

第89回総会教育講演

IV. 新規抗結核薬「デラマニド」とその使用について

重藤えり子

要旨：多剤耐性結核の治療薬としてデラマニドが承認・発売される。約40年前にリファンピシンが使用可能となったことは多くの患者には福音であったが、一方、薬剤耐性も速やかに出現し現在の多剤耐性結核の増加につながっている。薬剤耐性の出現を抑え、貴重な新薬を無駄にしないために、その使用には厳重な注意が必要である。学会として、薬剤耐性の出現を抑えるための新薬の使用の条件を検討し見解を公表することとした。①使用する施設に関して精度が高い薬剤感受性検査が実施または利用できる、②確実な患者支援（DOTS）を行っている、③院内感染対策ができていて、④多剤耐性結核治療に十分な治療経験をもつ医師が関わる、の4条件を示した。症例ごとの使用の適否については、既存薬剤で使用可能な感受性薬剤が4剤以下で学会が示した条件に不足する場合は適、併用可能薬剤が3剤以下の場合には薬剤耐性誘導の危険性を考え慎重にすべき、他に使用可能薬剤がない場合には使用不可とした。これらの条件を満たす適切な使用が行われるよう、販社による適格性審査システムへの協力を学会として行う。

キーワード：多剤耐性結核、結核新薬、使用制限、施設要件

はじめに

日本における結核の化学療法は、1951年の結核予防法大改正の年にストレプトマイシン（SM）とパラアミノサリチル酸（PAS）が結核医療の基準に記載されたのを始まりとして、1971年にリファンピシン（RFP）が使用可能となり、その後現在の結核の標準治療が確立された。その後もSMと同系統のエンビオマイシンおよびRFPと同系統のリファブチン（2009年記載）は使用可能となったが、新たな系統の薬剤は40年以上の間医療基準には記載されていなかった。

RFPが使用可能となって、それまで薬剤耐性のため治療させられなかった結核に使用されたが、その一部には事実上の単剤使用が行われ、たちまちのうちにRFP耐性菌が出現した。結局、RFPおよびイソニコチン酸ヒドラジド（イソニアジド、INH）の両剤に耐性の多剤耐性結核（MDR-TB）が増加、また、その後使用できるようになったフルオロキノロン剤（2014年5月現在適応未承認）とカナマイシン等のアミノ配糖体にも耐性の超多剤

耐性結核（XDR-TB）が出現しており、世界的に重大な課題となっている。このような中で近年複数の新薬の開発が進められており、その中から2012年にはベダキリン、2014年4月にはデラマニドがヨーロッパで承認された。ベダキリンについては、2013年6月にWHOがその使用に関して指針を公表している。デラマニドは、日本でも多剤耐性結核の治療薬として2014年7月に承認された。

デラマニドの有効性と安全性については既に報告されている²⁾³⁾が、使用症例数は限られており、今後も臨床の現場において引き続きこれらを確認してゆく必要がある。また、新薬は現在治療に難渋している患者にとって光明であるが、適切に使用されなければ結核菌に対する耐性の増加を招く危険性がある。新薬にも耐性となれば、その次に出る新薬を併用すれば期待できる治療の望みも失われることになる。今回日本で約40年ぶりに使用可能となる新薬について、その安全な使用および耐性菌の出現を最小限に抑えるため、学会としてその使用に関する見解をまとめた（治療委員会報告⁴⁾として結核誌

表1 治験における多剤耐性結核および超多剤耐性結核に対するデラマニドの長期効果 (24カ月)
(文献3より構成)
〔WHO推奨治療+デラマニド100 mgまたは200 mg 1日2回〕 ()95%信頼区間

治療結果	デラマニド 6カ月以上投与群 N=192	デラマニドなし または2カ月以下投与群 N=229	全患者 N=421
良好*	74.5% (67.7-80.5)	55.0% (48.3-61.6)	63.9% (59.1-68.5)
治癒	57.3	48.5	52.5
完遂*	17.2	6.6	11.4
不良*	25.5% (19.5-32.3)	45.0% (38.4-51.7)	36.1% (31.5-40.9)
死亡*	1.0	8.3	5.0
失敗	16.7	11.4	13.8
脱落*	7.8	25.3	17.3

*6カ月以上投与群と、なしまたは2カ月以下投与群で有意差あり (p<0.001)

7月号に公表)。

1. 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る。抗菌作用は細胞壁のミコール酸の合成阻害によるものであり、既存の抗結核薬との交差耐性はみられない。適応症は多剤耐性結核に限定されている。添付文書に記載される用法・用量は「1回100 mgを1日2回、朝夕食後に経口投与」である。

(1) 治験で示された治療効果

多剤耐性結核の治療において、WHOのガイドライン⁵⁾に沿った標準的な二次薬の組み合わせにデラマニドを併用した場合としない場合の治療2カ月後の菌陰性化率は、有意差をもってデラマニド併用群が高く、57日後までのMGIT法培養陰性率はplacebo群、デラマニド100 mg 1日2回群、デラマニド200 mg 1日2回群でそれぞれ29.6%、45.4%、41.9%と報告されている²⁾。100 mg 1日2回群と200 mg 1日2回群の間に差は認められなかった。また、その後の長期観察の結果も含めた解析では、2年後の治療転帰が良好であった患者の率はデラマニドを6カ月またはそれ以上使用した群で74.5%、不使用または使用2カ月以下の群で55.0%であった³⁾ (表1)。一方、治療成績不良のうち死亡は6カ月以上使用群が少ないが、失敗は16.7%と不使用群を上回っており、デラマニドを含めた使用薬剤への新たな耐性獲得が考えられる。

(2) 治験における副作用

副作用としては、胃腸障害、頭痛・不眠等神経系の症状が20%以上に認められたが、placebo群との有意差は認められなかった (表2)。副作用のうちplacebo群と有意差が認められたのは心電図上のQT延長であり、placebo群3.8%に対し、100 mg 2回群9.9%、200 mg 2回群で13.1%であった²⁾。いずれも不整脈などの臨床兆候は認めら

表2 治験におけるデラマニド投与中の副反応
(文献2より構成)

副作用	100 mg 1日2回 N=161	200 mg 1日2回 N=160	Placebo N=160
血液			
貧血	11.2%	6.2%	8.8%
網状赤血球増多	11.8	12.5	10.6
胃腸障害			
吐気	36.0	40.6	33.1
嘔吐	29.8	36.2	27.5
上腹部痛	25.5	22.5	23.8
心血管系			
動悸	8.1	12.5	6.2
QT延長	9.9	13.1	3.8
気道出血	11.8	9.4	10.6
神経系			
頭痛	22.4	25.6	18.8
しびれ	10.6	12.5	7.5
振戦	11.8	10.0	8.1
不眠	26.1	31.9	26.2
その他			
耳鳴り	9.9	13.8	7.5
脱力	12.4	16.9	12.5
倦怠感	7.5	10.0	7.5
食欲不振	14.3	21.2	15.0
多汗症	5.6	10.6	5.0
高尿酸血症	19.3	23.8	21.9
低カリウム血症	12.4	19.4	15.0

れなかった。

従来の二次抗結核薬による副作用の頻度は高く、デラマニドを追加することで増加が認められた副作用はQT延長のみであった。キノロン剤によるQT延長の可能性もあり、デラマニドの使用に際しては、併用薬剤の選択に際して十分な検討が必要である。

2. 日本における使用の指針

(1) 指針作成の背景

RFP等の薬剤が使用可能となった後、事実上の単剤使用により間もなく耐性菌が出現したことを教訓に、新薬

に対する耐性菌をつくらないため、また副作用への注意も含めて適切に使用されるように、専門家としての意見を示す必要がある。また、日本における薬剤承認に向けての審査においても薬剤耐性の出現防止を含めた安全性の確保が強く求められ、製薬会社は発売後使用の全例を対象とした市販後使用成績調査を行い薬剤供給に際して症例ごとに適格性審査を行うこととなっている。学会としては適格性審査の基準を示し、また症例ごとの使用適否判断に協力することとした。また、これらの使用例に関する情報をもとに、学会として今後の結核医療における新薬の位置付けを行うことを目指している。

(2) 多剤耐性結核治療におけるデラマニドの位置付けと使用の条件

使用対象は、多剤耐性結核の治療において、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症例である。既存薬で5剤が使用可能である場合には、未知の副作用の可能性なども考慮して既存薬での治療を原則とする。既存のすべての薬剤が使用不能である場合には単剤使用となるので使用は不可である。既存薬で使用できるものが1～3剤の場合にはその必要性と耐性化の危険を考慮し慎重に検討することとした。この場合には、個々の医師の裁量によるのではなく新たな耐性を誘導する危険性が高いと考えられるので専門家による判断が必要である。使用適否の判断について、以下に4つの想定例を示した。

〔薬剤使用可否についての例〕

デラマニド以外の感受性で重篤な副作用なく使用可能な薬剤が以下のような場合を想定して説明する。

a) エタンブトール (EB), レボフロキサシン (LVFX), ピラジナミド (PZA), カナマイシン (KM), エチオナミド (TH)

感受性薬剤が5剤使用可能であって既存薬治療可能と考えられる。効果と安全性について既知の薬剤を優先して使用すべきである。

b) TH, エンビオマイシン (EVM), サイクロセリン (CS), PASのみ

4剤のうちCS, PASの抗菌力は弱くデラマニドを5剤目として追加することの意義が高いと考えられ、積極的に使用を勧める。

c) EVM, PASのみ, またはKMのみ, またはCSのみ

デラマニドを追加することで治療成績の改善が期待できる。しかし、治療失敗の可能性も高く、デラマニドに対する薬剤耐性の出現が危惧される。結核の病状が安定しており、他の新薬が使用可能となるまで待機できれば、当面はデラマニドを使用せず将来のために温存することも検討すべきである。

d) なし

デラマニド1剤の使用となり、一時的に改善するとしても数カ月内には耐性化すると考えるべきである。併用可能な薬剤が使用可能となるまで待機すべきである。

(3) 施設要件

多剤耐性結核治療は、正確な薬剤感受性検査に基づいた薬剤の選択、施設における感染対策、多様な副作用への対応も含めて、多剤耐性結核治療に十分に経験がある医師のもとで行うべきである。したがって、症例ごとの審査の前に、使用開始に際して表3に示す要件を満たす施設での使用に限ることを求めた。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にはこれらの条件すべては求めない。

(4) 適格性審査体制

販社 (大塚製薬) は適格性審査システムを構築し、薬剤供給の希望があった場合にそのシステム内で必要な患者情報を収集し、適格性審査委員会の委員が内容を検討して3日以内に適否の判断を返す。適格性審査委員は学会治療委員会委員を中心にあらかじめ4名を選出し、そのうち症例ごとに迅速に対応可能な2名があたる。適格性に関して2名の意見が一致しなかった時には4名で検討する。治療開始時、また治療中も必要に応じて治療担当医への助言等を行う。継続の可否に関しては90日ごとに改めて情報を得て助言を行う。

3. 今後に向けて

デラマニドはその効果、安全性についての報告はあるが、多剤耐性結核の治療において積極的に使用すべき薬剤であるとのエビデンスはまだない。現段階では、デラマニドは従来の治療ガイドラインにおいて既存薬のみでは使用薬剤が不足する場合に、十分な注意を払って使用

表3 デラマニド使用に際しての施設要件 (文献4)

- 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

すべき薬剤である。また、使用した結果を確実に集積し、今後の適切な使用方法の検討につなげてゆかなければならない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 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)
- 2) Gler MT, Skripconoka V, Sanchez-Garavito E, et al.: Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 366 : 2151-2160.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) WHO: Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis 2011 update. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2011.