

2015 年度 薬物治療塾 D コース 後期期第 2・3 回勉強会要旨

開催日時:第2回 2015 年 12 月 6 日 13:10~16:20 / 第3回 2016 年 1 月 31 日 13:10~16:20

場所:タワーホール船堀

対象:抗多剤耐性肺結核薬デラマニド(商品名:デルティバ錠®)

主な検討資料:

- ①大塚製薬株式会社、デルティバ錠 50 mgインタビューフォーム第 3 版、2015年10月
- ②医薬品医療器総合機構、デルティバ錠 50mg 審査報告書、2015 年 4 月 18 日
- ③大塚製薬株式会社、デルティバ錠 50 mg 申請資料概要

評価論文; Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, Xiao H, Cabrera-Rivero JL, Vargas-Vasquez DE, Gao M, Awad M, Park SK, Shim TS, Suh GY, Danilovits M, Ogata H, Kurve A, Chang J, Suzuki K, Tupasi T, Koh WJ, Seaworth B, Geiter LJ, Wells CD., Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis., N Engl J Med. 2012 Jun 7;366(23):2151-60.

評価パンフレット;デルティバ錠®製品情報概要

### PK 特徴づけシート

【PK パラメータ】

- 健常人を対象として実臨床での投与量を投与したデータ、もしくはそれに準じたデータを基本とする
- 体重は 60kg、体表面積は 1.6 m<sup>2</sup>を標準的値として、/kg、/m<sup>2</sup>のパラメータ値は絶対値にして考察を進める

パラメータ	値	情報源
F	不明	静注データなし 下記参考 ③2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 2.7.1.2 個々の試験結果の要約 (p.18) デラマニドのヒト用静注剤が存在しないため、絶対生物学的利用率は検討していない。
Ae (%)	≒0 (F は不明)	静注データなし 下記経口時データ ②p.41 英国にて実施された外国健康成人を対象としたマスバランス試験 (5.3.4.1-01 : 242-■ -102 試験 外国人健康成人男性 6 例を対象に、本薬 14C 標識体 100mg を含むカプセルを、標準食 (67) 摂取後に 単回経口投与した際の吸収、代謝及び排泄について検討された。〈中略〉また、投与 196 時間後までに投与された総放射能の 92.4%が回収され、その内訳は、糞中 89.3% 及び尿中 3.1%であった。糞中に検出された主な成分は、本薬の未変化体 (用量の 52.9~74.8%) であり、DM-6704 (0.4~11.0%) 及び DM-6705 (1.0~3.8%) は 5/6 例で検出された。また、尿中で本薬は検出されなかったものの、DM-6705 が 0.14~0.22%検出された。
CLtot(mL/min)	不明	静注データなし CL/F=628mL/min ②p.40 外国人健康成人男女を対象に 100mg を標準食摂取後の薬物動態からの検討から推定。 なお、本薬の代謝には血漿アルブミンでの代謝が主で、肝臓でわずかに CYP3A4,1A1 により代謝されると推測されている
Vd(L)	不明	静注データなし 参考として上記経口時データ同項参照

FuB	0.07	<p>②p.22</p> <p>個々のタンパクに対する結合について情報を以下に示す。</p> <p>4) 血清タンパク結合 (4.2.2.3-04、4.2.2.3-05、4.2.2.3-08 及び 4.2.2.3-09)</p> <p>ヒトの血清における本薬 14C 標識体 (500 及び 5000ng/mL) のタンパク結合率はいずれも 99.3%以上であった。血清アルブミン (40mg/mL)、超低密度リポタンパク (1mg/mL)、低密度リポタンパク (4mg/mL)、高密度リポタンパク (3mg/mL)、<math>\alpha</math>1-酸性糖タンパク (1mg/mL) 及び <math>\gamma</math>-グロブリン (12mg/mL) に対する結合率は、それぞれ 97.4~98.5%、97.3%、97.6%、97.8%、68.7~87.9%及び 77.6~97.1%であり、血清アルブミン 及びリポタンパクとの結合率が高かった。</p>
B/P	不明	<p>③ 2.7.2.2.1.2 マスバランス試験 (242-102 試験)</p> <p>デラマニドは赤血球 と結合しなかった (総放射能の全血中と血漿中の比 : 0.6~0.7) <math>\Rightarrow (0.6+0.7) / 2 \approx 0.65</math></p> <p>このデータは経口投与されたときのデータであることから B/P は算出不可と考えられる。</p>

【特徴付け】

パラメータ*	計算値**	基準	分類
Ae	<0.2 (*F は算出されていない)	<0.2	不可
Vd	特徴付け不可	—	—
EH	特徴付け不可	—	—
ER	特徴付け不可	—	—
fuB	0.02	$\leq 0.2$	蛋白結合依存型

注) 分類の基準については目安であり、明確にパラメータを分類するものではない。

\* 主代謝経路としてアルブミンの関与が示唆されていることから、腎外と分類

【各パラメータの決定因子】 各データ不明でしたので決定因子不明。

【各パラメータの変動因子による変化】 パラメータの変動因子の決定が行えないことから予測不可

【薬物動態のグラフ】 パラメータ決定不可のため記載なし

【蓄積率】

投与間隔  $\tau = 12\text{hr}$

$kel = CL/Vd$  or  $T_{1/2}$  の値を使用して算出  $\Rightarrow$  パラメータはないため計算値としては算出不可

実データ(審査報告書 P40)

表 18 外国人健康成人に本剤 100～400mg を反復経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

投与量	投与群	例数	投与日	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>a)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/h/kg)
100mg	男性、標準食	6	1日目	146.5 (33.5)	4.52 [3.00, 5.00]	1542 (33.4)	29.10 (15.6)	556.7 (49.4)
		6	10日目	212.7 (14.5)	3.50 [2.00, 4.00]	2621 (18.7)	34.62 (16.6)	515.6 (11.0)
	女性、標準食	6	1日目	133.7 (10.5)	4.00 [3.03, 4.00]	1130 (21.8)	38.40 (14.9)	700.3 (28.1)
		6	10日目	194.7 (17.1)	4.00 [2.00, 4.00]	2373 (5.2)	42.79 (17.4)	656.2 (13.1)
200mg	男性、標準食	6	1日目	181.1 (26.7)	3.00 [2.00, 4.00]	1851 (22.9)	27.07 (20.2)	812.1 (7.7)
		6	10日目	255.0 (18.3)	3.50 [3.00, 5.00]	3259 (20.3)	31.24 (17.7)	776.3 (18.6)
	女性、標準食	6	1日目	182.1 (18.1)	4.00 [3.00, 5.02]	1934 (20.8)	39.23 (20.5)	850.9 (31.3)
		6	10日目	292.8 (25.9)	4.50 [4.00, 5.00]	4075 (19.5)	44.85 (23.5)	801.7 (23.6)
400mg	男性、標準食	6	1日目	275.7 (28.3)	3.50 [1.00, 4.00]	2806 (31.8)	24.91 (27.2)	1399 (29.8)
		5	10日目	421.8 (26.0)	4.00 [3.00, 5.00]	5851 (41.8)	27.56 (17.1)	1098 (34.1)
	女性、標準食	6	1日目	215.6 (32.0)	3.00 [1.02, 4.00]	1888 (29.1)	46.02 (25.1)	1555 (20.2)
		6	10日目	450.9 (18.6)	4.00 [3.00, 4.00]	5525 (21.4)	45.47 (19.0)	1117 (25.1)

平均値 (CV%)

a) 中央値 [範囲]

上記より、健康成人男性標準食群に 200 mg投与 1 日目のデータより (\* 薬剤の投与は朝食後 1 日 1 回の投与)

投与時半減期=27.07 hr

$\tau = n \cdot T_{1/2}$  より  $n=0.89$

蓄積係数=1/[1-(1/2)<sup>n</sup>]=2.17

#### 考察

実データで測定された半減期から予想される蓄積率は 2.17 倍と計算される

200mg 投与 1 日目と 10 日目の AUC で比較すると実際の蓄積量は 1.8～2.1 倍であることから半減期に応じた薬剤の蓄積が認められていると考えられる。

#### 【定常状態到達時間】

定常状態到達時間=(4～5) × 33(健康人のデータより)= 150 時間≒6 日間

実データより 14 日以降から定常状態となっていることから、6 日以降に定常状態となっていることに矛盾はないと考えられる。

表 23 多剤耐性肺結核患者に本剤 100 又は 200mg 及び OBR を 56 日間投与したときの血漿中本薬の薬物動態パラメータ

投与量 <sup>a)</sup>	投与日	例数	C <sub>max1</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	C <sub>max2</sub> <sup>a)</sup> (ng/mL)	t <sub>max1</sub> <sup>a),b)</sup> (h)	t <sub>max2</sub> <sup>a),b)</sup> (h)	AUC <sub>0-24h</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL/F (mL/h/kg)
100mg	1 日目	159	135 (40.7)	151 (40.1)	4.00 [1.85, 10.0]	4.00 [1.7, 14.0]	2441 (36.1)	ND	ND
	14 日目	149-150	369 (37.1)	361 (35.3)	3.02 [0.00, 10.0]	4.00 [1.9, 14.0]	7234 (32.4)	ND	602 (47.8)
	28 日目	144-145	404 (35.7)	381 (33.5)	3.02 [0.00, 10.0]	4.00 [2.0, 14.0]	7700 (30.2)	ND	546 (36.5)
	56 日目	66-144	414 (39.9)	400 (40.5)	3.02 [0.00, 9.97]	4.00 [2.0, 14.0]	7925 (37.5)	37.8 (34.3)	597 (73.6)
200mg	1 日目	159	187 (39.7)	228 (40.2)	4.00 [2.00, 10.0]	4.00 [1.9, 14.0]	3598 (36.5)	ND	ND
	14 日目	153	547 (36.5)	513 (34.7)	3.00 [0.00, 10.0]	4.00 [2.0, 14.0]	10490 (32.2)	ND	825 (45.1)
	28 日目	150	599 (37.0)	560 (35.0)	3.00 [0.00, 10.0]	4.00 [2.0, 14.0]	11251 (32.2)	ND	764 (40.8)
	56 日目	59-145	611 (35.6)	588 (36.2)	3.02 [0.00, 10.0]	4.00 [2.0, 14.0]	11837 (33.6)	38.3 (37.5)	801 (93.6)

平均値 (CV%)

ND: 算出せず

a) C<sub>max1</sub>: 1 日の 1 回目投与後の C<sub>max</sub>、C<sub>max2</sub>: 1 日の 2 回目投与後の C<sub>max</sub>、t<sub>max1</sub>: 1 日の 1 回目投与後の t<sub>max</sub>、t<sub>max2</sub>: 1 日の 2 回目投与後の t<sub>max</sub>

b) 中央値 [範囲]

## 【食事の薬物動態に与える影響】

審査報告書 P40

表 17 外国人健康成人に本剤 100~400mg を単回経口投与した際の本薬の薬物動態パラメータ

投与量	投与群 <sup>a)</sup>	例数	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> <sup>b)</sup> (h)	AUC <sub>0-∞</sub> (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	幾何平均比 [90%信頼区間]	
							C <sub>max</sub>	AUC <sub>0-∞</sub>
100mg	男性、絶食	6	49.1 (35.1)	2.0 [1.0, 4.0]	715.4 (35.9)	23.3 (19.8)	NA	NA
200mg	女性、絶食	6	80.0 (27.0)	3.0 [2.0, 4.0]	1567 (31.9)	37.4 (21.3)	NA	NA
	男性、絶食	6	60.1 (32.9)	2.5 [1.0, 4.0]	1100 (35.4)	26.6 (17.4)	標準食/絶食 3.49 [2.56, 4.78]	標準食/絶食 2.91 [2.02, 4.21]
400mg	男性、標準食	6	205.4 (25.6)	4.0 [3.0, 5.0]	3153 (33.5)	31.6 (36.5)	標準食/絶食 2.20 [1.76, 2.74]	標準食/絶食 2.17 [1.65, 2.84]
	男性、絶食	6	117.5 (28.7)	2.50 [1.0, 4.0]	2086 (38.5)	25.5 (26.2)	高脂肪食/絶食 3.37 [2.70, 4.20]	高脂肪食/絶食 3.53 [2.69, 4.62]
	男性、高脂肪食	6	384.5 (14.7)	3.5 [1.0, 5.0]	7250 (31.3)	33.7 (13.8)	高脂肪食/標準食 1.53 [1.23, 1.91]	高脂肪食/標準食 1.63 [1.24, 2.13]

平均値 (CV%)

NA: 算出できず

a) 本剤は、絶食下又は朝食（標準食又は高脂肪食）を摂取後 5 分以内に 240 mL の水と共に投与された。

b) 中央値 [範囲]

実データより、食事の摂取により AUC は 2~3 倍程度の上昇を認めている。

これはデラマニド錠の溶解性が低い(用量増加に伴い、暴露量の増加率が用量比より低くなる)が、脂溶性が高いことから、食事の脂肪量や食事による胆汁酸によって、絶食下と比較して溶解度が上がり、収集率が高くなるためと考察されている。

しかし、標準食摂取においても 200 mg、400 mg 投与群のデータでは AUC の上昇は用量比と比較して明らかに低いことから、標準食においても 200 mg 以上の投与量で溶解性の飽和が生じていると推測される。

## 【病態の変化に伴う薬物動態の変化】

### <肝機能低下患者での薬物動態>

肝機能低下者での検討は行っていないため実測値なし

注)肝機能障害患者は多剤耐性肺結核患者を対象とした第Ⅱ相試験 3 試験に登録されなかった。

<添付文書での肝機能変化時の用量調節について>

慎重投与より

(4) 肝機能障害のある患者 [未変化体及び代謝物の血漿 中濃度が上昇し、QT 延長等の副作用が発現するおそれがある。]

<考察>

肝クリアランス低下、アルブミン濃度の低下などが本剤のCLに影響を与える可能性がある。

<腎機能低下患者における薬物動態>

① 審査結果報告書から腎機能低下時の血中濃度変化を検討しているデータや図⇒当資料なし

<添付文書での腎機能変化時の用量調節についての記載>

記載なし

<考察>

臨床試験時、腎機能障害患者は軽度、中等度が含まれていたが実測データの公表なし。

腎機能低下は本剤の消失過程にほぼ影響しないと考えられているが、重度の低下による各種蛋白結合率の寄与への影響、アルブミンの代謝への影響がないとされる根拠はなし。

文献評価シート

論文名：

Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med.2012 Jun 7;366(23):2151-60

N、NA となった項目が潜在的な研究の限界点である

項目	総合評価	記載場所・評価理由・ 疑義点など
<b>Introduction</b>		
1. 研究目的の記載があるか。	■Y □N □NA	P2152 デラマニドの多剤耐性結核菌に対する有効性、安全性、薬物動態についての検証
Introduction の限界点 ・投与方法はほかの治療薬と併用しての投与であり、決まった薬剤との併用ではないこと ・Phase II の臨床試験である		

Method		
1. 試験デザインの記載があるか。割り付け比を含む。 (例) ランダム化、オープンダブルブラインド、ダブルダミーパラレル、クロスオーバー、要因、漸増、固定用量プラセボ対照、実薬対照 (active-controlled)、無処置対照、多施設	■Y □N □NA	P2152 Trial Design 多施設、ダブルブラインド、層別ランダム化、プラセボ対象試験 placebo : 100mg : 200mg(1:1:1)
2. 参加者の適格基準について、組み入れ基準 (inclusion criteria) や除外基準 (exclusion criteria) の記載があるか。  除外基準は適切か、又その除外は結果に影響がないものか。	■Y □N □NA	P2152 Patients 組み入れ基準 ・年齢 18-64 歳 ・結核菌培養陽性が確認 ・リファンピシン耐性迅速検査陽性かつ抗酸菌喀痰塗沫検査陽性 ・胸部 X 線所見で結核を確認

<p>3. 再現可能となるような詳細な各群の介入（治療やプロトコール）についての記載があるか。          用法、用量、剤型、プラセボ薬、コンプライアンス確認、併用薬、食事との関係、生活状況などを述べているか 期間は効果をみるうえで適切か、wash-out 期間は適切か データの収集及び測定方法について述べているか          測定法：(例) 部位、時間、回数、値、使用器具、測定者の質の均一か          データ収集：(例)前向き試験・・・データ収集のタイミング、比較群間で均一か</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2153 Trial Design          記載情報は十分とはいえない          ・コンプライアンスの確認方法は？          ・食事の内容については？          ・抗結核薬以外の併用薬について不明である          ・多国籍の試験であり医療格差、文化、生活習慣、治療レジメンの違いがあるかもしれない</p>
<p>4. 事前に特定され明確に定義された主要（副次的）評価項目（primary endpoint、secondary endpoints）について記載があるか</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2154 Statistical analysis          主要エンドポイント          57日までにMGITで喀痰培養陰性となる割合</p>
<p>5. 疾患の重症度の判定は客観的な方法、基準であるか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>肺の空洞化の有無の確認を行っている。</p>
<p>6. 試験開始後のアウトカムの変更がある場合、変更内容と理由の記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	
<p>7. どのように目標症例数が決められたかの記載があるか。  <math>\alpha</math>、検出力、事前に設定した差などの必要な数値、両側（片側）検定についての記載を含む。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>・記載なし          Appendixに記載  <math>\alpha=0.025</math>（両側）⇒多重性の補正のため小さく設定していると予想される  <math>\beta=0.2</math>  <math>\Delta=20\%</math></p>
<p>8. 事前に設定した差について、その根拠の記載があるか、またそれは臨床的に意味があるものか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>Appendixに記載のみ          In vitro、メタ解析の結果から 56日間での治療群の陰性化率 60%、プラセボ群 40%とし、20%の差を予測</p>
<p>9. 行われた場合、中間解析と中止基準についての記載があるか。</p>	<input type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input checked="" type="checkbox"/> NA	<p>中間解析の実施なし</p>
<p>10. ブラインドについての記載があるか（患者、介入者、アウトカム評価者、データ解析者）。ブラインドの方法を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2153 Trial Design          データ、安全性評価は独立委員会では評価ととれる内容の記載がわずかにある程度で詳細不明。          ・試験デザイン（ダブるブラインド）、薬剤についてプラセボと記載があり、本試験の評価項目から考えてもブラインドは保たれていると考えられる。</p>
<p>11. 主要・副次的アウトカムの群間比較に用いられた統計学的手法の記載があるか。適切な方法が選択されているか。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>主要エンドポイント          ・Cochran Mantel Haensel 検定（空洞形成の有無で層別）          検定の多重性は Hochberg 法で調整</p>
<p>12. 資金提供者と他の支援者（薬剤の供給者など）の記載があるか。資金提供者の役割の記載を含む。</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	<p>P2153 Trial Design</p>
<p><b>Method の限界点</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・多国共同試験であり、日本の組み入れはわずかである。</li> <li>・HIV 患者、臓器障害がある患者については除外された試験</li> <li>・耐性薬剤、併用している抗結核薬についての情報が不明</li> <li>・国別の医療事情の違いは結果に影響を与えていないか不明</li> </ul> <p>・2ヶ月の SCC 陰性化を主要評価項目としているが、これはサロゲートな評価項目である。ただし、2カ月の SCC 陰性化と OS との相関性が報告されている。</p>		

<p><b>Results</b></p>		
<p>12. 各群について、ランダム化割付けされた人数、意図された治療を受けた人数、主要アウトカムの解析に用いられた人数の記載があるか。フローチャートの図示を含む</p>	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	

13. 各群について、試験に登録したが最後まで治療を終了しなかった参加者（脱落者）や追跡不能者が理由とともに記載されているか。 その人数は結果に影響をあたえるものではないか。  転居など治療とは無関係のもの、副作用による途中辞退など有効性や安全性評価に影響のあるものとの区別。途中で試験を脱落した被験者の数、質などが比較群間で同じか、最終的に最初に割り付けられたバランスが維持されているかの確認。長期治療の場合は15%未満、短期治療は10%未満が許容範囲	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・主要評価項目は mITT で解析をされていて、各群で 20-30 名前後の除外患者がいる。この影響について注意は必要と考えられる。
14. 参加者の募集期間と追跡期間を特定する日付の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2154 Result 組み入れ 2008 5月 患者の最終診察日 2010 6月 患者の最終診察日 2010 6月
15. 試験が終了した日付、または中止した場合にはその日付と理由の記載があるか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	患者の最終診察日 2010 6月
16. 各群のベースラインにおける人口統計学(demographic)の記載があるか。臨床的特徴を示す表を含む。  研究対象集団、及び、その結果はその疾患を代表しているか。 各群は均質か。差異がある場合結果に影響を与えるものでないか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	不足情報が多い ・併用薬の情報がない ・抗結核薬に対する耐性の情報がなし ・多剤耐性結核菌の死亡予測因子 $\geq 45$ 歳、HIV 感染、肺外結核、BMI $< 18.5$ 、キノロン耐性などの因子のうち情報がないものが多い
17. 有効性・安全性の各解析における解析集団（分母となる数）の記載があるか。 ITT、FAS、PPS など適切な解析集団が選択されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2154 Statistical Analysis Result of the Study population 有効性：mITT 安全性：ITT
18. 主要・副次エンドポイントのそれぞれについて、各群の結果と介入による効果-リスク比（ハザード比）が信頼区間とともに記載されているか。 平均値（中央値）を記載する際、標準偏差（レンジ、四分位値）も記載しているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	主要エンドポイントの差の信頼区間の記載が discussion での記載になっている。
19. 解析で得られるP値が記載されているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	Fig2
20. 治療によって発生した可能性のある、各群の重要な有害作用の記載があるか。  副作用、有害事象の定義と確認方法は適切か。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	P2157 Table2 ・副作用の重症度の規準について記述がされていない
<b>Result の限界点</b> ・差を 20%と予測したが、20%以下となっている。もともと見込んだ陰性率より低い結果となっているためと考えられる。 ・結核菌の薬剤耐性の詳細について不明である。また、併用されている結核菌の治療期間についての情報が不足。 ・国内と海外の結核ガイドラインでフルオロキノロン系が推奨されているが、国内ではフルオロキノロン系が結核について適応が認められていないことから薬剤選択の背景が異なる可能性がある。（現在、LVFX は結核の適応が追加となっている） ・QT 延長の副作用が報告されているが、キノロン系薬剤の併用状況について情報が不足している。		

<b>Discussion</b>		
21. 臨床的重要性と統計的有意差の違いを区別しているか  統計的な有意差あり（なし）の判定と共に、試験結果は事前に設定した差を確保しているか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	検出した差の意義について考察なし
22. 試験結果の一般化について、外的妥当性や適用性の記載があるか。	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	
23. 試験の限界について記載があるか。  バイアスの可能性、試験精度の問題、解析上での問題、今回のデザインでは明確にできない内容の問題など	<input type="checkbox"/> Y <input checked="" type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・今後の臨床試験において 6ヶ月投与後の検証試験の実施 HIV 患者を組み入れた試験を実施していることを記述 ・併用する薬剤についての検証が必要であることを記載
24. 結論は目的と合致しているか。研究結果で得られたことから結論が導かれているか。	<input checked="" type="checkbox"/> Y <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NA	・PK について考察が加えられていない
<b>Discussion の限界点</b>		

- ・臨床的意義について議論がされていない。
- ・用量の違いにおける効果判定について明確な考察が行われていない。

Y : はい、N : いいえ、NA : Not Applicable 該当しない

<試験結果>

100mg 投与群

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 64	b 77	(a + b) 141
対照群	c 37	d 88	(c + d) 125
	(a + c) 101	(b + d) 165	

200mg 投与群

	outcome(+)	outcome(-)	
介入群	a 57	b 79	(a + b) 136
対照群	c 37	d 88	(c + d) 125
	(a + c) 94	(b + d) 167	

<結果の評価>

100mg 投与群

介入群の発生率 :  $a/(a+b)=0.454$                       45.4 % = EER  
 対照群の発生率 :  $c/(c+d)=0.296$                       29.6% = CER  
 RR (相対リスク) = 0.651  
 RR < 1 : 介入群の方が効果大    RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)  
 RRR(相対リスク減少率) =  $1-RR=0.35$   
 ARR(絶対リスク減少率) =  $CER-EER=0.158$   
 NNT(治療必要数) =  $1/ARR=6.32$  (小数点以下を切り上げて整数値で表す)  
 ④NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり      1 桁でかなり効果期待できる

200mg 投与群

介入群の発生率 :  $a/(a+b)=0.419$                       41.9 % = EER  
 対照群の発生率 :  $c/(c+d)=0.296$                       29.6% = CER  
 RR (相対リスク) = 0.651  
 RR < 1 : 介入群の方が効果大    RR > 1 : 介入群の方が効果が劣る (害がある)  
 RRR(相対リスク減少率) =  $1-RR=0.29$   
 ARR(絶対リスク減少率) =  $CER-EER=0.12$   
 NNT(治療必要数) =  $1/ARR=8.13$  (小数点以下を切り上げて整数値で表す)  
 ④NNT は必ず追跡期間を併記 (追跡期間により結果が変わるため)

NNT2 桁で有用性あり      1 桁でかなり効果期待できる

# 審議結果報告書評価シート

医薬品名: デラマニド(デルティバ錠 50mg) 平成 26 年 5 月 16 日

## <承認審査の評価>

### 1. 審査医薬品はどのような臨床的位置づけになっているか

#### 臨床的位置づけについて 申請者(P76)機構 (P77)

##### 参加者意見

- ・多剤耐性結核治療に対する新たな治療の選択肢になり得ると考える
- ・2か月での培養陰性化率が100mgは45.4%、200mgで41.9%、プラセボ群で29.6%であることから、本薬の効果はプラセボに対して約10%リスク減少でしかないが、この薬に対して耐性ができると更に治療の選択肢が減少するので、使用方法とアドヒアランスのチェックについては厳格にすべき。

### 2. 有効性

#### 国際共同第Ⅱ相試験(242-■-204試験)における本剤の有効性について 申請者(P71)機構 (P71)

##### 参加者意見

- ・プラセボに対する差20%を目標としてデザインされた試験であるが、実際には10%しか差がつかなかった。しかし、結核治療においては10%でも治療可能であることが超耐性化防止の観点から重要であると考えられるので、有効と考えてよい。
- ・日本人被験者数が少ない。

#### 欧州規制当局の見解について 申請者(P74)機構 (P74)

##### 参加者意見

- ・P71に記載があるが、多剤耐性結核の最終治療の転機(6か月後など)を評価項目とした場合は、結核の治療効果の判定が長期となるため、早期の治療判定にしたのだろう。ただし、長期観察による治癒率を見る必要がある。また、WHOガイドライン上20か月継続投与する可能性があるが、6か月以上の安全性については確立しておらず、継続できるか判断できない。

#### 治療転機評価のための登録試験 申請者(P66) 機構(なし)

##### 参加者意見

- 一見治癒率50%に見えるが、効果判定の指標が「治癒: 投与計画に基づき投与を終了し、最終12か月間で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)。」であり、一度培養陽性となった場合も評価者の判断で陰性となる可能性を含めているため、過大評価されている可能性はある。

### 3. 安全性

#### 心電図QT延長リスクについて申請者(P75、76) 機構 (P76) 専門協議P83

##### 参加者意見

- ・症例数が少ないので検討は難しいが、注意喚起と製造販売後の調査は必要である。
- ・QT延長については警告で記載されている。原因が用量依存的かは不明であるため、血中濃度が上昇する可能性がある肝機能障害患者には注意が必要であり、定期的な心電図モニタリング(特に投与開始30日)は必要であると考えられる。
- ・QT延長の報告が少ないため、キノロンなどのQT延長が報告されている薬剤との併用には注意が必要である。

4. 機構が申請者の説明を不適切としている内容や今後の情報収集を必要としている点、医療現場に情報提供するよう注意喚起している点など、企業パンフレット、添付文書等の記載内容の確認が必要な情報があれば挙げておく。

#### P80 製造販売後調査について

申請者は、製造販売後に以下の使用成績調査を計画している。

- 調査目的: 本剤が使用されたすべての症例における使用実態下での安全性及び有効性の確認
- 調査予定被験者数: 5年間の登録期間内に登録された全症例
- 調査方式: 全例調査方式(調査中に心電図検査の実施、投与前後での薬剤耐性獲得有無の検査を実施)
- 重点調査項目: QT 延長、薬剤耐性

機構は、製造販売後調査において、以下の点についても検討する必要があると考える。

- ・併用される OBR による有効性及び安全性への影響について
- ・本剤の QT 延長に伴う心血管系事象の発現状況について
- ・肝機能障害患者における本剤の安全性及び有効性について

#### <評価のまとめ>

- ・日本人被験者数が限定的であり、少し疑問が残る。
- ・2か月での培養陰性化率が100mgは45.4%、200mgで41.9%、プラセボ群で29.6%であることから、本薬の効果はプラセボに対して約10%リスク減少である。この薬に対して耐性ができると更に治療の選択肢が減少するので、使用方法とアドヒアランスのチェックについては厳格にすべき。また、10%のリスク減少は多剤耐性結核患者の10人に一人に効果がみられるため、その臨床的な意義は大きいという意見もあり。
- ・データの無い肝機能障害時等への投与に関しては注意すべき。投与した場合はその患者についてモニタリングを義務付け、情報収集すべきなのではないか。

#### デルティバパンフレット評価

引用：デルティバ製品情報概要

パンフレットの記載内容 (ページ)	意見・評価 (審査結果報告書の内容、PC から検討)
p.13 対象患者、試験方法について	使用された OBR についての情報、対象国、日本人の割り振りについて示すべき
p.14 グラフの記載について	達成した被験者の割合を棒グラフで示している。
p.15 Kaplan-Meier 曲線	Kaplan-Meier 曲線は縦軸を 100%で表示する。差があるように見せているが、統計的な有意差はついていない。
p.16-17 有効性のデータ	p.16 で評価項目として陰性化持続例、陰性化例、非陰性化例、再陽性化例についても評価しているとしているが、結果を示していない。 有効例には陰性化持続例、陰性化例、再陽性化例が含まれるため、有効例が多くなるように設定されているため、過大評価されている可能性あり。
p.21 QT 延長の記載について	項目を設けて記載していることは評価できる。グラフで示せるとなおよい。