

使用の制限あり

2023年11月改訂（第8版）

日本標準商品分類番号

876222

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

結核化学療法剤

劇薬

処方箋医薬品

# デルティバ<sup>®</sup>錠 50<sup>mg</sup>

デラマニド錠

DELTYBA<sup>®</sup> tablets 50mg

剤形	錠剤
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1錠中デラマニド 50 mg
一般名	和名：デラマニド（JAN） 洋名：Delamanid（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2014年 7月 4日 薬価基準収載年月日：2014年 9月 2日 販売開始年月日：2014年 9月 26日
製造販売（輸入） ・提携・販売会社名	製造販売元：大塚製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	大塚製薬株式会社 医薬情報センター TEL：0120-189-840 FAX：03-6717-1414 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/">https://www.otsuka.co.jp/for-healthcare-professionals/</a>

本 I F は 2023 年 11 月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 ―日本病院薬剤師会―

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはP D F等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたI Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってI Fを作成・提供するが、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、I Fの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、I Fの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

#### 4. 利用に際しての留意点

I Fを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目 次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	1
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
6. RMPの概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	5
5. 混入する可能性のある夾雑物	5
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調製法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	6
11. 別途提供される資材類	6
12. その他	6

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	7
2. 効能又は効果に関連する注意	7
3. 用法及び用量	7
4. 用法及び用量に関連する注意	7
5. 臨床成績	8

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群……………21
2. 薬理作用……………21

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………28
2. 薬物速度論的パラメータ……………29
3. 母集団（ポピュレーション）解析……………30
4. 吸収……………30
5. 分布……………30
6. 代謝……………31
7. 排泄……………32
8. トランスポーターに関する情報……………32
9. 透析等による除去率……………32
10. 特定の背景を有する患者……………32
11. その他……………32

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由……………33
2. 禁忌内容とその理由……………33
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………33
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………33
5. 重要な基本的注意とその理由……………34
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………34
7. 相互作用……………35
8. 副作用……………36
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………41
10. 過量投与……………41
11. 適用上の注意……………41
12. その他の注意……………41

## IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験……………43
2. 毒性試験……………43

## X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分……………46
2. 有効期間……………46
3. 包装状態での貯法……………46
4. 取扱い上の注意……………46
5. 患者向け資材……………46
6. 同一成分・同効薬……………46
7. 国際誕生年月日……………46
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日……………46

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	46
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	46
11. 再審査期間	46
12. 投薬期間制限に関する情報	47
13. 各種コード	47
14. 保険給付上の注意	47

## **XI. 文献**

1. 引用文献	48
2. その他の参考文献	49

## **XII. 参考資料**

1. 主な外国での発売状況	50
2. 海外における臨床支援情報	52

## **XIII. 備考**

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	53
2. その他の関連資料	53

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

大塚製薬株式会社では、1982年より新たな抗結核薬のスクリーニングを開始し、2001年にニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体であるデラマニドを見出した。本剤の作用機序は抗酸菌に特異的なミコール酸の生合成阻害であり、非臨床試験にて期待する抗結核菌作用と安全性を確認後、初期臨床第Ⅱ相試験（EBA：Early Bactericidal Activity 試験）において、結核菌に対する初期殺菌効果が確認された。2008年より、結核の中でも医療上のアンメット・ニーズの高い多剤耐性結核（MDR-TB：Multi-drug resistant tuberculosis）を対象として後期臨床第Ⅱ相グローバル試験を実施し、本剤のMDR-TBに対する有効性と安全性が確認され、2014年7月に「多剤耐性肺結核」を適応症として、製造販売承認を取得した。海外においては、欧州で2014年4月に承認された。

本剤は、2008年2月18日に「希少疾病用医薬品」の指定を受けている。

## 2. 製品の治療学的特性

- ① 多剤耐性結核の標準治療にデラマニドを2ヵ月間上乘せしたところ、喀痰中菌陰性化率はプラセボ群に比べ有意に高かった（デラマニド群45.4%、プラセボ群29.6%）。（14、15、20頁参照）
- ② 多剤耐性肺結核患者の2年後の最終治療転帰における良好な治療転帰（治癒又は治療完了）の患者の割合は、標準治療にデラマニドを6箇月以上上乘せした群で74.5%、上乘せが2ヵ月以下だった群では55.0%であった。（20頁参照）
- ③ 最小発育阻止濃度（MIC）はイソニアジド及びリファンピシンに比較して低く、強力な抗結核活性を有する。（21～27頁参照）
- ④ 既存抗結核薬と交叉耐性を示さない。（21頁参照）
- ⑤ 結核菌に対して特異的に作用する新規作用機序を有する。（21頁参照）
- ⑥ 好気及び嫌気環境下の結核菌いずれに対しても、抗結核活性を有する。（23頁参照）
- ⑦ 細胞内結核菌に対しても殺菌活性を有する。（22～23頁参照）
- ⑧ 副作用の概要

重大な副作用としてQT延長があらわれることがある（「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

多剤耐性肺結核患者を対象とした国際共同試験において安全性解析対象症例395例中（日本人10例を含む）、臨床検査値の異常を含む副作用が208例（日本人2例を含む）（52.7%）に認められている。主な副作用は、不眠症48例（12.2%）、頭痛41例（10.4%）、QT延長28例（7.1%）、傾眠25例（6.3%）等であった。

## 3. 製品の製剤学的特性

特記事項なし

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有 無
医薬品リスク管理計画 RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

本剤は「肺結核症」を予定される効能、効果又は対象疾病として平成20年2月18日に厚生労働大臣により、希少疾病用医薬品の指定（指定番号：（20薬）第205号）を受けている。

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 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。

### (2) 流通・使用上の制限事項

本剤に対する耐性菌出現防止及び適正使用の推進のため、本剤投与は大塚製薬が行う RAP (Responsible Access Program) の適格性確認システムに登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこととされている。また、適格性を確認の上、薬剤を納入するため、流通管理を行う。

## 6. RMPの概要

該当しない



## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

デルティバ®錠 50 mg

#### (2) 洋名

DELTYBA® tablets 50 mg

#### (3) 名称の由来

デルティバ (DELTYBA) は、一般名である Delamanid の “DEL” と tuberculosis を語源とする “TYBA” のフレーズを組み合わせ命名された。

### 2. 一般名

#### (1) 和名 (命名法)

デラマニド (JAN)

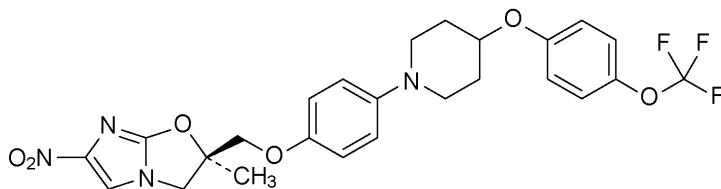
#### (2) 洋名 (命名法)

Delamanid (JAN)

#### (3) システム (system)

該当しない

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式 :  $C_{25}H_{25}F_3N_4O_6$

分子量 : 534.48

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

(2*R*)-2-Methyl-6-nitro-2-[(4-{4-[4-(trifluoromethoxy)phenoxy]piperidin-1-yl}phenoxy)methyl]-2,3-dihydroimidazo[2,1-*b*]oxazole (IUPAC)

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

OPC-67683 (治験番号)

## III. 有効成分に関する項目

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

白色～微黄色の結晶又は結晶性の粉末である。

#### (2) 溶解性

*N, N*-ジメチルアセトアミドに溶けやすく、テトラヒドロフランにやや溶けやすく、アセトニトリルにやや溶けにくく、メタノールに溶けにくく、エタノール (99.5) に極めて溶けにくく、水にほとんど溶けない。

#### (3) 吸湿性

25°C/97%RH で 2 週間保存した結果、水分の増加はなく、吸湿性は認められなかった。

#### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 195°C（分解）

#### (5) 酸塩基解離定数

該当しない

#### (6) 分配係数

分配後の緩衝液の pH	分配係数
1.98	61
4.20	>1000
6.08	>1000
7.04	>1000
8.01	>1000
9.94	>1000

#### (7) その他の主な示性値

本品のアセトン溶液の比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$ は $-13.4^\circ$ であった。

### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	30°C 65%RH	二重ポリエチレン袋 ファイバードラム	48 箇月	変化なし	
加速試験	40°C 75%RH		6 箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	50°C	褐色ガラス瓶（気密）	3 箇月	変化なし
	湿度	25°C 90%RH	ガラス容器（開放）	3 箇月	変化なし
	温湿度	40°C 75%RH	ガラス容器（開放）	3 箇月	変化なし
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 $\mu$ W/cm <sup>2</sup> )	ガラスシャーレ <sup>a</sup>	600 時間	変化なし

測定項目：性状、確認試験、類縁物質、乾燥減量、含量等

<sup>a</sup> ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆った。

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 〔確認試験法〕

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

#### 〔定量法〕

液体クロマトグラフィー

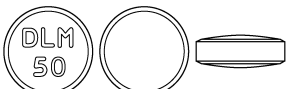
## IV. 製剤に関する項目

## 1. 剤形

## (1) 剤形の区別

錠剤

## (2) 製剤の外観及び性状

販売名	性状	外形	直径 (mm)	厚さ (mm)	重さ (mg)
デルティバ錠 50 mg	帯褐黄色のフィルムコーティング錠		11.7	5.3	約 536

## (3) 識別コード

DML50

## (4) 製剤の物性

## (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

## (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	有効成分	添加剤
デルティバ錠 50mg	1錠中デラマニド 50mg	乳糖水和物、結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、軽質無水ケイ酸、ポビドン、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄

## (2) 電解質等の濃度

該当しない

## (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

製剤に混在する可能性のある夾雑物は、有効成分由来分解生成物である。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

〔デルティバ錠 50 mg の安定性〕

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃ 60%RH	PTP 包装	48 箇月	変化なし (試験継続中)	
加速試験	40℃ 75%RH		6 箇月	変化なし	
苛酷試験	温度	50℃	PTP 包装	3 箇月	変化なし
	湿度	30℃ 75%RH	無包装 <sup>a)</sup>	3 箇月	含量低下 (規格内), 水分増加, 硬度の低下 <sup>b)</sup> , 分解物の増加 (1 箇月後は規格内, 3 箇月後に規格外)
	光	白色・近紫外蛍光ランプ (3,000 lx・50 μW/cm <sup>2</sup> )	ガラスシャーレ (開放)	400 時間	変化なし

測定項目：性状、類縁物質、溶出性、含量、硬度、水分等  
(硬度：光苛酷試験では未実施)

a)：ガラスシャーレ (開放)

b)：1箇月後から30%以上の硬度低下を示したため、「硬度の低下」と記載した。低下したが、保存期間中は2.0kg重以上を維持した。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

## 8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)

該当しない

## 9. 溶出性

日局溶出試験法 (パドル法)

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

PTP：20 錠 (10 錠×2)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

販売名	包装形態	材質
デルティバ錠 50 mg	PTP	アルミニウムラミネートフィルム アルミニウム箔

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### <適応菌種>

本剤に感性の結核菌

#### <適応症>

多剤耐性肺結核

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

第Ⅱ相国際共同試験の結果を踏まえ、用法及び用量を設定した。（「V. 5. (4) 1)有効性検証試験」の項参照）

### 4. 用法及び用量に関連する注意

#### 7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
- 7.2 臨床試験において継続して6箇月を超える使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。
- 7.3 空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して $C_{max}$ 及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けること。[16.2.1 参照]

#### (解説)

7.1 「結核医療の基準\*」では、投与可能な感受性のある薬剤を最低でも3剤（可能なら4~5剤）を投与することを推奨しています。

耐性菌の発現を防ぐため、本剤の使用にあたっては、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用してください。

\*：平成21年1月23日付厚生労働省告示第16号

7.2 承認時までの国際共同試験において、継続して6箇月を超える本剤の使用経験はありません。本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断してください。

7.3 健康成人に本剤200mgを単回経口投与した時、食後投与時に比べ空腹時では $C_{max}$ 及びAUCはそれぞれ0.53倍及び0.56倍でした。空腹時に本剤を投与した場合、食後投与と比較して $C_{max}$ 及びAUCの低下が認められることから、空腹時投与を避けてください。

## 5. 臨床成績

## (1) 臨床データパッケージ

試験の種類 (実施地域)	対象 (症例数)	概要	評価資料◎ 参考資料○	引用文献 番号
第 I 相試験 (国内)	健康成人男性 (延べ 56 例)	食事の影響 (単回投与、50~400mg)	◎	1
	健康成人男性 (延べ 24 例)	薬物動態、安全性 (単回投与、10 日間反復投与 100~400mg)	◎	2
第 I 相試験 (海外)	健康成人男性 (6 例)	マスバランス (単回投与、100mg)	◎	34
	健康成人 (36 例)	投与方法検討試験 (10 日間反復投与、300mg/日)	◎	3
臨床薬理試験：相互作用 (海外)	健康成人 (55 例)	抗結核薬との相互作用	◎	24
	健康成人 (89 例)	抗 HIV 薬併用時の相互作用	◎	25
	健康成人 (30 例)	エファビレンツ併用時の相互作用	◎	26
第 II 相試験 (海外)	肺結核患者 (54 例)	初期臨床第 II 相試験 (EBA [Early Bactericidal Activity] 試験)	◎	4
	多剤耐性肺結核患者 (10 例)	用量漸増試験	◎	5
第 II 相試験 (国内・海外)	多剤耐性肺結核患者 (481 例)	第 II 相国際共同試験 (プラセボ対照二重盲検試験)	◎	6, 7
	多剤耐性肺結核患者 (213 例)	長期投与試験	◎	8
非介入試験 (国内・海外)	多剤耐性肺結核患者 (425 例)	治療転帰評価のための登録試験	○	9, 10

## (2) 臨床薬理試験

① 単回投与試験<sup>1)</sup>

健康成人男性のべ 42 例を対象とした絶食下单回経口投与 (デラマニド 50、100、200、400mg) した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討し、更に標準食 (デラマニド 200mg)、標準食並びに高脂肪食 (デラマニド 400mg) を単回投与した際の食事の影響を検討した。有害事象はデラマニド群 42 例中 9 例 (21.4%) で発現した。プラセボ群では 14 例中 5 例 (35.7%) であった。デラマニド群の内訳は、50 及び 100mg 絶食投与で各 6 例中 0 例、200mg 絶食投与で 6 例中 2 例 (33.3%)、400mg 絶食投与で 6 例中 3 例 (50.0%)、200mg 標準食後投与で 6 例中 2 例 (33.3%)、400mg 標準食後投与で 6 例中 1 例 (16.7%)、400mg 高脂肪食後投与で 6 例中 1 例 (16.7%) であった。デラマニド群で最も多く見られた有害事象は ALT 増加、血中コルチゾール増加の各 2 例であった。

400mg 高脂肪食後投与までの、すべての用法用量で忍容性が確認された。

社内資料 (単回投与試験)

② 反復投与試験<sup>2)</sup>

健康成人男性のべ 18 例を対象としてデラマニドを単回経口投与し、投与 7 日後から 10 日間標準食後反復経口投与 (デラマニド 100、200、400mg) した際の安全性、忍容性及び薬物動態を検討した。有害事象はデラマニド群 18 例中 12 例 (66.7%) で発現した。プラセボ群では 6 例中 3 例 (50.0%) であった。デラマニド群の内訳は、100mg で 6 例中 2 例 (33.3%)、200mg で 6 例中 4 例 (66.7%)、400mg で 6 例中 6 例 (100.0%) であった。デラマニド群で最も多く見られた有害事象は INR 増加 4 例であり、次に ALT 増加、血中コルチコトロン増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、頭痛の各 2 例であった。

100、200、400mg 10 日間標準食後反復経口投与における忍容性が確認された。

社内資料 (反復投与試験)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## (3) 用量反応探索試験

〔投与法検討試験：海外試験〕<sup>3)</sup>

目的	健康成人を対象としたデラマニド 300mg/日を異なる用法で 10 日間反復経口投与した際のデラマニド及びその代謝物の薬物動態、安全性及び忍容性を検討する。
治験デザイン	反復投与、単施設、無作為化、非盲検、並行群間比較
対象	健康成人
主な選択基準	1) 18 歳以上 45 歳以下の男性又は女性 2) HIV 陰性の者 3) 不妊手術（精巣摘除術、卵巣摘出術又は子宮摘出術等）を受けた男性又は女性。女性では、閉経後から少なくとも 12 カ月以上経過し、ホルモン補充療法を受けていない者。スクリーニング期間から治験薬の最終投与後 22 週（女性の場合）又は 30 週（男性の場合）までの間に禁欲又は二重の避妊を行うことに同意する男性又は女性 4) BMI が 15～32 kg/m <sup>2</sup> の者 5) 既往歴、身体的徴候及び症状、心電図検査、血清/尿生化学検査、血液学的検査、血清学的検査の結果から健康と判断された者 6) 本治験の開始に先立ち、本人の文書による同意を得ることができる者で、かつ本治験のすべての要求事項を遵守できると治験責任医師等により判断された者
用法・用量	被験者を以下の 3 群のいずれかに無作為割付けし、水（240 mL）と共に 10 日間経口投与した。 1) 300mg QD（50mg 錠を 6 錠、1 日 1 回投与）群 2) 150mg BID（50mg 錠を 3 錠、1 日 2 回投与）群 3) 100mg TID（50mg 錠を 2 錠、1 日 3 回投与）群 いずれの群でも標準食（朝昼夕）の摂取開始後 30 分以内に投与した。
被験者数	36 例
薬物動態評価項目	主要評価項目： ・ 投与 10 日目の血漿中デラマニドの C <sub>max</sub> 及び AUC <sub>24h</sub> 副次的評価項目： ・ 投与 10 日目の血漿中デラマニドの t <sub>max</sub> 及び C <sub>min</sub> ・ 投与 10 日目の AUC <sub>τ</sub> 及び見かけの CL/F（300 mg QD 群及び 150 mg BID 群のみ） ・ 投与 10 日目の血漿中 DM-6704、DM-6705、DM-6706 の C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 、t <sub>max</sub> 、AUC <sub>24h</sub> ・ デラマニド及び代謝物における投与 10 日目の C <sub>max</sub> 、C <sub>min</sub> 、AUC <sub>24h</sub> の 150 mg BID 群 / 300 mg QD 群比、100 mg TID 群 / 300 mg QD 群比、100 mg TID 群 / 150 mg BID 群比
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、バイタルサイン、心電図検査

## 【結果】

デラマニド 300mg 1 日 1 回、150mg 1 日 2 回、100mg 1 日 3 回投与（各 12 例）のいずれの用法でも、血漿中デラマニド濃度は投与 10 日目までに定常状態に達したが、3 種類の代謝物（DM-6704、DM-6705、DM-6706）の濃度はいずれも定常状態に達しなかった。

AUC<sub>24h</sub> 及び C<sub>max</sub> の結果より、100mg 1 日 3 回投与では、150mg 1 日 2 回投与に比べ投与 10 日目の血漿中デラマニド濃度が 1.16～1.18 倍高かった。

100mg 1 日 3 回及び 150mg 1 日 2 回投与では、300mg 1 日 1 回投与に比べ投与 10 日目の血漿中デラマニドの C<sub>min</sub> 及び AUC<sub>24h</sub> が 1.93～2.39 倍高かった。

300mg 1 日 1 回、150mg 1 日 2 回、100mg 1 日 3 回投与のいずれも健康成人に対し安全で、忍容性が認められたが、有害事象が最も少ない 150 mg 1 日 2 回投与が、最も忍容性が高い用法と考えられた。

デラマニドはいずれの用法でも、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図検査に臨床的に問題となる可能性のある影響を及ぼさなかった。

副作用は、デラマニド 300mg 1 日 1 回群では 12 例中 10 例（83.3%）、150mg 1 日 2 回群では 12 例中 7 例（58.3%）、100mg 1 日 3 回群では 12 例中 10 例（83.3%）であった。

なお、本治験で死亡、その他の重篤な有害事象の発現はなかった。

社内資料（投与法検討試験）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

〔14日間EBA試験、用量検討試験：海外試験〕<sup>4)</sup>

目的	合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者にデラマニド 100、200、300、400mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した際の安全性、有効性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	反復投与、多施設、無作為化、非盲検
対象	肺結核患者
主な選択基準	1) 治験開始前に文書による同意が得られる者 2) 18 歳以上、64 歳以下の男女 3) 未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核と新たに診断された者 4) 胸部 X 線検査で結核の所見が認められた者 5) 抗酸菌の直接顕微鏡検査で喀痰陽性が認められた者 6) 十分量（一晚で約 10 mL 以上）の喀痰を生成できる者 7) 妊娠可能な女性の場合は、妊娠検査が陰性で、かつ治験期間中及び最終投与後 12 週間まで、十分に効果的な方法で避妊することに同意する者 8) 生殖機能を有する男性の場合は、治験期間中及び最終投与後 12 週間まで適切な方法で避妊することに同意する者
用法・用量	デラマニドの各用量群には、デラマニド 100、200、300、400mg（50mg 錠を 2、4、6、8 錠）を朝食摂取後 10 分以内に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。標準療法群には、14 日の期間中、Rifafour®錠を朝食摂取の 60 分以上前に 1 日 1 回 10 日間経口投与した（5 日間投与後、2 日間の休薬後、5 日間投与）。Rifafour®錠の用量は、投与前の被験者の体重に応じて設定した。
被験者数	54 例
有効性評価項目	主要評価項目：喀痰培養による <i>M. tuberculosis</i> の生菌数（CFU） 副次的評価項目：治験薬投与前期間及び治験薬投与期間の投与 2 日目に採取した喀痰検体から求める標準 EBA [EBA (0-2)]、治験薬投与前期間及び治験薬投与期間（投与 0~14 日目）に採取した喀痰検体の培養による生菌数減少の傾き [Slope (0-14)]（直線回帰係数）、液体培地に接種した喀痰が陽性化するまでの時間
薬物動態評価項目	デラマニド及びその代謝物（DM-6704、DM-6705、DM-6706、DM-6717、DM-6718、DM-6720、DM-6721、DM-6722）の血漿中濃度、血漿中デラマニド及び代謝物の薬物動態パラメータ [投与 1 日目の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $C_{24h}$ 、 $AUC_t$ 、 $AUC_{24h}$ 、 $C_{max,norm}$ 、 $AUC_{t,norm}$ 、 $AUC_{24h,norm}$ 、投与 14 日目の $C_{max}$ 、 $t_{max}$ 、 $C_{24h}$ 、 $AUC_{24h}$ 、 $C_{max,norm}$ 、 $AUC_{t,norm}$ 、 $AUC_{24h,norm}$ 、 $R_1$ （投与 14 日目の $C_{max}$ /投与 1 日目の $C_{max}$ ）、 $R_2$ （投与 14 日目の $AUC_{24h}$ /投与 1 日目の $AUC_{24h}$ ）、 $R_4$ （投与 14 日目の $C_{24h}$ /投与 1 日目の $C_{24h}$ )]
安全性評価項目	有害事象、臨床検査、副腎機能検査、体重、バイタルサイン、心電図検査

## 【結果】

デラマニドの各用量群における負の傾き ( $\log_{10}$  CFU/mL の減少) は、初期 (変局点前) の方が後期に比べ大きかった。最も減少が大きかったのは 200mg 群であった。初期及び後期の傾きに関して統計学的に有意な群間差は認められず、明らかな用量反応性も認められなかった。

EBA (0-2) 及び Slope (0-14) は、標準療法群に比べデラマニドの各用量群で低かった。しかし、これらの EBA (0-2) 及び Slope (0-14) を標準療法群 (4 剤併用療法) に対する割合で表した場合、過去に実施された同様の 4 剤併用療法に対するリファンピシンの割合と同程度であった。リファンピシンの場合も用量反応性は認められなかった。

投与量	治療に反応した*患者の割合
100 mg 1 日 1 回	45% (5/11 例)
200 mg 1 日 1 回	70% (7/10 例)
300 mg 1 日 1 回	80% (8/10 例)
400 mg 1 日 1 回	27% (3/11 例)

\*：喀痰中の生菌数が 14 日間で  $0.9 \log_{10}$  CFU/mL 以上減少

肺結核患者におけるデラマニドの薬物動態に用量比例性は認められず、用量増加に伴い生物学的利用率が低下している可能性が示唆された。

未治療で合併症のない喀痰塗抹陽性の肺結核患者に対するデラマニドの 14 日間反復投与は、忍容性が認められた。

副作用は 54 例中 8 例 (14.8%) に発現し、その内訳はデラマニドの 100mg 群で 12 例中 0 例 (0%)、200 mg 群で 12 例中 3 例 (25.0%)、300mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、400mg 群で 12 例中 1 例 (8.3%)、標準療法群で 6 例中 3 例 (50.0%) であった。



本治験で死亡例はなかったが、重篤な有害事象は 54 例中 4 例 (5 件) に発現し、このうち 3 例 (3 件) は治験薬投与期間中に発現した。また、心電図 QT 間隔延長 1 例は、治験薬との関連性は多分関連ありと判定された。

社内資料 (14 日間 EBA 試験)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

[用量漸増試験：海外試験]<sup>5)</sup>

目的	治療抵抗性の MDR-TB 患者を対象として、OBR と併用でデラマニド 250、300、350 又は 400 mg を漸増法により 196 日間 (28 週間) 1 日 2 回、反復投与した際の安全性、有効性、薬物動態を評価し、デラマニドの最大耐用量を求める。
治験デザイン	漸増法、多施設、非盲検
対象	治療抵抗性の MDR-TB 患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験開始前に文書による同意が得られる者</li> <li>2) 18 歳以上、64 歳以下の男女</li> <li>3) 結核菌培養用の喀痰生成又は誘発による喀痰採取が可能なる者</li> <li>4) イソニアジド及びリファンピシンによる治療に対して <i>in vitro</i> での耐性を有し、第一選択抗結核薬又は第二選択抗結核薬による治療にもかかわらず 270 日間 (9 ヶ月) にわたり 3 回以上喀痰陽性である者 (うち 1 回は組入れ予定日前 60 日以内の陽性)</li> <li>5) 組入れ予定日前 60 日以内に 1 つ以上の抗結核薬に対して <i>in vitro</i> での薬剤感受性を有する者</li> <li>6) デラマニドの投与による臨床的ベネフィットが得られる見込みがあると治験責任医師等により判断された者</li> <li>7) 妊娠可能な女性の場合は、尿妊娠検査が陰性で、治験期間中及び治験薬の最終投与後 22 週間 (排卵周期を考慮した期間) まで、十分に効果的な方法で避妊することに同意する者</li> <li>8) 男性の場合は、治験期間中及び治験薬の最終投与後 30 週間 (精子形成の期間を考慮した期間) まで適切な方法で避妊することに同意する者</li> </ol>
用法・用量	<p>最初の群を 250 mg 1 日 2 回から開始し、100mg/日 (1 回 50 mg) ごとの増加で、400mg 1 日 2 回まで漸増できることとした。デラマニドは 1 日 2 回、水と共に朝食及び夕食後 (摂取開始後 30 分以内) に投与した。</p> <p>治験期間は以下のとおりとした。</p> <p>ステージ 1 (投与 1 日目から投与 56 日目)</p> <p>デラマニドの代謝物が定常状態に達すると予測される期間とし、被験者を入院させた。最初の 28 日間に治験薬を投与する群 (5 例) で、用量漸増の評価を行い、以降の群の増量可否を判断した。</p> <p>ステージ 2 (投与 57 日目から投与 196 日目)</p> <p>毎月安全性のモニタリングを行った。治験責任医師等の判断により、入院、外来のいずれも可能とした。</p> <p>治験薬投与後期間 (197 日目から 280 日目)</p> <p>細菌学的検査のための喀痰検体採取、抗結核薬使用記録、有害事象及び IRE の評価を 3 ヶ月間実施した。</p> <p>デラマニドに対する忍容性は、投与 28 日後にデータモニタリング委員会によって評価された。用量制限毒性は、臨床検査値、バイタルサイン、心電図検査結果及び有害事象に基づき決定した。個々の被験者でベースラインに比べ治験期間中に有害事象や臨床的に問題となる変化が認められなかった場合、忍容性があると判断した。各群での忍容性は、80.0% (4/5 例) に忍容性が認められた場合、忍容性があると判断した。群別での忍容性は、最初に組み入れられた 4 例がステージ 1 の 28 日目の投与を完了した時点で評価することとした。以上の基準に従い忍容性が確認された場合、別の被験者 5 例に、100mg (1 回 50mg) 増加した用量を投与開始することとした。</p> <p>投与した用量に忍容性を示さなかった被験者は、医学モニター及び安全管理者のレビュー及び承認を得た場合に限り、100mg (1 回 50mg) 減量した用量で 196 日目まで、投与を継続できることとした。いずれの用量にも忍容性が認められなかった場合、忍容性が示された最終用量を最大耐用量とした。最初の群で 250mg 1 日 2 回に忍容性が認められなかった場合、200 mg 1 日 2 回に減量し、これを最終用量とすることとした。</p>
目標被験者数	各群 5 例 (30 例)

薬物動態評価項目	<u>主要評価項目</u> デラマニドの $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{24h}$ 、投与 1 日目に対する投与 14、28、56、112、196 日目の $R_{ac}(C_{max})$ 及び $R_{ac}(AUC)$ <u>副次的評価項目</u> デラマニド代謝物の $t_{max}$ 、 $C_{max}$ 、 $AUC_{24h}$ 、投与 1 日目に対する投与 14、28、56、112、196 日目の $R_{ac}(C_{max})$ 及び $R_{ac}(AUC)$
安全性評価項目	<u>主要評価項目</u> バイタルサイン、心電図検査、臨床検査、聴力検査、視力検査、神経学的評価、併用薬、有害事象 <u>副次的評価項目</u>
有効性評価項目	<u>副次的評価項目</u> 推測統計は計画せず、以下の細菌学的評価項目の記述的解析を実施した。 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与 168 日目で MGIT における SCC を達成した被験者の割合</li> <li>・ 投与 168 日目で固形培地における SCC を達成した被験者の割合</li> <li>・ MGIT における培養陽性化時間のベースラインからの変化量</li> <li>・ MGIT における培養陽性化時間のベースラインからの変化量の AUC</li> <li>・ MGIT で初回 SCC を達成後、再び陽性化した被験者の割合</li> <li>・ MGIT における SCC を達成しなかった被験者の割合</li> <li>・ 投与 28、56、84、112、140、168、196 日目にデラマニドに対する耐性を獲得した被験者の割合               <ul style="list-style-type: none"> <li>・ MGIT における投与 196 日目での喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合</li> <li>・ 固形培地における投与 196 日目での喀痰培養陰性化を達成した被験者の割合</li> <li>・ MGIT における喀痰培養陽性化までの時間を表す曲線</li> </ul> </li> </ul>

MGIT: Mycobacterial Growth Indicator Tubes

SCC : Sputum culture conversion

#### 【結果】

被験者 10 例は 1 回以上投与され、その内訳は 5 例はデラマニド 250 mg 1 日 2 回 + OBR 群、5 例は 300 mg 1 日 2 回 + OBR 群であった。

10 例中 7 例が、第二選択抗結核薬による MDR-TB の治療を 9 ヶ月以上受けており、ベースライン時に XDR-TB を有していた。このためデラマニドと併用する抗結核薬の選択肢は非常に限られていた。

用量制限毒性は認められなかった。最もよく見られた有害事象は、高血糖、結核（進行性又は悪化）、ウイルス性上気道感染、悪心であった。

300 mg 1 日 2 回 + OBR 群の 1 例がデラマニドの投与中止 12 日後に死亡した。死亡の原因は、急性心筋梗塞、冠動脈疾患、結核（MDR-TB の悪化）及びアルコール乱用であった。治験薬との関連性が否定できなかった重篤な有害事象は、急性心筋梗塞 1 件、冠動脈疾患 1 件、心房細動 1 件及び心電図 QT 延長 1 件でいずれも同一被験者において報告された。

被験者数が少ない中では、臨床検査値及びバイタルサインのいずれにおいても臨床的に問題となる投与前値からの変動は認められず、両群に差はなかった。

本治験においてデラマニドの定常状態の血漿中濃度（ $AUC_{24h}$ ）は 8020～11200 ng・h/mL であり、両群で同程度であった。

治験薬投与後の DM-6705 の実測値の  $C_{max}$  の平均から予測した  $\Delta QT_{cf}$  (95%信頼区間の上限値)は、250 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 16.03 (20.35) msec ( $C_{max}$  140 ng/mL)、300 mg 1 日 2 回 + OBR 群で 17.63 (22.38) msec ( $C_{max}$  154 ng/mL) であった。

本治験では、2 例が持続的な SCC を達成した。1 例は投与 70 日目（MGIT）に SCC を達成し治験終了時まで持続した。もう 1 例は 3 ヶ月の観察期間中（252 日目より）に SCC を達成した。

投与 70 日目に SCC を達成した被験者は、ベースライン時の検体にリファンピシン（ただし、イソニアジドには耐性）に対する予想外の感受性が確認されたため、投与期間中 3 種類の抗結核薬（リファンピシン、デラマニド、アミカシン）を投与した。

治験期間中、デラマニドに対する耐性菌は 10 例中 7 例の検体で認められ、そのうち 6 例はデラマニドを単独投与された 7 例の被験者の検体より検出された。

社内資料（用量漸増試験）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## (4) 検証的試験

## 1) 有効性検証試験

〔第Ⅱ相国際共同試験〕<sup>6,7)</sup>

目的	喀痰培養陽性の MDR-TB 患者を対象として、OBR と併用でデラマニド 100mg 又は 200mg を 1 日 2 回 56 日間反復投与した際の安全性、有効性、薬物動態を評価する。
治験デザイン	多施設、無作為化、二重盲検、プラセボ対照
対象	多剤耐性肺結核患者
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 治験開始前に文書による同意が得られる者</li> <li>2) 18 歳以上、64 歳以下の男女</li> <li>3) 組入れ予定日（同意書への署名日及びスクリーニングの開始日と定義）前 60 日以内に採取された培養及び塗抹検査用の喀痰において、結核菌喀痰培養で結核菌陽性又は抗酸菌喀痰塗抹検査陽性の者</li> <li>4) 組入れ予定日前 60 日以内に実施した上記の選択基準 3) の喀痰検体において、イソニアジド及びリファンピシンによる治療に対して耐性を有する、又はリファンピシン耐性迅速検査陽性かつ抗酸菌喀痰塗抹検査陽性、又は結核菌培養陽性であると確認された結核菌群の分離株に起因する者</li> <li>5) 結核と判断される胸部 X 線所見が認められる者</li> <li>6) 結核菌培養用の喀痰生成が可能な者</li> <li>7) 妊娠可能な女性の場合は、尿妊娠検査が陰性で、治験参加中及び最終投与後 22 週間まで、十分に効果的な方法で避妊することに同意する者</li> <li>8) 男性の場合は、治験期間中及び最終投与後 30 週間まで、適切な方法で避妊することに同意する者</li> </ol>
用法・用量	<p>被験者を以下の 3 群のいずれかに無作為割付けした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ デラマニド 100mg を 1 日 2 回 + OBR（以下、100mg 1 日 2 回 + OBR 群）</li> <li>・ デラマニド 200mg を 1 日 2 回 + OBR（以下、200mg 1 日 2 回 + OBR 群）</li> <li>・ プラセボ + OBR（以下、プラセボ群）</li> </ul> <p>治験期間は以下のとおりとした。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治験薬投与前期間（投与前 12 日目から投与前日）</li> <li>・ 治験薬投与期間（投与 1 日目から投与 56 日目）</li> <li>・ 治験薬投与後期間（57 日目から 84 日目）</li> </ul> <p>治験薬投与期間中は入院することとし、治験責任医師等の判断により、57 日目以降は退院してもよいこととした。</p> <p>3 群共に、デラマニド又はプラセボを 1 日 2 回、朝食及び夕食後（摂取開始後 30 分以内）に水 240mL と共に投与した。食事の摂取開始時刻及び投与時刻を記録した。</p>
被験者数	481 例（100mg 1 日 2 回 + OBR 群が 161 例、200mg 1 日 2 回 + OBR 群が 160 例、プラセボ群が 160 例）
有効性評価項目	<p><u>主要評価項目</u></p> <p>投与前値（投与前日及び/又は投与 1 日目）において MDR-TB であることが確認された被験者（MITT 集団）の中で、57 日目までに MGIT における喀痰培養陰性化（以下、MGIT SCC）を達成していた被験者の割合 MGIT SCC の定義：57 日目までに MGIT で喀痰培養陰性となり、その 27 日以上経過後にも喀痰培養陰性が認められ、かつ、喀痰培養陰性化後の残りの治験期間（84 日目まで）のいかなる時点においても喀痰培養陽性が認められないこと。喀痰培養が初めて陰性となった日を MGIT SCC 達成日とする。</p> <p><u>副次的評価項目</u></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 57 日目までに固形培地における喀痰培養陰性化（以下、Solid SCC）を達成した被験者の割合 Solid SCC の定義：57 日目までに固形培地で喀痰培養陰性で、それ以降の検体においても喀痰培養陽性が認められず、84 日目に喀痰培養陰性であること。喀痰培養が初めて陰性となった日を Solid SCC 達成日とする。</li> <li>2) MGIT における培養陽性化時間のベースラインからの変化量</li> <li>3) MGIT における培養陽性化時間のベースラインからの変化量の AUC</li> <li>4) MGIT で 57 日目に喀痰培養陰性であった被験者の割合（その後の培養結果によらない）</li> <li>5) MGIT で 57 日目及び 84 日目に喀痰培養陰性であった被験者の割合（他時点での培養結果によらない）</li> <li>6) 固形培地で 57 日目に喀痰培養陰性であった被験者の割合（その後の培養結果によらない）</li> <li>7) 固形培地で 57 日目及び 84 日目に喀痰培養陰性であった被験者の割合（他時点での培養結果によらない）</li> <li>8) MGIT SCC を達成した被験者の割合の用量反応性</li> </ol>

	<p>9) MGIT で初回 SCC を達成するまでに要した時間 (日)  初回 SCC の定義: 喀痰培養陰性となり、その 27 日以上経過後にも喀痰培養陰性が認められ、その間に喀痰培養陽性が認められないこと。喀痰培養が初めて陰性となった日を初回 SCC 達成日とする。</p> <p>10) 固形培地で初回 SCC を達成するまでに要した時間 (日)</p> <p>11) 最終 SCC を達成するまでに要した時間 (日)  最終 SCC の定義: MGIT SCC 又は Solid SCC を達成した被験者を対象とし、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 57 日目に MGIT SCC 又は Solid SCC を達成した場合は 57 日目</li> <li>・ 57 日目までに MGIT SCC 又は Solid SCC を達成した場合は、最終の喀痰培養陽性が認められた後の直近の喀痰培養陰性が認められた時点</li> </ul> <p>(MGIT SCC 又は Solid SCC の達成日: 各定義に則した初めて喀痰培養が陰性となった日)</p>
薬物動態評価項目	デラマニド及びその代謝物の薬物動態パラメータ
安全性評価項目	有害事象、身体的徴候及び症状 (視力検査及び神経精神学的検査を含む)、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査 (血清コルチゾール、TSH、T4 を含む)、聴力検査、併用薬 心電図検査の主要評価: 投与 56 日目での時間を一致させた QTcF のベースライン (投与前日) からの変化量 心電図検査の副次的評価: 投与前値からの QTcF、QTcB、心拍数、PR、QRS、QT の平均変化量及び心電図の波形 心電図検査の薬物動態/薬力学的評価: QTc 延長と薬物濃度の関係性

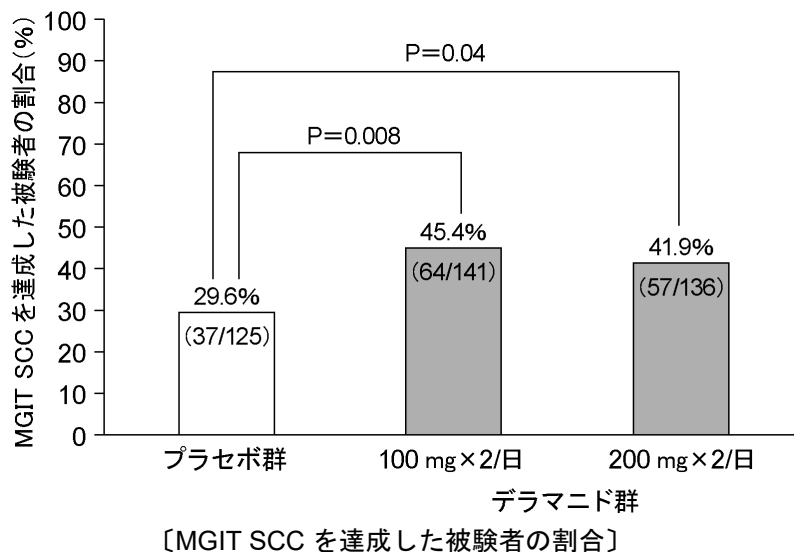
## 【結果】

## &lt;有効性&gt;

## 1) MGIT SCC を達成した被験者の割合

MITT において、57 日目までに MGIT SCC を達成した被験者の割合を示した。

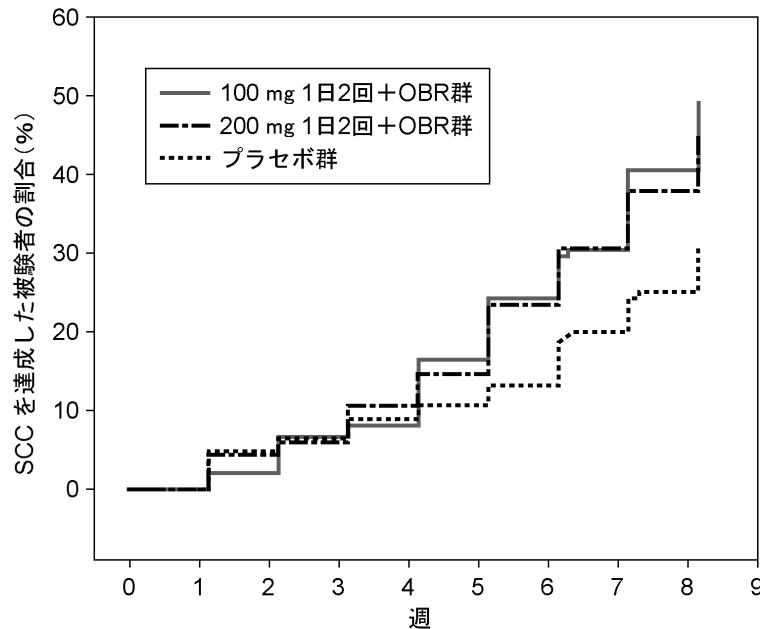
MGIT SCC を達成した被験者の割合は、100 mg 1 日 2 回 + OBR 群及び 200 mg 1 日 2 回 + OBR 群で、それぞれ 45.4% (p=0.0083) 及び 41.9% (p=0.0393) であり、プラセボ群で 29.6% であった (空洞形成の有無を層とした Cochran-Mantel-Haenszel 検定)。



## 2) 最終 SCC を達成するまでに要した時間 (日)

MITT において、MGIT で最終 SCC を達成するまでに要した時間 (57 日目以内) について Kaplan-Meier 解析を行った。

最終 SCC までの期間 (中央値) は各群の被験者の 50%以上が基準に満たなかったため算出できなかったが、デラマニド各群とプラセボ群の Kaplan-Meier 曲線は投与 36 日目から 57 日目 (5 週から 8 週) で乖離していた。Kaplan-Meier 推定量は、投与 36 日目までで 100mg 1 日 2 回 + OBR 群及び 200mg 1 日 2 回 + OBR 群でそれぞれ 24%及び 23%であり、プラセボ群で 13%であった。投与 44 日目までで 100 mg 1 日 2 回 + OBR 群及び 200mg 1 日 2 回 + OBR 群でそれぞれ 30%及び 31%であり、プラセボ群で 20%であった。投与 50 日目までで 100mg 1 日 2 回 + OBR 群及び 200 g 1 日 2 回 + OBR 群でそれぞれ 41%及び 38%であり、プラセボ群で 24%であった。



SCC 未達成の被験者数(週ごと)

週	0	1	2	3	4	5	6	7	8
100mg 1日2回 + OBR 群	141	134	125	122	110	98	91	76	65
200mg 1日2回 + OBR 群	136	127	123	114	109	96	86	77	67
プラセボ群	125	117	113	110	106	102	95	89	81

〔MGIT で最終 SCC までの期間 (MITT)〕

#### <安全性>

- 血漿中 DM-6705 濃度は、プラセボ群の値で補正した QTc の変化量 (予測値) と最も高い相関を示し、デラマニド+OBR 投与後の QTc 延長のサロゲートマーカーとなることが示された。投与 56 日目の最も高い予測 QTcF のベースラインからの変化量 (95%信頼区間の上限値) は、100mg 1日2回+OBR 群及び200mg 1日2回+OBR 群で、血漿中 DM-6705 濃度の最大時に認められ、それぞれ 14.24 (15.39) msec (Cmax: 151ng/mL) 及び 21.98 (23.75) msec (Cmax: 233ng/mL) であった。
- 投与日ごとの投与前値からの QTcF の平均変化量は、投与 1 日目から投与 56 日目まで徐々に増加していた。また、デラマニドが心再分極に及ぼす影響について用量反応性が認められた。
- 時間を一致させた QTcF のベースラインからの平均変化量はデラマニド群が 13~16msec で、臨床的に問題となる可能性のあるベースラインからの QTcF の変動であることから、生命を脅かす状態の MDR-TB の治療にデラマニドを用いる際のベネフィットと共に、リスクとして重視する必要がある。PR 及び QRS の結果から、デラマニドによる心拍数、房室伝導及び心脱分極への影響は見られなかった。ST-T 波の波形について、臨床的に問題となる可能性のある変化が認められたが、おそらく心再分極の変化に関連したものと考えられた。
- 副作用の発現率は、デラマニド 100mg 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%対 35.0%)。
- 最もよく見られた副作用はデラマニド群とプラセボ群で同様であり、デラマニド群とプラセボ群で発現率の差が 5%以上であった事象は心電図 QT 延長で、それぞれ 7.2% (23/321 例) 及び 1.3% (2/160 例) であった。デラマニド群で最もよく見られた副作用は、100 mg 1日2回+OBR 群と 200 mg 1日2回+OBR 群で同様であった。
- 本治験では、有害事象により 1 例が死亡した。死亡は治験薬との関連性は関連なしと判定された。
- その他の重篤な有害事象は、デラマニド群で 11.2% (36/321 例)、プラセボ群で 8.8% (14/160 例) に発現し、プラセボ群と比較してデラマニド群で発現率が高かった。重篤な有害事象の発現率は、心電図 QT 延長がデラマニド群で 5.0% (16/321 例)、プラセボ群で 1.9% (3/160 例) であった。

例)であったのを除き、プラセボ群とデラマニド群で同様(発現率の差はいずれも1%以下)であった。デラマニド群で16例に発現した重篤な心電図QT延長のうち、9例が治験薬との関連性は関連があるかもしれないと判定された。

Gler, M.T. et al. : N Engl J Med. 2012; 366(23): 2151-2160.  
社内資料(多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験)

注意: 本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## 2) 安全性試験

[長期投与試験]<sup>8)</sup>

目的	第II相国際共同試験を完了したMDR-TB患者を対象として、OBRと併用でデラマニド100mg又は200mg1日2回を最長6カ月間反復経口投与した際の長期の安全性、忍容性及び有効性を評価する。
治験デザイン	多施設、非盲検
対象	MDR-TB患者
主な選択基準	1) 治験開始前に文書による同意が得られる者 2) 第II相国際共同試験の組入れ時で18歳以上、64歳以下の男女 3) 第II相国際共同試験を完了した者 4) 治験責任医師等によりデラマニド投与による臨床的利益を受ける可能性があると判断された者 5) 結核菌培養用の喀痰生成又は誘発による喀痰採取が可能な者 6) 妊娠可能な女性の場合は、尿妊娠検査陰性で、治験参加中及び最終投与後22週間まで、十分に効果的な方法で避妊することに同意する者 7) 男性の場合は、治験期間中及び最終投与後30週間まで、適切な方法で避妊することに同意する者
用法・用量	OBRと併用でデラマニドを以下の用量で投与した。 すべての被験者は最初の2週間は入院しデラマニド100mg1日2回+OBRより投与を開始し、その後は治験責任医師等の判断により随時デラマニド200mg1日2回に増量することができることとした。被験者は、投与された期間が長い用量の群(100mg1日2回+OBR群又は200mg1日2回+OBR群)に振り分けた。なお、増量する場合は、更に2週間の追加入院をすることとし、増量のための入院期間終了後は、基本的に食事や日課の規定がない外来での試験実施とした。 治験期間は以下のとおりとした。 ・ 治験薬投与前期間(第II相国際共同試験の投与56日目から本治験の投与前まで) ・ 治験薬投与期間(投与1日目から投与182±2日目) ・ 治験薬投与後期間(治験薬の最終投与日から28~32日後まで) デラマニドは朝食及び夕食後(摂取開始後30分以内)に水と共に投与することとした。OBRはデラマニド投与の少なくとも1時間前か1時間後に投与することとした。
被験者数	213例
有効性評価項目	治験期間を通じMGIT及び固形培地でSCCの達成状況より有効例/非有効例、陰性化持続例、陰性化例、非陰性化例、再陽性化例の割合を評価した。 各分類の定義については解析方法に示した。 SCCの定義: 被験者が喀痰培養陰性となった時点から陽性化することなく27日後以降も継続して喀痰培養陰性であり、その後のいずれの評価時点でも喀痰培養陽性でなかった場合とした。 また、本治験中にデラマニドに対する耐性を獲得した被験者の割合を評価した。
薬物動態評価項目	デラマニド及びその代謝物の血漿中濃度、デラマニドに対する代謝物の血漿中モル濃度の比(M/P比)、デラマニド及び代謝物の血漿中濃度が定常状態に達するまでの時間
薬物動態/薬力学評価項目	デラマニド及びその代謝物(DM-6704、DM-6705、DM-6720)の血漿中濃度と同一時刻のQTc(QTcF及びQTcB)の関係、ベースラインからの変化量(ΔQTcF及びΔQTcB)の関係
安全性評価項目	有害事象、身体的徴候及び症状(視力検査及び神経精神学的検査を含む)、バイタルサイン、心電図検査、臨床検査(血清コルチゾール、TSH、T4を含む)、聴力検査、併用薬

### 【結果】

#### <有効性>

治験薬の服薬遵守は、本治験はほぼ外来患者であったにもかかわらず、80%以上の遵守率の被験者は99.1%(211/213例)であった。MGIT及び固形培地における有効例の割合はそれぞれ78.0%及び82.0%であり、両群における有効例の割合は同様であった。再陽性化例の割合はMDR-TB治

療におけるメタアナリシスでの報告よりも低かった(本治験ではMGIT:11.7%、固形培地:10.2%、報告では主に固形培地で測定:18%)。本治験で見られた有効例の割合や再陽性化例の割合は、食事や日課が制限される治験環境下ではない外来患者での状況を予測しうるものである。

#### <デラマニドに対する耐性>

有効性解析対象のうち2.0% (4/205例) がデラマニドに耐性\*を示した。200mg 1日2回 + OBR群の1例は、デラマニドに対する耐性が認められたことにより、当時の治験実施計画書の規定によって本治験を中止した。デラマニドに対する耐性を発現した4例すべての被験者は、感受性を有する抗結核薬が2剤以上なかったことが確認された。

\* : デラマニド濃度 0.2 µg/mL 存在下に発育が認められ、その発育率が Middlebrook 7H11 培地を用いたデラマニド非添加対照培養より 1%以上高い場合、デラマニド耐性と定義した。

#### <薬物動態>

26週間の投与期間を通じ、投与6週目以降でデラマニドの血漿中濃度測定用採血は、投与後様々な時間(1.6~13.9時間)で実施された。100mg 1日2回+OBR群及び200mg 1日2回+OBR群投与後の血漿中デラマニド濃度はそれぞれ、365~408 ng/mL 及び 378~540 ng/mL と変動した。代謝物の血漿中濃度は、DM-6704、DM-6705、DM-6706 は投与6週目、DM-6717、DM-6718、DM-6720、DM-6721、DM-6722 は投与14週目までにプラトーに達した。血漿中DM-6705濃度と時間の関係に一致して、 $\Delta Q_{Tc}$  は投与10週目の初めには不変となった。

#### <安全性>

副作用は全体で53.5% (114/213例) に発現した。その内訳は、100mg 1日2回+OBR群で64.2% (88/137例)、200mg 1日2回+OBR群で34.2% (26/76例) であり、200mg 1日2回+OBR群と比較し100mg 1日2回+OBR群で多く見られた。しかしながら、最もよく見られた副作用は、100mg 1日2回+OBR群で発現率が高かった動悸、上腹部痛、頭痛を除き、両群でほぼ同様(差は5%未満)であった。

重篤な副作用は2.3% (5/213例) で6件発現した。その内訳は、100mg 1日2回 + OBR群で2.9% (4/137例)、200mg 1日2回 + OBR群で1.3% (1/76例) であった。死亡の1例は、デラマニドの投与中止から25日目に呼吸不全を発現し、状態は悪化し続け、71日目に右室不全により死亡した。

社内資料 (多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験)

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。」です。

〔治療転帰評価のための登録試験〕<sup>9)</sup>

目的	過去にデラマニドの治療（第Ⅱ相国際共同試験又は長期投与試験）に参加した多剤耐性肺結核（MDR-TB）患者における最終の治療転帰を評価するためのデータを収集する。
試験デザイン	非介入、観察
対象	第Ⅱ相国際共同試験又は用量漸増試験参加者
主な選択基準	第Ⅱ相国際共同試験又は用量漸増試験のいずれかの試験に組み入れられた被験者
被験者数	425 例
評価項目	最終の治療転帰の記述統計量を点推定値とその 95%信頼区間にて示した。
解析方法	<p>継続治療期間終了時に、被験者の最終の治療転帰を WHO の「Guidelines for the Programmatic Management of Drug-resistant Tuberculosis (2008 年)」に記述された定義に基づいて評価した。推測統計は行っていない。</p> <p>転帰は以下のとおりに分類される。</p> <p>治癒：治療計画に基づき治療を終了し、最終 12 カ月間で 30 日以上の間隔をあけて採取した喀痰検体が 5 回以上連続して喀痰培養陰性を示した場合その期間中に 1 度だけ培養陽性が報告された場合は、それに伴う臨床状態悪化が認められず、この培養陽性後に 30 日以上の間隔をあけて採取した検体で 3 回以上連続して培養陰性が示された場合も治癒と考えた</p> <p>治療完了：治療計画に基づき治療を完了したが、細菌学的検査の結果（最終 12 カ月間の治療中に 5 回未満の喀痰培養しか実施されなかった等）が不足しているために、治癒の定義を満たさない場合</p> <p>死亡：MDR-TB 治療期間中に何らかの理由で死亡した場合</p> <p>治療失敗：最終 12 カ月間の治療中の 5 回の喀痰培養で 2 回以上陽性が記録された、又は最後の 3 回の喀痰培養のいずれかが陽性であった場合</p> <p>治療不履行：医学的な承諾なしに何らかの理由で治療を 2 カ月以上連続して中断した場合</p>

## 【結果】

本試験に組み入れられた被験者のうち、WHO のガイドラインの分類に則り、63.5%の被験者が試験責任医師等により良好な治療転帰が得られたと判断された。一方、36.5%の被験者が良好でない治療転帰が得られたと判断され、その内訳は、治療失敗が 14.1%、死亡が 5.2%であり、治療不履行が 17.2%であったことから、長期間に渡り複雑な治療を遵守することの困難さが明らかとなった。第Ⅱ相国際共同試験の被験者では、同様の基準により 63.9%の被験者が試験責任医師等より好ましい治療転帰が得られたと判断された。一方、36.1%の被験者が良好でない治療転帰が得られたと判断され、その内訳は治療失敗が 13.8%、死亡が 5.0%であり、治療不履行が 17.3%であった。

これらの治療転帰は過去に公表されたメタアナリシスや後ろ向きの解析の結果と一致するものであった。

社内資料（治療転帰評価のための登録試験）

〔QT 延長に関する検討（第Ⅱ相国際共同試験及び長期投与試験）〕<sup>7,8)</sup>

第Ⅱ相国際共同試験において、多剤耐性肺結核患者（481 例、日本人 12 例を含む）を対象に、本剤 100mg 1 日 2 回又は 200mg 1 日 2 回を標準治療に上乘せして 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の平均変化量は投与期間とともに増加し、用量依存的な QT 延長が認められた。なお、本剤 100mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 4 時間において最大 16.8msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.0msec であった。また、本剤 200mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 10 時間において最大 20.8 msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.2msec であった。その後の 6 箇月継続投与試験（長期投与試験）では、QTcF 間隔の平均変化量は 6 週目以降安定し、6 箇月の投薬期間中はそのまま変化量が增大することなく推移した。また、本剤を 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の変化がいずれかの時点で 60msec 以上延長した患者は、本剤 100mg 1 日 2 回群で 7.5% (12/161 例)、本剤 200mg 1 日 2 回群で 10.6% (17/160 例) であった。このうち 1 例は QTcF 間隔が 500msec を超えていた。その後の 6 箇月継続投与試験（長期投与試験）では、本剤 100mg 1 日 2 回群で 3.6% (5/137 例)、本剤 200mg 1 日 2 回群で 3.9% (3/76 例) であった。



## 〔第Ⅱ相国際共同試験における本剤投与期間中のQTcFの平均変化量〕

投与日	投与後時間	ベースラインからのQTcFの変化量 (msec) <sup>a</sup>			ベースラインからのプラセボ補正QTcFの変化量 (msec) <sup>b</sup>	
		本剤 100 mg 1日2回+OBR (161例)	本剤 200 mg 1日2回+OBR (160例)	プラセボ +OBR (160例)	本剤 100 mg 1日2回+OBR	本剤 200 mg 1日2回+OBR
1日目	2時間	-3.6 (10.8)	-2.3 (9.9)	-3.6 (9.6)	0.0 [-1.90, 1.87]	1.2 [-0.56, 3.05]
	3時間	-0.1 (11.7)	-1.2 (10.5)	-3.2 (10.4)	3.1 [1.05, 5.14]	1.9 [0.01, 3.86]
	4時間	1.6 (11.9)	0.1 (11.2)	-1.1 (11.3)	2.6 [0.49, 4.76]	1.2 [-0.89, 3.27]
	10時間	1.3 (12.6)	2.1 (11.8)	-0.9 (12.9)	2.1 [-1.22, 4.49]	2.9 [0.63, 5.20]
	12時間	0.5 (11.9)	-1.2 (11.4)	-2.2 (13.2)	2.7 [0.40, 5.03]	1.0 [-1.29, 3.28]
	24時間	0.3 (14.0)	1.1 (14.3)	-0.8 (18.2)	1.1 [-1.85, 4.15]	2.0 [-1.07, 4.99]
14日目	2時間	4.9 (12.8)	6.2 (14.1)	-2.3 (14.6)	7.2 [4.57, 9.75]	8.5 [5.81, 11.19]
	3時間	6.7 (13.2)	6.8 (13.1)	-1.2 (14.6)	7.9 [5.22, 10.48]	8.0 [5.38, 10.59]
	4時間	9.5 (13.6)	10.0 (14.2)	2.6 (14.5)	6.9 [4.24, 9.54]	7.3 [4.63, 10.01]
	10時間	10.1 (17.0)	11.2 (16.6)	2.6 (15.5)	7.6 [4.51, 10.63]	8.6 [5.58, 11.60]
	12時間	7.3 (15.4)	8.5 (14.0)	0.9 (13.2)	6.4 [3.74, 9.14]	7.7 [5.12, 10.23]
	24時間	7.5 (15.6)	12.4 (15.3)	1.6 (15.3)	5.8 [2.92, 8.74]	10.7 [7.86, 13.60]
28日目	2時間	6.7 (16.1)	10.5 (17.0)	0.5 (14.9)	6.2 [3.21, 9.12]	10.0 [6.97, 13.04]
	3時間	6.1(17.7)	11.4 (15.1)	0.1 (15.1)	6.0 [2.87, 9.12]	11.3 [8.40, 14.3]
	4時間	11.7 (14.9)	14.5 (15.1)	3.3 (14.5)	8.4 [5.56, 11.16]	11.2 [8.36, 13.98]
	10時間	12.6 (15.4)	16.5 (16.5)	3.6 (13.2)	9.0 [6.26, 11.73]	12.9 [10.04, 15.72]
	12時間	10.6 (15.3)	13.3 (16.7)	1.9 (14.3)	8.7 [5.85, 11.48]	11.4 [8.41, 14.32]
	24時間	11.5 (16.6)	17.8 (17.0)	3.9 (14.0)	7.6 [4.68, 10.51]	13.9 [10.99, 16.89]
56日目	2時間	11.8 (16.3)	14.6 (18.8)	-0.5(14.3)	12.3 [9.34, 15.25]	15.1 [11.87, 18.29]
	3時間	12.8 (16.6)	14.7 (16.0)	-0.4 (14.5)	13.1 [10.14, 16.14]	15.1 [12.13, 18.00]
	4時間	16.8 (16.3)	19.4 (17.3)	5.0 (15.8)	11.9 [8.76, 14.96]	14.4 [11.20, 17.57]
	10時間	16.5 (17.4)	20.8 (17.3)	5.2 (15.5)	11.3 [8.09, 14.45]	15.6 [12.45, 18.76]
	12時間	15.6 (17.4)	16.7 (17.0)	2.6 (15.6)	13.0 [9.80, 16.19]	14.1 [10.99, 17.28]
	24時間	15.5 (18.9)	18.3 (18.5)	3.4 (15.0)	12.0 [8.75, 15.32]	14.9 [11.64, 18.10]

OBR：最適な標準治療法、QTcF：Fridericiaの式を用いた個々の補正QT間隔

a：平均値（標準偏差）、b：平均値 [90%信頼区間]

## 〔6箇月継続投与試験（長期投与試験）における本剤投与期間中のQTcFの平均変化量〕

週目	本剤 100 mg 1日2回 + OBR		本剤 200 mg 1日2回 + OBR	
	例数	QTcFの変化量(msec)	例数	QTcFの変化量(msec)
2	115	10.4 (194.2)	68	11.2 (192.2)
6	110	13.5 (140.8)	65	9.60 (195.2)
10	74	16.5 (133.8)	39	10.4 (249.0)
14	104	13.7 (141.7)	60	10.0 (217.5)
18	86	13.0 (167.9)	43	12.3 (188.5)
22	94	14.4 (147.0)	49	9.73 (223.7)
26	98	14.6 (140.7)	55	13.7 (154.3)

OBR：最適な標準治療法、QTcF：Fridericiaの式を用いた個々の補正QT間隔  
平均値 (CV%)

社内資料（多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験）

社内資料（多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験）

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして1回100mgを1日2回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

## (6) 治療的使用

## 1) 使用成績調査（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容）

該当資料なし

## 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

以下の承認条件が付された。

「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。」

承認条件に基づき、登録期間として販売開始から5年間全例調査を実施する。

## 【調査の目的】

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ことを目的とする。

## 【調査項目】

施設情報、患者情報、患者背景、本剤の投与歴、医薬品副作用歴、本剤の服薬状況、臨床症状、画像検査、喀痰検査、薬剤感受性検査、喀痰培養陰性化、再排菌、転院、本剤以外に併用している抗結核薬の投与状況、化学療法以外の肺結核治療、心電図、臨床検査値、本剤投与開始後の有害事象、肺結核再発 等

・重点調査項目：QT延長、薬剤耐性

## (7) その他

①喀痰中結核菌陰性化率<sup>6)</sup>

多剤耐性肺結核患者（481例、日本人12例を含む）を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）を実施し、本剤100mg 1日2回又は200mg 1日2回を標準治療に上乗せして56日間投与時の有効性及び安全性を検討した。本剤100mg群及びプラセボ群の喀痰中菌陰性化率は、それぞれ45.4%（64/141例）及び29.6%（37/125例）であり、対比較において、統計学的に有意な差が認められた（ $p = 0.0083$ 、空洞形成の有無を層としたCochran-Mantel-Haenszel検定）。

Gler, M.T. et al. : N Engl J Med. 2012; 366(23): 2151-2160.

②最終治療転帰<sup>10)</sup>

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）に組み入れられた多剤耐性肺結核患者（その後の6箇月継続投与試験に参加した患者を含む）の2年後の最終治療転帰について、治癒又は治療完了した患者の割合は、本剤100mg 1日2回又は200mg 1日2回を6箇月以上\*標準治療に上乗せした患者集団で74.5%（143/192例）、標準治療への上乗せが2箇月以下だった患者集団では55.0%（126/229例）であった。

\*：プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験で56日（2箇月）、継続投与試験で6箇月

Skripconoka, V. et al. : Eur Respir J. 2013; 41(6): 1393-1400.

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当化合物群はない。

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序<sup>11)</sup>

デラマニドの作用機序は、結核菌が有する F<sub>420</sub> 関連酵素群 (*fgd*, *ddn*, *fbiA*, *fbiB*, *fbiC*) で活性化され、結核菌に特有なメトキシミコール酸及びケトミコール酸の合成を用量相関的に阻害する[各々の 50%阻害濃度 (IC<sub>50</sub>) は 0.036 µg/mL 及び 0.021 µg/mL]。また、同時に両ミコール酸の中間体であるヒドロキシミコール酸が用量相関的に増加する。

#### 1) 結核菌に対するデラマニドの *in vitro* 抗菌活性

##### ① 標準株に対する *in vitro* 抗菌活性 (寒天平板希釈法)<sup>11)</sup>

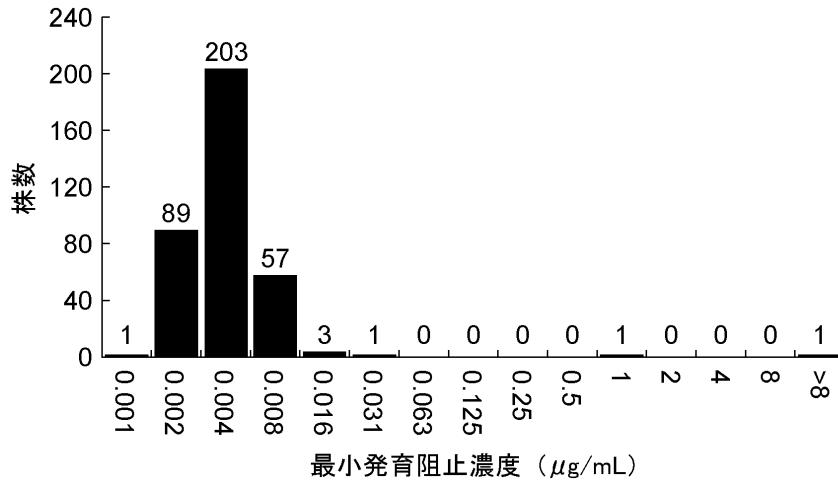
デラマニドの結核菌標準株に対する抗菌活性を測定した。デラマニドは、第一次抗結核薬に耐性を示す結核菌にも感受性菌同様の活性を示した。

〔デラマニドの結核菌標準株に対する最小発育阻止濃度〕

結核菌標準株	最小発育阻止濃度 (µg/mL)				
	デラマニド	リファンピシン	イソニアジド	エタンブトール	ストレプトマイシン
H37Rv 株 (ATCC 25618)	0.012	0.78	0.1	1.56	1.56
H37Rv 株 リファンピシン耐性株 (ATCC 35838)	0.006	>100	0.1	1.56	0.78
H37Rv 株 イソニアジド耐性株 (ATCC 35822)	0.012	0.39	>100	3.13	0.78
H37Rv 株 エタンブトール耐性株 (ATCC 35837)	0.012	0.2	0.2	50	0.78
H37Rv 株 ストレプトマイシン 耐性株 (ATCC 35820)	0.012	0.78	0.1	3.13	>100
クロノ株 (ATCC 35812)	0.012	0.39	0.1	3.13	0.78

##### ② 臨床分離株に対するデラマニドの最小発育阻止濃度の分布

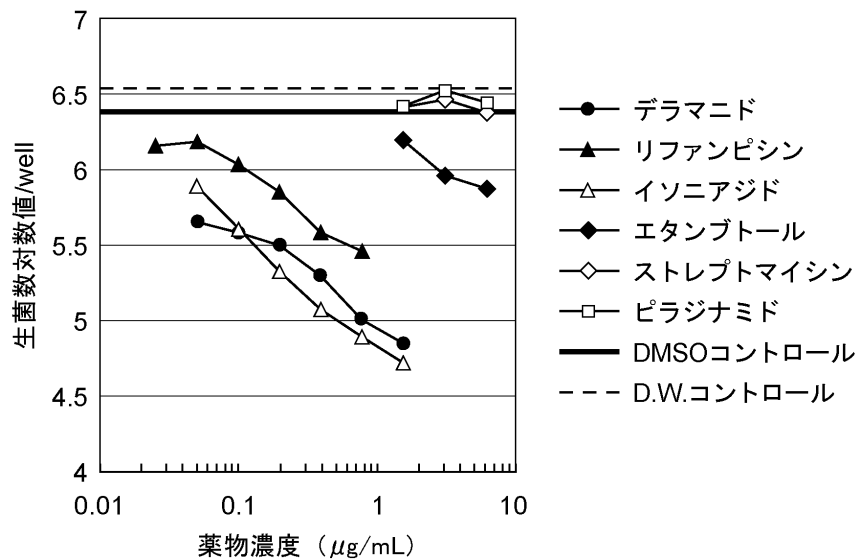
国際共同試験において、8カ国（日本、韓国、フィリピン、アメリカ、ペルー、エジプト、ラトビア、エストニア）で治療開始前に分離した結核菌 311 株（多剤耐性株 290 株及び超多剤耐性株 21 株）に対する抗菌活性を測定した。デラマニドの最小発育阻止濃度 (MIC) は、2 株 (1 µg/mL、>8 µg/mL) を除き 0.001~0.031 µg/mL に分布した<sup>12)</sup>。また日本で 2007 年から 2012 年に分離された臨床分離結核菌 45 株に対するデラマニドの MIC は 0.002~0.008 µg/mL に分布した<sup>13, 14)</sup>。これら 356 株に対する最小発育阻止濃度の分布を図に示した。



〔国際共同試験及び日本で分離された臨床分離株に対する最小発育阻止濃度の分布〕

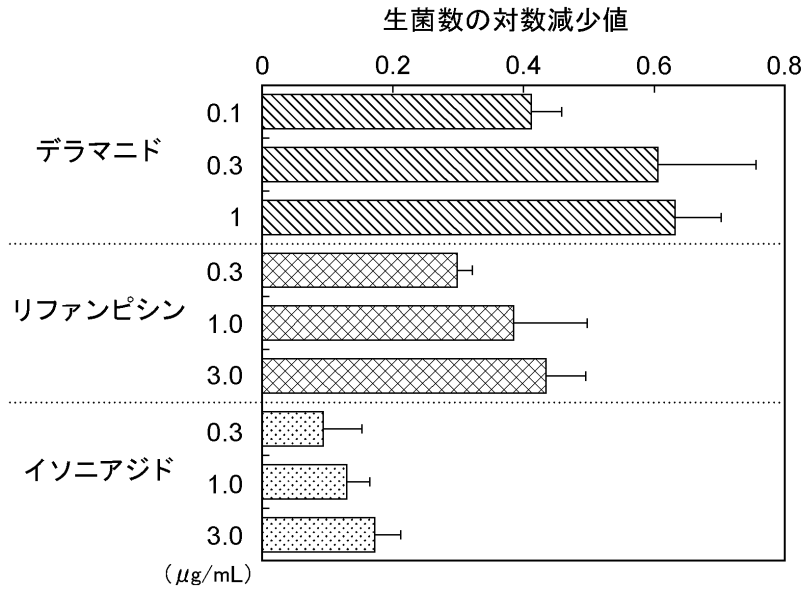
③デラマニドの細胞内結核菌に対する抗菌活性

i) THP-1 細胞をマクロファージに分化させ、結核菌 H37Rv 株を感染させた後、細胞内の結核菌 H37Rv 株に対するデラマニド及び第一次抗結核薬の抗菌活性を測定した。デラマニドは用量相関的に細胞内結核菌を殺菌し、その効力はイソニアジドとほぼ同等であり、他の抗結核薬より強い細胞内抗菌活性を示した<sup>15)</sup>。



〔細胞内の結核菌 H37Rv 株に対する抗菌力〕

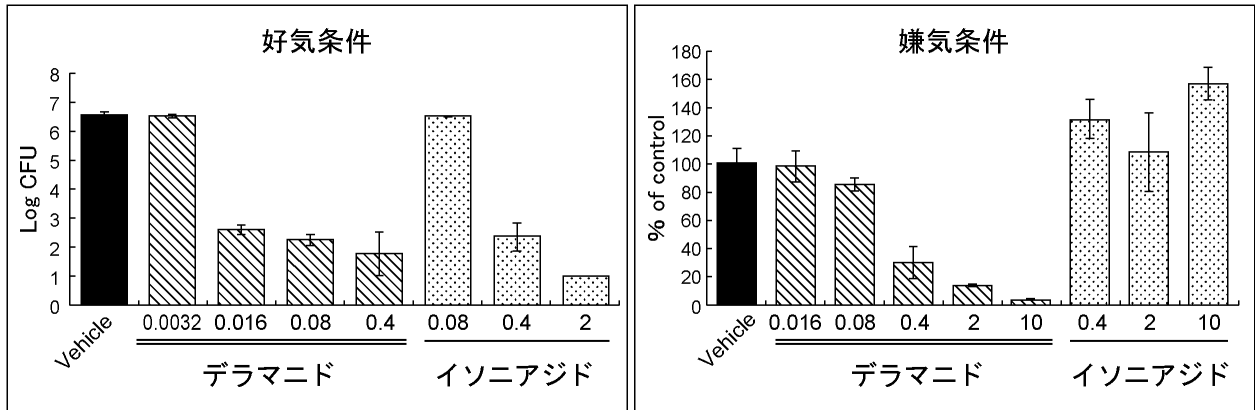
ii) i)と同様に作製した細胞内結核菌 H37Rv 株に対し、デラマニドを 4 時間曝露させたときの細胞内結核菌の減少菌数を測定した。デラマニドは第一次抗結核薬であるリファンピシンやイソニアジドと比べ、より低濃度で強い殺菌活性を示した<sup>11)</sup>。



[4 時間曝露させたときの細胞内結核菌 H37Rv 株に対する抗菌力 (平均値±標準偏差)]

④デラマニドの増殖菌及び非増殖菌に対する抗菌活性<sup>16)</sup>

好気条件で培養したウシ型結核菌 BCG 株と嫌気条件下で非増殖となった BCG 株に対するデラマニドの抗菌力を第一次抗結核薬であるイソニアジドと比較した。イソニアジドは増殖期の BCG 株にのみ抗菌活性を示し、非増殖期の BCG 株に対しては抗菌活性を全く示さなかったが、デラマニドは両 BCG 株に対して用量相関的に殺菌活性を示した。



[好気条件及び嫌気条件におけるデラマニド及びイソニアジドの抗菌活性 (平均値±標準偏差)]

⑤自然耐性菌出現頻度<sup>17)</sup>

デラマニドの結核菌 H37Rv 株のコロニー分離された 10 クローンに対する自然耐性菌出現頻度は、16MIC 濃度のデラマニド曝露において  $6.44 \times 10^{-6} \sim 4.19 \times 10^{-5}$  であり、32MIC 曝露されたイソニアジドの自然耐性菌出現頻度と同程度であったが、16MIC 曝露されたリファンピシンより高かった。

## ⑥ デラマニド耐性に関連する遺伝子

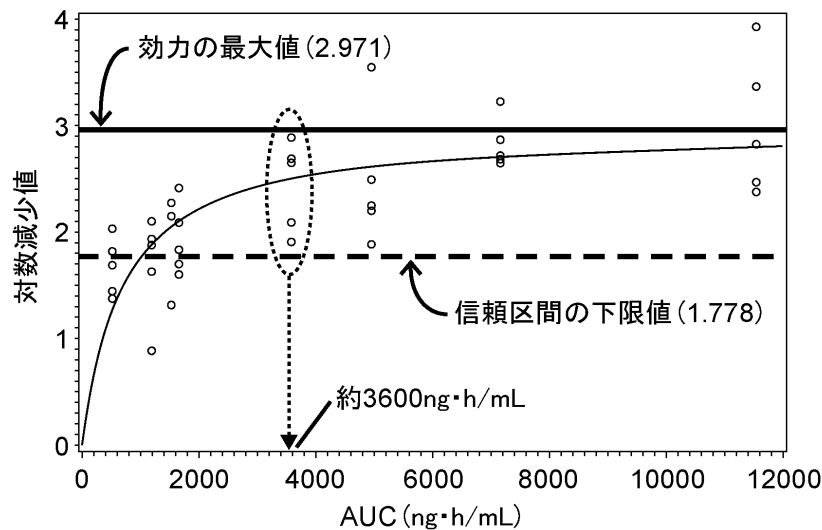
デラマニド耐性 BCG Tokyo 株で認められる変異遺伝子の耐性における役割を、野生型遺伝子を用いたデラマニド感受性回復試験で確認した<sup>17)</sup>。デラマニドの耐性菌に対する感受性は、耐性株への野生型遺伝子の *fgd*、*ddn*、*fbiA*、*fbiB*、*fbiC* 又は *fbiA* 及び *fbiB* の導入で回復した。この成績から 5 遺伝子の内のいずれか 1 遺伝子の変異がデラマニドに対する耐性を発現させる機序であることが示唆された。

デラマニド投与患者より分離されたデラマニド耐性結核菌について耐性機序を確認したところ、実験室で確認された耐性機序と同様に、*ddn* 又は *fbiC* に変異が確認された<sup>18~20)</sup>。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウス慢性結核症モデルを用いた薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験<sup>21)</sup>

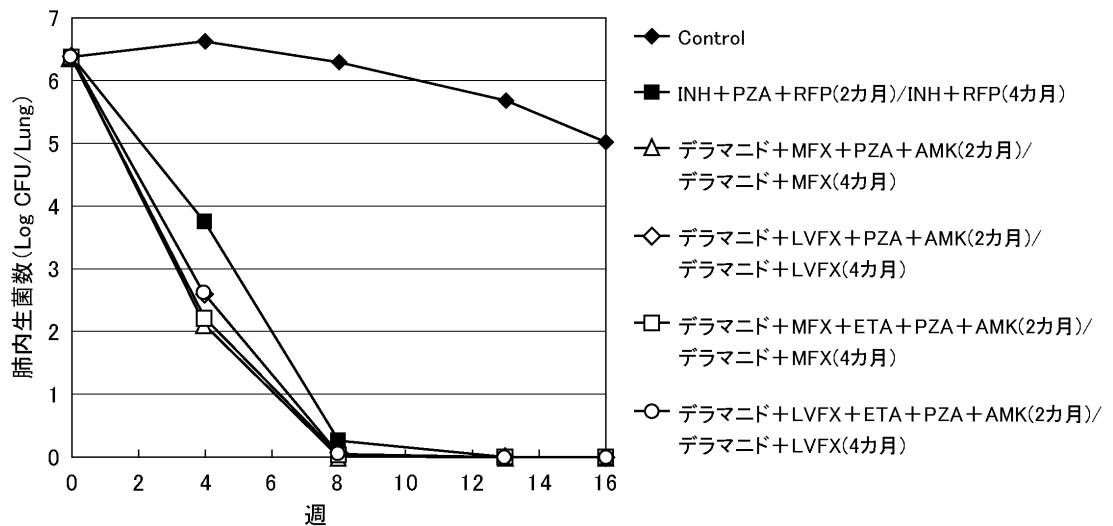
ICR マウスを用いてマウス慢性結核症モデルを作製し、デラマニドの薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験を行った。その結果、肺内生菌数の対数減少値が総投与量と濃度-時間曲線下面積 (AUC) に相関した。2.5mg/kg (AUC<sub>24h</sub>: 3581ng・h/mL) 又はそれ以上の用量を 28 日間投与又は総投与量 70mg/kg で肺内生菌数が 99%以上 (2 log CFU 以上) 減少した。デラマニドの効力は、1 日 2 回 2.5mg/kg の 28 日間投与 (総投与量 140mg/kg、log CFU 減少が 2.831) の効力と 1 日 1 回 5mg/kg の 28 日間投与 (総投与量 140mg/kg、log CFU 減少が 2.823) の効力は同程度であった。更に AUC との相関性について、各試験群の一日当たりの AUC 値と各個体の効力を非線形回帰モデルに当てはめて計算した結果、効力の最大値 (2.971) 及びその信頼区間の下限值 (1.778) が得られた。すべての個体が信頼区間の下限値を超える、すなわち最大の効力を与える試験群の一日当たりの AUC 値を最低有効 AUC 値と考えると、その値はおよそ 3600ng・h/mL と求められた。



〔デラマニドの PK/PD 解析〕

2) マウス慢性結核症モデル併用療法における肺内生菌数への効果<sup>22)</sup>

イソニアジド及びリファンピシン耐性菌の多剤耐性結核患者での第二次抗結核薬を含む治療法を検討するために BALB/c マウスを用い、デラマニドを含む併用療法の検討を行った。各時点 5 匹から 20 匹の群に、デラマニド (2.5mg/kg/day)、エチオナミド (50mg/kg/day)、モキシフロキサシン (100mg/kg/day)、ピラジナミド (150mg/kg/day) 又はレボフロキサシン (300mg/kg/day) を経口投与、アミカシン (150mg/kg/day) は皮下投与で 5 日/週併用投与した。リファンピシン (10mg/kg/day) 及びイソニアジド (25mg/kg/day) は標準療法として使用した。溶媒対照群には 5% (w/v) アラビアゴム溶液を 10mL/kg 投与した。マウスを 4 カ月間治療し、肺内生菌数測定のために治療期間中に約 4 週間隔で解剖した。2 カ月間のイソニアジド+ピラジナミド+リファンピシン治療に続く 2 カ月間のイソニアジド+リファンピシン治療を標準療法として用いた。また、標準多剤耐性結核療法で使用されている薬物 (アミカシン+エチオナミド+モキシフロキサシン+ピラジナミド) にデラマニドを加え 2 カ月間治療し、続く 2 カ月間をデラマニド+モキシフロキサシンで治療する群、併用薬のモキシフロキサシンをレボフロキサシンに置き換えた群を設定し検討した。更に、2 カ月のデラマニド+アミカシン+ピラジナミド、続く 2 カ月間のデラマニド治療の両治療期間にレボフロキサシン又はモキシフロキサシンを加えた 2 つの群を追加検討した。デラマニドを含む併用治療は、標準療法のイソニアジド+ピラジナミド+リファンピシン (log CFU 0.277) と比べて、最初の 2 カ月目 (log CFU 0~0.069) により早く肺内生菌数を減少させた。モキシフロキサシンを含む療法はレボフロキサシンを含む療法よりもより早い生菌数の減少傾向があったが、有意な差は見られなかった。



〔マウス慢性結核症モデルでの併用療法の治療効果〕

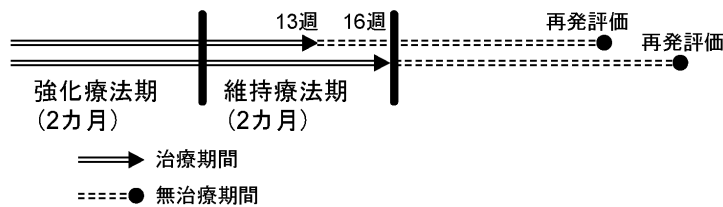
3) マウス慢性結核症モデルにおける再発率から見た併用療法の効果<sup>22)</sup>

多剤耐性結核治療に使われる第二次抗結核薬とデラマニドの併用時の再発率を雌 BALB/c マウスを用いて評価した。マウス慢性結核症モデルでの治療終了後の再発率は、肺ホモジネート液すべてを培養し結核陽性マウスの割合で評価した。再発率は 13 週間又は 16 週間の治療終了後から 12 週目で評価した。標準療法を含む全併用療法での治療 13 週の再発率は 15~61.1%、治療 16 週の再発率は 0~27.8%であった。統計学的に有意な差はなかったが、標準療法の INH+PZA+RFP で 2 カ月に続く INH+RFP で 2 カ月の治療は、最も低い値（再発率 0%）を示した。

〔デラマニドを含むマウス併用療法後の結核再発率〕

治療法（強化療法期/維持療法期 <sup>a</sup> ）	再発マウス数（再発率）	
	治療期間	
	13 週 <sup>a</sup>	16 週 <sup>a</sup>
INH+PZA+RFP（2 カ月） / INH+RFP（2 カ月）	3/20（15%）	0/20（0%）
デラマニド+AMK+MFX+PZA（2 カ月） / デラマニド+MFX（2 カ月）	3/19（15.8%）	1/18（5.6%）
デラマニド+AMK+LVFX+PZA（2 カ月） / デラマニド+LVFX（2 カ月）	9/18（50%）	3/18（16.7%）
デラマニド+AMK+ETA+MFX+PZA（2 カ月） / デラマニド+MFX（2 カ月）	4/18（22.2%）	1/19（5.3%）
デラマニド+AMK+ETA+LVFX+PZA（2 カ月） / デラマニド+LVFX（2 カ月）	11/18（61.1%）	5/18（27.8%）

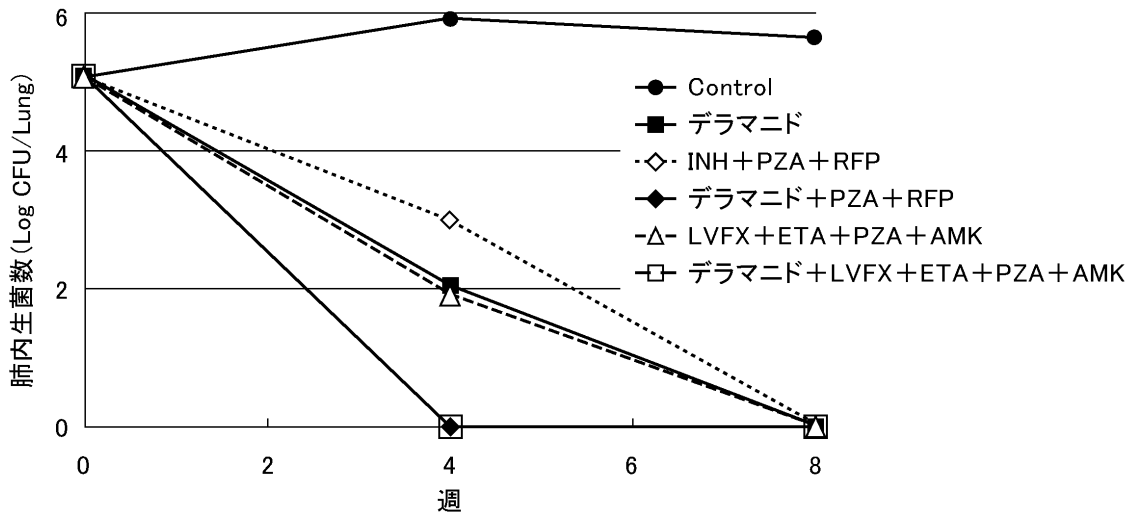
AMK：アミカシン、ETA：エチオナミド、INH：イソニアジド、LVFX：レボフロキサシン、  
MFX：モキシフロキサシン、PZA：ピラジナミド、RFP：リファンピシン  
a：再発率は、13 週間及び 16 週間治療後の 12 週間後に評価した。





4) モルモット慢性結核症モデルにおけるデラマニドの併用効果<sup>16)</sup>

ハートレーモルモットを用いて慢性結核症モデルを作製し、デラマニド+ピラジナミド+リファンピシン、標準療法のアミカシン+エチオナミド+レボフロキサシン+ピラジナミドで治療した。4週間治療後の肺内生菌数の減少効果について、デラマニド単剤は多剤耐性結核症治療に用いられるアミカシン+エチオナミド+レボフロキサシン+ピラジナミドの4剤併用の減少効果と同等であった。デラマニドを含むデラマニド+ピラジナミド+リファンピシン及びデラマニド+アミカシン+エチオナミド+レボフロキサシン+ピラジナミドで4週間治療した群では、肺内生菌は検出されなかった。組織切片を作製し休眠菌に対する評価を行った結果、デラマニドが *in vivo* においても、*in vitro* 同様に嫌気部位の（休眠型）結核菌に対して殺菌活性を示すことが確認された。



AMK : アミカシン、ETA : エチオナミド、INH : イソニアジド、LVFX : レボフロキサシン、  
PZA : ピラジナミド、RFP : リファンピシン  
各薬物の用量 : INH、RFP : 25 mg/kg、ETA、LVFX : 50 mg/kg、AMK、PZA : 150mg/kg

## 〔モルモット慢性結核症モデルにおける治療効果〕

## (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## VII. 薬物動態に関する項目

## 1. 血中濃度の推移

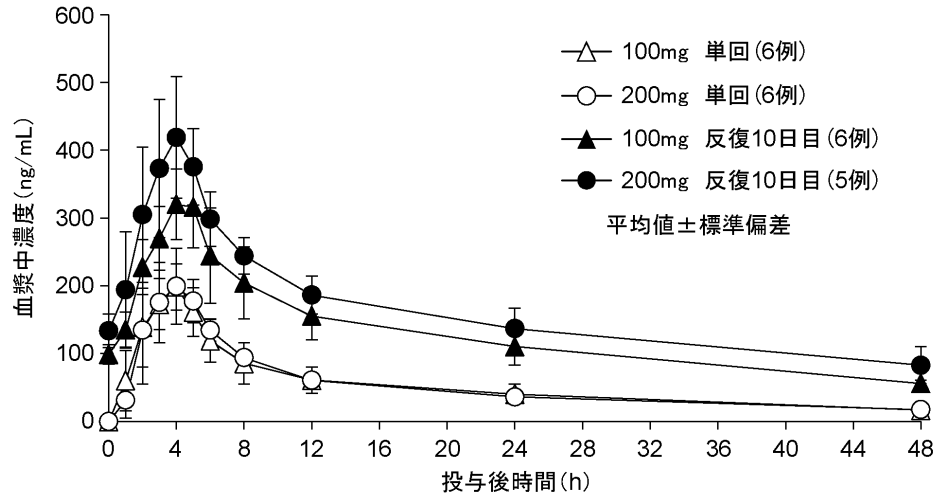
## (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

## (2) 臨床試験で確認された血中濃度

## ①健康成人における薬物動態

健康成人に本剤 100mg 又は 200mg を食後に単回及び 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した時の未変化体の血漿中濃度推移及び薬物動態パラメータを示す<sup>2)</sup>。



〔健康成人における本剤食後投与時の血漿中濃度推移〕

〔健康成人に本剤 100mg 又は 200mg を食後に単回及び 1 日 1 回 10 日間反復投与時の薬物動態パラメータ〕

投与量	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	AUC* (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (h)
単回投与				
100 mg	4.0 (4.0-5.0)	201.1 (17.5)	3190.8 (23.2)	25.6 (35.2)
200 mg	4.5 (2.0-5.0)	212.4 (26.9)	3275.7 (17.5)	29.4 (18.8)
反復投与				
100 mg	4.5 (4.0-5.0)	327.7 (16.5)	4207.5 (20.9)	26.4 (32.3)
200 mg	4.0 (3.0-5.0)	422.0 (20.1)	5230.0 (16.2)	33.0 (10.4)

平均値 (CV%)、 $t_{max}$  のみ中央値 (範囲)、6 例、ただし、反復投与時の 200 mg のみ 5 例

\*: 単回投与時は  $AUC_{\infty}$ 、反復投与時は  $AUC_{24h}$

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## ②患者における薬物動態（外国人データを含む）

多剤耐性肺結核患者に標準治療と併用して本剤 1 回 100mg を 1 日 2 回 56 日間食後投与した時の未変化体の血漿中濃度は 14 日以内で定常状態に達した<sup>7)</sup>。また、QTc 延長作用に主に関与している代謝物 (DM-6705) の血漿中濃度は投与開始後 6 週間で定常状態に達した<sup>8)</sup>。未変化体及び代謝物 (DM-6705) の薬物動態パラメータを以下に示す<sup>7)</sup>。

## 〔多剤耐性肺結核患者に本剤 1 回 100 mg を 1 日 2 回 56 日間食後投与時の薬物動態パラメータ〕

分析物	t <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
未変化体 (144 例、t <sub>1/2</sub> : 66 例)	3.02 (0.00-9.97)	414 (39.9)	7925 (37.5)	37.8 (34.3)
代謝物 (DM-6705) (144 例、t <sub>1/2</sub> : 140 例)	9.97 (0.00-24.0)	151 (44.6)	3125 (44.7)	231 (36.7)

平均値 (CV%)、t<sub>max</sub> のみ中央値 (範囲)、t<sub>max</sub> 及び C<sub>max</sub> は朝投与時の値

## ③腎障害（外国人による成績）

多剤耐性肺結核患者を対象とした母集団解析の結果、軽度の腎障害（50mL/min < CrCLN < 80mL/min）は本薬の曝露量に影響を及ぼさないことが示された<sup>23)</sup>。

## (3) 中毒域

該当資料なし

## (4) 食事・併用薬の影響

## ① 食事の影響

健康成人に本剤 200mg を単回経口投与した時、食後投与時に比べ空腹時では C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 0.53 倍及び 0.56 倍であった。健康成人に本剤 400mg を単回経口投与した時、標準食（555kcal、脂肪 16 g）投与時に比べ、高脂肪食（913kcal、脂肪 54 g）では C<sub>max</sub> 及び AUC はそれぞれ 2.21 倍及び 2.06 倍であった<sup>1)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## ② 併用薬の影響

- 健康成人において、本剤は併用した抗結核薬のリファンピシン[R]/イソニアジド[H]/ピラジナミド[Z]の C<sub>max</sub> 及び AUC に影響を及ぼさなかったが、エタンブトール[E]の C<sub>max</sub> 及び AUC は本剤の併用によってそれぞれ 27% 及び 23% 増加した。本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC は [R]/[H]/[Z]/[E] との併用投与により 45% 減少した<sup>24)</sup>。
- 健康成人において、本剤は併用した抗 HIV 薬のテノホビル、ロピナビル・リトナビル及びエファビレンツの C<sub>max</sub> 及び AUC に影響を及ぼさなかった。本剤の C<sub>max</sub> 及び AUC は、テノホビル及びエファビレンツの併用により変化しなかったが、ロピナビル・リトナビルの併用でそれぞれ 18% 及び 22% 増加した<sup>25, 26)</sup>。

## 2. 薬物速度論的パラメータ

## (1) 解析方法

多剤耐性肺結核患者を対象とした試験の血漿中濃度データを用いた母集団解析の結果、デラマニドの血漿中濃度推移はラグタイム付き 1 次吸収 2 コンパートメントモデルで記述された<sup>23)</sup>。

## (2) 吸収速度定数

多剤耐性肺結核患者を対象とした母集団解析の結果より求めた本薬の吸収速度定数 (k<sub>a</sub>) は朝投与時には 0.470 h<sup>-1</sup>、夕投与時には 0.202 h<sup>-1</sup> であった<sup>23)</sup>。

## (3) 消失速度定数

該当資料なし

## (4) クリアランス

多剤耐性肺結核患者を対象とした母集団解析の結果より求めた本薬のみかけのクリアランス (CL/F) は 39.3L/h であった<sup>23)</sup>。

## (5) 分布容積

多剤耐性肺結核患者を対象とした母集団解析の結果より求めた本薬のみかけの中央の分布容積 ( $V_2/F$ ) は 624L、及びみかけの末梢の分布容積 ( $V_3/F$ ) は 930L であった<sup>23)</sup>。

## (6) その他

該当資料なし

## 3. 母集団 (ポピュレーション) 解析

## (1) 解析方法

該当資料なし

## (2) パラメータ変動要因

デラマニドの曝露量は用量比を下回り、200mg 及びこれより高用量 (250 及び 300mg) を投与したときの相対的バイオアベイラビリティは 100mg 投与時よりそれぞれ 28.6% 及び 42.3% 低かった。相対的バイオアベイラビリティは夕投与の方が朝投与より 45% 高く、外来の方が入院時より 19% 高い事が示された。相対的バイオアベイラビリティは、北東アジア及び東南アジアの患者の方がアジア以外の地域の患者よりそれぞれ 50% 及び 39% 高かった<sup>23)</sup>。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## 4. 吸収

該当資料なし

## 5. 分布

## (1) 血液-脳関門通過性

雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -デラマニドを 3mg/kg の用量で単回経口投与した結果、大脳、小脳及び延髄への放射能の移行は血漿中濃度に比べて高く、血液-脳関門通過性が認められた<sup>27)</sup>。

## (2) 血液-胎盤関門通過性

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -デラマニドを 3mg/kg の用量で単回経口投与した結果、胎児組織内放射能濃度は投与 24 時間後までは母動物の血漿中濃度よりも低く、それ以降は 2 倍以内の値を示し、胎盤通過性が認められた<sup>28)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

授乳中ラットに  $^{14}\text{C}$ -デラマニドを 3mg/kg の用量で単回経口投与した結果、乳汁中放射能濃度は血漿中濃度より高い値 (最大で 4.6 倍) を示し、乳汁移行性が認められた<sup>28)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

妊娠ラットに  $^{14}\text{C}$ -デラマニドを 3mg/kg の用量で単回経口投与した結果、脳脊髄液中に放射能はほとんど認められなかった<sup>28)</sup>。

## (5) その他の組織への移行性

雌雄ラットに  $^{14}\text{C}$ -デラマニドを 3 mg/kg の用量で単回経口投与した結果、ほとんどの組織内放射能濃度は投与 8~24 時間後に最高となり、その後緩やかに消失した。肝臓、副腎、ハーダー腺、褐色脂

肪、脾臓、腎臓、脂肪及び肺には血漿中より高い放射能が認められた。投与 168 時間後でも全ての組織で放射能が認められた。分布様式に明らかな性差は認められなかった<sup>27)</sup>。

#### (6) 血漿蛋白結合率

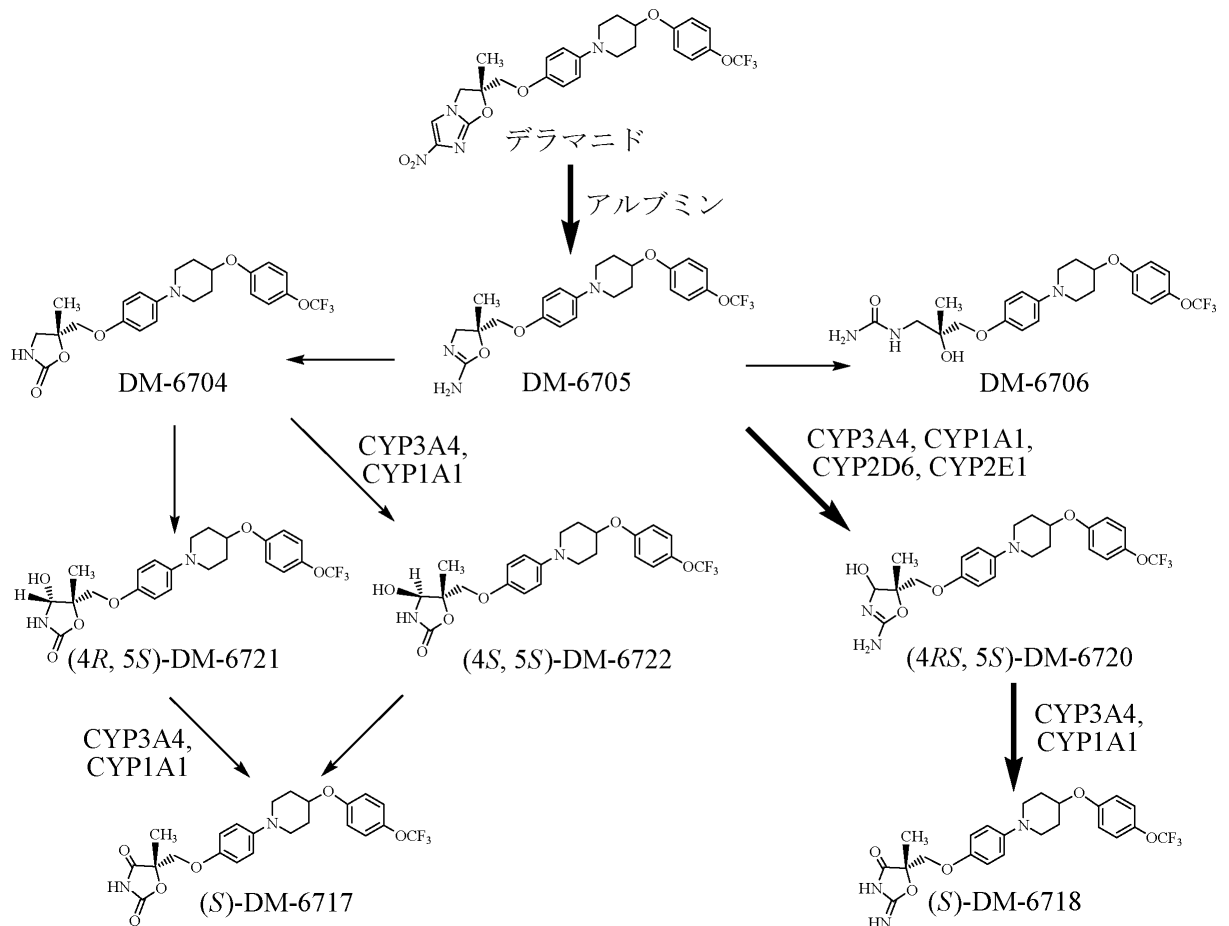
デラマニド及び DM-6705 のヒト血清蛋白結合率は、99.5%以上であった (*in vitro*、平衡透析法)<sup>29)</sup>。

### 6. 代謝

#### (1) 代謝部位及び代謝経路

主に血漿で代謝される。肝臓でもわずかに代謝される。

ヒトにおけるデラマニドの推定代謝経路を示す<sup>29)</sup>。



#### (2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率

デラマニドは、主として血漿中でアルブミンにより代謝される<sup>30)</sup>。また、ヒトチトクローム P450 (CYP) 分子種のうち、CYP3A4 によりわずかに代謝される。DM-6705 は、CYP3A4、CYP1A1、CYP2D6 及び CYP2E1 により代謝される<sup>29)</sup>。ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 阻害試験の結果、CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8/9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 の各 CYP 分子種に対して阻害作用を示さなかった。また、ヒト肝細胞における *in vitro* 誘導試験の結果、CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4 の各 CYP 分子種に対して誘導作用を示さなかった<sup>31)</sup>。

#### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

#### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

8 種類の代謝物は、いずれも薬理的に不活性であった。このことから、本薬の活性に対する代謝物の寄与は小さいと考えられる。

## 7. 排泄

排泄部位及び経路：糞中及び尿中<sup>32)</sup>

排泄率：健康成人に、<sup>14</sup>C-デラマニド 100 mg を食後に単回経口投与した時、糞中及び尿中にそれぞれ投与した放射能の 89%及び 3%が排泄された。未変化体の糞中からの回収率は投与量 53~75%であったが、尿中からは回収されなかった<sup>32)</sup>。

## 8. トランスポーターに関する情報

デラマニドは MDR1、BCRP、OCT1、OATP1B1 及び OATP1B3 の各トランスポーターの基質ではない。デラマニドは MDR1、BCRP、OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3 及び BSEP の各トランスポーターも阻害しない<sup>33)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当資料なし

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

- 1.1 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。本剤の投与は、製造販売業者が行う RAP（Responsible Access Program）に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。
- 1.2 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。

（解説）

- 1.1 本剤は「多剤耐性肺結核」を効能・効果とする、日本で初めての薬剤です（2014年7月現在）。  
本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めてください。
- 1.2 承認時までの国際共同試験において、副作用として心電図 QT 延長が 28/395 例（7.1%）報告されています。本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断してください。  
\* 定期的な心電図検査の目安：原則として、月 1 回程度を目安にしてください。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
- 2.2 妊婦又は妊娠している可能性のある女性 [9.5 参照]

（解説）

- 2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴がある患者に本剤を投与した場合、再び過敏症状が発現する可能性が高いと考えられます。本剤の成分に対し過敏症の既往のある患者には本剤の投与を避けてください。  
なお、本剤は有効成分としてデラマニド、添加剤として、乳糖水和物、結晶セルロース、デンプン、グリコール酸ナトリウム、カルメロースカルシウム、ヒプロメロースフタル酸エステル、軽質無水ケイ酸、ポビドン、トコフェロール、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、タルク、黄色三二酸化鉄を含有しています。
- 2.2 動物実験において、以下の結果が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。  
動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されています<sup>34)</sup>。動物実験（ラット）で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されています<sup>34)</sup>。また、動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されています<sup>28)</sup>。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

## 8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与により QT 延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行うこと。[9.1.1-9.1.3、11.1.1 参照]
- 8.2 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

(解説)

8.1 承認時までの国際共同試験において、副作用として心電図 QT 延長が 28/395 例 (7.1%) 報告されています。本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行ってください。

「VIII. 6. (1)合併症・既往歴等のある患者」及び「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項の解説もご参照ください。

\*定期的な心電図検査の目安：原則として、月 1 回程度を目安にしてください。

8.2 海外において本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがあると報告されています。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断してください。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

## (1) 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1 合併症・既往歴等のある患者

## 9.1.1 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）

リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。QT 延長が悪化するおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

## 9.1.2 QT 延長を起ししやすい下記の患者

- ・ 著明な徐脈のある患者
- ・ 電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）
- ・ 心疾患のある患者

リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。QT 延長があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

## 9.1.3 低アルブミン血症の患者

リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。QT 延長があらわれるおそれがある。[8.1、11.1.1 参照]

(解説)

9.1.1 QT 延長のある患者（先天性 QT 延長症候群等）に本剤を投与する場合は QT 延長が悪化するおそれがありますので、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断して慎重に投与してください。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項の解説もご参照ください。

9.1.2 著明な徐脈のある患者、電解質異常のある患者（低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症）、心疾患のある患者に本剤を投与する場合は、QT 延長があらわれるおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断して慎重に投与してください。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項の解説もご参照ください。

9.1.3 低アルブミン血症の患者に本剤を投与する場合は、QT 延長があらわれるおそれがあるので、リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断して慎重に投与してください。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 8. (1)重大な副作用と初期症状」の項の解説もご参照ください。



## (2) 腎機能障害患者

設定されていない

## (3) 肝機能障害患者

## 9.3 肝機能障害患者

未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現するおそれがある。

(解説)

肝機能障害のある患者に本剤を投与する場合は、未変化体及び代謝物の血漿中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現するおそれがあるので、慎重に投与してください。

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

## 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されている<sup>34)</sup>。動物実験（ラット）で主代謝物の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されている<sup>34)</sup>。また、動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されている<sup>28)</sup>。[2.2 参照]

(解説)

動物実験において、以下の結果が報告されていますので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には本剤の投与を避けてください。

動物実験（ウサギ）でデラマニドの投与により早期吸収胚の増加が報告されています<sup>34)</sup>。動物実験（ラット）で代謝物（DM-6705、(S)-DM-6718）の投与により、外形異常、内臓及び骨格変異の出現率の増加が報告されています<sup>34)</sup>。また、動物実験（ラット）で胎盤通過が報告されています<sup>28)</sup>。

## (6) 授乳婦

## 9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が報告されている<sup>28)</sup>。

(解説)

動物実験（ラット）で乳汁中へ移行することが報告されていますので<sup>28)</sup>、授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせてください。

## (7) 小児等

## 9.7 小児等

9.7.1 18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していない。

9.7.2 外国において、デラマニドを投与した小児等に、幻覚があらわれたとの報告がある。

(解説)

18 歳未満の患者を対象とした臨床試験は実施していません。また、外国において、本剤を投与した小児等に幻覚があらわれたとの報告があります。

## (8) 高齢者

## 9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

一般に生理機能が低下している高齢者では本剤のクリアランスが低下する可能性が考えられます。高齢者に投与する場合は、患者の状態を観察しながら慎重に投与してください。

## 7. 相互作用

## (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

## (2) 併用注意とその理由

## 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>QT 延長を起こすことが知られている薬剤</b> キノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン塩酸塩、レボフロキサシン水和物 等 クラス IA 抗不整脈薬 キノジン硫酸塩水和物、プロカインアミド塩酸塩 等 クラス III 抗不整脈薬 アミオダロン塩酸塩、ソタロール塩酸塩 等 スルピリド、イミプラミン塩酸塩、ピモジド、ハロペリドール、エリスロマイシン、コハク酸ソリフェナシン、ベダキリンフマル酸塩 等	リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。 <b>QT延長を起こすおそれがある。</b>	併用により相加的な <b>QT 延長</b> を起こすおそれがある。

## (解説)

承認時までの国際共同試験において、副作用として心電図 QT 延長が 28/395 例（7.1%）報告されています。QT 延長を起こすことが知られている薬剤との併用により相加的な QT 延長を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と本剤を併用する際は十分に注意してください。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
<b>低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤</b> アミノグリコシド系抗菌薬 エンビオマイシン硫酸塩、カナマイシン硫酸塩 等 利尿剤 フロセミド、トリクロルメチアジド 等 アムホテリシン B 等	<b>低カリウム血症を起こすおそれがある。</b>	本剤及びこれらの薬剤は <b>QT 延長</b> の原因となる電解質異常を起こすおそれがある。

## (解説)

承認時までの国際共同試験において、副作用として低カリウム血症が 9/395 例（2.3%）報告されています。低カリウム血症を起こすことが知られている薬剤との併用により QT 延長の原因となる電解質異常を起こすおそれがあるため、これらの薬剤と本剤を併用する際は十分に注意してください。

## 8. 副作用

## 11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

## (1) 重大な副作用と初期症状

## 11.1 重大な副作用

## 11.1.1 QT 延長（5%以上）

[8.1、9.1.1-9.1.3 参照]

## (解説)

承認時までの国際共同試験において、副作用として心電図 QT 延長が 28/395 例（7.1%）報告されています。本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図、電解質及び血清アルブミンの検査を行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行ってください。

\*定期的な心電図検査の目安：原則として、月 1 回程度を目安にしてください。

## ＜QT 間隔に対する影響＞

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）において、多剤耐性肺結核患者（481 例、日本人 12 例を含む）を対象に、本剤 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回を標準治療に上乗せして 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の平均変化量は投与期間とともに増加し、用量依存的な QT 延長が認められた<sup>7)</sup>。なお、本剤 100mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 4 時間において最大 16.8 msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.0 msec であった。また、本剤 200 mg 1 日 2 回群は 56 日目の投与後 10 時間において最大 20.8 msec を示し、その時のプラセボ群の変化量は 5.2 msec であった。その後の 6 箇月継続投与試験では、QTcF 間隔の平均変化量は 6 週目以降安定し、6 箇月の投薬期間中はそのまま変化量が增大することなく推移した<sup>8)</sup>。また、本剤を 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の変化がいずれかの時点で 60 msec 以上延長した患者は、本剤 100 mg 1 日 2 回群で 7.5% (12/161 例)、本剤 200 mg 1 日 2 回群で 10.6% (17/160 例) であった<sup>7)</sup>。このうち 1 例は QTcF 間隔が 500 msec を超えていた。その後の 6 箇月継続投与試験では、本剤 100 mg 1 日 2 回群で 3.6% (5/137 例)、本剤 200 mg 1 日 2 回群で 3.9% (3/76 例) であった<sup>8)</sup>。

## 〔プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験（国際共同試験）における本剤投与期間中の QTcF の平均変化量（投与後 3 時間）〕

投与日	QTcF の変化量 (msec)		
	本剤 100 mg 1 日 2 回 + OBR (161 例)	本剤 200 mg 1 日 2 回 + OBR (160 例)	プラセボ + OBR (160 例)
1 日目	-0.1 (11.7)	-1.2 (10.5)	-3.2 (10.4)
14 日目	6.7 (13.2)	6.8 (13.1)	-1.2 (14.6)
28 日目	6.1 (17.7)	11.4 (15.1)	0.1 (15.1)
56 日目	12.8 (16.6)	14.7 (16.0)	-0.4 (14.5)

平均値（標準偏差）

OBR：最適な標準治療法

QTcF：Fridericia の式を用いた個々の補正 QT 間隔

QTcF のベースラインからの変化量

## 〔6 箇月継続投与試験における本剤投与期間中の QTcF の平均変化量〕

週目	本剤 100 mg 1 日 2 回 + OBR		本剤 200 mg 1 日 2 回 + OBR	
	例数	QTcF の変化量(msec)	例数	QTcF の変化量(msec)
2	115	10.4 (194.2)	68	11.2 (192.2)
6	110	13.5 (140.8)	65	9.60 (195.2)
10	74	16.5 (133.8)	39	10.4 (249.0)
14	104	13.7 (141.7)	60	10.0 (217.5)
18	86	13.0 (167.9)	43	12.3 (188.5)
22	94	14.4 (147.0)	49	9.73 (223.7)
26	98	14.6 (140.7)	55	13.7 (154.3)

平均値（CV%）

OBR：最適な標準治療法

QTcF：Fridericia の式を用いた個々の補正 QT 間隔

QTcF のベースラインからの変化量

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「通常、成人にはデラマニドとして 1 回 100mg を 1 日 2 回朝、夕に食後経口投与する。」です。

## (2) その他の副作用

## 11.2 その他の副作用

種類/頻度	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
精神神経系	めまい、頭痛、 傾眠、不眠症	錯感覚、不安、振戦	感覚鈍麻、嗜眠、睡眠障害、 末梢性ニューロパチー、平 衡障害、不快感、リビドー 亢進、激越、うつ病、精神 障害、精神病性障害	幻覚
消化器	悪心、嘔吐、腹 痛	胃炎、腹部不快感、食欲 不振、消化不良、下痢	食欲亢進、味覚異常	
循環器		動悸	房室ブロック、期外収縮、高 血圧、低血圧	
血液		貧血、赤血球増加、白血 球減少、好酸球増加		
肝臓		肝機能異常	高ビリルビン血症	
皮膚		発疹、そう痒症、ざ瘡、 多汗症	皮膚炎、蕁麻疹、脱毛症	
その他		ほてり、耳鳴、無力症、 関節痛、筋痛、高尿酸血 症、低カリウム血症、コ ルチゾール上昇	呼吸困難、耳痛、眼痛、霧視、 屈折障害、倦怠感、胸部不快 感、胸痛、側腹部痛、四肢痛、 口腔咽頭痛、喀血、コルチゾ ール低下	咽喉刺激感、甲 状腺機能低下 症、筋力低下、 筋痙縮

## ◆副作用頻度一覧表等

承認時までの国際共同試験において、395 例中 208 例（52.7%）に副作用が認められている。

	承認時
調査症例数	395
副作用発現症例数	208
副作用発現症例率（%）	52.7

副作用等の種類	発現症例数（%）
血液およびリンパ系障害	
貧血	5 (1.3)
好酸球増加症	4 (1.0)
鉄欠乏性貧血	1 (0.3)
白血球減少症	3 (0.8)
網状赤血球増加症	4 (1.0)
血小板減少症	1 (0.3)
心臓障害	
第一度房室ブロック	3 (0.8)
期外収縮	1 (0.3)
動悸	18 (4.6)
右室不全	1 (0.3)
上室性期外収縮	1 (0.3)
心室性期外収縮	2 (0.5)
耳および迷路障害	
耳痛	3 (0.8)
耳鳴	5 (1.3)
回転性めまい	3 (0.8)
眼障害	
結膜出血	1 (0.3)
アレルギー性結膜炎	1 (0.3)
眼乾燥	1 (0.3)
眼痛	2 (0.5)
角膜炎	1 (0.3)
羞明	1 (0.3)
屈折障害	3 (0.8)
霧視	1 (0.3)
視力低下	1 (0.3)
胃腸障害	
腹部不快感	7 (1.8)
腹痛	2 (0.5)
下腹部痛	1 (0.3)
上腹部痛	16 (4.1)
腹部圧痛	1 (0.3)
便秘	1 (0.3)
下痢	7 (1.8)
消化不良	7 (1.8)
嚥下障害	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)
胃炎	13 (3.3)
胃食道逆流性疾患	1 (0.3)
消化器痛	1 (0.3)
悪心	20 (5.1)
流涎過多	1 (0.3)
嘔吐	19 (4.8)
口の錯感覚	1 (0.3)
吐き戻し	1 (0.3)

副作用等の種類	発現症例数（%）
全身障害および投与局所様態	
無力症	9 (2.3)
胸部不快感	3 (0.8)
胸痛	3 (0.8)
疲労	1 (0.3)
熱感	1 (0.3)
倦怠感	2 (0.5)
末梢性浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
温度変化不耐症	1 (0.3)
体温変動感	1 (0.3)
肝胆道系障害	
肝機能異常	4 (1.0)
高ビリルビン血症	3 (0.8)
肝障害	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	
薬物過敏症	1 (0.3)
帯状疱疹	1 (0.3)
中咽頭カンジダ症	1 (0.3)
癬風	1 (0.3)
臨床検査	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	1 (0.3)
血中コルチゾール減少	2 (0.5)
血中コルチゾール増加	8 (2.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血圧上昇	1 (0.3)
心電図 QT 延長	28 (7.1)
心電図 ST 部分下降	1 (0.3)
γ-グロブリントランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
PO2 低下	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)
尿中蛋白陽性	1 (0.3)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.5)
代謝および栄養障害	
脱水	1 (0.3)
高コレステロール血症	1 (0.3)
高カリウム血症	1 (0.3)
高トリグリセリド血症	1 (0.3)
高尿酸血症	5 (1.3)
低カルシウム血症	1 (0.3)
低カリウム血症	9 (2.3)
低マグネシウム血症	1 (0.3)
食欲亢進	2 (0.5)
食欲減退	10 (2.5)

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用等の種類	発現症例数 (%)
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	7 (1.8)
側腹部痛	2 (0.5)
筋力低下	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
筋肉痛	9 (2.3)
骨軟骨炎	1 (0.3)
四肢痛	3 (0.8)
神経系障害	
浮動性めまい	17 (4.3)
味覚異常	2 (0.5)
頭痛	41 (10.4)
感覚鈍麻	2 (0.5)
嗜眠	2 (0.5)
末梢性ニューロパチー	2 (0.5)
錯感覚	4 (1.0)
失神寸前の状態	1 (0.3)
傾眠	25 (6.3)
振戦	8 (2.0)
平衡障害	2 (0.5)
下肢静止不能症候群	1 (0.3)
神経根痛	1 (0.3)
睡眠の質低下	1 (0.3)
妊娠、産褥および周産期の状態	
不全流産	1 (0.8)
精神障害	
抑うつ気分を伴う適応障害	1 (0.3)
攻撃性	1 (0.3)
激越	2 (0.5)
不安	3 (0.8)
抑うつ気分	2 (0.5)
うつ病	1 (0.3)
不快気分	2 (0.5)
不眠症	48 (12.2)
リビドー亢進	2 (0.5)
神経症	1 (0.3)
パニック障害	1 (0.3)
妄想症	1 (0.3)
落ち着きのなさ	1 (0.3)
睡眠障害	1 (0.3)
不安障害	1 (0.3)
精神障害	2 (0.5)
精神病性障害	2 (0.5)

副作用等の種類	発現症例数 (%)
腎および尿路障害	
排尿困難	1 (0.3)
血尿	1 (0.3)
夜間頻尿	1 (0.3)
尿閉	1 (0.3)
腎機能障害	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	
亀頭炎	1 (0.4)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
咳嗽	1 (0.3)
咽喉乾燥	1 (0.3)
呼吸困難	2 (0.5)
喀血	2 (0.5)
鼻漏	1 (0.3)
口腔咽頭痛	2 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	
ざ瘡	4 (1.0)
脱毛症	3 (0.8)
皮膚炎	1 (0.3)
アレルギー性皮膚炎	1 (0.3)
アトピー性皮膚炎	1 (0.3)
多汗症	6 (1.5)
後天性魚鱗癬	1 (0.3)
そう痒症	10 (2.5)
発疹	7 (1.8)
紅斑性皮疹	2 (0.5)
斑状丘疹状皮疹	1 (0.3)
丘疹性皮疹	2 (0.5)
そう痒性皮疹	3 (0.8)
蕁麻疹	3 (0.8)
全身性そう痒症	2 (0.5)
好酸球性膿疱性毛包炎	1 (0.3)
血管障害	
血腫	1 (0.3)
高血圧	2 (0.5)
低血圧	2 (0.5)
ほてり	6 (1.5)

副作用発現数 (%) は、(副作用発現数/調査症例数) × 100 で算出した。

MedDRA 基本語による集計 (MedDRAVer 13.1)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

## 13. 過量投与

## 13.1 症状

QT 延長を起こすおそれがある。

## 13.2 処置

心電図検査を実施し、患者の状態を十分に観察すること。

(解説)

プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験において、多剤耐性肺結核患者（481 例、日本人 12 例を含む）を対象に、本剤 100 mg 1 日 2 回又は 200 mg 1 日 2 回を標準治療に上乗せして 56 日間投与した結果、QTcF 間隔の平均変化量は投与期間とともに増加し、用量依存的な QT 延長が認められました。過量に服用した場合は、QT 延長を起こすおそれがありますので、胃洗浄等を行うとともに、心電図検査を実施し、患者の状態を十分に観察してください。また、異常が認められた場合には適切な処置を行ってください。

注意：本剤の承認されている用法及び用量は、「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。」です。

## 11. 適用上の注意

## 14. 適用上の注意

## 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

本剤の包装は PTP (Press Through Package) を使用しております。本剤を服用する際には、本剤を PTP シートから取り出して服用するよう指導してください。日薬連発第 54 号（平成 31 年 1 月 17 日付）に基づき、PTP 誤飲対策の一環として記載しました。

## 12. その他の注意

## (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

## (2) 非臨床試験に基づく情報

## 15.2 非臨床使用に基づく情報

15.2.1 マウス及びラットを用いたがん原性試験（2 年間強制経口投与）においてがん原性は認められなかったが、当該試験においてヒトの主代謝物の 1 つの曝露量（AUC）は臨床曝露量を下回っており、そのがん原性リスクは明らかにされていない。

15.2.2 マウスのがん原性試験において、ビタミン K の低下によると思われる出血が投与 24 週間以降の雄マウスにおいて認められた<sup>34)</sup>。

(解説)

15.2.1 本剤のマウス及びラットを用いたがん原性試験<sup>34)</sup>において、ヒトの主代謝物の一つである DM-6718 の曝露量は臨床曝露量を下回っていましたが、DM-6718 を用いたがん原性試験は実施しておりません。DM-6718 については、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験及びラットの胚・胎児試験を実施し、遺伝毒性及び催奇形性を示さないことが確認されています。また、イヌにおけるデラマニド 39 週間反復経口投与毒性試験においては DM-6718 の曝露は臨床曝露量を上回っており、病理組織学的検査においてがん原性を示唆するような変化はみられていません。

15.2.2 マウスのがん原性試験において、雄の 300 mg/kg/日群では、投与 24 週以降に胸腔内出血及び心臓の出血性病変に起因した死亡及び切迫屠殺例が増加し、投与 67 週に剖検した同群では、投与 100 週に剖検した他の群に比して、トロンボテスト（TTO）の低値を伴うプロトロンビン時間（PT）及び活性化トロンボプラスチン時間（APTT）の延長がみられました。雄マウスにおいて胸腔内出血を伴う心臓の出血性病変が、ビタミン K 欠乏により誘発されることが報告されています<sup>35,36</sup>。



## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験<sup>37)</sup>

##### ① 中枢神経系に及ぼす影響

ラットに 1000 mg/kg、イヌに 450 mg/kg まで投与してもラットの一般症状及び行動 (Irwin 法による観察)、イヌの一般状態に対して特記すべき作用を示さなかった。

##### ② 呼吸及び心血管系に及ぼす影響

in vivo 試験：覚醒イヌに 450 mg/kg まで投与しても呼吸及び心血管系に対して特記すべき作用を示さなかった。450 mg/kg 投与群のデラマニドの曝露 ( $C_{max}$ ) は臨床推奨用量における曝露の約 3 倍であった。

in vitro 試験：デラマニドは溶解可能最大濃度の 3  $\mu\text{mol/L}$  で human ether-a-go-go related gene (hERG) 電流を約 35%抑制したが、モルモット摘出右心室乳頭筋の活動電位に対して影響を及ぼさなかった。一方、ヒトの代謝物 DM-6705、DM-6704 及び(4*RS*, 5*S*)-DM-6720 が hERG 電流抑制作用を示し、DM-6705 が最も強い抑制作用 ( $IC_{50}$ : 0.0822  $\mu\text{mol/L}$ ) を示した。

#### (3) その他の薬理試験

各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターに対する親和性について検討したところ、3  $\mu\text{mol/L}$  の濃度でデラマニドは特記すべき作用を示さなかった<sup>38)</sup>。

### 2. 毒性試験<sup>34)</sup>

#### (1) 単回投与毒性試験

ラット及びイヌの単回経口投与可能最大量 (ラット 1000 mg/kg、イヌ 900 mg/kg) において、死亡はみられず、致死量はこれらの用量を超える量であった。

#### (2) 反復投与毒性試験

ラット：4 週及び 26 週間反復経口投与毒性試験を 3~300 mg/kg/日の用量で実施した。4 週間試験においては回復性も検討した。無毒性量は、4 週間試験では雌雄とも 300 mg/kg/日、26 週間試験では雄が 30 mg/kg/日、雌が 300 mg/kg/日であった。26 週間試験の雄 300 mg/kg/日群には、ヘマトクリット (Ht)、ヘモグロビン (Hb) 及び赤血球数の減少、網状赤血球比の増加及び網状赤血球数の増加傾向、PT 及び活性化 APTT の延長並びにトロンボテストの低値がみられた。

イヌ：13 週間反復経口投与毒性試験を 3~100 mg/kg/日の用量 (回復性検討：100 mg/kg/日) で、39 週間反復経口投与試験を 1~30 mg/kg/日の用量で実施した。無毒性量は、13 週間試験では雌雄とも 3 mg/kg/日、39 週間試験では雄が 1 mg/kg/日、雌が 3 mg/kg/日であった。体重増加抑制が両試験の 30 mg/kg/日以上でみられ、QT/QTc 間隔の延長が 13 週間試験の 10 mg/kg/日以上、39 週間試験の雄の 3 mg/kg/日以上及び雌の 30 mg/kg/日にみられた。病理組織学的検査において、39 週間試験の 3 mg/kg/日の雄及び 30 mg/kg/日の雌雄で泡沫細胞が主にリンパ節に認められ、13 週間試験においても同様な所見がみられたが、休薬により回復傾向を示すことが確認された。39 週間試験ではリポフスチン沈着が小葉中心帯肝細胞、胆管上皮細胞及び胆嚢粘膜上皮細胞に、リポフスチン貪食マクロファージがリンパ節及びパイエル板に認められた。また、小肉芽腫が肝臓の主に小葉中心帯に認められた。しかしながら、肝胆道系組織に変性及び壊死性変化はみられず、生化学マーカー (アラニンアミノトランスフェラーゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ及びビリルビン) の異常もみられなかった。

ウサギ：2 週間反復経口投与毒性試験を 5~100 mg/kg/日の用量で実施した。無毒性量は雌雄ともに 5 mg/kg/日であった。30 及び 100 mg/kg/日の用量で死亡あるいは切迫屠殺例が認められ、体重及び摂餌量の減少、PT 及び APTT の延長並びに Ht、Hb 及び赤血球数の減少がみられ、剖検及び病理組

織学的検査では、種々の臓器に変色巣及び出血が認められた。この出血性変化の原因として *in vitro* 及び *in vivo* 追加検討試験の結果から、ヒトに比べてウサギで特に高い曝露を示した代謝物 DM-6717 によるビタミン K 依存性血液凝固因子の活性低下がその主因であると考えられた。

### (3) 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用いた復帰突然変異試験において、最高 5,000 µg/plate までの用量で代謝活性化の有無に係わらず遺伝子突然変異を誘発しなかった。また、デラマニドはニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体であることから、ニトロ還元酵素及び O-アセチル転移酵素に関する遺伝子を導入した菌株を用いた同様な復帰突然変異試験を実施したが、遺伝子突然変異を誘発しなかった。

マウスリンパ腫由来細胞株を用いた前進突然変異試験では、代謝活性化の有・無の両条件下で最高 100 mg/L まで処理したが、遺伝子突然変異を誘発しなかった。

小核試験では、雌雄のラットに最高 1,000 mg/kg/日の用量で 2 日間反復経口投与したが小核は誘発されなかった。

ヒトの主代謝物である DM-6705 及び(S)-DM-6718 の復帰突然変異試験及び小核試験において、両代謝物とも遺伝毒性を示さなかった。

### (4) がん原性試験

マウス及びラットを用いて、いずれも 3~300 mg/kg/日の用量で 104 週間反復経口投与によるがん原性試験を実施した。

マウスにおいては、雌雄ともに腫瘍性病変の増加はみられず、がん原性は認められなかった。なお雄の 300 mg/kg/日群では投与 24 週以降に胸腔内出血及び心臓の出血性病変に起因する死亡及び切迫屠殺例が発生し、投与 52 週から生存率が低下したため、この群は投与 67 週に早期終了した。雄マウスにみられた出血性変化の原因としてビタミン K の低下が考えられる。

ラットにおいては、雌雄ともに腫瘍性病変の増加はみられず、がん原性は認められなかった。

### (5) 生殖発生毒性試験

#### ① 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

雌雄ラットに 3~300 mg/kg/日を経口投与したが、親動物、受胎能及び初期胚発生に影響はみられなかった。

#### ② 胚・胎児発生に関する試験

デラマニド：ラットの妊娠第 7~17 日に 3~300 mg/kg/日を経口投与したが、胚・胎児発生への影響は認められなかった。

ウサギの妊娠第 6~18 日に 1~10 mg/kg/日を経口投与した。10 mg/kg/日の母動物に膣出血、体重増加量及び摂餌量の減少がみられ、この母動物への毒性の二次的影響と考えられる早期吸収胚の軽度な増加が認められた。無毒性量は、母動物の一般毒性学的影響に関して 5 mg/kg/日、生殖（妊娠の維持）に関して 10 mg/kg/日、胚・胎児発生に関して 5 mg/kg/日であったが、催奇形性は認められなかった。母動物の 5 mg/kg/日の妊娠第 18 日の曝露（AUC）は、臨床推奨用量における曝露と同等の値であった。

代謝物（DM-6705 及び(S)-DM-6718）：代謝物をラットに経口投与し、胚・胎児発生に対する影響を検討した。DM-6705 の 30 mg/kg/日で外形異常、内臓変異及び骨格変異が、(S)-DM-6718 の 1 mg/kg/日以上で外形異常が認められた。代謝物の無毒性量におけるこれら代謝物の曝露は臨床推奨用量におけるヒト曝露に比べ DM-6705 では約 4 倍、(S)-DM-6718 では同等であった。

#### ③ 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

3~300 mg/kg/日を、妊娠及び授乳ラットに経口投与したが、母動物の一般毒性学的影響及び生殖（妊娠の維持、分娩、哺育）並びに次世代の発生に関して影響は認められなかった。

### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

### (7) その他の特殊毒性

#### ① 光毒性試験

*in vitro* 3T3 NRU 光毒性試験を実施した結果、光毒性は認められなかった。

## ②幼若動物を用いた試験

4日齢のラットに、3～300 mg/kg/日の用量で10週間反復経口投与し、幼若動物に対する毒性及びその後4週間の休薬による回復性を評価した。4週間の休薬期間後には受胎能及び生殖機能検査も実施した。その結果、成熟ラットと同様なPT及びAPTTの延長がみられたが、幼若動物に特異的で重篤な毒性所見はみられず、受胎能及び生殖機能にも影響はみられなかった。無毒性量は雄が3 mg/kg/日、雌が30 mg/kg/日であった。無毒性量における投与10週時点のデラマニドの曝露は、臨床推奨用量における曝露に比して、雄は2.4倍、雌は6.2倍であった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製 剤：デルティバ錠 50 mg

劇薬、処方箋医薬品（注意—医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：デラマニド、劇薬

### 2. 有効期間

48 箇月

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

吸湿性を有するため PTP 包装のまま保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：イソニアジド、リファンピシン、ピラジナミド、リファブチン、ストレプトマイシン硫酸塩

### 7. 国際誕生年月日

2014 年 4 月 28 日（欧州）

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

販売名	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
デルティバ錠50 mg	2014年7月4日	22600AMX00741000	2014年9月2日	2014年9月26日

### 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

### 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

### 11. 再審査期間

10 年（2014 年 7 月 4 日～2024 年 7 月 3 日）

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬（あるいは投与）期間に関する制限は定められていない。  
 用法及び用量に関する注意に以下の記載がある。

7. 用法及び用量に関する注意（抜粋）

- 7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
- 7.2 臨床試験において継続して 6 箇月を超える使用経験はないため、本剤を長期に使用する場合は、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
デルティバ錠 50 mg	6222006F1029	6222006F1029	123415201	622341501

14. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：単回投与試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 2) 社内資料：反復投与試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 3) 社内資料：投与方法検討試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 4) 社内資料：14日間EBA試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：用量漸増試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.4）
- 6) Gler, M.T. et al. : *N Engl J Med.* 2012; 366(23): 2151-2160. (PMID: 22670901)
- 7) 社内資料：多剤耐性肺結核患者を対象としたプラセボとの二重盲検試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.4）
- 8) 社内資料：多剤耐性肺結核患者を対象とした長期投与試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.4）
- 9) 社内資料：治療転帰評価のための登録試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.4）
- 10) Skripconoka, V. et al. : *Eur Respir J.* 2013; 41(6): 1393-1400. (PMID: 23018916)
- 11) Matsumoto, M. et al. : *PLoS Medicine.* 2006; 3(11): 2131-2144.
- 12) 社内資料：臨床試験で分離した結核菌（多剤耐性、超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 13) 社内資料：日本で分離された結核菌（多剤耐性、超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性1（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 14) 社内資料：日本で分離された結核菌（多剤耐性、超多剤耐性）に対するデラマニドの感受性2（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 15) 社内資料：デラマニドの細胞内結核菌に対する効力（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 16) Chen, X. et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2017; 61(6): e02402-16. (PMID: 28373190)
- 17) Fujiwara, M. et al. : *Tuberculosis.* 2018; 108: 186-194. (PMID: 29523322)
- 18) 社内資料：韓国で実施した臨床試験で分離されたデラマニド耐性菌の解析1（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 19) 社内資料：エストニアで実施した臨床試験で分離されたデラマニド耐性菌の解析（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 20) 社内資料：韓国で実施した臨床試験で分離されたデラマニド耐性菌の解析2（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 21) 社内資料：慢性結核症マウスモデルを用いた薬動学的解析（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.2）
- 22) 社内資料：マウス慢性結核症モデルでの多剤耐性結核症に対するデラマニドを含む併用療法の解析（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.5）
- 23) 社内資料：多剤耐性結核患者を対象としたデラマニドの母集団薬物動態解析（2014年7月4日承認、CTD2.7.2.3）
- 24) 社内資料：エタンブトール及びRifater®併用時の相互作用（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 25) 社内資料：抗HIV薬併用時の相互作用（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 26) 社内資料：エファビレンツ併用時の相互作用（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.2）
- 27) 社内資料：ラット組織内分布（2014年7月4日承認、CTD2.6.4.4）
- 28) 社内資料：ラット胎盤通過性及び乳汁移行（2014年7月4日承認、CTD2.6.4.1）
- 29) Sasahara, K. et al. : *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(8): 1267-1276. (PMID: 26055620)
- 30) Shimokawa, Y. et al. : *Drug Metab Dispos.* 2015; 43(8): 1277-1283. (PMID: 26055621)
- 31) Shimokawa, Y. et al. : *Biol Pharm Bull.* 2014; 37(11): 1727-1735. (PMID: 25366478)
- 32) 社内資料：<sup>14</sup>C-デラマニド単回投与試験（2014年7月4日承認、CTD2.7.6.3）
- 33) Sasabe, H. et al. : *Antimicrob Agents Chemother.* 2016; 60(6): 3497-3508. (PMID: 27021329)
- 34) 社内資料：デラマニドの毒性試験（2014年7月4日承認、CTD2.6.6）
- 35) De Jonghe, S. V. et al. : *Toxicol Pathol.* 2008; 36(2): 321-329. (PMID: 18367644)
- 36) Allen, A. M. et al. : *Toxicol Pathol.* 1991; 19 (4 Pt 2): 589-596. (PMID: 1824172)
- 37) 社内資料：デラマニドの安全性薬理試験（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.4）

38) 社内資料：デラマニドの副次的薬理試験（2014年7月4日承認、CTD2.6.2.3）

2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

デラマニドは、欧州等の国と地域で承認されている。主な外国での発売状況は以下のとおりである（2023年10月現在）。

発売国	販売名	会社名	剤形	発売年月	効能効果
フランス	DELTBYBA	Otsuka Novel Products GmbH	錠剤 (25 mg, 50 mg)	2016年6月 (50 mg)	<A>
ドイツ				2022年12月 (25 mg)	
スペイン				2015年1月 (50 mg)	
イタリア				2018年5月 (50 mg)	
オーストリア				2017年7月 (50 mg)	
				2015年8月 (50 mg)	
トルコ	DELTBYBA	Abdi Ibrahim Otsuka Pharmaceutical Company	錠剤 (50 mg)	2019年8月	<B>
韓国	DELTBYBA	Korea Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd	錠剤 (50 mg)	2015年11月	<C>
香港	DELTBYBA	Otsuka Pharmaceutical (H.K.) Ltd.	錠剤 (50 mg)	2016年7月	<D>

<A> Delytba is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adults, adolescents, children and infants with a body weight of at least 10 kg when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

<B> Delytba is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adults, adolescents and children with a body weight of at least 30 kg when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

<C> Effective Microorganism  
*Mycobacterium tuberculosis*

Indications and Use

Delytba is indicated as part of combination therapy in adults ( $\geq 18$  years), adolescents and children with a body weight of at least 30 kg with pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). MDR-TB is defined the patient's MDR-TB isolate has been shown to be resistant in vitro to isoniazid and rifampicin. Reserve Delytba for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. It is recommended that Delytba is administered by directly observed therapy (DOT). Delytba should be prescribed according to TB guideline for selection of co-administrative therapy and treatment periods.

Limitations of Use

The safety and efficacy of Delytba for the treatment of latent infection due to *Mycobacterium tuberculosis*, the treatment of drug-sensitive TB, the treatment with Delytba of extra-pulmonary TB (e.g., central nervous system, bone) and the treatment of infections caused by non-tuberculosis mycobacteria (NTM) have not been established. Therefore, use of Delytba in these settings is not recommended.

<D> Delytba is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult patients when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.

#### [欧州における承認内容]

剤形・含量	<ul style="list-style-type: none"> <li>Each dispersible tablet contains 25 mg delamanid</li> <li>Each film-coated tablet contains 50 mg delamanid</li> </ul>
効能・効果	<p>Delytba is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB) in adults, adolescents, children and infants with a body weight of at least 10 kg when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability.</p> <p>Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.</p>
用法・用量	<p>Treatment with delamanid should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of multidrug-resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>.</p> <p>Delamanid must always be administered as part of an appropriate combination regimen for</p>



the treatment of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). Treatment with an appropriate combination regimen should continue after completion of the 24-week delamanid treatment period according to WHO guidelines.

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

#### Posology

##### 25 mg:

##### *Adults*

For adult patients the use of film-coated tablets is recommended, please see the SmPC for Delyba 50 mg film-coated tablets.

##### *Adolescents, children and infants*

Paediatric patients with a body weight of

- $\geq 10$  to  $< 20$  kg: the recommended dose is 25 mg twice daily for 24 weeks
- $\geq 20$  to  $< 30$  kg: the recommended dose is 50 mg every morning and 25 mg every evening for 24 weeks

For patients with a body weight of 30 kg or more please see the SmPC for Delyba 50 mg film-coated tablets.

##### *Elderly patients (> 65 years of age)*

No data are available in the elderly. For adult patients please see the SmPC for Delyba 50 mg film-coated tablets.

##### *Renal impairment*

No dose adjustment is considered necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are no data on the use of delamanid in patients with severe renal impairment and its use is not recommended.

##### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is considered necessary in patients with mild hepatic impairment. Delamanid is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment.

##### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Delyba in children with a body weight below 10 kg have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

#### Method of administration

Oral use.

Delamanid should be taken with food.

The dispersible tablets must be dispersed in water using 10 to 15 mL per 25 mg dispersible tablet and the resulting whitish suspension must be ingested immediately. Thereafter further 10 to 15 mL of water per dispersible tablet must be added to the glass or cup to ensure that potentially remaining suspension is dispersed and the resulting suspension must also be ingested.

##### 50 mg:

##### *Adults*

The recommended dose for adults is 100 mg twice daily for 24 weeks.

##### *Adolescents and children*

Paediatric patients with a body weight of

- $\geq 30$  to  $< 50$  kg: the recommended dose is 50 mg twice daily for 24 weeks
- $\geq 50$  kg: the recommended dose is 100 mg twice daily for 24 weeks

For patients with a body weight below 30 kg please see the SmPC for Delyba 25 mg dispersible tablets.

##### *Treatment duration*

The total duration of treatment with delamanid is 24 weeks. Data on longer treatment duration is very limited. When treatment with delamanid is considered necessary beyond 24 weeks to obtain a curative treatment, a longer duration of therapy may be considered.

##### *Elderly patients (> 65 years of age)*

No data are available in the elderly.

##### *Renal impairment*

No dose adjustment is considered necessary in patients with mild or moderate renal impairment. There are no data on the use of delamanid in patients with severe renal impairment and its use is not recommended.

##### *Hepatic impairment*

No dose adjustment is considered necessary in patients with mild hepatic impairment. Delamanid is not recommended in patients with moderate to severe hepatic impairment.

##### *Paediatric population*

The safety and efficacy of Delyba in children with a body weight below 10 kg have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made.

	<u>Method of administration</u> Oral use. Delamanid should be taken with food.
更新日	2023年8月

## 2. 海外における臨床支援情報

小児	EUのSPC (Summary of product characteristics) (2023年8月)	<b>4.2 Posology and method of administration</b> <u>Posology</u> Paediatric population The safety and efficacy of Deltiba in children with a body weight below 10 kg have not yet been established. Currently available data are described in sections 4.8, 5.1 and 5.2 but no recommendation on a posology can be made. <b>5.1 Pharmacodynamic properties</b> <u>Paediatric population</u> The pharmacokinetics, safety and efficacy of delamanid in combination with a background regimen (BR) were evaluated in trial 242-12 -232 (10 days pharmacokinetics) followed by trial -233 (pharmacokinetics, efficacy and safety), both single-arm, open-label trials, which included 37 patients who had a median age of 4.55 years (range 0.78 to 17.60 years), 25 (67.6%) were Asian and 19 (51.4%) were female. Paediatric patients were enrolled in four groups: Group 1: 12 to 17 years (7 patients), group 2: 6 to 11 years (6 patients), group 3: 3 to 5 years (12 patients) and group 4: 0 to 2 years (12 patients). The overall mean baseline body weight of subjects was 19.5 kg and in groups 1, 2, 3, and 4 the mean body weights were 38.4, 25.1, 14.8, and 10.3 kg, respectively. The patients had confirmed or probable MDR-TB infection and were to complete 26 weeks of treatment with delamanid + OBR, followed by OBR only in accordance with the WHO recommendation. Patients in groups 1 and 2 received film-coated tablets. The delamanid dose in group 1 was 100 mg twice daily and 50 mg twice daily in group 2. The doses administered were higher than the currently recommended weight-based dosage in the paediatric population. Patients in groups 3 and 4 received dispersible tablets. This paediatric formulation is not bio-equivalent with the film-coated tablets. Patients in group 3 were administered 25 mg twice daily and patients in group 4 were administered doses between 10 mg twice daily and 5 mg once daily based on body weight. The doses administered in group 4 were below the currently recommended weight-based dosage in the paediatric population. A population PK analysis was performed on data from the 2 paediatric trials to determine the doses in paediatric subjects which would provide delamanid exposures similar to those observed in adult subjects with MDR-TB. Data in children with a body weight of less than 10 kg were too limited to determine doses for that patient population. This medicinal product has been authorised under a so-called ‘conditional approval’ scheme. This means that further evidence on this medicinal product is awaited. The European Medicines Agency will review new information on this medicinal product at least every year and this SmPC will be updated as necessary. <b>5.2 Pharmacokinetic properties</b> <u>Special populations</u> <u>Paediatric population</u> During treatment with the recommended delamanid doses to adolescents and children with a body weight of at least 10 kg, similar plasma exposure were obtained as in adults.
----	---	---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

粉碎して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、粉碎した製品での薬物動態等のデータはない。

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

懸濁して投与する方法は承認された用法及び用量外の使用方法であり推奨しない。また、懸濁した製品での薬物動態等のデータはない。

調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報については、表紙の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

### 2. その他の関連資料

医療従事者向け資料

資料名：デルティバ錠 50mg 適正使用と安全管理の手引き（冊子）

患者向け資料

資料名：デルティバ錠 50mg を服用される患者さんへ（小冊子）

URL：<https://www.otsuka-elibrary.jp/>

