

介紹新的抗結核藥物 — Bedaquiline

◎李仁智／花蓮慈濟醫院結核病實驗室主任



2012 年 12 月 28 日，美國食品藥品監督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 以快速通關的方式核准了新的抗結核藥物——Bedaquiline。這是個令人振奮的好消息，因為近四十多年來終於有新的抗結核藥物上世了。

2013 年 6 月，世界衛生組織正式推薦此藥用來治療多重抗藥性結核病 (Multidrug-resistant TB, MDR-TB)。在接下來的五年中，接近兩萬五千個案例接受此藥的治療，這些治療經驗再度確認了此新藥的安全與效果，使得 MDR-TB 的治療進入全部口服處方 (all-oral recommended MDR-TB regimens) 的新時代。

在一個 II b 期臨床研究中，

Bedaquiline 證實可以早期達到痰培養陰轉 (culture conversion)，並且增加 MDR-TB 的治療成功率。該研究刊登於新英格蘭醫學雜誌 (NEJM)，共收集了 160 位 MDR-TB 患者，79 例為實驗組，接受傳統的 MDR-TB 治療再增加 Bedaquiline；控制組有 81 例，接受傳統的 MDR-TB 治療後只添加安慰劑 (Placebo)。

經治療 24 週後，實驗組的痰培養陰轉率達 79%，而控制組只有 58% ($P = 0.008$)。治療成功率方面，在用藥 120 週之後，實驗組達 58%，而控制組只有 32% ($P = 0.003$)。唯一不好的消息是實驗組有 10 位案例死亡 (雖然和 Bedaquiline 無關)，而控制組只有 2 位案例死亡。



此研究讓 Bedaquiline 通過美國 FDA 的核准，但也被添加警語「注意高死亡率」。

法國的初步研究也證實了 Bedaquiline 可以達到 97% (28 / 29) 的痰培養陰轉率。最新的南非研究收集了 1,016 個使用 Bedaquiline 的案例，進一步證實此藥可以減少死亡率，此研究發表於 The Lancet Respiratory Medicine，共有 18,601 例多重抗藥性結核病患者接受標準治療，另外 1,061 例增加了 Bedaquiline (實驗組)。後者的死亡率為 12.6%，而前者的死亡率則是 24.8% ($P < 0.0001$)。

此研究推翻了 Bedaquiline 會造成高死亡率的假說。另一篇研究以 Bedaquiline 對比二線注射藥 (second-line injectable, SLI)，前者收案 162 例，後者 168 例，發現前者的治療失敗率減少很多 (23.9% 對比 36.2%)，而兩組在治療 12 個月後的死亡率相同，皆為 7.5%。

上述的研究成果促使世界衛生組織 (WHO) 重新更改了 MDR-TB 治療的處方，全面朝向口服藥物治療，減少二線注射藥的使用。新的藥物分類 (表一)。

此新的推薦和前一版本 (2016 年) 差別很大。Bedaquiline 從舊 D2 上升

到 A 組，舊 B 組二線注射藥被降到 C 組，舊 C 組的 Linezolid 被升到 A 組。

二線注射藥的困難是：(1) 造成腎功能損害；(2) 造成聽力障礙；(3) 須由醫護人員執行注射；(4) 注射處疼痛。但是以往強調它的重要性 (為第二重要藥物)，如今棄而不用也很突兀。

目前 MDR-TB 的短程治療 (九個月) 也還建議用四個月的二線注射藥。另外 Cycloserine 被升到 B 組，它的副作用會造成精神異常，須特別小心注意。

新的 A 組的三種藥物都非常貴，Moxifloxacin 400 mg 的健保價是 92 元，六個月的藥物花費約 1 萬 8 千元；Linezolid 600 mg 的健保價是 670 元，六個月的藥物花費約 12 萬元。Bedaquiline 無健保價，六個月的花費約 90 萬元 (表二)。

Bedaquiline 核准上市後，使用量並不大，主要原因是：(1) 加註的警語警示高死亡率；(2) Q T 延長，其他常用藥物如 Moxifloxacin、Clofazimine 也會造成 Q T 延長，三者合用危險性更大；(3) Bedaquiline 價格很貴。已開發國家一個療程 (24 週) 約需美金 3 萬元，目前經過 WHO 的幫忙，預計明年未開發國家的藥費可以從 3 萬美元降到 4 千美元。

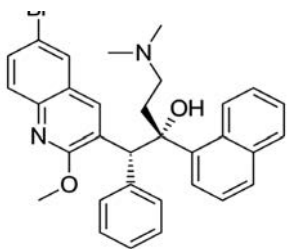
表一、WHO 推薦用於較長程 MDR-TB 治療方案的藥物分類

A 組： 包括所有三種藥物 (除非它們不能使用或抗藥)	Levofloxacin 或
	Moxifloxacin
	Bedaquiline
B 組： 加兩種藥 (除非它們不能使用或抗藥)	Linezolid
	Clofazimine
	Cycloserine 或
C 組： 添加完成方案， 當 A 組和 B 組的藥物 不能使用或抗藥時	Terizidone
	Ethambutol
	Delamanid
	Pyrazinamide
	Imipenem-cilastatin 或
	Meropenem
	Amikacin
	(或 Streptomycin)
	Ethionamide 或
	Prothionamide
p-aminosalicylic acid	

表二、WHO 新推薦的 MDR-TB 之 A 組藥物

藥名	Moxifloxacin	Linezolid	Bedaquiline
六個月費用			
	NTD \$18,000	NTD \$120,000	NTD \$900,000

表三、以下詳述 Bedaquiline 的特點

1. 藥品名	Bedaquiline
2. 商品名	Sirturo
3. 化學構造	
4. 化學成份	C32H31BrN2O2
5. 作用機轉	Bedaquiline 是一種 diarylquinoline 抗分枝桿菌藥。它可以抑制分枝桿菌的 ATP 之生產，因而造成細菌的死亡。此藥具殺菌性 (bactericidal)。
6. 給藥方法	口服。前兩週每天一次 400 mg，接著的 22 週，每週 3 次，每次 200 mg。整個療程 24 週。
7. 劑型	每錠 100 mg Bedaquiline
8. 適應症	多重抗藥性結核病
9. 製藥公司	Janssen Pharmaceutica
10. 批准日期	美國：2012 年 12 月 28 日 臺灣：2016 年
11. 不良反應	最常見的不良反應是噁心、關節痛和頭痛（表四）
12. 警告與注意事項	Bedaquiline 可以延長 Q T 而造成心律不整，須經常監視心电图。此藥曾報導肝炎不良反應，應監視肝功能。
13. 藥物相互作用	避免與 CYP3A4 誘導劑或抑制劑使用，例如避免和 Rifampin（誘導劑）或 Ketoconazole（抑制劑）合併使用。
14. 特殊人群中使用	輕度或重度肝腎受損者，無須調整劑量。重度肝腎受損者則須謹慎使用。

表四、Bedaquiline 的副作用^[4]

副作用	實驗組 (Bedaquiline) (n=79)	控制組 (安慰劑) (n=81)
噁心	38.0%	32.1%
關節痛	32.9%	22.2%
頭痛	27.8%	12.3%
GOT 升高	08.9%	01.2%
血中澱粉酶升高	02.5%	01.2%