

DR-TB DRUGS UNDER THE MICROSCOPE

第5号 (要約版)

一定の進展はあるものの、安全で効果的な薬剤耐性結核 (DR-TB) 治療薬にはまだまだ手が届かない

結核は最も死亡者の多い感染症であり¹、世界の死因の上位 10 位に連なっているにもかかわらず、国際的な対策はいまだ軌道に乗っていない。² 世界保健機関 (WHO) の『End TB Strategy (結核を終わらせるための戦略)』で設定された 2020 年までの暫定目標は、新規の結核感染の 20% 減、結核による死亡例 35% 減、そして被害世帯にとって壊滅的な治療費負担の解消だが、世界の結核対策の速度が劇的に上がらない限り、達成はできそうにない。

結核のまん延に拍車をかける薬剤耐性結核 (DR-TB) の台頭を、WHO は 2014 年と 2017 年に世界の緊急事態として指摘した。2017 年には 55 万 8000 人が薬剤耐性型の結核に罹患したとみられるが、治療を開始したのはそのうち 25% に過ぎない。¹

現在大部分の国で採用されている標準的な DR-TB 治療計画 (レジメン) は錠剤による負担が大きく、長期にわたり (約 2 年)、副作用が深刻で、成果に乏しい。当該の治療計画では多剤耐性結核 (MDR-TB) 感染者の 55%、超多剤耐性結核 (XDR-TB) 感染者の 34% しか治癒しない。¹

ベダキリンとデラマニドという 2 つの新薬が治療の成果を有意に向上させ、副作用を低減することを示す重要なエビデンスがそろいつつあるが、その時点で最新の WHO 勧告によると、2017 年にこれらの薬を投与すべきとされた人のうち 90% 近くの手が届かずじまだった。^{*} 高価格、薬事規制の課題、WHO と各国のガイドラインの更新に足る臨床エビデンス集積の遅れといったさまざまな要素が確実に人命を奪っている。

結核の罹患と死亡例を減少させるという世界的な目標の達成には、既存の予防・診断・治療手段の広範囲での実践と効果的な使用だけでなく、ポイント・オブ・ケア (ケアの現場でできる) の迅速診断検査や薬剤耐性検査から、安全性と効果が増し短期化さ

れた適用しやすい治療計画に至るまでの、より効果的な臨床的手段の開発が求められる。

十分な資金注入に加え、結核関連の研究開発 (R&D) のやり方を決定的に変えることが必要だ。その一例が、臨床試験データと薬物分子の共有や使用許諾などの合弁的な取り組みであり、それが結核感染者に特有のアクセスに関するニーズを特定し、望み得る限り早期に次世代の効果的な結核薬・治療計画をもたらすであろう。

2017年のまん延状況

- ・ 世界で最も死者数の多い感染症
- ・ 2017 年は 160 万人が死亡
- ・ 2017 年は 1000 万人が活動性結核に新規感染
- ・ 活動性結核感染者の 36% が診断を受けていないか、感染者として記録されていない
- ・ 既に治療を受けている DR-TB 感染者は全体のわずか 25%

出典：WHO 『Global Tuberculosis Report 2018』¹

この WHO の報告書は DR-TB に適用できる治療の展望の変遷を記し、特に有効な治療を阻む主な障壁を概説し、世界的規模で結核ケアを向上させ得る活動を提案するもの。



© Sydelle Willow Smith

南アフリカ共和国西ケープ州カエリチャ区の地元 1 次診療所で働くシンボンジル・クセシャ。彼女の行う XDR-TB 治療では新薬ベダキリンも使用し、大幅な成果向上と副作用の低減が確認されている。

^{*} 世界全体で MDR-TB またはリファンピシン耐性結核 (RR-TB) の診断と治療を受けている人のうち 33% が、当時の WHO ガイドラインに従いベダキリンないしデラマニドを用いた治療を受けているという控えめな見積りに基づく。

重要所見

MSF の分析で判明した DR-TB 治療における進展として、一部の薬の価格低下、DR-TB 感染児童を治療するための小児用製剤の増加、質の確かなサプライヤーの増加に伴うこれまでよりも健全な結核薬市場の動向があげられる。

とりわけ重要なのは、2018 年 8 月に WHO が MDR-TB および RR-TB 治療に関する勧告を完全経口治療計画に修正し、全 MDR-TB 患者の全治療計画で用いる 3 つの中核的な薬の 1 つとしてベダキリンを優先する一方、第 2 選択薬でありしばしば苦痛と深刻な副作用を引き起こすアミノグリコシド系注射薬の使用を最低限にしていることだ。この勧告で、ベダキリンを含む治療計画が推奨される人の数は 2 倍以上に増えた。かつて、ベダキリンの使用は、古い世代の結核薬では効果的な治療計画が構成できない場合に限られていた。

喜ばしい進展ではあるものの、MDR-TB 感染者のための検査と診断は常々大幅に不足としているという背景のもとで考察されるべきだ。2017 年に MDR-TB 感染が疑われた人のうち診断を受けたのは 29%、治療を受けたのは 25%に過ぎない。¹

ここ 10 年見られてきた薄氷の上を歩むような価格低下の進行と、質の確かなサプライヤーの増加も危機にある。ベダキリン、リネゾリド、フルオロキノロンを中核的な薬とし、注射薬はほぼ不要の治療計画への移行は必要で歓迎すべきものであるが、これらの効果的な中核

薬の費用抑制を重視し力を合わせなければ、治療計画の費用は確実に増加してしまうだろう。さらに、複数の国が「世界エイズ・結核・マラリア対策基金（グローバルファンド）」の財政援助を受けられなくなったり、国家調達システムへ移行したりしており、DR-TB 薬市場の再分断と新規治療計画・新薬導入の遅滞が起きかねない。

結核対策を加速させ、1 人でも多くの人々が最適な治療を受けられるようにするには、各国政府が前述の WHO の新しい DR-TB 治療勧告の実践に向けて急ぐ必要がある。製薬企業も、各国内での薬の登録・広範囲の普及・DR-TB 治療計画の 1 人あたり費用 500 米ドル（約 5 万 6600 円）以下を目標とした経済的負担の抑制に努めることで分相応の貢献をすべきだ。そして、グローバルファンドその他の資金拠出者は、各国のプロトコルの更新とよりよい治療計画の実践に、財政的・技術的支援を提供しなければならない。

MSFと結核

DR-TB 治療を行う NGO の中で最大級の MSF は結核ケアの改善を阻む無数の強固な壁にたびたび直面している。2017 年は、29 カ国の国家結核プログラムを支援し、2 万 21000 人を治療。このうち 3600 人が DR-TB だった。³ MSF は、人びとが薬剤耐性型の結核を乗り越える可能性を最大にするため、最適な診断ツール、治療、ケア・モデルの実践にまい進。endTB⁴ と

PRACXTECAL⁵ という 2 件の臨床試験と、その他の実装研究を通じ、DR-TB の新治療法の研究も行っている。



© Atul Loke

何年も治療の成果が得られず、インド・ムンバイの MSF 診療所を紹介された 18 歳の患者（匿名）。XDR-TB と診断され、最終的に新薬デラマニドを使えることになった。

治療の展望 治療計画最適化の歩みは遅い

新着情報①:WHOがDR-TB治療の改善を勧告

2018年8月にWHOが発表した新たなDR-TB治療に関する一連の勧告は、11月に公開予定の更新版MDR-TB・RR-TBガイドラインにも含まれる見通しだ。⁶ 勧告の修正は個々の薬の効果と安全性について世界中のプログラムや研究者から収集された最新のエビデンスに基づいている。

この新しいWHO勧告では、新薬ベダキリンなど複数の経口薬の使用が優先される一方、聴覚障害その他の深刻な副作用を引き起こすアミノグリコシド注射薬の使用は最小限に抑えられている。この新規の薬の組み合わせがMDR-TBおよびRR-TBを対象とした18-20カ月の治療計画で勧められているのは、治療の成果の向上、死亡率の引き下げ、副作用の大幅な緩和、患者の生活の質の改善を目的としている。

WHOは各国に、国家プロトコルの見直し、必要量の薬の備蓄調

達、特別な患者観察の導入などを伴う、新しい治療プロトコルの実践に向けて歩みを速めるように求めている。臨床医が安全性と成果を注視しつつ、個々の患者に最適のDR-TB治療計画を速やかに見極め処方できるようにするには、最新の診断アルゴリズムと適切な薬剤耐性検査が、これまで以上に重要だ。

結核関係者は治療計画の最適な期間と構成についてより多くの臨床試験データを熱望しているが、薬剤安全性の積極的モニタリング(active drug safety monitoring : aDSM)の原則に沿った観察コホートから得られたエビデンスは、DR-TB治療の改善をけん引するWHOのガイドライン立案において引き続き重要な役割を演じるだろう。現在進行中の臨床試験の結果が得られるのは2020年以降だ(5ページの囲み記事「DR-TB新治療計画の主要な臨床試験一覧」を参考)。

MDR-TBおよびRR-TB治療に関する新しいWHO勧告

2018年8月のWHOによる速報⁶は、11月の公表が見込まれるMDR-TB・RR-TB治療ガイドラインの修正案を概説したもので、要点は下記の通り。

薬の分類

- MDR-TBおよびRR-TB治療で中核となる薬はレボフロキサシン/モキシフロキサシン、リネゾリド、ベダキリン(A類中核薬)ならびに、クロファジミンとサイクロセリン(B類薬)。
- アミノグリコシド系注射薬のカナマイシンおよびカプレオマイシンは、比較的長期のMDR-TB治療計画での使用に関連づけられる治療失敗と再発のリスク上昇に鑑みて、今後は勧めない。
- アミカシンだけは唯一勧められる主なアミノグリコシド系注射薬として残り、C類薬^aに分類する。C類薬はA・B類薬が使えない場合の治療計画の完成に用いられる。アミカシンはMDR-TB標準短縮治療計画(WHO、2016年)^{b7}でカナマイシンの代替とすべき。ただし、この治療計画の採用には、事前の薬剤耐性検査が必須である。
- 現在、デラマニドの分類はC類薬だが、大塚製薬のデラマニド213試験のローデータによる追加的エビデンスが、近い将来この状況を変えるかもしれない。^c

治療計画

- 標準的治療計画は18-20カ月で、A類およびB類の効果的な薬5つと、必要に応じてそれを補完するためのC類薬を含んでいなければならない。
- MDR-TB標準短縮治療計画(WHO、2016年)などの比較的短い治療計画は、当該の治療計画の薬(フルオロキノロン、アミカシン、エチオナミド、ピラジナミド、エタンブトール)のいずれに対しても耐性のない人だけに勧められる。

- MDR-TB治療の選択肢は個人化が進んでいる。現在の科学的エビデンス評価には3つの明らかな兆しが見られる
 - 完全経口治療計画は実現可能で、効果的で、大半の患者にとって望ましい。
 - (少なくとも迅速分子検査の可能な薬への)薬剤耐性は、特にMDR-TB標準短縮治療計画(WHO、2016年)で患者の治療を始める前に除外しなければならない。
 - 患者の安全と治療への反応のつづきモニタリングが求められ、薬の再分類に従い、反応のない患者や、薬剤不耐性のある患者の代替薬ないし新規治療計画への移行を判断する基準値は低いものにすべきである。

必須の診断検査と患者モニタリングの高度化

- 以下のようなWHOのaDSM原則に従った、効果的な患者モニタリング
 - 定例的な生化学・血液学検査
 - 聴力検査と心電図の運用能力
- 以下のような適切な薬剤耐性検査と、特定の診断ツール・プロトコルの使用
 - 肺結核および肺外結核の初期診断とリファンピシン耐性の検出におけるXpert MTB/RIF Ultraへの移行
 - 関連する全ての薬について、勧奨される表現型・遺伝子型検査(シークエンシングなど)を用いた薬剤耐性の内訳を正確に把握する能力

^a C類薬: エタンブトール、デラマニド、ピラジナミド、イミベネム・シラスタチン、メロベネム、アミカシン(ストレプトマイシン)、エチオナミド・プロチオナミド、p-アミノサリチル酸

^b MDR-TB標準短縮治療計画とは、9-12カ月のMDR-TBおよびRR-TB治療コースを指す。広範囲で標準とされており、その構成と期間は、さまざまな条件下でエビデンスの記録された他の治療計画に倣っている。MDR-TB短縮治療計画は内容と期間について標準化され、2つの構成部分に区切られている。まず、設定されたのが4カ月(喀痰塗抹の陰性化が見られない場合は6か月まで延長)の集中治療の段階で、ガチフロキサシン(またはモキシフロキサシン)、カナマイシン、プロチオナミド、クロファジミン、高投与量のイソニアジド、ピラジナミド、エタンブトールを用いる。これに続く5カ月の段階では、ガチフロキサシン(またはモキシフロキサシン)、クロファジミン、エタンブトール、ピラジナミドを用いる(以前の研究では、プロチオナミドもこの段階に含まれていた)。

^c デラマニドの追加データは初期エビデンス・レビュー時には入手できず、現在レビュー中のため、その役割が明らかにされるのは2018年11月発表のWHOガイドラインになる見通し。

新着情報②:結核新薬の最適な使い方についてエビデンスを確立する

より効果的で毒性が低く、全てが経口の治療計画へつながる薬の組み合わせを見極めるため、相当数の研究活動が進行中だ。これらの試みには新世代の薬であるベダキリンとデラマニドのほか、ブレトマニドなど他の開発中の新薬も含まれている。ただ、ベダキリンとデラマニドの承認から5年以上経っていることを考えると、進捗は遅い。

ベダキリンとデラマニドは、医薬品 R&D の行われ方がなぜ結核感染者の役に立たないかを示す 2 つの典型例だ。この 2 つの新薬はいずれも、長期に及び負荷の高い標準的 DR-TB 治療計画へ追加されるものとして、別個に開発され、市場投入された。それぞれの薬の追加が治療の有効性を向上させると期待される一方で、DR-TB 治療の成果向上のために真に必要なことをなすという目的では設計も試験もされていない。その成果とはすなわち、効果の薄い薬や毒性の高い薬を一部差し替えるなどして、新薬と WHO の勧める薬を最善の形で組み合わせ、これまでよりも短期で負荷は低く効果の高い治療計画だ。それには、個々の追加薬を評価するよりも、開始時点から患者の利益を最大化する最善の治療の設計に重点を置くような、従来とは大幅に異なる薬剤開発の取り組みが求められる。

ベダキリンのジョンソン・エンド・ジョンソン社、デラマニドの大塚製薬など、これらの最新薬を開発した企業は追加薬としての効果向上を示す第二相臨床試験の安全性・有効性データに基づき販売承認を得たが、最適な治療計画での使用に関する試験は第三者に委ねられた。2社はそれぞれの薬に対する特許権と使用権を保持してはいるが、MSFをはじめ、その他の関係者が過去数年間、特にベダキリンについて実用における臨床的成果を確認しており、現在進めている臨床試験で、これまでよりも短期で負荷が少なく効果の高い治療計画への最善の使い方が確立されることが期待されている。この事例が映し出すのは、商業的な結核関連 R&D が、DR-TB の医学的な必要性と結び付いておらず、主として販売承認という目標に突き動かされている様子だ。

MSF は進行中の複数の臨床試験のうち、endTB と PRACTECAL の 2 件に参加している。この 2 件は DR-TB 短縮治療計画におけるベダキリン、デラマニド、その他の新薬の最適な使い方を評価するものだ (5 ページの囲み記事「DR-TB 新治療計画の主要な臨床試験一覧」を参考)。ベダキリンとデラマニドを用いた治療計画に関する現行のランダム化比較臨床試験の完了には時間が必要で、結果が出るのは早くても 2021 年以降とみられる。つまり、これらの臨床試験によるエビデンスが 2018 年 8 月発表の WHO 治療勧告を改善・更新するとしても、それまで 2-3 年はかかるだろう。

その間、新たな治療勧告を発表するという WHO の決定を反映し、有力で新しい一連の観測証拠が、ベダキリンやリネゾリドなどの新規適応薬を含む治療計画を受けた人における効果と臨床的成果の著しい向上を示している。

MSF はこの一連のエビデンスに貢献している。endTB の観察研究の場を含む 14 カ国の MSF プロジェクトで 2018 年 9 月までに 2000 人余りがこれらの新しい薬による治療を受けた。このうち、デラマニドが用いられたのは 633 人、ベダキリンは 1530 人で、227

人には両方の薬が組み合わせて使用された。

endTB の観察研究から得られ、評価のために WHO ガイドライン作成部会にも共有された暫定的な治療結果⁸によると、ベダキリンとデラマニドは、第 2 選択薬であるアミノグリコシド注射薬やリネゾリド注射薬のように深刻な副作用をもたらす一部の一般的な DR-TB 治療薬よりも安全だと思われる。この endTB 観察研究の暫定結果の分析が提示したデータは、ベダキリン・デラマニド投薬を受ける患者としては世界最大の前向きコホートの治療 6 カ月時点での反応に関するもので、MSF、国際保健医療団体「パートナーズ・イン・ヘルス (Partners in Health:PIH)、保健医療研究団体「Interactive Research and Development (IRD)」の治療対象である 17 カ国 1244 人についての報告だ。endTB コホートでは、アミノグリコシド注射薬が原因と疑われる有害事象が多い。アミノグリコシド注射薬を投与された患者の 36% が、投与に関連して、少なくとも 1 つの毒性を臨床的に重大な水準 (聴力の喪失、急性腎不全、低カリウム・低マグネシウム血症など) で経験していた。一般にリネゾリドに関連付けられる毒性はそれほど多く見られなかったものの、末しょう神経障害 (9%)、骨髄抑制 (4%)、視神経炎 (2%) と、やはり相当数の患者が該当している。

南アフリカ共和国保健省は先ごろ、標準的 DR-TB 治療計画から第 2 選択薬であるアミノグリコシド注射薬を削除し、ベダキリンと差し替える旨を発表した。⁹ この決定に先立ち、治療プログラムから得られたデータの分析で、ベダキリンによる治療を受けた RR-TB 患者の死亡率がベダキリンを用いない治療を受けた患者よりも有意に低減したことがわかった。¹⁰



シンフィウェ・ズウィデさんは新薬であるベダキリンとデラマニドの両方を用いる XDR-TB 治療を処方された。2017 年、2 つの薬は同年の WHO 勧告が適用すべきとした人のうち 90% 近くの手が届かなかった。

⁸ 新規適応薬とは、他の疾患への効果が見られる、または見られると期待されることから開発された薬 (例えば、クロファジミンはハンセン病薬)。

endTB 観察研究の暫定結果は、デラマニドを含む治療計画で治療を受けている患者（174人）の6カ月時点での培養検査の陰性化（患者が治療に反応している、つまり結核から回復していることを示す重要な指標）が79%だったことも示している。陰性化率は、XDR-TB患者、さらにフルオロキノロン耐性のあるXDR-TBまたは前XDR-TB患者においても近似で、6カ月経過時点の培養検査で陰性化した。培養検査での陰性化率の高さは他の観察研究で報告された結果とも一致する。^{11,12,13} 現在WHOがレビュー中のこの陰性化率などのエビデンスは、今後早ければ、WHO治療ガイドラインの更新が見込まれる2018年11月にも、デラマニドを標準的DR-TB治療計画へと盛り込むための根拠づけの一助となるかもしれない。endTB観察研究では6カ月以内の培養検査の陰性化率において、デラマニドを含む治療計画が適用された患者とベダキリンを含む治療計画が適用された患者の間に統計的に有意な差は見られなかった。

新薬に関するWHOの2016年暫定ガイドラインに則り、endTB観察研究でベダキリンとデラマニドを投与された人は、突然死の心血管リスク要因であるQTc間隔の延長についてモニタリングされた。¹⁴ QT間隔の延長が見られる頻度は予想よりもはるかに低く、デラマニドないしベダキリンの使用にも、HIVステータスにも関連付けられるものではなかった。⁸

これらの重要な新薬を患者に最善の結果が得られるように用いる方法については、多くの重要な点でデータが不足しており、WHOが各国にその方法を詳しく伝える上でも足かせになっている。しかしながら、自身の患者に見られる成果に促された臨床医がベダキリンとデラマニドをより大規模な集団に用いており、データが得られるようになってきている。

Ferlazzo et al¹⁵による最近の研究は、特に治療の難しい患者において、当初、培養検査で陽性だったうちの74%が陰性化したという、ベダキリンとデラマニドを組み合わせることの安全性と有効性を裏付ける貴重なエビデンスを提供するものだ。安全性については、患者28人中、500msを超えるQTcF間隔はなく、心臓の問題も報告されなかった。

endTB観察研究では、有効な薬が全期間の治療計画に十分に含まれるよう、3分の1余りの患者が標準の6カ月を超えてベダキリンないしデラマニド投与を受ける。¹⁶ Guglielmetti et al¹⁷が発表したエビデンスは、ベダキリンを必要とされる限りの期間用いても目覚ましい結果が得られ、安全性に関する懸念も増加しないことを示すものだ。ここでは大半の患者が6カ月を超えて投与を受けていた。ベダキリン・デラマニド治療の6カ月という標準は、それぞれの薬がそれぞれ臨床試験を実施し、前者が2012年に米食品医薬品局の、後者が2014年に欧州医薬品庁の承認を得た治療期間に基づくラベル表示原文を参考にしている。2つの新薬の使用が広がり、臨床試験よりも多くのDR-TB患者に行き渡るのに応じて、試用期間の延長など、最善の使い方に関するエビデンスの集積は続いていく。

最新の治療薬候補であるプレトマニドは、非営利製品開発のパートナーシップ「TBアライアンス」が開発中で、Nix-TBとZeNixという2件の臨床試験でXDR-TBの新規治療計画の構成部分として評価の対象となっている。^{18,19} 2件の臨床試験の目的は、ベダキリン、リネゾリド、プレトマニドを組み合わせた6-9カ月の完全経口

治療計画の評価だ。初期のNix-TB試験は、（6カ月の治療を完了したXDR-TB感染者34人のうち74%という）有望な培養検査陰性化率を結果として示したが、リネゾリドの高用量投与に関連する毒性の高さ²⁰など、複数の理由から早い段階で中止された。²¹ 後続のZeNix試験ではより適切なリネゾリド投与量の評価が行われている。TBアライアンスはさらにSimpliciTB^{22,23}という試験に着手し、ベダキリン、プレトマニド、モキシフロキサシン、ピラジナミドの4薬による新規治療計画が薬剤感受性結核からMDR-TBまでを含む、大半の形態の結核を現在可能な治療法よりも短期間で効果的に治療できるか否かを評価している。

DR-TB新治療計画の主要な臨床試験一覧

endTB：WHOの勤めるケア基準に倣い、9カ月間の完全経口MDR-TB新治療計画5本を比較するランダム化比較試験。5つの実験的治療計画はベダキリンとデラマニドの一方または両方を、クロファジミン、リネゾリド、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、ピラジナミドとさまざまに組み合わせるもの。2022年までの成果報告が見込まれる。スポンサーはMSF。^{4,24}

NEXT：注射薬は用いず、ベダキリン、リネゾリド、レボフロキサシン、エチオナミド・高用量リネゾリド、ピラジナミドを用いる6-9カ月の治療計画を、南アフリカ共和国の標準的治療計画と比較するランダム化比較試験。現在、南アフリカ共和国で被験者を募っている。2020年までに成果報告の見込み。スポンサーはケープタウン大学。²⁵

PRACTECAL：ベダキリンとプレトマニドを既存の結核薬および新規適応薬と組み合わせ用いる6カ月のMDR-TB治療計画を評価する第二・第三相ランダム化比較試験。2021年までに成果報告の見込み。スポンサーはMSF。^{5,26}

STREAM II：9カ月の完全経口MDR-TB治療計画におけるベダキリンの効果を試験する初の第三相臨床試験。2023年までに成果報告の見込み。スポンサーは国際肺疾患予防連合（The Union/IUATLD）。^{27,28,29}

ZeNix：ベダキリン、プレトマニド、リネゾリドの3薬で構成される6-9カ月のXDR-TB治療計画を試験する非ランダム化無比較試験。2022年までに成果報告の見込み。スポンサーはTBアライアンス。^{19,30}（前進のNix-TB試験も参照^{18,20,21}）

• 体表面心電図上のQT間隔はQRS複合の端緒からT派の終わりまでを計測したものの、つまり、心室脱分極・再分極の心電図上の表れ。

新着情報③: DR-TBを抱える子どもにとってようやくのささやかな朗報

過去3年、6つの重要なDR-TB治療薬（サイクロセリン、エチオナミド、イソニアジド、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、ピラジナミド）の小児用製剤が、WHOの事前認証を受けるか、ストップ結核パートナーシップ世界抗結核薬基金（Global Drug Facility: GDF）とグローバルファンドの運営する専門家レビュー委員会（ERP）を経て質の確かさを承認されている。使用可能な小児製剤の一覧は、用量や生産者名なども含め、右記のリンクのオンライン資料で閲覧できる：msfaccess.org/utm5。

以上の小児用製剤はいずれも2018年の第4四半期以降、GDFを通じて入手可能になる。国連プロジェクトサービス機関（UNOPS）も、小児用の新治療薬の速やかな採用を促すため、治療ガイドラインの修正やより効果的な小児DR-TB治療に適した医学的手段の実践を技術面で支援するなど、18カ国で小児製剤の使用を勧めるべく、結核ネットワーク「Sentinel Project on Paediatric Drug-Resistant Tuberculosis」³¹に出資。このプロジェクトによってGDFは薬の初期在庫を購入できるようになり、各国も小児製剤を用いる治療計画を完成できる。

使用可能になる小児専用製剤の数については、リネゾリドやデラマニドといった重要なDR-TB薬の既存の小児向け製法がなかなか入手できず、ベダキリンなど他の薬の使用に関する製法とデータも不足しているため、残念ながら、朗報に影が差している。

神経への副作用を伴う古い世代の薬リネゾリドは現在、DR-TB治療計画を立てる上で中核的な薬の1つ。ファイザー社製の小児用シロップ剤があるが、そのような重要な薬の入手に大きな壁が立ちだかっている。まず瓶1本318米ドル（約3万6000円）という価格は、たいていの国の結核プログラムの手に届かない。また、国際的な需要が低く不規則の製造サイクルであることから、供給が担保されない。第二のサプライヤーであるマクローズ社が開発中の口腔内分散錠が2018年第4四半期に、GDF・グローバルファンドのERPに提出される見通し。

デラマニドに関するWHOの暫定的な政策ガイダンスは、成人用製剤の50mg錠剤を6歳児に使用することも勧めている。³²現在、子どもに使われるサイクロセリンやクロファジミンなどの一部のDR-TB薬とデラマニドの安全性や投与を比較した小児科的データも増えている。ただ、WHOの暫定ガイダンスは有効なデータの不足を理由に、6歳未満児へのデラマニド使用は勧めていない。³²2017年、成人用製剤の50mg錠が満6歳以上の子どもを対象として、WHOの必須医薬品リストに追加された。³³しかし、6歳未満児を対象に調製された製剤は現在、市場に出回っていない。6歳未満の子どものために、大塚製薬はデラマニドを含む小児製剤に関して医薬品特許プールと覚書を交わしている。しかし、今日までその製剤の生産・登録・供給に乗り出した企業はない。覚書の設定が成人用製剤と小児用製剤の市場を分断するものであり、代替的なサプライヤーが6歳未満児を対象集団とした製造・登録にしり込みしてしまうからだ。³⁴

その一方で、大塚製薬と、一部の国における成人用デラマニド製剤の登録・流通事業の提携先であるマイラン社^fは、口腔内分散錠剤の製造着手に向けた相互取引の交渉を進めている。両社は、その取り決めの適用期間と条件を購買者、治療提供者、各国政府

にも開示し、結核負荷の高い国々で小児用口腔内崩壊錠剤を生産・登録・市場化・流通する企業を明示すべきだ。

ジョンソン・エンド・ジョンソン社の小児用ベダキリンの臨床試験「C211」はまだ進行中。コホート1（12-17歳）の薬物動態と6カ月時点での安全性データは2018年10月のThe Union会合で発表される見通しである。コホート2（5-11歳）も既に被験者がそろっている。追加的なデータが得られるので、適応年齢の記載されたラベル表示とWHO勧告を速やかに更新することが急務だ。今のところは、ベダキリンの小児用製剤というものはないが、子どもにも投与しやすい溶剤をつくるために成人向けの用量を溶解させるという可能性を最近のエビデンスが指し示しており、暫定的な手立てとして役立つかもしれない。³⁵

DR-TBを抱える子どもと青少年のうち、新薬を用いたMDR-TB治療を受けられる境遇にある人数は、MSFの支援先プロジェクトでも国際的にも、依然として非常に少ない。2018年6月までに、MSFは18歳未満の子ども・青少年の少なくとも38人をベダキリンで、61人をデラマニドで治療した。15歳未満の子ども・青少年における新規症例は世界全体で年間2万5000例に上るとみられるが、診断と治療を受けているのはそのうち2500例（10%）に満たない。^{36,37}この年齢層には治療の効果と負荷の低さが期待できるというエビデンスがあるにもかかわらず、診断や治療を受けないか、新薬に手の届かない事例が多い。



© Maxime Fossat

キルギス共和国オシで結核治療中の9歳の女の子（匿名）の自宅を訪れ、追加的なケアを行うMSF健康教育担当スタッフ。

^f アフガニスタン、バングラデシュ、ブラジル、カンボジア、コンゴ民主共和国、エチオピア、インド、ケニア、モザンビーク、ナイジェリア、パキスタン、南アフリカ共和国、タンザニア、ウガンダ、ジンバブエ、および大塚製薬が商業拠点を持たない全ての国。

治療へのアクセス：旧世代のDR-TB薬の一部は価格が下がったものの、高価格と各国の薬事登録のばらつきが引き続き大きな壁として立ちはだかる

脅威①：高価格なDR-TB薬

MSF は、DR-TB 治療計画の全体費用は治療の普及拡大のため、1人あたり500米ドル（約5万6600円）以内に収められるべきだと提言してきた。この費用額は少なくとも低・中所得国と結核負荷の高い国では例外なく適用されることが望ましい。この目標に向かって多少の前進はあるものの、WHO が新たに勧めているものをはじめ、大半の治療計画の費用は依然として余りにも高額である。

質の保証された結核薬の最大のサプライヤーである GDF 経由の薬剤購入が認められている国は、最低価格で結核薬を入手できる。過去6年、(2018年8月の更新発表まで WHO が勧めていた) 従来の DR-TB 治療計画の GDF 価格は大幅に引き下げられ、一部の治療計画の減価率は200%にまで達した(8ページの表1「DR-TB 治療計画の価格設定 2012-2018年」を参照)。

2016年に WHO が一部の患者を対象に DR-TB 標準短縮治療計画を勧めて以来、⁷ その費用は30%余り低下し、1人あたり488米ドル（約5万5200円）となった。しかし、2018年8月発表の WHO 治療勧告でカナマイシンがアミカシンに差し替えられ、費用は倍増。これに伴い、短縮治療計画の費用も572米ドル（約6万4700円）までの上昇が予想される。

旧世代の薬の高価格はこれまで長年の障壁だったが、大幅に低下している(8ページの表2「主要な DR-TB 薬の価格傾向」を参照)。この低価格化は、GDF が DR-TB 薬に関する予測を改善しようと各国を支援し、質の保証された薬のサプライヤーだけが参加する定期的な国際入札を立ち上げる中で、より多くのジェネリック薬(後発医薬品)メーカー間のより健全な競争が促されたおかげだ。当該薬のうち、モキシフロキサシンとリネゾリドは現在、新しい WHO 勧告でもベダキリンと並び中核的な DR-TB 薬と見なされており、一部の臨床試験の対象となっている。リネゾリドの価格は GDF 経由では大幅に引き下げられた(451%減)が、重要な DR-TB 薬であるにもかかわらず、依然として大部分の国の購買力では手が届かない。

WHO 推奨の治療計画で用いられるその他4つの重要な DR-TB 薬であるベダキリン、デラマニド、クロファジミン、イミペネム・シラスタチンについても価格は高止まりしている。2018年の新しい WHO 勧告に沿って新世代の薬ベダキリンとデラマニドを導入した治療計画は2016年から WHO が勧めていた治療計画よりもかなり高価だ。費用増の幅は、ベダキリンのみを追加の薬として10-18カ月投与する場合の約50%から、ベダキリンとデラマニドの両方を20カ月用いる場合の500%超にまで及ぶ。このような費用帯では、結核関係者が DR-TB ケアの費用を賄い切れなかった2010年代前半の状態に後退させられてしまう。

2018年7月、ジョンソン・エンド・ジョンソン社は6カ月分のベダキリンの価格を GDF 経由で調達する全ての国に対して400米ドル（約4万5300円/月平均7550円）まで引き下げた。³⁸ この価格のもとでは、目指すべき治療計画費用500米ドル（約5万6600円）はまだまだ多くの人に適用できない。治療の難しい薬剤耐性型に



ジョージア共和国トビリシの結核病院を訪れたゴデルジ・ラジャビシュヴィリさん。MDR-TB 治療のための抗生物質イミペネムの点滴注射は1日2回。1回毎に1時間を要する。

感染し、場合によっては、ベダキリン³⁹またはデラマニドを6カ月の標準期間を超えて必要とする人たちはなおさらだ。

南アフリカ共和国保健省は2018年6月に DR-TB ガイドラインを改訂し、⁹ 1日あたり費用が二束三文で済む注射薬カナマイシンをベダキリンに差し替え、MDR-TB 標準短縮治療計画(WHO、2016年)の応用版とした。その結果、同国で推奨される治療計画の費用は GDF 価格推計で852米ドル（約9万6400円）まで上昇し、⁴⁰ 2018年8月まで WHO が勧めていた短縮治療計画の費用488米ドル（約5万5200円）のほぼ2倍となっている。

ベダキリン、デラマニド、クロファジミン、リネゾリド、イミペネム・シラスタチンなど特定の DR-TB 薬について価格引き下げが進まなければ、過剰な費用が、新たに WHO の勧める完全経口治療計画の速やかな拡大と、現在進行中の臨床試験で評価の対象となっている新規の DR-TB 短縮治療計画の実践に、悪影響を及ぼすだろう。特に新世代の薬は財政援助がなければ、各国もなかなか購入できないが、現在の国際情勢ではその財政援助が縮小傾向にある。

表 1 : DR-TB 治療計画の価格設定 2012-2018 年

治療計画は個々人の病像に応じて設計されるため、現在も非常にさまざまな組み合わせで薬が使用されており、この状況は WHO 勧告の実践で拡大の一途をたどりそうだ。そこで以下に、2018 年以前と以後それぞれの WHO 勧告を採用した場合に考えられる長期・短期の治療計画のうち一部の費用を推計した。治療計画費用はいずれも、質の保証された薬に適用される GDF カタログ上の最低価格 (GDF プール方式調達額) をもとに計算されている。^{41, 42}

	2012 年	2015 年	2018 年	GDF 価格の増減率 (2012-2018 年)
比較的長期の治療計画— 2018 年 WHO 勧告以前 Km/Cm のみ 8 カ月とし、その他の薬は全て 24 カ月用いる治療計画				
Lfx-Km-Cs-Pto-Z	US\$1,719 (約 19 万 4500 円)	--	US\$742 (約 8 万 3900 円)	-100%
Mfx-Cm-Cs-Eto-Z	US\$3,953 (約 44 万 7200 円)	US\$1,820 (約 20 万 5900 円)	US\$1,314 (約 14 万 8700 円)	-200%
比較的長期の治療計画— 2018 年 WHO 勧告 新しい WHO 勧告に依拠した場合に考えられる治療計画の例				
Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (18 カ月)			US\$2,335 (約 26 万 4200 円)	
Lfx-Bdq-Lzd-Cfz-Cs (6 カ月) / Lfx-Bdq-Cfz-Cs (14 カ月)、 Lzd の忍容が 6 カ月以内の場合			US\$2,204 (約 24 万 9400 円)	
Bdq-Lzd-Cfz-Dlm-Ipm/Cln-Amx/Clv (6 カ月) /Bdq-Lzd-Cfz-Dlm (14 カ月)、対象はフルオロキノロン耐性患者			US\$8,883 (約 100 万 5000 円)	
短縮治療計画				
MDR-TB 標準短縮治療計画 (WHO、2016 年)				
2018 年 WHO 勧告以前 Km-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hh-E (4 カ月) および Mfx-Cfz-Z-E (5 カ月)				
2018 年 WHO 勧告以後 Am-Mfx-Pto-Cfz-Z-Hh-E (4 カ月) and Mfx-Cfz-Z-E (5 カ月)				
		US\$751 (約 8 万 5000 円)	US\$488 (約 5 万 5200 円)	-35%
		--	US\$572 (約 6 万 4700 円)	
2018 年 WHO 勧告 Bdq-Lfx-Lzd-Dlm-Z (9 カ月) * Bdq-Lfx-Pto-Cfz-Z-Hh-E (4 カ月) / Bdq-Lfx-Cfz-Z-E (6 カ月) * * オペレーショナル・リサーチの条件下で実践				
			US\$3,373 (約 38 万 1600 円) US\$1,020 (約 11 万 5400 円)	

Am=アミカシン、Amx/Clv=アモキシシリン・クラバン酸、Bdq=ベダキリン、Cfz=クロファジミン、Cm=カプレオマイシン、Cs=サイクロセリン、Dlm=デラマニド、E=エタンブール、Eto=エチオマニド、Hh=高用量イソニアジド、Ipm/Cln=イミペネム・シラスチン、Km=カナマイシン、Lfx=レボフロキサシン、Lzd=リネゾリド、Mfx=モキシフロキサシン、Pto=プロチオナミド、Z=ピラジナミド

表 2 : 主要な DR-TB 薬の価格傾向

薬	GDF 価格の増減率 (2012-2018 年)
リネゾリド (600mg)	-451%
モキシフロキサシン (400mg)	-110%
プロチオナミド (250mg)	-59%
レボフロキサシン (500mg)	-26%

オンライン資料もお見逃しなく

本紙『DR-TB Drugs Under the Microscope』第5号のオンライン別紙には薬の価格と品質、薬事登録の状況、小児 DR-TB 感染者の治療に使える小児用製剤に関する追加情報を掲載。各企業の連絡先と提供条件も記されている。

 msfaccess.org/utm5

ベダキリン

ジョンソン・エンド・ジョンソン社はインドにおいて 2023 年までなど、多くの国で特許を保持している。低・中所得国向けの高い当初価格（6カ月の治療コース分を低所得国では 900 米ドル（約 10 万 1800 円）、中所得国では 3000 米ドル（約 33 万 9400 円））に対する圧力を受け、2015 年 4 月、米国国際開発庁 (USAID) と共同で、グローバルファンド対象国向けの寄贈プログラムを始めたが、これも 2019 年 3 月に終了する。2018 年 7 月、同社は、GDF 経由で調達する全ての国の 6 カ月の治療コース分を、国民総所得 (GNI) や結核の国内有病率にかかわらず 400 米ドル（約 4 万 5300 円）にすると発表した。³⁸ 後続メーカーによる持続的な価格と供給を確保するため、MSF は 2018 年 9 月、同社宛てに公開書簡⁴³を送り、ベダキリンについて、全ての低・中所得国と結核負荷の高い全ての国を対象とした医薬品特許プールへの無制限の自発的ライセンスの発行を求めた。この書簡ではまた、6 カ月分の費用をさらに引き下げ、最高でも 192 米ドル（約 2 万 1700 円/月額平均約 3700 円）とすることも要求。6 カ月を超えてベダキリンの投与が必要になる人をはじめ、全ての患者のために重要だ。

ジョンソン・エンド・ジョンソン社は国家連合体である独立国家共同体 (CIS) とジョージアにおけるベダキリンの製造・登録・供給についてファームスタンダード社と提携関係を結んだ。⁴⁴ 両社が相互排他的に市場を占有し続けているため、価格競争は期待できない。実際に、ファームスタンダード社はロシア連邦で自社のベダキリン錠を用いる 6 カ月の治療に 1584 米ドル（17 万 9200 円）を課しており、これは GDF 経由のジョンソン・エンド・ジョンソン新規価格の約 4 倍にもなる。USAID とジョンソン・エンド・ジョンソン社の寄付プログラムが終了すると、この高価格が全 CIS 加盟国とジョージア、そしてグローバルファンドの出資対象から外れた国々に適用される見通しだ。これは CIS 地域の中でもキルギスやタジキスタンなどの低所得国にとって特に問題となる（ページ 10 の表 3 「DR-TB の主要な成人用製剤の高価格」を参照）だろうが、その他の高まん延国もあおりを受けるだろう。MSF はファームスタンダード社にも 1 カ月の費用を 32 米ドル（約 3700 円）まで引き下げよう求める。

デラマニド

デラマニドもインドにおいて 2023 年までなど、多くの国で特許を得ており、開発企業である大塚製薬が唯一のサプライヤーとなっている。デラマニドによる 6 カ月の治療コースの費用は GDF 経由で調達する国でも 1700 米ドル（約 19 万 2300 円）と依然、非常に高い。大塚製薬は、CIS 全加盟国とジョージアについてはアールファーム社と、⁴⁵ アフガニスタン、バングラデシュ、ブラジル、カンボジア、コンゴ民主共和国、エチオピア、インド、ケニア、モザンビーク、ナイジェリア、パキスタン、南アフリカ共和国、タンザニア、ウガンダ、ジンバブエおよび同社の商業拠点のない他の全ての国の供給と登録についてマイラン社と提携している。

以上の業務提携が何らかの価格競争に結び付くことは期待できない。

い。この 3 社もやはり、相互排他的に市場を占有しているためだ。MSF は大塚製薬に、デラマニド価格の相応の引き下げと、全ての低・中所得国と結核負荷の高い全ての国が結核プログラムに長期の持続的な供給をできるよう、医薬品特許プールへの無制限の自発的ライセンス発行を求める。また、DR-TB 患者と結核プログラムの必要が満たされるよう、マイラン社との取り決めの期間と条件についても透明性を求める。

リネズリド

新規のジェネリック薬メーカーの参入以来、価格は大幅に下がったが、この重要な薬は 6 カ月の治療分で最低でも 175 米ドル（約 1 万 9800 円）と、大半の国の政府にとって今なおあまりにも高過ぎる。ジェネリック薬の価格目標推定値に鑑みると、現在適用されている最低価格はさらに 50-80% の引き下げが可能だろう。⁴⁶ リネズリドが新しい WHO 勧告において中心的な DR-TB 薬であること、つまり、全ての DR-TB 患者に投与されるべきであることを考えれば、その価格を引き下げ、各国が自国の患者に最善の治療を担保できるようにすることが急務だ。現在、質の確かなメーカーのうち 7 社がサプライヤーとして世界需要を分け合っており、枯渇は回避できるものと考えられる。近々、見込まれる世界的な調達量の増加で、生産者も単価をさらに引き下げられるだろう。

クロファジミン

特許切れの薬であるクロファジミンの製造への関心は低く、そのため、質の確かなサプライヤー 1 社（ノバルティス社）の独占下に置かれてきた。2018 年 8 月、マクローズ社が 2 種類の新しい錠剤（50mg と 100mg）について ERP の承認を受けており、2019 年には質の確かな初のジェネリック版が利用できるようになるだろう。

この錠剤の開発は高温多湿な気候の国にとって大きな意味を持つ。ノバルティス社の提供する柔らかいカプセル剤は保管と輸送が課題だからだ。もう 1 つのジェネリック薬メーカーである韓国企業もクロファジミンに取り組んでいる。時とともにサプライヤーが 1 つでも増えれば、クロファジミンを中核的な B 類薬とする新しい WHO 勧告の実践に伴って増える需要の充足が促されるだろう。ただし、現在の高価格（月 59 米ドル（約 6700 円））は、この WHO の新治療計画の普及拡大に引き続き大きな壁として立ちはだかることが予想される。

イミペネム・シラスタチン

イミペネム・シラスタチンは、新世代の DR-TB 薬であるベダキリンとデラマニドを用いる pre-XDR-TB および XDR-TB 感染者向けの治療計画に必須の構成要素となることが多い。複数のジェネリック薬メーカーが製造しているが、結核に対する使用も、その他の感染症に対するも使用も限定的なため、ニッチな薬にとどまっている。供給量の低さは価格が下がらず、1 日 2 回の注射に必要な留置ポートの費用を度外視した GDF 経由の最低価格でも 1 カ月 425 米ドル（約 4 万 8100 円）という過剰な高止まりが続く理由のひとつだ。⁴⁷

表 3：高価格な DR-TB の主要な成人用製剤

薬	現在の患者 1 人あたりの月額	ジェネリック版の目標価格
ベダキリン (50mg) 右記の価格は USAID とジョンソン・エンド・ジョンソン社の寄付プログラム対象国に適用される価格	GDF 経由で調達する国および南アフリカ ⁴⁸ ：ヤンセンファーマ社 (ジョンソン・エンド・ジョンソングループ) US\$67 (約 7600 円) 独立国家共同体加盟国+ジョージア：ファームスタンダード社 US\$264 (約 2 万 9900 円)	US\$8-17 (約 900-1900 円)
クロファジミン (100mg)	ノバルティス社 US\$59 (約 6700 円)	US\$4-11 (約 500-1200 円)
デラマニド (50mg)	大塚製薬 US\$283 (約 3 万 2000 円)	US\$5-16 (約 600-1800 円)
イミペネム・シラスタチン (500mg-500mg)	GDF 最低価格 (複数のサプライヤーが存在する薬) US\$425 (約 4 万 8100 円)	
リネゾリド (600mg)	GDF 最低価格 (複数のサプライヤーが存在する薬) US\$29 (約 3300 円)	US\$5-13 (約 600-1500 円)

注記：

- 目標価格の幅は活性・不活性薬剤成分、製剤、包装の推計費用をもとに、妥当な利益率を上乗せするコストプラス方式で算出した。適切な市場競争と透明性があれば、これらの水準の価格の実現が期待できる。⁴⁶
- 2015 年 4 月以降、ベダキリンは USAID とジョンソン・エンド・ジョンソン社の寄付によりグローバルファンドの対象国は無償で調達可能だったが、この寄付プログラムは 2019 年 3 月に終了予定。
- イミペネム・シラスタチンによる治療の 1 か月 1 人あたりの費用には、1 日 2 回の注射のために胸部皮下に挿入しなければならない埋めこみ型ポート⁴⁷ の費用は含まれていない。

脅威②：財政援助の後退

過去 16 年、グローバルファンドは各国が質の保証された薬をより穏当な価格で調達できるよう支援を推し進めてきた。そして、直近の 10 年間は、価格引き下げを狙ったプール式調達と競争入札、質の確かな薬の使用拡大、価格設定の透明性向上、より多くのメーカーの誘致などによって、GDF が費用負担の比較的軽い良質な結核薬の入手可能性を広げている。

2009 年以降の GDF の取り組みは、プール式調達、需要予測、市場形成その他の活動のとりまとめにグローバルファンドと協力して臨むことで強化された。結核に関してグローバルファンドの出資を受ける国々は GDF 経由での DR-TB 薬調達を求められるが、質の保証された薬を最低価格で入手できる。

過去 3 年間に達成された比較的大きな価格引き下げ (8 ページの表 2「主要な DR-TB 薬の価格傾向」を参照) の一部は、グローバルファンドとの合意を契機とした 2 年ごとの入札プロセスで実践される GDF の改良版調達戦略のおかげだ。プール式調達について 2018 年 6 月に 139 カ国にまたがって行われた GDF 競争入札で、2019 年 3 月までの期間に対し推計 3100 万米ドル (約 35 億 753 万円) の確保が見込まれている。⁴⁹

また、製造実態が優良なメーカーには、GDF にとって質の保証されたサプライヤーとして名前が挙がることで得られる利益もある。GDF は、WHO の事前認証プログラム、GDF・グローバルファンドの ERP⁵⁰、「厳格な薬事規制局 (Stringent Drug Regulatory Authority: SDRA)」のいずれかに承認された薬しか調達しないからだ。これは、結核薬市場に新たなメーカーを誘致し、より持続的な供給を確保する上でも一役買っている。

気がかりなのは、そうした前向きな流れが、グローバルファンドへ

の資金抛出の停滞、一部の国の結核プログラムに対するグローバルファンドの支援打ち切りの加速化、共同出資への過剰な期待に脅かされていることだ。そのおかげで、各国が国費で調達する結核薬の割合の増加が予想される。各国が結核薬の調達を GDF 経由から政府調達に移行するのに伴い、DR-TB 薬市場が再び分断され、価格引き下げと、質の保証された結核薬の選択肢拡大について過去 10 年にみられた進展も脅威にさらされ、患者が結核治療を受ける機会にも悪影響を及ぼす恐れがある。

各国が WHO の新しい DR-TB 治療勧告の実践と、大部分の DR-TB 患者にとって中核的な薬であるベダキリンに関連して起こる費用増への対処に苦慮しているだけに、GDF を介した最善の世界基準価格での DR-TB 薬入手はこれまで以上に状況を左右するだろう。新規治療計画で用いる薬の供給予測と在庫管理の最善化に関する、GDF から各国への支援も決定的な意味を持つだろう。また、グローバルファンドは、各国への抛出金をアミノグリコシド (カナマイシンとカプレオマイシン) 注射薬の撤廃と、ベダキリン・リネゾリド・フルオロキノロンの導入に流用できるようにし、WHO による新しい DR-TB 治療勧告の速やかな採用を促すべきだ。

脅威③: 政府調達のリスクと弱点

より適切な価格で薬を手に入れたい国にとって、脆弱な政府調達プロセスは、費用負担の過ぎない質の保証された薬へのアクセスの前に立ちだかる壁になりかねない。しっかりとした政府調達の仕組みを整えなければ、GDF 経由での調達に頼っていた国々は、価格が適切で質の保証された結核薬を調達しにくくなり、成果を拡大するために必要な新薬や、より短期で安全な DR-TB 治療計画といった手立ての速やかな導入に後れを取る恐れもある。

グローバルファンドその他の資金拠出者からの適切な技術・財政支援は、一部負担や自費負担に移行する国が質の保証された薬を国家・政府入札によって手の届く価格で調達する助けとなるだろう。そうした支援もなく、政府調達の枠組み改革に必要な時間も確保できなければ、各国は政府調達にはおなじみの落とし穴にはまり、高価格と最適ではない薬の使用も招きかねない断片化した調達に陥る恐れがある。各国がよりよい DR-TB 治療計画に移行し、ベダキリンの使用を拡大している時だけに、これは重要な問題である。

政府調達を阻む壁のひとつとして、入札者を引き寄せられないことがあげられるだろう。サプライヤーにとって優先度の低い比較的小さな市場などがその具体例だ。こうした壁が特によく見られるのは小児製剤の分野だが、成人用の第1選択結核薬でも起きている。そうした場合、当該国では必要な薬が全く手に入らなくなるかもしれない。入札者の勧誘に成功したとしても、比較的少量の薬しか

調達しない国は、調達量を基に値下げの交渉をしたり、サプライヤー間の競争を促したりできず、かなり割高な価格を支払うはめになる。

さらに、一部の薬の入札では、WHO の定める品質基準を満たすことが要件に含まれておらず、引いては標準よりも劣る品質のものや、品質不明のものが投与される恐れもある。また、入札の中には適応症を固定するものもあり、全体の数量と価格を考慮する際、結核など適応外の疾病への応用は含まれていない。

各国の法は、国産の薬や、国内で調達される薬を優先することが多く、国産製品が質の保証された供給元から入手できない、あるいは固定用量配合剤などの適切な形態で手に入られない場合、効果的な治療に必要な薬が DR-TB 感染者の元に届かなくなる可能性がある。

どの国も、結核関連の保健製品については GDF を介するというように、質の保証された薬を可能な限り最低価格で入手できる国際調達の仕組みを、自国の政府調達の枠組みにおいて利用できるようにし、競争入札を用いるのか、それとも、複数の国にまたがるプール式調達の恩恵にあずかるのかを吟味した上で判断すべきだ。財政援助の縮小に直面し、国際的なプール式調達の仕組みから得られる共益も失いかねない国で、グローバルファンドやその他の資金拠出者が堅牢な調達システムを支えることが決め手となる。



© Sophie McNamara

バブアニューギニア・ポートモレスビーのエリザベスさん（写真右／姓は非公開）宅を訪れた MSF の地域保健担当者。エリザベスさんは DR-TB の治療を受けている。

脅威④: 重要なDR-TB薬の各国における承認が散発的

他に新しいWHO勧告の実践を阻む壁として、鍵を握るDR-TB薬が、必要とされる全ての国で使用を承認されていないことが挙げられる。当該国で承認されていない薬は、輸入が制限されたり、メーカーが政府調達に及び腰になったりする恐れがある。さらに、各国の結核プログラムも、たとえWHOが使用を勧める薬であろうと、未登録であれば治療ガイドラインへの盛り込みをためらう可能性がある。

ベダキリン、デラマニド、リネゾリド、クロファジミン、イミペネム・シラスタチンという5つの重要なDR-TB薬のうち、全ての高まん延国で登録されているものは1つもない(右記のリンクで閲覧できるオンライン資料も参照: msfaccess.org/utm5)。

ノバルティス社が南アフリカ共和国で結核薬として登録されるよう、クロファジミンのDR-TB臨床データを添えて、改めて申請を行ったことは心強い。南アフリカ薬事規制局から国内の販売承認が認められれば、クロファジミンが高まん延国で結核薬として登録される初の事例となるだろう。リネゾリドの場合は残念ながら、開発企業のファイザー社がノバルティス社のような取り組みに注力する意志を、今のところは見せていない。

製薬企業が、国内の登録申請を任せたり、販売承認の有効期間中に法的責任を負ったりする法定代理人や提携先を置かない国もある。そのため、薬事登録そのものが排除されかねない。パキスタンは、ジョンソン・エンド・ジョンソン社の薬について、この問題に直面しており、結果として、ベダキリンの持続的な調達が脅かされている。

各国とメーカーが重要なDR-TB薬の登録を加速させるには、そのためにつくられた既存の仕組みを利用したり、国内の登録が完了するまで輸入制限を解除したりするといった、手立てを打つことができる。本来は他の病気を対象に承認され、DR-TB治療にも使えるようになった新規適応薬の場合に各国・メーカーができるのは、まずもともとの適応症の薬としての登録を目指すことだ。主要な適応症に関するデータの方が豊富であり、そのデータがDR-TBを対象とした登録手続きと輸入を促進する可能性がある。

例えば、ある条件下では手始めにクロファジミンをハンセン病の、リネゾリドを肺炎の、イミペネム・シラスタチンを下気道・腹腔内・尿路感染症の、というように他の感染症を適応として登録することも考えられる。他の疾患を適応症として登録されていれば、結核への使用のために調達するとしても、輸入手続きをしやすくなる可能性がある。ただし、一部の国では、結核が適応症に入っていないければ、やはり入手は阻まれる。これは南アフリカ共和国のように、特定の疾患について入札を行う国で顕著だ。

SDRA 登録薬と WHO 事前認証薬の略式登録

ウクライナにはSDRA登録薬の国内登録を30日未満に速める法令がある。⁵¹ ジョンソン・エンド・ジョンソン社はこの法令を利用し、2018年6月にベダキリンの販売承認を得た。大塚製薬もデラマニドについてこの略式登録を申請しており、ウクライナ薬事規制局の最終判断を待っている。キルギスにも、SDRA登録薬とWHO事前認証薬の国内登録を速める法令がある。⁵²

ウズベキスタン⁵³ やモルドバといった他の国も質の保証された結核薬などの調達と輸入ができるよう、同様の規制緩和の設定を進めて

いる。全ての国がこのような規定を国内薬事法に追加することが望まれる。

WHOの合同登録手続き

WHOの合同登録手続きは、WHO事前認証薬とSDRA登録薬の90日以内の国内登録を目指すものだ。⁵⁴ ただ、メーカーは引き続き各国内で登録申請を行う必要がある。

WHO事前認証薬については、WHOの事前認証チームが当該国の薬事規制局に製造概要書の専門評価を共有する。2018年6月には、この仕組みを通じて14のジェネリック薬メーカーによる352品(うち74品が結核薬)が、24カ国で国内登録された。

SDRA登録薬については、関係SDRA(欧州薬事局や米国食品医薬品局など)との合意が得られ次第、WHOが当該のSDRAと、当該国の薬事規制局との仲介役となり、SDRAの専門評価の共有を図る。2017年の試運転段階では、この仕組みを通じて、開発企業3社による(ベダキリンを含む)5つの薬が17カ国で登録された。SDRA登録薬の手続きは、2018年5月に標準化された。

スイス薬事規制局によるグローバルヘルス製品の販売承認

スイスの医療製品管轄局であるスイスメディック(Swissmedic)が2017年に始めたグローバルヘルス製品向け販売承認は、⁵⁵ 東アフリカとサハラ以南アフリカの国々を対象に、国内規制局の負担を軽減し、薬の入手を促すための新しいイニシアチブだ。この取り組みを通じて、スイスメディックは世界の公衆衛生にとって重要な薬の製造概要書の評価において、他の国をその評価に直接かかわらせたり、オブザーバーとして参加させたりしている。

研究開発(R&D): 未来の結核治療のために健全なパイプラインを確立する

診断の迅速な拡大と現在利用可能な手段による患者の治療は急務だが、WHOの「End TB」の実質的な目標達成には、より短期で安全で簡潔な手段も間違いなく必要だ。この「End TB」⁵⁶の工程表実現に何が求められるかを踏まえた上で、予防・診断・治療の新しい方法や技術のR&Dに革新をもたらすには年間20億米ドル(約2262億9200万円)かかるとされる。⁵⁷

優先されるべきは、効果的で費用負担が重すぎず、これまでよりもずっと完了しやすい新規の結核治療の開発促進だ。健全な医薬品開発パイプラインの維持は、薬剤感受性結核と薬剤耐性結核のいずれにとっても、そして、既存の治療と将来の治療のいずれにとっても、短期化と安全性向上という改善のために欠かせない。併せて、臨床医が患者ごとに最善の治療計画を立てられるよう、ケアの現場(または付近)で診断と薬剤感受性検査をこれまで以上に適切に行う方法も求められる。

現在普及している医療のR&Dモデルは、結核の効果的な制御に必要な保健ツールを生み出せていない。効果的な結核治療には、併用治療計画で使う複数の薬が求められるが、現在の薬剤開発の手法では、特許保護のもとで開発された新薬が、他の企業や研究機関の開発した薬と隔絶されている。この隔絶が、R&Dの初期段階で薬の有効な組み合わせを発見したり、薬同士の有害な相互作用を指摘したりする上で、機会の逸失と無用の遅れを招く。

新規の化合物の共同試験や、臨床データの共有は、治療計画を念頭に置いた研究の強化・促進につながる可能性があるが、製薬企業にはうまみがない。むしろ、発見から臨床に至るまでの研究の大部分が公的研究機関によって行われたり、公的機関や人道団体の出資を受けたりしているにも関わらず、通常、新しい結核薬の承認をできる限り早く得ようとするのは、薬剤を開発し売り込む企業である。そこで、時に長く毒性の高い既存の治療計画に新薬を追加するだけだったり、新規の治療計画開発を承認後に先送りしたりということがお決まりになり、患者によりよい治療の選択肢を届ける上で貴重な時間と労力が浪費されてしまう。

こうしたやり方は治療プログラムにおける新薬の汎用化を著しく遅らせる。その上、多くのプログラムの手にも、命を守るためによりよい結核薬を切望する人の手にも届かない薬価が利潤追求のために設定される。企業は、研究開発費をまかなうために多額の収入が求められるとうたい、高値の必要性を正当化し続けている。しかしながら、医薬品開発費に関する透明性を確保することは必要とされていない。特定の薬の開発費の捻出や、治療計画における臨床的成果の証明を援助してきた政府や人道的資金拠出者においても、公開情報が少な過ぎる。そんな状況の一例がジョンソン・エンド・ジョンソン社のベダキリン開発であり、相当の公的資金・支援の恩恵にあずかりながら、その公共投資を反映した価格になっていない。MSFは2018年9月、ジョンソン・エンド・ジョンソン社宛てに公開書簡を送り、ベダキリンへのアクセス拡大を求めた。⁴³

R&Dへの注力は、投薬計画の開発を重視するものとならなければならない。期間が大幅に短縮され、効果は向上し、負担は軽減され、投与しやすく、費用も手頃な新しい治療計画という、患者と治療提

供者のニーズに応じるには、これまでよりも開かれた合弁的なR&Dへの取り組みが必要だ(以下の囲み記事「新しい結核治療計画:何が求められているか」を参照)。

さらに、結核関連R&Dが主として公的機関と人道団体の出資を受けていることに鑑みれば、最終的な成果がそれを必要とする全ての人に調達・利用可能なものとなり、そうした投資に対して公益が確保されることが大切だ。先ごろの国連の宣言と勧告に沿って、ニーズとエビデンスに基づき、許容範囲の費用負担、効果、効能、公平、「研究開発費と薬価の分断」という原則に導かれた研究プログラムに資金が向けられるべきだろう。^{58,59}

MSFは市民団体、患者グループ、研究者などと協力し、患者と治療提供者のニーズを中心に置きながら、新薬の開発・試験・商品化に必要な時間の短縮を促すチェック表の考案に取り組んできた(14ページの囲み記事「有望な薬と治療計画をもっと早く患者のもとへ」を参照)。

新しい結核治療計画:何が求められているか

- 完全経口(注射薬を用いない)
- 期間の短縮(6-9カ月)
- あらゆる形態のDR-TB(RR、MDR、XDR、肺内、肺外)に有効
- 小児にも成人にも有効な製剤
- 新規の薬物群のカクテル(別個の薬物群の薬で構成され、新しい薬物群から少なくとも2-3品を含む)
- 毒性が軽減され、副作用が限定的(最低限の定例的な安全性モニタリングが要件)
- 薬同士の相互作用の最小化(特に抗レトロウイルス薬治療との併用)
- 輸送・保管・投与が簡便(低温での輸送・保管は不要で、半減期が長く投与日程が簡素)
- 薬剤耐性予防のための良好な抗菌薬管理に有益
- 費用負担が過ぎない(治療コースあたり500米ドル(約5万6600円)未満)

出典は参考文献60、61、62

チェック表: 有望な薬と治療計画をもっと早く患者のもとへ

新規の薬と治療計画の開発中に、それがより効果的で安全な DR-TB 治療の必要な人に届くように、「患者までの時間」と障壁を少なくし薬の利用を促す道として、以下が考慮されるべきだ。

目標製品プロフィール (Target product profile: TPP)	TPP は保健ニーズに基づくもので、費用負担の許容値も盛り込まれている。仕様には成人・小児両方の製剤と、輸送・補完・投与に必要な配慮、薬同士の相互作用の包括的な研究に関する規定を含むことが望ましい。
試験データ	試験データは要請に応じて利用可能にするか、共通の情報プラットフォーム上で利用可能にするかのいずれかの形で共有する。
化合物の入手	研究者は、治療計画を試験し、薬同士の相互作用を調べるために化合物を自由に入手できる。
規制局の承認	新規の薬と治療計画について薬事承認が申請される。
使用許諾	特許権者が、全ての低・中所得国と、結核負荷の高い全ての国を対象に、制限のない自発的利用許諾を発行する。
早期の調達/コンパッションエートユース <small>(人道的配慮から、生死に関わる病気の患者に対し、販売承認に先立って未認可薬の使用を認める制度)</small>	煩雑な医薬品安全性監視を要件にしない、早期の調達とコンパッションエートユースに関する規定が確立されている。
WHO の承認と規範的な指針	<ul style="list-style-type: none"> • WHO ガイドライン委員会が招集され、WHO が適切な時機に指針を発表している。 • 当該薬が必須医薬品リストに追加されている。 • 当該薬が事前認証への関心表明に含まれている。 • 薬の製造概要書が WHO 事前認証プログラムに提出されている。 • 調達機関 (GDF) が当該製品の ERP レビューを申請している (WHO の事前認証を待たずとも ERP 承認に基づき調達が可能)。 • WHO が世界検査主導機構 (Global Laboratory Initiative: GLI) ⁶³ と認可委員会 (Green Light Committee) ⁶⁴ を維持している。 • 新しい指針・ガイドラインが広域・各国の WHO 機構を介して報知されている。
市場力学・参入	国際 NGO 「ユニットエイド (Unitaid)」をはじめ世界の保健アクターが、ジェネリック薬メーカーに持続的な供給と手ごろな価格設定を奨励するなどして、市場予測・分析・参入を行う機関を支援する。
各国の規制の枠組み	<ul style="list-style-type: none"> • メーカーが当該薬を WHO 合同登録手続きに提出する。 • メーカーが高まん延国を優先し、当該国の薬事規制局に製品概要書を提出し、登録の計画と状況を公表する。 • 製品概要書が提出されたら、国の薬事規制局が薬・治療計画のための医学的な必要性に基づき、結核臨床医や結核プログラムと協議する。 • 各国が新規の結核薬群の登録を速める。
資金の確保	<ul style="list-style-type: none"> • WHO が旧世代の治療法や最適とは言えない治療法を段階的に廃止し、グローバルファンドと資金拠出者の役割が盛り込まれた新しい指針を実践するための「移行」計画を立案する。 • 新指針の実践を草案に盛り込み、それに応じて助成を見直したり、再交渉したりする。 • グローバルファンドの結核対策室 (TB Situation Room) が進捗を追い、遅延に対応する。

結論

よりよい未来を築くための提案

結核による世界的な健康危機に有効な対策を講じるには、患者中心のケアを通じて予防・診断・治療を実施し、有効で適切な価格で入手可能な疾病のコントロールに役立つ新しい薬・診断ツール・ワクチンの研究を加速させようという、世界の指導者たちのこれまでよりも強い政治的コミットメントが求められる。薬剤耐性型を含む結核が原因の死亡と疾患を減らすにはまだまだなすべきことがある。

各国政府と結核関係者には、WHO の新しい DR-TB 治療勧告の着実に速やかな履行への支援を通じて、DR-TB の経過を向上させるための好機をつかむことが望まれる。政府、ドナー、製薬企業、世界規模の保健機関は、下記の提案の実践によって、効果的な結核治療の利用拡大の壁を乗り越えるべく取り組まなければならない。

メーカーと医薬品デベロッパー

- ❖ 可能であればもれなく（WHO 合同登録手続きなどの）略式登録手続きを利用するとともに、結核の高まん延国を優先する。
- ❖ 費用負担の過ぎない DR-TB 治療計画を後押しするため持続的な薬価を設定し、代替的なサプライヤーを阻害したり、独占状態を延長したりするための特許利用を控える。
- ❖ 特に条件の限られた環境下で支援の不足している人びとのために、臨床での実践と症例管理の最適化に必要なエビデンスが生み出される臨床開発計画を設定する。
- ❖ 効果と安全性が有望な治療成果に基づき、新薬の早期アクセス・コンパッションエートユースのプログラムを立案する。
- ❖ DR-TB 関連の新しい保健製品の研究開発費と、研究プログラムで得られたデータを開示する。
- ❖ WHO ガイドラインのレビューのために試験で得られたローデータを共有する。

各国

- ❖ 2018 年 8 月発表の DR-TB に関する新しい勧告など、最新の WHO 勧告に応じ、自国の結核治療ガイドラインと必須医薬品リストを更新する。
- ❖ WHO 事前認証製品と SDRA 登録製品について合同登録手続きに参加する。
- ❖ 国内での登録が可能になり、有効な登録手続きが整うまでは、輸入制限を解除する。
- ❖ GDF などの国際的な仕組みを介したプール式調達をできるように政府調達のルールを定める。
- ❖ 結核薬の WHO 事前認証や SDRA 承認の申請を検討し、国内メーカーに WHO 事前認証プログラムへの申し出を促す。
- ❖ WHO の勧める新薬も含め、重要な全ての薬について DR-TB 表現型試験を行えるようにし、その質も担保する。

- ❖ 競争と価格引き下げを進捗させる代替的なサプライヤーを奨励し、持続的な供給を確保するために「知的所有権の貿易関連の側面に関する協定（TRIPS 協定）」の融通規定やその他のセーフガードを活用する。
- ❖ 研究関係者を巻き込み、資金注入し、共通のプラットフォームやデータと化合物の共有などの形で結核関連 R&D に取り組ませ、最終製品の価格と R&D 費用が連動せず手ごろな価格で提供されるように図る。

WHO

- ❖ 2018 年 11 月発表の新しい RR-TB・MDR-TB 治療ガイドラインの実践のため、特に下記について助言と技術的支援を提供する。
 - ・ 新しい薬剤分類を、治療計画構成の実践的な指針に反映する。
 - ・ アミノグリコシド（カナマイシンおよびカプレオマイシン）注射薬を用いない治療計画への移行を支援する。
 - ・ 新しい勧告の実践にあたり、薬剤供給にかかる財務と流通の課題、各国内のプログラムの留意事項、競合する優先事項を処理する。
- ❖ 全ての Supranational Reference Laboratories（SRL）が新薬について薬剤感受性試験を担えるようにし、各国の国外における試験を支援できるようにする。

ドナー

- ❖ グローバルファンドは、出資対象からの離脱や一部費用負担への移行を予定している国の政府調達と薬事規制機構が、WHO の勧める質の確かな結核製剤を引き続き手ごろな価格で確保できるように、技術的支援を提供すべきだ。
- ❖ また、WHO の新しい DR-TB 治療ガイドラインの速やかな採用を促すため、各国がカナマイシン注射薬とカプレオマイシン注射薬のための資金を他の中核的な薬に流用できるようにすることが望ましい。
- ❖ グローバルファンドと Unitaid は、カナマイシンとカプレオマイシンの廃棄で生じる財務損失が補填されるよう、各国に資金を割り当てべきである。
- ❖ WHO の勧める質の保証された手ごろな価格の結核製剤の政府調達に透明性を確保するための監視役を担う市民団体の支援が必要。
- ❖ WHO 事前認証プログラムの支援。
- ❖ 研究開発奨励プロジェクト「Life Prize」やその他のイニシアチブのように、治療計画の開発・データと化合物の共有のための努力・最終品の手ごろな価格での提供を目指す共通の研究プラットフォームなど、結核関連 R&D への支援と、大幅な出資増。

付録 1 : 製薬企業の価格設定一覧

価格は単価 (錠、カプセルなど)。

パーセンテージは GDF での購入可能最低額の 2015 年から 2018 年までの (米ドルでの) 変動を示している。

薬	GDF 表示価格 (2015 年)	GDF 表示価格 (2018 年 6 月)	SDRA 承認、WHO 事前認証、ERP 暫定承認のうち、1つもしくは2つ、または3つ全てを得ていることが知られている供給元。										
			Bros	Cipla	Medochemie	Pharmatex	Vianex	Pharmathen Hellas	Qilu Pharmaceuticals				
アミカシン													
500mg/2ml 注射液	0.678 - 0.805 (約 77-91 円)	0.690 - 0.705 (約 78-80 円) +2%	X	X	X	X	X	X	X				
カナマイシン													
0.5g 粉末注射薬	--	0.850 (約 96 円)	X	--	--	X							
1g 粉末注射薬	1.000 - 1.721 (約 113-195 円)	0.680 - 0.920 (約 77-104 円) -47%	X	--	X	X							
1g/4ml 注射液	2.560 (約 290 円)	2.366 (約 268 円) -10%	--	X	--	--							
カブレオマイシン													
0.5g 粉末注射薬	--	3.750 (約 424 円)	--	--	--	X		--	--		--		
1g 粉末注射薬	3.800 - 4.700 (約 430-532 円)	2.170 - 3.850 (約 246-436 円) -75%	X	X	X	X	X	X	X	X			
モキシフロキサシン													
400mg 錠剤	0.437 - 0.540 (約 49-61 円)	0.208 - 0.910 (約 24-103 円) -110%	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	MSN Laboratories
レボフロキサシン													
250mg 錠剤	0.033 - 0.055 (約 4-6 円)	0.027 - 0.038 (約 3-4 円) -22%	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	HEC
500mg 錠剤	0.059 - 0.097 (約 7-11 円)	0.047 - 0.063 (約 5-7 円) -26%	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
750mg 錠剤	0.100 (約 11 円)	0.102 - 0.205 (約 12-23 円) +2%	X	--	X	X	--	--	--	--	--	--	
エチオナミド													
125mg 錠剤	--	0.081 (約 9 円)	X	--	--	X							
250mg 錠剤	0.062 - 0.080 (約 7-9 円)	0.079 - 0.097 (約 9-11 円) +22%	X	X	X	X							
プロチオナミド													
250mg 錠剤	0.130 - 0.178 (約 15-20 円)	0.082 - 0.155 (約 9-18 円) -59%	X	X	X	X							

* http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp (click on Ordering List of TB Medicines)

** <https://www.theglobalfund.org/en/sourcing-management/quality-assurance/medicines/>

薬	GDF 表示価格 (2015年)	GDF 表示価格 (2018年6月)	SDRA 承認、WHO 事前認証、ERP 暫定承認のうち、1つもしくは2つ、または3つ全てを得ていることが知られている供給元。											
			Cipla	Dong-A	Macleods	Strides	Biocom JSC	Chaos Centre	Mylan					
サイクロセリン														
250mg カプセル	0.187 - 0.330 (約 21-37 円)	0.193 - 0.268 (約 22-30 円) +3%	X	X	X	X	X	X	X					
テリジドン			SW Pharma GmbH	Macleods										
250mg カプセル	1.588 - 1.666 (約 180-189 円)	1.666 - 1.800 (約 189-204 円) +5%	X	X										
p- アミノサリチル酸			Jacobus											
4g 分包	1.333 (約 151 円)	1.333 (約 151 円)	X	--										
p- アミノサリチル酸ナトリウム			Macleods	Olainfarm										
60% w/w 顆粒- 9.2g 分包	1.690 (約 191 円)	1.240 (約 140 円) -36%	X	--										
ドライシロップ (経口用水財用粉末)- 5.52g 分包	1.370 (約 155 円)	1.320 (約 149 円)	--	X										
クロファジミン			Novartis											
50mg ソフトジェルカプセル	0.547 - 0.713 (約 62-81 円)	GDF 経由の調達なし	X											
100mg ソフトジェルカプセル	1.095 - 1.267 (約 124-143 円)	0.982 (約 111 円) -11%	X											
リネズリド			Hetero	Macleods	Pfizer	Teva	Dr Reddy's	Fresenius Kabi	Cipla	Sandoz				
600mg 錠剤	5.350 - 5.480 (約 605-620 円)	0.970 - 1.400 (約 110-158 円) -451%	X	X	X	X	X	X	X	X				
イミベネム・シラスタチン			Demo	Sunpharma	PanMedica / Panpharma	Fresenius Kabi	Labatec							
500mg/500mg 粉末注射薬	--	3.100 - 3.600 (約 350-407 円)	X	X	X	X	X							
メロベネム			Demo	PanMedica / Panpharma	Vianex									
1g 粉末注射薬	--	3.700 (約 418 円)	X	X	X									
ベダキリン			Johnson & Johnson											
100mg 錠剤	寄贈	寄贈	X											
デラマニド 大塚製薬			Otsuka											
50mg フィルムコーティング錠	2.530 (約 286 円)	2.530 (約 286 円)	X											

参考文献

- 1 WHO. Global tuberculosis report 2018. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/
- 2 WHO. The top 10 causes of death. [Online]. 2018 May 24 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>
- 3 Médecins Sans Frontières. International Activity Report 2017. 2017 in figures. [Online]. 2017 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.msf.org/international-activity-report-2017/2017-figures>
- 4 EndTB clinical trial. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.endtb.org/clinical-trial>
- 5 Médecins Sans Frontières. TB PRACTECAL: A pragmatic clinical trial for effective, concise and less-toxic treatment regimens. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.msf.org.uk/tb-practecal>
- 6 WHO. Rapid Communication: Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB). [Online]. 2018 August [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.who.int/tb/publications/2018/WHO_RapidCommunicationMDRTB.pdf
- 7 WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis. 2016 update. [Online]. 2016 Oct [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>
- 8 EndTB interim analysis. Bedaquiline- and delamanid-containing regimens achieve excellent interim treatment response without safety concerns. [Online]. 2018 Jul 13 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.endtb.org/resources/endtb-interim-analysis-july2018>
- 9 Republic of South Africa, Department of Health. New Bedaquiline data shows reduction in TB mortality cases. Media statement. [Online]. 2018 Jun 18 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.tbonline.info/media/uploads/documents/new_bedaquiline_data_shows_reduction_in_tb_mortality_cases.pdf
- 10 Schnippel K, Ndjeka N, Maarten G, Meintjes G, Master I, Ismail N, et al. Effect of bedaquiline on mortality in South African patients with drug-resistant tuberculosis: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2018;6(9): 699-706. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30235-2)
- 11 Hafkin J, Hittel N, Martin A, Gupta R. Early outcomes in MDR-TB and XDR-TB patients treated with delamanid under compassionate use. *Eur Respir J* 2017;e50(1):1700311. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.00311-2017>
- 12 Mok J, Kang H, Hwang SH, Park JS, Kang B, Lee T, et al. Interim outcomes of delamanid for the treatment of MDR- and XDR-TB in South Korea. *J Antimicrob Chemother* 2018;73(2):503-508. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkx373>
- 13 Hewison C, Ferlazzo G, Avaliani Z, Hayrapetyan A, Jonckheere S, Khaidarkhanova Z, et al. Six-month response to delamanid treatment in MDR TB patients. *Emerg Infect Dis* 2017;23(10):1746-1748. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.3201/eid2310.170468>
- 14 Al-Khatib SM, Allen LaPointe NM, Kramer JM, Califf RM. What clinicians should know about the QT interval. *JAMA* 2003;289(16):2120-2127. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.289.16.2120>
- 15 Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, Hewison C, Hughes J, Jonckheere S, et al. Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 2018;18(5):536-544. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30100-2](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30100-2)
- 16 Seung KJ. Accelerating TB elimination through access to bedaquiline and delamanid [oral presentation]. 2017 Oct 12. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://theunion2017.abstractmgmt.com/files2017/610_10_4_1400_Seung.pptx
- 17 Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dù D, Lachâtre M, Marigot-Outtandy D, Bernard C, et al. Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J* 2017;49(3):1601799. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.01799-2016>
- 18 TB Alliance. Nix-TB. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/5089>
- 19 TB Alliance. ZeNix. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11883>
- 20 Conradie F, Diacon AH, Everitt D, Mendel C, van Niekerk C, Howell P, et al. The Nix-TB trial of pretomanid, bedaquiline and linezolid to treat XDR-TB. Abstract 80LB. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Seattle, Washington. [Online]. 2017 Feb 13-16 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.croiconference.org/sessions/nix-tb-trial-pretomanid-bedaquiline-and-linezolid-treat-xdr-tb>
- 21 Working Group on New TB Drugs. A phase 3 study assessing the safety and efficacy of bedaquiline plus PA-824 plus linezolid in subjects with drug resistant pulmonary tuberculosis. [Online]. 2015 Feb [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.newtbdrugs.org/pipeline/trials/nix-tb-b-pa-l>
- 22 TB Alliance. SimpliciTB. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.tballiance.org/portfolio/trial/11937>
- 23 ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of BPaMZ in drug-sensitive (DS-TB) adult patients and drug-resistant (DR-TB) adult patients. Identifier: NCT03338621. 2017 Nov [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03338621>
- 24 ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Evaluating newly approved drugs for multidrug-resistant TB (endTB). Identifier: NCT02754765. 2018 Apr [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754765>

- ²⁵ ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). An open-label RCT to evaluate a new treatment regimen for patients with multi-drug resistant tuberculosis (NEXT). Identifier: NCT02454205. 2016 Oct 26 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02454205>
- ²⁶ ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Pragmatic clinical trial for a more effective concise and less toxic MDR-TB treatment regimen(s) (TB-PRACTECAL). Identifier: NCT02589782. 2018 Mar 15 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02589782>
- ²⁷ International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. Clinical Trials. Current Trials: STREAM Stage 2. [Online]. 2016 Apr [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://www.theunion.org/what-we-do/research/clinical-trials>
- ²⁸ ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). The evaluation of a standard treatment regimen of anti-tuberculosis drugs for patients with MDR-TB (STREAM). Identifier: NCT02409290. 2018 Jan 26 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02409290>
- ²⁹ treatTB. Technology, Research, Education, and Technical Assistance for Tuberculosis. STREAM Trial. Available from: <http://www.treattb.org/overview/>
- ³⁰ ClinicalTrials.gov. [Online]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Safety and efficacy of various doses and treatment durations of linezolid plus bedaquiline and pretomanid in participants with pulmonary TB, XDR-TB, pre-XDR-TB or non-responsive/intolerant MDR-TB (ZeNix). Identifier: NCT03086486. 2018 Feb 8 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086486>
- ³¹ Sentinel Project on pediatric drug-resistant tuberculosis. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://sentinel-project.org/>
- ³² WHO. The use of delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis in children and adolescents. Interim policy guidance. [Online]. 2016 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250614/9789241549899-eng.pdf>
- ³³ WHO. Model List of Essential Medicines for Children. 6th List. March 2017, amended August 2017. [Online]. 2017 Aug [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/273825/EMLc-6-eng.pdf>
- ³⁴ Memorandum of Understanding between the Medicine Patent Pool Foundation and Otsuka Novel Products GmbH. [Online]. 2017 Oct 9 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://medicinespatentpool.org/uploads/2017/10/MoU-Otsuka.pdf>
- ³⁵ Svensson EM, du Bois J, Kitshoff R, de Jager VR, Wiesner L, Norman J, et al. Relative bioavailability of bedaquiline tablets suspended in water: implications for dosing in children. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84(10):2384-2392. [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://doi.org/10.1111/bcp.13696>
- ³⁶ Jenkins HE, Tolman AW, Yuen CM, Parr JB, Keshavjee S, Pérez-Vélez CM, et al. Incidence of multidrug-resistant tuberculosis disease in children: systematic review and global estimates. *Lancet* 2014;383(9928):1572-1579. [Cited 2018 Sep 24]. Available from [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60195-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60195-1)
- ³⁷ WHO. Roadmap towards ending TB in children and adolescents. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://www.who.int/tb/publications/2018/tb-childhoodroadmap/en/>
- ³⁸ Stop TB Partnership. South Africa ensures reduction of prices for Bedaquiline to benefit the world. [Online]. 2018 Jul 23 [Cited 2018 Sep 24]. Available from http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18_053.asp
- ³⁹ Hewison C, Bastard M, Khachatryan N, Kotrikadze T, Hayrapetyan A, Avaliani Z, et al. Is 6 months of bedaquiline enough? Results from the compassionate use of bedaquiline in Armenia and Georgia. *Int J Tuberc Lung Dis* 2018;22(7):766-772. [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://doi.org/10.5588/ijtld.17.0840>
- ⁴⁰ Stop TB Partnership. WHO's Rapid Communication on treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis. Stop TB Partnership's statement on implications for TB programmes. [Online]. 2018 Aug 22 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18_061.asp
- ⁴¹ Stop TB Partnership. GDF Products List. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/drugs_available.asp
- ⁴² Stop TB Partnership. Ordering List of TB Medicines. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://www.stoptb.org/gdf/drugsupply/pc4.asp>
- ⁴³ Médecins Sans Frontières. Open letter to J&J regarding affordable access to bedaquiline. [Online]. 2018 Sep 17 [Cited 2018 Sep 24]. Available from https://msfaccess.org/sites/default/files/2018-09/TB_Letter_SecuringBedaquiline_JJ_2018_0.pdf
- ⁴⁴ Pharmstandard company website. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://pharmstd.com/>
- ⁴⁵ R-Pharm company website. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://r-pharm.com/en/>
- ⁴⁶ Gotham D, Fortunak J, Pozniak A, Khoo S, Cooke G, Nytko FE, Hill A. Estimated generic prices for novel treatments for drug-resistant tuberculosis. *J Antimicrob Chemother* 2017;72(4):1243-1252. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1093/jac/dkw522>
- ⁴⁷ University Health Network (UHN), Toronto, Canada. What to Expect When Getting a Port-a-Cath. [Online]. 2014 Dec [Cited 2018 Sep 24]. Available from https://www.uhn.ca/PatientsFamilies/Health_Information/Health_Topics/Documents/What_to_Expect_When_Getting_Port-a-Cath.pdf

❖ 参考文献

- ⁴⁸ Low M. AIDS2018: Reduction in price of bedaquiline welcome, but is it enough? [Online]. 2018 Jul 24 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://www.spotlightnsp.co.za/2018/07/24/aids2018-reduction-in-price-of-bedaquiline-welcome-but-is-it-enough/>
- ⁴⁹ Stop TB Partnership. USD 31 million saved by Stop TB Partnership's Global Drug Facility through newly-reduced prices for TB medicines. [Online]. 2018 Jun 14 [Cited 2018 Sep 24]. Available from http://www.stoptb.org/news/stories/2018/ns18_043.asp
- ⁵⁰ The Global Fund. Sourcing & Management of Health Products. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://www.theglobalfund.org/en/sourcing-management/quality-assurance/medicines/>
- ⁵¹ Legal Alliance [Ukraine]. The Ministry of Health will register the first drug under a simplified procedure. [Online]. 2017 Jul 24 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://www.legalalliance.com.ua/eng/news/the-ministry-of-health-will-register-the-first-drug-under-a-simplified-procedure/>
- ⁵² Kyrgyz Republic. Law on medical products circulation, #165 Law, 2017 August 2 [Russian]. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://www.pharm.kg/ru/legislation>
- ⁵³ Republic of Uzbekistan. About measures on increase of efficiency of the state registration of medical products and improvement of their provision of population [Russian]. [Online]. 2018 Jun 20 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: https://www.norma.uz/raznoe/o_merah_po_povysheniyu_effektivnosti_gosudarstvennoy_registracii_lekarstvennyh_sredstv_i_uluchsheniyu_obespecheniya_imi_naseleniya
- ⁵⁴ WHO. Collaborative Procedure for Accelerated Registration. Essential Medicines and Health Products: Prequalification of medicines. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://extranet.who.int/prequal/content/collaborative-procedure-accelerated-registration>
- ⁵⁵ Swissmedic. Factsheet: New partnership to accelerate access to quality health products. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/fr/dokumente/stab/networking/factsheet_new_partnershipto_accelerateaccessstoqualityhealthproduc.pdf.download.pdf
- ⁵⁶ WHO. WHO End TB Strategy. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: http://www.who.int/tb/post2015_strategy/en/
- ⁵⁷ Stop TB Partnership. Global plan to end TB: The paradigm shift 2016-2020. [Online]. 2015 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.stoptb.org/global/plan/plan2/>
- ⁵⁸ UN General Assembly. Political Declaration of the high-level meeting of the General Assembly on antimicrobial resistance. [Online]. 2016 Sep 22 [Cited 2018 Sep 07]. Available from https://digitallibrary.un.org/record/842813/files/A_71_L-2-EN.pdf
- ⁵⁹ The United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines Report: Promoting Innovation and Access to Health Technologies. United Nations Secretary-General's High-Level Panel on Access to Medicines. [Online]. 2016 Sep 14 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://www.unsgaccessmeds.org/final-report/>
- ⁶⁰ Brigden G, Nyang'wa B-T, du Cros P, Varaine F, Hughes J, Rich M, et al. Principles for designing future regimens for multidrug-resistant tuberculosis. Bull World Health Organ 2014;92:68-74. [Cited 2018 Sep 24]. Available from <http://www.who.int/bulletin/volumes/92/1/13-122028.pdf>
- ⁶¹ Médecins Sans Frontières. DR-TB Drugs Under the Microscope: Sources and prices for drug-resistant tuberculosis medicines. 4th edition. [Online]. 2016 Mar 20 [Cited 2018 Sep 24]. Available from <https://msfaccess.org/dr-tb-drugs-under-microscope-4th-edition>
- ⁶² Lienhardt C, Nahid P, Rich ML, Bansbach C, Kendall EA, Churchyard G, et al. Target regimen profiles for treatment of tuberculosis: a WHO document. Eur Respir J 2017;49(1):1602352. [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <https://doi.org/10.1183/13993003.02352-2016>
- ⁶³ Stop TB Partnership. Global Laboratory Initiative (GLI) website. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from: <http://www.stoptb.org/wg/gli/>
- ⁶⁴ WHO. The Green Light Committee (GLC) Initiative: Frequently Asked Questions. [Online]. 2018 [Cited 2018 Sep 24]. Available from http://www.who.int/tb/challenges/mdr/greenlightcommittee/glc_faq.pdf

オンライン資料: msfaccess.org/utm5

2018年10月発行



MSF Access Campaign

Médecins Sans Frontières, Rue de Lausanne 78, Case postale 1016, 1211 Geneva 1, Switzerland
Tel: + 41 (0) 22 849 84 05 Fax: + 41 (0) 22 849 84 04 Email: access@msf.org

www.msfaccess.org  facebook.com/MSFAccess  twitter.com/MSFAccess