



NIHS 医薬品安全性情報 Vol.22 No.12 (2024/06/06)

目 次

各国規制機関情報

【WHO (World Health Organization)】

- WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2024
 - Delamanid: 小児での睡眠障害および幻覚の有害事象シグナル2

過去のNIHS医薬品安全性情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/index.html>

新型コロナウイルス感染症治療薬・ワクチン等の臨床試験/研究に関する文献情報

<https://www.nihs.go.jp/dig/COVID-19/index.html>

「NIHS 医薬品安全性情報」は、医薬安全科学部が海外の主な規制機関・国際機関、医学文献等からの医薬品に関わる安全性情報を収集・検討し、重要と考えられる情報を翻訳または要約したものです。

['○○○']の○○○は当該国における販売名を示し、医学用語は原則としてMedDRA-Jを使用しています。

略語・用語の解説、その他の記載については<https://www.nihs.go.jp/dig/sireport/weekly/tebiki.html>をご参照ください。

※本情報を参考にされる場合は必ず原文をご参照ください。本情報および本情報にリンクされているサイトを利用した結果についての責任は負いかねますので、ご了承ください。

各国規制機関情報

Vol.22 (2024) No.12 (06/06) R01

【WHO】

●Delamanid:小児での睡眠障害および幻覚の有害事象シグナル

A review of Delamanid and paediatric sleep disorders and hallucinations

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2024

通知日:2024/02/09

<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/375843/9789240088825-eng.pdf?sequence=1>

(抜粋・要約)

◆WHOのシグナルについて

WHOはシグナルを、ある有害事象とある医薬品との間に存在する可能性のある因果関係(これまで知られていなかったかまたはエビデンスが不十分なもの)について報告された情報と定義している。通常、シグナルとして検出されるには、有害事象の重篤度や情報の質に依るが、2件以上の報告が必要である。シグナルはデータと論拠を伴った仮説であり、未確定であるとともに予備的な性質を有することに留意することが重要である^A。

本Newsletterに掲載されているシグナルの根拠となっている情報は、WHOのグローバルなICSR^BデータベースであるVigiBaseに収録された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告から得られたものである。VigiBaseには、WHO国際医薬品モニタリングプログラム^Cの参加国それぞれのファーマコビジランスセンターから提出された、医薬品との関連が疑われる有害反応報告が3,600万件以上収録されている。VigiBaseは、WHOに代わりウプサラモニタリングセンター(UMC)^Dが維持・管理し、VigiBaseのデータは、UMCがルーチンに行っているシグナル検出方法に従い、定期的に解析されている。



◇背景

結核(TB)^Eは結核菌によって引き起こされる感染症であり、臨床的には結核感染症^Fと結核病^Gに分類することができる。結核は世界的な健康問題で、感染症による死亡の主な原因の1つとなっており、2021年には死亡数が推定160万人であった。さらに、世界全体での結核の推定発生数1,060万人のうち、11%は小児であった¹⁾。また、2019～2020年にはCOVID-19パンデミックのため、

^A WHOのシグナルの定義について詳しくは以下のサイトを参照。(訳注)

<https://www.who-umc.org/research-scientific-development/signal-detection/what-is-a-signal/>

^B Individual Case Safety Report (個別症例安全性報告)。ICSRに関する詳細情報(限界や適切な使用など)は、“Caveat document”(本記事の原文のp.31)を参照。

^C WHO Programme for International Drug Monitoring

^D Uppsala Monitoring Centre <http://www.who-umc.org/>

^E Tuberculosis

^F TB infection

^G TB disease

結核の症例報告数の減少がみられた。

結核は、多剤耐性結核 (MDR-TB)^Hを含め、世界規模の公衆衛生問題となっている。毎年、推定で25,000～32,000人の小児がMDR-TBを発症している^{2,3}。MDR-TBの小児患者の死亡率は21%と推定されている³。

Delamanidは二環型ニトロイミダゾール系に属する薬剤であり、ミコール酸の生合成阻害剤である。2014年にMDR-TBの治療を適応として、欧州医薬品庁 (EMA)^Iから初回承認を受けた⁴⁻⁶。Delamanidは、多剤耐性結核 (MRD-TB) またはリファンピシン耐性結核 (RR-TB)^Jの成人および小児 (体重3 kg以上) 患者の治療を適応とする⁷。WHOの推奨では、薬剤耐性結核の治療に関し、delamanidをMDR/RR-TBの小児患者 (全年齢) の治療に使用することができるとしている^{8,9}。さらに、モデリング研究によれば、MDR-TBまたはRR-TBと新たに診断された患者と生活を共にする15歳未満の小児の結核予防において、delamanidはlevofloxacinに比べ、発生率および死亡率を低下させる効果が高いことが示された¹⁰ (MDR-TBに対するdelamanidの予防的使用は臨床試験で検証中であり、WHOは未だ推奨していない)。

Delamanidによる治療を受けた小児における幻覚のシグナルが特定され、WHOの「医薬品の安全性に関する諮問委員会 (ACSoMP)」^Kの勧告を受けたことから、VigiBaseに収載された報告のうち、delamanidとの組み合わせで小児および青少年での「睡眠障害および幻覚」^Lが記載されていた症例を解析することとなった。

◇方法

◇VigiBaseの検索

医薬品との関連が疑われる有害反応の報告を収載したグローバルデータベースであるVigiBaseにおいて、2022年8月29日時点で、delamanidが被疑薬または相互作用薬^Mとして記載され、かつ「睡眠障害および幻覚“sleep disorders and hallucinations”」が有害反応として記載されていた報告を検索した。

◇結果

◇小児および青少年に関する報告症例の概要

計16例の報告が特定された。図1に示すように、年齢は3～13歳で、女性が多数を占めた (13人, 81%)。発症までの日数は全症例で記載があり、中央値7.5日 (四分位範囲: 2.5～11.5日) であった。症状の持続期間は10例で記載があり、中央値13.5日 (四分位範囲: 3～26日) であった。症例のナラティブは全症例で得られたが、情報のレベルには症例間で大きな差がみられた。9例 (56%) は臨

^H multidrug-resistant tuberculosis

^I European Medicines Agency

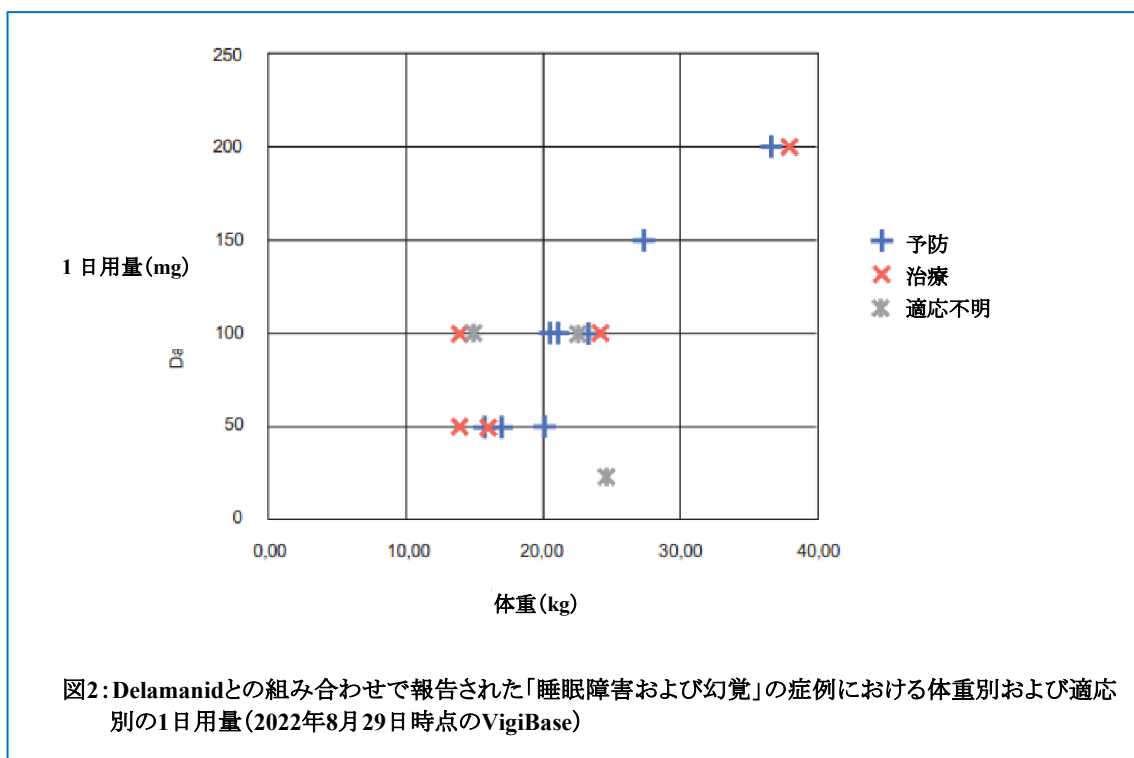
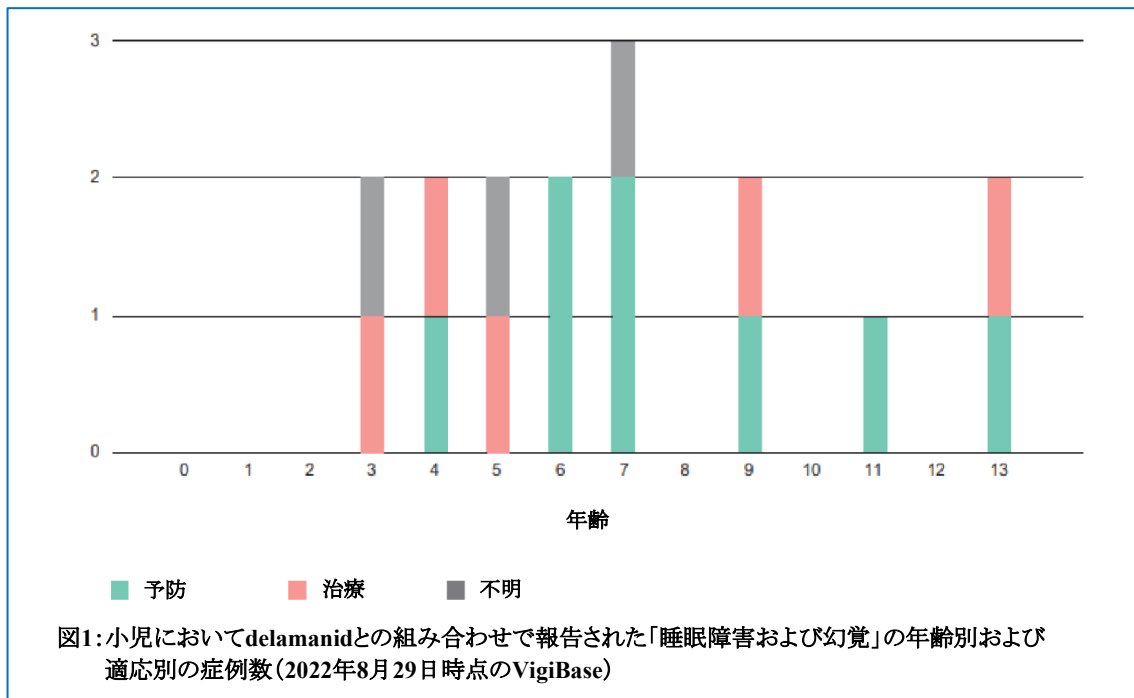
^J rifampicin-resistant TB

^K Advisory Committee on Safety of Medicinal Products

^L VigiBaseで報告を特定する際、MedDRAの器官別大分類 (SOC) "Psychiatric disorders" の下位分類である高位グループ語 (HLGT) "Sleep disorders and disturbances", および高位語 (HLT) "Hallucinations excluding sleep-related" を検索語として用いたため、本稿ではこれらの語を組み合わせで "sleep disorders and hallucinations (「睡眠障害および幻覚」)" と表記することとした。

^M 今回のICSRには、相互作用薬として記載されているものはなかった。(訳注)

床試験での症例であった。体重との組み合わせで示した図2のように、8例(50%)では予防として、5例(42%)では治療としてdelamanidの投与を受けていた。各症例報告の概要を表4に示す。



◇不均衡分析^N

VigiBase内で、delamanidに関するすべての有害反応報告、ならびに「睡眠障害および幻覚」のすべての有害反応報告から、全年齢層合わせて56例が見出された。Delamanidとの組み合わせで報告された「睡眠障害および幻覚」の症例数の予測値は43例であったが、関連は統計的に有意ではなかった($IC_{0.025} = -0.02$)。

年齢で層別した分析では(表1)、2～11歳の年齢層で、統計的に有意な正の不均衡値が示された(予測値1例に対し実測値14例)。注目されていたもう1つの年齢層である12～17歳では、予測値2例に対し、実測値2例であった。

表1:年齢で層別したdelamanid関連の「睡眠障害および幻覚」の不均衡分析(2022年8月29日時点のVigiBase)

患者の年齢	症例数の実測値	症例数の予測値*	IC _{0.005}	IC
2～11歳	14	1	1.4	2.9
12～17歳	2	2	-4.8	0.2
18～44歳	27	24	-0.8	0.2
45～64歳	9	10	-2.1	-0.2
65～74歳	1	2	-8.2	-0.6
75歳以上	2	1	-4.5	0.5
不明	1	4	-9.0	-1.4

*症例数の予測値は、VigiBase内における全報告数と、当該のPT^Oおよび医薬品に関する全報告数との比較にもとづいて計算される。

◇重篤度

「重篤」と記載された症例は15例(94%)であり、適用された重篤度の基準は、13例で「医学的に重要な他の症状のため」^P、2例で「入院/入院期間延長をもたらしたため」^Qであった。ナラティブに記載されていた重篤有害反応の例として、小児が夜または早朝に幻視または幻聴が起こって目を覚まし、その後なかなか寝付けなかったと報告されている。

◇DechallengeとRechallenge

9例でdechallenge期間(医薬品の使用中止による反応を観察した期間)があったと報告しており、す

^N UMCが不均衡報告に用いているIC (Information Component) 値についての詳細は[The UMC Measures of Disproportionate Reporting](#)を参照。(訳注)

^O Preferred Term (MedDRAの基本語)

^P Other medically important condition

^Q Caused/prolonged hospitalization

すべての症例でpositive^Rであった。9例のうち8例ではdelamanidを予防薬として、1例ではMDR-TBの治療薬として使用していた。Delamanidの使用中止から症状消失までの期間の中央値は4日(四分位範囲:0~7日)であった。

2例ではrechallenge期間(医薬品の使用中止後、再開した時の反応を観察した期間)があったが、2例ともnegative^S、すなわち再発はみられなかった。2例とも、最初の使用中止から7日後にdelamanidの使用を再開しており、最後の有害反応発現からは、それぞれ3日後、7日後に使用を再開していた。

1つの症例(表4, 患者番号15)では、MDR-TBの治療薬としてdelamanidの使用を開始するまで、levofloxacinおよびterizidoneを62日間使用していた。Levofloxacinおよびterizidoneに加えてdelamanidを使用し始めてから4日後、主に夜間であったが日中も、幻視が発現するようになった。幻視は5分~2時間続いたと報告されていた。幻視が発現してから9日後にterizidoneの使用を中止してもさらに55日間続き、最終的に、levofloxacinの使用を中止して18日後に幻視は治まった。その間、delamanidの使用は継続されていた。

◇考 察

症例集積を解析した結果、delamanidの使用との関連で、小児の「睡眠障害および幻覚」の症例が16例見出された。適応により層別した解析では、症例集積に含まれる症例の人口動態学的特性や患者特性に顕著な差はみられなかった。症例集積の規模が限定的であったとはいえ、差に関する統計学的解析が不可能というほどではなかった。Delamanidの使用のタイミングに関する報告も限定的であった。とはいえ、使用のタイミングの違いによるリスクの上昇または低下に関して、特に明確なパターンはみとめられなかった。

Positive dechallengeは9例あり、結核の治療および予防の両方の適応の患者が含まれていた。Dechallenge後、症状が消失するまでの期間の中央値は4日であった。

この症状消失パターンは、小児集団において知られているdelamanidの薬物動態(報告されている半減期が30~38時間で、成人とほぼ同様)と一致している⁶⁾。同様に、発現までの期間(TTO)^Tの中央値の7.5日は妥当と考えられ、これらの症例で報告されていたTTOは、多くの症例で治療開始から2週間以内に報告されていたことと合理的一貫性がみられる。

症例集積のうち10例で併用薬が記載されており、併用薬を使用していた症例の多くで、患者はdelamanidを結核の治療を適応として使用していたか、または適応が不明であった。10例のうち6例で使用されていた併用薬の製品概要(SmPC)^Uには多くの場合、「睡眠障害および幻覚」に関連する用語が記載されていた。併用薬は、これらの症例の評価を複雑にする一方、予防薬として使用していた患者の報告の中には、原因因子となり得るような併用薬を使用していなかった症例もあった。

^R positive dechallenge: 医薬品の使用中止により有害反応が消失または軽減すること(訳注)

^S negative rechallenge: 医薬品の使用再開後に有害反応が再発しないこと(訳注)

^T Time to onset

^U Summary of product characteristics

◇文献/製品表示

今回の評価の実施中に、delamanidのSmPCに「睡眠障害および幻覚」が新たに追加された⁶⁾。SOCの”psychiatric disorders (精神疾患)”の下位分類である、不眠症を含む”Sleep disorders and disturbances”が、非常に高頻度の(”very common”), ”Hallucination”が高頻度の(”common”)有害事象として記載されている。小児集団で報告されている有害事象は、成人と同じと予想されている³⁾。しかしながら、表1で示すように、「睡眠障害および幻覚」について年齢で層別した不均衡分析によれば、唯一、2～11歳の年齢層では統計的に有意な正の不均衡値が報告されており、この年齢層が今回の症例集積における報告の多数を占めていた。同様に、幻覚の発生率は小児で5.4%と報告されていたのに対し、成人では1%であった。さらに、今回の症例集積では、報告の多くが臨床試験から得られたものであり、それ故に報告が促進された可能性があり、それは不均衡報告の計算に影響を与え得るものである。

◇結論

睡眠障害は小児でよくみられるものであり、医薬品の副作用との判別が困難である。しかしながら、睡眠障害(幻覚のみの症例を除く)とdelamanidの使用との間に関連が存在する可能性が示されており、dechallengeがみられた症例もそれを支持している。ただ、rechallengeのあった症例では、再発がなかった。不均衡分析の計算では2～11歳の年齢層でIC値が他と比べて際立っていたが、不均衡の解釈は、併用薬、バックグラウンド発生率、報告の促進などの要因を考慮しつつ、慎重に行うべきである。

表4: VigiBaseにおけるdelamanid関連の小児での「睡眠障害および幻覚」症例報告の特徴

症例番号	年齢/性別	被疑薬(S) ^v または併用薬(C) ^w	1日用量(mg)	適応	有害反応(太字はMedDRA PT)	発症までの日数(TTO) ^t	症状の持続期間(日数)	Dechallenge/Rechallenge	転帰
1	4/女	Delamanid (S), Ascorbic acid/ Zinc (C)	50	予防	覚醒時幻覚	1日	3日	Positive dechallenge	回復
2	6/男	Delamanid (S)	50	予防	覚醒時幻覚, 睡眠不足	9日	6日(覚醒時幻覚) 14日(睡眠不足)	Positive dechallenge/ Negative rechallenge	回復
3	11/女	Delamanid (S)	150	予防	幻覚	0日	26日	Positive dechallenge	回復
4	9/女	Delamanid (S)	100	予防	覚醒時幻覚, 不眠症	2日	8日(覚醒時幻覚) 13日(不眠症)	Positive dechallenge	回復

^v suspected drug^w concomitant drug

5	6/女	Delamanid (S)	100	予防	覚醒時幻覚	19日*	26日	Positive dechallenge	回復
6	5/女	Delamanid (S), Levofloxacin, Linezolid, Clofazimine (すべてC)	50	治療	睡眠障害	8日	-	-	回復
7	7/女	Delamanid (S)	100	予防	異常行動, 幻視, 激越, 不眠症, 不安, 製品使用過程における誤った技法	3日	-	Positive dechallenge	回復
8	13/女	Delamanid (S)	200	予防	幻聴	14日	25日	Positive dechallenge	回復
9	7/男	Delamanid (S), Ascorbic acid/ Zinc (C)	100	予防	幻視, 異常な夢, 睡眠の質低下, 不眠症, 頭痛	8日	3日	Positive dechallenge/ Negative rechallenge	回復
10	3/女	Delamanid (S), Bedaquiline fumarate (S)	100	-	幻覚, 睡眠障害, 神経過敏	125日	-	-	軽快
11	5/女	Delamanid (S), Bedaquiline fumarate, Clofazimine (いずれもC)	25	-	睡眠障害, 恐怖, 幻覚	7日	-	-	回復
12	7/女	Delamanid (S), Clofazimine, Linezolid, Bedaquiline (すべてC)	100	-	幻覚	8日	-	-	回復
13	4/男	Delamanid (S), Bedaquiline (S), Clofazimine (S), Cycloserine (S), およ びLinezolid (S)	100†	治療	製品使用の問題, 不眠症	0日	-	-	回復
14	13/女	Delamanid (S), Clofazimine (S), Cycloserine (S), およ びLinezolid (S)	200	治療	覚醒時幻覚, 恐怖, 製品使用の問題, 頭痛, 悪心	45日	2日	-	回復
15	3/女	Delamanid (S), Levofloxacin(S), Terizidone (S), Ethambutol, Ethionamide, Aminosalicic acid, Pyrazinamide, Lidocaine/ Prilocaine, Heparin, Iron (すべてC)	50	治療	幻覚	4日	55日	-	回復

16	9/女	Delamanid (S), Pyrazinamide, Ethambutol, Amoxicillin trihydrate/ Clavulanate potassium (すべてC)	100	治療	混合性幻覚	3日	7日	Positive dechallenge	回復
----	-----	---	-----	----	-------	----	----	-------------------------	----

* 発症の19日前から治療を開始したが、開始2日目から9日間治療を中断。治療を再開して7日後に症状が発現した。

† 用量を50 mg/日に減量したと記載されていたが、タイムラインは不明。

太字は“sleep disorders and hallucinations”の検索時に含めたMedDRA PT (基本語)を示す。

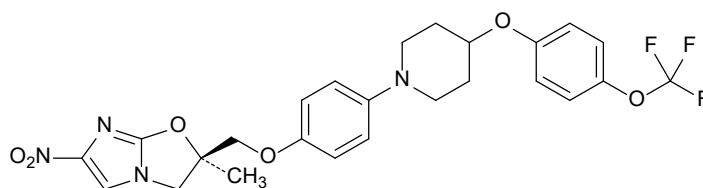
文献および関連資料 (抜粋)

- 1) WHO. Global Tuberculosis Report 2022 [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>
- 2) Dodd PJ, Sismanidis C, Seddon JA. Global burden of drug-resistant tuberculosis in children: a mathematical modelling study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2016 Oct;16(10):1193–201.
- 3) Jenkins HE, Yuen CM. The burden of multidrug-resistant tuberculosis in children. *int j tuberc lung dis*. 2018 May 1;22(5):3–6.
- 4) Liu Y, Matsumoto M, Ishida H, Ohguro K, Yoshitake M, Gupta R, et al. Delamanid: From discovery to its use for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB). *Tuberculosis*. 2018 Jul;111:20–30.
- 5) Li Y, Sun F, Zhang W. Bedaquiline and delamanid in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Promising but challenging. *Drug Dev Res*. 2019 Feb;80(1):98–105.
- 6) EMA. Delyba [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2022 Sep 30]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/delyba>
- 7) WHO. Use of delamanid in children and adolescents with multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis: information note [Internet]. [cited 2024 Jan 6]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074309>
- 8) WHO consolidated guidelines on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detailredirect/9789240046764>
- 9) WHO operational handbook on tuberculosis: module 5: management of tuberculosis in children and adolescents [Internet]. [cited 2022 Dec 6]. Available from: <https://www.who.int/publications-detailredirect/9789240046832X>
- 10) Dodd PJ, Mafirakureva N, Seddon JA, McQuaid CF. The global impact of household contact management for children on multidrug-resistant and rifampicin-resistant tuberculosis cases, deaths, and health-system costs in 2019: a modelling study. *Lancet Glob Health*. 2022 May 18;10(7):e1034–44

※すべての文献および関連資料(1~31)は本記事の原文[WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2024](#)のp.21~23を参照。

薬剤情報

- ◎Delamanid [デラマニド, ニトロ-ジヒドロイミダゾ-オキサゾール誘導体, 結核化学療法薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Levofloxacin [レボフロキサシン水和物, Levofloxacin Hydrate (JP), ニューキノロン抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Bedaquiline [ベダキリンフマル酸塩, Bedaquiline Fumarate, ジアリルキノリン系薬, 結核化学療法薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Clofazimine [クロファジミン, 抗ハンセン病薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Cycloserine [サイクロセリン (JP), 抗結核性抗生物質] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Linezolid [リネゾリド, オキサゾリジノン系合成抗菌薬] 国内: 発売済 海外: 発売済
- ◎Terizidone [抗結核薬] 海外: 発売済



Delamanid

以上

連絡先

医薬安全科学部第一室: 青木 良子