

ベダキリンフマル酸塩（サチュロ[®]錠）について

2018年 2月26日

高 忠石

ヤンセンファーマ株式会社

研究開発本部

臨床開発部 感染症・ワクチン疾患領域

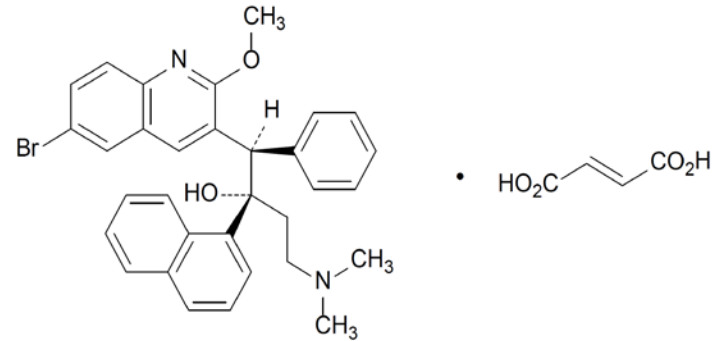
サチュロ[®]錠 100 mg (Sirturo[®])

- 一般名：ベダキリンフマル酸塩, Bedaquiline Fumarate (JAN)

- 化学構造式：

分子式：C₃₂H₃₁BrN₂O₂ · C₄H₄O₄

分子量：671.58



- 製剤及び成分・含量：

– 白色の素錠（経口用）

– ベダキリンフマル酸塩 120.89 mg（ベダキリンとして 100 mgを含有）

- 作用機序及び特長：

– 結核菌の ATP（アデノシン 5'-三リン酸）合成酵素を特異的に阻害

– 増殖期及び休眠期のいずれの結核菌に対しても強い殺菌作用を示す

- 承認状況（2018年2月5日現在）

– 米国（2012年12月）をはじめ、欧州、南アフリカ、ロシア、インド、韓国、中国等、日本を含めて世界52の国及び地域で承認

添付文書情報：効能・効果，警告，禁忌

効能・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**

【効能・効果に関連する使用上の注意】

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、QT延長のある患者、あるいはQT延長を起こしやすい患者等への投与については、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。

警告

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。〕
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。

禁忌

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

添付文書情報：用法・用量

用法・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400 mg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200 mg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

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 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
- 2) 本剤の投与期間は原則として6箇月であり、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

添付文書情報：使用上の注意

慎重投与

- 1) QT延長のある患者（先天性QT延長症候群等） [QT延長が悪化するおそれがある。]
- 2) QT延長を起こしやすい下記の患者 [QT延長があらわれるおそれがある。]
 - (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
- 3) QT延長を起こすことが知られている薬剤を服用している患者 [QT延長があらわれるおそれがある。]

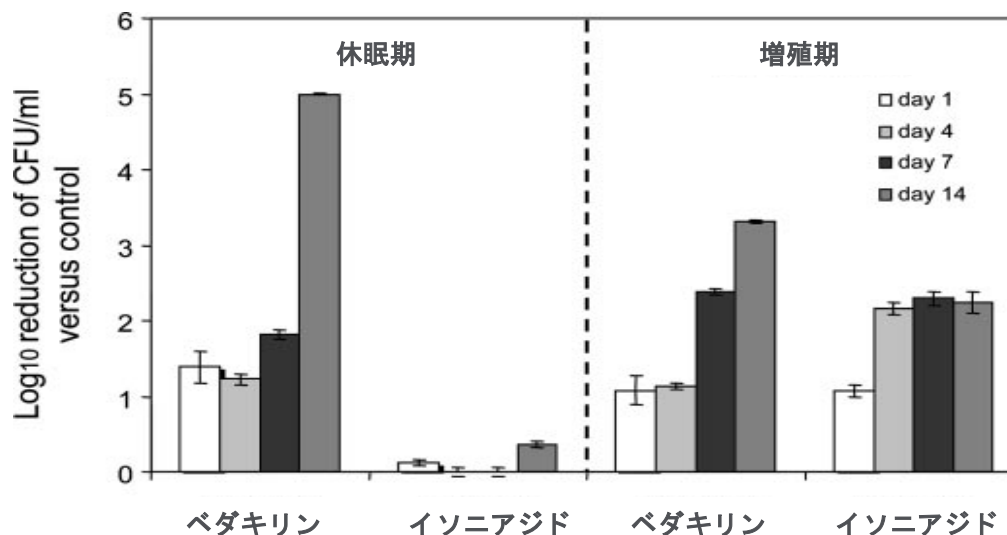
重要な基本的注意

- 1) 本剤の投与によりQT延長があらわれるおそれがあるため、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、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと
- 2) 肝機能障害があらわれることがあるため、本剤投与中は定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと

増殖期及び休眠期の結核菌に対する殺菌作用

増殖期及び休眠期の*M. tuberculosis* H37Rv ($10^7 \sim 10^8$ CFU/mL) に、ベダキリン又はイソニアジドを作用させ、生菌数を測定

- ベダキリン
 - 増殖期：生菌数を7日目に2.2 \log_{10} , 14日目には更に0.8 \log_{10} 減少
 - 休眠期：生菌数を1.8 \log_{10} , 14日目には更に3 \log_{10} 減少
- イソニアジド
 - 増殖期では殺菌作用を示したが、休眠期では殺菌作用を示さなかった



増殖期及び休眠期*M. tuberculosis*に対するベダキリン及びイソニアジドの*in vitro*殺菌作用

[CTD 2.7.2.4より]

国内外の臨床分離株に対するベダキリンのMIC

- 日本国内で2012～15年に分離された多剤耐性結核菌59株（7H11寒天培地法）

耐性分類	株数	測定法	MIC(μg/mL)				
			MIC 範囲			MIC ₅₀	MIC ₉₀
全株	59	99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	59	完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
MDR	39	99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	39	完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
XDR	20	99%阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06
	20	完全阻害	0.015	-	0.12	0.06	0.06

MDR：多剤耐性結核菌（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 [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]

- 海外臨床試験で分離された多剤耐性結核菌276株（7H11寒天培地法）

試験番号	耐性分類	株数	MIC (μg/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

MIC判定：99%発育阻害

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

pre-XDR：pre-超多剤耐性 [イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，注射用二次抗結核薬又はフルオロキノロン系抗菌薬のいずれか1薬に対して耐性]

XDR：超多剤耐性（イソニアジド及びリファンピシン耐性に加えて，注射用二次抗結核薬のうち少なくとも1薬に対して耐性，及びフルオロキノロン系抗菌薬に対して耐性）

[CTD 2.7.2.4より]

ベダキリンの薬物動態

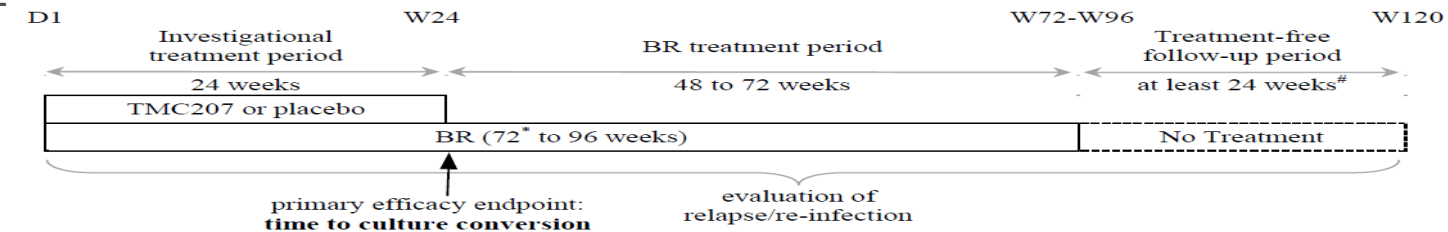
項目		まとめ			
吸収	外国人健康成人に本剤を1日1回食直後に反復経口投与したとき (14日目)	ベダキリン 薬物動態パラメータ	50mg q.d.	150mg q.d.	400mg q.d.
		Day14			
		例数	6	5	6
		t _{max} (h)	5.0(5.0, 6.0)	5.0(5.0, 5.1)	5.0(3.0, 6.0)
		C _{max} (ng/mL)	590(116)	1972(559)	4298(1315)
		C _{24h} (ng/mL)	187(44.0)	604(147)	1280(309)
		AUC _{24h} (ng·h/mL)	7914(2009)	24265(5670)	51525(10123)
		t _{1/2} (h)	169(77)	167(48)	173(35)
		平均値(標準偏差)、t _{max} ：中央値(範囲)			
	食事の影響	食直後投与時のバイオアベイラビリティは絶食投与時の約2倍			
分布	たん白結合率	99%以上 (<i>in vitro</i> , 平衡透析法)			
	組織濃度	マウス, ラット及びイヌに反復投与したとき, 組織に広範に分布し, 肺, 脾臓, リンパ節及び胸腺における濃度が高かった			
代謝	主要代謝酵素	チトクロームP450 (CYP) 3A4			
	主要代謝物	N-モノ脱メチル化されたM2で, 曝露量はベダキリンの約20%			
排泄	外国人MDR-TB肺結核患者にベダキリンを反復経口投与したときに得られた糞便検体で投与量の75~85%が未変化体として検出				

[CTD 2.5.2, 2.5.3及び添付文書より]

MDR-TB肺結核患者を対象とした臨床試験

試験番号 [相]	試験対象集団 試験デザイン	用法・用量 (QD: 1日1回, TIW: 週3回, BR: background regimen)	有効性/安全性 解析対象例数
C208 [海外IIb]	MDR-TB肺結核 (XDRを除外) 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	Stage 1 (探索的ステージ) 治験薬投与期 Week 1~2: TMC207 400 mg又はプラセボ QDをBR薬と2週間併用 Week 3~8: TMC207 200 mg又はプラセボ TIWをBR薬と6週間併用 結核治療期 BR薬を治験薬投与期を含めて18~24カ月間 (喀痰培養陰性化の初回報告後, 少なくとも12カ月以上) 投与	Stage 1 47例 本剤群 21例/23例 プラセボ群 23例/24例
		Stage 2 (検証的ステージ) 治験薬投与期 Week 1~2: TMC207 400 mg又はプラセボ QDをBR薬と2週間併用 Week 3~24: TMC207 200 mg又はプラセボ TIWをBR薬と22週間併用 結核治療期 BR薬を治験薬投与期を含めて18~24カ月間 (喀痰培養陰性化の初回報告後, 少なくとも12カ月以上) 投与	Stage 2 160例 本剤群 66例/79例 プラセボ群 66例/81例
C209 [海外IIb]	MDR-TB肺結核 (XDRを含む) 国際共同, 多施設共同, 非盲検, 単群	治験薬投与期 Week 1~2: TMC207 400 mg QDをBR薬と2週間併用投与 Week 3~24: TMC207 200 mg TIWをBR薬と22週間併用 結核治療期 BR薬を治験薬投与期を含めて18~24カ月間 (喀痰培養陰性化の初回報告後, 少なくとも12カ月以上) 投与	205例/233例
TBC2001 [国内II]	MDR-TB肺結核 (XDRを含む) 多施設共同, 非盲検, 単群	治療期 Week 1~2: TMC207 400 mg QDをBR薬と2週間併用 Week 3~24: TMC207 200 mg TIWをBR薬と22週間併用 延長期 Week 25~48: 延長基準に該当し治験担当医師が必要と判断した場合, TMC207 200 mg TIWをBR薬と最長24週間併用 BR単独投与期 BR薬を喀痰培養陰性化後78週間以上 (治療期・延長期を含む), 最長で Day 1から102週間投与	4例/6例

C208 Stage 2



if treatment stopped before Week 96

* could be shortened provided at least 12 months of BR therapy was given after the first confirmed negative culture

[CTD 2.7.3, 2.7.4より]

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 主要評価項目：喀痰培養陰性化までの時間（中央値）

本剤群 83日 vs. プラセボ群 125日 （ $p < 0.0001$ ）

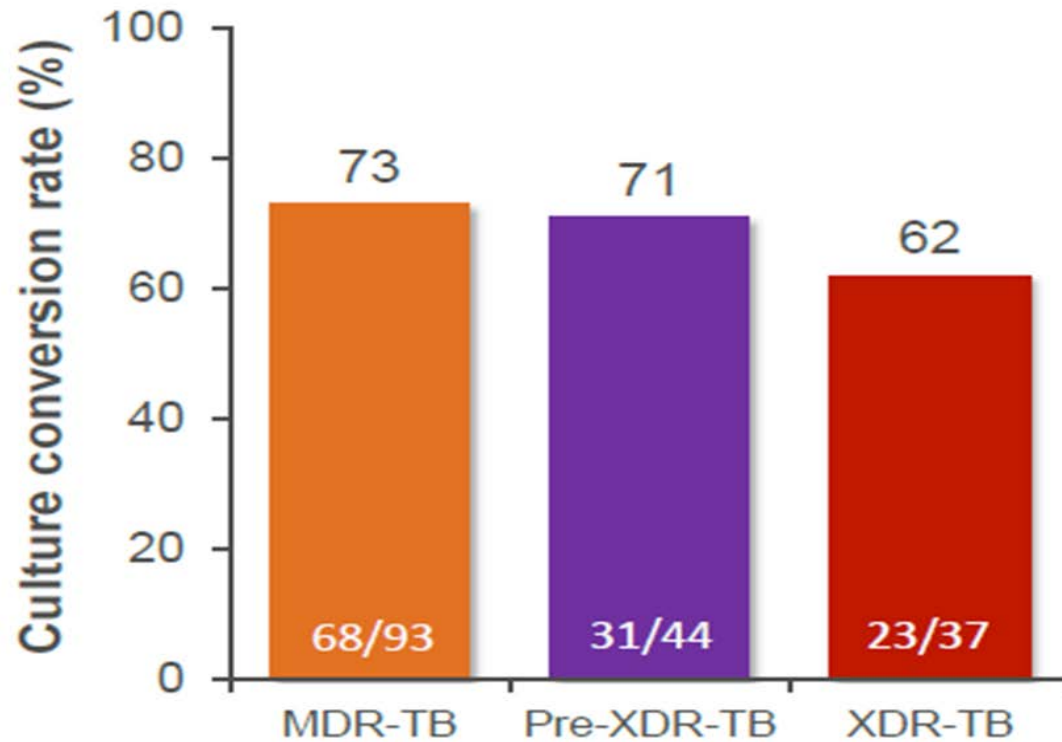
[治験実施医療機関及び肺空洞化を共変量としたCox比例ハザードモデル、ハザード比（95%CI）： 2.44（1.57; 3.80）]

	C208試験Stage2		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

[添付文書より]

耐性菌別の喀痰培養陰性化率【C209試験, 最終報告】



Culture conversion defined as 2 consecutive negative cultures from sputa collected at least 25 days apart. Patients who dropped out before endpoint considered as non-converters in the primary M=F analysis

MDR-TB: イソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し, pre-XDR-TB及びXDR-TBを除く多剤耐性結核菌

Pre-XDR-TB: イソニアジド及びリファンピシンに耐性を示し, かつフルオロキノロン系抗結核薬 (以下, フルオロキノロン) 又は注射用二次抗結核薬 (アミカシン, カナマイシン及びカプレオマイシン) のいずれか1種類1剤以上に耐性を示す結核菌

XDR-TB: リファンピシン, イソニアジド及びフルオロキノロン (1剤以上) に加えて, 注射用二次抗結核薬 (アミカシン, カナマイシン及びカプレオマイシンのいずれか1剤以上) に耐性を示す結核菌

[CTD 2.7.6.14.2より]

副作用【国内添付文書】

多剤耐性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。

多剤耐性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。

1) 重大な副作用

- (1) QT延長（2.7%）：QT延長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。
- (2) 肝機能障害（頻度不明）：AST（GOT）、ALT（GPT）等の上昇を伴う肝機能障害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。

2) その他の副作用

	5%以上	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

*：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含む

[添付文書, CTD 2.7.4 より]

心電図異常（QT延長）の概要

- 国内外試験において、本剤の曝露量又は投与期間とQTcF延長に直接的な関連は認められなかったが、プラセボ群と比較し本剤群においてQTcFの延長例が多く認められた
- 臨床試験ではQTが延長した被験者において、トルサード ド ポイント等の重篤な心血管系有害事象の発現は認められなかった

事象名	C208 試験併合		C208 試験及び C209 試験併合	2001 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 (33.3%)
480ms 超 500ms 以下	3 (2.9%)	1 (1.0%)	6 (1.8%) ^{a)}	1 (16.7%)
500ms 超	1 (1.0%)	0	2 (0.6%) ^{a)}	1 (16.7%)
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 (66.7%)
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 (16.7%)
失神	1 (1.0%)	0	1 (0.3%)	0

例数 (%) a) 334 例、b) 99 例、c) 101 例、d) 328 例

[審査報告書より抜粋]

その他の注意：死亡例の不均衡（C208試験 Stage 2）

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

群	No	年齢 性別	結核耐性	死因	喀痰培養 陰性化(日) ^a	再燃日 (日) ^a	死亡 (日) ^a	死亡時期	治験薬との 関連性
本剤投与 開始例	1	54 男	MDR	アルコール中毒	56	なし	111	治験薬投与期	関連なし
	2	33 女	MDR	結核	154	261	512	BR単独投与期	関連なし
	3	18 男	MDR	結核	196	252	444	BR単独投与期	関連なし
	4	53 男	MDR	脳血管発作	196	なし	724	結核無治療追跡調査期	関連なし
	5	43 男	Pre-XDR	腹膜炎及び肺血性ショック	98	なし	683	結核無治療追跡調査期	関連なし
	6	63 男	MDR	肝炎/肝硬変	42	なし	254	結核無治療追跡調査期	関連なし
	7	51 女	MDR	結核関連疾患	陰性化せず	－	816	生存確認追跡調査期	関連なし
	8	36 男	MDR	結核関連疾患	84	234	430	生存確認追跡調査期	関連なし
	9	36 男	MDR	交通事故	54	98	1053	生存確認追跡調査期	関連なし
	10	30 男	XDR	結核関連疾患	陰性化せず	－	404	生存確認追跡調査期	関連なし
プラセボ 投与開始 例	1	24 女	Pre-XDR	喀血	陰性化せず	－	273	BR単独投与期	関連なし
	2	36 女	MDR	結核関連疾患	陰性化せず	－	709	生存確認追跡調査期	関連なし
	3	35 男	MDR	結核関連疾患	12週目	なし	1048	生存確認追跡調査期	関連なし

^a: 治験薬投与開始日からの日数

- 2014～16年における南アフリカでの大規模コホート研究（WHO報告¹）における死亡率は本剤群7.6%（119/1,556例）、他剤群18.2%（4288/23,539例）と、本剤群で低かった

¹: Review of available evidence on the use of bedaquiline for the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: Data analysis report, Version 6, 2017

[審査報告書より抜粋]