目次

2.2 緒言 3
参考文献 4

略号一覧表

略号又は略称	名称及び内容
ATP	adenosine 5’-triphosphate（アデノシン 5’-三リン酸）
DS-TB	drug-susceptible tuberculosis［薬剤感受性結核（菌）］
FDA	Food and Drug Administration（米国食品医薬品局）
MDR-TB	multidrug resistant-tuberculosis［多剤耐性結核（菌）］
TMC207	bedaquiline（ベダキリン）
WHO	World Health Organization（世界保健機関）
XDR-TB	extensively drug resistant- tuberculosis［超多剤耐性結核（菌）］

2.2 緒言

多剤耐性結核（MDR-TB）とは，一次抗結核薬のうち少なくともイソニアジド及びリファンピシンに耐性を有する結核を指す。MDR-TB は世界にまん延しつつあり，さらにリファンピシン，イソニアジド及びフルオロキノロン系抗結核薬に加えて，二次抗結核薬のアミノ配糖体系注射薬（カナマイシン等）のいずれか 1 剤以上に耐性を示す超多剤耐性結核（XDR-TB）も大きな問題となっている [1)] 。世界保健機関（WHO）の報告では，2015 年の新規 MDR-TB 患者[1]は，全世界で 58 万人であり [1)] ，日本では 230 人であった [2)] 。日本での MDR-TB の患者数については様々な報告があるが，厚生労働省の結核登録者情報調査年報集計では，喀痰培養陽性で薬剤感受性検査により MDR-TB と確定された 2015 年の新登録患者は 48 人であった [3)] 。日本では MDR-TB に占める XDR-TB の割合が諸外国に比べて高いことが注目されており [4) 5) 6) 7)] ，XDR-TB の死亡率が MDR-TB の約 2 倍，薬剤感受性結核（DS-TB）の 6 倍超であることからも [8)] ，MDR-TB に対する治療を成功させ，治療失敗や再燃の繰り返しによる XDR-TB への進展を防ぐ必要がある。

日本結核病学会が推奨している MDR-TB に対する標準治療では，ピラジナミド，エタンブトール，ストレプトマイシン，レボフロキサシン及びエチオナミドの 5 剤を使用する。これらのうち薬剤耐性又は副作用等により使用できない薬剤があれば，パラアミノサリチル酸，サイクロセリンの順に入れ替える。ストレプトマイシンが使用不可の場合にはカナマイシン，エンビオマイシンの順に使用する。MDR-TB に使用可能な薬剤が 4 剤以下の場合にはデラマニドの使用を検討する。アミノ配糖体系薬の使用は原則として 6 カ月間で終了し，その他の薬剤は菌陰性化後 18 カ月間継続する [9)] 。

WHO の報告では，2013 年の全世界での新規 MDR-TB に対する治療成功率は 52%であった [1)] 。日本では初回 DS-TB に対する治療成功率が 97%以上であるのに対し，MDR-TB に対する治療成功率は 50～75%と報告されており [10) 11) 12)] ，国内 10 文献の統合結果では平均治癒率は 55%（95%信頼区間：52～58%）と報告されている [4)] 。全世界での傾向と同様に，日本においても MDR-TB に対する治療成績は芳しくなく，治療成功率の改善が望まれる。

ベダキリンフマル酸塩（海外販売名 SIRTURO®）は，ベダキリン（以下，TMC207）のフマル酸塩であり，Tibotec 社（現 Janssen Research & Development 社）が創製したジアリルキノリン系の新規抗結核薬である。TMC207 は新規作用機序を有し，*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する。エネルギー生成に必須である ATP 合成酵素を阻害することで，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。TMC207 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。

MDR-TB に対する治療選択肢が依然として限られていることから，既存の抗結核薬との交差耐性を示さない，高い有効性，安全性及び忍容性を示す新薬を含む併用療法の開発が緊急の課題となっている。WHO は，米国での TMC207 の承認に合わせ，2013 年 6 月に MDR-TB 肺結核治療における TMC207 の併用に関する暫定ガイダンス [13)] を公表し，限られた臨床試験成績による評価ではあるものの，TMC207 を WHO 推奨レジメンに加えることを推奨している。この背景には，MDR-TB が世界の結核治療における喫緊の脅威となっている現状があり，結核の薬物療法が国際

[1] WHOの報告では，MDR-TB患者にはRR-TB（rifampicin-resistant TB）が含まれている。

的に標準化された多剤併用療法であることを考慮すると，日本でも MDR-TB 肺結核の新たな治療薬として TMC207 を早期に市場に供する意義は高いと考える。

MDR-TB 肺結核に対する TMC207 の臨床開発に際し，海外では第 I 相試験 11 試験，第 IIa 相試験 1 試験及び第 IIb 相試験 2 試験［TMC207-TiDP13-C208 試験（以下，C208 試験），TMC207-TiDP13-C209 試験（以下，C209 試験）］を実施した。C208 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象としたプラセボ対照比較試験であり，Stage 1（探索的ステージ）及び Stage 2（検証的ステージ）で構成されている。Stage 1 では TMC207 を他の抗結核薬とともに 8 週間投与したときの有効性，薬物動態，忍容性及び安全性を評価した。Stage 2 では TMC207 を他の抗結核薬とともに 24 週間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し，薬物動態，忍容性及び安全性についても探索的に検討した。C209 試験は MDR-TB 肺結核患者を対象とした非盲検試験であり，TMC207 を他の抗結核薬とともに 24 週間投与したときの有効性，安全性及び薬物動態を評価した。

米国では C208 試験及び C209 試験を主要な臨床試験成績とし，MDR-TB 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。欧州でも，米国での承認申請と同一の臨床試験成績を用いて承認申請を行い，2014 年 3 月に条件付き承認された。現在，TMC207 は MDR-TB 肺結核に対する多剤併用療法の 1 剤として世界 40 カ国以上で承認されている。

国内では，2015 年 9 月に希少疾病用医薬品の指定を受け，日本人 MDR-TB 肺結核患者を対象とした国内第 II 相試験［TMC207TBC2001 試験（以下，TBC2001 試験）］を実施中である。

TBC2001 試験の中間解析（24 週）の結果が，海外第 IIb 相試験の結果と同様に良好であったことから，日本人 MDR-TB 肺結核患者でも良好なベネフィット・リスクバランスが得られると考えられた。そこで，TMC207 の「多剤耐性肺結核」の効能・効果取得を目的とした医薬品製造販売承認申請を行うこととした。

参考文献

1） World Health Organization. Global tuberculosis report 2016.

2） World Health Organization. Tuberculosis country profiles - Japan Tuberculosis profile. 2015. Available from: https://extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=JP&outtype=html

3） 厚生労働省. 平成 27 年結核登録者情報調査年報集計結果について

4） 森 亨, et al. 文献･資料からみた近年の日本における多剤耐性結核. 結核. 2012; 87 (9):565-75.

5） Tuberculosis Research Committee (Ryoken). Drug-resistant Mycobacterium tuberculosis in Japan: a nationwide survey, 2002. Int J Tuberc Lung Dis. 2007;11(10):1129-35.

6） World Health Organization. Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB):2010 global report on surveillance and response. 2010.

7） 豊田 恵美子, et al. 多剤および超多剤耐性結核の全国調査（2006 年）. 結核. 2008;83(12):773-7.

8） Shah NS, et al. Extensively drug-resistant tuberculosis in the United States, 1993-2007. JAMA. 2008;300(18):2153-60.

9） 日本結核病学会. 結核診療ガイドライン. 改訂第 3 版. 東京:南江堂; 2015.

10） 豊田恵美子. 老年医学の展望. 多剤耐性結核. 日老医誌. 2010;47:174-9.

11） 吉山 崇. 多剤耐性結核の疫学. 多剤耐性結核. 結核. 1998;73(11):665-72.

12） 吉山 崇, et al. 多剤耐性結核の治療成績. 結核. 2005;80(11):687-93.

13） World Health Organization. The Use of Bedaquiline in the Treatment of Multidrug-Resistant Tuberculosis: Interim Policy Guidance. Geneva: World Health Organization; 2013.