 日（Day 724）に死亡した。

ベースライン時（2009 年 8 月 4 日）の仰臥位の収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）は，基準値範囲内（115/80 mmHg）であった。Week 1～Week 72（2009 年 8 月 11 日～2010 年 12 月 21 日）に，仰臥位の DBP は基準値範囲内又は Grade 1 への上昇（範囲：74～99 mmHg）が認められた。Week 1～Week 36（2010 年 4 月 13 日）に，仰臥位の SBP は基準値範囲内，又は異常な低値が認められた［Week 10（2009 年 10 月 12 日）の仰臥位の SBP の Grade 1 への上昇（145 mmHg）を除く］。2010 年 7 月 6 日，仰臥位の SBP 及び DBP の Grade 1 への上昇（146/93 mmHg）が認められ，治験担当医師は，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は多分なし（doubtful）と判断した。本事象の治療のためにヒドロクロロチアジド（2010 年 7 月 6 日～2010 年 8 月 6 日に 12.5 mg を Q.D.，P.O.）及びアセチルサリチル酸（2010 年 7 月 6 日～2011 年 7 月 28 日に 1/2 錠を Q.D.，P.O.）を投与した。BR 単独投与期中に有害事象として報告された高血圧は，報告された時点では消散していなかった。2010 年 9 月 27 日以降，仰臥位の SBP は基準値範囲内であった。心電図の評価より，2010 年 7 月 6 日に心室性期外収縮が認められたが，その他心電図に関連した異常はみられなかった。

最終来院時（2011 年 6 月 13 日）の血圧は，128/113 mmHg（Grade 3 の DBP の上昇）であった。

2011 年 7 月 28 日（Day 724），高血圧による脳血管発作が認められた。被験者の家族によれば，死亡前に体調が悪い様子はみられなかった。死亡日の朝，被験者は起床した後に家族と会話をし，再び寝た。その後，死亡しているのがみつかった。剖検は行われなかった（CIOMS より）。

治験担当医師は，脳血管発作は Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。

治験薬投与期に認められたその他の有害事象は，関節痛，背部痛，頭痛，血中尿酸増加，筋骨格痛，発疹及び難聴であった。

ベースライン時（2009 年 8 月 3 日）の MGIT による培養結果は陽性であった。Week 28［2010 年 2 月 15 日（Day 196）］に陰性化が認められた。MGIT による最終評価時点［Week 96（Day 679）：2011 年 6 月 13 日］でも陰性化が認められた。被験者のアウトカムは，死亡したが陰性化であった。

被験者識別番号：208-5067

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-5067	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：東洋／アジア系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：軽度の湿性咳嗽，軽度の呼吸困難，20 年前から癜風，HIV

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
腹膜炎	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 1 日	2011 年 7 月 8 日
敗血症性ショック	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
肝炎	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月	持続中
老視	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 17 日	持続中
胸痛	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 20 日
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 20 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月
食欲不振	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 25 日
失神	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 25 日
頭痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 17 日	2010 年 2 月
黄疸眼	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月	持続中
食欲不振	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月 5 日	持続中
疲労	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月 5 日	持続中
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 4 月 5 日	持続中
貧血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月	持続中
低マグネシウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 8 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 9 月 7 日
	4 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 8 日
	4 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	4 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 12 日	2009 年 9 月 12 日
	4 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	4 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
OFL	500 mg を Q.N.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 11 月 30 日
PZA	1250 mg を Q.N.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 11 月 30 日
アミカシン（AMK）	750 mg を 5/7，週，静脈内注射（IV）	2009 年 8 月 25 日	2010 年 1 月 11 日
	1000 mg を月曜、水曜、金曜（IV）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 3 月 8 日
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2011 年 4 月 12 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2011 年 4 月 12 日
PAS-C	4000 mg を晩に（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2011 年 4 月 12 日
	5000 mg を朝に（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2011 年 4 月 12 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
LEFAX	150 mg を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 1 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	消化不良	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 1 日
メトクロプラミド	1 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	嘔吐	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 19 日
メトクロプラミド	1 錠を T.I.D.（P.O.）	嘔吐	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 29 日
MULTIVITAMINS	1 錠を T.I.D.（P.O.）	嘔吐	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 29 日
DEXTROSE 及び塩化ナトリウム注	40 mL を 1 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
ドパミン	1000 mg を 1 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
EL-4	20 mEq を 1 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
メトクロプラミド	10 mg を即時（STAT）（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
オメプラゾール	40 mg を 1 日 1 回（O.D.）（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
塩化ナトリウム	120 mL，91 h（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 7 日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を STAT，その後 O.D.（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
DEXTROSE 及び塩化ナトリウム注	1000 mL を O.D.（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
フェノテロール W／イプラトロピウム臭化物	0.5/1.25 mg を STAT，その後 94 h	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
メトロニダゾール	500 mg を STAT，その後 98 hr（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
ジアゼパム	10 mg を STAT（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
フロセミド	40 mg を STAT（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
ブドウ糖	500 mL を 1 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
RED BLOOD CELLS	1 unit を T.I.D.（IV）	貧血	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
炭酸水素ナトリウム	50 mL を STAT（IV）	敗血症性ショック	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
塩化ナトリウム	100 mL を 1 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日
塩化ナトリウム	1000 mL を 5 回（IV）	腹膜炎	2011 年 7 月 8 日	2011 年 7 月 8 日

経過観察

被験者 208-5067［Grade 3/4 の肝障害関連事象：サブ標準検索式（サブ SMQ）「肝炎」，死亡に至った重篤な有害事象「腹膜炎」及び「敗血症性ショック」］は 4[redacted] 歳のアジア人男性で，ベースライン時に pre-XDR-TB（RMP，INH に加え OFL に耐性であるが，注射剤の CAP，KAN に感受性）に感染していた。被験者は片肺にのみ 2 cm 以上の空洞がみられた。既往歴はなかったが、アルコール乱用があった（CIOMS より）。スクリーニング時の臨床症状は，軽度の湿性咳嗽，軽度の呼吸困難及び HIV であった。症例報告書の既往歴の頁では臨床症状として HIV が記録されていたが，HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であり，ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数は 844×10^6 cells/L であった。治験期間中に，被験者は抗レトロウイルス薬の投与を受けなかった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，左肺にラ音が認められた。

経過観察（続き）

被験者は TMC207 群にランダム割付けされ，2009 年 8 月 25 日に AMK，CS，ETH，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。2009 年 11 月 30 日［Week 14（Day 98）］に OFL 及び PZA の投与を中止し，2009 年 12 月 18 日［Week 16（Day 116）］に PAS-C の投与を開始した。2010 年 3 月 8 日［Week 28（Day 196）］に，有害事象（黄疸眼，食欲不振，疲労及び嘔吐）により AMK の投与を中断した。2011 年 4 月 12 日［Week 85（Day 596）］に，肝炎により AMK 及びその他の投与継続中であった BR 薬（CS，ETH 及び PAS-C）の投与を中止した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）を経ることなく，2010 年 2 月 10 日（Day 170）に TMC207 の最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2011 年 7 月 8 日（Day 683）に重篤な有害事象（腹膜炎及び敗血症性ショック）により死亡した。最終来院日は 2011 年 6 月 28 日（結核無治療追跡調査期）であった。

2011 年 3 月 5 日（Day 558），食欲不振及び疲労がみられた。治験担当医師は，これらの事象は Grade 2 の有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は可能性大（probable）と判断した。さらに 2011 年 3 月（日付は不明），黄疸眼及び肝炎と診断され，Grade 3 の有害事象として報告された。治験担当医師は，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は可能性大（probable）と判断した。これらの事象を治療するための，併用薬の投与は行わなかった。2011 年 4 月 12 日に，肝炎により BR 薬の投与を中止した。

ベースライン時のアラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT）値（10 U/L，基準値範囲：6～43 U/L），アルカリホスファターゼ（ALP）値（65 U/L，基準値範囲：31～129 U/L），アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）値（18 U/L，基準値範囲：11～36 U/L），γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）値（52 U/L，基準値範囲：10～61 U/L），乳酸脱水素酵素（LDH）値（133 U/L，基準値範囲：53～234 U/L）及び総ビリルビン値（4 μmol/L，基準値範囲：3～21 μmol/L）は，すべて基準値範囲内であった。

Week 20～Week 32（2010 年 1 月 11 日～2010 年 4 月 5 日）の ALP 値の Grade 1 への増加（範囲：147～189 U/L），Week 84（2011 年 4 月 5 日）の Grade 1 への増加（243 U/L），結核無治療追跡調査期（2011 年 6 月 28 日）の Grade 2 への増加（362 U/L）を除き，ALP 値は基準値範囲内であった。Week 24 及び結核無治療追跡調査期（2010 年 2 月 8 日及び 2011 年 6 月 28 日）の Grade 2 への増加（それぞれ 118 U/L 及び 97 U/L）を除き，ALT 値は基準値範囲内であった。AST 値は，基準値範囲内又は Week 2～Week 16 に Grade 1 への増加（範囲：24～43 U/L）が認められた。Week 18 から結核無治療追跡調査期（2009 年 12 月 30 日～2011 年 6 月 28 日）には，AST 値の Grade 1～4 への増加（範囲：41～501 U/L）が認められた。GGT 値は，基準値範囲内又は Week 2～Week 12 に Grade 1 への増加（範囲：50～101 U/L）が認められた。Week 14 から結核無治療追跡調査期に GGT 値の Grade 2～4 への増加（範囲：125～2627 U/L）が認められた。Week 24（269 U/L）及び結核無治療追跡調査期（265 U/L）を除き，LDH 値は基準値範囲内（範囲：127～204 U/L）であった。Week 24（52 μmol/L，Grade 3），Week 84（129 μmol/L，Grade 4）及び結核無治療追跡調査期（95 μmol/L，Grade 4）を除き，総ビリルビン値は基準値範囲内であった。Week 24［29 μmol/L，基準値（ULN）超］，Week 84（80 μmol/L，ULN 超）及び結核無治療追跡調査期（55 μmol/L，ULN 超）を除き，直接ビリルビン値は基準値範囲内であった。

2011 年 3 月の臨床検査値はなかった。

2011 年 4 月 5 日（Day 589）に Grade 1 の有害事象（嘔吐）が報告され，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は可能性小（possible）と判断された。同日，Grade 4 の総ビリルビン増加（129 μmol/L），Grade 4 の GGT 増加（1240 U/L），Grade 3 の AST 増加（148 U/L）及び Grade 1 の ALP 増加（243 U/L）が認められた。ALT 値及び LDH 値は基準値範囲内であった。嘔吐の治療のためにメトクロプラミド（2011 年 4 月 12 日～19 日に 1 錠を T.I.D.，PRN，P.O.，2011 年 4 月 19 日～29 日に 1 錠を T.I.D.，P.O.）及び multivitamins（2011 年 4 月 19 日～29 日に 1 錠を T.I.D.，P.O.）を投与した。

2011 年 4 月 12 日に，肝炎により BR 薬（AMK，CS，ETH 及び PAS-C）の投与を中止した。

2011 年 6 月 28 日の臨床検査では，AST 増加（357 U/L），GGT 増加（2627 U/L）及び総ビリルビン増加（95 μmol/L）は Grade 4，ALP 増加（362 U/L）及び ALT 増加（97 U/L）は Grade 2 であり，LDH 値は基準値を上回っていた（265 U/L）。

2011 年 6 月（日付は不明）に Grade 1 の貧血が報告され，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断された。被験者は，red blood cells の投与を受けた（2011 年 7 月 8 日に 1 unit を T.I.D.，IV）。

以上の有害事象の報告時点では，食欲不振，疲労，黄疸眼，肝炎，嘔吐，貧血は回復していなかった。

2011 年 7 月 1 日（Day 676），被験者は発熱，腹痛，悪心，嘔吐を発現した（CIOMS より）。Grade 4 の重篤な有害事象である腹膜炎と診断され，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と報告された。

2011 年 7 月 7 日，被験者は症状の悪化により来院した。2011 年 7 月 8 日（Day 683），中空器官の穿孔が疑われたため，被験者は腸の検査のため外科治療センターに入院となったが，腸の検査が始まる前に死亡した（CIOMS より）。診断結果は腹膜炎であった。併存症は，敗血症性ショック，貧血，低マグネシウム血症，肺結核であった（CIOMS より）。敗血症性ショックは Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は関連なし（not related）と報告された。

腹膜炎の合併症として，代謝性アシドーシス，呼吸不全，栄養障害が進行していた。重度の代謝性アシドーシスのため，被験者は心停止を起こした（CIOMS より）。

腹膜炎及び敗血症性ショックの治療のため，以下の併用薬が使用された。DEXTROSE 及び塩化ナトリウム注

経過観察（続き）
（2011 年 7 月 7 日に 40 mL を 1 回，IV，2011 年 7 月 7 日～8 日に 1000 mL，O.D.，IV），ドパミン（2011 年 7 月 7 日に 1000 mg，1 回，IV），塩化カリウム（2011 年 7 月 7 日に 20 mEq，1 回，IV），メトクロプラミド（2011 年 7 月 7 日に 10 mg，STAT，IV），オメプラゾール（2011 年 7 月 7 日に 40 mg，O.D.，IV），塩化ナトリウム（2011 年 7 月 7 日に 120 mL，91 h，IV 及び 7 月 8 日に 100 mL を 1 回，1000 mL を 5 回，IV），セフトリアキソンナトリウム（2011 年 7 月 7 日～8 日に 2 g，STAT，続いて O.D.，IV），フェノテロール／イプラトロピウム臭化物（2011 年 7 月 7 日～8 日に 0.5/1.25 mg，STAT，続いて 94 h），メトロニダゾール（2011 年 7 月 7 日～8 日に 500 mg，STAT，続いて 98 h，IV），ジアゼパム（2011 年 7 月 8 日に 10 mg，STAT，IV），フロセミド（2011 年 7 月 8 日に 40 mg，STAT，IV），ブドウ糖（2011 年 7 月 8 日に 500 mL，1 回，IV），炭酸水素ナトリウム（2011 年 7 月 8 日に 50 mL，STAT，IV）。 治験薬投与期に認められたその他の有害事象は，老視，胸痛，消化不良，下痢，食欲不振，浮動性めまい，失神，頭痛であった。 ベースライン時（2009 年 8 月 24 日）の MGIT による培養結果は陽性であった。Week 14［2009 年 11 月 30 日（Day 98）］に陰性化が認められた。MGIT による最終評価時点［結核無治療追跡調査期来院時である 2011 年 6 月 28 日（Day 673）］でも陰性化が認められた。被験者のアウトカムは，死亡したが陰性化であった。

被験者識別番号：208-5069

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-5069	投与群
年齢：6[redacted] 歳 性別：男性 人種：東洋／アジア系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：鉄欠乏性貧血，気管支拡張症 現病歴：軽度の咳嗽，軽度の呼吸困難

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肝硬変	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 6 月 2 日
肝炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 6 月 2 日
貧血	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 4 月 5 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月
食欲不振	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月
関節痛	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 10 月 4 日	2009 年 12 月 14 日
高尿酸血症	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 11 月 16 日
筋痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 26 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 31 日
筋痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 14 日	2010 年 3 月
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月
食欲不振	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 3 月
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 8 日	持続中
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
PZA	1,250 mg を Q.N.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 19 日
KAN	750 mg を 5/7，週（IM）	2009 年 9 月 22 日	2010 年 1 月 10 日
	950 mg を 3/7，週（IM）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 3 月 8 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2010 年 3 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2010 年 3 月 8 日
OFL	600 mg を Q.N.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2010 年 3 月 8 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
MULTIVITAMINS	1 錠を T.I.D.（P.O.）	貧血	2010 年 3 月 9 日	2010 年 4 月
葉酸	5 mg を O.D.（P.O.）	貧血	2010 年 3 月 11 日	2010 年 4 月
NEUROBION	1 錠を T.I.D.（P.O.）	貧血	2010 年 3 月 11 日	2010 年 4 月
BLOOD CELLS, PACKED HUMAN	3 unit を 1 回（IV）	貧血	2010 年 3 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
FERO-B-CAL	200 mg を O.D.（P.O.）	貧血	2010 年 4 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
MULTIVITAMINS	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 1 日
ジメンヒドリナート	1 錠を T.I.D.（P.O.）	浮動性めまい	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 21 日
BLOOD CELLS, PACKED HUMAN	1 unit を 1 回（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 18 日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を O.D.（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 23 日
メトロニダゾール	500 mg を 8 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 23 日
FERO-B-CAL	1 錠を O.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 30 日
ラニチジン	1 錠を B.I.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 30 日
SIMETICONE	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 30 日
DEXTROSE 及び塩化ナトリウム注	80 cc を 1 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 18 日	2010 年 6 月 2 日
B-KOMPLEX	2 mL を QD（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 23 日
NEUROBION	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 30 日
ALBUMIN HUMAN	50 mL を QD（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 21 日
葉酸	1 錠を O.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 20 日	2010 年 6 月 1 日
ラニチジン	50 mg を 1 回（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
トラマドール	1 アンプルを 8 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
フロセミド	20 mg を O.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 23 日	2010 年 6 月 1 日
スピロノラクトン	50 mg を O.D.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 23 日	2010 年 6 月 1 日
PLASMA	4 unit を 1 回（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
メトクロプラミド	1 アンプルを 6 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 31 日
ロラゼパム	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	肝硬変	2010 年 5 月 25 日	2010 年 6 月 1 日
塩化ナトリウム	40 mL を 1 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
塩化カリウム	30 mL を 3 回（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 29 日	2010 年 5 月 29 日
フロセミド	40 mg を 1 回（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 30 日
トラマドール	1 アンプルを 6 時間毎（IV）	肝硬変	2010 年 5 月 30 日	2010 年 6 月 2 日
フロセミド	40 mg を 1 回（IV）	肝硬変	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
モルヒネ	4 mg を 4 時間毎 2 回（IV）	肝硬変	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日

経過観察

被験者 208-5069［死亡に至った重篤な有害事象である Grade 3/4 の肝障害関連事象：肝硬変，肝炎（サブ SMQ）及び重篤な有害事象「貧血」］は 6[redacted] 歳のアジア人男性で，少なくとも RMP 及び INH に対して耐性である MDR-TB に感染していた（中央測定した DST では耐性の程度が不明だったため、以前に測定した DST に基づく）。被験者は片肺にのみ 2 cm 以上の空洞がみられた。鉄欠乏性貧血及び気管支拡張症の既往があった。スクリーニング時の臨床症状は，軽度の咳嗽及び軽度の呼吸困難であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，呼吸音の減弱及び右肺にラ音が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

ベースライン時（2009 年 9 月 21 日）の ALT 値（12 U/L，基準値範囲：6～43 U/L），ALP 値（95 U/L，基準値範囲：35～125 U/L），AST 値（26 U/L，基準値範囲：11～36 U/L），アルブミン値（33 g/L，基準値範囲：33～49 g/L），間接ビリルビン値（3 µmol/L）及び総ビリルビン値（4 µmol/L）は，すべて基準値範囲内であった。

被験者は TMC207 群にランダム割付けされ，2009 年 9 月 22 日に CS，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。臨床的に重要な薬剤投与の中断（BR 薬投与の中断が 14 日超）を経ることなく，2010 年 3 月 8 日（Day 168）に TMC207 の最終投与を行い，治験薬投与期を終了した。被験者は，2010 年 6 月 2 日（Day 254）に死亡した。

経過観察（続き）

2010 年 3 月 8 日（Day 168），被験者に貧血の悪化が認められたため，入院となった（CIOMS より）。治験担当医師は，本事象は Grade 3 の重篤な有害事象であり，TMC207 との因果関係は多分なし（doubtful），BR との因果関係は可能性小（possible）と判断した。本事象により，BR の投与を中止した。本事象の治療のために，multivitamins［1 錠を T.I.D.，P.O.，2010 年 3 月 9 日～2010 年 4 月（日付は不明）］，葉酸［5 mg を O.D.，P.O.，2010 年 3 月 11 日～2010 年 4 月（日付は不明）］，neurobion［1 錠を T.I.D.，P.O.，2010 年 3 月 11 日～2010 年 4 月（日付は不明）］，packed human blood cells（3 unit を IV，2010 年 3 月 11 日～2010 年 5 月 12 日）及び fero-B-cal（200 mg を Q.D.，P.O.，2010 年 4 月 5 日～2010 年 5 月 5 日）を投与した。被験者は，2010 年 4 月 5 日（Day 196）に回復した。罹患期間は 29 日であった。

臨床検査値の最終評価時点（結核無治療追跡調査期，2010 年 4 月 5 日）の AST 値は Grade 3（189 U/L），ALT 値は Grade 2（89 U/L），ALP 値は Grade 1（197 U/L），間接ビリルビン値は 9 µmol/L，総ビリルビン値は 16 µmol/L であった。

2010 年 5 月 7 日（Day 228），2 カ月間疲労及び 1 週間心窩部痛が続いたことから，被験者は入院となった。入院中に肝炎及び肝硬変と診断された（CIOMS より）。治験担当医師は，これらの事象はそれぞれ Grade 3 及び Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。入院期間中に，肝硬変による腹水及び血液量減少症と診断された（CIOMS より）。肝炎を治療するための，併用薬の投与は行わなかった。肝硬変の治療のために，multivitamins（1 錠を T.I.D.，P.O.，2010 年 5 月 12 日～2010 年 6 月 1 日），packed human blood cells（1 unit を IV，2010 年 5 月 18 日), セフトリアキソンナトリウム（2 g を Q.D.，IV，2010 年 5 月 18 日～23 日），メトロニダゾール（500 mg を 8 時間ごと，IV，2010 年 5 月 18 日～23 日），fero-B-cal（1 錠を O.D.，P.O.，2010 年 5 月 18 日～30 日），ラニチジン（1 錠を B.I.D.，P.O.，2010 年 5 月 18 日～30 日及び 50 mg を 1 回，IV，2010 年 5 月 21 日），simeticone（1 錠を T.I.D.，P.O.，2010 年 5 月 18 日～30 日），DEXTROSE 及び塩化ナトリウム注（80 mL を 1 時間ごと，IV，2010 年 5 月 18 日～2010 年 6 月 2 日），B-komplex（2 mL を Q.D.，IV，2010 年 5 月 19 日～23 日），neurobion（1 錠を T.I.D.，P.O.，2010 年 5 月 19 日～30 日），human albumin（50 mL を Q.D.，IV，2010 年 5 月 20 日～21 日），葉酸（1 錠を Q.D.，P.O.，2010 年 5 月 20 日～2010 年 6 月 1 日），トラマドール（1 アンプルを 8 時間ごと，IV，2010 年 5 月 21 日及び 6 時間ごと，IV，2010 年 5 月 30 日～2010 年 6 月 2 日），フロセミド（20 mg を Q.D.，P.O.，2010 年 5 月 23 日～2010 年 6 月 1 日及び 40 mg を 1 回，IV，2010 年 5 月 30 日と 2010 年 6 月 1 日），スピロノラクトン（50 mg を Q.D.，P.O.，2010 年 5 月 23 日～2010 年 6 月 1 日），plasma（4 unit を IV，2010 年 5 月 24 日），メトクロプラミド（1 アンプルを 6 時間ごと，IV，2010 年 5 月 24 日～31 日），ロラゼパム（0.5 mg を Q.N.，P.O.，2010 年 5 月 25 日～2010 年 6 月 1 日），塩化ナトリウム（40 mL を 1 時間ごと，IV，2010 年 5 月 28 日），塩化カリウム（30 mL を 3 回，IV，2010 年 5 月 29 日），モルヒネ（4 mg を 4 時間ごとに 2 回，IV，2010 年 6 月 2 日）を投与した。

2010 年 6 月 2 日（Day 254），被験者は肝炎及び肝硬変により死亡した。

治験薬投与期に認められたその他の有害事象は，胸痛，食欲不振，関節痛，高尿酸血症，筋痛，悪心及び体重減少であった。

ベースライン時（2009 年 9 月 21 日）の MGIT による培養結果は陽性であり，Week 6［2009 年 11 月 2 日（Day 42）］に陰性化が認められた。MGIT による最終評価時点［2 回目の結核無治療追跡調査期の来院時である 2010 年 5 月 7 日（Day 228）］でも陰性化が認められた。被験者のアウトカムは，「non-responder」であった（中止となったが陰性化，missing=failure 解析）。

(2) 重篤な有害事象

1) 治験薬と関連性がある重篤な有害事象

被験者識別番号：208-4475

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4475	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：ヒスパニック系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：咽頭扁桃炎，尿路感染（2008 年 10 月） 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
自然流産	Grade 4	重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 18 日
妊娠	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 4 月 7 日	2009 年 4 月 18 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 12 月 18 日	2009 年 4 月 21 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	ほぼ確実（very likely）	関連なし（not related）	2008 年 12 月 29 日	2009 年 4 月 21 日
錯感覚	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 2 月 12 日	2009 年 4 月 6 日
胃炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 2 月 12 日	2009 年 4 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 1 日	2009 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 3 日	2009 年 1 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 6 日	2009 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 8 日	2009 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 1 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 15 日	2009 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 20 日	2009 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 22 日	2009 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 1 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 27 日	2009 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 1 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 3 日	2009 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 5 日	2009 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 14 日	2009 年 2 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 17 日	2009 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 19 日	2009 年 2 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 21 日	2009 年 2 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 24 日	2009 年 2 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 2 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 3 日	2009 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 5 日	2009 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 7 日	2009 年 3 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 10 日	2009 年 3 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 12 日	2009 年 3 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 17 日	2009 年 3 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 19 日	2009 年 3 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 21 日	2009 年 3 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 24 日	2009 年 3 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 3 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 28 日	2009 年 3 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 3 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 4 日	2009 年 4 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 7 日	2009 年 4 月 7 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	継続中
EMB	1400 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	継続中
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	継続中
ETH	250 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	2008 年 12 月 24 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 25 日	2008 年 12 月 31 日
	750 mg を毎日（P.O.）	2009 年 1 月 1 日	2009 年 4 月 7 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 12 月 18 日	2009 年 4 月 7 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ニューロパシー	2008 年 12 月 18 日	2009 年 3 月 3 日
ジメンヒドリナート	50 mg を PRN（P.O.）	悪心	2009 年 1 月 7 日	2009 年 2 月 8 日
MAGALDRATE	400 mg を PRN（P.O.）	胃炎	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 15 日
オメプラゾール	20 mg を PRN（P.O.）	胃炎	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 15 日
ピリドキシン	300 mg（P.O.）	ニューロパシー	2009 年 3 月 4 日	継続中

被験者識別番号：208-6000

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-6000	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：慢性膵炎，麻疹 現病歴：中等度～高度の難聴（両側性），10 年前から低視力，自動車事故．右眼の障害，右耳からの分泌物，胸痛，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
急性膵炎	Grade 3	重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 28 日
急性膵炎	Grade 3	重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 2 日
急性膵炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 24 日
急性膵炎	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 13 日	2011 年 10 月 5 日
腹水	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 8 日	2011 年 11 月 10 日
腹水	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 15 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 9 月 13 日	2011 年 5 月 26 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2011 年 5 月 26 日	持続中
腹水	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 9 月 27 日
筋痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 2 日	2009 年 8 月 19 日
関節痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 2 日	2009 年 8 月 30 日
筋痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 30 日
顔面損傷	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 11 月 5 日
トランスアミナーゼ上昇	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 9 月 13 日
血中アミラーゼ増加	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 12 月 6 日
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 5 日
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 2 日	2011 年 6 月 9 日
慢性膵炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 9 日	持続中
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 11 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 11 日	2011 年 11 月 21 日
血中トリプシン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 11 日	2012 年 1 月 9 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
トロポニン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 13 日	2012 年 1 月 11 日
好酸球増加症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 28 日
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 12 日
知覚過敏	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 22 日
びらん性食道炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 27 日	2011 年 11 月 21 日
腹水	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 28 日	2011 年 11 月 7 日
腹水	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 28 日
栄養障害	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 21 日	持続中
脱水	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 21 日	2012 年 1 月 9 日
腹水	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月 16 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 7 月 20 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 15 日	2009 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 16 日	2009 年 8 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 22 日	2009 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 17 日	2009 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
AMK	500 mg を Q.D.（IM）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 27 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 9 日
	500 mg を週 2 回（IM）	2009 年 9 月 10 日	2010 年 4 月 19 日
	500 mg を週 2 回（IM）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 6 月 9 日
	500 mg を週 2 回（IM）	2010 年 6 月 24 日	2010 年 8 月 9 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2010 年 4 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 6 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2011 年 2 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 5 月 19 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2010 年 4 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 6 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 24 日	2011 年 2 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 5 月 19 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 27 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2010 年 4 月 19 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2010 年 4 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 6 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2011 年 2 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 5 月 19 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
スルピリン	500 mg を PRN（P.O.）	胸郭痛	治験薬投与前	2009 年 8 月 30 日
ラニチジン	150 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
トラマドール	50 mg を Q.D. 皮下（SC）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
BROMOPRIDE	10 mg を T.I.W.（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 21 日
エノキサパリンナトリウム	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 26 日
オメプラゾール	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 26 日
スルピリン	1 g を 1 日 6 回（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 27 日
メトクロプラミド	1 アンプルを PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
トラマドール	100 mg を PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
ブドウ糖	5 アンプルを PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 23 日
オメプラゾール	40 mg を毎日（IV）	急性膵炎	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 1 日
スルピリン	500 mg を PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 2 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 2 日
トラマドール	100 mg を PRN（IV）	急性膵炎	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 2 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	1 カプセルを PRN（P.O.）	腹痛	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 28 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	腹痛	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 28 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	用量及び頻度不明（IV）	急性膵炎	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 15 日
トラマドール	用量及び頻度不明（IV）	急性膵炎	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 15 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 20 日
HYOSCINE HYDROBROMIDE	1 錠を PRN（P.O.）	腹痛	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 11 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	消化器出血	2011 年 8 月 11 日	継続中
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	用量，頻度及び投与経路不明	急性膵炎	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 15 日
オメプラゾール	用量，頻度及び投与経路不明	急性膵炎	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 15 日
BROMOPRIDE	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
HYOSCINE	20 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
メトクロプラミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
テノキシカム	20 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
BROMOPRIDE	10 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 18 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 18 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 18 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 18 日
BROMOPRIDE	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 19 日
ジメチコン	40 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 19 日
スルピリン	1 g を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 19 日
VITAMIN K NOS	10 mg を Q.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 19 日
BROMOPRIDE	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 20 日	2011 年 8 月 20 日
ジメチコン	40 mg を B.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 20 日	2011 年 8 月 20 日
トラマドール	100 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 20 日	2011 年 8 月 20 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 20 日	2011 年 8 月 25 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 20 日	2011 年 9 月 4 日
BROMOPRIDE	10 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 21 日	2011 年 8 月 22 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 21 日	2011 年 9 月 4 日
スピロノラクトン	50 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 22 日
VITAMIN K NOS	10 mg を Q.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 23 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 23 日	2011 年 9 月 4 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 24 日	2011 年 8 月 24 日
VITAMIN K NOS	10 mg を B.I.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 8 月 24 日	2011 年 8 月 24 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 25 日	2011 年 8 月 25 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 25 日	2011 年 8 月 25 日
アルベンダゾール	400 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，好酸球増加症	2011 年 8 月 25 日	2011 年 8 月 26 日
VITAMIN K NOS	10 mg を Q.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 5 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 26 日	2011 年 8 月 26 日
フロセミド	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 26 日	2011 年 8 月 26 日
スルピリン	1 g を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 26 日	2011 年 8 月 26 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，T.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 27 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 27 日
クロナゼパム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 29 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 8 月 27 日	2011 年 9 月 2 日
アルベンダゾール	400 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，好酸球増加症	2011 年 8 月 28 日	2011 年 8 月 28 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 28 日	2011 年 8 月 29 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 28 日	2011 年 8 月 29 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 30 日	2011 年 8 月 31 日
フロセミド	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 8 月 30 日	2011 年 8 月 31 日
レボメプロマジン	3 滴を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 8 月 31 日	2011 年 8 月 31 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 1 日	2011 年 9 月 1 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 1 日	2011 年 9 月 2 日
クロナゼパム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 1 日	2011 年 9 月 2 日
フロセミド	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 2 日	2011 年 9 月 2 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 4 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
クロナゼパム	0.5 mg を O.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 4 日	2011 年 9 月 4 日
ジメチコン	40 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
スルピリン	1 g を B.I.D.（IV）	背部痛	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 6 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日
クロナゼパム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日
フロセミド	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日
トラマドール	100 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 7 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
VITAMIN K NOS	10 mg を Q.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 11 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 15 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 16 日
スピロノラクトン	50 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 11 日
BROMOPRIDE	10 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 15 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 15 日
クロナゼパム	1 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 19 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 13 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 13 日
トラマドール	100 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 10 日	2011 年 9 月 10 日
トラマドール	100 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 12 日
スピロノラクトン	50 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 13 日	2011 年 9 月 13 日
トラマドール	100 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 13 日	2011 年 9 月 13 日
VITAMIN K NOS	10 mg を Q.D.（IM）	急性膵炎	2011 年 9 月 13 日	2011 年 9 月 13 日
グリセリン	用量不明，Q.D.，経肛門（PA）	急性膵炎	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 15 日
トラマドール	100 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 15 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 20 日
フロセミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 20 日
BROMOPRIDE	10 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 16 日	2011 年 9 月 16 日
ジメチコン	40 mg を B.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 16 日	2011 年 9 月 16 日
オンダンセトロン	4 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 16 日	2011 年 9 月 16 日
スルピリン	1 g を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 16 日	2011 年 9 月 17 日
メトクロプラミド	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 17 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 17 日
オンダンセトロン	8 mg を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 17 日
トラネキサム酸	250 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 17 日
BROMOPRIDE	10 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 19 日
ジメチコン	40 mg を T.I.D（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 19 日
グリセリン	用量不明，Q.D.（PA）	急性膵炎	2011 年 9 月 18 日	2011 年 9 月 18 日
スルピリン	1 g を Q.I.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 18 日	2011 年 9 月 19 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 18 日	2011 年 9 月 20 日
ALBUMIN HUMAN	用量不明，Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
BROMOPRIDE	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
ジメチコン	40 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
フロセミド	20 mg を T.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 21 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 22 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 22 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 22 日
フロセミド	20 mg を Q.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 26 日
BROMOPRIDE	10 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
スルピリン	1 g を PRN（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
スルピリン	1 g を PRN（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 24 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 24 日
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，びらん性食道炎	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（IV）	急性膵炎，びらん性食道炎	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 27 日
ミダゾラム	15 mg を Q.D.（IV）	不明	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
ペチジン	50 mg を Q.D.（IV）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
スピロノラクトン	100 mg を Q.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 30 日
フロセミド	40 mg を B.I.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 9 月 27 日	2011 年 10 月 2 日
スルピリン	1 g を Q.D.（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 28 日	2011 年 9 月 28 日
オメプラゾール	40 mg を B.I.D.（P.O.）	急性膵炎	2011 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 2 日
スルピリン	1 g を PRN（IV）	急性膵炎	2011 年 9 月 30 日	2011 年 9 月 30 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
スピロノラクトン	100 mg を B.I.D.（P.O.）	急性膵炎，腹水	2011 年 10 月 1 日	2011 年 10 月 2 日
フロセミド	40 mg を Q.D.（P.O.）	腹水	2011 年 11 月 10 日	継続中
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	腹水	2011 年 11 月 10 日	2012 年 1 月 9 日
スピロノラクトン	25 mg を Q.D.（P.O.）	腹水	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 21 日
スピロノラクトン	25 mg を T.I.D（P.O.）	腹水	2011 年 11 月 21 日	継続中
オメプラゾール	40 mg を Q.D.（P.O.）	腹水	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 15 日
スルピリン	500 mg を PRN（P.O.）	腹水	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 1 日
スルピリン	1 g を T.I.D.（P.O.）	腹水	2011 年 12 月 10 日	2011 年 12 月 10 日
スルピリン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	腹水	2011 年 12 月 11 日	2011 年 12 月 11 日

2) 治験薬と関連性がない重篤な有害事象

被験者識別番号：208-4000

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4000	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：微小腎結石による子宮内膜炎，脳震とう 現病歴：細菌性膣症

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
過敏症	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
過敏症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
喀血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 7 月 17 日	2008 年 7 月 18 日
関節痛	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 19 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2008 年 7 月 10 日	2008 年 7 月 13 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 25 日	2008 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 28 日	2008 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 30 日	2008 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 6 日	2008 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 8 日	2008 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 11 日	2008 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 13 日	2008 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 15 日	2008 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 7 月 15 日	2008 年 9 月 17 日
モキシフロキサシン（MXF）	400 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
CS	250 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 15 日	2008 年 7 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2010 年 5 月 12 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 9 月 17 日
PAS-C	3000 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 7 月 29 日	2008 年 8 月 4 日
	4000 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 8 月 5 日	2010 年 5 月 12 日
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 7 月 29 日	2010 年 5 月 12 日
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 9 月 18 日	2008 年 12 月 14 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 9 月 20 日	2009 年 9 月 4 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	2 mL を Q.D.（IM）	過敏症	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
プレドニゾロン	10 mg を Q.D.（P.O.）	過敏症	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
塩化ナトリウム	400 mL を Q.D.（IV）	過敏症	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
チアミン	2 mL を隔日（IM）	神経保護剤	2008 年 7 月 9 日	2010 年 10 月 26 日
ピリドキシン	2 mL を隔日（IM）	神経保護剤	2008 年 7 月 10 日	2010 年 10 月 26 日
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	2 mL を Q.D.（IM）	過敏症	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
プレドニゾロン	10 mg を Q.D.（P.O.）	過敏症	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
グルタミン酸	2 錠を T.I.D（P.O.）	神経保護剤	2008 年 7 月 16 日	2010 年 10 月 26 日
AMINOCAPROIC ACID	不明 mL を Q.D.（P.O.）	喀血	2008 年 7 月 17 日	2008 年 7 月 17 日
エナラプリル	5 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 23 日
ETAMSILATE	1 mL を Q.D.（IM）	喀血	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 23 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を Q.D.（P.O.）	関節痛	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 18 日

被験者識別番号：208-4001

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4001	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：東洋／アジア系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化（胸部 X 線）：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：高度の近視，腎盂腎炎，子宮内膜筋層炎，腎結石症

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
外科手術	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 27 日	2010 年 3 月 19 日
過敏症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2008 年 11 月 30 日	2008 年 12 月 3 日
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 5 月 27 日
腟カンジダ症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 6 月 11 日
子宮頚部びらん	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 6 月 11 日	持続中
好酸球増加症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 9 月 30 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 30 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
AMK	500 mg を Q.D.（IM）	2008 年 10 月 30 日	2008 年 10 月 30 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2008 年 12 月 8 日	2009 年 7 月 18 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 30 日	2008 年 11 月 30 日
	250 mg を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2011 年 3 月 23 日
CAP	500 mg を Q.D.（IM）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 11 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 6 月 18 日	2010 年 2 月 12 日
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 11 月 30 日
	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2009 年 4 月 22 日
	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 18 日	2011 年 3 月 23 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 11 月 30 日
	4000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2011 年 3 月 23 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 20 日	2011 年 3 月 23 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
チアミン	2 mL を隔日（IM）	ビタミン B1 不足	2008 年 10 月 30 日	2008 年 12 月 1 日
ピリドキシン	2 mL を隔日（IM）	ビタミン B6 不足	2008 年 10 月 31 日	2008 年 11 月 30 日
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2008 年 10 月 31 日	2008 年 12 月 1 日
トフィソパム	0.05 g を B.I.D.（P.O.）	情動不安定	2008 年 11 月 26 日	2008 年 12 月 1 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アスコルビン酸	5 mL を Q.D.（IV）	過敏症	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 2 日
ブドウ糖	5%，500 mL を Q.D.（IV）	過敏症	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 2 日
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	1 錠を B.I.D.（P.O.）	過敏症	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 3 日
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	1 錠を B.I.D.（P.O.）	抗ヒスタミン剤	2008 年 12 月 4 日	2008 年 12 月 20 日
チアミン	2.0 mL を隔日（IM）	中枢神経系有害反応の予防	2008 年 12 月 10 日	2009 年 7 月 9 日
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2008 年 12 月 10 日	2011 年 3 月 23 日
ピリドキシン	2.0 mL を隔日（IM）	中枢神経系有害反応の予防	2008 年 12 月 11 日	2009 年 7 月 9 日
アミノ酢酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	好酸球増加症の予防	2009 年 1 月 19 日	2011 年 3 月 23 日
グルタミン酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	中枢神経系有害反応の予防	2009 年 1 月 19 日	2011 年 3 月 23 日
ナイスタチン	1 錠を Q.I.D.（P.O.）	抗生物質	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 16 日
BISQUATERNARY AMMONIUM COMPOUNDS	5 mL を B.I.D.，経シリンジ	腟カンジダ症	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 29 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 4 月 22 日	2009 年 5 月 18 日
CHLOROPYRAMINE HYDROCHLORIDE	1 錠を B.I.D.（P.O.）	好酸球増加症	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 9 日

被験者識別番号：208-4002

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4002	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：白色人種	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：ざ瘡

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
外科手術	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 12 月 9 日	2010 年 4 月 20 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 3 日	2009 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 5 日	2009 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 7 日	2009 年 3 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 10 日	2009 年 3 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 12 日	2009 年 3 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
AMK	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 3 月 9 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2010 年 3 月 15 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 13 日	継続中
CS	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 19 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 20 日	2010 年 12 月 7 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 13 日	継続中
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2010 年 2 月 17 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2010 年 3 月 15 日
	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 4 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 3 日	2010 年 12 月 7 日
	4000 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 13 日	継続中
CAP	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 3 月 10 日	2009 年 9 月 7 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 12 月 7 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 12 月 7 日
レボフロキサシン	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 13 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
PHOSPHOLIPIDS W/VITAMINS NOS	1 カプセルを T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2009 年 1 月 12 日	2009 年 7 月 5 日
チアミン	2 mL を隔日（IM）	神経保護剤	2009 年 1 月 12 日	2010 年 12 月 7 日
ピリドキシン	2 mL を隔日（IM）	神経保護剤	2009 年 1 月 13 日	2010 年 12 月 6 日
アミノ酢酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	神経保護剤	2009 年 1 月 14 日	2010 年 12 月 7 日
グルタミン酸	2 錠を T.I.D.（P.O.）	神経保護剤	2009 年 1 月 14 日	2010 年 12 月 7 日
クレマスチン	2 mL を Q.D.（IM）	抗ヒスタミン剤	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 5 日
パンクレアチン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	酵素	2009 年 6 月 1 日	2010 年 12 月 7 日
ナイスタチン	1 錠を Q.I.D.（P.O.）	抗真菌剤	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 10 日
PHOSPHOLIPIDS	1 カプセルを T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2009 年 7 月 6 日	2010 年 12 月 7 日
アミノ酢酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	神経保護剤	2011 年 4 月 13 日	継続中
グルタミン酸	2 錠を T.I.D.（P.O.）	神経保護剤	2011 年 4 月 13 日	継続中

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	神経保護剤	2011 年 4 月 13 日	継続中
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2011 年 4 月 13 日	継続中
チオクト酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2011 年 4 月 13 日	継続中

被験者識別番号：208-4008

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4008	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：生命に関わる B 型肝炎及び C 型肝炎 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
外科手術	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 8 日	2010 年 7 月 28 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 9 月 2 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 5 月 24 日
臨床検査異常	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 25 日	持続中
ペプシノーゲン 1 増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 25 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 4 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 2 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 3 日	2009 年 5 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 9 日	2009 年 5 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 10 日	2009 年 5 月 10 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 12 日	2009 年 5 月 12 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 6 月 2 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2011 年 8 月 17 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 11 月 18 日
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 11 月 18 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2011 年 8 月 17 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2010 年 1 月 14 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2011 年 8 月 17 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2010 年 1 月 15 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 25 日	2010 年 6 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
スパルフロキサシン	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 19 日
	200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2010 年 2 月 14 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 19 日	2011 年 3 月 10 日
PAS-C	4000 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2011 年 8 月 17 日
レボフロキサシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2011 年 8 月 17 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 30 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
グリチルリチン酸	1 カプセルを T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 4 月 30 日	2009 年 6 月 30 日
PHOSPHOLIPIDS	1 カプセルを T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 4 月 30 日	2009 年 8 月 9 日
チアミン	2 mL を隔日（IM）	中枢神経系有害反応の予防	2009 年 4 月 30 日	2010 年 1 月 14 日
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 4 月 30 日	2011 年 8 月 17 日
ピリドキシン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	消化不良の予防	2009 年 5 月 4 日	2010 年 1 月 14 日
MEZYM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	消化不良の予防	2009 年 5 月 4 日	2011 年 8 月 17 日
アミノ酢酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	中枢神経系有害反応の予防	2009 年 5 月 5 日	2011 年 8 月 17 日
グルタミン酸	2 錠を T.I.D.（P.O.）	中枢神経系有害反応の予防	2009 年 5 月 5 日	2011 年 8 月 17 日
ナイスタチン	500000 を Q.I.D.（IM）（P.O.）	喀痰中の併存フローラ	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 13 日
グリチルリチン酸	10 mL を Q.D.（IV）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 6 月 30 日	2009 年 7 月 9 日
PHOSPHOLIPIDS	10 mL を Q.D.（IV）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 6 月 30 日	2009 年 7 月 9 日
チオクト酸	2 錠を Q.D.（P.O.）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 6 月 30 日	2009 年 9 月 7 日
グリチルリチン酸	10mL を Q.D.（IV）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
PHOSPHOLIPIDS	10 mL を Q.D.（IV）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
グリチルリチン酸	2 カプセルを T.I.D.（P.O.）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 8 月 11 日	2010 年 1 月 15 日
PHOSPHOLIPIDS	2 カプセルを T.I.D.（P.O.）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2009 年 8 月 11 日	2010 年 1 月 15 日
チアミン	1 mL を隔日（IM）	神経保護剤	2010 年 1 月 15 日	2010 年 2 月 14 日
チオクト酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝保護剤，ビタミン	2010 年 1 月 15 日	2011 年 12 月
ピリドキシン	1mL を隔日（IM）	神経保護剤	2010 年 1 月 16 日	2010 年 2 月 14 日
チオクト酸	2 錠を Q.D.（P.O.）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2010 年 1 月 29 日	2010 年 2 月 26 日
メチオニン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 13 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
PHOSPHATIDYL CHOLINE	2 カプセルを T.I.D.（P.O.）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2010 年 2 月 4 日	2011 年 12 月
アンブロキソール	2 mL を T.I.D.（IN）	喀出の改善	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 6 日
DUOVENT	1 mL を T.I.D.（IN）	喀出の改善	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 6 日
メチオニン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2010 年 2 月 15 日	2011 年 12 月
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミン，神経保護剤	2010 年 2 月 15 日	2011 年 12 月
ナイスタチン	500000 U を Q.I.D.（P.O.）	抗真菌剤	2010 年 2 月 26 日	2010 年 3 月 5 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	ペプシノーゲン 1 増加，臨床検査異常	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 8 日

被験者識別番号：208-4013

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4013	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	プラセボ／BR ※Rollover 群へ移行
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：ウイルス肝炎 A 型（1978 年），ウイルス肝炎 B 型（1999 年），微小腎結石症，右腎下垂症，上腕骨骨折（1973 年），脳振盪（1990 年） 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
外科手術	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 4 月 29 日
術後創合併症	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 21 日	不明
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 10 日
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 29 日	2009 年 11 月 18 日
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 9 日
処置による疼痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 2 日
体重減少	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 20 日
血中ガストリン増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 24 日	不明
術後創合併症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月	2011 年 11 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 4 日	2009 年 7 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 5 日	2009 年 7 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 7 日	2009 年 7 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 9 日	2009 年 7 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 11 日	2009 年 7 月 11 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 12 日	2009 年 7 月 12 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 14 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 16 日	2009 年 7 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 7 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 23 日	2009 年 7 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 25 日	2009 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 28 日	2009 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 30 日	2009 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 1 日	2009 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 8 日	2009 年 8 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 15 日	2009 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 22 日	2009 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 12 日	2009 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 19 日	2009 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2009 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 13 日	2009 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 15 日	2009 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 17 日	2009 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 24 日	2009 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 27 日	2009 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 29 日	2009 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 31 日	2009 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 7 日	2009 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 10 日	2009 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 12 日	2009 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 17 日	2009 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 28 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 8 日	2009 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 7 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 6 日	2010 年 7 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 10 日	2010 年 7 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 15 日	2010 年 7 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 17 日	2010 年 7 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 7 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 29 日	2010 年 7 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 7 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
レボフロキサシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2010 年 8 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	継続中
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 7 月 3 日	2010 年 9 月 29 日
PAS-C	4000 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	継続中
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 7 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	継続中
プロチオナミド	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 7 日	2009 年 7 月 7 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アミノ酢酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	神経保護剤	2009 年 6 月 17 日	継続中
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝保護剤	2009 年 6 月 17 日	継続中
チアミン	2 mL（IM）	神経保護剤	2009 年 6 月 17 日	2009 年 11 月 16 日
ピリドキシン	2 mL（IM）	神経保護剤	2009 年 6 月 18 日	2009 年 11 月 16 日
HERBAL PREPARATION	1 錠を T.I.D.（P.O.）	尿路感染	2009 年 6 月 30 日	2009 年 8 月 6 日
PHOSPHOLIPIDS	1 カプセルを T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 7 月 3 日	継続中
グルタミン酸	2 錠を T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 7 月 6 日	継続中
チオクト酸	1 錠を T.I.D.（P.O.）	中毒性肝障害の予防	2009 年 7 月 6 日	継続中
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	下痢	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 20 日
ジクロフェナクナトリウム	1 錠を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 10 月 29 日	2009 年 11 月 7 日
ジクロフェナクナトリウム	1 錠を T.I.D.（P.O.）	関節痛の予防	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 20 日
ANTIDIARRHOEAL MICROORGANISMS	1 錠を T.I.D.（P.O.）	腸内毒素症の予防	2009 年 11 月 16 日	2010 年 1 月 21 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	中枢神経系有害反応の予防	2009 年 11 月 16 日	2010 年 1 月 21 日
アスコルビン酸	5 mL を Q.D.（IV）	消化不良	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 5 日
ブドウ糖	250 mL を Q.D.（IV）	消化不良	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 5 日
メトクロプラミド	1 錠を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 5 日
CYTOKINES AND IMMUNOMODULATORS	1 錠を Q.D.（P.O.）	免疫調節剤	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 18 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	神経保護剤	2010 年 5 月 4 日	継続中
TROMCARDIN	1 錠を T.I.D.（P.O.）	心血管保護剤	2010 年 5 月 4 日	継続中
アスコルビン酸	10 mL を Q.D.（IV）	代謝用剤	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 8 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	代謝用剤	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 8 日
KETOROLAC	2.0 mL を Q.D.（IM）	疼痛	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 8 日
セフォペラゾンナトリウム	1000 mg を B.I.D.（IM）	術後創感染	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 28 日
アスコルビン酸	10 mL を Q.D.（IV）	体重減少	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 2 日
BARALGINA	3 mL を Q.D.（IM）	処置による疼痛	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 2 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	体重減少	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 2 日
オメプラゾール	2 カプセルを Q.D.（P.O.）	血中ガストリン増加	2011 年 6 月 2 日	2011 年 6 月 11 日
LEVOMECOL	5 cm を B.I.D.，外用	術後創合併症	2011 年 10 月 27 日	2011 年 11 月 5 日
LEVOMECOL	5 cm を B.I.D.，外用	術後創合併症	2011 年 11 月 8 日	2011 年 11 月 21 日

被験者識別番号：208-4031

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject–ID）：208-4031	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：女性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：静脈瘤，右耳の聴力低下，気管支性呼吸，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 9 月 10 日
肺炎	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 19 日
喀血	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 9 月 9 日	2008 年 9 月 9 日
血中尿酸増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 9 月 16 日	2008 年 10 月 6 日
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 9 月 18 日	2008 年 10 月 6 日
聴覚障害	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 10 月 28 日	持続中
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 10 月 29 日	2009 年 1 月 19 日
低血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2008 年 12 月 11 日	2008 年 12 月 11 日
痙攣	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 31 日
	1000 mg，5/7，WK（IM）	2008 年 11 月 4 日	2009 年 1 月 2 日
	1000 mg，5/7，WK（IM）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 2 月 27 日
	1000 mg，3/7，WK（IM）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 10 月 9 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 4 日	2009 年 1 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 3 月 3 日
	800 mg，5/7，WK（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 11 日
	800 mg を 5/7（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 8 月 6 日
プロチオナミド	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 4 日	2009 年 1 月 2 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 3 月 3 日
	500 mg，5/7，WK（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 11 日
	500 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 8 月 6 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 27 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 2 日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 14 日	2008 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 4 日	2009 年 1 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 3 月 3 日
	750 mg，5/7，WK（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 11 日
	500 mg を 5/7（P.O.）	2010 年 3 月 25 日	2010 年 8 月 6 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 31 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 4 日	2009 年 1 月 2 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 3 月 3 日
	8000 mg，5/7，WK（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 10 月 8 日
	8000 mg，5/7（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2010 年 3 月 11 日
	8000 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 8 月 6 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ベンジルアルコール	1 錠を B.I.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 8 月 21 日	2008 年 9 月 7 日
ブロムヘキシン	8 mg を B.I.D.（P.O.）	湿性咳嗽	2008 年 8 月 21 日	2008 年 9 月 18 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 8 月 21 日	2008 年 9 月 27 日
シンナリジン	25 mg を B.I.D.（P.O.）	聴力低下の予防	2008 年 8 月 22 日	2008 年 9 月 27 日
シンナリジン	25 mg を B.I.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 20 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 20 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	聴力低下	2008 年 10 月 21 日	2008 年 12 月 11 日
OMEGA-3 FATTY ACIDS	1000 mg を Q.D.（P.O.）	聴力低下	2008 年 10 月 21 日	2008 年 12 月 23 日
PARASYMPATHOMIMETICS	1 錠を Q.D.（P.O.）	聴力低下	2008 年 10 月 21 日	2008 年 12 月 23 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を Q.D.（P.O.）	関節痛	2008 年 11 月 22 日	2008 年 12 月 11 日
NIKETHAMIDE	30 滴を Q.D.（P.O.）	低血圧	2008 年 12 月 11 日	2008 年 12 月 11 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	ニューロパシーの予防	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 23 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	ニューロパシーの予防	2009 年 1 月 19 日	2009 年 2 月 6 日
PARASYMPATHOMIMETICS	20 mg を Q.D.（P.O.）	ニューロパシーの予防	2009 年 1 月 19 日	2009 年 2 月 6 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	ニューロパシーの予防	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 2 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 19 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 9 日
トラマドール	2 mL を PRN（IM）	肺結核	2009 年 9 月 9 日	2009 年 10 月 13 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2009 年 9 月 9 日	2009 年 10 月 17 日
DUOVENT	4 滴を T.I.D.（IN）	肺手術後の処置	2009 年 9 月 12 日	2009 年 10 月 17 日
ニメスリド	1 錠を B.I.D.（P.O.）	肺手術後の処置	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 17 日
ブロムヘキシン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	肺手術後の処置	2009 年 9 月 26 日	2009 年 10 月 17 日
FERRETAB COMP	1 錠を B.I.D.（P.O.）	貧血の予防	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 17 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を Q.D.（IV）	肺炎	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 15 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 15 日
ブロムヘキシン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 18 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	痙攣	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 17 日
FERRETAB COMP	2 錠を B.I.D.（P.O.）	貧血の予防	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 18 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 18 日
カルバマゼピン	200 mg を Q.N.（P.O.）	痙攣	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 18 日

被験者識別番号：208-4033

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4033	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：胃潰瘍 現病歴：2 型糖尿病

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺結核	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 18 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月 11 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2008 年 11 月 16 日	2008 年 11 月 22 日
頭痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 11 月 18 日	2008 年 11 月 18 日
注射部位疼痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 8 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 9 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
白血球増加症	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 6 月 22 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 1 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 8 日	2009 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 18 日	2009 年 4 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
プロチオナミド	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 4 日	2009 年 1 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 2 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 31 日
	500 mg を 6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2010 年 1 月 8 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 3 月 12 日
	500 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	継続中
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月 29 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 5 日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 11 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 4 日	2009 年 1 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 2 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 31 日
	750 mg，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2010 年 1 月 8 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 3 月 12 日
	500 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	継続中
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 12 月 5 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 11 月 11 日	2008 年 12 月 5 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（IV）	2008 年 12 月 9 日	2008 年 12 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（IV）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（IV）	2009 年 1 月 4 日	2009 年 1 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IV）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 2 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（IV）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 31 日
	1000 mg，5/7（IV）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 5 月 7 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 19 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 21 日	2008 年 12 月 31 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 4 日	2009 年 1 月 27 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 2 月 8 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 31 日
	8000 mg，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2010 年 1 月 8 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 3 月 12 日
	8000 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	2010 年 4 月 10 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 31 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 4 日	2009 年 1 月 27 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 29 日	2009 年 2 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 31 日
	400 mg，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2010 年 1 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 3 月 12 日
	400 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	継続中
CAP	1000 mg，3/7（IM）	2009 年 5 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	1000 mg，3/7（IM）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 3 月 12 日
	1000 mg，3/7（IM）	2010 年 3 月 13 日	2010 年 10 月 6 日
EMB	1600 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 3 月 12 日
	1200 mg，5/7（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	継続中
アモキシシリン+クラブラン酸	1875 mg を T.I.D.（IV）	2010 年 2 月 7 日	2010 年 3 月 12 日
	1875 mg，5/7（IV）	2010 年 3 月 13 日	2010 年 5 月 7 日
リネゾリド	600 mg，5/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
インスリンアスパルト	8 unit を T.I.D.,（SC）	糖尿病	治験薬投与前	継続中
イソフェンインスリン水性懸濁注射液	14 unit を Q.P.M.（SC）	糖尿病	治験薬投与前	継続中
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 11 月 11 日	2009 年 2 月 6 日
オメプラゾール	20 mg を Q.P.M.（P.O.）	上腹部痛	2008 年 11 月 16 日	2009 年 3 月 30 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	ニューロパシーの予防	2009 年 2 月 11 日	2009 年 3 月 26 日
アモキシシリン+クラブラン酸	625 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球増加症	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 18 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 1 月 19 日	2010 年 3 月 11 日
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝炎の予防	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 17 日
スクラルファート	1 g を T.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 17 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 1 月 30 日	2010 年 2 月 17 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を B.I.D.（IM）	肺結核	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 22 日
リンゲル液	500 mL を Q.D.（IV）	肺結核	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 22 日
ブロマゼパム	3 mg を Q.N.（P.O.）	肺結核	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 11 日
トラマドール	100 mg を PRN（IM）	肺結核	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 18 日
PIP/TAZO	4.5 g を T.I.D.（IV）	外科手術	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 28 日
DUOVENT	6 滴を B.I.D.（IN）	外科手術	2010 年 2 月 22 日	2010 年 3 月 9 日
ニメスリド	1 錠を B.I.D.（P.O.）	外科手術	2010 年 2 月 22 日	2010 年 3 月 9 日
テオフィリン	200 mg を Q.N.（P.O.）	外科手術	2010 年 2 月 22 日	2010 年 3 月 9 日

被験者識別番号：208-4036

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4036	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：白色人種	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陽性	既往歴：ウイルス性 C 型肝炎（2003 年診断），子宮外妊娠（2001 年），卵巣破裂（2003 年及び 2005 年） 現病歴：亜急性結膜炎，HIV，痰を伴う刺激性咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
過敏症	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 17 日	2010 年 2 月 5 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
嘔吐	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性小（possible）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性小（possible）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性小（possible）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 26 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 4 月 12 日	2009 年 4 月 13 日
頭痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 15 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 5 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 20 日
記憶障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 3 日	2010 年 5 月 7 日
高血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 20 日	持続中
上腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 26 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 21 日	2009 年 2 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 3 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 28 日	2009 年 3 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 28 日	2009 年 4 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 4 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 9 日	2009 年 5 月 9 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 16 日	2009 年 5 月 16 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2009 年 1 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 2 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 3 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 10 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2009 年 1 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 2 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 3 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2010 年 1 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 4 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 23 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IM）	2008 年 12 月 16 日	2009 年 1 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 2 月 11 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2009 年 1 月 17 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 2 月 14 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 3 月 21 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 1 日
	8000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 16 日
	8000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 30 日
	8000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 10 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2010 年 1 月 12 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 4 月 2 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 23 日
	8000 mg，5/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 6 月 2 日
	8000 mg，5/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 12 月 8 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2009 年 1 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 2 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 3 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 30 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2010 年 1 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 4 月 2 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 23 日
	400 mg，5/7（P.O.）	2010 年 4 月 27 日	2010 年 6 月 2 日
	400 mg，5/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 12 月 8 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 3 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 7 月 10 日
	1000 mg，Q.M.（IM）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 11 月 6 日
	1000 mg，5/7（IM）	2009 年 11 月 9 日	2010 年 1 月 12 日
	1000 mg，5/7（IM）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 6 月 2 日
	1000 mg，5/7（IM）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 8 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	1000 mg，3/7（IM）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 12 月 8 日
アモキシシリン+クラブラン酸	1875 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2010 年 1 月 13 日
	1875 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 4 月 2 日
	1875 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 23 日
	1875 mg，5/7（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 6 月 2 日
	1875 mg，5/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 12 月 8 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	刺激性咳嗽	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 1 日
コデイン	15 mg を Q.D.，Q.N.，（P.O.）	刺激性咳嗽	2008 年 12 月 9 日	2008 年 12 月 29 日
ドンペリドン	10 mg を Q.D.（P.O.）	嘔吐	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
パンテノール	1 回塗布を Q.N.，点眼（OC）	結膜炎	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 28 日
トブラマイシン	1 滴を T.I.D.（OC）	結膜炎	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 28 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	嘔吐	2008 年 12 月 16 日	2009 年 1 月 25 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2008 年 12 月 16 日	2009 年 2 月 6 日
DROTAVERINE	2.0 mL を Q.D.（IM）	上腹部痛	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2008 年 12 月 29 日	2009 年 1 月 22 日
NEUROBION	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 8 日
SILYBUM MARIANUM	1 錠を T.I.D.（P.O.）	肝炎の予防	2009 年 3 月 26 日	2009 年 5 月 8 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	悪心	2009 年 4 月 13 日	2009 年 5 月 8 日
CITRAMON	1 錠を Q.D.（P.O.）	頭痛	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 15 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	過敏症	2010 年 1 月 19 日	2010 年 2 月 5 日
クレマスチン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	過敏症	2010 年 1 月 19 日	2010 年 2 月 8 日
グルコン酸カルシウム	10 mL を Q.D.（IV）	過敏症	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 25 日
メチルプレドニゾロン	16 mg を Q.D.（P.O.）	過敏症	2010 年 1 月 21 日	2010 年 2 月 8 日
ピラセタム	10 mL を Q.D.（IV）	記憶障害	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 23 日
クロルプロチキセン	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	記憶障害	2010 年 4 月 20 日	2010 年 5 月 7 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2010 年 4 月 20 日	2010 年 5 月 7 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	記憶障害	2010 年 4 月 20 日	2010 年 5 月 7 日
ヒドロクロロチアジド	125 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 6 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 6 日

被験者識別番号：208-4042

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4042	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：十二指腸潰瘍（1995 年），脳振盪（90 回），過敏性結核（2001 年～治癒） 現病歴：右耳の聴力低下，中耳炎，胃炎，夜間頻尿，湿性咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
自殺念慮	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 13 日	2009 年 10 月 1 日
縦隔リンパ節腫脹	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 17 日	持続中
鼓腸	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 17 日
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 9 月 13 日
筋骨格痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 24 日
良性前立腺肥大症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 6 日	持続中
上腹部痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 10 日	2009 年 11 月 13 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 27 日
うつ病	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 5 月 18 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 10 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 24 日
胆嚢嚢胞	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 16 日	持続中
甲状腺新生物	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 3 月 23 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
プロチオナミド	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 8 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 9 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 11 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 14 日	2010 年 2 月 11 日
	750 mg，5/7（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2011 年 1 月 3 日
	750 mg，5/7（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 3 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 8 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 9 月 13 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 11 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 14 日	2010 年 2 月 11 日
	500 mg，5/7（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2011 年 1 月 3 日
	500 mg，5/7（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 3 月 4 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 9 月 4 日
	1000 mg，5/7（IM）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 13 日
	1000 mg，5/7（IM）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 10 月 8 日
PAS-C	8000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 9 月 13 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 9 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 11 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 14 日	2010 年 2 月 11 日
	800 mg，5/7（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2011 年 1 月 3 日
	800 mg，5/7（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 3 月 4 日
CAP	1000 mg，5/7（IM）	2009 年 10 月 19 日	2010 年 1 月 22 日
	1000 mg，3/7（IM）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 2 月 10 日
アモキシシリン+クラブラン酸	1875 mg，5/7（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2011 年 1 月 3 日
	1875 mg，5/7（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 3 月 4 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 6 月 19 日	2009 年 8 月 6 日
NEUROBION	1 錠を B.I.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2009 年 6 月 19 日	2009 年 9 月 13 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	聴力低下の予防	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 8 日
アモキシシリン+クラブラン酸	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	中耳炎	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 10 日
クロルジアゼポキシド	1 錠を T.I.D.（P.O.）	鼓腸	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 20 日
ブロムヘキシン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 7 月 7 日	2009 年 8 月 2 日
クロルプロチキセン	25 mg を Q.N.（P.O.）	不眠症	2009 年 7 月 10 日	2009 年 9 月 13 日
スクラルファート	1 g を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2009 年 7 月 17 日	2009 年 9 月 13 日
ジクロフェナクナトリウム	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	筋骨格痛	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 6 日
ジヒドロコデイン	60 mg を Q.N.（P.O.）	咳嗽	2009 年 8 月 7 日	2009 年 9 月 4 日
ブロマゼパム	3 mg を B.I.D.（P.O.）	自殺念慮	2009 年 9 月 13 日	2009 年 9 月 30 日
NEUROBION	1 mL を Q.D.（IM）	自殺念慮	2009 年 9 月 13 日	2009 年 10 月 1 日
PHEZAM	1 カプセルを B.I.D.（P.O.）	自殺念慮	2009 年 9 月 13 日	2009 年 10 月 1 日
CITALOPRAM	20 mg を Q.A.H.（P.O.）	自殺念慮	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 1 日
フルペンチキソール	0.5 mg を B.I.D.（P.O.）	自殺念慮	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 1 日
PHENAZEPAM	5 mg を Q.N.（P.O.）	自殺念慮	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 8 日
ジアゼパム	5 mg を Q.N.（P.O.）	うつ病の予防	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 27 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 14 日
クロナゼパム	2 mg を Q.N.（P.O.）	うつ病の予防	2009 年 10 月 27 日	2009 年 11 月 3 日
NEUROBION	1 錠を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシーの予防	2009 年 10 月 29 日	2009 年 12 月 24 日
PHENAZEPAM	5 mg を毎時（P.O.）	うつ病の予防	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 27 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	上腹部痛	2009 年 11 月 11 日	2011 年 1 月 19 日
ブロマゼパム	3 mg を B.I.D.（P.O.）	うつ病の予防	2009 年 12 月 11 日	2010 年 1 月 20 日
スクラルファート	1 g を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2009 年 12 月 21 日	2010 年 1 月 20 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 27 日
PHENAZEPAM	5 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 4 月 21 日	2010 年 5 月 18 日
アセトアミノフェン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 4 日
SERETIDE	1 回を T.I.D.（IN）	鼻咽頭炎	2010 年 10 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
メトクロプラミド	2 mL を Q.D.（IM）	悪心	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.（P.O.）	悪心	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 16 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 3 月 8 日	2011 年 3 月 15 日
ジアゼパム	5 mg を Q.N.（P.O.）	うつ病の予防	2011 年 3 月 8 日	2011 年 3 月 30 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 30 日
ドキシサイクリン	100 mg を Q.D.（P.O.）	縦隔リンパ節腫脹	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 24 日
ANTIDIARR., INTEST.ANTIINFL./ ANTIINFECT.AGEN.	1 錠を T.I.D.（P.O.）	細菌叢異常症の予防	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 30 日
メトロニダゾール	500 mg を T.I.D.（IV）	縦隔リンパ節腫脹	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 30 日
塩化ナトリウム	500 mL を Q.D.（IV）	縦隔リンパ節腫脹	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 30 日

被験者識別番号：208-4128

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4128	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：その他	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：アンギナ 現病歴：胸痛，癪風，左下部虫歯，寝汗，喀血，軽度の息切れ，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
薬物毒性	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 13 日
水痘	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 9 月 10 日
結膜炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 31 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 8 月 9 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 11 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 9 月 6 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 23 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 30 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 4 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 21 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 16 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 9 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 10 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 14 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2010 年 1 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 13 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 2 月 1 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 4 月 25 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 23 日	2010 年 5 月 30 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 13 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 20 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 4 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 8 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 25 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 10 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 17 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 28 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 12 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 15 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 9 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 10 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 25 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2010 年 1 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 2 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 4 月 25 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 23 日	2010 年 5 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 25 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 10 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 12 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 15 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 9 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 10 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2010 年 1 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 2 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 4 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 23 日	2010 年 5 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 10 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 28 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 12 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 15 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 9 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 10 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 14 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2010 年 1 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 2 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 4 月 25 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 19 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 23 日	2010 年 5 月 30 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 20 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 8 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 25 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 9 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 19 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 10 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 17 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 28 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 12 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 15 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ナイスタチン	100000 U/g 塗布を B.I.D.（T.O.）	白癬	治験薬投与前	2009 年 6 月 25 日
カラミン	塗布（用量不明），B.I.D.（T.O.）	水痘	2009 年 8 月 31 日	2009 年 9 月 10 日
ハロペリドール	1.5 mg を毎晩（P.O.）	薬物毒性	2010 年 11 月 11 日	2011 年 1 月 31 日
クロラムフェニコール	塗布，mg，T.D.S.（1 日 3 回），点耳（OT）	結膜炎	2011 年 8 月 31 日	継続中

被験者識別番号：208-4139

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4139	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：その他	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：高血圧，右肩部痛，関節炎，強い痛み

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
骨盤骨折	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 29 日	2010 年 6 月 16 日
感覚鈍麻	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 7 月 7 日	2009 年 7 月 7 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 18 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 9 月 30 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 9 月 30 日
難聴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 14 日	持続中
心電図 QT 補正間隔延長	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 16 日
乳腺炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 5 月
骨盤痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 11 月 17 日
結核	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 7 月 1 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 8 月 9 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 9 月 23 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 14 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 12 月 15 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 21 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 31 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 13 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 12 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 6 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 1 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 9 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 6 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 12 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 6 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 7 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 1 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 9 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 6 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 12 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 6 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 9 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 6 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 12 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 6 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 7 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 9 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 6 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 3 月 16 日	2011 年 4 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 1 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 3 日	2011 年 4 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 20 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 5 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 18 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 6 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 26 日	2011 年 6 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 7 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 20 日	2011 年 8 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
INH	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 1 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 3 日	2011 年 4 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 6 月 2 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 4 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 26 日	2011 年 5 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 6 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 8 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	サプリメント	治験薬投与前	継続中
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	治験薬投与前	継続中

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アセトアミノフェン	1000 mg を Q.I.D.（P.O.）	骨盤骨折	2010 年 5 月 29 日	2010 年 6 月 16 日
ヘパリン	5,000 unit を B.I.D.（IM）（SC）	骨盤骨折	2010 年 5 月 29 日	2010 年 6 月 24 日
トラマドール	50 mg を Q.I.D.（P.O.）	骨盤骨折	2010 年 5 月 29 日	2010 年 6 月 24 日
アセトアミノフェン	1000 mg を毎晩（P.O.）	骨盤痛	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 17 日
イブプロフェン	400 mg を毎晩（P.O.）	骨盤痛	2010 年 6 月 16 日	2010 年 7 月 18 日

被験者識別番号：208-4154

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4154	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：その他	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：悪心，嘔吐 現病歴：2 型糖尿病，末梢性ニューロパシー，咳嗽，寝汗，疲労，息切れ，不眠症

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 2 日
腱炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 8 月 25 日	2010 年 2 月 15 日
呼吸困難	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	多分なし（doubtful）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
咽喉頭疼痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月
コントロール不良の糖尿病	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 1 日	持続中
肝炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 20 日
外耳炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 1 日	2011 年 9 月
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 25 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 6 日	2009 年 12 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 20 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2010 年 1 月 10 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 30 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 4 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 27 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 31 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 6 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
ETH	750 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2010 年 1 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 6 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
KAN	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 18 日
OFL	800 mg を Q.D.，7/7（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2010 年 1 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 6 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 20 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2010 年 1 月 10 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 27 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 30 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 9 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 27 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 6 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 11 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2010 年 1 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 18 日	2010 年 3 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 6 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
SM	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 10 日	2011 年 2 月 18 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 10 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
PAS-C	4000 mg を B/D（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 9 月 9 日
	4000 mg を B/D（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	4000 mg を B/D（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 26 日
	4000 mg を B/D（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 31 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 5 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 11 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 28 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 6 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 6 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 6 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 6 月 3 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 31 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 9 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 11 日	2011 年 6 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 21 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 14 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 23 日	2011 年 7 月 14 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
CAP	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 9 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 6 月 3 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 16 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 17 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 6 月 28 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 23 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中
INH	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 6 月 3 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 6 月 17 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 3 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 18 日	2011 年 8 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2011 年 9 月 19 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メトホルミン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	糖尿病	2007 年	継続中
B-KOMPLEX	50 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2009 年 5 月 28 日	2010 年 7 月 30 日
グリクラジド	160 mg を Q.A.M.（P.O.）	糖尿病	2009 年 7 月	継続中
グリクラジド	80 mg を Q.N.（P.O.）	糖尿病	2009 年 7 月	継続中
SOFRACORT	1 滴を T.D.S.（OT）	外耳炎	2011 年 7 月 11 日	2011 年 9 月
フルクロキサシリンナトリウム	1 錠を Q.D.（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 26 日

被験者識別番号：208-4202

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4202	投与群
年齢：4[redacted]歳 性別：男性 人種：東洋／アジア系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：寝汗，喘鳴 現病歴：老眼鏡着用，間欠性腹痛，咳嗽，胸痛，労作性呼吸困難

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 5 月 7 日
関節硬直	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 5 月	2008 年 6 月 17 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 5 月 16 日	2008 年 5 月 16 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 5 月 21 日	2008 年 6 月 2 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 5 月 22 日	2008 年 5 月 22 日
胸痛	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 5 月 27 日	2008 年 6 月
不眠症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 5 月 28 日	2008 年 6 月
錯乱状態	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2008 年 6 月	2009 年 4 月
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2008 年 6 月	2009 年 6 月
耳垢栓塞	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 6 月 17 日	2008 年 6 月 30 日
片耳難聴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 6 月 17 日	2008 年 11 月 5 日
胸部不快感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 11 月 2 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 8 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 1 月 25 日	2009 年 6 月
倦怠感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 22 日
疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 22 日
咳嗽	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 2 月 16 日	2010 年 5 月
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 25 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 25 日
胸膜痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 5 月
片耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 5 月 21 日	持続中
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 21 日	持続中

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月	持続中
そう痒症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 8 月
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 26 日	持続中
末梢性ニューロパシー	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 9 月	持続中
腹部膨満	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 15 日	2010 年 5 月
回転性めまい	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月	2010 年 2 月
食欲不振	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 5 月
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 3 月 23 日
処置による疼痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 27 日	持続中
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 21 日
湿疹	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 20 日	2008 年 5 月 20 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 21 日	2008 年 5 月 21 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 22 日	2008 年 5 月 22 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 23 日	2008 年 5 月 23 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 24 日	2008 年 5 月 24 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 25 日	2008 年 5 月 25 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 26 日	2008 年 5 月 26 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 27 日	2008 年 5 月 27 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2008 年 5 月 28 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 29 日	2008 年 5 月 29 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 30 日	2008 年 5 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 31 日	2008 年 5 月 31 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 1 日	2008 年 6 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 2 日	2008 年 6 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 4 日	2008 年 6 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 6 日	2008 年 6 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 9 日	2008 年 6 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 11 日	2008 年 6 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 13 日	2008 年 6 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 16 日	2008 年 6 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 18 日	2008 年 6 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 23 日	2008 年 6 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 25 日	2008 年 6 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2008 年 6 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 30 日	2008 年 6 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 2 日	2008 年 7 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 4 日	2008 年 7 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 7 日	2008 年 7 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 14 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 16 日	2008 年 7 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 21 日	2008 年 7 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 23 日	2008 年 7 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 25 日	2008 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 28 日	2008 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 30 日	2008 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 6 日	2008 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 8 日	2008 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 11 日	2008 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 13 日	2008 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 15 日	2008 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 5 月 20 日	2008 年 6 月 16 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 20 日	2008 年 6 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 14 日	2009 年 5 月 21 日
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 5 月 20 日	2009 年 4 月 16 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 6 月 22 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 21 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	継続中

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	継続中
シプロフロキサシン	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 17 日	2008 年 7 月 13 日
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 6 月 17 日	2008 年 9 月 21 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 9 月 23 日	2008 年 12 月 30 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 1 日	2009 年 4 月 17 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	継続中
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	継続中
CAP	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 5 月 22 日	2010 年 1 月 19 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 6 月 1 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 8 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 15 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 8 月 30 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 20 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 4 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 11 月 27 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 29 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 21 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 12 月 22 日	2010 年 1 月 14 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 1 月 16 日	2010 年 2 月 3 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 5 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 2 月 6 日	2010 年 3 月 5 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 3 月 6 日	2010 年 3 月 6 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 3 月 7 日	2010 年 4 月 15 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 4 月 17 日	2010 年 6 月 17 日
	665 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 6 月 19 日	継続中
TRD	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 6 月 23 日	2010 年 4 月 13 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	継続中
アモキシシリン+クラブラン酸	625 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	継続中
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジクロフェナクナトリウム	75 mg を PRN（P.O.）	間欠性腹痛	2008 年 5 月 17 日	2008 年 5 月 26 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	悪心，嘔吐	2008 年 5 月 22 日	2008 年 6 月 2 日
CERUMOL	2 滴を PRN（OT）	耳垢栓塞	2008 年 6 月 17 日	2008 年 6 月 30 日
サルブタモール	2 回噴霧を PRN（IN）	間欠性喘鳴	2008 年 7 月	2009 年 7 月
B-COMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 8 月 13 日	2009 年 1 月
フェノテロール	1 mg を STAT（IN）	胸部不快感	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
イプラトロピウム臭化物	0.5 mg を STAT（IN）	胸部不快感	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
PREDNISONE	5 mg を Q.D.（P.O.）	胸部不快感	2008 年 11 月 1 日	2008 年 11 月 2 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	嘔吐	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を B.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2009 年 1 月 25 日	2009 年 1 月 25 日
オキシテトラサイクリン	250 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 18 日
オキシテトラサイクリン	250 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽，発熱	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 26 日
アセトアミノフェン	1 錠を PRN（P.O.）	発熱，頭痛	2009 年 2 月 20 日	2009 年 3 月

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
B-KOMPLEX	1 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 2 月 26 日	2009 年 10 月 9 日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 5 月 21 日	2009 年 6 月 18 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2009 年 6 月 24 日	2009 年 7 月 1 日
EMOLLIENTS AND PROTECTIVES	1 回塗布を PRN（T.O.）	そう痒症	2009 年 6 月 26 日	2009 年 7 月 1 日
イブプロフェン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 6 月 26 日	2009 年 7 月 1 日
イブプロフェン	200 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 7 月 27 日	2009 年 8 月 3 日
AQUEOUS	1 回塗布を PRN（T.O.）	そう痒症	2009 年 7 月 28 日	2009 年 8 月 2 日
塩化カリウム	1 錠を B.I.D.（P.O.）	低カリウム血症の予防	2009 年 8 月 1 日	2009 年 11 月 5 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN（P.O.）	間欠性喘鳴	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 9 日
イブプロフェン	200 mg を Q.N.（P.O.）	関節痛	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 18 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 28 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を B.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 27 日
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 27 日
サルブタモール	2 回噴霧を PRN（IN）	間欠性喘鳴	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 29 日
イブプロフェン	200 mg を Q.N.（P.O.）	関節痛	2009 年 8 月 31 日	2009 年 9 月 1 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 11 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 9 月 23 日	2010 年 1 月 19 日
イブプロフェン	200 mg を Q.N.（P.O.）	関節痛	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 4 日
アミトリプチリン	25 mg を Q.N.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 5 日
カルバマゼピン	200 mg を Q.N.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2009 年 10 月 6 日	2009 年 11 月 5 日
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 10 月 9 日	2010 年 1 月
B-KOMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	食欲不振	2010 年 1 月 19 日	継続中
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 2 月 16 日	継続中
メトクロプラミド	10 mg を Q.D.（P.O.）	悪心	2010 年 3 月 17 日	継続中
メントール	1 回塗布を PRN（T.O.）	関節痛	2010 年 4 月	継続中
インドメタシン	100 mg を PRN（経直腸）	処置による疼痛	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月
PANADEINE	2 錠を PRN（P.O.）	処置による疼痛	2010 年 5 月 11 日	継続中
AQUEOUS	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	湿疹	2010 年 7 月 6 日	継続中
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	湿疹	2010 年 7 月 6 日	継続中
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	処置による疼痛	2010 年 7 月 6 日	継続中

被験者識別番号：208-4204

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4204	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：その他	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：顔面ざ瘡，寝汗，体重減少，疲労，咳嗽，胸痛，労作性呼吸困難

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
軟部組織損傷	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 29 日
片耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 5 月 26 日	持続中
筋骨格痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 7 月 6 日	2008 年 7 月
筋痙縮	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
片耳難聴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 9 月 22 日	2009 年 1 月 8 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 10 月 1 日
片耳難聴	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 1 月 9 日	持続中
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 7 月	2009 年 7 月
血尿	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 21 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月
挫傷	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月	2009 年 12 月

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2008 年 5 月 28 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 29 日	2008 年 5 月 29 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 30 日	2008 年 5 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 31 日	2008 年 5 月 31 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 1 日	2008 年 6 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 2 日	2008 年 6 月 2 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 3 日	2008 年 6 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 4 日	2008 年 6 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 5 日	2008 年 6 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 6 日	2008 年 6 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 7 日	2008 年 6 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 8 日	2008 年 6 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 9 日	2008 年 6 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 10 日	2008 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 11 日	2008 年 6 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 13 日	2008 年 6 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 16 日	2008 年 6 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 18 日	2008 年 6 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 20 日	2008 年 6 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 23 日	2008 年 6 月 23 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 25 日	2008 年 6 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2008 年 6 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 6 月 30 日	2008 年 6 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 2 日	2008 年 7 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 4 日	2008 年 7 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 7 日	2008 年 7 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 16 日	2008 年 7 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 21 日	2008 年 7 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 23 日	2008 年 7 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 25 日	2008 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 28 日	2008 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 30 日	2008 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 6 日	2008 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 8 日	2008 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 11 日	2008 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 13 日	2008 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 15 日	2008 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2008 年 5 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 25 日	2008 年 7 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 30 日	2009 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 11 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2010 年 2 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 5 月 11 日
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 5 月 28 日	2008 年 6 月 23 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 6 月 25 日	2008 年 7 月 2 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 3 日	2008 年 7 月 4 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 7 月 10 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 12 日	2008 年 7 月 17 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 7 月 19 日	2008 年 7 月 31 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 8 月 2 日	2008 年 8 月 21 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 8 月 23 日	2008 年 8 月 26 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 9 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 9 月 11 日	2008 年 9 月 14 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 23 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 16 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 10 月 18 日	2008 年 10 月 21 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 10 月 25 日	2008 年 11 月 4 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 11 月 8 日	2008 年 11 月 13 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 11 月 15 日	2008 年 11 月 18 日
	750 mg を Q.D.，3/7（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 22 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2009 年 7 月 6 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 9 月 10 日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2009 年 7 月 6 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 11 月 4 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2010 年 2 月 14 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 5 月 11 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2009 年 7 月 6 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 11 月 4 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 12 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 5 月 11 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 5 月 28 日	2009 年 7 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 11 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2010 年 2 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 5 月 11 日
TRD	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 11 月 4 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2010 年 2 月 14 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 5 月 11 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 7 月 2 日	2008 年 7 月 18 日
PANADEINE	2 錠を PRN（P.O.）	筋骨格痛	2008 年 7 月 7 日	2008 年 7 月 14 日
B-KOMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 9 月 22 日	2008 年 10 月 20 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
B-KOMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 12 月 17 日	2009 年 1 月 14 日
シプロフロキサシン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	血尿	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 16 日
PANADEINE	1 錠を T.I.D.（P.O.）	軟部組織損傷	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 16 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月 26 日
イブプロフェン	2 錠を PRN（P.O.）	軟部組織損傷	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月 29 日
サリチル酸メチル	1 回塗布を PRN（T.O.）	挫傷	2009 年 11 月	2009 年 12 月
OTHER ANTIINFLAMMATORY AGENTS IN COMB.	1 錠を PRN（P.O.）	挫傷	2009 年 11 月	2009 年 12 月
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 12 月 18 日	2010 年 1 月 14 日
B-KOMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 2 月 17 日	2010 年 5 月 10 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 2 月 17 日	2010 年 5 月 10 日

被験者識別番号：208-4210

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2						
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4210				投与群		
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種				プラセボ／BR		
患者背景		既往歴・現病歴				
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陽性		既往歴：該当なし 現病歴：皮膚乾燥，2007 年 11 月から色素性皮膚症 G1，ストレプトマイシン（SM）投与後の聴力低下，全身性リンパ腫大アデノパシー，間欠性腹痛，食欲不振，2008 年 4 月から夜間頻尿 X5／夜，HIV，右背部痛，股関節痛，足部痛，体重減少，感覚性，両側性及び末梢性ニューロパシー，間欠性頭痛，寝汗，間欠熱，咳嗽，喀血，労作性呼吸困難，胸痛				
有害事象						
有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 4 月 28 日	持続中
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 7 月	2008 年 8 月
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 7 月 17 日	2008 年 12 月
胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 7 月 21 日	2008 年
筋痙縮	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2008 年 7 月 23 日	2008 年 8 月 5 日
乳頭痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 8 月	2008 年 11 月
そう痒症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 8 月 3 日	2008 年 11 月
片耳難聴	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 12 月 9 日
片耳難聴	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 11 月 13 日	持続中
眼そう痒症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 11 月 13 日	2008 年 11 月
耳鳴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 12 月	2009 年 2 月
片耳難聴	Grade 3	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 12 月 10 日	持続中
下痢	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
体部白癬	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 5 月
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月
毛包炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月	2009 年 6 月
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 27 日	2009 年 10 月 1 日
そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 24 日	2009 年 11 月 1 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月 12 日	2009 年 11 月 15 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 6 日	持続中
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 2 月

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
癰	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 30 日
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 8 月
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月
眼そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 21 日
耳痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 25 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 4 日	2010 年 4 月 9 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
眼そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 4 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2008 年 6 月 27 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 28 日	2008 年 6 月 28 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 29 日	2008 年 6 月 29 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 30 日	2008 年 6 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 1 日	2008 年 7 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 2 日	2008 年 7 月 2 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 3 日	2008 年 7 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 4 日	2008 年 7 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 7 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 6 日	2008 年 7 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 7 日	2008 年 7 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 8 日	2008 年 7 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 9 日	2008 年 7 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 10 日	2008 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 11 日	2008 年 7 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 16 日	2008 年 7 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 21 日	2008 年 7 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 23 日	2008 年 7 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 25 日	2008 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 28 日	2008 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 7 月 30 日	2008 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 6 日	2008 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 8 日	2008 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 11 日	2008 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 13 日	2008 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 15 日	2008 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 22 日	2008 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 28 日	2008 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
KAN	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 6 月 27 日	2008 年 7 月 3 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 7 月 5 日	2008 年 7 月 8 日
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2009 年 7 月 1 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2009 年 7 月 1 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2010 年 1 月 3 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2009 年 7 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2010 年 1 月 3 日
PZA	1.5 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 6 月 27 日	2009 年 7 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2010 年 1 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	継続中
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 7 月 10 日	2008 年 8 月 18 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 21 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 9 月 17 日
	830 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 9 月 18 日	2008 年 12 月 14 日
	830 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 25 日
	830 mg を Q.D.，3/7（IM）	2008 年 12 月 27 日	2009 年 3 月 3 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 5 日	2009 年 2 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 6 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	継続中
TRD	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2010 年 1 月 3 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	継続中

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 11 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 19 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 2 月 1 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 6 日	2010 年 2 月 9 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 12 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 13 日	2010 年 2 月 18 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 22 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 3 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 4 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 31 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 21 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 23 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 4 月 24 日	2010 年 7 月 8 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 7 月 10 日	2010 年 7 月 15 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽に対して	2008 年 6 月 23 日	2008 年 6 月 28 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN（P.O.）	間欠的頭痛，足部痛	2008 年 6 月 23 日	2008 年 6 月 29 日
B-KOMPLEX	2 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 7 月 1 日	2009 年 9 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2008 年 7 月 8 日	2008 年 7 月 12 日
アセトアミノフェン	2 錠を 1 日 4 回（Q.I.D.）PRN（P.O.）	胸痛	2008 年 7 月 8 日	2008 年 7 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 7 月 8 日	2008 年 8 月 6 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 17 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽に対して	2008 年 7 月 17 日	2008 年 7 月 21 日
PANADEINE	2 錠を Q.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛，筋痙縮，胸痛	2008 年 7 月 21 日	2008 年 7 月 23 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月
サリチル酸メチル	1 回塗布を PRN（T.O.）	筋痙縮，注射部位疼痛	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月
アセトアミノフェン	2 錠を Q.I.D/PRN（P.O.）	口腔潰瘍，胸痛	2008 年 8 月 11 日	2008 年 9 月
クロルフェニラミン	T 錠を T.I.D.（P.O.）	そう痒症	2008 年 8 月 12 日	2008 年 8 月
HYDROCORTISONE IN EURAX	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	そう痒症	2008 年 8 月 12 日	2008 年 8 月
アシクロビル	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	口腔潰瘍	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 23 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 9 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	喀血	2008 年 9 月 9 日	2008 年 9 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2008 年 9 月 16 日	2008 年 9 月
クロルフェニラミン	4 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒症	2008 年 10 月 16 日	2008 年 10 月 21 日
クロラムフェニコール	2 滴を T.I.D.（両眼）	眼そう痒症	2008 年 11 月 13 日	2008 年 11 月
LOMOTIL	2 錠を軟便の後（P.O.）	下痢	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 13 日
OLEA EUROPAEA OIL	1 回塗布を PRN（OT）	耳鳴	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
クロルフェニラミン	4 mg を Q.N.（P.O.）	そう痒症	2009 年 2 月 5 日	2009 年 2 月
クロトリマゾール	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	体部白癬	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月
グリセオフルビン	500 mg を Q.D.（P.O.）	体部白癬	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月
LOMOTIL	2 錠を PRN（P.O.）	下痢	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月
クロルフェニラミン	4 mg を PRN（P.O.）	体部白癬	2009 年 4 月 2 日	2009 年 5 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ムピロシンカルシウム	1 回塗布を PRN（T.O.）	毛包炎	2009 年 5 月 28 日	2009 年 6 月
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 8 月 4 日	2009 年 9 月 1 日
PANADEINE	2 錠を Q.I.D.（P.O.）	頭痛	2009 年 9 月 29 日	2009 年 10 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 9 月 29 日	2010 年 2 月 1 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2009 年 10 月 27 日	2009 年 11 月 1 日
B-KOMPLEX	2 錠を PRN（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 1 月 6 日	2010 年 5 月 16 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.（P.O.）	注射部位疼痛	2010 年 1 月 12 日	2010 年 1 月 18 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	癰	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 27 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	悪心	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 27 日
ムピロシンカルシウム	1 回塗布を PRN（T.O.）	癰	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 27 日
PANADEINE	2 錠を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 31 日
シメチジン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 1 月 29 日	2010 年 2 月 4 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 1 月 29 日	2010 年 2 月 4 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 28 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 21 日
塩化カリウム	1 錠を T.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 3 月 1 日	2010 年 5 月 16 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 3 月 1 日	2010 年 5 月 16 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 3 月 9 日	2010 年 3 月 14 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 3 月 9 日	2010 年 3 月 14 日
クロラムフェニコール	1 滴を T.I.D.（OC）	眼そう痒症	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 21 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.（P.O.）	耳痛	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 21 日
MAYOGEL	10 mL を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 3 月 23 日	2010 年 3 月 30 日
OTOSPORIN	1 滴を T.I.D.（OT）	耳痛	2010 年 3 月 23 日	2010 年 3 月 30 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 30 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 14 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 26 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 27 日
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
アセトアミノフェン	1 g を PRN（P.O.）	頭痛	2010 年 5 月	2010 年 7 月
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 7 日
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 12 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 5 月 17 日	継続中
塩化カリウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 5 月 17 日	2010 年 6 月 14 日
GELUSIL	1 錠を PRN（P.O.）	消化不良	2010 年 6 月 15 日	継続中
塩化カリウム	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 6 月 15 日	2010 年 7 月 15 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 7 月 16 日	継続中
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 10 月 7 日	継続中
SPERSALLERG	2 滴を PRN（OC）	眼そう痒症	2010 年 10 月 7 日	継続中

被験者識別番号：208-4240

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4240	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陽性	既往歴：該当なし 現病歴：HIV，咳嗽，寝汗，右胸痛

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 3 日	持続中
咽頭炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 2 月 8 日
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 23 日
乳頭痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 4 月	2009 年 5 月
ざ瘡様皮膚炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 4 月	2010 年 1 月
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 2 日
咳嗽	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月	2010 年 12 月
片耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 5 月 13 日
食欲不振	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月	持続中
皮下組織膿瘍	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 15 日	持続中
CD4 リンパ球減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 6 日	持続中
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 9 月
鼓腸	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 9 月
四肢痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月
粘膜の炎症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月	2010 年 12 月
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月
口内炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 25 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 25 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
甲状腺機能低下症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 22 日	持続中
皮膚乾燥	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月
皮膚変色	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 12 月	持続中
皮膚乾燥	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 25 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 6 日	2008 年 12 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 7 日	2008 年 12 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 9 日	2008 年 12 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 11 日	2008 年 12 月 11 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 13 日	2008 年 12 月 13 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 14 日	2008 年 12 月 14 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 16 日	2008 年 12 月 16 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	2008 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
TRD	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 7 月 8 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 11 月 2 日
	500 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	継続中
KAN	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 17 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 24 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 31 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 6 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 1 月 8 日	2009 年 1 月 8 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 28 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 25 日
	666 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 5 月 31 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 26 日
	830 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 4 月 6 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 4 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2011 年 2 月 8 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	継続中
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 8 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 28 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 4 月 2 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 7 月 8 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 11 月 2 日
	500 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 2 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 5 日	2009 年 2 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2010 年 7 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 7 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 11 月 3 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 4 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 7 月 8 日
	1500 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 11 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2011 年 2 月 8 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	継続中
シプロフロキサシン	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 24 日
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 7 月 16 日	2009 年 8 月 21 日
	750 mg を Q.D.，3/7（IM）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 10 月 27 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	継続中
クロファジミン	300 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	継続中
INH	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	継続中
CAP	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2010 年 11 月 4 日	2011 年 2 月 20 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2011 年 2 月 24 日	継続中

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2008 年 12 月 5 日	2009 年 1 月 18 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 1 月 15 日	2009 年 1 月 22 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 1 月 28 日	2009 年 2 月 9 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 1 月 29 日	2009 年 1 月 30 日
イブプロフェン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	咽頭炎	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 9 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 2 月 12 日	2009 年 4 月 1 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 19 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 2 月 24 日	2009 年 2 月
B-KOMPLEX	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 4 月 2 日	2009 年 8 月 20 日
QUINODERM	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	ざ瘡様皮膚炎	2009 年 4 月 8 日	2009 年 7 月
QUINODERM	1 回塗布を PRN（T.O.）	ざ瘡様皮膚炎	2009 年 8 月 13 日	2009 年 10 月
ピリドキシン	50 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 8 月 25 日	2010 年 2 月 18 日
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	2 滴を B.I.D.（OT）	耳垢	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 25 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 2 月 19 日	2010 年 6 月
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 2 月 19 日	2010 年 11 月 3 日
ANTIBIOTICS	1 錠を Q.D.（P.O.）	皮下組織膿瘍	2010 年 4 月 6 日	2010 年 4 月 14 日
アモキシシリン+クラブラン酸	375 mg を T.I.D.（P.O.）	皮下組織膿瘍	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 25 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	皮下組織膿瘍	2010 年 4 月 15 日	2010 年 5 月
HERBAL PREPARATION	150 mL を Q.D.（P.O.）	追加免疫	2010 年 5 月	2010 年 7 月 8 日
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 6 月 10 日	2010 年 11 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 7 月 9 日	2010 年 10 月
エファビレンツ	600 mg を Q.N.（P.O.）	CD4 リンパ球減少	2010 年 8 月 6 日	継続中
ラミブジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	CD4 リンパ球減少	2010 年 8 月 6 日	継続中
TENOFOVIR	300 mg を Q.D.（P.O.）	CD4 リンパ球減少	2010 年 8 月 6 日	継続中
BACTRIM	2 錠を Q.D.（P.O.）	PCP	2010 年 8 月 6 日	2010 年 11 月 23 日
GELUSIL	1 錠を PRN（P.O.）	鼓腸	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mg を PRN（P.O.）	腹痛	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月
PANADEINE	2 錠を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 11 月 4 日	2011 年 2 月 8 日
MAGNESIUM TRISILICATE	10 mL を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 14 日
塩化カリウム	600 mg を Q.D.（P.O.）	ミネラル	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 29 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 14 日
フルコナゾール	200 mg を Q.D.（P.O.）	口内炎	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 19 日
B-COMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 29 日
PREGAMAL	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 11 月 15 日	継続中
アモキシシリン+クラブラン酸	375 mg を T.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 23 日
ナイスタチン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	口内炎	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 27 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 27 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	2 錠を T.I.D.（P.O.）	腹痛	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 28 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 28 日
ブドウ糖 W/ELECTROLYTES	2 袋を B.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 24 日
LOMOTIL	2 錠を PRN（P.O.）	下痢	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 24 日
BACTRIM	3 錠を B.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 26 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 30 日
PANADEINE	2 錠を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 30 日
ロペラミド	2 mg を PRN（P.O.）	下痢	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 26 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
AQUEOUS	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	皮膚乾燥	2010 年 11 月 26 日	2010 年 12 月 2 日
BACTRIM	2 錠を Q.D.（P.O.）	PCP	2010 年 11 月 27 日	継続中
クロキサシリンナトリウム	500 mg を Q.I.D（P.O.）	粘膜の炎症	2010 年 11 月 27 日	2010 年 12 月 2 日
ムピロシンカルシウム	1 回塗布を B.I.D.（鼻腔）	粘膜の炎症	2010 年 11 月 27 日	2010 年 12 月 2 日
塩化カリウム	10 mL を B.I.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 6 日
レボチロキシンナトリウム	50 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2010 年 12 月 7 日	継続中
塩化カリウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 21 日
塩化カリウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 30 日
AQUEOUS	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	皮膚乾燥	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 10 日
ヒドロコルチゾン	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	皮膚乾燥	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 2 月 9 日	継続中
塩化カリウム	20 mL を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 2 月 9 日	2011 年 3 月 6 日
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	1 錠を B.I.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 3 月 8 日	継続中
塩化カリウム	20 mL を T.I.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 3 月 8 日	継続中

被験者識別番号：208-4246

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4246	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：喀血 現病歴：下背部痛，体重減少，マラリア熱，悪寒，湿性咳嗽，右胸痛，間欠性呼吸困難，喀血

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 16 日
貧血	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 23 日	2009 年 8 月 19 日
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 27 日
舌炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 7 月 25 日	2009 年 8 月 4 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 25 日	2009 年 7 月 25 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 26 日	2009 年 7 月 26 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 28 日	2009 年 7 月 28 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 30 日	2009 年 7 月 30 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 1 日	2009 年 8 月 1 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 2 日	2009 年 8 月 2 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 8 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	0 錠，NAP（P.O.）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
TRD	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 29 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 9 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 9 月 18 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 9 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 9 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
AMINOGLYCOSIDE ANTIBACTERIALS	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 8 月 17 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 9 月 18 日
	500 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
PAPAVER SOMNIFERUM RESIN	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽に対して	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 26 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 7 月 24 日	2009 年 9 月 17 日
アセトアミノフェン	2 錠を Q.D.（P.O.）	胸痛	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
FLEBOBAG RING LACT	1 L を Q.D.（IV）	喀血	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
モルヒネ	10 mg を Q.D.（IM）	喀血	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
ブドウ糖 W/ELECTROLYTES	1 L を Q.D.（IV）	喀血	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 17 日
セフトリアキソンナトリウム	1 G を Q.D.（IV）	喀血	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 24 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	喀血	2009 年 8 月 14 日	2009 年 9 月 7 日
モルヒネ	10 mg を PRN（IM）	喀血	2009 年 8 月 15 日	2009 年 8 月 16 日
フロセミド	20 mg を B.I.D.（IV）	体液量過剰の予防	2009 年 8 月 16 日	2009 年 8 月 16 日
BLOOD，WHOLE	3 unit，300 mL/6 hrs（IV）	喀血	2009 年 8 月 16 日	2009 年 8 月 17 日
塩化ナトリウム	8 mL/hr（IV）	喀血	2009 年 8 月 16 日	2009 年 8 月 24 日
フロセミド	20 mg を Q.D.（IV）	体液量過剰の予防	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
ミダゾラム	5 mg を PRN（IV）	喀血	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 23 日
メトロニダゾール	1 g を B.I.D.（PA）	喀血	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 23 日
モルヒネ	10 mg を PRN（IM）	更なる喀血の予防	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
セフロキシム　アキセチル	500 mg を B.I.D.（P.O.）	更なる喀血の予防	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 30 日
PAPAVER SOMNIFERUM RESIN	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 8 月 24 日	2009 年 9 月 13 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日

被験者識別番号：208-4368

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4368	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：頻脈，前腕部の真菌性様発疹，背部痛（仙骨），体重減少，寝汗，湿性咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
不全片麻痺	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 11 月 26 日	2010 年 1 月 15 日
肺炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 24 日
労作性呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 8 月 3 日	2008 年 8 月 10 日
労作性呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 8 月 28 日	2008 年 9 月 23 日
不整脈	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 11 月 5 日	持続中
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 6 月 9 日
尿路感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 22 日
灼熱感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 9 月
反射亢進	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 12 月 3 日	2010 年 2 月 25 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 1 日	2008 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 4 日	2008 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 6 日	2008 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 8 日	2008 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 11 日	2008 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 13 日	2008 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 15 日	2008 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 18 日	2008 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 20 日	2008 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 22 日	2008 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 25 日	2008 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 27 日	2008 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 8 月 29 日	2008 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 1 日	2008 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 3 日	2008 年 9 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 5 日	2008 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 8 日	2008 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 10 日	2008 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 12 日	2008 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 15 日	2008 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 17 日	2008 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 19 日	2008 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 21 日	2008 年 9 月 21 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 23 日	2008 年 9 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 9 月 29 日	2008 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 3 日	2008 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 8 日	2008 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 12 日	2008 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 17 日	2008 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 21 日	2008 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 23 日	2008 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 25 日	2008 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 27 日	2008 年 12 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
ETH	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 8 月 13 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2010 年 8 月 23 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2008 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 23 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 8 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 8 月 14 日	2009 年 1 月 11 日
TRD	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 8 月 13 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2010 年 8 月 23 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2008 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 23 日
AMK	750 mg を Q.D.（IM）	2008 年 7 月 18 日	2008 年 11 月 27 日
	750 mg を T.I.W.（IM）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 12 月 14 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 7 月 18 日	2010 年 8 月 23 日
KAN	750 mg を T.I.W.（IM）	2008 年 12 月 19 日	2008 年 12 月 21 日
	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 11 日
	750 mg を T.I.W.（IM）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 14 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アモキシシリン+クラブラン酸	375 mg を T.I.D.（P.O.）	肺炎	2008 年 7 月 14 日	2008 年 7 月 21 日
アセトアミノフェン	2 錠を PRN（P.O.）	背部痛	2008 年 7 月 17 日	2008 年 7 月 22 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を 12 週毎（IM）	避妊	2008 年 7 月 17 日	2010 年 2 月 10 日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2008 年 7 月 25 日	2008 年 8 月 12 日
PANADEINE	2 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	背部痛	2008 年 8 月 5 日	2008 年 8 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2008 年 8 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
AQUEOUS	1 回塗布を PRN（T.O.）	皮膚乾燥	2008 年 8 月 27 日	2009 年 9 月 15 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	尿路感染	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 22 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	灼熱感	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 22 日
エノキサパリンナトリウム	40 mg を Q.D.（SC）	深部静脈血栓症（DVT）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 15 日
PANADEINE	2 錠を T.I.D.（P.O.）	不全片麻痺	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 15 日
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mg を 2 カ月毎（IM）	避妊	2010 年 2 月 10 日	2010 年 4 月 10 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を 3 カ月毎（IM）	避妊	2010 年 4 月 10 日	継続中

被験者識別番号：208-4375

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4375	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：開腹及び盲腸切除による傷，手術 2 件（出血性潰瘍及び盲腸切除） 現病歴：近視，咳嗽，頭痛，るいそう，喘息，胸部絞扼感

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
腹痛	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 7 日	2009 年 6 月 10 日
肺炎	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 10 日
気管支炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 9 月 18 日	2008 年 9 月 29 日
尿路感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 9 月 23 日	2008 年 9 月 28 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 29 日
灼熱感	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 3 月
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 10 月 9 日	2010 年 5 月 3 日
関節痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 10 月 20 日	2009 年 3 月
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 24 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2008 年 11 月 30 日	2008 年 11 月 30 日
不眠症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 3 月 21 日
慢性閉塞性肺疾患	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 1 月 14 日	持続中
気管支炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 28 日
口腔カンジダ症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 4 月
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 2 月 28 日
挫傷	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 25 日
胸痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 8 日
腹痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 7 日
そう痒性皮疹	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 12 月 7 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 8 月 6 日	2010 年 5 月

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 10 日	2008 年 10 月 10 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 13 日	2008 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 15 日	2008 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 17 日	2008 年 10 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 22 日	2008 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 24 日	2008 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 27 日	2008 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 29 日	2008 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 10 月 31 日	2008 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 3 日	2008 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 5 日	2008 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 7 日	2008 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 10 日	2008 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 14 日	2008 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 17 日	2008 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 19 日	2008 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 21 日	2008 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 24 日	2008 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 26 日	2008 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 11 月 28 日	2008 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 1 日	2008 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 3 日	2008 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 5 日	2008 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 10 日	2008 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 13 日	2008 年 12 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 15 日	2008 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 18 日	2008 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 20 日	2008 年 12 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 22 日	2008 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 24 日	2008 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 26 日	2008 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 29 日	2008 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2008 年 12 月 31 日	2008 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 2 日	2009 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 5 日	2009 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 9 日	2009 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 12 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
AMK	750 mg を Q.D.，5/7（IM）	2008 年 9 月 26 日	2008 年 10 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（P.O.）	2008 年 10 月	2009 年 3 月 11 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 1 月 6 日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 2 月 3 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 2 月 3 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 2 月 16 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 7 月 30 日
	1500 mg を Q.D.	2009 年 8 月 6 日	継続中
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2008 年 9 月 26 日	2009 年 7 月 30 日
	800 mg を Q.D.	2009 年 8 月 6 日	継続中
INH	1200 mg を Q.D.，1/7（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
	1200 mg を Q.D.，3/7（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 18 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 7 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 26 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 10 月 21 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 13 日	継続中
TRD	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 1 月 7 日	2009 年 7 月 30 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	継続中
	500 mg を Q.P.M.	2009 年 8 月 6 日	継続中
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 7 月 30 日
	100 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2010 年 2 月 16 日
	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
サルブタモール	200 µg を PRN（P.O.）	喘息	2008 年 9 月 18 日	継続中
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	気管支炎	2008 年 9 月 18 日	2008 年 9 月 29 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	胸痛	2008 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 14 日
コデイン	10 mL を T.I.D.，PRN（P.O.）	咳嗽	2008 年 9 月 22 日	2008 年 10 月 15 日
BACTRIM	2 錠を B.I.D.（P.O.）	尿路感染	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 28 日
PREDNISONE	30 mg を Q.D.（P.O.）	喘息	2008 年 9 月 24 日	2008 年 9 月 28 日
CERUMOL	2 滴を Q.D.（OT）	耳垢	2008 年 9 月 26 日	2009 年 11 月 12 日
アミトリプチリン	25 mg を Q.P.M.（P.O.）	灼熱感	2008 年 10 月 1 日	2008 年 10 月 2 日
ピリドキシン	50 mg を Q.D.（P.O.）	灼熱感	2008 年 10 月 2 日	2008 年 10 月 28 日
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	200 µg を B.I.D.（P.O.）	喘息	2008 年 10 月 2 日	2009 年 1 月 28 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	灼熱感	2008 年 10 月 6 日	2008 年 10 月 27 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2008 年 10 月 13 日	2008 年 12 月 20 日
ジクロフェナクナトリウム	75 mg を 1 回 PRN（IM）	関節痛	2008 年 10 月 20 日	2008 年 10 月 20 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
コルヒチン	8 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2008 年 10 月 24 日	2009 年 2 月 3 日
コデイン	10 mL を T.I.D.，PRN（P.O.）	咳嗽	2008 年 10 月 28 日	2008 年 11 月 13 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.（P.O.）	高尿酸血症，関節痛	2008 年 10 月 28 日	2008 年 12 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	灼熱感	2008 年 10 月 29 日	継続中
ジクロフェナクナトリウム	75 mg を 1 回（IM）	関節痛	2008 年 11 月 12 日	2008 年 11 月 12 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	悪心	2008 年 11 月 30 日	2008 年 11 月 30 日
ジクロフェナクナトリウム	75 mg を 1 回（IM）	関節痛	2008 年 12 月 8 日	2008 年 12 月 8 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	MDR-TB	2009 年 1 月 7 日	2009 年 1 月 7 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 1 月 9 日	2009 年 2 月 3 日
PREDNISONE	10 mg を Q.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 16 日
フェノテロール	2 mL を T.I.D.（IN）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 19 日
PREDNISONE	40 mg を Q.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 17 日
アモキシシリン+クラブラン酸	375 mg を T.I.D.（P.O.）	灼熱感	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 26 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	気管支炎	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 26 日
MULTIVITAMINS	2 錠を Q.D.（P.O.）	食欲減退	2009 年 1 月 16 日	2009 年 3 月 11 日
ナイスタチン	2 滴を T.I.D.（P.O.）	口腔カンジダ症	2009 年 1 月 16 日	2009 年 3 月 11 日
ラクツロース	10 mL を Q.D.，PRN（P.O.）	便秘	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 18 日
テオフィリン	125 mg を B.I.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 19 日
イプラトロピウム臭化物	6 mL を T.I.D.（IN）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 29 日
塩化ナトリウム	6 mL を T.I.D.（IN）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 29 日
DIHYDROCODEINE BITARTRATE	30 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	気管支炎	2009 年 1 月 17 日	2009 年 2 月 17 日
エノキサパリンナトリウム	40 mg を Q.D.（SC）	DVT	2009 年 1 月 18 日	2009 年 2 月 8 日
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	100 µg を 2 回噴霧，PRN（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 20 日	2009 年 1 月 29 日
フロセミド	40 mg を PRN（IV）	不明	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 1 月 30 日	2009 年 2 月 4 日
PREDNISONE	40 mg を Q.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 1 月 30 日	2009 年 2 月 5 日
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	250 µg を B.I.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 2 月 4 日	継続中
フルコナゾール	200 mg を B.I.D.（P.O.）	口腔カンジダ症	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 17 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	挫傷	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
PREDNISONE	40 mg を Q.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 27 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 2 月 11 日	2009 年 11 月 25 日
エノキサパリンナトリウム	40 mg を Q.D.（SC）	DVT	2009 年 2 月 12 日	2009 年 2 月 12 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 22 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 22 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
PANADEINE	2 錠を Q.I.D.，PRN（P.O.）	灼熱感	2009 年 2 月 23 日	2009 年 3 月 10 日
コルヒチン	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	痛風	2009 年 2 月 23 日	2009 年 11 月 25 日
ジアゼパム	5 mg を Q.P.M.（P.O.）	不眠症	2009 年 2 月 25 日	2009 年 3 月 9 日
メトクロプラミド	10 mg を 1 回（P.O.）	悪心，肺炎	2009 年 2 月 28 日	2009 年 2 月 28 日
PREDNISONE	40 mg を Q.D.（P.O.）	慢性閉塞性肺疾患	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
ジアゼパム	5 mg を Q.P.M.（P.O.）	不眠症	2009 年 3 月 21 日	2009 年 3 月 21 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	不明	2009 年 3 月 21 日	2009 年 3 月 24 日
インドメタシン	25 mg を T.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 4 月 16 日	2010 年 5 月
ペチジン	75 mg を B.I.D.（IM）	腹痛	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
プロメタジン	25 mg を 1 回（IM）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 6 日
プロメタジン	1 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 11 日
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回塗布 Q.D.（T.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 21 日
クロルフェニラミン	1 錠を T.I.D.（P.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 21 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 21 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 21 日
PREDNISONE	10 mg を Q.D.（P.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 21 日
ニコチン酸アミド	100 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 6 日	2009 年 9 月
プロメタジン	25 mg を 1 回（IM）	そう痒性皮疹	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回塗布 PRN（T.O.）	そう痒性皮疹	2009 年 9 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 21 日
コルヒチン	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 9 月 30 日	2009 年 11 月 25 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 11 月 25 日	2009 年 12 月
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 11 月 25 日	2009 年 12 月
FLEBOBAG RING LACT	1000 mL を 1 回（IV）	不明	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	関節痛	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 24 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN	関節痛	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 24 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 5 月 3 日	2010 年 8 月
コルヒチン	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 5 月 3 日	2010 年 8 月
フェノテロール	用量不明，Q.I.D.（IN）	肺炎	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 9 日
イプラトロピウム臭化物	用量不明，Q.I.D.（IN）	肺炎	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 9 日
セファゾリンナトリウム	1000 mg を T.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 10 日
ゲンタマイシン	160 mg を Q.D.（IV）	肺炎	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 10 日
テオフィリン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 8 日
アセトアミノフェン	2 錠を Q.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 10 日
トラマドール	50 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日

被験者識別番号：208-4382

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4382	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陽性	既往歴：該当なし 現病歴：全身性発疹，結膜炎，間欠性悪心，HIV，手及び足爪の両側性ばち状指，足部痛，灼熱感，慢性咳嗽，ばち状指，蓄膿

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気管支拡張症	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 19 日	2009 年 6 月 9 日
膿胸	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 19 日	2009 年 6 月 9 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 10 日
筋痙縮	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 26 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 3 月 16 日	2010 年 6 月 3 日
労作性呼吸困難	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 6 月 4 日	持続中
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 2 日
尿路感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 20 日
インフルエンザ様疾患	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 10 月

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 25 日	2009 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 27 日	2009 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 9 日	2009 年 4 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 11 日	2009 年 4 月 11 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 18 日	2009 年 4 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 28 日	2009 年 4 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 4 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 21 日	2009 年 5 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 23 日	2009 年 5 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 6 日	2009 年 6 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
KAN	1000 mg を Q.D.，5/7，日（IM）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 3 月 2 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 4 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 6 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 8 月 27 日
	1000 mg を T.I.W.（IM）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 10 月
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2010 年 3 月 12 日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2010 年 3 月 12 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2010 年 3 月 12 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 10 月
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 10 月
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2010 年 3 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 10 月

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2010 年 3 月 12 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 10 月

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ペチジン	50 mg を 1 回（IM）	鎮静	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
プロクロルペラジン	125 mg を 1 回（IM）	鎮静	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
ポビドンヨード	不明 mL を塗布，毎週（胸腔内）	蓄膿	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 24 日
OTHER ANTIPRURITICS	1 回塗布，Q.D.（T.O.）	発疹	2009 年 2 月 3 日	2009 年 2 月
イブプロフェン	400 mg を T.I.D./PRN（P.O.）	胸痛，筋痙縮	2009 年 2 月 3 日	2009 年 2 月 4 日
SPERSALLERG	2 滴を T.I.D.（OC）	結膜炎	2009 年 2 月 3 日	2009 年 3 月
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2009 年 2 月 4 日	2009 年 8 月 27 日
MIST. EXPECTORANS	15 mL を PRN（P.O.）	湿性咳嗽	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 3 月 30 日	2009 年 4 月 7 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	尿路感染	2010 年 1 月 12 日	2010 年 1 月 19 日

被験者識別番号：208-4385

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4385	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陽性	既往歴：該当なし 現病歴：高血圧，霧視，下肢及び上肢の筋痙攣，寝汗，全般的胸痛，体重減少，食欲不振，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
脳血管発作	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 12 月 25 日	2010 年 2 月 26 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 11 月 4 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月
筋痙縮	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 4 月 12 日	2009 年 8 月
色素沈着障害	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 5 月	持続中
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 5 月 20 日	2010 年 1 月 27 日
関節痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 8 月
視力低下	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 7 月 29 日	持続中
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 10 月 8 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月
頻脈	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 4 月 21 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 27 日	2011 年 6 月 29 日
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 2 月	2010 年 6 月

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 25 日	2009 年 4 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 8 月 6 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 22 日	2009 年 8 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 6 月 8 日
KAN	1000 mg を Q.D.，5/7（IM）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 8 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 10 月 8 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 10 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2010 年 3 月 10 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2010 年 3 月 10 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2011 年 3 月 8 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2011 年 3 月 8 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2010 年 3 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2011 年 3 月 8 日
TRD	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2010 年 3 月 10 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2010 年 3 月 10 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 6 月 8 日	2011 年 3 月 8 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 8 日	2011 年 3 月 8 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を 3 カ月毎（IM）	避妊	2009 年	2009 年 8 月 27 日
ピリドキシン	50 mg を Q.D.（P.O.）	末梢性ニューロパシー	2009 年 1 月 19 日	2009 年 8 月 9 日
ヒドロクロロチアジド	25 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 1 月 19 日	2009 年 8 月 18 日
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 17 日
PANADEINE	2 錠を PRN（P.O.）	頭痛	2009 年 3 月 19 日	2009 年 4 月 28 日
アミトリプチリン	25 mg を Q.P.M.（P.O.）	不眠症	2009 年 3 月 20 日	2009 年 4 月 7 日
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 3 月 29 日	2009 年 4 月 5 日
MIST. EXPECTORANS	15 mL を 1 回（P.O.）	咳嗽	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
塩化カリウム	2 錠を QD，5/7（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 19 日
MIST. EXPECTORANS	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2009 年 4 月 20 日	2009 年 5 月 7 日
ニフェジピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 4 月 22 日	2009 年 5 月 3 日
サリチル酸メチル	1 回塗布を B.I.D.（T.O.）	不明	2009 年 4 月 28 日	2009 年 5 月
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 4 月 28 日	2009 年 5 月 4 日
クラリスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	喀痰	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 8 日
MIST. EXPECTORANS	15 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	筋痙縮	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 20 日
イブプロフェン	400 mg を PRN（P.O.）	筋痙縮	2009 年 5 月 13 日	2009 年 6 月 28 日
アセトアミノフェン	2 錠を T.I.D.，PRN（P.O.）	筋痙縮	2009 年 5 月 28 日	2009 年 6 月 20 日
アロプリノール	300 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 5 月 29 日	2009 年 12 月
PANADEINE	2 錠を T.I.D.（P.O.）	不明	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 16 日
FLEBOBAG RING LACT	1000 mL を 1 回（IV）	低ナトリウム	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
コルヒチン	0.5 mg を B.I.D.（PO）	高尿酸血症	2009 年 6 月 19 日	2009 年 10 月 8 日
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 28 日
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.，PRN（P.O.）	筋痙縮	2009 年 6 月 24 日	2009 年 7 月
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	1 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 6 月 24 日	2010 年 1 月
ジクロフェナクナトリウム	50 mg を T.D.S.，PRN（P.O.）	関節痛	2009 年 7 月 1 日	2009 年 8 月 16 日
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 10 日
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 7 月 22 日	2009 年 12 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2009 年 8 月 9 日	2011 年 3 月 8 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 21 日
ヒドロクロロチアジド	25 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 8 月 22 日	2009 年 8 月 24 日
スピロノラクトン	25 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 8 月 24 日	2009 年 10 月 8 日
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 8 月 25 日	2009 年 10 月 8 日
クロキサシリンナトリウム	250 mg を Q.D.（P.O.）	不明	2009 年 9 月	2009 年 10 月 8 日
ペリンドプリルエルブミン	4 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2009 年 10 月 8 日	2010 年 2 月 25 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 18 日
アセトアミノフェン	1000 mg を Q.D.（P.O.）	不明	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 24 日
BACTRIM	2 錠を B.I.D.（P.O.）	不明	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 25 日
B-KOMPLEX	2 錠を Q.D.（P.O.）	代替ビタミン	2010 年 2 月 19 日	2010 年 6 月
ニフェジピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 2 月 19 日	2010 年 6 月
ヒドロクロロチアジド	125 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 2 月 19 日	2011 年 3 月 23 日
アセチルサリチル酸	150 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 2 月 20 日	2010 年 2 月 24 日
シンバスタチン	20 mg を Q.D.（P.O.）	コレステロール	2010 年 2 月 22 日	2010 年 3 月
アセチルサリチル酸	1/2 錠を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 3 月 27 日	継続中
MAGNESIUM CHLORIDE ANHYDROUS	1 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 5 月 6 日	2010 年 6 月
塩化カリウム	2 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 5 月 6 日	2010 年 6 月
アムロジピン	1 錠を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 6 月	2010 年 7 月
塩化カリウム	1 錠を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 9 月	継続中
エファビレンツ	600 mg を Q.P.M.（P.O.）	抗レトロウイルス	2011 年 1 月 12 日	継続中
ラミブジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	抗レトロウイルス	2011 年 1 月 12 日	継続中
サニルブジン	30 mg を B.I.D.（P.O.）	抗レトロウイルス	2011 年 1 月 12 日	継続中
ニフェジピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 2 月 9 日	継続中
PERINDOPRIL	4 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 2 月 9 日	継続中
スピロノラクトン	50 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 2 月 9 日	継続中

被験者識別番号：208-4427

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4427	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：ヒスパニック系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：尿路感染 現病歴：湿性咳嗽，胸郭痛，喀血

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
自然流産	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 1 月 9 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 2 月 20 日
頭痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 2 月 1 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 2 月 8 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 3 月 21 日	2009 年 3 月 30 日
喘息	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 25 日
頭痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 5 月 11 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
喘息	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 21 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 15 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 15 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 9 月 16 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 11 日
うつ病	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 4 月 15 日	持続中
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 2 日	2010 年 5 月 21 日
胃炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 5 月 5 日	持続中
下腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 9 日	持続中
性器出血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 9 日	2010 年 5 月 9 日

有害事象（続き）						
有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
妊娠		非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 14 日	2009 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 16 日	2009 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 21 日	2009 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 28 日	2009 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 2 日	2009 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 4 日	2009 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 9 日	2009 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 16 日	2009 年 2 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 18 日	2009 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 23 日	2009 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 2 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 2 日	2009 年 3 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 9 日	2009 年 3 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 13 日	2009 年 3 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 16 日	2009 年 3 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 18 日	2009 年 3 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 25 日	2009 年 3 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 27 日	2009 年 3 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 30 日	2009 年 3 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 4 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 13 日	2009 年 6 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 16 日	2009 年 6 月 16 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 1 月 5 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 6 日	2009 年 1 月 9 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 1 月 16 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 17 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 21 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 22 日	2009 年 1 月 22 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 1 月 24 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 29 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 2 月 5 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 9 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 10 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 24 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 3 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 13 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 16 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 17 日	2009 年 3 月 20 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 31 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 2 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 11 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 15 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 21 日	2009 年 4 月 21 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 24 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 25 日	2009 年 4 月 25 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 28 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 2 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 5 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 8 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 27 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 28 日	2009 年 5 月 28 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 6 月 2 日
CS	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 1 月 9 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 1 月 12 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 16 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 17 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 21 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 22 日	2009 年 1 月 22 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 1 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 29 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 2 月 5 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	500（Q.A.M.）/250（O.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 9 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 19 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 21 日	2009 年 2 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 3 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 13 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 16 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 17 日	2009 年 3 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 31 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 2 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 15 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 21 日	2009 年 4 月 21 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 24 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 25 日	2009 年 4 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 28 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 2 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 5 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 8 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 27 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 28 日	2009 年 5 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 6 月 5 日
	500 （Q.A.M.）/250 （Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 1 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.） mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 27 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 31 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 8 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を Q.A.M./Q.P.M.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を Q.A.M./Q.P.M.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 2 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 12 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 14 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 3 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 15 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 18 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 29 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 8 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.） mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 12 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 15 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 10 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 13 日	2010 年 2 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 9 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 13 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 24 日	2010 年 4 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 4 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 13 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 25 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	継続中
ETH	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 1 月 9 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 10 日	2009 年 1 月 12 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 13 日	2009 年 1 月 16 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 17 日	2009 年 1 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 19 日	2009 年 1 月 21 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 22 日	2009 年 1 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 23 日	2009 年 1 月 23 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 24 日	2009 年 1 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 26 日	2009 年 1 月 29 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 1 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 1 月 31 日	2009 年 2 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 6 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 7 日	2009 年 2 月 9 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 10 日	2009 年 2 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 11 日	2009 年 2 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 3 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 4 日	2009 年 3 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 13 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 16 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 17 日	2009 年 3 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 3 月 31 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 1 日	2009 年 4 月 2 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 15 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 21 日	2009 年 4 月 21 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 24 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 25 日	2009 年 4 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 28 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 2 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 8 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 27 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 28 日	2009 年 5 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 6 月 5 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 16 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 1 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 27 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 31 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 8 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 2 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 5 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 12 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 5 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 14 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 3 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 15 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 18 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 29 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 8 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 12 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 15 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 10 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 13 日	2010 年 2 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 3 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 23 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 25 日	2010 年 3 月 25 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 3 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 9 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 13 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 24 日	2010 年 4 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 4 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 14 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 25 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	継続中
KAN	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 2 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 4 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 20 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 4 月 3 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 17 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 28 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 8 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 6 月 2 日
PZA	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2008 年 12 月 30 日	2009 年 2 月 24 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 4 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 20 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 3 月 23 日	2009 年 4 月 3 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 17 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 28 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 5 月 8 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 6 月 2 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 26 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	2000 mg を隔日（Q.O.D.）（P.O.）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 3 月 9 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 26 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 30 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 9 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 13 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 21 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 28 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 5 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 14 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 21 日
	2000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	継続中
AMK	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 19 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 6 月 25 日	2009 年 6 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 8 月 1 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 27 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 31 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 9 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 5 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 26 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 3 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 5 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 12 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 15 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
AMK	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2009 年 12 月 31 日	2009 年 12 月 31 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 2 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 4 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 6 日	2010 年 2 月 6 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	1000 mg を Q.O.D.（IM）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
アモキシシリン+クラブラン酸	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 5 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 20 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 8 月 1 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 7 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 27 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 31 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 8 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 12 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 23 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 28 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 5 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
アモキシシリン+クラブラン酸	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 15 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 18 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 29 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 8 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 12 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 15 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 6 日	2010 年 2 月 10 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 13 日	2010 年 2 月 13 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 17 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 18 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 3 月 1 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 2 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 9 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 26 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 13 日	2010 年 4 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 21 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 24 日	2010 年 4 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 4 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 20 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 5 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 20 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 8 月 1 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 7 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 13 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 27 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 23 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
MXF	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 28 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 5 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 14 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 26 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 10 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 15 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 18 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 29 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 8 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 12 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 15 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 26 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	400 mg を Q.O.D.（P.O.）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 3 月 9 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 26 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 9 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 13 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 28 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 14 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2008 年 12 月 30 日	2009 年 2 月 24 日
ジメンヒドリナート	50 mg を Q.D.（P.O.）	悪心，嘔吐	2009 年 2 月 20 日	2009 年 2 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 2 月 28 日	2009 年 3 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 3 月 6 日	2009 年 3 月 9 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 3 月 11 日	2009 年 3 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 3 月 23 日	2009 年 4 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 15 日
サルブタモール	100 µg を Q.D.（IN）	喘息	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 4 月 21 日	2009 年 4 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 28 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 5 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 8 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 27 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 5 月 29 日	2009 年 6 月 5 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核ガイドラインに従って	2009 年 7 月 20 日	2009 年 8 月 1 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 7 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 8 月 27 日	2009 年 8 月 31 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 15 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 5 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 12 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 4 日
セルトラリン	25 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 21 日
クロナゼパム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 5 日
セルトラリン	50 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 4 月 22 日	2010 年 5 月 5 日
ALUMINIUM HYDROXIDE	10 mL を B.I.D.（P.O.）	悪心，胃炎	2010 年 5 月 6 日	2010 年 5 月 20 日
シプロフロキサシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	自然流産	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 26 日
イブプロフェン	400 mg を Q.D.（P.O.）	下腹部痛	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 26 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メチルエルゴメトリン	0.2 mg を Q.D.（P.O.）	自然流産	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 26 日
エルゴメトリン	0.2 mg を B.I.D.（P.O.）	自然流産の結果としての性器出血	2010 年 5 月 28 日	継続中

被験者識別番号：208-4457

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4457	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：ヒスパニック系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：流産（2001 年～2003 年），アルコール及び薬物使用（2006 年～2009 年），肺結核（2004 年） 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
子宮内胎児死亡	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
胃炎	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 4 月 25 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 17 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 6 月 12 日
胃炎	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 6 月 12 日
洞性頻脈	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 15 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 11 日
胃炎	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 7 月 12 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月 27 日
妊娠	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月	2010 年 3 月 12 日
脱髄	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 2 日	持続中
血尿	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 1 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 4 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 4 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 8 日	2009 年 4 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 10 日	2009 年 4 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 13 日	2009 年 4 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 15 日	2009 年 4 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 17 日	2009 年 4 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 20 日	2009 年 4 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 22 日	2009 年 4 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 24 日	2009 年 4 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 27 日	2009 年 4 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 29 日	2009 年 4 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 1 日	2009 年 5 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 4 日	2009 年 5 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 6 日	2009 年 5 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 8 日	2009 年 5 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 11 日	2009 年 5 月 11 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 13 日	2009 年 5 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 15 日	2009 年 5 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 18 日	2009 年 5 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 20 日	2009 年 5 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 22 日	2009 年 5 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 25 日	2009 年 5 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2009 年 5 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 29 日	2009 年 5 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 1 日	2009 年 6 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 19 日	2009 年 6 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 22 日	2009 年 6 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 24 日	2009 年 6 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 26 日	2009 年 6 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 29 日	2009 年 6 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 1 日	2009 年 7 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 3 日	2009 年 7 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 6 日	2009 年 7 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 8 日	2009 年 7 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 10 日	2009 年 7 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 15 日	2009 年 7 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 17 日	2009 年 7 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 20 日	2009 年 7 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 22 日	2009 年 7 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 24 日	2009 年 7 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 27 日	2009 年 7 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 29 日	2009 年 7 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 31 日	2009 年 7 月 31 日
	0 錠を NAP（P.O.）	2009 年 8 月 3 日	2009 年 8 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 8 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 7 日	2009 年 8 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 10 日	2009 年 8 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 12 日	2009 年 8 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 14 日	2009 年 8 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 17 日	2009 年 8 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 19 日	2009 年 8 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 21 日	2009 年 8 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 24 日	2009 年 8 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 26 日	2009 年 8 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 28 日	2009 年 8 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 31 日	2009 年 8 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
ETH	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 3 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 28 日	2009 年 4 月 5 日
	750 mg を毎日（P.O.）	2009 年 4 月 6 日	2009 年 6 月 15 日
	250 mg を B.I.D.（P.O）	2009 年 6 月 16 日	2009 年 7 月 10 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 8 月 3 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 10 月 16 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 9 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 12 月 4 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 11 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 25 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月 21 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 27 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 7 月 10 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 8 月 3 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 10 月 16 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 9 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 12 月 4 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 11 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 25 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月 21 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 27 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
EMB	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 7 月 10 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 8 月 3 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 10 月 16 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 9 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 12 月 4 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 11 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 25 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月 21 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 27 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 7 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 8 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 10 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 12 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月 4 日
	1000 mg を T.I.W.（IM）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 18 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 3 月 20 日	2009 年 7 月 10 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 13 日	2009 年 7 月 16 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 8 月 3 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 8 月 5 日	2009 年 10 月 16 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 11 月 9 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 12 月 4 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 11 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 13 日	2009 年 12 月 25 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2010 年 1 月 21 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 27 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ラニチジン	300 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 4 月 3 日	2009 年 4 月 25 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
MAGALDRATE	400 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 5 月 8 日	2009 年 7 月 12 日

被験者識別番号：208-4478

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4478	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：ヒスパニック系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：該当なし 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
パートナーの妊娠	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 3 月 12 日
関節痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 2 月 3 日	2009 年 2 月 12 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 21 日
頭痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 2 月 17 日	2009 年 2 月 19 日
筋痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 3 月	2010 年 9 月 7 日
胃炎	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 3 月 29 日	2010 年 2 月 19 日
リビドー減退	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 6 月	2010 年 9 月 7 日
胃炎	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 12 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 14 日	2009 年 2 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 17 日	2009 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 19 日	2009 年 2 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 21 日	2009 年 2 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 24 日	2009 年 2 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 26 日	2009 年 2 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 2 月 28 日	2009 年 2 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 3 日	2009 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 5 日	2009 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 7 日	2009 年 3 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 10 日	2009 年 3 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 12 日	2009 年 3 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 14 日	2009 年 3 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 17 日	2009 年 3 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 19 日	2009 年 3 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 21 日	2009 年 3 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 24 日	2009 年 3 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 26 日	2009 年 3 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 28 日	2009 年 3 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 3 月 31 日	2009 年 3 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 2 日	2009 年 4 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 4 日	2009 年 4 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 7 日	2009 年 4 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 9 日	2009 年 4 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 11 日	2009 年 4 月 11 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 4 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 16 日	2009 年 4 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 18 日	2009 年 4 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 21 日	2009 年 4 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 23 日	2009 年 4 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 25 日	2009 年 4 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 28 日	2009 年 4 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 4 月 30 日	2009 年 4 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 2 日	2009 年 5 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 5 日	2009 年 5 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 7 日	2009 年 5 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 9 日	2009 年 5 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 12 日	2009 年 5 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 14 日	2009 年 5 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 16 日	2009 年 5 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 19 日	2009 年 5 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 21 日	2009 年 5 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 23 日	2009 年 5 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 26 日	2009 年 5 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 28 日	2009 年 5 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 5 月 30 日	2009 年 5 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 6 日	2009 年 6 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 11 日	2009 年 6 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 13 日	2009 年 6 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 16 日	2009 年 6 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 18 日	2009 年 6 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 20 日	2009 年 6 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 23 日	2009 年 6 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 25 日	2009 年 6 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 27 日	2009 年 6 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 6 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 4 日	2009 年 7 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 7 日	2009 年 7 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 9 日	2009 年 7 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 11 日	2009 年 7 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 16 日	2009 年 7 月 16 日
CS	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 2 月 5 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 12 日
	750 mg を毎日（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 2 月 18 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 2 月 19 日	2009 年 4 月 13 日
	750 mg を毎日（P.O.）	2009 年 4 月 14 日	2009 年 12 月 18 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 19 日	2010 年 1 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 18 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 12 月 18 日
ETH	250 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 2 月 5 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 2 月 6 日	2009 年 2 月 12 日
	750 mg を毎日（P.O.）	2009 年 2 月 13 日	2009 年 5 月 26 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 5 月 27 日	2010 年 1 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 18 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 12 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 8 月 21 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2009 年 8 月 22 日	2010 年 1 月 18 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2009 年 12 月 18 日
	2000 mg を毎日（P.O.）	2009 年 12 月 19 日	2010 年 1 月 30 日
	2000 mg を毎日（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 18 日
	2000 mg を毎日（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	2000 mg を毎日（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 12 月 18 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 1 月 30 日	2010 年 1 月 18 日
	1500 mg を毎日（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 30 日
	1500 mg を毎日（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 18 日
	1500 mg を毎日（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	1500 mg を毎日（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 12 月 18 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ニューロパシー	2009 年 1 月 30 日	2010 年 12 月 18 日
セレコキシブ	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛，頭痛	2009 年 2 月 5 日	2009 年 2 月 19 日
アセトアミノフェン	500 mg を PRN（P.O.）	頭痛	2009 年 2 月 17 日	2009 年 2 月 19 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 3 月 29 日	2009 年 9 月
RIOPAN PLUS	800 mg（MAGALDRATO），60 mg（SIMETICONA）を T.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 9 月 29 日	2010 年 6 月 15 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 11 月	2010 年 12 月 18 日
ジメンヒドリナート	50 mg を STAT（IV）	胃炎	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
PANTOPRAZOLE SODIUM	40 mg を STAT（IV）	胃炎	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
塩化カリウム	10 mL を Q.D.（IV）	胃炎	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
塩化ナトリウム	1000 mL を Q.D.（IV）	胃炎	2010 年 3 月 3 日	32010 年 3 月 3 日
ミダゾラム	3 mg を STAT（IV）	内視鏡手術	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
アモキシシリン	1 g を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2010 年 4 月	2010 年 4 月
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2010 年 4 月	2010 年 4 月

被験者識別番号：208-4485

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4485	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：ヒスパニック系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化（胸部 X 線）：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
自然流産	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 28 日
妊娠	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 28 日
胃炎	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 10 月 6 日
高血糖	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	多分なし（doubtful）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 8 月 11 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 7 月 30 日	2009 年 8 月 11 日
結膜炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 9 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 2 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 3 日	2009 年 6 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 4 日	2009 年 6 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 5 日	2009 年 6 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 6 日	2009 年 6 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 7 日	2009 年 6 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 8 日	2009 年 6 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 10 日	2009 年 6 月 10 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 11 日	2009 年 6 月 11 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 12 日	2009 年 6 月 12 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 13 日	2009 年 6 月 13 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 14 日	2009 年 6 月 14 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 6 月 15 日	2009 年 6 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 16 日	2009 年 6 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 17 日	2009 年 6 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 18 日	2009 年 6 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 20 日	2009 年 6 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 23 日	2009 年 6 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 25 日	2009 年 6 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 27 日	2009 年 6 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 6 月 30 日	2009 年 6 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 2 日	2009 年 7 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 4 日	2009 年 7 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 7 日	2009 年 7 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 9 日	2009 年 7 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 11 日	2009 年 7 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 14 日	2009 年 7 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 16 日	2009 年 7 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 18 日	2009 年 7 月 18 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 21 日	2009 年 7 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 23 日	2009 年 7 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 25 日	2009 年 7 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 28 日	2009 年 7 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 7 月 30 日	2009 年 7 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 1 日	2009 年 8 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 4 日	2009 年 8 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 6 日	2009 年 8 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 8 日	2009 年 8 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 11 日	2009 年 8 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 13 日	2009 年 8 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 15 日	2009 年 8 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 18 日	2009 年 8 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 20 日	2009 年 8 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 22 日	2009 年 8 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 25 日	2009 年 8 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 27 日	2009 年 8 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 8 月 29 日	2009 年 8 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 2 日	2009 年 9 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 12 日	2009 年 9 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 19 日	2009 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2009 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 6 日
CS	250 mg を Q.D.，口腔（BUC）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 8 日
	500 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 15 日
	750 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 16 日	2009 年 10 月 7 日
ETH	250 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 2 日	2009 年 6 月 8 日
	500 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 9 日	2009 年 6 月 15 日
	750 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 16 日	2009 年 10 月 7 日
シプロフロキサシン	750 mg を T.I.D.，BUC	2009 年 6 月 2 日	2009 年 10 月 7 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 6 月 2 日	2009 年 10 月 7 日
PZA	2000 mg を Q.D.，BUC	2009 年 6 月 2 日	2009 年 10 月 7 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ミソプロストール	200 mg を UNIC DOSE，1 回（T.O.）（頸部），経膣	自然流産	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日

被験者識別番号：208-4488

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4488	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：ヒスパニック系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV 感染：陰性	既往歴：結核（TBC）（1978 年），TBC（2003 年） 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
上腕骨骨折	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 12 月 15 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 9 月 16 日	2011 年 6 月 21 日
耳鳴	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 30 日	2010 年 5 月 11 日
胃炎	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 10 月 14 日	2010 年 1 月 5 日
聴力低下	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2009 年 11 月 10 日	2010 年 8 月 3 日
咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 10 月 27 日
爪真菌症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 14 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 3 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 4 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 5 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 6 日	2009 年 9 月 6 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 8 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 9 日	2009 年 9 月 9 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 10 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 11 日	2009 年 9 月 11 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 12 日	2009 年 9 月 12 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 13 日	2009 年 9 月 13 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 14 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 9 月 15 日
	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 17 日	2009 年 9 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 19 日	2009 年 9 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 29 日	2009 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 13 日	2009 年 10 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 15 日	2009 年 10 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 17 日	2009 年 10 月 17 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 10 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 22 日	2009 年 10 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 24 日	2009 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 27 日	2009 年 10 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 29 日	2009 年 10 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 31 日	2009 年 10 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 5 日	2009 年 11 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 7 日	2009 年 11 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 10 日	2009 年 11 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 12 日	2009 年 11 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 14 日	2009 年 11 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 17 日	2009 年 11 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 11 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 8 日	2009 年 12 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 19 日	2009 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 22 日	2009 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 26 日	2009 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2009 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2009 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 9 日	2010 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 12 日	2010 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 16 日	2010 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 30 日	2010 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 2 日	2010 年 2 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 4 日	2010 年 2 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 6 日	2010 年 2 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 13 日	2010 年 2 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 16 日
CS	250 mg を毎日（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 9 日
	500 mg を毎日 Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 18 日
	750 mg を毎日 Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 19 日	2009 年 9 月 29 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2011 年 5 月 25 日
ETH	250 mg を毎日（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 9 月 9 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を毎日（P.O.）	2009 年 9 月 10 日	2009 年 9 月 16 日
	750 mg を毎日 Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 19 日	2009 年 9 月 29 日
	500 mg を毎日 B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2011 年 5 月 25 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 3 日	2009 年 11 月 29 日
PZA	2000 mg を毎日（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2011 年 4 月 10 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 17 日	2011 年 5 月 25 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 3 日	2011 年 5 月 25 日
CAP	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 30 日	2010 年 6 月 3 日
	750 mg を週 2 回（IM）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
EMB	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2011 年 5 月 25 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシー	2009 年 9 月 3 日	2010 年 6 月 1 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 4 日
セファゾリンナトリウム	1 g を 2 回（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
セファゾリンナトリウム	2 g を 1 回（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
トラマドール	100 mg を T.I.D.（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
クリンダマイシン	600 mg を T.I.D.（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 7 日
CLONIXIN LYSINATE	100 mg を T.I.D.（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 7 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 7 日
塩化ナトリウム	1000 cc を 1 日（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 7 日
セファゾリンナトリウム	1 g を T.I.D.（IV）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
イブプロフェン	400 mg を T.I.D.（P.O.）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 10 日
セファレキシン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	上腕骨骨折	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 16 日
クリンダマイシン	300 mg を T.I.D.，VO	上腕骨骨折	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 16 日
ピリドキシン	75 mg を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシー	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 29 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパシー	2011 年 3 月 30 日	2011 年 5 月 25 日
アロプリノール	100 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2011 年 4 月 27 日	2011 年 6 月 21 日
サルブタモール	20 UGV を 1 回（IN）	肺活量測定	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 19 日

被験者識別番号：208-4600

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4600	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：東洋／アジア系	TMC207／BR

患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：2006 年（月日は不明）から糖尿病，3 カ月前から小さな文字の読み取り不能，1987 年（月日は不明）から肺結核，7 月 31 日に診断された MDR-TB，息切れ，喀出物を伴う咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 16 日
喀血	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 11 月 12 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 5 日	2009 年 9 月 14 日
伝音難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 15 日	持続中
伝音難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 15 日	2009 年 11 月 11 日
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 19 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 6 日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 24 日	2009 年 10 月 13 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 4 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 6 日
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 10 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 28 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 10 月 28 日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 24 日
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 12 月 10 日
伝音難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 12 月 11 日	持続中
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 22 日
高血糖	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 5 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 19 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 2 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 10 日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 3 月 2 日
高血糖	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 30 日
プロトロンビン時間延長	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 31 日	持続中
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 11 月 11 日
高ナトリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 11 月 11 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 8 月 18 日
吐き戻し	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 8 月 10 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 30 日
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 25 日	2010 年 7 月 26 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 8 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 28 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
薬物不耐性	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
薬物不耐性	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
薬物不耐性	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 6 日
皮膚嚢腫	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 2 月 18 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 15 日
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 30 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 12 月 19 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 11 日
眼刺激	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 9 日	2011 年 1 月 13 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 3 日	2011 年 3 月 22 日
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 12 月 7 日
高血糖	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 5 月 2 日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 7 月 27 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 6 月 24 日
吐血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 2 日	2011 年 7 月 6 日
胃炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 13 日
血中ガストリン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 28 日	持続中
咽喉刺激感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
高血糖	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 12 月 6 日
高血糖	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月 7 日	2012 年 1 月 11 日
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 12 日	持続中
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
KAN	750 mg，6/7，週（IM）	2009 年 9 月 16 日	2010 年 3 月 15 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2010 年 3 月 15 日
CS	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2010 年 6 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2010 年 6 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 6 日	2010 年 8 月 26 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2011 年 9 月 16 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 16 日	2010 年 6 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 6 日	2011 年 9 月 16 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メトホルミン	500 mg を B.I.D.（経口）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	継続中
メトホルミン	500 mg を B.I.D.（経口）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	継続中
ヒトインスリン	3 国際単位（IU）を Q.D.（SC）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	2009 年 10 月 22 日
INSULIN INJECTION, BIPHASIC	3 IU を Q.D.（SC）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	2009 年 10 月 22 日
グリベンクラミド	5 mg を B.I.D.（経口）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	2010 年 1 月 30 日
グリベンクラミド	5 mg を B.I.D.（経口）	糖尿病の病歴	治験薬投与前	2010 年 1 月 30 日
アセトアミノフェン	500 mg を T.I.D.（経口）	発熱	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 10 日
ドンペリドン	10 mg を T.I.D.（経口）	嘔吐，悪心	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
オメプラゾール	10 mg を Q.D.（経口）	嘔吐	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
ラニチジン	150 mg を Q.D.（経口）	嘔吐	2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 18 日
ANTACID	用量不明，T.I.D.（P.O.）	喀痰を伴う咳嗽	2009 年 9 月 17 日	2009 年 10 月 7 日
CORDALIN	用量不明，B.I.D.（IV）	喀痰を伴う咳嗽	2009 年 9 月 17 日	2009 年 10 月 7 日
MULTIVITAMINS	用量不明，B.I.D.（P.O.）	喀痰を伴う咳嗽	2009 年 9 月 17 日	2009 年 10 月 7 日
アセトアミノフェン	500 mg を 1 回（P.O.）	頭痛	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
CORDALIN	100 mg を T.I.D.（P.O.）	息切れ	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 7 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	嘔吐	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 7 日
アセトアミノフェン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	息切れ	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 7 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	嘔吐	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 7 日
サルブタモール	2 mg を T.I.D.（P.O.）	息切れ	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 7 日
コデイン	5 mL を B.I.D.（経口）	咳嗽	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 4 日
THROMBOPHOB	用量不明，Q.D.（T.O.）	注射部位疼痛	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 6 日
PULMOCARE	用量不明，B.I.D.（経口）	全身の脱力感	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 17 日
PROTEINS NOS	用量不明，B.I.D.（経口）	全身の脱力感	2009 年 10 月 18 日	継続中
FAT/CARBOHYDRATES/ PROTEINS/MINERALS/ VITAMINS,	用量不明，B.I.D.（経口）	全身の脱力感	2009 年 10 月 20 日	継続中
ヒトインスリン	6 IU を Q.D.（SC）	高血糖	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 9 日
INSULIN INJECTION, BIPHASIC	6 IU を Q.D.（SC）	高血糖	2009 年 10 月 23 日	2009 年 11 月 9 日
ヒトインスリン	8 IU を Q.D.（SC）	高血糖	2009 年 11 月 10 日	継続中
INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	12 IU を Q.D.（SC）	高血糖	2009 年 11 月 10 日	継続中
INSULIN INJECTION, BIPHASIC	12 IU を Q.D.（SC）	高血糖	2009 年 11 月 10 日	継続中

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	5 mL を B.I.D.（経口）	咳嗽	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
アセトアミノフェン	500 mg を T.I.D.（経口）	発熱	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日
グリベンクラミド	5 mg を T.I.D.（経口）	高血糖，高血糖，高血糖	2010 年 1 月 31 日	継続中
デキストロメトルファン	5 mL を B.I.D.（経口）	咳嗽	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 10 日
COUGH AND COLD PREPARATIONS	小さじ 2 杯を T.D.S.（経口）	吐き戻し	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 22 日
オメプラゾール	20 mg を O.D.（経口）	吐き戻し	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 22 日
ラニチジン	2 cc を O.D.（IN）	胸痛	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 24 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（経口）	胸痛	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 30 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 mL を O.D.（IM）	喀血	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
アモキシシリン	500 mg を T.D.S.（経口）	喀血	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 8 日
アスコルビン酸	500 mg を O.D.（経口）	喀血	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 8 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を B.I.D.（経口）	喀血	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 8 日
セフォタキシムナトリウム	1 g を B.I.D.（IV）	喀血	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 14 日
MULTIVITAMINS	用量不明，O.D.（経口）	喀血	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 14 日
ラニチジン	2 mL を B.I.D.（IV）	喀血	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 14 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 cc を T.D.S.（IV）	喀血	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 14 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を T.D.S.（経口）	喀血	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 15 日
サルブタモール	2 mg を B.I.D.（経口）	喀血	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 15 日
テオフィリン	100 mg を B.I.D.（経口）	喀血	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 15 日
アモキシシリン	250×2 mg を T.D.S.（経口）	咳嗽	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
CORDALIN	150 mg を B.I.D.（経口）	呼吸困難	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（経口）	咳嗽	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
サルブタモール	2 mg を B.I.D.（経口）	呼吸困難	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
塩化ナトリウム	用量及び頻度不明（経口）	咳嗽	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 28 日
B-COMPLEX	用量不明，O.D.（経口）	全身の脱力感	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 30 日
ALVERINE CITRATE	用量不明，SOS（T.O.）	関節痛	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 20 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 mL を O.D.（IM）	喀血	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を O.D.（経口）	喀血	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 13 日
クロルフェニラミン	小さじ 2 杯を O.D.	喀血	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 15 日

	（経口）			

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	小さじ 2 杯を B.I.D.（経口）	咳嗽	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 15 日
MYLANTA	用量不明，B.I.D.（経口）	消化障害	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 15 日
ジクロフェナクナトリウム	1 回塗布，用量不明，SOS（T.O.）	背部痛	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 30 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 mL を O.D.（IM）	喀血	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を T.D.S.（経口）	喀血	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 4 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 mL を O.D.（IM）	喀血	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を T.D.S.（経口）	喀血	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 19 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2 mL を O.D.（IM）	喀血	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 7 日
COUGH AND COLD PREPARATIONS	小さじ 2 杯を T.D.S.（経口）	喀血	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 11 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を T.D.S.（経口）	喀血	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 11 日
セチリジン	10 mg を O.D.（経口）	眼刺激	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 13 日
ゲンタマイシン	2 滴を Q.I.D.（OC）	眼刺激	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 13 日
ジクロフェナクナトリウム	用量不明，SOS（T.O.）	背部痛	2011 年 3 月 23 日	継続中
ジクロフェナクナトリウム	用量不明，O.D.（T.O.）	背部痛	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 29 日
ジクロフェナクナトリウム	用量不明，SOS（T.O.）	背部痛	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 7 日
GALENIC /イブプロフェン/アセトアミノフェン/	500 mg を B.I.D.（P.O.）	背部痛	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 7 日
SIMECO	小さじ 2 杯を B.I.D.（P.O.）	背部痛	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 7 日
カルバゾクロム	1 アンプルを STAT（IM）	喀血	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 20 日
塩化ナトリウム	用量及び頻度不明（IV）	喀血	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 20 日
VITAMIN K NOS	1 アンプルを STAT（IM）	喀血	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 20 日
アセトアミノフェン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 23 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 23 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	1 アンプルを STAT（IM）	吐血	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 4 日
オメプラゾール	20 mg を O.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 12 日
塩化ナトリウム	用量不明，B.I.D.（P.O.）	咽喉刺激感	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	2.5 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 5 日
SIMECO	小さじ 2 杯を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 7 日
酸素	用量及び頻度不明	喀血	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 10 日

	（IN）			
B-COMPLEX	用量不明，O.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 17 日
投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ELECTROLYTE SOLUTIONS	用量及び頻度不明（IV）	喀血	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 17 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 17 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	1 アンプルを B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 18 日
CORDALIN	1 アンプルを B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 11 日	2011 年 10 月 17 日
イトラコナゾール	100 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
ジクロフェナクナトリウム	2 cc を STAT（IM）	喀血	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 14 日
ラニチジン	2 cc，頻度不明（IV）	喀血	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 17 日
カルバゾクロム	用量不明，B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 10 月 20 日	2011 年 10 月 20 日
セフォタキシムナトリウム	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 20 日	2011 年 10 月 20 日
CORDALIN	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 20 日	2011 年 10 月 20 日
ラニチジン	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 20 日	2011 年 10 月 20 日
トラネキサム酸	500 mg を T.D.S.（IV）	喀血	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 21 日
VITAMIN K NOS	用量不明，T.D.S.（IV）	喀血	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 21 日
セフォタキシムナトリウム	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 29 日
CORDALIN	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 29 日
HAEMOCOAGULASE	用量不明，B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 29 日
ラニチジン	用量不明，B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 29 日
VITAMIN K AND OTHER HAEMOSTATICS	用量不明，B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 29 日
セフォタキシムナトリウム	用量及び頻度不明（IV）	喀血	2011 年 10 月 30 日	2011 年 10 月 30 日
TETANUS TOXOID	1 アンプルを頻度不明（IM）	喀血	2011 年 10 月 30 日	2011 年 10 月 30 日
アンピシリン	250 mg を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 11 日
セフォタキシムナトリウム	1 g，頻度不明（IV）	喀血	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 11 日
シプロフロキサシン	200 mg を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 11 日
メトロニダゾール	500 mg を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 11 日
ラニチジン	用量不明，B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 11 日
メロペネム	1 g を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 2 日	2011 年 11 月 5 日
シプロフロキサシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 17 日

被験者識別番号：208-4706

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4706	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：東洋／アジア系	TMC207／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
伝音難聴	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 22 日	持続中
伝音難聴	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 22 日	持続中
食欲不振	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 26 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 26 日
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 26 日
胃酸過多	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 7 日	2011 年 8 月 1 日
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 7 日	2012 年 1 月 1 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 6 日
伝音難聴	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 22 日	2009 年 10 月 21 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 12 月 1 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 27 日	2009 年 9 月 29 日
傾眠	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 12 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 7 日	2010 年 2 月 7 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 27 日	2009 年 10 月 28 日
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 6 日
聴覚障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 19 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2009 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 23 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 3 月 9 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 5 月 5 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 11 月 14 日
流涙増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 8 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 7 日
甲状腺機能亢進症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 12 月 6 日	2011 年 2 月 28 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 21 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 28 日
甲状腺機能亢進症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 10 月 13 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 5 月 2 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 10 月 13 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 10 月 13 日	持続中

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 10 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 24 日	2009 年 10 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
KAN	1000 mg，6/7（週 6 回）（IM）	2009 年 9 月 23 日	2010 年 5 月 10 日
CS	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 22 日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 22 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 22 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 22 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 7 日
MULTIVITAMINS PLUS IRON	10 mL を B.I.D.（P.O.）	食欲不振, 体重減少	2009 年 9 月 7 日	2009 年 9 月 26 日
CORDALIN	150 mg を Q.D.（P.O.）	呼吸困難	2009 年 9 月 7 日	2009 年 11 月 3 日
B-COMPLEX	150 mg を Q.D.（P.O.）	全身脱力	2009 年 9 月 7 日	2009 年 12 月 8 日
ブロムヘキシン	小さじ 2 杯を B.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 9 月 7 日	2009 年 12 月 8 日
スクラルファート	小さじ 2 杯を Q.D.（P.O.）	胃酸過多	2009 年 9 月 7 日	2009 年 12 月 8 日
B-COMPLEX	150 mg を Q.D（P.O.）	全身脱力	2009 年 9 月 27 日	2009 年 12 月 8 日
MULTIVITAMINS PLUS IRON	10 mL を B.I.D.（P.O.）	全身脱力	2009 年 9 月 27 日	2009 年 12 月 8 日
アセトアミノフェン	650 mg を B.I.D.（P.O.）	発熱	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
アセトアミノフェン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	発熱	2009 年 9 月 29 日	2009 年 9 月 29 日
ブドウ糖	小さじ 2 杯を Q.I.D.（P.O.）	全身脱力	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 12 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 12 日
ラニチジン	50 mg，頻度不明（IM）	胃酸過多	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
テオフィリン	200 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 18 日
ANTIHISTAMINES FOR SYSTEMIC USE	30 mg を B.I.D.（P.O.）	聴覚障害	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 19 日
SENNA ALEXANDRINA LEAF	NAP，SOS（P.O.）	ダイエットサプリメント	2009 年 11 月 19 日	2009 年 12 月 1 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 11 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2009 年 12 月 17 日	2010 年 1 月 16 日
テオフィリン	200 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2009 年 12 月 17 日	2010 年 1 月 16 日
アロプリノール	100 mg を T.D.S.（P.O.）	高尿酸血症	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
イブプロフェン	450 mg を T.D.S.（P.O.）	関節痛	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 13 日
アセクロフェナク	100 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 1 月 13 日	2010 年 2 月 12 日
プロベネシド	500 mg を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 1 月 13 日	2010 年 2 月 23 日
VOLINI	NAP，SOS（T.O.）	関節痛	2010 年 1 月 13 日	2010 年 2 月 23 日
アロプリノール	100 mg を Q.D.（P.O.）	胃酸過多	2010 年 2 月 24 日	2010 年 3 月 18 日
プロベネシド	1 g を Q.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 2 月 24 日	2010 年 3 月 18 日
アセクロフェナク	100 mg，SOS（P.O.）	関節痛	2010 年 2 月 24 日	2010 年 4 月 7 日
ラベプラゾールナトリウム	200 mg を B.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2010 年 2 月 24 日	2010 年 4 月 7 日
アロプリノール	100 mg を T.D.S.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 3 月 19 日	2010 年 4 月 7 日
アロプリノール	100 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 4 月 8 日	2010 年 11 月 17 日
プロベネシド	500 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 4 月 8 日	2010 年 11 月 17 日
デキサメタゾン	2 滴を T.I.D.（OC）	流涙増加	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 8 日
ラベプラゾールナトリウム	20 mg を O.D.（P.O.）	胃酸過多	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 18 日
ALERNYL-B	200 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 7 月 30 日	2010 年 9 月 22 日
葉酸 W/VITAMIN B NOS	1 g を Q.D.（P.O.）	全身の脱力感	2010 年 7 月 30 日	2010 年 9 月 22 日
MUCAINE	小さじ 1 杯を T.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2010 年 7 月 30 日	2010 年 9 月 22 日
マクリ	小さじ 2 杯を T.I.D.（P.O.）	胃酸過多	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 9 日
アロプリノール	100 mg を T.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 11 月 18 日	2011 年 4 月 1 日
レボチロキシンナトリウム	25 µg を O.D.（P.O.）	甲状腺機能亢進症	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 3 日
DOXOFYLLINE	800 mg を O.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 12 月 28 日	2011 年 1 月 27 日
SERETIDE	1 回噴霧を B.I.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 12 月 28 日	2011 年 2 月 26 日
葉酸 W/VITAMIN B NOS	1 g を O.D.（P.O.）	全身の脱力感	2010 年 12 月 28 日	2011 年 7 月 20 日
レボチロキシンナトリウム	50 µg を O.D.（P.O.）	甲状腺機能亢進症	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 17 日
ALMAGEL	小さじ 2 杯を T.I.D（P.O.）	胃酸過多	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 25 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
レボチロキシンナトリウム	75 µg を O.D.（P.O.）	甲状腺機能亢進症	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 31 日
モメタゾンフランカルボン酸エステル	2 回噴霧を O.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 1 月 28 日	2011 年 2 月 21 日
テオフィリン	2 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 1 月 28 日	2011 年 2 月 21 日
レボチロキシンナトリウム	100 µg を O.D.（P.O.）	甲状腺機能亢進症	2011 年 2 月 1 日	2011 年 10 月 13 日
VITAMIN B-COMPLEX, PLAIN	小さじ 2 杯を B.I.D.（P.O.）	全身の脱力感	2011 年 2 月 11 日	2011 年 5 月 11 日
DRUGS FOR OBSTRUCTIVE AIRWAY DISEASES	2 回噴霧を B.I.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 14 日
サルブタモール	2 回噴霧，SOS（IN）	呼吸困難	2011 年 2 月 22 日	2011 年 4 月 14 日
SERETIDE	2 回噴霧を B.I.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 2 月 22 日	2011 年 7 月 20 日
オメプラゾール	20 mg を O.D.（P.O.）	胃酸過多	2011 年 3 月 29 日	2011 年 4 月 27 日
アロプリノール	150 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 24 日
アロプリノール	300 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	2011 年 4 月 25 日	2011 年 10 月 18 日
GALENIC /FLUTICASONE/SALMETEROL/	250 mg を B.I.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 5 月 3 日	2011 年 6 月 1 日
サルブタモール	2 回噴霧，SOS（IN）	呼吸困難	2011 年 5 月 3 日	2011 年 6 月 1 日
ANALGESICS	用量不明，B.I.D.（P.O.）	関節痛	2011 年 5 月 23 日	2011 年 6 月 5 日
DOLOCORDRALAN	用量及び頻度不明（T.O.）	関節痛	2011 年 5 月 23 日	2011 年 6 月 5 日
ラベプラゾールナトリウム	20 mg を O.D.（P.O.）	胃酸過多	2011 年 6 月 21 日	2011 年 7 月 20 日
レボチロキシンナトリウム	100 mg を O.D.（P.O.）	甲状腺機能亢進症	2011 年 10 月 14 日	継続中
フェブキソスタット	80 mg を O.D.（P.O.）	高尿酸血症	2011 年 10 月 19 日	継続中

被験者識別番号：208-4902

TMC207-TiDP13-C208 Stage 2	
被験者識別番号（Subject – ID）：208-4902	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：ヒスパニック系	プラセボ／BR
患者背景	既往歴・現病歴
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 一次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV 感染：陰性	既往歴：該当なし 現病歴：発熱，寝汗，体重減少，湿性咳嗽，胸郭痛

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺空洞形成	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 26 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 26 日	2009 年 10 月 4 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
鼻炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 10 月 4 日	2009 年 10 月 10 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 23 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 31 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 26 日	2009 年 12 月 10 日
耳鳴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 23 日
そう痒症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 20 日
不眠症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 22 日
胸痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 28 日
悪心	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 2 月 25 日	2010 年 2 月 28 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 2 月 27 日	2010 年 2 月 27 日
喀血	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 3 日
嚥下障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 21 日	2010 年 3 月 29 日
嚥下障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 5 月 20 日
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 22 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 25 日	2010 年 4 月 26 日
うつ病	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 6 日	持続中
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
胃腸炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 11 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	プラセボとの因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 28 日
胃炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 28 日	2011 年 6 月 15 日
処置による疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 31 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 19 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 25 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 1 日	2011 年 10 月 8 日

投与状況（治験薬・BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	4 錠を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 10 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 12 日	2009 年 12 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 19 日	2009 年 12 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 22 日	2009 年 12 月 22 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 24 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 26 日	2009 年 12 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2009 年 12 月 29 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2009 年 12 月 31 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 2 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 5 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
治験薬	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 9 日	2010 年 1 月 9 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 12 日	2010 年 1 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 16 日	2010 年 1 月 16 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 26 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 30 日	2010 年 1 月 30 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 2 月 20 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 23 日	2010 年 2 月 23 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 25 日	2010 年 2 月 25 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 27 日	2010 年 2 月 27 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 4 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 6 日	2010 年 3 月 6 日
	2 錠を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 3 月 9 日
CS	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 24 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 29 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 17 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 12 月 12 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2010 年 3 月 27 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 30 日	2010 年 4 月 3 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 14 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 24 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 6 月 19 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 8 月 6 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 16 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 5 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 13 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 17 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 21 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 27 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 29 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 11 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
	250（Q.A.M.）/500（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 2 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 26 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	280 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
ETH	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 24 日
	250 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 29 日
	250 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 12 月 12 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2010 年 3 月 27 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 30 日	2010 年 4 月 14 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 6 月 19 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 8 月 6 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 24 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 16 日
	500 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 9 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 29 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 11 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 10 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 25 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 31 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 14 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 7 日
	500（Q.A.M.）/250（Q.P.M.）mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 14 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 10 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
シプロフロキサシン	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 29 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 1 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 10 月 3 日	2009 年 12 月 12 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2009 年 12 月 15 日	2010 年 3 月 27 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 3 月 30 日	2010 年 4 月 14 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 6 月 19 日
	750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	750 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 10 日
SM	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2009 年 9 月 18 日	2010 年 1 月 11 日
	500 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 1 月 12 日	2010 年 1 月 27 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
SM	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 4 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 27 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 19 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 25 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 6 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 26 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 10 日
PZA	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2009 年 9 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 8 月 6 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 17 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 9 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 29 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 11 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 10 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 25 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 31 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 2 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 7 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 14 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 7 日
	1750 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 5 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 9 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
PAS-C	2000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 31 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 6 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 15 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 20 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 23 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 26 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 29 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 10 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 25 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 31 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 14 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 2 日
	4000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 7 日
	4000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 14 日
	4000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
	4000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 26 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
アモキシシリン+クラブラン酸	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 31 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 6 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 21 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 7 日
	1000 mg を B.I.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 14 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
アモキシシリン+	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 5 月 30 日
クラブラン酸			
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 4 日	2011 年 11 月 5 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
CAP	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 17 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 31 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 6 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 15 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 18 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 11 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 14 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 16 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 25 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 28 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 3 月 30 日	2011 年 3 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 6 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 11 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 13 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 19 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 4 月 30 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 4 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 5 月 6 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 9 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 5 月 11 日	2011 年 5 月 11 日
	1000 mg を Q.D.，6/7（IM）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 13 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 18 日	2011 年 5 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 20 日	2011 年 5 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 25 日	2011 年 5 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 5 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 5 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 10 日	2011 年 6 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 6 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 20 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 22 日	2011 年 6 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 28 日	2011 年 6 月 28 日
MXF	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 17 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 24 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 31 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 6 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 17 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 9 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 29 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 11 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 10 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 25 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 31 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 2 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 7 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 14 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
	400 mg を Q.D.，6/7（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 7 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日

投与状況（治験薬・BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 29 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 5 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2009 年 9 月 18 日	2010 年 4 月 17 日
ロラタジン	10 mg を Q.D.（P.O.）	鼻炎	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 8 日
ALUMINIUM HYDROXIDE	2.5 mL を T.I.D.（P.O.）	上腹部痛	2009 年 11 月 26 日	2009 年 12 月 26 日
アルプラゾラム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	不眠症	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 14 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 20 日
アルプラゾラム	0.5 mg を Q.D.（P.O.）	不眠症	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 22 日
ナプロキセン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 17 日
アルプラゾラム	0.25 mg を Q.D.（P.O.）	不眠症	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 24 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 4 月 26 日	2010 年 5 月 1 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 8 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 15 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 18 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 22 日
ミルタザピン	15 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 29 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 5 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 12 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 19 日
ミルタザピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 6 月 18 日	2010 年 8 月 15 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 31 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 6 日
スルファメトキサゾール	800 mg を Q.D.（P.O.）	胃腸炎	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
トリメトプリム	160 mg を Q.D.（P.O.）	胃腸炎	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
ミルタザピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2010 年 8 月 23 日	2010 年 12 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 11 日
ケトプロフェン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	肺空洞形成	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 9 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 16 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 6 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 27 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 11 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 25 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 29 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 8 日
ALUMINIUM HYDROXIDE	2.5 mL を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 14 日
ミルタザピン	15 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 15 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 21 日
ALUMINIUM HYDROXIDE	2.5 mL を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 1 月 20 日	2011 年 2 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 29 日
ミルタザピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2011 年 1 月 27 日	2011 年 3 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 11 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 26 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 25 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 31 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 2 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 7 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 14 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
ミルタザピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	うつ病	2011 年 4 月 19 日	2011 年 6 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 7 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 5 月 9 日	2011 年 5 月 14 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 21 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 28 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 18 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 25 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 2 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 6 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 27 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 29 日	2011 年 8 月 29 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 9 月 26 日	2011 年 10 月 1 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 8 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 15 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 3 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 10 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 17 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 24 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 31 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ペルーの結核管理ガイドラインに従って	2012 年 1 月 2 日	継続中

2.7.6.13　海外臨床第 II 相試験（TMC207-C202 試験，参考資料：5.3.5.2.1）

2.7.6.13.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-C202

(2) 治験の標題

治療経験のない喀痰塗抹陽性の肺結核症患者を対象とした，TMC207 を反復経口投与したときの殺菌活性，安全性，忍容性及び薬物動態を評価する非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

2 施設（南アフリカ）

(4) 公表文献

Rustomjee R, et al. Early bactericidal activity and pharmacokinetics of the diarylquinoline TMC207 in treatment of pulmonary tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother. 2008;52(8):2831-5.

(5) 治験実施期間

[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]年[redacted]月[redacted]日

(6) 開発の相

第 IIa 相

(7) 目的

主目的：

治療経験のない喀痰塗抹陽性の肺結核症患者に，3 用量の TMC207 単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性［喀痰中の *M. tuberculosis*（結核菌）数を指標とする］を，標準用量のリファンピシン単剤又はイソニアジド単剤を 7 日間反復経口投与したときの有効性と比較する。

副次目的：

治療経験のない喀痰塗抹陽性の肺結核症患者に，TMC207 を反復経口投与したときの短期的な安全性，忍容性及び薬物動態を評価する。

(8) 治験方法

本治験は，非盲検，実薬対照，ランダム化，前期第 II 相試験であり，顕微鏡下で喀痰塗抹が陽性の肺結核症患者を対象とした。計画時の被験者数を 60 例とし，5 つの投与群に 1:1:1:1:1 の比でランダムに割り付けた。各投与群は以下のとおりとした。

- TMC207 25 mg 群：TMC207 25 mg を 7 日間，1 日 1 回（q.d.）経口投与
- TMC207 100 mg 群：TMC207 100 mg を 7 日間，q.d. 経口投与
- TMC207 400 mg 群：TMC207 400 mg を 7 日間，q.d. 経口投与
- リファンピシン群：リファンピシン 600 mg を 7 日間，q.d. 経口投与
- イソニアジド群：イソニアジド 300 mg を 7 日間，q.d. 経口投与

7 日間（Day 1～7）の治験薬投与期終了後，国際的な結核治療ガイドラインに従って，すべての被験者に標準的な抗結核薬を投与した。本治験期間中のあらかじめ規定した時点で，殺菌活性，安全性及び薬物動態を評価した。

(9) 被験者数

計画時：60 例

ランダム化，投与及び解析時：75 例がランダム化され，TMC207 25 mg 群に 15 例，TMC207 100 mg 群に 16 例，TMC207 400 mg 群に 14 例，リファンピシン群に 15 例，及びイソニアジド群に 15 例が割り付けられた。75 例全例に治験薬が投与された。

(10) 診断及び主な選択基準

18 歳以上 65 歳以下で，BMI が 15 以上 28 以下，結核症に対する治療経験がなく（又は 3 年以内に治療経験がない），喀痰直接塗抹検査で抗酸菌陽性［高倍率（100 倍）の 10 視野に抗酸菌を 1 個以上観察］の患者を対象とした。なお，喀痰培養検査でリファンピシン耐性結核菌が認められた患者は除外した。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207		
Concentration	10 mg/mL	40 mg/mL	
Dosage Form (F No.)	solution (F003)	solution (F004)	
Usage	oral	oral	
Batch Number	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Treatment group	TMC207 25 mg	TMC207 100 mg	TMC207 400 mg
Dose Regimen	25 mg q.d.	100 mg q.d.	400 mg q.d.

(12) 対照薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	rifampicin	isoniazid
Concentration	300 mg	300 mg
Dosage Form (F No.)	capsule	tablet
Usage	oral	oral
Batch Number	-	-
Treatment group	rifampicin	isoniazid
Dose Regimen	600 mg q.d.	300 mg q.d.

(13) 投与期間

治験薬投与期：治験薬を 7 日間（Day 1～7）投与した。

(14) 評価基準

薬物動態

以下の時点で血液検体を採取し，血漿中ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）濃度を測定した。

- Day 1，5，6：治験薬投与前
- Day 7：治験薬投与前，投与後 1，2，3，4，5，6，8，12 及び 24 時間
- 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

Day -1～7 及び後観察期来院時に喀痰を採取し，喀痰中ベダキリン及び M2 濃度を探索的に測定した。

有効性（殺菌活性）

Day 1～9 に overnight 喀痰検体を採取し，結核菌数を測定した。

薬物動態／薬力学関連性

ベダキリンの薬物動態と薬力学的データの関連性を探索的に評価した。

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から治験関連手順の終了時まで継続的に調査した。

臨床検査：以下の時点で血液検体及び尿検体を採取し，評価した。血液検体は，10 時間以上絶食した後に採取した（ただし，治験薬投与を中止した場合を除く）。臨床検査結果は Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）のグレード分類に基づき評価した。

- スクリーニング時
- Day -1 及び 8
- 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝
- 後観察期の初回来院時
- 治験薬投与終了 4～5 週間後

心電図及びバイタルサイン：以下の時点で測定し，評価した。

心電図

・ スクリーニング時

・ Day -1 及び 7（治験薬投与前及び投与後 5 時間）

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の初回来院時

・ 治験薬投与終了 4～5 週間後

バイタルサイン

・ スクリーニング時

・ Day -1～9

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の初回来院時

・ 治験薬投与終了 4～5 週間後

身体所見：以下の時点で測定し，評価した。

・ スクリーニング時

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時又は投与中止の翌朝

・ 後観察期の初回来院時

・ 治験薬投与終了 4～5 週間後

(15) 統計手法

薬物動態

ベダキリン及び M2 の血漿中及び喀痰中濃度，並びに薬物動態パラメータは，記述統計量を用いて要約した。ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとして，各時点の血漿中濃度-時間データより下記を算出した。

Day 1，5，6：投与前血漿中濃度（C_{0h}）

Day 7（最終投与後 24 時間以内）：最高血漿中濃度（C_{max}），最低血漿中濃度（C_{min}），C_{0h}，最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}），定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$），変動指数（FI）

有効性

overnight（16 時間にわたる）喀痰検体は，Day 1～9（1 例あたり 9 検体）に採取した。ベースラインは各被験者の喀痰検体採取開始日（Day -1）の値とした。殺菌活性の結果は，喀痰検体採取日と同日の治験薬投与日（Day）で示した。

早期殺菌活性（EBA）は，投与 X 日目（Day x）における log_{10} 生菌数（CFU）数のベースラインからの変化量と定義し，投与群ごとに以下のように算出した。

EBA=(log_{10} CFU/mL Day 0 - log_{10} CFU/mL Day x)/x

なお，喀痰中の結核菌数が「0」の場合には，「1」を補完し対数変換した。

喀痰中 log_{10} CFU 数（又は CFU 数）の絶対値（又は実測値）及びベースラインからの変化量は，記述統計量で要約した。さらに，混合効果モデルを用いて，喀痰中 CFU 数の経時的な減少量を探索的に解析した。双指数モデルを用いた解析も実施したが，本データは適合しなかった。

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。

(16) 結果

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.13-1 に示す。

表 2.7.6.13-1 被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

Baseline Characteristics - Subject Disposition	TMC207			Rifampicin	Isoniazid
	25 mg	100 mg	400 mg	600 mg	300 mg
Number of Subjects Entered (M/F)	11/4	9/7	8/6	11/4	6/9
Age: median (range), yrs	33 (18-61)	34 (19-60)	37 (19-55)	39 (18-60)	32 (23-46)
Dropouts - Reason, n (%)					
Other	1 (7)	2 (13)	0	1 (7)	2 (13)
AE	0	0	2 (14)	0	2 (13)
M. tuberculosis viable count Log_{10} sputum CFU counts (mean (SD))	6.66 (0.683)	6.32 (1.143)	6.82 (1.143)	6.59 (1.023)	6.70 (0.925)
X-ray result, n (%)					
Abnormal, compatible with TB	15 (100)	15 (93.8)	14 (100)	15 (100)	15 (100)
Abnormal, other condition	0	1 (6.3)	0	0	0
HIV screening test, n (%)					
Non-reactive	10 (66.7)	11 (68.8)	11 (78.6)	12 (80.0)	8 (53.3)
Reactive	5 (33.3)	5 (31.3)	3 (21.4)	3 (20.0)	7 (46.7)

薬物動態

TMC207 反復経口投与後のベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータを表 2.7.6.13-2 及び表 2.7.6.13-3 に示す。

表 2.7.6.13-2 ベダキリンの薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of TMC207 (mean ± SD, t_{max}: median (range))	TMC207 25 mg q.d. for 7 days	TMC207 100 mg q.d. for 7 days	TMC207 400 mg q.d. for 7 days
n	13[a]	14[b]	13[c]
Day 1			
C_{0h}, ng/mL	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
Day 5			
C_{0h}, ng/mL	104.6 ± 70.77	329.5 ± 126.8	1360 ± 506.9
Day 6			
C_{0h}, ng/mL	97.13 ± 30.94	372.6 ± 153.7	1452 ± 433.8
Day 7			
C_{0h}, ng/mL	104.3 ± 41.57	391.3 ± 176.3	1530 ± 438.0
C_{min}, ng/mL	98.29 ± 36.76	379.5 ± 165.2	1448 ± 437.4
C_{max}, ng/mL	319.2 ± 97.65	1208 ± 394.7	5502 ± 2695
t_{max}, h	3.93 (2.00 - 6.17)	4.00 (1.97 - 8.00)	4.00 (2.05 - 6.02)
AUC_{24h}, ng·h/mL	3973 ± 1238	16050 ± 5076	64750 ± 20700
$C_{ss, av}$, ng/mL	165.5 ± 51.68	667.7 ± 212.0	2696 ± 865.4
FI, %	135.7 ± 33.13	127.5 ± 28.92	144.3 ± 46.22

[a] n=14 for C_{0h} of Day 1 and 5, n=12 for C_{0h} of Day 7
[b] n=16 for C_{0h} of Day 1, n=15 for C_{0h} of Day 5
[c] n=14 for C_{0h} of Day 1, n=12 for C_{0h} of Day 7

表 2.7.6.13-3 M2 の薬物動態パラメータ

Pharmacokinetics of the N-monodesmethyl metabolite (mean ± SD, t_{max}: median (range))	TMC207 25 mg q.d. for 7 days	TMC207 100 mg q.d. for 7 days	TMC207 400 mg q.d. for 7 days
n	13[a]	14[b]	13[c]
Day 1			
C_{0h}, ng/mL	< LLOQ	< LLOQ	< LLOQ
Day 5			
C_{0h}, ng/mL	13.19 ± 5.055	44.30 ± 11.06	213.7 ± 73.87
Day 6			
C_{0h}, ng/mL	15.92 ± 5.999	54.66 ± 14.39	259.6 ± 90.73
Day 7			
C_{0h}, ng/mL	18.71 ± 7.798	64.99 ± 19.12	304.8 ± 113.0
C_{min}, ng/mL	16.76 ± 6.146	58.48 ± 13.46	281.4 ± 91.69
C_{max}, ng/mL	22.75 ± 8.866	80.03 ± 20.29	378.8 ± 127.4
t_{max}, h	12.00 (0.00 - 24.08)	9.99 (0.00 - 24.00)	8.00 (0.00 - 24.00)
AUC_{24h}, ng·h/mL	484.0 ± 169.4	1706 ± 400.8	8001 ± 2488
$C_{ss, av}$, ng/mL	20.16 ± 7.045	70.97 ± 16.76	333.1 ± 104.2
FI, %	28.77 ± 6.488	29.83 ± 5.086	28.64 ± 9.947

[a] n=14 for C_{0h} of Day 1 and 5, n=12 for C_{0h} of Day 7
[b] n=16 for C_{0h} of Day 1, n=15 for C_{0h} of Day 5
[c] n=14 for C_{0h} of Day 1, n=12 for C_{0h} of Day 7

有効性

Day 2 及び Day 7 での EBA 及び喀痰中 log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量（平均値）を表 2.7.6.13-4 に示す。

表 2.7.6.13-4 EBA 及び喀痰中 log_{10} CFU 数のベースラインからの変化量（平均値）

Activity	TMC207						Rifampicin		Isoniazid	
	25 mg		100 mg		400 mg		600 mg		300 mg	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
EBA (log_{10} CFU/day)										
Day 2	13	0.01(0.137)	14	-0.10(0.341)	13	0.02(0.300)	13	-0.44 (0.523)	11	-0.28(0.606)
Day 7	14	-0.01(0.066)	14	-0.04(0.091)	12	-0.11(0.083)	13	-0.24 (0.102)	11	-0.27(0.105)
Changes From Baseline in log_{10} sputum CFU count										
Day 2	13	0.02(0.274)	14	-0.20(0.681)	13	0.04(0.599)	13	-0.88 (1.046)	11	-0.57(1.212)
Day 7	14	-0.04(0.459)	14	-0.26(0.638)	12	-0.77(0.578)	13	-1.70 (0.713)	11	-1.88(0.736)

安全性

有害事象：

有害事象の要約（治験薬投与期）を表 2.7.6.13-5 に示す。

TMC207 400 mg 群の 2 例が後観察期に死亡した。1 例は肺結核及びレトロウイルス感染（いずれも Grade 4）により TMC207 の最終投与から 35 日後に死亡した。他の 1 例は，喀血（Grade 3）により TMC207 の最終投与から 13 日後に死亡した。いずれの事象も治験薬との因果関係は「多分なし」，結核と関連性があると判断された。死亡した 2 例に加え，その他の 2 例から重篤な有害事象（Grade 3 及び Grade 4 の喀血）が後観察期及び Day 4 に報告され，両被験者ともイソニアジド群であった。これらの重篤な有害事象の治験薬との因果関係は「関連なし」と判断された。

表 2.7.6.13-5 有害事象の要約（治験薬投与期）

Safety (n = number of subjects with data)	TMC207			Rifampicin	Isoniazid
	25 mg (n = 15)	100 mg (n = 16)	400 mg (n = 14)	600 mg (n = 15)	300 mg (n = 15)
Adverse Events					
Most frequently reported AEs (AEs reported in more than 1 subject), n (%)					
喀血	0	1 (6. 3)	3 (21.4)	0	2 (13.3)
胸膜痛	0	0	0	3 (2.0)	3 (20.0)
頭痛	0	1 (6.3)	1 (7.1)	1 (6.7)	0
鼻出血	0	1 (6.3)	1 (7.1)	0	0
下痢	0	2 (12.5)	0	0	0
傾眠	0	0	2 (14.3)	0	0
n (%) with AEs	2 (13.3)	6 (37.5)	9 (64.3)	7 (46.7)	3 (20.0)
n (%) of deaths (including during FU)	0	0	2 (14.3)	0	0
n (%) with serious AEs	0	0	0	0	1 (6.7)
n (%) of treatment stopped due to AEs	0	0	0	0	1 (6.7)
n (%) with grade 3 or 4 AEs	0	0	0	0	1 (6.7)

臨床検査値：

臨床検査値の経時推移に一貫した変動は認められなかった。Grade 4 の臨床検査値異常は認められなかった。Grade 3 の臨床検査値異常は，TMC207 400 mg 群の 1 例で認められた白血球数増加のみであった。

有害事象として報告された臨床検査値異常は，リファンピシン群で後観察期に認められた 1 件の高血糖（Grade 3，治験薬との因果関係は「関連なし」）のみであった。治験薬投与後に最も多く認められた臨床検査値異常は，高カルシウム血症（補正値）及びヘモグロビン減少であった。各 TMC207 投与群の臨床検査値異常が認められた被験者の割合は，同程度であった。

尿検査値異常が散見されたが，有害事象として報告された異常はなかった。

心電図及びバイタルサイン：

Day 7 において，ベースラインから 10 ms を超える Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔（中央値）の増加は，TMC207 400 mg 群及び両対照群で認められた。TMC207 25 mg 群では，QTcF 間隔のベースラインからの増加は認められなかった。TMC207 100 mg 群では，全被験者を対象とした解析で QTcF 間隔の増加は認められなかったが，ベースライン値が極端な異常値であった 2 例を除外して再解析した結果，QTcF 間隔の増加が認められた。Day 7 の QTcF 間隔の増加の程度は，いずれの投与群でも，治験薬投与前と比較して投与 5 時間後で最大であった。ベースラインから 30～60 ms の QTcF 間隔の増加は，TMC207 100 mg 群で 1 例（6%），TMC207 400 mg 群で 6 例（43%），リファンピシン群で 4 例（27%），イソニアジド群で 2 例（14%）に認められた。また，ベースラインから 60 ms を超える QTcF 間隔の増加は，リファンピシン群の 1 例（7%）に認められた。TMC207 25 mg 群では，ベースラインから 30 ms を超える QTcF 間隔の増加は認められなかった。

治験薬投与期のその他の心電図及びバイタルサインの変動はおおむね小さく，有害事象として報告された異常はなかった。

結論

イソニアジド群及びリファンピシン群では EBA が Day 1 から認められた。

Day 7 の喀痰中 $\log_{10}$ CFU 数のベースラインからの変化量（平均値）は，TMC207 25 mg 群で -0.04，TMC207 100 mg 群で-0.26，TMC207 400 mg 群で-0.77 であり，リファンピシン群で-1.70，イソニアジド群で-1.88 であった。

TMC207 400 mg 群では $\log_{10}$ CFU 数の変化は Day 4 以降に生じると考えられ，殺菌活性の反応開始が遅延する傾向が認められた。低用量の TMC207 25 mg 群及び TMC207 100 mg 群では，7 日間の投与中に臨床的に意義のある $\log_{10}$ CFU 数の変化はなかった。

TMC207 を 25～400 mg の用量範囲で q.d.投与したときの血漿中ベダキリン及び M2 の薬物動態は，用量比例性を示した。

TMC207 400 mg 群では QTcF 間隔が延長する傾向が認められたが，TMC207 を 25，100 及び 400 mg で 7 日間 q.d.経口投与したとき，概して安全であり，忍容性は良好であった。TMC207 の安全性及び忍容性プロファイルは 3 用量で大きな差異は認められなかった。

2.7.6.14　海外臨床第 II 相試験（TMC207-TiDP13-C209 試験）

本治験の中間報告及び最終報告をそれぞれ，2.7.6.14.1 項及び【2.7.6.14.2 項】に示す。

2.7.6.14.1　TMC207-TiDP13-C209 試験 中間報告（評価資料：5.3.5.2.2-1）

本項には，全被験者が 24 週間の TMC207 投与を終了又は早期中止した時点の，中間解析の結果を記載する。

2.7.6.14.1.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207-TiDP13-C209

(2) 治験の標題

喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症患者を対象とした，TMC207 を多剤併用療法に併用投与したときの第 II 相非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

33 施設（国際共同）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

治験開始日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

中間解析のデータカットオフ日（全被験者が 24 週間の TMC207 投与を終了又は早期中止した時点）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 IIb 相

(7) 目的

- 喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と診断された患者に，TMC207 を多剤併用療法に併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価する。
- ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態，及び安全性と有効性について薬物動態／薬力学関連性を評価する。

・ 結核症状を Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）により評価したときの TMC207 の有効性及び TSP 評価法の特性を検証する。

(8) 治験方法

本治験は，喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と診断された患者に，TMC207 を被験者個別の多剤併用療法に併用投与したときの殺菌活性，薬物動態，安全性及び忍容性を評価する第 II 相，非盲検，単群試験である。MDR-TB は，最低 2 種類の一次抗結核薬（リファンピシン及びイソニアジド）に耐性を示す結核とした。臨床的な定義は MDR-TB に pre-超多剤耐性結核（pre-XDR）-TB 及び超多剤耐性結核（XDR-TB）を含むが，本治験では $MDR_{H\&R}$-TB を pre-XDR 及び XDR-TB を除いた MDR-TB を指す用語として用いた。pre-XDR-TB は，追加で，注射用二次抗結核薬（カナマイシン，アミカシン，カプレオマイシン）又はフルオロキノロンのうち 1 種類に対して耐性を示す $MDR_{H\&R}$-TB とした。XDR-TB は，追加で，注射用二次抗結核薬及びフルオロキノロンの両方に対して耐性を示す $MDR_{H\&R}$-TB とした。

全被験者が 24 週間の TMC207 投与を終了又は早期中止した時点を，中間解析のデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）とした。各国又は国際的なガイドラインに準じた結核治療のための抗菌薬による被験者個別の background regimen（BR）薬に，TMC207 を 24 週間併用投与した。BR 薬はベースライン時に選択した。TMC207 400 mg，1 日 1 回（q.d.）を最初の 2 週間投与し，その後 TMC207 200 mg，週 3 回（t.i.w.）を 22 週間投与した。治験薬投与期終了後，参加国の国家結核対策プログラム（NTP）治療ガイドラインに従い，医師の判断のもと，BR 薬投与を継続した。

本治験では，被験者個別の多剤併用療法に，TMC207 を併用投与したときの安全性，忍容性及び有効性を評価した。また，ベダキリン及び M2 の薬物動態，及び安全性と有効性について薬物動態／薬力学関連性も評価した。

TMC207 投与の終了後，全被験者を 24 カ月間追跡調査した。早期中止例（同意が撤回された場合を除く）についても，生存確認フォローアップ又は最終来院まで追跡調査した。本追跡期間中，治験担当医師は被験者の生存／臨床転帰に関する情報を 6 カ月ごとに収集した。

(9) 被験者数

スクリーニングを行った 294 例のうち，233 例が組み入れられ，全例に TMC207 が投与された［intent-to-treat（ITT）解析対象集団］。有効性解析は 205 例から成る modified ITT（mITT）対象集団を用いて行った。

(10) 診断及び選択基準

<u>選択基準</u>

1. 18 歳以上の男女。女性の場合は以下に該当する者

・ 妊娠の可能性がない者

・ MDR-TB 治療期間を通して治験実施計画書に規定されている有効な避妊法を使用し，かつ継続することに同意するか，異性と性的関係を持たない又は性行為を行わないことに同意した者

2. 以下に定義される喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と診断された患者

・ 結核診療施設における直前のスクリーニング検査，又は 6 カ月以内の迅速スクリーニング検査で，リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す結核菌による感染が確認された者。なお，XDR-TB による肺結核症患者のうち，3 種類以上の BR 薬に対して感受性の分離株が認められた者は，本治験に組入れ可とする。

3. 喀痰検体を用いた抗酸菌の直接塗抹検査で抗酸菌陽性（1+以上の塗抹陽性），又は 6 カ月以内に実施された喀痰培養が陽性の者

4. スクリーニング時又は治験開始前 1 カ月以内にヒト免疫不全ウイルス（HIV）検査（酵素免疫測定法及び／又は Western Blot 法）を実施し，その結果の記録がある者。HIV 検査陽性患者は，治験実施計画書で禁止した抗レトロウイルス薬（ARV）を使用せず，許容されている ARV 治療を行うことに同意している場合，組入れ可とした。

5. 治験開始前に自由意思で同意説明文書に署名した者

6. 治験実施計画書を遵守することが可能である者

7. NTP 治療ガイドラインを遵守することに同意した者

除外基準

1. TMC207 による過敏症，若しくは重篤な有害事象が認められた経験を有する者，又はその可能性がある者

2. 治験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用している者

3. 過去又は現在にアルコール及び／又は薬物乱用の経歴があり，治験担当医師が被験者の安全の確保及び治験実施計画書の遵守を妨げると判断した者

4. HIV 感染患者の場合，CD4 陽性リンパ球数が 250 cells/μL 未満

5. 投薬を必要とする臨床的に重要な不整脈を有する者

6. 中枢神経系感染等の難治性又は高度の肺外結核を有している者

7. 治験開始前 8 週間以内に他の治験に参加した者

8. 治験の実施，結果の解釈が困難又は本治験に不適格な，高度の合併症又は急激な健康状態の悪化（免疫不全を含む）が認められる者

9. スクリーニング時の QT/QTc 間隔が以下の規定に該当する者

・ QT/QTc 間隔の顕著な延長が認められた者［例：Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔が 450 ms を超える者］

・ トルサード　ド　ポアンの付加リスク因子を有する者（例：心不全，低カリウム血症及び QT 延長症候群の家族歴を有する者）

・ QT/QTc 間隔を延長させる薬剤として治験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用している者

・ 病的 Q 波（幅が 40 ms 超又は深度が 0.4～0.5 mV 超）

・ 心室早期興奮が認められた者

・ 心電図より完全又は不完全の右脚又は左脚ブロックが認められた者

・ 2 又は 3 度の心ブロックが認められた者

・ QRS 間隔が 120 ms 超の心室内伝導遅延が認められた者

・ 洞調律が 50 bpm 未満の徐脈が認められた者

10. スクリーニング時に Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table（2007 年 11 月）の定義により，以下の臨床検査値異常が認められた者

・ クレアチニン：Grade 2 以上［基準値上限（ULN）の 1.5 倍超］

・ リパーゼ：Grade 3 以上（ULN の 2.0 倍超）

・ ヘモグロビン：Grade 4（6.5 g/dL 未満），治験依頼者の medical leader と協議する場合を除く

・ アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）：Grade 4（ULN の 8.0 倍超）の場合は除外，Grade 3（ULN の 3.0 倍以上）の場合は medical leader と協議する。

・ アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）：Grade 4（ULN の 8.0 倍超）の場合は除外，Grade 3（ULN の 3.0 倍以上）の場合は medical leader と協議する。

・ 総ビリルビン：Grade 3 以上（ULN の 2.00 倍超，他の肝機能検査項目でも増加が認められた場合は ULN の 1.50 倍超）の場合は除外，Grade 2（ULN の 1.50 倍超，他の肝機能検査の項目でも増加が認められた場合は ULN の 1.25 倍超）の場合は medical leader と協議する。

11. 妊婦又は授乳婦

12. 過去に TMC207 の治験に参加した者

13. 結核以外のエイズ指標疾患，又は本治験に不適格な高度の HIV 症状が認められた者

14. 肺疾患の評価の結果，治験薬投与期（24 週間）中に結核管理のための外科治療を要すると判断された者

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207
Concentration	100 mg
Dosage Form (F No.)	tablet (F001)
Usage	oral
Batch Number	[redacted]

治験薬投与期

Week 1 及び 2：TMC207 400 mg（それぞれ 4 錠）q.d.，及び NTP 治療ガイドラインで規定されている BR 薬を 2 週間併用投与した。

Week 3～24：TMC207 200 mg（それぞれ 2 錠）t.i.w.，及び NTP 治療ガイドラインで規定されている BR 薬を 22 週間併用投与した。

結核治療期

NTP 治療ガイドラインで規定されている BR 薬を治験薬投与期を含めて計 18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）投与した。

(12) 投与期間

TMC207 又はプラセボ：24 週間

BR 薬：18～24 カ月間（喀痰培養陰性化の初回報告後少なくとも 12 カ月以上）

(13) 併用禁止薬

TMC207 投与期間中及び TMC207 最終投与後の 1 カ月間は以下の薬剤を併用禁止とした。

- 中程度及び強力なチトクローム P450 3A4（CYP3A4）阻害薬［例：アゾール系抗真菌薬（ケトコナゾール，ボリコナゾール，イトラコナゾール，フルコナゾール），テリスロマイシン等のケトライド，アジスロマイシン以外のマクロライド系抗菌薬］の連続 3 日間を超える全身投与
- 強力な CYP3A4 誘導薬（例：フェニトイン，カルバマゼピン，フェノバルビタール，セント・ジョーンズ・ワート，リファマイシン類）の全身投与
- ジドブジン／ラミブジン／アバカビル以外の ARV。治験開始以降に ARV 治療を開始する場合は medical leader に報告することとした。

CYP3A4 阻害薬及び誘導薬は上記に限定しなかった。これらの薬を使用する際には，治験担当医師は添付文書を確認してから被験者に投与し，必要に応じて medical leader と協議することとした。

TMC207 投与期間中は以下の薬剤の併用を禁止した。

- スタチン系化合物

- アミトリプチリン，doxepin，デシプラミン，イミプラミン及びクロミプラミン等の三環系抗うつ薬
- 非鎮静性抗ヒスタミン薬（アステミゾール及びテルフェナジン）
- フェノチアジン系神経安定薬（チオリダジン，ハロペリドール，クロルプロマジン，トリフロペラジン，percycline，プロクロルペラジン，フルフェナジン，sertindole 及びピモジド
- 消化管運動促進薬（シサプリド）
- キノリン系抗マラリア薬（例：クロロキン，quinacrine）
- モキシフロキサシン，ガチフロキサシン

(14) 評価基準

薬物動態

Week 2，12，24 の治験薬投与前に血液検体を採取し，血漿中ベダキリン及び M2 濃度を測定した。治験薬投与前の血液検体は，TMC207 の投与前 1 時間以内に採取した。

また，中国の被験者から成るサブセット対象集団（選定された中国の治験実施医療機関で別途同意を得た被験者）では，血液検体を Week 2 の治験薬投与前，投与後 1，3，5，6，8，12，24 時間に採取した。

代謝

TMC207 の代謝プロファイルを明らかにするため，Day -1 以前（対照用検体），及び Week 2 の TMC207 投与後 24 時間にわたり，南アフリカの特定の施設の 6 例より便検体を採取した。便検体を採取するにあたり，被験者から別途同意を得た。

薬剤感受性検査

喀痰検体をベースライン（Day -1），TMC207 最終投与時（Week 24）に採取し，TMC207，一次抗結核薬及び二次抗結核薬に対する薬剤感受性検査（DST）を実施した。また，DST は無反応例（non-responder：喀痰培養陰性化が認められなかった被験者）の分離株についても実施した。

有効性

早期中止時及び早期中止後のフォローアップを含むすべての来院時に，喀痰検体を 3 回採取し，発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）及び抗酸菌塗抹検査により *M. tuberculosis*（結核菌）の有無を評価した。喀痰検体は各来院時の治験薬投与前に採取した。

有効性の主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間は，各来院時に 3 回採取した喀痰検体を用いた MGIT による培養結果より評価した。結核菌の耐性は，Day -1 に採取した喀痰検体を用いて中央検査機関で同定した。

胸部 X 線

以下の時点で後前方向の胸部 X 線を撮影した。

・ スクリーニング時（スクリーニング前 1 カ月以内に実施している場合は除く）

・ Week 12，24

・ Week 24 以降は 12 週ごと

・ 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）

以下の時点で被験者が TSP 調査票に記入した。

・ スクリーニング時

・ Day -1

・ Week 12，24

・ Week 24 以降は 24 週ごと

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時

安全性

有害事象：同意説明文書への署名時から最終来院時まで継続的にモニタリングした。

臨床検査：以下の時点で血液学的検査及び生化学検査用の血液及び尿検体（Week 4 を除く）を採取した。臨床検査結果は DMID のグレード分類に基づき評価した。

・ スクリーニング時

・ Day -1

・ Week 4，12，24

・ Week 24 以降は 12 週ごと

・ 早期中止時及び早期中止後の生存確認フォローアップ時

HIV 陽性被験者の場合は，以下の時点で血液検体を追加採取し，HIV 量を測定した。

・ スクリーニング時（スクリーニング前 3 カ月以内に HIV 量の結果が得られている場合を除く）

・ Day -1

・ Week 2，8，12，24

・ Week 24 以降は 12 週ごと

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時

HIV 陽性被験者の場合は，以下の時点で血液検体を追加採取し，CD4 陽性リンパ球数を測定した。

・ スクリーニング時（HIV 血清検査の結果に関わらず，全被験者で測定）

・ Week 12，24

・ Week 24 以降は 12 週ごと

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時

心電図： 以下の時点で標準 12 誘導心電図（5 分以上安静後に臥位）を記録した。各時点で 3 回記録した。

・ Day -1 の午前 8 時，午後 1 時

・ Day 1 の TMC207 投与前，投与 5 時間後

・ Week 2，8，12，24 の TMC207 投与前，投与 5 時間後

・ Week 36，48

・ 治験薬投与を中止した場合は，投与中止時

その他の来院時には，心電図を 1 回記録した。

バイタルサイン：拡張期及び収縮期血圧，脈拍数（5 分以上安静後に臥位）及び呼吸数をすべての来院時に測定した。

身体所見：Day 1 を除くすべての来院時に，体重，体温を測定し，眼科精密検査を実施した。

(15) 統計手法

ITT 解析対象集団は，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，1 回以上 TMC207 を投与された全被験者とした。

mITT 解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

・ MGIT による培養結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者（すなわち，スクリーニング時及び／又はベースライン時に喀痰培養が陽性であることが確定できなかった被験者）

・ ベースライン前の DST 結果から薬剤感受性結核（DS-TB）の感染が認められた被験者。ベースライン前に DST の結果が得られなかった場合は，7H11 寒天培地を用いたプロポーション法又は Resazurin Microtiter Assay（REMA）法を用いて検査した。DST を中央検査機関で実施しなかった場合でも，各治験実施医療機関で MGIT の有効なデータが得られていれば，mITT 解析対象集団に含めた。

薬物動態

ベダキリン及び M2 物の血漿中濃度は，記述統計量を用いて要約し，母集団及び中国の被験者から成るサブセット対象集団による解析を行った。ベダキリン及び M2 の薬物動態パラメータとして，血漿中濃度-時間データより下記を算出した。

ベダキリン及び M2：最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），投与前血漿中濃度（C_{0h}），最終定量可能時間の血漿中濃度（C_{last}）, 投与間隔内の最低血漿中濃度（C_{min}），投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}），平均血漿中濃度（C_{AVG}），変動指数（FI）

有効性

有効性の主要評価項目：

主要評価項目を治験薬投与期の喀痰培養陰性化までの時間とした。

TMC207 投与開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。喀痰培養陰性化までの時間は，TMC207 投与開始日から，25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初の日までの日数と定義した。2 回連続して喀痰培養陽性であった被験者，断続的に欠測又は検体に不純物が混ざっていた被験者は，評価を打ち切った。この場合，微生物学的状態を「陰性化せず」と判断した。

主な副次評価項目：

喀痰培養陰性化の反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）及び non-responder の割合を評価した。

- responder（missing=failure 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化せず，早期中止しなかった被験者
- non-responder（missing=failure 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」，「陰性化が認められた後に再陽性化」，又は最終評価結果に関わらず早期中止した被験者
- responder（no overruling 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化しなかった被験者
- non-responder（no overruling 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」又は「陰性化が認められた後に再陽性化」であった被験者

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。同意説明文書への署名時から治験終了時までに認められたすべての有害事象の発現割合を期間ごとに，器官別大分類及び基本語別で集計した。

(16) **結果**

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性を表 2.7.6.14.1-1 に示す。

表 2.7.6.14.1-1 被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

Baseline Characteristics - Subject Disposition	ITT N = 233	mITT N = 205
Number of Subjects Entered (M/F)	150/83	132/73
Age: median (range), years	32.0 (18; 68)	32.0 (18; 68)
Ethnic origin, n (%)		
American-Indian or Alaska Native	8 (3.4)	6 (2.9)
Asian	90 (38.6)	84 (41.0)
Black or African-American	75 (32.2)	67 (32.7)
White	60 (25.8)	48 (23.4)
Ethnicity, n (%)		
Hispanic or Latino	17 (7.3)	13 (6.3)
Not Hispanic or Latino	216 (92.7)	192 (93.7)
Pooled center, n (%)		
Asia (Other)	33 (14.2)	31 (15.1)
China	51 (21.9)	50 (24.4)
Eastern Europe	52 (22.3)	41 (20.0)
South Africa	79 (33.9)	70 (34.1)
South America	18 (7.7)	13 (6.3)
Extent of resistance of TB strain, n (%)	233 (100)	205 (100)
DS-TB	3 (1.3)	-
MDR[a]	230 (98.7)	205 (100)
$MDR_{H\&R}$-TB	93 (39.9)	93 (45.4)
pre-XDR-TB	44 (18.9)	44 (21.5)
XDR-TB	37 (15.9)	36 (17.6)
Cavitation	233 (100)	205 (100)
No cavitations or cavitations < 2 cm	85 (36.5)	70 (34.1)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	121 (51.9)	109 (53.2)
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	27 (11.6)	26 (12.7)
HIV status, n (%)	225 (100)	198 (100)
Negative	214 (95.1)	188 (94.9)
Positive	11 (4.9)	10 (5.1)
Previous use of second-line drugs	233 (100)	205 (100)
Newly diagnosed	30 (12.9)	28 (13.7)
Non-newly diagnosed	203 (87.1)	177 (86.3)
Anti-TB regimen ongoing at screening	200 (85.8)	175 (85.4)
Duration of anti-TB regimen ongoing at screening		
Median (Days)	36.0	30.5
Trial participation ongoing, n (%)	203 (87.1)	179 (87.3)
Discontinuations - Reason	30 (12.9)	26 (12.7)
Adverse event	8 (3.4)	8 (3.9)
Subject ineligible to continue the trial	5 (2.1)	3 (1.5)
Subject lost to follow-up	2 (0.9)	2 (1.0)
Subject noncompliant	5 (2.1)	5 (2.4)
Subject withdrew consent	8 (3.4)	6 (2.9)
Other	2 (0.9)	2 (1.0)

ITT: intent-to-treat population; DS: drug-susceptible; XDR: extensively drug-resistant; mITT: modified ITT population (i.e., excluding subjects with DS-TB or with a negative MGIT culture at screening and baseline); INH: isoniazid; RMP: rifampicin.

[a] For 56 subjects in the ITT population and 32 subjects in the mITT population, no confirmation from the central laboratory of INH and RMP resistance was available. These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (local results).

曝露状況

曝露状況を表 2.7.6.14.1-2 に示す。

表 2.7.6.14.1-2 曝露状況

Extent of Exposure - Phase Duration	ITT N = 233	mITT N = 205
Investigational Treatment phase[a]		
Mean (SD), weeks	23.8 (4.56)	23.8 (4.54)
Median (range), weeks	25.0 (1.1; 28.3)	25.0 (1.1; 28.3)
Overall Treatment phase[b]		
Mean (SD), weeks	39.2 (14.90)	40.0 (15.10)
Median (range), weeks	37.9 (1.1; 81.1)	38.1 (1.1; 81.1)

SD: standard deviation
[a] Investigational Treatment phase: from date of first TMC207 intake until date of last TMC207 intake + 1 week.
[b] Overall Treatment phase: from date of first TMC207 intake until date of database cut off (29 March 2011) or until date of last medication intake (TMC207 or BR) + 1 week in case of discontinuation.

薬物動態

Week 24 のベダキリンの母集団薬物動態解析によるパラメータを表 2.7.6.14.1-3 に，サブグループごとのベダキリンの C_{AVG} の推定値を表 2.7.6.14.1-4 に示す。

表 2.7.6.14.1-3 ベダキリンの母集団薬物動態パラメータ（Week 24）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207 at Week 24	N	Mean	SD
C_{0h} (ng/mL)	210	742.80	393.072
C_{AVG} (ng/mL)	210	1126.40	454.018

表 2.7.6.14.1-4 サブグループごとのベダキリンの母集団薬物動態パラメータ（Week 24）

Population Pharmacokinetic Parameters of TMC207 at Week 24 by Subgroups			TMC207 C_{AVG} (ng/mL)	
Subgroup		N[a]	Mean	SD
HIV status	Negative	193	1128.844	444.4987
	Positive	10	1019.505	539.1957
Sex	Female	75	990.481	415.0515
	Male	135	1201.915	458.5706
Race	American Indian or Alaska native	8	1059.280	234.0413
	Asian	87	1313.075	423.0209
	Black or African American	62	739.987	302.9220
	White	53	1282.144	394.6868
Weight	≤ 51 kg	55	1092.778	513.9309
	> 51 ≤ 58 kg	56	1199.009	454.0887
	> 58 ≤ 66 kg	52	1109.977	456.0006
	> 66 kg	47	1097.414	374.8159
Clofazimine use	No[b]	187	1105.257	445.7704
	Yes[c]	10	1184.371	394.1871

[a] Population pharmacokinetic data are available for 210 subjects at Week 24. The total N in the subgroups may be smaller due to missing demographic information.
[b] This subgroup included only subjects who did not use clofazimine at any time during administration of TMC207 (except for 1 subject who used clofazimine on the first day of TMC207 treatment and was included in the 'no clofazimine' group).
[c] This subgroup included only subjects who used clofazimine throughout administration of TMC207 (i.e., from baseline until end of TMC207 intake).

有効性

mITT 解析対象集団における主要評価項目及び主な副次評価項目を表 2.7.6.14.1-5 に，サブグループごとの喀痰培養陰性化率を表 2.7.6.14.1-6 に，その他の副次評価項目を表 2.7.6.14.1-7 に示す。

TMC207 投与開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

missing=failure 解析に準じて算出した喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，57 日であった。

Week 24 の喀痰培養陰性化率は 79.5%（163/205 例）であった（missing=failure 解析）。Week 24 以降は 11 例（5.4%）が non-responder となり，2 例（1.0%）が responder となった（missing=failure 解析）。データカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）までに 3.4%（7 例）が再燃した。

抗酸菌塗抹検査による抗酸菌塗抹陰性化までの時間の中央値（58 日）は，MGIT による喀痰培養陰性化までの時間と同程度であったが，抗酸菌塗抹陰性化率は 70.2%（144/205 例）と低かった（missing=failure 解析）。

肺の空洞が改善した被験者では，不変の被験者と比較して，微生物学的転帰に改善が認められなかった。

報告された TSP の症状は少なく，重症度は軽度であった。ベースライン時に報告された最も高度の症状は，咳嗽，不調感，咽喉及び／又は肺の粘液，疲労／脱力であった。治験薬投与期終了時の TSP トータルスコアは 63.8%で改善，11.6%で不変，24.6%で悪化した。Week 24 の各調査項目の TSP スコアがベースラインから改善した被験者の割合は，悪化した被験者の割合と比較して高かった。Week 24 に症状を有する被験者はほとんどいなかった。

表 2.7.6.14.1-5 有効性の主要評価項目及び主な副次評価項目（mITT 解析対象集団）

Efficacy (mITT)	TMC207/BR N = 205
Primary Variable (24-Week Data Selection[a])	
Median time to MGIT culture conversion	57 days
Major Secondary Variables	
MGIT Culture Conversion Rates (24-Week Data Selection), n (%)	
Responder (missing = failure)[b]	163 (79.5)
Responder (no overruling)[c]	167 (81.5)
MGIT Culture Conversion Rates (All Available Data Selection[d]), n (%)	
Responder (missing = failure)	154 (75.1)
Non-responder (missing = failure)	51 (24.9)
Discontinued but converted	11 (5.4)
Failure to convert	33 (16.1)
Relapse[e,f]	7 (3.4)
Responder (no overruling)	165 (80.5)

[a] 24-week data selection: taking into account all data up to and including Week 24.
[b] Responder (missing = failure): sputum culture conversion had occurred, was not followed by a confirmed positive MGIT result, and the subject did not discontinue during the considered time frame.
[c] Responder (no overruling): sputum culture conversion had occurred and was not followed by a confirmed positive MGIT result (irrespective of early discontinuation).
[d] All available data selection: taking into account all data in the current interim database (i.e., up to the cut-off date of 29 March 2011).
[e] Relapse: having a confirmed positive sputum culture (or a single positive sputum culture after which the subject discontinued) during or after treatment after having been defined converted with isolation of a *M. tuberculosis* strain with the same genotype compared to baseline or with unknown genotype. Recurrence with isolation of a *M. tuberculosis* strain with a different genotype compared to baseline was considered reinfection.
[f] No information on genotype was available for any of the recurrences at the time of interim analysis; therefore, all recurrences were considered relapse.

表 2.7.6.14.1-6 サブグループごとの喀痰培養陰性化率（Week 24 まで）
（mITT 解析対象集団）

MGIT Culture Conversion Rates (24-Week Data Selection) - Subgroups (mITT)	N	Responder (missing = failure) n (%)
By cavitation category		
No cavitations or cavitations < 2 cm	70	62 (88.6)
Cavitations ≥ 2 cm in one lung only	109	82 (75.2)
Cavitations ≥ 2 cm in both lungs	26	19 (73.1)
By extent of resistance of *M. tuberculosis* strain		
$MDR_{H\&R}$-TB	93	81 (87.1)
pre-XDR-TB	44	34 (77.3)
XDR-TB	36	20 (55.6)
By pooled center		
Asia (other)	31	26 (83.9)
China	50	41 (82.0)
Eastern Europe	41	34 (82.9)
South Africa	70	51 (72.9)
South America	13	11 (84.6)
By HIV status at baseline		
Negative	188	152 (80.9)
Positive	10	6 (60.0)
By baseline pyrazinamide (PZA) susceptibility		
Resistant	135	102 (75.6)
Susceptible	37	32 (86.5)

MGIT Culture Conversion Rates (24-Week Data Selection) - Subgroups (mITT)	N	Responder (missing = failure) n (%)
By previous use of second-line drug		
Newly diagnosed	28	24 (85.7)
Non-newly diagnosed	177	139 (78.5)
Number of Drugs Active in vitro in Baseline BR (Proportion method on 7H11 agar, including only drugs with validated critical concentrations)[a]		
0	14	9 (64.3)
1	28	18 (64.3)
2	36	27 (75.0)
3	58	51 (87.9)
4	21	17 (81.0)
5	8	7 (87.5)
By baseline BMI		
< 18 kg/m^2	50	42 (84.0)
≥ 18 - < 20 kg/m^2	59	44 (74.6)
≥ 20 - < 25 kg/m^2	76	62 (81.6)
≥ 25 kg/m^2	20	15 (75.0)
By baseline albumin grade		
Grade 0	167	137 (82.0)
Grade 1	15	12 (80.0)
Grade 2	22	14 (63.6)
Grade 3	1	0 (0)

[a] As drug susceptibility testing (DST) was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. DST for drugs with validated critical concentrations was done for: isoniazid (INH), rifampicin (RMP), PZA, ethambutol (EMB), streptomycin (SM), kanamycin (KAN), capreomycin (CAP), ofloxacin (OFL), and ethionamide (ETH).

表 2.7.6.14.1-7 その他の有効性の副次評価項目（ITT 解析対象集団及び mITT 解析対象集団）

Other Secondary Variables		
Chest X-ray, n (%) of mITT subjects with results at baseline and Week 24		N = 174
No change compared to baseline		107 (61.5)
Improvement compared to baseline[a]		64 (36.8)
Worsening compared to baseline		3 (1.7)
Patient-Reported Outcomes (PRO): Tuberculosis Symptoms Profile (TSP) (ITT)		
Total TSP score	N	Mean (SD)
Total score at Baseline	79	8.76 (7.345)
Change from baseline at Week 24	69	-3.86 (6.963)
Change from baseline at Endpoint	73	-3.78 (6.963)

[a] The following changes were considered improvements:
- a change from 'cavitations ≥ 2 cm in both lungs' to either 'cavitations ≥ 2 cm in one lung only' or 'no cavitations or cavitations < 2 cm',
- a change from 'cavitations ≥ 2 cm in one lung only' to 'no cavitations or cavitations < 2 cm'.

微生物学的転帰の臨床的相関性：

データに制限があるが，Week 24 の咳嗽の TSP スコアが non-responder と比較して responder でベースラインから大きく改善する傾向が認められた。その他の症状の TSP スコアでは，responder と non-responder で顕著な差は認められなかった。

体重が不変の被験者の割合は，responder で 53.8%，non-responder で 54.2%であった。体重の増加率が 5%超の被験者の割合は，responder で 38.6%，non-responder で 29.2%であった。体重の減少率が 5%超の被験者の割合は，responder で 7.6%，non-responder で 16.7%であった。

薬剤感受性

TMC207 の最小発育阻止濃度（MIC）の測定には，2 つの方法［固形培地（7H11 寒天培地）及び液体培地（7H9 培養液）を用いた REMA 法］を用いた。2 つの方法でおおむね同様の結果が得られており，本項では固形培地（7H11 寒天培地）を用いた方法による TMC207 の MIC の結果のみを示す。

ベースライン時の発育阻止濃度[a]は，97.0%の被験者の分離株で 0.12 μg/mL であった。MIC のペアデータのある 22 例中 10 例の分離株で，最終評価時点に TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した。最終評価時点に TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍増加したのは 1 例，8 倍増加したのは 5 例，8 倍超増加したのは 4 例の分離株であった。これら 10 例中 3 例で同時点に喀痰培養陰性化が認められた（治験実施医療機関において喀痰培養陰性化が認められたが，追加で実施した中央検査機関での DST の結果は陽性であった）。

最終評価時点の TMC207 以外の抗結核薬に対する DST（7H11 寒天培地を用いた比率法[b]，ピラジナミドついては MGIT）の結果，1 種類以上の抗結核薬に対する耐性株が認められた被験者は，23 例中 7 例であった。オフロキサシンに対してベースライン時には感受性だったが，最終評価時点では耐性株が認められた被験者は，7 例中 4 例であった。エタンブトール及びエチオナミドに対してベースライン時には感受性だったが，最終評価時点では耐性株が認められた被験者は，それぞれ 4 例中 2 例及び 14 例中 2 例であった。カプレオマイシン及びピラジナミドに対してベースライン時には感受性だったが，最終評価時点で耐性株が認められた被験者は，それぞれ 12 例中 1 例及び 2 例中 1 例であった。

TMC207 とその他の抗結核薬との交差耐性を評価した結果，ベースライン時の TMC207 の MIC が高値の場合，ベースライン時にクロファジミン耐性株が認められた被験者の割合が高くなる傾向が認められた。また，TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株では，クロファジミンにも耐性化しやすい傾向が認められた。TMC207 の MIC が高値の場合，クロファジミンへの感受性が低下することは立証されていないが，上記より，TMC207 とクロファジミンの耐性変化のメカニズムが同一であることが示唆された。

[a] MIC は in vitro で結核菌の発育を 99%阻止する最低濃度（μg/mL）と定義した（7H11 寒天培地法）。

[b] ブレイクポイントが有効な薬剤のみ本法で実施した。

安全性

有害事象：

ITT 解析対象集団における有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）を表 2.7.6.14.1-8 に示す。

治験期間中に 5 例（2.1%）が重篤な有害事象［結核（2 例），うっ血性心不全（1 例），腎機能障害（1 例），肺感染（1 例）］により死亡した。腎機能障害以外の死亡に至った重篤な有害事象と TMC207 との因果関係は，「関連なし」と治験担当医師により判断された。腎機能障害は嘔吐，脱水の発現後に認められ，TMC207 との因果関係は「多分なし」と判断された。治験薬投与期の重篤な有害事象の発現例数は，14 例（6.0%）であり，TMC207 投与中止に至った有害事象の発現例数は 6 例（2.6%）であった。これらの重篤な有害事象及び TMC207 投与中止に至った有

害事象の基本語別の発現例数はいずれも 1 例（0.4%）のみであった。治験期間中に，1 剤以上の BR 薬の投与中止に至った有害事象の発現例数は，51 例（21.9%）であった。

治験薬投与期の有害事象の発現例数は 207 例（88.8%）であった。これらのうち 10%超の被験者で認められた有害事象は，高尿酸血症，関節痛及び悪心であった。治験薬投与期の Grade 3 又は 4 の有害事象の発現例数は，44 例（18.9%）であった。これらのうち 1.0%超の被験者で認められた有害事象は，高尿酸血症，血中尿酸増加及び AST 増加であった。

治験薬投与期に，標準検索式（SMQ）[a]により横紋筋融解／ミオパチー関連事象に特定された有害事象はなかった。急性膵炎関連事象（SMQ）及びトルサード　ド　ポアン／QT 延長関連事象（SMQ）の発現割合は 2.6%以下であったが，急性膵炎又はトルサード　ド　ポアンとして報告された有害事象はなかった。治験薬投与期の薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現割合は，12.0%であった。薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の内訳は，肝酵素上昇，AST 増加，トランスアミナーゼ上昇，ALT 増加，GGT 増加及び肝炎であったが，重篤な有害事象及び TMC207 投与中止に至った有害事象は認められなかった。Grade 3 以上の薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現例数は，8 例（3.4%）であった。

[a] SMQ は 1 つ以上の器官別大分類に含まれる用語を，特定の医学的状態に関連付け，グループ化する際に用いられる。同一の被験者で 1 つの SMQ カテゴリーに特定された有害事象が複数であっても，SMQ の事象数を 1 としてカウントした。

表 2.7.6.14.1-8 有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）（ITT 解析対象集団）

Safety (ITT population)	Investigational Treatment Phase	Overall Treatment Phase
Adverse Events	N = 233	N = 233
Most frequent AEs (reported in > 5% of subjects during Investigational Treatment phase), n (%)		
高尿酸血症	32 (13.7)	32 (13.7)
関節痛	27 (11.6)	29 (12.4)
悪心	25 (10.7)	26 (11.2)
嘔吐	20 (8.6)	21 (9.0)
頭痛	20 (8.6)	22 (9.4)
下痢	18 (7.7)	21 (9.0)
血中尿酸増加	16 (6.9)	16 (6.9)
低カリウム血症	14 (6.0)	15 (6.4)
そう痒症	14 (6.0)	14 (6.0)
注射部位疼痛	13 (5.6)	15 (6.4)
不眠症	13 (5.6)	13 (5.6)
耳鳴	13 (5.6)	16 (6.9)
n (%) with at least 1 AE	207 (88.8)	211 (90.6)
n (%) with at least 1 TB-related AE	43 (18.5)	51 (21.9)
n (%) with at least 1 grade 3-4 AE	44 (18.9)	62 (26.6)
n (%) with at least 1 serious AE (SAE)	14 (6.0)	27 (11.6)
n (%) with at least 1 AE leading to permanent discontinuation of TMC207	6 (2.6)	6 (2.6)
n (%) of deaths	2 (0.9)	5 (2.1)

臨床検査値：

治験期間中に認められた臨床検査値の変動を評価する際には，多数の被験者でベースライン時から二次抗結核薬が投与されていたことを考慮すべきである。経時的な減少（平均値）が認めら

れたのは，C 反応性たん白（治験薬投与期），尿酸（Week 4 以降），赤血球沈降速度，血小板数，白血球数，単球及び総好中球数であった。経時的な増加（平均値）が認められたのは，クレアチンホスホキナーゼ（CPK），CPK-心筋型（CPK-MB），クレアチニン，リンパ球（%），ヘモグロビン及び総ビリルビン（直接及び間接ビリルビン）であった。

治験薬投与期に 10.0%超の被験者で認められたグレード分類に該当した臨床検査値異常は，高尿酸血症（31.9%），AST 増加（26.2%），プロトロンビン時間延長（16.2%），GGT 増加（13.1%），高血糖（12.2%），低カリウム血症（11.8%），ALT 増加（11.4%）及び白血球数増加（10.5%）であった。治験薬投与期に 10.0%超の被験者で認められたグレード分類に該当しなかった臨床検査値異常は，基準値を上回る CPK，ペプシノゲン I 及び II，好酸球（%），好酸球数，ガストリン，好中球（%），総好中球数，及び基準値を下回る総コレステロール，赤血球数，CPK-MB であった。

治験薬投与期に 2.0%超の被験者で認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，高尿酸血症，高血糖，AST 増加，ALT 増加であった。Grade 3 又は 4 の高尿酸血症が認められた全被験者で，尿酸値増加との関連性が認められているピラジナミドを投与していた。

心電図：

心拍数（平均値）は経時的にわずかに減少した（Week 48 までのベースラインからの最低値は Week 24 の-5.0 bpm）。QTcF 間隔（平均値）は Week 2 以降に増加し，Week 8 以降にベースラインからの増加が 10 ms を超えた（ベースラインからの最大変動は 14.2 ms）。QTcF 間隔は，Week 24 にクロファジミンを投与しなかった被験者（177 例，ベースラインからの平均増加値は 12.28 ms）と比較して，投与した被験者（17 例，ベースラインからの平均増加値は 31.94 ms）で大きく増加した。さらに，ペアデータがある被験者（10 例）では，クロファジミンを含まない BR 薬と TMC207 を併用投与した被験者（ベースラインからの増加は 12.90 ms）と比較して，クロファジミンを含む BR 薬と TMC207 を併用投与した被験者（ベースラインからの増加は 40.50 ms）で QTcF 間隔が大きく増加した。その他の心電図に関連したパラメータに著明な変動は認められなかった。

治験薬投与期に QTcF 間隔が 480～500 ms であった被験者は 3 例（1.3%）であり，500 ms を超えた被験者は 1 例（0.4%）であった。QTcF 間隔がベースラインから 30～60 ms 増加した被験者は 84 例（36.7%）であり，60 ms を超えた被験者は 9 例（3.9%）であった。QTcF 間隔がベースラインから 60 ms を超えて増加したこれら 9 例のうち，1 例の QTcF 間隔は 500 ms を超えた。

バイタイルサイン：

治験薬投与期に臥位の脈拍数（平均値）が経時的にわずかに減少したが，臥位の拡張期及び収縮期血圧は経時的にわずかに上昇した。

治験薬投与期に最も多く認められたバイタルサインの異常は，Grade 1 の臥位の収縮期血圧上昇，Grade 1 の臥位の拡張期血圧上昇及び収縮期血圧の異常低下であった。治験薬投与期に Grade 3 の臥位の拡張期及び収縮期血圧上昇が認められた被験者数は，それぞれ 2 例（0.9%）及び 1 例（0.4%）であった。

身体所見：

ベースライン後に身体所見の異常が認められた被験者数について，すべての項目でベースラインと同程度又は経時的な減少が認められた。呼吸器系に関連した異常で被験者数の顕著な減少が認められた。

薬物動態／薬力学関連性

被験者集団全体で，ベダキリンの C_{AVG} と有効性評価項目の間に明確な相関性は認められなかった。重篤な有害事象，Grade 4 の有害事象，トルサード　ド　ポアン／QT 延長関連事象（SMQ）及び QTcF 間隔異常の発現例とこれらの所見の非発現例の間で，ベダキリンの C_{AVG}（中央値）に臨床的に重要な差は認められなかった。血漿中ベダキリン及び M2 濃度が高くなるほど，QTcF 間隔の変動が大きくなる傾向が男女ともに認められた。

結論

喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と診断された患者に，TMC207 を被験者個別の多剤併用療法に併用投与したとき，Week 24 の喀痰培養陰性化率は 79.5%であった。$MDR_{H\&R}$-TB，pre-XDR-TB 及び XDR-TB 感染例の Week 24 の喀痰培養陰性化率は，それぞれ 87.1%，77.3%及び 55.6%であった。2 cm 以上の肺空洞が認められた被験者の Week 24 の喀痰培養陰性化率は 75.2%（片肺）及び 73.1%（両肺）であったのに対して，肺空洞が認められなかった又は肺空洞が 2 cm 未満であった被験者の Week 24 の喀痰培養陰性化率は 88.6%であった。

被験者個別の多剤併用療法に TMC207 を併用投与したときの安全性は，これまでに実施した TMC207 の臨床試験の結果と差異は認められなかった。QTcF 間隔の平均値は TMC207 投与期間中に増加し，Week 8 以降のベースラインからの増加は 10 ms を超えた。Week 24 の QTcF 間隔の平均値は，クロファジミンを併用せず TMC207 を投与した被験者と比較して，TMC207 とクロファジミンを併用投与した被験者で大きく増加した。多剤併用療法に TMC207 を 24 週間追加投与したとき，おおむね安全で，忍容性は良好であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者の割合は 2.6%と低かった。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であり，ほとんどが TMC207 との因果関係は「関連なし」と治験担当医師により判断された。

被験者による TSP 評価では，全体的に報告された症状は少なく，重症度は低く，治験薬投与期に症状の改善が認められた。

血漿中ベダキリン濃度と QTcF 間隔のベースラインからの変動との間に相関が認められたが，ベダキリンの C_{AVG} と安全性及び有効性評価項目の間に明確な相関性は認められなかった。

2.7.6.14.1.2　安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.1-9（治験薬投与期），表 2.7.6.14.1-10（結核治療期），表 2.7.6.14.1-11（結核無治療追跡調査期）に，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.1-12（治験薬投与期），表 2.7.6.14.1-13（結核治療期）に，BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.1-14（治験薬投与期），表 2.7.6.14.1-15（結核治療期）に示す。

表 2.7.6.14.1-9 有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	207	88.8
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	13	5.6
貧血	3	1.3
好酸球増加症	4	1.7
鉄欠乏性貧血	1	0.4
白血球増加症	3	1.3
リンパ節炎	2	0.9
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
狭心症	1	0.4
不整脈	1	0.4
第一度房室ブロック	1	0.4
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
肺性心	2	0.9
左室肥大	1	0.4
動悸	4	1.7
洞性不整脈	2	0.9
洞性徐脈	1	0.4
上室性期外収縮	1	0.4
頻脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	32	13.7
難聴	6	2.6
両耳難聴	7	3.0

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
耳および迷路障害		
感音性難聴	3	1.3
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	13	5.6
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
甲状腺機能低下症	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	26	11.2
眼瞼炎	1	0.4
結膜出血	2	0.9
結膜炎	8	3.4
アレルギー性結膜炎	8	3.4
眼そう痒症	1	0.4
眼充血	1	0.4
翼状片	1	0.4
霧視	2	0.9
視力低下	2	0.9
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	72	30.9
腹痛	10	4.3
下腹部痛	1	0.4
上腹部痛	3	1.3
異常便	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
便秘	7	3.0
下痢	18	7.7
消化不良	9	3.9
鼓腸	2	0.9
胃炎	9	3.9
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9
歯肉腫脹	1	0.4
歯肉炎	1	0.4
舌痛	1	0.4
痔核	2	0.9
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	25	10.7
食道炎	1	0.4
歯痛	5	2.1
嘔吐	20	8.6
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	41	17.6
無力症	7	3.0
胸部不快感	2	0.9
胸痛	10	4.3
悪寒	1	0.4
疲労	3	1.3
熱感	2	0.9
インフルエンザ様疾患	1	0.4
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位浮腫	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
注射部位疼痛	13	5.6
倦怠感	1	0.4
腫瘤	1	0.4
末梢性浮腫	1	0.4
疼痛	3	1.3
発熱	6	2.6
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
胆石症	1	0.4
肝機能異常	1	0.4
肝炎	2	0.9
肝毒性	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
過敏症	4	1.7
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	44	18.9
膿瘍	2	0.9
急性副鼻腔炎	1	0.4
カテーテル留置部位感染	1	0.4
膀胱炎	1	0.4
耳感染	1	0.4
毛包炎	4	1.7
真菌感染	1	0.4
皮膚真菌感染	1	0.4
胃腸炎	1	0.4
帯状疱疹	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
インフルエンザ	4	1.7
肺感染	1	0.4
伝染性軟属腫	1	0.4
鼻咽頭炎	9	3.9
口腔カンジダ症	3	1.3
中耳炎	1	0.4
ウイルス性中耳炎	1	0.4
咽頭炎	5	2.1
肺炎	1	0.4
副鼻腔炎	1	0.4
歯膿瘍	1	0.4
結核	1	0.4
上気道感染	5	2.1
尿道炎	1	0.4
尿路感染	2	0.9
膣感染	2	0.9
ウイルス感染	2	0.9
外陰部膣カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
妊娠時の薬物曝露	1	0.4
前腕骨折	1	0.4
損傷	1	0.4
関節捻挫	2	0.9
皮膚裂傷	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	58	24.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	3.9
血中アミラーゼ増加	2	0.9
血中ビリルビン増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	1.3
血中ガストリン増加	3	1.3
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中ナトリウム増加	2	0.9
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	16	6.9
尿中血陽性	2	0.9
心電図異常	2	0.9
心電図ＱＴ延長	6	2.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7
心拍数増加	1	0.4
肝酵素上昇	8	3.4
臨床検査異常	2	0.9
好中球数	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	4	1.7
尿中蛋白陽性	1	0.4
プロトロンビン時間延長	1	0.4
ＱＲＳ軸異常	1	0.4
血沈亢進	2	0.9
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	3	1.3
体重増加	2	0.9
白血球数減少	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
白血球数増加	4	1.7
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	56	24.0
食欲減退	9	3.9
脱水	2	0.9
糖尿病	1	0.4
コントロール不良の糖尿病	1	0.4
高血糖	3	1.3
高脂血症	2	0.9
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	32	13.7
低アルブミン血症	1	0.4
低カリウム血症	14	6.0
低ナトリウム血症	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	56	24.0
関節痛	27	11.6
関節炎	2	0.9
背部痛	6	2.6
ばち状指	1	0.4
関節腫脹	1	0.4
筋痙縮	4	1.7
筋力低下	1	0.4
筋骨格系胸痛	1	0.4
筋骨格痛	4	1.7
筋肉痛	8	3.4
筋炎	1	0.4
四肢痛	11	4.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
筋骨格系および結合組織障害		
骨膜炎	1	0.4
足底筋膜炎	1	0.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	42	18.0
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	10	4.3
味覚異常	1	0.4
脳症	2	0.9
てんかん	1	0.4
頭痛	20	8.6
感覚鈍麻	4	1.7
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	2	0.9
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
傾眠	1	0.4
振戦	2	0.9
精神障害		
** CLASS TOTAL **	24	10.3
激越	1	0.4
不安	3	1.3
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	5	2.1
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	13	5.6
神経過敏	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	8	3.4
排尿困難	2	0.9
血尿	2	0.9
腎症	1	0.4
蛋白尿	2	0.9
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
良性前立腺肥大症	1	0.4
乳房腫瘤	1	0.4
乳房痛	1	0.4
乳房圧痛	1	0.4
子宮頚部上皮異形成	1	0.4
月経困難症	3	1.3
女性化乳房	4	1.7
月経過多	3	1.3
頻発月経	1	0.4
腟分泌物	4	1.7
腟出血	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	29	12.4
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4
咳嗽	1	0.4
呼吸困難	5	2.1
労作性呼吸困難	1	0.4
鼻出血	1	0.4
喀血	11	4.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
水気胸	1	0.4
口腔咽頭不快感	1	0.4
口腔咽頭痛	5	2.1
咽頭浮腫	1	0.4
胸膜痛	1	0.4
気胸	1	0.4
アレルギー性鼻炎	1	0.4
季節性鼻炎	1	0.4
鼻漏	3	1.3
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	45	19.3
ざ瘡	3	1.3
脱毛症	1	0.4
冷汗	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
接触性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
そう痒症	14	6.0
全身性そう痒症	3	1.3
発疹	11	4.7
紅斑性皮疹	2	0.9
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	3	1.3
丘疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	4	1.7
蕁麻疹	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
血管障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
高血圧	3	1.3
低血圧	1	0.4

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.2.2-1）

表 2.7.6.14.1-10 有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	211	90.6
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	15	6.4
貧血	4	1.7
好酸球増加症	4	1.7
鉄欠乏性貧血	1	0.4
白血球増加症	3	1.3
リンパ節炎	2	0.9
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	2	0.9
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	19	8.2
狭心症	1	0.4
不整脈	1	0.4
第一度房室ブロック	1	0.4
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
心不全	1	0.4
うっ血性心不全	1	0.4
肺性心	4	1.7
左室肥大	1	0.4
動悸	4	1.7
洞性不整脈	2	0.9
洞性徐脈	1	0.4
上室性期外収縮	1	0.4
頻脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	36	15.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
耳および迷路障害		
難聴	6	2.6
両耳難聴	7	3.0
感音性難聴	4	1.7
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴力低下	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	16	6.9
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
甲状腺機能低下症	4	1.7
眼障害		
** CLASS TOTAL **	29	12.4
眼瞼炎	1	0.4
結膜出血	2	0.9
結膜炎	8	3.4
アレルギー性結膜炎	8	3.4
眼痛	1	0.4
眼そう痒症	1	0.4
眼充血	1	0.4
翼状片	1	0.4
霧視	5	2.1
視力低下	2	0.9
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	76	32.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
腹部不快感	1	0.4
腹痛	10	4.3
下腹部痛	1	0.4
上腹部痛	4	1.7
異常便	1	0.4
便秘	8	3.4
下痢	21	9.0
十二指腸潰瘍	1	0.4
消化不良	10	4.3
変色便	1	0.4
鼓腸	2	0.9
胃炎	9	3.9
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	3	1.3
歯肉腫脹	1	0.4
歯肉炎	1	0.4
舌痛	1	0.4
痔核	2	0.9
裂孔ヘルニア	1	0.4
麻痺性イレウス	1	0.4
悪心	26	11.2
食道炎	1	0.4
歯痛	5	2.1
嘔吐	21	9.0
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	48	20.6
無力症	8	3.4
胸部不快感	3	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
胸痛	11	4.7
悪寒	1	0.4
疲労	4	1.7
熱感	2	0.9
宿酔	1	0.4
インフルエンザ様疾患	2	0.9
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位浮腫	1	0.4
注射部位疼痛	15	6.4
倦怠感	1	0.4
腫瘤	1	0.4
浮腫	1	0.4
末梢性浮腫	3	1.3
疼痛	3	1.3
発熱	7	3.0
治療不成功	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	8	3.4
胆石症	1	0.4
肝機能異常	2	0.9
肝炎	3	1.3
肝毒性	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
免疫系障害		
過敏症	4	1.7
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	57	24.5
膿瘍	2	0.9
急性副鼻腔炎	1	0.4
カテーテル留置部位感染	1	0.4
膀胱炎	1	0.4
耳感染	1	0.4
毛包炎	4	1.7
真菌感染	1	0.4
皮膚真菌感染	1	0.4
胃腸炎	2	0.9
帯状疱疹	1	0.4
膿痂疹	1	0.4
インフルエンザ	6	2.6
肺感染	2	0.9
伝染性軟属腫	1	0.4
鼻咽頭炎	13	5.6
口腔カンジダ症	3	1.3
中耳炎	1	0.4
ウイルス性中耳炎	1	0.4
咽頭炎	5	2.1
肺炎	2	0.9
副鼻腔炎	1	0.4
扁桃炎	1	0.4
歯膿瘍	1	0.4
結核	4	1.7
上気道感染	8	3.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
尿道炎	1	0.4
尿路感染	2	0.9
膣感染	2	0.9
前庭神経炎	1	0.4
ウイルス感染	3	1.3
外陰部膣カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	10	4.3
妊娠前の薬物曝露	1	0.4
妊娠時の薬物曝露	1	0.4
前腕骨折	1	0.4
損傷	2	0.9
関節捻挫	2	0.9
処置による疼痛	1	0.4
皮膚裂傷	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	61	26.2
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	4.3
血中アミラーゼ増加	2	0.9
血中ビリルビン増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	1.3
血中ガストリン増加	3	1.3
血中ブドウ糖変動	2	0.9
血中ブドウ糖増加	1	0.4
血中ナトリウム増加	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
血中トリグリセリド増加	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	16	6.9
尿中血陽性	3	1.3
心電図異常	2	0.9
心電図ＱＴ延長	6	2.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	4	1.7
グリコヘモグロビン増加	1	0.4
心拍数増加	1	0.4
肝酵素上昇	8	3.4
臨床検査異常	2	0.9
好中球数	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	4	1.7
尿中蛋白陽性	1	0.4
プロトロンビン時間延長	1	0.4
ＱＲＳ軸異常	1	0.4
血沈亢進	3	1.3
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	4	1.7
体重増加	2	0.9
白血球数減少	2	0.9
白血球数増加	5	2.1
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	59	25.3
食欲減退	12	5.2
脱水	2	0.9
糖尿病	1	0.4
コントロール不良の糖尿病	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
代謝および栄養障害		
高血糖	3	1.3
高脂血症	2	0.9
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	32	13.7
低アルブミン血症	1	0.4
低カリウム血症	15	6.4
低ナトリウム血症	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	60	25.8
関節痛	29	12.4
関節炎	3	1.3
背部痛	6	2.6
ばち状指	1	0.4
側腹部痛	1	0.4
関節腫脹	1	0.4
筋痙縮	5	2.1
筋力低下	1	0.4
筋骨格系胸痛	2	0.9
筋骨格痛	4	1.7
筋肉痛	8	3.4
筋炎	1	0.4
四肢痛	11	4.7
関節周囲炎	1	0.4
骨膜炎	1	0.4
足底筋膜炎	1	0.4
変形性脊椎炎	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
** CLASS TOTAL **	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
基底細胞癌	1	0.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	47	20.2
無嗅覚	1	0.4
灼熱感	1	0.4
脳血管発作	1	0.4
浮動性めまい	12	5.2
味覚異常	1	0.4
脳症	2	0.9
てんかん	1	0.4
頭痛	22	9.4
感覚鈍麻	7	3.0
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	3	1.3
不全麻痺	1	0.4
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
傾眠	1	0.4
失神	1	0.4
振戦	2	0.9
精神障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
異常行動	1	0.4
激越	1	0.4
アルコール症	1	0.4
不安	3	1.3
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
うつ病	5	2.1
情動障害	1	0.4
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	13	5.6
神経過敏	1	0.4
精神病性障害	1	0.4
チック	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	9	3.9
排尿困難	2	0.9
血尿	2	0.9
腎症	1	0.4
蛋白尿	2	0.9
腎機能障害	2	0.9
尿管狭窄	1	0.4
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	19	8.2
良性前立腺肥大症	2	0.9
乳房腫瘤	1	0.4
乳房痛	1	0.4
乳房圧痛	1	0.4
子宮頚部上皮異形成	1	0.4
月経困難症	3	1.3
女性化乳房	5	2.1
機能性子宮出血	1	0.4
月経過多	3	1.3
頻発月経	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
腟分泌物	4	1.7
腟出血	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	36	15.5
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4
咳嗽	5	2.1
呼吸困難	6	2.6
労作性呼吸困難	1	0.4
鼻出血	1	0.4
喀血	12	5.2
水気胸	1	0.4
口腔咽頭不快感	1	0.4
口腔咽頭痛	7	3.0
咽頭浮腫	1	0.4
胸膜痛	1	0.4
気胸	3	1.3
アレルギー性鼻炎	1	0.4
季節性鼻炎	1	0.4
鼻漏	4	1.7
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	45	19.3
ざ瘡	3	1.3
脱毛症	1	0.4
冷汗	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
接触性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
紅斑	1	0.4
そう痒症	14	6.0
全身性そう痒症	3	1.3
発疹	11	4.7
紅斑性皮疹	2	0.9
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	3	1.3
丘疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	4	1.7
蕁麻疹	2	0.9
外科および内科処置		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
外科手術	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
高血圧	4	1.7
低血圧	1	0.4

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.2.2-1）

表 2.7.6.14.1-11 有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	1	20.0
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	1	20.0
性器発疹	1	20.0

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.1（5.3.5.2.2-1）

表 2.7.6.14.1-12 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	75	32.2
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
貧血	2	0.9
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
動悸	1	0.4
洞性徐脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
難聴	1	0.4
耳鳴	2	0.9
回転性めまい	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
結膜炎	2	0.9
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
腹痛	1	0.4
上腹部痛	1	0.4
異常便	1	0.4
便秘	2	0.9
下痢	5	2.1
消化不良	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	2	0.9
胃食道逆流性疾患	1	0.4
舌痛	1	0.4
悪心	10	4.3
嘔吐	10	4.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
無力症	4	1.7
胸痛	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
肝毒性	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
毛包炎	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4
血中アミラーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
心電図ＱＴ延長	5	2.1
肝酵素上昇	3	1.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
体重減少	1	0.4
白血球数減少	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
食欲減退	1	0.4
高尿酸血症	1	0.4
低カリウム血症	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
関節痛	6	2.6
関節炎	1	0.4
筋痙縮	2	0.9
筋力低下	1	0.4
筋肉痛	4	1.7
四肢痛	5	2.1
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	4	1.7
頭痛	9	3.9
末梢性ニューロパチー	1	0.4
錯感覚	2	0.9
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
譫妄	1	0.4
不眠症	6	2.6
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
女性化乳房	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	14	6.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
そう痒症	7	3.0
発疹	1	0.4
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.13（5.3.5.2.2-1）

(47)

表 2.7.6.14.1-13 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	76	32.6
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
貧血	2	0.9
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
動悸	1	0.4
洞性徐脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
難聴	1	0.4
耳鳴	3	1.3
回転性めまい	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
結膜炎	2	0.9
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
腹痛	1	0.4
上腹部痛	1	0.4
異常便	1	0.4
便秘	2	0.9
下痢	5	2.1
消化不良	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	2	0.9
胃食道逆流性疾患	1	0.4
舌痛	1	0.4
悪心	10	4.3
嘔吐	10	4.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
無力症	4	1.7
胸痛	1	0.4
末梢性浮腫	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
肝毒性	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
毛包炎	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.4
血中アミラーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
心電図ＱＴ延長	5	2.1
肝酵素上昇	3	1.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
体重減少	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
白血球数減少	1	0.4
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
食欲減退	1	0.4
高尿酸血症	1	0.4
低カリウム血症	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
関節痛	6	2.6
関節炎	1	0.4
筋痙縮	2	0.9
筋力低下	1	0.4
筋肉痛	4	1.7
四肢痛	5	2.1
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	4	1.7
頭痛	9	3.9
末梢性ニューロパチー	1	0.4
錯感覚	2	0.9
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
譫妄	1	0.4
不眠症	6	2.6
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
女性化乳房	2	0.9
外陰腟そう痒症	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	14	6.0
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
そう痒症	7	3.0
発疹	1	0.4
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.13（5.3.5.2.2-1）

表 2.7.6.14.1-14 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	162	69.5
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
好酸球増加症	3	1.3
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
動悸	2	0.9
洞性不整脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	30	12.9
難聴	6	2.6
両耳難聴	6	2.6
感音性難聴	3	1.3
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	10	4.3
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
甲状腺機能低下症	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
眼障害		
結膜炎	2	0.9
視力低下	1	0.4
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	52	22.3
腹痛	7	3.0
上腹部痛	2	0.9
便秘	3	1.3
下痢	9	3.9
消化不良	6	2.6
鼓腸	2	0.9
胃炎	8	3.4
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9
舌痛	1	0.4
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	21	9.0
食道炎	1	0.4
嘔吐	16	6.9
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	26	11.2
無力症	5	2.1
胸痛	1	0.4
疲労	1	0.4
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位疼痛	13	5.6
末梢性浮腫	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
疼痛	1	0.4
発熱	3	1.3
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
肝機能異常	1	0.4
肝炎	2	0.9
肝毒性	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
過敏症	2	0.9
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
毛包炎	3	1.3
真菌感染	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	39	16.7
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	3.9
血中クレアチニン増加	2	0.9
血中ガストリン増加	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	15	6.4
尿中血陽性	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
心電図ＱＴ延長	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.9
肝酵素上昇	5	2.1
臨床検査異常	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	2	0.9
白血球数減少	2	0.9
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	41	17.6
食欲減退	3	1.3
脱水	1	0.4
高尿酸血症	31	13.3
低カリウム血症	7	3.0
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	42	18.0
関節痛	22	9.4
関節炎	1	0.4
関節腫脹	1	0.4
筋痙縮	4	1.7
筋骨格痛	3	1.3
筋肉痛	7	3.0
筋炎	1	0.4
四肢痛	8	3.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	23	9.9
無嗅覚	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
浮動性めまい	6	2.6
味覚異常	1	0.4
てんかん	1	0.4
頭痛	10	4.3
感覚鈍麻	1	0.4
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	1	0.4
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	21	9.0
激越	1	0.4
不安	1	0.4
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	5	2.1
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	12	5.2
神経過敏	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
血尿	1	0.4
腎症	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
腎機能障害	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
女性化乳房	4	1.7
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
呼吸困難	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	27	11.6
ざ瘡	1	0.4
脱毛症	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
そう痒症	9	3.9
発疹	5	2.1
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	4	1.7
蕁麻疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.14（5.3.5.2.2-1）

表 2.7.6.14.1-15 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	165	70.8
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
貧血	1	0.4
好酸球増加症	3	1.3
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	2	0.9
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
動悸	2	0.9
洞性不整脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	33	14.2
難聴	6	2.6
両耳難聴	6	2.6
感音性難聴	4	1.7
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	13	5.6
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
甲状腺機能低下症	4	1.7

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
眼障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
結膜炎	2	0.9
霧視	3	1.3
視力低下	1	0.4
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	55	23.6
腹部不快感	1	0.4
腹痛	7	3.0
上腹部痛	3	1.3
便秘	4	1.7
下痢	11	4.7
十二指腸潰瘍	1	0.4
消化不良	7	3.0
変色便	1	0.4
鼓腸	2	0.9
胃炎	8	3.4
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9
舌痛	1	0.4
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	22	9.4
食道炎	1	0.4
嘔吐	16	6.9
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	31	13.3
無力症	6	2.6
胸痛	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
疲労	2	0.9
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位疼痛	14	6.0
末梢性浮腫	3	1.3
疼痛	1	0.4
発熱	3	1.3
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
肝機能異常	2	0.9
肝炎	2	0.9
肝毒性	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
過敏症	2	0.9
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
毛包炎	3	1.3
真菌感染	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.9
前庭神経炎	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
サンバーン	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	41	17.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	6	2.6
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	10	4.3
血中クレアチニン増加	2	0.9
血中ガストリン増加	1	0.4
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	16	6.9
尿中血陽性	2	0.9
心電図ＱＴ延長	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	3	1.3
肝酵素上昇	5	2.1
臨床検査異常	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	2	0.9
白血球数減少	2	0.9
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	42	18.0
食欲減退	4	1.7
脱水	1	0.4
高尿酸血症	31	13.3
低カリウム血症	8	3.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	44	18.9
関節痛	24	10.3
関節炎	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
筋骨格系および結合組織障害		
関節腫脹	1	0.4
筋痙縮	5	2.1
筋骨格痛	3	1.3
筋肉痛	7	3.0
筋炎	1	0.4
四肢痛	8	3.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	29	12.4
無嗅覚	1	0.4
灼熱感	1	0.4
浮動性めまい	7	3.0
味覚異常	1	0.4
てんかん	1	0.4
頭痛	11	4.7
感覚鈍麻	4	1.7
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	1	0.4
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	22	9.4
異常行動	1	0.4
激越	1	0.4
不安	1	0.4
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	5	2.1

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	12	5.2
神経過敏	1	0.4
精神病性障害	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
血尿	1	0.4
腎症	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
女性化乳房	5	2.1
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
呼吸困難	1	0.4
口腔咽頭痛	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	27	11.6
ざ瘡	1	0.4
脱毛症	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
そう痒症	9	3.9
発疹	5	2.1

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	4	1.7
蕁麻疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 中間解析 Display SAF.14（5.3.5.2.2-1）

2.7.6.14.2　TMC207-TiDP13-C209 試験 最終報告（評価資料：5.3.5.2.2-2）

本項には，全被験者が治験を終了又は早期中止した時点の最終解析の結果を記載する。なお，中間解析の結果を中間報告【2.7.6.14.1 項】に示す。

2.7.6.14.2.1　概要

本治験計画の概要を中間報告【2.7.6.14.1.1 項】に示す。中間解析では，全被験者が 24 週間の TMC207 投与を終了又は早期中止した時点で解析を実施し，解析には [redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日までのデータを含めた。また，最終解析（治験終了日：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）を実施した。

(1) 被験者数

喀痰塗抹陽性の多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症と診断された患者 225 例の組入れが計画され，実際には 233 例が組み入れられた。そのうち，治験終了時点で完了例は 179 例で，20 例が Week 24 までに中止，10 例が Week 24 以降に中止，24 例が中間解析以降に中止した。

(2) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

Treatment	TMC207
Concentration	100 mg
Dosage Form (F No.)	tablet (F001)
Usage	oral
Batch Number	[redacted]

(3) 統計手法

intent-to-treat（ITT）解析対象集団は，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，1 回以上 TMC207 を投与された全被験者とした。

modified ITT（mITT）解析対象集団は，ITT 解析対象集団から以下に該当する被験者を除外した被験者集団とした。

- 発育インジケーター付き液体培地（Mycobacteria Growth Indicator Tube，MGIT）による培養結果より，有効性の主要評価項目を評価できないと判断された被験者（すなわち，スクリーニング時及び／又はベースラインに喀痰培養が陽性であることが確定できなかった被験者）
- ベースライン前の薬剤感受性検査（DST）結果から薬剤感受性結核（DS-TB）の感染が認められた被験者。ベースライン前に DST の結果が得られなかった場合は，7H11 寒天培地を用いたプロポーション法又は Resazurin Microtiter Assay（REMA）法を用いて検査した。DST を中央検査機関で実施しなかった場合でも，各治験実施医療機関で MGIT 培養に有効なデータが得られていれば mITT 解析対象集団に含めた。

安全性の主要解析対象集団を ITT とし，有効性及び微生物学的解析の主要解析対象集団を mITT とした。

有効性

有効性の主要評価項目：

主要評価項目を TMC207 投与期間中及び投与後の喀痰培養陰性化までの時間とし，喀痰検体を用いた MGIT 培養により定性的に評価した。

喀痰培養陰性化までの時間は，TMC207 投与開始日から，25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性化が認められた最初の日までの日数として，算出した。

主な副次評価項目：

培養陰性化の反応例（responder：喀痰培養陰性化が認められた被験者）及び無反応例（non-responder：喀痰培養陰性化が認められなかった被験者）の割合を評価した。TMC207 投与開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

- responder（missing=failure 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化せず，かつ早期中止しなかった被験者
- non-responder（missing=failure 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」，「陰性化が認められた後に再陽性化（若しくは早期中止／治験終了後に 1 回，再陽性化）」，又は最終評価結果に関わらず早期中止した被験者。なお，missing=failure 解析では，喀痰培養陰性化が認められなかった場合は，各被験者の最終評価時点で評価を打ち切ったが，end-censored missing=failure 解析では，規定された最終評価時点まで「陰性化せず」とし，打ち切りを規定された最終評価時点とした。
- responder（no overruling 解析）：喀痰培養陰性化が認められた後に再陽性化（又は早期中止／治験終了後に 1 回，再陽性化）しなかった被験者
- non-responder（no overruling 解析）：最終評価の喀痰培養が「陰性化せず」，又は「陰性化が認められた後に再陽性化（又は早期中止／治験終了後に 1 回，再陽性化）」であった被験者

International expert consensus group の定義に基づき以下に該当した場合，治癒したと定義した。

- 治験を終了し，本治験の最後の 12 カ月間に連続して（30 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 5 回連続して）喀痰培養陰性化が認められた MDR-TB 感染患者
- 上記期間中に 1 回のみ喀痰培養陽性が認められた場合でも，30 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より，3 回以上連続して喀痰培養陰性化が認められれば，治癒したと判断した。

薬物動態

Week 2，12，24 の治験薬投与前に血液検体を採取し，liquid chromatography mass spectrometry/mass spectrometry（LC-MS/MS）法を用いて血漿中ベダキリン及び *N*-モノ脱メチル化ベダキリン濃度を測定した。

母集団薬物動態モデルを用いて，投与前血漿中濃度（C_{0h}），投与間隔内の血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{τ}），及び平均血漿中濃度（C_{AVG}）を推定した。

最終解析では，以下の薬物動態／薬力学関連性の結果を示す。

・ ベダキリンの C_{AVG} と安全性（死亡，肝毒性）との関連性

・ ベダキリンの C_{0h}，C_{AVG}，C_{AVG}／最小発育阻止濃度（MIC），及び C_{AVG} と喀痰培養陰性化の関連性

安全性

安全性は記述統計量を用いて要約した。同意説明文書への署名時から治験終了時までに認められたすべての有害事象の発現割合を期間ごとに，器官別大分類及び基本語別で集計した。

最終解析における期間の区分を表 2.7.6.14.2-1 に示す。

最終解析では，本治験を 4 つの期間（スクリーニング期，治験薬投与期，結核治療期及び結核無治療追跡調査期）に分類した。なお，治験薬投与期は結核治療期に含まれる。

表 2.7.6.14.2-1 最終解析における期間の区分

スクリーニング期	同意説明文書への署名日から TMC207 投与開始前日まで
治験薬投与期	TMC207 投与開始日から TMC207 投与終了日の 1 週間後まで
結核治療期	TMC207 投与開始日から TMC207 又は background regimen（BR）薬投与終了日の 1 週間後まで
結核無治療追跡調査期	結核治療期終了日から治験終了日まで

(4) 結果

解析対象集団

ITT 解析対象集団は 233 例，mITT 解析対象集団は 205 例であった。

ITT 解析対象集団のうち，mITT 解析対象集団から除外された 28 例の除外理由を表 2.7.6.14.2-2 に示す。

表 2.7.6.14.2-2 mITT 解析対象集団からの除外理由（ITT 解析対象集団）

ITT subjects and reason for exclusion from mITT	
	TMC207/BR
	ITT
Analysis Set: Number of Subjects	233
Included in mITT	205 (88.0%)
Excluded from mITT	28 (12.0%)
DS-TB (not resistant to both INH and RMP)	3 (1.3%)
No Positive MGIT at Screening/Baseline	25 (10.7%)

INH: isoniazid; RMP: rifampicin.

治験の中止理由

治験の中止理由を表 2.7.6.14.2-3 に示す。

179 例が治験を終了し，そのうち 32 例が治験終了時に BR 薬の投与を継続中であった。ITT 解析対象集団の 33.0%で治験実施計画書からの重大な逸脱が報告された。最も多く認められた重大な逸脱は，BR 薬の投与中断（2 週間を超えて 2 剤以下の投与）であり，19.3%の被験者で報告された。

表 2.7.6.14.2-3 治験の中止理由

Study Termination		
	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Completed	179 (76.8%)	160 (78.0%)
Discontinued	54 (23.2%)	45 (22.0%)
Adverse event or MDR-TB related event	17 (7.3%)	15 (7.3%)
Subject ineligible to continue the study	5 (2.1%)	3 (1.5%)
Subject lost to follow-up	8 (3.4%)	6 (2.9%)
Subject non-compliant	11 (4.7%)	11 (5.4%)
Subject withdrew consent	12 (5.2%)	9 (4.4%)
Other	1 (0.4%)	1 (0.5%)

n: number of subjects with that observation

人口統計学的及び疾患特性

人口統計学的特性を表 2.7.6.14.2-4 に，疾患特性を表 2.7.6.14.2-5 に示す。

表 2.7.6.14.2-4 人口統計学的特性

Demographic Data		
	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
Gender, n (%)		
Female	83 (35.6%)	73 (35.6%)
Male	150 (64.4%)	132 (64.4%)
Age (years)		
Median Range	32.0 (18; 68)	32.0 (18; 68)
Race, n (%)[a]		
American Indian or Alaska Native	8 (3.4%)	6 (2.9%)
Asian	89 (38.2%)	84 (41.0%)
Black or African American	75 (32.2%)	67 (32.7%)
White	61 (26.2%)	48 (23.4%)
Ethnic origin, n (%)		
Hispanic or Latino	17 (7.3%)	13 (6.3%)
Not Hispanic or Latino	216 (92.7%)	192 (93.7%)
Body weight (kg)		
Median Range	57.0 (30; 113)	57.0 (30; 113)
Body height (cm)		
Median Range	169.0 (145; 203)	169.0 (145; 203)
BMI (kg/m^2)		
Median Range	19.9 (13; 37)	19.8 (13; 37)

Demographic Data		
	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Pooled centers, n (%)[b]		
Asia (Other)	33 (14.2%)	31 (15.1%)
China	51 (21.9%)	50 (24.4%)
Eastern Europe	52 (22.3%)	41 (20.0%)
South Africa	79 (33.9%)	70 (34.1%)
South America	18 (7.7%)	13 (6.3%)

N: number of subjects with data; n: number of subjects with that observation
[a] Classification is based on the race description in the CRF template, no US sites participated in this study.
[b] Individual centers with low numbers of randomized subjects were pooled together based on geographic region to account for possible differences in resistance patterns.

表 2.7.6.14.2-5 疾患特性

Baseline Disease Characteristics		
	TMC207/BR	
	ITT	mITT
Analysis Set: Number of Subjects	233	205
HIV Status		
N	225	198
Negative	216 (96.0%)	190 (96.0%)
Positive	9 (4.0%)	8 (4.0%)
Lung Cavitations		
N	233	205
No Cavitations or Cavitations <2 cm	85 (36.5%)	70 (34.1%)
Cavitations ≥2 cm in one lung only	120 (51.5%)	108 (52.7%)
Cavitations ≥2 cm in both lungs	28 (12.0%)	27 (13.2%)
Extent of resistance of *M. tuberculosis* strain[a]		
N	233	205
DS-TB	3 (1.3%)	0
MDR-TB	230 (98.7%)	205 (100.0%)
$MDR_{H\&R}$-TB	93 (39.9%)	93 (45.4%)
pre-XDR-TB	44 (18.9%)	44 (21.5%)
pre-XDR-TB Fluoroquinolone Resistant	31 (13.3%)	31 (15.1%)
pre-XDR-TB Injectable Resistant	13 (5.6%)	13 (6.3%)
XDR-TB	38 (16.3%)	37 (18.0%)
Previous use of second line TB drugs		
N	233	205
No	30 (12.9%)	28 (13.7%)
Yes	203 (87.1%)	177 (86.3%)

N: number of subjects with data; INH: isoniazid; RMP: rifampicin.
[a] For 55 subjects in the ITT population and 31 subjects in the mITT population, no confirmation from the central laboratory of INH and RMP resistance was available. These subjects were considered MDR based on the subject's medical history (local results).

有効性

TMC207 投与開始日から 25 日間以上の間隔で採取した喀痰検体より 2 回連続して喀痰培養陰性が認められた場合，喀痰培養陰性化と定義した。

主要評価項目：

mITT 解析対象集団における喀痰培養陰性化までの時間の中央値（missing=failure 解析）は 84 日であった。end-censored missing=failure 解析及び no overruling 解析による喀痰培養陰性化までの時間の中央値は，それぞれ 85 及び 57 日であった。

主な副次評価項目：

mITT 解析対象集団における喀痰培養陰性化率を表 2.7.6.14.2-6 に，Week 24 の喀痰培養の結果ごとの喀痰培養陰性化率（missing=failure 解析）を表 2.7.6.14.2-7 に，最終評価時点のサブグループごとの喀痰培養陰性化率を表 2.7.6.14.2-8 に示す。

本解析に用いたデータセットは，Week 24 までのデータ及び最終評価時点までのデータとした。

MDR-TB による肺結核症患者に，TMC207 を被験者個別の多剤併用療法に併用投与したとき，最終評価時点の喀痰培養陰性化率は 72.2%であった。

International expert consensus group の定義に基づき，125 例（61.0%）が治験終了時に治癒した。

Week 24 に responder で，最終評価時点でも responder であった被験者は 139 例（85.3%）であり（missing=failure 解析），Week 24 の喀痰培養陰性化は最終評価時点の転帰に対する恒久的かつ予測因子となるサロゲートマーカーであることが支持された。

その他のサブグループの解析で，ベースライン時にリネゾリドを投与していた被験者（12 例）における最終評価時点の喀痰培養陰性化率は，mITT 解析対象集団全体の陰性化率と同程度であった。

ベースライン時に XDR-TB 感染が確認された被験者のうち，ベースライン後に喀痰培養陰性化が認められた被験者は 26 例であり，26 例全例で最終評価時点に再燃を認めなかった。また，26 例中 17 例が，結核無治療追跡調査期に移行した。XDR-TB 感染被験者でベースライン特性，BR 薬，及び治験薬投与状況から確認された良好なコンプライアンスに加え，DST の結果に基づいた個別化した治療により，転帰が良好であったと考えられた。これらの結果より，XDR-TB 感染患者に対して個別化された BR 薬に TMC207 を併用投与することで，十分な喀痰培養陰性化及び再燃防止効果を得られることが示された。

表 2.7.6.14.2-6 喀痰培養陰性化率（mITT 解析対象集団）

Culture Conversion Rates; mITT		
	Treatment	
	TMC207/BR	
	N	n (%)
Week 24		
Primary (M=F)[a]	205	163 (79.5%)
No Overruling[b]	205	167 (81.5%)
Endpoint		
Primary (M=F)[a]	205	148 (72.2%)
No Overruling[b]	205	172 (83.9%)

N: number of subjects with data, n: number of subjects with that observation
[a] Sputum culture conversion (defined as 2 consecutive negative cultures from sputa collected at least 25 days apart; all intermediate cultures have to be negative as well) had occurred, was not followed by a confirmed positive MGIT result, and the subject did not discontinue during the time frame of interest.
[b] Sputum culture conversion had occurred and was not followed by a confirmed positive MGIT result.

表 2.7.6.14.2-7 Week 24 の喀痰培養の結果ごとの喀痰培養陰性化率
（missing=failure 解析）（mITT 解析対象集団）

Culture Conversion - Categorization by Week 24 Culture Conversion (M=F); mITT

	TMC207/BR	
	Response at Week 24	Non-Response at Week 24
Analysis Set: Number of Subjects	163	42
Response at Endpoint	139 (85.3%)	9 (21.4%)
Non-Response at Endpoint	24 (14.7%)	33 (78.6%)
Death - Total[a]	4 (2.5%)	10 (23.8%)
Death - Death BUT Converted	3 (1.8%)	0
Death - Failure to Convert	0	10 (23.8%)
Death - Relapse	1 (0.6%)	0
Discontinued BUT Converted	16 (9.8%)	5 (11.9%)
Failure to Convert	0	15 (35.7%)
Relapse[b,c]	4 (2.5%)	3 (7.1%)

n: number of subjects with that event
Deaths shown are those which occurred up to and including the week 120 analysis window. No deaths were reported beyond the Week 120 window.
[a] Two of the 16 subjects in the ITT population who died during the study or long term follow-up for survival were excluded from the mITT population and are therefore not presented in this table. Both subjects did not have a positive MGIT result at screening.
[b] Relapse: having a confirmed positive sputum culture (or a single positive sputum culture after which the subject discontinued) during or after treatment after having been defined converted with isolation of a *M. tuberculosis* strain with the same genotype compared to baseline or with unknown genotype. Recurrence with isolation of an *M. tuberculosis* strain with a different genotype compared to baseline was considered reinfection.
[c] None of the subjects experiencing relapse were infected with an XDR-TB strain.

表 2.7.6.14.2-8 最終評価時点のサブグループごとの喀痰培養陰性化率
（missing=failure 解析）（mITT 解析対象集団）

Culture Conversion Rates (Endpoint, Primary M=F) by Subgroups; mITT

	Treatment group	
	TMC207/BR	
	N	n (%)
Sex		
Female	73	54 (74.0%)
Male	132	94 (71.2%)
Age [years]		
≥18 - ≤45	160	115 (71.9%)
>45 - ≤65	43	31 (72.1%)
>65	2	2 (100.0%)
Race[a]		
American Indian or Alaska Native	6	5 (83.3%)
Asian	84	70 (83.3%)
Black or African American	67	39 (58.2%)
White	48	34 (70.8%)
Cavitation		
No cavitations or cavitations <2 cm	70	57 (81.4%)
Cavitations ≥2 cm in one lung only	108	73 (67.6%)
Cavitations ≥2 cm in both lungs	27	18 (66.7%)
Pooled Center		
Asia (Other)	31	24 (77.4%)
China	50	43 (86.0%)
Eastern Europe	41	31 (75.6%)
South-Africa	70	42 (60.0%)
South-America	13	8 (61.5%)
HIV Status at Baseline		
Negative	190	140 (73.7%)
Positive	8	3 (37.5%)

Culture Conversion Rates (Endpoint, Primary M=F) by Subgroups; mITT

	Treatment group	
	TMC207/BR	
	N	n (%)
Extent of Resistance to *M. tuberculosis* Strain		
$MDR_{H\&R}$-TB	93	68 (73.1%)
Pre-XDR-TB	44	31 (70.5%)
Pre-XDR-TB Fluoroquinolone Resistant	31	23 (74.2%)
Pre-XDR-TB Injectable Resistant	13	8 (61.5%)
XDR-TB	37	23 (62.2%)
Previous use of Second Line Drugs		
Newly diagnosed	28	23 (82.1%)
Non-newly diagnosed	177	125 (70.6%)
Baseline PZA Susceptibility [MGIT960]		
Resistant	135	96 (71.1%)
Susceptible	38	25 (65.8%)
Number of active drugs in baseline BR (Validated critical concentrations)[b]		
0	8	7 (87.5%)
1	27	15 (55.6%)
2	20	11 (55.0%)
3	65	52 (80.0%)
4	35	26 (74.3%)
5	11	5 (45.5%)
6	1	0 (0 %)
Baseline Albumin grades		
Grade 0	167	126 (75.4%)
Grade 1	15	10 (66.7%)
Grade 2	22	12 (54.5%)
Grade 3	1	0 (0%)
Baseline BMI		
<18	49	35 (71.4%)
≥18-<20	59	40 (67.8%)
≥20-<25	77	57 (74.0%)
≥25	20	16 (80.0%)
Baseline AFB score		
0	38	34 (89.5%)
0.5	60	44 (73.3%)
1	42	32 (76.2%)
2	34	22 (64.7%)
3	31	16 (51.6%)

N: number of subjects with data, n: number of subjects with that observation
[a] Classification is based on the race description in the CRF template, no US sites participated in this study.
[b] As drug susceptibility testing was not performed for all anti-TB drugs, some drugs are not accounted for. Drug susceptibility testing for drugs with validated critical concentrations was done for: isoniazid (INH), rifampicin (RMP), pyrazinamide (PZA), ethambutol (EMB), streptomycin (SM), kanamycin (KAN), capreomycin (CAP), ofloxacin (OFL), para-aminosalicylic acid (PAS)-C, and ethionamide (ETH).

その他の副次評価項目：

ベースライン時及び Week 24 の MGIT 陽性シグナルまでの時間（平均値±標準誤差）は，15.03±0.700 日及び 37.54±0.774 日であり，治験開始後最初の 20 週間で経時的に増加した。

ベースライン時から再燃までの時間（中央値）は 382 日であった。

ベースライン及び最終評価時点に胸部 X 線を撮影した mITT 解析対象集団のうち，最終評価時点に 101 例（50.8%）で肺の空洞に変化が認められず，96 例（48.2%）で改善，2 例（1.0%）で悪化した。微生物学的転帰は，肺の空洞が不変の被験者と比較して，改善した被験者で良好であった。

ベースライン時に Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）調査票に報告された症状は少数であり，重症度は低かった。ベースライン時に報告された最も高度な症状は，咳嗽，不調感，咽喉及び／又は肺の粘液，疲労／脱力であった。治験終了時に 75.4%の被験者で症状が改善（TSP スコアが減少）し，8.7%で不変，15.9%で悪化した。改善が最も多く認められた症状は，咳嗽，疲労／脱力，及び不調感であった。ベースライン時に症状を有する responder では，症状が改善した被験者は，悪化した被験者より多かった。non-responder の被験者数が少ないという制限もあり，MGIT 結果と TSP 症状から微生物学的転帰の臨床的相関性を結論付けることはできなかった。

体重が不変の被験者の割合は，responder と non-responder で同程度であった。体重の増加率が 5%超の被験者の割合は responder で 55.2%，non-responder で 31.3%であった。体重の減少率が 5%超の被験者の割合は responder で 6.4%，non-responder で 21.9%であった。

薬剤感受性検査

TMC207 の MIC の測定には，2 つの方法［固形培地（7H11 寒天培地）及び液体培地（7H9 培養液）を用いた REMA 法］を用いた。本治験総括報告書では固形培地（7H11 寒天培地）を用いた方法による TMC207 の MIC の結果を示す。

TMC207 のベースライン時の発育阻止濃度は，162 例（97.0%）の分離株で 0.12 μg/mL 以下であった。ペアデータがある 24 例中 15 例の分離株で，TMC207 の MIC が最終評価時点にベースラインから 4 倍以上増加した。これら 15 例中 11 例で，最終評価時点の MIC が 0.24 μg/mL 以上であった。ベースライン時の TMC207 の MIC と responder の割合に明確な相関性は認められなかった。

最終評価時点の TMC207 以外の抗結核薬に対する DST（7H11 寒天培地，ピラジナミドについては MGIT）の結果，1 種類以上の抗結核薬に対する耐性株が認められた被験者は，ベースライン後に DST 結果がある 34 例中 17 例であった。クロファジミンに対する耐性株が認められた被験者は 10 例，オフロキサシンに対する耐性株が認められた被験者は 4 例，エチオナミド，エタンブトール及び thiacetazone に対する耐性株が認められた被験者は，各 3 例であった。その他の BR 薬に対する耐性株が認められた被験者は，いずれも 2 例以下（オーグメンチン，パラアミノサリチル酸カルシウム及びピラジナミドに対する耐性株がそれぞれ 2 例，カプレオマイシン及びリネゾリドに対する耐性株がそれぞれ 1 例）であった。以上より，最も多く認められた耐性株はクロファジミンに対する耐性株であった。オーグメンチン，クロファジミン，リネゾリド及び thiacetazone のブレイクポイントは不明であることから，これらの結果の解釈には注意が必要である。ベースラインに pre-超多剤耐性結核（pre-XDR）-TB 感染が認められた 3 例の non-responder については，治験終了時の *M. tuberculosis*（結核菌）は XDR-TB であった。

TMC207 とその他の抗結核薬との交差耐性を評価した結果，TMC207 の MIC がベースラインから 4 倍以上増加した分離株では，クロファジミンにも耐性化しやすい傾向が認められた。TMC207 の MIC が高値の場合，クロファジミンに対する感受性が低下することは立証されていないが，上記より，TMC207 とクロファジミンの耐性変化のメカニズムが同一であることが示唆された。

薬物動態／薬力学

薬物動態［ベダキリンの C_{0h}，C_{AVG}，又は C_{AVG}/MIC（7H11 寒天培地）］と喀痰培養陰性化率に，明確な関連性は認められなかった。

安全性

有害事象：

ITT 解析対象集団における有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）を表 2.7.6.14.2-9 に，10%超の被験者で認められた有害事象の発現割合（治験薬投与期及び結核治療期）を表 2.7.6.14.2-10 に示す。

ITT 解析対象集団のうち 16 例（6.9%）が治験期間中又は治験終了後に死亡した。ベースラインから死亡までの時間（中央値）は 443 日であった。治験期間中に死亡した 12 例のうち，10 例が結核治療期に死亡し（そのうち 3 例は治験薬投与期に死亡），2 例が結核無治療追跡調査期に死亡した。これら 12 例のうち 2 例（被験者 209-0046：結核無治療追跡調査期に死亡，被験者 209-0077：結核治療期に死亡）はスクリーニング時の喀痰培養陽性が確定できなかったため，mITT 解析対象集団から除外された。さらに，生存確認フォローアップ時に 4 例が死亡した。結核又は結核に関連した疾患により死亡した 9 例（5 例が治験期間中に，4 例が生存確認フォローアップ時に死亡）のうち，1 例（被験者 209-0046：スクリーニング時に喀痰培養陽性が確定できなかったため mITT 解析対象集団から除外）以外の全例で，喀痰培養陰性化が認められない又は再燃が認められた。治験期間中に死亡に至った重篤な有害事象は，結核（5 例），うっ血性心不全，肺感染，肺炎，腎機能障害，喀血，呼吸不全及び高血圧（各 1 例）であった。死亡に至った重篤な有害事象の TMC207 との因果関係は，腎機能障害（嘔吐，脱水後に発現）の「多分なし」を除き，すべて「関連なし」と治験担当医師により判断された。

結核治療期の重篤な有害事象の発現例数は 47 例（20.2%）であり，そのうち 1 例で TMC207 との因果関係が「ほぼ確実」の有害事象（心電図 QT 延長）が認められた。TMC207 の投与中止に至った有害事象の発現例数は 6 例（2.6%）であった。TMC207 の投与中止に至った有害事象の基本語別の発現例数は，いずれも 1 例のみであった。

結核治療期の有害事象発現割合は 94.0%であり，TMC207 と関連性がある有害事象発現割合は 33.0%であった。2.0%以上に認められた TMC207 と関連性がある有害事象は，嘔吐，悪心，頭痛，関節痛，そう痒症，四肢痛，不眠症及び下痢であった。結核治療期の Grade 3 又は 4 の有害事象発現割合は，33.5%であった。1.0%以上に認められた Grade 3 又は 4 の有害事象は，高尿酸血症，血中尿酸増加，AST 増加，貧血及び結核であった。

結核治療期に標準検索式（SMQ）[a]により横紋筋融解／ミオパチー関連事象に特定された有害事象はなかった。Grade 3 又は 4 の急性膵炎関連事象（SMQ）の発現割合は 3.0%であり，Grade 4 は高ビリルビン血症の 1 例のみであった。トルサード　ド　ポアン／QT 延長関連事象（SMQ）の発現割合は 4.3%であった。そのうち，Grade 3 は QT 延長の 1 例のみであり，本事象は TMC207 の投与中止に至った重篤な有害事象として報告された。重篤な有害事象を含む，TMC207 と関連性があると判断された心電図 QT 延長の発現例数は 4 例（1.7%）であった。有害事象として報告されたトルサード　ド　ポアン又は重篤な心室性不整脈はなかった。結核治療期に Grade 3 又は 4 の重症皮膚副作用関連事象（SMQ）は認められなかった。結核治療期の薬剤に

関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現例数は，42 例（18.0%）であった。治験期間中の Grade 3 又は 4 の薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現例数は 16 例（6.9%）であった。結核治療期に重篤な有害事象として報告された薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）は，2 例（肝炎及び肝障害）であった。TMC207 と関連性があると判断された，薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現例数は 4 例（1.7%）であったが，そのうち 3 例が回復した。1 例で有害事象として AST 増加及び ALT 増加が報告され，TMC207 投与を一時的に中断した。当該被験者の AST 値及び ALT 値はスクリーニング時に Grade 1 であったが，治験終了までに悪化（Grade 3/4）した。

[a] SMQ は 1 つ以上の器官別大分類に含まれる用語を，特定の医学的状態に関連付け，グループ化する際に用いられる。同一の被験者で 1 つの SMQ カテゴリーに特定された有害事象が複数であっても，SMQ の事象数を 1 としてカウントした。

表 2.7.6.14.2-9 有害事象の要約（治験薬投与期及び結核治療期）（ITT 解析対象集団）

Summary Table of Adverse Events Reported During the Treatment Phases

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
AE category, n (%)		
in ITT	233 (100.0%)	233 (100.0%)
With at least one AE	212 (91.0%)	219 (94.0%)
With at least one SAE	15 (6.4%)	47 (20.2%)
With at least one AE of at least grade 2	130 (55.8%)	167 (71.7%)
With at least one AE of at least grade 3	45 (19.3%)	78 (33.5%)
With at least one AE of at least grade 4	5 (2.1%)	24 (10.3%)
With at least one AE leading to a permanent stop of TMC207	6 (2.6%)	6 (2.6%)
With at least one AE leading to a permanent stop of BR	49 (21.0%)	73 (31.3%)
With at least one AE considered at least possibly related to TMC207 by the investigator	77 (33.0%)	77 (33.0%)
With at least one SAE considered at least possibly related to TMC207	1 (0.4%)	1 (0.4%)
With at least one AE leading to a permanent stop of TMC207 considered at least possibly related to TMC207	1 (0.4%)	1 (0.4%)

n: number of subjects with 1 or more events
The Overall Treatment phase encompasses the Investigational Treatment phase.

表 2.7.6.14.2-10 10%超の被験者で認められた有害事象の発現割合
（治験薬投与期及び結核治療期）（ITT 解析対象集団）

Adverse Events Reported in >10% of Subjects During the Overall Treatment Phase (Regardless of Severity and Drug Relatedness) by Body System and Preferred Term; ITT

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall treatment
Analysis Set: Number of Subjects	233	233
All events , n (%)	212 (91.0%)	219 (94.0%)
Body System or Organ Class		
Dictionary-derived term		
胃腸障害	74 (31.8%)	91 (39.1%)
悪心	27 (11.6%)	35 (15.0%)
下痢	18 (7.7%)	27 (11.6%)
嘔吐	21 (9.0%)	27 (11.6%)
感染症および寄生虫症	48 (20.6%)	84 (36.1%)
臨床検査	58 (24.9%)	83 (35.6%)
代謝および栄養障害	57 (24.5%)	71 (30.5%)
高尿酸血症	32 (13.7%)	36 (15.5%)
筋骨格系および結合組織障害	58 (24.9%)	69 (29.6%)
関節痛	29 (12.4%)	35 (15.0%)
神経系障害	44 (18.9%)	61 (26.2%)
頭痛	21 (9.0%)	31 (13.3%)
皮膚および皮下組織障害	45 (19.3%)	58 (24.9%)
全身障害および投与局所様態	43 (18.5%)	57 (24.5%)
呼吸器，胸郭および縦隔障害	30 (12.9%)	57 (24.5%)
耳および迷路障害	32(13.7%)	41 (17.6%)
眼障害	28 (12.0%)	34 (14.6%)
精神障害	24 (10.3%)	34 (14.6%)
血液およびリンパ系障害	14 (6.0%)	31 (13.3%)
心臓障害	18 (7.7%)	25 (10.7%)

n: number of subjects with 1 or more events
The Overall Treatment phase encompasses the Investigational Treatment phase.

臨床検査値：

治験期間中に認められた臨床検査値の変動を評価する際には，多数の被験者でベースライン時から抗結核薬が投与されていたこと，及び治験薬投与期（24 週間）終了後も BR 薬投与が継続していたことを考慮すべきである。

結核治療期に被験者の 20%以上で認められたグレード分類に該当した臨床検査値異常は，AST 増加，高尿酸血症，高ナトリウム血症，血漿中プロトロンビン時間，ALT 増加，GGT 増加及び高血糖であった。結核治療期に被験者の 20%以上で認められたグレード分類に該当しなかった臨床検査値異常は，基準値を上回るクレアチンホスホキナーゼ，ガストリン，ペプシノゲン I 及び II，好中球（%），基準値を下回る総コレステロール，赤血球数であった。

結核治療期に被験者の 3.0%以上で認められた Grade 3 又は 4 の臨床検査値異常は，高尿酸血症，AST 増加，GGT 増加，白血球数増加，ALT 増加及び高血糖であった。Grade 3 又は 4 の高尿酸血症が認められた 29 例はピラジナミドを投与していた。ピラジナミドは，尿酸値増加との関連性が認められている。結核治療期に Grade 3 又は 4 の高血糖が認められた 7 例のうち，6 例が糖尿病の既往歴があり，他の 1 例（被験者番号 209-0048）でスクリーニング時に Grade 4 の高血糖が認められた。

Week 32（TMC207 の最終投与から 58 日後）に，1 例の臨床検査値が Hy's Law の基準に該当した。Grade 3 又は 4 の有害事象，及び Grade 4 の重篤な有害事象として肝障害（医師報告用語：肝

機能検査値異常）が報告された。本事象は治験担当医師により TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。本被験者は肝障害から回復した。肝毒性が認められる 4 つの BR 薬（レボフロキサシン，プロチオナミド，ピラジナミド及びエチオナミド）を使用していたため，医学的評価は困難であった。Temple's Corollary の臨床検査基準に該当した異常値が認められた被験者は 22 例（9.4%）であり，治験薬投与期に 9 例で，治験薬投与期後に 13 例で認められた。

心電図：

Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔（平均値）は，治験薬投与期に増加した。QTcF 間隔の増加は Week 2 に顕著で，Week 8～24 にはベースラインからの増加が 10 ms を超えた。Week 24 以降（すなわち，TMC207 投与終了後）に，QTcF 間隔は徐々に減少した。その他の心電図に，臨床的に重要な又は一貫した経時的な変動は認められなかった。

結核治療期に QTcF 間隔が 450～480 ms であった被験者は 36 例（15.5%）であった。QTcF 間隔が 480～500 ms であった被験者は 5 例（2.2%）であり，そのうち 1 例で QTcF 間隔がベースラインから 60 ms を超えて増加した。2 例（0.9%）の被験者では，クロファジミンを投与中に QTcF 間隔が 500 ms を超えた［1 例目は Week 36（治験薬投与期終了後）に QTcF 間隔が 514 ms，2 例目は TMC207 最終投与日に QTcF 間隔が 516 ms 及び Week 36 に 529 ms］。

バイタルサイン及び身体所見：

バイタルサインに，臨床的に重要な又は一貫した経時的な変動は認められなかった。ベースライン後に身体所見の異常が認められた被験者数について，すべての項目でベースラインと同程度又は経時的な減少が認められた。呼吸器系関連の異常が認められた被験者の割合は，ベースラインに 65.2%，Week 24 に 33.7%，Week 48 に 32.5%，Week 120 に 42.4%，結核無治療追跡調査期に 15.3%であり，ベースライン後に顕著に減少した。

薬物動態／薬力学関連性：

治験期間中又は治験終了後に死亡した被験者（10 例）とその他の被験者で，Week 24 のベダキリンの C_{AVG}（中央値）に顕著な差は認められなかった（968.35 ng/mL 及び 1075.05 ng/mL）。死亡した被験者の C_{AVG} の範囲は 209.9～1620.4 ng/mL，その他の被験者の範囲は 156.0～2705.1 ng/mL であった。また，結核治療期に Grade 3 又は 4 の薬剤に関連する肝障害関連事象（SMQ）が認められた 15 例，又は肝関連の重篤な有害事象が認められた 2 例における TMC207 の C_{AVG} の範囲は，これらが認められなかった被験者と同様であった。

結論

喀痰塗抹陽性の MDR-TB による肺結核症と診断された患者に，TMC207 を被験者個別の多剤併用療法に併用投与したときの，Week 24 及び治験終了時の喀痰培養陰性化率は 79.5%及び 72.2%であった。International expert consensus group の定義に基づき，治験終了時に 125 例（61.0%）が治癒した。Week 24 に responder で，最終評価時点でも responder であった被験者は 139 例（85.3%）であり（missing=failure 解析），Week 24 の喀痰培養陰性化は，最終評価時点の転帰に

対する恒久的かつ予測因子となるサロゲートマーカーであることが支持された。最終評価時点の喀痰培養陰性化率は XDR-TB，pre-XDR-TB，並びに pre-XDR 及び XDR-TB を除いた MDR-TB（$MDR_{H\&R}$-TB）感染が認められた被験者で，それぞれ 62.2%，70.5%及び 73.1%であった。233 例中 179 例が治験を終了し，32 例が終了時に BR 薬投与を継続中であった。

ベースライン時に XDR-TB 感染が確認された被験者のうち，ベースライン後に喀痰培養陰性化が認められた被験者は 26 例であり，26 例全例で最終評価時点に再燃を認めなかった。また，26 例中 17 例が結核無治療追跡調査期に移行した。XDR-TB 感染被験者でベースライン特性，BR 薬，及び治験薬投与状況から確認された良好なコンプライアンスに加え，DST の結果に基づいた個別化した治療により，転帰が良好であったと考えられた。これらの結果より，XDR-TB 患者に対して個別化された BR 薬に TMC207 を併用投与することで，十分な喀痰培養陰性化率及び再燃防止効果が得られることが示された。

TMC207 を被験者個別の多剤併用療法に併用投与したとき，TMC207 の新たな安全性上の懸念は認められなかった。ITT 解析対象集団のうち 16 例（6.9%）が治験期間中又は治験終了後に死亡した。ベースラインから死亡までの時間（中央値）は 443 日であった。これら 16 例のうち，生存確認フォローアップ時に 4 例が死亡した。結核又は結核に関連した疾患により死亡した 9 例のうち，1 例以外の全例で，喀痰培養陰性化が認められない又は再燃した。治験期間中の Grade 3 又は 4 の薬剤に関連する肝障害関連事象（サブ SMQ）の発現例数は 16 例（6.9%）であった。TMC207 の最終投与から 58 日後に，1 例の臨床検査値が Hy's Law の基準に該当した。Grade 3 又は 4 の有害事象，及び Grade 4 の重篤な有害事象として肝障害（医師報告用語：肝機能検査値異常）が報告された。本事象は治験担当医師により TMC207 との因果関係は「関連なし」，BR 薬との因果関係は「ほぼ確実」と判断された。本被験者は肝障害から回復した。肝毒性が認められる 4 つの BR 薬を使用していたため，医学的評価は困難であった。結核治療期に AST/ALT 値が Temple's Corollary の臨床検査基準に該当した被験者は 22 例（9.4%）であった。QTcF 間隔の平均値は治験薬投与期に増加し，Week 8～24 にベースラインからの増加が 10 ms を超えた。TMC207 を多剤併用療法に 24 週間併用投与したとき，おおむね安全で，忍容性は良好であった。有害事象により治験薬投与を中止した被験者は少数であった（2.6%）。有害事象の重症度は主に軽度又は中等度であり，TMC207 と関連性がある有害事象は少なかった。

被験者による TSP 評価では，全体的に報告された症状は少数であり，重症度は低く，結核治療期に症状の改善が認められた。

薬物動態／薬力学関連性の評価では，被験者集団全体でベダキリンの薬物動態と安全性又は有効性評価項目との間に明確な関連性は認められなかった。

2.7.6.14.2.2　安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.2-11（治験薬投与期），表 2.7.6.14.2-12（結核治療期），表 2.7.6.14.2-13（結核無治療追跡調査期）に，治験薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.2-14（治験薬投与期），表 2.7.6.14.2-15（結核治療期）に，BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合を表 2.7.6.14.2-16（治験薬投与期），表 2.7.6.14.2-17（結核治療期）に示す。また，死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細（生存確認フォローアップ中に報告された死亡例も含む）を【2.7.6.14.3 項】に示す。

表 2.7.6.14.2-11 有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	212	91.0
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	14	6.0
貧血	3	1.3
好酸球増加症	4	1.7
鉄欠乏性貧血	1	0.4
白血球増加症	3	1.3
リンパ節炎	2	0.9
好中球減少症	1	0.4
好中球増加症	2	0.9
血小板減少症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	18	7.7
狭心症	1	0.4
不整脈	1	0.4
第一度房室ブロック	2	0.9
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
肺性心	2	0.9
左室肥大	1	0.4
動悸	4	1.7
洞性不整脈	2	0.9
洞性徐脈	1	0.4
洞性頻脈	1	0.4
上室性期外収縮	1	0.4
頻脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	32	13.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
耳および迷路障害		
難聴	4	1.7
両耳難聴	7	3.0
感音性難聴	3	1.3
片耳難聴	2	0.9
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	14	6.0
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
甲状腺機能低下症	3	1.3
眼障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
眼瞼炎	1	0.4
結膜出血	2	0.9
結膜炎	8	3.4
アレルギー性結膜炎	8	3.4
眼そう痒症	1	0.4
マイボーム腺機能不全	1	0.4
眼充血	1	0.4
翼状片	1	0.4
霧視	3	1.3
視力低下	2	0.9
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	74	31.8

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
腹痛	9	3.9
下腹部痛	1	0.4
上腹部痛	4	1.7
異常便	1	0.4
便秘	7	3.0
下痢	18	7.7
消化不良	9	3.9
鼓腸	2	0.9
胃炎	10	4.3
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9
歯肉腫脹	1	0.4
歯肉炎	1	0.4
舌痛	1	0.4
痔核	2	0.9
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	27	11.6
食道炎	1	0.4
直腸出血	1	0.4
歯痛	5	2.1
嘔吐	21	9.0
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	43	18.5
無力症	7	3.0
胸部不快感	2	0.9
胸痛	12	5.2
悪寒	1	0.4
疲労	3	1.3

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
熱感	2	0.9
インフルエンザ様疾患	1	0.4
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位浮腫	1	0.4
注射部位疼痛	13	5.6
倦怠感	1	0.4
腫瘤	1	0.4
疼痛	3	1.3
発熱	7	3.0
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
胆石症	2	0.9
肝機能異常	1	0.4
肝炎	2	0.9
肝毒性	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
過敏症	4	1.7
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	48	20.6
膿瘍	2	0.9
急性副鼻腔炎	1	0.4
カテーテル留置部位感染	1	0.4
膀胱炎	1	0.4
耳感染	1	0.4
毛包炎	4	1.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
真菌感染	1	0.4
皮膚真菌感染	1	0.4
胃腸炎	1	0.4
帯状疱疹	1	0.4
インフルエンザ	4	1.7
喉頭炎	1	0.4
肺感染	1	0.4
伝染性軟属腫	1	0.4
鼻咽頭炎	11	4.7
口腔カンジダ症	3	1.3
中耳炎	1	0.4
ウイルス性中耳炎	1	0.4
咽頭炎	5	2.1
肺炎	1	0.4
副鼻腔炎	1	0.4
白癬感染	1	0.4
歯膿瘍	1	0.4
結核	2	0.9
上気道感染	5	2.1
尿道炎	1	0.4
尿路感染	2	0.9
膣感染	2	0.9
ウイルス感染	2	0.9
外陰部膣カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	8	3.4
妊娠時の薬物曝露	1	0.4
前腕骨折	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
傷害、中毒および処置合併症		
損傷	1	0.4
関節捻挫	2	0.9
皮膚裂傷	1	0.4
サンバーン	1	0.4
外傷性潰瘍	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	58	24.9
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	3.9
血中アミラーゼ増加	2	0.9
血中ビリルビン増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	1.3
血中ガストリン増加	4	1.7
血中ブドウ糖異常	1	0.4
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中ナトリウム増加	2	0.9
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	17	7.3
尿中血陽性	3	1.3
心電図異常	2	0.9
心電図ＱＴ延長	6	2.6
心電図異常Ｔ波	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	6	2.6
心拍数増加	1	0.4
肝酵素上昇	7	3.0

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
臨床検査異常	4	1.7
単球数増加	1	0.4
好中球数増加	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	4	1.7
尿蛋白	2	0.9
尿中蛋白陽性	1	0.4
血沈亢進	2	0.9
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	4	1.7
体重増加	1	0.4
白血球数減少	2	0.9
白血球数増加	7	3.0
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	57	24.5
食欲減退	9	3.9
脱水	2	0.9
糖尿病	1	0.4
コントロール不良の糖尿病	1	0.4
高血糖	3	1.3
高脂血症	2	0.9
高ナトリウム血症	1	0.4
高トリグリセリド血症	1	0.4
高尿酸血症	32	13.7
低アルブミン血症	1	0.4
低カリウム血症	15	6.4
低ナトリウム血症	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	58	24.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
筋骨格系および結合組織障害		
関節痛	29	12.4
関節炎	3	1.3
背部痛	6	2.6
ばち状指	1	0.4
関節腫脹	3	1.3
筋拘縮	1	0.4
筋痙縮	4	1.7
筋力低下	1	0.4
筋骨格系胸痛	1	0.4
筋骨格痛	5	2.1
筋肉痛	7	3.0
筋炎	1	0.4
四肢痛	14	6.0
骨膜炎	1	0.4
足底筋膜炎	1	0.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	44	18.9
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	10	4.3
味覚異常	1	0.4
脳症	2	0.9
てんかん	1	0.4
頭痛	21	9.0
感覚鈍麻	4	1.7
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	2	0.9
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
傾眠	1	0.4
中毒性ニューロパチー	1	0.4
振戦	2	0.9
精神障害		
** CLASS TOTAL **	24	10.3
激越	1	0.4
不安	3	1.3
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	5	2.1
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	13	5.6
神経過敏	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	8	3.4
排尿困難	3	1.3
血尿	2	0.9
腎症	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
良性前立腺肥大症	1	0.4
乳房腫瘤	1	0.4
乳房痛	1	0.4
乳房圧痛	1	0.4
子宮頚部上皮異形成	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
月経困難症	3	1.3
女性化乳房	4	1.7
月経過多	3	1.3
頻発月経	1	0.4
腟分泌物	4	1.7
腟出血	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	30	12.9
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4
咳嗽	1	0.4
横隔膜ヘルニア	1	0.4
呼吸困難	6	2.6
労作性呼吸困難	1	0.4
鼻出血	1	0.4
喀血	12	5.2
水気胸	1	0.4
口腔咽頭不快感	1	0.4
口腔咽頭痛	5	2.1
咽頭浮腫	1	0.4
気胸	1	0.4
アレルギー性鼻炎	1	0.4
季節性鼻炎	1	0.4
鼻漏	3	1.3
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	45	19.3
ざ瘡	4	1.7
脱毛症	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
冷汗	1	0.4
皮膚炎	1	0.4
ざ瘡様皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
接触性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
過角化	1	0.4
爪の障害	1	0.4
そう痒症	13	5.6
全身性そう痒症	3	1.3
発疹	11	4.7
紅斑性皮疹	2	0.9
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
丘疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	1	0.4
蕁麻疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
高血圧	2	0.9
低血圧	1	0.4
静脈炎	1	0.4

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE01（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.6.14.2-12 有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	219	94.0
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	31	13.3
貧血	13	5.6
好酸球増加症	5	2.1
鉄欠乏性貧血	1	0.4
白血球増加症	3	1.3
白血球減少症	6	2.6
リンパ節痛	1	0.4
リンパ節炎	2	0.9
好中球減少症	1	0.4
好中球増加症	4	1.7
赤血球増加症	1	0.4
血小板減少症	4	1.7
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	25	10.7
狭心症	1	0.4
不整脈	1	0.4
第一度房室ブロック	2	0.9
徐脈	2	0.9
右脚ブロック	1	0.4
うっ血性心不全	2	0.9
肺性心	4	1.7
左室肥大	1	0.4
動悸	4	1.7
洞性不整脈	2	0.9
洞性徐脈	3	1.3
洞性頻脈	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
心臓障害		
上室性期外収縮	1	0.4
上室性頻脈	1	0.4
頻脈	1	0.4
心室性期外収縮	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
色盲	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	41	17.6
難聴	5	2.1
両耳難聴	8	3.4
感音性難聴	4	1.7
片耳難聴	2	0.9
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴力低下	2	0.9
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	18	7.7
鼓膜穿孔	1	0.4
回転性めまい	3	1.3
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
甲状腺機能低下症	6	2.6
眼障害		
** CLASS TOTAL **	34	14.6
眼瞼炎	1	0.4
結膜出血	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
眼障害		
結膜炎	9	3.9
アレルギー性結膜炎	8	3.4
眼痛	1	0.4
眼そう痒症	2	0.9
マイボーム腺機能不全	1	0.4
眼充血	1	0.4
羞明	1	0.4
翼状片	1	0.4
霧視	8	3.4
視力低下	2	0.9
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	91	39.1
腹部不快感	1	0.4
腹痛	14	6.0
下腹部痛	1	0.4
上腹部痛	8	3.4
異常便	1	0.4
アルコール性膵炎	1	0.4
アフタ性口内炎	1	0.4
便秘	9	3.9
齲歯	1	0.4
下痢	27	11.6
十二指腸潰瘍	1	0.4
消化不良	14	6.0
おくび	1	0.4
変色便	1	0.4
鼓腸	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	12	5.2
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	3	1.3
歯肉腫脹	1	0.4
歯肉炎	1	0.4
舌痛	1	0.4
痔核	2	0.9
裂孔ヘルニア	1	0.4
麻痺性イレウス	1	0.4
鼠径ヘルニア	2	0.9
悪心	35	15.0
食道炎	1	0.4
直腸出血	1	0.4
歯痛	7	3.0
嘔吐	27	11.6
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	57	24.5
無力症	9	3.9
胸部不快感	4	1.7
胸痛	17	7.3
悪寒	1	0.4
疲労	7	3.0
熱感	2	0.9
宿酔	1	0.4
インフルエンザ様疾患	6	2.6
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位浮腫	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
注射部位疼痛	15	6.4
倦怠感	1	0.4
腫瘤	1	0.4
浮腫	1	0.4
末梢性浮腫	4	1.7
疼痛	4	1.7
発熱	7	3.0
治療不成功	2	0.9
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	15	6.4
胆石症	3	1.3
肝嚢胞	1	0.4
肝機能異常	4	1.7
脂肪肝	1	0.4
肝炎	4	1.7
肝毒性	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	2	0.9
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
過敏症	4	1.7
季節性アレルギー	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	84	36.1
膿瘍	2	0.9
急性ＨＩＶ感染	1	0.4
急性副鼻腔炎	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
細菌性鼻炎	1	0.4
細菌尿	1	0.4
気管支炎	1	0.4
カンジダ症	1	0.4
カテーテル留置部位感染	1	0.4
膀胱炎	1	0.4
耳感染	1	0.4
毛包炎	4	1.7
真菌感染	2	0.9
皮膚真菌感染	2	0.9
胃腸炎	2	0.9
Ａ型肝炎	1	0.4
Ｃ型肝炎	1	0.4
帯状疱疹	2	0.9
インフルエンザ	9	3.9
喉頭炎	1	0.4
肺膿瘍	2	0.9
肺感染	3	1.3
リンパ節結核	1	0.4
伝染性軟属腫	1	0.4
鼓膜炎	1	0.4
鼻咽頭炎	17	7.3
口腔カンジダ症	3	1.3
外耳炎	1	0.4
中耳炎	2	0.9
ウイルス性中耳炎	1	0.4
咽頭炎	7	3.0
肺炎	4	1.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
レンサ球菌性膿皮症	1	0.4
膿気胸	1	0.4
膿胸	1	0.4
鼻炎	1	0.4
副鼻腔炎	3	1.3
白癬感染	1	0.4
扁桃炎	1	0.4
歯膿瘍	1	0.4
気管炎	1	0.4
結核	9	3.9
上気道感染	13	5.6
尿道炎	1	0.4
尿路感染	2	0.9
腟感染	2	0.9
水痘	2	0.9
前庭神経炎	1	0.4
ウイルス感染	5	2.1
外陰部腟カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	18	7.7
脳振盪	1	0.4
挫傷	2	0.9
妊娠前の薬物曝露	1	0.4
妊娠時の薬物曝露	1	0.4
眼外傷	1	0.4
顔面損傷	1	0.4
前腕骨折	1	0.4
損傷	2	0.9

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
傷害、中毒および処置合併症		
関節捻挫	2	0.9
処置による疼痛	2	0.9
肋骨骨折	1	0.4
皮膚裂傷	1	0.4
軟部組織損傷	1	0.4
サンバーン	1	0.4
外傷性潰瘍	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	83	35.6
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12	5.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	14	6.0
血中アミラーゼ増加	3	1.3
血中ビリルビン増加	2	0.9
血中コレステロール増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3	1.3
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	2	0.9
血中クレアチニン増加	4	1.7
血中ガストリン増加	4	1.7
血中ブドウ糖異常	1	0.4
血中ブドウ糖変動	2	0.9
血中ブドウ糖増加	2	0.9
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中カリウム増加	2	0.9
血中ナトリウム増加	3	1.3
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.4
血中トリグリセリド増加	2	0.9
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	20	8.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
尿中血陽性	5	2.1
心電図異常	2	0.9
心電図ＱＴ延長	8	3.4
心電図異常Ｔ波	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	10	4.3
グリコヘモグロビン増加	1	0.4
ヘモグロビン減少	1	0.4
心拍数増加	1	0.4
肝酵素上昇	12	5.2
ＨＩＶ検査陽性	1	0.4
臨床検査異常	4	1.7
単球数増加	2	0.9
好中球数増加	2	0.9
ペプシノーゲン１増加	6	2.6
総蛋白増加	1	0.4
尿蛋白	7	3.0
尿中蛋白陽性	1	0.4
肺機能検査値低下	1	0.4
血沈亢進	3	1.3
尿中赤血球陽性	2	0.9
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
尿円柱	1	0.4
体重減少	7	3.0
体重増加	1	0.4
白血球数減少	3	1.3
白血球数増加	9	3.9
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	71	30.5

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
代謝および栄養障害		
悪液質	2	0.9
食欲減退	13	5.6
脱水	2	0.9
糖尿病	1	0.4
コントロール不良の糖尿病	2	0.9
高アミラーゼ血症	1	0.4
高血糖	5	2.1
高脂血症	2	0.9
高ナトリウム血症	4	1.7
高トリグリセリド血症	3	1.3
高尿酸血症	36	15.5
低アルブミン血症	4	1.7
低コレステロール血症	1	0.4
低カリウム血症	19	8.2
低ナトリウム血症	1	0.4
肥満	1	0.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	69	29.6
関節痛	35	15.0
関節炎	4	1.7
背部痛	7	3.0
ばち状指	1	0.4
瘻孔	1	0.4
側腹部痛	1	0.4
関節腫脹	3	1.3
単関節炎	1	0.4
筋拘縮	1	0.4
筋痙縮	7	3.0

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
筋骨格系および結合組織障害		
筋力低下	1	0.4
筋骨格系胸痛	2	0.9
筋骨格痛	7	3.0
筋肉痛	8	3.4
筋炎	1	0.4
骨端症	1	0.4
四肢痛	17	7.3
関節周囲炎	2	0.9
骨膜炎	1	0.4
足底筋膜炎	2	0.9
変形性脊椎炎	1	0.4
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
基底細胞癌	1	0.4
血管腫	1	0.4
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	61	26.2
無嗅覚	1	0.4
灼熱感	1	0.4
手根管症候群	1	0.4
脳出血	1	0.4
脳血管発作	1	0.4
浮動性めまい	13	5.6
味覚異常	1	0.4
脳症	2	0.9
てんかん	1	0.4
頭痛	31	13.3
感覚鈍麻	8	3.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
虚血性脳梗塞	1	0.4
末梢性ニューロパチー	6	2.6
神経毒性	2	0.9
錯感覚	4	1.7
多発ニューロパチー	1	0.4
睡眠の質低下	1	0.4
感覚障害	1	0.4
傾眠	1	0.4
失神	2	0.9
中毒性ニューロパチー	1	0.4
振戦	2	0.9
視野欠損	1	0.4
声帯不全麻痺	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	34	14.6
異常行動	1	0.4
激越	1	0.4
アルコール症	1	0.4
不安	4	1.7
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	8	3.4
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	18	7.7
気分変化	1	0.4
神経過敏	1	0.4
人格障害	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
精神症状	1	0.4
精神病性障害	2	0.9
チック	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	11	4.7
排尿困難	3	1.3
血尿	2	0.9
腎症	1	0.4
蛋白尿	2	0.9
腎不全	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
尿管狭窄	1	0.4
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	22	9.4
無月経	1	0.4
良性前立腺肥大症	2	0.9
乳房腫瘤	1	0.4
乳房痛	1	0.4
乳房圧痛	1	0.4
子宮頚部上皮異形成	1	0.4
月経困難症	3	1.3
性器発疹	1	0.4
女性化乳房	5	2.1
機能性子宮出血	1	0.4
月経過多	3	1.3
陰茎分泌物	1	0.4
頻発月経	1	0.4
腟分泌物	5	2.1

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
膣出血	2	0.9
外陰膣そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	57	24.5
喘息	3	1.3
気管支痙攣	1	0.4
慢性閉塞性肺疾患	1	0.4
咳嗽	10	4.3
横隔膜ヘルニア	1	0.4
発声障害	1	0.4
呼吸困難	10	4.3
労作性呼吸困難	1	0.4
鼻出血	1	0.4
喀血	20	8.6
水気胸	2	0.9
口腔咽頭不快感	1	0.4
口腔咽頭痛	9	3.9
咽頭浮腫	1	0.4
胸膜痛	1	0.4
気胸	6	2.6
湿性咳嗽	3	1.3
肺胞内嚢胞	2	0.9
肺出血	1	0.4
ラ音	1	0.4
呼吸不全	1	0.4
アレルギー性鼻炎	1	0.4
季節性鼻炎	2	0.9
鼻漏	4	1.7

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
上気道の炎症	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	58	24.9
ざ瘡	6	2.6
脱毛症	2	0.9
冷汗	1	0.4
皮膚炎	1	0.4
ざ瘡様皮膚炎	2	0.9
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
接触性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
過角化	1	0.4
後天性リポジストロフィー	1	0.4
爪の障害	1	0.4
寝汗	1	0.4
爪甲脱落症	1	0.4
光線過敏性反応	1	0.4
そう痒症	18	7.7
全身性そう痒症	3	1.3
乾癬	1	0.4
発疹	13	5.6
紅斑性皮疹	2	0.9
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	2	0.9
丘疹	1	0.4
脂漏性皮膚炎	1	0.4
皮膚変色	1	0.4

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
皮膚色素過剰	1	0.4
蕁麻疹	3	1.3
乾皮症	1	0.4
外科および内科処置		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
白内障手術	1	0.4
肺手術	1	0.4
外科手術	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	14	6.0
コントロール不良の血圧	1	0.4
高血圧	10	4.3
低血圧	1	0.4
血液量減少性ショック	1	0.4
静脈炎	1	0.4

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE01（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.6.14.2-13 有害事象の発現割合（結核無治療追跡調査期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY ADVERSE EVENT		
** CLASS TOTAL **	40	24.2
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
貧血	1	0.6
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
鼓膜穿孔	1	0.6
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	4	2.4
下痢	1	0.6
消化不良	1	0.6
小腸炎	1	0.6
胃炎	1	0.6
悪心	1	0.6
歯痛	1	0.6
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
ワクチン接種部位腫脹	1	0.6
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
肝腫大	1	0.6
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
季節性アレルギー	1	0.6
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	13	7.9
気管支拡張症	1	0.6
気管支炎	2	1.2

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
感染症および寄生虫症		
ヘリコバクター性胃炎	1	0.6
インフルエンザ	1	0.6
下気道感染	1	0.6
肺膿瘍	1	0.6
真菌性足菌腫	1	0.6
鼻咽頭炎	1	0.6
咽頭炎	1	0.6
細菌性咽頭炎	1	0.6
肺炎	1	0.6
原発性異型肺炎	1	0.6
歯膿瘍	1	0.6
結核	3	1.8
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	4	2.4
妊娠前の薬物曝露	2	1.2
前腕骨折	1	0.6
創傷	1	0.6
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	15	9.1
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	4	2.4
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2	1.2
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.6
血中尿素増加	1	0.6
Ｃ－反応性蛋白増加	1	0.6
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.6
肝酵素上昇	1	0.6
好中球数減少	1	0.6
膵酵素増加	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
ペプシノーゲン１増加	1	0.6
血小板数減少	2	1.2
尿蛋白	1	0.6
トランスアミナーゼ上昇	1	0.6
体重減少	1	0.6
白血球数減少	3	1.8
白血球数増加	2	1.2
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
高尿酸血症	1	0.6
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	2	1.2
背部痛	1	0.6
側腹部痛	1	0.6
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.6
傾眠	1	0.6
精神障害		
** CLASS TOTAL **	2	1.2
不眠症	1	0.6
人格障害	1	0.6
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	8	4.8
気管支痙攣	1	0.6
呼吸困難	2	1.2
喀血	1	0.6
鼻閉	1	0.6
口腔咽頭痛	1	0.6

(Continued)

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
胸膜炎	1	0.6
アレルギー性鼻炎	1	0.6
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	2	1.2
乾癬	1	0.6
全身性皮疹	1	0.6

N = NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE
% = PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE01（5.3.5.2.2-2）

(46)

表 2.7.6.14.2-14 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	77	33.0
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
貧血	2	0.9
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
動悸	1	0.4
洞性徐脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
難聴	1	0.4
耳鳴	2	0.9
回転性めまい	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
結膜炎	2	0.9
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
上腹部痛	2	0.9
異常便	1	0.4
便秘	2	0.9
下痢	5	2.1
消化不良	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	3	1.3
胃食道逆流性疾患	1	0.4
舌痛	1	0.4
悪心	9	3.9
嘔吐	10	4.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
無力症	4	1.7
胸痛	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
肝毒性	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
毛包炎	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
血中アミラーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
心電図ＱＴ延長	4	1.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4
肝酵素上昇	3	1.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
体重減少	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
白血球数減少	1	0.4
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
食欲減退	1	0.4
高尿酸血症	1	0.4
低カリウム血症	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	18	7.7
関節痛	7	3.0
関節炎	2	0.9
筋痙縮	2	0.9
筋力低下	1	0.4
筋肉痛	4	1.7
四肢痛	6	2.6
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	4	1.7
頭痛	9	3.9
末梢性ニューロパチー	1	0.4
錯感覚	2	0.9
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
譫妄	1	0.4
不眠症	6	2.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
女性化乳房	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	15	6.4
皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
爪の障害	1	0.4
そう痒症	7	3.0
発疹	1	0.4
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE13（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.6.14.2-15 治験薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	77	33.0
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
貧血	2	0.9
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
右脚ブロック	1	0.4
動悸	1	0.4
洞性徐脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
難聴	1	0.4
耳鳴	3	1.3
回転性めまい	2	0.9
眼障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
結膜炎	2	0.9
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	28	12.0
上腹部痛	2	0.9
異常便	1	0.4
便秘	2	0.9
下痢	5	2.1
消化不良	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
胃炎	3	1.3
胃食道逆流性疾患	1	0.4
舌痛	1	0.4
悪心	9	3.9
嘔吐	10	4.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
無力症	4	1.7
胸痛	1	0.4
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
肝毒性	1	0.4
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
毛包炎	1	0.4
口腔カンジダ症	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	16	6.9
血中アミラーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸増加	4	1.7
心電図ＱＴ延長	4	1.7
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1	0.4
肝酵素上昇	3	1.3
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
体重減少	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
白血球数減少	1	0.4
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
食欲減退	1	0.4
高尿酸血症	1	0.4
低カリウム血症	2	0.9
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	18	7.7
関節痛	7	3.0
関節炎	2	0.9
筋痙縮	2	0.9
筋力低下	1	0.4
筋肉痛	4	1.7
四肢痛	6	2.6
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	4	1.7
頭痛	9	3.9
末梢性ニューロパチー	1	0.4
錯感覚	2	0.9
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
譫妄	1	0.4
不眠症	6	2.6

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
女性化乳房	1	0.4
外陰腟そう痒症	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	15	6.4
皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
爪の障害	1	0.4
そう痒症	7	3.0
発疹	1	0.4
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
血管障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
低血圧	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE13（5.3.5.2.2-2）

(54)

表 2.7.6.14.2-16 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（治験薬投与期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	168	72.1
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
好酸球増加症	3	1.3
白血球増加症	1	0.4
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	1	0.4
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
動悸	2	0.9
洞性不整脈	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	30	12.9
難聴	4	1.7
両耳難聴	6	2.6
感音性難聴	3	1.3
片耳難聴	2	0.9
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	11	4.7
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
甲状腺機能低下症	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
眼障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
結膜炎	2	0.9
視力低下	1	0.4
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	55	23.6
腹痛	6	2.6
上腹部痛	3	1.3
便秘	3	1.3
下痢	9	3.9
消化不良	6	2.6
鼓腸	2	0.9
胃炎	9	3.9
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9
舌痛	1	0.4
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	23	9.9
食道炎	1	0.4
嘔吐	17	7.3
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	26	11.2
無力症	5	2.1
胸痛	1	0.4
疲労	1	0.4
熱感	1	0.4
注入部位変色	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
全身障害および投与局所様態		
注射部位硬結	1	0.4
注射部位疼痛	13	5.6
疼痛	1	0.4
発熱	3	1.3
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
肝機能異常	1	0.4
肝炎	2	0.9
肝毒性	1	0.4
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
過敏症	2	0.9
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
毛包炎	3	1.3
真菌感染	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.9
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	42	18.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5	2.1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9	3.9
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
血中ガストリン増加	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	16	6.9
尿中血陽性	2	0.9
心電図ＱＴ延長	1	0.4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	0.9
肝酵素上昇	4	1.7
臨床検査異常	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	1	0.4
尿蛋白	1	0.4
尿中蛋白陽性	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	2	0.9
白血球数減少	2	0.9
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	41	17.6
食欲減退	3	1.3
脱水	1	0.4
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	31	13.3
低カリウム血症	7	3.0
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	43	18.5
関節痛	24	10.3
関節炎	2	0.9
関節腫脹	3	1.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
筋骨格系および結合組織障害		
筋痙縮	4	1.7
筋骨格痛	4	1.7
筋肉痛	6	2.6
筋炎	1	0.4
四肢痛	10	4.3
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	25	10.7
無嗅覚	1	0.4
浮動性めまい	7	3.0
味覚異常	1	0.4
てんかん	1	0.4
頭痛	11	4.7
感覚鈍麻	1	0.4
末梢性ニューロパチー	3	1.3
錯感覚	1	0.4
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	21	9.0
激越	1	0.4
不安	1	0.4
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	5	2.1
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
不眠症	12	5.2
神経過敏	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
排尿困難	1	0.4
血尿	1	0.4
腎症	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	5	2.1
女性化乳房	4	1.7
外陰腟そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
呼吸困難	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	25	10.7
ざ瘡	2	0.9
脱毛症	1	0.4
皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4
そう痒症	8	3.4
発疹	5	2.1
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	1	0.4
蕁麻疹	2	0.9
血管障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
低血圧	1	0.4
静脈炎	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(61)

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE14（5.3.5.2.2-2）

表 2.7.6.14.2-17 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（結核治療期）（ITT 解析対象集団）

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
ANY EVENT AT LEAST POSSIBLY RELATED		
** CLASS TOTAL **	183	78.5
血液およびリンパ系障害		
** CLASS TOTAL **	17	7.3
貧血	6	2.6
好酸球増加症	4	1.7
白血球増加症	1	0.4
白血球減少症	6	2.6
好中球増加症	1	0.4
血小板減少症	3	1.3
心臓障害		
** CLASS TOTAL **	4	1.7
徐脈	1	0.4
動悸	2	0.9
洞性不整脈	1	0.4
先天性、家族性および遺伝性障害		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
色盲	1	0.4
耳および迷路障害		
** CLASS TOTAL **	35	15.0
難聴	5	2.1
両耳難聴	7	3.0
感音性難聴	4	1.7
片耳難聴	2	0.9
耳痛	3	1.3
耳管障害	1	0.4
聴器毒性	1	0.4
耳鳴	15	6.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
耳および迷路障害		
回転性めまい	2	0.9
前庭障害	1	0.4
内分泌障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
甲状腺機能低下症	6	2.6
眼障害		
** CLASS TOTAL **	9	3.9
結膜炎	2	0.9
羞明	1	0.4
霧視	4	1.7
視力低下	1	0.4
視力障害	1	0.4
胃腸障害		
** CLASS TOTAL **	70	30.0
腹部不快感	1	0.4
腹痛	9	3.9
上腹部痛	5	2.1
便秘	4	1.7
下痢	13	5.6
十二指腸潰瘍	1	0.4
消化不良	10	4.3
おくび	1	0.4
変色便	1	0.4
鼓腸	2	0.9
胃炎	9	3.9
胃腸障害	1	0.4
胃食道逆流性疾患	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
胃腸障害		
舌痛	1	0.4
裂孔ヘルニア	1	0.4
悪心	32	13.7
食道炎	1	0.4
嘔吐	23	9.9
全身障害および投与局所様態		
** CLASS TOTAL **	32	13.7
無力症	6	2.6
胸痛	1	0.4
疲労	3	1.3
熱感	1	0.4
注入部位変色	2	0.9
注射部位硬結	1	0.4
注射部位疼痛	14	6.0
末梢性浮腫	3	1.3
疼痛	1	0.4
発熱	3	1.3
肝胆道系障害		
** CLASS TOTAL **	10	4.3
肝機能異常	4	1.7
肝炎	3	1.3
肝毒性	1	0.4
高ビリルビン血症	1	0.4
肝障害	2	0.9
肝損傷	1	0.4
免疫系障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
免疫系障害		
過敏症	2	0.9
感染症および寄生虫症		
** CLASS TOTAL **	7	3.0
毛包炎	3	1.3
真菌感染	1	0.4
口腔カンジダ症	2	0.9
前庭神経炎	1	0.4
傷害、中毒および処置合併症		
** CLASS TOTAL **	1	0.4
サンバーン	1	0.4
臨床検査		
** CLASS TOTAL **	56	24.0
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	12	5.2
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	13	5.6
血中ビリルビン増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	0.4
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	1	0.4
血中クレアチニン増加	3	1.3
血中ガストリン増加	1	0.4
血中ブドウ糖変動	1	0.4
血中乳酸脱水素酵素増加	1	0.4
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1	0.4
血中尿酸異常	1	0.4
血中尿酸増加	20	8.6
尿中血陽性	3	1.3
心電図ＱＴ延長	2	0.9
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	5	2.1

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
臨床検査		
ヘモグロビン減少	1	0.4
肝酵素上昇	8	3.4
臨床検査異常	1	0.4
ペプシノーゲン１増加	2	0.9
尿蛋白	3	1.3
尿中蛋白陽性	1	0.4
トランスアミナーゼ上昇	4	1.7
体重減少	2	0.9
白血球数減少	3	1.3
代謝および栄養障害		
** CLASS TOTAL **	45	19.3
食欲減退	4	1.7
脱水	1	0.4
高アミラーゼ血症	1	0.4
高ナトリウム血症	1	0.4
高尿酸血症	35	15.0
低カリウム血症	8	3.4
筋骨格系および結合組織障害		
** CLASS TOTAL **	47	20.2
関節痛	27	11.6
関節炎	3	1.3
関節腫脹	3	1.3
筋痙縮	5	2.1
筋骨格痛	5	2.1
筋肉痛	6	2.6
筋炎	1	0.4
四肢痛	10	4.3

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(99)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
神経系障害		
** CLASS TOTAL **	35	15.0
無嗅覚	1	0.4
灼熱感	1	0.4
浮動性めまい	8	3.4
味覚異常	1	0.4
てんかん	1	0.4
頭痛	12	5.2
感覚鈍麻	5	2.1
末梢性ニューロパチー	5	2.1
神経毒性	2	0.9
錯感覚	3	1.3
多発ニューロパチー	1	0.4
感覚障害	1	0.4
振戦	1	0.4
精神障害		
** CLASS TOTAL **	27	11.6
異常行動	1	0.4
激越	1	0.4
不安	2	0.9
不安障害	1	0.4
譫妄	1	0.4
うつ病	6	2.6
幻覚	1	0.4
演技性人格障害	1	0.4
不眠症	16	6.9
気分変化	1	0.4
神経過敏	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
精神障害		
精神病性障害	1	0.4
腎および尿路障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
排尿困難	1	0.4
血尿	1	0.4
腎症	1	0.4
蛋白尿	1	0.4
腎不全	1	0.4
腎機能障害	2	0.9
生殖系および乳房障害		
** CLASS TOTAL **	6	2.6
女性化乳房	5	2.1
外陰膣そう痒症	1	0.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
** CLASS TOTAL **	3	1.3
呼吸困難	1	0.4
口腔咽頭痛	1	0.4
湿性咳嗽	1	0.4
皮膚および皮下組織障害		
** CLASS TOTAL **	31	13.3
ざ瘡	3	1.3
脱毛症	1	0.4
皮膚炎	1	0.4
ざ瘡様皮膚炎	1	0.4
アレルギー性皮膚炎	1	0.4
皮膚乾燥	1	0.4
紅斑	1	0.4

(Continued)

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

(68)

BODY SYSTEM OR ORGAN CLASS AND DICTIONARY-DERIVED TERM	TMC207/BR	
	N	%
皮膚および皮下組織障害		
そう痒症	11	4.7
乾癬	1	0.4
発疹	7	3.0
紅斑性皮疹	1	0.4
全身性皮疹	1	0.4
斑状丘疹状皮疹	1	0.4
皮膚変色	1	0.4
皮膚色素過剰	1	0.4
蕁麻疹	3	1.3
血管障害		
** CLASS TOTAL **	2	0.9
低血圧	1	0.4
静脈炎	1	0.4

N=NUMBER OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE.
%=PERCENTAGE OF SUBJECTS WITH THAT PARTICULAR AE, COMPUTED AGAINST THE TOTAL NUMBER OF SUBJECTS WHO ARE STILL IN THE TRIAL IN THAT PHASE.
FOR AEs THAT HAVE NOT YET BEEN CODED, THE BODY SYSTEM IS CONSIDERED UNKNOWN AND THE VERBATIM TERM IS SHOWN INSTEAD OF THE PREFERRED TERM

参照元：TMC207-TiDP13-C209 試験 治験総括報告書 最終解析 TSFAE14（5.3.5.2.2-2）

(69)

2.7.6.14.3　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

(1) 死亡

1)　治験薬と関連性がある死亡例

該当なし

(1)

2) 治験薬と関連性がない死亡例

被験者識別番号：209-0001

TMC207-TiDP13-C209						
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0001			投与群			
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種			TMC207／background regimen（BR）			
患者背景						
結核（TB）の系統：超多剤耐性結核（XDR-TB） 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり ヒト免疫不全ウイルス（HIV）スクリーニング検査：陰性						
既往歴・現病歴						
既往歴：多剤耐性結核（MDR-TB）（2000 年発症，2002 年治癒） 現病歴：低血圧（Grade 2），頻脈（洞性），軽度の聴力劣化，甲状腺機能低下，胃炎，貧血，不安（Grade 2～3），息切れ（Grade 2~3），痰を伴う咳嗽，呼吸困難						
死因						
有害事象名：結核						
有害事象						
有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 28 日
幻覚	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 11 月 28 日
排尿困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 1 日
肺性心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 12 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 10 月 9 日
痔核	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 12 日
投与状況（TMC207／BR）						
薬剤	用法・用量				開始日	終了日
TMC207	400 mg を 1 日 1 回（Q.D.），経口（P.O.）				2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 14 日
	200 mg を週 3 回（T.I.W.）（P.O.）				2009 年 9 月 16 日	2009 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）				2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1875 mg を 1 日 3 回（T.I.D.）（P.O.）				2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 5 日
	0 mg，その他				2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 9 日
	1875 mg を T.I.D.（P.O.）				2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 14 日
	0 mg，その他				2009 年 10 月 15 日	2009 年 10 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1875 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 31 日	2009 年 11 月 28 日
Capreomycin（CAP）	1000 mg を Q.D.，筋肉内注射（IM）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 5 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 31 日	2009 年 11 月 27 日
プロチオナミド	750 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 5 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 9 日
	750 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 14 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 15 日	2009 年 10 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 31 日	2009 年 11 月 28 日
TERIZIDONE（TRD）	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 1 日	2009 年 10 月 5 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 6 日	2009 年 10 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 10 日	2009 年 10 月 14 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 15 日	2009 年 11 月 3 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
DEXTRIFERRON	2 mL を Q.D.（IM）	貧血	治験薬投与開始前	2009 年 8 月 29 日
ピラセタム	5 mL を Q.D.，静脈内注射（IV）	不安	治験薬投与開始前	2009 年 8 月 31 日
オメプラゾール	20 mg を毎晩（Q.N.）（P.O.）	胃炎	治験薬投与開始前	2009 年 9 月 15 日
DUOVENT	0.2 mL を必要に応じて（PRN）吸入（IN）	呼吸困難	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 14 日
スクラルファート	1 g を Q.N.（P.O.）	胃炎	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 14 日
レボチロキシンナトリウム	25 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2009 年 8 月 26 日	2009 年 10 月 15 日
クロルプロチキセン	12.5 mg を 1 日 2 回（B.I.D.）（P.O.）	不安	2009 年 8 月 28 日	2009 年 9 月 15 日
フロセミド	20 mg を 1 回（IV）	排尿困難	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 1 日
トラセミド	20 mg を 1 回（P.O.）	排尿困難	2009 年 9 月 1 日	2009 年 9 月 1 日
アミノフィリン	5 mL を Q.D.（IV）	呼吸困難	2009 年 9 月 4 日	2009 年 9 月 14 日
ラニチジン	300 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 9 月 15 日	2009 年 11 月 28 日
スピロノラクトン	25 mg を Q.D.（P.O.）	肺性心	2009 年 9 月 16 日	2009 年 10 月 14 日
メチルプレドニゾロン	32 mg を Q.D.（P.O.）	低血圧	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 28 日
パンクレアチン	1 を 1 日 3 回（T.I.D.）（P.O.）	胃炎	2009 年 9 月 23 日	2009 年 10 月 14 日
VAMIN GLUCOSE	500 mL を Q.D.（IV）	低アルブミン血症	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 30 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	不安	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 30 日
メチルプレドニゾロン	16 mg を Q.D.（P.O.）	低血圧	2009 年 9 月 29 日	2009 年 10 月 2 日
HEPARIN-FRACTION, CALCIUM SALT	300 mg を B.I.D.（IM）	血栓症の予防	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 7 日
硝酸イソソルビド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	肺性心	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 14 日
フロセミド	40 mg を隔日（Q.O.D.）（IV）	肺性心	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 9 日
クロナゼパム	1 mg を Q.N.（P.O.）	不安	2009 年 10 月 2 日	2009 年 11 月 28 日
メチルプレドニゾロン	8 mg を Q.D.（P.O.）	低血圧	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 7 日
塩化カリウム	1 g を B.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 12 日
メチルプレドニゾロン	4 mg を Q.D.（P.O.）	低血圧	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 12 日
ドンペリドン	10 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 14 日
トラセミド	10 mg を Q.O.D.（P.O.）	肺性心	2009 年 10 月 8 日	2009 年 10 月 14 日
クロルプロチキセン	25 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 19 日
ジアゼパム	5 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 19 日
ハロペリドール	5 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 19 日
トリヘキシフェニジル	2 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 19 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
硝酸イソソルビド	10 mg を Q.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 15 日	2009 年 11 月 27 日
スピロノラクトン	25 mg を B.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 15 日	2009 年 11 月 27 日
TROPHICARD	1 を B.I.D.（P.O.）	低カリウム血症の予防	2009 年 10 月 15 日	2009 年 11 月 27 日
VITAMIN B COMPLEX	2 mL を Q.D.（IM）	ニューロパチーの予防	2009 年 10 月 16 日	2009 年 11 月 18 日
レボチロキシンナトリウム	75 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2009 年 10 月 16 日	2009 年 11 月 27 日
MELPERONE HYDROCHLORIDE	25 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 26 日	2009 年 11 月 27 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を T.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 10 月 28 日	2009 年 11 月 27 日
クロルプロチキセン	25 mg を B.I.D.（P.O.）	幻覚	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 16 日

経過観察

被験者 209-0001（重篤な有害事象「幻覚」及び死亡に至った重篤な有害事象「結核の悪化」）は，5[redacted] 歳の白人男性であり，ベースライン時に XDR-TB［リファンピシン（RMP）及びイソニアジド（INH）に加え，注射剤のカナマイシン（KAN）及びオフロキサシン（OFL）に耐性］に感染していた。被験者は肺に空洞はないか，あっても 2 cm 未満であり，以前に，二次抗結核薬としてオーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸），CAP，モキシフロキサシン（MXF），OFL，パラアミノサリチル酸カルシウム塩（PAS-C），プロチオナミド及び TRD を含む抗結核薬による治療を受けていた。被験者の既往歴に MDR-TB がある（2000 年に罹患，2002 年に治癒）。スクリーニング時の臨床症状は，呼吸困難及び息切れ（Grade 2～3），痰を伴う咳嗽及び不安（Grade 2～3）であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，消耗，不安，咳嗽，呼吸困難が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2009 年 9 月 1 日にオーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸），CAP，プロチオナミド，TRD からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。2009 年 10 月 14 日（Day 44），重篤な有害事象「幻覚」のため TMC207 の投与を中止した。2009 年 11 月 28 日（Day 89），被験者は死亡した。同日，被験者は BR 薬の最終投与を受けていた。死亡した月に，被験者はオーグメンチン，CAP，プロチオナミド及び TRD による BR を継続して受けていた。

2009 年 10 月 14 日（Day 44），被験者に器質性の幻覚症状が現れた。被験者は攻撃的で，後に落ち着きを取り戻したが，依然として被害妄想を示した（CIOMS より）。被験者は，Grade 3 の有害事象として報告された幻覚のため，同日に入院した。治験担当医師は，本事象と TMC207 の因果関係は多分なし（doubtful），本事象と BR の因果関係は可能性小（possible）と判断した。器質性幻覚の最も可能性のある原因は薬剤の組み合わせ（原因を特定せず）であった（CIOMS より）。TMC207 投与は中止し，BR で使用されるすべての薬剤の投与は，本事象のために一時中断した。幻覚に対する処置として，10 月 14 日から 10 月 19 日までにクロルプロチキセン（25 mg を T.I.D.），ジアゼパム（5 mg を T.I.D.），ハロペリドール（5 mg を T.I.D.）及びトリヘキシフェニジル（2 mg を T.I.D.），10 月 26 日から 11 月 27 日までに melperone hydrochloride（25 mg を T.I.D.），10 月 28 日から 11 月 27 日まで phenazepam（0.5 mg を T.I.D.），11 月 13 日から 11 月 16 日までクロルプロチキセン（25 mg を B.I.D.）を含む併用治療を行った。2009 年 10 月 15 日から 2009 年 11 月 17 日まで，硝酸イソソルビド（10 mg を Q.D.）及びスピロノラクトン（25 mg を B.I.D.）を含む追加の薬物治療を行った。2009 年 10 月 31 日にオーグメンチン，CAP，プロチオナミド及び TRD からなる BR を再開した。

2009 年 11 月 28 日（Day 89）の朝，被験者の容体が悪化し，同日に死亡した。死因は，肺不全を引き起こした結核感染症の悪化であった。治験担当医師は，結核（医師記載用語：結核の悪化）は死因となる Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。また，その重篤な有害事象である器質性幻覚は，死亡日まで治癒しなかった。

治験薬投与期中に報告された他の有害事象は肺性心，低カリウム血症及び痔核であった。

ベースライン時（2009 年 8 月 31 日）及び最終評価日（Week 4 の来院時，2009 年 9 月 28 日，Day 28）の mycobacterium growth indicator tube（MGIT）による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0021

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0021	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陽性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：間欠性の視覚のブレ，両側の胸膜痛，咳嗽，体重減少，疲労，間欠性の胸部絞扼感	
死因	
有害事象名：呼吸不全	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
呼吸不全	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 13 日
膿気胸	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 14 日	2011 年 5 月 24 日
口腔カンジダ症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 9 月 28 日
季節性鼻炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 9 月 14 日	2009 年 10 月 28 日
筋痙縮	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 20 日
不眠症	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 2 月	2010 年 6 月
耳鳴	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2010 年 3 月 4 日	2011 年 6 月 13 日
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 1 日	2011 年 6 月 13 日
HIV 検査陽性	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 6 月 13 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 28 日	2009 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 2 日	2009 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 7 日	2009 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 9 日	2009 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 12 日	2009 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 14 日	2009 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 16 日	2009 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 19 日	2009 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 21 日	2009 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 23 日	2009 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 2 日	2009 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 27 日	2009 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 17 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 18 日	2009 年 9 月 20 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 21 日	2009 年 9 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	0 mg，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 26 日	2009 年 9 月 29 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 9 月 30 日	2009 年 10 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 3 日	2009 年 10 月 4 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 5 日	2009 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 24 日	2009 年 10 月 27 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 3 月 2 日
PAS-C	4000 mg を毎朝（Q.A.M.）（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	4000 mg を毎晩（Q.P.M.）（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 20 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 21 日	2010 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 2 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 31 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 5 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 6 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
エタンブトール（EMB）	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 21 日	2010 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 30 日
	0 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 6 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 8 月 24 日
エチオナミド（ETH）	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 21 日	2010 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 2 日
ピラジナミド（PZA）	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 21 日	2010 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 8 日	2009 年 9 月 21 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 22 日	2009 年 9 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 23 日	2009 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 9 月 24 日	2009 年 9 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 9 月 25 日	2009 年 10 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 26 日	2009 年 10 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2009 年 10 月 30 日	2009 年 10 月 31 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 1 日	2009 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2010 年 1 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 21 日	2010 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 5 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
アミカシン（AMK）	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 6 日	2010 年 3 月 7 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 21 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 25 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 30 日	2010 年 3 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 6 月 2 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 6 月 3 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 30 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 9 月 6 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 10 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 29 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 8 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 14 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 16 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 25 日	2010 年 12 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
AMK	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 30 日	2011 年 1 月 3 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 11 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 25 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 27 日	2011 年 1 月 30 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 17 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 19 日	2011 年 2 月 24 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 31 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 5 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 6 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 30 日
	375 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 30 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 31 日
	375 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
クラリスロマイシン	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 31 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 5 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 6 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 23 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 23 日
MXF	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 31 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 5 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 6 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	400 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	400 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
サイクロセリン（CS）	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
ジアフェニルスルホン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 11 日
INH	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 6 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 7 月 24 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg，（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
CAP	1000 mg を T.I.D.，その他	2010 年 6 月 2 日	2010 年 8 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
	1000 mg を T.I.D.，その他	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 31 日
	1000 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	1000 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
	1000 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	1000 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	1000 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 14 日
	1000 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月 23 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 24 日
	1000 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日
	1000 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 2 月 25 日	2011 年 5 月 30 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D（P.O.）	サプリメント	2009 年 9 月 8 日	2011 年 5 月 30 日
アセトアミノフェン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	季節性鼻炎	2009 年 10 月 1 日	2009 年 10 月 28 日
グルコン酸カルシウム	2 を T.I.D（P.O.）	筋痙縮	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 20 日
アミトリプチリン	25 mg を Q.N.（P.O.）	不眠症	2010 年 3 月 2 日	2010 年 5 月 3 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
硫酸鉄	1 を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 3 月 2 日	2011 年 5 月 30 日
葉酸	5 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 3 月 2 日	2011 年 5 月 30 日
塩化カリウム	2 を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 3 月 2 日	2011 年 5 月 30 日
アミトリプチリン	50 mg を Q.N.（P.O.）	不眠症	2010 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 30 日
エファビレンツ	600 mg を Q.N.（P.O.）		2011 年 4 月 7 日	2011 年 4 月 19 日
ラミブジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）		2011 年 4 月 7 日	2011 年 5 月 30 日
TENOFOVIR	300 mg を Q.D.（P.O.）		2011 年 4 月 7 日	2011 年 5 月 30 日
ネビラピン	200 mg を B.I.D.（P.O.）		2011 年 4 月 20 日	2011 年 5 月 30 日
塩化カリウム	40 mg を 1 回（IV）	膿気胸	2011 年 5 月 14 日	2011 年 5 月 14 日
塩化ナトリウム	1000 mL を 1 回（IV）	膿気胸	2011 年 5 月 14 日	2011 年 5 月 14 日

経過観察

被験者 209-0021（死亡に至った重篤な有害事象「呼吸不全」及び重篤な有害事象「膿気胸」）は，2[redacted] 歳の黒人女性であり，ベースライン時に XDR-TB（RMP 及び INH に加え，注射剤の CAP，KAN 及び OFL に耐性）に感染していた。被験者は，肺に 2 cm 以上の空洞はなく，以前に，二次抗結核薬として KAN，EMB，PZA，MXF，ETH，PAS-C 及び TRD を含む抗結核薬による治療を受けていた。既往歴はなかった。スクリーニング時における被験者の臨床的に重要な症状は胸膜痛，咳嗽，体重減少，疲労，断続的な胸部絞扼感であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，異常な咳嗽が認められた。被験者は非喫煙者であった（CIOMS ZA-JNJFOC-20110511213[2]より）。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陽性であった。ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数は 315×10^6 cells/L であり，HIV のウイルス負荷は報告されていなかった。

被験者は，2009 年 9 月 8 日に EMB，ETH，KAN，PAS-C，PZA，TRD からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）があったものの，治験薬投与期を終了した。TMC207 の最後の投与は，2010 年 2 月 22 日（Day 168）であった。2011 年 5 月 30 日に BR を中断するまで，PAS-C，PZA，TRD，AMK，オーグメンチン，MXF，INH 及び CAP からなる BR を受けていた。2011 年 6 月 13 日（Day 644）に被験者は死亡した。

2010 年 11 月 1 日（Day 420），結核の悪化が報告された。治験担当医師は，結核は Grade 3 の有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。有害事象の発現時，被験者は PAS-C，PZA，TRD，AMK，オーグメンチン，MXF，INH 及び CAP からなる BR を受けていた。

2011 年 5 月 14 日（Day 614），被験者の右肺に重篤な膿気胸が認められ，入院した（CIOMS より）。治験担当医師は，膿気胸は Grade 3 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。膿や気体を排出するために胸腔ドレーンが挿入された（CIOMS より）。重篤な有害事象である膿気胸が発現したとき，被験者は PAS-C，PZA，TRD，AMK，オーグメンチン，MXF，INH，CAP からなる BR を受けていた。2011 年 5 月 14 日，有害事象に対する処置として，被験者は塩化カリウム及び塩化ナトリウム（それぞれ 40 mg 及び 1000 mL，IV）による治療を受けた。2011 年 5 月 24 日，11 日間持続した被験者の膿気胸は回復した。同日，胸腔ドレーンを取り外した（CIOMS より）。2011 年 5 月 30 日（Day 630），呼吸不全が発現し同日に入院した（CIOMS より）。治験担当医師は，呼吸不全は Grade 4 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。XDR-TB を含めた末期の病状により，被験者には，緩和治療のみ行われた（CIOMS より）。2011 年 5 月 30 日，膿気胸及び呼吸不全のため BR を中止した。被験者は 2011 年 6 月 13 日に死亡した。死因は呼吸不全，薬剤耐性の結核及び免疫抑制であった（CIOMS より）。

治験薬投与期中に報告された他の有害事象は，口腔カンジダ症，季節性鼻炎，筋痙縮及び不眠症であった。

ベースライン時（2009 年 9 月 7 日）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者の最終の MGIT による培養結果（2011 年 4 月 21 日，Week 84 の来院時，Day 591）は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0024

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0024	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：軽度の逆流（消化器系），子宮摘出，脾臓の低エコー病変 現病歴：弱視（加齢による），悪心，咳嗽，体重減少，右側胸膜痛，喀血	
死因	
有害事象名：結核	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 2 月 14 日
副鼻腔炎	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 11 日
リンパ節炎	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 11 日
末梢性ニューロパチー	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 2 月 14 日
脱水	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 19 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 29 日	2009 年 11 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 14 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 19 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 29 日	2009 年 11 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 1 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 14 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 19 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 26 日	2009 年 11 月 29 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 24 日
	0 mg（IM）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 27 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 4 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 19 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 29 日	2009 年 11 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 14 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 19 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 29 日	2009 年 11 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 17 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 28 日	2010 年 1 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 14 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 14 日	2010 年 1 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 28 日	2010 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 14 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2009 年 9 月 30 日	2010 年 2 月 11 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	悪心	2009 年 9 月 30 日	2010 年 2 月 14 日
ベクロメタゾンプロピオン酸エステル	2 回を B.I.D.	副鼻腔炎	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 11 日
クロルフェニラミン	4 mg を 1 日 4 回（Q.I.D.）（P.O.）	リンパ節炎	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 11 日
ELECTROLYTE SOLUTIONS	3000 mL を 4 時間ごと（Q4HR）（IV）	脱水	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日

経過観察

被験者 209-0024（死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，5[redacted] 歳の黒人女性であり，ベースライン時に XDR-TB（RMP 及び INH に加え，注射剤の KAN，OFL に耐性）に感染していた。被験者は，片肺に少なくとも 2 cm の空洞がみられ，以前に，ETH，KAN 及び OFL を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は，超音波検査により低エコーを示す脾臓病変であった。スクリーニング時の臨床症状は咳嗽，体重減少，右側胸膜痛及び喀血であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，両肺に捻髪音が聴かれるとともに，左肺では吸気時の呼吸障害を呈していた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2009 年 11 月 18 日，EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。重篤な有害事象（結核）のため，2010 年 1 月 18 日（Day 62）に TMC207 の投与を中止した。2010 年 2 月 11 日の BR 中止時点で，EMB，ETH，OFL，PZA 及び TRD からなる BR を受けていた。被験者は 2010 年 2 月 14 日（Day 89）に死亡した。

2010 年 1 月初旬，被験者は衰弱し脱水症状を呈した（CIOMS より）。報告された有害事象は，副鼻腔炎とリンパ節炎（1 月 4 日から 11 日まで），末梢性ニューロパチー（1 月 5 日以降），脱水（1 月 11 日から 15 日まで）であった。治験担当医師は，これらはすべて Grade 2 の有害事象であり，TMC207 との因果関係は関連なし（not

経過観察（続き）
related），BR との因果関係は多分なし（doubtful）であったが，末梢性ニューロパチーについては，TMC207 及び BR 共に因果関係は可能性小（possible）と判断した。2009 年 9 月 30 日から 2010 年 2 月 11 日まで栄養補助としてピリドキシン（25 mg を Q.D.），副鼻腔炎に対して 2009 年 9 月 30 日から 2010 年 2 月 14 日までメトクロプラミド（10 mg を PRN），2010 年 1 月 7 日から 11 日までベクロメタゾンプロピオン酸エステル（用量不明を B.I.D.），2010 年 1 月 7 日から 11 日までクロルフェニラミン（4 mg を Q.I.D.），脱水に対して 2010 年 1 月 15 日に electrolyte solutions（3000 mL を Q4H，IV）を併用薬としてそれぞれ使用した。TMC207 及び BR については，これらの事象に対する処置はとらなかった。この時点で EMB，ETH，OFL 及び PZA からなる BR を行い，2010 年 1 月 11 日の時点で TRD を追加した。 2010 年 1 月 18 日（Day 62），容体が大きく悪化したため TMC207 投与を中止し，治験参加を取り消した（CIOMS より）。この日の身体所見では右肺に持続的な捻髪音が聞かれた。この日以降に結核［医師記載用語：XDR-TB］を Grade 4 の重篤な有害事象とし，TMC207 中止の要因とした。BR で用いたすべての薬剤を重篤な有害事象のために中止し，BR の最終投与日は 2010 年 2 月 11 日であった。その 3 日後の 2010 年 2 月 14 日に被験者は結核により死亡した。治験担当医師は，XDR-TB と TMC207 及び BR の因果関係は関連なし（not related）と判断した。 その他の有害事象は認められなかった。 ベースライン時（2009 年 11 月 17 日）及び最終評価時（Week 8 の来院時，2010 年 1 月 18 日，Day 62）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは，「死亡，陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0025

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0025	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：白内障，不安	
死因	
有害事象名：うっ血性心不全	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
うっ血性心不全	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 21 日
肺性心	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 21 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 17 日	2009 年 11 月 17 日
頭痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 11 月 29 日	2010 年 4 月 15 日
嘔吐	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 30 日
胃炎	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 27 日	2010 年 1 月 11 日
便秘	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 11 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 2 月 9 日
ウイルス性中耳炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 3 月 1 日
両耳難聴	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 4 月 7 日
呼吸困難	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 21 日	2010 年 2 月 8 日
不眠症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 3 月 25 日	2010 年 5 月 4 日
高血圧	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 27 日	2011 年 1 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他（P.O.）	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 28 日
	0 mg，その他（P.O.）	2009 年 11 月 29 日	2009 年 11 月 30 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	0 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 4 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 31 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 21 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 31 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 23 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 3 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 5 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 10 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 28 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 31 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 21 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 24 日	2009 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 24 日	2009 年 12 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 31 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 21 日
TRD	0 mg，その他	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	0 mg，その他	2010 年 1 月 16 日	2010 年 1 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 30 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 30 日	2010 年 5 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 21 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	25 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2009 年 11 月 24 日	2011 年 1 月 9 日
アセトアミノフェン	1000 mgをPRN（P.O.）	頭痛	2009 年 11 月 30 日	2010 年 1 月 18 日
SENNA ALEXANDRINA	2をQ.D.（P.O.）	便秘	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 10 日
シメチジン	200 mgをB.I.D.（P.O.）	胃炎	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 11 日
酢酸	1 mLをT.I.D.（P.O.）	ウイルス性中耳炎	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 11 日
アモキシシリン	500 mgをT.I.D.（P.O.）	ウイルス性中耳炎	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 20 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mgをT.I.D.（P.O.）	ウイルス性中耳炎	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 20 日
塩化カリウム	2をT.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 1 月 21 日	2010 年 2 月 3 日
ブデソニド	200 μgをB.I.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 1 月 25 日	2010 年 2 月 3 日
PREDNISONE	40 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 1 月 26 日	2010 年 1 月 28 日
ドキシサイクリン	100 mgをB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 8 日
フロセミド	80 mgをB.I.D.（IV）	うっ血性心不全，肺性心	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 21 日
塩化カリウム	600 mg を T.I.D.（P.O.）	低カリウム血症の予防	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 21 日

経過観察

被験者209-0025（死亡に至った重篤な有害事象「うっ血性心不全」及び重篤な有害事象「肺性心」）は，5[redacted]歳の黒人女性であり，ベースライン時にpre-超多剤耐性（pre-XDR）及びXDR-TBを除いたMDR-TB（$MDR_{H\&R}$-TB）に感染していた。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前に，ETH，KAN及びOFLを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。被験者の既往歴及びスクリーニング時の臨床症状は，アルコール乱用であった（CIOMSより）。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，心臓位置異常（CIOMSより），外側鎖骨中線へ偏位した心尖部，心肥大（CIOMSより），慢性閉塞性肺疾患（CIOMSより）及び両肺の捻髪音（肺尖後区右前位の吸気消失）を認めた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2009年11月18日，EMB，ETH，KAN，OFL及びPZAからなるBRと併せてTMC207による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要なBRの中断（14日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207の最終投与日は2010年5月4日であった（Day 168）。被験者は，心筋炎及び心膜炎と関連があると報告されていたEMBを2011年1月9日（Day 418）まで服用した。2011年1月21日のBR中止時点までに，EMB，ETH，OFL，PZA及びTRDからなるBRを受けていた。2011年1月21日（Day 430），被験者は死亡した。

2010年7月27日（Day 252），高血圧が認められ，Grade 2の有害事象として報告された。同日，仰臥位での収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）はそれぞれ169 mmHg（Grade 2）及び128 mmHg（Grade 3）であった。2009年11月18日のベースライン時（Day 1，仰臥位でのSBP：117 mmHg；仰臥位でのDBP：83 mmHg）及び2010

経過観察（続き）
年7月27日より前のその他のすべての来院時における各測定値は正常であった。BRに対する処置はなく，高血圧に対する併用治療もなかった。次の来院時の2010年10月18日（Day 335）では，仰臥位でのSBP及びDBPは正常であった（それぞれ123 mmHg及び75 mmHg）。 2010年12月29日（Day 407），息切れが認められた。2011年1月11日，被験者は右心不全（肺性心）と診断され，譫妄が出現したため，同日，入院となった。2010年10月18日の胸部X線と比較したところ，2011年1月11日の胸部X線では心臓が肥大しており，被験者の肺性心の臨床像と矛盾しなかった（CIOMSより）。この時点で高血圧は持続していた（仰臥位でのSBP：144 mmHg [Grade 1]；仰臥位でのDBP：101 mmHg [Grade 2]）。翌日の2011年1月12日（Day 421），うっ血性心不全が認められた。前日の心電図検査にて，臨床的意義のある異常が認められていた［Bazett補正QT（QTcB）間隔：450～480 ms [461 ms]；Fridericia補正QT（QTcF）間隔：正常範囲内[418 ms]］。両事象（2010年12月29日を発現日とする肺性心及びうっ血性心不全）は，Grade 3の重篤な有害事象として報告され，12月29日以降，フロセミド（80 mgをB.I.D.，IV）による治療が行われた。その他の併用薬は，栄養補助としてピリドキシン（25 mgをQ.D.，2011年1月9日まで）が，低カリウム血症の予防として塩化カリウム（600 mgをT.I.D.，2010年12月29日以降）が使用された。BR（EMB，ETH，OFL，PZA及びTRD；肺性心症状の出現時点）は2011年1月9日まで行われたが，うっ血性心不全のため中止となった。 2011年1月19日，被験者は反応に乏しくなり，発作を起こした。この発作が脳血管発作と関連があるかは不明であった。治験担当医師は，被験者の死亡前のグラスゴー・コーマ・スケールにおけるスコア低下はアシドーシスによる可能性があると判断した（CIOMSより）。 うっ血性心不全の発現から9日後の2011年1月21日，被験者はこの重篤な有害事象により死亡し，肺性心及び高血圧は未回復であった。剖検は行われなかった（CIOMSより）。 治験担当医師は，高血圧，肺性心及びうっ血性心不全とTMC207及びBRの因果関係は関連なし（not related）と判断した。 治験薬投与期中に認められたその他の有害事象は，頭痛，嘔吐，胃炎，便秘，低カリウム血症，ウイルス性中耳炎，両耳難聴，呼吸困難及び不眠症があった。 ベースライン時（2009年11月17日）のMGITによる培養結果は陽性であり，Week 4来院時（2009年12月23日，Day 36）に陰性化が確認された。被験者のWeek 24来院時（2010年5月4日，Day 168）のMGITによる培養結果は陽性であり，次の評価（Week 36の来院時，2010年7月27日，Day 252）及び最終評価時（Week 60来院時，2011年1月11日，Day 420）のMGITによる培養結果は陰性であった。被験者のアウトカムは「死亡，陰性化」であった。

被験者識別番号：209-0027

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0027	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：胴体，腕及び背中に丘疹性皮疹（2009 年 10 月に発病），寝汗，体重減少，湿性咳嗽，血を伴う咳嗽（軽度）	
死因	
有害事象名：結核	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 2 月 4 日
肺膿瘍	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 12 日	2011 年 10 月 22 日
アレルギー性鼻炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 3 月
結膜炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 3 月
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 4 月 13 日
不眠症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 6 月 29 日	持続中
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 1 日	持続中
膵酵素増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 3 日	持続中

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 27 日	2009 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 20 日	2010 年 2 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 25 日	2010 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 27 日	2010 年 2 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 25 日	2010 年 3 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 27 日	2010 年 3 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 4 日	2010 年 4 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 10 日	2010 年 4 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 25 日	2010 年 4 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 27 日	2010 年 4 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 4 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 9 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 11 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2011 年 2 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 31 日	2011 年 7 月 31 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 9 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 17 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 8 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 11 月 25 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2011 年 2 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 31 日	2011 年 7 月 31 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 9 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 20 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 6 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 17 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 10 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 15 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 8 月 5 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 15 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 24 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 28 日	2010 年 11 月 25 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2011 年 2 月 11 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 13 日	2011 年 2 月 13 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 19 日	2011 年 2 月 20 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 17 日
	500 mg を週 5 回（IM）	2011 年 5 月 18 日	2011 年 5 月 20 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 21 日	2011 年 5 月 22 日
	500 mg を週 5 回（IM）	2011 年 5 月 23 日	2011 年 5 月 24 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 25 日	2011 年 5 月 25 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 5 日	2011 年 6 月 5 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 12 日	2011 年 6 月 12 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 19 日	2011 年 6 月 19 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 7 月 1 日
	0 mg を Q.D.，その他	2011 年 7 月 2 日	2011 年 7 月 3 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 7 月 4 日	2011 年 7 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 10 日	2011 年 7 月 10 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 17 日	2011 年 7 月 17 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 24 日	2011 年 7 月 24 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 27 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 17 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	0 mg，その他	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 11 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2011 年 2 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 17 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 16 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 31 日	2011 年 7 月 31 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2009 年 11 月 28 日	2009 年 11 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 1 日	2009 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 10 日	2009 年 12 月 10 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 23 日	2010 年 1 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 7 日	2010 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 19 日	2010 年 1 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 2 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 11 日	2010 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	0 mg，その他	2010 年 3 月 18 日	2010 年 4 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 13 日	2010 年 8 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 11 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 31 日	2011 年 7 月 31 日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 5 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 29 日	2011 年 5 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 3 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 7 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 31 日	2011 年 7 月 31 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
カラミン	10 mLをPRN，その他	発疹	2009 年 11 月 18 日	2009 年 12 月 7 日
クロルフェニラミン	1をPRN（P.O.）	発疹（既往歴）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 12 月 7 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2009 年 11 月 19 日	2009 年 11 月 19 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2010 年 1 月 21 日	2010 年 1 月 21 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 1 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2010 年 6 月 10 日	2010 年 6 月 10 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 19 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2010年10月28日	2010年10月28日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2011年1月7日	2011年1月7日
アセトアミノフェン	1000 mgをT.I.D.（P.O.）	肺炎	2011年1月25日	2011年1月29日
アモキシシリン	250 mgをT.I.D.（P.O.）	肺炎	2011年1月25日	2011年2月3日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mgをT.I.D.（P.O.）	肺炎	2011年1月25日	2011年2月3日
アスコルビン酸	100 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011年2月12日	2011年7月31日
硫酸鉄	200 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011年2月12日	2011年7月31日
葉酸	5 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011年2月12日	2011年7月31日
VITAMIN B COMPLEX	2をQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011年2月12日	2011年7月31日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2011年3月17日	2011年3月17日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2011年5月26日	2011年5月26日
アミトリプチリン	25 mgをQ.N.（P.O.）	不眠症	2011年6月29日	2011年7月20日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mgを1回（IM）	避妊薬	2011年8月4日	2011年8月4日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1 gをB.I.D.（P.O.）	肺膿瘍	2011年10月12日	2011年11月24日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を 1 回（IM）	避妊薬	2011年10月13日	2011年10月13日

経過観察

被験者209-0027（重篤な有害事象「肺炎」，「肺膿瘍」，死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，3[redacted]歳の黒人女性であり，ベースライン時に$MDR_{H\&R}$-TBに感染していた。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前に，ETH，KAN，OFLを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。被験者に臨床的に重要な既往歴はなく，スクリーニング時の臨床症状は体幹部，上肢及び背部の丘疹性皮疹，寝汗，体重減少，湿性咳嗽及び軽度喀血であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，左肺尖部に吸気減弱及び捻髪音を認めた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2009年11月27日，ETH，EMB，KAN，OFL及びPZAからなるBRと併せてTMC207による治療を開始した。被験者は計画された治験薬投与期を終了したが，臨床的に重要なBRの中断（14日を超える）が複数回あった（2009年12月23日～2010年1月6日，2010年2月18日～2010年3月15日，2010年3月18日～2010年4月14日，2010年4月16日～2010年5月10日）。TMC207の最終投与日は2010年5月12日であり（Week 24の来院時，Day 167），同日の被験者のMGITによる培養結果は陰性であった。しかし，2010年5月13日以降BRの全薬剤の投与を中断した後，2010年8月5日（Day 252）のWeek 36来院時のMGITによる培養結果は陽性であった。同日，ETH，EMB，OFL及びPZAの投与が再開され，翌日，KANの投与が再開された。その後，2010年9月1日～2010年11月25日及び2010年11月27日～2011年2月11日の間，BRの全薬剤の投与は再び中断された。2011年7月31日のBR中止時点までに，ETH，EMB，KAN，OFL，PZA及びTRDからなるBRを受けていた。2011年11月28日（Day 732），治験実施計画書の不遵守により治験を中止した。

2011年1月20日（Day 420），結核の悪化が認められた。結核はGrade 3の有害事象として報告され，TMC207及びBRと関連なし（not related）と判断された。本事象に対する併用治療はなかった。2011年1月25日（Day 425），被験者は肺炎と診断され，Grade 3の重篤な有害事象として報告された。同日，被験者は入院した（CIOMS ZA-JNJFOC-20110200290[2]より）。本重篤な有害事象に関して，治験薬投与に対する処置はとらなかった。治験担当医師は，本事象についてTMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。併用薬として，アセトアミノフェン（1000 mgをT.I.D.，P.O.，2011年1月25日～2011年1月29日），アモキシシリン（250 mgをT.I.D.，P.O.，2011年1月25日～2011年2月3日）及びオーグメンチン（375 mgをT.I.D.，P.O.，2011年1月25日～2011年2月3日）が使用された。肺炎の診断時には，BRを受けていなかった。

肺炎発現から11日後の2011年2月4日，被験者は本事象から回復し，2011年2月10日に退院した（CIOMSより）。2011年2月12日以降，被験者はEMB，ETH，KAN，OFL，PZA及びTRDからなるBRを受けていた。結核発現から84日後の2011年4月13日，本事象は回復と判断された。

被験者は2011年7月27日以降にKAN，2011年7月31日以降にEMB，ETH，OFL，PZA及びTRDの服用を中止した。

2011年9月1日（Day 644）以降，結核の悪化が認められた。本事象はGrade 3の有害事象として報告され，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断された。本事象に対する併用治療はなかった。

2011年10月12日（Day 685），肺膿瘍が認められ，Grade 3の重篤な有害事象として報告された。同日，被験者は入院した（CIOMS ZA-JNJFOC-20111009255[1]より）。治験担当医師は，TMC207及びBRとの因果関係は関連な

経過観察（続き）
し（not related）と判断した。併用薬としてオーグメンチン（1 gをB.I.D.，P.O.，2011年10月12日～2011年11月24日）が使用された。 被験者は2011年10月18日に退院し（CIOMSより），肺膿瘍発現から11日後の2011年10月22日，本事象は回復と判断された。 2012 年 1 月（日付不明），MDR-TB の悪化により被験者は死亡した。剖検は行われなかった（CIOMS より）。 治験薬投与期中に認められたその他の有害事象は，アレルギー性鼻炎及び結膜炎であった。 ベースライン時（2009年11月26日）のMGITによる培養結果は陽性であり，Week 16来院時（2010年3月17日，Day 111）に陰性化が確認された。Week 24来院時（2010年5月12日，Day 167）のMGITによる培養結果は陰性であることが確認されており，そのデータに基づくと被験者のアウトカムは反応例（responder）であった。しかしながら，2010年5月13日～2010年8月5日のBRの全薬剤の投与中断後であるWeek 36来院時（2010年8月5日，Day 252）のMGITによる培養結果は陽性であることが確認された。最終評価時（中止時来院，2011年11月21日，Day 725）の被験者のMGITによる培養結果は陰性であったが，2011年11月28日（Day 732）の中止後の生存確認フォローアップ来院時，コンタミネーションのためにMGITによる培養結果が得られなかった。Week 36来院時（2010年8月5日，Day 252）からWeek 96来院時（2011年10月3日）までのすべての評価で，MGITによる培養結果は陽性であり，被験者のアウトカムは「死亡，再燃」であった。

被験者識別番号：209-0038

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0038	投与群
年齢：1[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：下痢，便秘，頭痛 現病歴：体重減少，発汗，咳嗽，両側の胸膜痛，結核	
死因	
有害事象名：結核	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 24 日
気胸	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 2 月 27 日
両耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 1 日	持続中
耳鳴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 22 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 4 月 4 日
結核	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 11 月 20 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 20 日	2010 年 3 月 22 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 4 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 27 日	2010 年 4 月 27 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 5 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 4 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 17 日	2010 年 4 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 19 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 4 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 17 日	2010 年 4 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 8 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 15 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 19 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 4 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 17 日	2010 年 4 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 8 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 16 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	0 mg，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 19 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 4 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 17 日	2010 年 4 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 8 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2011 年 3 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 5 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 19 日
PAS-C	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 20 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 28 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 1 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 6 月 29 日	2010 年 6 月 29 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 6 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 11 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 17 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 7 月 17 日	2010 年 7 月 22 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 7 月 18 日	2010 年 7 月 18 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 8 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 28 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 7 月 29 日	2010 年 7 月 29 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 8 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 17 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 19 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 23 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 22 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 28 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 8 月 29 日	2010 年 8 月 29 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 1 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 6 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 8 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 11 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 10 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 21 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 9 月 12 日	2010 年 9 月 19 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 23 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 23 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 30 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 30 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 3 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 7 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 5 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 14 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 18 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 26 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 28 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 1 日
	0 mg	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 5 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 9 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 11 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 26 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 21 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 12 月 22 日	2011 年 1 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 10 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 14 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 10 日	2011 年 3 月 10 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 3 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 3 月 10 日	2011 年 3 月 16 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 15 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 28 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 28 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 6 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 4 月 7 日	2011 年 4 月 11 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 11 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 12 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 12 日
CAP	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 6 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 8 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 12 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 17 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 30 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 29 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 3 日	2010 年 10 月 3 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 28 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 11 月 2 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	750 mg を週 6 回（IM）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 2 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 20 日	2011 年 2 月 21 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 10 日	2011 年 3 月 16 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 27 日	2011 年 3 月 31 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 11 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 4 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 14 日	2011 年 4 月 14 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 7 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 6 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 8 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 29 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 3 月 11 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 16 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 17 日	2011 年 3 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 29 日	2011 年 3 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 31 日	2011 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 29 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 7 日	2011 年 5 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 16 日	2011 年 5 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 19 日	2011 年 5 月 19 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 6 月 1 日	2011 年 5 月 19 日

経過観察

被験者209-0038（重篤な有害事象「気胸」及び「結核」）は，1[redacted]歳の黒人男性であり，ベースライン時にpre-XDR-TB（RMP，INHに加えて注射剤KAN，CAPに耐性だがOFLに感受性）に感染していた。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前に，ETH，KAN，OFLを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は下痢，便秘及び頭痛であり，スクリーニング時の臨床症状は体重減少，発汗，咳嗽及び両側胸膜痛であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，右後区に吸気減弱を伴う異常な喘鳴及び左肺尖に空洞化した呼吸細気管支を認めた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010年3月2日，EMB，ETH，KAN，OFL及びPZAからなるBRと併せてTMC207による治療を開始した。被験者は計画された治験薬投与期を終了したが，臨床的に重要なBRの中断（14日を超える）があり（2010年5月11日～31日），TMC207の最終投与日は2010年8月18日（Day 170）であった。2011年5月18日のBR中止時点までに，EMB，ETH，OFL，PZA及びTRDからなるBRを受けていた。被験者は死亡に至った重篤な有害事象である結核のため，2011年11月24日（Day 633）に治験を中止した。

2010年5月24日（Day 84），被験者はXDR-TBに感染していると考えられ，治療を受けるために入院した（CIOMS ZA-JNJFOC-20110200185[5]より）。同日の中央一括測定での薬剤感受性試験の結果は得られていないが，その後のWeek 24来院時（2010年8月18日，Day 170）の薬剤感受性試験結果ではOFLに対する耐性が認められた。同日の分離株では，EMB及びCAPに対しては耐性，ETH及びPZAに対しては感受性を認めた（Agar proportion法による）。また，被験者の治験薬投与期中におけるTMC207の最少発育阻止濃度（MIC）は，ベースライン時の0.0625 μg/mLからWeek 24の0.25 μg/mLへ4倍に上昇した（REMA法による）。本事象の発現前，被験者は6日間にわたって（2010年5月18日～23日，週3回投与のうち2回）TMC207を中断し，さらにBRの全薬剤は2週間以上（2010年5月11日～31日）中断していた。2010年6月1日（Day 92），EMB，ETH，OFL，PZA，PAS-C，CAP及びTRZからなるBRを再開し，同日にピリドキシン投与を開始した。

2011年1月24日（Day 329），入院中に気胸を認め，Grade 4の重篤な有害事象として報告された。同日，左肋間部にドレーンが挿入された（CIOMS ZA-JNJFOC-20110200185[5]より）。治験担当医師は，本事象はTMC207及びBRと関連なし（not related）と判断した。本事象に関して，治験薬投与に対する処置はとらず，併用治療もなかった。

気胸発現から35日後の2011年2月27日，被験者は回復した。BRの全薬剤は2011年5月18日に中止した。

2011年10月10日（Day 588）以降，被験者の薬剤耐性肺結核は悪化した（CIOMS ZA-JNJFOC-20111111419[4]より）。同日，結核はGrade 3の有害事象として報告されたが，その時点で被験者はBRを受けていなかった。2011年11月21日，被験者は結核が悪化し続けたため入院し（CIOMSより），結核はGrade 4の重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は，結核はTMC207及びBRと関連なし（not related）と判断した。

2011年11月24日（Day 633），被験者は薬剤耐性肺結核により死亡した（CIOMSより）。治験薬投与期中に認められたその他の有害事象は，両耳難聴及び耳鳴であった。

ベースライン時（2010 年 3 月 1 日）から最終評価時（中止時来院，2011 年 11 月 17 日，Day 626）までの MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0044

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0044	投与群
年齢：6[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：MDR-TB
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：消化不良，老化，間欠性の浮動性めまい，喫煙

死因

有害事象名：腎機能障害

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
腎機能障害	Grade 4	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 25 日	2010 年 6 月 2 日
嘔吐	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 6 月 2 日
脱水	Grade 4	重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 25 日	2010 年 6 月 2 日
前庭障害	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 6 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 2 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 23 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 26 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 23 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 29 日	2010 年 5 月 30 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 2 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ELECTROLYTE SOLUTIONS	1 Lを8時間ごと（Q8HR）（IV）	前庭障害	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
アセトアミノフェン	1000 mgをT.I.D.（P.O.）	疼痛	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 31 日
硫酸鉄	2をQ.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 5 月 24 日	2010 年 6 月 2 日
葉酸	5 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 5 月 24 日	2010 年 6 月 2 日
VITAMIN B COMPLEX	2をQ.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 5 月 24 日	2010 年 6 月 2 日
メトクロプラミド	10 mgをT.I.D.（P.O.）	嘔吐，脱水	2010 年 5 月 25 日	2010 年 6 月 2 日
ELECTROLYTE SOLUTIONS	1 L を Q8HR（IV）	嘔吐，脱水	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日

経過観察

被験者209-0044（死亡に至った重篤な有害事象「腎機能障害」，その他の重篤な有害事象「脱水」，TMC207投与中止に至った有害事象「嘔吐」）は，6[redacted]歳の黒人女性であり，ベースライン時にMDR-TBに感染していた。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前，ETH，KAN，OFL及びTRDを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は報告されておらず，スクリーニング時の臨床症状は消化不良，老化，間欠性浮動性めまいであり，喫煙もあった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，右肺への吸気減弱及び両肺の捻髪音を認めた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。2010年4月23日，スクリーニング時の被験者のカリウム値は正常（3.7 mmol/L，正常範囲：3.4～5.4 mmol/L）であったが，2010年4月29日のベースライン時にGrade 2への減少（2.9 mmol/L）を認めた。スクリーニング時及びベースライン時の尿検査で異常は認められなかった。

2010年4月30日，ETH，KAN，OFL，PZA及びTRDからなるBRと併せてTMC207による治療を開始した。重篤な有害事象である嘔吐のため，2010年5月21日（Day 22）にTMC207の投与を早期中止した。2010年6月2日（Day 34），被験者は死亡した。死亡の時点までに，ETH，KAN，OFL，PZA及びTRDからなるBRを受けていた。

2010年5月21日，被験者は嘔吐し，2010年5月24日に入院となった（CIOMSより）。治験担当医師は，本事象はGrade 3の重篤な有害事象であり，TMC207との因果関係は多分なし（doubtful），BRとの因果関係は可能性大（probable）と判断した。ベースライン時以降，被験者のアミラーゼ，リパーゼ，ガストリン，ペプシノーゲン1及び2について，治療に起因する異常は認められなかった。同日，嘔吐のためTMC207を早期中止したが，BR（ETH，KAN，OFL，PZA及びTRDを含む）は継続となった。嘔吐に対する併用薬として，メトクロプラミド（10 mgをT.I.D.，P.O.，2010年5月25日～6月2日）が投与された。それにもかかわらず嘔吐は持続し，血液検査結果にみられるように，脱水及び腎機能障害をもたらした（クレアチニン146 µg/L，カリウム2.5 mmol/L，2010年5月25日；CIOMSより）。2010年5月25日（Day 26），脱水及び腎機能障害はGrade 4の重篤な有害事象として報告された。脱水とTMC207との因果関係は多分なし（doubtful），BRとの因果関係は可能性大（probable）と判断され，腎機能障害とTMC207との因果関係は多分なし（doubtful），BRとの因果関係は可能性小（possible）と判断された。これらの事象により，BRは早期中止となった：ETHの最終投与日は2010年5月26日であった。2010年6月2日（Day 34），脱水のため被験者はelectrolyte solutionsの投与（1000 mLをQ8H，IV）を受けた。被験者は，同日，腎機能障害により発現から9日後に死亡した。

治験薬投与期中に認められたその他の有害事象は，前庭障害であった。

ベースライン時（2010 年 4 月 29 日）及び最終評価時（Week 2 来院時，2010 年 5 月 13 日，Day 14）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは，「死亡，陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0046

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0046	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 既往歴：該当なし	
死因	
有害事象名：結核	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年	2012 年 7 月 20 日
帯状疱疹	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 6 月	2010 年 7 月 8 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 18 日
歯膿瘍	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 24 日	2012 年 4 月

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
KAN	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 15 日	2010 年 5 月 17 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 18 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 7 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 6 月 8 日	2010 年 6 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 10 日	2010 年 6 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 6 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 9 月 6 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	0 mg，その他	2010 年 6 月 10 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2011 年 5 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 10 日	2011 年 5 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 31 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 20 日	2011 年 7 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 10 月 15 日
	0 mg	2011 年 10 月 16 日	2011 年 12 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 14 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	0 mg	2010 年 6 月 10 日	2010 年 7 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2011 年 5 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 10 日	2011 年 5 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 31 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 8 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 20 日	2011 年 7 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 10 月 15 日
	0 mg	2011 年 10 月 16 日	2011 年 12 月 20 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 14 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	0 mg	2010 年 6 月 10 日	2010 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2011 年 5 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 10 日	2011 年 5 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 31 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 20 日	2011 年 7 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 10 月 15 日
	0 mg	2011 年 10 月 16 日	2011 年 12 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 14 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 10 日	2010 年 6 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2011 年 5 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 10 日	2011 年 5 月 12 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 31 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 9 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 20 日	2011 年 7 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 21 日	2011 年 10 月 15 日
	0 mg	2011 年 10 月 16 日	2011 年 12 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 14 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
UNSPECIFIED HERBAL	5 mL を T.I.D.（P.O.）	帯状疱疹	2010 年 6 月 13 日	2010 年 6 月 30 日

経過観察

被験者209-0046（死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，3[redacted]歳の黒人男性であり，少なくともRMP及びINHに耐性を有する*M.tuberculosis*（結核菌）に感染していた（MDR-TB）。このことは，過去の薬剤感受性検査（DST）の結果に基づく被験者の既往歴と一致する（耐性範囲の確認のためのDST中央検査の結果は不明）。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前に，KAN，OFL及びETHを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。被験者は2010年5月4日のスクリーニング時点で，KAN，OFL，PZA，ETH及びEMBの投与を受けていた。このレジメンは，2010年3月4日（スクリーニングの2カ月前）に開始された。スクリーニング時の既往歴及び臨床症状は報告されていなかった。薬剤アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，腋窩聴診にて左肺底区及び右肺底区より異常な捻髪音を認めた（TB）［医師記載の文章を明瞭にするために編集されたことを治験依頼者は了承している］。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010 年 5 月 14 日，EMB，ETH，KAN，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は計画された治験薬投与期を終了したが，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）があった。2010 年 10 月 27 日（Day 167），被験者は TMC207 の投与を終了した。2011 年 12 月 21 日の BR 中止時点で，EMB，ETH，OFL 及び PZA からなる BR を受けていた。2012 年 7 月 20 日（Day 799），被験者は死亡した（CIOMS ZA-JNJFOC-20120713032(3)より）。

2010年8月5日（Day 84，Week 12），Grade 3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）増加（120 U/L，正常範囲：11～36 U/L）が認められた。ベースライン時のAST値は，Grade 1への増加（40 U/L）であった。AST値に関して被験者はTemple's corollaryの基準に合致していた。本被験者について，AST増加に関連する有害事象は報告されていない。同日，クレアチンキナーゼ（CK）値が正常範囲を超えていた（2849 U/L，正常範囲：18～198 U/L）が，前回までのすべての来院時において正常範囲内であった。また，クレアチンキナーゼMB分画（CK-MB）は正常範囲内（3.2 µg/L，正常範囲：0.7～4.9 µg/L）であった。以降の来院時では，AST値は25 U/L（正常範囲内）から48 U/L（Grade 1）であり，CKは常に正常範囲内であった。総ビリルビン，アラニン・アミノトランスフェラーゼ（ALT），γ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT），乳酸脱水素酵素（LDH），アルカリホスファターゼ（ALP）及び好酸球絶対数は治験期間を通して正常範囲内であった。CK-MBは，正常範囲を下回った2011年1月19日（0.6 µg/L）を除き，治験期間を通して正常範囲内であった。

KANの投与は2010年9月6日に中止された。2011年12月21日を除き，2011年10月15日以降，EMB，ETH，OFL及びPZAの投与に関する記録はなかった。

結核無治療追跡調査期の2012年（詳細な日付不明），結核の悪化を認めた。治験担当医師は，結核はGrade 4の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。

2012年3月9日（Week 96），被験者は実施医療機関を訪れた際に，診療所に戻るように言われた。被験者はBRの再開に前向きであった。胸部X線では症状悪化は認められなかった。2011年10月以降の被験者のBRの不履行及び飲酒の事実についてカウンセラーより報告があり，複数回にわたり被験者と連絡を取ったが，協力を得られなかった。被験者は週末に飲酒し，判断不能状態，非協力的となったとのことであった。被験者は，直近2～3回の結核無治療追跡調査期の来院時に体重減少が認められ（CIOMSより），2012年3月9日（Week 96）及び2012年6月11日（Week 108）の所定の臨床検査にて，それぞれ5.9 mmol/L及び5.6 mmol/Lとカリウムの軽度上昇が認められた（正常範囲：3.4～5.4 mmol/L）。可能性のある原因として溶血が考えられた。臨床所見の悪化は認められなかった（CIOMSより）。

被験者は2012年7月20日に死亡した。剖検は行われなかった。死亡診断書に死因は自然死と記された（CIOMSより）。

治験薬投与期中に認められた有害事象として，帯状疱疹があった。

スクリーニング時（2010年5月4日）及びベースライン時（2010年5月13日）のMGITによる培養結果は陰性で

経過観察（続き）
あった。そのため，主要な有効性解析では評価不能と判断された。

被験者識別番号：209-0058

TMC207-TiDP13-C209			
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0058	投与群		
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR		
患者背景			
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性			
既往歴・現病歴			
既往歴：該当なし 現病歴：咳嗽			
死因			
結核または結核関連疾患			
有害事象			
生存調査のための長期観察期での死亡であり，詳細は経過観察の項を参照			
投与状況（TMC207／BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 23 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
ETH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	0 mg	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 10 日
	0 mg	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	0 mg，その他	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
KAN	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 2 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 19 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	660 mg を週 5 回（IM）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 18 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	660 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 19 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	0 mg，その他	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 5 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
PZA	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日
	0 mg	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 29 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 3 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 31 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 5 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
CAP	0 mg，その他	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	500 mg を週 6 回（IM）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg（IM）	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	500 mg を週 6 回（IM）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	500 mg を週 6 回（IM）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 8 日	2011 年 1 月 5 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 2 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 5 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 8 日
	375 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 12 月 5 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 12 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 6 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 8 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 12 日	2010 年 12 月 12 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 17 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	375 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
PAS-C	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 6 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2011 年 1 月 2 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 12 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 11 月 28 日	2010 年 12 月 3 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
INH	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 12 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 5 日	2010 年 12 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始	終了日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 7 月 30 日	継続中

経過観察

被験者209-0058（死亡に至った重篤な有害事象「結核」，又は治験早期中止後の生存確認フォローアップ中に発現した結核関連疾患）は，2[redacted]歳の黒人女性であり，ベースライン時にXDR-TBに感染していた。被験者は両肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前，ETH，KAN，OFL，PZA及びTRDを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は報告されておらず，スクリーニング時の臨床症状は咳嗽であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，被験者は痩せ形であり，左上方区に空洞呼吸を伴う粗い捻髪音を認めた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010 年 8 月 20 日，ETH，KAN，OFL，PZA 及び TRD からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な TMC207 の中断（未服薬率 26.58%）があったものの，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）を経ずに治験薬投与期を終了した。TMC207 の最終投与日は 2011 年 1 月 10 日（Day 144，Week 20 来院時）であった。被験者は 2011 年 1 月 5 日の BR 中止時点で，ETH，OFL，PZA，TRD，CAP，オーグメンチン，PAS-C，INH 及び EMB からなる BR を受けていた。被験者は 2011 年 1 月 31 日（Day 165），不履

経過観察（続き）
行により治験中止となった。 被験者が病院から失踪したとの報告があり，2011年1月5日以降，被験者は追跡不能となった。入院中，被験者の娘が行方不明となり，わいせつ行為を受けたため，被験者は病院を抜け出したとのことであった。被験者は娘の状況を考慮し，病院に戻ることを拒否した。2011年7月5日，重篤な呼吸困難及び頻呼吸が認められ，被験者は再入院となった（CIOMS ZA-JNJFOC-20120704216[4]より）。鑑別診断の結果は，恐らくXDR-TBによる呼吸不全又は呼吸器感染であった。早期中止から157日後であり，TMC207最終投与日から178日後の2011年7月7日，被験者はXDR-TBの悪化により死亡した。剖検は行われなかった。治験担当医師は，死亡とTMC207の因果関係は関連なし（not related）と判断した。 ベースライン時（2010年8月19日）から最終評価時（Week 20来院時，2011年1月5日，Day 139）まで，MGITによる培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは，「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0077

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0077	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：該当なし	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：HIV	
死因	
有害事象名：結核	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 22 日	2011 年 10 月 6 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 12 月 22 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 10 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 16 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 7 月 17 日	2010 年 9 月
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 3 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 3 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 29 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 23 日
体重減少	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月	2011 年 10 月 6 日
食欲減退	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月	2011 年 10 月 6 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月
寝汗	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 8 月 5 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 10 月 6 日
腟分泌物	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月	2011 年 9 月
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月	2011 年 10 月 6 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 8 月 6 日	2011 年 10 月 6 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 21 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 7 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 3 月 8 日	2011 年 10 月 5 日
TRD	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 21 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 7 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 3 月 8 日	2011 年 10 月 5 日
KAN	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 7 月 8 日	2010 年 10 月 28 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 12 月 22 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 8 日	2011 年 8 月 4 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 8 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 8 日	2011 年 10 月 5 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 8 日	2011 年 5 月 5 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
クロファジミン	300 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mgをQ.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 6 月 21 日	2011 年 10 月 5 日
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mgを1回（IM）	避妊	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
メントール	必要に応じて塗布	注射部位疼痛	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月
PANADEINE	2をPRN（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	関節痛	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月
メトクロプラミド	10 mgをPRN（P.O.）	悪心	2010 年 7 月 21 日	2010 年 9 月
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mgを1回（IM）	避妊	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mgをPRN（P.O.）	腹痛	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 3 日
ロペラミド	2 mgをPRN（P.O.）	下痢	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 3 日
アセトアミノフェン	500 mgをPRN（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 27 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アセトアミノフェン	1 gをPRN（P.O.）	インフルエンザ	2010 年 10 月 28 日	2010 年 11 月
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mgを1回（IM）	避妊	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
メントール	必要に応じて塗布	注射部位疼痛	2010 年 11 月 24 日	2010 年 12 月
PANADEINE	2をPRN（P.O.）	注射部位疼痛	2010 年 11 月 24 日	2010 年 12 月
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 23 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mgをT.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 28 日
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mgを1回（IM）	避妊	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 3 月 7 日	2011 年
アセトアミノフェン	1 gをPRN（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 3 月 7 日	2011 年
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mgをT.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月
メトクロプラミド	10 mgをPRN（P.O.）	嘔吐	2011 年 4 月 28 日	2011 年
CENTRUM	1をQ.D.（P.O.）	ビタミン剤	2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
エファビレンツ	600 mgをQ.D.（P.O.）		2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
ラミブジン	150 mgをB.I.D.（P.O.）		2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
ジドブジン	300 mgをB.I.D.（P.O.）		2011 年 8 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
塩化カリウム	1 を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症予防	2011 年 8 月 30 日	2011 年

経過観察

被験者 209-0077（死亡に至った重篤な有害事象「結核」）は，3[redacted] 歳の黒人女性であり，少なくとも RMP，INH に耐性の結核菌（MDR-TB）に感染していた。このことは過去の DST に基づく被験者の既往歴と一致する（耐性範囲の確認のための DST 中央検査結果は不明）。被験者は片肺に 2 cm 以上の空洞がみられ，以前に，KAN，OFL，ETH 及び TRD を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。スクリーニング時の臨床症状は HIV 感染症であり，既往歴は報告されていなかった。薬剤アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として記すべきものはなく，HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は得られていない。ベースライン時の CD4 陽性リンパ球数は 600×10^6 cells/L であり，HIV のウイルス負荷は 960 copies/mL であった。
2010 年 7 月 8 日，ETH，KAN，OFL，PZA 及び TRD からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207 の最終投与日は 2010 年 12 月 22 日（Day 168）であった。被験者は 2011 年 10 月 6 日（Day 456）に死亡した。死亡時点までに，ETH，TRD，PZA，PAS-C，CAP，クロファジミン及び MXF を含む BR を受けていた。
TMC207 による治療開始前である 2010 年 6 月（日は不明）に BR を開始した。喀痰培養では 2010 年 6 月 24 日以降陰性を示し，X 線検査による所見では改善が認められた。しかしながら，治験薬投与期終了後，度重なるカウンセリングにも関わらず，被験者は治療方針に従わなかった（CIOMS より）。被験者の喀痰培養では 2010 年 12 月 22 日（Week 24）に陽性化して以降，陽性のままであった。胸部 X 線では悪化を認め，体重が約 10 kg 減少した。このことから，MDR-TB に対する治療は失敗との結論に至った。
治験担当医師は，結核（医師記載用語：結核の悪化）は Grade 3 の重篤な有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。本事象により，2010 年 12 月 22 日に KAN の投与を中止した。
被験者は MDR-TB 治療抵抗性であったため，厳格な監視の下，MDR-TB 治療を最適化することを目的とし，2011 年 8 月 5 日に民間施設に入院した。CAP，PAS-C，MXF 及びクロファジミンを含む BR が開始された。BR 薬の最終投与日は 2011 年 10 月 5 日であった。
2011 年 10 月 6 日の治験担当医師の報告によると，被験者のためにあらゆる助言及び取組みを試みたが，被験者は MDR-TB 治療，抗レトロウイルス治療及び XDR-TB 再治療のレジメンを長期にわたり不履行であった。2011 年 10 月 6 日の朝，被験者は結核の悪化により，自宅にて睡眠中に死亡した。剖検は行われなかった。
治験薬投与期中に認められたその他の有害事象は，嘔吐，関節痛，腹痛，下痢及びインフルエンザであった。
スクリーニング時（2010 年 6 月 25 日）及びベースライン時（2010 年 7 月 8 日）の MGIT による培養結果は陰性であった。そのため，主要な有効性解析では評価不能と判断された。

被験者識別番号：209-0156

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0156	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：耳鳴，霧視，指のピリピリ感（両手），右胸郭成形 現病歴：高音域の難聴，突然の間欠性熱感（全身），瘢痕性無気肺/気管支拡張症，痰/咳嗽/呼吸困難/頻呼吸	
死因	
有害事象名：肺炎	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月	2010 年 5 月 25 日
肺炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 4 月 16 日	2012 年 4 月 29 日
呼吸困難	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 15 日
呼吸困難	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
呼吸困難	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 21 日
咳嗽	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 28 日
呼吸困難	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 3 月 22 日
神経毒性	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 29 日
注入部位変色	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月	2011 年 8 月
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 2 日
全身性そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 5 日	2010 年 1 月 5 日
疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
消化不良	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2010 年 1 月 16 日	2010 年 3 月
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
口腔咽頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 2 日	2010 年 4 月
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 11 日	2010 年 4 月 11 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 5 日
呼吸困難	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 29 日	2012 年 4 月 29 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
呼吸困難	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
感覚鈍麻	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 9 月	2011 年 1 月 20 日
呼吸困難	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月	2011 年 8 月
錯感覚	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 12 月	2011 年 3 月
感覚鈍麻	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 3 月
感覚鈍麻	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 3 月
錯感覚	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月	2012 年 3 月 22 日
感覚鈍麻	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 3 月	2012 年 4 月 29 日
胸部不快感	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月	2012 年 4 月 29 日
アフタ性口内炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月
錯感覚	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 6 日
錯感覚	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 6 日
呼吸困難	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 6 日
咳嗽	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 4 月	2012 年 4 月 29 日
喘息	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 4 月 17 日	2012 年 4 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
KAN	1000 mg を週 3 回（IM）	2009 年 12 月 29 日	2010 年 4 月 15 日
	1000 mg を週 2 回（IM）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 10 日
PAS-C	3300 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2010 年 5 月 4 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2012 年 4 月 22 日
	0 mg を T.I.D.（P.O.）	2012 年 4 月 23 日	2012 年 4 月 25 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
CS	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2012 年 4 月 22 日
	0 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 23 日	2012 年 4 月 25 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
レボフロキサシン（LVX）	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 29 日	2012 年 4 月 22 日
	0 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 23 日	2012 年 4 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
リネゾリド	300 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 8 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 22 日	2011 年 5 月 11 日
	300 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 12 日	2012 年 3 月 24 日
EMB	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 8 日	2012 年 4 月 22 日
	0 mg を Q.D.	2012 年 4 月 23 日	2012 年 4 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
CAP	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 5 月 29 日	2010 年 12 月 28 日
	1000 mg を週 1 回（QWK）（IM）	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 4 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 2 月 1 日
	1000 mg を QWK（IM）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 8 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 4 月 19 日
	1000 mg を週 2 回（IM）	2011 年 4 月 20 日	2011 年 4 月 26 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 6 月 23 日
	0 mg を Q.D.（IM）	2011 年 6 月 24 日	2011 年 12 月 16 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2011 年 12 月 17 日	2011 年 12 月 30 日
	0 mg を週 3 回（IM）	2011 年 12 月 31 日	2012 年 2 月 5 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2012 年 2 月 6 日	2012 年 2 月 22 日
	0 mg を週 3 回（IM）	2012 年 2 月 23 日	2012 年 3 月 15 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2012 年 3 月 16 日	2012 年 4 月 6 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
PYLON-A	20 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	治験薬投与開始前	2009 年 12 月 28 日
UNSPECIFIED HERBAL	0.3 g を PRN（P.O.）	咳嗽	治験薬投与開始前	2009 年 12 月 28 日
COUGH SYRUP	20 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	治験薬投与開始前	2010 年 1 月 11 日
SERETIDE	1 を B.I.D.（IN）	呼吸困難	治験薬投与開始前	2010 年 3 月 22 日
チオトロピウム	18 μg を Q.D.（IN）	呼吸困難	治験薬投与開始前	2010 年 3 月 22 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	CSの影響による神経毒性のリスク軽減	治験薬投与開始前	2010 年 5 月 20 日
メトクロプラミド	5 mg を Q.D.（P.O.）	胃腸障害予防	治験薬投与開始前	2011 年
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 1 月 2 日	2010 年 1 月 2 日
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 1 月 16 日	2010 年 1 月 16 日
アミノフィリン	250 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
イプラトロピウム臭化物	500 μg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 2 月 9 日	2010 年 2 月 9 日
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 2 月 16 日	2010 年 2 月 16 日
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
UNSPECIFIED HERBAL	75 mL を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	口腔咽頭痛	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 3 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	口腔咽頭痛	2010 年 3 月 9 日	2010 年 3 月 10 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	口腔咽頭痛	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 27 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 10 日
アミノフィリン	250 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 4 月 11 日	2010 年 4 月 11 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 4 月 11 日	2010 年 4 月 11 日
ブドウ糖	200 mL を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 4 月 11 日	2010 年 4 月 11 日
イプラトロピウム臭化物	500 µg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 4 月 11 日	2010 年 4 月 11 日
セフロキシムナトリウム	300.72 mg を B.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 3 日
CODENAL	2 を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 3 日
LEVODROPROPIZINE	60 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 3 日
レバミピド	100 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 3 日
バリダーゼ	1 を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 3 日
アセチルシステイン	300 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
アミノフィリン	250 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
ブデソニド	500 µg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
ブドウ糖	500 mL を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
イプラトロピウム臭化物	500 µg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
セフトリアキソンナトリウム	2 g を Q.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
ブドウ糖	500 mL を Q.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
OSMOTAN	1 L を B.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	30 mg を T.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 19 日
PIP/TAZO	4.5 g を T.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 25 日
塩化ナトリウム	100 mL を T.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 25 日
炭酸カルシウム	500 mg を T.I.D.（P.O.）	カルシウム欠乏	2010 年 5 月 19 日	2010 年 6 月 14 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	入院期間中の胃腸障害予防	2010 年 5 月 19 日	2010 年 6 月 14 日
メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム	30 mg を B.I.D.（IV）	肺炎	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 24 日
ピリドキシン	50 mg を Q.D.（P.O.）	CSの影響による神経毒性のリスク軽減	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 25 日
BACTRIM	2 を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 5 月 22 日	2010 年 5 月 23 日
PREDNISONE	30 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 5 月 25 日	2010 年 5 月 25 日
BACTRIM	2 を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 5 月 25 日	2010 年 5 月 27 日
プレドニゾロン	15 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 5 月 26 日	2010 年 6 月 1 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	CSの影響による神経毒性のリスク軽減	2010 年 5 月 26 日	2012 年 4 月 22 日
クロルヘキシジン	15 mL を T.I.D.，その他	肺炎後の治療	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 3 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 18 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 7 月 10 日	2010 年 7 月 14 日
アミノフィリン	250 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
ブドウ糖	500 mL を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
イプラトロピウム臭化物	500 µg を Q.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 25 日
COUGH SYRUP	20 mL を Q.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 6 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mg を PRN（IN）	呼吸困難	2010 年 10 月	2011 年
イプラトロピウム臭化物	500 µg を PRN（IN）	呼吸困難	2010 年 10 月	2011 年
アミノフィリン	250 mg を Q.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mg を Q.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
イプラトロピウム臭化物	500 μg を Q.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
塩化ナトリウム	500 mLをQ.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
アミノフィリン	250 mgをQ.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 15 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 15 日
イプラトロピウム臭化物	500 μgをQ.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 15 日
塩化ナトリウム	500 mLをQ.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 15 日
ガバペンチン	100 mgをB.I.D.（P.O.）	感覚鈍麻	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 27 日
ノルトリプチリン	10 mgをQ.D.（P.O.）	感覚鈍麻	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 27 日
アセチルシステイン	1回をB.I.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
アミノフィリン	250 mgをQ.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
CODENONG	1 を T.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
ERDOSTEINE	300 mgをB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
EUPATILIN	1をB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mLをB.I.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
ブドウ糖	500 mLをQ.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
イプラトロピウム臭化物	500 μgをB.I.D.（IN）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
モサプリド	5 mgをT.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
プロナーゼ	1をB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
レバミピド	100 mgをT.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
ザルトプロフェン	1をB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 15 日
アセチルシステイン	300 mgをT.I.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 8 日
アミノフィリン	250 mgをQ.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 8 日
MEGESTROL ACETATE	400 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 8 日
ブドウ糖	500 mLをQ.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 8 日	2011 年 9 月 20 日
MEGESTROL ACETATE	400 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 9 日
アセチルシステイン	300 mgをB.I.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 20 日
アミノフィリン	375 mgをQ.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 20 日
フロモキセフナトリウム	500 mgをQ.I.D.（IV）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 20 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mgをQ.D.，その他	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 21 日
イプラトロピウム臭化物	2 mLをB.I.D.，その他	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 21 日
ラクトミン	300 mg を T.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 21 日
レバミピド	100 mgをT.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 21 日
トリメブチン	150 mgをT.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 21 日
BAMBUTEROL HYDROCHLORIDE	10 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 28 日
ERDOSTEINE	300 mgをB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 28 日
ラクトミン	300 mgをQ.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 21 日
セフィキシム	100 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 28 日
DOXOFYLLINE	400 mgをB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 28 日
ラニチジン	150 mgをB.I.D.（P.O.）	不明	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 28 日
アゼラスチン	1 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
ERDOSTEINE	300 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mLをQ.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
イプラトロピウム臭化物	2 mLをQ.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
ラクトミン	300 mgをQ.D.（P.O.）	不明	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
モサプリド	5 mgをQ.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
レバミピド	用量不明をQ.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 2 日
BAMBUTEROL HYDROCHLORIDE	10 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 5 日
セフカペンピボキシル	0.5 gをQ.D.（IV）	インフルエンザ様症状	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 13 日
アミノフィリン	250 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 17 日
アセチルシステイン	3 mLをB.I.D.（IV）	呼吸困難	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 26 日
エバスチン	用量不明をQ.D.（P.O.）	一時的な鼻漏	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 5 日
PELARGONIUM SIDOIDES EXTRACT	9 mLをT.I.D.（P.O.）	インフルエンザ様症状	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 5 日
イプラトロピウム臭化物	2 mLをB.I.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 13 日
ラクトミン	300 mgをT.I.D.（P.O.）	不明	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 13 日
レバミピド	用量不明 をT.I.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 13 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mL B.I.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 16 日
ERDOSTEINE	300 mg を B.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 26 日
モサプリド	5 mgをT.I.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 3 日	2012 年 1 月 26 日
アゼラスチン	1 mgをB.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 3 日	2012 年 2 月 1 日
アスコルビン酸	用量不明をQ.D.（IV）	栄養補助	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 4 日
BETALIN COMPLEX	2 mLをQ.D.（IV）	ビタミン補給	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 4 日
COUGH SYRUP	20 mLをT.I.D.（P.O.）	インフルエンザ様症状	2012 年 1 月 4 日	2012 年 2 月 1 日
BETALIN COMPLEX	0 mLをQ.D.（IV）	ビタミン補給	2012 年 1 月 5 日	2012 年 1 月 15 日
イプラトロピウム臭化物	用量不明，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 26 日
塩酸ベンジダミン	100 mL，その他	口腔感染	2012 年 1 月 16 日	2012 年
BETALIN COMPLEX	2 mLを1日1回（O.D.）（IV）	ビタミン補給	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 16 日
ニメスリド	100 mgをB.I.D.（P.O.）	インフルエンザ様症状	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 20 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mLをT.I.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 17 日	2012 年 1 月 17 日
アミノフィリン	405 mgをQ.D.（IV）	呼吸困難	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 26 日
フルチカゾンプロピオン酸エステル	2 mLをB.I.D.，その他	咳嗽	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 1 日
セフィキシム	100 mgをB.I.D.（P.O.）	インフルエンザ様症状	2012 年 1 月 20 日	2012 年 2 月 1 日
ERDOSTEINE	300 mgをQ.D.（P.O.）	呼吸困難	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 27 日
モサプリド	5 mgをQ.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 27 日
DOXOFYLLINE	400 mgをB.I.D.（P.O.）	不明	2012 年 1 月 27 日	2012 年 2 月 1 日
イプラトロピウム臭化物	2 mLをB.I.D.，その他	呼吸困難，咳嗽	2012 年 1 月 27 日	2012 年 2 月 1 日
アセトアミノフェン	1050 mgをQ.D.（P.O.）	不明	2012 年 1 月 27 日	2012 年 2 月 1 日
ラニチジン	150 mgをB.I.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2012 年 1 月 27 日	2012 年 2 月 1 日
アセトアミノフェン	650 mg を Q.D.（P.O.）	不明	2012 年 2 月 2 日	2012 年 2 月 3 日
経過観察				
被験者 209-0156（死亡に至った重篤な有害事象「肺炎」，その他の重篤な有害事象「呼吸困難」，「咳嗽」及び「神経毒性」）は，5[redacted]歳のアジア人男性であり，ベースライン時に XDR-TB（RMP 及び INH に加え，注射剤の CAP，KAN 及び OFL に耐性）に感染していた。被験者は片肺に 2 cm 以上の空洞がみられ，被験者は以前，オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸），クラリスロマイシン，CS，KAN，LVX 及び PAS-C を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は，耳鳴，霧視，手指のピリピリ感及び右胸郭形成術であり，ス				

経過観察（続き）

クリーニング時の臨床症状は高音性難聴，全身の間欠的な突発性熱性潮紅，瘢痕性気管支拡張症，無気肺，痰，咳嗽，呼吸困難，頻呼吸及び COPD（CIOMS KR-JNJFOC-20101201394[2]より）であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。
2009 年 12 月 29 日，オーグメンチン，CS，KAN，LVX 及び PAS-C からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207 の最終投与日は 2010 年 6 月 14 日（Day 168）であった。被験者は 2012 年 4 月 29 日（Day 853）に死亡した。死亡の時点までに，被験者はオーグメンチン，CS，LVX，EMB 及び CAP からなる BR を受けていた。
被験者はスクリーニング時に呼吸困難を有しており，seretide（1 を B.I.D，IN）及びチオトロピウム（18 µg，Q.D.，IN）を含む併用治療を受けていた。治験薬投与期中，呼吸困難の悪化が数回認められ，2010 年 2 月 8 日（Day 42）及び 2010 年 4 月 11 日（Day 104）に Grade 1，2010 年 5 月 14 日（Day 137）に Grade 3 の有害事象として報告された。Grade 3 の呼吸困難が発現した際，被験者は救急外来を受診し，肺炎であると伝えられた。その後，治験担当医師のクリニックで施行した胸部 X 線にて，肺炎の浸潤影を認め，2010 年 5 月 17 日に入院となった（CIOMS KR-JNJFOC-20100506608[1]より）。肺炎は 2010 年 5 月（日は不明）に発現した Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。
治験担当医師は，呼吸困難及び重篤な有害事象である肺炎について，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。これらの事象において，治験薬の投与に対する処置はとらなかった。呼吸困難に対する併用薬として，アミノフィリン（250 mg を Q.D.，IV），フルチカゾンプロピオン酸エステル（2 mg を Q.D.，IN），イプラトロピウム臭化物（500 µg を Q.D.，IN，ブドウ糖（200 又は 500 mL を Q.D.，IV），アセチルシステイン（300 mg を Q.D.，IV）及び／又はブデソニド（500 µg を Q.D.，IN）が呼吸困難の報告日に投与された。肺炎に対する併用薬として，5 月 17 日にアジスロマイシン（500 mg を Q.D.，P.O.），セフトリアキソンナトリウム（2 g を Q.D.，IV），ブドウ糖（500 mL を Q.D.，IV）及び osmotan（1000 mL を B.I.D.，IV），5 月 17 日から 24 日にメチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム（30 mg を T.I.D.又は B.I.D.，IV），5 月 17 日から 25 日にピペラシリン／タゾバクタム（4.5 g を T.I.D.，IV）及び塩化ナトリウム（100 ml を T.I.D.，IV），5 月 22 日，23 日及び 25 日から 27 日に bactrim（2 を B.I.D.，P.O.），5 月 25 日から 6 月 1 日に prednisone（30 又は 15 mg を Q.D.，P.O.）が投与された。
各呼吸困難（の悪化）の事象はそれぞれ報告日と同日に回復した。肺炎は 2010 年 5 月 25 日（Day 148）に回復し，被験者は退院した（CIOMS より）。
治験薬投与期終了後の 2010 年 7 月 22 日（Day 206）及び 2010 年 10 月 25 日（Day 301），被験者は再び呼吸困難が悪化し，それぞれ Grade 2 及び Grade 3 の有害事象として報告された。被験者は，併用薬（アミノフィリン，フルチカゾンプロピオン酸エステル，ブドウ糖，イプラトロピウム臭化物，及び／又は塩化ナトリウム）の投与により，報告日と同日に回復した。2010 年 11 月 1 日（Day 308）（CIOMS KR-JNJFOC-20101201394[2]より），2011 年 4 月 8 日（Day 466）（CIOMS KR-JNJFOC-20110506136[3]より），2011 年 9 月 8 日（Day 619）（CIOMS KR-JNJFOC-20110904221[3]より）の各日に，被験者は Grade 3 の重篤な有害事象として報告された呼吸困難が悪化し，入院となった。呼吸困難の原因は肺疾患（COPD）であると報告された。数回みられた呼吸困難（の悪化）のうち初めの 2 回は，それぞれ発現から 15 日後の 2010 年 11 月 15 日，8 日後の 2011 年 4 月 15 日に回復したと判断された。3 回目は有害事象の発現から 14 日後の 2011 年 9 月 21 日に後遺症を伴うものの，回復したと判断された。3 回みられた重篤な有害事象である呼吸困難の治療に使用された薬剤は，本例の投与状況（併用薬）：「呼吸困難」に記載されている。
上記，全 5 回の呼吸困難について，治験担当医師は，TMC207 又は BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。各事象による BR に対する処置はとられなかった。
2012 年 1 月 2 日，激しい咳嗽と呼吸困難が認められ（CIOMS KR-JNJFOC-20120106130[3]より），両事象は Grade 3 の重篤な有害事象であると報告された。被験者は同日に入院となった。治験担当医師は，これら重篤な有害事象について，治験薬との関連はないと判断し，BR に対する処置はとらなかった。危険因子として，MDR-TB，気管支拡張症及び無気肺が考えられた。重篤な有害事象である咳嗽及び呼吸困難が発現したときの被験者の C 反応性たん白（6.08 µg/dL：［基準値上限：0.5 µg/dL］）及び pCO_2（47.6 mmHg［基準値：34～45］）は上昇しており（CIOMS より），赤血球数はわずかに減少（4.0 millions/mm^3［基準値：4.5～6.3 millions/mm］2012 年 1 月 6 日測定）し，白血球数は正常（6.15 millions/mm^3［基準値：4～10 millions/mm^3］2012 年 1 月 6 日測定）であった。咳嗽及び呼吸困難の治療に使用された薬剤は，本例の投与状況（併用薬）：「咳嗽」及び「呼吸困難」に記載されている。
発現から 27 日後の 2012 年 1 月 28 日，咳嗽は回復し被験者は退院したが，呼吸困難は未回復であった（CIOMS より）。
2010 年 12 月以降，リネゾリドの副作用と考えられる錯感覚（医師記載用語：両下肢及び両手のピリピリ感）及び感覚鈍麻（医師記載用語：両足しびれ感及び指尖しびれ感）が認められた。ピリピリ感が悪化し歩行困難となったため（CIOMS KR-JNJFOC-20120405877 [6]より），被験者の状態を再評価したところ，2012 年 3 月 23 日（Day 816），神経毒性及び呼吸困難の悪化と報告された。神経毒性は Grade 3 の重篤な有害事象と報告され，本事象と TMC207 の因果関係は関連なし（not related），BR との因果関係は可能性小（possible）と判断され

経過観察（続き）
た。神経毒性の発現日の前日である 2012 年 4 月 6 日時点で，オーグメンチン，CS，LVX，EMB 及び CAP からなる BR を受けていた。2012 年 4 月 7 日，被験者は呼吸困難の悪化のため入院となり，4 月 16 日に肺炎と診断された（CIOMS より）。その結果，以前に報告されていた呼吸困難は Grade 3 の重篤な有害事象に修正され，治験薬と関連なし（not related）と判断された。被験者は，肺炎の治療のために抗生物質の投与を受けた（CIOMS より）。2012 年 4 月 23 日，被験者に心停止が起こり，2012 年 4 月 24 日には一般病棟から集中治療室へ移され，人工呼吸器による管理を開始した。被験者の BR は一時的に中断されたが，その後，2012 年 4 月 28 日に人工呼吸管理から離脱することを目指し，2012 年 4 月 26 日に再開した。2012 年 4 月 28 日 16 時，再び心停止が起こり，エピネフリン，心臓マッサージ，アンビューバッグによる処置が行われ，人工呼吸器による管理も再開された。医療チームは，急変時に蘇生を行わない旨の同意を得ており，2012 年 4 月 29 日，心停止（原因：肺炎）により被験者は死亡した。剖検は行われなかった（CIOMS より）。 治験薬投与期中に報告されたその他の有害事象は，注入部位変色，消化不良，全身性そう痒，疼痛，口腔咽頭部疼痛，鼻咽頭炎及び疲労であった。 Week 12（2010 年 3 月 22 日，Day 84）来院時の MGIT の未確定培養結果を除き，ベースライン時（2009 年 12 月 28 日）及び Week 108 来院時（2012 年 2 月 8 日，Day 772）の最終評価までの試験期間を通して，MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「死亡，陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0225

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0225	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：2 型糖尿病	
死因	
有害事象名：高血圧	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
高血圧	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
うっ血性心不全	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 12 月 9 日	2012 年 2 月 28 日
脳出血	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 26 日	2011 年 9 月 6 日
虚血性脳梗塞	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 18 日	2012 年 2 月 28 日
高血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 7 月 14 日
高血糖	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 26 日	2012 年 2 月 28 日
血中クレアチニン増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 8 月 10 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 8 月 10 日
白血球数増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 8 月 10 日
血中ガストリン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 9 月 14 日
末梢性浮腫	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 12 月 2 日	2012 年 2 月 28 日
低アルブミン血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 11 日	2012 年 2 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 31 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	0 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	0 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	0 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 18 日	2011 年 1 月 21 日
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2012 年 2 月 28 日
EMB	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2012 年 2 月 28 日
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2012 年 2 月 28 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2012 年 2 月 28 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒトインスリン	6 IU を T.I.D.（IM）	高血糖	2010 年 5 月 26 日	2010 年 6 月 21 日
アテノロール	8 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 5 月 26 日	2010 年 7 月 14 日
アムロジピン	10 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 5 月 26 日	2012 年 2 月 28 日
グリクラジド	30 mg を O.D.（P.O.）	高血糖	2010 年 6 月 21 日	2012 年 2 月 28 日
ピオグリタゾン	30 mg を O.D.（P.O.）	高血糖	2010 年 6 月 21 日	2012 年 2 月 28 日
アテノロール	16 mg を O.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 7 月 15 日	2012 年 2 月 28 日
フロセミド	2 mL を O.D.（IV）	浮腫	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
フロセミド	4 mL を O.D.（IV）	うっ血性心不全	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
SALUTEC	2.5 mg を O.D.（P.O.）	うっ血性心不全	2010 年 12 月 9 日	2011 年 1 月 12 日
アセチルサリチル酸	100 mg を O.D.（P.O.）	うっ血性心不全	2010 年 12 月 9 日	2011 年 9 月 19 日
フロセミド	20 mg を O.D.（P.O.）	末梢性浮腫，うっ血性心不全	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
フロセミド	20 mg を 1 週間に 3 回（P.O.）	末梢性浮腫，うっ血性心不全	2010 年 12 月 11 日	2012 年 2 月 28 日
シルデナフィル	25 mg を O.D.（P.O.）	うっ血性心不全	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 24 日
スピロノラクトン	25 mg を O.D.（P.O.）	うっ血性心不全	2010 年 12 月 31 日	2012 年 2 月 28 日
アセチルサリチル酸	300 mg を Q.D.（P.O.）	虚血性脳梗塞	2011 年 9 月 19 日	2012 年 2 月 28 日
エノキサパリンナトリウム	0.4 cc を B.I.D.（IV）	虚血性脳梗塞	2011 年 9 月 19 日	2012 年 2 月 28 日
レベチラセタム	250 mg を B.I.D.（P.O.）	虚血性脳梗塞	2011 年 9 月 19 日	2012 年 2 月 28 日
PANTOPRAZOLE SODIUM SESQUIHYDRATE	40 mg を Q.D.（P.O.）	虚血性脳梗塞	2011 年 9 月 19 日	2012 年 2 月 28 日

経過観察

被験者 209-0225（重篤な有害事象「心不全」，「脳出血」，「虚血性脳梗塞」及び死亡に至った重篤な有害事象「高血圧」）は，4[redacted] 歳の白人男性であり，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。被験者は片肺に 2 cm 以上の空洞がみられ，以前に，AMK，OFL，PZA，EMB 及び CS を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は報告されておらず，スクリーニング時の臨床症状は 2 型糖尿病であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，臨床的に重要な異常は報告されなかった。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010 年 5 月 18 日，被験者は AMK，CS，EMB，OFL 及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207 の最終投与日は 2010 年 11 月 12 日（Day 179）であった。被験者は死亡に至った重篤な有害事象のため，治験を早期中止し，2012 年 2 月 28 日（Day 652）に死亡した。死亡の時点までに，被験者は CS，EMB，OFL 及び PZA からなる BR を受けていた。

2010年12月2日（Day 199）の検査で末梢性浮腫（医師記載用語：脛骨前部浮腫）が認められ，Grade 3の有害事象として報告された。治験担当医師は，本事象とTMC207の因果関係は関連なし（not related），BRとの因果関係は可能性大（probable）と判断した。AMK，EMB，OFL，PZA及びCSを含むBRに対する処置はとらなかった。同日のQTcF間隔の値は450～500 msであり（投与前に実施した心電図：481 ms，投与の5時間後に実施した心電図：464 ms），基準値からの変化量は正常範囲内（30 ms未満）であった。トロポニンIは正常範囲を超えて

経過観察（続き）

おり（0.03 µg/L，基準値上限：0.02 µg/L），クレアチンホスホキナーゼ（CPK）-心筋型は正常範囲内（2.40 µg/L，正常範囲：0.70～4.90 µg/L）であった。
2010年12月9日，被験者は呼吸困難を訴え，救急外来を受診した（CIOMSより）。検査の結果，重度の脛骨前部浮腫，心房性ギャロップ・リズム，肺高血圧症及び30%の心室駆出率を認めた。被験者はうっ血性心不全と診断され，追加の精査が予定された。2010年12月15日（Day 212）に被験者は入院し，冠動脈造影法が施行され，同日夜に退院した（CIOMS TR-JNJFOC-20101204471[10]より）。これらの時点における心電図又は臨床検査結果はない。治験担当医師は，心不全はGrade 3の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は多分なし（doubtful）と判断した。BRに対する処置は特になかった。末梢性浮腫及び心不全に対し，フロセミド（20 mgをQ.D.，P.O.：2010年12月10日，20 mgをT.I.W.，P.O.：2010年12月11日～2012年2月28日）が投与された。心不全に対しては，経口投与のフロセミドに加え，2010年12月9日にフロセミドの静脈内投与（4 mLをQ.D.）が行われ，2010年12月9日～2011年1月12日にsalutec（2.5 mgをQ.D.，P.O.），2010年12月9日～2011年9月19日にアセチルサリチル酸（100 mgをQ.D.，P.O.），2010年12月31日～2011年1月24日にsildefanil（25 mgをQ.D.，P.O.），2010年12月31日～2012年2月28日にスピロノラクトンが投与された。
治験担当医師は，肺高血圧症がうっ血性心不全の根本的な原因である可能性があると判断し，追加の精査が予定された（CIOMSより）。2011年2月10日（Day 269），被験者は血管造影検査のため入院し，血管反応性の検査結果では陰性を示し，同日に退院した。2011年3月11日（Day 298）の診察では，脛骨前部浮腫は持続中と判断された。同日の仰臥位でのSBP及びDBPはGrade 3の値まで上昇していたが（それぞれ，190 mmHg及び110 mmHg），有害事象として報告はなかった。
2011年7月26日（Day 435），被験者は意識消失し入院となった。2011年8月25日，コンピュータ断層撮影検査にて，実質内脳出血と診断された（CIOMS TR-JNJFOC-20101204471[10]より）。治験担当医師は，脳出血はGrade 4の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。BRに対する処置はとられなかった。被験者の血腫は開頭手術により除去された（CIOMSより）。発現から43日後の2011年9月6日，被験者は脳出血から回復したが，右不全片麻痺（CIOMSより）の後遺症を伴った。
2011年9月19日（Day 490），被験者はてんかん発作に起因した虚血性脳血管発作のため，入院した。頭部コンピュータ断層撮影が施行され，虚血性脳血管発作の診断が確定した（CIOMSより）。虚血性脳梗塞はGrade 4の重篤な有害事象として報告され，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断された。BRに対する処置はとられなかった。本事象に対する併用薬として，アセチルサリチル酸（300 mgをQ.D.，P.O.），エノキサパリンナトリウム（0.4 ccをB.I.D.，IV），レベチラセタム（250 mgをB.I.D.，P.O.）及び，pantoprazole sodium sesquihydrate（40 mgをQ.D.，P.O.）が2011年9月19日～2012年2月28日の間，投与された。
2012年2月28日（Day 652）に高血圧が発現し，被験者は気分が優れないと訴え，救急隊が自宅に到着する前に死亡したと家族から連絡があった（CIOMS TR-JNJFOC-20120400577[2]より）。治験担当医師は，高血圧はGrade 4の死亡に至った重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。
治験薬投与期中に報告されたその他の有害事象は，高血糖，高血圧，血中ガストリン増加，血中クレアチニン増加，GGT増加及び白血球数増加であった。また，SBP及びDBPのGrade 3への上昇も報告された。
ベースライン時（2010 年 5 月 17 日）の MGIT による培養結果は陽性であった。最終評価時（Week 36 来院時，2011 年 3 月 11 日，Day 298）の培養結果は陰性であったが，陰性の培養結果は 1 つのみであり，アウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0234

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0234	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：ばち状指，呼吸困難，頻呼吸	
死因	
有害事象名：喀血	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
心電図 QT 延長	Grade 3	重篤	ほぼ確実（very likely）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 7 日
発熱	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 14 日
心電図異常	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 7 日
白血球数増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 8 日	2010 年 6 月 14 日
好中球数増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 8 日	2010 年 6 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 6 月 4 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
CAP	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 28 日	継続中
クロファジミン	200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
CS	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
CS	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
EMB	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
プロチオナミド	250 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
プロチオナミド	500 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
PZA	1250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
THIOACETAZONE	150 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
セフトリアキソンナトリウム	1 g を B.I.D.（IV）	発熱	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 9 日
メトロニダゾール	500 mg を T.I.D.（IV）	発熱	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 9 日
アセチルサリチル酸	300 mg を Q.D.（P.O.）	心電図異常	2010 年 6 月 3 日	継続中
エノキサパリンナトリウム	6000 国際単位（IU）を B.I.D.，その他	心電図異常	2010 年 6 月 4 日	継続中
メトプロロール	50 mg を Q.D.（P.O.）	心電図異常	2010 年 6 月 4 日	継続中

経過観察

被験者 209-0234（トルサード・ド・ポアン／QT 延長，標準検索式に該当し TMC207 の投与中止に至った Grade 3 の重篤な有害事象「心電図 QT 延長」，並びに治験中止後の生存確認フォローアップ中に死亡に至った「喀血」を発現）は，3[redacted] 歳の白人男性であり，ベースライン時に $MDR_{H\&R}$-TB に感染していた。被験者は，片肺

経過観察（続き）
にのみ 2 cm 以上の空洞がみられ，以前に，CAP，クロファジミン，CS，MXF，PAS-C，プロチオナミド及び thioacetazone を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴はなかった。スクリーニング時の臨床症状は呼吸困難及び頻呼吸であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，頻脈，呼吸困難及び頻呼吸が認められた。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。 2010 年 5 月 28 日，被験者は TMC207 投与群に割付けられ，CAP，クロファジミン，CS，EMB，OFL，PAS-C，プロチオナミド，PZA，チオアセタゾンからなる BR と併せて投与開始となった。重篤な有害事象発現のため，2010 年 6 月 4 日（Day 8）に TMC207 の投与を中止し，2010 年 6 月 24 日（Day 28）に治験を早期中止した。治験中止時点では，治験開始時と同様の内容の BR を受けていた。 2010 年 6 月 1 日（Day 5）に原因不明の 39ºC の発熱を認めた（CIOMS より）。治験担当医師は，発熱は Grade 2 の有害事象であり，TMC207 及び BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。治験薬投与に対する処置はなかった。2010 年 6 月 2 日から 2010 年 6 月 9 日まで，発熱に対する治療薬としてセフトリアキソンナトリウム（1 g を B.I.D.，IV）及びメトロニダゾール（500 mg を T.I.D.，IV）を投与した。 2010 年 6 月 2 日に実施した心電図で下側壁誘導に変化を伴う洞性頻脈を認めた。原因はおそらく虚血によるものと判断された（CIOMS より）。同日測定された QTcB 間隔は 486 ms［ベースライン（Day -1，0 h）は 481 ms，ベースラインからの変化量は 5 ms］，QTcF 間隔は 438 ms（ベースラインは 450 ms，ベースラインからの変化量は-12 ms）であった。心筋酵素である CPK，CPK-心筋型及びトロポニン I はすべて正常範囲内であった（CIOMS より）。治験担当医師は，心電図異常は Grade 1 の有害事象であり，TMC207 との因果関係は多分なし（doubtful），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断した。治験薬投与に対する処置はなかった。本事象に対する治療薬として，2010 年 6 月 3 日以降はアセチルサリチル酸（300 mg を Q.D.，P.O.），2010 年 6 月 4 日以降はエノキサパリン（6000 IU を B.I.D.）及びメトプロロール（50 mg を Q.D.，P.O.）を投与した。 2010 年 6 月 4 日（Day 8）に実施した心電図では，QTcB 間隔は 500 ms 超（519 ms，ベースラインからの変化量は 38 ms），QTcF 間隔は 450 ms～480 ms（461 ms，ベースラインからの変化量は 11 ms）であった。心拍数は 122 bpm と異常に高かった。心電図より，QT 延長前に陰性 T 波が現れ，心筋虚血が疑われた。発熱とは別に，急性心膜炎や心筋心膜炎の徴候は認められなかった。同日のトロポニン I 及びカリウム値は正常範囲内であった（CIOMS より）。QT 延長は医学的に重要と判断され，Grade 3 の重篤な有害事象として報告された。本事象は TMC207 との因果関係はほぼ確実（very likely），BR との因果関係は関連なし（not related）と判断された。重篤な有害事象のため，同日，TMC207 の投与を中止した。BR で使用していた薬剤に対する処置や新たな併用薬の追加はなかった。 2010 年 6 月 7 日（Day 11）に心電図異常及び QT 延長は回復した。それぞれの事象の発現期間は 6 日間及び 4 日間であった。同日の QTcB 間隔は 454 ms（ベースラインからの変化量は-27 ms），QTcF 間隔は 418 ms（変化量は-32 ms）であった。発熱は 2010 年 6 月 14 日（Day 18）に回復した。発現期間は 14 日間であった。QT 延長のため，2010 年 6 月 24 日に治験を中止した。 治験薬投与期中に報告されたその他の有害事象は，白血球数増加及び好中球数増加であった。 肺全摘除が予定されていたが（実施日は未定），2011 年 2 月 3 日に大量の喀血により死亡した（CIOMS より）。治験中止から 224 日経過後であったため，臨床試験のデータベースとして報告はされなかったが，死亡に至った重篤な有害事象として報告され，医薬品の安全性情報データベースに入力された。治験担当医師は，大量喀血について，TMC207 及び治験手順との因果関係は関連なし（not related）と判断した（CIOMS より）。 ベースライン時（2010 年 5 月 28 日）及び最終評価時（生存確認フォローアップ来院時，2010 年 6 月 15 日，Day 19）の MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは，「死亡，陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0327

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0327	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：右軸偏位，嗄声，咳嗽，喀出，胸苦しさ，胸部虚脱	
死因	
有害事象名：肺感染	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺感染	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 18 日	2011 年 1 月 10 日
肺感染	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 25 日
精神症状	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 25 日
白血球数増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 8 月 23 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 8 月 23 日	2011 年 1 月 25 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 17 日	2010 年 6 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 19 日	2010 年 6 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 6 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 24 日	2010 年 6 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 26 日	2010 年 6 月 26 日
	0 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
AMK	400 mg を Q.D.（IV）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 8 月 22 日
	400 mg を週 3 回（IV）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 11 月 16 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 12 月 29 日
LVX	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 12 月 29 日
PZA	750 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 12 月 29 日
プロチオナミド	300 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2011 年 1 月 25 日
クラリスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2011 年 1 月 25 日
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2011 年 1 月 25 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
UNSPECIFIED HERBAL	1440 mgをT.I.D.（P.O.）	肝臓の保護	2010 年 3 月 26 日	2011 年 1 月 25 日
フロセミド	20 mgをQ.D.（IV）	利尿	2010 年 12 月 28 日	2010 年 12 月 30 日
PRIMAXIN	1000 mgをB.I.D.（IV）	肺感染	2010 年 12 月 28 日	2011 年 1 月 6 日
アンブロキソール	50 mLをB.I.D.（IV）	肺感染	2010 年 12 月 28 日	2011 年 1 月 9 日
アセチルシステイン	0.6 gをT.I.D.（P.O.）	肺感染	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 9 日
アスコルビン酸	2 gをQ.D.（IV）	栄養補助	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 9 日
硝酸イソソルビド	20 mgをB.I.D.（P.O.）	虚血心筋症予防	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 9 日
ピリドキシン	0.2 gをQ.D.（IV）	栄養補助	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 9 日
トリメタジジン	20 mgをT.I.D.（P.O.）	虚血心筋症予防	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 9 日
メトクロプラミド	10 mgを1回（IM）	吐き気止め	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
ドンペリドン	10 mgをT.I.D.（P.O.）	消化管運動改善	2010 年 12 月 30 日	2011 年 1 月 9 日
アンブロキソール	10 mLをT.I.D.（P.O.）	去痰	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 12 日
イトラコナゾール	0.2 gをQ.D.（P.O.）	抗炎症	2011 年 1 月 9 日	2011 年 1 月 16 日
アルプラゾラム	0.8 mgをQ.N.（P.O.）	精神症状	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 25 日
ロラゼパム	1 mgをB.I.D.（P.O.）	精神症状	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 25 日
リスペリドン	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	精神症状	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 25 日

経過観察

被験者 209-0327（死亡に至った重篤な有害事象「肺感染」，重篤な有害事象「精神症状」）は，3[redacted] 歳のアジア人男性であり，ベースライン時に pre-XDR-TB（RMP，INH 及び OFL に耐性，注射剤の CAP 及び KAN に対しては感受性）に感染していた。被験者は片肺に 2 cm 以上の空洞がみられ，以前に，LVX 及び PAS-C を含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は報告されておらず，スクリーニング時の臨床症状は咳嗽，喀出を伴う胸苦しさ及び胸部虚脱であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，異常な咳嗽及び左葉に打診時濁音が認められた（原文のまま）。HIV の血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010 年 6 月 1 日，AMK，EMB，LVX，プロチオナミド及び PZA からなる BR と併せて TMC207 による治療を開始した。被験者は，臨床的に重要な BR の中断（14 日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207 の最終投与日は 2010 年 11 月 15 日（Day 168）であった。被験者は，2011 年 1 月 25 日（Day 239）に死亡した。死亡の時点までに，被験者は EMB，LVX，PZA，プロチオナミド，クラリスロマイシン及びクロファジミンによる BR を受けていた。

2010年7月26日（Day 56），被験者のMGIT培養の陰性化が確認され，それは2010年11月15日（Day 168）の最終培養まで維持された。2010年12月18日（Day 201），肺感染が発現し，咳嗽，痰及び原因不明の息切れが認められた（CIOMSより）。被験者は2010年12月28日に入院となった。治験担当医師は，肺感染はGrade 4の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。EMB，LVX，PZA及びプロチオナミドを含むBRに対する処置はなかった。本事象に対する併用薬として，12月28日～1月6日にprimaxin（1,000 mgをB.I.D.，IV），12月28日～1月9日にアンブロキソール（50 mLをB.I.D.，IV），12月29日～1月9日にアセチルシステイン（0.6 gをT.I.D.，P.O.）が投与された。12月30日以降，BRの薬剤であるEMB，LVX及びPZAはクラリスロマイシン及びクロファジミンに変更されたが，プロチオナミドは継続された。息切れは回復し，咳嗽及び喀痰喀出は軽減（CIOMSより），発現から24日後の2011年1月10日（Day 224）に肺感染は回復した。被験者は同日に退院した（CIOMSより）。

2011年1月14日（Day 228），被験者は肺感染のため再度入院となった（CIOMSより）。咳嗽，喀痰喀出及び原因不明の息切れが認められた。治験担当医師は，本事象はGrade 4の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。使用した併用薬の報告はない。入院期間中，被験者は精神的不調をきたし，2011年1月20日（Day 234；CIOMS CN-JNJFOC-20110106869[7]より）に精神症状と診断された。本事象により入院期間が延長となったため，Grade 3の重篤な有害事象として報告された。治験担当医師は，精神症状とTMC207及びBRの因果関係は関連なし（not related）と判断した。精神症状に対する併用薬として，アルプラゾラム（0.8 mgをQ.N.，P.O.），ロラゼパム（1 mgをB.I.D.，P.O.）及びリスペリドン（0.5 mgをQ.N.，P.O.）が1月20日～25日に投与された。情動障害の回復は認められなかった。

2011年1月24日（Day 238），さらなる喀痰喀出，咳嗽及び息切れが認められ，メロペネムによる治療が行われた（CIOMSより）。翌日，情動障害のためBRの全薬剤（プロチオナミド，クラリスロマイシン及びクロファジミン）の投与を中止し，退院した。被験者は同日（2011年1月25日，Day 239），肺感染のため自宅にて死亡した。治験薬投与期中に認められたその他の有害事象として，「白血球数増加」及び「GGT増加」があった。

ベースライン時（2010 年 5 月 31 日）の MGIT による培養結果は陽性であり，Week 8 来院時（2010 年 7 月 26 日，Day 56）に陰性化が確認された。Week 24 来院時（2010 年 11 月 15 日，Day 168）の最終評価は陰性であり，被験者のアウトカムは「死亡，陰性化」であった。

被験者識別番号：209-0476

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0476	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：pre-XDR-TB
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：無症候性血尿

死因

結核関連疾患

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
頻脈	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 17 日	持続中
白血球増加症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 27 日	不明
貧血	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 27 日	不明
低アルブミン血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 27 日	不明

生存調査のための長期観察期での死亡であり，詳細は経過観察の項を参照

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
PAS-C	4000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	継続中
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	継続中
CS	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	継続中
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 12 月 1 日	継続中
LVX	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	継続中
PZA	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	0 mg，その他	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 14 日	2010 年 11 月 14 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 21 日	2010 年 11 月 21 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 28 日	2010 年 11 月 28 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	1125 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	継続中

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 9 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 16 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 23 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 6 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 13 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 20 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 27 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 12 月 1 日	継続中

経過観察

被験者209-0476（早期中止後の生存確認フォローアップ中に死亡に至った重篤な有害事象「結核関連疾患」）は2[redacted]歳白人男性であり，ベースライン時にpre-XDR-TB（RMP，INH及び注射剤のCAPに耐性があるが，OFLに対しては感受性）に感染していた。被験者は片肺に2 cm以上の空洞がみられた。過去に受けていた抗結核療法は報告されていない。既往歴は報告されておらず，スクリーニング時の臨床症状患は無症候性血尿及び栄養障害であった（CIOMS PE-JNJFOC-20111000323[2]より）。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，臨床的に重要な異常は認められなかった。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010 年 10 月 4 日，被験者は KAN，LVX，PZA，CS，PAS-C 及びアモキシシリン+ clavulanic acid と併せて，TMC207 による治療を開始した。被験者は，2010 年 12 月 2 日（Day 60）に TMC207 の服用を早期中止し，2010 年 12 月 3 日に同意を撤回した。同意を撤回した 2010 年 12 月 3 日の時点までに被験者は KAN，LVX，PZA，CS，PAS-C 及びオーグメンチンからなる BR を受けていた。

被験者は，2010年12月（日付不明）に結核関連疾患により死亡した（TMC207最終投与後30日より前）。治験担当医師は，死亡とTMC207の因果関係は多分なし（doubtful）と判断した（CIOMS PE-JNJFOC-20111000323[2]より）。

ベースライン時（2010 年 10 月 1 日）から，最終評価時（Week 4 来院時，2010 年 10 月 27 日，Day 24）時点までの MGIT による培養結果は陽性であった。被験者のアウトカムは「陰性化せず」であった。

被験者識別番号：209-0552

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0552	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：発熱，体重減少，呼吸困難 現病歴：食欲不振，脱力，気管支痙攣，咳嗽/痰，左肺上葉の捻髪音	
死因	
有害事象名：喀血	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 17 日	2012 年 6 月 21 日
喀血	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 14 日
食欲減退	Grade 2	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 3 日
低ナトリウム血症	Grade 3	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
血液量減少性ショック	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 24 日
筋肉痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 11 月 3 日
胸部不快感	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 11 月 3 日
振戦	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 11 月 3 日
無力症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 29 日
動悸	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 29 日
便秘	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 29 日
激越	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 18 日
激越	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 23 日
体重減少	Grade 3	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 9 月 6 日
白癬感染	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 20 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 6 月 7 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 4 月 20 日	2011 年 5 月 10 日
筋肉痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 20 日	2011 年 11 月 22 日
呼吸困難	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 20 日	2012 年 7 月 14 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
悪液質	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 22 日	2011 年 9 月 6 日
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 10 日
総蛋白増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 6 月 7 日	2011 年 9 月 6 日
便秘	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 2 日	2012 年 5 月 16 日
ウイルス感染	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 27 日	2011 年 11 月 22 日
筋骨格痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 10 月 22 日	2012 年 7 月 14 日
脂漏性皮膚炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 25 日	2012 年 5 月 30 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 24 日
貧血	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 29 日
低アルブミン血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 14 日
カンジダ症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 26 日	2012 年 7 月 7 日
下痢	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 29 日	2012 年 7 月 3 日
貧血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 29 日	2012 年 7 月 5 日
脂漏性皮膚炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 29 日	2012 年 7 月 7 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 7 月 2 日	2012 年 7 月 11 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 7 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 7 月 5 日	2012 年 7 月 11 日
上室性頻脈	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 10 日
	200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
ETH	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 12 日
OFL	600 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 12 月 3 日
	400 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2011 年 2 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 23 日
KAN	600 mg を O.D.（IM）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 12 月 28 日
	600 mg を週 5 回（IM）	2010 年 12 月 29 日	2011 年 3 月 23 日
EMB	800 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2011 年 3 月 1 日
	0 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 10 日
	800 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2012 年 7 月 13 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2012 年 7 月 13 日
LVX	250 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 23 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 20 日
	250 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 21 日	2012 年 5 月 16 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 5 月 17 日	2012 年 6 月 21 日
	500 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 27 日
	250 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 6 月 28 日	2012 年 7 月 13 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
デキストロメトルファン	1 を T.I.D.（P.O.）	鎮咳	治験薬投与開始前	2010 年 10 月 5 日
MULTIVITAMINS	1 を T.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	治験薬投与開始前	2010 年 10 月 5 日
サルブタモール	1 を T.I.D.（P.O.）	気管支拡張	治験薬投与開始前	2010 年 10 月 5 日
プロカテロール	25 μg を B.I.D.（P.O.）	気管支拡張	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 20 日
VITAMIN B COMPLEX	1 を T.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2010 年 12 月 3 日	2012 年 1 月 16 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を O.D.（IV）	食欲減退	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 9 日
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	用量不明を B.I.D.，その他	白癬感染	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 10 日
サルブタモール	200 μg を PRN（IN）	気管支拡張	2011 年 3 月 23 日	2012 年 5 月 16 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	筋肉痛	2011 年 5 月 10 日	2011 年 9 月 5 日
ジクロフェナクナトリウム	用量不明を B.I.D.，その他	関節痛	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 10 日
MULTIVITAMINS	1 を T.I.D.（P.O.）	悪液質	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 10 日
BROWN MIXTURE	用量不明を PRN（P.O.）	咳止め	2011 年 8 月 2 日	2012 年 7 月 12 日
SENNA ALEXANDRINA	15 mg を就寝前（H.S.）（P.O.）	便秘	2011 年 10 月 4 日	2011 年 10 月 10 日
ブロムヘキシン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	ウイルス感染	2011 年 10 月 4 日	2011 年 10 月 11 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	ウイルス感染	2011 年 10 月 4 日	2011 年 10 月 11 日
デキストロメトルファン	15 mg を T.I.D.（P.O.）	ウイルス感染	2011 年 10 月 4 日	2011 年 10 月 11 日
ブロムヘキシン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	粘液溶解	2011 年 11 月 22 日	2011 年 12 月 20 日
テオフィリン	100 mg を B.I.D.（P.O.）	気管支拡張	2011 年 11 月 22 日	2012 年 7 月 12 日
プロカテロール	25 μg を B.I.D.（P.O.）	気管支拡張	2011 年 11 月 22 日	2012 年 7 月 13 日
シプロヘプタジン	4 mg を Q.N.（P.O.）	食欲促進	2011 年 12 月 20 日	2012 年 1 月 16 日
SENNA ALEXANDRINA	15 mg を Q.N.（P.O.）	便秘	2011 年 12 月 20 日	2012 年 5 月 16 日
ジクロフェナクナトリウム	用量不明を B.I.D.，その他	筋骨格痛	2012 年 1 月 17 日	2012 年 2 月 22 日
VITAMIN B COMPLEX	1 を B.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2012 年 1 月 17 日	2012 年 5 月 29 日
塩化ナトリウム	1000 mL を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 17 日
トラネキサム酸	500 mg を Q.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 20 日
コデイン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 23 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
サルブタモール	2.5 mg を Q.I.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 30 日
トラネキサム酸	500 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 20 日	2012 年 5 月 20 日
赤血球濃厚液	510 mL を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 21 日	2012 年 5 月 21 日
塩化ナトリウム	1000 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 21 日	2012 年 5 月 21 日
トラネキサム酸	500 mg を B.I.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 21 日	2012 年 5 月 21 日
トラネキサム酸	250 mg を Q.I.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 21 日	2012 年 5 月 24 日
塩化ナトリウム	500 mL を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 5 月 22 日	2012 年 5 月 22 日
コデイン	10 mg を Q.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 24 日	2012 年 5 月 27 日
トラネキサム酸	500 mg を Q.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 24 日	2012 年 5 月 29 日
トリアムシノロン	用量不明を PRN，その他	脂漏性皮膚炎	2012 年 5 月 25 日	2012 年 5 月 30 日
コデイン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 28 日	2012 年 5 月 30 日
ORPHENADRINE CITRATE	35 mg を B.I.D.（P.O.）	筋骨格痛	2012 年 5 月 28 日	2012 年 6 月 11 日
アセトアミノフェン	450 mg を B.I.D.（P.O.）	筋骨格痛	2012 年 5 月 28 日	2012 年 6 月 11 日
トラネキサム酸	500 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 30 日	2012 年 6 月 11 日
サルブタモール	200 µg を PRN（IN）	気管支拡張	2012 年 5 月 30 日	2012 年 6 月 21 日
VITAMIN B COMPLEX	1 を T.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2012 年 5 月 30 日	2012 年 7 月 13 日
コデイン	10 mg を Q.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 5 月 31 日	2012 年 6 月 11 日
コデイン	10 mg を PRN（P.O.）	喀血	2012 年 6 月 12 日	2012 年 6 月 21 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	筋骨格痛	2012 年 6 月 12 日	2012 年 6 月 21 日
トラネキサム酸	250 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 6 月 12 日	2012 年 6 月 21 日
塩化ナトリウム	1000 mL を B.I.D.（IV）	血液量減少性ショック	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 23 日
クリンダマイシン	600 mg を T.I.D.（IV）	血液量減少性ショック	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 24 日
セフタジジム	2000 mg を T.I.D.（IV）	血液量減少性ショック	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 26 日
葉酸	5 mg を Q.D.（P.O.）	貧血予防	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 5 日
鉄	1 を T.I.D.（P.O.）	貧血予防	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 7 日
MULTIVITAMINS	1 を T.I.D.（P.O.）	ビタミンサプリメント	2012 年 6 月 22 日	2012 年 7 月 7 日
赤血球濃厚液	300 mL を B.I.D.（IV）	貧血	2012 年 6 月 23 日	2012 年 6 月 23 日
シプロヘプタジン	4 mg を Q.N.（P.O.）	食欲促進	2012 年 6 月 23 日	2012 年 6 月 25 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	血管拡張	2012 年 6 月 24 日	2012 年 6 月 24 日
スルファメトキサゾール・トリメトプリム	用量不明を B.I.D.，その他	カンジダ症	2012 年 6 月 26 日	2012 年 7 月 7 日
シプロヘプタジン	4 mg を Q.N.（P.O.）	食欲促進	2012 年 6 月 27 日	2012 年 7 月 6 日
デキストロメトルファン	15 mg を Q.I.D.（P.O.）	鎮咳	2012 年 6 月 28 日	2012 年 7 月 3 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 6 月 29 日	2012 年 6 月 29 日
カオリン	30 mL を Q.I.D.（P.O.）	下痢	2012 年 6 月 29 日	2012 年 6 月 30 日
トリアムシノロン	用量不明を B.I.D.，その他	脂漏性皮膚炎	2012 年 6 月 29 日	2012 年 7 月 7 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を B.I.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 6 月 30 日	2012 年 7 月 2 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	血管拡張	2012 年 7 月 1 日	2012 年 7 月 1 日
塩化カリウム	30 mL を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2012 年 7 月 2 日	2012 年 7 月 2 日
赤血球濃厚液	210 mL を Q.D.（IV）	貧血	2012 年 7 月 2 日	2012 年 7 月 2 日
COMBIZYM	2 を T.I.D.（P.O.）	消化不良予防	2012 年 7 月 2 日	2012 年 7 月 7 日
インダカテロール	150 µg を Q.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 2 日	2012 年 7 月 7 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1 g を B.I.D.（IV）	二次感染予防	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ロラゼパム	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	抗不安	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 3 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 4 日
コデイン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 7 日
トラネキサム酸	500 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 7 月 3 日	2012 年 7 月 7 日
塩化ナトリウム	1000 mL を Q.D.（IV）	血管拡張	2012 年 7 月 5 日	2012 年 7 月 6 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	消化性潰瘍予防	2012 年 7 月 5 日	2012 年 7 月 7 日
赤血球濃厚液	280 mL を Q.D.（IV）	貧血	2012 年 7 月 6 日	2012 年 7 月 6 日
ドパミン	135 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日
モルヒネ	2.5 mg を Q.D.（IV）	電気的除細動の前治療	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日
赤血球濃厚液	230 mL を Q.D.（IV）	貧血	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日
塩化ナトリウム	1400 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日
UNACID	1.5 g を T.I.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 7 日
エピネフリン	1 mg を Q.I.D.（IN）	喀血	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 8 日
トラネキサム酸	250 mg を Q.I.D.（IN）	喀血	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 8 日
ロラゼパム	1 mg を Q.N.（P.O.）	抗不安	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 11 日
トラネキサム酸	500 mg を Q.I.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 13 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を B.I.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 7 月 8 日	2012 年 7 月 8 日
ドパミン	822 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 8 日	2012 年 7 月 8 日
フィトナジオン	10 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 8 日	2012 年 7 月 8 日
オメプラゾール	10 mg を B.I.D.（IV）	消化性潰瘍予防	2012 年 7 月 8 日	2012 年 7 月 13 日
ドパミン	1220 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 9 日	2012 年 7 月 9 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 7 月 9 日	2012 年 7 月 10 日
フィトナジオン	10 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 9 日	2012 年 7 月 10 日
塩化ナトリウム	400 mL を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 9 日	2012 年 7 月 10 日
コデイン	20 mg を Q.I.D.（P.O.）	鎮咳	2012 年 7 月 9 日	2012 年 7 月 13 日
ヒトアルブミン	100 mL を Q.D.（IV）	低アルブミン血症	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
ドパミン	844 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
フェノテロール	0.4 mg を Q.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
フロセミド	20 mg を Q.D.（IV）	輸血後の体液量過剰予防	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
イプラトロピウム臭化物	0.16 mg を Q.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
ミダゾラム	5 mg を Q.D.（IV）	鎮痛	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
ノルエピネフリン	1.7 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
塩化カリウム	30 mL を Q.D.（P.O.）	低カリウム血症	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
トラネキサム酸	250 mg を Q.D.（IN）	喀血	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 10 日
アルプラゾラム	0.25 mg を B.I.D.（P.O.）	トランキライザー	2012 年 7 月 10 日	2012 年 7 月 12 日
デキサメタゾン	4 mg を Q.D.（IV）	換気調整後の浮腫予防	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
DEXTROSE AND SODIUM CHLORIDE INJECTION	1000 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液サプリメント	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
ドパミン	958 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
フェノテロール	0.4 mg を Q4HR（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
フェンタニル	206.7 mg を Q.D.（IV）	換気制御のための筋弛緩	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
イプラトロピウム臭化物	0.16 mg を Q4HR（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
ミダゾラム	25 mg を Q.D.（IV）	鎮痛	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
ノルエピネフリン	12 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日

投与状況（併用薬）（続き）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
サルブタモール	12800 µg を Q.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
炭酸水素ナトリウム	50 mL を Q.D.（IV）	換気調整後のアシドーシス予防	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
塩化ナトリウム	200 mL を Q.D.（IV）	静脈内輸液溶剤	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
塩化ナトリウム	100 mL を Q.D.（IV）	フェンタニル希釈	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 11 日
フロセミド	40 mg を Q.D.（IV）	体液量過剰予防	2012 年 7 月 11 日	2012 年 7 月 12 日
ドパミン	240 mg を Q.D.（IV）	腎血流量保持	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 12 日
ノルエピネフリン	7.75 mg を Q.D.（IV）	血圧の安定保持	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 12 日
ヒトアルブミン	100 mL を Q.D.（IV）	低アルブミン血症	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 13 日
フェノテロール	0.2 mg を B.I.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 13 日
イプラトロピウム臭化物	0.08 mg を Q.I.D.（IN）	気管支拡張	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 13 日
ドンペリドン	20 mg を Q.I.D.（P.O.）	消化管運動改善	2012 年 7 月 12 日	2012 年 7 月 14 日
ドパミン	210 mg を Q.D.（IV）	腎血流量保持	2012 年 7 月 13 日	2012 年 7 月 13 日
フェンタニル	210 mg を Q.D.（IV）	換気制御のための筋弛緩	2012 年 7 月 13 日	2012 年 7 月 13 日
フロセミド	80 mg を Q.D.（IV）	体液量過剰予防	2012 年 7 月 13 日	2012 年 7 月 13 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	解熱	2012 年 7 月 13 日	2012 年 7 月 14 日
フェンタニル	57.5 mg を Q.D.（IV）	換気制御のための筋弛緩	2012 年 7 月 14 日	2012 年 7 月 14 日

経過観察

被験者209-0552（重篤な有害事象「食欲減退」，「低ナトリウム血症」，「喀血」及び「血液量減少性ショック」並びに死亡に至った重篤な有害事象「喀血」）は，5[redacted]歳のアジア人男性であり，ベースライン時に$MDR_{H\&R}$-TBに感染していた。被験者は両肺に2 cm以上の空洞がみられ，以前に，EMB及びPZAを含む二次抗結核薬による治療を受けていた。既往歴は発熱，体重減少及び呼吸困難であり，スクリーニング時の臨床症状は食欲不振，脱力，気管支痙攣，咳嗽，粘液分泌過多及び左肺上葉捻髪音であった。薬物アレルギー及び過敏症の既往はなかった。スクリーニング時の身体所見として，左肺上葉に捻髪音が認められた。HIVの血清診断によるスクリーニング検査結果は陰性であった。

2010年10月6日，CS，EMB，ETH，KAN及びOFLからなるBRと併せてTMC207による治療を開始した。被験者は，臨床的に意義のあるBRの中断（14日を超える）を経ずに計画された治験薬投与期を終了した。TMC207の最終投与日は2011年3月23日（Day 169）であった。被験者は，2012年7月14日（Day 648）に死亡した。死亡の時点までに，被験者はEMB，CS及びLVXからなるBRを受けていた。

治験薬投与期中である2011年2月23日（Day 141），食欲不振及び体重減少が認められた。2011年3月1日（Day 147），低ナトリウム血症による脱力が認められたため，支持療法を目的とし入院した（CIOMS-TH-JNJFOC-20110201932[4]より）。食欲減退（医師記載用語：食欲不振）及び低ナトリウム血症はそれぞれGrade 2及びGrade 3の重篤な有害事象として，体重減少はGrade 3の有害事象として報告された。2月23日の臨床検査結果では，血清ナトリウム値が128 mmol/L（Grade 2），アルブミン値が32 g/L（Grade 1）と減少し，血清ナトリウム値はさらに3月1日に122 mmol/Lまで減少した（CIOMSより）。ベースライン時，血清ナトリウム値は正常範囲内にあり（141 mmol/L，正常範囲：132～147 mmol/L），アルブミン値はGrade 1への減少がみられていた（32 g/L，正常範囲：33～49 g/L）。治験薬投与に対する処置はなく，低ナトリウム血症及び体重減少に対しての併用治療も行われなかった。食欲減退に対する併用薬として，dextrose及びsodium chloride injection（1000 mLをQ.D.，IV，3月1日～9日）が投与された。治験担当医師は，これら3事象とTMC207及びBRの因果関係は多分なし（doubtful）と判断したが，体重減少とBRの因果関係のみ可能性小（possible）と判断した。

食欲減退及び低ナトリウム血症はそれぞれ，発現から9日後及び10日後の，2011年3月3日及び10日に回復した。3月4日及び10日の被験者の血清ナトリウム値は正常範囲内であった（135 mmol/L；CIOMSより）。被験者は2011年3月11日（Day 157；CIOMSより）に退院した。体重減少は発現から196日後の2011年9月6日に回復した。

治験薬投与期中に発現したその他の有害事象として，筋肉痛，胸部不快感，振戦，無力症，動悸，便秘，激越，白癬感染及び喀血が報告された。

2012年5月17日，Week 84来院時（Day 590）に，被験者は突如喀血し，その出血量は40 mL/dLであった。

被験者のバイタルサイン及び血行動態は安定しており，検査では左肺上葉肺野に捻髪音及び低音性連続性ラ音を認めた。咳嗽及び血痰が認められたため，経過観察を目的とし入院となった（CIOMS TH-JNJFOC-20120516728[3]より）。同日実施された臨床検査の結果，血小板数及びプロトロンビン時間（PT）は正常であった。治験担当医師は，喀血はGrade 1の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。LVXの投与量を250 mgをQ.D.，P.O.から500 mgをQ.D.，P.O.へ変更したことを除き，BRに

経過観察（続き）
対する処置はとられなかった。胸部X線にて左肺上葉に空洞を認めたが，新病変は認められなかった。喀血は，左肺上葉部の結核性空洞による可能性が考えられた（CIOMSより）。本事象に対する併用薬は，本例の投与状況（併用薬）：「喀血」に記載されている。 被験者の入院当日のヘマトクリットは34%，入院後4日目の値は24%であったが，赤血球濃厚液投与後は31%まで上昇した（CIOMSより）。被験者の喀血は徐々に改善し，血痰は認められたものの，2012年5月30日に退院した。2012年6月21日（Day 625），血痰は消失した（CIOMSより）。喀血は発現から36日後の同日，回復したと判断された。 翌日（2012年6月22日，Day 626），1週間にわたる呼吸困難，発熱，食欲減退，下痢及び咳嗽により入院となった。身体所見として，血圧が92/64 mmHg，心拍数120 bpmであり，肺上葉の捻髪音を認めた（CIOMS TH-JNJFOC-2012614349[5]より）。治験担当医師は，血液量減少性ショックはGrade 3の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。本事象によるBRに対する処置は特になかった。被験者は，セフタジジム，クリンダマイシン及び静脈内輸液の投与を受けた（CIOMSより）。静脈内輸液投与後，血圧は106/58 mmHgまで上昇し，被験者の臨床症状は改善した。2012年6月24日，被験者のSBPは100～135 mmHgと安定，心拍数は90～100 bpmであり（CIOMSより），後遺症は伴うものの，発現から3日後に血液量減少性ショックは回復したと判断された。しかし，被験者は全身性脱力を訴え，入院の継続を希望した（CIOMSより）。 2012年7月7日（Day 641），被験者は突如大量喀血し，その出血量は300 mLであった。被験者は意識清明であったが，血行動態不安定であり， SBP 70 mmHg，呼吸数49回/min，心拍数150 bpm，酸素飽和度70%，ヘマトクリット値34%であった（CIOMS TH-JNJFOC-20120614349[5]より）。凝固関連の臨床検査値は報告されていない。治験担当医師は，喀血はGrade 4の重篤な有害事象であり，TMC207及びBRとの因果関係は関連なし（not related）と判断した。気管内チューブ挿入後，人工呼吸器を装着された被験者は呼吸器疾患集中治療室に移された。血圧はドパミン静脈内投与及び赤血球濃厚液1 unitの輸血にてコントロールされた（CIOMSより）。2012年7月10日に呼吸困難及び低血圧を認め，血圧コントロールのためドパミンをエピネフリンへ変更し，その他の支持療法が実施された。4日後，被験者は300 mLの大量喀血し，心拍数は30 bpmに低下，血圧は測定不能となった。被験者の家族は生命維持の継続を中止することを決定し，被験者は同日死亡した（CIOMSより）。 ベースライン時（2010年10月5日）のMGITによる培養結果は陽性であり，Week 16来院時（2011年1月26日，Day 113）に陰性化が確認された。Week 84来院時（2012年5月17日，Day 590）の最終評価は陰性であり，被験者のアウトカムは「死亡，陰性化」であった。

(2) 重篤な有害事象

1) 治験薬と関連性がある重篤な有害事象

該当なし

2) 治験薬と関連性がない重篤な有害事象

被験者識別番号：209-0002

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0002	投与群
年齢：6[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：挫傷 現病歴：高血圧（Grade 1），アテローム性閉塞性動脈硬化症，基底細胞腫（前頭部），爪真菌症，聴覚障害（Grade 1），白内障，胃炎（Grade 1），臍径ヘルニア，慢性歯周炎，不眠症，多発ニューロパチー，高尿酸血症（Grade 1），咳嗽（Grade 2），呼吸困難（Grade 1）	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
外科手術	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 27 日	2010 年 4 月 27 日
基底細胞癌	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 2 月 23 日
臍径ヘルニア	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 6 日
便秘	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 18 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 6 日
喉頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
眼瞼炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 13 日
失神	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 4 日	2010 年 5 月 4 日
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 23 日
脳血管発作	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 11 月 12 日
声帯不全麻痺	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 11 月 12 日	持続中
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 29 日
甲状腺機能低下症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 4 月 26 日
良性前立腺肥大症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 25 日	持続中
肝嚢胞	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 25 日	持続中
脳血管発作	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 16 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 4 日	2009 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 6 日	2009 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 9 日	2009 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 11 日	2009 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 13 日	2009 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 16 日	2009 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 18 日	2009 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 20 日	2009 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 23 日	2009 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 25 日	2009 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 27 日	2009 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 11 月 30 日	2009 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 2 日	2009 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 7 日	2009 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 9 日	2009 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 11 日	2009 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 14 日	2009 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 16 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 4 月 6 日
プロチオナミド	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 10 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2009 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 11 月 12 日	2010 年 8 月 15 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 9 月 26 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 18 日	2011 年 2 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 26 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
TRD	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 10 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 28 日	2010 年 8 月 15 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 9 月 26 日
	740 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 12 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 18 日	2011 年 2 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 26 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
CAP	750 mg を Q.D.（IM）	2009 年 10 月 20 日	2009 年 11 月 11 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2010 年 3 月 16 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 8 月 15 日
	8000 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 9 月 26 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 9 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 18 日	2011 年 2 月 22 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 26 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 10 月 20 日	2010 年 8 月 15 日
	800 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 9 月 26 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 18 日	2011 年 2 月 22 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 26 日
	800 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
DROTAVERINE HYDROCHLORIDE	4 mL を Q.D.（IV）	アテローム性閉塞性動脈硬化症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 18 日
HAEMOFILTRATIONSLOESUNG HF 24	500 mL を Q.D.（IV）	アテローム性閉塞性動脈硬化症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 18 日
ペントキシフィリン	5 mL を Q.D.（IV）	アテローム性閉塞性動脈硬化症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 18 日
ピリドキシン	2 mL を Q.D.（IV）	アテローム性閉塞性動脈硬化症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 18 日
クロナゼパム	1 mg を Q.N.（P.O.）	不眠症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 23 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 23 日
アロプリノール	100 mg を Q.N.（P.O.）	高尿酸血症	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 27 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	治験薬投与開始前	2009 年 10 月 27 日
エナラプリル	10 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	治験薬投与開始前	2009 年 11 月 15 日
ラニチジン	300 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎	治験薬投与開始前	2010 年 4 月 11 日
NEUROBION	1 を Q.D.（P.O.）	ニューロパチーの予防	2009 年 10 月 8 日	2009 年 12 月 15 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	アテローム性閉塞性動脈硬化症	2009 年 11 月 9 日	2009 年 12 月 15 日
SENNA ALEXANDRINA FRUIT	1 を PRN（P.O.）	便秘	2009 年 12 月 11 日	2010 年 1 月 7 日
RINGER AGUETTANT	500 mL を Q.D.（IV）	悪心	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 6 日
ジルチアゼム	90 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 2 月 11 日	2010 年 4 月 29 日
ドンペリドン	10 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 18 日
エナラプリル	5 mg を B.I.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 2 月 18 日	2010 年 4 月 29 日
TOBRADEX	1 滴を Q.I.D.，その他	眼瞼炎	2010 年 2 月 26 日	2010 年 3 月 13 日
DUOVENT	4 滴を B.I.D.（IN）	咳嗽	2010 年 3 月 15 日	2010 年 7 月 28 日
トラマドール	2 mL を PRN（IM）	外科手術	2010 年 4 月 27 日	2010 年 5 月 3 日
HEPARIN-FRACTION, CALCIUM SALT	0.3 mL を Q.D.，その他	外科手術	2010 年 4 月 27 日	2010 年 5 月 11 日
オメプラゾール	20 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 4 月 27 日	2010 年 8 月 15 日
HAEMOFILTRATIONSLOESUNG HF 24	500 mL を Q.D.（IV）	術後の補水	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 11 日
トラマドール	50 mg を PRN（P.O.）	術後の鎮痛	2010 年 5 月 5 日	2010 年 6 月 1 日
エナラプリル	5 mg を B.I.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 16 日
トラセミド	10 mg を QWK（P.O.）	肺手術に伴う体液平衡正常化	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 23 日
アセチルサリチル酸	100 mg を Q.D.（P.O.）	血栓症の予防	2010 年 5 月 12 日	2010 年 8 月 14 日
ジルチアゼム	90 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 5 月 12 日	2010 年 8 月 14 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	脳卒中の予防	2010 年 5 月 17 日	2010 年 8 月 4 日
ラクツロース	30 mL を週 3 回（P.O.）	便秘の予防	2010 年 5 月 27 日	2010 年 7 月 1 日
DROTAVERINE HYDROCHLORIDE	1 を T.I.D.（P.O.）	浮動性めまい	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 20 日
スクラルファート	1 g を Q.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 6 月 17 日	2010 年 6 月 27 日
エナラプリル	5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 6 月 30 日	2010 年 8 月 14 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	アテローム性動脈硬化症	2010 年 9 月 27 日	2010 年 11 月 1 日
ジルチアゼム	90 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 9 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
NEUROBION	0.5 を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパチー	2010 年 9 月 27 日	2010 年 11 月 29 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2010 年 9 月 27 日	2011 年 1 月 17 日
アセチルサリチル酸	100 mg を Q.D.（P.O.）	血栓症の予防	2010 年 9 月 28 日	2010 年 11 月 2 日
塩化ナトリウム	500 mL を Q.D.（IV）	脳血管発作	2010 年 10 月 30 日	2010 年 11 月 1 日
CEFAZOLIN	1000 mg を T.I.D.（IV）	脳血管発作	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 7 日
ペントキシフィリン	5 mL を Q.D.（IV）	脳血管発作	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 11 日
ピラセタム	10 mL を Q.D.（IV）	脳血管発作	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 12 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 11 月 3 日	2010 年 12 月 30 日
メトクロプラミド	2 mL を Q.D.（IM）	脳血管発作	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 8 日
GELOFUSIN	500 mL を Q.D.（IV）	脳血管発作	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 12 日
AMOXI-CLAVULANICO	625 mg を T.I.D.（P.O.）	脳血管発作	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 21 日
アセチルサリチル酸	100 mg を Q.D.（P.O.）	血栓症の予防	2010 年 11 月 12 日	2011 年 1 月 17 日
ペントキシフィリン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	アテローム性動脈硬化症	2010 年 11 月 12 日	2011 年 1 月 17 日
ロペラミド	1 を PRN（P.O.）	下痢の予防	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 19 日
レボチロキシンナトリウム	25 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 10 日
レボチロキシンナトリウム	50 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 17 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 2 月 23 日	2011 年 3 月 24 日
レボチロキシンナトリウム	25 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2011 年 2 月 23 日	2011 年 4 月 25 日
ブロマゼパム	1.5 mg を T.I.D.（P.O.）	うつ病の予防	2011 年 2 月 24 日	2011 年 3 月 6 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 25 日
アミノフィリン	10 mL を Q.D.（IV）	脳血管発作	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 16 日
ピラセタム	5 mL を Q.D.（P.O.）	脳血管発作	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 18 日
クロルプロチキセン	25 mg を Q.N.（P.O.）	脳血管発作	2011 年 3 月 7 日	2011 年 4 月 12 日
PHEZAM	1 を B.I.D.（P.O.）	アテローム性動脈硬化症	2011 年 3 月 19 日	2011 年 4 月 11 日
エナラプリル	5 mg を B.I.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 3 月 23 日	2011 年 4 月 25 日
ビソプロロール	2.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 25 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 3 月 25 日	2011 年 4 月 11 日
トラマドール	100 mg を PRN（IM）	鼠径ヘルニア	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 9 日
CEFTRIAXONE	2 g を Q.D.（IV）	鼠径ヘルニア	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 14 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を PRN（P.O.）	鼠径ヘルニア	2011 年 4 月 6 日	2011 年 4 月 14 日

被験者識別番号：209-0013

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0013	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：外傷／多発骨折，胸膜炎（2007） 現病歴：関節痛，咳嗽	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺手術	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 17 日
下痢	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 10 月 16 日	2012 年 10 月 28 日
肺炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 10 月 17 日	2012 年 12 月 3 日
良性前立腺肥大症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 19 日	持続中
筋肉痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 12 月 10 日	2011 年 6 月 4 日
胸膜炎	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 10 月 17 日	2012 年 12 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 12 月 2 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 26 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 12 月 27 日	2011 年 3 月 11 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 26 日
	8000 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2011 年 5 月 8 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 5 日
	8000 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 9 月 11 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
	8000 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 10 月 18 日	2012 年 6 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 26 日
	800 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2011 年 5 月 6 日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 26 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2011 年 5 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 5 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 9 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 10 月 18 日	2012 年 6 月 22 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 26 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2011 年 5 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 5 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 9 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
	750 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 10 月 18 日	2012 年 6 月 22 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 4 日
	400 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 6 月 5 日	2011 年 9 月 11 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
	400 mg を週 5 回（P.O.）	2011 年 10 月 18 日	2012 年 6 月 22 日

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
KETOROLAC TROMETHAMINE	1 を B.I.D.（P.O.）	関節痛	治験薬投与開始前	2010 年 11 月 1 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎の予防	治験薬投与開始前	2010 年 12 月 22 日
DROTAVERINE HYDROCHLORIDE	40 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
ジクロフェナクナトリウム	100 mg を Q.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 11 月 2 日	2010 年 12 月 22 日
TETRAZEPAM	50 mg を Q.D.（P.O.）	筋肉痛	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 22 日
ジクロフェナクナトリウム	100 mg を Q.N.（P.O.）	関節痛	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 4 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 5 月 9 日	2011 年 6 月 4 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎の予防	2011 年 9 月 12 日	2011 年 10 月 17 日
ESSENTIALE	2 を T.I.D.（P.O.）	肝炎の予防	2011 年 9 月 27 日	2011 年 10 月 2 日
塩化ナトリウム	500 mL を Q.D.（IV）	肝炎の予防	2011 年 9 月 27 日	2011 年 10 月 2 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1.2 g を T.I.D.（IV）	肺手術	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 9 日
トラマドール	100 mg を PRN（IM）	肺手術	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 16 日
ロルノキシカム	8 mg を B.I.D.（P.O.）	肺手術	2011 年 10 月 4 日	2011 年 10 月 16 日
DUOVENT	5 滴を B.I.D.（IN）	肺手術	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 17 日
ブロマゼパム	3 mg を Q.N.（P.O.）	うつ病の予防	2011 年 10 月 12 日	2011 年 10 月 16 日
ノルトリプチリン	12.5 mg を T.I.D.（P.O.）	肺手術	2011 年 10 月 12 日	2011 年 10 月 16 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1.2 g を T.I.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 19 日
CIPROFLOXACIN LACTATE	400 mg を B.I.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 19 日
DIOSMECTITE	3 g を T.I.D.（P.O.）	下痢	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 19 日
PROFENAC	3 mL を Q.D.（IM）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 25 日
塩化ナトリウム	500 mL を Q.D.（IV）	下痢，肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 25 日
メトプロロール	50 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 17 日	2012 年 10 月 28 日
ジアゼパム	2 mL を Q.N.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 18 日	2012 年 10 月 22 日
エリスロマイシン	500 mg を T.I.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 20 日	2012 年 10 月 28 日
CEFTRIAXONE	2 g を Q.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 20 日	2012 年 11 月 9 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジアゼパム	5 mg を Q.N.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 23 日	2012 年 10 月 28 日
フルコナゾール	150 mg を Q.D.（P.O.）	下痢，肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 25 日	2012 年 11 月 22 日
SACCHAROMYCES BOULARDII	1 を T.I.D.（P.O.）	下痢の予防	2012 年 10 月 29 日	2012 年 11 月 8 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 29 日	2012 年 11 月 9 日
NEUROBION	1 を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパチーの予防	2012 年 10 月 29 日	2012 年 11 月 22 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 31 日	2012 年 11 月 5 日
メトロニダゾール	100 mL を T.I.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 31 日	2012 年 11 月 13 日
PHENAZEPAM	0.5 mg を Q.N.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 10 月 31 日	2012 年 12 月 2 日
リンコマイシン	600 mg を T.I.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 11 月 15 日	2012 年 11 月 23 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	10 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 11 月 23 日	2012 年 12 月 3 日
メチルプレドニゾロン	125 mg を Q.D.（IV）	肺炎，胸膜炎	2012 年 11 月 26 日	2012 年 11 月 28 日
ドキシサイクリン	100 mg を B.I.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 11 月 26 日	2012 年 12 月 3 日
オメプラゾール	20 mg を Q.N.（P.O.）	胃炎の予防	2012 年 11 月 27 日	2012 年 12 月 3 日
SACCHAROMYCES BOULARDII	1 を T.I.D.（P.O.）	下痢の予防	2012 年 11 月 27 日	2012 年 12 月 3 日
メチルプレドニゾロン	16 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 11 月 29 日	2012 年 12 月 1 日
メチルプレドニゾロン	8 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 12 月 2 日	2012 年 12 月 2 日
メチルプレドニゾロン	4 mg を Q.D.（P.O.）	肺炎，胸膜炎	2012 年 12 月 3 日	2012 年 12 月 4 日

被験者識別番号：209-0032

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0032	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：時々発生する動悸，軽度の湿疹，軽度のアレルギー性鼻炎，時々発生する頭痛，寝汗，体重減少，咳嗽，疲労，気管支痙攣の増加，喘息，軽度の喘息	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
A 型肝炎	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 26 日	2011 年 6 月 28 日
毛包炎	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 5 月 20 日
不眠症	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 1 月 10 日	2010 年 3 月 25 日
胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 5 月 30 日
耳鳴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 20 日	持続中

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
KAN	1000 mg を週 5 回（IM）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 24 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 30 日
	0 mg，その他	2009 年 12 月 31 日	2010 年 1 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 1 月 23 日	2010 年 1 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 1 月 26 日	2010 年 2 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 2 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 3 月 20 日	2010 年 3 月 22 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 4 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 5 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 4 月 6 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 8 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 5 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 23 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 6 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 6 月 17 日	2010 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 6 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 30 日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 7 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 8 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 9 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 10 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 30 日	2011 年 1 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 3 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	0 mg，その他	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 27 日
	0 mg	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 7 月 6 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 7 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 8 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 9 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 10 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 26 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 24 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 27 日
	0 mg	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 7 月 6 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 8 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 7 月 20 日
	0 mg，その他	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 8 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 17 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 9 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 19 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 10 月 8 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	0 mg，その他	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 18 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 21 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 31 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 10 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 23 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 29 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 14 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 18 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 24 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 7 月 6 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2010 年 4 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 10 日	2010 年 4 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 27 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 30 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 1 日	2010 年 5 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 15 日	2010 年 5 月 16 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 29 日	2010 年 5 月 31 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 8 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 9 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 10 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 26 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 21 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 14 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 18 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 7 月 6 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ベタメタゾン吉草酸エステル	0.1%を PRN，その他	湿疹	治験薬投与開始前	継続中
サルブタモール	200 µg を PRN（IN）	喘息	治験薬投与開始前	継続中

被験者識別番号：209-0048

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0048	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：MDR-TB
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：悪心／消化不良，頭痛，結核性の咳嗽，結核性の胸膜痛，体重減少／発汗

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
コントロール不良の糖尿病	Grade 2	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 31 日	持続中
糖尿病	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 31 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 30 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 6 月 1 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 3 日	2010 年 6 月 3 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 5 日	2010 年 6 月 5 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 6 日	2010 年 6 月 6 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 8 日	2010 年 6 月 8 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 6 月 10 日	2010 年 6 月 10 日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 28 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	継続中

投与状況（併用薬）

薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
グリクラジド	80 mg を B.I.D.（P.O.）	コントロール不良の糖尿病	2010 年 6 月	継続中
メトホルミン	850 mg を T.I.D.（P.O.）	コントロール不良の糖尿病	2010 年 6 月	継続中
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 6 月	継続中
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	悪心	2010 年 6 月	2010 年 6 月 23 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	コントロール不良の糖尿病	2010 年 6 月	2010 年 6 月 23 日

被験者識別番号：209-0059

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0059	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陽性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：HIV，両側臀部の注射部位疼痛，咳嗽，胸膜炎による右胸痛	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
四肢痛	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 27 日
頭痛	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 15 日
背部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 15 日
腹痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 10 月 7 日	2011 年 11 月 8 日
軟部組織損傷	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 4 月 6 日
軟部組織損傷	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 4 月 6 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 24 日
	0 mg（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 29 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
KAN	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 26 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 15 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 26 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 27 日	2010 年 12 月 5 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 15 日	2011 年 1 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 8 日	2011 年 2 月 1 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 21 日
	0 mg	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 25 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 22 日	2011 年 4 月 4 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 7 月 18 日
	1000 mg を週 6 回（IM）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 8 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 8 月 28 日	2011 年 8 月 29 日
	1000 mg を週 6 回（IM）	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 2 日	2011 年 9 月 5 日
	1000 mg を週 6 回（IM）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	1000 mg を週 6 回（IM）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 28 日
ETH	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 15 日	2011 年 1 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 2 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 6 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	0 mg，その他	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 25 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 22 日	2011 年 4 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 25 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 15 日	2011 年 1 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 2 月 1 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 6 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 25 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 22 日	2011 年 4 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg を週 6 回，その他	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 21 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 22 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 5 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 15 日	2011 年 1 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 2 月 1 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 6 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 25 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PZA	0 mg，その他	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 22 日	2011 年 4 月 4 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 18 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 24 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 21 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 22 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 17 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 10 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 28 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 15 日	2011 年 1 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 10 日	2011 年 2 月 1 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 6 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 11 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TRD	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 25 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 22 日	2011 年 4 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 8 日	2011 年 6 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 24 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 28 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 15 日	2011 年 7 月 18 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 5 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 16 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 17 日	2011 年 9 月 18 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 24 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 21 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 22 日	2011 年 11 月 25 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	0 mg，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日
PAS-C	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 10 月 27 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 31 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 9 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 19 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 21 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 11 月 20 日	2011 年 11 月 22 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 22 日	2011 年 11 月 25 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 23 日	2011 年 11 月 24 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 28 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 6 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 9 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 12 月 7 日	2011 年 12 月 8 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 12 月 9 日	2011 年 12 月 19 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 12 月 10 日	2011 年 12 月 13 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 14 日	2011 年 12 月 16 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 12 月 17 日	2011 年 12 月 17 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 18 日	2011 年 12 月 19 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 12 月 20 日	2011 年 12 月 20 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2011 年 12 月 20 日	2012 年 1 月 3 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 9 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg を Q.P.M.，その他	2012 年 2 月 10 日	2012 年 2 月 19 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 3 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg を Q.A.M.，その他	2012 年 3 月 4 日	2012 年 3 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	4000 mg を Q.A.M.（P.O.）	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 6 日
INH	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 10 月 28 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 11 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 21 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 22 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 28 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 4 日	2012 年 1 月 12 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 1 月 18 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 28 日	2012 年 4 月 1 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
BACTRIM	960 mgをQ.D.（P.O.）	HIV	2010 年	2011 年 8 月 17 日
ピリドキシン	150 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2010 年 8 月 3 日	2012 年 3 月 11 日
NORETHISTERONE ENANTATE	200 mgを3カ月ごと（Q3MO）（IM）	避妊薬	2010 年 8 月 19 日	継続中
アセトアミノフェン	500 mgをQ.D.（P.O.）	頭痛	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
エファビレンツ	600 mgをQ.N.（P.O.）		2011 年 8 月 17 日	2011 年 12 月 21 日
ジドブジン W/ラミブジン	1をB.I.D.（P.O.）		2011 年 8 月 17 日	2011 年 12 月 21 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mgをT.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 10 月 12 日	2011 年 11 月 8 日
エファビレンツ	0		2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ジドブジン W/ラミブジン	0		2011 年 12 月 22 日	2012 年 1 月 3 日
エファビレンツ	600 mgをQ.N.（P.O.）		2012 年 1 月 4 日	2012 年 3 月 11 日
ジドブジン W/ラミブジン	1をB.I.D.（P.O.）		2012 年 1 月 4 日	2012 年 3 月 11 日
エファビレンツ	0		2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
ジドブジン W/ラミブジン	0		2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 27 日
イブプロフェン	400 mgをPRN（P.O.）	軟部組織損傷	2012 年 3 月 27 日	2012 年 4 月 6 日
エファビレンツ	600 mgをQ.N.（P.O.）		2012 年 3 月 28 日	継続中
ジドブジン W/ラミブジン	1 を B.I.D.（P.O.）		2012 年 3 月 28 日	継続中

被験者識別番号：209-0067

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0067	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：開腹（1987 年），痔核切除（1992 年），頭部外傷（1999 年） 現病歴：鼓腸，関節痛，発熱，倦怠感，間欠性頭痛，湿性咳嗽，労作性呼吸困難，体重減少	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
慢性閉塞性肺疾患	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 10 月 4 日
肺膿瘍	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 31 日	2012 年 7 月 12 日
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 5 月	2011 年 1 月
顔面痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 20 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 10 月
横隔膜ヘルニア	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	詳細不明	2012 年 7 月 4 日
両耳難聴	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 5 月 27 日	2011 年 2 月 14 日
腎機能障害	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 10 月 25 日
女性化乳房	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 10 月	2010 年 12 月
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月	2010 年 12 月
精神病性障害	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 12 月	2011 年 1 月 3 日
眼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月	2011 年 2 月
霧視	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 3 月 15 日
両耳難聴	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月 15 日	持続中
高血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 12 日	持続中
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月	2011 年 11 月
うつ病	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月	2011 年 11 月
うつ病	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月	2011 年 12 月
肺膿瘍	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 4 月	2012 年 5 月 30 日
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 31 日	2012 年 7 月 12 日

投与状況（TMC207／BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 13 日	2010 年 5 月 13 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 15 日	2010 年 5 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 16 日	2010 年 5 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 18 日	2010 年 5 月 18 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 5 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 22 日	2010 年 5 月 22 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 23 日	2010 年 5 月 23 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 25 日	2010 年 5 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 20 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 14 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 7 月 15 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2012 年 5 月 30 日	2012 年 5 月 30 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 5 月 31 日	継続中
TRD	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 20 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 1 月 18 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 4 月 15 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 30 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 9 月 30 日
	665 mg を週 3 回（IM）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 22 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 2 月 15 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2012 年 3 月 6 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2012 年 5 月 30 日	2012 年 5 月 30 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 5 月 31 日	継続中
INH	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2012 年 5 月 30 日	2012 年 5 月 30 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 5 月 31 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 7 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg，その他	2012 年 5 月 30 日	2012 年 5 月 30 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 5 月 31 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 4 月 23 日	継続中
アセトアミノフェン	1000 mg を T.I.D.（P.O.）	顔面痛	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 13 日
メントール	必要に応じて塗布	注射部位疼痛	2010 年 5 月 11 日	2010 年 7 月
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	間欠性頭痛	2010 年 5 月 26 日	2010 年 6 月 2 日
ゾピクロン	7.5 mg を Q.N.（P.O.）	不眠症	2010 年 5 月 28 日	2010 年 6 月 9 日
アセトアミノフェン	1000 mg を PRN（P.O.）	間欠性頭痛	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 13 日
イブプロフェン	200 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 18 日
イブプロフェン	400 mg を B.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 6 月 25 日	2010 年 7 月 1 日
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	関節痛	2010 年 7 月 8 日	2010 年 7 月 12 日
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛	2010 年 8 月 31 日	2010 年 9 月
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 8 月 31 日	2010 年 9 月 27 日
DUOVENT	1 mL を Q4HR（IN）	慢性閉塞性肺疾患	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 29 日
セフロキシム　アキセチル	1.5 g の T.I.D.（IV）	慢性閉塞性肺疾患	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 30 日
ヒドロコルチゾン	100 mg を Q.I.D.（IV）	慢性閉塞性肺疾患	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 30 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 29 日
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 10 月 25 日	2010 年 12 月
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛	2010 年 10 月 25 日	2011 年 5 月
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 10 月 25 日	2012 年 3 月 6 日
SPERSALLERG	2 滴を PRN，その他	眼痛	2011 年 1 月 19 日	2011 年 2 月
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 7 月 15 日	2011 年 8 月 12 日
ヒドロクロロチアジド	12.5 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 9 月 23 日	継続中
アセトアミノフェン	1 g を PRN（P.O.）	関節痛	2012 年 3 月 6 日	継続中
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1 g を B.I.D.（P.O.）	肺膿瘍	2012 年 4 月 17 日	2012 年 5 月 1 日
ALFENTANIL HYDROCHLORIDE	1 mg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 6 月 1 日	2012 年 6 月 1 日
プロポフォール	110 mg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 6 月 1 日	2012 年 6 月 1 日
スキサメトニウム塩化物	40 mg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 6 月 1 日	2012 年 6 月 1 日
エナプリル	5 mg を B.I.D.（P.O.）	高血圧	2012 年 6 月 4 日	継続中
DUOVENT	4 mL を Q.I.D.（IN）	労作性呼吸困難	2012 年 6 月 4 日	2012 年 6 月 10 日
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2012 年 6 月 11 日	継続中
ヒドロコルチゾン	100 mg を 1 回（IV）	呼吸困難	2012 年 6 月 22 日	2012 年 6 月 22 日
ヒドロコルチゾン	100 mg を 1 回（IV）	呼吸困難	2012 年 6 月 23 日	2012 年 6 月 23 日
DUOVENT	4 mL を Q.I.D.（IN）	呼吸困難	2012 年 6 月 25 日	2012 年 7 月 12 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	0	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
麻酔薬	用量不明を 1 回，その他	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
セファゾリン	2 g を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
エフェドリン	20 mg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
エピネフリン	500 µg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
フェンタニル	600 µg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
グリコピロニウム臭化物	60 µg を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
ヒドロキシエチルデンプン	500 mL を 1 回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
イソフルラン	用量不明を1回（IN）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
モルヒネ	3 mgを1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
ネオスチグミン臭化物	用量不明を1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
フェニレフリン	300 µgを1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
プロポフォール	50 mgを1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
ロクロニウム臭化物	90 mgを1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
SABAX PLASMALYTE B	1 Lを1回（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 4 日
メトロニダゾール	500 mgをT.I.D.（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 6 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
セフトリアキソンナトリウム	1 gをT.I.D.（IV）	肺膿瘍	2012 年 7 月 4 日	2012 年 7 月 12 日
アヘンアルカロイド TOTAL	20 mg をPRN（IM）	肺膿瘍	2012 年 7 月 5 日	2012 年 7 月 7 日
トラマドール	50 mgをT.I.D.（P.O.）	肺膿瘍	2012 年 7 月 5 日	2012 年 7 月 12 日
メトロニダゾール	1 gをB.I.D.，その他	肺膿瘍	2012 年 7 月 7 日	2012 年 7 月 11 日
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2012 年 7 月 12 日	継続中

被験者識別番号：209-0078

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0078	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：関節痛 現病歴：胸痛	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 14 日	持続中
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月	2010 年 12 月
そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月	2010 年 12 月
ざ瘡	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月	2011 年 7 月
アレルギー性結膜炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月	2011 年 1 月
食欲減退	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月	2011 年 3 月 8 日
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月	2011 年 3 月 8 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 2 月
異常行動	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月	2011 年 3 月
両耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 3 月 14 日	持続中
そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 8 月	2011 年 9 月

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 10 日	2010 年 7 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 11 日	2010 年 7 月 11 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 13 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 15 日	2010 年 7 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 17 日	2010 年 7 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 18 日	2010 年 7 月 18 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
KAN	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 8 月 19 日
	0 mg，その他	2010 年 8 月 20 日	2010 年 9 月 7 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 10 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 17 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 11 月 8 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 28 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 12 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 12 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 21 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2011 年 2 月 15 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 5 月 9 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2011 年 1 月
	0 mg，その他	2011 年 1 月	2011 年 2 月 15 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 7 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 4 日	2011 年 8 月 30 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 27 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 2 月 2 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	継続中
ETH	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2011 年 1 月
	0 mg，その他	2011 年 1 月	2011 年 2 月 15 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 7 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 4 日	2011 年 8 月 30 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 27 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 2 月 2 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2011 年 1 月
	0 mg，その他	2011 年 1 月	2011 年 2 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 7 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 4 日	2011 年 8 月 30 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 27 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 12 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
OFL	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 2 月 2 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	継続中
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2011 年 1 月
	0 mg，その他	2011 年 1 月	2011 年 2 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 7 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 4 日	2011 年 8 月 30 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 27 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 12 月 21 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 22 日	2012 年 2 月 2 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	継続中
TRD	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2011 年 1 月
	0 mg，その他	2011 年 1 月	2011 年 2 月 15 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 3 月 8 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アセトアミノフェン	1 g を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 6 月 21 日	2010 年 7 月 6 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 6 月 23 日	2010 年 12 月
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 1 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を B.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 12 日
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 15 日
アセトアミノフェン	1 g を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 22 日
プロメタジン	20 mg を B.I.D.（P.O.）	息切れ	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 22 日
イブプロフェン	200 mg を B.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 28 日
アセトアミノフェン	2 を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 16 日
イブプロフェン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 17 日
コデイン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 18 日
クロルフェニラミン	4 mg を PRN（P.O.）	そう痒症	2010 年 10 月	2010 年 12 月
プロメタジン	20 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 12 日
メントール	1 回塗布を B.I.D.	注射部位疼痛	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 17 日
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 10 月 28 日	2010 年 12 月
安息香酸ベンジル	1 回を B.I.D.	ざ瘡	2010 年 11 月 24 日	2010 年 12 月
SPERSALLERG	1 滴を PRN，その他	アレルギー性結膜炎	2010 年 12 月 22 日	2011 年 1 月
UNSPECIFIED HERBAL	用量不明，その他	詳細不明	2011 年	2012 年
UNSPECIFIED HERBAL	125 mL を B.I.D.（P.O.）	免疫ブースター	2011 年 1 月 17 日	2011 年 2 月 8 日
ピリドキシン	180 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 2 月 16 日	2011 年
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 3 月	2011 年
アセトアミノフェン	1 g を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2011 年 3 月 4 日	2011 年 6 月 2 日
安息香酸ベンジル	1 回を PRN，その他	ざ瘡	2011 年 3 月 9 日	2011 年 6 月 2 日
メントール	必要に応じて塗布	胸痛	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 19 日
カラミン	必要に応じて塗布	ざ瘡	2011 年 6 月 2 日	2011 年 9 月
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月
クロルフェニラミン	4 mg を PRN（P.O.）	そう痒症	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月
ノスカピン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月

被験者識別番号：209-0086

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0086	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：該当なし	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：薬物性肝炎，嘔吐，HIV，腹部仙痛，胆石，胆嚢肥大，浮動性めまい，頭痛，湿性咳嗽，胸痛，悪心	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
胆石症	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 23 日
四肢痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 11 月	2011 年 1 月
両耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 11 月 9 日	持続中
ざ瘡	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 12 月	2011 年 2 月 7 日
ざ瘡	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 5 月 15 日	2011 年 10 月

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 19 日	2010 年 9 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 26 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	0 mg，その他（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 12 月 12 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 15 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 12 月 17 日	2011 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 2 月 1 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 3 月 28 日
ETH	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 27 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 22 日	2012 年 5 月 21 日
TRD	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 27 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 21 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 22 日	2012 年 5 月 21 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2012 年 2 月 29 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2012 年 5 月 21 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2012 年 5 月 21 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 5 月 21 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 9 月 14 日	2012 年 5 月 21 日
ミダゾラム	2.5 mg を 1 回（IV）	胆石症	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
イブプロフェン	200 mg を PRN（P.O.）	四肢痛	2010 年 12 月 6 日	2011 年 2 月
安息香酸ベンジル	1 回を B.I.D.	ざ瘡	2011 年 1 月 4 日	2011 年 11 月
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を 1 回（IM）	避妊	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
メドロキシプロゲステロン酢酸エステル	150 mg を Q3MO（IM）	避妊	2011 年 5 月 23 日	継続中
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回を B.I.D.	ざ瘡	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 24 日
クロルフェニラミン	4 mg を B.I.D.（P.O.）	ざ瘡	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 24 日
ジフェンヒドラミン	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 10 月 11 日	2011 年 12 月
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	足部痛	2011 年 10 月 11 日	2011 年 12 月
MERSYNDOL	2 を Q.D.（P.O.）	腹部仙痛	2011 年 10 月 22 日	2011 年 10 月 22 日
アセトアミノフェン	2 を Q.D.（P.O.）	腹部仙痛	2011 年 10 月 22 日	2011 年 10 月 22 日
エファビレンツ	600 mg を Q.N.（P.O.）		2012 年 3 月 28 日	継続中
ラミブジン	300 mg を Q.D.（P.O.）		2012 年 3 月 28 日	継続中
TENOFOVIR	300 mg を Q.D.（P.O.）		2012 年 3 月 28 日	継続中

被験者識別番号：209-0088

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0088	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：MDR-TB
肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし
HIV スクリーニング検査：該当なし

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：動悸，間欠性のそう痒症，湿疹，HIV，関節痛，頭痛，発熱，食欲不振，体重減少，悪心，胸痛，湿性咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
呼吸困難	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 19 日
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 10 月	2010 年 11 月
うつ病	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 11 月	2010 年 12 月
嘔吐	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 2 月
全身性そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 2 月
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月	2011 年 3 月
両耳難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月 4 日	持続中
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月	2011 年 9 月
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月	2011 年 9 月
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 2 日	2011 年 11 月 5 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 19 日	2010 年 9 月 19 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 26 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
ETH	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 10 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2011 年 4 月 27 日
	750 mg を Q.N.（P.O.）	2011 年 4 月 28 日	2012 年 5 月 23 日
TRD	750 mg を Q.N.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 10 月 20 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 11 月 22 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 17 日	2011 年 2 月 3 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 3 月 30 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2012 年 2 月 27 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2012 年 3 月 26 日
	1200 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 3 月 27 日	2012 年 5 月 23 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2012 年 3 月 26 日
	1500 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 3 月 27 日	2012 年 5 月 23 日
MXF	400 mg を Q.N.（P.O.）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 5 月 23 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
BACTRIM	2をQ.D.（P.O.）	ニューモシスティスカリニ肺炎予防	2010 年 5 月	2010 年 11 月 18 日
VITAMIN B COMPLEX	1をQ.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 5 月	2012 年 5 月
PANADEINE	2をPRN（P.O.）	胸痛	2010 年 9 月 17 日	2010 年 10 月 10 日
ピリドキシン	150 mgをQ.D.（P.O.）	ビタミン	2010 年 9 月 17 日	2011 年 5 月 23 日
SPERSALLERG	2滴をPRN，その他	眼そう痒	2010 年 9 月 30 日	2010 年 11 月
ジフェンヒドラミン	10 mLをPRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	胸痛 関節痛	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月
クロルフェニラミン	4 mgをPRN（P.O.）	副鼻腔炎	2010 年 10 月 20 日	2010 年 11 月
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	関節痛	2010 年 10 月 20 日	2010 年 11 月
オキシメタゾリン	1滴をPRN，その他	副鼻腔炎	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月
酸素	用量不明をPRN（IN）	呼吸困難	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 19 日
塩化ナトリウム	10 mLをB.I.D.（IN）	呼吸困難	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 19 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1.2 gをT.I.D.（IV）	呼吸困難	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
BACTRIM	3をQ.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
アセトアミノフェン	2をT.I.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
PREDNISONE	40 mgを Q.D.（P.O.）	呼吸困難	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
BACTRIM	2 を Q.D.（P.O.）	ニューモシスティスカリニ肺炎予防	2010 年 11 月 20 日	2011 年 5 月 19 日
ジフェンヒドラミン	10 mLをPRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月
メトクロプラミド	10 mgをPRN（P.O.）	嘔吐	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月
クロルフェニラミン	4 mgをPRN（P.O.）	全身性そう痒症	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月
メントール	必要に応じて塗布	注射部位疼痛	2011 年 3 月 3 日	2011 年 4 月
イブプロフェン	200 mgをPRN（P.O.）	注射部位疼痛	2011 年 3 月 3 日	2011 年 5 月 23 日
葉酸	5 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011 年 5 月	2011 年 6 月

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	25 mgをQ.D.（P.O.）	サプリメント	2011 年 5 月 24 日	2011 年 12 月 5 日
エファビレンツ	600 mgをQ.N.（P.O.）		2011 年 9 月 13 日	継続中
ラミブジン	150 mgをB.I.D.（P.O.）		2011 年 9 月 13 日	継続中
TENOFOVIR	300 mgをQ.D.（P.O.）		2011 年 9 月 13 日	継続中
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mgをPRN（P.O.）	腹痛	2011 年 11 月 3 日	2011 年 11 月 4 日
アセトアミノフェン	2をPRN（P.O.）	腹痛	2011 年 11 月 3 日	2011 年 11 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン	2012 年 1 月 31 日	2012 年 5 月 21 日

被験者識別番号：209-0111

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0111	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：寝汗，心霊治療家による精神機能障害の治療歴，息切れ 現病歴：悪心，全身の痛み，左側の人工股関節置換（2003 年詳細日不明），高 GGT 値，体重減少，食欲不振，慢性湿性咳嗽，左側胸痛	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
麻痺性イレウス	Grade 2	重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 23 日
肝酵素上昇	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 21 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 2 月 9 日	2010 年 10 月 25 日
消化不良	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 7 月
過敏症	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 19 日
疼痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 6 月
発疹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 3 月 30 日	2010 年 4 月
胃腸炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 4 月 18 日	2010 年 5 月 7 日
舌痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 5 月 8 日
貧血	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 1 月 20 日
尿路感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 16 日	2010 年 5 月
舌痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月
関節痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 7 月 1 日
発熱	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
胃腸炎	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 6 月 10 日
体重減少	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 8 月 5 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 7 月
下痢	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 9 月
筋痙縮	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 9 月 18 日

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
無力症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 9 月 18 日
疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月	2011 年 4 月
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 10 日
感音性難聴	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 9 月 13 日	持続中
肺性心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 15 日	持続中
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 28 日	2011 年 4 月
インフルエンザ様疾患	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 1 日	2011 年 7 月 8 日
高血圧	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月	持続中
胸痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月	2012 年 3 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 3 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 7 日	2010 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 9 日	2010 年 3 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 11 日	2010 年 3 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 13 日	2010 年 3 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 17 日	2010 年 6 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 19 日	2010 年 6 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 3 月 31 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 6 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
ETH	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 4 月 6 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 4 月 7 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 4 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 8 日	2010 年 4 月 13 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 9 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 8 日	2010 年 11 月 24 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2012 年 1 月 19 日
KAN	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 5 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 10 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 30 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 6 月 11 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	0 mg，その他	2010 年 6 月 12 日	2010 年 6 月 15 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 24 日	2010 年 7 月 4 日
	1000 mg を週 5 回（IM）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 8 日
	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 8 月 30 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2012 年 1 月 19 日
TRD	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 9 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 8 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 6 月 13 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2012 年 1 月 19 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2012 年 1 月 19 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 5 月 10 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
	0 mg，その他	2010 年 5 月 11 日	2010 年 5 月 11 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 14 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	4000 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 9 月 1 日
INH	900 mg を週 3 回（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 8 日	2010 年 11 月 24 日
	900 mg を週 3 回（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2012 年 1 月 19 日
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2012 年 1 月 19 日
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2012 年 1 月 19 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アセトアミノフェン	2 を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 2 月 10 日	2010 年 3 月 3 日
メントール	必要に応じて塗布	右側腹部痛	2010 年 2 月 17 日	2010 年 7 月
プロメタジン	25 mg を 1 回（IM）	過敏症	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 18 日
PREDNISONE	20 mg を B.I.D.（P.O.）	過敏症	2010 年 2 月 18 日	2010 年 2 月 24 日
クロルフェニラミン	1 を T.I.D.（P.O.）	過敏症	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 1 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 3 日
PREDNISONE	10 mg を Q.D（P.O.）	過敏症	2010 年 2 月 25 日	2010 年 3 月 1 日
PREDNISONE	5 mg を Q.D（P.O.）	過敏症	2010 年 3 月 2 日	2010 年 3 月 3 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 16 日
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	全身性疼痛	2010 年 3 月 11 日	2010 年 8 月
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	食欲不振	2010 年 3 月 15 日	2010 年 5 月 7 日
ジクロフェナクナトリウム	25 mg を PRN（P.O.）	疼痛	2010 年 3 月 17 日	2010 年 4 月 13 日
ラニチジン	150 mg を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 3 月 24 日	2010 年 4 月 13 日
ムピロシンカルシウム	必要に応じて塗布	発疹	2010 年 3 月 30 日	2010 年 4 月
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補給	2010 年 4 月 14 日	2012 年 1 月 19 日
MIST. EXPECTORANS	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 11 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mg を 1 回（IM）	胃腸炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
ロペラミド	2 を 1 回（P.O.）	胃腸炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mg を PRN（P.O.）	胃腸炎	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 29 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ロペラミド	1 を PRN（P.O.）	胃腸炎	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 24 日
ALUMINIUM HYDROXIDE GEL	10 mL を PRN（P.O.）	消化不良	2010 年 4 月 28 日	2010 年 6 月 4 日
GLYCOTHYMOLIN	10 mL を PRN（P.O.）	舌痛	2010 年 4 月 29 日	2010 年 5 月 5 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 7 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	1 を PRN（P.O.）	胃腸炎	2010 年 5 月 12 日	2010 年 6 月 10 日
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	食欲不振	2010 年 5 月 12 日	2010 年 7 月 7 日
インフルエンザワクチン	0.5 mL を 1 回（IM）	インフルエンザワクチン	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mg を T.I.D.（P.O.）	尿路感染	2010 年 5 月 16 日	2010 年 5 月 23 日
GLYCOTHYMOLIN	10 mL を PRN（P.O.）	舌痛	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 29 日
DIHYDROCODEINE BITARTRATE	30 mg を PRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 5 月 19 日	2010 年 6 月 26 日
アセトアミノフェン	10 mL を 1 回（P.O.）	発熱	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
イブプロフェン	400 mg を PRN（P.O.）	疼痛	2010 年 5 月 26 日	2010 年 6 月 17 日
ロペラミド	2 を PRN（P.O.）	胃腸炎	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 6 月 3 日	2011 年 2 月 17 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mg を 1 回（P.O.）	腹痛	2010 年 6 月 20 日	2010 年 6 月 20 日
プロメタジン	25 mg を Q.P.M.（P.O.）	注射部位疼痛	2010 年 6 月 26 日	2010 年 7 月 6 日
アミトリプチリン	50 mg を Q.D.（P.O.）	注射部位疼痛	2010 年 6 月 28 日	2010 年 7 月 4 日
メトクロプラミド	10 mg を 1 回（P.O.）	悪心	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 1 日
硫酸鉄	2 を Q.D.（P.O.）	貧血	2010 年 9 月 2 日	2010 年 10 月
葉酸	1 を Q.D.（P.O.）	硫酸鉄吸収増加	2010 年 9 月 2 日	2010 年 10 月
MAGNESIUM AMINO ACID CHELATE	1 を Q.D.（P.O.）	ミネラル補給	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月
メトロニダゾール	400 mg を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 7 日
スピロノラクトン	50 mg を Q.D.（P.O.）	肺性心	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 28 日
グリセロリン酸カルシウム	420 mg を Q.D.（P.O.）	カルシウム補給	2010 年 9 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
イブプロフェン	400 mg を PRN（P.O.）	胸痛	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 27 日
PANADEINE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 27 日
MODURETIC	1 を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 12 月	継続中
STILPANE	2 を PRN（P.O.）	胸痛	2011 年 12 月	2012 年 3 月

被験者識別番号：209-0120

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0120	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：MDR-TB
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：食欲不振，寝汗
現病歴：高血圧，糖尿病性，眼鏡を用いた視覚障害，背部痛，関節痛，不眠症，体重減少，右上部に捻髪音（呼吸器系），左肺部に疼痛，咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
血中ブドウ糖変動	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 7 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 3 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 3 日
錯感覚	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 9 月 2 日
そう痒症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 14 日
注射部位疼痛	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 6 日	2011 年 1 月
中耳炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 3 日	2011 年 2 月 22 日
難聴	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 11 月 3 日	2011 年 5 月 23 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性大（probable）	2010 年 11 月 15 日	2011 年 2 月
浮動性めまい	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 12 月	2011 年 3 月
そう痒症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 2 月
胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2012 年 2 月	2012 年 3 月 13 日
鼻炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月
インフルエンザ様疾患	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月
高血糖	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 13 日	2012 年 10 月 5 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 10 月 4 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 11 月 1 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 16 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2010 年 11 月 8 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2012 年 4 月 17 日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2012 年 4 月 17 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2012 年 4 月 17 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 22 日	2012 年 4 月 17 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2012 年 4 月 17 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
インスリングラルギン	30 unit を Q.A.M.，その他	糖尿病	2009 年 8 月	2010 年 7 月 2 日
メトホルミン	850 mg を Q.P.M.（P.O.）	糖尿病	2009 年 8 月	2010 年 12 月 6 日
ペリンドプリルエルブミン	4 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 3 月	2010 年 12 月 6 日
コデイン	10 mL を PRN（P.O.）	咳嗽	2010 年 6 月 3 日	2010 年 6 月 9 日
PANADEINE	2 を T.I.D.（P.O.）	疼痛	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 10 日
アモキシシリン	500 mg を T.I.D.（P.O.）	重複呼吸器感染	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 17 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mg を T.I.D.（P.O.）	重複呼吸器感染	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 17 日
MIST. EXPECTORANS	10 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2010 年 6 月 24 日	2010 年 7 月 18 日
HUMAN MIXTARD	15 unit を Q.P.M.，その他	糖尿病	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 3 日
HUMAN MIXTARD	30 unit を Q.A.M.，その他	糖尿病	2010 年 7 月 4 日	2010 年 7 月 4 日
インスリングラルギン	30 unit を Q.A.M.，その他	糖尿病	2010 年 7 月 5 日	2010 年 12 月 6 日
PREDNISONE	10 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒症	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 12 日
プロメタジン	25 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒症	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 12 日
ピリドキシン	25 mg を Q.D.（P.O.）	錯感覚	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 31 日
PANADEINE	1 を T.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 30 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補給	2010 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 4 日
リドカイン	0.1 mL を Q.D.（IM）	注射部位疼痛	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 22 日
エリスロマイシン	500 mg を Q.I.D.（P.O.）	中耳炎	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月
アセトアミノフェン	1000 mg を Q.I.D.（P.O.）	中耳炎	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月
OTOSPORIN	2 滴を Q8HR，その他	中耳炎	2010 年 11 月 22 日	2010 年 12 月
インスリングラルギン	30 unit を Q.P.M.，その他	糖尿病	2010 年 12 月 7 日	継続中
インスリングルリジン	8 unit を B.I.D.，その他	糖尿病	2010 年 12 月 7 日	継続中
スピロノラクトン	25 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2010 年 12 月 7 日	継続中
クロルフェニラミン	4 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒症	2011 年 1 月 24 日	2011 年 2 月
DEMACOLIN	2 を T.I.D.（P.O.）	鼻炎,インフルエンザ様疾患	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月

被験者識別番号：209-0125

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0125	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：黒色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：疲労 現病歴：食欲不振，湿性咳嗽	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
アルコール性膵炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 17 日	2011 年 9 月 29 日
肝酵素上昇	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 4 月 13 日	2012 年 8 月 29 日
そう痒症	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 9 月 9 日
結膜炎	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 11 月
悪心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 4 月 15 日	2011 年 5 月

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 9 月 7 日
	0 mg，その他	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	750 mg を週 5 回（IM）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 11 月 10 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 11 月 11 日	2011 年 2 月 20 日
EMB	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2011 年 4 月 18 日
	0 mg	2011 年 4 月 19 日	2011 年 5 月 5 日
	1200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 7 月 12 日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2011 年 4 月 18 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2011 年 4 月 18 日
	0 mg	2011 年 4 月 19 日	2011 年 5 月 5 日
	0 mg	2011 年 4 月 19 日	2011 年 5 月 6 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 7 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
ETH	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg	2011 年 7 月 28 日	2011 年 10 月 4 日
	0 mg	2011 年 7 月 28 日	2011 年 10 月 4 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 12 月 23 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 12 月 23 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2011 年 4 月 18 日
	0 mg	2011 年 4 月 19 日	2011 年 5 月 5 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg	2011 年 7 月 28 日	2011 年 10 月 4 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 12 月 23 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2011 年 4 月 18 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 7 月 13 日	2011 年 7 月 27 日
	0 mg	2011 年 7 月 28 日	2011 年 10 月 4 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 5 日	2011 年 12 月 23 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
VITAMIN B COMPLEX	2 を Q.D.（P.O.）	ビタミン補給	2010 年 8 月 1 日	2010 年 9 月 11 日
プロメタジン	25 mg を B.I.D.（P.O.）	そう痒症	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 31 日
ベタメタゾン吉草酸エステル	1 回塗布を B.I.D.	そう痒症	2010 年 8 月 26 日	2010 年 9 月
VITAMIN B COMPLEX	2 を PRN（P.O.）	不明	2010 年 9 月 17 日	2010 年 11 月 15 日
アミトリプチリン	50 mg を Q.P.M.（P.O.）	不明	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 27 日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補給	2010 年 10 月 8 日	2010 年 11 月 30 日
HYOSCINE BUTYLBROMIDE	10 mg を 1 回（P.O.）	不明	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 4 日
ピリドキシン	50 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン補給	2010 年 12 月 1 日	2011 年 1 月 13 日

被験者識別番号：209-0142

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0142	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：鎖骨骨折（2005 年） 現病歴：該当なし	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
治療不成功	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 11 月 25 日
骨膜炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 23 日	2010 年 3 月 1 日
ペプシノーゲン 1 増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 9 月 14 日	2012 年 2 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 4 月 4 日
EMB	1600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 4 月 4 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 4 月 4 日
	0 mg，その他	2010 年 4 月 5 日	2012 年 2 月 28 日
	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 29 日	継続中
TRD	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 4 月 4 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	継続中
PAS-C	12000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2012 年 2 月 29 日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	継続中
クロファジミン	200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 8 月 27 日
クラリスロマイシン	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2012 年 2 月 29 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2012 年 2 月 29 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 29 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.，その他	2012 年 2 月 29 日	2012 年 5 月 23 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ESSENTIALE	300 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2010 年 4 月 4 日
ALPHACAINE	1.7 mL を Q.D.，その他	骨膜炎	2010 年 2 月 23 日	2010 年 2 月 23 日
ジアゼパム	5 mg を Q.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 1 日
フェンタニル	1.6 mg を Q.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 1 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 2 日
セフトリアキソンナトリウム	1 g を B.I.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 3 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 3 日
ラクツロース	30 mL を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 3 日
NADROPARIN	1 mL を Q.D.，その他	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 6 日
PANTOPRAZOLE	40 mg を Q.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 6 日
リンゲル液	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 6 日
ソルビトール	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 6 日
アヘンアルカロイド TOTAL	1 mL を T.I.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 7 日
MXF	400 mg を Q.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 10 日
AMK	1 g を Q.D.（IM）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 12 日
アセチルシステイン	600 mg を Q.D.（P.O.）	治療不成功	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 14 日
MEGLUMINE SODIUM SUCCINATE	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 12 日
MAGNYL	75 mg を B.I.D.（P.O.）	治療不成功	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 24 日
オメプラゾール	20 mg を B.I.D.（P.O.）	治療不成功	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 24 日
VERCITHIN	1 を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 24 日

被験者識別番号：209-0144

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0144	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：外傷性脳損傷，腹腔内臓器損傷 2009 年 6 月から；外傷性脳損傷による植物状態，脳血管性無力症 2008 年 5 月から；鼓膜損傷を伴う外傷性脳損傷（閉鎖性） 2008 年 11 月から；肝臓破裂，腹部臓器の損傷，喘息 現病歴：2010 年 7 月 14 日から；両耳の感音難聴 発症日不明；軽度の近視 2009 年 5 月から；COPD，気管支拡張症による肺形成異常	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 4 日
治療不成功	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 21 日	2012 年 4 月 10 日
真菌感染	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 11 月 22 日
発熱	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 11 月 29 日
悪心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
過敏症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
頭痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
悪寒	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
嘔吐	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
水痘	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 19 日	2012 年 4 月 2 日
悪心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 9 月 12 日	2012 年 10 月 1 日
嘔吐	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 9 月 23 日	2012 年 9 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 9 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 23 日	2011 年 1 月 4 日
	0 mg を Q.D.（IM）	2011 年 1 月 5 日	2012 年 2 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 4 月 7 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2011 年 7 月 29 日
クラリスロマイシン	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2012 年 2 月 15 日
PAS-C	12000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2012 年 3 月 5 日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2012 年 9 月 27 日
クロファジミン	200 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2012 年 7 月 16 日
CS	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2012 年 9 月 27 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 15 日	2012 年 9 月 27 日
PZA	1500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 5 日	2012 年 9 月 27 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
SERETIDE	150 µg を B.I.D.（IN）	COPD	治験薬投与開始前	継続中
ESSENTIALE	300 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2010 年 12 月 15 日
アムホテリシン B	8 mg を 1 回（IV）	真菌感染	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
アムホテリシン B	20 mg を 1 回（IV）	真菌感染	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
アムホテリシン B	20 mg を 1 回（IV）	真菌感染	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
デキサメタゾン	4 mg を 1 回（IV）	過敏症，悪寒	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
メトクロプラミド	10 mg を 1 回（IV）	悪心，嘔吐	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
アミノカプロン酸	5 g を Q.D.（IV）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 21 日
ETAMSILATE	250 mg を T.I.D.（IM）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 27 日
アセチルシステイン	600 mg を Q.D.（P.O.）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 3 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 3 日
MXF	400 mg を Q.D.（IV）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 3 日
サルブタモール	100 µg を B.I.D.（IN）	結核	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 4 日
アセチルシステイン	600 mg を Q.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 2 月 21 日	2012 年 4 月 2 日
DUOVENT	21/50 µg を B.I.D.（IN）	治療不成功	2012 年 2 月 21 日	2012 年 4 月 5 日
VERCITHIN	1 を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 2 月 21 日	2012 年 4 月 10 日
フェンタニル	1 日 1.6 mg（IM）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
ケタミン	250 mg を就寝前（IM）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
ラクツロース	30 mL を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 2 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（IV）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 3 日
メトクロプラミド	10 mg を B.I.D.（IM）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 3 日
エノキサパリンナトリウム	200 mg を B.I.D.，皮下（SC）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 4 日
アヘンアルカロイド TOTAL	1 mL を T.I.D.（IM）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 4 日
MXF	400 mg を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 5 日
リンゲル液	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 5 日
ソルビトール	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 2 月 28 日	2012 年 3 月 5 日
オンダンセトロン	4 mg を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 1 日
アンブロキソール	15 mg を T.I.D.（IV）	治療不成功	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 2 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を T.I.D.（IM）	治療不成功	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 5 日
オンダンセトロン	200 mL を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 5 日
PANTOPRAZOLE	40 mg を Q.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 2 日	2012 年 3 月 7 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
LACTOBACILLUS HELVETICUS	40 滴を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 3 日	2012 年 3 月 27 日
DROTAVERINE HYDROCHLORIDE	40 mg を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 12 日
カルボシステイン	750 mg を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 19 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 6 日	2012 年 4 月 10 日
ニメスリド	100 mEq を B.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 15 日	2012 年 3 月 19 日
ERTAPENEM SODIUM	1 g を Q.D.（IV）	治療不成功	2012 年 3 月 15 日	2012 年 3 月 23 日
アシクロビル	400 mg を T.I.D.（P.O.）	水痘	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 24 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	500/125 mg を T.I.D.（P.O.）	治療不成功	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 29 日
MEGLUMINE ACRIDONACETATE	2 mL を Q.D.（IM）	水痘	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 29 日

被験者識別番号：209-0153

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0153	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：慢性胃炎，切除（胃腸部），右第 7 肋骨外傷性骨折（2009 年 12 月），化膿性右膝関節炎 現病歴：右膝関節の外傷後の関節症	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
脳振盪	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 6 日
挫傷（頭部）	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
挫傷（胸部）	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 6 月 20 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 6 月 20 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 12 月 5 日
血中尿酸増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 10 月 11 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 5 月 26 日	2011 年 1 月 12 日
血中尿酸増加	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 10 月 11 日
臨床検査異常	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 10 月 11 日	持続中
ペプシノーゲン 1 増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性小（possible）	2010 年 10 月 11 日	持続中
肝酵素上昇	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 10 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 10 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 10 月 11 日	2011 年 1 月 12 日
アルコール症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 2 日	持続中
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 6 月 20 日
血沈亢進	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 9 月 12 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月	2011 年 3 月

有害事象（続き）

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 9 月 12 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 6 月 20 日	2012 年 2 月 28 日
血中カリウム増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 12 月 5 日
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月 5 日	2012 年 5 月 14 日
血中カリウム増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 5 月 14 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 14 日	持続中

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 5 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
AMK	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 7 月 20 日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 10 月 14 日
	0 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2011 年 4 月 8 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 4 月 9 日	2012 年 4 月 4 日
スパルフロキサシン	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 12 月 29 日
PAS-C	10000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2012 年 4 月 4 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2012 年 4 月 4 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 10 月 14 日
クロファジミン	200 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2011 年 4 月 8 日
LVX	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2012 年 4 月 4 日
TRD	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 22 日	2012 年 4 月 4 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
フィトナジオン	1.0 mL を Q.D.（IM）	喀血	治験薬投与開始前	2010 年 4 月 27 日
TOCOPHERYL ACETATE	100 mg を Q.D.（P.O.）	酸化防止剤	治験薬投与開始前	2010 年 4 月 27 日
アミノカプロン酸	1.0 g を T.I.D.（P.O.）	喀血	治験薬投与開始前	2010 年 4 月 30 日
SILYBUM MARIANUM	35 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2011 年 7 月 23 日
硝酸イソソルビド	10 mg を B.I.D.（P.O.）	胸痛	2010 年 4 月 30 日	2010 年 5 月 7 日
ヒドロコルチゾン	1 回塗布を Q.D.	抗炎症作用	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 6 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アスコルビン酸	4.0 mL を Q.D.（IV）	肝酵素上昇，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 25 日
ブドウ糖	200.0 mL を Q.D.（IV）	肝酵素上昇，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 25 日
ソルビトール	200.0 mL を Q.D.（IV）	肝酵素上昇，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加，血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 25 日
THIOTRIAZOLINE	2 mL を B.I.D.（IM）	アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加，γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
ASCORUTIN	用量不明（P.O.）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
ジフェンヒドラミン	1.0 mL（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
ヒドロクロロチアジド	用量不明（P.O.）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
KETOROLAC	1.0 mL（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
マグネシウム	10.0 mL を Q.D.（IV）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
MELDONIUM	5.0 mL を Q.D.（IV）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
スルピリン	2.0 mL（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
メトクロプラミド	2.0 mL を Q.D.（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
ピラセタム	10.0 mL を Q.D.（IV）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
ピリドキシン	1.0 mL（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
塩化ナトリウム	200.0 mL を Q.D.（IV）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
チアミン	1.0 mL（IM）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
ビンポセチン	4.0 mL を Q.D.（IV）	脳振盪，挫傷（頭部），挫傷（胸部）	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 7 日
THIOTRIAZOLINE	100 mg を T.I.D.（P.O.）	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 13 日

被験者識別番号：209-0167

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0167	投与群
年齢：5[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：炎症性発熱，左肺葉切除（1993 年），結核による気管支拡張症，気管支原性癌の疑い 現病歴：そう痒，甲状腺機能亢進症；甲状腺結節（濾胞性病変），左下眼瞼腫瘤，食欲不振，胃食道逆流性疾患，悪心，腹痛，脚の筋肉痛，全身の筋肉痛，咳嗽，血痰を伴う左胸痛	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
尿管狭窄	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 29 日	2011 年 1 月 5 日
心電図 QT 延長	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 27 日
上腹部痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 4 日	2009 年 12 月 30 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 4 日	2010 年 3 月 24 日
四肢痛	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 30 日	2010 年 2 月 24 日
上腹部痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2009 年 12 月 30 日	2010 年 3 月 24 日
マイボーム腺機能不全	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 2 月 25 日	2010 年 8 月 13 日
筋肉痛	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 2 月 25 日	2010 年 9 月 15 日
関節痛	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 3 月 31 日
関節腫脹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 3 月 23 日	2010 年 3 月 31 日
発疹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 9 月 15 日
紅斑性皮疹	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 5 月 19 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 6 月 1 日	2010 年 9 月 15 日
腹痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 6 月 3 日	持続中
上気道感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 10 日
疲労	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 9 月 15 日	持続中
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
口腔咽頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
消化不良	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 11 月 17 日

有害事象（続き）						
有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
便秘	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 14 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 10 月 6 日
上気道感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 11 日

投与状況（TMC207／BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 18 日	2009 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 21 日	2009 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 23 日	2009 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 25 日	2009 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 28 日	2009 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2009 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 1 日	2010 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 4 日	2010 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 6 日	2010 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 8 日	2010 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 11 日	2010 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 13 日	2010 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 15 日	2010 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 18 日	2010 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 20 日	2010 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 22 日	2010 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 25 日	2010 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2010 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 1 月 29 日	2010 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 1 日	2010 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 3 日	2010 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 5 日	2010 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 8 日	2010 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 10 日	2010 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 12 日	2010 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 15 日	2010 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 17 日	2010 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 22 日	2010 年 2 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 2 月 26 日	2010 年 2 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 1 日	2010 年 3 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 3 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 5 日	2010 年 3 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 8 日	2010 年 3 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
PAS-C	3300 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2009 年 12 月 29 日
	3300 mg を T.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 30 日	2010 年 2 月 25 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2010 年 1 月 26 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2011 年 10 月 5 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 1 月 27 日	2011 年 10 月 5 日
LVX	750 mg を Q.A.M.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2010 年 3 月 24 日
KAN	750 mg を週 5 回（IM）	2009 年 12 月 3 日	2010 年 4 月 21 日
	750 mg を週 3 回（IM）	2010 年 4 月 22 日	2011 年 10 月 4 日
プロチオナミド	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2009 年 12 月 3 日	2011 年 10 月 5 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 25 日	2011 年 10 月 5 日
PZA	1250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 7 日
クロファジミン	150 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 8 月 19 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	50 mg を Q.A.M.（P.O.）	筋肉痛予防	2009 年 10 月 30 日	2009 年 12 月 16 日
ランソプラゾール	30 mg を Q.A.M.（P.O.）	胃食道逆流性疾患	2009 年 10 月 31 日	2009 年 12 月 1 日
メトクロプラミド	10 mg を T.I.D.（P.O.）	悪心	2009 年 10 月 31 日	2009 年 12 月 1 日
コデイン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽，痰	2009 年 11 月 2 日	2009 年 12 月 1 日
トラネキサム酸	250 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2009 年 11 月 3 日	2009 年 11 月 23 日
ヒドロキシジン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	そう痒	2009 年 11 月 21 日	2009 年 11 月 26 日
パンクレアチン	1 を T.I.D.（P.O.）	食欲不振	2009 年 12 月 2 日	2010 年 1 月 1 日
ZIPEPROL DIHYDROCHLORIDE	100 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2009 年 12 月 3 日	2010 年 1 月 1 日
メトクロプラミド	10 mg を PRN（P.O.）	悪心	2009 年 12 月 15 日	2009 年 12 月 30 日
ピリドキシン	100 mg を Q.A.M.（P.O.）	筋肉痛	2009 年 12 月 17 日	2011 年 10 月 6 日
ALMAGATE	15 mL を Q.I.D.（P.O.）	上腹部痛	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 9 日
ラニチジン	300 mg を H.S.（P.O.）	上腹部痛	2009 年 12 月 30 日	2010 年 1 月 29 日
ナプロキセン	500 mg を PRN（P.O.）	筋肉痛，四肢痛	2009 年 12 月 30 日	2010 年 9 月 14 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ヒドロキシジン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	発疹	2010 年 4 月 7 日	2010 年 9 月 14 日
AMBROXOL ACEFYLLINATE	100 mg を B.I.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 10 日
AMOXICILLIN SODIUM	250 mg を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 10 日
フェニレフリン	1 を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 10 日
MEGESTROL ACETATE	20 mL を Q.D.（P.O.）	食欲不振	2010 年 8 月 13 日	2010 年 9 月 12 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	10 mg を T.I.D.（P.O.）	頭痛，口腔咽頭痛	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
LEVODROPROPIZINE	10 mg を T.I.D.（P.O.）	頭痛，口腔咽頭痛	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
LEVODROPROPIZINE	60 mg を T.I.D.（P.O.）	頭痛，口腔咽頭痛	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
セラペプターゼ	10 mg を T.I.D.（P.O.）	頭痛，口腔咽頭痛	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
トリメブチン	150 mg を T.I.D.（P.O.）	消化不良	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 17 日
アルプラゾラム	0.125 mg を T.I.D.（P.O.）	腹痛，便秘	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 13 日
イトプリド	50 mg を T.I.D.（P.O.）	腹痛，便秘	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 13 日
PINAVERIUM BROMIDE	50 mg を T.I.D.（P.O.）	腹痛，便秘	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 13 日
SIMETICONE	1250 mg を T.I.D.（P.O.）	腹痛，便秘	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 13 日
MEGESTROL ACETATE	20 mL を Q.D.（P.O.）	食欲不振	2010 年 11 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
アセトアミノフェン	650 mg を 1 回（P.O.）	疼痛コントロール	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
ブピバカイン	20 mg を 1 回，その他	麻酔剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
ジオクチルソジウムスルホサクシネート	67.5 を 1 回，その他	緩下剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
フェンタニル	0.15 mg を 1 回，その他	麻酔剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
フロセミド	20 mg を 1 回（IV）	利尿剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
グリコピロニウム臭化物	0.2 mg を 1 回（IM）	麻酔剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
ミダゾラム	0.2 mg を 1 回（IM）	麻酔剤	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
フェンタニル	800 μg を 1 回（IV）	疼痛コントロール	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 1 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を 1 回（IV）	疼痛コントロール	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 1 日
オンダンセトロン	8 mg を 1 回（IV）	悪心，嘔吐コントロール	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 1 日
アセクロフェナク	100 mg を B.I.D.（P.O.）	疼痛コントロール	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 3 日
HAEMOCOAGULASE	2 mL を Q.D.（IV）	止血剤	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 4 日
ネチルマイシン	200 mg を Q.D.（IV）	感染予防	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 4 日
セフチゾキシムナトリウム	1 g を T.I.D.（IV）	感染予防	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 5 日
乳酸リンゲル液	1000 mL を Q.D.（IV）	補液	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 5 日
セファレキシン	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	感染予防	2011 年 1 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
EUPATILIN	60 mg を B.I.D.（P.O.）	感染予防	2011 年 1 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
フェソテロジン	4 mg を H.S.（P.O.）	尿管狭窄	2011 年 1 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
パンクレアチン	1 を B.I.D.（P.O.）	感染予防	2011 年 1 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
タムスロシン	0.2 mg を H.S.（P.O.）	尿管狭窄	2011 年 1 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
アセトアミノフェン	650 mg を B.I.D.（P.O.）	疼痛コントロール	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
アセチルシステイン	300 mg を 1 回（IV）	咳嗽	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
ブデソニド	2 mL を 1 回（IN）	咳嗽	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
HEDERA HELIX	1.5 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 1 月 5 日	2011 年 2 月 1 日
AMBROXOL ACEFYLLINATE	100 mg を B.I.D.（P.O.）	上気道感染	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 10 日
塩化アンモニウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 10 日
クラブラン酸カリウム	375 mg を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 10 日
DEXIBUPROFEN	300 mg を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 10 日
TIROPRAMIDE HYDROCHLORIDE	100 mg を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2011 年 4 月 5 日	2011 年 4 月 10 日

被験者識別番号：209-0170

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0170	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：該当なし
肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：座瘡状発疹（背部），2005 年から両耳の耳鳴り（右＞左），体重減少

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
胃腸炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 2 月 6 日	2011 年 2 月 8 日
胃炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 5 月 25 日	2011 年 5 月 26 日
感覚鈍麻	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 2 月 24 日	2010 年 2 月 28 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 16 日	2011 年 9 月 28 日
上気道感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 28 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 12 月 10 日
湿性咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 10 日
側腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 31 日
腹痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 5 月 18 日	2011 年 8 月 16 日
湿性咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 28 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 31 日	2011 年 9 月 28 日
下痢	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 9 月 13 日	2011 年 9 月 13 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 4 日	2010 年 3 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 7 日	2010 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 10 日	2010 年 3 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 12 日	2010 年 3 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 15 日	2010 年 3 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 26 日	2010 年 3 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 29 日	2010 年 3 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 3 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 4 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 5 日	2010 年 4 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 9 日	2010 年 4 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 12 日	2010 年 4 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
CS	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2010 年 3 月 16 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2011 年 2 月 6 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2010 年 3 月 17 日	2011 年 12 月 22 日
	0 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 12 月 22 日
クロファジミン	150 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2011 年 7 月 14 日
INH	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2011 年 12 月 22 日
リネゾリド	300 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 2 月 18 日	2011 年 12 月 22 日
KAN	1000 mg を週 3 回（IM）	2010 年 2 月 19 日	2010 年 9 月 15 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	100 mg を Q.D.（P.O.）	ビタミン B6 欠乏症予防	2010 年 2 月 18 日	2011 年 12 月 22 日
塩化アンモニウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	上気道感染，咳嗽	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
ZIPEPROL	20 mL を T.I.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 10 月 28 日	2010 年 11 月 7 日
塩化ナトリウム	500 mL を B.I.D.（IV）	補水	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
CIMETROPIUM	5 mg を B.I.D.（IV）	胃腸炎	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
ファモチジン	20 mg を B.I.D.（IV）	胃腸炎	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
塩化ナトリウム	50 mL を B.I.D.（IV）	トラマドールの溶媒	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
トラマドール	50 mg を B.I.D.（IV）	胃腸炎	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
ブドウ糖	1000 mL を Q.D.（IV）	補水	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 8 日
塩化カリウム	10 mL を Q.D.（IV）	補水	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 8 日
塩化ナトリウム	40 mL を Q.D.（IV）	補水	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 8 日
ファモチジン	20 mg を 1 回（IV）	胃腸炎	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
ファモチジン	20 mg を B.I.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 28 日
マクロゴール 4000	10 g を H.S.（P.O.）	胃炎	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 28 日
TIROPRAMIDE	100 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 28 日
ALVERINE CITRATE	360 mg を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 12 日
ラニチジン	1 を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 12 日
トリメブチン	300 mg を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 5 月 30 日	2011 年 6 月 12 日
ALVERINE CITRATE	360 mg を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 6 月 20 日	2011 年 8 月 16 日
ラニチジン	1 を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 6 月 20 日	2011 年 8 月 16 日
トリメブチン	300 mg を B.I.D.（P.O.）	腹痛	2011 年 6 月 20 日	2011 年 8 月 16 日
アセチルシステイン	3 を Q.D.（P.O.）	湿性咳嗽，咳嗽	2011 年 9 月 13 日	2011 年 9 月 13 日
EXPECTORANTS	3 を T.I.D.（P.O.）	湿性咳嗽，咳嗽	2011 年 9 月 15 日	2011 年 9 月 17 日
EXPECTORANTS	3 を T.I.D.（P.O.）	湿性咳嗽，咳嗽	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 27 日

被験者識別番号：209-0189

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0189	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：悪心（2010 年 9 月 1 日），胃腸障害（2010 年 8 月 3 日），マンモトーム［針生検：左乳房（2007 年 4 月 1 日）］，喀血（2010 年 5 月 29 日），呼吸困難（2010 年 5 月 29 日），咳嗽（2010 年 5 月 29 日），痰（2010 年 7 月 9 日） 現病歴：疲労	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 11 月 24 日
呼吸困難	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 26 日
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 30 日
冷汗	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
悪心	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
筋骨格系胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 10 月 7 日
筋骨格系胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 11 月 6 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 28 日
鼻咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 13 日	2011 年 5 月 20 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 24 日	2011 年 9 月 4 日
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 10 月 7 日
咳嗽	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 13 日
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 26 日
悪心	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2012 年 4 月 20 日	2012 年 4 月 26 日
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 9 月 17 日	2012 年 9 月 20 日
鼻咽頭炎	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
PAS-C	3300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	継続中
プロチオナミド	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	継続中
AMK	500 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 10 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	500 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 11 月 6 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	500 mg を週 6 回（IM）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 21 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 8 日	2012 年 4 月 22 日
	300 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 23 日	2013 年 1 月 14 日
アジスロマイシン	250 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 2 月 8 日	2013 年 1 月 14 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
SULBAMOX	500 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
クロルフェニラミン	2 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
シメチジン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
LEVODROPROPIZINE	10 mL を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
THEOBROMINE	300 mg を B.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 27 日	2010 年 10 月 11 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		気胸	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を Q.D.（IV）	冷汗	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
トラマドール	50 mg を B.I.D.（IV）	筋骨格系胸痛	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
ブドウ糖	1 L を Q.D.（IV）	鼻咽頭炎	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 30 日
IBUPAIN	1 を T.I.D.（P.O.）	気胸，筋骨格系胸痛	2010 年 9 月 28 日	2010 年 10 月 7 日
ALBIS	2 を B.I.D.（P.O.）	胃腸障害予防	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 21 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		気胸	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
ブロムヘキシン	8 mg を Q.D.（P.O.）	咳嗽予防	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
CAROL-F	1 を Q.D.（P.O.）	疼痛コントロール	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
IBUPAIN	1 を B.I.D.（P.O.）	気胸，筋骨格系胸痛	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
KETOROLAC TROMETHAMINE	30 mg を B.I.D.（IV）	筋骨格系胸痛	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
酸化マグネシウム	250 mg を Q.D.（P.O.）	便秘	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
IBUPAIN	1 を T.I.D.（P.O.）	気胸，筋骨格系胸痛	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 30 日
ULTRACET	1 を B.I.D.（P.O.）	筋骨格系胸痛	2010 年 10 月 31 日	2010 年 11 月 1 日
ULTRACET	1 を Q.D.（P.O.）	筋骨格系胸痛	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
ULTRACET	1 を T.I.D.（P.O.）	筋骨格系胸痛	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 5 日
ULTRACET	1 を Q.D.（P.O.）	筋骨格系胸痛	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 8 月 26 日	2011 年 9 月 4 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	375 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 8 月 26 日	2011 年 9 月 4 日
ベンプロペリン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 8 月 26 日	2011 年 9 月 4 日
COUGH SYRUP	20 mL を T.I.D.（P.O.）	咳嗽	2011 年 8 月 26 日	2011 年 9 月 4 日
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 20 日
ベンプロペリン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 20 日
アセトアミノフェン	650 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 20 日
RINO EBASTEL	1 を Q.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 20 日
SULFAMOXOLE	500 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 20 日
COUGH SYRUP	20 mL を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 30 日
レボセチリジン	5 mg を Q.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 30 日
PARADRYL EXPECT	1 を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 30 日
ロキシスロマイシン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 30 日
ツロブテロール	2 mg を Q.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 30 日
ベンプロペリン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
シメチジン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎予防	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
COUGH SYRUP	20 mL を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
アセトアミノフェン	650 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
RINO EBASTEL	1 を Q.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
SPEKTRAMOX	375 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 1 月 19 日	2012 年 1 月 26 日
CODENA	2 を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 9 月 18 日	2012 年 9 月 20 日
ホルモテロール	20 µg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 9 月 18 日	2012 年 9 月 20 日
LEVODROPROPIZINE	60 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 9 月 18 日	2012 年 9 月 20 日
アセトアミノフェン	650 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 9 月 18 日	2012 年 9 月 20 日
UNSPECIFIED HERBAL	15 mL を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 9 月 18 日	2012 年 9 月 20 日
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日
ベンプロペリン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日
セフジニル	100 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日
アセトアミノフェン	650 mg を T.I.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日
RINO EBASTEL	1 を Q.D.（P.O.）	鼻咽頭炎	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日
UNSPECIFIED HERBAL	30 mg を T.I.D.（P.O.）	胃炎予防	2012 年 10 月 19 日	2012 年 10 月 24 日

被験者識別番号：209-0263

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0263	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：食欲不振，軽度のめまい感，間欠性の喀痰・咳嗽，喀血及び発熱	
有害事象	

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
貧血	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 6 月 1 日	2011 年 6 月 18 日
血中尿酸増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 3 月 17 日	2010 年 3 月 30 日
食欲減退	Grade 1	非重篤	可能性大（probable）	可能性大（probable）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 28 日
注射部位浮腫	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 28 日
尿中蛋白陽性	Grade 2	非重篤	多分なし（doubtful）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 29 日
肝損傷	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 9 月 17 日	2011 年 6 月 4 日
血小板減少症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 11 月 8 日
尿中血陽性	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2010 年 12 月 9 日	2011 年 2 月 22 日
喀血	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 22 日
血小板減少症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月 10 日	2011 年 3 月 10 日
血小板減少症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 24 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 31 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 5 月 26 日	2011 年 6 月 4 日
低コレステロール血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2011 年 5 月 26 日	2011 年 8 月 25 日
錯感覚	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 8 月 26 日
白血球減少症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 10 月 10 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 6 月 19 日	2011 年 9 月 18 日
血中クレアチンホスホキナーゼＭＢ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 8 月 26 日	2011 年 11 月 18 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 8 月 26 日	2012 年 2 月 8 日
貧血	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 10 月 10 日

有害事象（続き）						
有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肝機能異常	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 11 月 18 日	2012 年 2 月 8 日
肝機能異常	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 2 月 9 日	2012 年 7 月 27 日
霧視	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 4 月 6 日	2012 年 5 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 14 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 16 日	2010 年 4 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 19 日	2010 年 4 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 21 日	2010 年 4 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 23 日	2010 年 4 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
ガチフロキサシン	400 mg を Q.D.（IV）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 4 日
プロチオナミド	100 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 27 日
	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2011 年 2 月 11 日
CAP	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 6 月 24 日
	0 mg，その他	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 30 日
	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 1 日	継続中
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 10 月 22 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2011 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 22 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	継続中
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	2400 mg を B.I.D.（IV）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 10 月 22 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2011 年 2 月 11 日
	2400 mg を B.I.D.（IV）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 22 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	継続中
INH	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 10 月 22 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2011 年 2 月 11 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 22 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	継続中
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 3 月 31 日	2010 年 10 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 10 月 23 日	2011 年 11 月 7 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 8 日	継続中
LVX	300 mg を Q.D.（IV）	2010 年 4 月 4 日	2010 年 4 月 6 日
	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 4 月 7 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2011 年 2 月 11 日
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	継続中
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（IV）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 22 日
リネゾリド	600 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 3 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 6 月 3 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 4 日	2011 年 6 月 14 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 15 日	2011 年 9 月 19 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 20 日	2011 年 10 月 9 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2012 年 4 月 5 日
クラリスロマイシン	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
セフロキシムナトリウム	2.25 g を B.I.D.（IV）	感染	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 19 日
AMINOMETHYLBENZOIC ACID	0.6 g を Q.D.（IV）	喀血	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 22 日
ETAMSILATE	2.0 g を Q.D.（IV）	喀血	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 22 日
UNSPECIFIED HERBAL	0.5 g を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 23 日
UNSPECIFIED HERBAL	2 を T.I.D.（P.O.）	発熱	2010 年 3 月 16 日	2010 年 3 月 23 日
ERDOSTEINE	0.3 g を B.I.D.（P.O.）	咳嗽，痰	2010 年 3 月 16 日	2010 年 4 月 12 日
VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS	5 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 3 月 16 日	2010 年 4 月 13 日
UNSPECIFIED HERBAL	2 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 3 月 16 日	2011 年 8 月 26 日
メズロシリンナトリウム	3 g を B.I.D.（IV）	感染	2010 年 3 月 19 日	2010 年 3 月 30 日
INTERLEUKIN-2	500000 IU を Q.D.（IV）	免疫機能改善	2010 年 3 月 22 日	2010 年 3 月 29 日
UNSPECIFIED HERBAL	1 を T.I.D.（P.O.）	発熱	2010 年 3 月 24 日	2010 年 3 月 26 日
ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	20 mg を Q.D.（P.O.）	免疫機能改善	2010 年 3 月 30 日	2010 年 6 月 23 日
ドンペリドン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	食欲減退	2010 年 3 月 31 日	2010 年 4 月 13 日
マグネシウム	200 mL を 1 回，その他	注射部位浮腫	2010 年 4 月 7 日	2010 年 4 月 7 日
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	血小板減少症	2010 年 10 月 22 日	2010 年 11 月 8 日
UNSPECIFIED HERBAL	20 mL を T.I.D.（P.O.）	血小板減少症	2010 年 10 月 22 日	2010 年 11 月 8 日
AMINOMETHYLBENZOIC ACID	500 mg を Q.D.（IV）	血痰	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 18 日
ETAMSILATE	1000 mg を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 18 日
VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS	5 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 23 日
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	血小板減少症	2011 年 3 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
UNSPECIFIED HERBAL	20 mL を T.I.D.（P.O.）	血小板減少症	2011 年 3 月 10 日	2011 年 3 月 24 日
ERYTHROPOIETIN HUMAN	10000 IU を QWK（SC）	貧血	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 20 日
FERROIDS	0.525 g を Q.D.（P.O.）	貧血	2011 年 6 月 8 日	2011 年 8 月 24 日
ピリドキシン	20 mg を T.I.D.（P.O.）	錯感覚	2011 年 6 月 8 日	2011 年 8 月 26 日
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球減少症	2011 年 6 月 15 日	2011 年 10 月 10 日
UNSPECIFIED HERBAL	400 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球減少症	2011 年 6 月 15 日	2011 年 10 月 10 日
BIFENDATE	25 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2011 年 8 月 26 日	継続中
FERROIDS	0.525 g を Q.D.（P.O.）	貧血	2011 年 9 月 19 日	2012 年 3 月 9 日

被験者識別番号：209-0267

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0267	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：肛門瘻手術及び肛門周囲嚢腫の切除（2001 年），発熱（2009 年 11 月） 現病歴：黄痰を伴う咳嗽（9 年間），喀血（5 カ月間）	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 28 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 5 月 13 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 5 月 6 日	2010 年 6 月 8 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 6 月 9 日	2011 年 4 月 13 日
尿中血陽性	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 29 日	2011 年 4 月 14 日
高尿酸血症	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 7 月 7 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 7 月 8 日	2011 年 9 月 15 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 9 月 16 日	2012 年 3 月 21 日
尿蛋白	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2012 年 3 月 22 日	2012 年 6 月 7 日
貧血	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 3 月 22 日	2012 年 6 月 7 日
尿蛋白	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2012 年 6 月 8 日	2012 年 9 月 5 日
高尿酸血症	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 6 月 8 日	2012 年 9 月 5 日
尿中血陽性	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2012 年 6 月 8 日	2012 年 9 月 5 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	継続中
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	継続中
AMK	200 mg を B.I.D.，その他	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 25 日
CAP	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 25 日
INH	600 mg を B.I.D.，その他	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 25 日
	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 1 月 21 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	継続中
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 1 月 21 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	継続中
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 1 月 21 日
LVX	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 12 日	2011 年 7 月 8 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2012 年 2 月 1 日
クラリスロマイシン	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 7 月 9 日	継続中
リネゾリド	600 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 1 月 31 日	2012 年 3 月 22 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 23 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アンブロキソール	30 mg を B.I.D.（IV）	喀痰	2010 年 4 月 13 日	2010 年 5 月 25 日
ERDOSTEINE	300 mg を B.I.D.（P.O.）	喀痰	2010 年 4 月 13 日	2010 年 5 月 25 日
THYMUS EXTRACT	1 mg を Q.D.（IV）	免疫機能改善	2010 年 4 月 13 日	2010 年 6 月 10 日
グリチルリチン酸二カリウム	50 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 4 月 16 日	2010 年 5 月 25 日
VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS	5 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2010 年 4 月 26 日	2010 年 5 月 5 日
塩化カリウム	1.0 g を B.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 4 月 26 日	2010 年 5 月 13 日
アスパラギン酸カリウム・マグネシウム	10 mL を T.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 4 月 27 日	2010 年 4 月 28 日
DIAMMONIUM GLYCYRRHIZINATE	100 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 5 月 26 日	2010 年 7 月 9 日
SILIBININ	100 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 7 月 9 日	継続中
ETAMSILATE	500 mg を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 27 日
フィトナジオン	10 mg を Q.D.（IM）	喀血	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 27 日
CARBAZOCHROME SALICYLATE	5 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 28 日
CARBETOCIN	6 unit を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 28 日
セフォキシチン	2 g を Q.D.（IV）	喀血	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 28 日
CARBAZOCHROME SALICYLATE	5 mg を T.I.D.（P.O.）	血痰	2012 年 1 月 31 日	2012 年 2 月 1 日

被験者識別番号：209-0273

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0273	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：咳嗽，血痰，間欠性の発熱	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
貧血	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 8 月 24 日	2012 年 9 月 11 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 18 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 8 月 18 日	2011 年 6 月 16 日
好中球増加症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 9 月 8 日
血中尿酸増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 6 月 17 日	2011 年 9 月 8 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2011 年 9 月 9 日	2012 年 8 月 23 日
好中球増加症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 5 月 16 日	2012 年 8 月 23 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 8 月 24 日	2012 年 11 月 15 日
白血球減少症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2012 年 9 月 7 日	2012 年 9 月 11 日
貧血	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 9 月 12 日	2012 年 11 月 16 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 11 月 16 日	不明

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 1 日	2011 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
LVX	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	継続中
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	継続中
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	継続中
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 17 日
	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2011 年 3 月 25 日
AMK	400 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 18 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 18 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	継続中
INH	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 18 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	継続中
リネゾリド	600 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 8 月 7 日	2012 年 8 月 23 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 8 月 24 日	2012 年 9 月 2 日
	0 mg，その他	2012 年 9 月 3 日	2012 年 11 月 16 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 11 月 17 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
UNSPECIFIED HERBAL	77 mg を T.I.D.（P.O.）	肝機能	2010 年 7 月 7 日	2012 年 9 月 6 日
UNSPECIFIED HERBAL	1.44 g を T.I.D.（P.O.）	肝機能	2012 年 9 月 7 日	継続中
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球減少症	2012 年 9 月 8 日	2012 年 9 月 11 日
FERROIDS	1 を Q.D.（P.O.）	貧血	2012 年 9 月 8 日	2012 年 11 月 16 日
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球改善	2012 年 9 月 12 日	2012 年 11 月 16 日

被験者識別番号：209-0277

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0277	投与群
年齢：3[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：pre-XDR-TB
肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：発熱，咳嗽，痰

有害事象

有害事象名	重症度	重症度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
リンパ節結核	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 5 日	2012 年 1 月 10 日
白血球数増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 11 月 4 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 9 日
心電図異常	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
発疹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（probable）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 12 月 29 日
血中尿酸増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2010 年 11 月 5 日	2011 年 1 月 20 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 5 日	2011 年 1 月 20 日
白血球数増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 5 日	2011 年 1 月 20 日
尿蛋白	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 11 月 5 日	2011 年 1 月 20 日
尿中赤血球陽性	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 8 日	2011 年 10 月 13 日
不眠症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 1 月 6 日	2012 年 1 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 29 日	2010 年 8 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	2400 mg を B.I.D.（IV）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 10 日
	1000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2012 年 7 月 13 日
LVX	300 mg を B.I.D.（IV）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 10 日
	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2012 年 7 月 13 日
PZA	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 23 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 10 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2012 年 7 月 13 日
AMK	400 mg を B.I.D.，その他	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 25 日
INH	100 mg を B.I.D.，その他	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 25 日
	300 mg を Q.D.（IV）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 11 日
	300 mg を Q.D.（IV）	2010 年 11 月 12 日	2011 年 12 月 23 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 24 日	2012 年 7 月 13 日
プロチオナミド	100 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2012 年 7 月 13 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 11 日
	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 11 月 12 日	2011 年 12 月 23 日
	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 24 日	2012 年 7 月 13 日
CAP	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 11 日
	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 11 月 12 日	2011 年 12 月 23 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
GLYCYRRHIZINATE POTASSIUM	50 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 7 月 26 日	2012 年 7 月 13 日
デキサメタゾン	2.5 mg を B.I.D.（IV）	発熱	2010 年 7 月 28 日	2010 年 8 月 2 日
強力ネオミノファーゲンシー	50 mg を T.I.D.（P.O.）	血液学的予防投与	2010 年 7 月 28 日	2010 年 8 月 26 日
ラニチジン	150 mg を B.I.D.（P.O.）	胃粘膜保護	2010 年 7 月 28 日	2010 年 9 月 16 日
PREDNISONE	35 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 8 日
塩化カリウム	1 g を T.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 11 日
PREDNISONE	30 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 12 日
PREDNISONE	25 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 15 日
PREDNISONE	20 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 18 日
PREDNISONE	15 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 21 日
PREDNISONE	10 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 24 日
PREDNISONE	5 mg を Q.D.（P.O.）	発熱	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 27 日
UNSPECIFIED HERBAL	20 mg を B.I.D.（P.O.）	結核治療	2011 年 12 月 24 日	2012 年 2 月 14 日
UNSPECIFIED HERBAL	0.4 g を Q.N.（P.O.）	不眠症	2012 年 1 月 6 日	2012 年 1 月 10 日
INH	0.1 g を Q.D.，その他	リンパ節結核	2012 年 1 月 9 日	2012 年 2 月 8 日
リファンピシン	0.15 g を Q.D.，その他	リンパ節結核	2012 年 1 月 9 日	2012 年 2 月 8 日

被験者識別番号：209-0286

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0286	投与群
年齢：6[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：高血圧，咳嗽，喀出	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 1	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 23 日	2011 年 10 月 8 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 10 月 14 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 10 月 14 日
不整脈	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 10 月 14 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 10 月 14 日	2011 年 3 月 31 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 6 月 23 日	2011 年 9 月 15 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 9 月 15 日	2011 年 12 月 8 日
肺感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 12 月 8 日	2012 年 8 月 21 日
血小板減少症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 4 月 21 日	2012 年 4 月 27 日
血中ブドウ糖増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 8 月 21 日	2012 年 11 月 8 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 3 日	2010 年 10 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2010 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 28 日	2010 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 1 日	2011 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
LVX	200 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2011 年 9 月 24 日
	200 mg を B.I.D.（IV）	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 1 日
	200 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 10 月 2 日	2012 年 2 月 29 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2012 年 11 月 8 日
INH	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2012 年 11 月 8 日
PAS-C	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2012 年 11 月 8 日
PZA	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2012 年 11 月 8 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	250/62.5 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 11 月 8 日
クロファジミン	50 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 11 月 8 日
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 11 月 8 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 3 月 2 日	2012 年 4 月 21 日
	0 mg，その他	2012 年 4 月 22 日	2012 年 5 月 13 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 5 月 14 日	2012 年 6 月 3 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アンブロキソール	30 mg を B.I.D.（IV）	去痰	治験薬投与開始前	2011 年 7 月 5 日
グルタチオン	1.8 g を O.D.（IV）	肝保護	治験薬投与開始前	2011 年 7 月 5 日
HERBAL EXTRACT NOS	0.3 g を T.I.D.（P.O.）	去痰	治験薬投与開始前	2011 年 7 月 21 日
SILIBININ	100 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2012 年 11 月 8 日
チオプロニン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2012 年 11 月 8 日
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	80 mg を O.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
ブドウ糖	100 mL を Q.D.（IV）	溶媒	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
グルタチオン	1.8 g を Q.D.（IV）	肝保護	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を 1 回（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を 1 回（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
塩化ナトリウム	250 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 9 月 25 日
AMINOMETHYLBENZOIC ACID	0.5 g を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
ETAMSILATE	3 g を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
フィトナジオン	20 mg を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
PIP/TAZO	2.5 g を B.I.D.（IV）	肺感染	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
塩化ナトリウム	100 mL を B.I.D.（IV）	肺感染	2011 年 9 月 25 日	2011 年 10 月 7 日
プロカイン	120 mg を Q.N.（IV）	喀血	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 28 日
塩化ナトリウム	250 mL を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 28 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 29 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を 1 回（IV）	喀血	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
塩化ナトリウム	250 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 9 月 29 日	2011 年 10 月 7 日
HAEMOCOAGULASE	1 unit を Q.N.（IV）	喀血	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 1 日
ニフェジピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	2011 年 10 月 8 日	継続中
カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム	10 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 8 日	2011 年 10 月 17 日
UNSPECIFIED HERBAL	2 を T.I.D.（P.O.）	喀血	2011 年 10 月 8 日	2011 年 10 月 18 日

被験者識別番号：209-0303

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0303	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR

患者背景

TB の系統： XDR-TB
肺空洞化：両肺に 2 cm 以上の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：右中下肺葉切除
現病歴：糖尿病，肩痛

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺炎	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2012 年 3 月 20 日	2012 年 4 月 6 日
下痢	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2010 年 4 月 2 日	2010 年 5 月 23 日
発疹	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 8 日	2010 年 5 月 24 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 7 月 18 日	持続中

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 4 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 15 日	2010 年 4 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 17 日	2010 年 4 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 20 日	2010 年 4 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 22 日	2010 年 4 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 24 日	2010 年 4 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 26 日	2010 年 4 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 28 日	2010 年 4 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 4 月 30 日	2010 年 4 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 3 日	2010 年 5 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 5 日	2010 年 5 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 7 日	2010 年 5 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 12 日	2010 年 5 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 14 日	2010 年 5 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 17 日	2010 年 5 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 19 日	2010 年 5 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 24 日	2010 年 5 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 5 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 28 日	2010 年 5 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 5 月 31 日	2010 年 5 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 28 日	2010 年 6 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 7 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 12 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 12 月 7 日
CAP	750 mg を Q.D.（IV）	2010 年 4 月 1 日	2010 年 12 月 7 日
	0 mg	2010 年 12 月 8 日	2012 年 4 月 5 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2012 年 4 月 6 日	2012 年 7 月 15 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2012 年 4 月 6 日
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 4 月 1 日	2012 年 7 月 18 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2012 年 4 月 6 日
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2012 年 7 月 18 日
リネゾリド	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 5 月 26 日	2012 年 7 月 18 日
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 4 月 6 日	2012 年 7 月 18 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	6 unit を Q.P.M.，その他	糖尿病	治験薬投与開始前	継続中
INSULIN HUMAN INJECTION, ISOPHANE	8 unit を Q.A.M.，その他	糖尿病	治験薬投与開始前	継続中
UNSPECIFIED HERBAL	1 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2012 年 3 月 22 日
UNSPECIFIED HERBAL	50 mL を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 4 月 10 日	2010 年 6 月 20 日
アスコルビン酸	2 g を Q.D.（IV）	肺炎	2012 年 3 月 20 日	2012 年 3 月 23 日
塩化カリウム	1.5 g を Q.D.（IV）	電解質補正	2012 年 3 月 20 日	2012 年 3 月 23 日
PRIMAXIN	0.5 g を Q8HR（IV）	肺炎	2012 年 3 月 20 日	2012 年 3 月 30 日
アセチルシステイン	0.2 g を T.I.D.（P.O.）	肺炎	2012 年 3 月 20 日	2012 年 4 月 6 日
フルコナゾール	400 mg を Q.D.（IV）	肺炎	2012 年 3 月 21 日	2012 年 3 月 30 日
DOXOFYLLINE	300 mg を Q.D.（IV）	肺炎	2012 年 3 月 21 日	2012 年 4 月 2 日
SILIBININ	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2012 年 3 月 23 日	2012 年 7 月 18 日
アンブロキソール	120 mg を B.I.D.（IV）	肺炎	2012 年 3 月 30 日	2012 年 4 月 2 日
フルコナゾール	200 mg を O.D.（IV）	肺炎	2012 年 3 月 31 日	2012 年 4 月 2 日

被験者識別番号：209-0308

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0308	投与群
年齢：6[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：肝臓血管腫，左肺上葉及び下葉後区切除 現病歴：高血圧，肝臓の嚢胞，尿酸増加，両側胸痛，咳嗽，痰及びその他の呼吸困難，疲労	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺感染	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 8 月 19 日
臨床検査異常	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 17 日	2012 年 3 月 28 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 6 月 23 日
心電図 QT 延長	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 5 月 27 日
下痢	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	関連なし（not related）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 11 月 14 日
肝酵素上昇	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	可能性大（Probable）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 8 月 18 日
霧視	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 8 月 10 日
低カリウム血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 18 日
上気道感染	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 10 月 28 日
胸痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	多分なし（doubtful）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 26 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 2 月 12 日
変色便	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 2 月 13 日	2011 年 2 月 18 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 4 月 27 日	2012 年 1 月 4 日
高アミラーゼ血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 10 月 12 日	2012 年 1 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 10 日	2010 年 6 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 12 日	2010 年 6 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 17 日	2010 年 6 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 20 日	2010 年 6 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 27 日	2010 年 6 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 6 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 3 日	2010 年 7 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 6 日	2010 年 7 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 11 日	2010 年 7 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 18 日	2010 年 7 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 25 日	2010 年 7 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 7 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 29 日	2010 年 7 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 7 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 8 日	2010 年 8 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 15 日	2010 年 8 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 29 日	2010 年 8 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 5 日	2010 年 9 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 12 日	2010 年 9 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 19 日	2010 年 9 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 3 日	2010 年 10 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 31 日	2010 年 10 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 7 日	2010 年 11 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
AMK	400 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 9 月 26 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（IV）	2010 年 5 月 27 日	2010 年 9 月 26 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 27 日	2011 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 9 日	2011 年 11 月 29 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 30 日	2011 年 12 月 12 日
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 27 日	2011 年 11 月 8 日
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 27 日	2011 年 11 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 9 日	2011 年 11 月 29 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 30 日	2011 年 12 月 12 日
クロファジミン	100 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2011 年 2 月 15 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ニフェジピン	30 mg を Q.D.（P.O.）	高血圧	治験薬投与開始前	継続中
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	痰	治験薬投与開始前	2010 年 6 月 10 日
アロプリノール	100 mg を B.I.D.（P.O.）	高尿酸血症	治験薬投与開始前	2012 年 1 月 10 日
SILIBININ	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	治験薬投与開始前	2012 年 1 月 10 日
アズトレオナム	2.0 g を B.I.D.（IV）	感染	2010 年 5 月 10 日	2010 年 5 月 24 日
THYMOPENTIN	2 mg を Q.D.（IV）	免疫調整薬	2010 年 5 月 10 日	2010 年 6 月 9 日
モメタゾンフランカルボン酸エステル	用量不明を B.I.D.，その他	皮膚乾燥予防	2010 年 5 月 21 日	2010 年 5 月 24 日
セフミノクスナトリウム	2.0 g を B.I.D.（IV）	感染	2010 年 5 月 24 日	2010 年 6 月 7 日
PROBIOTICS	2 を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 6 日
BACILLUS LICHENFORMIS	2 を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 6 月 2 日	2010 年 6 月 9 日
UNSPECIFIED HERBAL	1 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 7 月 21 日	2012 年 1 月 10 日
アンブロキソール	90 mg を Q.D.（IV）	肺感染	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 12 日
BACILLUS LICHENFORMIS	2 を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 13 日
セフミノクスナトリウム	3 g を B.I.D.（IV）	肺感染	2010 年 7 月 29 日	2010 年 8 月 13 日
アセチルシステイン	200 mg を T.I.D.（P.O.）	肺感染	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 12 日
塩化カリウム	1 g を T.I.D.（P.O.）	低カリウム血症	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 12 日
BERBERINE HYDROCHLORIDE	3 を T.I.D.（P.O.）	下痢	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 18 日
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
アジスロマイシン	250 mg を Q.D.（P.O.）	上気道感染	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 31 日

被験者識別番号：209-0313

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0313	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：pre-XDR-TB
肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：喀痰喀出を伴う咳嗽

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肝障害	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 25 日
肝障害	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 2 月 10 日
肝障害	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 6 月 3 日
高ビリルビン血症	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 6 月 3 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 7 月 28 日	2011 年 1 月 26 日
発疹	Grade 2	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 11 月 17 日
白血球減少症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 7 月 25 日	2012 年 8 月 12 日
発疹	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 13 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 19 日	2010 年 7 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 26 日	2010 年 7 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 2 日	2010 年 8 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 16 日	2010 年 8 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 8 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 30 日	2010 年 8 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 6 日	2010 年 9 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 9 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 19 日	2010 年 9 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 27 日	2010 年 9 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 4 日	2010 年 10 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 18 日	2010 年 10 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
LVX	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 7 月 14 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 15 日	2011 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 18 日	2011 年 8 月 24 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 25 日	2012 年 7 月 31 日
	0 mg，その他	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 13 日
	600 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 8 月 14 日	2012 年 10 月 17 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2010 年 11 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
EMB	0 mg，その他	2010 年 11 月 29 日	2011 年 8 月 23 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 8 月 24 日	2012 年 7 月 31 日
	0 mg，その他	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 13 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 8 月 14 日	2012 年 10 月 17 日
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 1 日	2011 年 1 月 17 日
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2011 年 1 月 17 日
クラリスロマイシン	250 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 20 日	2011 年 10 月 24 日
	250 mg を Q.A.M.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 11 月 7 日
	125 mg を Q.P.M.（P.O.）	2011 年 10 月 25 日	2011 年 11 月 7 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 11 月 8 日	2012 年 7 月 25 日
	0 mg，その他	2012 年 7 月 26 日	2012 年 8 月 13 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 8 月 14 日	2012 年 10 月 17 日
リネゾリド	600 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 7 月 26 日	2012 年 7 月 31 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
SILYBUM MARIANUM	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 3 月 25 日	2011 年 1 月 26 日
クロルフェニラミン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	発疹	2010 年 8 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
クロルフェニラミン	8 mg を Q.N.（P.O.）	発疹	2010 年 10 月 21 日	2010 年 11 月 17 日
BICYCLOL	25 mg を T.I.D.（P.O.）	肝障害	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 26 日
グルタチオン	2.4 g を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 13 日
フィトナジオン	10 mg を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 28 日
アルプロスタジル	10 mg を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 3 月 21 日
GLYCYRRHIZINATE POTASSIUM	100 mg を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 3 月 21 日
PHOSPHATIDYL CHOLINE	697.5 mg を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 3 月 21 日
THYMOPENTIN	2 mg を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 12 日	2011 年 3 月 21 日
BACILLUS LICHENFORMIS	0.5 g を T.I.D.（P.O.）	肝障害	2011 年 2 月 13 日	2011 年 4 月 21 日
SILYBUM MARIANUM	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝障害	2011 年 2 月 13 日	2011 年 4 月 21 日
UNSPECIFIED HERBAL	0.72 g を T.I.D.（P.O.）	肝障害，高ビリルビン血症	2011 年 2 月 13 日	2011 年 4 月 21 日
ANETHOLE TRITHIONE	25 mg を T.I.D.（P.O.）	肝障害，高ビリルビン血症	2011 年 2 月 13 日	2011 年 4 月 21 日
ORNITHINE	200 mL を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 15 日
PLASMA	200 mL を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 18 日
グルタチオン	1.2 g を Q.D.（IV）	肝障害	2011 年 2 月 25 日	2011 年 3 月 9 日
DIAMMONIUM GLYCYRRHIZINATE	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝障害	2011 年 3 月 22 日	2011 年 7 月 21 日
UNSPECIFIED HERBAL	1.2 g を T.I.D.（P.O.）	肝障害，高ビリルビン血症	2011 年 3 月 22 日	2011 年 7 月 21 日
SILYBUM MARIANUM	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2011 年 8 月 25 日	2012 年 7 月 31 日
UNSPECIFIED HERBAL	3 g を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2011 年 10 月 25 日	2012 年 7 月 25 日
LEUCOGEN	20 mg を T.I.D.（P.O.）	白血球減少症	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 13 日
ロラタジン	10 mg を Q.D.（P.O.）	発疹	2012 年 8 月 1 日	2012 年 8 月 13 日
SILYBUM MARIANUM	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2012 年 8 月 14 日	2012 年 10 月 17 日

被験者識別番号：209-0343

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0343	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：該当なし	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：血痰を伴う咳嗽	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
喀血	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 15 日	2012 年 2 月 29 日
注射部位疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 5 月 26 日	2010 年 7 月 14 日
血中尿酸増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 8 月 10 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2010 年 8 月 11 日	2011 年 1 月 25 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2011 年 1 月 26 日	持続中
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 4 月 21 日	2012 年 1 月 4 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 1 月 5 日	2012 年 3 月 28 日
おくび	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（Probable）	2012 年 2 月 22 日	2012 年 3 月 28 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 3 月 29 日	2012 年 6 月 27 日
四肢痛	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 6 月 21 日	2012 年 6 月 27 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 9 月 13 日	持続中

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 6 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 4 日	2010 年 6 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 7 日	2010 年 6 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 9 日	2010 年 6 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 11 日	2010 年 6 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 14 日	2010 年 6 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 16 日	2010 年 6 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 18 日	2010 年 6 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 20 日	2010 年 6 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 21 日	2010 年 6 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 23 日	2010 年 6 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 25 日	2010 年 6 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 27 日	2010 年 6 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 6 月 30 日	2010 年 6 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 4 日	2010 年 7 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 7 日	2010 年 7 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 9 日	2010 年 7 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 11 日	2010 年 7 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 14 日	2010 年 7 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 16 日	2010 年 7 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 18 日	2010 年 7 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 7 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 23 日	2010 年 7 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 25 日	2010 年 7 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 28 日	2010 年 7 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 30 日	2010 年 7 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 1 日	2010 年 8 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 4 日	2010 年 8 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 6 日	2010 年 8 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 8 日	2010 年 8 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 11 日	2010 年 8 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 13 日	2010 年 8 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 15 日	2010 年 8 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 18 日	2010 年 8 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 22 日	2010 年 8 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 25 日	2010 年 8 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 27 日	2010 年 8 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 29 日	2010 年 8 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 3 日	2010 年 9 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 5 日	2010 年 9 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 8 日	2010 年 9 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 12 日	2010 年 9 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 15 日	2010 年 9 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 17 日	2010 年 9 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 19 日	2010 年 9 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 22 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 24 日	2010 年 9 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 26 日	2010 年 9 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 9 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	2010 年 10 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 3 日	2010 年 10 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 6 日	2010 年 10 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 8 日	2010 年 10 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 10 日	2010 年 10 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 11 日	2010 年 10 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 13 日	2010 年 10 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 17 日	2010 年 10 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 24 日	2010 年 10 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
INH	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	継続中
LVX	200 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	継続中

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	300 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	継続中
プロチオナミド	200 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	継続中
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 5 月 20 日	継続中
CAP	750 mg を Q.D.（IM）	2010 年 5 月 20 日	2010 年 10 月 31 日
EMB	750 mg を Q.D.（P.O.）	2012 年 6 月 29 日	継続中
リネゾリド	600 mg を B.I.D.（P.O.）	2012 年 8 月 7 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
DIAMMONIUM GLYCYRRHIZINATE	150 mg を T.I.D.（P.O.）	肝機能異常	2010 年 5 月 20 日	継続中
ETAMSILATE	500 mg を Q.D.（IM）	喀血	2012 年 2 月 21 日	2012 年 2 月 27 日
アンブロキソール	30 mg を B.I.D.（IV）	喀痰	2012 年 2 月 21 日	2012 年 2 月 29 日
アスコルビン酸	100 mg を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2012 年 2 月 21 日	2012 年 2 月 29 日
セフォジジムナトリウム	1000 mg を B.I.D.（IV）	感染	2012 年 2 月 21 日	2012 年 2 月 29 日
トラネキサム酸	500 mg を B.I.D.（IV）	喀血	2012 年 2 月 21 日	2012 年 2 月 29 日
フィトナジオン	8 mg を T.I.D.（P.O.）	喀血	2012 年 2 月 21 日	2012 年 3 月 14 日
チアミン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	神経炎予防	2012 年 2 月 21 日	2012 年 3 月 14 日
ドンペリドン	10 mg を T.I.D.（P.O.）	おくび	2012 年 2 月 22 日	2012 年 3 月 14 日
セフジニル	100 mg を T.I.D.（P.O.）	感染	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 7 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	喀痰	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 14 日
グリチルリチン酸	3 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 14 日

被験者識別番号：209-0382

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0382	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：アメリカ系インディアン又はアラスカ原住民	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化： なし又は 2 cm 未満の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：該当なし 現病歴：爪真菌症 – 右足指，右眼目頭に翼状片	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
水気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 1 日	不明

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2010 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 28 日	2010 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 1 日	2011 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 27 日	2011 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 3 日	2011 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 19 日	2011 年 2 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 2 月 22 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	継続中
LVX	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	継続中
CS	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 15 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 22 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	継続中
ETH	250 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 15 日
	250 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 22 日
	500 mg を Q.P.M.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 30 日
	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 1 日	継続中
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 9 日	2011 年 3 月 7 日
EMB	1400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2011 年 3 月 7 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	150 mg を Q.D.（P.O.）	多発ニューロパチーの予防	2010 年 9 月 9 日	不明
KETOROLAC TROMETHAMINE	60 mg を Q.D.（IM）	水気胸	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
塩化ナトリウム	1000 mL を Q.D.（IV）	水気胸	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 3 日
トラマドール	100 mg を T.I.D.（P.O.）	水気胸	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 4 日
セフトリアキソンナトリウム	2000 mg を Q.D.（IV）	水気胸	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 5 日

被験者識別番号：209-0392

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0392	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：虫垂切除（2009 年） 現病歴：両耳の聴力低下：3 歳時に耳に被弾した既往あり，咳嗽，喀血，体重減少，肺炎による労作性呼吸困難	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 30 日
水気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 16 日	2011 年 8 月 17 日
肺胞内嚢胞	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 8 月 2 日	2011 年 10 月 4 日
悪心	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 24 日
嘔吐	Grade 1	非重篤	可能性小（possible）	可能性小（possible）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 24 日
高尿酸血症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 7 月 27 日	2011 年 3 月 8 日
女性化乳房	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 8 月	2011 年 3 月 8 日
咽頭炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 19 日
水気胸	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 10 日	2011 年 5 月 31 日
無力症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 5 月 27 日
処置による疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 17 日	2011 年 7 月
上腹部痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 7 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 13 日	2010 年 7 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 15 日	2010 年 7 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 17 日	2010 年 7 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 7 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 22 日	2010 年 7 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 24 日	2010 年 7 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 27 日	2010 年 7 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 29 日	2010 年 7 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 7 月 31 日	2010 年 7 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 3 日	2010 年 8 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
CS	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 7 月 1 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 30 日
	0 mg	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 3 月 3 日
	0 mg	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 19 日
	0 mg	2011 年 4 月 20 日	2011 年 5 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 3 日
	0 mg	2011 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 10 日
	0 mg	2011 年 6 月 11 日	2011 年 6 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 16 日
	0 mg	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 21 日
	0 mg	2011 年 6 月 22 日	2011 年 6 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	0 mg	2011 年 7 月 9 日	2011 年 7 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 14 日
	0 mg	2011 年 7 月 15 日	2011 年 7 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 16 日	2011 年 7 月 17 日
	0 mg	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 26 日
	0 mg	2011 年 7 月 27 日	2011 年 7 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 28 日
	0 mg	2011 年 7 月 29 日	2011 年 7 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 2 日
	0 mg	2011 年 8 月 3 日	2011 年 8 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 4 日	2011 年 8 月 5 日
	0 mg	2011 年 8 月 6 日	2011 年 8 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 12 日
	0 mg	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 16 日
	0 mg	2011 年 8 月 17 日	2011 年 9 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 2 日	2011 年 9 月 4 日
	0 mg	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 6 日
	0 mg	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 13 日
	0 mg	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 6 日
	0 mg	2011 年 10 月 7 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 13 日
	0 mg	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	0 mg	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 22 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 26 日	2011 年 10 月 27 日
	0 mg	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	0 mg	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 3 日	2011 年 11 月 4 日
	0 mg	2011 年 11 月 5 日	2011 年 11 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 8 日
	0 mg	2011 年 11 月 9 日	2011 年 11 月 9 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 15 日
	0 mg	2011 年 11 月 16 日	2011 年 11 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 17 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 24 日
	0 mg	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 8 日
	0 mg	2011 年 12 月 9 日	2011 年 12 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 15 日
	0 mg	2011 年 12 月 16 日	2011 年 12 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 20 日
	0 mg	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 22 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg	2011 年 12 月 24 日	2012 年 1 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 9 日
	0 mg	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 25 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 1 月 31 日
	0 mg	2012 年 2 月 1 日	2012 年 2 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 6 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 12 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 13 日	2012 年 2 月 14 日
	0 mg	2012 年 2 月 15 日	2012 年 2 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 17 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 22 日	2012 年 2 月 23 日
	0 mg	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 27 日	2012 年 3 月 1 日
	0 mg	2012 年 3 月 2 日	2012 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 9 日
	0 mg	2012 年 3 月 10 日	2012 年 3 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 16 日
	0 mg	2012 年 3 月 17 日	2012 年 3 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 26 日	2012 年 3 月 28 日
	0 mg	2012 年 3 月 29 日	2012 年 4 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 2 日	2012 年 4 月 2 日
	0 mg	2012 年 4 月 3 日	2012 年 4 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 16 日	2012 年 4 月 17 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	0 mg	2012 年 4 月 18 日	2012 年 4 月 19 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 20 日	2012 年 4 月 20 日
	0 mg	2012 年 4 月 21 日	2012 年 4 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 24 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 26 日
	0 mg	2012 年 4 月 27 日	2012 年 4 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 2 日
	0 mg	2012 年 5 月 3 日	2012 年 5 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 5 月 7 日
	0 mg	2012 年 5 月 8 日	2012 年 5 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 9 日	2012 年 5 月 9 日
	0 mg	2012 年 5 月 10 日	2012 年 5 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 11 日	2012 年 5 月 11 日
	0 mg	2012 年 5 月 12 日	2012 年 5 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 16 日	2012 年 5 月 16 日
	0 mg	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 18 日	2012 年 5 月 18 日
	0 mg	2012 年 5 月 19 日	2012 年 5 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg	2012 年 5 月 30 日	2012 年 6 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 5 日	2012 年 6 月 6 日
	0 mg	2012 年 6 月 7 日	2012 年 6 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 18 日	2012 年 6 月 19 日
	0 mg	2012 年 6 月 20 日	2012 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 7 月 25 日	2012 年 7 月 25 日
	0 mg	2012 年 7 月 26 日	2012 年 8 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 8 月 29 日	2012 年 8 月 30 日
	0 mg	2012 年 8 月 31 日	2012 年 8 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 1 日	2012 年 9 月 6 日
	0 mg	2012 年 9 月 7 日	2012 年 9 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 11 日	2012 年 9 月 14 日
	0 mg	2012 年 9 月 15 日	2012 年 9 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 17 日	2012 年 9 月 18 日
	0 mg	2012 年 9 月 19 日	2012 年 9 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 21 日	2012 年 9 月 21 日
	0 mg	2012 年 9 月 22 日	2012 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 26 日	2012 年 9 月 26 日
	0 mg	2012 年 9 月 27 日	2012 年 9 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 1 日	2012 年 10 月 3 日
	0 mg	2012 年 10 月 4 日	2012 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 12 日
	0 mg	2012 年 10 月 13 日	2012 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 15 日	2012 年 10 月 15 日
	0 mg	2012 年 10 月 16 日	2012 年 10 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 17 日	継続中
プロチオナミド	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 7 月 1 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 7 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 30 日
	0 mg	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 3 月 3 日
	0 mg	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 19 日
	0 mg	2011 年 4 月 20 日	2011 年 5 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 3 日
	0 mg	2011 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 10 日
	0 mg	2011 年 6 月 11 日	2011 年 6 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 16 日
	0 mg	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 21 日
	0 mg	2011 年 6 月 22 日	2011 年 6 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
	0 mg	2011 年 7 月 9 日	2011 年 7 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 14 日
	0 mg	2011 年 7 月 15 日	2011 年 7 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 16 日	2011 年 7 月 17 日
	0 mg	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 26 日
	0 mg	2011 年 7 月 27 日	2011 年 7 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 28 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	0 mg	2011 年 7 月 29 日	2011 年 7 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 2 日
	0 mg	2011 年 8 月 3 日	2011 年 8 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 4 日	2011 年 8 月 5 日
	0 mg	2011 年 8 月 6 日	2011 年 8 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 12 日
	0 mg	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 16 日
	0 mg	2011 年 8 月 17 日	2011 年 9 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 2 日	2011 年 9 月 4 日
	0 mg	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 6 日
	0 mg	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 13 日
	0 mg	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 6 日
	0 mg	2011 年 10 月 7 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 13 日
	0 mg	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	0 mg	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 22 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 26 日	2011 年 10 月 27 日
	0 mg	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	0 mg	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 3 日	2011 年 11 月 4 日
	0 mg	2011 年 11 月 5 日	2011 年 11 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 8 日
	0 mg	2011 年 11 月 9 日	2011 年 11 月 9 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 15 日
	0 mg	2011 年 11 月 16 日	2011 年 11 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 17 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 24 日
	0 mg	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 8 日
	0 mg	2011 年 12 月 9 日	2011 年 12 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 15 日
	0 mg	2011 年 12 月 16 日	2011 年 12 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 20 日
	0 mg	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 22 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg	2011 年 12 月 24 日	2012 年 1 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 9 日
	0 mg	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 25 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 1 月 31 日
	0 mg	2012 年 2 月 1 日	2012 年 2 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 6 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 12 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 13 日	2012 年 2 月 14 日
	0 mg	2012 年 2 月 15 日	2012 年 2 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 17 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 22 日	2012 年 2 月 23 日
	0 mg	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 27 日	2012 年 3 月 1 日
	0 mg	2012 年 3 月 2 日	2012 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 9 日
	0 mg	2012 年 3 月 10 日	2012 年 3 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 16 日
	0 mg	2012 年 3 月 17 日	2012 年 3 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 26 日	2012 年 3 月 28 日
	0 mg	2012 年 3 月 29 日	2012 年 4 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 2 日	2012 年 4 月 2 日
	0 mg	2012 年 4 月 3 日	2012 年 4 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 16 日	2012 年 4 月 17 日
	0 mg	2012 年 4 月 18 日	2012 年 4 月 19 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 20 日	2012 年 4 月 20 日
	0 mg	2012 年 4 月 21 日	2012 年 4 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 24 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 26 日
	0 mg	2012 年 4 月 27 日	2012 年 4 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 2 日
	0 mg	2012 年 5 月 3 日	2012 年 5 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 5 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	0 mg	2012 年 5 月 8 日	2012 年 5 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 9 日	2012 年 5 月 9 日
	0 mg	2012 年 5 月 10 日	2012 年 5 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 11 日	2012 年 5 月 11 日
	0 mg	2012 年 5 月 12 日	2012 年 5 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 16 日	2012 年 5 月 16 日
	0 mg	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 18 日	2012 年 5 月 18 日
	0 mg	2012 年 5 月 19 日	2012 年 5 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg	2012 年 5 月 30 日	2012 年 6 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 5 日	2012 年 6 月 6 日
	0 mg	2012 年 6 月 7 日	2012 年 6 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 18 日	2012 年 6 月 19 日
	0 mg	2012 年 6 月 20 日	2012 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 7 月 25 日	2012 年 7 月 25 日
	0 mg	2012 年 7 月 26 日	2012 年 8 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 8 月 29 日	2012 年 8 月 30 日
	0 mg	2012 年 8 月 31 日	2012 年 8 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 1 日	2012 年 9 月 6 日
	0 mg	2012 年 9 月 7 日	2012 年 9 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 11 日	2012 年 9 月 14 日
	0 mg	2012 年 9 月 15 日	2012 年 9 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 17 日	2012 年 9 月 18 日
	0 mg	2012 年 9 月 19 日	2012 年 9 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 21 日	2012 年 9 月 21 日
	0 mg	2012 年 9 月 22 日	2012 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 26 日	2012 年 9 月 26 日
	0 mg	2012 年 9 月 27 日	2012 年 9 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 1 日	2012 年 10 月 3 日
	0 mg	2012 年 10 月 4 日	2012 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 12 日
	0 mg	2012 年 10 月 13 日	2012 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 15 日	2012 年 10 月 15 日
	0 mg	2012 年 10 月 16 日	2012 年 10 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 17 日	継続中
KAN	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 23 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 30 日
	0 mg	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 3 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
KAN	0 mg	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 5 日	2011 年 3 月 7 日
	0 mg	2011 年 3 月 8 日	2011 年 3 月 8 日
LVX	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 21 日
	0 mg	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 30 日
	0 mg	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 13 日
	0 mg	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 3 月 3 日
	0 mg	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 5 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 7 日
	0 mg	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 19 日
	0 mg	2011 年 4 月 20 日	2011 年 5 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 3 日	2011 年 5 月 3 日
	0 mg	2011 年 5 月 4 日	2011 年 5 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 6 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 8 日	2011 年 6 月 10 日
	0 mg	2011 年 6 月 11 日	2011 年 6 月 13 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 14 日	2011 年 6 月 16 日
	0 mg	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 21 日
	0 mg	2011 年 6 月 22 日	2011 年 6 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 5 日
	0 mg	2011 年 7 月 6 日	2011 年 7 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 8 日
	0 mg	2011 年 7 月 9 日	2011 年 7 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	0 mg	2011 年 7 月 15 日	2011 年 7 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 16 日	2011 年 7 月 17 日
	0 mg	2011 年 7 月 18 日	2011 年 7 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 19 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 7 月 26 日
	0 mg	2011 年 7 月 27 日	2011 年 7 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 28 日	2011 年 7 月 28 日
	0 mg	2011 年 7 月 29 日	2011 年 7 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 1 日	2011 年 8 月 2 日
	0 mg	2011 年 8 月 3 日	2011 年 8 月 3 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 4 日	2011 年 8 月 5 日
	0 mg	2011 年 8 月 6 日	2011 年 8 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 8 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 12 日
	0 mg	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 15 日	2011 年 8 月 16 日
	0 mg	2011 年 8 月 17 日	2011 年 9 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 2 日	2011 年 9 月 4 日
	0 mg	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 9 月 6 日
	0 mg	2011 年 9 月 7 日	2011 年 9 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 12 日	2011 年 9 月 13 日
	0 mg	2011 年 9 月 14 日	2011 年 9 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 22 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 6 日
	0 mg	2011 年 10 月 7 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 10 月 13 日
	0 mg	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	0 mg	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 19 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 22 日	2011 年 10 月 23 日
	0 mg	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 26 日	2011 年 10 月 27 日
	0 mg	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 29 日	2011 年 10 月 31 日
	0 mg	2011 年 11 月 1 日	2011 年 11 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 3 日	2011 年 11 月 4 日
	0 mg	2011 年 11 月 5 日	2011 年 11 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 8 日
	0 mg	2011 年 11 月 9 日	2011 年 11 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 15 日
	0 mg	2011 年 11 月 16 日	2011 年 11 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 17 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 24 日
	0 mg	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 8 日
	0 mg	2011 年 12 月 9 日	2011 年 12 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 15 日
	0 mg	2011 年 12 月 16 日	2011 年 12 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 20 日
	0 mg	2011 年 12 月 21 日	2011 年 12 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 22 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg	2011 年 12 月 24 日	2012 年 1 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 9 日
	0 mg	2012 年 1 月 10 日	2012 年 1 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 25 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 1 月 31 日
	0 mg	2012 年 2 月 1 日	2012 年 2 月 2 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 3 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 6 日	2012 年 2 月 10 日
	0 mg	2012 年 2 月 11 日	2012 年 2 月 12 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 13 日	2012 年 2 月 14 日
	0 mg	2012 年 2 月 15 日	2012 年 2 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 17 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 22 日	2012 年 2 月 23 日
	0 mg	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 27 日	2012 年 3 月 1 日
	0 mg	2012 年 3 月 2 日	2012 年 3 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 5 日	2012 年 3 月 9 日
	0 mg	2012 年 3 月 10 日	2012 年 3 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 16 日
	0 mg	2012 年 3 月 17 日	2012 年 3 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 19 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 26 日	2012 年 3 月 28 日
	0 mg	2012 年 3 月 29 日	2012 年 4 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 2 日	2012 年 4 月 2 日
	0 mg	2012 年 4 月 3 日	2012 年 4 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 16 日	2012 年 4 月 17 日
	0 mg	2012 年 4 月 18 日	2012 年 4 月 19 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 20 日	2012 年 4 月 20 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	0 mg	2012 年 4 月 21 日	2012 年 4 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 24 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 26 日
	0 mg	2012 年 4 月 27 日	2012 年 4 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 2 日
	0 mg	2012 年 5 月 3 日	2012 年 5 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 5 月 7 日
	0 mg	2012 年 5 月 8 日	2012 年 5 月 8 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 9 日	2012 年 5 月 9 日
	0 mg	2012 年 5 月 10 日	2012 年 5 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 11 日	2012 年 5 月 11 日
	0 mg	2012 年 5 月 12 日	2012 年 5 月 15 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 16 日	2012 年 5 月 16 日
	0 mg	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 18 日	2012 年 5 月 18 日
	0 mg	2012 年 5 月 19 日	2012 年 5 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 29 日	2012 年 5 月 29 日
	0 mg	2012 年 5 月 30 日	2012 年 6 月 4 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 5 日	2012 年 6 月 6 日
	0 mg	2012 年 6 月 7 日	2012 年 6 月 17 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 18 日	2012 年 6 月 19 日
	0 mg	2012 年 6 月 20 日	2012 年 7 月 24 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 7 月 25 日	2012 年 7 月 25 日
	0 mg	2012 年 7 月 26 日	2012 年 8 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 8 月 29 日	2012 年 8 月 30 日
	0 mg	2012 年 8 月 31 日	2012 年 8 月 31 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 1 日	2012 年 9 月 6 日
	0 mg	2012 年 9 月 7 日	2012 年 9 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 11 日	2012 年 9 月 14 日
	0 mg	2012 年 9 月 15 日	2012 年 9 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 17 日	2012 年 9 月 18 日
	0 mg	2012 年 9 月 19 日	2012 年 9 月 20 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 21 日	2012 年 9 月 21 日
	0 mg	2012 年 9 月 22 日	2012 年 9 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 9 月 26 日	2012 年 9 月 26 日
	0 mg	2012 年 9 月 27 日	2012 年 9 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 1 日	2012 年 10 月 3 日
	0 mg	2012 年 10 月 4 日	2012 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 10 日	2012 年 10 月 12 日
	0 mg	2012 年 10 月 13 日	2012 年 10 月 14 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 15 日	2012 年 10 月 15 日
	0 mg	2012 年 10 月 16 日	2012 年 10 月 16 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 10 月 17 日	継続中
PZA	2000 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 6 月 29 日	2010 年 11 月 5 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 7 日
	2000 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 12 月 29 日
	0 mg	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	2000 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2011 年 1 月 2 日
	2500 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 5 日
	0 mg	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
LEVODROPROPIZINE	150 mg を PRN（P.O.）	咳嗽	治験薬投与開始前	2010 年 6 月 27 日
トラネキサム酸	500 mg を PRN（P.O.）	喀血	治験薬投与開始前	2010 年 7 月 14 日
ピリドキシン	50 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 1 月 29 日	2010 年 7 月 1 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1 g を B.I.D.（P.O.）	肺炎	2010 年 6 月 15 日	2010 年 6 月 22 日
ピリドキシン	50 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 6 月 29 日	2010 年 7 月 1 日
ピリドキシン	100 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 4 日
ピリドキシン	100 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 7 月 2 日	2010 年 7 月 4 日
ピリドキシン	150 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 7 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
ピリドキシン	150 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 7 月 5 日	2011 年 1 月 2 日
アロプリノール	100 mg を O.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 3 日
イプラトロピウム臭化物	21 µg を Q8HR（IN）	頻呼吸，呼吸困難	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 3 日
サルブタモール	120 µg を Q8HR（IN）	頻呼吸，呼吸困難	2010 年 7 月 30 日	2010 年 8 月 3 日
ピリドキシン	200 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2011 年 1 月 3 日	継続中
アロプリノール	300 mg を O.D.（P.O.）	高尿酸血症	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月
リドカイン	2%を 1 回，その他	CTT 部位疼痛（術中）	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 21 日
酸素	2 L を継続吸入	気胸	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 26 日
メフェナム酸	500 mg を 6 時間ごと（Q6HR）（P.O.）	CTT 部位疼痛	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 27 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	該当なし（NAP），その他	気胸	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 30 日
セフロキシム　アキセチル	500 mg を T.I.D.（P.O.）	気胸	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 30 日
セレコキシブ	200 mg を B.I.D.（P.O.）	CTT 部位疼痛	2011 年 4 月 26 日	2011 年 4 月 26 日
ジクロフェナクナトリウム	75 mg を 1 回（IV）	CTT 部位疼痛	2011 年 4 月 26 日	2011 年 4 月 26 日
トラマドール	50 mg を PRN（IV）	CTT 部位疼痛	2011 年 4 月 26 日	2011 年 4 月 26 日
酸素	3 L を継続吸入	気胸	2011 年 4 月 26 日	2011 年 4 月 27 日
ジフェンヒドラミン	50 mg を 1 回（IV）	過敏症反応	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
ヒドロコルチゾン	100 mg を Q6HR（IV）	過敏症反応	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 28 日
サルブタモール	10 mg を Q.D.（IN）	過敏症反応	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 28 日
ロラタジン	10 mg を B.I.D.（P.O.）	過敏症反応	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 30 日
酸素	6 L を継続吸入	気胸	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 30 日
トラマドール	50 mg を Q8HR（IV）	CTT 部位疼痛	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 30 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を T.I.D.（P.O.）	水気胸	2011 年 6 月 16 日	2011 年 6 月 16 日
リドカイン	300 mg を 1 回（IM）	水気胸	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 17 日
酸素	3 L を継続吸入	水気胸	2011 年 6 月 17 日	2011 年 6 月 18 日
アスコルビン酸	500 mg を O.D.（P.O.）	創傷治療	2011 年 6 月 17 日	2011 年 7 月
セフロキシム　アキセチル	500 mg を T.I.D.（P.O.）	水気胸	2011 年 6 月 17 日	2011 年 7 月
メフェナム酸	500 mg を Q8HR（P.O.）	処置による疼痛	2011 年 6 月 17 日	2011 年 7 月
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	NAP	水気胸	2011 年 6 月 17 日	2011 年 8 月 17 日
酸素	2 L を継続吸入	水気胸	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 21 日
オメプラゾール	40 mg を O.D.（P.O.）	上腹部痛	2011 年 6 月 20 日	2011 年 6 月 21 日
酸素	1 L を継続吸入	水気胸	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 22 日
トラマドール	50 mg を Q8HR（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 9 日	2011 年 9 月 9 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	NAP，その他	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	NAP，その他	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	NAP，その他	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ブピバカイン	10 mg を 1 回（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
フェンタニル	50 µg を 1 回（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
ミダゾラム	3 mg を 1 回（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
ロクロニウム	10 mg を 1 回（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
セボフルラン	24.75%を 1 回（IN）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
チオペンタールナトリウム	410 mg を 1 回（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 23 日
イプラトロピウム	21 µg を Q8HR（IN）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 24 日
KETOROLAC	30 mg を Q6HR（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 24 日
サルブタモール	120 µg を Q8HR（IN）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 24 日
アセトアミノフェン	500 mg を Q4HR（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 25 日
セフロキシム　アキセチル	750 mg を Q8HR（IV）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 28 日
酸素	3 L を継続吸入	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 23 日	2011 年 8 月 31 日
セレコキシブ	200 mg を B.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 26 日	2011 年 8 月 27 日
ラクツロース	30 mg を O.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 28 日
セフロキシム　アキセチル	500 mg を T.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 28 日	2011 年 9 月 9 日
メフェナム酸	500 mg を T.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 29 日	2011 年 9 月 9 日
オメプラゾール	40 mg を O.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 29 日	2011 年 9 月 9 日
硫酸鉄	325 mg を T.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月 9 日
シプロフロキサシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 9 月 4 日	2011 年 9 月 9 日
トラマドール	50 mg を Q8HR（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 16 日
VITAMIN B COMPLEX	1 を O.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 16 日
MULTIVITAMINS	1 を O.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2011 年 9 月 9 日	2011 年 9 月 23 日

被験者識別番号：209-0395

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0395	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：pre-XDR-TB 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：16 歳時に両耳の聴力低下［EAST AVENUE MEDICAL CENTER（EAMC）にて診察，両耳鼓膜について診断］，翼状片 現病歴：咳嗽，背部痛，胸痛，労作性呼吸困難，寝汗	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 3 日	2012 年 3 月 28 日
高尿酸血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 8 月 16 日	2011 年 5 月 10 日
血中クレアチンホスホキナーゼ MB 増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 4 月 28 日
頭痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 23 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 3 日	2012 年 6 月 15 日
低カリウム血症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 7 日	2012 年 6 月 15 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
CS	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 11 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 16 日
	0 mg	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 20 日
	0 mg	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 24 日
	0 mg	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 28 日
	0 mg	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 15 日
	0 mg	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 15 日
	0 mg	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 25 日
	0 mg	2011 年 3 月 26 日	2011 年 3 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 6 日
	0 mg	2011 年 4 月 7 日	2011 年 4 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 4 月 14 日
	0 mg	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	0 mg	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 26 日
	0 mg	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 5 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	0 mg	2011 年 5 月 28 日	2011 年 5 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 24 日
	0 mg	2011 年 6 月 25 日	2011 年 6 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 20 日
	0 mg	2011 年 7 月 21 日	2011 年 7 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 9 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 10 日	2011 年 8 月 11 日
	0 mg	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 18 日
	0 mg	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 26 日
	0 mg	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 28 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 18 日
	0 mg	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 4 日
	0 mg	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 6 日	2011 年 10 月 14 日
	0 mg	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 26 日
	0 mg	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 30 日
	0 mg	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 2 日	2011 年 11 月 6 日
	0 mg	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 8 日	2011 年 11 月 9 日
	0 mg	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CS	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 5 日
	0 mg	2011 年 12 月 6 日	2011 年 12 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 7 日	2011 年 12 月 11 日
	0 mg	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 13 日	2011 年 12 月 16 日
	0 mg	2011 年 12 月 17 日	2011 年 12 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 22 日
	0 mg	2011 年 12 月 23 日	2011 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	0 mg	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 27 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 6 日
	0 mg	2012 年 1 月 7 日	2012 年 1 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 10 日
	0 mg	2012 年 1 月 11 日	2012 年 1 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 22 日
	0 mg	2012 年 1 月 23 日	2012 年 1 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 24 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 2 月 22 日
	0 mg	2012 年 2 月 23 日	2012 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	0 mg	2012 年 2 月 27 日	2012 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
	0 mg	2012 年 2 月 29 日	2012 年 2 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 2 日
	0 mg	2012 年 3 月 3 日	2012 年 3 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 6 日	2012 年 3 月 7 日
	0 mg	2012 年 3 月 8 日	2012 年 3 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 4 日
	0 mg	2012 年 4 月 5 日	2012 年 4 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 9 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
	0 mg	2012 年 4 月 30 日	2012 年 4 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 4 日
	0 mg	2012 年 5 月 5 日	2012 年 5 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 6 月 1 日
	0 mg	2012 年 6 月 2 日	2012 年 6 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 4 日	2012 年 6 月 28 日
プロチオナミド	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 19 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 22 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2010 年 11 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 16 日
	0 mg	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 20 日
	0 mg	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 24 日
	0 mg	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 28 日
	0 mg	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 15 日
	0 mg	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 15 日
	0 mg	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 25 日
	0 mg	2011 年 3 月 26 日	2011 年 3 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 6 日
	0 mg	2011 年 4 月 7 日	2011 年 4 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 4 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	0 mg	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	0 mg	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 26 日
	0 mg	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 5 月 27 日
	0 mg	2011 年 5 月 28 日	2011 年 5 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 24 日
	0 mg	2011 年 6 月 25 日	2011 年 6 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 20 日
	0 mg	2011 年 7 月 21 日	2011 年 7 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 9 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 10 日	2011 年 8 月 11 日
	0 mg	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 18 日
	0 mg	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 26 日
	0 mg	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 28 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 18 日
	0 mg	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 4 日
	0 mg	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 6 日	2011 年 10 月 14 日
	0 mg	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 26 日
	0 mg	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 30 日
	0 mg	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 2 日	2011 年 11 月 6 日
	0 mg	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 8 日	2011 年 11 月 9 日
	0 mg	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 10 日

投与状況（TMC207／BR）	（続き）		
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 25 日
	0 mg	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 5 日
	0 mg	2011 年 12 月 6 日	2011 年 12 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 7 日	2011 年 12 月 11 日
	0 mg	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 13 日	2011 年 12 月 16 日
	0 mg	2011 年 12 月 17 日	2011 年 12 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 22 日
	0 mg	2011 年 12 月 23 日	2011 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	0 mg	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 27 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 6 日
	0 mg	2012 年 1 月 7 日	2012 年 1 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 10 日
	0 mg	2012 年 1 月 11 日	2012 年 1 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 22 日
	0 mg	2012 年 1 月 23 日	2012 年 1 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 24 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 2 月 22 日
	0 mg	2012 年 2 月 23 日	2012 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	0 mg	2012 年 2 月 27 日	2012 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
	0 mg	2012 年 2 月 29 日	2012 年 2 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 2 日
	0 mg	2012 年 3 月 3 日	2012 年 3 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 6 日	2012 年 3 月 7 日
	0 mg	2012 年 3 月 8 日	2012 年 3 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 4 日
	0 mg	2012 年 4 月 5 日	2012 年 4 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 9 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	0 mg	2012 年 4 月 30 日	2012 年 4 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 4 日
	0 mg	2012 年 5 月 5 日	2012 年 5 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 6 月 1 日
	0 mg	2012 年 6 月 2 日	2012 年 6 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 4 日	2012 年 6 月 28 日
KAN	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 11 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 2 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 16 日
	0 mg	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 20 日
	0 mg	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 24 日
	0 mg	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 28 日
	0 mg	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 30 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 7 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 15 日
	0 mg	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 15 日
	0 mg	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 17 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 24 日
	0 mg	2011 年 3 月 25 日	2011 年 3 月 25 日
LVX	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 11 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 12 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	0 mg，その他	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 16 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 22 日
	0 mg，その他	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2011 年 1 月 13 日
	0 mg	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 16 日
	0 mg	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 20 日
	0 mg	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 24 日
	0 mg	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 28 日
	0 mg	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 2 月 4 日
	0 mg	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 9 日
	0 mg	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 15 日
	0 mg	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 17 日	2011 年 2 月 22 日
	0 mg	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 24 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 11 日
	0 mg	2011 年 3 月 12 日	2011 年 3 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 15 日
	0 mg	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 17 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	0 mg	2011 年 3 月 19 日	2011 年 3 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 25 日
	0 mg	2011 年 3 月 26 日	2011 年 3 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 28 日	2011 年 3 月 30 日
	0 mg	2011 年 3 月 31 日	2011 年 3 月 31 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 1 日	2011 年 4 月 1 日
	0 mg	2011 年 4 月 2 日	2011 年 4 月 3 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 4 日	2011 年 4 月 6 日
	0 mg	2011 年 4 月 7 日	2011 年 4 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 8 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 12 日
	0 mg	2011 年 4 月 13 日	2011 年 4 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 14 日	2011 年 4 月 14 日
	0 mg	2011 年 4 月 15 日	2011 年 4 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 19 日	2011 年 4 月 20 日
	0 mg	2011 年 4 月 21 日	2011 年 4 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 25 日	2011 年 4 月 26 日
	0 mg	2011 年 4 月 27 日	2011 年 4 月 27 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 28 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 27 日	2011 年 5 月 27 日
	0 mg	2011 年 5 月 28 日	2011 年 5 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 2 日
	0 mg	2011 年 6 月 3 日	2011 年 6 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	0 mg	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 13 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 21 日	2011 年 6 月 24 日
	0 mg	2011 年 6 月 25 日	2011 年 6 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 20 日
	0 mg	2011 年 7 月 21 日	2011 年 7 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 22 日	2011 年 7 月 22 日
	0 mg	2011 年 7 月 23 日	2011 年 7 月 24 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 7 月 25 日	2011 年 8 月 8 日
	0 mg	2011 年 8 月 9 日	2011 年 8 月 9 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 10 日	2011 年 8 月 11 日
	0 mg	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 13 日	2011 年 8 月 18 日
	0 mg	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 21 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 26 日
	0 mg	2011 年 8 月 27 日	2011 年 8 月 28 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 8 月 29 日	2011 年 9 月 2 日
	0 mg	2011 年 9 月 3 日	2011 年 9 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 9 月 18 日
	0 mg	2011 年 9 月 19 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 20 日	2011 年 9 月 20 日
	0 mg	2011 年 9 月 21 日	2011 年 9 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 23 日	2011 年 9 月 23 日
	0 mg	2011 年 9 月 24 日	2011 年 9 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 26 日	2011 年 9 月 29 日
	0 mg	2011 年 9 月 30 日	2011 年 10 月 2 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 3 日	2011 年 10 月 4 日
	0 mg	2011 年 10 月 5 日	2011 年 10 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 6 日	2011 年 10 月 14 日
	0 mg	2011 年 10 月 15 日	2011 年 10 月 16 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 17 日	2011 年 10 月 20 日
	0 mg	2011 年 10 月 21 日	2011 年 10 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 24 日	2011 年 10 月 26 日
	0 mg	2011 年 10 月 27 日	2011 年 10 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 28 日	2011 年 10 月 30 日
	0 mg	2011 年 10 月 31 日	2011 年 11 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 2 日	2011 年 11 月 6 日
	0 mg	2011 年 11 月 7 日	2011 年 11 月 7 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 8 日	2011 年 11 月 9 日
	0 mg	2011 年 11 月 10 日	2011 年 11 月 10 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 11 日	2011 年 11 月 11 日
	0 mg	2011 年 11 月 12 日	2011 年 11 月 13 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
	0 mg	2011 年 11 月 19 日	2011 年 11 月 20 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 21 日	2011 年 11 月 25 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	0 mg	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 29 日
	0 mg	2011 年 11 月 30 日	2011 年 11 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
	0 mg	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 5 日
	0 mg	2011 年 12 月 6 日	2011 年 12 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 7 日	2011 年 12 月 11 日
	0 mg	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 13 日	2011 年 12 月 16 日
	0 mg	2011 年 12 月 17 日	2011 年 12 月 18 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 19 日	2011 年 12 月 22 日
	0 mg	2011 年 12 月 23 日	2011 年 12 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	0 mg	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 27 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 6 日
	0 mg	2012 年 1 月 7 日	2012 年 1 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 9 日	2012 年 1 月 10 日
	0 mg	2012 年 1 月 11 日	2012 年 1 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 12 日	2012 年 1 月 13 日
	0 mg	2012 年 1 月 14 日	2012 年 1 月 15 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 22 日
	0 mg	2012 年 1 月 23 日	2012 年 1 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 24 日	2012 年 1 月 26 日
	0 mg	2012 年 1 月 27 日	2012 年 1 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 30 日	2012 年 2 月 3 日
	0 mg	2012 年 2 月 4 日	2012 年 2 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 7 日	2012 年 2 月 17 日
	0 mg	2012 年 2 月 18 日	2012 年 2 月 19 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 20 日	2012 年 2 月 22 日
	0 mg	2012 年 2 月 23 日	2012 年 2 月 23 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 24 日	2012 年 2 月 26 日
	0 mg	2012 年 2 月 27 日	2012 年 2 月 27 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 2 月 28 日	2012 年 2 月 28 日
	0 mg	2012 年 2 月 29 日	2012 年 2 月 29 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 1 日	2012 年 3 月 2 日
	0 mg	2012 年 3 月 3 日	2012 年 3 月 5 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 6 日	2012 年 3 月 7 日
	0 mg	2012 年 3 月 8 日	2012 年 3 月 11 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 21 日
	0 mg	2012 年 3 月 22 日	2012 年 3 月 22 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 23 日	2012 年 4 月 4 日
	0 mg	2012 年 4 月 5 日	2012 年 4 月 8 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 9 日	2012 年 4 月 24 日
	0 mg	2012 年 4 月 25 日	2012 年 4 月 25 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 4 月 26 日	2012 年 4 月 29 日
	0 mg	2012 年 4 月 30 日	2012 年 4 月 30 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 1 日	2012 年 5 月 4 日
	0 mg	2012 年 5 月 5 日	2012 年 5 月 6 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 5 月 7 日	2012 年 6 月 1 日
	0 mg	2012 年 6 月 2 日	2012 年 6 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	750 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 6 月 4 日	2012 年 6 月 28 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ピリドキシン	50 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 8 月 17 日	2012 年 8 月 19 日
ピリドキシン	100 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 23 日
アロプリノール	100 mg を O.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 8 月 20 日	2010 年 8 月 26 日
ピリドキシン	150 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 8 月 24 日	2012 年 6 月 28 日
アロプリノール	300 mg を O.D.（P.O.）	高尿酸血症	2010 年 8 月 27 日	2011 年 2 月
トラネキサム酸	500 mg を PRN（P.O.）	喀血	2010 年 10 月 12 日	2011 年 1 月
アセトアミノフェン	500 mg を PRN（P.O.）	頭痛	2011 年 4 月 22 日	2011 年 4 月 22 日
メフェナム酸	500 mg を PRN（P.O.）	頭痛	2011 年 4 月 23 日	2011 年 4 月 23 日
酸素	2-3 L を継続吸入	気胸	2012 年 3 月 7 日	2012 年 3 月 7 日
酸素	5 L を継続吸入	気胸	2012 年 3 月 8 日	2012 年 3 月 8 日
塩化カリウム	1500 mg を 1 回（P.O.）	低カリウム血症	2012 年 3 月 8 日	2012 年 3 月 8 日
リドカイン	5 mL を 1 回，その他	気胸	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 9 日
酸素	2 L を継続吸入	気胸	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 10 日
トラマドール	50 mg を Q8HR（IV）	気胸	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 10 日
セレコキシブ	200 mg を B.I.D.（P.O.）	気胸	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 17 日
塩化カリウム	750 mg を Q8HR（P.O.）	低カリウム血症	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 17 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		気胸	2012 年 3 月 9 日	2012 年 3 月 28 日
トラマドール	50 mg を Q8HR（P.O.）	気胸	2012 年 3 月 10 日	2012 年 3 月 17 日
アンブロキソール	30 mg を T.I.D.（P.O.）	喀痰	2012 年 11 月 28 日	2012 年 12 月 4 日

被験者識別番号：209-0397

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0397	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：MDR-TB 肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：なし HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：虫垂切除 現病歴：2 型糖尿病（メトホルミン及び GLUCLAZIDE による薬物治療），右足親指の感染（2010 年 8 月 27 日の事故による），咳嗽，少量の喀血，喀血時の背中と胸部の痛み，発熱	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
気胸	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
難聴	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 5 月 11 日	持続中
気胸	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 8 月 9 日
洞性頻脈	Grade 1	非重篤	多分なし（doubtful）	関連なし（not related）	2010 年 9 月 20 日	2010 年 10 月 5 日
四肢痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 11 月 3 日
耳鳴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 2 月 21 日	持続中
処置による疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
血中ブドウ糖増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
グリコヘモグロビン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 5 月 17 日
難聴	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 4 月	2011 年 5 月 10 日
関節痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 4 月 12 日	2011 年 11 月 3 日
処置による疼痛	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 5 月 17 日	2011 年 9 月
そう痒症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 23 日	2012 年 1 月 30 日
肺胞内嚢胞	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 1 月 31 日	2012 年 3 月 15 日
肝障害	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2012 年 4 月 13 日	2012 年 4 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 27 日	2011 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 3 日	2011 年 2 月 3 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
CS	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 9 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2011 年 1 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 20 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 22 日
プロチオナミド	250 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 9 日
	500 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 12 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 13 日	2010 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2011 年 1 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 20 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
プロチオナミド	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 22 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 23 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 8 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 10 日	2011 年 12 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 19 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 12 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 13 日	2012 年 4 月 16 日
KAN	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2010 年 11 月 27 日	2011 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 20 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	1000 mg を O.D.（IM）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 5 月 6 日
LVX	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 11 月 25 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	750 mg を O.D.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2011 年 1 月 5 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 27 日
	0 mg，その他	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 2 月 6 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
LVX	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 10 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 2 月 26 日	2011 年 2 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 3 月 2 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 3 日	2011 年 3 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 20 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 22 日	2011 年 3 月 22 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 23 日	2011 年 3 月 23 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 3 月 24 日	2011 年 4 月 8 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 9 日	2011 年 4 月 10 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 4 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 4 月 30 日	2011 年 5 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 2 日	2011 年 5 月 25 日
	0 mg，その他	2011 年 5 月 26 日	2011 年 5 月 30 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 5 月 31 日	2011 年 6 月 5 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 6 日	2011 年 6 月 6 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 17 日
	0 mg，その他	2011 年 6 月 18 日	2011 年 6 月 22 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 23 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 8 日	2011 年 10 月 9 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 10 日	2011 年 12 月 11 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 18 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 19 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 12 日
	1000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 13 日	2012 年 4 月 16 日
PAS-C	8000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 6 月 23 日	2011 年 9 月 26 日
	0 mg，その他	2011 年 9 月 27 日	2011 年 9 月 27 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 9 月 28 日	2011 年 10 月 7 日
	0 mg，その他	2011 年 10 月 8 日	2011 年 10 月 9 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 10 月 10 日	2011 年 12 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 10 日	2011 年 12 月 11 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	2011 年 12 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 24 日	2011 年 12 月 25 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2011 年 12 月 26 日	2011 年 12 月 29 日
	0 mg，その他	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 1 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 2 日	2012 年 1 月 17 日
	0 mg，その他	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 18 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 1 月 19 日	2012 年 3 月 11 日
	0 mg，その他	2012 年 3 月 12 日	2012 年 3 月 12 日
	8000 mg を O.D.（P.O.）	2012 年 3 月 13 日	2012 年 4 月 16 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
グリクラジド	80 mg を O.D.（P.O.）	2 型糖尿病	治験薬投与開始前	2011 年 1 月 24 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
メトホルミン	850 mg を B.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	治験薬投与開始前	2011 年 8 月 9 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を B.I.D.（P.O.）	右足指感染	2010 年 8 月 30 日	2010 年 9 月 6 日
ピリドキシン	50 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 9 日
ピリドキシン	100 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 9 月 10 日	2010 年 9 月 12 日
ピリドキシン	150 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2010 年 9 月 13 日	2011 年 1 月 5 日
ピリドキシン	250 mg を O.D.（P.O.）	末梢神経障害	2011 年 1 月 6 日	2012 年 1 月 7 日
グリクラジド	80 mg を B.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2011 年 1 月 25 日	2011 年 3 月 24 日
リドカイン	300 mg を 1 回（IM）	気胸	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
酸素	2 L を継続吸入	気胸	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 26 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		気胸	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
セレコキシブ	200 mg を PRN（P.O.）	処置による疼痛	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
INSULIN BOVINE	PRN，その他	血中ブドウ糖増加	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 28 日
グリクラジド	90 mg を O.D.（P.O.）	グリコヘモグロビン増加	2011 年 3 月 25 日	2011 年 8 月 9 日
セレコキシブ	200 mg を PRN（P.O.）	関節痛	2011 年 4 月 12 日	2011 年 11 月 3 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		難聴	2011 年 5 月 11 日	継続中
アスコルビン酸	500 mg を B.I.D.（P.O.）	創傷治療	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月
リドカイン	300 mg を 1 回（IM）	気胸	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 17 日
セフロキシム　アキセチル	500 mg を T.I.D.（P.O.）	気胸	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 24 日
酸素	2 を継続吸入	気胸	2011 年 5 月 17 日	2011 年 5 月 25 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS		気胸	2011 年 5 月 17 日	2011 年 9 月
トラマドール	50 mg を PRN（P.O.）	処置による疼痛	2011 年 5 月 17 日	2011 年 9 月
グリクラジド	90 mg を B.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2011 年 8 月 10 日	2012 年 4 月 12 日
メトホルミン	850 mg を T.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2011 年 8 月 10 日	2012 年 4 月 12 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	625 mg を B.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2012 年 1 月 31 日	2012 年 2 月 14 日
クリンダマイシン	300 mg を T.I.D.（P.O.）	肺胞内嚢胞	2012 年 1 月 31 日	2012 年 2 月 14 日
グリクラジド	80 mg を B.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2012 年 4 月 13 日	継続中
メトホルミン	850 mg を B.I.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2012 年 4 月 13 日	継続中
ピオグリタゾン	15 mg を O.D.（P.O.）	2 型糖尿病	2012 年 4 月 13 日	継続中

被験者識別番号：209-0424

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0424	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：女性 人種：アジア人	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：右鼠経部リンパ節炎 現病歴：不整脈，近視	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
結核	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 10 月 14 日	2012 年 4 月 28 日
プロトロンビン時間延長	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2010 年 7 月 20 日	2010 年 8 月 3 日
好酸球増加症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 10 月 19 日
好酸球増加症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2011 年 11 月 23 日	2011 年 12 月 5 日
レンサ球菌性膿皮症	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 12 月 24 日	2012 年 1 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 5 日	2010 年 8 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 7 日	2010 年 8 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 10 日	2010 年 8 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 12 日	2010 年 8 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 14 日	2010 年 8 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 17 日	2010 年 8 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 19 日	2010 年 8 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 21 日	2010 年 8 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 24 日	2010 年 8 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 26 日	2010 年 8 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 28 日	2010 年 8 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 8 月 31 日	2010 年 8 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 2 日	2010 年 9 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 4 日	2010 年 9 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 7 日	2010 年 9 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 9 日	2010 年 9 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 11 日	2010 年 9 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2010 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 28 日	2010 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 1 日	2011 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	継続中
PAS-C	4000 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	継続中
リネゾリド	600 mg を Q.D.（IV）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 1 日
LVX	500 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 8 月 22 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 8 月 23 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg	2011 年 5 月 7 日	2011 年 9 月 19 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 9 月 20 日	2011 年 10 月 14 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 11 月 3 日
	0 mg	2010 年 11 月 4 日	2011 年 3 月 29 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
CAP	1000 mg Q.O.D.（IM）	2011 年 3 月 30 日	2011 年 4 月 10 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 4 月 11 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg	2011 年 5 月 7 日	2011 年 10 月 13 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 10 月 14 日	2011 年 11 月 27 日
	750 mg を Q.D.（IM）	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 29 日
クラリスロマイシン	500 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2010 年 11 月 18 日
PZA	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 7 月 21 日	2011 年 5 月 6 日
	0 mg	2011 年 5 月 7 日	2011 年 9 月 28 日
	500 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 9 月 29 日	継続中
OFL	400 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 9 月 19 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 5 月 7 日	2011 年 9 月 19 日
オーグメンチン（アモキシシリン＋クラブラン酸）	1000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	継続中
MXF	400 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
グルタミン酸	1 を T.I.D.（P.O.）	神経保護	2009 年 10 月 23 日	継続中
グリシン	1 を T.I.D.（P.O.）	神経保護	2009 年 10 月 23 日	継続中
メチオニン	1 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2009 年 10 月 23 日	継続中
パンクレアチン	1 を T.I.D.（P.O.）	酵素	2009 年 10 月 23 日	継続中
チアミン塩化物	1 mL を Q.O.D.（IM）	神経保護	2009 年 10 月 23 日	2011 年 5 月 6 日
ピリドキシン	1 mL を Q.O.D.（IM）	神経保護	2009 年 10 月 24 日	2011 年 5 月 5 日
SILYBUM MARIANUM	2 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2009 年 10 月 29 日	2011 年 5 月 6 日
BIFIDOBACTERIUM BIFIDUM	1 を T.I.D.（P.O.）	腸内毒素症	2010 年 7 月 6 日	2010 年 7 月 15 日
アセチルサリチル酸	50 mg を B.I.D.（P.O.）	プロトロンビン時間延長	2010 年 7 月 26 日	2010 年 8 月 4 日
エバスチン	10 mg を Q.D.（P.O.）	好酸球増加症	2010 年 8 月 27 日	2010 年 9 月 2 日
メブヒドロリン	1 を B.I.D.（P.O.）	好酸球増加症	2010 年 9 月 20 日	2010 年 9 月 26 日
メブヒドロリン	1 を B.I.D.（P.O.）	抗ヒスタミン薬	2011 年 3 月 30 日	2011 年 4 月 6 日
SILYBUM MARIANUM	1 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2011 年 5 月 7 日	継続中
葉酸	1 を T.I.D.（P.O.）	ビタミン	2011 年 5 月 7 日	2011 年 9 月 19 日
W/RUTOSIDE/VITAMINS NOS				
イノシン	10 mL を Q.D.（IV）	代謝作用薬	2011 年 5 月 28 日	2011 年 6 月 6 日
アセチルシステイン	1 を T.I.D.（P.O.）	去痰	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 13 日
チアミン塩化物	1 mL を Q.D.（IM）	神経保護	2011 年 6 月 7 日	2011 年 6 月 26 日
イノシン	1 を T.I.D.（P.O.）	代謝作用薬	2011 年 6 月 7 日	2011 年 7 月 6 日
ピリドキシン	1 mL を Q.D.（IM）	神経保護	2011 年 6 月 7 日	2011 年 7 月 6 日
MELDONIUM	10 mL を Q.D.（IV）	代謝作用薬	2011 年 7 月 7 日	2011 年 7 月 16 日
チアミン塩化物	1 mL を Q.O.D.（IM）	神経保護	2011 年 9 月 29 日	継続中
ピリドキシン	1 mL を Q.O.D.（IM）	神経保護	2011 年 9 月 30 日	継続中
エバスチン	10 mg を Q.D.（P.O.）	好酸球増加症	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 7 日
ホウ酸	B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 5 日
FUCORCIN	B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 5 日
イクタモール	B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2011 年 12 月 30 日	2012 年 1 月 5 日
ドキシサイクリン	0.1 mL を B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 24 日
エタノール	必要に応じて，B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 27 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
FUCORCIN	B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 27 日
イクタモール	B.I.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2012 年 1 月 18 日	2012 年 1 月 27 日
ドキシサイクリン	0.1 mL を Q.D.，その他	レンサ球菌性膿皮症	2012 年 1 月 25 日	2012 年 1 月 29 日

被験者識別番号：209-0431

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0431	投与群
年齢：2[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR

患者背景

TB の系統：該当なし
肺空洞化：なし又は 2 cm 未満の空洞
結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり
HIV スクリーニング検査：陰性

既往歴・現病歴

既往歴：該当なし
現病歴：該当なし

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肝炎	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 8 月 11 日	2011 年 9 月 5 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 7 月 22 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 7 月 11 日	2011 年 8 月 11 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 7 月 22 日	2011 年 8 月 11 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 3	重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 10 月 14 日
甲状腺機能低下症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 1 月 25 日	2013 年 1 月 16 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 11 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 6 月 27 日	2011 年 7 月 11 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性大（probable）	2011 年 9 月 5 日	2011 年 10 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2010 年 9 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 16 日	2010 年 9 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 18 日	2010 年 9 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 21 日	2010 年 9 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 23 日	2010 年 9 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 25 日	2010 年 9 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 28 日	2010 年 9 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 9 月 30 日	2010 年 9 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 2 日	2010 年 10 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 7 日	2010 年 10 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 9 日	2010 年 10 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 12 日	2010 年 10 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 14 日	2010 年 10 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 16 日	2010 年 10 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 19 日	2010 年 10 月 19 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 21 日	2010 年 10 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 23 日	2010 年 10 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 26 日	2010 年 10 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 30 日	2010 年 10 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 2 日	2010 年 11 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 4 日	2010 年 11 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 6 日	2010 年 11 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 9 日	2010 年 11 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 11 日	2010 年 11 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 13 日	2010 年 11 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 16 日	2010 年 11 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 18 日	2010 年 11 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 20 日	2010 年 11 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 23 日	2010 年 11 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 25 日	2010 年 11 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 27 日	2010 年 11 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 30 日	2010 年 11 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 2 日	2010 年 12 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 4 日	2010 年 12 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 7 日	2010 年 12 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 9 日	2010 年 12 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 11 日	2010 年 12 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 14 日	2010 年 12 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 16 日	2010 年 12 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 18 日	2010 年 12 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 21 日	2010 年 12 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 23 日	2010 年 12 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 25 日	2010 年 12 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 28 日	2010 年 12 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 30 日	2010 年 12 月 30 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 1 日	2011 年 1 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 4 日	2011 年 1 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 6 日	2011 年 1 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 8 日	2011 年 1 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 11 日	2011 年 1 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 13 日	2011 年 1 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 15 日	2011 年 1 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 18 日	2011 年 1 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 20 日	2011 年 1 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 22 日	2011 年 1 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 25 日	2011 年 1 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 27 日	2011 年 1 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 29 日	2011 年 1 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 1 日	2011 年 2 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 3 日	2011 年 2 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 5 日	2011 年 2 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 8 日	2011 年 2 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 10 日	2011 年 2 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 12 日	2011 年 2 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 15 日	2011 年 2 月 15 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 3 月 10 日
PAS-C	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 7 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
PAS-C	0 mg，その他	2011 年 7 月 15 日	2011 年 10 月 13 日
	8000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	2011 年 11 月 23 日
CS	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 7 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 15 日	2011 年 10 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	2011 年 11 月 23 日
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 7 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 15 日	2011 年 10 月 13 日
	800 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	2011 年 11 月 23 日
プロチオナミド	750 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 9 月 1 日	2011 年 7 月 14 日
	0 mg，その他	2011 年 7 月 15 日	2011 年 10 月 13 日
	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 10 月 14 日	2011 年 10 月 28 日

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アスコルビン酸	4 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 15 日
ピリドキシン	3 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 15 日
RINGER AGUETTANT	250 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 8 月 9 日	2010 年 8 月 15 日
PHOSPHOLIPIDS W/VITAMINS NOS	1 を T.I.D.（P.O.）	肝保護	2010 年 8 月 10 日	2010 年 9 月 10 日
アスコルビン酸	4 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 19 日
ピリドキシン	5 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 19 日
RINGER AGUETTANT	250 mL を Q.D.（IV）	解毒	2010 年 9 月 14 日	2010 年 9 月 19 日
DROTAVERINE HYDROCHLORIDE	1 を B.I.D.（P.O.）	鎮痙	2010 年 10 月 28 日	2010 年 10 月 30 日
オメプラゾール	1 を Q.D.（P.O.）	抗潰瘍	2010 年 10 月 28 日	2010 年 11 月 12 日
アミノフィリン	10 mL を Q.D.（IV）	気管支拡張	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 24 日
ジピリダモール	75 mg を T.I.D.（P.O.）	血管拡張	2010 年 12 月 13 日	2011 年 1 月 12 日
メトクロプラミド	2 mL を Q.D.（IM）	制吐	2010 年 12 月 19 日	2010 年 12 月 20 日
レボチロキシンナトリウム	25 mg を Q.D.（P.O.）	甲状腺機能低下症	2011 年 4 月 8 日	2011 年 11 月 23 日
アスコルビン酸	5 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 12 日
ピリドキシン	10 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 12 日
塩化ナトリウム	400 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 11 日	2011 年 8 月 21 日
活性炭	3 を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 8 月 25 日
ACESOL	400 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 9 月 5 日
ADEMETIONINE	400 mg を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 9 月 5 日
REMAXOL	500 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 9 月 5 日
イノシン	0.2 mg を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 9 月 12 日
PHOSPHOLIPIDS W/VITAMINS NOS	2 を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 12 日	2011 年 9 月 12 日
ポビドン	5 g を Q.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 17 日	2011 年 9 月 5 日
プレドニゾロン	15 mg を B.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 19 日	2011 年 8 月 21 日
プレドニゾロン	25 mg を Q.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 22 日	2011 年 8 月 24 日
ADEMETIONINE	1 を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 22 日	2011 年 9 月 5 日
グリチルリチン酸	5 g を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 22 日	2011 年 9 月 5 日
塩化ナトリウム	800 mL を Q.D.（IV）	肝炎	2011 年 8 月 22 日	2011 年 9 月 5 日
プレドニゾロン	10 mg を B.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 25 日	2011 年 8 月 27 日
プレドニゾロン	15 mg を Q.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 28 日	2011 年 8 月 29 日
プレドニゾロン	5 mg を B.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 8 月 30 日	2011 年 9 月 3 日
プレドニゾロン	5 mg を Q.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 9 月 4 日	2011 年 9 月 5 日

被験者識別番号：209-0442

TMC207-TiDP13-C209	
被験者識別番号（Subject – ID）：209-0442	投与群
年齢：4[redacted] 歳 性別：男性 人種：白色人種	TMC207／BR
患者背景	
TB の系統：該当なし 肺空洞化：片肺にのみ 2 cm 以上の空洞 結核に対する二次抗結核薬使用歴の有無：あり HIV スクリーニング検査：陰性	
既往歴・現病歴	
既往歴：梅毒，心気症 現病歴：右目の白内障，慢性胃炎，C 型肝炎，右側の斜鼡径ヘルニア，頚部の骨端症， RIGHT VERTREBROGENIC LUMBOISHALGIA	

有害事象

有害事象名	重症度	重篤度	TMC207 との因果関係	BR との因果関係	発現日	消失日
肺出血	Grade 4	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 24 日	2012 年 2 月 7 日
瘻孔	Grade 2	重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2013 年 1 月 14 日	2013 年 2 月 1 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	ほぼ確実（very likely）	2010 年 9 月 29 日	2010 年 12 月 27 日
ウイルス感染	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 14 日
中毒性ニューロパチー	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 3 日
鼡径ヘルニア	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 13 日
血中尿酸増加	Grade 4	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 9 月 6 日	2011 年 11 月 22 日
喀血	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 13 日
血中尿酸増加	Grade 3	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2011 年 11 月 22 日	2012 年 2 月 21 日
好酸球増加症	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 1 月 13 日	2012 年 1 月 26 日
インフルエンザ	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 2 月 10 日	2012 年 2 月 16 日
血中甲状腺刺激ホルモン増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 2 月 29 日	2012 年 4 月 5 日
血中尿酸増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 3 月 6 日	2012 年 3 月 20 日
気管炎	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 3 月 11 日	2012 年 3 月 16 日
血中ビリルビン増加	Grade 2	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 5 月 15 日	2012 年 9 月 17 日
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 5 月 15 日	2012 年 9 月 17 日
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	可能性小（possible）	2012 年 5 月 15 日	2012 年 9 月 17 日
瘻孔	Grade 1	非重篤	関連なし（not related）	関連なし（not related）	2012 年 11 月 30 日	2013 年 1 月 14 日

投与状況（TMC207／BR）

薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	400 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 10 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 20 日	2010 年 10 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 22 日	2010 年 10 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 25 日	2010 年 10 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 27 日	2010 年 10 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 10 月 29 日	2010 年 10 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 1 日	2010 年 11 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 3 日	2010 年 11 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 5 日	2010 年 11 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 8 日	2010 年 11 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 10 日	2010 年 11 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 12 日	2010 年 11 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 15 日	2010 年 11 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 17 日	2010 年 11 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 19 日	2010 年 11 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 22 日	2010 年 11 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 24 日	2010 年 11 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 26 日	2010 年 11 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 11 月 29 日	2010 年 11 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 1 日	2010 年 12 月 1 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 3 日	2010 年 12 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 6 日	2010 年 12 月 6 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 8 日	2010 年 12 月 8 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 10 日	2010 年 12 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 13 日	2010 年 12 月 13 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 15 日	2010 年 12 月 15 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 17 日	2010 年 12 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 20 日	2010 年 12 月 20 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 22 日	2010 年 12 月 22 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 24 日	2010 年 12 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 27 日	2010 年 12 月 27 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 29 日	2010 年 12 月 29 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2010 年 12 月 31 日	2010 年 12 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 3 日	2011 年 1 月 3 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 5 日	2011 年 1 月 5 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 7 日	2011 年 1 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 10 日	2011 年 1 月 10 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 12 日	2011 年 1 月 12 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 14 日	2011 年 1 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 17 日	2011 年 1 月 17 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 19 日	2011 年 1 月 19 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 21 日	2011 年 1 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 24 日	2011 年 1 月 24 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 26 日	2011 年 1 月 26 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 28 日	2011 年 1 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 1 月 31 日	2011 年 1 月 31 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 2 日	2011 年 2 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 4 日	2011 年 2 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 7 日	2011 年 2 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 11 日	2011 年 2 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 14 日	2011 年 2 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 16 日	2011 年 2 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 18 日	2011 年 2 月 18 日

投与状況（TMC207／BR）（続き）			
薬剤	用法・用量	開始日	終了日
TMC207	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 21 日	2011 年 2 月 21 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 23 日	2011 年 2 月 23 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 25 日	2011 年 2 月 25 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 2 月 28 日	2011 年 2 月 28 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 2 日	2011 年 3 月 2 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 4 日	2011 年 3 月 4 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 7 日	2011 年 3 月 7 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 9 日	2011 年 3 月 9 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 11 日	2011 年 3 月 11 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 14 日	2011 年 3 月 14 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 16 日	2011 年 3 月 16 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 18 日
	200 mg を T.I.W.（P.O.）	2011 年 3 月 21 日	2011 年 3 月 21 日
PZA	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2010 年 11 月 9 日
	0 mg，その他	2010 年 11 月 10 日	2011 年 6 月 23 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 6 月 24 日	2011 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 17 日
	2000 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 18 日	2012 年 3 月 6 日
CAP	1000 mg を Q.D.（IM）	2010 年 10 月 5 日	2011 年 3 月 9 日
	0 mg，その他	2011 年 3 月 10 日	2011 年 5 月 27 日
	1000 mg を Q.D.（IM）	2011 年 5 月 28 日	2012 年 2 月 16 日
PAS-C	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2011 年 8 月 1 日
	0 mg，その他	2011 年 8 月 2 日	2011 年 12 月 22 日
	4000 mg を B.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 23 日	継続中
CS	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2011 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 11 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	継続中
OFL	800 mg を Q.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2011 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 11 日
プロチオナミド	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2010 年 10 月 5 日	2011 年 11 月 23 日
	0 mg，その他	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 22 日
	250 mg を T.I.D.（P.O.）	2011 年 12 月 23 日	継続中
LVX	750 mg を Q.D.（P.O.）	2011 年 12 月 12 日	継続中

投与状況（併用薬）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
アスコルビン酸	10 mL を Q.D.（IV）	血中尿酸増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 20 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	血中尿酸増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 20 日
ピリドキシン	3.0 mL を Q.D.（IV）	血中尿酸増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 20 日
RINGER AGUETTANT	400 mL を Q.D.（IV）	血中尿酸増加	2010 年 10 月 15 日	2010 年 10 月 20 日
ARBIDOL	2 を Q.I.D.（P.O.）	ウイルス感染	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 14 日
XYLOMETAZOLINE HYDROCHLORIDE	2 滴を T.I.D.，その他	ウイルス感染	2011 年 2 月 9 日	2011 年 2 月 14 日
シアノコバラミン	500 µg を Q.D.（IM）	中毒性ニューロパチー	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 3 日
ピリドキシン	1 mL を Q.D.（IM）	中毒性ニューロパチー	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 3 日
チアミン塩化物	1 mL を Q.D.（IM）	中毒性ニューロパチー	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 3 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 を Q.D.，その他	中毒性ニューロパチー	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 9 日
チオクト酸	25 mg を T.I.D.（P.O.）	中毒性ニューロパチー	2011 年 2 月 22 日	2011 年 3 月 22 日
アスコルビン酸	6 mL を Q.D.（IV）	中毒	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 22 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	中毒	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 22 日
塩化カリウム	20 mL を Q.D.（IV）	中毒	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 22 日
チアミン塩化物	2 mL を O.D.（IV）	中毒	2011 年 3 月 18 日	2011 年 3 月 22 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ラニチジン	1 を T.I.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 5 月 12 日	2011 年 6 月 15 日
オメプラゾール	20 mg を Q.D.（P.O.）	胃炎	2011 年 5 月 13 日	2011 年 7 月 6 日
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 を 1 回，その他	外科的処置	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
ジアゼパム	2 mL を 2 回（IV）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
ジフェンヒドラミン	1 mL を 1 回（IM）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
ドロペリドール	4 mL を 1（IV）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
フェンタニル	2 mL を 4（IV）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
リドカイン	4 mL を 1 回（IV）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
トラマドール	2 mL を 1 回（IM）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
TRIMEPERIDINE HYDROCHLORIDE	1 mL を 2 回（IM）	鼠径ヘルニア	2011 年 7 月 5 日	2011 年 7 月 5 日
塩化カルシウム	200 mL を 1 回（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 13 日
エナラプリル	10 mg を 1 回（P.O.）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 13 日
インスリン	4 IU を 1 回（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 13 日
アミノカプロン酸	100 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 15 日
アスコルビン酸	10 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 15 日
セフォタキシムナトリウム	1 g を B.I.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 15 日
ETAMSILATE	2 mL を T.I.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 15 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 15 日
HALIBORANGE	1 mL を Q.D.（IM）	喀血	2011 年 11 月 13 日	2011 年 11 月 16 日
マグネシウム	10 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 15 日
塩化カリウム	20 mL を Q.D.（IV）	喀血	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 15 日
PHENAZEPAM	1 を Q.D.（P.O.）	喀血	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
SILYBUM MARIANUM	1 を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
チオクト酸	1 を T.I.D.（P.O.）	肝炎	2011 年 11 月 14 日	2011 年 11 月 18 日
ETAMSILATE	2 mL を B.I.D.（IM）	喀血	2011 年 11 月 16 日	2011 年 11 月 18 日
アミノカプロン酸	100 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
アミノフィリン	10 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
アプロチニン	20 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
アスコルビン酸	10 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
アトロピン	2 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
BARALGINA	5 mL を 1 回（IM）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
塩化カルシウム	200 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ジアゼパム	2 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ETAMSILATE	4 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
フェンタニル	2 mL を 3 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
GELOFUSIN	1500 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ブドウ糖	80 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ブドウ糖	800 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
HALIBORANGE	1 mL を 1 回（IM）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ケタミン	2 mL を 4（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ケタミン	2 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
NEOSTIGMINE METILSULFATE	3 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
PIPECURONIUM BROMIDE	19 mg を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
血漿	1140 mL を 2 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
プレドニゾロン	120 mg を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
プロカイン	5 mL を 1 回（IM）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
プロポフォール	200 mg を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
リンゲル液	800 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
塩化ナトリウム	400 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
スキサメトニウム塩化物	100 mg を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
チオペンタールナトリウム	1000 mg を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 24 日
ファモチジン	20 mg を B.I.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 25 日
ジアゼパム	2 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 11 月 29 日
トラマドール	2 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 3 日
セフォタキシムナトリウム	10 g を T.I.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 24 日	2011 年 12 月 5 日
アスコルビン酸	10 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 25 日
デキストラン	200 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 25 日
GELOFUSIN	500 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 25 日
MEGLUMINE SODIUM SUCCINATE	500 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 25 日
マグネシウム	5 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 26 日
塩化カリウム	20 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 28 日
塩酸チアミン	2 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 29 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 11 月 30 日
ヘパリン	2.5 mL を Q.I.D.，その他	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 12 月 8 日
ラニチジン	1 を B.I.D.（P.O.）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 12 月 17 日
SILYBUM MARIANUM	1 を T.I.D.（P.O.）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 12 月 21 日
チオクト酸	1 を T.I.D.（P.O.）	肺出血	2011 年 11 月 25 日	2011 年 12 月 21 日
デキストラン	400 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 26 日
HARTMAN	500 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 26 日	2011 年 11 月 26 日
デキストラン	200 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 27 日	2011 年 11 月 27 日
アスコルビン酸	6 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 27 日	2011 年 11 月 29 日
リンゲル液	400 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 28 日	2011 年 11 月 30 日
グリチルリチン酸	10 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 28 日	2011 年 12 月 8 日
HARTMAN	500 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 11 月 29 日	2011 年 11 月 29 日
BARALGINA	5 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2011 年 11 月 29 日	2011 年 11 月 30 日
ピリドキシン	2 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 11 月 29 日	2011 年 12 月 1 日
TROPHICARD	1 を T.I.D.（P.O.）	肺出血	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 1 日
ジフェンヒドラミン	1 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
スルピリン	2 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2011 年 12 月 1 日	2011 年 12 月 2 日
MEGLUMINE SODIUM SUCCINATE	400 mL を 1 回（IV）	肺出血	2011 年 12 月 2 日	2011 年 12 月 2 日
マグネシウム	5 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 4 日
インスリン	4 unit を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 5 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 17 日
塩化カリウム	30 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 3 日	2011 年 12 月 17 日
ブドウ糖	10 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 17 日
イノシン	10 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 17 日
マグネシウム	7 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 17 日
ベラパミル	1 を T.I.D.（P.O.）	肺出血	2011 年 12 月 5 日	2011 年 12 月 17 日
リンゲル液	400 mL を Q.D.（IV）	肺出血	2011 年 12 月 28 日	2012 年 1 月 7 日
クレマスチン	1 を B.I.D.（P.O.）	肺出血	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 31 日
クレマスチン	10 mg を B.I.D.（P.O.）	好酸球増加症	2012 年 1 月 16 日	2012 年 1 月 31 日
シアノコバラミン	1 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2012 年 1 月 26 日	2012 年 2 月 6 日
ピリドキシン	1 mL を Q.D.（IM）	肺出血	2012 年 1 月 26 日	2012 年 2 月 6 日
ARBIDOL	200 mg を Q.I.D.（P.O.）	インフルエンザ	2012 年 2 月 10 日	2012 年 2 月 15 日
レボチロキシンナトリウム	50 mg を Q.D.（P.O.）	血中甲状腺刺激ホルモン増加	2012 年 3 月 2 日	2012 年 4 月 5 日

投与状況（併用薬）（続き）				
薬剤	用法・用量	併用目的	開始日	終了日
ARBIDOL	30 mg を T.I.D.（P.O.）	気管炎	2012 年 3 月 11 日	2012 年 3 月 16 日
アジスロマイシン	500 mg を Q.D.（P.O.）	気管炎	2012 年 3 月 11 日	2012 年 3 月 16 日
グリチルリチン酸	1 を T.I.D.（P.O.）	血中ビリルビン増加，アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2012 年 5 月 17 日	2012 年 5 月 30 日
CHINOXALINDIMETHANOL DIOXIDE	Q.D.，その他	瘻孔	2012 年 12 月 26 日	継続中
HYDROGEN PEROXIDE	Q.D.，その他	瘻孔	2012 年 12 月 26 日	継続中
ALL OTHER NON-THERAPEUTIC PRODUCTS	1 回，その他	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 15 日
アスコルビン酸	4 mL を 1 回（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 15 日
ピリドキシン	4 mL を 1 回（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 15 日
トラマドール	2 mL を B.I.D.（IM）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 15 日
セフォタキシムナトリウム	1 g を B.I.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 22 日
ジフェンヒドラミン	1 mL を H.S.（IM）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 22 日
ヘパリン	2.5 mL を Q.I.D.，その他	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 22 日
スルピリン	4 mL を H.S.（IM）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 22 日
ブドウ糖	400 mL を Q.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 25 日
インスリン	4 IU を Q.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 25 日
塩化カリウム	20 mL を Q.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 25 日
リンゲル液	500 mL を Q.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 15 日	2013 年 1 月 25 日
アスコルビン酸	10 mL を Q.D.（IV）	瘻孔	2013 年 1 月 16 日	2013 年 1 月 25 日

2.7.6.15　国内臨床第 II 相試験（TMC207TBC2001 試験，評価資料：5.3.5.2.3，5.3.5.2.4）

2.7.6.15.1　概要

(1) 治験実施計画書番号

TMC207TBC2001

(2) 治験の標題

多剤耐性結核（MDR-TB）による肺結核症を有する日本人患者を対象とした TMC207 の安全性，有効性及び薬物動態を検討するための非盲検試験

(3) 治験実施医療機関

2 施設（国内）

(4) 公表文献

なし

(5) 治験実施期間

治験開始日（最初の被験者の同意取得日）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

本中間解析（[redacted]）のデータカットオフ日（6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点）：[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日

(6) 開発の相

第 II 相

(7) 目的

日本人の MDR-TB 肺結核症患者を対象に，多剤薬物療法の中の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの安全性，有効性，並びにベダキリン及び主代謝物である *N*-モノ脱メチル化ベダキリン（M2）の薬物動態を検討する。

(8) 治験方法

本治験は非盲検，単群，多施設共同試験である。治験開始前 6 カ月以内に結核診療施設で実施されたスクリーニング検査若しくは培地培養によるスクリーニング，又は治験開始前 2 カ月以内に実施された遺伝子検査で，リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す *M. tuberculosis*（結核菌）の感染が確認された日本人の MDR-TB 肺結核症患者を対象に TMC207 の安全性，有効性及び薬物動態を検討した。本治験は，スクリーニング期，治療期，延長期（オプション）及びフ

ォローアップ期の 4 期で構成され，5 例以上の日本人被験者が TMC207 及び background regimen（BR）薬の投与を受けることとした。

スクリーニング期は Day 1（TMC207 の投与開始日）前の 2 週間以内とし，医療機関で MDR-TB の治療を受けている被験者候補，及び結核診療施設で MDR-TB の感染が確認された被験者候補の適格性を治験担当医師が確認した。MDR-TB の治療歴を有する患者，及び新規に MDR-TB と診断された患者で，選択基準に合致し，かつ除外基準に該当しない者を組み入れた。

治療期は 24 週間とし，TMC207 及び被験者ごとに選定した BR 薬を併用投与した。BR 薬は，Day -1 に治験担当医師が選定した。なお，治験担当医師が TMC207 及び BR 薬の併用投与を Week 24 以降も継続することが望ましいと判断し，かつ当該被験者が投与延長の基準を満たしている場合は，TMC207 及び BR 薬の併用投与の延長を可とした（延長期）。延長期を含む TMC207 の総投与期間は最長 48 週間とした。

TMC207 投与終了後はフォローアップ期とし，最長 102 週間とした。フォローアップ期は，BR 単独投与期及び結核無治療追跡調査期の 2 期で構成した。BR 単独投与期では BR 薬のみを投与し，結核無治療追跡調査期では TMC207 及び BR 薬のいずれも投与しないこととした。結核無治療追跡調査期は 24 週間以上とした。

(9) 被験者数

計画時：5 例以上

解析時：6 例を組み入れ，その全例に TMC207 を投与した。

(10) 診断及び選択基準

治験開始前 6 カ月以内に結核診療施設で実施されたスクリーニング検査又は培地培養によるスクリーニング，若しくは治験開始前 2 カ月以内に実施された遺伝子検査で，リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す結核菌の感染が確認された日本人の MDR-TB 肺結核症患者を組み入れた。また，超多剤耐性結核（XDR-TB）による肺結核症患者及び pre-超多剤耐性結核（pre-XDR-TB）による肺結核症患者は，当該患者から得られた結核菌分離株が 4 剤以上の抗結核薬に対して感受性を示すと推定される場合は組入れ可とした。

(11) 被験薬，用量及び投与方法，ロット番号

本治験で供給された TMC207 は白色からほぼ白色の錠剤であり，ベダキリンフマル酸塩として 120.89 mg［TMC207（R403323）の遊離塩基（R207910）として 100 mg に相当］，及び他の添加物を含有していた。本治験で使用した TMC207 の錠剤のバッチ番号は [redacted] であった。

原則として，TMC207 は BR 薬と 24 週間併用投与することとした（治療期）。投与開始後 2 週間（14 日間）は，TMC207 400 mg（4 錠）を 1 日 1 回（q.d.）投与し，その後 22 週間（Week 3～24）は 200 mg（2 錠）を週 3 回（t.i.w.），48 時間以上の間隔をあけて投与した。TMC207 は食後に投与し，用量は変更しないこととした。

Week 24 までに喀痰培養陰性化が認められた被験者のうち，治験担当医師により TMC207 及び BR 薬の併用投与を Week 24 以降も継続することで陰性化を維持でき，被験者にとってより有益

であると判断され，かつ投与延長の基準に合致した者がいた場合は，当該被験者から投与延長に関する再同意を取得し，治験依頼者に報告した上で TMC207 及び BR 薬の併用投与期間を延長できることとした（延長期）。TMC207 及び BR 薬の併用投与を Week 24 以降も延長した場合，治験担当医師は延長投与の必要性を 4 週間ごとに評価した。延長期では TMC207 200 mg を t.i.w.（投与間隔は 48 時間以上）で投与し，最長 24 週間までの延長（TMC207 の総投与期間は最長 48 週間）を可とした。

(12) BR 薬

BR 薬として通常使用される抗結核薬は，ピラジナミド，エタンブトール，ストレプトマイシン，カナマイシン，エンビオマイシン，エチオナミド，サイクロセリン，パラアミノサリチル酸，アミカシン，レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン剤等である。また使用頻度は低いが，アモキシシリン－クラブラン酸，リネゾリド及びクロファジミンがある。モキシフロキサシンは，本治験では使用を禁止した。なお，本治験の BR 薬は，治験担当医師が被験者ごとに選定した。

Pre-XDR-TB 又は XDR-TB 肺結核症患者に対しては，感受性を示すと推定される 4 剤以上の抗結核薬，又は 2 カ月前以内の薬剤感受性検査（DST）の結果から感受性を示すことが確認された 3 剤以上の抗結核薬を被験者ごとの BR 薬として投与することとした。

(13) 投与期間

TMC207：24 週間（必要であれば最長 48 週間）

BR 薬：最短で喀痰培養陰性化後 78 週間，最長で Day 1 から 102 週間

(14) 評価基準

<u>薬物動態</u>

静脈血液検体（各 4 mL）を全被験者から採取し，ベダキリン及び M2 の血漿中濃度を測定した。血液検体の採取時点を以下に示す。

- Week 2 及び 24：投与前，投与 2，4，5，6，8 及び 24 時間後
- Week 8 及び 12：投与前，及び投与 5 時間後

<u>有効性</u>

TMC207 の有効性は，主として喀痰検体の培養及び抗酸菌塗抹により評価した。Day 1 を除くすべての来院時に採取した喀痰検体（3 スポット）を，発育インジケーター付き液体培地（MGIT）及び小川培地を用いて培養した。治療期及び延長期の喀痰検体採取は TMC207 投与前に行うこととした。

また，被験者の結核症状を Tuberculosis Symptoms Profile（TSP）質問票で評価した。

薬剤感受性検査

DST として，TMC207 の最小発育阻止濃度（MIC）測定，及び BR 薬（イソニアジド，リファンピシン，エタンブトール，ストレプトマイシン，オフロキサシン，カナマイシン及びピラジナミド）に対する感受性評価を行った。DST に使用した喀痰検体は，Day -1，Week 24（喀痰培養結果が陽性の場合），及び治験中止時又は再燃／喀痰培養陰性化後に喀痰培養陽性が認められたときに採取することとした。DST は，7H11 寒天培地法及び 7H9 液体培地法により中央検査機関で実施した。ピラジナミドに対する DST は MGIT により実施した。

安全性

TMC207 の安全性及び忍容性は，有害事象，臨床検査（血液学的検査，血液生化学検査及び尿検査等），12 誘導心電図，バイタルサイン（収縮期血圧，拡張期血圧，脈拍数及び呼吸数），身体所見（体重及び体温等）及び胸部 X 線検査で評価した。有害事象と使用薬剤（TMC207 又は BR 薬）との因果関係は「関連なし」，「多分なし」，「可能性小」，「可能性大」，「ほぼ確実」で判定し，このうち「可能性小」，「可能性大」及び「ほぼ確実」とされた事象を使用薬剤と関連性がある有害事象とした。有害事象の重症度グレードは，Division of Microbiology and Infectious Diseases（DMID）Adult Toxicity Table（以下，DMID グレード分類）を用いて評価した［Grade 1（軽度），Grade 2（中等度），Grade 3（高度），Grade 4（死亡につながる恐れ）］。

(15)　統計手法

被験者数の設定

安全性解析対象集団の被験者数は，MDR-TB/pre-XDR-TB/XDR-TB 肺結核症の日本人被験者 5 例以上と設定した。ただし，これは統計学的検討に基づく被験者数ではない。また，最大の解析対象集団（FAS）及び薬物動態解析対象集団の被験者数も 5 例以上を目標として設定した。

解析時の治験期間

解析時には治験の期間を以下のとおり再定義した。

- スクリーニング期：同意取得日又はスクリーニング来院日のうち日付の早い日から TMC207 の投与開始前日まで
- 治験薬投与期：TMC207 の投与開始日から TMC207 最終投与日 + 1 週間まで
- 結核治療期：TMC207 の投与開始日から TMC207 又は BR 薬の最終投与日 + 1 週間まで
- 結核無治療追跡調査期：結核治療期終了日 + 1 日から治験終了日（本中間解析では，いずれの被験者でもデータカットオフ日）

中間解析

本中間解析（[redacted]）は，6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点までのデータを用いて実施した。最終解析は全被験者の Week 126，又は早期中止時の喀痰培養結果が得られた時点のデータを用いて行うこととした。なお，1 回目の中間解析は，4 番

目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点までのデータを用いて実施した。

薬物動態

薬物動態は，薬物動態解析対象集団を対象に評価した。薬物動態解析対象集団には，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，TMC207 を 1 回以上投与され，かつ血漿中濃度に関するデータが 1 回以上得られた被験者を含めた。

ベダキリン及び M2 の血漿中濃度の記述統計量を採取時点ごとに算出した。ベダキリン及び M2 の各薬物動態パラメータ［投与前血漿中濃度（C_{0h}），最低血漿中濃度（C_{min}），最高血漿中濃度（C_{max}），最高血漿中濃度到達時間（t_{max}），定常状態における平均血漿中濃度（$C_{ss,av}$），0 時間から投与後 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC_{24h}），変動指数（FI）及び経口クリアランス（CL/F）］は，Week 2 及び 24 の血漿中濃度を用いて標準的なノンコンパートメント法で算出し，採取時点ごとにそれぞれ要約した。

薬物動態／薬力学

薬物動態／薬力学は，薬物動態／薬力学解析対象集団を対象に評価した。薬物動態／薬力学解析対象集団には，Fridericia 補正 QT（QTcF）間隔及び血漿中濃度の評価結果が同一時点で得られた被験者を含めた。

QTcF 間隔の測定値，及びベースラインからの変化量について，ベダキリン及び M2 の同一時点の血漿中濃度に対してそれぞれプロットした。

有効性

有効性は主に FAS を対象に評価した。FAS には，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，TMC207 を 1 回以上投与され，かつ有効性データが 1 回以上得られた被験者を含めたが，TMC207 投与開始前の喀痰検体を MGIT 及び小川培地で培養した結果，いずれにおいても陽性が認められなかった被験者は FAS から除外した。

有効性評価項目としては，MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間を評価した。また，以下の項目も評価した。

- 喀痰培養陰性化
- MGIT 陽性シグナルまでの時間
- 小川培地における生菌数（CFU 数）
- 抗酸菌塗抹陰性化までの時間
- TSP スコアのベースラインからの変化量
- 再燃までの時間（喀痰培養陰性化後，喀痰培養結果が再陽性化したときの結核菌の遺伝子型がベースライン時と同一の場合に再燃とした。ただし，データカットオフ日までに再燃例は報告されなかったため，本評価項目は中間解析では解析しなかった。）

薬剤感受性検査

DST は FAS を対象に実施した。結核菌分離株に対する TMC207 の MIC を評価方法ごとに測定した。ベースラインと比較して MIC 値が 4 倍以上となった場合に，結核菌分離株の遺伝子検査を実施することとした。

BR 薬に対する感受性の評価は，7H11 寒天培地法では対照培地と比較し，7H9 液体培地法では MIC を測定し，「耐性」又は「感受性」で提示した。

安全性

安全性は安全性解析対象集団を対象に評価した。安全性解析対象集団には，治験実施計画書の遵守状況に関わらず，TMC207 を 1 回以上投与された全被験者を含めた。

TMC207 の安全性は，有害事象の発現割合，重症度及び種類［器官別大分類（SOC），基本語（PT）］，臨床検査値及びバイタルサインの実測値及びベースラインからの変化量，12 誘導心電図，身体所見，並びに胸部 X 線検査により評価した。

有害事象のうち，TMC207 投与開始後に報告された全有害事象（ベースライン以降に悪化した事象を含む）を解析対象とした。報告された有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）ver.19.0 を用いてコーディングし，MedDRA/J ver.19.0 で翻訳した。また，MedDRA 標準検索式（SMQ：MedDRA ver.19.0）を用いて，以下に示す医学的に類似した事象を分類した；急性膵炎 SMQ，横紋筋融解症／ミオパチーSMQ，重症皮膚副作用 SMQ，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ，肝障害 SMQ（サブ SMQ の一部を抜粋）。安全性データは，記述統計量及び度数分布表で要約した。臨床検査値，バイタルサイン及び 12 誘導心電図については異常値（TMC207 投与開始後に新たに認められた異常，又は悪化した異常）を集計した。

(16)　結果

被験者の内訳並びに人口統計学的及び疾患特性

治験開始時点からデータカットオフ日（[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）直近の来院時までに集収したデータを本中間解析（[redacted]）の対象とした。

本治験には 6 例を組み入れ，その全例に TMC207 を投与した。安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団はいずれも 6 例，FAS は 4 例であった。データカットオフ時点で 24 週間の治療期を完了した 6 例中 5 例が延長期に移行し，延長期に移行した 5 例中 2 例が既に TMC207 の投与を終了した。延長期に移行しなかった 1 例は，規定どおり 24 週間の治療期終了時点で TMC207 の投与を終了した。本治験に組み入れられた 6 例はいずれも治験を継続中であり，中間解析のデータカットオフ日までに早期中止例は認められなかった。

本治験では，治験実施計画書からの重要な逸脱はみられなかった。

安全性解析対象集団の性別の内訳は男女各 3 例，年齢の中央値（範囲）は 45.5 歳（25～73 歳）であった（表 2.7.6.15-1）。ベースライン時において 6 例全例が MDR-TB 肺結核症の被験者であり，pre-XDR-TB 及び XDR-TB はいなかった（表 2.7.6.15-2）。治験開始前には 6 例全例が抗結核薬の投与を受けており，そのうちリファンピシン，レボフロキサシン，イソニアジド，エタンブトール及びピラジナミドの投与割合は 100%であった。

表 2.7.6.15-1 人口統計学的特性（安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Sex	
N	6
Male	3 (50.0%)
Female	3 (50.0%)
Age (years)	
N	6
Mean (SD)	49.3 (18.90)
Median	45.5
Range	(25; 73)
<= 65	4
> 65	2
Height (cm)	
N	6
Mean (SD)	165.43 (10.022)
Median	166.95
Range	(150.0; 174.5)
Weight (kg)	
N	6
Mean (SD)	54.73 (4.634)
Median	54.90
Range	(48.3; 61.6)
BMI (kg/m^2)	
N	6
Mean (SD)	20.08 (2.316)
Median	19.65
Range	(17.6; 23.4)

[TSIDEM01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDEM01.SAS]
11APR2017, 10:41

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 13（5.3.5.2.4）

表 2.7.6.15-2 ベースライン時の疾患特性（安全性解析対象集団）

	TMC207/BR
Analysis set: safety analysis set	6
Albumin toxicity grade	
N	6
Grade 0	5 (83.3%)
Grade 1	1 (16.7%)
Grade 2	0
Grade 3	0
Lung cavitation	
N	6
No cavitations or cavitations < 2 cm in both lungs	4 (66.7%)
Cavitations >= 2 cm in 1 lung only	2 (33.3%)
Cavitations >= 2 cm in both lungs	0
Category of tuberculosis/medications which were inactive to TB (determined by investigator)	
N	6
MDR-TB	6 (100.0%)
Rifampicin (RFP)	6 (100.0%)
Isoniazid (INH)	6 (100.0%)
Ethambutol (EB)	2 (33.3%)
Ethionamide (TH)	2 (33.3%)
Streptomycin (SM)	1 (16.7%)
Kanamycin (KM)	0
Ofloxacin (OFLX)	0
Pyrazinamide (PZA)	2 (33.3%)
Other	1 (16.7%)
Pre-XDR-TB	0
Rifampicin (RFP)	-
Isoniazid (INH)	-
Ethambutol (EB)	-
Ethionamide (TH)	-
Streptomycin (SM)	-
Kanamycin (KM)	-
Ofloxacin (OFLX)	-
Pyrazinamide (PZA)	-
Other	-
XDR-TB	0
Rifampicin (RFP)	-
Isoniazid (INH)	-
Ethambutol (EB)	-
Ethionamide (TH)	-
Streptomycin (SM)	-
Kanamycin (KM)	-
Ofloxacin (OFLX)	-
Pyrazinamide (PZA)	-
Other	-

[TSIDEM02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSIDEM02.SAS]
11APR2017, 10:41

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 14（5.3.5.2.4）

ベースライン時の BR 薬

Day 1 に投与された BR 薬別の被験者数は，レボフロキサシン 6 例（100%），ストレプトマイシン及びリネゾリド各 4 例（66.7%），カナマイシン及びエタンブトール各 2 例（33.3%），サイクロセリン，パラアミノサリチル酸カルシウム及びピラジナミド各 1 例（16.7%）であった。

薬剤感受性検査

7H11 寒天培地法により測定したベースライン時の TMC207 の MIC は，99%及び完全発育阻止の 2 種類を評価した。評価が得られた被験者は 3 例であり，各被験者における 99%及び完全発育阻止での MIC は同じ値であった（それぞれ≤0.008，0.015 及び 0.06 μg/mL）。7H9 液体培地法による TMC207 の MIC は 4 例で得られ，その値はそれぞれ≤0.008，0.06（2 例）及び 0.12 μg/mL であった。

7H11 寒天培地法により，ピラジナミド以外の BR 薬に対するベースライン時の感受性の成績が得られた被験者は 3 例であった。この 3 例全例がイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エタンブトール，エチオナミド，オフロキサシン及びカナマイシンには感受性を示した。ストレプトマイシンに対しては 2 例が耐性，1 例が感受性を示した。7H9 液体培地法では 4 例で評価が得られ，いずれもイソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し，エチオナミド及びオフロキサシンには感受性を示した。エタンブトール，ストレプトマイシン及びカナマイシンに対してはそれぞれ 2～3 例が耐性を示した。ピラジナミドに対する DST の結果は 3 例で得られ，うち 1 例が耐性を示した。

曝露期間

TMC207 400 mg を q.d.で投与した期間（Loading phase）は，いずれの被験者も 2.00 週間（TMC207 の休薬期間を除く）であり，その後 200 mg の t.i.w.による投与に切り替えた後の期間（Maintenance phase，延長期含む）の中央値（範囲）は 35.00 週間（21.0～45.0 週間，TMC207 の休薬期間を除く）であった。治験薬投与期及び結核治療期の期間の中央値（範囲）は，それぞれ 38.00 週間（24.0～48.0 週間，TMC207 の休薬期間を除く）及び 48.50 週間（33.0～81.0 週間，休薬期間を含む）であった。

薬物動態

- 薬物動態解析対象集団は 6 例であったが，Week 2 では有害事象に起因する TMC207 の投与中断により 1 例を解析対象から除外した。また，Week 24 では，有害事象による TMC207 の投与中断，又は過量投与（Maintenance phase に TMC207 400 mg を t.i.w.で投与）により 4 例を解析対象から除外した。したがって，薬物動態解析の対象は Week 2 が 5 例，Week 24 が 2 例であった。
- 血漿中ベダキリン濃度は TMC207 投与 4～6 時間後に C_{max} に達し，各被験者の C_{max} は Week 2 では 3990～8110 ng/mL，Week 24 では 2830 及び 5460 ng/mL であった。各被験者の血漿中ベダキリンの AUC_{24h} は，Week 2 では 50637～107300 ng·h/mL，Week 24 では 58513.4 及び 77148 ng·h/mL であった。
- 血漿中 M2 濃度は，Week 2 及び 24 のいずれでも大きな経時変化を示さなかった。各被験者の血漿中 M2 濃度の AUC_{24h} は，Week 2 では 7857.5～13024 ng·h/mL，Week 24 では 9734.87 及び 9744.38 ng·h/mL であった。

有効性

- データカットオフ時点までの MGIT 及び小川培地培養において，FAS 4 例全例で喀痰培養陰性化が認められた。MGIT 及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間は，いずれの被験者でも 14 又は 15 日であった。
- FAS 4 例における喀痰培養検査の成績は，MGIT 及び小川培地のいずれにおいても Week 2 までに陰性となった。
- TMC207 投与開始前に 4 例から採取した喀痰検体における MGIT 陽性シグナルまでの時間の範囲は 16.1～37.8 日であった。TMC207 投与開始後はいずれの被験者でも陰性であり，陽性シグナルは検出されなかった。
- スクリーニング時又は Day -1 の小川培地培養では，4 例中 1 例が陰性（発育なし），他の 3 例の CFU 数は 1～199 であった。いずれの被験者も TMC207 投与開始後はすべて陰性（発育せず）であった。
- 抗酸菌塗抹検査において，4 例全例で抗酸菌塗抹陰性化が認められた。塗抹陰性化までの時間の範囲は 14～113 日であった。
- 安全性解析対象集団を対象に TSP スコアを評価した結果，スクリーニング時及び Day -1 に報告された症状は少なく，重症度は低かった。いずれの症状も治験期間中に改善し，データカットオフ時のトータルスコアは 6 例全例で 0 となった。
- 喀痰培養検査の成績が陰性となった後，データカットオフ日までに再燃及び新規感染した被験者は確認されなかった。

安全性

- 治験薬投与期では 5 例（83.3%）に有害事象が認められ，2 例以上で発現した事象は肝機能異常（4 例），感覚鈍麻（3 例），鼻咽頭炎，ざ瘡及び悪心（各 2 例）であった。治験薬投与期終了後の結核治療期に新たに報告された有害事象は，鼻咽頭炎及び発疹（各 2 例），インフルエンザ，耳鳴及び視力障害（各 1 例）であった。
- 治験薬投与期では TMC207 と関連性がある有害事象が 3 例（50.0%）で認められ，その内訳は肝機能異常，血沈亢進及びざ瘡が各 1 例であった。BR 薬と関連性がある有害事象は 5 例（83.3%）で認められ，2 例以上に発現した事象は感覚鈍麻，肝機能異常（各 3 例）及び悪心（2 例）であった。
- 治験薬投与期では，重症度が Grade 3 又は 4 の有害事象が 2 例で認められ，その内訳は肝機能異常（Grade 3）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加（Grade 4）が各 1 例であった。他の有害事象はいずれも Grade 2 以下であった。
- Week 24 までを対象とした 4 週間隔の集計では，有害事象の発現に特定の傾向はみられなかった。

- 重篤な有害事象（血中クレアチンホスホキナーゼ増加）が治験薬投与期に 1 例で認められた。TMC207 との関連性はなく，発現の 21 日後に回復した。当該事象により被験者の入院期間が延長し，TMC207 及び BR 薬の投与をそれぞれ 5 及び 7 日間中断した。当該事象のほか，データカットオフ日までに重篤な有害事象は認められなかった。
- 死亡，及び TMC207 又は BR 薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。
- 注目すべき有害事象は，治験薬投与期では 4 例に 10 件発現した。いずれの事象も非重篤であった。SMQ カテゴリー別の発現例数（件数）は，肝障害 SMQ が 4 例（5 件）［肝機能異常 4 例（5 件）］，重症皮膚副作用 SMQ が 2 例（2 件）［薬疹，皮膚剥脱 各 1 例（各 1 件）］，トルサード ド ポアント／QT 延長 SMQ が 1 例（3 件）［心電図 QT 延長 1 例（3 件）］であった。急性膵炎 SMQ 及び横紋筋融解症／ミオパチーSMQ の有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値の平均値の変動は，主に 3 例以上のデータが収集されている Week 54 までの期間について評価した。血小板数，アルブミン及び血中尿素窒素の平均値は，少なくとも Week 54 まで経時的な増加傾向を示したが，赤血球沈降速度，好中球数及び白血球数は減少傾向を示した。C 反応性たん白の平均値はベースライン時には高値であったが，少なくとも Week 54 までは減少した。クレアチンホスホキナーゼ（CPK），CPK-心筋型，乳酸脱水素酵素，リパーゼ及び総コレステロールの平均値は，Week 4 又は 12 までは減少したが，その後は増加に転じ，少なくとも Week 54 まで増加傾向を示した。尿検査では，いずれの検査項目でも一貫した経時変化はみられなかった。
- DMID グレード分類に基づく評価で治験薬投与期に 2 例以上にみられた臨床検査値異常は，アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）高値，アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ高値及び白血球数低値であった。Grade 3 以上の異常値は 3 例 4 件（ALT 高値 2 件，好中球数低値 1 件及び白血球数低値 1 件）に認められた。DMID グレード分類に基準が設定されていない項目で治験薬投与期に 2 例以上にみられた異常値は，ヘマトクリット低値，直接ビリルビン低値，好酸球高値，赤血球沈降速度高値，リンパ球低値，赤血球数低値及び血尿であった。結核治療期の異常値の発現割合は治験薬投与期と同程度であった。
- 心拍数及び QTcF 間隔の平均値の変動は，主に 3 例以上のデータが収集されている Week 54 までの期間について評価した。各来院時の TMC207 投与後に測定した心拍数の平均値はベースライン値（59.7 bpm）からやや上昇し，平均変化量の最大値は Day 1 の投与 5 時間後の 10.2 bpm であった。一方，各来院時の TMC207 投与前に測定した心拍数の平均値はベースライン値より低下した。QTcF 間隔の平均値はベースライン値（433.0 ms）から延長し，平均変化量の最大値は Week 28 の投与前の 17.8 ms であった。治験薬投与期では，心拍数の異常値（≤50 bpm）及び QTcF 間隔（実測値）の異常値がそれぞれ 2 例及び 4 例に認められた。QTcF 間隔の異常値が認められた 4 例中 1 例で約 500 ms の QTcF 間隔の異常値が 3 回発現し［514（Week 20），497（Week 32）及び 505 ms（Week 44）］，いずれも TMC207 と関連性のない有害事象（心電図 QT 延長）として報告された。他の 3 例の異常値は，2 例が>450～480 ms，1 例が>480～500 ms であった。

・ バイタルサインの平均値の変動は，主に 3 例以上のデータが収集されている Week 54 までの期間について評価した。当該期間中，脈拍数の平均値はベースラインからやや減少し，収縮期血圧の平均値はベースラインからやや上昇した。拡張期血圧及び呼吸数に一貫した変化はみられなかった。

・ 治験薬投与期に 2 例以上で認められたバイタルサインの異常値は，拡張期血圧の高値，脈拍数の低値，収縮期血圧の高値であった。結核治療期の異常値の発現割合は治験薬投与期と同程度であった。有害事象とされた収縮期血圧の高値（Grade 3）が Week 2 で 1 例に認められたが，TMC207 との関連性はないと判断された。

・ 肺の空洞の状態は，ベースライン時では片肺の空洞（2 cm 以上）が 2 例，空洞化なし又は 2 cm 未満の空洞が 4 例であった。中間解析のデータカットオフ日までに肺の空洞化の状態が悪化した被験者はいなかった。

薬物動態／薬力学

QTcF 間隔とベダキリン及び M2 の血漿中濃度との間に明確な関連性は認められなかった。

試験の限界

本治験は，少数（6 例）の被験者を対象とした非盲検の単群試験であり，かつ本中間報告は 6 番目に組み入れられた被験者の Week 24 の喀痰培養結果が得られた時点までのデータを用いた中間解析結果に基づいていることに留意する必要がある。

結論

日本人被験者を対象とした本治験の中間解析では，24 週間を超えて TMC207 及び BR 薬の併用投与を受けた一部の被験者を含めて，新たな安全性シグナル及び TMC207 の投与中止に至った有害事象は報告されなかった。重篤な有害事象は 1 件認められたが，当該事象と TMC207 との関連性はなかった。TMC207 投与開始後，MGIT 及び小川培地培養のいずれにおいても早期に喀痰培養陰性化が認められ，データカットオフ日まで陰性化が維持された。再燃した被験者はいなかった。

以上のことから，データカットオフ日までのデータを用いた本中間解析において，日本人の MDR-TB 肺結核症患者に対する多剤薬物療法の一剤として TMC207 を 24 週間投与したときの安全性，忍容性及び有効性が示された。また，一部の被験者では TMC207 の投与を最長 24 週間延長したが，投与延長に伴う新たなリスクは認められなかった。

2.7.6.15.2　安全性データ

有害事象の発現割合を表 2.7.6.15-3 に示す。TMC207 及び BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.6.15-4 及び表 2.7.6.15-5 に示す。また，重篤な有害事象の個別症例の詳細を【2.7.6.15.3 項】に示す。

表 2.7.6.15-3 有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	5 (83.3%)	6 (100.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
肝胆道系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
肝機能異常	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感染症および寄生虫症	2 (33.3%)	4 (66.7%)
鼻咽頭炎	2 (33.3%)	4 (66.7%)
インフルエンザ	0	1 (16.7%)
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感覚鈍麻	3 (50.0%)	3 (50.0%)
労作性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)
頭痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0%)	4 (66.7%)
ざ瘡	2 (33.3%)	2 (33.3%)
発疹	0	2 (33.3%)
薬疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
湿疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚剥脱	1 (16.7%)	1 (16.7%)
耳および迷路障害	2 (33.3%)	3 (50.0%)
耳鳴	1 (16.7%)	2 (33.3%)
聴力低下	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃腸障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)
胃炎	1 (16.7%)	1 (16.7%)
眼障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
視力障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
臨床検査	2 (33.3%)	2 (33.3%)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血圧上昇	1 (16.7%)	1 (16.7%)
心電図ＱＴ延長	1 (16.7%)	1 (16.7%)
マイコバクテリウム検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
免疫系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬物過敏症	1 (16.7%)	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
関節痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血管障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
高血圧	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE01.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE01.SAS]
11APR2017, 10:46

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 33（5.3.5.2.4）

表 2.7.6.15-4 TMC207 と関連性がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	3 (50.0%)	3 (50.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
肝胆道系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
肝機能異常	1 (16.7%)	1 (16.7%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
ざ瘡	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE02.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE02.SAS]
11APR2017, 10:46

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 34（5.3.5.2.4）

表 2.7.6.15-5 BR 薬と関連性がある有害事象の発現割合（安全性解析対象集団）

	TMC207/BR	
	Investigational	Overall Treatment
Analysis set: safety analysis set	6	6
Total number of subjects with TEAE	5 (83.3%)	6 (100.0%)
MedDRA System organ class/Preferred term		
神経系障害	4 (66.7%)	4 (66.7%)
感覚鈍麻	3 (50.0%)	3 (50.0%)
労作性めまい	1 (16.7%)	1 (16.7%)
皮膚および皮下組織障害	3 (50.0%)	4 (66.7%)
ざ瘡	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
湿疹	1 (16.7%)	1 (16.7%)
発疹	0	1 (16.7%)
肝胆道系障害	3 (50.0%)	3 (50.0%)
肝機能異常	3 (50.0%)	3 (50.0%)
耳および迷路障害	1 (16.7%)	2 (33.3%)
耳鳴	1 (16.7%)	2 (33.3%)
胃腸障害	2 (33.3%)	2 (33.3%)
悪心	2 (33.3%)	2 (33.3%)
下痢	1 (16.7%)	1 (16.7%)
眼障害	0	1 (16.7%)
視力障害	0	1 (16.7%)
免疫系障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
薬物過敏症	1 (16.7%)	1 (16.7%)
臨床検査	1 (16.7%)	1 (16.7%)
心電図ＱＴ延長	1 (16.7%)	1 (16.7%)
血沈亢進	1 (16.7%)	1 (16.7%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (16.7%)	1 (16.7%)
関節痛	1 (16.7%)	1 (16.7%)

Adverse Events are coded using MedDRA 19.0.

[TSFAE03.RTF] [/SAS/3803/TMC207TBC2001/FILES/RE/CSR_6SUBJ24WK/PROGRAMS/TSFAE03.SAS]
11APR2017, 10:46

参照元：TMC207TBC2001 試験 治験総括報告書 中間解析 Table 35（5.3.5.2.4）

2.7.6.15.3　死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例詳細

(1) 死亡

1)　治験薬と関連性がある死亡例

該当なし

2)　治験薬と関連性がない死亡例

該当なし

(2) 重篤な有害事象

1)　治験薬と関連性がある重篤な有害事象

該当なし

2) 治験薬と関連性がない重篤な有害事象

被験者識別番号：[redacted]

■ REASON FOR NARRATIVE SELECTION

Serious adverse event

■ Demographics and Baseline Characteristics

- □ Country: JPN
- □ Race: Asian
- □ Age: 3[redacted]
- □ Sex: F
- □ Planned treatment for period 01: TMC207
- □ Baseline height (cm): 161
- □ Baseline weight (kg): 48.3
- □ Baseline bmi (kg/m^2): 18.13

■ Disposition Information

- □ Loading phase status: Subjects completed loading phase
- □ Maintenance phase status: Subjects reached the end of week 24
- □ Extension phase status: Subjects are followed for the extension phase
- □ End of study status: Continuing

■ Serious Adverse Events

Preferred Term Reported Term	Onset Date End Date	Study Day of Onset Duration (Days)	Phase	Severity Serious	Relationship to TMC207 Relationship to BR	Action Taken TMC207 Action Taken BR	Outcome
血中クレアチンホスホキナーゼ増加 CPK increased	2016-10-05 2016-10-26	111 22	Overall treatment phase	Grade 4 Y	Not related Not related	Drug interrupted Drug interrupted	Recovered or resolved

■ Other Adverse Events

Preferred Term Reported Term	Onset Date End Date	Study Day of Onset Duration (Days)	Phase	Severity Serious	Relationship to TMC207 Relationship to BR	Action Taken TMC207 Action Taken BR	Outcome
ざ瘡 Acne	2016-08-19 2016-10-05	64 48	Overall treatment phase	Grade 1 N	Doubtful Doubtful	Dose not changed Dose not changed	Recovered or resolved
関節炎 Arthritis	2016-06-05 -	-12 -	Screening	Grade 1 N	Not related Probable	Not applicable Not applicable	Not recovered or not resolved
労作性めまい Dizziness exertional	2016-07-14 2016-08-08	28 26	Overall treatment phase	Grade 1 N	Doubtful Possible	Dose not changed Dose not changed	Recovered or resolved
薬疹 Drug eruption	2016-08-07 2016-08-12	52 6	Overall treatment phase	Grade 1 N	Doubtful Probable	Drug interrupted Drug interrupted	Recovered or resolved
肝機能異常 Liver dysfunction	2016-10-05 2016-10-17	111 13	Overall treatment phase	Grade 1 N	Doubtful Doubtful	Dose not changed Dose not changed	Recovered or resolved

Preferred Term Reported Term	Onset Date End Date	Study Day of Onset Duration (Days)	Phase	Severity Serious	Relationship to TMC207 Relationship to BR	Action Taken TMC207 Action Taken BR	Outcome
マイコバクテリウム 検査 Acid fast bacillus culture false positive	2016-09-08 2016-10-11	84 34	Overall treatment phase	Grade 1 N	Not related Not related	Dose not changed Dose not changed	Recovered or resolved
悪心 Nausea	2016-07-18 2016-07-30	32 13	Overall treatment phase	Grade 1 N	Not related Very likely	Dose not changed Drug withdrawn	Recovered or resolved
悪心 Nausea	2016-09-26 -	102 -	Overall treatment phase	Grade 1 N	Not related Not related	Dose not changed Dose not changed	Not recovered or not resolved
耳鳴 Tinnitus aggrated	2016-06-29 2016-07-14	13 16	Overall treatment phase	Grade 1 N	Not related Probable	Dose not changed Drug withdrawn	Recovered or resolved
嘔吐 Vomiting	2016-06-02 2016-06-08	-15 7	Screening	Grade 1 N	Not related Not related	Not applicable Not applicable	Recovered or resolved

■ Active Concomitant Disorders at Screening

Abnormality (Reported Name of Symptom)
Dizziness
Gastritis
Headache
Insomnia
Low tone sensorineural hearing loss
Tinnitus

■ Study Medication

Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Dose per Intake/day (mg)	Frequency	Reason for Change
2016-06-17(1)	2016-06-30(14)	400	Qd	-
2016-07-01(15)	2016-07-01(15)	0	-	Per protocol
2016-07-02(16)	2016-08-06(51)	200	Tiw	Per protocol
2016-08-07(52)	2016-08-11(56)	0	-	Adverse event
2016-08-12(57)	2016-10-04(110)	200	Tiw	-
2016-10-05(111)	2016-10-10(116)	0	-	Adverse event
2016-10-11(117)	2017-01-26(224)	200	Tiw	-

■ **Background Regimen**

Background Regimen Name	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Dose	Frequency	Reason for Change
Ethionamide	2016-07-04(18)	2016-07-10(24)	300	Qd	-
Ethionamide	2016-07-11(25)	2016-07-17(31)	400	Qd	Other
Ethionamide	2016-07-18(32)	2016-07-18(32)	500	Qd	Other
Ethionamide	2016-07-19(33)	2016-07-24(38)	500	Bid	Other
Ethionamide	2016-07-25(39)	2016-07-28(42)	500	Qd	Adverse event
Faropenem sodium hydrate	2016-11-01(138)	2017-01-26(224)	750	Tid	-
Levofloxacin	Prior	2016-08-07(52)	500	Qd	-
Levofloxacin	2016-08-08(53)	2016-08-14(59)	0	-	Adverse event
Levofloxacin	2016-08-15(60)	2016-08-15(60)	25	Qd	-
Levofloxacin	2016-08-16(61)	2016-08-16(61)	50	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-17(62)	2016-08-17(62)	100	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-18(63)	2016-08-18(63)	150	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-19(64)	2016-08-19(64)	200	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-20(65)	2016-08-20(65)	250	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-21(66)	2016-08-21(66)	300	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-22(67)	2016-08-22(67)	350	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-23(68)	2016-08-23(68)	400	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-24(69)	2016-08-24(69)	450	Qd	Other
Levofloxacin	2016-08-25(70)	2016-10-05(111)	500	Qd	Other
Levofloxacin	2016-10-06(112)	2016-10-12(118)	0	-	Adverse event
Levofloxacin	2016-10-13(119)	2016-10-18(124)	500	Qd	-
Levofloxacin	2016-10-19(125)	2016-10-25(131)	0	-	Adverse event
Levofloxacin	2016-10-26(132)	2016-10-31(137)	500	Qd	-
Linezolid	Prior	2016-08-07(52)	600	Qd	-
Linezolid	2016-08-08(53)	2016-08-11(56)	0	-	Adverse event
Linezolid	2016-08-12(57)	2016-10-05(111)	600	Qd	-
Linezolid	2016-10-06(112)	2016-10-12(118)	0	-	Adverse event
Linezolid	2016-10-13(119)	2017-01-26(224)	600	Qd	-
Pyrazinamide	Prior	2016-08-07(52)	1[a]	Qd	-
Pyrazinamide	2016-08-08(53)	2016-08-28(73)	0	-	Adverse event
Pyrazinamide	2016-08-29(74)	2016-08-29(74)	50	Once	-

Background Regimen Name	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Dose	Frequency	Reason for Change
Pyrazinamide	2016-08-30(75)	2016-08-30(75)	100	Once	Other
Pyrazinamide	2016-08-31(76)	2016-08-31(76)	200	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-01(77)	2016-09-01(77)	300	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-02(78)	2016-09-02(78)	400	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-03(79)	2016-09-03(79)	500	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-04(80)	2016-09-04(80)	600	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-05(81)	2016-09-05(81)	700	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-06(82)	2016-09-06(82)	800	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-07(83)	2016-09-07(83)	900	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-08(84)	2016-09-08(84)	1000	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-09(85)	2016-09-09(85)	1100	Once	Other
Pyrazinamide	2016-09-10(86)	2016-10-05(111)	1200	Qd	Other
Pyrazinamide	2016-10-06(112)	2016-10-12(118)	0	-	Adverse event
Pyrazinamide	2016-10-13(119)	2016-10-25(131)	1000	Qd	-
Streptomycin	2016-06-01(-16)	2016-06-28(12)	1500	Biw	-

a: the unit of this dose is gram (g) while others are milligram (mg).

Concomitant Medications

Concomitant Therapy	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Reason for Administration	Dose	Unit	Frequency Route
Carbohydrates nos w/potassium chloride/sodium	2016-10-07(113)	2016-10-11(117)	Adverse event	500	Ml	Qd Intravenous
Celecoxib	2016-09-21(97)	2016-09-27(103)	Adverse event	100	Mg	Qd Oral
Dextrose in lactated ringer's	2016-10-07(113)	2016-10-11(117)	Adverse event	500	Ml	Qd Intravenous
Dextrose in lactated ringer's	2016-10-13(119)	2016-10-24(130)	Adverse event	500	Ml	Qd Intravenous
Diphenhydramine laurilsulfate	2016-08-07(52)	2016-08-12(57)	Adverse event	-	Other	Qd Topical
Domperidone	2016-05-24(-24)	2016-10-05(111)	Other	10	Mg	Qd Oral
Eperisone hydrochloride	2016-09-28(104)	2016-10-05(111)	Adverse event	50	Mg	Bid Oral
Esomeprazole magnesium	2016-06-02(-15)	2016-06-08(-9)	Adverse event	20	Mg	Qd Oral

(19)

Concomitant Therapy	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Reason for Administration	Dose	Unit	Frequency Route
Esomeprazole magnesium	2016-06-09(-8)	2016-10-05(111)	Other	20	Mg	Qd Oral
Esomeprazole magnesium	2016-10-13(119)	Ongoing	Other	20	Mg	Qd Oral
Flunitrazepam	2016-10-13(119)	2016-11-29(166)	Other	1	Mg	Qd Oral
Flurbiprofen	2016-06-18(2)	2016-10-05(111)	Adverse event	40	Mg	Prn Topical
Loxoprofen sodium	2016-06-15(-2)	2016-10-05(111)	Other	60	Mg	Prn Oral
Loxoprofen sodium	2016-06-15(-2)	2016-10-05(111)	Adverse event	60	Mg	Prn Oral
Montelukast sodium	2016-08-15(60)	2016-10-05(111)	Other	10	Mg	Qd Oral
Montelukast sodium	2016-10-13(119)	2016-11-01(138)	Other	10	Mg	Qd Oral
Nadifloxacin	2016-08-23(68)	2016-10-05(111)	Adverse event	-	Other	Bid Topical
Olopatadine hydrochloride	2016-08-08(53)	2016-08-12(57)	Adverse event	5	Mg	Bid Oral
Olopatadine hydrochloride	2016-08-13(58)	2016-10-05(111)	Other	5	Mg	Bid Oral
Olopatadine hydrochloride	2016-10-13(119)	2016-11-01(138)	Other	5	Mg	Bid Oral
Paracetamol	2016-06-17(1)	2016-06-17(1)	Other	200	Mg	Once Oral
Polaprezinc	2016-05-24(-24)	2016-10-05(111)	Other	75	Mg	Bid Oral
Rabbit vaccinia extract	2016-09-28(104)	2016-10-05(111)	Adverse event	2	Tablet	Bid Oral
Rebamipide	2016-09-21(97)	2016-09-27(103)	Other	100	Mg	Qd Oral
Schwefel-diasporal	2016-08-23(68)	2016-10-05(111)	Adverse event	-	Other	Bid Topical
Solita-t1	2016-10-05(111)	2016-10-06(112)	Adverse event	2500	Ml	Other Intravenous

Concomitant Therapy	Start Date (Study Day)	End Date (Study Day)	Reason for Administration	Dose	Unit	Frequency Route
Solita-t1	2016-10-13(119)	2016-10-24(130)	Adverse event	500	Ml	Qd Intravenous
Suvorexant	2016-06-13(-4)	2016-10-05(111)	Other	20	Mg	Qd Oral

■ **NARRATIVE TEXT**

被験者 [redacted] （重篤な有害事象「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」）は 3[redacted] 歳の日本人女性であり，2016 年 4 月 28 日に MDR-TB と診断された。2016 年 6 月 1 日，治験参加の同意を取得し，スクリーニング検査を行った。被験者の肺に空洞は認められず，前治療としてピラジナミド（PZA），レボフロキサシン（LVFX）及びリネゾリドの投与を受けていた。心膜嚢胞及びマイコプラズマ性肺炎の既往歴を有しており，スクリーニング時の臨床症状としては，感音性難聴，耳鳴，胃炎，浮動性めまい，頭痛及び不眠症が認められた。ヒト免疫不全ウイルス検査結果は陰性であった。

被験者は，2016 年 6 月 17 日から 2016 年 6 月 30 日の期間に TMC207 400 mg を 1 日 1 回投与され，2016 年 7 月 2 日からは TMC207 200 mg を t.i.w.で投与された。ベースライン時の BR 薬は，PZA，ストレプトマイシン，LVFX 及びリネゾリドであった。

被験者は Week 16 の検査のため 2016 年 10 月 5 日（Day 111）に入院した。同日，CPK が 6679 IU/L（基準値：45～163 IU/L）に達し，Grade 4 の CPK 高値として報告された。AST は 78 IU/L（基準値：13～33 IU/L)，乳酸脱水素酵素（LDH）は 285 IU/L（基準値：119～229 IU/L）であった。この CPK 高値により，TMC207 及び全 BR 薬（PZA，LVFX 及びリネゾリドをそれぞれ 1 日あたり 1200 mg，500 mg 及び 600 mg 投与）を中断した。CPK 高値に対する治療として，ソルデム 1 輸液の静脈内投与を開始し，投与開始 1 時間後に血液検体を採取した。この検体を検査した結果，CPK は 5665 IU/L に低下し，トロポニン T は 0.01 ng/mL 未満であったため，心疾患の可能性は低いと考えられた。翌日（2016 年 10 月 6 日），AST は 52 IU/L，LDH は 172 IU/L，CPK は 3882 IU/L であった。CPK が依然として高く安全性の確保が必要であったため，入院期間が延長された。本事象は，入院期間延長により重篤な有害事象と判断された。

2016 年 10 月 7 日，ソルデム 1 輸液による治療を終了し，ソルラクト D 輸液及びソルデム 3 輸液の静脈内投与（それぞれ 1 日あたり 500 mL）を開始した。同日，AST は 39 IU/L，LDH は 124 IU/L，CPK は 2070 IU/L であった。2016 年 10 月 8 日，AST は 28 IU/L，LDH は 124 IU/L，CPK は 951 IU/L であった。2016 年 10 月 11 日，CPK は 344 IU/L に低下した。この CPK 値は，安全性の観点から臨床的に問題ないと治験担当医師が判断し，同日，TMC207 200 mg t.i.w.を再開したが，BR 薬は中断を継続した。AST 及び LDH は，それぞれ 19 IU/L 及び 124 IU/L であった。翌日（2016 年 10 月 12 日），ソルラクト D 輸液及びソルデム 3 輸液による治療を終了した。AST は 22 IU/L，LDH は 122 IU/L，CPK は 544 IU/L であった。

2016 年 10 月 13 日，CPK が再び急激に上昇し，その値は 2267 IU/L であった。AST 及び LDH は，それぞれ 47 IU/L 及び 154 IU/L であった。同日，ソルデム 1 輸液及びソルラクト D 輸液の静脈内投与（それぞれ 1 日あたり 500 mL）を開始した。TMC207 投与は継続した。BR 薬の種類及び用量が再検討

され，PZA，LVFX 及びリネゾリドの投与をそれぞれ 1 日あたり 1000 mg，500 mg 及び 600 mg で再開した。2016 年 10 月 14 日，CPK は 2485 IU/L に上昇したが，2016 年 10 月 15 日及び 2016 年 10 月 19 日にはそれぞれ 1962 IU/L 及び 180 IU/L に低下した。2016 年 10 月 24 日，CPK は 71 IU/L となりソルデム 1 輸液による治療を終了した。2016 年 10 月 26 日，CPK 値は基準値内（45～163 IU/L）の 67 IU/L であり，CPK 高値は回復した。AST 及び LDH は，それぞれ 14 IU/L 及び 125 IU/L であった。同日，被験者は退院した。

CIOMS によると，治験担当医師は当初，本事象と TMC207 との因果関係を「可能性大」（probable）と判断した。しかし，被験者は 1 回目の CPK 高値発現の前には 1 日あたり 3 km の水泳を行い，入院中に発現した 2 回目の CPK 高値の前（2016 年 10 月 11，12 日）には隠れて筋力トレーニングを行っていたことが判明したため，治験担当医師は本事象と TMC207 との因果関係を「関連なし」（not related）に修正した。CPK 高値は，これらのトレーニングに起因すると考えられた。また，CPK の再上昇は BR 薬中断後に認められたことから，本事象と BR 薬（PZA，LVFX 及びリネゾリド）との因果関係は「関連なし」（not related）と判断された。