

デラマニドの使用について (改訂)

2016年11月

日本結核病学会治療委員会

1. はじめに

薬剤耐性は結核においても大きな問題であり、2014年には世界中で約48万人がイソニアジド (INH) とリファンピシン (RFP) 両剤に耐性の多剤耐性結核を発症し、また約19万人が多剤耐性結核で死亡したとされている。また多剤耐性結核のうち9.7%がアミノグリコシドとフルオロキノロン剤にも耐性の超多剤耐性結核であると見積もられている¹⁾。わが国での耐性率の疫学情報としては結核療法研究協議会 (療研) による全国調査があり、公表されている最も新しいデータ (2007~2008年) では耐性率は低い値で保たれていた²⁾。しかし、現在集計されている療研の最新のデータではINHやRFPに対する耐性率の上昇が報告されており (データ未発表)、今後の動向には注意が必要である。また、有効な治療が行えず慢性排菌状態となっている患者は依然存在する。わが国でも多剤耐性結核は今後も脅威であり続けると考えられ、対策を怠ってはならない。

抗結核薬は、1970年代にRFPが登場して以来、フルオロキノロン剤の結核への使用やRFPと同系統の薬剤であるリファブチンを除いては、新しい系統の薬剤は40年以上出現していなかった。しかし近年になりいくつかの新たな薬剤が開発され、臨床での使用に向けて研究が進んでいる。その中で、わが国で開発された薬剤であるデラマニドは、ヨーロッパでの2014年4月の承認に続き、わが国でも2014年7月に多剤耐性肺結核を適応症として承認された。さらに、別の系統の新たな薬剤であるベダキリンについては、2012年12月に欧米で承認され、わが国でも承認を目指して現在治験が行われている。

2014年7月のデラマニド承認と同時に、日本結核病学会治療委員会は使用指針である「デラマニドの使用について」を発表している³⁾。この指針が必要な理由は、新薬の不適切な使用による耐性増加を防ぐことであった。デラマニド、ベダキリンに続いて、ステゾリドなどさらに別の薬剤も臨床応用を目指して準備が進められている中で、新規薬剤の併用による治療で将来的に治癒の可能性のある耐性結核患者に対して、デラマニドのみの投与で耐性を誘導し治癒の機会を失わせてしまうことの

ないよう、厳重な管理の必要性を強調するものであった。この目的のため、デラマニドの使用にあたっては後述する適格性確認システムが開設され、症例ごとに委員会での審査により適格性を判断し、適正と判断されないで使用できない。

この指針では、2年後の改訂の必要性について言及していた。その理由は、①デラマニドに続いて、ベダキリンをはじめとする新たな抗結核薬の登場が予想され、それらの薬との併用の効果について新たな知見が得られる可能性があること、②承認時のデラマニドの適応症は多剤耐性肺結核に限定されていたが、副作用のために標準的な抗結核薬が使用できない例や肺外結核など、さらに適応拡大される可能性があること、の2点であった。

2年が経過した現在、この2点は達成されていないが、わが国では既に多数の症例に対して投与が行われた。発売された2014年9月から2016年7月までの期間に、81例の症例が適格性確認システムに登録され、うち63例が適正と判定されて投与開始された。これらの症例の集計から得られた知見に加え、前指針の発表後にWHOから発表されたデラマニドの使用に関する暫定的な指針⁴⁾の内容も踏まえて現時点での新たな使用指針をまとめた。

2. 薬剤の概要

デラマニドは、結核治療を目的として開発された新規のニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体であり、用法・用量は下記のとおりである。

•用法・用量：1回100 mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与

多剤耐性肺結核の治療薬として他の二次薬との併用において、デラマニドを含まない二次薬を使用した場合と比較し、デラマニドを含んだ二次薬併用治療において、治療開始2カ月後の排菌陰性化率が有意に改善するという有効性が証明されている⁵⁾。またその後の観察で、デラマニドを6カ月使用した群で予後の改善と死亡率の低下がみられたことが報告された⁶⁾。ただしこの試験はランダム化試験でないことなどデザインに問題があるとWHO暫定指針は批判している⁴⁾。

デラマニドの有害事象については、他の二次薬を併用した場合にQT延長が有意に多いことが報告されている⁵⁾ので、心電図による経過観察とともに、他のQT延長をきたす可能性がある薬剤（フルオロキノロン剤など）との併用には注意を要する。

3. デラマニドの使用の原則

多剤耐性結核の治療について、結核病学会治療委員会では原則として以下のように使用するとしている⁷⁾。

①治療当初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）を菌陰性化後6カ月間投与し、その後は長期投与が困難な薬剤を除いて治療を継続する。

②治療中に再排菌があり薬剤耐性獲得が強く疑われる場合、使用中の薬剤のうち耐性化が疑われる1剤のみを他の薬剤に換えることは、結果的に新たな薬剤による単独療法となる可能性が大きく、その薬剤への耐性を誘導する危険性が高いので禁忌である。治療薬を変更する場合は一挙に複数の有効薬剤に変更する。

③薬剤はピラジナミド（PZA）、ストレプトマイシン（SM）、エタンブトール（EB）、レボフロキサシン（LVFX）、カナマイシン（KM）、エチオナミド（TH）、エンビオマイシン（EVM）、パラアミノサリチル酸（PAS）、サイクロセリン（CS）のうちから耐性がないと判断されたものを順に選択する。ただし、アミノグリコシド（SM、KM）およびEVMは同時併用できない。抗菌力や交差耐性を考慮し、SM→KM→EVMの順に選択する。また、フルオロキノロン薬はLVFXの他にモキシフロキサシン（MFLX）も使用可能であるが、複数の同時併用はできない。抗菌力や副作用等を勘案し、これらの中から1剤を選択する。フルオロキノロン、PZA、アミノグリコシド、EBは使用可能なら使用すべきであり、TH、PAS、CSも含めて、3剤以上、可能なら4～5剤使用する。

デラマニドの多剤耐性結核への使用方法については、WHO暫定指針は、現時点で臨床的なエビデンスが十分でないことも踏まえ、「デラマニドは、成人多剤耐性肺結核症例において、WHOの推奨するレジメンに追加して使用してもよい」としている。すなわち、現時点で推奨されている二次抗結核薬に置き換えて使用するべきものではないとしている⁴⁾。有効薬が乏しい場合、デラマニドを加えて少なくとも4剤の有効薬によるレジメンとするとの記載があり、併用薬は少なくとも3剤を確保すべきであると読み取れる。2016年にWHOが発表した薬剤耐性結核ガイドラインでは、デラマニドはベダキリンとともに、Group D2薬に分類された⁸⁾。これは、多剤耐性結核治療レジメンの中心となる薬剤ではなく、あくまでもアドオンする薬剤としての位置付けである。現時点では暫定的な推奨であり、今後の治療成績の集積に伴っ

てその位置付けは変化していくことが予想される。

わが国でのこれまでの使用症例の集積では、現時点では治療終了に至った例は少ないが明らかな治療失敗例を認めていない。併用薬に関するデラマニドの使用原則については、前回指針での原則を大きく変えるような知見は得られておらず、本指針でも基本的には踏襲することとする。すなわち、

（1）既存の抗結核薬に薬剤耐性および副作用の点から4～5剤目として使用できる薬剤がない場合は、デラマニドは使用されるべきである。

（2）既存薬で5剤が使用可能である場合、デラマニドを使用すべきかどうかについてはまだ結論が出ておらず、使用を否定するものではない。

（3）既存薬で使用できるものが1～2剤の場合、2～3剤目としてデラマニドを使用することについては、使用を否定するものではないが、耐性化の危険を考慮し慎重な扱いを要する。この場合、使用できる既存薬の殺菌力、排菌量、手術が可能かどうかなど、種々の条件も含めての判断が望まれる。また、リネゾリドなど通常使用しない薬剤の併用も考慮すべきである。

（4）結核医療の基準に記載されず、結核薬としての有効性について結核病学会治療委員会で推奨していない⁷⁾薬の併用については、使用可能ではあるが、上記の既存薬としては基本的には数えない。ただし、カプレオマイシン（カプレオマイシン感受性例）、リネゾリド未使用例でのリネゾリドの使用については、上記既存薬と同様有効薬と考えてよいものとする。クロファジミンは、わが国での使用の報告は乏しいが、WHOの薬剤耐性結核ガイドラインではTHやリネゾリドとともに、中心となる二次薬のカテゴリーに入れられており⁸⁾、今後の評価が待たれる。AMPC/CVA、MEPM/CVA等については、使用根拠に乏しく結核病学会は推奨していない。なお、MEPM/CVAは本邦において合剤としては市販されていない。

（5）併用薬の選択にあたっては感受性検査の信頼性を考慮することも必要である。特にTHやCSでは信頼性が低く、既に長期に投与されながら持続排菌しているにもかかわらず、感受性検査では感受性と判定されることがある。この場合その薬剤は臨床的には無効と考えざるをえず、不適正と判定した症例がこれまでの登録症例でみられた。

（6）ベダキリンとの併用については、ともにQT延長をきたす薬剤であることもあり、WHOガイドラインは現時点では推奨していない。併用による臨床試験が進行中であり、その結果を待つべきであろう。

4. 適正使用のための条件

デラマニドを適正に使用するためには、必要な医療機関の要件、および、使用症例1例1例についての適否の判断基準、の2つを満たすことが求められる。症例の適否判断については、ウェブからの登録による「デルティバ（デラマニドの商品名）適格性確認システム」が開設されており、症例が登録される都度、委員会の審査により適格性が判断される。デラマニドの使用にあたっては、このシステムに登録して審査を受けることが必須となっている。登録する臨床情報は、薬剤感受性検査結果、排菌状況、デラマニドとの併用薬、手術の予定などであるが、入力の不備により不適正と判定された例がみられているので正確な情報の登録をお願いしたい。詳細については大塚製薬のホームページを参照されたい（<https://www.otsuka-elibrary.jp/di/prod/detail/init/dt5>）。

4.1. 使用できる医療機関の条件

下記の4つの施設要件を申請のための必須条件とする。これらは、初めて症例を申請する際の要件としてあらかじめ周知しておく。なお、初めに治療を開始した医療機関から他の医療機関へ治療継続のために転医となった場合は、転医先の施設要件は問わず薬剤の供給は転医先に継続して行われるものとする。

①結核病学会抗酸菌検査法検討委員会あるいは結核研究所等による薬剤感受性検査の外部精度評価で適切に検査が行われていると判断された検査室、またはこれに準じる能力があると判断される検査室において薬剤感受性検査が行われていること。

②服薬確認体制（いわゆる「日本版DOTS」）ができていこと。すなわち、院内DOTSを行うとともに、外来治療における服薬確認のための保健所その他の機関との連携体制ができていこと。

③多剤耐性結核症の院内感染対策が考慮されていること、具体的には多剤耐性結核症の患者を隔離する陰圧病室があること。

④多剤耐性結核の治療に関して十分な経験と知識を有する医師（たとえば日本結核病学会が認定する結核・抗酸菌症指導医）が、施設に常勤もしくは非常勤で勤務していること。

4.2. 使用症例の条件

本剤に承認される適応症は多剤耐性肺結核であり、それ以外の症例は不適正と判定される。

症例ごとの検討は以下の情報により、前記「3. デラマニドの使用の原則」（1）～（6）に基づいてデラマニドを使用した場合の治療成功可能性とデラマニド耐性化のリスクおよび副作用のリスクの視点をもって行う。

使用適否の判断に際して必要な情報は以下のとおりである。

- 病変部位、年齢、結核治療歴、併存病名
- 喀痰（またはその他の適切な検体）の塗抹培養所見、薬剤感受性検査結果
- これまで使用した薬剤（最近3カ月使用薬剤と過去使用歴のある薬剤）
- 併用薬剤
- 入院治療中および退院後外来治療中における治療中断リスクと服薬確認の方法
- 心電図所見

4.3. 使用症例の経過と使用継続の条件

治療開始から3カ月を経過しても菌陰性化が得られない場合には耐性化のリスクが高いため、投与を継続することが適当であるかについて、改めて専門家の判断が必要である。また副作用が疑われる症例についても、適宜相談と助言が必要である。

よって、使用症例全例について、治療開始90日後に、喀痰（あれば他の検体）塗抹培養結果および薬剤感受性検査結果、併用薬剤の情報を得て、継続の可否を専門家が判断することが望ましい。

また、デラマニドを90日使用した時点でも依然として培養陽性の場合には、直近の菌株を用いてデラマニド薬剤感受性検査を行うことが必要である。

菌陰性化例で副作用がないと判断される例は継続する。治験においては6カ月を超える使用経験はなかったが、これまで適格性確認システムに登録された症例の経験では、6カ月を超える長期使用に伴う明らかな有害事象の報告はなされていない。しかし、まだ限られた症例数での結果であり、使用期間が6カ月を超える場合は、その時点で再度専門家が検討する必要がある。

5. デラマニドの有用性についての検討

デラマニドの使用成績は限られた症例について報告されているが、今後も臨床の現場における有効性と安全性を確認してゆくことが必要である。デラマニド使用症例について治療終了後も最低限2年間、下記の項目について情報収集を行い、その臨床的有用性についての分析を行うことが望まれる。

- 病変部位、年齢、結核治療歴、併存病名
- 喀痰（またはその他の適切な検体）の塗抹培養所見、薬剤感受性検査結果
- 画像所見：学会分類、浸潤影および空洞のある部位、空洞については大きさ壁厚
- デラマニド使用前の薬剤使用歴
- 併用薬剤等の使用（服薬状況を含む）状況

- 副作用の有無と状況（心電図を含む）
- 外科治療の有無

6. 今後の適応拡大について

多剤耐性肺外結核については、WHO 指針でも、多剤耐性肺結核におけるデータを基にして使用を考慮してもよいのではないかとしている⁴⁾。また、薬剤副作用のためにINH, RFPが使用できない結核症例も、治療の困難さという面では多剤耐性結核と同様である。これらの結核についてもデラマニドを使用する余地は当然考えられる。保険適応とすべきかどうかについて現在議論を進めている。

7. おわりに

本剤の承認にあたって導入された適格性確認システムは多大な手間を要し煩雑ではあるが、不適切な使用を防ぐという意味では、現在のところ有効に機能していると考えられる。当初不適正と判断された症例の中には、委員会の助言により薬剤の追加が行われた結果適正となった例もあり、多剤耐性結核の治療レベルを向上させる意味でも有用なシステムとなっている。今後さらに新たな薬剤の登場が期待される現在、当面はこのシステムの活用により厳格なコントロールを行い、耐性化を防いでいくべきであろう。また、長期にわたる多剤耐性結核治療においてデラマニドの有効性、副作用についての知見はまだまだ確立したものとはいえない。症例ごとの詳細な

データを収集し新たなエビデンスとして集積していく作業が求められる。今後も引き続き、デラマニドの適正使用と情報収集に対するご協力をお願いしたい。

〔文 献〕

- 1) World Health Organization: Global tuberculosis report 2015. WHO/HTM/TB/2015.22 (http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/)
- 2) Tuberculosis Research Committee (RYOKEN): Nationwide survey of anti-tuberculosis drug resistance in Japan. Int J Tuberc Lung Dis. 2015 ; 19 : 157-162.
- 3) 日本結核病学会治療委員会：デラマニドの使用について. 結核. 2014 ; 89 : 679-682.
- 4) World Health Organization: The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/2014.23 (<http://www.who.int/tb/publications/delamanid-in-mdr-tb-treatment/en/>)
- 5) Gler M, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al.: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. New Engl J Med. 2012 ; 366 : 2151-60.
- 6) Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al.: Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2013 ; 41 : 1393-1400.
- 7) 日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し—2014年. 結核. 2014 ; 89 : 683-690.
- 8) World Health Organization : WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 (<http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>)

日本結核病学会治療委員会

委員長	齋藤 武文			
委員	網島 優	高橋 洋	吉山 崇	桑原 克弘
	近藤 康博	露口 一成	千酌 浩樹	泉川 公一
	重藤えり子	佐々木結花		