

デルティバ錠 50 mg

第 2 部(モジュール 2) : CTD の概要(サマリー)

2.5 臨床に関する概括評価

大塚製薬株式会社

目次

目次	2
略号一覧	4
2.5 臨床に関する概括評価	8
2.5.1 製品開発の根拠	8
2.5.1.1 背景と医学的ニーズ	8
2.5.1.1.1 世界/欧州における MDR-TB の動向と課題	8
2.5.1.1.2 日本における MDR-TB の動向と課題	9
2.5.1.2 臨床開発の根拠	11
2.5.1.3 臨床試験	13
2.5.1.4 臨床試験実施に関する基準（GCP）	15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	16
2.5.2.1 生物学的利用率	16
2.5.2.2 食事の影響	16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	16
2.5.3.1 薬物動態	16
2.5.3.1.1 反復投与/定常状態の薬物動態	16
2.5.3.1.2 分布	16
2.5.3.1.3 代謝	17
2.5.3.1.4 排泄	17
2.5.3.1.5 薬物相互作用	17
2.5.3.1.6 特殊集団	18
2.5.3.2 薬力学	18
2.5.3.2.1 細菌学/作用機序	18
2.5.3.2.2 QT 間隔の解析	19
2.5.4 有効性の概括評価	20
2.5.4.1 ピボタル試験（242- -204 試験）	20
2.5.4.1.1 有効性の解析対象集団	21
2.5.4.2 結核菌臨床分離株のデラマニドに対する感受性（国内外の異同）	22
2.5.4.3 最適な標準治療法（OBR）	23
2.5.4.4 有効性の主要解析結果	24
2.5.4.5 有効性の副次的解析結果	25
2.5.4.5.1 固形培地法の結果を用いた解析	25

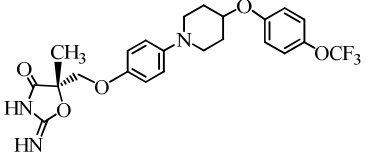
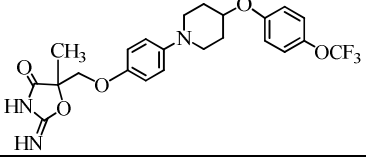
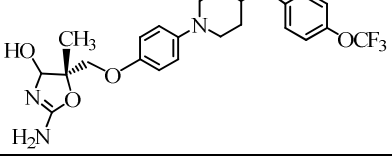
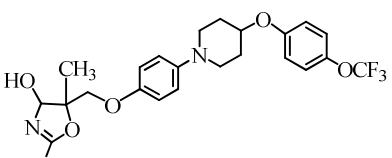
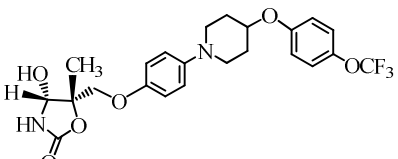
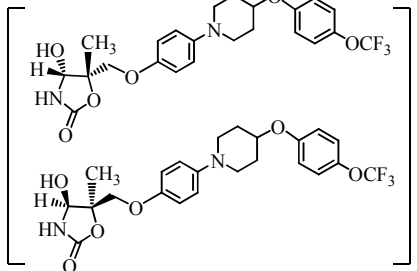
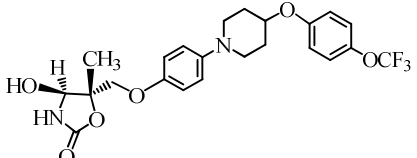
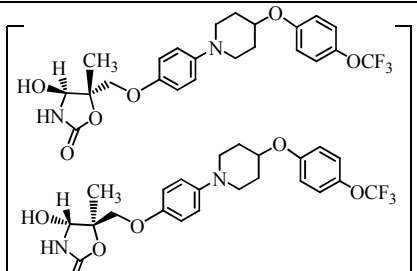
2.5.4.5.2	喀痰培養陰性化（SCC）までの時間.....	25
2.5.4.5.3	培養陰性患者の割合	27
2.5.4.5.4	重回帰分析による転帰の予測因子	27
2.5.4.6	最終治療転帰の統合解析	27
2.5.4.6.1	背景.....	27
2.5.4.6.2	評価項目	27
2.5.4.6.3	解析対象集団	28
2.5.4.6.4	長期有効性（最終治療転帰と SCC の持続）	29
2.5.4.7	特殊集団における有効性	33
2.5.4.7.1	日本人集団における有効性.....	33
2.5.4.8	耐性の出現.....	33
2.5.4.9	100 mg 1 日 2 回投与とする根拠	34
2.5.5	安全性の概括評価	35
2.5.5.1	患者集団と曝露量	35
2.5.5.2	結核の OBR に伴う既知の有害作用	36
2.5.5.3	比較的良好に見られる有害事象（242- -204 試験及び 242- -208 試験）	37
2.5.5.4	重篤な有害事象と試験の中止	41
2.5.5.5	長期曝露による有害事象	43
2.5.5.6	死亡	43
2.5.5.7	QTc 延長.....	43
2.5.5.8	健康成人における安全性	45
2.5.5.9	合併症のない薬剤感受性結核患者	45
2.5.5.10	サブグループ解析	45
2.5.5.10.1	XDR-TB 患者における安全性	45
2.5.5.10.2	日本人集団における安全性.....	46
2.5.5.11	過量投与	46
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	46
2.5.6.1	ベネフィット（有効性）	46
2.5.6.2	リスク（安全性）	47
2.5.6.3	日本におけるベネフィットとリスク	48
2.5.6.4	結論	48
2.5.7	参考文献	50

略号一覧

略号	省略していない表現
ARV	Antiretroviral, 抗レトロウイルス
AUC	Time to culture positivity curve, 培養陽性までの時間曲線
AUC _{24h}	Area under the concentration-time curve over 24 h, 0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積
BCG	Bacillus calmette-guérin, カルメット・ゲラン桿菌
C _{av}	Average concentration, 平均濃度
CFU	Colony forming units, コロニー形成単位
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use, 欧州ヒト用医薬品委員会
CI	Confidence interval, 信頼区間
C _{max}	Maximum concentration, 最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P, チトクローム P
EBA	Early bactericidal activity, 初期殺菌効果
GCP	Good clinical practice, 医薬品の臨床試験の実施に関する基準
hERG	Human ether-a go-go-related gene, ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
HIV	Human immunodeficiency virus, ヒト免疫不全ウイルス
HR	Hazard Ratio, ハザード比
A*	旧製法*
LOCF	Last observation carried forward
MDR-TB	Multi drug-resistant tuberculosis, 多剤耐性肺結核
MedDRA	Medical Dictionary of Regulatory Activities, ICH 国際医薬用語集
MGIT	Mycobacteria Growth Indicator Tube [®]
MIC	Minimum Inhibitory Concentration, 最小発育阻止濃度
MITT	Modified intend-to-treat
MTB	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
OBR	Optimized background regimen, 最適な標準治療法
OC	Observed cases
PMA	Phorbol 12-myristate 13-acetate, ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート
PP	Per-protocol, 治験実施計画書に適合した
POC	Proof-of-Concept
SCC	Sputum culture conversion, 喀痰培養陰性化
SD	Standard deviation, 標準偏差
B*	新製法*
SmPC	Summary of Product Characteristics
TTP	Time-to-positivity, 陽性までの時間

略号	省略していない表現
$t_{1/2,z}$	Terminal-phase elimination half-life, 最終相の血中消失半減期
V/F	Apparent volume of distribution, 見かけの分布容積
WHO	World Health Organization, 世界保健機関
XDR-TB	Extensively drug-resistant tuberculosis, 超多剤耐性肺結核

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

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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

多剤耐性肺結核（MDR-TB）は、世界の保健医療にとって重大な問題となっている。既存薬剤による MDR-TB に対する有効率は薬剤感受性結核に比べて低いため、既存治療と併用できる新薬が望まれており、世界保健機関（WHO）や国際社会は、MDR-TB に対する新たな抗結核薬の早期開発を求めている¹。

大塚製薬は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験から、結核に対して高い有効性が期待でき、既存の抗結核薬との交叉耐性を示さない MDR-TB 治療薬としてデラマニドを開発した。デラマニドは、新規作用機序とマイコバクテリアに特異的な殺菌作用を有する画期的な抗結核薬である²。デラマニドを薬剤感受性結核患者に 14 日間単剤投与したところ、初期殺菌効果（EBA）が確認された³。

デラマニドは、新規抗結核薬としての有用性（既存の抗結核薬との交叉耐性を示さない）と高いアンメット・メディカル・ニーズを考慮して、MDR-TBを対象として開発を行っている。これは、薬剤耐性菌に対する新薬の開発に関して書かれた欧州医薬品審査庁の報告書の考えに沿ったものである⁴。デラマニドの臨床試験は主にMDR-TB患者を対象に実施している。

これまでに、次の 3 試験でデラマニドの MDR-TB に対する効果を評価した。最初に、デラマニドを WHO が推奨する既存の抗結核薬を用いた MDR-TB 治療法である最適な標準治療法（OBR）と 2 ヶ月間投与した場合の安全性と喀痰培養陰性化（SCC）を評価する無作為化比較対照試験を実施した（242-■■■-204 試験）。242-■■■-204 試験を終了した患者に対し、更に OBR と共にデラマニドを 6 ヶ月投与して安全性及び有効性を評価する非盲検試験を実施した（242-■■■-208 試験）。最後に、242-■■■-204 試験に登録された全ての患者を対象に最大 24 ヶ月間追跡調査を実施し、WHO の定義に基づく最終治療転帰の評価と SCC の持続を含む長期有効性を確認した（242-■■■-116 試験）。

デラマニドの開発計画は、欧州ヒト用医薬品委員会（CHMP）の条件付き販売承認に関するガイドラインに基づいており、生命を脅かす疾患に対する希少疾病用医薬品である場合の要件を満たしている。その要件は以下の通りである。すなわち、ベネフィットがリスクを上回っており、包括的データが示され、それらがアンメット・メディカル・ニーズを満たすものであること。したがって、デラマニドに関する更なるデータが必要ではあるが、迅速な発売によって公衆衛生にもたらされるベネフィットがそのリスクを上回るということである。

以上より、申請者は、この新規の抗結核薬をできるだけ早期に提供するため、MDR-TB を効能・効果として、OBR との併用下でデラマニド 100 mg 1 日 2 回の用法・用量で申請することとした。

2.5.1.1 背景と医学的ニーズ

2.5.1.1.1 世界/欧州における MDR-TB の動向と課題

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

核非常事態宣言を發表した。

2010 年には、世界の推定結核患者数は 880 万人となり、そのうち HIV 感染者が約 13%を占めていた。結核に起因する死亡者のうち、HIV 陰性患者は 110 万人、HIV 感染患者は 35 万人であった⁵。

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

治療失敗例や不適切な治療は、MDR-TB [少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性のある *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) 株による結核] 等の薬剤耐性結核の発現につながる恐れがある。薬剤感受性結核患者では高い治癒率を達成可能だが、MDR-TB 患者では最適な治療プログラムでも治癒率は 50~70%であり、死亡率も 25%と高いことが報告されている⁶。

通常、MDR-TB 患者には、少なくとも最適な 5~6 種類の「第 2 選択薬」を併用する必要がある (OBR)。MDR-TB に対して OBR として使用する薬剤は重大な副作用を伴うことが多いが、24 ヶ月間使用しなければならない⁷。

MDR-TB は蔓延しつつあり、2010 年には約 29 万人が発症し、世界の年間結核患者数の約 3.3%を占めている⁸。WHO 欧州地域の MDR-TB 有病率は今も憂慮すべき状態にある。2010 年には、結核患者に占める MDR-TB の割合は、新規患者で 13.7%、既治療患者で 48.7%であった⁹。最新のデータでは、2008 年に WHO 欧州地域で第 2 選択薬の投与を受けた MDR-TB 患者 1,244 例のうち、治癒した患者はわずか 375 例 (30.1%) であり、多くの患者で死亡 (19.5%)、治療の失敗 (22.9%)、治療不履行 (17.8%) が認められた⁹。

複数の WHO 加盟国において MDR-TB と HIV の感染率に高い相関が見られており⁵、結核患者が HIV に重感染すると活動性の伝染性結核を発症するリスクが 30~50 倍に上昇することは注目に値する¹⁰。

現在、世界の保健医療団体は、MDR-TB に対する更に有効な新規化学療法薬の緊急な必要性を訴えている¹¹。しかし、この高いアンメット・メディカル・ニーズにもかかわらず、欧州では新たな抗結核薬は 45 年以上も認可されておらず、新たな抗結核薬の臨床開発は行われてこなかった。これを受け、CHMP は、世界的に結核が重大な脅威であると認識し、新規抗結核薬の開発に特化したガイドラインを作成した。このガイドラインでは、有効な治療の要件を「SCC が持続し、結核の再発がないこと」としており、良好な治療転帰を確認するためには長期にわたる MDR-TB 治療が必要となることを考慮し、ピボタル試験において SCC を評価項目としプラセボに対する優越性を示すよう求めている⁸。

2.5.1.1.2 日本における MDR-TB の動向と課題

(1) 疫学

日本においては、かつて「国民病」といわれた結核は戦後激減したが、1985 年以降その減少率は鈍化し、1997 年に新規登録患者数、罹患率等が増加に転じ、1999 年には厚生大臣による「結核緊急事態宣言」が出された。現在、年間 2 万人以上の新規結核患者の発病が報告されて

いる^a。

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

(2) 課題

(a) MDR-TB は死亡率が高い

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

(b) 治療成績が低く、改善されていない

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

これらに共通する問題点は、使える有効な抗結核薬の数が限られていることである。特に使

^a 厚生労働省. 平成 21 年結核登録者情報調査年報集計結果（概況）[monograph on the Internet]. Available from: <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/09.html>.

^b 亀田 和彦. 第 66 回総会シンポジウム I. INH・RFP 両剤耐性例への対策. 結核. 1991;66(10):687-706. (資料番号 5.4-10)

^c 森 亨, 御手洗 聡, 吉山 崇. 文献・資料からみた近年の日本における多剤耐性結核. 結核. 2012;87(9):565-75. (資料番号 5.4-11)

^d 吉山 崇. 第 73 回総会シンポジウム I. 多剤耐性結核 3. 多剤耐性結核の疫学. 結核. 1998;73(11):665-72. (資料番号 5.4-12)

^e Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(10):1129-35. (資料番号 5.4-13)

^f World Health Organization (WHO). Stop TB Department. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 global report on surveillance and response. Geneva: WHO;2010.

^g 豊田 恵美子, 川辺 芳子, 四元 秀毅, 坂谷 光則, 露口 一成, 前倉 亮治, ほか. 多剤及び超多剤耐性結核の全国調査（2006 年）. 結核. 2008;83(12):773-7. (資料番号 5.4-14)

^h 吉山 崇. 第 84 回総会ミニシンポジウム V. 日本における多剤耐性結核 2. 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2010;85(2):128-31. (資料番号 5.4-15)

ⁱ 日本結核病学会治療委員会・社会保険委員会・抗酸菌検査法検討委員会. 薬剤耐性結核の医療に関する提言. 結核. 2011;86(5):523-8. (資料番号 5.4-16)

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

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

2.5.1.2 臨床開発の根拠

本申請の根拠として医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施した臨床開発プログラムの概略を以下に示す。

- 投与 2 ヶ月時点の SCC を主要評価項目とする二重盲検プラセボ対照比較試験（242-■■-204 試験）
- WHO が推奨する MDR-TB の強化療法中に、デラマニドを 6 ヶ月間追加投与する継続投与試験（242-■■-208 試験）
- 24 ヶ月の治療期間の治療終了時点における最終の治療転帰及び長期有効性を確認する非介入試験（242-■■-116 試験）

これらの臨床試験プログラムは、「Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to specifically address the clinical development of new agents to treat disease due to mycobacterium tuberculosis. 2008.」⁸、WHO 治療ガイドライン、及び結核の臨床研究に関する科学文献に記載されている考え方に従っている。

試験の計画・実施の過程で、高い水準の臨床試験の監視及び治験施設モニタリングを含む GCP 体制を確立した。また、細菌学的検査のための共通の手順書を作成し、治験参加者の利益と保護を目的とした薬事規制に従って治験を実施した。

242-■■-204 試験は、MDR-TB を対象とした過去最大規模の比較対照試験である。この試験では、MDR-TB 患者の多い地域から、意図的に多様かつ典型的な MDR-TB 患者を組み入れた。世界的な結核流行の中で、MDR-TB 患者の確実な診断及び治療には高度な医療体制が必要になるが、過去数年間の MDR-TB 患者に対する医療体制の拡大は、推定年間症例数の 3%未満の患者に恩恵を与えるのみで、きわめて限られている。242-■■-204 試験の患者集団は、WHO ガイドラインの治療指針に従って治療された、2008～2009 年の MDR-TB 患者数¹²の約 5%を占めた。

242-■■-208 試験では、242-■■-204 試験を終了した患者に対し、更に 6 ヶ月間デラマニドを投与した（242-■■-204 試験でプラセボ + OBR に割付けられた患者に対しては、初めてのデラマニド投与となった）。242-■■-204 試験で割付けられた薬剤は 242-■■-204 試験のデータベース固定まで未開鍵のままであったが、247-■■-208 試験の最終患者が登録された時点で、治験医師は患者が 242-■■-204 試験で投与されていた薬剤を知らされた。242-■■-208 試験における非盲検下での 6 ヶ月追加投与の成績は、242-■■-204 試験後の有効性（喀痰陰性化率）の持続と安全性の確認に用いた。デラマニドの追加投与期間は、WHO が推奨する MDR-TB の第 2 選択薬の強化療法期間であ

る 6～8 ヶ月に準じて、6 ヶ月とした。

非介入試験である 242-■■-116 試験では、242-■■-204 試験に組み入れられた患者を対象に、242-■■-204 試験の治験薬投与開始から 24 ヶ月後までの細菌学的データや他の関連する臨床データの収集を目的として計画された。本試験のデータは、WHO の推奨する MDR-TB 管理の原則・手順を遵守できる医療施設から収集した。また、本試験では、242-■■-208 試験に参加した患者のデータや、242-■■-204 試験終了後に 242-■■-208 試験の参加を希望せず OBR のみの治療を受けた患者のデータも収集した。本試験では、プラセボ + OBR の投与を受けた MDR-TB 患者とデラマニド + OBR の投与を受けた MDR-TB 患者の長期的な治療転帰を比較することが可能であり、24 ヶ月間の有効性を含む長期的な転帰（最終治療転帰と SCC の持続）に関する統合解析で検討した。

薬剤感受性結核及び MDR-TB に対する WHO の治療ガイドラインによれば、細菌学的検査が結核治療の効果持続を評価する最も信頼性の高い評価方法である。薬剤感受性結核患者における検討結果¹³によれば、再発を伴わない結核治癒の唯一の予測マーカーは、臨床徴候や症状改善でなく、SCC、すなわち培養による MTB の発育が陽性から陰性となる菌の消失である。世界の結核患者の多くは治療前に貧困で健康状態も不良なため、最初は入院や臨床ケアのみで結核症状が改善し、抗菌薬の効果を隠してしまうことも多く、細菌学的に陰性化しないまま病状の改善が認められることもある。

242-■■-204 試験における喀痰培養の細菌学的評価には、液体培地と固形培地の両方を用いた。薬剤感受性結核や MDR-TB を対象とした従来の臨床試験やコホート試験では主に固形培地が使用されたが、一般的に液体培地の方が喀痰内の MTB の生菌の検出感度が高いため、242-■■-204 試験の主要評価項目では液体培地を使用した。特に、Mycobacteria Growth Indicator Tube[®] (MGIT) は、自動化により他の培養法よりも標準化されているため、これを主要評価項目に用いた。薬剤感受性結核及び MDR-TB を対象とした過去の試験と関連づけるため、固形培地での SCC も副次的評価項目とした。

きわめて有効な治療が存在する薬剤感受性結核患者では、通常、SCC は喀痰培養で MTB の発育が 1 回陰性であることと定義されている。しかし、有効な治療法が少ない MDR-TB 患者では、一度 SCC を示した患者の 15～19%が後に喀痰培養陽性に戻る。したがって、SCC 達成と判定するためには培養陰性が最初に認められてから少なくとも 1 ヶ月後に再び培養陰性を確認する必要がある。そこで、242-■■-204 試験では、喀痰培養結果を毎週評価し、MTB が陰性となり、更にその後 4 回連続して喀痰培養結果が陰性であり、かつ、その後の試験期間中いずれの喀痰も陽性ではなかった場合のみ SCC 達成とした。

最後に抗結核薬が発見されてから 50 年の間、結核治療を最適化するために行われた多くの比較対照試験の結果より、薬剤感受性結核患者において治療開始 2 ヶ月以内に達成した SCC は、治療完了後の再発の有無を高い確率で予見する因子となることが示された。治療開始後 2 ヶ月以降（例えば 6 ヶ月時点）に評価された SCC は、再発に対する予測因子とはならない¹⁴。しかし、2 ヶ月時点に達成された SCC と長期の再発率（治療終了後 2 年間）との間にはきわめて強い相関が見られる。また、6 ヶ月時点では全ての投与群で 95%を超える患者が SCC を達成したにもかかわらず、それら投与群間で再発率が大きく異なっていた過去の試験では、喀痰培養検査に固形培地を使用していた。すなわち、6 ヶ月時点で達成された SCC は、その時点で MTB が全く存在

しないことを意味するのではなく、使用した培地の定量下限未満であったことを表しているのに過ぎず、治療早期（特に2ヵ月以内）の SCC 達成は MTB の急速な殺菌・消失を示していると考えられる。様々な時点の SCC と最終治療転帰の相関を検討するためにラトビアで実施されたコホート試験では、MDR-TB 治療の最初の2ヵ月以内に達成された SCC と良好な最終治療転帰との間に強い相関が見られた¹⁵。MDR-TB 患者 1,146 例から得られた最近のデータからも、2ヵ月時点の SCC が良好な治療転帰の予測因子であることが裏付けられている。2ヵ月以内に SCC を達成した患者のうち良好な治療転帰を示した患者は 82.6%であるのに対し、3～6ヵ月時点で SCC を達成した患者では 75.7%，7～24ヵ月時点で SCC を達成した患者では 64.6%であった¹⁴。本申請に用いられているデラマニドの MDR-TB 臨床試験では、2ヵ月時点の SCC の結果が24ヵ月時点の良好な治療転帰と相関することが、初めてプロスペクティブに示されている。また、統合解析では、MDR-TB 治療終了時に良好な治療転帰を示す確率は、治療2ヵ月時点で SCC を達成した場合の方が、それ以降に SCC を達成した場合よりも 28%高いことが示された [信頼区間 (CI) : 1.08～1.53]。

また、MDR-TB 治療の早期に SCC を達成すれば、患者の治療負担を軽減し、疾患の伝播を抑制できる可能性がある。二重盲検プラセボ対照比較試験である 242-■■-204 試験では、結核治療に関する CHMP ガイドライン¹⁶に従い、2ヵ月時点の早期 SCC を主要評価項目とした。咳嗽や発熱等の結核に関連した臨床徴候・症状や胸部 X 線検査は最終治療転帰の予測因子として一般的に信頼性がないため、評価項目とはしなかった。

2.5.1.3 臨床試験

臨床開発初期の第 I 相試験 (242-■■-101 試験及び 242-■■-101 試験) は 旧製法 (A) 原薬* を用いて製造した錠剤で実施した。その後、生物学的利用率を改善し、デラマニドの血漿中濃度のバラツキを減少させるため、デラマニドの 新製法 (B) 品* を用いた 50 mg 錠剤を開発した。したがって、デラマニドの臨床開発では、その他の第 I 相試験、合併症のない、喀痰塗抹陽性の肺結核患者を対象とした前期第 II 相試験 (242-■■-101 試験) 及びピボタル試験 (242-■■-204 試験) を含む MDR-TB を対象とした臨床試験並びに現在進行中の確認試験 (242-■■-213 試験) を、嚥剤* (市販予定製剤) を用いて実施している。

健康成人を対象とした第 I 相試験 12 試験において、デラマニドの安全性及び薬物動態を検討した (表 2.5.1)。また、EBA を検討するため第 II 相試験として、患者 24 例にデラマニド 400 mg (A*) を 1 日 1 回 7 日間投与する予備試験、及び患者 54 例にデラマニド 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg (B*) 又は抗結核薬 4 剤による標準治療レジメを 1 日 1 回 14 日間投与する Proof-of-concept (POC), 用量設定試験の 2 試験を実施した。

242-■■-204 試験は、WHO ガイドラインに従い、MDR-TB 治療に対する OBR 併用時のデラマニドの有効性を確認する二重盲検プラセボ対照比較試験である。この試験では、MDR-TB 治療の強化療法期間中の2ヵ月時点で SCC を達成した患者の割合を、デラマニド + OBR とプラセボ + OBR とで比較した。242-■■-208 試験は、242-■■-204 試験を完了した患者を対象とした6ヵ月の非盲検継続投与試験である。デラマニドの長期的な効果を検討するため、242-■■-204 試験に参加した患者の最終治療転帰を検討する長期非介入試験 (242-■■-116 試験) を実施した。最終治療転帰は、242-■■-204 試験、242-■■-208 試験及び 242-■■-116 試験の統合解析によって確認した。

表 2.5.1 デラマニドの臨床試験の概要

試験 [資料番号]	試験の種類	用法・用量	投与例数	患者
第 I 相試験— 新製法錠* (B*)				
242-  -001 5.3.3.1	反復投与 用量漸増	100, 200, 400 mg 単回投 与及び 10 日間反復投与	24 (デラマニド 18, プラセボ 6)	健康成人
242-  -001 5.3.3.1	単回投与 用量漸増	50, 100, 200, 400 mg 単 回投与	56 (デラマニド 42, プラセボ 14)	健康成人
242-  -101 5.3.3.1	反復投与 用量漸増	100, 200, 400 mg 単回投 与及び 200, 400 mg 10 日 間反復投与	104 (デラマニド 78, プラセボ 26)	健康成人
242-  -202 5.3.3.4	薬物相互作用 (エ タンプトール, Rifater)	200 mg, 15 日間反復投与	55 (デラマニド 36, プラセボ 19)	健康成人
242-  -209 5.3.3.4	薬物相互作用 (テ ノホビル, エファ ビレンツ, リトナ ビル/ロピナビ ル)	100 mg 1 日 2 回, 14 日間反復投与	89 (デラマニド 53, エファビレンツの み 5, テノホビル のみ 18, Kaletra [®] のみ 14)	健康成人
242-  -211 5.3.3.1	反復投与 薬物動態 : 1 日 1 回, 1 日 2 回, 1 日 3 回投与	300 mg 1 日 1 回, 150 mg 1 日 2 回, 100 mg 1 日 3 回	デラマニド 36	健康成人
242-  -212 5.3.3.4	薬物相互作用 (エ ファビレンツ)	100 mg 単回投与	30 (デラマニド 15, エファビレンツ 15)	健康成人
242-  -801-01 5.3.3.1	単回投与 食事の影響	100, 200, 400 mg	48 (デラマニド 36, プラセボ 12)	健康成人
242-  -802-01 5.3.3.1	反復投与	100 mg, 200 mg 1 日 2 回 ; 1 日 及び 10 日間	32 (デラマニド 24, プラセボ 8)	健康成人
¹⁴C-デラマニドカプセル剤				
242-  -102 5.3.4.1	ADME (吸収, 分 布, 代謝, 排泄の 検討) (B*)	¹⁴ C-デラマニド (3.76 MBq/mg) を含有す る 100 mg カプセル	6	健康成人
旧製法錠* (A*)				
242-  -101 5.3.3.1	反復投与	100 及び 400 mg 単回投与 及び 10 日間反復投与	52 (デラマニド 36, プラセボ 16)	健康成人
242-  -101 5.3.1.1	ヒト初回投与 単回投与, 用量漸 増	5, 15, 50, 100, 200, 300 mg 単回投与 (絶 食), 200 mg 単回投与 (高脂肪食) 又は 200 mg 単回投与 (絶食)	56 (デラマニド 42, プラセボ 6)	健康成人
デラマニド第 I 相試験合計— (EU ^a /EU 以外)			162/422	

表 2.5.1 デラマニドの臨床試験の概要（続き）

試験 [資料番号]	試験の種類	用法・用量	投与例数	患者
第Ⅱ相試験				
242- ■■ -101 5.3.3.2	EBA	デラマニド錠（B*）経口，食後 100, 200, 300, 400 mg 1 日 1 回 Rifafour 錠 経口 1 日 1 回 （用量は体重による）	54	合併症のない，喀痰塗抹陽性の肺結核
242- ■■ -204 5.3.5.1	ピボタル試験	デラマニド錠（B*）経口，食後 100 及び 200 mg 1 日 2 回 + OBR プラセボ + OBR	481	MDR-TB 患者
242- ■■ -208 5.3.5.2	非盲検 第Ⅱ相	6 ヶ月間，非盲検，食後，100 又は 200 mg 1 日 2 回 + OBR	213	MDR-TB 患者
242- ■■ -210 5.3.5.3	非盲検 第Ⅱ相	6 ヶ月間，非盲検，食後，250～400 mg 1 日 2 回 + OBR	10	治療抵抗性の MDR-TB 患者
242- ■■ -116 5.3.5.4	観察	長期，追跡調査	421	204, 208 及び 210 試験に参加した患者
旧製法錠* 242- ■■ -102 5.3.3.2	（A*） EBA 予備試験	デラマニド錠（A*）400 mg 経口，1 日 1 回（食後） イソニアジド 300 mg 錠経口，1 日 1 回	24	合併症のない，喀痰塗抹陽性の肺結核
デラマニド第Ⅱ相試験合計－（EU ^a /EU 以外）			81/465	
デラマニド全試験合計－（EU ^a /EU 以外）			243/887	

^a EU の患者を含む試験：242-■■-101, 242-■■-101, 242-■■-102, 242-■■-101, 242-■■-204（EU 以外も含む），242-■■-208（EU 以外も含む）及び 242-■■-210

A*：旧製法*，B*：新製法*，OBR：最適な標準治療法，ADME：吸収，分布，代謝，排泄，EBA：初期殺菌効果

2.5.1.4 臨床試験実施に関する基準（GCP）

全ての試験は，GCP とヘルシンキ宣言の条項を遵守して実施された。また，試験に参加する全ての細菌検査施設で，共通の検査マニュアルを使用した¹⁷。

全ての臨床試験で行った細菌学的検査は，GCP を遵守し，標準化された細菌検査手順に従い実施された。特に，喀痰の処理及び顕微鏡検査，喀痰培養，第 1 選択薬感受性検査に関する標準化された方法が用いられた。全ての手順を詳細に記載した包括的な検査マニュアル（マイクロバイオロジーラボマニュアル）が作成され，必要に応じて現地の言語に翻訳された。また，事前に検査室の人員の確保及び検査能力構築計画を細菌検査施設と共に作成し，治験依頼者及び独立した細菌学専門家による品質管理を行った。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

一連の臨床開発プログラムはデラマニド 50 mg 錠を用いて実施したため、デラマニド 50 mg 錠と A錠* を比較する包括的な相対的生物学的利用率試験は不要であった。生物薬剤学的試験の詳細な結果は 2.7.1 参照とした。

2.5.2.1 生物学的利用率

デラマニドの 濃剤* は A錠* よりも生物学的利用率が高く、その後の全ての臨床試験で使用されたため、以後は 濃剤* について論述する (2.7.1.3.2 参照)。デラマニドの血中濃度の曝露量の増加は用量比より小さかった。すなわち、4 倍の用量範囲 (100~400 mg 単回投与) で、2.5~3 倍の増加を示し、生物学的利用率は用量の増加と共に低下した (2.7.1.2 参照)。

2.5.2.2 食事の影響

食後投与により、デラマニドの生物学的利用率は大きく上昇した。絶食時と比較して、標準食後投与では 2.7 倍、高脂肪食後投与では 4.7 倍となった。最高血漿中濃度到達時間 (投与後 4 時間) では、投与条件による違いは見られなかった (242-■-101 試験)。したがって、SmPC に記載したように、デラマニドは食後に投与すべきである (2.7.1.3.3 参照)。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

臨床薬理試験の詳細な結果は 2.7.2 参照とした。

2.5.3.1 薬物動態

デラマニドの市販予定製剤は 50 mg 錠である。デラマニドの薬物動態に性差はなく、健康成人と OBR 併用下の MDR-TB 患者との間の違いも認められなかった。MDR-TB 患者に対し OBR 併用下でデラマニド 100 mg 1 日 2 回を食後経口投与した場合、デラマニドの投与後 4 時間の平均 (CV%) 最高血漿中濃度 (C_{max}) は 414 ng/mL (40%)、0 時間から 24 時間までの血漿中濃度 - 時間曲線下面積 (AUC_{24h}) は 7,925 ng·h/mL (38%)、平均濃度 (C_{av}) は 330 ng/mL (37.5%) であった (2.7.2.2.2 参照)。

2.5.3.1.1 反復投与/定常状態の薬物動態

同一の 1 日用量で、分割投与により 1 日の投与回数が増すと 1 日 1 回投与より定常状態の曝露量が高くなった。1 日量が 300 mg の場合、定常状態の曝露量は 300 mg 1 日 1 回よりも 100 mg 1 日 3 回 (2 倍) 及び 150 mg 1 日 2 回 (1.7 倍) で高かった (242-■-211 試験, 2.7.2.2.2.1.3.4 参照)。

2.5.3.1.2 分布

デラマニドはヒト血清蛋白との結合率が高く (99.5%以上)、高濃度でも結合能の飽和は認められない (5 µg/mL で $99.57 \pm 0.01\%$, 0.5 µg/mL で $99.54 \pm 0.00\%$)。各種ヒト蛋白と結合し、結合率は特にアルブミン及びヒトリボ蛋白 (超低比重リボ蛋白, 低比重リボ蛋白及び高比重リボ蛋白) で高く (97.3%以上)、ヒト $\alpha 1$ -酸性糖蛋白 (68.7%~87.9%) 及び γ -グロブリン (77.6~

97.1%) ではやや低く、そのばらつきは大きかった。代謝物である DM-6704, DM-6705 及び DM-6706 もヒト血清蛋白と高い結合率を示す（それぞれ 99.6%, 99.7%, 99.2%）（2.7.2.2.1.1 参照）。デラマニドは赤血球に対し親和性を示さなかった。

デラマニドの見かけの分布容積 (V/F) は大きく、用量増加に伴い 1,100 L から 3,800 L まで増加した。V/F の用量増加に伴う変化は F の変化と考えられた。この大きな分布容積は、多様な動物種で見られた良好な組織親和性（肺、脳等）を示唆するものであった（2.6.4 参照）。

2.5.3.1.3 代謝

デラマニドは広範に代謝され、血漿中に 8 種類の代謝物が同定された。健康成人及び MDR-TB 患者に対しそれぞれ最大 2 週間及び 6 ヶ月間、デラマニドを 1 日用量として 100~400 mg 反復投与した試験において代謝物濃度を測定した。3 つの代謝物 DM-6704, DM-6705 及び DM-6706 は反復投与の初期から認められたが、他の代謝物（DM-6717, DM-6718, DM-6720, DM-6721 及び DM-6722）の累積は遅かった。代謝物濃度は反復投与に伴い上昇し、6~10 週間後に定常状態に達した ($t_{1/2}$ は 134~424 時間)。定常状態における血漿中デラマニド及び 8 種類の代謝物濃度の総和に対する各化合物の濃度比は、デラマニドは 37%, DM-6705 は 17%, DM-6718 は 15%であった。

デラマニドは主にアルブミンにより代謝され、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリノ酸の存在下ではチトクローム P (CYP) によってもわずかに代謝される。デラマニドは CYP3A4 及び CYP1A1 で代謝されるが、主に CYP3A4 が関与するものと考えられる。代謝物 DM-6705 は基本的にアルブミンにより形成され、その後 DM-6704, DM-6706 及び DM-6720 に変換された。DM-6720 は更に DM-6718 に変換された。ヒトにおけるデラマニドの代謝プロファイルは、毒性試験や非臨床試験で用いた動物種におけるプロファイルと質的に類似していたが、種によって量的な差が認められた（2.6.4 及び 2.6.6 参照）。

2.5.3.1.4 排泄

デラマニドは尿中に排泄されないが、代謝物はわずかに尿中に排泄された（単回投与時の投与量の 3%未満）。デラマニド及び代謝物の大部分は糞中に排泄された（単回投与時の投与量の 89%）（2.7.2.3.1.1 参照）。

2.5.3.1.5 薬物相互作用

In vitro でデラマニドは、ヒト CYP1A2, CYP2C9 又は CYP3A4/5 に対して誘導作用を示さなかった。ヒト肝ミクロソームにおいて、デラマニド及び DM-6718 は 100 $\mu\text{mol/L}$ の濃度で CYP アイソザイムを阻害しなかったが、代謝物の DM-6704, DM-6705, DM-6706 及び DM-6720 は 100 $\mu\text{mol/L}$ で阻害することが示された（2.7.2.2.1.4 参照）。デラマニドは P 糖蛋白の基質ではなく、P 糖蛋白が関与するジゴキシン輸送に対して阻害作用を示さなかった（2.6.4.1.7 参照）。

デラマニドは、ヒトで併用投与した抗結核薬 Rifater（リファンピン、イソニアジド及びピラジナミド）とエタンブトールの曝露量に有意な影響を及ぼさなかった。エタンブトールの曝露量は 25%増加したが、臨床的に問題とされないと考えられた。

Rifater + エタンブトールとの併用によりデラマニドの曝露量は減少した（45%）。この減少は、

大量の錠剤を摂取したことによる吸収抑制と強力な CYP3A4 誘導剤であるリファンピシンによる CYP3A4 誘導との組み合わせによって生じた可能性がある¹⁸。しかしながら、結核薬耐性プロファイルからイソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド及びエタンブトールの組み合わせは、MDR-TB 患者においてデラマニドとは併用されない。

デラマニドは抗 HIV 薬 [テノホビル, Kaletra[®] (ロピナビル/リトナビル) 及びエファビレンツ] の曝露量に影響を及ぼさなかった。これら薬剤との併用で、デラマニドの曝露量は大きく変化しなかった (25%未満) が、Kaletra[®] との併用ではデラマニドの曝露量が若干 (24%) 増加し、代謝物の曝露量が増加した。OBR 併用下の MDR-TB 患者における共変量解析の結果、最も多く併用投与される OBR 薬はデラマニドの曝露量に重大な影響を及ぼさなかった。

結論として、ヒトでデラマニドとの併用による抗結核薬や抗 HIV 薬の血漿中濃度への影響はなかった。健康成人では、デラマニドとの併用による抗結核薬 (リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド又はエタンブトール) の曝露量への影響はなかったが、デラマニドの曝露量は減少した (最大 45%)。デラマニドの曝露量は、抗 HIV 薬テノホビル及びエファビレンツとの併用では変化しなかった (25%未満の差) が、抗 HIV 薬 Kaletra[®] (ロピナビル/リトナビル) との併用では若干増加した (24%)。抗 HIV 薬テノホビル, Kaletra[®] (ロピナビル/リトナビル) 及びエファビレンツと併用投与したデラマニドは、これらの薬物の曝露量に影響を及ぼさなかった (2.7.2.3.1.3 参照)。

2.5.3.1.6 特殊集団

性別によるデラマニドの薬物動態への影響はないことが示唆された。健康成人にデラマニド投与時のデラマニドの薬物動態は、日本人、白人及び中国人の間で差は認められなかった。また、OBR 投与中の MDR-TB 患者にデラマニド投与時の日本人と外国人のデラマニドの曝露量及び DM-6705 の C_{max} には、明らかな差異は認められなかった。 (2.7.2.3.3.1 参照)

デラマニドの薬物動態について、健康成人、薬剤感受性結核患者、MDR-TB 患者の間で差は認められなかった。 (2.7.2 参照)

2.5.3.2 薬力学

2.5.3.2.1 細菌学/作用機序

デラマニドの抗菌作用機序を、ウシ型結核菌 (*M. bovis* BCG) でのマイコバクテリア細胞壁成分であるミコール酸の合成を測定することにより検討した (2.4.2.1.1 参照)。デラマニドは、メトキシミコール酸及びケトミコール酸の合成を阻害した (IC₅₀ はそれぞれ 0.036 µg/mL 及び 0.021 µg/mL) が、*M. bovis* BCG の α ミコール酸は阻害しなかった。このことから、デラマニドがミコール酸合成を阻害することによって、マイコバクテリアに特異的に作用し、グラム陽性菌及びグラム陰性菌や腸内細菌叢には作用しないことが示唆された。

デラマニドは、エタンブトール、イソニアジド、ピラジナミド、リファンピシン、ストレプトマイシンといった臨床で使用されている抗結核薬に耐性を示す株を含む結核菌に対して活性を示した (2.4.2.1.2 参照)。また、デラマニドは臨床分離の結核菌に対しても同様の *in vitro* 活性を示し、薬剤感受性、多剤耐性、超多剤耐性の株で差は認められず、対照薬物よりもはるかに低い最

小発育阻止濃度を示した。また、ホルボール 12-ミリステート 13-アセテート（PMA）投与によってマクロファージ様細胞に分化したヒト急性単球性白血病細胞における細胞内結核菌に対して *in vitro* で活性を示した。更に、デラマニドは、嫌気状態で誘導されるドーマント株に対しても既存薬物より強い効果を示し、その効果はモルモットを用いた動物モデルにおいても確認された。全般的に、これら試験系におけるデラマニドの活性は、対照薬物よりも優れていた。

デラマニドは、対照薬物であるリファンピシン及びストレプトマイシンとは異なり、好気性細菌及び嫌気性細菌の標準株に対して活性を示さなかった（2.4.2.1.3 参照）。これらの結果から、デラマニドは、一般的な腸内細菌の抑制に伴う副作用が無く、結核の治療に有効である可能性が示唆される。デラマニドの代謝物は、抗マイコバクテリア活性や、好気性細菌及び嫌気性細菌の標準株に対する抗菌活性はきわめて弱かった（SmPC に記載）。

デラマニドの抗菌活性が高い特異性を有することから、多くの抗生物質で見られる、正常な腸内細菌叢に対する悪影響を避けることができ、患者の服薬遵守率が上昇する。また、承認されていない他の細菌感染に対する誤用を防ぐことができる。他の抗結核薬と作用機序が異なるため、デラマニドは交叉耐性を示す可能性はきわめて低い。

2.5.3.2.2 QT 間隔の解析

デラマニドとその代謝物である DM-6704、DM-6705 及び DM-6720 はヒト遅延逆流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルを阻害した。そこで、イヌ及びヒトの QT 間隔に及ぼす影響を検討した。

イヌの *in vivo* 試験において QT 間隔延長が認められた。39 週間反復投与毒性試験では、初回投与後には QT 間隔に対する影響は認められなかったが、投与継続により QT 間隔延長作用は出現し、投与 6 週以降観察された。

DM-6705 は QTc 延長に関与していることがわかっているが、ヒトでは投与開始後約 2 ヶ月まで血中濃度が定常状態に達しないため、健康成人で通常実施される Thorough QT/QTc 試験は実施できない。そこで、242-■■-204 試験において MDR-TB 患者を対象にデラマニド 100 mg 及び 200 mg 1 日 2 回 + OBR とプラセボ + OBR を 56 日間反復経口投与して QT 間隔に対するデラマニドの作用を検討した。この試験では、投与前及び投与 1, 14, 28 及び 56 日目の同じタイミングで連続的に実施する心電図等、Thorough QT/QTc 試験の主要評価項目を含む詳細な心電図モニタリングを実施した。初回投与後とデラマニド及び代謝物の定常状態後の作用を確実に判定できるよう、全ての心電図データを心電図中央解析施設に集めて計測し、盲検下で判読者が評価した。その結果、Fridericia の式を用いた補正 QT 間隔（QTcF）で延長が認められ、時間経過と共に延長の程度が増大した。QTcF の平均増加量は、投与 1 ヶ月時点ではデラマニド 100 mg 1 日 2 回で 6～9 msec、デラマニド 200 mg 1 日 2 回で 10～14 msec、投与 2 ヶ月時点ではデラマニド 100 mg 1 日 2 回で約 12 msec、デラマニド 200 mg 1 日 2 回で約 15 msec であり、日内変動はほとんど認められなかった。非盲検試験の 242-■■-208 試験で観察された QTcF に対する作用は、投与 56 日目を過ぎても 242-■■-204 試験で観察された作用を超えることはなかった。QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者は 4 例のみであった（2.7.4.4.2 参照）。QTc 評価の詳細を 2.5.5.7 に示す。いずれの試験でも、torsades de pointes は認められず、不整脈の誘発を示唆する事象は認められなかった。

デラマニドの臨床試験で認められた心イベントと QT の結果は、心臓専門医 ■■■■■ 及び

■によって評価され、生命を脅かす疾患である MDR-TB の患者にデラマニドを投与することによるベネフィットは、QT 延長という管理可能リスクを上回ると結論された [Cardiovascular Electrocardiographic Data Report (242-■-204) , Cardiovascular Electrocardiographic Data Report (242-■-208) , Delamanid Cardiac Safety Assessment Report] 。

2.5.4 有効性の概括評価

MDR-TB 患者におけるデラマニドの有効性及び安全性を確立するためのピボタル試験は、無作為化プラセボ対照試験の 242-■-204 試験である。また、242-■-208 試験及び 242-■-116 試験の結果からデラマニドの長期有効性及び最終治療転帰を評価した。242-■-208 試験は非盲検継続投与試験であり、242-■-204 試験を終了した患者に 6 ヶ月間デラマニドを非盲検で投与した。242-■-116 試験は非介入試験であり、242-■-204 試験の治験薬投与開始から 24 ヶ月間（すなわち、MDR-TB の標準治療期間）、臨床的・細菌学的データを収集した。また、上記の臨床試験の結果を統合解析することで、デラマニドの長期有効性を検討した。なお、242-■-204 試験に先立って、塗抹陽性の薬剤感受性肺結核患者を対象にした前期第Ⅱ相試験を 2 試験実施した。242-■-102 試験は予備試験で、242-■-101 試験（POC 前期第Ⅱ相試験）では、合併症のない、喀痰塗抹陽性の肺結核患者にデラマニドを 14 日間単独投与し、喀痰中 MTB 細菌量の減少を測定し、デラマニドの効果を評価した。

2.5.4.1 ピボタル試験（242-■-204 試験）

デラマニドの有効性は、二重盲検プラセボ対照比較試験である 242-■-204 試験で、プラセボと OBR の投与と、デラマニドと OBR の併用投与における 2 ヶ月時点の SCC の比較に基づいて検証した。この試験は、多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験である。患者は全て、喀痰培養陽性の MDR-TB と診断され、OBR の投与を受けた。患者は 3 群に無作為に割付けられ、OBR 併用下でプラセボ、デラマニド 100 mg 1 日 2 回、デラマニド 200 mg 1 日 2 回のいずれかが投与された。喀痰培養を毎週行い、2 ヶ月間の投与後に SCC を判定した。

有効性の主要評価項目は SCC であり、MGIT で喀痰培養結果を毎週評価し、MTB が陰性となり、更にその後 4 回連続して喀痰培養結果が陰性であり、かつ、その後の試験期間中いずれの喀痰も陽性ではなかった場合のみ SCC 達成とした。MGIT と評価方法は、242-■-204 試験に参加した全ての細菌検査施設で標準化した。

なお、242-■-204 試験で用いられている細菌学的検査の手順及び検査条件と、日本の実臨床における方法・手順を比較した結果を 2.7.3.2.1 に示した。本試験で採用されている試験方法は、国内 11 施設で行われている検査方法と同様に「結核菌検査指針 2007」で推奨されている方法に準拠していた。242-■-204 試験の治験施設における手順は実臨床と差異がないことが確認された。

主要解析は、投与開始前の空洞形成の有無で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel 検定を用いて、SCC を達成した患者の割合に対して実施した。

また、従来の固形培地法を用いた SCC も評価し、評価法が SCC の割合に影響を及ぼすか否かを検討した。3 投与群全てで SCC の割合は MGIT の方が低かったが、培地とは関係なく、デラマニドの優越性が示された。他の副次的評価項目は、投与開始前から初回及び持続的 SCC までの時間、投与開始前と比較した培養開始から MTB 陽性と判定されるまでの時間の変化量、SCC

の割合における用量反応性等であった。培養陽性までの時間は、喀痰中の MTB 細菌数と関連し、最終的に MDR-TB の長期的治療転帰と関連する^{19,20}。これは、デラマニドの殺菌作用に関する追加情報として測定した。

2.5.4.1.1 有効性の解析対象集団

有効性の主要解析対象集団は、MGIT により投与開始前に MDR-TB 喀痰培養陽性であった患者とした [modified intend-to-treat (MITT) -MGIT]。副次的解析の対象集団は、固形培地法により投与開始前に MDR-TB 喀痰培養陽性であった患者とした (MITT-Solid)。

9 カ国 (エストニア, ラトビア, 中国, エジプト, 日本, 韓国, ペルー, フィリピン, 米国) の 17 施設 (日本 2 施設) で計 481 例 (日本 12 例) の患者を無作為に割付け、治験薬を投与した。各解析集団で、3 投与群の患者数はほぼ同じであった (表 2.5.2)。

表 2.5.2 患者の内訳と解析対象集団 (242-204 試験)

解析対象集団	患者数			
	プラセボ + OBR	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR	合計
割付けられ治験薬投与を受けた患者 (安全性/ITT)	160	161	160	481
試験を完了した患者	145	143	146	434
MGIT での有効性 (MITT-MGIT)	125	141	136	402
治験実施計画書に適合した MGIT	104	120	112	336
固形培地での有効性 (MITT-Solid)	113	119	115	347
治験実施計画書に適合した Solid	93	100	99	292

ITT : intention to treat, MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube を用いた喀痰培養で治験薬投与前に MDR-TB 陽性であった無作為割付け患者, OBR : 最適な標準治療法, Solid : 固形培地を用いた喀痰培養で治験薬投与前に MDR-TB 陽性であった無作為割付け患者

<引用元 : 242-204 試験 CSR 表 1.1, 3.5.5, 3.5.6 及び 5.1.5>

治験薬投与期間は、全患者の 91%で 56 日間 (8 週間) であり、投与群間で大きな差は認められなかった。

治験薬投与開始前の人口統計学的データ及び抗結核治療歴に関して、投与群間で大きな差は認められなかった (表 2.5.3)。試験集団全体の平均年齢 [標準偏差 (SD)] は 36.3 (11.8) 歳であった。人種別にみると、アジア人 (53%) が最も多く、次いで白人 (20%) が多かった。患者の過半数 (67%) は男性であった。抗結核治療歴は全患者の 90%で、その治療期間は 30 日間以上であり、24%が第 1 選択薬及び第 2 選択薬を投与されていた。

表 2.5.3 ベースライン時の患者特性及び抗結核治療歴（242-204 試験, MITT-MGIT）

患者特性	患者数		
	プラセボ + OBR	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR
患者数	125	141	136
年齢(歳)			
平均(SD)	35.2 (10.9)	37.1 (11.9)	35.6 (11.5)
人種, n(%)			
白人	17 (13.6)	30 (21.3)	25 (18.4)
黒人	0	0 (0)	1 (0.7)
アジア人	70 (56.0)	73 (51.8)	75 (55.1)
その他	38 (30.4)	38 (27.0)	35 (25.7)
BMI			
平均(SD)	20.0 (3.5)	19.8 (3.7)	19.8 (3.9)
地域, n(%)			
欧州/地中海	16 (12.8)	30 (21.3)	23 (16.9)
アメリカ	39 (31.2)	39 (27.7)	38 (27.9)
北東アジア	25 (20.0)	29 (20.6)	28 (20.6)
東南アジア	45 (36.0)	43 (30.5)	47 (34.6)
抗結核治療歴, n(%)			
抗結核治療歴 30 日間超	113 (90.4)	130 (92.2)	122 (89.7)
第 1 選択薬のみ ^a	68 (54.4)	72 (51.1)	73 (53.7)
第 1 選択薬及び第 2 選択薬 ^b	23 (18.4)	39 (27.7)	27 (19.9)
疾患重症度, n(%)			
空洞形成なし	38 (30.4)	44 (31.2)	43 (31.6)
一側の空洞形成	60 (48.0)	60 (42.6)	56 (41.2)
両側の空洞形成	27 (21.6)	37 (26.2)	37 (27.2)

BMI：肥満指数，OBR：最適な標準治療法，SD：標準偏差

^a 第 1 選択薬：イソニアジド，リファンピシン，リファンピン，リファブチン，リファペンチン，ピラジナミド，エタンブトール，ストレプトマイシン。

^b 第 2 選択薬：アミカシン，カナマイシン，カプレオマイシン。

<引用元：2.7.3 表 2.7.3.2-3>

2.5.4.2 結核菌臨床分離株のデラマニドに対する感受性（国内外の異同）

242-204 試験に参加した患者から得られた MDR-TB 及び XDR-TB 臨床分離株並びに 2007～2012 年に国内で得られた臨床分離株に対するデラマニドの最小発育阻止濃度（MIC）を測定し，国内外における感受性を検討した。

その結果，242-204 試験で得られた MDR-TB 及び XDR-TB 臨床分離株（計 128 株）に対するデラマニドの MIC₉₀ は 0.008 µg/mL であった。また，近年国内で得られた MDR-TB 及び XDR-TB 臨床分離株（計 45 株）に対する MIC₉₀ も同様に 0.008 µg/mL であった。このことより，MDR-TB 及び XDR-TB 臨床分離株のデラマニドに対する感受性において国内外での差異は認められなかった（2.7.3.2.1.4 参照）。

2.5.4.3 最適な標準治療法（OBR）

OBR には多種の薬剤の組み合わせが使用されたが、個々の薬剤については 3 投与群間でほぼ同じであった（表 2.5.4）。各投与群で最も多く使用された薬剤はグループ 4 の薬剤（99%）であり、次いでグループ 3 の薬剤であった（96～98%）。最も使用頻度が低かったのはグループ 5 の薬剤であり、グループ 5 の単一薬剤においてはいずれの投与群でも患者の 6%を超える使用はなかった。

表 2.5.4 どれかの投与群で 10%以上の患者が使用した抗結核薬
（安全性解析対象集団）

薬剤 グループ/クラス/一般名	患者数（%）		
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド	
		デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)
グループ 1	132 (82.5)	131 (81.4)	131 (81.9)
抗マイコバクテリア薬			
エタンブトール	95 (59.4)	100 (62.1)	101 (63.1)
イソニアジド	10 (6.3)	17 (10.6)	13 (8.1)
ピラジナミド	120 (75.0)	118 (73.3)	119 (74.4)
グループ 2	157 (98.1)	158 (98.1)	156 (97.5)
全身投与抗菌薬			
ストレプトマイシン	24 (15.0)	18 (11.2)	24 (15.0)
アミカシン	11 (9.4)	12 (7.5)	12 (7.5)
カナマイシン	97 (60.6)	97 (60.2)	88 (55.0)
抗マイコバクテリア薬			
カプレオマイシン	39 (24.4)	42 (26.1)	41 (25.6)
グループ 3	156 (97.5)	155 (96.3)	157 (98.1)
全身投与抗菌薬			
ガチフロキサシン	12 (7.5)	7 (4.3)	10 (6.3)
レボフロキサシン	97 (60.6)	94 (58.4)	103 (64.4)
オフロキサシン	50 (31.3)	56 (34.8)	48 (30.0)
グループ 4	159 (99.4)	160 (99.4)	158 (98.8)
抗マイコバクテリア薬			
アミノサリチル酸	88 (55.0)	79 (49.1)	84 (52.5)
サイクロセリン	136 (85.0)	135 (83.9)	137 (85.6)
エチオナミド	49 (30.6)	49 (30.4)	51 (31.9)
プロチオナミド	101 (63.1)	101 (62.7)	97 (60.6)
グループ 5	30 (18.8)	26 (16.1)	23 (14.4)
アモキシシリン/クラブラン酸カリウム	8 (5.0)	5 (3.1)	7 (4.4)

OBR：最適な標準治療法

<引用元：2.7.3 表 2.7.3.2-6>

2.5.4.4 有効性の主要解析結果

OBR と併用投与したデラマニドは、プラセボ + OBR と比較して、統計学的に有意かつ臨床的

に意義のある MGIT による SCC の改善を示した。デラマニドを投与した 2 群（100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回）の SCC の割合は共にプラセボ群よりも高く、その差は統計学的に有意であった（プラセボに対して 100 mg で $p = 0.0083$ ，200 mg で $p = 0.0393$ ）（表 2.5.5）。SCC を達成した患者の割合は、デラマニド 100 mg 1 日 2 回で 45.4%，デラマニド 200 mg 1 日 2 回で 41.9%，プラセボで 29.6%であり、SCC 達成におけるデラマニド群の平均オッズ比は、プラセボ群に対して約 1.5 であった。

表 2.5.5 有効性の主要解析—SCC を達成した患者
(MITT-MGIT, 242-204 試験)

パラメータ	患者数		
	プラセボ + OBR	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR
全患者数	125	141	136
SCC を達成した患者, n(%)	37 (29.6)	64 (45.4)	57 (41.9)
プラセボに対するオッズ比	-	1.534	1.416
オッズ比の 95% CI	-	(1.107; 2.124)	(1.012; 1.980)
p 値 (対プラセボ)	-	0.0083	0.0393

CI : 信頼区間, OBR : 最適な標準治療法

<引用元 : 242-204 試験 CSR CT 5.1.2>

主要評価項目（56 日目に MGIT による SCC を達成した患者の割合）に関して、欠測データに対する補完方法が異なる手法 [last observation carried forward (LOCF) 及び Observed Case (OC)] や異なる解析対象集団 [per protocol (PP)] を用いて実施した感度分析では、デラマニド + OBR 群とプラセボ + OBR 群の間の統計学的有意差は同程度であり、一貫した結果が得られた。

治験を実施した地域や投与開始前の胸部 X 線における空洞形成の有無は、MGIT による 57 日目の SCC に影響を及ぼさなかった。

2.5.4.5 有効性の副次的解析結果

2.5.4.5.1 固形培地法の結果を用いた解析

固形培地法による SCC の解析結果は、MGIT による結果と一致していた（表 2.5.6）。

表 2.5.6 有効性の副次的解析—固形培地法による SCC を達成した患者（MITT-Solid, 242-XXXX-204 試験）

	患者数		
	プラセボ + OBR	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR
全患者数	113	119	115
SCC を達成した患者, n(%)	38 (33.6)	64 (53.8)	75 (65.2)
プラセボに対するオッズ比	-	1.599	1.939
オッズ比の 95% CI	-	(1.175; 2.177)	(1.449; 2.595)
p 値 (対プラセボ)	-	0.0021	<0.0001

CI : 信頼区間, OBR : 最適な標準治療法

<引用元 : 242-XXXX-204 試験 CSR CT 5.2.2>

MGIT を用いた解析と同様に、固形培地法で MDR-TB 陰性化を達成した患者の割合に関して、異なる欠測データ補完法の LOCF 及び OC や PP 解析対象集団を用いて実施した感度解析では、デラマニド + OBR 群における SCC 達成患者の割合はプラセボ + OBR 群よりも高く、その差は統計学的に有意で臨床的意義のあるものであった。

242-XXXX-204 試験における有効性解析の結果は MGIT と固形培地で同様であったが、3 投与群全てで MGIT の SCC の割合は固形培地のそれよりもやや低かった。この MGIT と固形培地の結果の違いは、2 種類の培地が持つ感度の違いを反映していると考えられ、242-XXXX-204 試験において観察された MGIT と固形培地におけるデラマニド各用量群での SCC 達成率の差はばらつきによるものと考えられた（2.7.3.2.1.6.2.2 参照）。

2.5.4.5.2 喀痰培養陰性化（SCC）までの時間

MDR-TB 患者での SCC までの時間について、空洞形成の有無で層別化した log-rank 検定を用いた生存解析を実施してデラマニド + OBR 群とプラセボ + OBR 群を比較した。より早期に SCC を達成する「ハザード比（HR）」は、プラセボ群に比べ両デラマニド群で有意に高かった。デラマニド 100 mg 群対プラセボ群では HR 1.856（95% CI : 1.255～2.745）, p = 0.0011, デラマニド 200 mg 群対プラセボ群では HR 1.849（95% CI : 1.246～2.743）, p = 0.0013 であった。

Kaplan-Meier 曲線では、デラマニドの曲線は投与 1 ヶ月後までにプラセボの曲線と分離し、その差は次の 1 ヶ月間で徐々に拡大した（図 2.5.1）。

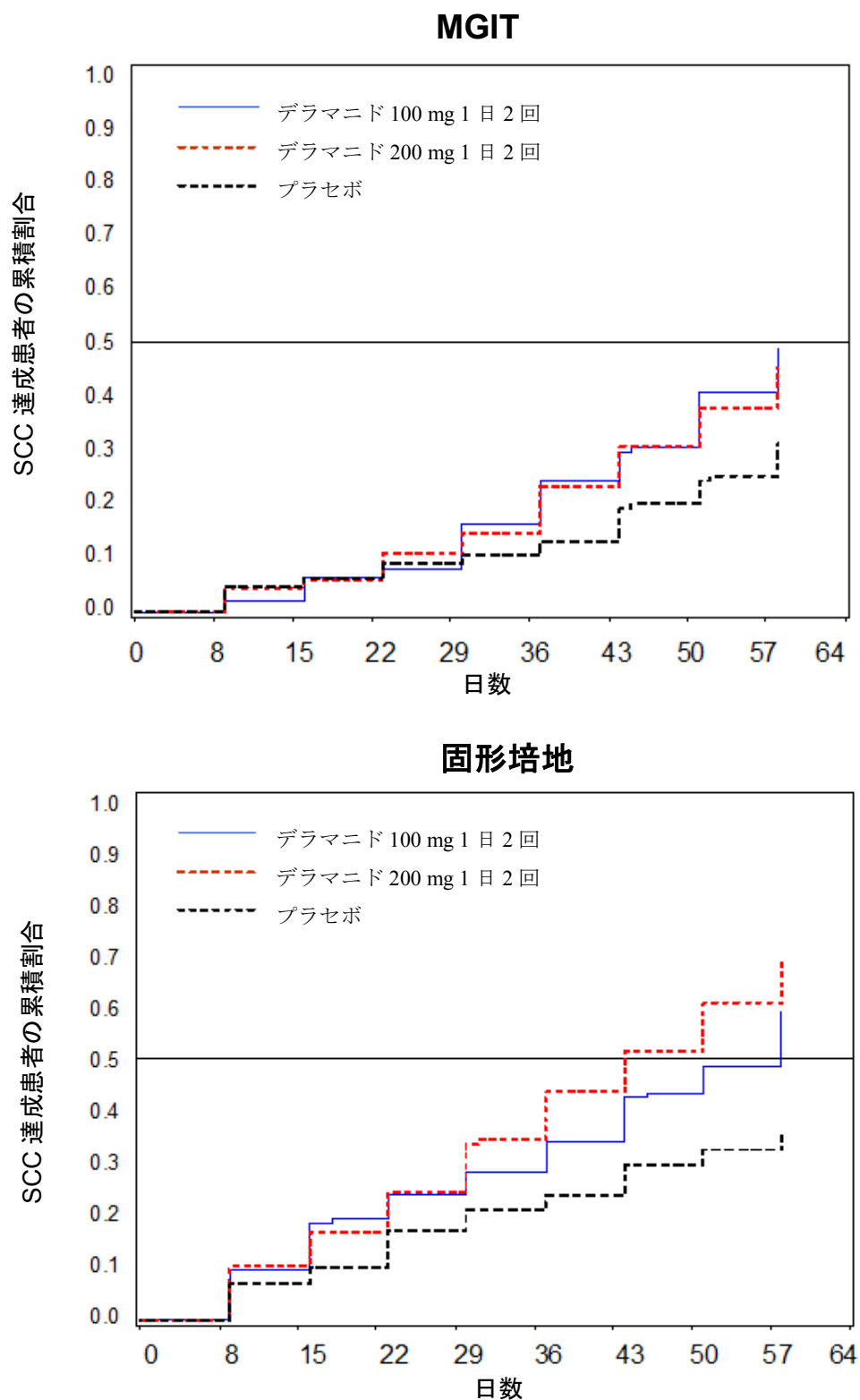


図 2.5.1 SCC までの時間 (242-204 試験)

MGIT : Mycobacteria Growth Indicator Tube[®], SCC : 喀痰培養陰性化
 <引用元 : 2.7.3 図 2.7.3.2-2 及び図 2.7.3.2-3>

2.5.4.5.3 培養陰性患者の割合

有効性の副次的解析では、厳密に定義していない SCC の判定基準に基づく 2 ヶ月時点の SCC の投与群間比較も実施した。すなわち、57 日目に培養陰性であった患者の割合と 57 日目及び 84 日目に培養陰性であった患者の割合を検討した。これら全ての副次的解析の結果は、有効性の主要解析と同様の結果であった（2.7.3.2.1.6.2.6 参照）。

2.5.4.5.4 重回帰分析による転帰の予測因子

SCC と関連する独立因子を同定するために、242-■■-204 試験の患者集団において一連の重回帰分析を実施した。デラマニドの曝露により、100 mg + OBR では 57 日目までに SCC を達成する可能性が 1.3 倍以上となった（ $p = 0.04$ ）。投与（デラマニド対プラセボ）が転帰の強力な独立予測因子であることを示すこの結果は、試験の主要評価項目と同様の結果であった（2.7.3.2.1.6.2.5 参照）。

2.5.4.6 最終治療転帰の統合解析

2.5.4.6.1 背景

MDR-TB に対するデラマニドの有効性評価の中核として、242-■■-204 試験に組み入れられた MDR-TB 患者の初回投与から 24 ヶ月目までの持続的な菌陰性化及び最終治療転帰について、242-■■-208 試験及び 242-■■-116 試験の結果も用いて統合解析を実施した。この統合解析は事後解析であるが、結果は客観的な細菌学的データに基づいており、デラマニドの長期有効性を評価するために重要である。

242-■■-116 試験で同意が得られた患者に対し、MDR-TB の全治療期間における細菌学的データや最終治療転帰等、医療記録に定期的に記録された臨床データを収集した。

242-■■-204 試験の終了後、全ての患者は非盲検試験である 242-■■-208 試験へ参加でき、OBR を用いた 24 ヶ月間の MDR-TB 治療期間中に、更に 6 ヶ月間デラマニド 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回が OBR と共に投与された。242-■■-204 試験で投与 2 ヶ月時点の SCC 達成を確認するためにデラマニド投与終了後 4 週間以上の観察期間が必要であった（この期間も MDR-TB に対する OBR は継続した）ため、患者をすぐに 242-■■-208 試験に組み入れることはできなかった。242-■■-204 試験終了後 30 日以内に患者を 242-■■-208 試験に組み入れ、デラマニドの投与を継続する予定であったが、いくつかの国では規制当局による 242-■■-208 試験実施の承認が遅れ、一部の患者ではデラマニドが投与されない期間が更に長くなった。通常の MDR-TB 治療では 1 種類以上の薬剤の中断はまれではなく（主に有害作用が原因で中断される）、頻繁な調節が必要となることから、2 年間の投与期間中に 80%の服薬遵守を保つことが MDR-TB 治療の目標と考えられている。2 ヶ月間投薬が中止されると 92%の服薬遵守となることから、本試験の一部の患者でデラマニドが投与されない期間が長くなったことは結果の解釈に影響しないと考えられる。

2.5.4.6.2 評価項目

最終治療転帰は、治療終了時の患者の臨床状態（喀痰培養状態を含む）に基づき、患者の担当医によって判断された。MDR-TB 治療転帰の定義を以下に示す。

良好な治療転帰

- 治癒：治療を完了し、治療の最終 12 ヶ月間で 5 回以上連続して喀痰培養陰性を示した患者
- 治療完了：治療を完了したが、治療の最終 12 ヶ月間に実施した喀痰培養が 5 回未満であった患者

良好でない治療転帰

- 死亡：MDR-TB 治療中に何らかの原因で死亡した患者
- 治療失敗：治療の最終 12 ヶ月間に実施した 5 回の喀痰培養で 2 回以上陽性を示したか、最後の 3 回の喀痰培養で 1 回陽性を示した患者
- 治療不履行：医師の承諾なしに 2 ヶ月以上連続して治療を中断した患者（理由を問わない）（WHO ガイドライン）

死亡は患者の最終治療転帰の評価に含まれ、良好でない転帰（治療失敗、死亡、又は治療不履行）と見なされるが、この統合解析では、重大な臨床エンドポイントである死亡については個別に検討した。

SCC の持続は、患者が最初に喀痰培養陰性を示してから 28 日後以降に再び陰性を示し、更に 1 回以上陰性を示した後、24 ヶ月間の追跡調査の残りの期間に喀痰培養陽性が 1 回も確認されなかった場合と定義する。SCC の持続に関するこの定義は、WHO ガイドラインに準拠している。

2.5.4.6.3 解析対象集団

242-■■-208 試験及び 242-■■-116 試験はピボタル試験である 242-■■-204 試験で無作為化された患者を対象としたため、242-■■-204 試験の解析対象集団（intent-to-treat, n = 481）は全ての統合解析の基礎となり、242-■■-204 試験に組み入れられて 1 回以上治験薬（デラマニド又はプラセボ）を投与された全ての MDR-TB 患者を含む。この集団は、242-■■-208 試験及び 242-■■-116 試験への参加に同意したか否かに基づいて、複数の下位集団に分類された。

非介入試験である 242-■■-116 試験では、242-■■-204 試験で無作為化された患者を対象に、OBR を用いた全治療期間（最大 24 ヶ月間）の細菌学的データと他の関連する臨床データを収集した。242-■■-116 試験のデータは、WHO の推奨する MDR-TB 管理の原則・手順を遵守できる医療施設から収集した。また、242-■■-116 試験では、242-■■-208 試験に参加した患者のデータや、242-■■-204 試験終了後に 242-■■-208 試験の参加を希望せず OBR のみの治療を受けた患者のデータを収集した。242-■■-204 試験及び 242-■■-208 試験に参加した期間を除き、242-■■-116 試験では固形培地のみを用いて細菌学的データを収集した。242-■■-204 試験で無作為化された 481 例のうち、421 例（87.5%）が 242-■■-116 試験における 2 年間の追跡調査に同意し、最終治療転帰の評価を受けた。

なお、データの品質管理の観点から、ラトビア 12 例、日本 11 例、合計 23 症例のデータを除外した解析結果も示すこととした。除外した症例の詳細は表 2.7.6.4.4-1 及び表 2.7.6.4.4-2 に示した。この場合、評価対象となる症例数は 402 例（83.6%）となった。

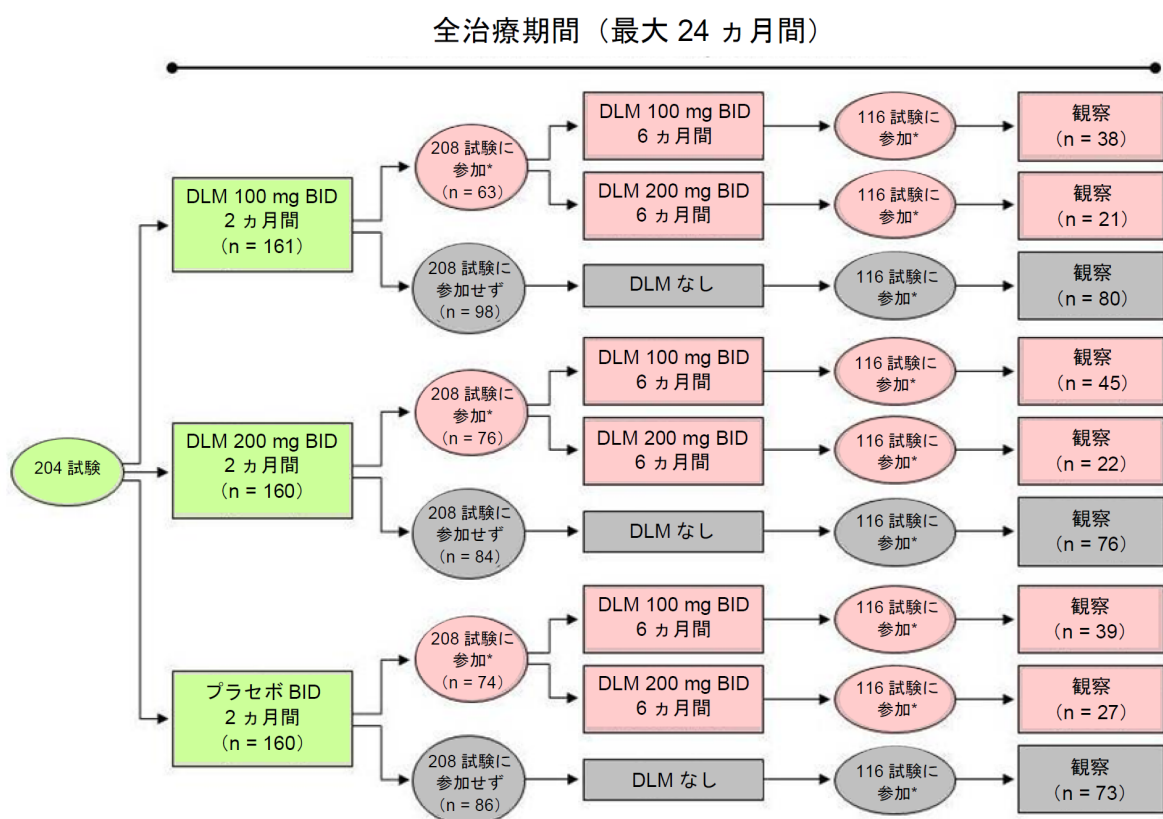


図 2.5.2 242-204 試験、242-208 試験及び 242-116 試験における intent-to-treat 集団のフローチャート

BID : 1 日 2 回 ; DLM : デラマニド

<引用元 : Position Paper on Combined Analysis>

各投与群の患者数が少なかったため、各群の患者数を増やし結果の結論を強化するために、下位集団をデラマニド投与が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下のグループに分けて、統合解析を実施した。

長期有効性解析は、デラマニドを 6 ヶ月以上投与された患者に焦点を当てている。242-208 試験に参加した患者は 6 ヶ月間デラマニドを投与されたため、その患者が 242-204 試験で 2 ヶ月間デラマニドを投与されていた場合、242-204 試験と 242-208 試験の間の期間は様々であるが、デラマニドの総投与期間は 8 ヶ月間となる。242-204 試験でプラセボが投与されていた場合、デラマニドの総投与期間は 6 ヶ月となる。長期有効性の主要解析では、この 2 つのグループの人口統計学的及びベースラインの特性が一致しており、最終治療転帰及び SCC の持続に関する結果が似ている場合に、両下位集団を統合することができた (Position Paper on Combined Analysis)。また、統合解析では、100 mg 1 日 2 回 + OBR 群と 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群の最終治療転帰と SCC の持続に大きな差がないことが確認された。長期有効性は、XDR-TB 患者についても同様に評価した。

2.5.4.6.4 長期有効性（最終治療転帰と SCC の持続）

最終治療転帰の解析結果から、デラマニドの有効性が明確に示された。すなわち、治療終了までに良好な治療転帰を示した患者の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群

(74.5% ; 95% CI : 67.7~80.5) で、デラマニドを 2 ヶ月以下投与された（全く投与されなかった患者を含む）群（55.0% ; 95% CI : 48.3~61.6）よりも、臨床的かつ統計学的に有意に（95% CI の重複なし）高かった（表 2.5.7）。

なお、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）の施設で実施された 23 例を除外した結果を以下に示す。治療終了までに良好な治療転帰を示した患者の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群（77.3% ; 95% CI : 70.4-83.2）で、デラマニドを 2 ヶ月以下投与された（全く投与されなかった患者を含む）群（55.4% ; 95% CI : 48.6-62.1）よりも、臨床的かつ統計学的に有意に（95% CI の重複なし）高かった（表 2.5.8）。

この結果の臨床的重要性は、死亡率（理由を問わない）によって確認された。デラマニド 1 日 2 回投与の期間が 6 ヶ月以上であった群（死亡 2 例，1%）では、2 ヶ月以下であった群（死亡 19 例，8.3%）よりも死亡率が低く、その差は統計学的に有意であった。

同様に、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）の施設で実施された 23 例を除外した結果を以下に示す。デラマニド 1 日 2 回投与の期間が 6 ヶ月以上であった群（死亡 2 例，1.1%）では、2 ヶ月以下であった群（死亡 18 例，8.1%）よりも死亡率が低く、その差は統計学的に有意であった。

表 2.5.7 投与期間が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下であった患者の最終治療転帰及び死亡

デラマニド曝露	116 試験参加に同意した患者 (ITT)	24 ヶ月時点の転帰			
		良好		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上 ^a	192	143 (74.5)	67.7-80.5	2 (1.0)	0.1-3.7
2 ヶ月以下 ^b	229	126 (55.0)	48.3-61.6	19 (8.3)	5.1-12.7
2 ヶ月以下のうち、デラマニドなし	73	42 (57.5)	-	6 (8.2)	-

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

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

CI : 信頼区間, ITT : intention-to-treat

<引用元 : Position Paper on Combined Analysis>

表 2.5.8 投与期間が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下であった患者の最終治療転帰及び死亡（再解析結果）

デラマニド曝露	116 試験参加に同意した患者 (ITT)	24 ヶ月時点の転帰			
		良好		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上 ^a	176	136 (77.3)	70.4-83.2	2 (1.1)	0.1-4.0
2 ヶ月以下 ^b	222	123 (55.4)	48.6-62.1	18 (8.1)	4.9-12.5
2 ヶ月以下のうち、デラマニドなし	71	41 (57.7)	-	6 (8.5)	-

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

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

CI : 信頼区間, ITT : intention-to-treat

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

2.5 臨床に関する概括評価

XDR-TB 患者の割合は、デラマニド投与期間が 6 ヶ月以上であった群 (44/194 例) の方が 2 ヶ月以下であった群 (12/229 例) よりも明らかに高かった。XDR-TB 患者における良好な治療転帰の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群で 61.4% (27/44 例; 95% CI: 45.5~75.6) , 2 ヶ月以下の群で 50.0% (6/12 例; 95% CI: 21.1~78.9) であった。また、XDR-TB 患者の死亡 (理由を問わない) は、デラマニド投与期間が 2 ヶ月以下の群 (死亡 3 例) よりも 6 ヶ月以上の群 (死亡なし) で有意に少なかった ($p < 0.001$) (表 2.5.9)。

MDR-TB 患者と同様に、データの品質管理の観点からラトビア (12 例) 及び日本 (11 例) の施設で実施された 23 例を除外した結果を以下に示す。XDR-TB 患者の割合は、デラマニド投与期間が 6 ヶ月以上であった群 (38/176 例) の方が 2 ヶ月以下であった群 (11/222 例) よりも明らかに高かった。XDR-TB 患者における良好な治療転帰の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群で 68.4% (26/38 例; 95% CI: 53.8~83.2) , 2 ヶ月以下の群で 45.5% (5/11 例; 95% CI: 16.0~74.9) であった。また、XDR-TB 患者の死亡 (理由を問わない) は、デラマニド投与期間が 2 ヶ月以下の群 (死亡 3 例) よりも 6 ヶ月以上の群 (死亡なし) で有意に少なかった ($p < 0.001$) (表 2.5.10)。

表 2.5.9 デラマニド 1 日 2 回の投与期間が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下であった XDR-TB 患者の最終治療転帰及び死亡

デラマニド曝露	全患者 (ITT) N	24 ヶ月時点の転帰			
		良好 ^a		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上	44	27 (61.4)	45.5-75.6	0 (0)	-
2 ヶ月以下	12	6 (50.0)	21.1-78.9	3 (25.0)	5.5-57.2
合計	56	33 (58.9)	45.0-71.9	3 (5.4)	1.1-14.9

ITT: intention-to-treat

^a 治療成功に関する WHO の定義に従って、良好な転帰のカテゴリーは、治癒又は治療完了の基準を満たした患者から構成された。

<引用元: Position Paper on Combined Analysis>

表 2.5.10 デラマニド 1 日 2 回の投与期間が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下であった XDR-TB 患者の最終治療転帰及び死亡 (再解析結果)

デラマニド曝露	全患者 (ITT) N	24 ヶ月時点の転帰			
		良好 ^a		死亡	
		n (%)	95% CI	n (%)	95% CI
6 ヶ月以上	38	26 (68.4)	51.3-82.5	0 (0)	-
2 ヶ月以下	11	5 (45.5)	16.7-76.6	3 (27.3)	6.0-61.0
合計	49	31 (63.3)	48.3-76.6	3 (6.1)	1.3-16.9

ITT: intention-to-treat

^a 治療成功に関する WHO の定義に従って、良好な転帰のカテゴリーは、治癒又は治療完了の基準を満たした患者から構成された。

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

治療終了までに SCC の持続を達成した患者の割合は、デラマニド投与期間が 6 ヶ月以上であった群で 90.9% (130/143 例) , 2 ヶ月以下であった群で 70.9% (112/158 例) であった。これらの結果から、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された患者では、デラマニドを全く投与されなかったか投与期間が 2 ヶ月のみであった患者と比較して SCC の持続が増加し、この結果は意味がありかつ臨床的に重要であることが示された。

全治療期間における SCC の持続までの時間を示す Kaplan-Meier 曲線からは、デラマニド 1 日 2 回の投与期間が 6 ヶ月以上であった患者と 2 ヶ月以下であった患者の曲線が明確に離れることが示された (図 2.5.3) 。投与期間が 6 ヶ月以上であった群における SCC の持続の確率は、投与期間が 2 ヶ月以下の群と比較して、3 ヶ月目 (84 日目) から高くなり、約 11 ヶ月目に両群の曲線が比較的プラトーになってからも高いレベルを維持した。この結果から、6 ヶ月以上デラマニドを投与された患者の SCC 達成が加速したことが示された。また、SCC の持続を達成する確率は、3 ヶ月時点で、デラマニドの投与期間が 2 ヶ月以下であった患者よりも 6 ヶ月以上であった患者の方が明らかに高く、治療期間を通じて高いままであった。

なお、データの品質管理の観点からラトビア (12 例) 及び日本 (11 例) の施設で実施された 23 例を除外した場合は、SCC の持続を達成した患者の割合は、デラマニド投与期間が 6 ヶ月以上であった群で 91.7% (122/133 例) , 2 ヶ月以下であった群で 72.1% (111/154 例) であった。

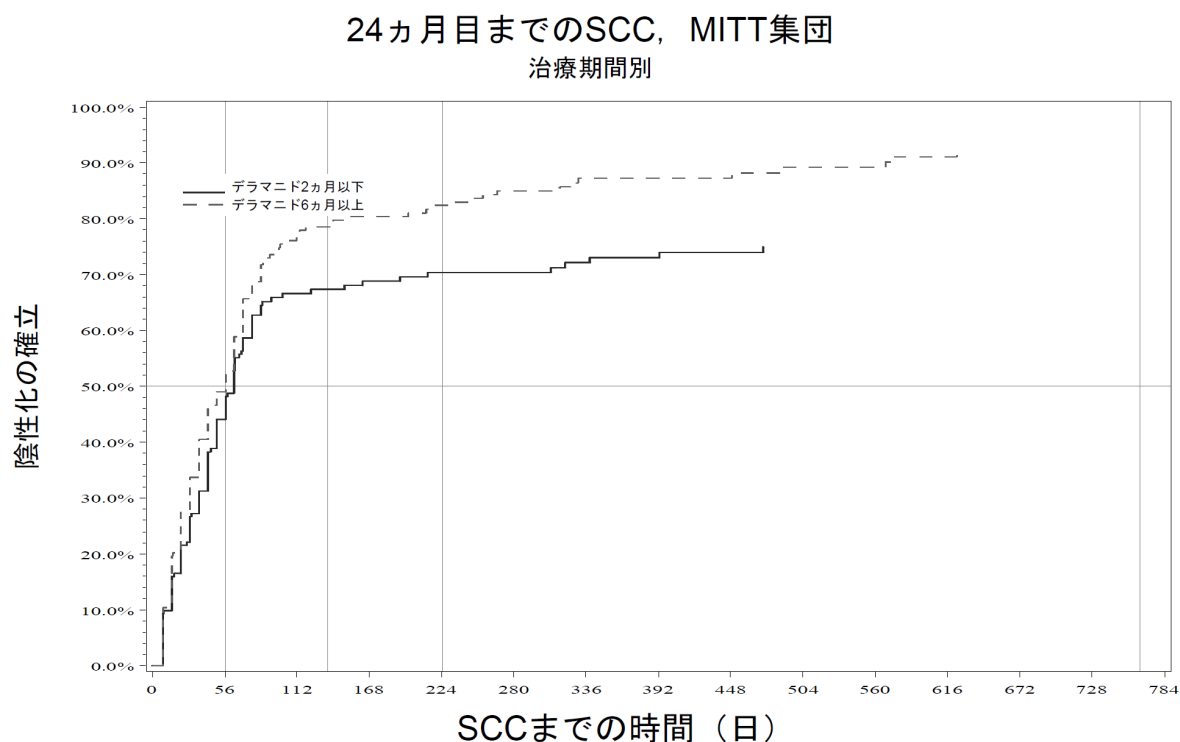


図 2.5.3 デラマニド投与期間が 6 ヶ月以上又は 2 ヶ月以下であった患者における治療期間中 (24 ヶ月間) の SCC の持続に関する Kaplan-Meier 解析

<引用元 : Position Paper on Combined Analysis>

XDR-TB 患者で SCC の持続を達成した患者の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群で 77.5%，2 ヶ月以下であった群で 41.7%であった。

同様に、データの品質管理の観点からラトビア（12 例）及び日本（11 例）の施設で実施された 23 例を除外した場合は、SCC の持続を達成した患者の割合は、デラマニドを 1 日 2 回 6 ヶ月以上投与された群で 80.6%，2 ヶ月以下であった群で 36.4%であった。

2.5.4.7 特殊集団における有効性

デラマニドの臨床試験はいくつかの異なる患者集団で実施されたが、薬物動態、薬力学、臨床の有効性において、性別、人種、年齢（成人）、軽度又は中等度の腎又は肝機能障害による明らかな差は認められなかった。世界的に MDR-TB 患者は少なく、臨床試験データベースも小さいため、臨床試験のサブグループ間で比較は行わなかった。高齢者（65 歳以上）、小児、及び青年（18 歳未満）における有効性は確立されていないことを添付文書に記載する予定である。現在、これらの特殊集団を対象とした臨床試験は実施していないので、有効性又は安全性に差があると考え薬理学的根拠はないが、医学的ニーズがきわめて高いため、このような患者に対する治療は十分注意して行われるべきである。

2.5.4.7.1 日本人集団における有効性

日本人症例 12 例のうち、242-■-204 試験の有効性主要評価項目（MITT-MGIT）の評価対象となったのは 8 例で、うち 3 例が 2 ヶ月以内に SCC を達成した。この 3 例のうち 1 例（被験者番号 1282）は XDR-TB であり、2 ヶ月以内に SCC を達成した。

最終治療転帰については 242-■-204 試験に参加した日本人症例 12 例のうち、11 例が 242-■-116 試験に登録され ITT 集団での評価対象となった。WHO ガイドラインでは菌陰性化後 18 ヶ月治療することとし、最初の治癒判定を 24 ヶ月目に行うこととしている⁷。この時点で、継続的な菌陰性化が治療終了前 12 ヶ月で 5 回以上連続して認められた場合は“治癒”と判定される（WHOm 基準）。この WHOm 基準で判定すると、デラマニドを 6 ヶ月以上投与した 7 例のうち、6 例（85.7%）が良好な治療転帰となり、デラマニド 2 ヶ月以下の投与症例に比べて良好であった。これは同じ WHOm 基準で全体集団の解析を行ったとき（83.9%，161/192 例）と同等の結果であった（2.7.3.3.6.2 参照）。

日本人集団でも有効性が確認され、その短期・長期有効性において全体集団と大きな差異はなかった。

2.5.4.8 耐性の出現

マイコバクテリアのデラマニドに対する耐性の機序として、補酵素 F₄₂₀ の 5 つの遺伝子のうち 1 つ以上の変異により耐性化が生じることが確認されている。デラマニドに対する標準株 H37Rv 株の自然耐性菌出現頻度は *in vitro* で約 6.44×10^{-6} ～ 4.19×10^{-5} であった（2.4.2）。これは、リファンピシンの出現頻度より高かったが、イソニアジドのそれと同程度であった。

242-■-208 試験では、4 例（4/205 例，2.0%）の患者にデラマニドに対する耐性が発現していた。デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群では 26 週目と 14 週目に 1 例ずつ、デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群の 2 例は 22 週目（1 例）と 4，14 週目及び中止時（1 例）に発現した。

0.2 µg/mL のデラマニドを含有した Middlebrook 7H11 培地を用いた比率法によりデラマニドに対する感受性検査を実施した。検査は、ベースライン、4、10、14、18、22 及び 26 週目、早期中止時（該当した場合）に採取された培養陽性検体に対して実施した。耐性の定義は、デラマニド添加の培地で見られたコロニー数が、デラマニド非添加の培地で見られたコロニー数の 1%を超える場合とした。デラマニドの感受性を判定するブレイクポイントを決定するにはデータはまだ十分ではない。

- *In vitro* で得られた *M. tuberculosis* 耐性分離株におけるデラマニドの最小発育阻止濃度は全て 100 µg/mL を超えていた（大塚試験報告書 No. 020992）。

耐性菌発現リスクを最小とするために、デラマニドは Responsible Access Program 下で使用される（すなわち、WHO が推奨するように、有効な OBR 下の MDR-TB 患者のみに投与される）予定である。また、感染症、肺疾患、又は結核治療のいずれかを専門とする医師がデラマニドを投与することが推奨される。

2.5.4.9 100 mg 1 日 2 回投与とする根拠

添付文書に示す用法・用量設定の根拠については、”Position Paper on Use of Delamanid 100 mg BID for 6 months for the treatment of MDR-TB”に詳細を示す。

用量設定のために、ピボタル試験である 242-■■■-204 試験の結果に基づいて、デラマニドの殺菌作用と患者のデラマニド曝露量との関連性を解析した。殺菌効果は、各患者における主要評価項目である SCC（陰性化/非陰性化）と患者の一日あたりの菌量の減少を示す陽性までの時間（TTP；喀痰中の菌量が多いほど試験管内で培養したときの菌陽性化までの時間は短い）の勾配の両方を用いて患者ごとに解析した。デラマニドの曝露量は、定常状態の AUC_{24h} を用いた。曝露量の増加と有効性の増加が相関しなかったことから、242-■■■-204 試験のデラマニド曝露量は、最大効果の閾値（その曝露量を超えてもそれ以上殺菌作用が増加しない曝露量）を上回っていたことが示された。したがって、デラマニド曝露量の差は、殺菌効果（陰性化/非陰性化や TTP で測定される菌量の減少）の差の決定要因とはならないと考えられる。242-■■■-204 試験での曝露量を達成する限り、それぞれの患者における効果の差を説明するためには、その他の要因、例えば患者の状態（空洞形成）、併用 OBR とそれに関連する感受性又は MDR-TB の罹病期間等を考慮しなければならない。

また、デラマニドの殺菌効果の解析に基づく、100 mg 1 日 2 回投与と 200 mg 1 日 2 回投与の結果に差は認められず、いずれもプラセボ投与と比較して臨床的かつ統計学的に有意に優れていた。200 mg 1 日 2 回投与の曝露量 [平均 AUC_{24h} (CV%) = 11,837 (33.6%)] は 100 mg 1 日 2 回投与 [平均 AUC_{24h} (CV%) = 7,925 (37.5%)] と比較して約 50%高かったが、有効性の評価項目（SCC 又は TTP の傾き）で 2 つの用量に差は認められなかった。この結果は、242-■■■-204 試験の 2 ヶ月時点で測定された曝露量が最大有効性の閾値を上回っていたと思われるという結論と一致している。そこで、デラマニド前期第Ⅱ相試験の結果を用いて閾値を評価した。本試験では、喀痰の CFU を毎日測定することによってデラマニドの殺菌作用を評価し、試験期間の 14 日

間における 1 日当たりの Log CFU の変化量の傾きとして表した。その結果、最大殺菌効果に対する AUC_{24h} の閾値は 3,500～5,500 ng·h/mL であった。

デラマニドの殺菌効果の持続性は、242-■-204 試験開始後 20～24 ヶ月の MDR-TB 治療終了時に、デラマニドの投与期間が 6 ヶ月以上であった群と 2 ヶ月以下であった群の最終 SCC の持続で評価した。SCC が持続した患者の割合は、デラマニド 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回 + OBR を 6 ヶ月以上投与された群 (90.9%) で、デラマニドの投与が 2 ヶ月又は OBR のみであった群 (70.9%) よりも顕著に高かった。また、2 ヶ月時点の有効性の結果と同様に、デラマニド 200 mg 1 日 2 回投与時の SCC が持続した患者の割合 (83.6%) は、デラマニド 100 mg 1 日 2 回投与 (95.5%) よりも高くなかった。これらの結果は、データの品質管理の観点からラトビア (12 例) 及び日本 (11 例) の施設で実施された 23 例を除外した場合も同様であった [SCC が持続した患者の割合 ; 6 ヶ月以上であった群 : 91.7% (122/133 例) , 2 ヶ月以下であった群 : 72.1% (111/154 例)] 。

以上の解析結果は、MDR-TB 治療として OBR 併用下でデラマニド 100 mg 1 日 2 回を 6 ヶ月間投与するという申請用法・用量を支持する根拠となるものである。

2.5.5 安全性の概括評価

安全性は、健康成人を対象とした 12 試験と結核患者を対象とした 5 試験で評価した。結核患者を対象とした 5 試験のうち、2 試験は合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者、2 試験は MDR-TB 患者、1 試験は従来の治療に抵抗性を示す MDR-TB 患者を対象とした。デラマニドの安全性プロファイルは二重盲検プラセボ対照比較試験の 242-■-204 試験及び 6 ヶ月間非盲検試験の 242-■-208 試験の結果に重点を置いて記述した。242-■-204 試験では全患者に対して OBR 併用下で、デラマニド 100 mg 1 日 2 回及び 200 mg 1 日 2 回の 2 用量の安全性をプラセボと比較した。また、継続投与試験である 242-■-208 試験における安全性の結果は、本剤の 6 ヶ月間投与を裏付けるものであった。他の試験の安全性の結果については、関連がある箇所に簡潔に示した。安全性に関する詳細な結果は、2.7.4 参照及び個々の治験総括報告書に示した。

2.5.5.1 患者集団と曝露量

20■年■月■日時点で、世界中でデラマニドの試験に登録された 1,231 例のうち 887 例にデラマニドが経口投与された。デラマニドを投与された 887 例の内訳は、MDR-TB 患者 395 例、合併症のない薬剤感受性結核患者 60 例、健康成人 422 例、従来の治療法に抵抗性を示す MDR-TB 患者 10 例であった。日本では計 71 例にデラマニドが投与された。

242-■-204 試験及び 242-■-208 試験では、治験薬と共に OBR を投与した。242-■-204 試験の平均曝露期間は 3 投与群で同様で (52～53 日) , 各群の患者の 90% で 30 日間を超えていた (表 2.5.11) 。デラマニドの平均累積投与量は、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 10.39 g, デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 21.06 g であった。

242-■-208 試験では、ほとんどの患者 (84.5%) が 180 日を超えてデラマニドの投与を受け、約 45% の患者で累積投与量が 36.6 g 以上であった。この値は、申請用量から算出した累積投与量よりもわずかに高かった。

242-■-204 試験及び 242-■-208 試験の両方に参加することにより、デラマニドを投与された

395 例の 3 分の 1 以上の患者に、申請用量から算出した累積投与量を超えるデラマニドが投与された。希少疾病の臨床試験における曝露データとして適切であると考えた。各患者の両試験を合わせた最大累積投与量は 92.6 g であった。

表 2.5.11 デラマニドの曝露期間及び累積投与量—MDR-TB 患者、安全性解析対象集団

パラメータ	242- ■■ -204 試験			242- ■■ -208 試験	204 試験及び 208 試験
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群 全体 (N = 213)	デラマニド群 全体 (N = 395)
期間, 日 ^a					
平均(SD)	53.4 (10.13)	51.9 (12.88)	52.7 (11.64)	170.5 (36.42)	134.4 (85.55)
範囲	2 - 57	1 - 56	2 - 56	6 - 186	1 - 242
期間カテゴリー, n (%)					
30 日以下	9 (5.6)	14 (8.7)	10 (6.3)	6 (2.8)	24 (6.1)
31 日～60 日	151 (94.4)	147 (91.3)	150 (93.8)	2 (0.9)	159 (40.3)
61 日～90 日	0	0	0	7 (3.3)	8 (2.0)
91 日～120 日	0	0	0	4 (1.9)	3 (0.8)
121 日～150 日	0	0	0	1 (0.9)	6 (1.5)
151 日～180 日	0	0	0	12 (5.6)	6 (1.5)
181 日～210 日	0	0	0	180 (84.5)	65 (16.5)
211 日以上	0	0	0	0	124 (31.4)
デラマニドの累積投与量 ^b , g					
平均(SD)	0	10.39 (2.576)	21.06 (4.656)	45.74 (17.606)	37.43 (25.885)
範囲	0	0.2 - 11.2	0.8 - 22.4	1.2 - 70.6	0.2 - 92.6
累積投与量カテゴリー					
11.2 以下	160 (100.0)	161 (100.0)	10 (6.3)	8 (3.8)	106 (26.8)
11.2 超～22.4 以下	0	0	150 (93.8)	3 (1.4)	83 (21.0)
22.4 超～36.6 以下	0	0	0	105 (49.3)	38 (9.6)
36.6 超～50.0 以下	0	0	0	26 (12.2)	49 (12.4)
50.0 超～65.0 以下	0	0	0	6 (2.8)	50 (12.7)
65.0 超	0	0	0	65 (30.5)	69 (17.5)

OBR：最適な標準治療法，SD：標準偏差，204 試験：242-■■-204 試験，208 試験：242-■■-208 試験

^a 曝露期間は治験薬（デラマニド又はプラセボ）の投与日数である。曝露期間 = (投与終了日 - 投与開始日) + 1

^b 累積投与量 = 投与期間の合計日数 × 204 試験又は 208 試験における 1 日当たりの投与量 [200 mg (100 mg 1 日 2 回) 又は 400 mg (200 mg 1 日 2 回)] /1000：208 試験で用量を変更した場合は、それに合わせて累積投与量を計算した。208 試験における継続投与に同意した患者では、204 試験終了後 208 試験に参加するまでの期間は計算に含めなかった。

<引用元：2.7.4 表 2.7.4.1.2.2-1>

2.5.5.2 結核の OBR に伴う既知の有害作用

OBR では通常は注射剤を含む 5～6 種類の薬剤を使用する。その後、4～5 種類の薬剤に減らし、MDR-TB に対する治療を 18～24 カ月間継続する。OBR で使用される薬剤はいくつかの有害作用を伴うことが知られており、レトロスペクティブなコホート試験 [投与患者の割合 (%)]，

¹⁶ では悪心（58.2%），嘔吐（39.1%），腹痛（23.9%），浮動性めまい（23.5%），下痢（20.4%），難聴（19.0%），関節痛（13.4%），精神症状（13.2%），耳鳴（12.1%），血液学的異常（10.8%）が報告されている。

242-■-204 試験及び 242-■-208 試験でデラマニドの安全性プロファイルを考察する場合には，これらの事象を考慮することが重要である。臨床試験ではデラマニドは OBR と併用投与されており，販売承認後もこの方法で MDR-TB 治療に使用される予定である。

2.5.5.3 比較的良好に見られる有害事象（242-■-204 試験及び 242-■-208 試験）

有害事象の解析では，投与開始後に発現した有害事象を対象とした。全ての有害事象は，ICH 国際医薬用語集（MedDRA）Version 10.1 に従って器官別大分類及び基本語で読み替えた。大部分の患者は，2 ヶ月（56 日）以上デラマニドを投与された。

242-■-204 試験では，有害事象の発現率，試験薬と関連性が否定できない有害事象（以下，副作用）及び有害事象による中止例の割合は，デラマニド 100 mg 群とプラセボ群では同程度であった（表 2.5.12）。重篤な有害事象の発現率はプラセボ群よりもデラマニド 100 mg 1 日 2 回群でわずかに高かったが，その差は臨床的に問題となるものではなかった（2.5.5.4）。242-■-208 試験でデラマニドを投与された 213 例で，重篤な有害事象，有害事象，及び有害事象による中止の割合に顕著な上昇は認められなかった。

表 2.5.12 有害事象の概要：MDR-TB 患者，安全性解析対象集団

パラメータ	患者数（%）			
	204 試験			208 試験 ^a
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群 全体 (N = 213)
有害事象を発現した患者	149 (93.1)	145 (90.1)	149 (93.1)	200 (93.9)
重篤な有害事象を発現した患者	14 (8.8)	16 (9.9)	20 (12.5)	25 (11.7)
有害事象によって試験を中止した患者	4 (2.5)	4 (2.5)	6 (3.8)	7 (3.3)
有害事象によって死亡した患者	0	0	1 (0.6)	1 (0.5)

OBR：最適な標準治療法，204 試験：242-■-204 試験，208 試験：242-■-208 試験

^a 208 試験では，患者にまず 100 mg 1 日 2 回を投与し，2 週目以降に 200 mg 1 日 2 回投与への増量も可能とした。
<引用元：2.7.4 表 2.7.4.2.1.1.-1>

両試験で最も発現率の高かった有害事象は，OBR で一般的に見られる有害作用であった。いずれかのデラマニド群において 5%以上の患者で報告された有害事象を表 2.5.13 に示した。242-■-204 試験のデラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 3%以上の患者が発現し，その発現率がプラセボ + OBR 群よりも 3%以上高い有害事象を表 2.5.14 に示した。

242-■-204 試験における有害事象の発現率は，デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群とプラセボ + OBR 群で同程度であった（5%未満の差であった）。デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群の発現率がプラセボ 1 日 2 回 + OBR 群よりも 5%以上高かった有害事象は，胸痛（それぞれ 9.9%，4.4%）及び心電図 QT 延長（それぞれ 9.9%，3.8%）の 2 事象のみであった。OBR で比較

的によく見られる有害事象の多くは、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群よりもデラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群でわずかに発現率が高かった（その差は 10%未満）。200 mg 1 日 2 回 + OBR 群の患者には、デラマニドの申請用量の 2 倍の用量が投与された。他の有害事象の発現率は全て、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群とデラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群で同程度であった。242-■■■-208 試験では、242-■■■-204 試験と比較して臨床的に重要な新たな有害事象は認められず、242-■■■-204 試験と比較し発現率が増加した有害事象も認められなかった。242-■■■-208 試験における心電図 QT 延長に関する有害事象の発現率は、242-■■■-204 試験の両デラマニド群と比較して上昇しなかった。低カリウム血症はカテゴリー 2 の薬剤（特にカプレオマイシン：日本未販売）の投与で比較的良好に認められるが、242-■■■-208 試験ではこれらの薬剤の使用頻度は低かったため、低カリウム血症の発現は少なかった。

表 2.5.13 いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象—MDR-TB 患者、
安全性解析対象集団

MedDRA の器官別大分類 及び基本語 ^a	患者数 (%) ^b			
	204 試験			208 試験
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群全体 (N = 213) ^c
有害事象が報告された患者	149 (93.1)	145 (90.1)	149 (93.1)	200 (93.9)
血液およびリンパ系障害				
網状赤血球増加症	17 (10.6)	19 (11.8)	20 (12.5)	0
貧血	14 (8.8)	18 (11.2)	10 (6.3)	7 (3.3)
好酸球増加症	15 (9.4)	7 (4.3)	11 (6.9)	3 (1.4)
心臓障害				
動悸	10 (6.3)	13 (8.1)	20 (12.5)	18 (8.5)
耳および迷路障害				
耳鳴	12 (7.5)	16 (9.9)	22 (13.8)	21 (9.9)
眼障害				
霧視	9 (5.6)	12 (7.5)	15 (9.4)	6 (2.8)
胃腸障害				
悪心	53 (33.1)	58 (36.0)	65 (40.6)	35 (16.4)
嘔吐	44 (27.5)	48 (29.8)	58 (36.3)	29 (13.6)
上腹部痛	38 (23.8)	41 (25.5)	36 (22.5)	25 (11.7)
下痢	22 (13.8)	20 (12.4)	12 (7.5)	21 (9.9)
腹痛	11 (6.9)	16 (9.9)	12 (7.5)	9 (4.2)
腹部不快感	7 (4.4)	10 (6.2)	14 (8.8)	6 (2.8)
胃炎	16 (10.0)	8 (5.0)	14 (8.8)	18 (8.5)
消化不良	6 (3.8)	6 (3.7)	14 (8.8)	13 (6.1)
下腹部痛	7 (4.4)	4 (2.5)	11 (6.9)	8 (3.8)
腹部膨満	5 (3.1)	5 (3.1)	9 (5.6)	3 (1.4)
便秘	8 (5.0)	6 (3.7)	8 (5.0)	6 (2.8)
歯痛	11 (6.9)	6 (3.7)	7 (4.4)	14 (6.6)
一般・全身障害および投与部位の状態				
無力症	20 (12.5)	20 (12.4)	27 (16.9)	7 (3.3)

MedDRA の器官別大分類 及び基本語 ^a	患者数 (%) ^b			
	204 試験			208 試験
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群全体 (N = 213) ^c
*胸痛	7 (4.4)	16 (9.9)	14 (8.8)	18 (8.5)
倦怠感	12 (7.5)	12 (7.5)	16 (10.0)	5 (2.3)
発熱	18 (11.3)	9 (5.6)	18 (11.3)	9 (4.2)
注射部位疼痛	23 (14.4)	13 (8.1)	12 (7.5)	6 (2.8)
肝胆道系障害				
高ビリルビン血症	2 (1.3)	1 (0.6)	1 (0.6)	11 (5.2)
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	6 (3.8)	4 (2.5)	5 (3.1)	24 (11.3)
肺感染	5 (3.1)	2 (1.2)	4 (2.5)	10 (4.7)
上気道感染	2 (1.3)	2 (1.2)	4 (2.5)	16 (7.5)
臨床検査				
*心電図 QT 延長	6 (3.8)	16 (9.9)	21 (13.1)	6 (2.8)
血中コルチゾール増加	1 (0.6)	4 (2.5)	5 (3.1)	13 (6.1)
代謝および栄養障害				
食欲減退	25 (15.6)	24 (14.9)	37 (23.1)	14 (6.6)
高尿酸血症	35 (21.9)	31 (19.3)	38 (23.8)	14 (6.6)
低カリウム血症	24 (15.0)	20 (12.4)	31 (19.4)	12 (5.6)
筋骨格系および結合組織障害				
関節痛	47 (29.4)	32 (19.9)	43 (26.9)	29 (13.6)
筋肉痛	26 (16.3)	15 (9.3)	21 (13.1)	17 (8.0)
背部痛	19 (11.9)	12 (7.5)	16 (10.0)	13 (6.1)
筋骨格痛	10 (6.3)	9 (5.6)	8 (5.0)	4 (1.9)
四肢痛	7 (4.4)	6 (3.7)	8 (5.0)	4 (1.9)
頸部痛	9 (5.6)	1 (0.6)	11 (6.9)	4 (1.9)
神経系障害				
浮動性めまい	49 (30.6)	48 (29.8)	49 (30.6)	22 (10.5)
頭痛	30 (18.8)	38 (23.6)	41 (25.6)	54 (25.4)
錯感覚	12 (7.5)	17 (10.6)	20 (12.5)	13 (6.1)
振戦	13 (8.1)	19 (11.8)	16 (10.0)	9 (4.2)
傾眠	15 (9.4)	11 (6.8)	9 (5.6)	18 (8.5)
感覚鈍麻	8 (5.0)	12 (7.5)	7 (4.4)	2 (0.9)
味覚異常	11 (6.9)	6 (3.7)	10 (6.3)	5 (2.3)
精神障害				
不眠症	42 (26.3)	42 (26.1)	52 (32.5)	50 (23.5)
不安	5 (3.1)	9 (5.6)	12 (7.5)	13 (6.1)
うつ病	5 (3.1)	4 (2.5)	13 (8.1)	8 (3.8)
精神病的障害	4 (2.5)	6 (3.7)	8 (5.0)	0
落ち着きのなさ	4 (2.5)	8 (5.0)	5 (3.1)	5 (2.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
喀血	17 (10.6)	19 (11.8)	15 (9.4)	12 (5.6)
ラ音	16 (10.0)	12 (7.5)	11 (6.9)	1 (0.5)
咳嗽	7 (4.4)	8 (5.0)	8 (5.0)	10 (4.7)
口腔咽頭痛	6 (3.8)	5 (3.1)	9 (5.6)	4 (1.9)

2.5 臨床に関する概括評価

MedDRA の器官別大分類 及び基本語 ^a	患者数 (%) ^b			
	204 試験			208 試験
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群全体 (N = 213) ^c
咽喉刺激感	0	5 (3.1)	8 (5.0)	10 (4.7)
呼吸困難	5 (3.1)	3 (1.9)	8 (5.0)	6 (2.8)
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	20 (12.5)	15 (9.3)	15 (9.4)	18 (8.5)
多汗症	8 (5.0)	9 (5.6)	17 (10.6)	5 (2.3)
丘疹性皮疹	7 (4.4)	9 (5.6)	8 (5.0)	13 (6.1)
発疹	10 (6.3)	8 (5.0)	3 (1.9)	10 (4.7)

MedDRA : ICH 国際医薬用語集, OBR : 最適な標準治療法, 204 試験 : 242-204 試験, 208 試験 : 242-208 試験

注意 : アスタリスク (*) は, デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群の発現率がプラセボ + OBR 群よりも 5% より高い事象を示す。

^a 有害事象のコード化には MedDRA (Version 13.1) を使用した。

^b 同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合, その患者は該当する基本語に対して 1 回のみ数えられた。
同一患者に同一の器官別大分類に含まれる複数の種類の有害事象が発現した場合, その患者は該当する各基本語に対して 1 回ずつ数えられ, 該当する器官別大分類に対して 1 回のみ数えられた。

^c 208 試験では, 患者にまず 100 mg 1 日 2 回投与され, 2 週目以降に 200 mg 1 日 2 回に増量することも可能とした。

<引用元 : 2.7.4 表 2.7.4.2.1.2-1>

プラセボ + OBR 群に比べてデラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群の発現率が 3%以上高い有害事象は, 心電図 QT 延長, 頭痛及び腹痛であった。心電図 QT 延長及び頭痛は, 臨床的に問題となる可能性のある事象である。頭痛は過去の MDR-TB 臨床試験でも比較的良好に認められている。腹痛は OBR に使用される薬剤においてよく見られる有害作用であるため, 腹痛に対するデラマニドの臨床的関連性は疑わしい。腹痛, 上腹部痛及び下腹部痛の全てを含めた場合, 発現率は投与群間で同程度 (35%以上) であり, プラセボ群とデラマニド投与群で腹痛の発現率に 3%の差があることは臨床的に重要であるとは考えにくい。また, 臨床現場では錯感覚及び振戦は一般的に OBR と関連していると考えられているため, デラマニドとの関連性はより低い。器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」に含まれる胸痛に分類される筋骨格系胸痛及び咽喉刺激感は結核の特徴である。慢性咳嗽によって胸痛が起こり, 喀痰喀出によって咽喉刺激感が生じ, 隣接臓器 (特に喉頭) への感染まで引き起こすこともある。したがって, 疾患に関連したこの 2 つの有害事象における差がデラマニドの作用によって生じたということは, 臨床的に考えにくい。

表 2.5.14

242-■■■-204 試験のデラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 3% 以上の患者が発現し、その発現率がプラセボ + OBR 群よりも 3%以上高い有害事象—MDR-TB 患者、安全性解析対象集団

MedDRA の器官別大分類 及び基本語 ^a	患者数 (%) ^b	
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)
胃腸障害		
腹痛	11 (6.9)	16 (9.9)
一般・全身障害および投与部位の状態		
胸痛	7 (4.4)	16 (9.9)
臨床検査		
心電図 QT 延長	6 (3.8)	16 (9.9)
神経系障害		
頭痛	30 (18.8)	38 (23.6)
錯感覚	12 (7.5)	17 (10.6)
振戦	13 (8.1)	19 (11.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
咽喉刺激感	0	5 (3.1)

MedDRA：ICH 国際医薬用語集；OBR：最適な標準治療法

^a 有害事象のコード化には、MedDRA (Version 13.1) を使用した。

^b 本表は患者数を示している。同一患者に同一の有害事象が複数回発現した場合、その患者は該当する基本語に対して 1 回のみ数えられた。同一患者に同一の器官別大分類に含まれる複数の種類の有害事象が発現した場合、その患者は該当する各基本語に対して 1 回ずつ数えられ、該当する器官別大分類に対して 1 回のみ数えられた。
<引用元：2.7.4 表 2.7.2.2.1.2-2>

有害事象と治験薬との関連性は治験責任医師等が判定した。242-■■■-204 試験は二重盲検試験であり、治験責任医師等は患者にデラマニドとプラセボのどちらが投与されているかわからないが、242-■■■-208 試験は非盲検試験であり、治験責任医師等は全ての患者にデラマニドが投与されていることがわかっている。242-■■■-204 試験で、副作用の発現率は、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群とプラセボ + OBR 群で同程度であった（それぞれ 38.5%，35.6%）。両群で副作用のうち、最も高い発現率を示したのは不眠症であった（それぞれ 8.1%，5.6%）。

デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群で、副作用の発現率はデラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群と同程度であり（それぞれ 40.6%，38.5%），最も発現率が高かった副作用は不眠症（12.5%）であった。

242-■■■-208 試験で、副作用の発現率は 53.5%であり、242-■■■-204 試験のいずれの投与群よりも高かった。この差は、全ての患者にデラマニドが投与されていることがわかっているという非盲検試験を反映している可能性がある。副作用のうち比較的よく見られた事象は、頭痛（15.5%）及び不眠症（7.5%）であった。これら事象は、投与開始後 2 ヶ月間に最も多く発現した。両試験において、多くの副作用は軽度又は中等度であった。

2.5.5.4 重篤な有害事象と試験の中止

242-■■■-204 試験及び 242-■■■-208 試験では、計 60 例の患者に、死亡を含む重篤な有害事象が報

告された（両方の試験に参加した患者は1例として数えた）。242-■■■-204 試験及び 242-■■■-208 試験で、いずれかの投与群の複数例で報告された重篤な有害事象の発現率を 表 2.5.15 に示した。242-■■■-204 試験では、ほとんどの重篤な有害事象の発現率は 3 投与群で同程度であった（差は 1%未満）。投与群間で発現率に差が認められ、臨床的に問題となる可能性のある重篤な有害事象は心電図 QT 延長のみであり、プラセボ + OBR 群（1.9%, 3/160 例）に比べ、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群（4.3%, 7/161 例）及びデラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群（5.6%, 9/160 例）で発現率が高かった。242-■■■-208 試験では、242-■■■-204 試験と比べて、臨床的に問題となる可能性のある重篤な有害事象は新たに報告されなかった。心電図 QT 延長は 1 例で重篤な有害事象として報告された。両試験で見られた多くの重篤な有害事象の重症度は、軽度又は中等度であった。

表 2.5.15 いずれかの投与群で複数例報告された重篤な有害事象—MDR-TB 患者、安全性解析対象集団

MedDRA の器官別大分類 及び基本語 ^a	患者数 (%) ^b			
	204 試験			208 試験
	プラセボ + OBR (N = 160)	デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 161)	デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR (N = 160)	デラマニド群 全体 ^c (N = 213)
重篤な有害事象を発現した患者	14 (8.8)	16 (9.9)	20 (12.5)	25 (11.7)
血液およびリンパ系障害				
貧血	1 (0.6)	3 (1.9)	2 (1.3)	0
血小板減少症	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
肝胆道系障害				
肝炎	1 (0.6)	1 (0.6)	1 (0.6)	0
高ビリルビン血症	0	0	0	3 (1.4)
感染症および寄生虫症				
結核	0	0	0	3 (1.4)
臨床検査				
心電図 QT 延長	3 (1.9)	7 (4.3)	9 (5.6)	2 (0.9)
代謝および栄養障害				
低カリウム血症	0	0	2 (1.3)	0
精神障害				
激越	0	1 (0.6)	1 (0.6)	0
精神病性障害	3 (1.9)	2 (1.2)	2 (1.3)	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
咯血	2 (1.3)	3 (1.9)	1 (0.6)	2 (0.9)
気胸	1 (0.6)	1 (0.6)	0	0

MedDRA：ICH 国際医薬用語集，OBR：最適な標準治療法，204 試験：242-■■■-204 試験，208 試験：242-■■■-208 試験

^a 有害事象のコード化には、MedDRA（Version 13.1）を使用した。

^b 同一患者に同一の重篤な有害事象が複数回発現した場合、その患者は該当する基本語に対して 1 回のみ数えられた。同一患者に同一の器官別大分類に含まれる複数の種類の重篤な有害事象が発現した場合、その患者は該当する各基本語に対して 1 回ずつ数えられ、該当する器官別大分類に対して 1 回のみ数えられた。

^c 208 試験では、患者にまず 100 mg 1 日 2 回が投与され、2 週目以降に 200 mg 1 日 2 回に増量することも可能とした。

<引用元：2.7.4 表 2.7.4.2.1.6-1>

2.5.5.5 長期曝露による有害事象

デラマニドの長期投与における安全性を評価するために、242-■■-208 試験の有害事象を解析した。解析対象集団は、242-■■-208 試験を終了した 213 例である。6 ヶ月間の安全性は、242-■■-208 試験のみを用い、投与期間ごと（2 ヶ月以下、2 ヶ月超～4 ヶ月以下、4 ヶ月超～6 ヶ月以下）に比較した。投与期間ごとの有害事象は SCS-CT-5.2.1.2.1，SCS-CT-5.2.1.2.2，SCS-CT-5.2.1.2.3 及び SCS-CT-5.2.1.2.6 とした。

242-■■-208 試験における有害事象の発現率は、「2 ヶ月以下」（80.2%）と比べて「2 ヶ月超～4 ヶ月以下」（48.8%）又は「4 ヶ月超～6 ヶ月以下」（57.0%）では上昇しなかった。いずれの有害事象の発現率の上昇も 4%未満であり、臨床的に問題となる可能性があるとは考えられなかった（SCS-CT-5.2.1.2.6）。

また、242-■■-208 試験の最初の 2 ヶ月間の有害事象発現率を、投与期間が 2 ヶ月である 242-■■-204 試験の有害事象発現率と比較した。242-■■-204 試験の投与群にかかわらず、242-■■-204 試験と比べて 242-■■-208 試験で有害事象の発現率の上昇は認められなかった（SCS-CT-5.2.1.2.1 及び SCS-CT-5.2.1.2.6）。242-■■-208 試験の最初の 2 ヶ月間の個々の有害事象の発現率は、242-■■-204 試験と比べわずかに高く（概して 2%未満）、242-■■-208 試験で新たな有害事象として複数例で報告されたものはなかった。

242-■■-208 試験における 6 ヶ月間曝露の有害事象プロファイルは、全般的にプラセボ対照試験である 242-■■-204 試験でデラマニドを投与された患者の 2 ヶ月間曝露の有害事象プロファイルと類似していた。ただし、副作用の発現率は 2 ヶ月間曝露（39.6%）より 6 ヶ月間曝露（50.0%）の方が高かった。

2.5.5.6 死亡

MDR-TB 試験に登録された患者のうち 2 例の死亡が報告された。1 例（呼吸不全）は 242-■■-204 試験のデラマニド投与期間中に、1 例（右室不全）は 242-■■-208 試験のデラマニド中止後 62 日目に死亡した。死亡については MedDRA の器官別大分類及び基本語を用いた SCS-CT-5.6.1.1 とし、一覧については SCS-CT-5.11 とする。更に、242-■■-210 試験で 1 例が死亡した。この死亡は 4 件の有害事象に起因しており、このうち 2 件について、デラマニド投与との関連性が否定できないと治験責任医師が判断した。なお、この 2 件の有害事象はデラマニドの中止後に発現した（2.7.4.2.1.5 参照）。

2.5.5.7 QTc 延長

デラマニドは心再分極に影響し、反復投与により QTc 間隔を延長させる。非臨床での評価結果（hERG 阻害可能性）と代謝物の血漿中濃度に基づくと、この QTc 間隔に及ぼす作用は、主に DM-6705 が関連していると考えられ、PK/PD 解析によって確認された。

242-■■-204 試験では、入念な QT の評価を実施した。この評価には、ICH ガイドライン E14²¹ に記述されている Thorough QT/QTc 試験の主目的が組み込まれている。本試験は、MDR-TB 患者を対象にデラマニド 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回 + OBR とプラセボ + OBR の安全性、有効性を 2 ヶ月間比較したプラセボ対照試験である。初回投与後と 56 日間の投与期間中の

QT/QTc に対する影響を評価するため、投与前と投与後 1, 14, 28 及び 56 日の同じタイミングで連続的に心電図を記録した (2.7.4.4.2 参照)。全ての心電図は盲検下で心電図集中測定機関の判読者が一括して評価した。

242-■■■-208 試験は比較対照群や投与前の QT 測定と時間を一致させた評価を使用しない非盲検試験であり、6 ヶ月間の MDR-TB 治療におけるデラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 及び 200 mg 1 日 2 回 + OBR (任意で増量) の安全性及び有効性を評価した。心電図検査のスケジュールは 242-■■■-204 試験ほど頻繁ではなかったが、投与開始後 2 ヶ月以降 210 日目までの時点でも評価した (2.7.4.4.2.2.1 参照)。

MDR-TB 患者にデラマニドを 2 ヶ月間投与した比較対照試験である 242-■■■-204 試験では、QTcF 延長が起これ、その程度は投与期間に伴って増加した。プラセボで補正した QTcF の投与前からの変化量は投与期間と共に増加し、56 日目の全ての測定時点で、デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群では 11.3~13.1 msec, デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群では 14.1~15.6 msec であった (2.7.4 表 2.7.4.4.2.3.1-1 参照)。

242-■■■-204 試験における QT/QTc 延長の有害事象は、プラセボ + OBR 群 (6 例, 3.8%) と比較してデラマニド 1 日 2 回 + OBR 群 (デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群 : 16 例, 9.9% 及び デラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群 : 21 例, 13.1%) で多く認められた。心電図 QT 延長には用量比例性があると考えられた。

非対照試験である 242-■■■-208 試験で認められた QTc への影響は、242-■■■-204 試験よりも全般的に小さかった。概して、6 週目以降の平均 QTcF 間隔は安定しており、測定時点間の差は小さく、臨床的に問題とならなかった。ベースラインからの平均変化量には投与群間で差が認められ、この差は 242-■■■-204 試験におけるデラマニド投与 (100 mg 1 日 2 回, 200 mg 1 日 2 回, 又は投与なし) と 242-■■■-204 試験終了から 242-■■■-208 試験開始までのデラマニドを投与しなかった期間の違いに起因している可能性がある。外れ値の出現率は低く、QTcF 間隔が 500 msec を超えた患者は 2 例のみであった。これらの患者はデラマニドの投与を継続したが、その後は 500 msec を超える QTcF 値は認められなかった。

242-■■■-208 試験における QT/QTc 延長の有害事象は 3 例 (2.4%) で報告された。デラマニド 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群 1 例とデラマニド 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群 2 例であった。心電図 QT 延長の 1 例は重篤な有害事象として報告され、治験薬の中止後に消失した。

QTcF 外れ値の解析から、心再分極の発現リスクのバイオマーカーを示したほとんどの患者はデラマニド投与に加えて、女性、心血管疾患、低カリウム血症等他の既知のリスクファクターを有することが示された。いずれの試験でも、torsades de pointes は認められず、不整脈誘発を示唆する事象は認められなかった。

結論として、デラマニド投与によって、用量比例的な心電図 QT 延長が認められた (100 mg 1 日 2 回 2 ヶ月時点で 12 msec)。この作用は 6 週間後に最大となり、その後は増大しなかった。心電図 QT 延長に関連した臨床症状を示唆する有害事象は認められなかったが、QT 間隔延長のリスクファクターを有する患者は、注意深くモニタリングすべきである。

通常、デラマニドは心電図評価後に初めて投与すべきであり、投与期間中に実施する心電図検査の頻度及び期間は、各患者の状態に応じて決定する。心電図異常が認められた場合には、必要

に応じて血清電解質濃度を定期的にモニタリングすることが推奨される。

2.5.5.8 健康成人における安全性

臨床開発プログラムでは計 422 例の健康成人にデラマニドが投与された。デラマニドを投与された健康成人において、最も発現率が高かった有害事象は頭痛（20.9%）、悪心（11.6%）及び浮動性めまい（8.8%）であった。死亡は認められなかった。2 件の重篤な有害事象が 2 例で報告され、いずれも薬物相互作用を検討した 242-■-209 試験の患者であった。エファビレンツ + デラマニドを投与された 1 例は投与 13 日目から中等度の譫妄を発症し、Kaletra[®] + デラマニドを投与された 1 例はデラマニドの最終投与後 18 日目に軽度の虚血性大腸炎を発症した。治験責任医師等はこの 2 件の重篤な有害事象について、治験薬と関連あるかもしれないと判定した。健康成人に対するデラマニドの投与では、安全性の問題が生じる可能性は示されなかった。

2.5.5.9 合併症のない薬剤感受性結核患者

合併症のない薬剤感受性結核患者を対象にして 2 つの第 II 相試験が実施された。デラマニドを投与した患者で、最も発現率が高かった有害事象は、胸膜痛及びそう痒症（各 6.7%）、口腔咽頭痛、心電図 QT 延長及び低血圧（各 5.0%）であった。死亡は認められなかった。投与後の重篤な有害事象が 3 件 3 例で報告され、3 例とも 242-■-101 試験の患者であった。心電図 QT 延長（450 msec 以上の QTcB を重篤な有害事象として事前に定義した）が 2 例で、トランスアミナーゼ値上昇（AST : 187, ALT : 122）が 1 例で認められた。同様の重篤な有害事象（心電図 QT 延長 1 例、トランスアミナーゼ上昇 1 例）が治験薬の初回投与前にも報告されていた。

2.5.5.10 サブグループ解析

以下に示すサブグループに対して有害事象を評価した。年齢（成人、SCS-CT-5.2.1.3）、性別（SCS-CT-5.2.1.4）、人種（SCS-CT-5.2.1.5）、地域（SCS-CT-5.2.1.7）、疾患重症度（SCS-CT-5.2.1.6）。242-■-204 試験及び 242-■-208 試験におけるデラマニド + OBR 群と 242-■-204 試験のプラセボ + OBR 群とを比較した場合、これらの患者背景はいずれも有害事象プロファイルに対して臨床的に問題となる影響を与えなかった。なお、小児及び 18 歳未満の患者に対する安全性は確立していない。

2.5.5.10.1 XDR-TB 患者における安全性

242-■-204 試験に参加した 481 例の症例のうち 72 例が XDR-TB 患者であった。XDR-TB 患者数は限定的であり、かつ治療群間でその数に差があることから、結果の解釈には注意を要する。XDR-TB 患者で死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 3 例で計 4 件発現し、喀血（2 件）、精神障害と妄想症であった。精神障害と妄想症は治験薬との関連性が否定できないと治験責任医師等により判定された。有害事象により投与中止に至った症例は 2 例で、1 例は精神障害、1 例は結節性紅斑であった（2.7.4.2.1.5 参照）。

XDR-TB 患者集団で認められた有害事象は、全体集団と大きな差はなかった。

2.5.5.10.2 日本人集団における安全性

242-■■-204 試験に登録された日本人症例は 12 例で、そのうち 7 例が 242-■■-208 試験に参加した。両試験を通じて死亡例はなく、242-■■-204 試験で有害事象（全身性皮疹）による中止例が 1 例見られたが、デラマニドとの関連性は否定されている。

日本人集団での有害事象は、242-■■-204 試験でデラマニド + OBR 群で 9 例（9/10 例）、プラセボ + OBR 群で 2 例（2/2 例）、242-■■-208 試験で 6 例（6/7 例）に見られたが、重篤な有害事象はなかった。臨床的に問題となる QT 間隔延長及び QT 間隔延長に関連する有害事象は認められず、両試験を通して、日本人症例の中で、QTcF 間隔が外れ値（ ≥ 500 msec, $\Delta QTcF \geq 60$ msec）となった症例も見られなかった。臨床検査値、バイタルサイン及び体重についても臨床的に問題となる変動は認められなかった（2.7.4.2.1.6 参照）。

日本人集団で見られた安全性は、全体集団と類似しており日本人症例において特に懸念される事象はなかった。

2.5.5.11 過量投与

自己報告による過量投与例が 1 例あった。しかし、患者に対する問診、薬物濃度及び心電図の推移からは、過量投与を裏付ける根拠は得られなかった（2.7.4.5.5 参照）。

デラマニド 1 日量 400 mg は推奨用量よりも高い用量であるが、投与患者の臨床データに基づくと、この用量の安全性プロファイルは推奨用量の安全性プロファイルと同じである。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット（有効性）

現在、欧州で MDR-TB の発生率が上昇しているにもかかわらず、EU では 1966 年以降、新規の抗結核薬は承認されていない。使用可能な既存の治療薬には様々な欠点があり、特に、良好な最終治療転帰の達成率が低く、死亡率が高いという問題がある。WHO が呼びかけたように、MDR-TB に対する新たな治療選択肢が緊急に必要であることは明らかである。

MDR-TB 患者におけるデラマニドのベネフィットを証明するための臨床プログラムは、242-■■-204 ピボタル試験を中心に、それをサポートするための継続投与試験である 242-■■-208 試験と 242-■■-116 登録試験で構成される。これまでに収集した臨床データの統合解析で、EU の SmPC で提案されている用法・用量（100 mg を 1 日 2 回、6 ヶ月間）におけるデラマニドの長期の有効性（最終治療転帰と持続した SCC）を示すきわめて良好な結果が得られ、その結果は 2 ヶ月の SCC で予見したとおりであった。

ピボタル試験である 242-■■-204 試験では、有効性の主要評価項目である 2 ヶ月時点の SCC において、2 つのデラマニド投与群はプラセボ群と比較して臨床的意義があり、かつ統計学的に有意な改善を示した（SCC を達成した患者は 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群 45%、200 mg 1 日 2 回 + OBR 群 42%、プラセボ + OBR 群 30%であった）。早期に SCC が達成されると、疾患が伝染性ではなくなるために患者は通常の日常生活に戻り、隔離施設から解放される。更に、早期の SCC によって有害作用の強い第 2 選択薬の一部の使用を中止することで、臨床医は治療の簡略化が可能となる。また、感染の伝播を止めることは公衆衛生上の利益をもたらす（MDR-TB 患者の約 3

分の 2 は別の MDR-TB 患者から感染している)。242-204 ピボタル試験で示された臨床的なベネフィットは、種々の解析方法 (MITT, LOCF, OC, PP) やサブグループ (前治療歴, 地域, OBR, XDR-TB) での解析結果を通して一貫していた。

長期の治療転帰では、デラマニドを推奨期間投与した患者群で、短期間投与もしくはデラマニドを投与されなかった患者群に比べて、臨床的に意義がありかつ統計学的に有意な成績が得られた。デラマニドを 1 日 2 回少なくとも推奨の 6 ヶ月間投与した群では、74.5%の患者が 24 ヶ月間の MDR-TB 治療後に良好な治療転帰 (治癒あるいは治療完了) を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 55.0%であった。この 2 群間の死亡率にも顕著な差があった。また、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 90.9%の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 70.9%であった。以上より、2 ヶ月での SCC は最終治療転帰を予測するよい指標であると示され、最終治療転帰を改善できたのは、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群であった。

同様に、データの品質管理の観点からラトビア (12 例) 及び日本 (11 例) の施設で実施された 23 例を除外した (2.5.4.6.3 参照) 際は、デラマニドを 1 日 2 回少なくとも推奨の 6 ヶ月間投与した群では、77.3%の患者が 24 ヶ月間の MDR-TB 治療後に良好な治療転帰 (治癒あるいは治療完了) を示したが、2 ヶ月以下の投与群では 55.4%であった。この 2 群間の死亡率にも顕著な差があった。また、6 ヶ月以上デラマニドを投与した群では 91.7%の患者が SCC を維持したのに対して、2 ヶ月以下の群では 72.1%であった。

デラマニドと OBR で使用される薬剤との間に臨床的に問題となる可能性のある相互作用は認められず、デラマニドとその他の薬剤との間でも相互作用の可能性は低かった。

デラマニド 100 mg 1 日 2 回、6 ヶ月間食後投与は、WHO が推奨する MDR-TB の強化療法の期間に OBR と併用する場合、最適な用法・用量と考えられる。

2.5.6.2 リスク (安全性)

この希少疾病の適応に対するデラマニドの安全性評価は、現時点で計 887 例の投与症例に基づいている。2~6 ヶ月間の投与中に発現した有害事象の種類と頻度は、心電図 QT 延長を除き、標準治療や基礎疾患で認められる有害事象と一致していた。デラマニド投与で比較的好く見られた有害事象である悪心、嘔吐、不眠症、腹痛及び頭痛は、OBR に関連すると報告されている¹⁶ 有害事象であり、発現率はデラマニド + OBR 群とプラセボ + OBR 群で同程度であった。

心電図 QT 延長はデラマニド投与で認められ、100 mg 1 日 2 回投与患者の 9.9%で有害事象として報告されたが、これに伴う臨床症状は認められなかった。torsades de pointes 又は催不整脈作用を示唆する一過性の事象は見られなかった。デラマニドの反復投与は、心再分極に作用し、QTc 間隔を延長させる。この作用は投与後 6 週間で最大となり、その後は増加しなかった。原則としてデラマニドは心電図検査後に服用し、デラマニドを含む治療期間中の心電図検査の頻度と時間は、個々の患者の状態によって決定されるべきである。心電図異常が認められる場合、デラマニド投与中、必要に応じ定期的に血清電解質レベルをモニタリングすることも推奨される。QT 延長のリスクファクター (女性、高齢、心疾患、低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症、先天性 QT 延長症候群、HIV 感染、QT 延長作用のある薬剤との併用等) を有する患者は、治療期間中は注意深く観察されるべきである。

しかしながら、QT 延長のリスクは、致死率が高いという MDR-TB の特性や重症度、既存の

MDR-TB 治療の効果の限界や有害作用を考慮して評価する必要がある。添付文書において、QT 延長のリスクを有する患者に注意を喚起することによって、このリスクに対応できるようにする。

デラマニドは低いながらも結核菌に対する耐性発現リスクが確認されている。患者におけるこのリスクの程度はまだ明確ではない。全ての抗結核薬と同様に、デラマニドは、耐性発現を予防するために、必ず WHO が推奨する MDR-TB 治療の OBR と併用して使用し、感染症、肺疾患、結核治療を専門とする医師によって投与されるべきである。

2.5.6.3 日本におけるベネフィットとリスク

デラマニドは OBR と併用することで菌陰性化までの時間を短縮し、治療開始 2 年後の治療率を改善し、更には死亡率を低下させた。日本人集団においても、同様の有効性及び安全性が認められた。日本での治療指針での治療継続例を考慮し、日本において MDR-TB で過去問題とされてきた治療成績の改善に対してデラマニドによる新たな治療の貢献が期待される。更に XDR-TB 患者を含む MDR-TB 患者全体での死亡率の低下及び XDR-TB 患者に対する治療効果の高さから、日本で問題となっている XDR-TB に起因すると考えられる死亡率の改善も期待される。更に、デラマニドによる早期の菌陰性化は、入院・隔離を強制される MDR-TB 患者の退院が早まり、地域社会や就労への復帰が進むことで、患者の QOL 改善が期待され、医療上の意義は大きい。

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

したがって、本邦においても、MDR-TB 患者に対してデラマニドを OBR と併用して投与する場合、ベネフィットがリスクを上回ると判断された。

2.5.6.4 結論

デラマニドは、早期喀痰培養陰性化と死亡率の低下を含む最終治療転帰を改善する明確なベネフィットを示し、また忍容性の高い安全性プロファイルを示すことから、MDR-TB 患者の治療に確実な進歩をもたらす。性別、人種、軽度及び中等度の腎障害及び肝障害を有する患者において PK, PD 及び臨床的有效性に違いは見られなかった。高齢者（65 歳以上）、小児、18 歳未満の患者における有効性は確立されていないことを添付文書に記載する予定である。デラマニドは欧州及び日本で希少疾病用医薬品指定を受けている。生命を脅かす疾患である MDR-TB 治療の改善に対する医療ニーズを考慮すると、QT 延長の懸念があっても、高リスク患者の QT 間隔を注意深くモニタリングすることによって管理が可能であり、デラマニドのベネフィットは十分受け入れられるものである。

以上より、デラマニドのベネフィットはそのリスクを上回るもので、欧州及び日本におけるデラマニドの MDR-TB 治療適用に対する製造販売承認申請を裏付けるものである。なお、デラマニドの適正使用を図るために、結核専門医による使用と耐性菌発現防止等を目的とした Responsible Access Program (RAP) を策定し、Risk Management Plan (RMP) に基づいて全例調査を行い、安

全性を十分に確認することを計画している。

2.5.7 参考文献

- 1 World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2010. Geneva: WHO; 2010.
- 2 Matsumoto M, Hashizume H, Tomishige T, Kawasaki M, Tsubouchi H, Sasaki H, et al. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis in vitro and in mice. PLoS Med. 2006;3:2131-44. (資料番号 5.4-01)
- 3 Diacon AH, Dawson R, Hanekom M, Narunsky K, Venter A, Hittel N, et al. Early bactericidal activity of delamanid (OPC-67683) in smear-positive pulmonary tuberculosis patients. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15:949-54. (資料番号 5.4-02)
- 4 ECDC, EMEA. The bacterial challenge: time to react; a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents. 2009.
- 5 World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Control 2011. WHO/HTM/TB/2011.16. Geneva: WHO; 2011.
- 6 Orenstein EW, Basu S, Shah NS, Andrews JR, Friedland GH, Moll AP, et al. Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2009;9(3):153-61. (資料番号 5.4-03)
- 7 World Health Organization (WHO). Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402. Geneva: WHO; 2008.
- 8 CHMP. Addendum to the note for guidance on evaluation of medicinal products indicated for treatment of bacterial infections to specifically address the clinical development of new agents to treat disease due to mycobacterium tuberculosis. 2010. Doc. Ref. EMA/CHMP/EWP/14377/2008
- 9 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2012. Stockholm: 2012.
- 10 Global Alliance for TB Drug Development. Annual Report 2002-2003.
- 11 World Health Organization (WHO). The Global Plan to Stop TB 2011-2015. Geneva: WHO; 2011.
- 12 European Centre for Disease Prevention and Control, WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance in Europe 2009.
- 13 Wallis RS, Wang C, Doherty TM, Onyebujoh P, Vahedi M, Laang H, et al. Biomarkers for tuberculosis disease activity, cure, and relapse. Lancet Infect Dis. 2010;10:68-9. (資料番号 5.4-04)
- 14 Gammino VM, Taylor AB, Rich ML, Bayona J, Becerra MC, Bonilla C, et al. Bacteriologic monitoring of multidrug-resistant tuberculosis patients in five DOTS-Plus pilot projects. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15:1315-22. (資料番号 5.4-05)
- 15 Holtz TH, Sternberg M, Kammerer S, Laserson KF, Riekstina V, Zarovska E, et al. Time to sputum culture conversion in multidrug-resistant tuberculosis: predictors and relationship to treatment outcome. Ann Intern Med. 2006;144:650-9. (資料番号 5.4-06)
- 16 Bloss E, Kuksa L, Holtz TH, Riekstina V, Skripconoka V, Kammerer S, et al. Adverse events related to multidrug-resistant tuberculosis treatment, Latvia, 2000-2004. Int J Tuberc Lung Dis. 2010;14:275-81. (資料番号 5.4-07)
- 17 Otsuka White Paper on Microbiology Laboratory Standards for Delamanid Trials.

-
- ¹⁸ FDA. Drug Development and Drug Interactions: Tables of Substrates, Inhibitors, and Inducers[monograph on the Internet]. Available from: <http://fdadrugs.legalview.com/legal-issue/8-mop/fda-alerts/drug-interactions-table-of-substrates-inhibitors-and-inducers/446719/>.
- ¹⁹ Perrin FM, Lipman MC, McHugh TD, Gillespie SH. Biomarkers of treatment response in clinical trials of novel antituberculosis agents. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:481-90. (資料番号 5.4-08)
- ²⁰ 露口 一成, 池田 雄史, 中谷 光一, 坪井 知正, 佐藤 敦夫, 倉澤 卓也. Mycobacteria Growth Indicator Tube(MGIT)法による臨床検体からの抗酸菌培養成績の検討—MGIT での菌量定量の可能性について—. *結核.* 2003;78(5):389-93. (資料番号 5.4-09)
- ²¹ International Conference on Harmonisation; Topic E14: The Clinical Evaluation of QT/QTc Interval Prolongation and Proarrhythmic Potential for Non-Antiarrhythmic Drugs. Questions and Answers. EMEA/CHMP/ICH/310133/2008. 2008.