

使用の制限あり

日本標準商品分類番号

876222

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成[一部2018(2019年更新版)に準拠]

結核化学療法剤

サチュロ[®]錠 100mgSirturo[®] 100mg tablets

剤形	白色の素錠
製剤の規制区分	劇薬、処方箋医薬品(注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	ベダキリンフマル酸塩(ベダキリンとして) 1錠中120.89mg(100mg)含有
一般名	和名：ベダキリンフマル酸塩(JAN) 洋名：Bedaquiline Fumarate(JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2018年1月19日 薬価基準収載年月日：2018年4月18日 発売年月日：2018年5月8日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：ヤンセンファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ヤンセンファーマ株式会社 メディカルインフォメーションセンター 当社製品について：0120-183-275 担当MRへの連絡・資材請求：0120-118-512 (土・日・祝日および会社休日を除く) 医療関係者向けサイト： https://www.janssenpro.jp

本IFは2023年3月改訂(第1版)の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。
最新の「使用上の注意」の改訂のお知らせは2次元コードよりご覧ください。

IF利用の手引きの概要―日本病院薬剤師会―

1.医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書(以下、添付文書と略す)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬と略す)学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」(以下、IFと略す)の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること(e-IF)が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、(独)医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ(<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>)から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2.IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IFの様式]

①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体(図表は除く)で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。

②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。

③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IFの作成]

①IFは原則として製剤の投与経路別(内用剤、注射剤、外用剤)に作成される。

②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。

③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。

④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。

⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」(以下、「IF記載要領2013」と略す)により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IFの発行]

①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。

②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。

③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果(臨床再評価)が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3.IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4.利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

- 1. 開発の経緯 1
- 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 1

II. 名称に関する項目

- 1. 販売名 2
- 2. 一般名 2
- 3. 構造式又は示性式 2
- 4. 分子式及び分子量 2
- 5. 化学名(命名法) 2
- 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 2
- 7. CAS登録番号 2

III. 有効成分に関する項目

- 1. 物理化学的性質 3
- 2. 有効成分の各種条件下における安定性 3
- 3. 有効成分の確認試験法 3
- 4. 有効成分の定量法 3

IV. 製剤に関する項目

- 1. 剤形 4
- 2. 製剤の組成 4
- 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 4
- 4. 製剤の各種条件下における安定性 4
- 5. 調製法及び溶解後の安定性 4
- 6. 他剤との配合変化(物理化学的変化) 4
- 7. 溶出性 4
- 8. 生物学的試験法 4
- 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 4
- 10. 製剤中の有効成分の定量法 5
- 11. 力価 5
- 12. 混入する可能性のある夾雑物 5
- 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 5
- 14. その他 5

V. 治療に関する項目

- 1. 効能又は効果 6
- 2. 効能又は効果に関連する注意 6
- 3. 用法及び用量 6
- 4. 用法及び用量に関連する注意 6
- 5. 臨床成績 7

VI. 薬効薬理に関する項目

- 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 24
- 2. 薬理作用 24

VII. 薬物動態に関する項目

- 1. 血中濃度の推移・測定法 31
- 2. 薬物速度論的パラメータ 35
- 3. 吸収 35
- 4. 分布 35
- 5. 代謝 36
- 6. 排泄 40

7. トランスポーターに関する情報	40
8. 透析等による除去率	40
VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
1. 警告内容とその理由	41
2. 禁忌内容とその理由	41
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	41
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	41
5. 重要な基本的注意とその理由	41
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	43
7. 相互作用	44
8. 副作用	45
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	47
10. 過量投与	47
11. 適用上の注意	48
12. その他の注意	48
IX. 非臨床試験に関する項目	
1. 薬理試験	49
2. 毒性試験	50
X. 管理的事項に関する項目	
1. 規制区分	54
2. 有効期間又は使用期限	54
3. 貯法・保存条件	54
4. 薬剤取扱い上の注意点	54
5. 承認条件等	54
6. 包装	54
7. 容器の材質	54
8. 同一成分・同効薬	54
9. 国際誕生年月日	54
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	55
11. 薬価基準収載年月日	55
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	55
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	55
14. 再審査期間	55
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	55
16. 各種コード	55
17. 保険給付上の注意	55
XI. 文献	
1. 引用文献	56
2. その他の参考文献	58
XII. 参考資料	
1. 主な外国での発売状況	59
2. 海外における臨床支援情報	63
XIII. 備考	
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報	65
2. その他の関連資料	65

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

サチュロ[®]（一般名：ベダキリンフマル酸塩：以下、本剤）は、Tibotec社（現Janssen Research & Development社）が創製したジアリルキノリン系の抗結核薬である。*Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) のアデノシン5'-三リン酸(ATP)合成酵素を特異的に阻害し、増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す¹⁾。また、本剤の抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的であることが認められている^{2, 3)}。

米国では多剤耐性結核菌(MDR-TB: multidrug resistant-tuberculosis)による肺結核の新規治療薬として承認申請を行い、米国食品医薬品局(FDA)によるFast Track及び優先審査指定のもと、2012年12月に迅速承認された。欧州においても、2014年3月に条件付き*承認された。2020年9月現在、本剤はMDR-TB肺結核に対する多剤併用療法の1剤として世界65の国又は地域で承認されている。

承認に先立ち、国内では2015年9月に希少疾病用医薬品の指定を受けた。そして、MDR-TB肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(TBC2001試験)及び海外第Ⅱ相試験(C208試験)、MDR-TB肺結核患者(超多剤耐性肺結核患者を含む)を対象とした海外第Ⅱ相試験(C209試験)の結果より、本剤は「本剤に感性の結核菌」の適応菌種、「多剤耐性肺結核」の適応症で2018年1月に製造販売承認を取得した。

*：欧州医薬品庁(EMA)の規則(EC)726/2004 第14(7)項に基づく条件付き販売承認であり、本剤を含むレジメンと含まないレジメンを比較した場合の本剤の有効性及び安全性に関する追加データを検討する(第Ⅲ相検証試験)ことが承認条件となっている。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 本剤（一般名：ベダキリンフマル酸塩）は、MDR-TBに殺菌的に作用するジアリルキノリン系の抗結核薬である(*in vitro*)。(Ⅳ. 2. (1))
- (2) 本剤は*M. tuberculosis*のATP合成酵素を特異的に阻害することで、増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示す(*in vitro*)。(Ⅳ. 2. (1))
- (3) 日本人のMDR-TB肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(TBC2001試験)[中間解析]において、発育インジケータ付き液体培地(MGIT: mycobacteria growth indicator tube)及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間は14又は15日であった。(Ⅴ. 3. (2) 1))
- (4) MDR-TB肺結核患者を対象とし、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験である海外第Ⅱ相試験(C208試験 stage 2)において、MGITによる喀痰培養陰性化までの時間(中央値)は、本剤群83日及びプラセボ群125日であり、統計学的な優越性が検証された[ハザード比(95%CI): 2.44(1.57, 3.80)、 $p < 0.0001$ 、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量としたCox比例ハザードモデル]。24週時のMGITによる喀痰培養陰性化率は、本剤群78.8%(52/66例)及びプラセボ群57.6%(38/66例)であり、統計学的な有意差が認められた($p=0.008$ 、投与群を共変量としたロジスティック回帰モデル)。(Ⅴ. 3. (2) 2))
- (5) MDR-TB肺結核患者(超多剤耐性肺結核患者を含む)を対象とした海外第Ⅱ相試験(C209試験)において、MGITによる喀痰培養陰性化までの時間(中央値)は57日、24週時のMGITによる喀痰培養陰性化率は79.5%(163/205例)であった。(Ⅴ. 3. (2) 3))
- (6) MDR-TB肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験において、副作用(臨床検査値の異常を含む)は6例中3例(50%)に認められた。副作用は、肝機能異常1例(16.7%)、血沈亢進1例(16.7%)、ざ瘡1例(16.7%)であった(承認時)。

MDR-TB肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験において、副作用(臨床検査値の異常を含む)は335例中166例(49.6%)に認められた。主な副作用は、悪心61例(18.2%)、関節痛57例(17.0%)、頭痛44例(13.1%)、嘔吐41例(12.2%)であった(承認時)。

なお、重大な副作用として、QT延長、肝機能障害が報告されている。(Ⅷ. 8. (2))

詳細については、電子添文の副作用及び臨床成績の項の安全性の結果を参照すること。

- (7) 使用できる医師・医療機関・薬剤師・薬局等の制限、流通管理

本剤に対する耐性菌発現防止及び適正使用の推進のため、本剤投与はヤンセンファーマが行うRAP (Responsible Access Program)の適格性確認システムに登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこととされている。また、適格性を確認の上、薬剤を納入するため、流通管理を行う。(Ⅷ. 1)

「X. 管理的事項に関する項目 5.承認条件等」の項及び「XIII. 備考」の項を参照のこと。

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

サチュロ[®]錠100mg

(2) 洋名

SIRTURO[®]Tablets

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ベダキリンフマル酸塩(JAN)

(2) 洋名(命名法)

Bedaquiline Fumarate(JAN)

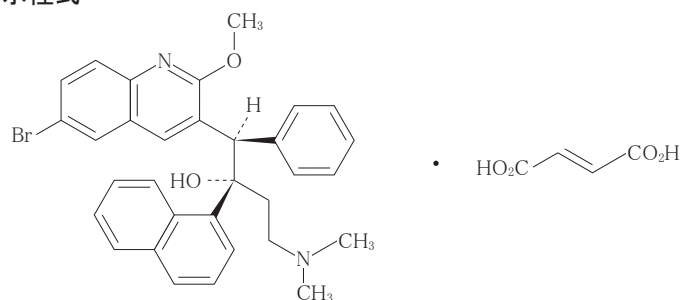
bedaquiline(INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

構造式：



4. 分子式及び分子量

分子式： $C_{32}H_{31}BrN_2O_2 \cdot C_4H_4O_4$

分子量：671.58

5. 化学名(命名法)

(日本名)

(1*R*,2*S*)-1-(6-ブromo-2-メトキシキノリン-3-イル)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ナフタレン-1-イル)-1-フェニルブタン-2-オールーフマル酸塩(JAN)

(英名)

(1*R*,2*S*)-1-(6-Bromo-2-methoxyquinolin-3-yl)-4-(dimethylamino)-2-(naphthalen-1-yl)-1-phenylbutan-2-ol monofumarate(JAN)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

会社又は研究所コード：R403323、JNJ-16175328-AEP、TMC207

7. CAS登録番号

845533-86-0

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の粉末

(2) 溶解性

水 0.007 (g/100mL)

エタノール 2.4 (g/100mL)

2-プロパノール 0.64 (g/100mL)

メタノール 14 (g/100mL)

アセトニトリル 0.38 (g/100mL)

(3) 吸湿性

非吸湿性

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

210℃ (分解)

(5) 酸塩基解離定数

pKa₁ : 9付近 pKa₂ : 1付近 (いずれも類縁体の測定値より外挿して算出)

(6) 分配係数

logP

1-オクタノール/水 : 低溶解性のため測定せず

(7) その他の主な示性値

旋光性あり

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	低密度ポリエチレン袋(二重)及びカード ボードドラム	48カ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6カ月	変化なし

測定項目 : 性状、類縁物質、粒子径、含量

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

販売名	サチュロ [®] 錠100mg		
色・剤形	白色の素錠		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	直径(mm)	厚さ(mm)	重量(mg)
	11.0	4.1	460

(2) 製剤の物性

該当しない

(3) 識別コード

T207

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定なpH域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量

1錠中ベダキリンフマル酸塩を120.89mg(ベダキリンとして100mg)含有

(2) 添加物

乳糖水和物、結晶セルロース、トウモロコシデンプン、クロスカルメロースナトリウム、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、ポリソルベート20

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性⁷¹⁾

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	PTP(延伸ポリアミド/アルミニウム/ポリ塩化ビニルフィルム及び紙/アルミニウム)包装	36カ月	変化なし
加速試験	40℃/75%RH		6カ月	変化なし

測定項目：性状、分解生成物、溶出性、含量

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

7. 溶出性

試験方法：回転バスケット法

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

合成不純物、光分解物

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

〔適応菌種〕

本剤に感性の結核菌

〔適応症〕

多剤耐性肺結核

(解説)

多剤耐性肺結核患者を対象とした海外後期第Ⅱ相試験(C208試験^{4,6)}及びC209試験^{7,8)}及び日本人の多剤耐性肺結核患者を対象とした国内第Ⅱ相試験(TBC2001試験⁹⁾)において、本剤の有効性及び安全性が認められた。以上の結果に基づき、本剤の効能又は効果を設定した。

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法及び用量は、「効能又は効果」の設定根拠となった臨床試験(「V.1.効能又は効果」の項を参照のこと)に基づき設定した。

海外後期第Ⅱ相試験(C208試験^{4,6)}及びC209試験^{7,8)}で用いた本剤の用法・用量は、非臨床試験での安全性及び微生物学的データ、並びに本剤の海外臨床試験の安全性、有効性及び薬物動態の成績に基づいて設定した。

非臨床試験成績から、C208試験の開始用量として、健康被験者を対象とした第Ⅰ相試験(CDE-102試験¹⁰⁾、C104試験¹¹⁾及びC109試験¹²⁾で本剤を反復投与した際の最高用量であり、良好な忍容性が認められ、線形性の薬物動態を示した「本剤400mgを1日1回で2週間投与」が選択された。

C208試験 stage 1⁴⁾では、用法・用量として、維持期として血漿中ベダキリン濃度を600ng/mL以上に維持するために「本剤400mgを1日1回で2週間投与、その後200mgを週3回で6週間投与」を選択した。また、ラットで行った毒性試験の結果、間欠投与(20mg/kg/日週2回投与)の忍容性は、連日投与(5mg/kg/日)の忍容性と同程度であり良好であったことから、より長期間投与される可能性があることを考慮し、忍容性を良好に保つために週3回投与が選択された。

本剤又はプラセボ投与期を24週間に設定したC208試験 stage 2^{5,6)}及びC209試験^{7,8)}では、「最初に本剤400mgを1日1回で2週間投与し、その後200mgを週3回で48時間以上の間隔をあけ、22週間投与」の用法・用量で、多剤耐性結核による肺結核患者に本剤を結核治療薬と併用投与した。その結果、米国をはじめとする本剤の既承認国での承認用法・用量は「最初に本剤400mgを1日1回で2週間投与し、その後200mgを週3回で48時間以上の間隔をあけ、22週間投与」となっており、この用法・用量はWHO暫定ガイダンス(The use of bedaquiline in the treatment of multidrug resistant tuberculosis)でも推奨されている。

なお、外国人健康成人を対象とした試験(C108試験¹³⁾)で外国人健康成人に本剤(素錠)100mgを食直後に投与したとき、血漿中ベダキリンの平均曝露量(C_{max} 及びAUC)は空腹時に比してそれぞれ2.6倍及び2.0倍であり、これらの結果から、良好な吸収及び十分な血漿中ベダキリンの曝露量を得るために本剤の用法・用量は食直後投与と規定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性(耐性)を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬3剤以上に本剤を上乗せして併用すること。
- 7.2 本剤の投与期間は原則として6ヵ月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

(解説)

7.1 「結核医療の基準〔平成21年1月23日付厚生労働省告示第16号(平成28年1月29日改正)〕」では、投与可能な感受性のある薬剤3剤以上と併用して治療を行うことを推奨している。

7.2 承認時までの海外後期第Ⅱ相試験成績より、米国を初めとする海外既承認国における本剤の投与期間は24週に設定されており、本剤の投与期間は原則として24週間である。一方、国内臨床試験では被験者の喀痰陰性化が確認され、かつ設定した下記延長基準^{*1}のいずれかを満たした被験者に対して24週を超える投与(最長総投与期間は48週間)を許容したが、24週を超える投与例は限られている。多くの既存抗結核薬に耐性の患者で治癒的投与を目的として24週を超える投与が必要と考えられる場合には、患者ごとに評価し、厳格な安全性監視のもとで投与すること。なお、国内臨床試験における本剤の総投与期間は最長48週であった。

- *1：・被験者の分離株が治療期開始時には感受性であった結核治療薬の多くに耐性となり、パラミノサリチル酸又はサイクロセリンのような効果の弱い薬剤1～2剤だけが有効な場合、及び/又は治療中に生じた有害事象による中止のため感受性のある十分な数の結核治療薬を構成することができなくなった場合
・第20週～第24週(第20週及び第24週を含む)に初めて、被験者の喀痰陰性化が認められた場合

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

○：評価資料

試験名	phase	対象	有効性	安全性	薬物動態	概要
C208試験 stage1 ⁴⁾	第Ⅱb相	外国人 喀痰塗抹陽性の MDR-TB肺結核患者 47例	○	○	○	Stage別プラセボ対照ランダム化二重 盲検比較試験 (海外データ)
C208試験 stage2 ^{5), 6)}	第Ⅱb相	外国人 喀痰塗抹陽性の MDR-TB肺結核患者 160例	○	○	○	Stage別プラセボ対照ランダム化二重 盲検比較試験 (海外データ)
C209試験 ^{7), 8)}	第Ⅱb相	外国人 喀痰塗抹陽性の MDR-TB肺結核患者 233例	○	○	○	非盲検単群試験 (海外データ)
TBC2001試験 ⁹⁾	第Ⅱ相	日本人 MDR-TB肺結核患者 6例	○	○	○	非盲検単群試験 (国内)

MDR-TB：multidrug resistant tuberculosis；多剤耐性結核(菌)

少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核(菌)

(2) 臨床効果

1) 非盲検単群試験(国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験)⁹⁾

多剤耐性肺結核を有する日本人患者(6例)を対象に、結核治療薬^{*}に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回投与した(有効性解析対象例：本剤投与4例)。喀痰培養陰性化までの時間は14又は15日(MGIT及び小川培地)であり、24週時の喀痰培養陰性化率は100%(4/4例、MGIT及び小川培地)であった。

*結核治療薬：ピラジナミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシン、エチオナミド、サイクロセリン、パラミノサリチル酸、アミカシン^{注)}、レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン剤等(アモキシシリン・クララン酸^{注)}、リネゾリド^{注)}及びクロファジミン^{注)}を含む)を投与した。なお、本試験の結核治療薬は治験担当医師が「結核医療の基準」の見直し-2014年及び結核診療ガイドライン改訂第2版(日本結核病学会)、あるいは治験実施施設における試験実施時点の実地医療に準拠して患者ごとに選定した。

注)国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核は含まれていない。

国内で承認されている効能・効果

- ・アミカシン：敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎
- ・アモキシシリン・クララン酸：表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎
- ・リネゾリド：1.敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、2.各種感染症
- ・クロファジミン：ハンセン病

2) プラセボ対照ランダム化二重盲検比較試験(海外第Ⅱ相試験：C208試験 stage 2)^{5, 6)}

多剤耐性肺結核患者を対象に、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。結核治療薬(カナマイシン、オフロキサシン*、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone(国内未発売))に加えてプラセボ又は本剤400mgを1日1回投与(投与開始後2週間)し、その後22週間はプラセボ又は本剤200mgを週3回投与した(有効性解析対象例：本剤群66例、プラセボ群66例)。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間(中央値)は、本剤群83日及びプラセボ群125日であり、統計学的な有意差が認められた[治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量としたCox比例ハザードモデル、ハザード比(95% CI)：2.44(1.57；3.80)、 $p<0.0001$]。また、24週時の喀痰培養陰性化率は、本剤群78.8%(52/66例)及びプラセボ群57.6%(38/66例)であった。

また、QTcF間隔の延長が認められ、変化量の平均値は第1週時に本剤群9.9ms、プラセボ群3.5msであった。本剤による24週の治療期間におけるQTcF間隔の最大平均増加量は、15.7ms(18週目)であった。プラセボ群におけるQTcF間隔の最大平均増加量は、6.2ms(18週目)であった。

*オフロキサシンの国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核は含まれていない。

国内で承認されている効能・効果：表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾丸炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙囊炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、ハンセン病

3) 非盲検単群試験(海外第Ⅱ相試験：C209試験)^{7, 8)}

多剤耐性肺結核患者(超多剤耐性肺結核患者を含む)を対象に、結核治療薬*に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回投与した(有効性解析対象例：本剤投与205例)。主要評価項目である喀痰培養陰性化までの時間(中央値)は57日、24週時の喀痰培養陰性化率は79.5%(163/205例)であった。

*結核治療薬：参加国の国家結核対策プログラム(NTP)治療ガイドラインに準じて患者ごとに規定

喀痰培養陰性化までの時間の中央値及び喀痰培養陰性化率

	C208試験 stage 2		C209試験	TBC2001試験
	本剤群 66例	プラセボ群 66例	本剤群 205例	本剤群 4例
喀痰培養陰性化までの時間の中央値(日)	83	125	57	14又は15 ^a
24週での喀痰培養陰性化率[% (例数)]	78.8 (52/66)	57.6 (38/66)	79.5 (163/205)	100 (4/4)

a個別値

6. 用法及び用量

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔を空けて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋)

7.2 本剤の投与期間は原則として6ヵ月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。

(3) 臨床薬理試験

1) 忍容性試験

該当資料なし

2) 薬力学試験

該当資料なし

3) QT/QTc評価試験¹⁴⁾

健康成人(44例)において、ランダム化、二重盲検、プラセボ及び陽性(モキシフロキサシン400mg)対照、並行群間試験でQT/QTc間隔に対する、本剤800mg単回投与の影響を検討した。その結果、QTcF間隔のベースラインからの変化量について、記録時点に対応させたベダキリン投与とプラセボ投与の差の90%信頼区間(1.5, 8.9)の上限値は10ms未満であった。

(4) 用量反応探索試験

1) 国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験⁹⁾

目的：日本人のMDR-TB肺結核患者を対象に、多剤薬物療法の中の1剤として本剤を24週間投与したときの安全性及び有効性を検討する。

試験デザイン	多施設共同、非盲検、単群試験													
対象	リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示し、喀痰塗抹陽性のMDR-TB肺結核と診断された日本人患者（新規診断及び治療歴あり）6例													
主な登録基準	1. 本試験開始前6カ月以内に結核診療施設で実施されたスクリーニング検査又は培地培養によるスクリーニング、もしくは本試験開始前2カ月以内に実施された遺伝子検査で、リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す結核菌の感染が確認された、20歳以上の日本人MDR-TB^{*1}肺結核患者 pre-XDR-TB^{*2}及びXDR-TB^{*3}による肺結核患者は、当該患者から得られた結核菌分離株が4剤以上の抗結核薬に対して感受性を示すと推定される場合には組み入れ可 2. スクリーニング期の喀痰検体の抗酸菌（AFB）直接塗抹検査において2+以上の陽性、もしくは試験前3カ月以内の喀痰培養にて<i>M. tuberculosis</i>陽性が確認された患者 *1 MDR-TB：multidrug resistant tuberculosis；多剤耐性結核（菌） 少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核（菌） *2 pre-XDR-TB：pre-extensively drug resistant tuberculosis；pre-超多剤耐性結核（菌） MDR-TBのうち、フルオロキノロン系抗結核薬（フルオロキノロン）又は注射用二次抗結核薬（アミカシン^{注1)}、カナマイシン及びCapreomycin^{注2)}）のいずれか1種類に耐性を示す結核（菌） *3 XDR-TB：extensively drug resistant tuberculosis；超多剤耐性結核（菌） リファンピシン、イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて、注射用二次抗結核薬（アミカシン^{注1)}、カナマイシン及びCapreomycin^{注2)}のいずれか1剤以上）に耐性を示す結核（菌） 注1) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。 注2) 英文字は国内未発売													
主な除外基準	1. 重度の合併症又は健康状態の急激な悪化（免疫不全を含む）が認められる患者 2. 肺外結核の悪化又は重度の症状が認められた患者 3. 薬物治療を要する顕著な不整脈を有し、スクリーニング期のECG検査でQTcF＞450msec等の異常又はそのリスクが認められた患者 4. スクリーニング期の臨床検査で血清電解質が基準下限未満、AST/ALT/ALPが基準上限の3倍を超える等の異常が認められた患者													
試験方法	<table><tr><td>治療期 (24週間)</td><td></td><td>1～2週時： 本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬^{*2}</td></tr><tr><td></td><td></td><td>3～24週時： 本剤200mg週3回食後経口投与（48時間以上の間隔をあける）＋結核治療薬</td></tr><tr><td rowspan="2">フォローアップ期^{*1} (102週間)</td><td>結核治療薬単独投与期 (54～78週間)</td><td>結核治療薬単独投与</td></tr><tr><td>結核無治療追跡調査期 (最短24週間)</td><td>本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし</td></tr></table>			治療期 (24週間)		1～2週時： 本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬 ^{*2}			3～24週時： 本剤200mg週3回食後経口投与（48時間以上の間隔をあける）＋結核治療薬	フォローアップ期 ^{*1} (102週間)	結核治療薬単独投与期 (54～78週間)	結核治療薬単独投与	結核無治療追跡調査期 (最短24週間)	本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし
治療期 (24週間)		1～2週時： 本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬 ^{*2}												
		3～24週時： 本剤200mg週3回食後経口投与（48時間以上の間隔をあける）＋結核治療薬												
フォローアップ期 ^{*1} (102週間)	結核治療薬単独投与期 (54～78週間)	結核治療薬単独投与												
	結核無治療追跡調査期 (最短24週間)	本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし												

スクリーニング期 (1日目以前 2週間以内)	126週間 ^{*1}		
	治療期 (24週間)	フォローアップ期 (最長102週間)	
		結核治療薬単独投与期 (54～78週間)	結核無治療追跡調査期 ^{*3} (最短24週間)

1日目

24週時

126週時

本剤(24週間)

結核治療薬 (最短で喀痰培養陰性化後78週間、最長で本剤投与開始から102週間)^{*2}

本剤投与期

結核治療期

#1 同意撤回例を除き、本剤又は結核治療薬投与又は試験手順を中止する患者は、生存確認フォローアップのためにベースライン後126週間を完了するまで追跡調査を実施することとした。

#2 結核治療薬を喀痰陰性化後少なくとも78週間継続した場合には、治験担当医師等は102週前までに結核治療薬の投与を終了することができる。また、必要があれば、治験担当医師等は結核治療薬を本剤との投与期間も含めて最長102週間投与することができる。

#3 結核無治療追跡調査期の期間は、少なくとも24週間である。結核治療薬を102週前までに終了した場合には、治験担当医師は126週時まで結核無治療追跡調査期の期間を延長することとした。

試験方法 (続き)	*1 オプションケースとして、延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合、治療期の後に本剤200mg週3回投与と結核治療薬を併用投与する延長期(4~24週間)を設けた。その場合、フォローアップ期の結核治療薬単独投与期は30~74週間となる。 #1 同意撤回例を除き、本剤又は結核治療薬投与又は試験手順を中止する患者は、生存確認フォローアップのためにベースライン後126週間を完了するまで追跡調査を実施することとした。 #2 結核治療薬を喀痰陰性化後少なくとも78週間継続した場合には、治験担当医師等は102週前に結核治療薬の投与を終了することができる。また、必要があれば、治験担当医師等は結核治療薬を本剤との投与期間も含めて最長102週間投与することができる。 #3 結核無治療追跡調査期の期間は、少なくとも24週間である。結核治療薬を102週前に終了した場合には、治験担当医師は126週時まで結核無治療追跡調査期の期間を延長することとした。 #4 本剤の総投与期間は、治療期及び延長期の合計で最長48週間とした。 *2 結核治療薬：ピラジナミド、エタンブトール、ストレプトマイシン、カナマイシン、エンビオマイシン、エチオナミド、サイクロセリン、パラアミノサリチル酸、アミカシン^(注)、レボフロキサシン及び他のフルオロキノロン剤等(アモキシシリン-クラブラン酸^(注)、リネゾリド^(注)及びクロファジミン^(注)を含む)を投与した。なお、本試験の結核治療薬は治験担当医師が「結核医療の基準」の見直し-2014年及び結核診療ガイドライン改訂第2版(日本結核病学会)、あるいは治験実施施設における試験実施時点の実地医療に準拠して患者ごとに選定した。 注)国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。 国内で承認されている効能・効果 ・アミカシン：敗血症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、腹膜炎 ・アモキシシリン-クラブラン酸：表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、淋菌感染症、子宮内感染、子宮付属器炎、中耳炎 ・リネゾリド：1.敗血症、深在性皮膚感染症、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肺炎、2.各種感染症 ・クロファジミン：ハンセン病 6. 用法及び用量 通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。 7. 用法及び用量に関連する注意(抜粋) 7.2 本剤の投与期間は原則として6ヵ月であり、この期間を超えて使用する場合、リスクとベネフィットを考慮して投与の継続を慎重に判断すること。
有効性評価項目	主要評価項目：MGIT及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間^{*1} 副次評価項目：喀痰培養陰性化^{*2}(24週時)、MGIT陽性シグナルまでの時間、再燃^{*3}までの時間 等 *1 MGITによる喀痰培養陰性化までの時間： 本剤投与開始日から起算して、25日間以上の間隔で採取した喀痰検体の培養結果が連続して陰性と認められたときの、最初に陰性と判定された検体の採取日までの日数 *2 MGITによる喀痰培養陰性化： 本剤投与開始日以降に、25日間以上の間隔で採取した喀痰検体のMGITによる喀痰培養結果が連続して陰性[規定の採取間隔(25日以上)を満たす期間に3回以上来院した場合は、その期間の来院時に採取した喀痰検体の培養結果がすべて陰性]であった場合 *3 再燃：喀痰培養陰性化後、喀痰培養結果が再陽性化したときの結核菌の遺伝子型がベースライン時と同一の場合
安全性評価項目	有害事象(副作用)、心電図、臨床検査値 等

結果	有効性評価	主要評価項目 ○MGIT及び小川培地による喀痰培養陰性化までの時間[中間解析*2] 「V.3.(2)臨床効果 1)非盲検単群試験(国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験)」の項を参照のこと。 副次評価項目 ○喀痰培養陰性化(24週時)[中間解析] 「V.3.(2)臨床効果 1)非盲検単群試験(国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験)」の項を参照のこと。 ○MGIT陽性シグナルまでの時間[中間解析] 本剤投与開始前に4例から採取した喀痰検体におけるMGIT陽性シグナルまでの時間の範囲は16.1～37.8日であった。本剤投与開始後は、喀痰培養結果はいずれの患者でも陰性であった(Full analysis set (FAS)：4例)。 ○再燃までの時間[中間解析] 16～78週まで、再燃例は確認されなかった(安全性解析対象集団：6例)。 <解析計画> 解析対象集団はFASとした。解析対象期間内に中止した患者については、missing=failure解析*1を用いて算出した。 *1 missing=failure解析：中止前に喀痰培養陰性化が認められたか否かに関わらず、解析対象期間内に中止した患者を「陰性化せず」とした。喀痰培養陰性化までの時間の評価は、患者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時点で打ち切りとした。 *2 中間解析：6番目に組み入れられた患者の24週時の培養結果が得られた時点までに得られたデータを用いて実施した。
	安全性評価	有害事象(副作用*1) ①本剤投与期 ・本剤による副作用、死亡を含む重篤な副作用 本剤による副作用は6例中3例に発現し、その内訳は肝機能異常、血沈亢進及びび瘡が各1例であった。重篤な副作用、死亡に至った副作用は認められなかった。 ・本剤又は結核治療薬の投与中止に至った有害事象 本剤又は結核治療薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。 ②結核治療期 ・本剤による副作用 本剤投与期に発現した副作用を除き、結核治療期のみ発現した副作用は認められなかった。 心電図 本剤投与期にQTcF間隔の異常値が4例認められた。そのうち、2例の実測値は>450～480ms、1例は>480～500msであった。残り1例では514、497及び505msのQTcF間隔の異常値が発現し、いずれも本剤と関連性のない有害事象(心電図QT延長)として報告された。QTcF間隔がベースラインから30～60ms延長した患者は4例であり、QTcF間隔が60msを超えて延長した患者は認められなかった。 臨床検査値 Grade 3*2以上の異常値は3例4件(ALT高値、好中球数低値及び白血球数低値)に認められた。 *1 治験担当医師が有害事象と本剤との因果関係を「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価した事象を副作用とした。 *2 DMID Adult Toxicity Table(2007年11月版)に基づく評価

2) 海外第Ⅱ相試験：C208試験 stage 1(探索的ステージ)⁴⁾

目的：本剤又はプラセボを結核治療薬と8週間併用投与したときの有効性(殺菌活性)、安全性及び忍容性を評価する。

試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験
対象	リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示し、喀痰塗抹陽性のMDR-TB*肺結核と新規診断された患者47例 *MDR-TB：multidrug resistant tuberculosis；多剤耐性結核(菌) 少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核(菌)

主な登録基準	1. 喀痰塗抹陽性のMDR-TBによる肺結核と新規診断された患者 2. 結核診療施設で実施された培地培養によるスクリーニング、もしくは遺伝子検査で、リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す結核菌の感染が確認された、18歳以上65歳以下のMDR-TB肺結核患者 3. a) 結核治療を受けたことがない、又はb) 一次抗結核薬(イソニアジド、リファンピシン、エタンブトール、ピラジナミド、ストレプトマイシン)以外は使用していない患者 4. スクリーニング時の喀痰検体のAFB直接塗抹検査において1+以上の陽性が確認された患者		
主な除外基準	1. 以下に提示した薬剤によるMDR-TB治療歴を有する患者 ・ 次の抗抗酸菌薬を含む、二次抗結核薬の使用歴がある患者：ストレプトマイシン以外のアミノグリコシド、フルオロキノロン、チオアミド(プロチオナミド又はエチオナミド)及びサイクロセリン 2. 本剤による過敏症又は重篤な有害事象が認められた経験を有する患者又はその可能性がある患者 3. 薬物治療を要する顕著な不整脈を有し、スクリーニング時にQTcF>450msec等の異常又はそのリスクが認められた患者 4. スクリーニング時にGrade 2以上のクレアチニン/腓リパーゼ/AST/ALT/ALP/総ビリルビン、Grade 3以上の腓アミラーゼ/血小板数/好中球絶対数、Grade 4のヘモグロビン、Grade 3、4の筋骨格毒性が認められた患者		
試験方法	結核治療期 (72～96週間)		二重盲検期 (8週間)
	結核治療薬単独投与期 (64～88週間)		
		結核無治療追跡調査期 (最短8週間)	
1日目 8週時 72～96週時 104週時 ← 二重盲検期 8週間 → ← 結核治療期 72～96週間 → ← 結核治療薬単独投与期 64～88週間 → ← 結核無治療追跡調査期 最短8週間# → 本剤又はプラセボ 結核治療薬 (72†～96週間) 無治療 主要評価項目 再燃又は再発 MGITによる喀痰培養陰性化までの時間 # 96週以前に治療中止した場合 † 結核治療薬投与が初回喀痰培養陰性化確認後に12カ月以上経過すれば短縮される場合がある * 結核治療薬：カナマイシン、オフロキサシン^{注)}、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone(国内未発売)が望ましいとし、ランダム割付け前に規定した。薬剤の供給不足又は選択した結核治療薬に対して忍容性不良の患者には、薬剤変更を可とした。 注) オフロキサシンの国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核は含まれていない。 国内で承認されている効能・効果：表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎(急性症、慢性症)、精巣上体炎(副睾炎)、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙腺炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎(角膜潰瘍を含む)、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、ハンセン病			
有効性評価項目	主要評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化までの時間 ^{*1} その他の評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化率 ^{*1} (データ：24週時/104週時) ^{*1} 判定基準は「(4) 探索的試験 1) 国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験」参照		

安全性評価項目		有害事象(副作用)、心電図、臨床検査値 等
結果	有効性評価	主要評価項目 ○MGITによる喀痰培養陰性化までの時間 mITT解析対象集団を対象としたMGITによる喀痰培養陰性化までの時間(中央値)は本剤群74日及びプラセボ群127.5日であった。 二重盲検期(8週間)にMGITによる喀痰培養陰性化が認められた患者は、本剤群47.6%(10/21例)、プラセボ群8.7%(2/23例)であった。 その他の評価項目 ○MGITによる喀痰培養陰性化率(データ：24週時/104週時) MGITによる喀痰培養陰性化率は、24週時では本剤群で81.0%(17/21例)、プラセボ群65.2%(15/23例)であり、104週時では、それぞれ52.4%(11/21例)、47.8%(11/23例)であった。
	安全性評価	有害事象(副作用*)：二重盲検期 ・本剤又はプラセボによる副作用 本剤又はプラセボによる副作用の発現割合は、本剤群60.9%(14/23例)、プラセボ群50.0%(12/24例)であり、主な副作用は本剤群で悪心21.7%(5/23例)、関節痛17.4%(4/23例)、下痢13.0%(3/23例)、プラセボ群で関節痛、発疹、片耳難聴が各12.5%(3/24例)に認められた。 ・本剤による死亡を含む重篤な副作用 本剤による副作用による死亡、重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。 心電図 本試験期間中に500msを超えるQTcF間隔は認められなかった。本剤群の8.7%(2/23例)(いずれも男性)で480～500msのQTcF間隔(ベースラインから60ms超の増加)が認められた。この2例以外にQTcF間隔がベースラインから60msを超えて増加した患者は、いずれの時点でも1例以下であった。 臨床検査値 二重盲検期における臨床検査値異常に関連した主な有害事象として、高尿酸血症[本剤群：17.4%(4/23例)、プラセボ群：12.5%(3/24例)]、及び血中尿酸増加[本剤群：4.3%(1/23例)、プラセボ群：8.3%(2/24例)]が認められた。 * 治験担当医師が有害事象と本剤又はプラセボとの因果関係を「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価した事象を副作用とした。

3) 海外第Ⅱ相試験：C209試験^{7,8)}

目的：喀痰塗抹陽性のMDR-TBによる肺結核と診断された患者に、本剤を併用投与したときの安全性、忍容性及び有効性を評価する。

試験デザイン	国際共同、多施設共同、非盲検、単群試験
対象	リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示し、喀痰塗抹陽性のMDR-TB*肺結核と診断された患者(新規診断及び治療歴あり)233例 * MDR-TB：multidrug resistant tuberculosis； 少なくともリファンピシン及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核(菌)
主な登録基準	1. 以下に定義される喀痰塗抹陽性のMDR-TBによる肺結核と診断された患者 ・結核診療施設における直前のスクリーニング検査又は6カ月以内の迅速スクリーニング検査で、リファンピシン及びイソニアジドのいずれにも耐性を示す結核菌による感染が確認された患者。なお、XDR-TB*による肺結核患者のうち、3種類以上の結核治療薬に対して感受性の分離株が認められた場合、組み入れ可 2. スクリーニング時又は本試験開始前1カ月以内にヒト免疫不全ウイルス(HIV)検査を実施し、その結果の記録がある患者。HIV検査陽性患者は、本試験実施計画書で禁止した抗レトロウイルス薬(ARV)を使用せず、許容されているARV治療を行うことに同意している場合、組み入れ可 3. 試験前6カ月以内の喀痰検体のAFB直接塗抹検査において1以上の陽性が確認された患者、又は喀痰培養にて <i>M. tuberculosis</i> 陽性が確認された患者 * XDR-TB：extensively drug resistant tuberculosis；超多剤耐性結核(菌) リファンピシン、イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて、注射用二次抗結核薬(アミカシン ^{注1)} 、カナマイシン及びCapreomycin ^{注2)} のいずれか1剤以上)に耐性を示す結核(菌) 注1) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。 注2) 英文字は国内未発売

主な除外基準	1. 本剤による過敏症もしくは重篤な有害事象が認められた経験を有する患者、又はその可能性がある患者 2. 本試験実施計画書に規定されている併用禁止薬を使用している患者 3. 過去又は現在にアルコール及び／又は薬物乱用の経歴があり、治験担当医師が安全の確保及び本試験実施計画書の遵守を妨げると判断した患者 4. 高度の合併症又は健康状態の急激な悪化(免疫不全を含む)が認められる患者 5. 中枢神経系感染を含むTBの難治性又は高度の肺外症状を有している患者 6. 薬物治療を要する顕著な不整脈を有し、スクリーニング時にQTcF>450msec等の異常又はそのリスクが認められた患者 7. スクリーニング時の臨床検査でAST/ALTが基準値上限の3倍を超える等の異常が認められた患者										
試験方法	<table><tr><td rowspan="2">結核治療期 (72～96週間)</td><td>本剤投与期 (24週間)</td><td>1～2週：本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬* 3～24週：本剤200mg週3回食後経口投与＋結核治療薬</td></tr><tr><td>結核治療薬単独投与期 (48～72週間)</td><td>結核治療薬単独投与</td></tr><tr><td colspan="2">結核無治療追跡調査期 (最短24週間)</td><td>本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし</td></tr></table> 1日目 24週時 72～96週時 120週時 ← 本剤投与期 24週間 → ← 結核治療薬単独投与期 48～72週間 → ← 結核無治療追跡調査期 最短24週間# → 本剤 結核治療薬(72[†]～96週間) 無治療 ↑ 主要評価項目 再燃又は再発 MGITによる喀痰培養陰性化までの時間 # 96週以前に治療中止した場合 † 結核治療薬投与が初回喀痰培養陰性化確認後に12カ月以上経過すれば短縮される場合がある 注記：MDR-TBの治療(結核治療薬投与)は1日目以前に開始している場合がある * 結核治療薬：参加国の国家結核対策プログラム(NTP)治療ガイドラインに準じて患者ごとに規定 6. 用法及び用量 通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。			結核治療期 (72～96週間)	本剤投与期 (24週間)	1～2週：本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬* 3～24週：本剤200mg週3回食後経口投与＋結核治療薬	結核治療薬単独投与期 (48～72週間)	結核治療薬単独投与	結核無治療追跡調査期 (最短24週間)		本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし
結核治療期 (72～96週間)	本剤投与期 (24週間)	1～2週：本剤400mg1日1回食後経口投与＋結核治療薬* 3～24週：本剤200mg週3回食後経口投与＋結核治療薬									
	結核治療薬単独投与期 (48～72週間)	結核治療薬単独投与									
結核無治療追跡調査期 (最短24週間)		本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし									
有効性評価項目	主要評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化までの時間[中間解析：主要解析]^{*1} Kaplan-Meier法で喀痰培養陽性例の割合の経時推移を算出した。 副次評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化率^{*1}(データ：24週時/120週時)[最終解析] MGITによる喀痰培養結果(24週時)ごとの喀痰培養陰性化率(データ：120週時)[最終解析] 等 その他の評価項目：International expert consensus groupの定義に基づく治癒率^{*2}(データ：120週時)[最終解析] 等 サブグループ解析：MGITによる喀痰培養陰性化率では、事前に設定した下記の項目のサブグループ解析を実施した。 性別、年齢、人種、肺の空洞化、地域、結核菌の耐性、二次治療薬の投与、ベースライン時のHIV感染状況/ピラジナミド感受性/アルブミン値のGrade、ベースライン時に投与された結核治療薬のうち感受性を示した薬剤数 *1 判定基準は「(4)探索的試験 1) 国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験」参照 *2 International expert consensus groupの定義に基づく治癒率： International expert consensus groupの定義に基づき以下に該当した場合、治癒したと定義した。 ・試験を終了し、本試験の最後の12カ月間に連続して(30日間以上の間隔で採取した喀痰検体より5回連続して)喀痰培養陰性化が認められたMDR-TB患者。 ・上記期間中に1回のみ喀痰培養陽性が認められた場合でも、30日間以上の間隔で採取した喀痰検体より、3回以上連続して喀痰培養陰性化が認められれば、治癒したと判断した。										
安全性評価項目	有害事象(副作用)、心電図、臨床検査値 等										

結果

有効性評価

主要評価項目

○MGITによる喀痰培養陰性化までの時間[中間解析：主要解析]
「V.3.(2)臨床効果 3)非盲検単群試験(海外第Ⅱ相試験：C209試験)」の項を参照のこと。

副次評価項目

○MGITによる喀痰培養陰性化率(データ：24週時/120週時)[最終解析]
「V.3.(2)臨床効果 3)非盲検単群試験(海外第Ⅱ相試験：C209試験)」の項を参照のこと。

副次評価項目

MGITによる喀痰培養結果(24週時)ごとの喀痰培養陰性化率(データ：120週時)[最終解析]

例数(%)	24週時反応例 163例	24週時非反応例 42例
反応例(120週時)	139 (85.3)	9 (21.4)
非反応例(120週時)	24 (14.7)	33 (78.6)
死亡例 ^a	4 (2.5)	10 (23.8)
陰性	3 (1.8)	0 (0)
陰性化せず ^a	0 (0)	10 (23.8)
再燃	1 (0.6)	0 (0)
陰性化後に中止	16 (9.8)	5 (11.9)
陰性化せず ^a	0 (0)	15 (35.7)
再燃 ^{b, c}	4 (2.5)	3 (7.1)

対象：mITT解析対象集団、解析：missing=failure解析

a 死亡例は120週までに死亡した患者とし、生存例は120週以降も生存する患者とした。ITT解析対象集団において、本試験期間及び生存確認フォローアップ期間に死亡した16例のうち2例はmITT解析対象集団から除外したため表中に示していない。また、死亡例2例において、スクリーニング時のMGITによる喀痰培養結果は陰性であった。

b 再燃：ベースライン又は未知の遺伝子型と比較して同じ遺伝子型を有する結核菌(*M. tuberculosis*)株を単離して、定義された後に治療中又は治療後に確認された陽性喀痰培養(又はその後の対象が中止された単一の陽性喀痰培養)を有する。ベースラインと比較して異なる遺伝子型を有する*M. tuberculosis*株の単離を伴う再発は再感染とみなした。

c XDR-TBによる再燃は認められなかった。

反応例(missing=failure解析)：喀痰培養陰性化後に再陽性化(又は本試験終了後の喀痰培養で陽性)せず、かつ解析対象期間中に本試験を中止しなかった患者

非反応例(missing=failure解析)：喀痰培養の最終評価が「陰性化せず」、「陰性化後に再陽性化(もしくは本試験終了後の喀痰培養で陽性)」、又は最終評価結果に関わらず本試験を中止した患者

結果	有効性評価 (続き)	副次評価項目(サブグループ解析) サブグループ別MGITによる喀痰培養陰性化率(データ:120週時)[最終解析]		
			例数	喀痰培養陰性化 例数(%)
		性別		
		女性	73	54 (74.0)
		男性	132	94 (71.2)
		年齢、歳		
		≤18-≤45	160	115 (71.9)
		>45-≤65	43	31 (72.1)
		>65	2	2
		人種		
		アメリカンインディアン or アラスカ先住民	6	5
		アジア人	84	70 (83.3)
		黒人 or アフリカ系アメリカ人	67	39 (58.2)
		白人	48	34 (70.8)
		肺の空洞化		
		空洞化なし又は両肺に2cm未満の空洞	70	57 (81.4)
		片肺に2cm以上の空洞	108	73 (67.6)
		両肺に2cm以上の空洞	27	18 (66.7)
		地域		
		アジア(その他)	31	24 (77.4)
		中国	50	43 (86.0)
		東欧	41	31 (75.6)
		南アフリカ	70	42 (60.0)
		南アメリカ	13	8 (61.5)
		ベースライン時のHIV感染状況		
		陰性	190	140 (73.7)
		陽性	8	3
		結核菌の耐性		
		MDR _{H&R} -TB	93	68 (73.1)
		pre-XDR-TB	44	31 (70.5)
		pre-XDR-TBフルオロキノロン耐性	31	23 (74.2)
		pre-XDR-TB注射用二次抗結核薬耐性	13	8 (61.5)
		XDR-TB	37	23 (62.2)
		二次結核薬の投与		
		なし	28	23 (82.1)
		あり	177	125 (70.6)
		ベースライン時のピラジナミド感受性		
		耐性	135	96 (71.1)
		感受性	38	25 (65.8)
		ベースライン時に投与された結核治療薬のうち感受性を示した薬剤数		
		0	8	7
		1	27	15 (55.6)
		2	20	11 (55.0)
		3	65	52 (80.0)
		4	35	26 (74.3)
		5	11	5 (45.5)
		6	1	0
		ベースライン時のアルブミン値のGrade*		
		Grade 0	167	126 (75.4)
		Grade 1	15	10 (66.7)
		Grade 2	22	12 (54.5)
		Grade 3	1	0
		対象: mITT解析対象集団、解析: missing=failure解析		
		MDR _{H&R} -TB: multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR		
		リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示し、pre-XDR-TB及びXDR-TBを除く多剤耐性結核(菌)		
		pre-XDR-TB: pre-extensively drug resistant tuberculosis; pre-超多剤耐性結核(菌)		
		MDR-TBのうち、フルオロキノロン系抗結核薬(フルオロキノロン)又は注射用二次抗結核薬(アミカシン ^{注1)} 、カナマイシン及びCapreomycin ^{注2)} のいずれか1種類に耐性を示す結核(菌)		
		XDR-TB: extensively drug resistant tuberculosis; 超多剤耐性結核(菌)		
		リファンピシン、イソニアジド及びフルオロキノロンに加えて、注射用二次抗結核薬(アミカシン ^{注1)} 、カナマイシン及びCapreomycin ^{注2)} のいずれか1剤以上)に耐性を示す結核(菌)		
		注1) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。		
		注2) 英文字は国内未発売		
		* DMID Adult Toxicity Table (2007年11月版)に基づく評価		

結果	有効性評価 (続き)	その他の評価項目 ○International expert consensus groupの定義に基づく治癒率(データ：120週時)[最終解析] mITT 解析対象集団を対象とした120週時のInternational expert consensus groupの定義に基づく治癒率は、61.0%(125/205例)であった。 <解析計画> ITT解析対象集団又はmITT解析対象集団^{*1}を対象とし、以下の2回の解析を実施した。 ・中間解析(24週)[主要解析]：すべての患者が本剤投与期(24週間)を終了又は中止した時点までのデータを解析 ・最終解析：すべての患者が本試験を終了又は中止した時点までのデータを解析 解析対象期間内に中止した患者については、missing=failure解析^{*2}を用いて算出した。 ^{*1} mITT解析対象集団：modified intent-to-treat解析対象集団；ITT解析対象集団のうち、DS-TBが認められた患者もしくはベースライン時及びスクリーニング期のMGITによる喀痰培養結果が陰性であった患者を除外した集団 ^{*2} missing=failure解析：中止前に喀痰培養陰性化が認められたか否かに関わらず、解析対象期間内に中止した患者を「陰性化せず」とした。喀痰培養陰性化までの時間の評価は、患者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時で打ち切りとした。
	安全性評価 [最終解析]	有害事象(副作用*) ①本剤投与期 ・本剤による副作用 本剤による副作用の発現割合は33.0%(77/233例)であり、主な副作用は嘔吐4.3%(10/233例)、悪心、頭痛が各3.9%(9/233例)に認められた。 ・本剤による死亡を含む重篤な副作用 本剤による重篤な副作用は心電図QT延長1例が認められた。死亡に至った副作用は認められなかった。 ・本剤の投与中止に至った有害事象 本剤の投与中止に至った有害事象の発現割合は2.6%(6/233例)であり、その内訳は嘔吐、結核、妊娠時の薬物曝露、心電図QT延長、コントロール不良の糖尿病及び幻覚が各1例に認められた。 ②結核治療期 ・本剤による副作用 本剤による副作用の発現割合は33.0%(77/233例)であり、主な副作用は嘔吐4.3%(10/233例)、悪心、頭痛が各3.9%(9/233例)に認められた。 ・本剤による死亡を含む重篤な副作用 本剤による重篤な副作用は本剤投与期に発現した事象を除き、結核治療期のみに発現した副作用は認められなかった。死亡に至った副作用も認められなかった。 心電図 本剤投与期にQTcF間隔が480～500msであった患者は1.3%(3/232例)であり、500msを超えた患者は0.4%(1/232例)であった。QTcF間隔がベースラインから30～60ms増加した患者は36.7%(84/229例)であり、60msを超えた患者は3.9%(9/229例)であった。QTcF間隔がベースラインから60msを超えて増加したこれら9例のうち、1例のQTcF間隔は500msを超えた。 臨床検査値 本剤投与期で主に認められたGrade 3又は4の臨床検査値異常は、高尿酸血症が9.6%(22/229例)、高血糖が2.6%(6/229例)、AST増加が3.5%(8/229例)、及びALT増加が2.1%(5/229例)で認められた。 [*] 治験担当医師が有害事象と本剤との因果関係を「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価した事象を副作用とした。

(5) 検証的試験

1) 有効性検証試験：無作為化並行用量反応試験

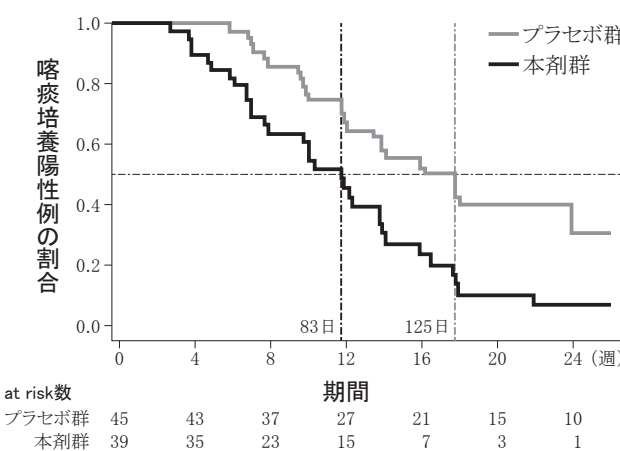
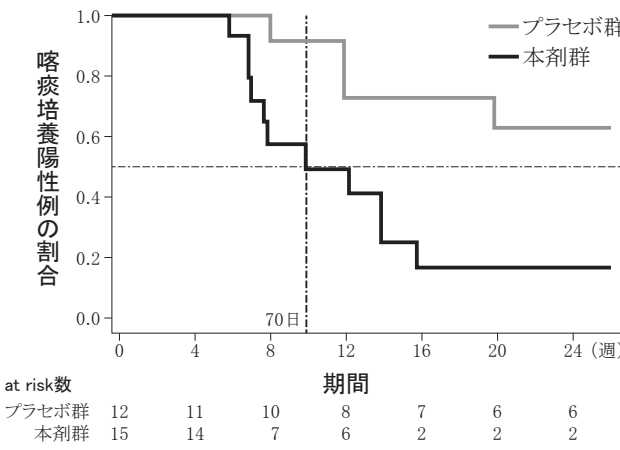
海外第Ⅱ相試験：C208試験 stage 2(検証的ステージ)^{5,6)}

目的：喀痰塗抹陽性のMDR-TBによる肺結核と新規診断された患者に、本剤を結核治療薬と24週間併用投与したときの有効性について、プラセボに対する優越性を検証する。

Rollover群：プラセボ群で効果不十分であった患者に、本剤を投与可能とするためにRollover群を設定した。

試験デザイン	国際共同、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照試験											
対象	リファンピシシ及びイソニアジドのいずれにも耐性を示し、喀痰塗抹陽性のMDR-TB*肺結核と新規診断された患者160例 本剤群：79例、プラセボ群：81例 *MDR-TB：multidrug resistant tuberculosis；多剤耐性結核（菌） 少なくともリファンピシシ及びイソニアジドに耐性を示す多剤耐性結核（菌）											
主な登録基準	1. 喀痰塗抹陽性のMDR-TBによる肺結核と新規診断された患者 2. 結核診療施設で実施された培地培養によるスクリーニング、もしくは遺伝子検査で、リファンピシシ及びイソニアジドに耐性を示す結核菌の感染が確認された、18歳以上65歳以下のMDR-TB肺結核患者 3. a) 結核治療を受けたことがない、又はb) 一次抗結核薬（イソニアジド、リファンピシシ、エタンブトール、ピラジナミド、ストレプトマイシン）以外は使用していない患者 4. スクリーニング時の喀痰検体のAFB直接塗抹検査において1+以上の陽性が確認された患者											
主な除外基準	1. 以下に提示した薬剤によるMDR-TB治療歴を有する18歳以上65歳以下の患者 ・ 次の抗抗酸菌薬を含む、二次抗結核薬の使用歴がある患者：ストレプトマイシン以外のアミノグリコシド、フルオロキノロン、チオアミド（プロチオナミド又はエチオナミド）及びサイクロセリン 2. 本剤による過敏症又は重篤な有害事象が認められた経験を有する患者又はその可能性がある患者 3. 薬物治療を要する顕著な不整脈を有し、スクリーニング時にQTcF＞450msec等の異常又はそのリスクが認められた患者 4. スクリーニング時にGrade 2以上のクレアチニン/腓リパーゼ/AST/ALT/ALP/総ビリルビン、Grade 3以上の腓アミラーゼ/血小板数/好中球絶対数、Grade 4のヘモグロビン、Grade 3、4の筋骨格毒性が認められた患者											
試験方法	<table><tr><td>結核治療期 (72～96週間)</td><td>二重盲検期 (24週間)</td><td>本剤群 1～2週時：本剤400mg1日1回食直後経口投与＋結核治療薬* 3～24週時：本剤200mg週3回食直後経口投与＋結核治療薬 プラセボ群 1～2週時：プラセボ1日1回食直後経口投与＋結核治療薬 3～24週時：プラセボ週3回食直後経口投与＋結核治療薬</td></tr><tr><td></td><td>結核治療薬単独投与期 (48～72週間)</td><td>結核治療薬単独投与</td></tr><tr><td colspan="2">結核無治療追跡調査期 (最短24週間)</td><td>本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし</td></tr></table> 1日目 24週時 72～96週時 120週時 二重盲検期 24週間 結核治療期 72～96週間 結核治療薬単独投与期 48～72週間 結核無治療追跡調査期 最短24週間# 本剤又はプラセボ 結核治療薬 (72[†]～96週間) 無治療 主要評価項目 MGITによる喀痰培養陰性化までの時間 再燃又は再発 # 96週以前に治療中止した場合 † 結核治療薬投与が初回喀痰培養陰性化確認後に12カ月以上経過すれば短縮される場合がある			結核治療期 (72～96週間)	二重盲検期 (24週間)	本剤群 1～2週時：本剤400mg1日1回食直後経口投与＋結核治療薬* 3～24週時：本剤200mg週3回食直後経口投与＋結核治療薬 プラセボ群 1～2週時：プラセボ1日1回食直後経口投与＋結核治療薬 3～24週時：プラセボ週3回食直後経口投与＋結核治療薬		結核治療薬単独投与期 (48～72週間)	結核治療薬単独投与	結核無治療追跡調査期 (最短24週間)		本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし
結核治療期 (72～96週間)	二重盲検期 (24週間)	本剤群 1～2週時：本剤400mg1日1回食直後経口投与＋結核治療薬* 3～24週時：本剤200mg週3回食直後経口投与＋結核治療薬 プラセボ群 1～2週時：プラセボ1日1回食直後経口投与＋結核治療薬 3～24週時：プラセボ週3回食直後経口投与＋結核治療薬										
	結核治療薬単独投与期 (48～72週間)	結核治療薬単独投与										
結核無治療追跡調査期 (最短24週間)		本剤及び結核治療薬のいずれも投与なし										
* 結核治療薬：カナマイシン、オフロキサシン ^(注) 、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン／terizidone（国内未発売）が望ましいとし、ランダム割付け前に規定した。薬剤の供給不足又は選択した結核治療薬に対して忍容性不良の患者には、薬剤変更を可とした。												
注) オフロキサシンの国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核は含まれていない。 国内で承認されている効能・効果：表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、乳腺炎、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、膀胱炎、腎盂腎炎、前立腺炎（急性症、慢性症）、精巣上体炎（副睾丸炎）、尿道炎、子宮頸管炎、胆嚢炎、胆管炎、感染性腸炎、腸チフス、パラチフス、バルトリン腺炎、子宮内感染、子宮付属器炎、涙嚢炎、麦粒腫、瞼板腺炎、角膜炎（角膜潰瘍を含む）、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎、ハンセン病												

有効性評価項目		主要評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化までの時間[中間解析(24週)：主要解析]*¹ Kaplan-Meier 法で喀痰培養陽性例の割合の経時推移を算出した。 副次評価項目：MGITによる喀痰培養陰性化率*¹(データ：24週時/120週時)[最終解析] 等 その他の評価項目：International expert consensus groupの定義に基づく治癒率*²(データ：120週時)[最終解析] 等 サブグループ解析： ・MGITによる喀痰培養陰性化までの時間は、事前に設定した結核菌耐性別のサブグループ解析を実施した。 ・MGITによる喀痰培養陰性化率では、事前に設定した下記の項目のサブグループ解析を実施した。 肺の空洞化、地域、結核菌の耐性、一次治療薬の投与、ベースライン時のHIV感染状況/ピラジナミド感受性/注射剤感受性/フルオロキノロン感受性/BMI/アルブミン値のGrade、ベースライン時に投与された結核治療薬のうち感受性を示した薬剤数(最終解析/中間解析) *1 判定基準は「(4)探索的試験 1) 国内第Ⅱ相試験：TBC2001試験」参照 *2 判定基準は「(4)探索的試験 3) 海外第Ⅱ相試験：C209試験」参照																								
安全性評価項目		有害事象(副作用)、心電図、臨床検査値 等																								
結果	有効性評価	主要評価項目 ○MGITによる喀痰培養陰性化までの時間[中間解析(24週)：主要解析] mITT解析対象集団を対象として、24週までの喀痰培養陰性化までの時間の中央値(missing=failure解析)は、本剤群83日及びプラセボ群125日であり、統計学的な優越性が検証された[ハザード比(95%CI)：2.44(1.57, 3.80)、p<0.0001、治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量としたCox比例ハザードモデル]。 喀痰培養陰性化までの時間を喀痰培養陽性例の割合の経時推移で示す(Kaplan-Meier法、missing=failure解析)。 喀痰培養陽性例の割合の経時推移 (MGITによる喀痰培養陰性化までの時間) <table><tr><td>at risk数</td><td>0</td><td>4</td><td>8</td><td>12</td><td>16</td><td>20</td><td>24 (週)</td></tr><tr><td>プラセボ群</td><td>61</td><td>53</td><td>40</td><td>30</td><td>22</td><td>5</td><td></td></tr><tr><td>本剤群</td><td>58</td><td>37</td><td>25</td><td>12</td><td>7</td><td>3</td><td></td></tr></table> 対象：mITT解析対象集団、解析：Kaplan-Meier法、missing=failure解析	at risk数	0	4	8	12	16	20	24 (週)	プラセボ群	61	53	40	30	22	5		本剤群	58	37	25	12	7	3	
at risk数	0	4	8	12	16	20	24 (週)																			
プラセボ群	61	53	40	30	22	5																				
本剤群	58	37	25	12	7	3																				

結果	有効性評価 (続き)	主要評価項目(サブグループ解析) ○結核菌耐性別のMGITによる喀痰培養陰性化までの時間[中間解析(72週)] mITT解析対象集団を対象とした24週までの結核菌耐性別の喀痰培養陰性化までの時間の中央値(missing=failure解析)を、喀痰培養陽性例の割合の経時推移で示す(Kaplan-Meier法)。 結核菌耐性別の喀痰培養陽性例の割合の経時推移(サブグループ解析) MDR_{H&R}-TB  対象：mITT解析対象集団、解析：Kaplan-Meier法、missing=failure解析 pre-XDR-TB  対象：mITT解析対象集団、解析：Kaplan-Meier法、missing=failure解析 MDR_{H&R}-TB：multidrug resistant tuberculosis, resistant to isoniazid and rifampicin, excluding pre-XDR and XDR リファンピシン及びイソニアジドに耐性を示し、pre-XDR-TB及びXDR-TBを除く多剤耐性結核(菌) pre-XDR-TB：pre-extensively drug resistant tuberculosis；pre-超多剤耐性結核(菌) MDR-TBのうち、フルオロキノロン系抗結核薬(フルオロキノロン)又は注射用二次抗結核薬(アミカシン^{注1)}、カナマイシン及びCapreomycin^{注2)}のいずれか1種類に耐性を示す結核(菌) 注1) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。 注2) 英文字は国内未発売
----	---------------	--

結果

有効性評価
(続き)

副次評価項目

○MGITによる喀痰培養陰性化率(データ：24週時/120週時)[最終解析]
「V.3.(2)臨床効果 非盲検単群試験(海外第Ⅱ相試験：C208試験 stage 2)」の項を参照のこと。

副次評価項目(サブグループ解析)

○サブグループ別MGITによる喀痰培養陰性化率(データ：120週時)[最終解析]

	本剤群		プラセボ群	
	例数	喀痰培養 陰性化 例数(%)	例数	喀痰培養 陰性化 例数(%)
肺の空洞化				
空洞化なし又は両肺に2cm未満の空洞	12	8 (66.7)	10	6 (60.0)
片肺に2cm以上の空洞	42	26 (61.9)	41	19 (46.3)
両肺に2cm以上の空洞	12	7 (58.3)	15	4 (26.7)
肺の空洞化(X線)				
空洞化なし又は両肺に2cm未満の空洞	14	9 (64.3)	16	9 (56.3)
片肺に2cm以上の空洞	41	26 (63.4)	36	17 (47.2)
両肺に2cm以上の空洞	11	6 (54.5)	14	3 (21.4)
地域				
アジア	8	6	4	3
東欧	6	3	7	4
南アフリカ	37	20 (54.1)	42	15 (35.7)
南アメリカ	15	12 (80.0)	13	7 (53.8)
ベースライン時のHIV感染状況				
陰性	61	38 (62.3)	52	23 (44.2)
陽性	5	3	14	6 (42.9)
結核菌の耐性				
MDR _{H&R} -TB	39	27 (69.2)	46	20 (43.5)
pre-XDR-TB	15	9 (60.0)	12	5 (41.7)
ベースライン時のピラジナミド感受性				
耐性	38	23 (60.5)	33	11 (33.3)
感受性	18	13 (72.2)	26	14 (53.8)
ベースライン時の注射剤感受性				
耐性	9	6	8	4
感受性	45	30 (66.7)	50	21 (42.0)
ベースライン時のフルオロキノロン感受性				
耐性	6	3	4	1
感受性	48	33 (68.8)	54	24 (44.4)
一次治療薬の投与				
なし	6	5	8	5
あり	60	36 (60.0)	58	24 (41.4)
ベースライン時に投与された結核治療薬のうち感受性を示した薬剤数				
3剤未満	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
3剤以上	40	30 (75.0)	44	19 (43.2)
ベースライン時に投与された結核治療薬のうち感受性を示した薬剤数(中間解析)				
3剤未満	13	6 (46.2)	11	5 (45.5)
3剤以上	41	30 (73.2)	46	20 (43.5)
ベースライン時のBMI				
<18	24	13 (54.2)	29	11 (37.9)
≥18<20	10	7 (70.0)	13	5 (38.5)
≥20<25	28	19 (67.9)	18	9 (50.0)
≥25	4	2	6	4
ベースライン時のアルブミン値のGrade*				
Grade 0	38	26 (68.4)	24	13 (54.2)
Grade 1	11	7 (63.6)	14	7 (50.0)
Grade 2	14	7 (50.0)	27	9 (33.3)
Grade 3	3	1	1	0

対象：mITT解析対象集団、解析：missing=failure解析

*DMID Adult Toxicity Table(2007年11月版)に基づく評価

結果	有効性評価 (続き)	その他の評価項目 ○International expert consensus groupの定義に基づく治癒率(データ：120週時)[最終解析] mITT解析対象集団を対象とした120週時のInternational expert consensus groupの定義に基づく治癒率は、プラセボ群31.8% (21/66例)と比較して、本剤群57.6% (38/66例)であった (p=0.003、投与群を共変量としたロジスティック回帰モデル)。 <解析計画> ITT解析対象集団及びmITT解析対象集団*¹を対象とし、以下の3回の解析を実施した。 ・ 中間解析(24週)[主要解析]：すべての患者が二重盲検期(24週間)を終了又は中止した時点までのデータを解析 ・ 中間解析(72週)：すべての患者が72週時の来院を終了又は中止した時点までのデータを解析 ・ 最終解析(120週)：すべての患者が本試験を終了又は中止した時点までのデータを解析 解析対象期間内に中止した患者については、missing=failure解析*²を用いた。 Rollover群：Rollover期の有効性及び安全性データは別途解析した。 *¹ mITT解析対象集団：modified intent-to-treat解析対象集団；ITT解析対象集団のうち、XDR-TB又は薬剤感受性結核(菌)(DS-TB：drug-susceptible tuberculosis)が認められた患者、MGITによる喀痰培養結果がベースライン時に陰性又は二重盲検開始後8週間に得られなかった患者を除外した集団 *² missing=failure解析：中止前に喀痰培養陰性化が認められたか否かに関わらず、解析対象期間内に中止した患者を「陰性化せず」とした。喀痰培養陰性化までの時間の評価は、患者ごとに当該解析対象期間内の最終評価時で打ち切りとした。																																	
	安全性評価 [最終解析]	有害事象(副作用*) <table><tr><th rowspan="2">例数(%)</th><th colspan="2">二重盲検期</th><th colspan="2">結核治療期 二重盲検期を含む</th></tr><tr><th>本剤群 79例</th><th>プラセボ群 81例</th><th>本剤群 79例</th><th>プラセボ群 81例</th></tr><tr><td>副作用の 発現割合</td><td>55 (69.6)</td><td>56 (69.1)</td><td>55 (69.6)</td><td>56 (69.1)</td></tr><tr><td>主な副作用</td><td>悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)</td><td>悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)</td><td>悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)</td><td>悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)</td></tr><tr><td>重篤な副作用</td><td>0 (0)</td><td>自然流産 1 (1.2)</td><td>急性膵炎 1 (1.3)</td><td>自然流産 1 (1.2)</td></tr><tr><td>投与中止に 至った 有害事象の 発現割合</td><td>4 (5.1)</td><td>5 (6.2)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>投与中止に 至った 有害事象</td><td>トランスアミナーゼ 上昇 3 (3.8) アルコール中毒 1 (1.3)</td><td>妊娠 2 (2.5) 血中アミラーゼ 増加 1 (1.2) リパーゼ増加 1 (1.2) 妊娠時の薬物暴露 1 (1.2) 蕁麻疹 1 (1.2)</td><td></td><td></td></tr></table> 結核治療期において、死亡に至った副作用は両群で認められなかった。 * 治験担当医師が有害事象と本剤又はプラセボとの因果関係を「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価した事象を副作用とした。	例数(%)	二重盲検期		結核治療期 二重盲検期を含む		本剤群 79例	プラセボ群 81例	本剤群 79例	プラセボ群 81例	副作用の 発現割合	55 (69.6)	56 (69.1)	55 (69.6)	56 (69.1)	主な副作用	悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)	悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)	悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)	悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)	重篤な副作用	0 (0)	自然流産 1 (1.2)	急性膵炎 1 (1.3)	自然流産 1 (1.2)	投与中止に 至った 有害事象の 発現割合	4 (5.1)	5 (6.2)			投与中止に 至った 有害事象	トランスアミナーゼ 上昇 3 (3.8) アルコール中毒 1 (1.3)	妊娠 2 (2.5) 血中アミラーゼ 増加 1 (1.2) リパーゼ増加 1 (1.2) 妊娠時の薬物暴露 1 (1.2) 蕁麻疹 1 (1.2)	
例数(%)	二重盲検期			結核治療期 二重盲検期を含む																															
	本剤群 79例	プラセボ群 81例	本剤群 79例	プラセボ群 81例																															
副作用の 発現割合	55 (69.6)	56 (69.1)	55 (69.6)	56 (69.1)																															
主な副作用	悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)	悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)	悪心 16 (20.3) 嘔吐 13 (16.5) 関節痛 11 (13.9)	悪心 12 (14.8) 嘔吐 10 (12.3) 高尿酸血症 11 (13.6)																															
重篤な副作用	0 (0)	自然流産 1 (1.2)	急性膵炎 1 (1.3)	自然流産 1 (1.2)																															
投与中止に 至った 有害事象の 発現割合	4 (5.1)	5 (6.2)																																	
投与中止に 至った 有害事象	トランスアミナーゼ 上昇 3 (3.8) アルコール中毒 1 (1.3)	妊娠 2 (2.5) 血中アミラーゼ 増加 1 (1.2) リパーゼ増加 1 (1.2) 妊娠時の薬物暴露 1 (1.2) 蕁麻疹 1 (1.2)																																	

結果	安全性評価 [最終解析] (続き)	心電図 QTcF間隔の延長が認められ、変化量の平均値は第1週時に本剤群9.9ms、プラセボ群3.5msであった。本剤による24週の治療期間におけるQTcF間隔の最大平均増加量は、15.7ms(18週目)であった。プラセボ群におけるQTcF 間隔の最大平均増加量は、6.2ms(18週目)であった。 二重盲検期でQTcF間隔が500msを超えた患者は本剤群の1例(1.3%)であり、この患者は16週時にQTcF間隔が505ms(ベースラインから88msの増加)となった。QTcF間隔が480～500msであった患者は本剤群1.3%(1/79例)、プラセボ群1.2%(1/81例)、450～480msであった患者は本剤群26.6%(21/79例)、プラセボ群8.6%(7/81例)であった。QTcF間隔のベースラインからの増加が60msを超えた患者は本剤群9.1%(7/79例)、プラセボ群2.5%(2/81例)であった。 臨床検査値 結核治療期の主なGrade 3又は4の臨床検査値異常は、各群(本剤群、プラセボ群)でそれぞれ高尿酸値(38.5%、37.0%)、白血球数高値(14.1%、6.2%)、AST高値(11.5%、4.9%)、GGT高値(9.0%、3.7%)、ALT高値(7.7%、2.5%)、プロトロンビン時間延長(6.4%、6.2%)、血糖高値(5.1%、6.2%)及び腓アミラーゼ高値(5.1%、1.2%)であった。
	Rollover群 [Rollover解析]	プラセボ群のうち1例がRollover期(本剤及び結核治療薬の24週間併用投与)に移行した。 MGITによる喀痰培養陰性化率及びInternational expert consensus groupの定義に基づく治療後の治癒率[Rollover解析] Rollover期に喀痰培養が陰性化した。また、International expert consensus groupの定義に基づく治療後の転帰は治癒であった。 安全性 副作用*は認められなかった。 * 治験担当医師が有害事象と本剤又はプラセボとの因果関係を「可能性小」、「可能性大」、又は「ほぼ確実」と評価した事象を副作用とした。

2) 安全性試験

該当資料なし

(6) 患者・病態別試験

該当資料なし

(7) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

<特定使用成績調査>

目的	多剤耐性肺結核患者を対象に、本剤の長期使用実態下における安全性及び有効性を検討する。 なお、本剤の投与終了後も本剤投与開始日より120週まで患者転帰等の確認のため追跡調査を行う。 [重点調査項目] 心電図QT延長、肝機能障害
調査対象	本剤が投与された全ての多剤耐性肺結核患者
調査期間	調査期間：2018年5月8日～2027年1月(予定) 登録期間：2018年5月8日～2024年1月(予定)
観察期間	本剤投与開始日より48週間を観察期間とする。 なお、観察期間に本剤の投与を終了又は中止した場合は、終了・中止日までを観察期間とする。 また、観察期間終了後も本剤の投与継続の有無に関わらず追跡調査を実施し、本剤投与開始日より120週まで患者転帰等の確認を行う(追跡調査期間)。

(8) その他

該当資料なし

Ⅵ. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 デラマニド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序¹⁾

本剤(一般名：ベダキリンフマル酸塩)はジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。*Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)のアデニン5'-三リン酸(ATP)合成酵素を特異的に阻害し、増殖期及び休眠期の結核菌のいずれに対しても強い殺菌活性を示すほか、本剤の抗菌スペクトルはマイコバクテリウム属に特異的であることが認められている。

1) 抗菌スペクトル(*in vitro*)^{2, 3)}

実験室保存の*M. tuberculosis* 85株に対するベダキリンの*in vitro*抗菌活性を、7H10培地を用いた寒天培地法(7H10寒天培地法)で検討した。

感受性及び多剤耐性株を含むすべての*M. tuberculosis*に対するベダキリンの最小発育阻止濃度(MIC)は、 $\leq 0.008 \sim 0.12 \mu\text{g/mL}$ に分布し、MIC₅₀及びMIC₉₀は、各0.03及び0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。

ベダキリンのMIC

耐性分類	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
		MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
全株	85	$\leq 0.008 \sim 0.12$	0.03	0.06
DS-TB	41	$\leq 0.008 \sim 0.06$	0.03	0.06
MDR-TB	44	$\leq 0.008 \sim 0.12$	0.03	0.06

DS-TB(薬剤感受性結核菌)：薬剤感受性株

MDR-TB(多剤耐性結核菌)：イソニアジド及びリファンピシン耐性株

2) 殺菌活性

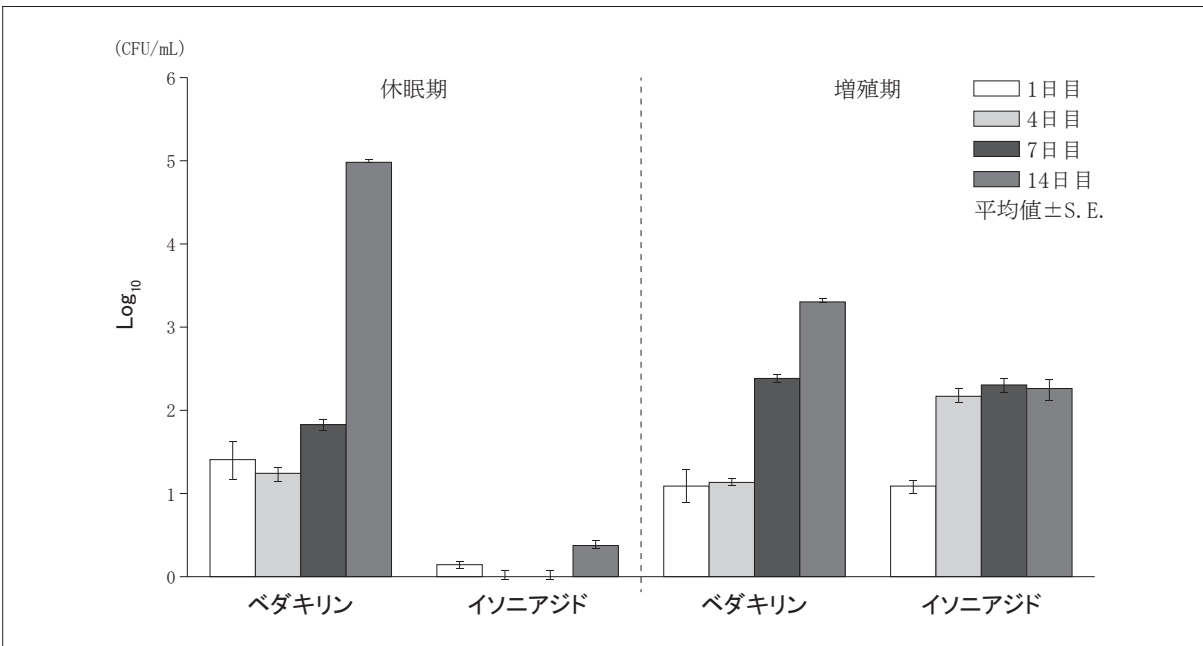
①増殖期及び休眠期*M. tuberculosis*に対する殺菌作用(*in vitro*)¹⁵⁾

増殖期及び休眠期*M. tuberculosis* H37Rv($10^7 \sim 10^8 \text{CFU/mL}$)に、ベダキリンフマル酸塩を10 $\mu\text{g/mL}$ 作用させ、1、4、7及び14日目に生菌数を測定した。増殖期*M. tuberculosis*は、好気培養した菌液を用い、休眠期*M. tuberculosis*は、Wayne培養法による嫌気培養した菌液を用いた。対照薬としてイソニアジド(10 $\mu\text{g/mL}$)を用いた。

増殖期*M. tuberculosis*にベダキリンフマル酸塩を10 $\mu\text{g/mL}$ 作用させると、7日目の生菌数は2.2 log₁₀減少し、14日目には更に0.8 log₁₀減少した。

休眠期*M. tuberculosis*に対しては、7日目の生菌数は1.8 log₁₀減少し、14日目には更に3 log₁₀減少した。

増殖期及び休眠期*M. tuberculosis*に対するベダキリンの*in vitro*殺菌作用



②国内分離株に対するベダキリンのMIC (*in vitro*)¹⁶⁾

国内で臨床分離された多剤耐性結核菌59株(MDR-TB：39株、XDR-TB：20株)に対するベダキリンのMICを、7H11培地を用いた寒天培地法(7H11寒天培地法)で検討した。

7H11寒天培地法で判定基準を99%発育阻害にしてMIC測定を行った場合、MDR及びXDRともにベダキリンにおけるMIC範囲は、0.015～0.12 μ g/mLであり、MIC₅₀及びMIC₉₀は0.06 μ g/mLであった。

国内分離株に対するベダキリンのMIC

耐性分類	株数	MIC (μ g/mL)		
		MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
全株	59	0.015～0.12	0.06	0.06
MDR	39	0.015～0.12	0.06	0.06
XDR	20	0.015～0.12	0.06	0.06

寒天培地判定：99%発育阻害

MDR：多剤耐性結核菌株(イソニアジド及びリファンピシン耐性でXDRでない株)

XDR：超多剤耐性結核菌株(イソニアジド、リファンピシン、レボフロキサシン及びカナマイシン耐性株)

③海外臨床試験分離株に対するベダキリンのMIC (*in vitro*)¹⁷⁾

海外臨床試験C208 stage 2及びC209試験で分離されたMDR-TBに対するベダキリンのMICを、7H11培地を用いた寒天培地法(7H11寒天培地法)で検討した。

7H11寒天培地法で判定基準を99%発育阻害にしてMIC測定を行った場合、C208 stage 2及びC209試験ともに、MIC₅₀は0.06 μ g/mL、MIC₉₀は0.12 μ g/mLであった。また、MDR_{H&R}、pre-XDR及びXDRともにベダキリンに対して同様の薬剤感受性を示した。

海外臨床分離株に対するベダキリンのMIC

試験番号	耐性分類	株数	MIC (μ g/mL)		
			MIC範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
C208 stage 2	全株	109	0.0075～0.48	0.06	0.12
	MDR _{H&R}	83	0.0075～0.48	0.06	0.12
	pre-XDR	26	0.015～0.12	0.06	0.12
C209	全株	167	0.0075～>0.48	0.06	0.12
	MDR _{H&R}	88	0.0075～0.48	0.06	0.12
	pre-XDR	44	0.015～>0.48	0.06	0.12
	XDR	35	0.015～0.48	0.06	0.12

寒天培地判定：99%発育阻害

MDR_{H&R}：多剤耐性株(イソニアジド及びリファンピシン耐性株でpre-XDR及びXDRでない)

pre-XDR：pre-超多剤耐性株(イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて、アミカシン^{注1)}、カナマイシン、Capreomycin^{注2)}又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか1剤に対して耐性株)

XDR：超多剤耐性株(イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて、アミカシン^{注1)}、カナマイシン又はCapreomycin^{注2)}のうち少なくとも1剤に対して耐性及びフルオロキノロン系抗菌薬に対して耐性株)

注1) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。

注2) 英文字は国内未発売

3) 薬剤耐性機序

①標的分子の耐性機序(*atpE*遺伝子変異)(*in vitro*)¹⁸⁾

M. tuberculosis H37Rv(感受性株)及び臨床分離6株(感受性株：2株、多剤耐性株：4株)を用いて、10MIC、30MIC及び100MICのベダキリンを作用させて*in vitro*耐性発現試験を実施した。

10MIC(0.3 μ g/mL)作用させたときの耐性菌発現頻度は、 $4.7 \times 10^{-7} \sim 8.9 \times 10^{-9}$ であり、30MICを作用させたときは、 $3.9 \times 10^{-8} \sim 2.4 \times 10^{-9}$ であった。100MICでは耐性菌は検出されなかった。

検出された耐性株53株に対して、ATP合成酵素のサブユニットcをコードする*atpE*遺伝子の解析を行ったところ、53株中15株において、*atpE*遺伝子の5カ所にアミノ酸変異が確認された。これらアミノ酸変異がみられた菌株に対するベダキリンのMICは、親株と比較して8～128倍上昇した。

耐性株の $atpE$ 遺伝子解析

親株の グループ 及び株数	選択濃度	<i>atpE</i> 遺伝子 変異数 (全変異数)	<i>atpE</i> 、F0 operon 又はATP合成酵素のoperon変異	独立 変異数	MIC値の範囲 (μ g/mL)
MDR株					
1	10	6 (12)	Glu ⁶¹ →Asp (GAG-GAC)	1	0.48
			WT <i>atpE</i>	5	0.12～0.48
	30	2 (2)	Ala ⁶³ →Pro (GCA-CCA)	2	1.92～3.84
2	10	3 (5)	Asp ²⁸ →Val (GAC-GTC)	1	0.48
			Glu ⁶¹ →Asp (GAG-GAC)	1	0.24
			WT <i>atpE</i>	1	0.12
	30	0 (0)			
3	10	6 (12)	WT <i>atpE</i>	2	0.9
			WT <i>atpE</i> 及びF0 operon	1	0.9
			WT <i>atpE</i> 及びATP合成酵素	3	0.9
	30	5 (11)	WT <i>atpE</i>	3	0.48～0.9
			WT <i>atpE</i> 及びF0 operon	2	0.9
5	10	3 (7)	WT <i>atpE</i>	2	0.12～0.24
			WT <i>atpE</i> 及びF0 operon	1	0.24
	30	2 (2)	Ala ⁶³ →Pro (GCA-CCA)	1	0.9
			Ile ⁶⁶ →Met (ATC-ATG)	1	0.48
薬剤感受性株					
4	10	7 (12)	Asp ²⁸ →Pro (GAC-GGC)	1	0.3
			Glu ⁶¹ →Asp (GAG-GAC)	1	0.96
			WT <i>atpE</i>	3	0.12～0.24
			WT <i>atpE</i> 及びF0 operon	2	0.3～0.48
	30	1 (1)	Glu ⁶¹ →Asp (GAG-GAC)	1	0.48
6	10	5 (10)	WT <i>atpE</i>	5	0.24～0.96
	30	5 (5)	Glu ⁶¹ →Asp (GAG-GAC)	1	0.48
			Ala ⁶³ →Pro (GCA-CCA)	1	0.9
			WT <i>atpE</i>	3	0.12～24
7	10	3 (10)	WT <i>atpE</i>	1	0.48
			WT <i>atpE</i> 及びF0 operon	2	0.48
	30	5 (5)	Ala ⁶³ →Pro (GCA-CCA)	3	3.84
			WT <i>atpE</i>	2	0.24～0.48

②薬剤排出ポンプの耐性機序($non-atpE$ 遺伝子変異)¹⁹⁾

a) 薬剤排出ポンプ阻害薬の影響(*in vitro*)

ベダキリンの標的分子(ATP合成酵素)以外の耐性機序を検討するために、 $atpE$ 遺伝子に変異が認められなかったベダキリン耐性株($non-atpE$ 変異株: BCLA2、BCA4、EH3.2、EH3.6)を用いて、ベダキリン及びクロファジミン^{注)}のMICに及ぼす薬剤排出ポンプ阻害薬[レセルピン(RES)及びベラパミル(VER)]の影響を検討した。

$atpE$ 変異株(BK12及びLV13)に対するベダキリンのMICは、親株H37Rvに対する値と比較して32~64倍高いことが示された。これに対して、 $non-atpE$ 変異株(BCLA2、BCA4、EH3.2及びEH3.6)に対するベダキリンのMIC上昇は、各親株(H37Rv及びEH3.0)と比較して4~8倍であり、 $atpE$ 変異株と比較して耐性の程度は低いことが示された。ベダキリンのMIC上昇がみられた $non-atpE$ 変異株は、クロファジミンに対しても交差耐性を示した。

$Non-atpE$ 変異株のBCLA2(MIC: 0.25 μ g/mL)及びEH3.2(MIC: 0.5 μ g/mL)に対するベダキリンのMICは、VERの併用で親株のMIC(H37Rv: 0.063 μ g/mL、EH3.0: 0.125 μ g/mL)以下の値(各0.031及び0.016 μ g/mL)となったが、その他の $non-atpE$ 変異株(BCA4及びEH3.6)では、薬剤排出ポンプ阻害薬を併用しても親株に対するベダキリンのMICにまで回復しなかった。

一方、 $atpE$ 変異株BK12(ベダキリンのMIC: 2 μ g/mL)及びLV13(ベダキリンのMIC: 4 μ g/mL)に関しては、

VERの併用でベダキリンのMICが1/2に低下したが、RESの併用では変化なく、ベダキリンのMICは薬剤排出ポンプ阻害薬の影響をほとんど受けなかった。

注) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。

b) *non-atpE* 遺伝子変異解析 (*in vitro*)

atpE 変異株 (BK12, LV13) 及び *non-atpE* 変異株 (BCLA2, BCA4, EH3.2, EH3.6) に *non-atpE* 変異株 BCA8 を加えて、*Rv0678* 領域の遺伝子解析を実施した。

non-atpE 変異株は、すべて *Rv0678* 領域に変異が検出された。

ベダキリン耐性株の *Rv0678* 領域の遺伝子解析

変異株	親株	<i>Rv0678</i> 領域における変異	
		DNA	タンパク質
H37Rv	—	野生型	野生型
BCLA2	H37Rv	A413G	Glu138Gly
BCA4	H37Rv	G281A	Arg94Gln
BCA8	H37Rv	G281A	Arg94Gln
BK12	H37Rv	変異なし	変異なし
LV13	H37Rv	192_193insG	65fs
EH3.0	—	変異なし	変異なし
EH3.2	EH3.0	A202G	Ser68Gly
EH3.6	EH3.0	272insIS6110	91fs

③ *Rv0678* 変異株のマイクロアレイ解析¹⁹⁾

a) *Rv0678* 変異株の mRNA 発現 (*in vitro*)

Rv0678 変異株 (BCLA2, BCA4, EH3.2, EH3.6) において、遺伝子の発現が亢進又は抑制されている領域を特定するため、mRNA をマイクロアレイ解析により検出した。

mRNA の発現が最も亢進していた領域は、*mmpL5*、*mmpS5* 及び *Rv0678* であった。

これら3種類の遺伝子は *Rv0678* 変異株において発現の亢進が認められた。*mmpL5* は検討した4株の中でベダキリンのMICが最も高いEH3.6株において、最も高い発現亢進がみられた。

mycobacterial membrane protein large 5 (mmpL5) 及び *mycobacterial membrane protein small 5 (mmpS5)* : 薬剤排出ポンプをコードする遺伝子で、その転写抑制遺伝子 *Rv0678* により制御されるオペロンを形成することが知られている²⁰⁾。

b) *Rv0678* 変異株における他の薬剤排出ポンプ (*in vitro*)

Rv0678 変異株 (BCLA2, BCA4, EH3.2, EH3.6) において、*M. tuberculosis* で既知の薬剤排出ポンプの発現量をマイクロアレイ解析により測定し、親株 (H37Rv, EH3.0) と比較した。

プロトン駆動型薬剤排出ポンプをコードする遺伝子のうち、1遺伝子 (*Rv0676c*, *mmpL5*) のみが *Rv0678* 変異株において発現が亢進していた。その他の薬剤排出ポンプは、*Rv0678* 変異株とその親株とで発現量に差はなかった。

ATP駆動型薬剤排出ポンプの発現は、親株とその *Rv0678* 変異株とで差はなかった。

その他の排出ポンプはRNAレベルで変動はなく、*MmpS5*–*MmpL5* がベダキリンに対する耐性に関与している唯一の薬剤排出ポンプと考えられる。

④ ベダキリン耐性株の標的分子又は薬剤排出ポンプの変異の割合 (*in vitro*)¹⁹⁾

M. tuberculosis からベダキリン耐性株を選択し、得られた耐性株のATP合成酵素 (*atpE*) 又は薬剤排出ポンプ (*Rv0678*) の遺伝子解析を行い、各変異の割合を検討した。

M. tuberculosis H37Rv (MIC : 0.03 μ g/mL) 及び CDC1551 (MIC : 0.03 μ g/mL) をベダキリン (10MIC 及び 30MIC) 含有培地に接種し、ベダキリン耐性株を選択した。

H37Rv株から57株 (10MIC : 57株, 30MIC : 0株)、CDC1551株から23株 (10MIC : 22株, 30MIC : 1株) が選択された。これら80株の遺伝子を解析し、*atpE* 領域及び *Rv0678* 領域の変異を検討した。

本試験で選択した80株は、*Rv0678* 又は *atpE* 遺伝子のいずれかに変異がみられた。両遺伝子に変異が認められた株はなく、80株中77株 (96%) に *Rv0678* 遺伝子の変異がみられ、80株中3株 (4%) に *atpE* 遺伝子の変異が認められた。

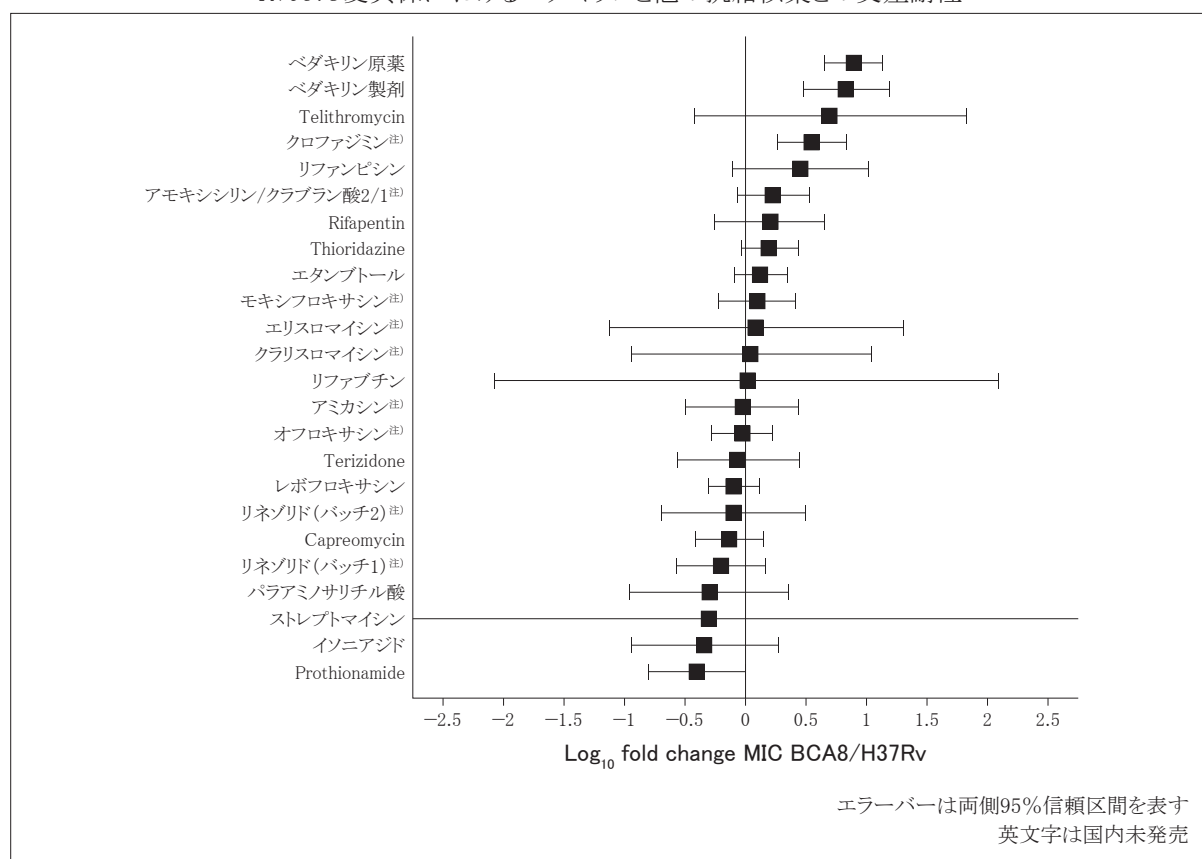
⑤ ベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性 (*in vitro*)¹⁹⁾

Rv0678 変異株におけるベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性を検討した。

親株 H37Rv 及び *Rv0678* 変異株 BCA8 に対するベダキリン及び他の抗結核薬のMICをレサズリン7H9液体培地法で測定した。MICのfold changeは、変異株に対するMICを親株に対するMICで除すことで算出した。

ベダキリンとの交差耐性が統計学的に有意に認められた薬物は、クロファジミン^{注)}のみであった(両側95%信頼区間の下限が>0)。Rv0678変異株に対するクロファジミンの抗菌活性は親株の約1/4であった(p<0.0016、t検定)。Rv0678変異株に対するベダキリンの抗菌活性は、親株の約1/8であった(p<0.0007、t検定)。

Rv0678変異株におけるベダキリンと他の抗結核薬との交差耐性



注) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) マウス感染モデル：一次抗結核薬との併用³⁾

マウス感染モデルを用いてベダキリンフマル酸塩と一次抗結核薬(リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミド)との併用投与による感染防御効果を検討した。

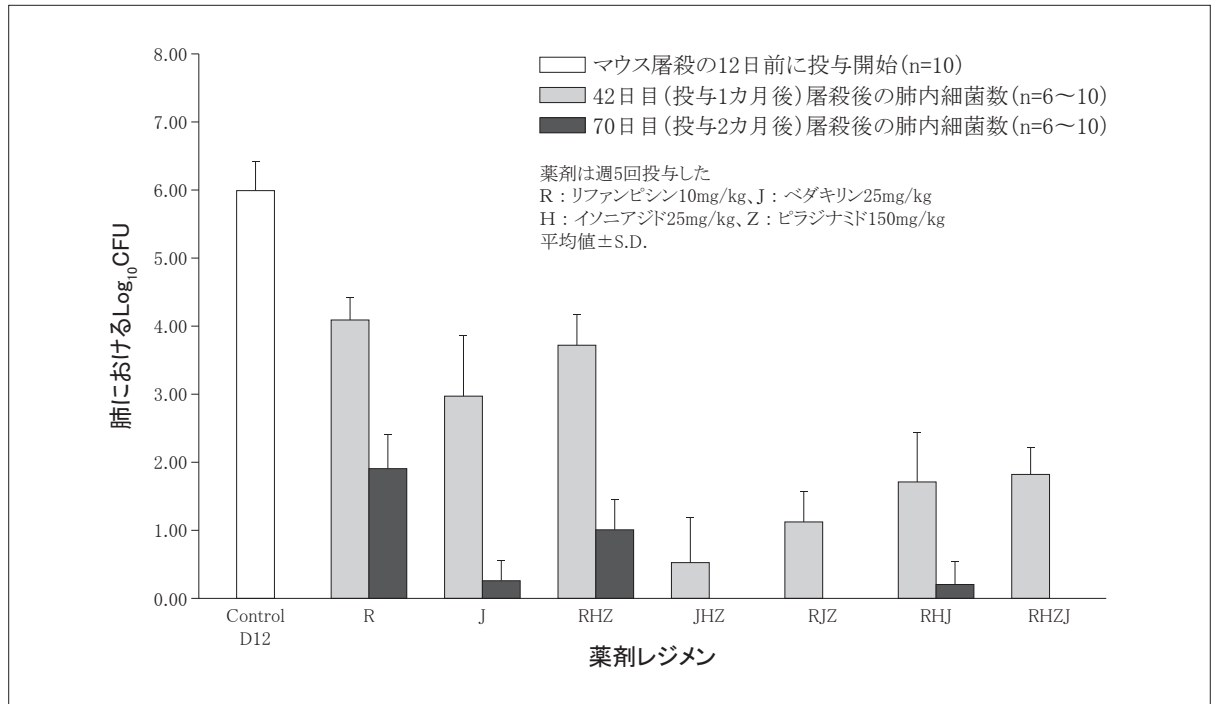
マウスに*M. tuberculosis* H37Rvの 5×10^4 CFUを静脈内接種し、接種12日目に薬物を1週間に5回、1又は2カ月間経口投与した(感染治療モデル)。各薬物の用量は、ベダキリンフマル酸塩は25mg/kg、リファンピシンは10mg/kg、イソニアジドは25mg/kg、ピラジナミドは150mg/kgを投与した。

感染が確立したマウスモデルにおいて、25mg/kgのベダキリンフマル酸塩単独投与は、一次抗結核薬の3剤併用(リファンピシン+イソニアジド+ピラジナミド)投与と同様の殺菌作用を示し、リファンピシン単独投与と比較して強い効果を示した。

3剤併用投与[リファンピシン+イソニアジド+ピラジナミド(RHZ)]にベダキリンフマル酸塩を追加することで、投与1カ月後には、肺内生菌数が3剤併用と比較して更に2 $\log_{10}$ CFU減少し、投与2カ月後には更に1 $\log_{10}$ CFU減少した(いずれもp<0.0018、Bonferroni法)。

更に、3剤(リファンピシン、イソニアジド及びピラジナミド)のうち1剤をベダキリンに置き換えて3剤併用投与した場合、いずれの併用[ベダキリンフマル酸塩+イソニアジド+ピラジナミド(JHZ)、リファンピシン+ベダキリンフマル酸塩+ピラジナミド(RJZ)及びリファンピシン+イソニアジド+ベダキリンフマル酸塩(RHJ)]も、リファンピシン+イソニアジド+ピラジナミド(RHZ)併用と比較して有意に強い殺菌作用を示した(p<0.0018、Bonferroni法)。ベダキリンフマル酸塩+イソニアジド+ピラジナミド(JHZ)及びリファンピシン+ベダキリンフマル酸塩+ピラジナミド(RJZ)の3剤併用投与は、投与したすべてのマウスで肺内生菌数の陰性化がみられた。リファンピシン+イソニアジド+ベダキリンフマル酸塩(RHJ)、ベダキリンフマル酸塩+イソニアジド+ピラジナミド(JHZ)及びリファンピシン+ベダキリンフマル酸塩+ピラジナミド(RJZ)投与で、殺菌作用は同程度であった。リファンピシン+イソニアジド+ピラジナミド(RHZ)の2カ月間投与の効果は、ベダキリンフマル酸塩+イソニアジド+ピラジナミド(JHZ)及びリファンピシン+ベダキリンフマル酸塩+ピラジナミド(RJZ)の1カ月間投与の作用と同程度であった。

マウス感染モデル：肺内生菌数への影響



2) マウス感染モデル：二次抗結核薬との併用²¹⁾

マウス感染モデルを用いて、ベダキリンフマル酸塩と既存の抗結核薬[リファンピシン、イソニアジド、ピラジナミド、アミカシン^{注)}、エチオナミド及びモキシフロキサシン]との併用投与による感染防御効果を検討した。マウスに、*M. tuberculosis* H37Rv 5×10^6 CFUを静脈内接種し、接種2週間後に薬物の投与を開始した(感染治療モデル)。薬物は、1週間5回、1又は2カ月間投与した。アミカシン^{注)}は皮下投与し、その他の薬物は経口投与した。各薬物の用量は、ベダキリンフマル酸塩は25mg/kg、モキシフロキサシンは100mg/kg、リファンピシンは10mg/kg、イソニアジドは25mg/kg、ピラジナミドは150mg/kg、アミカシン^{注)}は150mg/kg、エチオナミドは50mg/kgを投与した。

脾臓内生菌数に関しては、ベダキリンフマル酸塩の単独投与によって、投与前と比較して生菌数の有意な低下がみられた($p < 0.05$ 、Studentのt検定もしくはFisherの直接確率検定)。アミカシン^{注)} + エチオナミド + モキシフロキサシン + ピラジナミドにベダキリンフマル酸塩を加えることで脾臓内生菌数の有意な低下がみられた($p < 0.05$ 、Studentのt検定もしくはFisherの直接確率検定)。

肺内生菌数に関しては、ベダキリンフマル酸塩を含む併用群では、含まない群と比較して有意に培養陰性化した動物数が増加した($p < 0.05$ 、Studentのt検定もしくはFisherの直接確率検定)。実際に、アミカシン^{注)} + エチオナミド + モキシフロキサシン + ピラジナミド併用群では、50%の培養陰性化率だったのに対して、これにベダキリンフマル酸塩を加えることで100%の動物に培養陰性化がみられた。

注) 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。

マウス感染モデル：肺及び脾臓内生菌数への影響

	脾臓(1カ月)	脾臓(2カ月)	肺(1カ月)	肺(2カ月)
0日目	6.5±0.2	—	5.9±0.5	—
J	2.6±1.3	1.2±0.5(0/ 8)	2.9±0.9	0.2±0.3(6/ 8)
M	5.0±0.3	3.5±0.4(0/10)	4.2±0.3	2.9±0.6(0/10)
RHZ	4.5±0.3	1.9±0.5(1/10)	3.7±0.4	1.0±0.5(0/10)
RHZ+J	1.9±0.31	0.1±0.2(4/10)	1.8±0.4	0 ±0 (10/10)
AEZ	4.0±0.3	2.8±0.3(0/10)	3.7±0.2	1.2±0.3(0/10)
AEZ+J	1.2±0.2	0.1±0.1(7/ 9)	0.2±0.3	0 ±0 (9/ 9)
AMZ	3.6±0.2	1.9±0.5(0/10)	3.4±0.3	0.8±0.6(0/10)
AMZ+J	1.2±0.2	0 ±0 (8/ 8)	0.2±0.3	0 ±0 (8/ 8)
AEMZ	3.2±0.5	1.6±0.4(1/10)	2.9±0.2	0.1±0.1(5/10)
AEMZ+J	1.2±0.3	0 ±0 (8/ 8)	0.5±0.4	0 ±0 (8/ 8)

平均値(Log₁₀ CFU) ±S.D.(陰性化したマウスの数/全体)

A：アミカシン^注、E：エチオナミド、H：イソニアジド、J：ベダキリンフマル酸塩、M：モキシフロキサシン、R：リファンピシン、Z：ピラジナミド

J：25mg/kg、M：100mg/kg、R：10mg/kg、H：25mg/kg、Z：150mg/kg、A：150mg/kg、E：50mg/kg

注)国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間(外国人データ)²²⁾

健康成人36例に本剤10、30、100、300、450又は700mgを食直後に単回経口投与したとき、血漿中ベダキリン濃度は投与後5～6時間(中央値)で最高血漿中濃度に達した。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 健康成人(外国人データ)

①単回投与²²⁾

健康成人36例に本剤10、30、100、300、450又は700mgを食直後に単回経口投与したとき、血漿中ベダキリン濃度は投与後5～6時間(中央値)で最高血漿中濃度(C_{max})(平均値)[68.6、276、854、2,547、3,755、6,747ng/mL]に達し、117～172時間(平均値)の消失半減期で消失した。

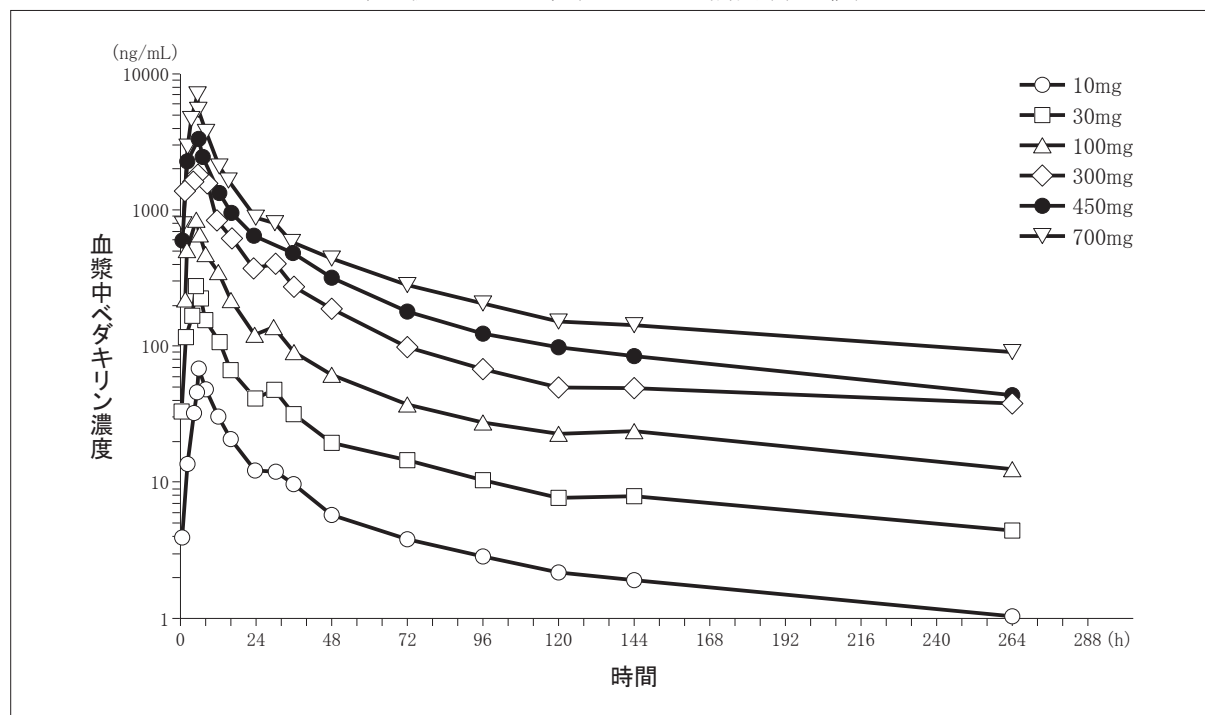
単回投与時の薬物動態パラメータ

	10mg 6例	30mg 6例	100mg 6例	300mg 6例	450mg 6例	700mg 6例
$t_{max}^{\#}$ (h)	6.0(6.0, 8.0)	5.0(5.0, 5.0)	5.0(2.0, 6.0)	5.0(2.0, 6.0)	5.0(2.0, 5.0)	5.0(5.0, 6.0)
C_{max} (ng/mL)	68.6±14.8	276±64	854±283	2,547±1,305	3,755±1,165	6,747±2,210
AUC_{∞} (ng・h/mL)	1,700±291	6,052±1,861	18,134±6,577	53,113±17,911	79,179±31,794	133,125±44,913
$t_{1/2}$ (h)	162±84	143±31	135±24	169±19	117±19	172±37

平均値±S.D.

$\#t_{max}$: 中央値(範囲)

単回投与時の血漿中ベダキリン濃度(平均値)



②反復投与¹⁰⁾

健康成人18例に本剤50、150及び400mgを1日1回食直後に14日間反復経口投与したとき、血漿中ベダキリン濃度は14日目には定常状態に達しており、1日目及び14日目のいずれの用量においても、投与後4～5時間(中央値)で C_{max} [1日目(平均値): 428、1,132、3,005ng/mL、14日目(平均値): 590、1,972、4,298ng/mL]に達した。

反復投与時の薬物動態パラメータ

	50mg1日1回	150mg1日1回	400mg1日1回
1日目			
例数	6	6	6
$t_{\max}^{\#}$ (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.0)	4.0 (2.0, 5.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	428 ± 112	1,132 ± 401	3,005 ± 493
C_{24h} (ng/mL)	63.4 ± 10.0	180 ± 53.0	512 ± 114
AUC_{24h} (ng · h/mL)	3,989 ± 830	9,922 ± 3,199	27,206 ± 5,361
14日目			
例数	6	5*	6
$t_{\max}^{\#}$ (h)	5.0 (5.0, 6.0)	5.0 (5.0, 5.1)	5.0 (3.0, 6.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	590 ± 116	1,972 ± 559	4,298 ± 1,315
C_{24h} (ng/mL)	187 ± 44.0	604 ± 147	1,280 ± 309
AUC_{24h} (ng · h/mL)	7,914 ± 2,009	24,265 ± 5,670	51,525 ± 10,123
$t_{1/2}$ (h)	169 ± 77	167 ± 48	173 ± 35

平均値 ± S.D.

*1例は評価不能

$t_{\max}$: 中央値(範囲)

6. 用法及び用量

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

2) 多剤耐性肺結核患者

①反復投与⁹⁾

多剤耐性肺結核を有する日本人患者6例を対象に、本剤を結核治療薬^{※1}と併用反復投与したとき(投与開始2週間は400mg1日1回食後投与、その後22週間は200mg週3回食後投与)、血漿中ベダキリン濃度は投与開始後2週目及び24週目のいずれにおいても、本剤投与後4～6時間で $C_{\max}$ [2週目(平均値): 6,552ng/mL、24週目(個別値): 3,580、5,460ng/mL]に達した。

※1「V.治療に関する項目 3.臨床試験(4)探索的試験 1).国内第Ⅱ相臨床試験(TBC2001試験)試験方法」参照

反復投与時の薬物動態パラメータ

	400mg1日1回(2週目)5例	200mg週3回(24週目) ^b 2例	
$t_{\max}$ (h)	4.10 (4.00, 6.00) [#]	6.12	4.07
$C_{\max}$ (ng/mL)	6,552 ± 1,629 ^a	3,580	5,460
C_{0h} (ng/mL)	1,775 ± 1,012 ^a	1,250	2,270
$C_{ss, avg}$ (ng/mL)	3,223 ± 1,029 ^a	2,438	3,204
AUC_{24h} (ng · h/mL)	77,490 ± 24,757 ^a	58,513	77,148

$t_{\max}$: 中央値(範囲)

a 平均値 ± S.D.

b 個別値

②反復投与(外国人データ)⁵⁾

多剤耐性肺結核患者79例を対象に、本剤を結核治療薬^{※2}と併用反復投与したとき(投与開始2週間は400mg1日1回食直後投与、その後22週間は200mg週3回食直後投与)、血漿中ベダキリン濃度は投与開始後2週目及び24週目のいずれにおいても、本剤投与後約5時間で $C_{\max}$ [2週目(平均値): 2,763ng/mL、24週目(平均値): 1,267ng/mL]に達した。

※2「V.治療に関する項目 3.臨床試験(5)検証的試験 1)海外第Ⅱ相臨床試験(C208試験 stage 2)試験方法」参照

反復投与時の薬物動態パラメータ

	400mg1日1回(2週目)26例 ^a	200mg週3回(24週目)17例 ^b
$t_{\max}^{\#}$ (h)	5.00 (2.33, 6.17)	5.05 (3.07, 6.77)
$C_{\max}$ (ng/mL)	2,763 ± 1,185	1,267 ± 434.5
C_{0h} (ng/mL)	792.0 ± 263.9	453.5 ± 295.2
$C_{ss, avg}$ (ng/mL)	1,371 ± 528.8	584.1 ± 196.5
AUC_{τ} (ng · h/mL)	32,960 ± 12,720	28,010 ± 9,408

平均値 ± S.D. # $t_{\max}$: 中央値(範囲)、 τ : 24時間(2週時)及び48時間(24週時)a 例数=30(C_{0h})、例数=29($C_{\max}$ 及び $t_{\max}$)b 例数=18(C_{0h})、例数=19($C_{\max}$ 及び $t_{\max}$)

3) 肝機能障害患者(外国人データ)²³⁾

健康成人8例及び中等度肝機能障害患者(Child-Pugh分類B)8例に本剤400mgを食後に単回経口投与した。中等度肝機能障害患者における血漿中ベダキリンの C_{max} 、 AUC_{72h} 及び AUC_{last} は、健康成人と比較して各14%、27%及び19%低下した。なお、重度肝機能障害患者における試験は実施されていない。

肝機能障害患者における薬物動態パラメータ

	健康成人 8例 ^a	中等度肝機能障害患者 8例 ^b
C_{max} (ng/mL)	5,251 ± 1,666	4,854 ± 2,182
$t_{max}^{\#}$ (h)	4.0 (2.0, 5.12)	5.0 (2.0, 6.0)
AUC_{72h} (ng · h/mL)	59,650 ± 18,790	45,960 ± 22,540
AUC_{last} (ng · h/mL)	90,850 ± 31,540	77,550 ± 40,180
$t_{1/2, term}$ (h)	890.4 ± 336.6	675.8 ± 221.5
最小二乗平均の比(90%CI)		
C_{max}	—	0.86 (0.57, 1.29)
AUC_{72h}	—	0.73 (0.52, 1.03)
AUC_{last}	—	0.81 (0.56, 1.17)

平均値±S.D. $\#t_{max}$: 中央値(範囲)

a 例数=6 ($t_{1/2, term}$) b 例数=5 ($t_{1/2, term}$)

6. 用法及び用量

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2参照]

4) 腎機能障害患者[母集団薬物動態解析](外国人データ)²⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果、クレアチニンクリアランス(中央値: 108mL/min、範囲: 39.8~227mL/min)は、多剤耐性肺結核患者(本剤を1日200mg週3回投与)のベダキリンの血漿中曝露量に影響を及ぼす共変量ではなかった。この結果、軽度から中等度の腎機能障害患者において臨床的に意義のあるベダキリンの血漿中曝露量の変化はないものと考えられた。なお、重度の腎機能障害患者又は透析中の末期腎不全患者における試験は実施されていない。

注意) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。」である。

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響(外国人データ)

1) 食事の影響¹³⁾

健康成人12例に本剤100mgを絶食下又は食直後に単回経口投与し、ベダキリンの薬物動態を比較した。食直後に投与したとき、絶食下で投与したときと比較して、 C_{max} 及び AUC_{last} の幾何平均の比(90%信頼区間)は各2.63(2.23, 3.09)倍及び1.95(1.67, 2.26)倍であった。

2) 併用薬の影響

血漿中ベダキリン及びM2の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の 用法・用量	本剤の 用法・用量	例数	測定対象	薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファンピシン ^{a 25)}	600mg 1日1回	300mg 単回投与	16	ベダキリン	0.57 (0.48, 0.67)	0.48 (0.43, 0.54)	—
			16	M2	1.31 (1.08, 1.59)	0.75 (0.65, 0.86)	—
イソニアジド／ ピラジナミド ¹¹⁾	300／2000mg 1日1回	400mg 1日1回	22	ベダキリン	0.94 (0.89, 1.00)	0.87 (0.84, 0.91)	0.92 (0.88, 0.96)
			22	M2	1.28 (1.21, 1.35)	1.30 (1.25, 1.34)	1.24 (1.20, 1.29)
ケトコナゾール ^{b 12)}	400mg 1日1回	400mg 1日1回	15	ベダキリン	1.09 (0.98, 1.21)	1.22 (1.12, 1.32)	1.33 (1.24, 1.43)
			15	M2	1.01 (0.95, 1.07)	1.01 (0.96, 1.07)	1.08 (1.03, 1.13)
ロピナビル／ リトナビル ^{c 26)}	400／100mg 1日1回	400mg 単回投与	13	ベダキリン	0.99 (0.88, 1.12)	1.22 (1.11, 1.34)	—
			13	M2	0.49 (0.43, 0.56)	0.59 (0.52, 0.67)	—
ネビラピン ^{c 27)}	200mg 1日2回	400mg 単回投与	16	ベダキリン	0.80 (0.62, 1.04)	1.03 (0.87, 1.22)	—
			16	M2	0.98 (0.88, 1.09)	1.05 (0.94, 1.17)	—

a 絶食投与時 b 経口剤は国内未承認 c 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない

本剤併用による他薬剤の薬物動態パラメータの変動

併用薬	併用薬の 用法・用量	本剤の 用法・用量	例数	測定対象	薬物動態パラメータ： 最小二乗平均の比[90%信頼区間]		
					C _{max}	AUC	C _{min}
リファンピシン ²⁵⁾	600mg 1日1回	300mg 単回投与	16	リファンピシン	0.73 (0.65, 0.81)	0.57 (0.53, 0.62)	—
			16	25-デスアセチル リファンピシン	0.71 (0.64, 0.78)	0.45 (0.40, 0.51)	—
イソニアジド ¹¹⁾	300mg 1日1回	400mg 1日1回	22		1.20 (1.09, 1.33)	1.07 (1.02, 1.11)	1.20 ^a (1.08, 1.32)
ピラジナミド ¹¹⁾	2000mg 1日1回		22		1.10 (1.07, 1.14)	1.08 (1.06, 1.11)	1.18 (1.12, 1.25)
ケトコナゾール ^{b 12)}	400mg 1日1回	400mg 1日1回	15		0.93 (0.87, 0.98)	0.89 (0.84, 0.94)	0.55 (0.44, 0.70)
ロピナビル／ リトナビル ^{c 26)}	400mg 1日1回	400mg 単回投与	13	ロピナビル	—	—	0.79 ^a (0.72, 0.87)
	100mg 1日1回		13	リトナビル	—	—	0.86 ^a (0.78, 0.94)
ネビラピン ^{c 27)}	200mg 1日2回	400mg 単回投与	16		—	—	0.99 ^a (0.91, 1.08)

a トラフ濃度 b 経口剤は国内未承認 c 国内で承認されている効能・効果に肺結核及びその他の結核症は含まれていない

6. 用法及び用量

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

8. 重要な基本的注意(抜粋)

8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2参照]

※リファンピシンの肺結核及びその他の結核症において承認されている用法及び用量は「通常成人には、リファンピシンとして1回450mg(力価)を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。」です。

ロピナビル・リトナビルの承認されている用法及び用量は「通常、成人にはロピナビル・リトナビルとして1回400mg・100mg(2錠)を1日2回、又は1回800mg・200mg(4錠)を1日1回経口投与する。なお、体重40kg以上の小児にはロピナビル・リトナビルとして1回400mg・

100mg(2錠)を1日2回投与できる。本剤は、食事の有無にかかわらず投与できる。」です。

ネビラピンの承認されている用法及び用量は「通常、成人にはネビラピンとして1回200mgを1日1回、14日間経口投与する。その後、維持量として1日400mgを2回に分割して経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。投与に際しては必ず他の抗HIV薬と併用すること。」です。

(6) 母集団(ポピュレーション)解析により判明した薬物体内動態変動要因²⁴⁾

母集団薬物動態解析の結果、年齢、性別、体重、HIVの併発の有無、又は結核菌の耐性別の患者の状態は、血漿中ベダキリンの曝露量に影響を与えなかった。黒人は、他の人種に比して、血漿中ベダキリンの曝露量が34%低値だったものの、血漿中ベダキリンの曝露量と有効性の間に明確な関係性は認められず、臨床的に問題となる差ではないと考えられた。

注意) 本剤の承認された用法及び用量は、「通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。」である。

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

2つの0次吸収を仮定した4-コンパートメントモデルによる母集団薬物動態モデルを構築し、経験的ベイズ推定により算出した。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス²⁸⁾

外国人MDR-TB肺結核患者に本剤(素錠)400mgを最初の2週間に1日1回反復経口投与し、その後の22週間に200mgを週3回投与したとき、みかけの全身クリアランスは2.78L/hであった。

(6) 分布容積²⁸⁾

外国人MDR-TB肺結核患者に本剤(素錠)400mgを最初の2週間に1日1回反復経口投与し、その後の22週間に200mgを週3回投与したとき、みかけの分布容積は164Lと推定された。

(7) 血漿蛋白結合率²⁹⁾

ヒト血漿におけるベダキリンの血漿蛋白結合率は99%以上であった(*in vitro*、平衡透析法)。

3. 吸収

該当資料なし

4. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット及びカニクイザル>³⁰⁻³²⁾

雌雄Sprague-Dawleyラットに¹⁴C-ベダキリンを単回経口投与したとき、脳における放射能濃度は、雄では24時間(0.167±0.020 μg eq./g or mL)、雌では6時間(0.149±0.018 μg eq./g or mL)に最高値を示した。また、168時間以降の各測定時点では、雌雄共に定量下限未満を示した。

雄Lister Hooded有色ラットに¹⁴C-ベダキリンを単回経口投与したとき、脳における放射能濃度(μg eq./g or mL)について、1時間0.107、4時間0.259、8時間0.315、24時間0.301、96時間0.151、336時間0.062と時間経過とともに減少した。

雌カニクイザルに¹⁴C-ベダキリンフマル酸塩を単回経口投与したとき、脳において放射能濃度は24時間、ベダキリン濃度は8時間に最高値を示し、各0.741 μg eq./g or mL、0.329 μg eq./g or mLであった。また、放射能濃度については672時間以降検出されず、ベダキリン濃度は168時間以降の各測定時点において定量下限を示した。

以上より、ラット及びサルに¹⁴C-ベダキリン又はそのフマル酸塩を単回経口投与したとき、脳内への移行は少なく、血液脳関門を通過しにくいと考えられた。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考：ラット>³³⁾

妊娠ラットに¹⁴C-ベダキリンを単回経口投与したとき、胎児における放射能濃度は8時間で最高値0.212 μ g eq./g or mLを示した。また、放射能AUC_{96h}のT/P比は0.4であり、¹⁴C-ベダキリン由来化合物の胎児への移行は少なかった。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>³⁴⁾

Sprague Dawley妊娠ラットにベダキリンフマル酸塩を授乳期間中に45mg/kgの用量で投与したときのベダキリン及びM2の乳汁中濃度は、いずれも母動物の血漿中C_{max}より高く、出生児に体重減少が認められた。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：マウス、ラット、イヌ及びサル>

ラット及びサルに¹⁴C-ベダキリン又はそのフマル酸塩を単回経口投与したとき、放射能の最高組織内濃度(C_{max})は投与後24時間までに得られた後、組織内放射能濃度は血漿中濃度とほぼ並行して緩やかに消失した。放射能のAUCは概して副腎及び肺で高く、脳で低かった。ベダキリン及びM2のC_{max}は投与後24時間までに得られ、ラットにおけるベダキリン及びM2の組織内濃度は概して雌の方が雄よりも高かった^{31, 32)}。

マウス、ラット及びイヌにベダキリン又はそのフマル酸塩を反復経口投与したとき、ベダキリン及びM2は組織に広範に分布した。ベダキリン及びM2の濃度は概して肺、脾臓、リンパ節及び胸腺で高く、組織内濃度は概してM2の方がベダキリンよりも高かった。各組織のベダキリン及びM2の曝露量は用量の増加とともに増加した。また、ラットにおけるベダキリン及びM2の組織内濃度は、概して雌の方が雄よりも高かった³⁵⁾。

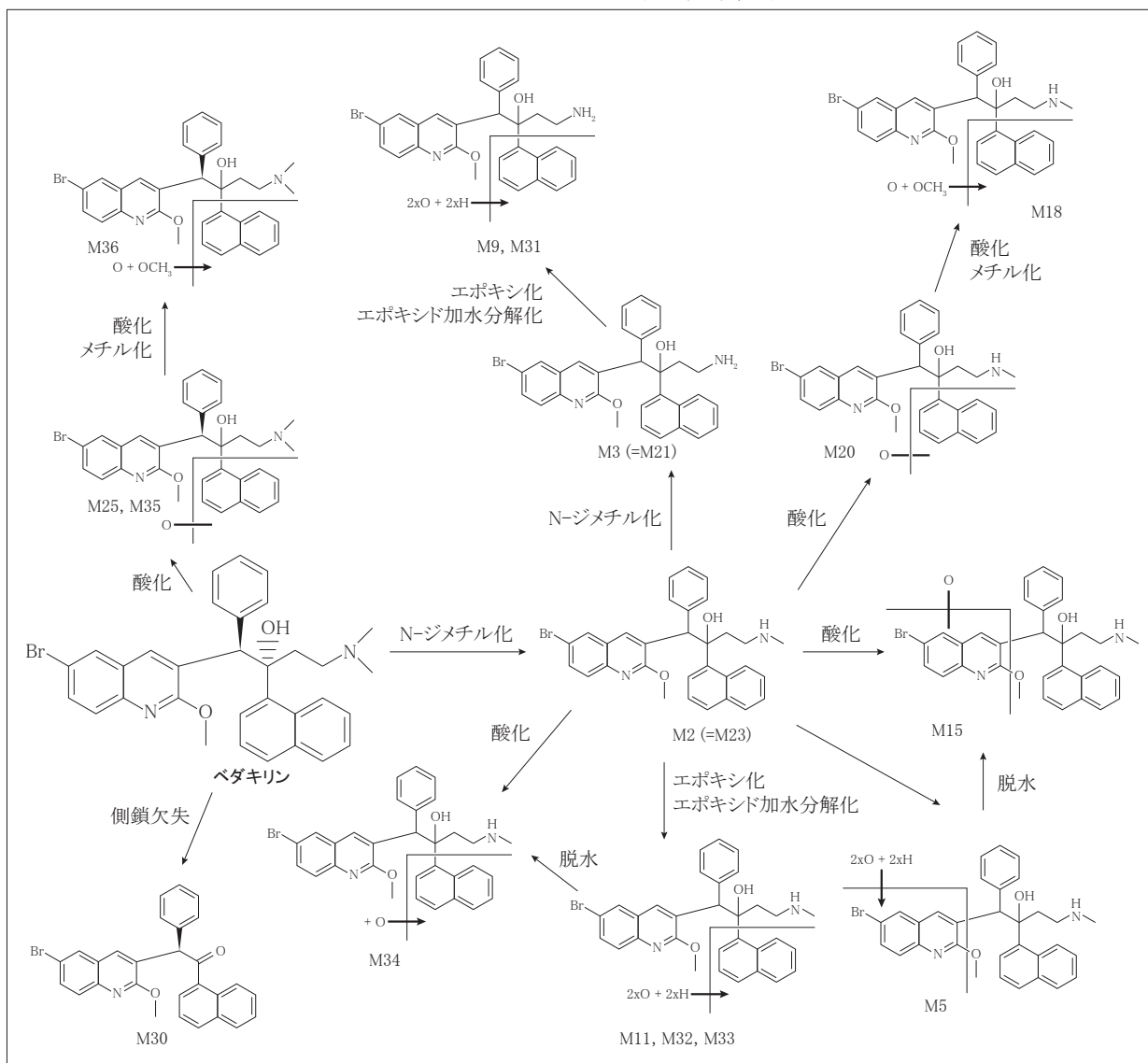
また、マウス、ラット、イヌ及びサルにベダキリンフマル酸塩を単回静脈内投与したとき、定常状態における分布容積(V_{dss})から、ベダキリンはいずれの動物種においても組織に広範に分布することが示唆された³⁶⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁰⁾

ベダキリン及びその主代謝物であるN-モノ脱メチル化されたM2は、いずれも主にチトクロームP450(CYP)3A4によって代謝される。ヒトに本剤を投与したとき、血漿中の主要代謝物はM2であり、その曝露量はベダキリンの約20%であった。

ヒトにおけるベダキリンの推定代謝経路



(2) 代謝に關与する酵素(CYP450等)の分子種³⁷⁾

CYP分子種(CYP1A2、2A6、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4、3A4/5及び4A)に対するベダキリンの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて検討した。CYP1A2に対するベダキリンのIC₅₀は164 μ mol/Lであり、その他のCYP分子種に対しては、ベダキリンは阻害作用を示さなかった(300 μ mol/L超)。また、CYP2C8及び2C9に対するベダキリンの阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討した結果、ベダキリン 100 μ mol/Lにおける阻害作用はそれぞれ7及び30%であった。検討されたいずれのCYP分子種(CYP1A2、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1、3A4/5及び4A)に対してもベダキリンは不可逆的阻害を示さなかった。

CYP分子種(CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4及び3A4/5)に対するM2の阻害作用がヒト肝ミクロソームを用いて検討された。CYP2B6、2C8、2C8/9/10、2C19、2D6、2E1、3A4及び3A4/5に対するM2のIC₅₀は、それぞれ2.6、96.0、70.2、13.1、5.2、20超、9.2及び39.6又は47.1 μ mol/Lであり、CYP1A2及び2A6に対しては、M2は阻害作用を示さなかった(IC₅₀ 100 μ mol/L超)。

CYP分子種(CYP1A2、2C9、2C19、2D6、2E1及び3A4)活性に対するベダキリンの誘導作用をヒト肝細胞を用いて検討した結果、ベダキリン(5及び15 μ mol/L)添加48時間後にCYP2C9活性をいずれの濃度においても1.5倍、CYP2E1活性を2.5及び3.3倍増加させた一方、72時間後にCYP2C9活性のみを1.4及び1.1倍増加させた。CYP分子種(CYP1A2、2C9、2C19及び3A4)活性及びmRNA発現量に対するベダキリン(0.4～10 μ mol/L)の誘導作用をヒト肝細胞を用いて検討した結果、いずれのCYP分子種の活性及びmRNA発現量に対しても、陽性対照と比較して顕著な誘導作用は認められなかった。

雌雄ラットにベダキリン6、12及び24mg/kg QD 15日間反復経口投与したときの肝薬物代謝酵素に対する影響を検討した結果、ベダキリン6～24mg/kg/日投与により、肝ミクロソームのタンパク含量(mg/g liver)及びCYP含量(nmol/mg protein)はそれぞれ14～32%及び26～107%(雄の6～24mg/kg/日群及び雌の24mg/kg/日群)増加し、タンパク1gあたりのCYP1A、2B、2E及び3A並びにUGT活性はそれぞれ1.6～2.6倍、2.1～31.7倍、1.5～1.8倍(雄の12及び24mg/kg/日群)、1.6～4.4倍及び1.5～2.0倍(24mg/kg/日群のみ)に増加した一方、CYP2E1及び4A活性に影響は認められなかった。

雌雄イヌにベダキリン2.5、10及び40mg/kg 1日1回13週間反復経口投与したときに肝薬物代謝酵素に対する影響を検討した結果、性差は認められず、ベダキリン2.5～40mg/kg/日投与により、肝ミクロソームのタンパク含量(mg/g liver)及びCYP含量(nmol/mg protein)はそれぞれ15%(40mg/kg/日群のみ)及び74%(10及び40mg/kg/日群)増加し、タンパク1gあたりのCYP2B、2E1及び4A並びにUGT活性はそれぞれ2.4～2.9倍(2.5及び10mg/kg/日群)、2.3～2.7倍(10及び40mg/kg/日群)、1.3倍(2.5mg/kg/日群のみ)及び1.5倍(40mg/kg/日群のみ)に増加した一方、CYP2E及び3A活性に影響は認められなかった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

ヒトの肝細胞画分及び肝細胞で認められたベダキリンの主な代謝物はM2であった。M2の代謝を検討した*in vitro*試験では、M2の主要代謝物はM3であり、ヒト特異的な代謝物はなかった。

M. tuberculosis H37Rvに対するベダキリンの代謝物M2及びM3の抗菌活性を、7H10又は7H11寒天培地法及び7H9液体培地法で検討した結果、M2の抗菌活性はベダキリンと比較して1/4～1/7、M3は1/100～1/300であった³⁸⁾。

また、*M. tuberculosis* H37Rvに対するM2及びM3の*in vitro*殺菌活性を検討した。7H9液体培地法でMIC測定を行い、発育がみられなかった菌液を7H11寒天培地に接種し99.99%の発育阻害を示した最小薬物濃度を最小殺菌濃度(minimum bactericidal concentration : MBC)とし、その結果を以下に示した³⁹⁾。

M. tuberculosis H37Rvに対するベダキリン、M2及びM3のMBC

菌株	菌株数	MBC (μ g/mL)		
		ベダキリン	M2	M3
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	1	0.4	2	20
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	1	0.4	2	20
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	1	0.4	2	20

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

1) 健康成人(反復投与)(外国人データ)¹⁰⁾

健康成人18例に本剤を1日1回食直後に反復経口投与したときの血漿中M2の薬物動態パラメータ(1日目及び14日目)を以下に示した。

M2の薬物動態パラメータ

	50mg1日1回	150mg1日1回	400mg1日1回
1日目			
例数	6	6	6
$t_{\max}^{\#}$ (h)	8.0 (6.0, 12.0)	12.0 (6.0, 23.9)	8.0 (6.0, 12.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	6.84 ± 1.56	20.8 ± 7.9	52.3 ± 18.5
C_{24h} (ng/mL)	4.89 ± 1.33	16.1 ± 4.1	40.5 ± 13.7
AUC_{24h} (ng · h/mL)	114 ± 30.6	365 ± 142	842 ± 211
14日目			
例数	6	5*	6
$t_{\max}$ (h)	10.0 (0.0, 12.0)	5.1 (5.0, 6.0)	8.0 (6.0, 24.0)
$C_{\max}$ (ng/mL)	60.3 ± 19.1	275 ± 62.0	437 ± 126
C_{24h} (ng/mL)	45.5 ± 12.7	221 ± 56.0	379 ± 119
AUC_{24h} (ng · h/mL)	1,204 ± 364	5,477 ± 1,468	8,783 ± 2,350
$t_{1/2}$ (h)	258 ± 103	204 ± 51	299 ± 143

平均値 ± S.D.

*1例は評価不能

$t_{\max}$: 中央値 (範囲)

2) 多剤耐性肺結核患者 (反復投与)⁹⁾

多剤耐性肺結核を有する日本人患者6例を対象に、結核治療薬に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回食後投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回食後投与したときの血漿中M2の薬物動態パラメータ (投与開始後2週目及び24週目) を以下に示した。

M2の薬物動態パラメータ

	400mg1日1回 (2週時) 5例	200mg週3回 (24週時) ^b 2例	
$t_{\max}$ (h)	5.00 (0.00, 8.00) #	8	8.03
$C_{\max}$ (ng/mL)	443 ± 99.4 ^a	451	450
C_{0h} (ng/mL)	381 ± 85.7 ^a	399	391
$C_{ss, avg}$ (ng/mL)	398 ± 89.6 ^a	406	404
AUC_{24h} (ng · h/mL)	9,575 ± 2,140 ^a	9,744	9,735

$t_{\max}$: 中央値 (範囲)

a 平均値 ± S.D.

b 個別値

3) 多剤耐性肺結核患者 (反復投与) (外国人データ)⁵⁾

多剤耐性肺結核患者79例を対象に、結核治療薬 (カナマイシン、オフロキサシン、エチオナミド、ピラジナミド及びサイクロセリン/terizidone (国内未発売)) に加えて開始2週間は本剤400mgを1日1回食直後投与し、その後22週間は本剤200mgを週3回食直後投与したときの血漿中M2の薬物動態パラメータ (投与開始後2週目及び24週目) を以下に示した。

M2の薬物動態パラメータ

	400mg1日1回 (2週時) 26例 ^a	200mg週3回 (24週時) 17例 ^b
$t_{\max}^{\#}$ (h)	6.15 (1.10, 24.17)	12.08 (5.00, 48.08)
$C_{\max}$ (ng/mL)	466.9 ± 156.8	177.9 ± 70.7
C_{0h} (ng/mL)	426.5 ± 135.1	162.4 ± 70.7
$C_{ss, avg}$ (ng/mL)	383.0 ± 129.9	151.6 ± 52.81
AUC_{τ} (ng · h/mL)	9,217 ± 3,151	7,270 ± 2,532

平均値 ± S.D.

$t_{\max}$: 中央値 (範囲)

τ : 24時間 (2週時) 及び48時間 (24週時)

a 例数=30 (C_{0h})、例数=29 ($C_{\max}$ 及び $t_{\max}$)

b 例数=18 (C_{0h})、例数=19 ($C_{\max}$ 及び $t_{\max}$)

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

糞中

(2) 排泄率

ベダキリン未変化体の尿中排泄はわずかであり、尿中排泄はベダキリンの主消失経路ではないことが示唆された¹⁰⁾。また、MDR-TB肺結核患者にベダキリン400mgを7日間反復投与した後の糞便中には、薬剤由来物質のうちの75～85%がベダキリン未変化体であった。糞中の主な代謝物はM2であり、投与量の3.7～7.2%であった⁷⁾。

＜参考：ラット、イヌ及びサル＞⁷²⁻⁷⁴⁾

ラット、イヌ及びサルに¹⁴C-ベダキリン又はそのフマル酸塩を単回経口投与したとき、放射能は緩やかに排泄され、いずれの動物種も主要な排泄経路は糞中であつた。ラットでは糞中に排泄された放射能の一部は胆汁を介して排泄されることが示された。一方、尿中排泄率はいずれの動物種においても投与量の0.9～3.8%であつた。ラットでは投与後216時間までに投与量の72～90%が排泄されたが、排泄されなかった放射能はカーカスから回収された。イヌ及びサルではケージ洗浄液等を合わせると、投与後360及び336時間までに各投与量の56及び71%が排泄された。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報⁴⁰⁾

Caco-2細胞を用いて、ベダキリン及びM2がP-gpの基質となる可能性を検討した結果、ベダキリンの¹⁴C標識体及びM2の³H標識体(いずれも20 μ mol/L)のefflux比はそれぞれ1.1及び2.2、P-gpの阻害剤(ベラパミル)存在下では0.64及び0.90となったことから、ベダキリンはP-gpの基質ではない一方、M2はP-gpの基質である可能性が示唆された。ヒト肝細胞懸濁液を用いて、ベダキリン及びM2がOATP1B1/1B3の基質となる可能性を検討した結果、ベダキリンの³H標識体(0.060～1.0 μ mol/L)及びM2の³H標識体(0.008～1.0 μ mol/L)の肝細胞内への取込みについては、ベダキリンの³H標識体がOATP1B1/1B3阻害剤(リファマイシンSV)により30～46%阻害された一方、別のOATP1B1/1B3阻害剤(エストロン-3-硫酸)によりほとんど阻害されなかった。また、M2の³H標識体はいずれのOATP1B1及び1B3阻害剤によっても阻害されなかった。

ヒト肝細胞懸濁液を用いて、ベダキリン及びM2がOCT1の基質となる可能性を検討した結果、ベダキリンの¹⁴C標識体(1.0 μ mol/L)及びM2の³H標識体(1.1 μ mol/L)の肝細胞内への取込みは、OCT1阻害剤(デシニウム22)により、それぞれ38～51及び11～27%阻害された一方、OCT1阻害作用を有するプラゾシンにより、顕著に阻害されなかった。

以上の結果から、ベダキリンはOATP1B1/1B3及びOCT1の基質であり、M2はP-gpの基質である可能性が示唆された。

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

- 1.1 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。本剤の投与は、製造販売業者が行うRAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。
- 1.2 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。[8.1、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]

(解説)

- 1.1 本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。
抗結核薬の使用による耐性菌の発生リスクを未然に防止し、治療の選択肢を残すため及び安全性を確保するため、Responsible Access Program (RAP)を導入する。これは1) 適格性確認システムによる薬剤供給適否の判断、2) 全例調査による安全性情報収集、3) 医療従事者及び患者への情報提供、4) 添付文書での注意喚起から構成されている。
本剤の投与にあたり、適格性確認システムに医師・薬剤師、医療機関・薬局、患者の情報を登録いただく。登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、本剤が登録患者に投与されるよう適正使用のための流通管理を行う。
- 1.2 承認時までの海外後期第Ⅱ相試験において、副作用として心電図QT延長が9/335例(2.7%)報告されている。また、海外市販後においても心電図QT延長が報告されている。したがって、本剤投与開始前及び投与中は定期的に心電図検査等を行い、リスクとベネフィットを考慮して本剤の投与を慎重に判断すること。
(「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.6.特定の背景を有する患者に関する注意 (1)合併症・既往歴等のある患者」、「VIII.7.相互作用 (1)併用注意とその理由」)及び「VIII.8.副作用」の項を参照のこと。)

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

(解説)

本剤の成分に対して過敏症の既往歴がある患者においては、本剤の投与により過敏症を起こす可能性があるため、投与しないこと。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.治療に関する項目」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるので、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行うこと。[1.2、9.1.1、9.1.2、11.1.1参照]
- 8.2 肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うこと。[11.1.2参照]
- 8.3 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

(解説)

- 8.1 本剤投与中にQT延長が報告されていることから、本剤投与開始前及び本剤投与中は定期的に心電図及び電解質の検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。

心電図異常値の概略

事象名	C208試験併合		C208試験及び C209試験併合	TBC2001試験
	本剤群102例	プラセボ群105例	本剤群335例	本剤群6例
QTcF				
450ms超480ms以下	23 (22.5)	7 (6.7)	50 (15) ^{a)}	2
480ms超500ms以下	3 (2.9)	1 (1.0)	6 (1.8) ^{a)}	1
500ms超	1 (1.0)	0 (0)	2 (0.6) ^{a)}	1
QTcFのベースラインからの変化量				
30ms以上60ms以下	52 (52.5) ^{b)}	33 (32.7) ^{c)}	136 (41.5) ^{d)}	4
60ms超	10 (10.1) ^{b)}	4 (4.0) ^{c)}	19 (5.8) ^{d)}	0
有害事象				
心電図QT延長	3 (2.9)	4 (3.8)	9 (2.7)	1
失神	1 (1.0)	0 (0)	1 (0.3)	0

例数(%) a) 334例、b) 99例、c) 101例、d) 328例

- 8.2 本剤投与中にAST上昇、ALT上昇、肝酵素上昇、トランスアミナーゼ上昇等の肝機能障害が報告されていることから、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行うなど患者の状態を十分に観察すること。

トランスアミナーゼ関連の概要

器官別大分類 副作用 (Grouped term), 例数 (%)	本剤又はプラセボ投与期					
	C208試験併合				C208試験及び C209試験併合	
	本剤群		プラセボ群		本剤群	
	24週 79例	全 102例	24週 81例	全 105例	24週 312例	全 335例
副作用名：トランスアミナーゼ上昇 ^{a)}	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
肝胆道系障害						
肝機能異常	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)	1 (0.3)
臨床検査						
トランスアミナーゼ上昇	4 (5.1)	4 (3.9)	0 (0)	0 (0)	8 (2.6)	8 (2.4)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (3.8)	3 (2.9)	0 (0)	0 (0)	12 (3.8)	12 (3.6)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	2 (2.5)	2 (2.0)	1 (1.2)	1 (1.0)	7 (2.2)	7 (2.1)
肝酵素上昇	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (2.6)	8 (2.4)

例数：ITT解析対象集団

a) トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び肝機能異常をまとめて「トランスアミナーゼ上昇」としている。

- 8.3 一部の抗結核薬の米国添付文書に薬剤逆説反応に関する注意喚起が追記されたことを契機に、国内の抗結核薬の添付文書改訂の必要性が検討された。国内においても抗結核薬の一部で、因果関係が否定できない症例が複数認められた。一方で、薬剤逆説反応の機序は、結核菌の菌体に対するアレルギーによるとの考えが支持されており、結核治療中には薬剤の種類によらず本事象を発症する可能性があること等から、全ての抗結核薬を対象に添付文書の「重要な基本的注意」に追記し注意喚起が行われることになった。なお、本剤による薬剤逆説反応の関連事象は2023年3月時点では認められていない。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 QT延長のある患者(先天性QT延長症候群等)

リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。QT延長が悪化するおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

9.1.2 QT延長を起こしやすい下記の患者

- (1) 心不全のある患者
- (2) 電解質異常のある患者(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)
- (3) QT延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者
- (4) 甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者
- (5) 徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者
- (6) Torsade de Pointesの既往のある患者

リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。QT延長があらわれるおそれがある。[1.2、8.1、11.1.1参照]

(解説)

9.1.1 本剤の臨床試験において本剤投与中に心電図QT延長が報告されていることから、先天性QT延長症候群の患者や本剤投与開始前の心電図検査で臨床的に意義のあるQT延長が認められている患者に本剤を投与する場合は、QT延長が悪化するおそれがあるので、慎重に投与すること。

(「VIII.1.警告内容とその理由」、「VIII.5.重要な基本的注意とその理由」、「VIII.7.相互作用(1)併用注意とその理由」)及び「VIII.8.副作用」の項を参照のこと。)

9.1.2 心不全のある患者、電解質異常(低カリウム血症、低マグネシウム血症、低カルシウム血症)のある患者、QT延長症候群の既往歴又は家族歴がある患者、甲状腺機能低下の既往又は合併のある患者、徐脈性不整脈の既往又は合併のある患者、Torsade de Pointesの既往のある患者はQT延長を起こしやすいため、本剤を投与する場合は、QT延長があらわれるおそれがあるので、慎重に投与すること。

(「VIII.1.警告内容とその理由」、「VIII.7.相互作用(1)併用注意とその理由」)及び「VIII.8.副作用」の項を参照のこと。)

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の1.7倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。

(解説)

9.5 本剤は、動物実験(ラット及びウサギ)で催奇形性は認められていないが、ヒトにおける妊婦への投与に関する安全性については検討されていないことから、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤はヒト乳汁中に移行することが認められており、ヒト乳汁中の本剤濃度が、母体の血漿中濃度よりも高かった例が報告されている。また、哺乳中の児における血漿中濃度が、母体の血漿中濃度と同等であった例が報告されている。⁷⁵⁾ラットでは、乳汁中の本剤濃度は、母動物の血漿中濃度よりも6～12倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた。³⁴⁾

(解説)

9.6 本剤のヒトにおける乳汁への移行は不明であったが、文献報告により、本剤がヒト乳汁中に移行することが認められ、ヒト乳汁中の本剤濃度が母体の血漿中濃度よりも高かった症例及び哺乳中の児における血漿中濃度が母体の血漿中濃度と同等であった症例が報告された⁷⁵⁾。

ラットに45mg/kgの用量で本剤を投与したときのベダキリン及びM2の乳汁中濃度は、母動物の血漿中C_{max}で観察される本薬濃度よりも6～12倍高いことが認められた。また、ラットにおいて、授乳期間中の出生時に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められていることから、本剤投与中は授乳しないことが望ましい。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7 小児(0カ月～18歳未満)の多剤耐性肺結核患者を対象とした臨床試験は現在実施中であり、これらの患者に対する有効性及び安全性は確立していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 高齢者では一般に生理機能が低下しているため、本剤の代謝や排泄が遅延し、副作用が増強される可能性があることから、十分に観察しながら慎重に投与すること。

海外後期第Ⅱ相試験(C208試験及びC209試験)の併合解析における本剤投与時の有害事象の発現割合は、年齢別サブグループで、≤45歳：90.6%(231/255例)、>45～<65歳：92.3%(72/78例)、>65歳：2/2例であった。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10. 相互作用

本剤は、CYP3A4により代謝される。[16.4参照]

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
中等度又は強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤 リファブチン、エファビレンツ等 [16.7.2参照]	本剤の血漿中濃度が低下し、本剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与中の併用は、リスクとベネフィットを考慮して慎重に判断すること。	これらの薬剤のCYP3A4誘導作用により、本剤の代謝が促進される。
QT延長を起こすことが知られている薬剤 フルオロキノロン系抗菌薬 モキシフロキサシン等 ケトコナゾール(経口剤：国内未発売) デラマニド	QT延長を起こすおそれがある。リスクとベネフィットを考慮して本剤投与の適応を慎重に判断すること。	併用により相加的なQT延長を起こすおそれがある。
クロファジミン	QT延長の増加が認められている。	機序不明

(解説)

本剤は、CYP3A4により代謝されることから、CYP3A4を誘導する薬剤と併用したとき、本剤の血漿中濃度が低下し、CYP3A4を阻害する薬剤と併用したとき、本剤の血漿中濃度が上昇する可能性がある。副作用の発現や効果減弱の危険性を回避するため、服用している薬剤について、すべて担当医に伝えるよう指導すること。また、本剤服用中に新たに服用する薬剤について、事前に担当医に相談するよう指導すること。

<中等度又は強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤>

リファブチン、エファビレンツはCYP3A4誘導作用を有する薬剤である。したがって、本剤とこれらの薬剤との併用投与により、本剤の血漿中濃度が減少し、本剤の効果が減弱するおそれがあるので併用は避けること。

健康被験者を対象に本剤300mgの単回投与と強力なCYP3A4誘導作用を有する薬剤であるリファンピシン600mg1日1回反復投与を併用したとき、本剤の C_{max} 及び0時間から336時間までの血漿中濃度-時間曲線下面(AUC_{336h})の平均値は、本剤の単独投与と比較してそれぞれ43%及び52%減少した。

<QT延長を起こすことが知られている薬剤>

本剤の海外後期第Ⅱ相試験及び国内臨床試験において、QT延長が認められている。したがって、QT延長を起こすことが知られている薬剤との併用により相加的なQT延長を起こすおそれがあるため、本剤とQT延長を起こすことが知られている薬剤を併用する際は、十分に注意すること。

<クロファジミン>

本剤の海外後期第Ⅱ相試験(C209試験)^{7, 8)}において、クロファジミンを併用していた症例17例は併用していなかった症例177例と比較して、本剤投与前24週時におけるQTcF間隔のベースラインからの変化量(平均値)が大きかった[変化量(平均値): 併用31.94ms、非併用12.28ms]。したがって、本剤とクロファジミンを併用する場合は、心電図を測定するなど定期的にモニタリングをするなど十分に注意すること。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(解説)

国内第Ⅱ相試験では、副作用(臨床検査値の異常を含む)は6例中3例(50%)に認められた。副作用は、肝機能異常 1例(16.7%)、血沈亢進 1例(16.7%)、ざ瘡 1例(16.7%)であった。

海外後期第Ⅱ相試験(C208試験及びC209試験)の併合解析において、本剤群の本剤又はプラセボ投与期に報告された副作用(臨床検査値の異常を含む)の一覧は「Ⅷ.8.(4)項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」を参照のこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 QT延長(2.7%)

[1.2、8.1、9.1.1、9.1.2参照]

11.1.2 肝機能障害(頻度不明)

AST、ALT等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがある。[8.2参照]

(解説)

国内第Ⅱ相試験の症例は限られていることから副作用の項の頻度は、海外後期第Ⅱ相試験(C208試験及びC209試験)の併合解析により、Janssen Research & Development社が本剤と関連性があると判断した有害事象を集計している。

11.1.1 QT延長

本剤投与により、QT延長が認められている。定期的に心電図を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1.2 肝機能障害

本剤投与により、肝機能障害が認められている。定期的に肝機能を測定するなど観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

海外後期第Ⅱ相試験の併合の本剤群において発現したGrade 3以上の「トランスアミナーゼ上昇*」は、8例であった。また、C208試験の併合の本剤又はプラセボ投与期では、全本剤群の3例(2.9%)が「トランスアミナーゼ上昇」により本剤の投与を中止している。

なお、海外市販後においてもトランスアミナーゼ上昇が報告されている。

*: トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇及び肝機能異常をまとめて「トランスアミナーゼ上昇」としている。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満
精神神経系	頭痛、浮動性めまい	
消化器	悪心、嘔吐、下痢	
肝臓	トランスアミナーゼ上昇	
筋・骨格	関節痛	筋肉痛

(解説)

C208試験(stage 1及びstage 2)の併合、C208試験及びC209試験の併合解析結果における副作用の発現割合を以下に示す。

海外第Ⅱb相試験における副作用の発現割合(本剤又はプラセボ投与期)：安全性解析対象集団

器官別大分類 副作用(Grouped term)，例数(%)	本剤又はプラセボ投与期					
	C208試験の併合				C208試験及び C209試験の併合	
	本剤		プラセボ		本剤	
	24週間 79例	全 102例	24週間 81例	全 105例	24週間 312例	全 335例
副作用	58 (73.4)	70 (68.6)	49 (60.5)	60 (57.1)	154 (49.4)	166 (49.6)
神経系障害	27 (34.2)	32 (31.4)	18 (22.2)	21 (20.0)	55 (17.6)	60 (17.9)
頭痛	22 (27.8)	24 (23.5)	10 (12.3)	12 (11.4)	42 (13.5)	44 (13.1)
浮動性めまい	10 (12.7)	13 (12.7)	10 (12.3)	12 (11.4)	20 (6.4)	23 (6.9)
心臓障害	3 (3.8)	3 (2.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	9 (2.9)	9 (2.7)
心電図QT延長	3 (3.8)	3 (2.9)	4 (4.9)	4 (3.8)	9 (2.9)	9 (2.7)
胃腸障害	39 (49.4)	46 (45.1)	36 (44.4)	41 (39.0)	87 (27.9)	94 (28.1)
悪心	30 (38.0)	36 (35.3)	26 (32.1)	27 (25.7)	55 (17.6)	61 (18.2)
嘔吐	20 (25.3)	21 (20.6)	21 (25.9)	24 (22.9)	40 (12.8)	41 (12.2)
下痢	3 (3.8)	6 (5.9)	11 (13.6)	12 (11.4)	21 (6.7)	24 (7.2)
肝胆道系障害	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
トランスアミナーゼ上昇 ^a	7 (8.9)	7 (6.9)	1 (1.2)	1 (1.0)	29 (9.3)	29 (8.7)
筋骨格系および結合組織障害	26 (32.9)	30 (29.4)	20 (24.7)	24 (22.9)	58 (18.6)	62 (18.5)
関節痛	26 (32.9)	30 (29.4)	18 (22.2)	21 (20.0)	53 (17.0)	57 (17.0)
筋肉痛	6 (7.6)	6 (5.9)	6 (7.4)	7 (6.7)	14 (4.5)	14 (4.2)

例数：ITT解析対象集団

a トランスアミナーゼ上昇、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加、肝酵素上昇、肝機能異常を含む

◆副作用頻度一覧表等

海外臨床試験（C208試験及びC209試験）における副作用及び臨床検査値異常発現頻度一覧表

安全性解析対象症例数	335例
副作用発現症例数	166例
副作用発現症例率(%)	49.6%
副作用の種類	発現症例数(%)
神経系障害	60 (17.9)
頭痛	44 (13.1)
浮動性めまい	23 (6.9)
心臓障害	9 (2.7)
心電図QT延長	9 (2.7)
胃腸障害	94 (28.1)
悪心	61 (18.2)
嘔吐	41 (12.2)
下痢	24 (7.2)
肝胆道系障害	29 (8.7)
トランスアミナーゼ上昇	29 (8.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	12 (3.6)
トランスアミナーゼ上昇	8 (2.4)
肝酵素上昇	8 (2.4)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	7 (2.1)
肝機能異常	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	62 (18.5)
関節痛	57 (17.0)
筋肉痛	14 (4.2)

(承認時)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

10. 過量投与

13. 過量投与

13.1 処置

心電図(QT間隔)の測定等を行う。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

(解説)

本剤の過量投与による影響を検討した試験は実施していない。

これまで実施された臨床試験で投与された本剤の単回投与での最高用量は、健康成人44例に単回投与した800mgであり、この時に認められた副作用は、承認用法及び用量^{注)}で認められた副作用と同様であった。

国内臨床試験において、過量投与が1例報告されている。当該例は、1～2週目に400mg、1日1回投与後、引き続き200mg、週3回22週間投与のところを、3～4週目に400mgを週3回投与した。なお、この過量投与に伴うと考えられる有害事象は報告されなかった。

本剤を過量投与した場合、本剤に対する特定の解毒剤がないため、バイタルサイン及び臨床症状の観察並びに心電図(QT間隔)の測定等、一般的な支持療法を行うこと。なお、本剤は血漿蛋白結合率が高いため、透析により除去されないと考えられる。

注) 承認用法及び用量：通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること。PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解説)

PTP包装に共通の注意事項である。

誤飲の要因として、外出のためにあわてて服用、会話をしながら服用など、服用の際に注意が他に向けられたことに起因するケースが多く報告されている⁴¹⁾。また、PTPシートの誤飲により、非常に重篤な合併症を呈するケースが報告されている⁴²⁾。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

海外臨床試験(試験期間120週)において、死亡例が本剤投与開始例で12.7%(10/79例)、プラセボ投与開始例で3.7%(3/81例)に認められた。

(解説)

15.1 結核治療薬と本剤又はプラセボを24週間併用したC208試験(試験期間120週)において、本剤群における死亡例が12.7%(10/79例)、プラセボ群では3.7%(3/81例)であった。本剤投与中の死亡例は1例であり、残りの9例における死亡までの期間は、投与終了後344日(中央値)であった。また、120週の試験期間終了後に死亡した症例は、本剤群10例中1例、プラセボ群3例中1例であった。本剤群における死亡原因として、結核が最も多く(5例)、その他は多様で、喀痰培養陰性化、結核の再発、他の抗結核薬に対する感受性、HIV感染の状態など、死亡との因果関係を示す明確な要因は認められなかった。これらから、本剤群とプラセボ群の死亡数における不均衡の原因は不明である。なお、本試験中に死亡した患者において、有意なQTcF間隔の延長または臨床的意義のある不整脈は認められなかった。

また、C209試験における死亡率は6.9%(16/233例)であり、最も多い死因(9例)は結核であった。このうち1例を除き、排菌の陰性化が認められないか、または結核の再発が認められていた。その他の患者の死因は多様であった。

WHOの報告では、2014年から2016年に南アフリカにおいて本剤が投与された1,556人を含む、25,095例の多剤耐性肺結核患者の比較可能なデータを用いた大規模コホート研究の結果、本剤群及び他剤群における死亡率はそれぞれ7.6%(119/1,556例)及び18.2%(4,288/23,539例)であった⁴⁹⁾。

(2) 非臨床試験に基づく情報

15.2 非臨床試験に基づく情報

15.2.1 マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系にリン脂質症に関連する色素沈着又は泡沫状マクロファージが観察された。この所見は日本人患者における曝露量より低い曝露量から認められた。休薬により、リン脂質症に関連する所見は回復又は回復傾向を示した。⁴³⁻⁴⁸⁾

15.2.2 マウスでは日本人患者における曝露量より低い曝露量で、イヌでは日本人患者における曝露量の2.6倍で卵巣の黄体、卵胞及び間質の壊死が認められた^{43, 47, 48)}。

(解説)

15.2.1 マウス、ラット及びイヌ反復投与試験において、単核性食細胞系(MPS)の変化として種々の組織の泡沫状又は色素沈着マクロファージの増加が観察され、電子顕微鏡検査によりリン脂質症と判断された。MPSの変化は、休薬又は用量減量後に回復性を示した⁴³⁻⁴⁸⁾。

15.2.2 マウス反復投与試験において、卵巣の卵胞又は黄体の壊死がみられ、イヌ反復経口投与試験において、卵巣の黄体、卵胞又は間質の壊死がみられた。これらの所見は、マウスでは日本人患者の曝露量より低い曝露量から認められ、イヌでは日本人患者より2.6倍高い曝露量で認められた^{43, 47, 48)}。ラットではこのような所見は認められなかった。イヌの所見は休薬後に回復した。

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験(「VI.薬効薬理に関する項目」参照)

(2) 副次的薬理試験⁵⁰⁾

ベダキリンと種々の受容体、イオンチャネル及びトランスポーターとの*in vitro*相互作用を、10 μ mol/L (5.6 μ g/mL)の濃度で検討した。

ヒスタミン2受容体(87%)、ナトリウムチャネル(71%)及びドパミントランスポーター(54%)との相互作用(対照の特異的結合を>50%阻害)が認められた。

他の受容体、チャネル及びトランスポーター(アデノシン受容体、アドレナリン受容体、アンジオテンシン受容体、コレシストキニン受容体、ドパミン受容体、エンドセリン受容体、ムスカリン受容体、ニューロキニン受容体、オピオイド受容体、セロトニン受容体、バソプレシン受容体、カルシウムチャネル、カリウムチャネル、塩素チャネル、又はノルエピネフリントランスポーター等)とベダキリンの相互作用は認められなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 心血管系に及ぼす影響(*in vitro*、モルモット、イヌ)^{51, 52)}

動物種/系統 (性別及び動物数/群)	投与方法	ベダキリン投与量	特記すべき所見
hERG発現HEK293 ⁵¹⁾ (n=3~4)	<i>In vitro</i>	0.1、0.3、3 μ mol/L (溶媒：0.1%DMSO)	I _{Kr} 電流阻害 0.1 μ mol/L：14% 0.3 μ mol/L：19% 3 μ mol/L：36% (%net effect)
hERG発現HEK293 ⁵¹⁾ (n=5)	<i>In vitro</i>	0.01、0.03、0.1、0.3、1、 3 μ mol/L (溶媒：0.3%DMSO)	I _{Kr} 電流阻害 (IC ₅₀ ：0.37 μ mol/L=0.2 μ g/mL) 0.01 μ mol/L：6% 0.03 μ mol/L：11% 0.1 μ mol/L：27% 0.3 μ mol/L：47% 1 μ mol/L：65% 3 μ mol/L：79% (%net effect) 3 μ mol/L作用時の回収率は39%
KvLQT1/min K発現 CHO ⁵¹⁾ (n=5~6)	<i>In vitro</i>	0.003、0.1、1、3、10 μ mol/L (溶媒：0.3%DMSO)	I _{Ks} 電流阻害 0.003 μ mol/L：13% 0.1 μ mol/L：20% 1 μ mol/L：27% 3 μ mol/L：32% 10 μ mol/L：26% (%net effect) 0.1、1、3及び10 μ mol/L作用時の回収率は各22、 44、45及び51%
摘出モルモット右心房 ⁵¹⁾ (雌 n=3)	<i>In vitro</i>	1、3、10 μ mol/L (溶媒：0.01-0.1% DMSO)	心筋の収縮率及び収縮力に影響なし ERFに影響なし
摘出モルモット右心房 ⁵¹⁾ (雌 n=6)	<i>In vitro</i>	1、3、10 μ mol/L (溶媒：0.01-0.1%DMSO)	心筋の収縮率及び収縮力に影響なし ERFに影響なし 10 μ mol/L作用時の回収率は51%
摘出ウサギランゲンドルフ灌流心 ⁵¹⁾ (雌 n=6)	<i>In vitro</i>	0.1、0.3、1、3、10 μ mol/L (溶媒：0.1%DMSO)	0.1、0.3、1、3 μ mol/L：APD ₆₀ 、APD triangulation、 APD逆頻度依存性に影響なし 10 μ mol/L：↑APD不安定性、↓冠血流量、↑心 室内伝導時間(3/6)、心室細動(1/6)
摘出ウサギ左心室wedge 標本 ⁵¹⁾ (雌 n=6)	<i>In vitro</i>	0.01、0.1、1、10 μ mol/L (溶媒：0.1%DMSO)	QT間隔、QRS間隔、QRS心拍依存性、Tp-Te、 rTp-Te、TdPスコア及びFCに影響なし EAD、電気刺激不反応、心室頻拍、心室細動及 びTdPなし

動物種/系統 (性別及び動物数/群)	投与方法	ベダキリン投与量	特記すべき所見
麻酔モルモット/Dunkin Hartley ⁵¹⁾ (雌 n=7)	静脈内累積 15分間隔	0.16、0.32、0.64、1.25、 2.5mg/kg (溶媒：20%HP-β-CD)	PQ間隔、QRS間隔及びECG波形に影響なし 0.16mg/kg投与開始時：心拍数増加 0.64mg/kg投与開始時：QT間隔短縮 1.25mg/kg投与開始時：一過性の血圧上昇、QTc 間隔短縮 中央値C _{max} =3.6 μg/mL (2.5mg/kg投与後)
無麻酔イヌ/beagle ⁵²⁾ (雌 n=4)	経口	20mg/kg (溶媒：20%HP-β-CD)	全身血管抵抗増加、1回拍出量及び心拍出量減少 中央値C _{max} =1.8 μg/mL (投与4時間後)
無麻酔イヌ/beagle ⁵²⁾ (雄 n=4)	経口	0、10、40、160mg/kg (溶媒：40%HP-β-CD)	自発運動量に影響なし 10mg/kg：影響なし 40、160mg/kg：僅かなPQ間隔短縮 160mg/kg：P波幅延長 10、40及び160mg/kgのC _{6h} は、各0.8、1.8及び4.9 μg/mL、AUC _{0-6h} は、各5.0、10.1及び18.3 μg・h/mL

HEK293：ヒト胎児腎細胞株、hERG：ヒト急速活性型遅延整流カリウムチャネル遺伝子、
I_{Kr}：急速活性型遅延整流カリウム電流、net effect：対照群の値で補正した正味の値、
I_{Ks}：緩徐活性型遅延整流カリウム電流、ERF：有効不応期、APD：活動電位持続時間、TdP：torsade des pointes、
EAD：早期後脱分極、ECG：心電図、FC：収縮力

2) 呼吸系に及ぼす影響(イヌ)⁵²⁾

テレメトリー装着イヌ(雄4例)にベダキリンフマル酸塩(0、10、40及び160mg/kg)を6日間隔で漸増しながら単回経口投与し、投与6時間後までの呼吸系(呼吸数、1回換気量、分時換気量)に対する作用を検討した。ベダキリンフマル酸塩は、160mg/kgまで投与しても呼吸系に影響を及ぼさなかった。各用量の投与6時間後の血漿中ベダキリン濃度(平均値)は、10、40及び160mg/kgで各0.8、1.8及び4.9 μg/mL、AUC_{6h}は各5.0、10.1及び18.3 μg・h/mLであった。

3) 中枢神経系に及ぼす影響

①一般症状及び行動(Irwin変法)(ラット)⁵³⁾

ラット(雄5例)にベダキリンフマル酸塩(50、200及び800mg/kg)を単回経口投与し、投与後7日間の中枢神経系に対する作用をIrwin変法で評価した。死亡例は認められなかった。ベダキリンフマル酸塩は200mg/kgまで投与しても影響を及ぼさなかったが、800mg/kgで行動(自発運動量の増加、警戒性の亢進、驚愕反応の消失)及び自律神経系(閉眼、流涎、下痢、立毛)への軽微な作用が認められた。毒性学的所見は認められなかった。

②自発運動量(イヌ)⁵²⁾

テレメトリー装着イヌ(雄4例)にベダキリンフマル酸塩(0、10、40及び160mg/kg)を6日間隔で漸増しながら単回経口投与し、投与12時間後までの自発運動量に対する作用を検討した。ベダキリンフマル酸塩は、160mg/kgまで投与しても自発運動量に対して影響を及ぼさなかった。各用量の投与6時間後の血漿中ベダキリン濃度(平均値)は、10、40及び160mg/kgで各0.8、1.8及び4.9 μg/mL、AUC_{6h}は各5.0、10.1及び18.3 μg・h/mLであった。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験(マウス、ラット、イヌ)

動物種	投与経路	性別	概略の致死量(mg/kg) ^a
マウス ⁵⁴⁾	経口	雌雄	200～800
マウス ⁵⁵⁾	静脈内	雌雄	> 50
ラット ⁵⁶⁾	経口	雌雄	雄：800 雌：>800
ラット ⁵⁷⁾	静脈内	雌雄	> 25
イヌ ⁵⁸⁾	経口	雌雄	> 300

a ベダキリンとしての用量を示す

(2) 反復投与毒性試験

1) 13週間経口投与試験(マウス)⁴³⁾

CD-1マウス(1群雌雄各10例)にベダキリンフマル酸塩を0、5、10、20及び30mg/kg/日の用量で13週間強制経口投与した。その結果、30mg/kg/日群では、雄5例及び雌1例が状態悪化のため切迫屠殺された。状態悪化の主な原因は骨格筋の変性/壊死と考えられた。

20mg/kg/日以上群では小葉中心性肝細胞肥大及び肝臓重量の増加、30mg/kg/日群ではALT及びASTの増加がみられ、ときに単細胞壊死、壊死及び肉芽腫性炎症等を伴っていた。20mg/kg/日以上群では用量依存的な骨格筋の変性及び炎症がみられ、30mg/kg/日群ではCPKの増加もみられた。30mg/kg/日群の雄では胃腺窩上皮細胞の萎縮/変性がみられた。また、雄では膵腺房細胞の単細胞壊死が総アミラーゼの増加とともに2例みられた。脾臓では赤脾髄の過形成がみられ、雌では脾臓重量の増加もみられた。更に、10mg/kg/日以上群では用量依存的な単核性食細胞系(MPS)の増生が肺、リンパ節又は脾臓にみられた。また、顆粒球浸潤及び炎症がときに膿瘍を伴って、リンパ系組織(脾臓及びリンパ節)、雌生殖器及び唾液腺でみられた。炎症性変化の多くは30mg/kg/日群でみられ、末梢血好中球の増加と関連していた。10mg/kg/日群のMPSの変化は適応性変化と考え、本試験の無毒性量は10mg/kg/日と判断された。

2) 26週間経口投与試験(ラット)⁴⁵⁾

Sprague Dawleyラット(1群雌雄各20例)にベダキリンフマル酸塩を0、5、10及び20mg/kg/日の用量で連日又は20mg/kg/日を週2回間欠で26週間強制経口投与した後、12週間休薬した。ベダキリンフマル酸塩投与に関連した死亡はみられなかったが、20mg/kg/日群では体重増加量の減少がみられた。また、病理組織学的検査では、MPS、筋肉、肝臓、腎臓、甲状腺(雄のみ)の変化がみられた。MPSの変化として、泡沫状/好酸性マクロファージの増加が全投薬群のリンパ系組織、10mg/kg/日以上群の肺、20mg/kg/日群の子宮でみられ、20mg/kg/日群のリンパ節及び子宮ではこの所見が肉芽腫性炎症/膿瘍を伴っていた。更に、全投薬群で脾臓、胸腺及びリンパ節に色素沈着マクロファージの増加がみられた。10mg/kg/日以上群では大腿四頭筋の筋肉変性の増加がみられ、20mg/kg/日群では腰筋、横隔膜、舌及び食道に同様な所見がみられた。これらはCPK及びASTの増加に関連していると考えられた。全投薬群で小葉中心性の肝細胞肥大及び空胞化の増加がみられ、20mg/kg/日群及び20mg/kg/日週2回投与群では門脈域周囲の空胞化もみられた。ベダキリンフマル酸塩投与群の雄で限局性腎症の増加、雌で皮髄境界部の鉍質沈着の増加がみられた。20mg/kg/日群及び20mg/kg/日週2回投与群の雄で甲状腺濾胞上皮細胞肥大の増加がみられた。12週間の休薬後には、リンパ系組織、肺、腎臓のMPSの変化がみられたものの、投与期間終了時に比べて減弱傾向を示した。また、筋肉変性、肝細胞肥大及び空胞化、甲状腺濾胞上皮細胞肥大、リンパ節及び子宮の肉芽腫性炎症/膿瘍は回復し、その他の所見は回復傾向を示した。本試験の無毒性量は求められなかったが、低用量(5mg/kg/日)群の所見は、リンパ節のマクロファージ増加、肝細胞肥大及び空胞化の増加並びに腎臓の軽微な変化であった。

3) 13及び26週間投与試験(イヌ)⁴⁷⁾

ビーグル犬(1群雌雄各7例)にベダキリンフマル酸塩を0、2.5、10及び40mg/kg/日の用量で連日13又は26週間強制経口投与した。40mg/kg/日群では、雌2例が重篤な症状を呈して切迫屠殺された。状態悪化の主な原因は、心筋変性/壊死、重度の亜急性膵炎及び胃底腺粘膜の変性/壊死であった。そのため、同群の用量を投与17週から20mg/kg/日に減量した。全投薬群で用量依存的な体重減少がみられた。病理組織学的検査では、ベダキリンフマル酸塩投与に関連した所見がMPS、胃、膵臓、卵巣及び心臓にみられた。MPSの変化として、13及び26週間投与群の全投薬群で種々の組織(主にリンパ系組織、腸管及び肺)に色素沈着マクロファージがみられた。また、13又は26週間投与群の10mg/kg/日以上群では、肺及び膝窩/腸間膜リンパ節、13週間投与群の40mg/kg/日群では、脾臓で泡沫状マクロファージが認められた。13週間投与群の40mg/kg/日群では、胃底腺粘膜の変性/壊死がみられたが、26週間投与群の生存例には認められなかった。13及び26週間投与群の10mg/kg/日以上群では、胃に混合性炎症細胞浸潤が色素沈着マクロファージを伴ってみられた。13週間投与群の40mg/kg/日群及び26週間投与群の10mg/kg/日以上群では亜急性膵炎がみられた。26週間投与群の40/20mg/kg/日群では、卵巣の黄体壊死がみられ、雌2例では心筋の変性/壊死/線維化(左心室内膜下)がみられた。2.5mg/kg/日群のMPSの変化(泡沫状/色素沈着マクロファージ)は有害な所見とは判断せず、本試験の無毒性量は2.5mg/kg/日と判断された。

4) 2及び6カ月間経口投与機序検討試験(イヌ)⁵⁹⁾

ビーグル犬(1群雌雄各6例)にベダキリンフマル酸塩を0、10及び40mg/kg/日の用量で連日、又は140mg/kg/日の用量で週2回、2及び6カ月間強制経口投与し、標的器官の毒性及び骨格筋、心筋、膵臓及び胃障害のバイオマーカーについて検討した。40mg/kg/日群では、体重減少及び摂餌量減少を伴う状態悪化がみられたため、投与57日から20mg/kg/日に減量した。死亡は認められなかった。ベダキリンフマル酸塩投与に関連した変化は、QT間隔の延長、眼及び精巣の所見を除き、概して13及び26週間投与試験と同様であった。バイオマーカーでは、血清中の心筋トロポニンI(cTnI)及びミオグロビンの増加がみられ、心臓及び骨格筋障

害に関連すると考えられた。しかし、脾臓及び胃については病理組織学的な変化がみられたが、アミラーゼ、リパーゼ、イヌトリプシン様免疫活性及び血清ガストリン-17濃度に変化は認められなかった。心電図検査では、投与8週に40mg/kg/日群で心拍数減少によるQT間隔の延長を示し、心拍数による補正後も軽微なQTc間隔延長を示した。20mg/kg/日へ減量後に、QT間隔の延長及び心拍数減少は軽減し、QTc間隔への影響は認められなくなった。投与6カ月後には心電図の変化は認められなかった。眼科学的検査では結膜充血、流涙及び散瞳後の異常な光不耐がみられ、第三眼瞼のリンパ系組織における線維性組織球増生がみられた。精巣の慢性炎症及び萎縮は6カ月間投与群のみでみられた。

5) 39週間経口投与試験及び13週間回復性試験(イヌ)⁴⁸⁾

ビーグル犬(1群雌雄各4又は6例)にベダキリンフマル酸塩を0、2、6及び18mg/kg/日の用量で連日又は14mg/kg/日の用量で週3回、39週間強制経口投与した。18mg/kg/日群では、体重減少及び脱水等の状態悪化を呈した雄1例及び雌2例が投与204、226及び257日に切迫屠殺された。状態悪化の原因は、雌1例では脾炎及び腹膜炎と考えられたが、他の2例については特定できなかった。眼科学的検査及び心電図検査にベダキリンフマル酸塩投与による変化は認められなかった。18mg/kg/日群ではcTnIの増加がみられた。また、脾臓及び胸腺重量の減少がみられた。MPSの変化として、6mg/kg/日以上群及び14mg/kg/日週3回投与群で種々の器官/組織(主にリンパ系組織、肺、脾臓、胃、肝臓、心臓及び乳腺)に色素沈着マクロファージ又は泡沫状マクロファージ集簇がみられた。これらの用量では、脾臓(慢性炎症及び腺房細胞萎縮)及び胃(胃底腺粘膜の萎縮、胃底腺粘膜固有層に色素沈着マクロファージの集簇を伴う炎症細胞浸潤)の変化がみられ、18mg/kg/日群では卵巣(黄体壊死)及び精巣(慢性炎症及び精細管上皮変性)の変化がみられた。心臓及び肝臓の所見は、色素沈着マクロファージのみであった。本試験の無毒性量は2mg/kg/日と判断された。

(3) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験(ラット)⁶⁰⁾

Sprague Dawleyラット(1群雌雄各24例)にベダキリンフマル酸塩を0、1.5、6及び24mg/kg/日の用量で、雄では交配前4週間から交配期間を経て剖検日まで、雌では交配前2週間から妊娠7日まで強制経口投与した。雌雄とも交尾能及び受胎能への影響は認められなかった。高用量群の雄の少数例で胚/胎児が得られなかったが、病理組織学的検査で精巣及び精巣上体に異常は認められなかったことから、ベダキリンフマル酸塩投与との関連性は明らかではなかった。雄親動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量はともに6mg/kg/日、雌親動物の一般毒性に対する無毒性量は6mg/kg/日、雌親動物の生殖能及び初期胚発生に関する無毒性量は24mg/kg/日と判断された。

2) 胚・胎児発生に関する試験(ラット、ウサギ)⁶¹⁾

Sprague Dawley妊娠ラット(1群雌24例)にベダキリンを0、5、15及び45mg/kg/日の用量で妊娠6～17日に強制経口投与した。45mg/kg/日群で、母動物の体重増加量及び摂餌量の減少、補正体重増加量の減少傾向及び妊娠子宮重量の減少並びに胎児の体重減少がみられた。母動物及び胎児に対する無毒性量は15mg/kg/日と判断された。

New Zealand White妊娠ウサギ(1群雌20例)にベダキリンを0、10、30及び100mg/kg/日の用量で強制経口投与した。母動物では、30mg/kg/日群で摂餌量の減少、100mg/kg/日群では糞便減少、体重増加量、摂餌量及び妊娠子宮重量の減少がみられ、1例が体重減少及び流産のため屠殺された。胎児では、100mg/kg/日群で胎児体重の増加がみられ、内臓検査で膀胱拡張の軽度な発生頻度増加がみられた。しかし、膀胱拡張は胎児の正常発生の一部と考えられ、対照群でもよくみられることから、この所見は胎児が大きいことを反映したものであり、毒性学的意義に乏しいと考えられた。母動物に対する無毒性量は30mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は100mg/kg/日以上と判断された。

3) 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(ラット)³⁴⁾

Sprague Dawley妊娠ラット(1群雌22例)にベダキリンフマル酸塩を0、5、15及び45mg/kg/日の用量で妊娠6日～授乳20日まで強制経口投与した。その結果、45mg/kg/日群では、F₀母動物で授乳期間中の体重、体重増加量及び摂餌量の減少、F₁出生児では出生時の体重減少、授乳期間中の体重増加量の減少及び低体重による離乳前の空中立ち直り反応の獲得日の遅延がみられた。授乳期間中のF₁出生児の体重増加量減少は、交叉哺育試験の結果から、子宮内曝露によるものではなく、乳汁を介した曝露によるものと考えられた。F₀母動物の分娩、F₁出生児の機能発達及び生殖能への影響は認められなかった。F₀母動物に対する無毒性量は15mg/kg/日、F₁出生児の成長に対する無毒性量は15mg/kg/日、F₁出生児の機能発達及び生殖能に対する無毒性量は45mg/kg/日と判断した。

4) 幼若動物を用いた試験(ラット)⁶²⁾

24日齢のSprague Dawley幼若ラットにベダキリンフマル酸塩を0、5、15又は45mg/kg/日の用量で37日間連日強制経口投与した。15mg/kg/日までの忍容性は良好であり、無毒性量は15mg/kg/日と判断された。45mg/kg/

kg/日群では、成熟ラットと同様に、筋肉(骨格筋、食道及び舌の変性/壊死又は炎症)、肝臓(肝細胞肥大を示す小葉中心性好酸性変化)及び腎臓(皮髄境界部の鉍質沈着)の変化がみられた。約8週間の休薬後には、腎臓を除くすべての変化が回復した。幼若ラットにおいて、新たな毒性標的器官は認められなかった。

(4) その他の特殊毒性

1) 免疫毒性試験(ラット)⁶³⁾

反復投与毒性試験において、MPS、特にマクロファージへの影響が認められたため、ベダキリンが免疫系に及ぼす影響を評価した。Wistarラットにベダキリンを60mg/kg/日までの用量で4週間連日強制経口投与し、ヒツジ赤血球に対するT細胞依存性抗体産生試験及びブリストリア菌に対する宿主抵抗性試験で評価したが、ベダキリン投与による免疫毒性は認められなかった。

2) 局所刺激性試験(*in vitro*、マウス、ラット)⁶⁴⁾

ベダキリンはBCOP試験で眼刺激性を示さず、マウスLLNAで皮膚感作性は認められなかった。Balb/c 3T3マウス線維芽細胞を用いた*in vitro*光毒性試験で陽性を示したが、有色ラットを用いた*in vivo*光毒性試験で光毒性を示唆する皮膚又は眼の反応は認められなかったことから、ベダキリンに光毒性はないと判断された。

3) 遺伝毒性試験(*in vitro*、マウス)⁶⁵⁾

ベダキリンの遺伝毒性について、細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマTk試験及びマウス骨髄小核試験で検討したが、いずれも陰性であり、ベダキリンに遺伝毒性はないと判断された。

4) がん原性試験(ラット)⁶⁶⁾

Sprague Dawleyラットにベダキリンフマル酸塩を0、2.5、5、10及び20mg/kg/日の用量で104週間連日強制経口投与した。20mg/kg/日群は、死亡率が増加し、最大耐量を超えていると判断された。その他の群ではベダキリンフマル酸塩投与に関連した腫瘍の増加は認められず、ベダキリンにがん原性はないと判断された。マウスはベダキリンに対して忍容性が低いこと、他の動物種及びヒトと代謝が異なり、M2の血漿中濃度がベダキリンより高く、ベダキリンの血漿中濃度がヒト治療用量での曝露量より低いことから、がん原性試験は実施しなかった。

5) 代謝物の毒性試験(マウス)⁶⁷⁾

M2は血漿中主代謝物であり、ラット、ウサギ、イヌ及びヒトに比べてマウスでは血漿中M2濃度が高いことが示されている。C57BL/6NマウスにM2又はベダキリンフマル酸塩を各4又は5日間連日強制経口投与し、両者の毒性を比較した結果、M2とベダキリン(フマル酸塩)の毒性プロファイルは概して類似していたが、M2投与群の方が高い死亡率を示し、病理組織学的変化も顕著であった。

6) 不純物の毒性試験(*in vitro*、ラット)⁶⁸⁾

不純物(2%R601094)を添加したベダキリンフマル酸塩を用いて安全性を評価した。細菌を用いる復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマTk試験はいずれも陰性であった。また、ラットを用いた2週間反復投与毒性試験において、2%R601094添加ベダキリンフマル酸塩とベダキリンフマル酸塩の毒性プロファイルに大きな違いは認められなかった。

7) *In vitro*細胞毒性及びリン脂質症誘発性(*in vitro*)^{69, 70)}

ベダキリン、M2及びM3の細胞毒性及びリン脂質症誘発性を*in vitro*試験で評価した。ベダキリンはイヌ及びヒト肝細胞よりマウス及びラット肝細胞に対して強い細胞毒性を示した。また、M2及びM3はベダキリンよりも細胞毒性及びリン脂質症誘発性が強く、M2はM3よりもわずかに細胞毒性及びリン脂質症誘発性が強いと考えられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：サチュロ[®]錠100mg：劇薬 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：ベダキリンフマル酸塩：劇薬

2. 有効期間又は使用期限

有効期間：24ヵ月

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ.安全性（使用上の注意等）に関する項目 11.適用上の注意」の項を参照のこと。

薬剤交付時

PTPシートから取り出して服用するよう指導すること。[PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

小児の手の届かない所に保管すること。遮光のため、服用直前までPTPシートから取り出さないこと。

患者向医薬品ガイド：有り、くすりのしおり：有り

患者向資材：有り「サチュロ[®]錠100mgを服用される患者さんへ」

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

2. 日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後一定期間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

〈希少疾病用医薬品について〉

本剤は2015年9月に希少疾病用医薬品指定を受けている。

本剤に対する耐性菌発現を防ぐため、結核症の治療に十分な知識と経験を持つ医師又はその指導のもとで投与し、適正使用に努めること。本剤の投与は、製造販売業者が行うRAP (Responsible Access Program) に登録された医師・薬剤師のいる登録医療機関・薬局において、登録患者に対して行うこと。

本剤は医薬品リスク管理計画が指定されており、「医薬品医療機器情報提供ホームページ」に公表されている。

<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/rmp/0001.html>

6. 包装

6錠[6錠(PTP)×1]

7. 容器の材質

PTP(延伸ポリアミド／アルミニウム／ポリ塩化ビニルフィルム及び紙／アルミニウム)

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

同 効 薬：デラマニド

9. 国際誕生年月日

2012年12月（米国承認）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2018年1月19日

承認番号：23000AMX00020000

11. 薬価基準収載年月日

2018年4月18日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

10年間(2028年1月満了)

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない

16. 各種コード

販売名	HOT(9桁)番号	厚生労働省薬価基準収載 医薬品コード	レセプト電算コード
サチュロ [®] 錠 100mg	126091501	6222007F1023	622609101

17. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Koul A, et al.: Nat Commun. 2014; 5: 3369 (J108639)
- 2) 社内資料：TMC207の抗菌活性の検討(TMC207-TiDP13-C209) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.4.2.1) (J901121)
- 3) Andries K, et al.: Science. 2005; 307(5707): 223-227 (J108636)
- 4) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の多剤耐性肺結核を有する外国人患者に対する臨床成績(TMC207-C208 stage 1) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2) (承認時評価資料) (J901123)
- 5) 社内資料：TMC207の多剤耐性肺結核を有する外国人患者に対する臨床成績(TMC207-C208 stage 2) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.2) (承認時評価資料) (J901111)
- 6) Diacon AH, et al.: N Engl J Med. 2014; 371(8): 723-732 (承認時評価資料) (J108393)
- 7) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の多剤耐性肺結核を有する外国人患者に対する臨床成績(TMC207-C209) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.3) (承認時評価資料) (J901124)
- 8) Pym AS, et al.: Eur Respir J. 2016; 47(2): 564-574 (J108640)
- 9) 社内資料：TMC207の多剤耐性肺結核を有する日本人患者に対する臨床成績(TMC207-TBC2001) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.3) (承認時評価資料) (J901110)
- 10) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する臨床成績(R207910-CDE-102) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1) (J901109)
- 11) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討(TMC207-C104) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.5) (J901116)
- 12) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討(TMC207-C109) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.5) (J901117)
- 13) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する臨床成績(TMC207-C108) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.1.2.1.1) (J901112)
- 14) 社内資料：TMC207の健康成人被験者のQT延長に関する臨床成績(TMC207-TBC1003) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.3) (J901120)
- 15) Koul A, et al.: J Biol Chem. 2008; 283(37): 25273-25280 (J108564)
- 16) 社内資料：国内分離株に対するTMC207(ベダキリン)のMICに関する検討(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.4.2.1) (J901125)
- 17) 社内資料：海外臨床分離株に対するTMC207(ベダキリン)のMICに関する検討(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.4.2.1) (J901126)
- 18) Huitric E, et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54(3): 1022-1028 (J108638)
- 19) 社内資料：TMC207の耐性機序(TMC207-Resistance Mechanisms-ABMR) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.4.2.7) (J901122)
- 20) Milano A, et al.: Tuberculosis (Edinb). 2009; 89(1): 84-90 (J108637)
- 21) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のマウス感染モデルにおけるTMC207(ベダキリン)の二次抗結核薬との併用に関する検討(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.4.2.1) (J901127)
- 22) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する臨床成績(R207910-CDE-101) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.1) (J901108)
- 23) 社内資料：TMC207の肝機能障害患者に対する臨床成績(TMC207-C112) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.4) (J901113)
- 24) 社内資料：TMC207の母集団薬物動態解析に関する検討(TMC207-201105) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.6) (J901114)
- 25) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討(TMC207-BAC1003) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.5) (J901115)
- 26) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討(TMC207-C110) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.5) (J901118)
- 27) 社内資料：TMC207の健康成人被験者に対する薬物相互作用の検討(TMC207-C117) (2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.2.5) (J901119)
- 28) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の消失に関する薬物動態パラメータ(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.3.1.6) (J901128)
- 29) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の血漿蛋白結合率に関する検討(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.2) (J901129)
- 30) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の雄ラット単回経口投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.4.2.1) (J901130)

- 31) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の雌雄ラット単回経口投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.1.2) (J901131)
- 32) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のサル単回経口投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.1.2) (J901132)
- 33) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の妊娠ラット単回経口投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.4.2.1) (J901133)
- 34) 社内資料：ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験(TMC207-TOX9296)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.6.8) (J901101)
- 35) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の反復経口投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.1.2) (J901134)
- 36) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の単回静脈内投与薬物動態試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.1.2) (J901135)
- 37) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の*in vitro*試験による代謝酵素に関する検討(2018年1月19日承認、CTD2.6.4.5.2.2) (J901137)
- 38) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の代謝物M2及びM3の*in vitro*抗菌活性(2018年1月19日承認、CTD2.7.2.4.2.2) (J901138)
- 39) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の代謝物M2及びM3の*in vitro*殺菌活性(2018年1月19日承認、CRD2.7.2.4.2.4) (J901139)
- 40) 社内資料：*In vitro*試験によるトランスポーターに対するTMC207(ベダキリン)及びM2の薬物相互作用に関する検討(2018年1月19日承認、CTD 2.7.2.2.1.3) (J901140)
- 41) 黒山政一：病院薬学. 1997; 23: 424 (J062450)
- 42) 藤田浩志：救急医学. 1992; 16: 363 (J062451)
- 43) 社内資料：マウス13週間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX7419)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.3) (J901102)
- 44) 社内資料：ラット1ヵ月間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX6017)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.6) (J901103)
- 45) 社内資料：ラット26週間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX7421)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.8) (J901104)
- 46) 社内資料：イヌ1ヵ月間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX6018)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.10) (J901105)
- 47) 社内資料：イヌ26週間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX6612)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.11) (J901106)
- 48) 社内資料：イヌ39週間反復強制経口投与毒性試験(TMC207-TOX9239)(2018年1月19日承認、CTD 2.6.6.3.13) (J901107)
- 49) Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report, Version 6, 2017 (J108684)
- 50) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の受容体結合試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.3.1) (J901141)
- 51) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の安全性薬理試験ー*in vitro*及びモルモットの心血管系に及ぼす影響(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.4.1) (J901142)
- 52) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の安全性薬理試験ーイヌの心血管系、呼吸器系、中枢神経系に及ぼす影響(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.4) (J901143)
- 53) 社内資料：TMC207(ベダキリン)の安全性薬理試験ーラットの中枢神経系に及ぼす影響(2018年1月19日承認、CTD2.6.2.4.3.1) (J901144)
- 54) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のマウス単回強制経口投与毒性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.2.1) (J901145)
- 55) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のマウス単回静脈内投与毒性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.2.2) (J901146)
- 56) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のラット単回強制経口投与毒性試験(2回目)(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.2.4) (J901147)
- 57) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のラット単回静脈内投与毒性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.2.5) (J901148)
- 58) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のイヌ用量漸増単回強制経口投与毒性試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.2.6) (J901149)
- 59) 社内資料：TMC207(ベダキリン)のイヌ2及び6ヵ月間反復経口投与機序検討試験(2018年1月19日承認、CTD2.6.6.3.12) (J901150)

- 60) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.6.1) (J901151)
- 61) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の胚・胎児発生に関する試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.6) (J901152)
- 62) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の幼若ラット反復強制経口投与毒性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.6.9) (J901153)
- 63) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の免疫毒性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.8.1.1) (J901154)
- 64) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の局所刺激性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.7) (J901155)
- 65) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の遺伝毒性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.4) (J901156)
- 66) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) のがん原性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.5) (J901157)
- 67) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の代謝物の毒性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.8.3.1) (J901158)
- 68) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の不純物の毒性試験 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.8.4) (J901159)
- 69) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の *in vitro* 細胞毒性 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.8.6) (J901160)
- 70) 社内資料：TMC207 (ベダキリン)、M2及びM3の *in vitro* リン脂質症誘発性 (2018年1月19日承認、CTD2.6.6.8.7) (J901161)
- 71) 社内資料：サチュロ®錠100mgの製剤の安定性 (J901415)
- 72) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) の雌雄ラット単回経口投与薬物動態試験 (尿中及び糞中排泄) (2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.6.1.1) (J901162)
- 73) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) のイヌ単回経口投与薬物動態試験 (尿中及び糞中排泄) (2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.6.1.2) (J901163)
- 74) 社内資料：TMC207 (ベダキリン) のサル単回経口投与薬物動態試験 (尿中及び糞中排泄) (2018年1月19日承認、CTD 2.6.4.6.1.3) (J901164)
- 75) Court R, et al.: Br J Clin Pharmacol. 2022; 88(8) : 3548-3558

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

本剤は、米国で2012年12月に迅速承認されて以来、欧州でも2014年3月に条件付き承認され、2020年9月までにMDR-TB肺結核に対する多剤併用療法の1剤として世界65の国又は地域で承認されている。

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下の通りであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

〔適応菌種〕

本剤に感性の結核菌

〔適応症〕

多剤耐性肺結核

6. 用法及び用量

通常、成人には投与開始から2週間はベダキリンとして1日1回400mgを食直後に経口投与する。その後、3週以降は、ベダキリンとして1回200mgを週3回、48時間以上の間隔をあけて食直後に経口投与する。投与に際しては、必ず他の抗結核薬と併用すること。

最新の米国、欧州の承認情報は以下をご確認ください。（2023年3月13日アクセス）

米国：<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=204384>

欧州：<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sirturo>

主要国での承認状況

国名	米国
会社名	Janssen Therapeutics, Division of Janssen Products, LP
販売名	SIRTURO® (bedaquiline) tablets, for oral use
剤形・規格	●SIRTURO 20 mg tablet: uncoated, white to almost white oblong functionally scored tablet, with a score line on both sides, debossed with "2" and "0" on one side and plain on the other side. ●SIRTURO 100 mg tablet: uncoated, white to almost white round biconvex tablet with debossing of "T" over "207" on one side and "100" on the other side.
承認年月	2012年12月
効能又は効果	SIRTURO is a diarylquinoline antimycobacterial drug indicated as part of combination therapy in the treatment of adult and pediatric patients (5 years and older and weighing at least 15 kg) with pulmonary multi-drug resistant tuberculosis (MDR-TB). Reserve SIRTURO for use when an effective treatment regimen cannot otherwise be provided. This indication is approved under accelerated approval based on time to sputum culture conversion. Continued approval for this indication may be contingent upon verification and description of clinical benefit in confirmatory trials. <u>Limitations of Use:</u> - Do not use SIRTURO for the treatment of: - Latent infection due to <i>Mycobacterium tuberculosis</i> - Drug-sensitive tuberculosis - Extra-pulmonary tuberculosis - Infections caused by non-tuberculous mycobacteria - The safety and efficacy of SIRTURO in the treatment of HIV infected patients with MDR-TB have not been established as clinical data are limited.

2.1 Important Administration Instructions

- Administer SIRTURO by directly observed therapy (DOT).
- Only use SIRTURO in combination with at least 3 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate has been shown to be susceptible *in vitro*. If *in vitro* testing results are unavailable, SIRTURO treatment may be initiated in combination with at least 4 other drugs to which the patient's MDR-TB isolate is likely to be susceptible. Refer to the prescribing information of the drugs used in combination with SIRTURO for further information.
- SIRTURO (20 mg and 100 mg) must be taken with food.
- SIRTURO 20 mg are functionally scored tablets which can be split at the scored lines into two equal halves of 10 mg each to provide doses less than 20 mg.
- As an alternative method of administration, SIRTURO 20 mg tablets can be dispersed in water and administered or dispersed in water and further mixed with a beverage or soft food, or crushed and mixed with soft food, or administered through a feeding tube.
- Emphasize the need for compliance with the full course of therapy.

2.2 Required Testing Prior to Administration

Prior to treatment with SIRTURO, obtain the following:

- Susceptibility information for the background regimen against *M. tuberculosis* isolate if possible
- ECG
- Serum potassium, calcium, and magnesium concentrations
- Liver enzymes

2.3 Recommended Dosage in Adult Patients

The recommended dosage of SIRTURO in adult patients is:

Table 1: Recommended Dosage of SIRTURO In Adult Patients

Dosage Recommendation	
Weeks 1 and 2	Weeks 3 to 24*
400 mg (4 of the 100 mg tablets OR 20 of the 20 mg tablets) orally once daily	200 mg (2 of the 100 mg tablets OR 10 of the 20 mg tablets) orally three times per week

*=At least 48 hours between doses

Recommended dosage in pediatric patients are described in Table 2 below.

The total duration of treatment with SIRTURO in adults is 24 weeks. Administer SIRTURO tablets with food.

2.4 Recommended Dosage in Pediatric Patients (5 years and older and weighing at least 15 kg)

The recommended dosage of SIRTURO in pediatric patients (5 years and older and weighing at least 15 kg) is based on body weight and shown in Table 2:

Table 2: Recommended Dosage of SIRTURO in Pediatric Patients (5 years and older and weighing at least 15 kg)

Body Weight	Dosage Recommendation	
	Weeks 1 and 2	Weeks 3 to 24*
15 kg to less than 30 kg	200 mg (2 of the 100 mg tablets OR 10 of the 20 mg tablets) orally once daily	100 mg (1 of the 100 mg tablets OR 5 of the 20 mg tablets) orally three times per week
Greater than or equal to 30 kg	400 mg (4 of the 100 mg tablets OR 20 of the 20 mg tablets) orally once daily	200 mg (2 of the 100 mg tablets OR 10 of the 20 mg tablets) orally three times per week

*=At least 48 hours between doses

The total duration of treatment with SIRTURO in pediatric patients is 24 weeks.

Administer SIRTURO tablets with food.

2.5 Missed Dose

If a dose is missed during the first 2 weeks of treatment, do not administer the missed dose (skip the dose and then continue the daily dosing regimen). From Week 3 onwards, if a dose is missed, administer the missed dose as soon as possible, and then resume the 3 times a week dosing regimen. The total dose of SIRTURO during a 7-day period should not exceed the recommended weekly dose (with at least 24 hours between each intake).

用法及び用量	2.6 Method of Administration There is one method of administration of SIRTURO 100 mg tablet and four different methods of administration of SIRTURO 20 mg tablet as follows: • For SIRTURO 100 mg tablet, administer the tablet whole with water. Take with food. • For SIRTURO 20 mg tablet, the four different methods of administration are outlined below. Each administration method requires SIRTURO to be taken with food. <u>Methods of Administration of SIRTURO 20 mg Tablet</u> <i>Administration of 20 mg Tablets to Patients who Can Swallow Intact Tablets:</i> Administer SIRTURO 20 mg tablet whole or divided in half along the functional score line into two equal halves of 10 mg each. Administer SIRTURO 20 mg tablet with water. Take with food. <i>Administration of 20 mg Tablets to Patients who Cannot Swallow Intact Tablets:</i> <i>Dispersed in Water and Administered with Beverage or Soft Food</i> For patients who have difficulty swallowing intact tablets, SIRTURO 20 mg tablet can be dispersed in water and administered. To aid with administration, the dispersed mixture in water can be further mixed with a beverage (e.g., water, milk products, apple juice, orange juice, cranberry juice or carbonated beverage) or soft food (e.g., yogurt, apple sauce, mashed banana or porridge) as follows: • Disperse tablets in water (maximum of 5 tablets in 5 mL of water) in a drinking cup. • Mix the contents of the cup well until the tablets are completely dispersed and then orally administer the contents of the cup immediately with food. To aid with administration, the dispersed mixture in water can be further mixed with at least 5 mL of beverage or 1 teaspoonful of soft food and then orally administer the contents of the cup immediately. • If the total dose requires more than 5 tablets, repeat the above preparation steps with the appropriate number of additional tablets until the desired dose is reached. • Ensure no tablet residue is left in the cup, rinse with beverage or add more soft food and orally administer the contents of the cup immediately. <i>Crushed and Mixed with Soft Food</i> SIRTURO 20 mg tablet can be crushed and mixed with soft food (e.g., yogurt, apple sauce, mashed banana or porridge) immediately prior to use and administered orally. Ensure no tablet residue is left in container, add more soft food and administer the contents immediately. <i>Administration Through a Feeding Tube</i> SIRTURO 20 mg tablet can be administered through a feeding tube (8 French or greater) as follows: • Disperse 5 tablets or less in 50 mL of non-carbonated water and mix well. Mixture should be white to almost white with visible particles expected. • Administer through the feeding tube immediately. • Repeat with additional tablets until desired dose is reached. • Rinse and flush with 25 mL of additional water to ensure no tablet residue is left in materials used for preparation or the feeding tube.
--------	--

(2023年3月時点)

国名	欧州																							
会社名	Janssen-Cilag International NV																							
販売名	SIRTURO 20mg tablets SIRTURO 100mg tablets																							
剤形・規格	<u>SIRTURO 20 mg tablets</u> Tablet. Uncoated, white to almost white oblong tablet (12.0 mm long x 5.7 mm wide), with score line on both sides, debossed with “2” and “0” on one side and plain on other side. The tablet can be divided into equal doses. <u>SIRTURO 100 mg tablets</u> Tablet. Uncoated, white to almost white round biconvex tablet, 11 mm in diameter, with debossing of “T” over “207” on one side and “100” on the other side.																							
承認年月	2014年3月																							
効能又は効果	SIRTURO is indicated for use as part of an appropriate combination regimen for pulmonary multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) in adult and paediatric patients (5 years to less than 18 years of age and weighing at least 15 kg) when an effective treatment regimen cannot otherwise be composed for reasons of resistance or tolerability. Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.																							
用法及び用量	Treatment with SIRTURO should be initiated and monitored by a physician experienced in the management of multi-drug resistant <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. Consideration should be given to WHO guidelines when selecting the appropriate combination regimen. Only use SIRTURO in combination with other medicinal products to which the patient’s MDR-TB isolate has been shown to be susceptible <i>in vitro</i>, or is likely to be susceptible. Refer to the Summary of Product Characteristics of the medicinal products used in combination with SIRTURO for their specific dosing recommendations. It is recommended that SIRTURO is administered by directly observed therapy (DOT). <u>Posology</u> <u>Adult Patients</u> The recommended dosage for SIRTURO in adult (18 years and older) patients is shown in Table 1. Table 1: Recommended Dosage of SIRTURO in Adult Patients <table><tr><th>Population</th><th colspan="2">Dosing Recommendation</th></tr><tr><th></th><th>Weeks 1 to 2</th><th>Weeks 3 to 24^a</th></tr><tr><td>Adults (18 years and older)</td><td>400 mg orally once daily</td><td>200 mg orally three times per week</td></tr></table> a = At least 48 hours between doses The total duration of treatment with SIRTURO is 24 weeks. SIRTURO should be taken with food. <u>Paediatric Patients</u> The recommended dosage for SIRTURO in paediatric patients (5 years to less than 18 years of age) is based on body weight and shown in Table 2. Table 2: Recommended Dosage of SIRTURO in Paediatric Patients (5 years to less than 18 years of age) <table><tr><th rowspan="2">Body Weight</th><th colspan="2">Dosage Recommendation</th></tr><tr><th>Weeks 1 to 2</th><th>Weeks 3 to 24^a</th></tr><tr><td>Greater than or equal to 15 kg to less than 20 kg</td><td>160 mg orally once daily</td><td>80 mg orally three times per week</td></tr><tr><td>Greater than or equal to 20 kg to less than 30 kg</td><td>200 mg orally once daily</td><td>100 mg orally three times per week</td></tr><tr><td>Greater than or equal to 30 kg</td><td>400 mg orally once daily</td><td>200 mg orally three times per week</td></tr></table> a = At least 48 hours between doses The total duration of treatment with SIRTURO is 24 weeks. SIRTURO should be taken with food. <u>Treatment duration</u> The total duration of treatment with SIRTURO is 24 weeks. Data on longer treatment duration is very limited. When treatment with SIRTURO is considered necessary beyond 24 weeks to obtain a curative treatment, a longer duration of therapy may be considered under close safety surveillance .	Population	Dosing Recommendation			Weeks 1 to 2	Weeks 3 to 24 ^a	Adults (18 years and older)	400 mg orally once daily	200 mg orally three times per week	Body Weight	Dosage Recommendation		Weeks 1 to 2	Weeks 3 to 24 ^a	Greater than or equal to 15 kg to less than 20 kg	160 mg orally once daily	80 mg orally three times per week	Greater than or equal to 20 kg to less than 30 kg	200 mg orally once daily	100 mg orally three times per week	Greater than or equal to 30 kg	400 mg orally once daily	200 mg orally three times per week
Population	Dosing Recommendation																							
	Weeks 1 to 2	Weeks 3 to 24 ^a																						
Adults (18 years and older)	400 mg orally once daily	200 mg orally three times per week																						
Body Weight	Dosage Recommendation																							
	Weeks 1 to 2	Weeks 3 to 24 ^a																						
Greater than or equal to 15 kg to less than 20 kg	160 mg orally once daily	80 mg orally three times per week																						
Greater than or equal to 20 kg to less than 30 kg	200 mg orally once daily	100 mg orally three times per week																						
Greater than or equal to 30 kg	400 mg orally once daily	200 mg orally three times per week																						

(2023年3月時点)

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報

本邦における「妊婦、授乳婦」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書の記載とは異なる。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラットの器官形成期に投与したとき、日本人患者における曝露量の1.7倍で胎児に軽度の体重減少が認められた。

9.6 授乳婦

授乳しないことが望ましい。本剤はヒト乳汁中に移行することが認められており、ヒト乳汁中の本剤濃度が、母体の血漿中濃度よりも高かった例が報告されている。また、哺乳中の児における血漿中濃度が、母体の血漿中濃度と同等であった例が報告されている。⁷⁵⁾ ラットでは、乳汁中の本剤濃度は、母動物の血漿中濃度よりも6～12倍高かった。ラットにおいて、授乳期間中の出生児に乳汁を介した曝露による体重増加量減少が認められた。³⁴⁾

<米国の添付文書(2023年3月時点)>

8.1 Pregnancy

Risk Summary

Available data from published literature of SIRTURO use in pregnant women are insufficient to evaluate a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks associated with active tuberculosis during pregnancy (*see Clinical Considerations*).

Reproduction studies performed in rats and rabbits have revealed no evidence of harm to the fetus due to oral administration of bedaquiline to pregnant rats and rabbits during organogenesis at exposures up to 6 times the clinical dose based on AUC comparisons (*see Data*).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated populations is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively.

Clinical Considerations

Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk

Active tuberculosis in pregnancy is associated with adverse maternal and neonatal outcomes including maternal anemia, caesarean delivery, preterm birth, low birth weight, birth asphyxia, and perinatal infant death.

Data

Animal Data

Pregnant rats were treated with bedaquiline at 5, 15 and 45 mg/kg (approximately 0.7, 2 and 6 times the clinical dose based on AUC comparisons) during the period of organogenesis (gestational Days 6–17, inclusive).

Pregnant rabbits were treated with bedaquiline at 10, 30 and 100 mg/kg (approximately 0.05, 0.2 and 1.5 times the clinical dose based on AUC comparisons) during the period of organogenesis (gestational Days 6–19, inclusive). No embryotoxic effects were found in rats or rabbits at dose exposures up to 6 times the clinical dose exposures based on AUC comparisons.

8.2 Lactation

Risk Summary

There is no information regarding the presence of bedaquiline in human milk. Minimal data are available on the effects of the drug on breastfed infants. No data are available on the effects of the drug on milk production. Bedaquiline is concentrated in the milk of rats (*see Data*). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SIRTURO and any potential adverse effects on the breastfed infant from SIRTURO or from the underlying maternal condition.

Clinical Considerations

Monitor infants exposed to bedaquiline through breast milk for signs of bedaquiline-related adverse reactions, such as hepatotoxicity.

Data

Bedaquiline concentrations in rat milk were 6-fold to 12-fold higher than the maximum concentration observed in maternal plasma at exposures 1 time to 2 times the clinical exposure (based on AUC comparisons). Pups from these dams were exposed to bedaquiline via milk during the lactation period and showed reduced body weights compared to control animals.

(2) 小児等への投与に関する海外情報

本邦における「小児等」の項の記載は以下の通りであり、米国、欧州の添付文書の記載とは異なる。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

出典	記載内容
米国添付文書 (2023年3月時点)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of SIRTURO have been established in pediatric patients 5 years and older weighing at least 15 kg. The use of SIRTURO in this pediatric population is supported by evidence from the study of SIRTURO in adults together with additional pharmacokinetic and safety data from the single-arm, open-label, multi-cohort trial that enrolled 30 pediatric patients 5 years to less than 18 years of age with confirmed or probable MDR-TB infection who were to be treated with SIRTURO for 24 weeks in combination with a background regimen. The safety, effectiveness and dosage of SIRTURO in pediatric patients less than 5 years of age and/or weighing less than 15 kg have not been established.
欧州添付文書 (2023年3月時点)	Paediatric population The safety and efficacy of SIRTURO in children aged < 5 years or weighing less than 15 kg have not yet been established. No data are available. SIRTURO may be included in the treatment regimen for children greater than or equal to 5 years of age and weighing at least 15 kg with confirmed or with probable MDR-TB disease which is diagnosed based on clinical signs and symptoms of pulmonary MDR-TB, appropriate epidemiological context, and in line with international/local guidelines.

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

追加のリスク最小化活動として作成されている資料

- ・医療従事者向け資料：適正使用と安全管理の手引き
- ・服薬説明冊子「サチュロ[®]錠100mgを服用される患者さんへ」

詳細：<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/GeneralList/6222007> (2023年3月19日アクセス)

