

再審査報告書

令和 8 年 2 月 13 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	デルティバ錠 50 mg
有 効 成 分 名	デラマニド
申 請 者 名	大塚製薬株式会社
承 認 の 効 能 ・ 効 果	<適応菌種>本剤に感性の結核菌 <適応症>多剤耐性肺結核
承 認 の 用 法 ・ 用 量	通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100 mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。
承 認 年 月 日	平成 26 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	10 年
承 認 条 件	日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。
備 考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

なお、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。ただし、本品目の特性及び適正使用の観点から、今後も医薬品リスク管理計画に基づき、以下のリスク最小化活動の実施が必要と考える。

- ・ 医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布
- ・ 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布
- ・ 新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施（Responsible Access Program）

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

デルティバ錠 50 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
• QT 延長	• 薬剤耐性	• 長期使用
有効性に関する検討事項		
• 使用実態下における有効性 (多剤耐性結核菌に対する菌陰性化)		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
• 使用成績調査	• 使用成績調査	<ul style="list-style-type: none"> • 医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布 • 患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布 • 新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施 (Responsible Access Program)

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	多剤耐性肺結核に本剤を使用した症例について、使用実態下における安全性及び有効性を確認する。
安全性検討事項	QT 延長、薬剤耐性、長期使用
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性 (多剤耐性結核菌に対する菌陰性化)
調査方法	全例調査方式
対象患者	「多剤耐性肺結核」と診断され、本剤を投与開始した全患者
実施期間	調査期間：平成 26 年 9 月～令和 6 年 10 月 登録期間：平成 26 年 9 月～令和元年 8 月 観察期間：令和 6 年 2 月 29 日まで
目標症例数	登録期間に本剤を投与した全例を登録する。
観察期間	投与期間終了後 2 年間 本剤投与期間は菌陰性化までの期間+18 カ月間
実施施設数	64 施設
収集症例数	185 例
安全性解析対象症例数	185 例
有効性解析対象症例数	183 例

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 から表 6 に示す追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 医療従事者向け資材の作成、配布の概要

医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布	
目的	医療従事者に対する注意喚起と薬剤の適正使用を促す。
安全性検討事項	QT 延長、薬剤耐性
具体的な方法	医薬情報担当者（以下、「MR」）等が医療機関訪問時に提供、説明し、デラマニドの適正使用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 9 月 26 日～継続中

表 5 患者向け資材の作成、配布の概要

患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布	
目的	患者等が本剤を正しく理解し、重篤な副作用の早期発見や薬剤の適正使用について理解を促す。
安全性検討事項	QT 延長、薬剤耐性
具体的な方法	MR 等が医療機関訪問時に提供、説明し、医療従事者に資料の活用によるデラマニドの適正使用を依頼する。
実施期間	平成 26 年 9 月 26 日～継続中

表 6 新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施の概要

新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施（Responsible Access Program）	
目的	耐性発現は多剤耐性肺結核治療において重大な問題であり、耐性菌の出現及び拡大の防止のため新薬の適正使用を目的とした納入制限を実施する。
安全性検討事項	薬剤耐性
具体的な方法	多剤耐性肺結核の治療に十分な知識と経験を持つ医師と施設要件を満たす施設による使用であることを確認する。
実施期間	平成 26 年 9 月 26 日～継続中

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1. 安全性検討事項

使用成績調査の安全性解析対象症例 185 例における副作用発現割合は 54.1%（100/185 例）であり、承認時までの臨床試験（242-■■■-204 試験（投与期間 56 日間）及び 242-■■■-208 試験（投与期間 26 週間））における副作用発現割合 38.5%（62/161 例）及び 53.5%（114/213 例）を上回った（使用成績調査の本剤の平均投与期間は 392.6±235.2 日間）。発現した主な副作用は、心電図 QT 延長 16 例、食欲減退 14 例及び悪心 13 例であった。重篤な副作用の発現割合 8.7%（16/185 例）については、承認時までの臨床試験の 3.7%（6/161 例）及び 2.3%（5/213 例）を上回っており、副作用の発現割合及び重篤性が上回った理由として、対象患者の選択基準¹⁾及び投与期間の差によるものと判断した。

安全性検討事項のうち、使用成績調査で検討した本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用の発現状況は表 7 のとおりであり、承認時までの副作用発現状況と比べて、追加の対応が必要となる副作用は認められなかった。薬剤耐性については、関連する副作用の発現は認められていないが、本剤投与期間中に本剤感受性検査が行われた 9 例中、2 例で耐性が確認された（発現時期：投与開始後 182 日以上 365 日未満、同 365 日以上 731 日未満各 1 例）。薬剤耐性については、添付文書の「警告」及び「用法及び用量に関連する注意」の項で注意喚起済みである。

¹⁾ 承認時までの臨床試験では 18 歳未満又は 65 歳以上の高齢者は除外された。使用成績調査における副作用発現割合は、15 歳以上 65 歳未満の集団では 51.4%（72/140 例）、65 歳以上の集団では 62.2%（28/45 例）であった。また、各臨床試験において臨床評価に影響を及ぼし得る既往歴及び合併症を有する患者は除外された。

表 7 使用成績調査における副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	185 例	
安全性検討事項	重篤	非重篤
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク		
QT 延長 ^{※1}	1 (0.5)	15 (8.1)
重要な潜在的リスク		
薬剤耐性 ^{※2}	0	0

下記において、MedDRA 標準検索式を「SMQ」、基本語を「PT」とする。 MedDRA/J version 27.0

※1：SMQ「トルサード ド ポアント/QT 延長」(広域)に包含される PT

※2：PT：喀痰培養、喀痰培養陽性、薬剤耐性、薬剤耐性遺伝子型検査、薬剤耐性遺伝子型検査異常、薬剤耐性遺伝子型検査陰性、薬剤耐性遺伝子型検査陽性、多剤耐性、薬剤耐性変異、病原体耐性、薬効欠如、未承認適応に対する薬効欠如、治療用製品無効、未承認適応に対する治療用製品無効

重要な不足情報である「長期使用」時の安全性、並びに承認時に審査報告書²⁾にて製造販売後の使用成績調査で検討することとされた、併用薬の安全性への影響、QT 延長発現症例における心血管系有害事象、肝機能障害患者における安全性及びビタミン K を阻害する薬剤(ワルファリン等)の併用時の安全性は表 8 のとおりであった。

表 8 使用成績調査における重要な不足情報等の検討

安全性解析対象症例数		185 例			
検討事項		症例数		副作用発現例数 (発現割合%)	
長期使用 (副作用発現時期)	60 日未満	185		59 (31.9)	
	60 日以上 182 日未満	170		45 (26.5)	
	182 日以上 365 日未満	144		24 (16.7)	
	365 日以上 731 日未満	106		14 (13.2)	
	731 日以上	12		0	
抗結核薬 ^{※1} の併用 (症例数、副作用発現例数 (発現割合%)は、それぞれ左：併用あり、右：併用なしを示す。)	サイクロセリン	122	63	62 (50.8)	38 (60.3)
	レボフロキサシン水和物	103	82	56 (54.4)	44 (53.7)
	リネゾリド	101	84	62 (61.4)	38 (45.2)
	エチオナミド	94	91	56 (59.6)	44 (48.4)
	カナマイシン硫酸塩	91	94	46 (50.5)	54 (57.4)
	ピラジナミド	90	95	51 (56.7)	49 (51.6)
	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物	55	130	27 (49.1)	73 (56.2)
	ベダキリンフマル酸塩	53	132	24 (45.3)	76 (57.6)
	エタンブトール塩酸塩	50	135	22 (44.0)	78 (57.8)
	エンビオマイシン硫酸塩	44	141	29 (65.9)	71 (50.4)
クロファジミン	25	160	14 (56.0)	86 (53.8)	
QT 延長発現症例における 心血管系有害事象	QT 延長発現症例		17 (9.2) ^{※2}		
	心血管系有害事象発現症例		2 (11.8) ^{※3}		
肝機能障害	あり	26		14 (53.9)	
	なし	159		86 (54.1)	
ビタミン K を阻害する薬剤 (ワルファリン等) の併用		0		—	

※1：本邦において結核の適応を標榜していないが、WHO ガイドライン (2025) の結核治療レジメンに記載されている薬剤を含む。

※2：有害事象発現例数 (安全性解析対象症例に対する発現割合%)

※3：有害事象発現例数 (QT 延長発現症例に対する発現割合%)

長期使用時の安全性

投与期間の延長に伴い、期間内の副作用発現割合が増加する傾向はなく、発現する副作用の種類及び重篤性についても長期投与時に特徴的な傾向は認められなかった。

²⁾ 平成 26 年 4 月 18 日付け「デルティバ錠 50 mg」審査報告書

併用薬の安全性への影響

本剤と併用された主な抗結核薬のうち、リネゾリド、エチオナミド、ピラジナミド、エンピオマイシン硫酸塩及びクロファジミンについては、非併用時と比較して併用時の副作用発現割合が高い傾向であった。副作用発現割合が高くなった理由として、各併用薬の影響も考えられるが、発現した各副作用の発現数が少ないことから原因は明らかにはならなかった。

QT 延長発現症例における心血管系有害事象

QT 延長発現症例における心血管系有害事象の発現割合は、安全性解析対象症例全体の心血管系有害事象の発現割合 8.1% (15/185 例) と比べて高かった。発現事象は洞性徐脈及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 1 例であり、QT 延長発現症例以外においても発現が確認された事象であることから、QT 延長の発現は心血管系有害事象の発現傾向に大きな影響を与えないと判断した。QT 延長については添付文書の「警告」の項等で注意喚起済みである。

肝機能障害患者における安全性

肝機能障害の有無別で副作用発現割合に差は認められなかったが、肝機能障害患者では重篤な副作用の発現割合が高かった（肝機能障害患者 15.4% (4/26 例)、非該当患者 7.6% (12/159 例)）。肝機能障害患者で発現の多い傾向のある副作用は心電図 QT 延長及び白血球数減少（肝機能障害患者：15.4% (4/26 例) 及び 11.5% (3/26 例)、非該当患者：7.6% (12/159 例) 及び 3.8% (6/159 例)）であった。肝機能障害患者については、添付文書の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で血漿中濃度上昇に伴う QT 延長等の副作用発現について注意喚起済みであり、発現する副作用の種類が異なることから、新たな対応は不要と判断した。

ビタミン K を阻害する薬剤（ワルファリン等）の併用時の安全性

該当する症例は認められなかった。ビタミン K を阻害する薬剤については、添付文書にて動物試験においてビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下によると思われる出血が認められた旨を注意喚起済みである。

以上の検討から、使用実態下の本剤の安全性について、特段の問題は認められず、新たな注意喚起は不要と考える。また、重要な不足情報である「長期使用」は、使用成績調査における検討の結果、新たな対策措置は不要と判断し、医薬品リスク管理計画書からは削除可能と考える。

なお、多剤耐性肺結核治療に用いられる本剤において、耐性菌の出現は重要な課題であり、本剤に対する耐性菌の出現及び拡大を防止する観点から、追加のリスク最小化活動である「医療従事者向け資材：適正使用と安全管理の手引きの作成、配布」、「患者向け資材：患者向け適正使用リーフの作成、配布」及び「新薬の適正使用を目的とした納入制限の実施（Responsible Access Program）」は、今後も継続する。

4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 40 例 50 件、予測できない重篤な副作用は 40 例 60 件、予測できない非重篤な副作用は 70 例 108 件であった。なお、本剤によると疑われる感染症の報告はなかった。

再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 9 のとおりであった。いずれの副作用に関しても、本剤との関連が明確な症例は集積していないことから、現時点で新たな安全対策は不要と判断した。

表 9 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類 ^{※1}	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	93	168	40	60	70	108
血液およびリンパ系障害	11	14	9	11	3	3
骨髄抑制	3	3	3	3	0	0
汎血球減少症	4	4	3	3	1	1
代謝および栄養障害	12	15	2	2	10	13
低カルシウム血症	3	3	0	0	3	3
低マグネシウム血症	3	3	0	0	3	3
神経系障害	11	12	7	7	5	5
視神経炎	3	3	3	3	0	0
胃腸障害	18	20	2	2	16	18
胃腸障害	7	7	0	0	7	7
腎および尿路障害	7	9	3	3	6	6
腎機能障害	4	5	2	2	3	3
一般・全身障害および投与部位の状態	14	16	9	10	5	6
死亡	7	7	7	7	0	0
全身健康状態悪化	3	3	2	2	1	1
臨床検査	27	34	4	4	23	30
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	4	4	1	1	3	3
好中球数減少	4	4	1	1	3	3
血小板数減少	7	7	2	2	5	5
血小板数増加	3	3	0	0	3	3

※1：3 件以上発現した副作用とその器官別大分類を示す。

MedDRA/J version 27.0

※2：同一症例において、基本語が同一の副作用・感染症が複数回発現した場合の症例数は 1 例、件数は発現回数分を計上し、重篤性が異なる場合は重篤性ごとにそれぞれ 1 例として計算された。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

使用成績調査の有効性解析対象症例 183 例のうち、喀痰培養陰性化（以下、「SCC」）達成後に本剤の投与を開始した症例及び SCC 達成・未達成が不明であった症例を除いた 93 例における SCC 達成割合は 86.0%（80/93 例）（本剤投与開始 2 カ月時点では 62.4%（58/93 例））であり、評価時点や患者背景の違い等から直接の比較は困難であるが、承認時までの臨床試験（242-■■■-204 試験）の投与開始 2 カ月時点での SCC 達成割合 45.4%（64/141 例）を下回ることにはなかった。

承認時に審査報告書²⁾にて製造販売後の使用成績調査で検討することとされた、長期使用時の有効性、併用薬の有効性への影響及び肝機能障害患者における有効性は表 10 のとおりであった。

本剤の投与継続に伴い本剤の有効性が減弱する傾向は認められず、併用薬数の多寡及び肝機能障害の有無により有効性が大きく異なる傾向は認められなかった。

本剤と併用された主な抗結核薬のうち、サイクロセリン、レボフロキサシン水和物及びクロフ

アジミンについては非併用集団に対して併用集団の SCC 達成割合が 5%以上低かった。いずれの薬剤についても、一次治療薬に対して抗菌力は劣るものの、多剤併用で効果が期待される二次治療薬に位置付けられていることから³⁾、これらの薬剤で治療した集団では他剤（一次治療薬等）で治療した集団と比べて SCC 達成割合が低くなったものと考えた。

また、同様に使用成績調査で収集することとされた、投与開始 2 カ月時点で SCC が達成できなかった症例の転帰は表 11 のとおりであり、SCC 達成までの期間の長期化に伴い治療成功割合が低下する傾向が認められ、当該傾向は承認時の想定と同様であった。

表 10 検討事項別の SCC 達成割合

検討事項	症例数	SCC 達成例数 (割合%)
長期使用 (投与日数)	60 日未満	7 (28.6)
	60 日以上 182 日未満	14 (71.4)
	182 日以上 365 日未満	22 (81.8)
	365 日以上 731 日未満	42 (100)
	731 日以上	8 (100)
抗結核薬 [*] の併用 (症例数、SCC 達成例数 (割合%) は、それぞれ左：併用あり、右：併用なしを示す。)	サイクロセリン	58 35 47 (81.0) 33 (94.3)
	レボフロキサシン水和物	46 47 38 (82.6) 42 (89.4)
	リネゾリド	65 28 55 (84.6) 25 (89.3)
	エチオナミド	47 46 40 (85.1) 40 (87.0)
	カナマイシン硫酸塩	42 51 39 (92.9) 41 (80.4)
	ピラジナミド	42 51 38 (90.5) 42 (82.4)
	パラアミノサリチル酸カルシウム水和物	25 68 24 (96.0) 56 (82.4)
	バダキリンフマル酸塩	29 64 24 (82.8) 56 (87.5)
	エタンブトール塩酸塩	24 69 23 (95.8) 57 (82.6)
	エンビオマイシン硫酸塩	30 63 25 (83.3) 55 (87.3)
	クロファジミン	21 72 17 (81.0) 63 (87.5)
肝機能障害	あり	12 10 (83.3)
	なし	81 70 (86.4)

※：本邦において結核の適応を標榜していないが、WHO ガイドライン (2025) の結核治療レジメンに記載されている薬剤を含む。

表 11 SCC 達成日別の治療転帰

SCC 達成日	症例数	治療成功	治療失敗	死亡	患者都合	その他	未終了	治療成功割合 (%)
SCC 達成後に本剤投与開始	84	56	0	1	8	2	17	66.7
61 日未満	58	32	1	6	8	4	7	55.2
61 日以降 183 日未満	21	9	1	3	4	1	3	42.9
183 日以降 731 日未満	1	1	0	0	0	0	0	100
731 日以降 [*]	14	1	2	1	2	3	5	7.1

各転帰の例数を記載 治療成功割合 = 治療成功例数 / 症例数 × 100 (%)

治療成功：治療を完了し、治療の最終 12 カ月間で 5 回以上連続して喀痰培養陰性を示した、又は、治療を完了したが、治療の最終 12 カ月間に実施した喀痰培養が 5 回未満であった。

治療失敗：治療の最終 12 カ月間に実施した 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。

患者都合：患者都合により治療を終了した。

その他：有害事象による投与中止、転院後の来院なし等

未終了：調査期間中に抗結核薬による治療が終了しなかった症例

※：調査期間中に SCC 未達成の症例を含む。

なお、本剤の承認時に製造販売後に検討することとされた、本剤への薬剤感受性の測定方法の改善及び適切なブレイクポイント⁴⁾の確立については、製造販売開始時のブレイクポイントを

³⁾ Kekkaku 2018; 93:61-8

⁴⁾ *in vitro* の薬剤感受性検査結果から抗菌薬の治療効果を予測するための基準値であり、薬剤の最小発育阻止濃度 (MIC) がブレイクポイント未満の場合はその菌に対して感性与され、治療効果が見込まれる。

0.2 µg/mL とした比率法から、2018 年の WHO のテクニカルマニュアル⁵⁾を基に 0.06 µg/mL をブレイクポイントとした方法に変更した。

以上の検討から、本剤の使用実態下の有効性に関して、新たな懸念はないと判断した。また、使用実態下における有効性(多剤耐性結核菌に対する菌陰性化)についても確認されたことから、当該事項を医薬品リスク管理計画書の有効性に関する検討事項から削除することは可能と考える。

6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構(以下、「機構」)に報告した外国の措置報告は2件であり、研究報告はなかった(表12)。措置報告①については令和3年9月に添付文書の「その他の副作用」の項等に幻覚を追記し、注意喚起済みである。措置報告②については、令和5年3月23日付け薬生安発0323第1号に基づき、「重要な基本的注意」として薬剤逆説反応を記載し、注意喚起済みである。その他に再審査申請時点で対応中の事案はない。

表12 措置報告の概要

措置報告	① 小児を対象とした海外臨床試験における、本剤を投与した小児での幻覚の発現とそれに基づく一連の対応(試験の組入れ中止、企業中核データシートへの追記、試験への組入れ再開)(米国、令和2年12月~令和3年6月) ② 欧州添付文書の改訂(薬剤逆説反応の追記)(ドイツ、令和6年3月)
------	---

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断し、申請者の提案する、今回の再審査対象における医薬品リスク管理計画の重要な不足情報及び有効性に関する検討事項の削除についても可能と判断した。

また、機構は、本剤の承認条件については、製造販売後調査等の実施状況及び申請者の説明等を踏まえ、満たされたものと判断した。

なお、本剤の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施されたものと判断した。ただし、申請者の説明のとおり、本剤の特性及び適正使用の観点から、今後も医薬品リスク管理計画に基づき、追加のリスク最小化活動の実施が必要と考える。

以上

⁵⁾ 2018 Technical manual for drug susceptibility testing of medicines used in the treatment of tuberculosis