

デラマニドの使用について

2014年7月

日本結核病学会治療委員会

1. 背景

薬剤耐性は結核においても大きな問題であり、リファンピシンが使用されるようになって多剤耐性結核が、またその後アミノグリコシドおよびフルオロキノロン剤にも耐性の超多剤耐性結核が出現し、世界で大きな問題となっている。日本でも、有効な治療が行えず慢性排菌状態となっている患者が多数存在する。結核は二類感染症であり、とりわけ薬剤耐性結核は社会的にも重大な問題である。

抗結核薬は、1970年代にリファンピシンが登場して以来、新しい系統の薬剤は40年以上出現しなかった。2008年にリファブチンが承認されている。リファンピシンと同じ系統の薬で、リファンピシンが薬剤相互作用あるいは副作用のため使いにくい場合に使用されているが、リファンピシンとは交差耐性がありリファンピシン耐性結核に対しての有効性は限られている。1980年代にはキノロン剤であるオフロキサシンが発売され、また、2000年代にリネゾリドが使用されるようになったが、これらの薬剤は以後に発売された新しいフルオロキノロン剤も含めて、抗結核薬としては承認されていない。とりわけフルオロキノロン系は実際に抗結核薬として広く使用されているが、費用負担のために必要な患者に使われない可能性がある一方で、不適切な使用により耐性化を招いている可能性が考えられる¹⁾。

このような中で、近年複数の新薬の開発が進められている。デラマニドについてはヨーロッパにおいて2012年に多剤耐性結核の治療薬として申請され、2014年4月にヨーロッパの薬事の審査で承認されている。日本では2013年3月に新薬申請がされ、多剤耐性結核における他の二次薬との併用療法の薬剤として承認される見通しである。ベダキリンは欧米では2012年12月に承認され、WHOは2013年6月に使用の指針を発表している²⁾。

これら新薬について使用の指針が必要である最大の理由は、これらの新薬が不適切に使用されれば、これまでの薬剤と同様に新たな耐性増加をもたらす可能性が高いことにある。デラマニド、ベダキリンに続き、ステゾリドなども臨床応用に向けて準備が進められつつあるが、

これらを併用すれば治療可能性が高い患者に対して、デラマニド単剤使用を行うと高率に耐性化すると予測される。その結果、今後登場する可能性がある新たな薬剤との併用治療による治療の機会が失われる危険性がある。多剤耐性および超多剤耐性結核に対して効果が期待できる貴重な新薬の価値を失わないよう、その使用に際しては適切かつ厳重な管理が必要である。デラマニドの日本における発売承認に際して、貴重な新薬が適切に使用されるよう、本学会としてその使用に関する見解を示すこととした。

なお、本指針は暫定的なものとし、使用開始後2年間をめどに改訂を検討する。その理由は、以下のとおりである。

①デラマニドは多剤耐性結核の、既存の他の二次薬との併用薬として申請されているが、今後複数の新しい抗結核薬が申請されており、それらの薬との併用の効果等について現在は未知であって、近い将来新しい知見が得られる可能性が高い。

②デラマニドの適応症は多剤耐性結核に限定されているが、副作用のために標準的な抗結核薬を使用できない場合など、多剤耐性結核以外にも適応拡大される可能性がある。

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-ジヒドロイミダゾール-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2カ月後の菌陰性化が有意に改善するという有効性が証明されている³⁾。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⁴⁾。

デラマニドの有害事象については、他の二次薬に本剤

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³⁾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⁵⁾。

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)、エタンプトール (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、アミノグリコシドであるSM、KM、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は、現在のところ他の二次抗結核薬と併用された報告があるが、デラマニドを他の薬と置き換えて有効かどうかについて最終的に治療成績がどう変わるかの評価はされていない。すなわち、殺菌効果は認められるとしても最終的に治療成功に貢献しているかどうかについては、情報収集はされているがまだまとめられていない。よって、上記①における3剤（可能なら4～5剤）のいずれかに置き換え可能かどうかについては、まだ情報がない。以上より、当面は以下の原則によって、使用の適否を判断する。

(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。

(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⁵⁾していない薬の併用については、使用可能であるが、上記の既存薬としては基本的には数えない。ただし、過去日本で承認されたことのある薬であるプロチオナミド（エチオナミドもしくはプロチオナミド感受性例）、カプレオマイシン（カプレオマイシン感受性例）、およびサイアジド (Tb1、過去同薬未使用例)、および日本で承認されたことはない薬であるガリネゾリド未使用例でのリネゾリド、の使用は、上記既存薬と同様有効薬と考えてよいものとする。クロファズミン、AMPC/CVA、メロペネム等については、使用根拠に乏しく結核病学会は推奨していない。

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、の二つを満たすことが求められる。

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で行った薬剤感受性検査のパネルテストでイソニコチン酸ヒドラジドおよびリファンピシンの感度および特異度が共に95%以上である検査室、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」）ができていること。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ること。

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結核であり，多剤耐性以外は不適と判断される。

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)～(4)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が，治験においては6カ月を超える使用経験はない。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と壁厚
- 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. おわりに

デラマニドは，日本でも多剤耐性結核を適応疾患として承認され，今後も，他の薬剤が使用可能になる可能性が高い。これらの新薬は，広く使用した結果，予期しない副作用や薬剤相互作用などが経験される可能性もある。また，その臨床情報を集積，分析することにより，効果と副作用の面で既存の抗結核薬に劣らないと判断され，使用対象が拡大される可能性がある。そのためには，発売当初からの適正な使用と，使用症例についての情報の集積とその分析が必須である。日本結核病学会はそのための最大限の努力をする所存である。デラマニド使用を検討する場合には本声明を参考に適正な使用がされること，また，使用症例に関する情報収集へのご協力を切に願うものである。

〔文 献〕

- 1) 日本結核病学会治療委員会：結核に対するレボフロキサシンの使用実態調査結果. 結核. 2012 ; 87 : 599-608.
- 2) WHO: The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis. Interim policy guidance. WTO/HTM/TB/2013.6 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/84879/1/9789241505482_eng.pdf)
- 3) Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al.: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. N Engl J Med. 2012 ; 366 : 2151-2160.
- 4) Skripconoka V, Danilovits M, Pehme L, et al.: Delamanid improved outcomes and reduces mortality for multidrug-resistant tuberculosis. Eur Respir J. 2013 ; 41 : 1393-1400.
- 5) 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.

日本結核病学会治療委員会

| | | | | | | |
|-----|-------|-------|-------|-------|--|--|
| 委員長 | 重藤えり子 | | | | | |
| 委員 | 藤兼 俊明 | 新妻 一直 | 増山 英則 | 吉山 崇 | | |
| | 桑原 克弘 | 八木 哲也 | 露口 一成 | 大串 文隆 | | |
| | 藤田 次郎 | | | | | |