

ベダキリンの使用について

平成30年1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を含む注射製剤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以降長く新しい薬が承認されない状況が続いていたが、リファブチンが2008年に、また1980年代から使用されていたニューキノロン剤のうちレボフロキサシンが2015年に抗結核薬として承認された。さらに、多剤耐性肺結核治療薬としては2014年にデラマニドが承認されるなど、新たな抗結核薬の開発が進められている。このうちベダキリンは米国では2012年12月に承認され、CDCが使用指針¹⁾を、また、WHOは2013年6月に使用の指針を発表²⁾した。新たなエビデンスをもとにWHOは2016年に再評価を行っている³⁾が、大きな変更は見られていない。

日本においても、ベダキリンが使用可能となるにあたり、ベダキリン単剤使用を行うと高率に治療失敗および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癒の機会が失われる危険性がある。抗結核薬としては、現在承認されている抗結核薬⁴⁾の他、現在結核薬としては承認されていないが抗結核作用が明らかになりネゾリド⁵⁾、WHOが抗結核薬としての再評価を行っているクロファジミン⁶⁾、など薬剤は多数あるように見えるが、それら抗結核薬の感受性を保つためには複数の感受性薬剤を併用することが基本であり、特に残された感受性薬が少ない多剤耐性結核治療ではきわめて重要であり、抗結核薬の使用に際しては適切かつ厳重な管理が必要である。よって、ベダキリンの日本における発売承認に際し、この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ベダキリンは多剤耐性肺結核の、既存の他の二次薬との併用薬として申請されているが、現在使用中の薬剤の中でもデラマニドとの併用などまだ情報が不十分であることに加え、今後、開発、上市されるであろう新しい抗結核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ベダキリンの適応症は多剤耐性肺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、多剤耐性肺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

ベダキリンは、結核治療を目的として開発された新規のATP合成酵素活性阻害剤で、抗酸菌一般に対する活性があるとされる。用法・用量は1回100mgの錠剤を治療開始後14日間は4錠ずつ1日1回、15日目以降は2錠を週3回48~72時間あけて内服する。治療期間について治験では6カ月を超える経験は限られている。CYP3A4の代謝を受けるので、リファンピシン、アゾール系抗真菌薬等との併用時に血中濃度への影響を考慮する必要があるが、通常は多剤耐性肺結核に用いるので、リファンピシンと併用はしない。

ベダキリン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、および肝障害が多いことが報告されており^{1)~3)}、特に、代謝物の半減期が長いため中止後もQT延長の改善には月単位かかることが報告されている。また、臨床治験では対照群に比して有意に死亡例が多く見られたが、その原因については薬剤によるものであるかどうかははっきりしないとされ、臨床報告では異常な死亡の増加は報告されていない³⁾。肝機能検査および心電図検査は使用中少なくとも月1回以上行い、特に心電図検査は使用終了後6カ月後まで経過観察するとともに、他のQT延長をきたす可能性がある薬剤（結核治療においてはデラマニド、フルオロキノロン、クロファジミンなど）との併用には注意を要する。交差耐性については、クロファジミンとの交

差耐性の可能性があるといわれている。

3. ベダキリン併用による多剤耐性肺結核の治療の原則について

日本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⁷⁾。①投与可能な感受性のある薬
剤を最低でも3剤、可能であれば4～5剤を菌陰性化後
6カ月投与し、その後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1剤のみを他の
薬剤に換えることは、事実上新たな薬剤による単独療法
となり、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には一挙に複数の有
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)、エタンブトール (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)、デラマニド
(DLM) 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お
よび類似薬である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4～5剤、最低3剤以上使用する。

ベダキリンの多剤耐性肺結核への使用方法について
は、WHOの2016年の薬剤耐性結核ガイドラインでは、
ベダキリンはデラマニドとともに、Group D2薬に分類さ
れた⁶⁾。Group Aがフルオロキノロン、Group Bが二次注
射薬でカナマイシンなど、Group Cが他の主要二次薬で、
エチオナミド、サイクロセリン、リネゾリド、クロファ
ジミンである。Group Dは、主要二次薬ではなく、Group
A～Cの薬が耐性などで使用できない際にアドオンする
薬剤としての位置付けである。現時点では暫定的な推奨
であり、今後の治療成績の集積に伴ってその位置付けは
変化していくことが予想される。

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、多剤耐
性肺結核薬であるベダキリンもしく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、多剤耐性肺
結核薬であるベダキリンもしくは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剤目として多剤耐性肺結核薬であるベダキリンもしく
は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。この場合に、ベダキリンおよびデラマニドの併
用については、治験においては経験がないが、実際に使
用してみたとの経験は各国で報告されつつある。いずれ
もQT延長の有害事象が報告されており、耐性化と並ん
で有害事象についても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
効性について日本結核病学会治療委員会で推奨⁷⁾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、WHOの耐性
薬の分類ではC)、カプレオマイシン (カプレオマイシ
ン感受性例、WHOの耐性薬の分類ではB)、およびチオ
アセタゾン (Tb1、過去同薬未使用例、WHOの耐性薬の
分類ではD3)、および日本で承認されたことはない薬で
あるがWHOがC系統の薬として承認しているリネゾリ
ドおよびクロファジミンについては、それぞれ未使用例
での使用は、上記既存薬と同様に有効薬と考えてよいも
のと考ええる。ただし、モキシフロキサシン、レボフロキ
サシンを高用量で用いる場合、クロファジミンについて
はいずれもQT延長の危険について考慮が必要であり、
心電図による定期的な検討をより慎重に行う必要がある。
なお、AMPC/CVAと併用するメロペネムまたはイ
ミペネムシラスタチン等については、使用根拠に乏しく
現在のところ、日本結核病学会は推奨していない。

(5) 多剤耐性肺結核薬であるベダキリンとデラマニド
のいずれかを使用する場合、いずれを使用すべきかにつ
いては、現在のところ決まった方針はない。ただし、ベ
ダキリンでは肝障害の頻度が高いことから肝障害を有す
る症例においてはデラマニドが優先する。また、ベダキ
リンの代謝物の半減期が長いことから、ベダキリンに引
き続いてデラマニドを使用した場合、同時使用でなくて
もQT延長の危険が高まる危険がある。一方、デラマニ
ドに引き続いてベダキリンを使用する場合については、
治験での経験がないが、デラマニドの半減期および代謝
物の半減期を考慮し、特に変更後10日ほどの早期の間
については、QT延長に注意する必要がある。

妊婦への使用については治験および臨床経験での症例
が少ないため、現在のところ、添付文書では、

1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、使
用上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ
投与すること

2) 授乳婦に投与する時は授乳を中止させることとされており、注意を要する。

小児への使用については、添付文書では「低出生体重児、新生児、乳児、幼児に対する安全性は確立していないことから、症例ごとの判断が必要となるであろう。

他の疾患を有する者への使用について現実的には、すでにHIV陽性者にもかなり投与されている⁹⁾。

4. 適正使用のための条件

デラマニドと同様、ベダキリン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2つを満たすことが求められる。症例の適否判断について、現在デラマニドについては、ウェブからの登録による「デルティバ（デラマニドの商品名）適格性確認システム」が開設されており、デラマニドの使用にあたっては、このシステムに登録して審査を受けることが必須となっている。ベダキリンについてもデラマニドと同様の適否判断のシステムを作成する予定であり、適正使用が必要である。

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日本結核病学会抗酸菌検査法検討委員会あるいは結核研究所による薬剤感受性検査の外部精度評価で適切に検査が行われている検査室、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」）ができていないこと。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ないこと。③多剤耐性肺結核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肺結核症の患者を隔離する陰圧病室があること。④多剤耐性肺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肺結核であり、多剤耐性肺結核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. ベダキリン併用による多剤耐性肺結核の治療の原則」(1)～(4)に基づいてベダキリンを使用した場合の治療成功可能性とベダキリン

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
- 肝機能検査所見

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、ベダキリンを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ベダキリン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限られている。ベダキリン、その代謝物の半減期は6カ月と長く、長期使用の経験が限られていることより有害事象の頻度が増える可能性に注意する必要があるが、現状の少数例の臨床報告では6カ月を超える治療に伴う有害事象については認容できる範囲としている⁹⁾。しかし、治療失敗の危険が高い例において、長く使用することにより有害事象の危険が高まることと使用期間を短くするがゆえに治療失敗耐性化の危険の両者の比較考量が必要であるため、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. ベダキリンの有用性についての検討

ベダキリン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いくことが必要である。ベダキリン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
- ベダキリン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，肝機能所見を含む）
- 外科治療の有無

6. おわりに

デラマニドに続いてベダキリンは，日本でも多剤耐性肺結核を適応疾患として承認されたが，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。ベダキリン使用を検討する場合には本使用指針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お願いしたい。

〔文 献〕

- 1) Mase S, Chorba T, Lobue P, et al.: Provisional CDC Guidelines for the Use and Safety Monitoring of Bedaquiline Fumarate (Sirturo) for the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis. *MMWR*. 2013 ; 62 (RR09) : 1-12.
- 2) World Health Organization: The use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis Interim policy guidance. WHO/HTM/TB/ 2013. 62013 ; ISBN 978 9 241 505482. WHO, Geneva.
- 3) World Health Organization: Report of the Guideline Development Group Meeting on the use of bedaquiline in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis A review of available evidence (2016). WHO/HTM/TB/2017. 01 ; 2017. (2017年7月19日下記より閲覧) http://www.who.int/tb/publications/2017/GDGRreport_Bedaquiline/en/
- 4) 結核医療の基準（厚生労働省，平成28年1月29日改正）
- 5) Lee M, Lee J, Carroll MW, et al.: Linezolid for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med*. 2012 ; 367 : 1508-18.
- 6) World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis 2016 update. WHO/HTM/TB/2016.04 ISBN978 9 241549639. WHO, Geneva.
- 7) 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.
- 8) Borisov SE, Dheda K, Enwerem M, et al.: Effectiveness and safety of bedaquiline-containing regimens in the treatment of MDR- and XDR-TB: a multicentre study. *Eur Respir J*. 2017 ; 49 (5) pii: 1700387. doi: 10.1183/13993003.00387-2017. Print 2017 May.
- 9) Guglielmetti L, Jaspard M, Le Dû D, et al.: Long-term outcome and safety of prolonged bedaquiline treatment for multidrug-resistant tuberculosis. *Eur Respir J*. 2017 ; 49 (3) pii: 1601799. doi: 10.1183/13993003.01799-2016. Print 2017 Mar.

日本結核病学会治療委員会

委員長	齋藤 武文				
委員	網島 優	高橋 洋	石井 芳樹	桑原 克弘	
	加藤 達雄	露口 一成	山岡 直樹	泉川 公一	
	重藤えり子	石井 幸雄	近藤 康博	佐々木結花	
	吉山 崇				