

本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方

2020年3月

日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療委員会

昨年、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAから多剤耐性結核の新しい治療ガイドライン¹⁾²⁾が発刊された。しかし、従来の本邦での治療法と異なる推奨が記載されていることから、臨床現場に混乱が生じている。このため本委員会として、本邦での状況を踏まえて多剤耐性結核の治療に対する考え方をまとめることにした。また、本論は、多剤耐性肺結核に適応のあるデラマニド (DLM)、ベダキリン (BDQ) が適切に使用されるよう治療委員会として示した両薬剤の使用に関する見解³⁾⁴⁾の一部、更新するものである。ただし、両薬剤併用の有用性、QT延長などの有害事象を含む各論については、今後、順次発刊する同見解の改訂に含む予定である。

本論は、イソニアジド (INH) およびリファンピシン (RFP) [リファブチン (RBT)] 両剤が耐性のため使用できない結核患者の治療について論じるものであるが、備考でINH耐性結核治療についても触れた。なお、RFP (RFB) は、「2.2. 薬剤間相互作用について」を除き、RFPと表記する。

1. 背景

INHおよびRFPが使用できない場合、従来、わが国の結核医療の基準では、抗結核薬の順位付けを行い、薬剤感受性を有し、有害事象などを考慮し、リストの上位薬剤から使用するものとしてきた⁵⁾。その順位に従うと、INH-RFP-ピラジナミド (PZA)-ストレプトマイシン (SM)-エタンブール (EB)-レボフロキサシン (LVFX)-カナマイシン (KM)-エチオナミド (TH)-エンビオマイシン (EVM)-サイクロセリン (CS)-パス (PAS) の順になり [ただし、注射薬であるSM, KM, EVMは同時には使用できない]、INH, RFPが使用できないときは、PZA-SM-EB-LVFX-KM-TH-EVM-CS-PASとなる。

しかしながら、WHOの新しい治療ガイドラインでは多剤耐性結核においては、フルオロキノロン剤 [FQ: LVFXもしくはモキシフロキサシン (MFLX)], BDQ, リネゾリド (LZD) を第一選択とし、クロファジミン (CFZ), CSもしくはテリジドン (CSの誘導体) を第二選択とし、ついで、EB, PZA, DLM, アミノグリコシド系注射薬 [SMもしくはアミカシン (AMK)], カルバペ

ネム系抗菌薬 [イミベネムシラスタチン (IPM/CS) もしくはメロベネム (MEPM)], TH, PASを第三選択として挙げている。また、ATS/CDC/ERS/IDSAのガイドラインでは、フルオロキノロン剤 [FQ: LVFXもしくはMFLX], BDQを第一選択とし、LZD, CFZ, CSもしくはテリジドンを第二選択とし、ついで、上記5剤中使用できない薬がある場合のEB, 感受性を確認できたPZA, DLM, 感受性を確認できたアミノグリコシド系注射薬 (SMもしくはAMK), カルバペネム系抗菌薬 [IPM/CSもしくはMEPM] を第三選択とし、これらの薬が使用して5剤になる場合は、TH, PASは使用しないとしている。KMについては、以前のガイドライン⁶⁾では使用する薬剤として挙げていたが、今回は「使用すべきでない」としている。

これら2つのガイドラインでは幾つか異なる記載がある。強化期の治療期間についてWHOは6~7カ月としているのに対し、ATS/CDC/ERS/IDSAは、培養陰性化後5~7カ月としている。治療開始時の薬剤数について前者は4剤も認めているが、後者は5剤としている。また、超多剤耐性結核、FQ、注射薬のいずれかが感受性のある多剤耐性結核の治療期間について、前者は触れていないのに対し、後者は総治療期間を培養陰性化後15~24カ月としている。

2. 日本における考え方—治療薬剤を選択するために考慮すべき事項

抗結核薬による多剤耐性結核治療に関する考え方の基本は、臨床的に有効で副作用の少ない薬剤を用いることである。しかし、薬剤の適応承認など、また患者の費用負担の問題なども含め、日本における多剤耐性結核医療体制の課題についても考慮すべきである。

2.1. 臨床的に有用な薬剤—個々の薬剤の効果

上記のガイドラインの基礎となっている論文⁷⁾は世界各国の最近の治療成績をまとめたものである。これは個々の治療レジメンではなく、それぞれの薬剤を含むレジメンでの治療成績から、個々の薬剤の有用性について、多変量解析を用いて検討したものである。それによると薬剤感受性が確認できた薬剤により治療した場合の治療

成功に関する修正Odds比が高い第一選択薬は、LVFXもしくはMFLX, BDQ, LZDであり、次いでCSまたはテリジドン, CFZであった。この結果から同ガイドラインはこの5剤を用いることを推奨した。なお、前述の論文の解析はカルバペネム, AMK, SMも治療成功に寄与する薬剤と評価しているが、KM, カブレオマイシン使用例では治療成績はむしろ悪化し死亡が増加したとし、さらにEB, PZA, TH, PASは治癒への有意な貢献は認められなかったとしている。

日本において同様に個々の薬剤の治療成績への寄与を調べた報告⁸⁾によるとLZD, LVFX, EB, PZAは治療成功に寄与し、TH, KMにはその効果が認められなかった。

わが国ではDLMはBDQとともに適格性確認システムが導入されている。そのシステムに登録されたDLMは既に200例を超えているが、BDQ併用例を含めて重篤な有害事象はこれまで見られていない。また十分な数の有効薬が併用されているバイアスはあるが、大多数の例で排菌陰性化が得られている。この結果から多剤耐性結核に対しDLMの有用性が示唆される。

2.2. 薬剤間相互作用について

RFPはその定義から多剤耐性結核治療に使用されない薬剤であり、BDQとは現状では併用することはないが、併用した場合、RFPのCYP3A4誘導によりBDQの血中濃度が低下するので、両薬剤の併用はすべきではない。一方、RFPの誘導体であるRBTは、感受性である場合があり、BDQと併用される例がある。その際はある程度BDQ血中濃度の低下作用があることを認識し処方する必要がある。ほかに、多剤耐性結核で使用する抗結核薬剤間で現在判明している相互作用はない。

2.3. 有害事象

今まで、または最近の結核に対する、わが国での使用経験が少ない薬剤の有害事象を中心に述べる。FQは関節痛など膠原繊維への影響、QT延長、BDQはQT延長と肝障害、DLMはQT延長がある。LZDは、WHOガイドラインが第一の選択薬グループに含めたように強力な抗結核薬であることは確かであるが、視神経障害、末梢神経障害、血液毒性ほか有害事象により治療を完了できないことが多く、WHO報告でも最も有害事象の多い薬剤である。CFZにもQT延長を認める。さらに皮膚への着色が必発であるために患者が抑うつ状態となることがあるので、患者へ十分に説明し、理解を得ることが必要である。なお、その着色は使用中止後、月単位で徐々に軽快する。CSは精神症状による自殺企図が知られており、これまで、予測されない自殺例が見られている。上記有害事象のうち、QT延長は多くの薬剤で報告されている

が、BDQとDLM併用での報告は少なく、確定的ではないが、今のところ相加的に増えるとはされていない⁹⁾。またBDQとCFZの併用ではQT延長発生率が高まると報告¹⁰⁾されている。いずれにしても個々の症例で心電図測定を行い慎重に観察すべきである。

2.4. 薬剤感受性試験

多剤耐性結核を治療する際の抗結核薬の選択にあたっては、薬剤感受性試験が基本的に必要となる。同検査には、結核菌を人工培地上で薬剤に曝露し、その発育の有無を評価する表現型 (Phenotypic) 検査と、結核菌ゲノム上の遺伝子変異 (欠失・挿入を含む) から薬剤耐性を推定する遺伝子 (Genotypic) 検査があるが、日本国内での現在の主要な方法は依然としてPhenotypic検査であり、特に二次薬の感受性検査を考慮すると鶏卵固形培地による比率法あるいは微量液体希釈法による最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration: MIC) の測定しか保険適用上の方法がない。実際にはKM, LVFX, TH, PAS, CSについては、固形培地比率法としてビットスペクトルSR (極東製薬工業) が市販されている。MIC測定法としては、RBT, LVFX, シプロフロキサシン (CPFX), EB, KMについてプロスミックMTB (極東製薬工業) が利用できる。PZAは液体培地でしか感受性試験が実施できないが、MGIT AST PZA (ベクトン・ディッキンソン) と極東薬剤感受性PZA試薬 (極東製薬工業) が市販されている。ただしMGIT PZAでは偽耐性が3分の1程度発生することが報告されている¹¹⁾。また極東PZAでは判定保留となる場合が1割程度あることも報告されている¹²⁾。PZAの感受性検査は後述するGenotypic法 (プロモーター領域を含む変異解析) でも検査可能であるが、ピラジナミダーゼ試験でも同等の精度が得られる。

BDQ, DLMについては、使用にあたり大塚製薬株式会社、ヤンセンファーマ株式会社より医療機関/検査機関に無償で感受性検査用培地 (DLMは寒天培地比率法、BDQはMIC) が提供され実施可能である。DLMの比率法検査におけるCritical Concentration (CC) は日本では0.2 µg/mlに設定されているが、WHOではミドルブルック7H11で0.016 µg/mlであり、CCの差異が指摘されている。BDQのCCはMGITで1.0 µg/mlとなっており、MICは0.25 µg/mlと報告されている¹³⁾。BDQには薬剤使用とは関連のないResistant associated variant (RAV: 耐性関連変異体) が存在することが知られており、日本国内でも確認されている。その比率はおおよそ5%程度とされている¹⁴⁾。そのため、BDQによる治療歴がない患者であっても治療前のBDQ感受性検査は必須と考えられる。いずれにしても、本委員会は、多剤耐性結核治療における両薬剤の薬剤感受性の科学的データが不十分であることが

ら積極的に検査することを勧めている。

LZD, CFZおよびAMKの感受性検査キットは現時点では市販されていない。ただしMGITのCCはWHOによりそれぞれ1.0 µg/mlとされているので、in houseで薬剤含有培地を準備することができれば実施は可能である。これはWHOがCCを設定している他の二次薬についても同様である。

多剤耐性結核におけるEB, SM, TH, KM, LVFX, MFLXに対する耐性は日本では一般的であり、50~75%程度見られる¹⁵⁾。LZD, BDQ, CFZ, DLMは抗結核薬としては新しい薬剤であり、現在のところ、比較的耐性が少ない薬剤である。しかし既にBDQ, DLM, LZDの獲得耐性の報告はあり、近い将来、さらにこれら抗結核薬への耐性が課題になる日が来ると想定される。そのためにも信頼できる薬剤感受性試験は必須である。加えて従来、必ずしも信頼性があるとは言えない二次薬の薬剤感受性試験の精度保証 (Quality Assurance: QA) も課題である。

Genotypic検査は、検体もしくは培養陽性検体から薬剤耐性遺伝子変異を検出することにより薬剤感受性を推定することができ、Phenotypicな方法よりも結果報告までの時間を短縮できる。Genotypic検査法としては、Xpert MTB/RIF (Beckman Coulter)、ジェノスカラー・シリーズが保険収載され、前者はRFP、後者はRFP, INH, PZAの薬剤感受性を調べられる。また、検体から15の標的遺伝子群を同時に増幅し、その産物をディープシーケンスしてクラウド上で解析する方法も開発されている (Deeplex® Myc-TB, GenoScreen)。さらに近い将来、全ゲノム解析 (whole genome sequencing: WGS) にもとづいて多種の薬剤感受性の情報が一度に得られると考えられる。現時点で国内では広く行われてはいないが、培養菌からのゲノム解析手順とデータソリューションは既に開発されている。

2.5. オフラベル使用

未承認抗結核薬は、AMK, LZD, CFZ, IPM/CS, MEPMがあり、公費負担の対象外である。また、LZD, CFZ, IPM/CS, MEPMは結核症に対して保険診療での使用が基本的に認められていない。適応外使用により有害事象が発生した場合、医薬品医療機器救済制度の対象外となる。

2.6. 患者個人の費用負担

抗結核薬として承認されている薬剤のうちでは、BDQは1錠21,872.5円で初めの2週間は毎日4錠服用するので1,224,860円、5%負担だと6.1万円、その後は週3回2錠なので28日間で524,940円、5%で2.6万円、DLMは1錠6,119.1円で毎日4錠28日間で685,339円、5%で3.4万円を要する。

また、抗結核薬として承認されていない薬剤であるLZD 600 mg 1錠は後発品でも1日6,169円と高額である。

3. 本邦における多剤耐性結核治療方針に関する提言

① 薬剤感受性試験結果がすべて判明した時点での治療の考え方

これまで述べたことを考えると、多剤耐性結核治療において優先的に使用すべき薬としては、感受性が確認されている場合、LVFX, BDQの2剤を基本的な薬剤として使用することが望ましい。次いで、個々の抗結核薬としての殺菌効果からLZD、さらに感受性が確認された場合、EB, PZA, DLM, CFZおよびCSの6剤が使用を考慮すべき薬と考えられる。これら8剤のうち5剤を用いて菌陰性化の後18カ月治療をすることを原則とする。ただし、これらの薬剤のうち、CSについては重篤な有害事象を起こしうることを考慮する必要があり、保険で承認されていないLZD, CFZとともに日本においては、他の薬剤より優先度を低くするべきかもしれない。また、もし上記8薬剤から耐性、有害事象のため5剤を確保できない場合は、SM, KM, EVM, TH, AMK, PAS, IPM/CS, MEPMから薬剤を選択し(ただし、SM, KM, EVM, AMKは同時に使用できない)、5剤を確保することとする。IPM/CS, MEPMを使用する場合は、クラブラン酸 (CVA, 日本ではアモキシシリン/クラブラン酸の合剤が発売されているが、IPM/CS, MEPM同様に保険適応外である) を併用する。

また、塗抹陰性、空洞なし、肺外結核に代表される菌量が少ない例、および治療により菌量が減少した場合、および手術により空洞を切除することを予定する場合は、5剤未満の薬剤により治療することも考慮されるが、多剤耐性結核専門家の意見を求めることが必要である。また、多剤耐性ではないが、INH, RFPが有害事象や合併疾患のため使用できない場合、およびBDQ, DLMの保険適応外である肺外多剤耐性結核症に対しては、今後BDQ, DLMが使用できるようになることが切望される。

LZD, CFZ, AMK, IPM/CS, MEPMなど保険未承認薬については、今後、公費負担のもとで使用できることが切望され、そのための仕組みが必要である。また、現在、DLMとBDQに対しては、適格性確認システムがあるが、LZDなどについても、同様なシステムのもとで、公的に使用を認める薬剤とすることが望ましい。なお、これら薬剤についてWHOが推奨する¹⁾投与量を別表1に記載する。

LZDについては有害事象の頻度が高く、治療経過中、有害事象で使用できなくなることが多いと予測されるが、使用により結核菌数を減らす効果が高いことから治

別表1 保険未承認薬の投与量

薬剤	投与量
LZD	1日1回600mg
CFZ	1日1回100mg
MEPM	1日3回1gずつ、もしくは1日2回2gずつ
IPM/CS	1日2回1gずつ
クラブラン酸 (CVA)	1日2回125mg (MEPM, IPM/CS使用の際、併用する)
AMK	15~20mg/kgで最大量1g

(WHOの表によれば上記のとおりだが、日本においてはAMKは血中濃度測定が可能であり、血中濃度を測定して増減することも考慮される)
(CVAは日本でも単剤で発売されていない。オーグメンチンRS 250mgがCVA 125mgを含む)

別表2 使用薬剤選択の原則

優先薬 (基本薬)	LVFX, BDQ
次いで選択する薬剤	LZD*
上記に加える薬剤	EB, PZA, DLM, CFZ, CS*
上記8剤から (検査が可能な薬剤は) 感受性の確認できた5剤を選択。 *本文参照	
上記の薬剤から5剤を確保できない場合に追加を検討する薬剤	SM* KM* EVM* TH AMK* PAS IPM/CS* MEPM*

*併用不可 *CVAを併用する

注1: 薬剤感受性が判明する前に治療を開始する場合は、治療歴等を考慮し6剤以上の選択も考慮。

注2: 菌量が少ないと考えられる場合 (塗抹陰性、空洞なし、肺外結核など) は専門家との相談のうえ、5剤未満での治療も考慮。

注3: 上記薬剤には抗結核薬や肺外結核治療薬としては国内で承認されていない薬剤があり、注意が必要 (本文参照)。

療開始時には使用し、有害事象発生時には優先度の低い他の薬剤へ変更することが望ましい。

抗結核薬の選択にあたっては、薬剤感受性試験が必須である。CFZやCSなどのように現在信頼できる薬剤感受性試験がない薬剤については、使用中に治療失敗歴がある場合は耐性であると想定し、使用歴および感染源が判明している場合は感染源の臨床経過から有効と思われるかどうかを判断する。しかしながら、繰り返しになるが、すべての抗結核薬について信用できる薬剤感受性試験を利用することは必須であり、培養による方法、WGSによる方法その他の方法であっても、信頼できる薬剤感受性試験を担保することが望まれる。

また、外来治療においては、保険負担の10~30%から本人負担5%に軽減する医療費の公費負担制度は結核医療の患者負担軽減にきわめて有効である。しかし、最近登場した抗結核薬の薬価を鑑みるに、5%であっても重大な負担となる場合がある。長期にわたる負担が治療の継続を困難にし、中断のリスク要因とならないよう、本人負担の軽減が望まれる。

② Genotypicな方法などで早期に一部の薬剤への感受性結果が得られた際の治療レジメンの考え方

一部の薬剤感受性試験結果のみを入手でき、残りの薬剤感受性試験の結果が分かる前に治療開始する場合は、抗結核薬治療歴などから、感受性である可能性が高い薬を上記①に記載した薬の順番で5剤使用する。しかし、感受性である可能性が高い薬を5剤確保できないことも多く、その場合は感受性ありと必ずしも判断できない薬剤を含めて5剤以上の薬剤の使用を考慮する。以上、抗結核薬の使用法のまとめを別表2に記載する。

いくつか具体例を挙げる。

多剤耐性結核を疑った際、Xpert® MTB/RIFを使用する機会が増えることが考えられるので、同検査法の解釈を中心に具体例を解説する。

②A: Xpert® MTB/RIFのみが行われ、RFP耐性と判明したが、その他の薬剤感受性が不明の場合で、治療歴・接触歴からRFP耐性が予測された場合

本人の過去または感染源の薬剤感受性試験結果から、他の薬剤感受性も推定可能な場合、推定に基づき、上記①の治療方針で治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ。薬剤感受性試験結果が確認できた時点で、再検討し、必要なら薬剤変更する。

②B: Xpert® MTB/RIFのみが行われ、RFP耐性と判明したが、その他の薬剤感受性が不明の場合で、治療歴・

接触歴からRFP耐性が予測されていなかった場合

Xpert® MTB/RIFの特異度は100%ではなく、また本邦における初回治療例のRFP耐性は1%程度と非常に少ない。同検査法の感度95%、特異度98%、RFP耐性率を1%とすると、予測陽性正診率は約30%となり、7割程度はRFP感受性であることに留意したい。すなわち同検査法でREP耐性と判定しても、同検査法陽性の多くはRFP耐性とはならないことに留意すべきである。よって、培養検査または他のGenotypicな方法による薬剤感受性試験が判明するまで治療しない、あるいは、INH, RFP, PZA, EBの標準治療を行いつつ感受性試験結果を待つという選択肢も考慮する。

治療する場合は、治療中に使用薬剤の耐性化を防ぐことを考慮すべきである。BDQ, DLM, LZDは現状、日本においては感受性である可能性が高いと考えられるが、INH, LVFX, CS, EB, PZAの感受性は不明である。現在可能な選択肢としては、BDQ, DLM, LZD, CFZなど、日本ではこれまでほとんど使用されていない薬剤を温存し、その他の抗結核薬をできるだけ多数使用し治療を開始する。具体的には、INH, PZA, EB, LVFX, SM (KM, EVM, もしくはAMK), TH, CS, PASのすべてを併用するレジメンで治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ。結果が確認できた時点で再検討し、必要なら薬剤を変更する。なお、上記①の方針に従えば、BDQ, DLM, LZDを軸として治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つのが正しいが、その時点ではINH耐性が判明していないため、多剤耐性肺結核のみを適応疾患としているBDQ, DLMを用いることはできない。BDQ, DLMなしでLZD, CFZなどを使用した場合、INH, PZA, EB, LVFX, SM (KM, EVMもしくはAMK), TH, CS, PASが耐性であった場合にはLZD耐性をつくる危険性があり、妥当ではないと考えられる。

②C: MGITでの薬剤感受性試験が行われ、INH, RFP耐性と判明した場合

上記①の方針に従い治療を行う。MGITによりEB, PZAの感受性が判明しているが、LVFXの感受性が不明である場合、仮にLVFX耐性であっても5剤が確保できる場合は、その5剤に加えてLVFXを併用し治療を開始し、感受性が判明した時点で継続または変更する。5剤を確保できない場合、耐性と分かっていない全薬剤を併用して治療を開始し、感受性が判明した時点で継続または変更することを原則とする。ただし現状ではLZDとCFZは抗結核薬として承認されていないため使用しないことを選択すると、BDQ, DLM, CS, EB, PZA, LVFXのうち感受性と強く推定される薬剤が2~3剤程度と少なくなる場合、耐性と分かっていないが感受性不明のLVFX, SM (KM, EVMもしくはAMK), TH, PASのす

べて併用による治療を開始し、薬剤感受性試験結果を待つ、という選択肢もありうる。

備考: 本邦でも初回治療時に3~4%見られるINH単独耐性結核治療に対し、WHOおよびATS/CDC/ERS/IDSAのガイドラインは、RFP, PZA, EBとFQを毎日投与し、FQを追加した日より6カ月間の治療を勧めている。後者はPZAの副作用や空洞を有さない、喀痰塗抹陰性のような菌量が少ない場合、PZAを最初の2カ月間のみ投与する選択肢を提示している。

〔文 献〕

- 1) World Health Organization: WHO consolidated guidelines on drug-resistant tuberculosis treatment 2019. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311389/9789241550529-eng.pdf?ua=1>)
- 2) ATS/CDC/ERS/IDSA: Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200 (10): 93-142.
- 3) 日本結核病学会治療委員会: デラマニドの使用について (改訂). *結核.* 2017; 92: 47-50.
- 4) 日本結核病学会治療委員会: ベダキリンの使用について. *結核.* 2018; 93: 71-74.
- 5) 日本結核病学会治療委員会: 「結核医療の基準」の改訂—2018年. *結核.* 2018; 93: 61-68.
- 6) World Health Organization: WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis October 2016 Revision. (<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250125/9789241549639-eng.pdf?sequence=1>)
- 7) Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment—2017: Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet.* 2018; 392 (10150): 821-834.
- 8) 吉山 崇, 尾形英雄, 佐々木結花, 他: 多剤耐性結核症の外来治療の有効性と限界について. *結核.* 2017; 92: 529-534.
- 9) Ferlazzo G, Mohr E, Laxmeshwar C, et al.: Early safety and efficacy of the combination of bedaquiline and delamanid for the treatment of patients with drug-resistant tuberculosis in Armenia, India, and South Africa: a retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (5): 536-544.
- 10) Guglielmetti L, Le Dû D, Jachym M, et al.: Compassionate use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis: interim analysis of a French cohort. *Clin Infect Dis.* 2015; 60 (2): 188-94.
- 11) 御手洗聡, 山田博之, 青野昭男, 他: 結核菌のpyrazinamide感受性試験に関する外部精度評価. *結核.* 2017; 92: 519-527.
- 12) 青野昭男, 近松絹代, 五十嵐ゆり子, 他: Pyrazinamide 薬剤感受性試験法の評価. *日本臨床微生物学会雑誌.* 2015; 25: 314-319.

- 13) Kaniga K, Cirillo DM, Hoffner S, et al.: A multilaboratory, multicountry study to determine bedaquiline MIC quality control ranges for phenotypic drug susceptibility testing. *J Clin Microbiol.* 2016 ; 54 : 2956-2962.
- 14) Villellas C, Coeck N, Meehan CJ, et al.: Unexpected high prevalence of resistance-associated Rv0678 variants in MDR-TB patients without documented prior use of clofazimine or bedaquiline. *J Antimicrob Chemother.* 2017 ; 72 : 684-690.
- 15) 結核療法研究協議会(療研): 日本国内における結核菌の薬剤耐性状況に関する研究: 2012-2013. *結核.* 2019 ; 94 : 439-449.

日本結核 非結核性抗酸菌症学会治療委員会

委員長	齋藤 武文			
委員	網島 優	高橋 洋	鈴木 純子	桑原 克弘
	加藤 達雄	露口 一成	山岡 直樹	泉川 公一
	近藤 康博	佐々木結花	吉山 崇	
	重藤えり子 (アドバイザー)			