

2015年5月21日午後5時より7時

日本経済新聞会議室

文責 日経BP社久保田、宮田

\* 具体的行動計画は別紙参照

短期的課題：日本企業の技術を結核蔓延国に無償提供するプロジェクトの立ち上げ
---------------------------------------

**【概要】**

大塚製薬は通常の結核にも、多剤耐性結核にも有効な治療薬「デラマニド」を開発し、既に日本と欧州、韓国で承認を得ている。米国では臨床試験を実施中である。また、栄研化学は既に結核感染の有無を、ニプロは薬剤別に耐性結核感染の有無を検査できる診断薬を、それぞれ開発しており、国内および一部の海外で承認され、臨床で使用されている。具体的には、栄研化学の結核感染の有無を調べる診断キット「Loopamp」が2011年から日本で販売されているほか、ニプロの薬剤耐性結核感染の有無を調べる診断キット「ジェノスカラー」が2012年から日本、2014年からタイで販売されている。

しかし、今後、こうした日本企業の治療薬や診断薬を、途上国を中心とした結核蔓延国に対して幅広く普及するためには、WHOの推奨を取得した上で、各国の事情に応じて、多剤耐性結核の診断、治療のためのインフラ整備を進め、また導入と普及のための臨床試験と臨床研究を行う必要がある。これによって副作用の防止や既存の治療薬や診断薬との併用や使い分けなど、最適の使用方法を確立し、合わせて人材育成やその地域の保健医療システムの改善を心掛ける必要がある。

デラマニドは既にWHOの必須医薬品モデル・リストに含まれているほか、2つの診断キットもWHOの推奨を取得するための臨床試験データの収集を終え、2015年秋にも推奨取得が期待されている。そこで今後は、販売拡大に向けた足場作りとして、結核蔓延国に対し、治療薬や診断薬を無償提供するプログラムを立ち上げることが求められる。

米Johnson & Johnson社（Janssen Pharmaceuticals社）の多剤耐性結核治療薬「ベダキリン」は、「デラマニド」と同時期に開発された薬剤で、デラマニドと同じく既にWHOの必須医薬品モデル・リストに掲載されている。2014年には、J&J社が今後4年間で3万人分を米国国際開発庁（USAID）に寄付し、USAIDが結核蔓延国に供給するプロジェクトを立ち上げている。今のところ治療期間の差はないものの、「ベダキリン」はリファンピシンの併用はできないので感受性結核への適応は困難であり、現状では多剤耐性結核だけの治療薬である。

また、「デラマニド」と「ベダキリン」は共に多剤耐性結核を適応とし、2014年に発行されたWHOのMDR-TBの治療ガイドラインであるCompanion handbook to the WHO guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosisに掲載されている。この中で、「デラマニド」と「ベダキリン」は同じグループ5の薬として分類されているが、特にこの2剤の使用を考える場

合、近年抗結核薬として注目されているクロファジミンの使用例や HIV 薬などの薬剤相互作用が考えられる例では「ベダキリン」よりも「デラマニド」の使用の推奨が明記されるなど、「デラマニド」の方が使用しやすい薬剤であることが記されている。

診断薬では米 Cepheid 社の診断薬「GeneXpert」が競合となるが、同診断薬は結核感染の有無、薬剤耐性結核感染の有無をいずれも検出することができるものの、検出に際しては、設備の整ったリファレンスラボや大規模病院の検査ラボに検体を集めて検査を実施する必要があり、地方の顕微鏡センターで実施することが不可能である。また、薬剤耐性結核に感染していることは分かるものの、リファンピシン耐性のみしか検出できず、他の薬剤耐性を特定することができない。

一方、栄研化学の診断薬（遺伝子増幅装置は必要）はいずれも検査結果の判定は目視で行える簡便さで、ベッドサイドでの検査ができる上、顕微鏡検査よりも高感度で、結核の判定も簡単である。顕微鏡検査は結核以外に他の抗酸菌も検出するが、「Loopamp」は結核菌群に特異的である。また、ニプロの診断薬は、「GeneXpert」が検出できないイソニアジドとピラジナミドの耐性菌も検出できる。またニューキノロン系の耐性検査のプロタイプも開発済みだ。加えて非結核性抗酸菌も検出可能である。結核菌がどの薬剤に耐性を有しているか、その薬剤まで特定することができるため、適切な結核治療薬の処方を行える優位性があるといえる。

現在、結核蔓延国で患者が多くアクセスする地方の顕微鏡センターで最も汎用されている喀痰の顕微鏡検査は感度が悪く、見逃しが多い。このことが結核の蔓延の原因となっている。したがってまずは地方の検査室、顕微鏡センターで高感度に結核の鑑別を行うことが重要である。LAMP は顕微鏡検査よりも高感度で、結果の判定も目視で簡単である。顕微鏡検査は結核以外に他の抗酸菌も検出するが、LAMP は結核菌に特異的である。WHO の推奨を受けている GeneXpert は、顕微鏡検査より高感度でさらに耐性菌検出を同時に行うが、精密な測定機器であるため、地方の顕微鏡センターでは使用できない。LAMP 法は現在唯一地方の顕微鏡センターで検査可能な結核菌の遺伝子検査である

そこで、治療薬、診断薬の無償提供プログラムを立ち上げに向け、政府を通じた薬剤の供与、一般社団法人 Medical Excellence JAPAN (MEJ) の医療国際展開加速化促進事業（委託または補助）などから資金提供を受ける可能性を探る。

#### 中期的課題： 結核蔓延国で臨床試験を実施する 2 国間協力スキームの確立

【概要】日本発の治療薬や診断薬の結核蔓延国における販売拡大に向けては、今後も臨床試験を実施し、より有効、より有用な使い方を開発する必要がある。具体的には、大塚製薬の「デラマニド」について最良レジメンを確立したり、治療期間短縮を図るための臨床試験を実施することが求められる。診断薬についても、さらなる技術開発が進んでおり、新規診断技術の臨床試験を実施するためにも、結核予防会の協力で、結核蔓延国と提携して、安定的に結核蔓延国で臨床試験を実施できるようなスキーム作りが必要である。

今後必要とされる臨床試験は、以下のようなものである。

デラマニドは、デラマニドに対する耐性菌の出現を防ぐため、耐性がないことが確認されている既存の複数の抗結核薬と併用で使用が推奨されている。国内では原則、イソニアジド、リファンピシンを除いた抗結核薬で耐性菌に効力を有する3剤以上にデラマニドを上乗せして使用される。日本などの先進国では各薬剤に対する感受性検査結果を基に、患者ごとに異なる抗結核薬を組み合わせて使用する形となる。ただし、結核が蔓延する途上国では、薬剤耐性結核に感染しているかどうかは分かっても、薬剤ごとに耐性があるかどうかを迅速に確認する診断法がないのが実情だ。そのため、レジメンの最適化は出来ず、各国のガイドラインで推奨される標準レジメでの治療に止めざるを得ない。

現在の多剤耐性結核治療は、痛みや副作用を伴う注射剤の使用を伴うため、デラマニドなどの新しい薬を用いた経口薬だけの治療レジメンの開発が求められている。また、現在の多剤耐性結核治療の治療期間は2年に及ぶため、治療の中断や脱落、それに伴う低い治療成績となっている。そのため、治療期間を短縮できるレジメンの開発も重要であり、これらのレジメン開発に向けた臨床試験を実施することが必要である。

また、こうした臨床試験で得た検体で、「ジェノスカラー」や「Loopamp」といった日本発の診断薬の性能試験を行い、既存の診断薬である「GeneExpert」との同等性を確認することが望ましい。「Loopamp」に関しては、多剤耐性結核を検出するための技術開発、「ジェノスカラー」に関しては、デラマニドの最良レジメンに含まれることになるとみられるニューキノロン系抗菌薬など第二選択薬に対する耐性を検出するための技術開発が進んでおり、こうした診断薬の適応拡大に向けても、臨床試験が必須である。

長期的課題：日本発の技術をパッケージ化して国際展開するためのイニシアチブ発足

【概要】将来的には、治療薬や診断薬の無償提供などを含め、感染症の診断・治療に資する日本発の技術をパッケージ化して国際展開できるよう、日本政府として、長年にわたって支援を行うイニシアチブを発足させることが肝要である。イニシアチブ発足に向け、感染症に対する社会の認知をさらに向上させ、問題意識を共有したいと考える。近年は、エボラ出血熱のパンデミック、デング熱の発生などを受け、感染症に対する社会の認識が徐々に高まりつつあるほか、2020年に開催される東京オリンピックでは、日本の感染症に対する危機管理が試される機会になると考えられる。

中期的に国内の機運を作っていくためには、2016年に日本で開催されるG7サミットが重要な位置を占める。2015年にドイツで開催されるサミット(G7)では、ヘルスの分野では、エボラのような感染症健康危機管理のほかに「抗微生物薬耐性(Antimicrobial resistance: AMR)」がテーマの1つとして掲げられており、薬剤耐性結核もこれに含まれる。2016年に日本で開催されるG7において、引き続きAMRそのものをアジェンダとすることは難しいが、感染症全般に広げれば日本に比較優位があるテーマなのでG7アジェンダとして適切と考える。その中で多剤耐性結核が重要であると強調する方が得策であろう。また、現在の文脈では、ユニバーサル・ヘルス・カバレッジ(UHC)が日本のG7アジェンダの一つであることは間違いないと思われるので、感染症対策がUHC達成に資することを明確にして

いくことも肝要である。以上の点について、2016年 G7 アジェンダの政策形成に早急に働きかけが必要である。

以上