

(別添様式 1 - 1)

未承認薬・適応外薬の要望（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

要望者 (該当するものに チェック する。)	☒ 学会 (学会名 ; 日本結核・非結核性抗酸菌症学会) ☐ 患者団体 (患者団体名 ;) ☐ 個人 (氏名 ;)	
要望する 医薬品	成 分 名 (一 般 名)	プレトマニド
	販 売 名	プレトマニド
	会 社 名	ヴィアトリス製薬合同会社
	国内関連学会	(選定理由)
	未承認薬・適応 外薬の分類 (必ずいずれか をチェックす る。)	☒ 未承認薬 ☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望する 効 能・効果につい て記載する。)	適応菌種：多剤耐性結核菌（MDR-TB） 適応症：多剤耐性肺結核
	用法・用量 (要望する 用 法・用量につい て記載する。)	200mg 1 日 1 回 26 週間投与
	備 考	(特記事項等) プレトマニドはベダキリン、リネゾリド、または モキシフロキサシンとの併用を前提とするが、今 後も新しいレジメンが開発されることが想定さ れることを踏まえると、従来の抗結核薬同様、添 付文書においてベダキリン、リネゾリドまたはモ キシフロキサシンとの併用を必須とするもので はなく、その適切な使用方法是、運用面 (Responsible access program など) で規定するの が望ましいと考える。

		☐ 小児に関する要望 (該当する場合はチェックする。)
希少疾病 用医薬品 の該当性 (推定対象 患者数、推 定方法につ いても記載 する。)	年間 約 40 人 <推定方法> 結核は感染症法により、診断時に全例の届出が義務づけられており、多剤耐性結核として発生動向調査で登録されている人数が年間 30～50 人程度である。 ¹⁾	
国内の承認内容 (適応外薬のみ)	(効能・効果及び用法・用量を記載する)	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。複数の項目に該当する場合は、最も適切な 1 つにチェックする。)	1. 適応疾病の重篤性 ☐ ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患) ☐ イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 ☒ ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 現在、本邦における「結核医療の基準」 ²⁾ には、MDR-TB 感染症の治療は 18 か月間の長期療法が標準となっている。長期にわたる服薬は、患者の日常生活に著しい影響を及ぼす上、服薬コンプライアンスの低下にも繋がる。服薬コンプライアンスが低下すると、さらなる耐性菌の出現や、医療費の増加、患者にとっても副作用増加の可能性があるため、これらを防止するためには WHO 耐性結核ガイドライン ³⁾ において推奨されている BPaLM (ベタキリン、プレトマニド、リネゾリド、モキシフロキサシン) を用いた 6 か月短期療法を、本邦における MDR-TB 感染症に対する標準治療として移行することが望ましいと考える。 2. 医療上の有用性 ☐ ア 既存の療法が国内にない ☐ イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている ☒ ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる	

	(上記の基準に該当すると考えた根拠) 前述のとおり、WHO 耐性結核ガイドライン³⁾に、BPaLM を用いた 6 か月療法が推奨されており、現在、米国⁴⁾や英国⁵⁾の MDR-TB 治療指針において BPaLM を用いた治療が推奨されている。BPaLM で使用する 4 剤のうち、プレトマニドについては、本邦では未承認薬である。プレトマニドは、現在、米国⁶⁾をはじめ、英国⁷⁾及び欧州⁸⁾において薬事承認されている。一方、豪国においては、プレトマニドは依然、未承認薬ではあるものの、豪国耐性結核治療指針⁹⁾に BPaLM 及び BPaL の使用が推奨されており、The Therapeutic Goods Administration (TGA)の許可¹⁰⁾により使用も可能とのことである。 本邦においては、前述のとおり 18 か月治療が標準的治療とされているが、BPaLM を用いた 6 か月短期治療は、欧米等 5 か国で標準的治療として推奨・使用されており、本邦において適応となる患者数は年間 40～50 人で、限られた特定の集団であることから、有効性・有用性が期待できると考える。
追加のエビデンス (使用実態調査を含む) 収集への協力	☒ 可 ☐ 不可 (必ずいずれかをチェックする。)
備考	

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

欧米等 6 か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)	☒ 米国 ☒ 英国 ☒ 独国 ☒ 仏国 ☐ 加国 ☐ 豪州 [欧米等 6 か国での承認内容]				
		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所に下線)			
	米国	<table border="1"> <tr> <td>販売名 (企業名)</td><td>PRETOMANID TABLETS(Mylan Specialty L.P.)⁶⁾</td></tr> <tr> <td>効能・効果</td><td>プレトマニド錠は、ベタキリン及びリネゾリドとの併用レジメンの一部として、肺の広範囲薬剤耐性 (XDR) または治療不耐性もしくは不応答性の多剤耐性 (MDR) 結核の成人患者を適応症としている。本適応用の承認は、限られた臨床安全性及び有効性のデータに基づ</td></tr> </table>	販売名 (企業名)	PRETOMANID TABLETS(Mylan Specialty L.P.) ⁶⁾	効能・効果
販売名 (企業名)	PRETOMANID TABLETS(Mylan Specialty L.P.) ⁶⁾				
効能・効果	プレトマニド錠は、ベタキリン及びリネゾリドとの併用レジメンの一部として、肺の広範囲薬剤耐性 (XDR) または治療不耐性もしくは不応答性の多剤耐性 (MDR) 結核の成人患者を適応症としている。本適応用の承認は、限られた臨床安全性及び有効性のデータに基づ				

			いている。本薬は、限られた特定の患者集団への使用に適応される。 ＜使用制限＞ ・プレトマニド錠は以下の症状の患者には適応されない: ・薬剤感受性結核 ・潜在性結核感染症 ・肺外結核感染症 ・標準治療不耐でない、または不応でない ・プレトマニド錠の安全性と有効性は、推奨される投与レジメンのの一部としてベダキリンおよびリネゾリド以外の薬剤との併用について確立されていない。
		用法・用量	プレトマニド錠は、ベダキリンおよびリネゾリドと組み合わせたレジメンの一部としてのみ投与可能。 ・以下のように、プレトマニド錠をベダキリンおよびリネゾリドと組み合わせて投与する。 ・プレトマニド錠 200mg を 1 日 1 回、26 週間経口投与する。 ・ベダキリン 400mg を 1 日 1 回、2 週間経口投与し、その後 200mg を週 3 回、投与間隔は少なくとも 48 時間とし、24 週間、合計 26 週間投与する。 ・リネゾリド(既知のリネゾリド毒性に依じて用量を調整しながら、最長 26 週間、毎日 1,200mg を経口投与)。 ・食事と共に摂取する。 ・安全上の理由で投与できなかったレジメンの用量は、治療終了時に補うことができる； リネゾリドの副作用のために投与できなかったリネゾリド単剤の用量は補填すべきではない。
		備考	
	英国	販売名（企業名）	Dovprela 200mg tablets (Mylan Products Ltd) ⁷⁾
		効能・効果	成人（18 歳以上）において、肺を侵す

			結核を治療するために、リネゾリドとベダキリンと呼ばれる他の2つの薬と併用される： - 他の複数の抗生物質（イソニアジド、リファンピシン、フルオロキノロン系抗菌薬、第2選択薬の注射用抗酸菌薬）に耐性の結核 - または - イソニアジドとリファンピシンのみに耐性を持ち、標準治療に不応または不耐な場合。
		用法・用量	1日1回 200mg（1錠） 併用薬 - リネゾリド：1日 600mg - ベダキリン：400mgを1日1回、2週間服用し、その後200mgを週3回服用する（服用間隔は少なくとも48時間）。 例えば、3週目以降は毎週月曜日、水曜日、金曜日にベダキリンを服用することができる。 投与期間は26週間であり、26週の時点で十分な効果が得られなかった場合は、医師は投与期間の延長や服用の中断を決定することがある。
		備考	
	独国	販売名（企業名）	Dovprela 200mg tablet (Viatris Healthcare GmbH) ⁸⁾
		効能・効果	成人（18歳以上）において、肺を侵す結核を治療するために、リネゾリドとベダキリンと呼ばれる他の2つの薬と併用され、以下の治療に適応がある： ーイソニアジド、リファンピシン、フルオロキノロン系抗菌薬及び二次選択

			薬である注射薬に耐性を有する結核菌による成人の肺結核。 ーイソニアジド及びリファンピシンの両方に耐性があり、標準治療に不耐または不応の結核菌による成人の肺結核。
		用法・用量	1 日 1 回 200mg（1 錠） 併用薬 - リネゾリド：1 日 600mg - ベダキリン：400mg を 1 日 1 回、2 週間服用し、その後 200mg を週 3 回服用する（服用間隔は少なくとも 48 時間）。 例えば、3 週目以降は毎週月曜日、水曜日、金曜日にベダキリンを服用することができる。 投与期間は 26 週間であり、26 週の時点で十分な効果が得られなかった場合は、医師は投与期間の延長や服用の中断を決定することがある。
		備考	※EU SmPC 情報（英語版）を参照した。 18 歳未満の年齢層における研究がなされていないため、18 歳以上の年齢層の使用に限定する。
	仏国	販売名（企業名）	Dovprela (Viatris Santé) ⁸⁾
		効能・効果	独国と同様。
		用法・用量	推奨用量はプレトマニド 200mg（1 錠）を 1 日 1 回、26 週間投与する。
		備考	※EU SmPC 情報（英語版）を参照した。 18 歳未満の年齢層における研究がなされていないため、18 歳以上の年齢層の

			使用に限定する。
	加国	販売名（企業名）	未承認（2024 年 12 月時点）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名（企業名）	未承認（2024 年 12 月時点）
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	未承認であるが、The Therapeutic Goods Administration (TGA、豪州 FDA 相当)により、希少疾病用医薬品として指定されている。 ¹⁰⁾ 希少疾病用医薬品とは、販売製薬会社がないが医学的公衆衛生的に必要な薬については、すでにある製薬会社の社会的責任プログラムに従い TGA が指定する会社が薬を入手(入手先はプレトマニドは GDF)し販売業務を行い、余ったら、国が買い取る事というスキームである。条件は、単体として用いるのではなく、ガイドラインの指定した、薬の組み合わせで治療する事である。この場合、未承認であることを患者に説明して同意をとる必要がある。
	☐ 米国 ☐ 英国 ☐ 独国 ☐ 仏国 ☐ 加国 ☒ 豪州 〔欧米等 6 か国での標準的使用内容〕		
欧米等 6 か国での標準的使用状況 （欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての み、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を記載する。）		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所に下線）	
	米国	ガイドライン名	
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
		用法・用量 （または用法・用量に	

		関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	独国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果	

		(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis, 2023 ⁹⁾
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB, XDR-TB
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	1. 6 カ月 BPaLM レジメン (フルオロキノロン感受性) :

		- ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド（1日 600mg）、モキシフロキサシンからなる。 - 9～11 カ月の短期コースまたは 18～20 カ月の長期コースレジメンより好ましい。 - 耐性が除外されない限り、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリドに 1 カ月以上曝露したことのある患者には適さない。 2. 6～9 カ月 BPaL レジメン（フルオロキノロン耐性）： - ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド（1日 600mg）からなる。 - 治療効果が緩徐だが良好な場合は 9 カ月レジメンも使用可能である。 - 耐性が除外されない限り、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリドに 1 カ月以上曝露したことのある患者には適さない。
	ガイドラインの根拠論文	・ WHO Global Tuberculosis Programme. WHO consolidated guidelines on tuberculosis; module4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: WHO; 15 December 2022. ³⁾ ・ Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al; TB-PRACTECAL Study Collaborators. A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med. 2022 Dec 22;387(25):2331-2343. ¹¹⁾
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

（１）無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

＜文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由

の概略等＞

1)

データベース：Pubmed

検索実施日：2025 年 3 月 6 日

検索式：(("tuberculosis, multidrug-resistant"[MeSH Terms])AND "tuberculosis, multidrug-resistant"[Majr])AND(pretomanid)

検索結果：150 報

各論文の要約を確認し、臨床試験の論文のみ採用した。

＜海外における臨床試験等＞

1) Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis,

Francesca Conradie, Andreas H. Diacon, Nosipho Ngubane, Pauline Howell, Daniel Everitt, Angela M. Crook, Carl M. Mendel, et al. for the Nix TB Trial Team, N Engl J Med 2020;382:893-902 DOI: 10.1056/NEJMoa1901814. ¹²⁾

(BPaL の有効性)

背景: 薬剤耐性が極めて高い結核患者は治療の選択肢が限られており、これまで治療成績は不良であった。

方法: 南アフリカの 3 か所で追跡調査が行われている非盲検単群試験で、結核に対する殺菌作用があり、既存の耐性がほとんどない 3 種類の経口薬 (ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド) による治療を検討した。広範囲薬剤耐性結核患者と、治療に不能か、副作用のために第 2 選択薬が中止された多剤耐性結核患者を対象に、26 週間の薬剤併用の安全性と有効性を評価した。主要評価項目は、治療終了後 6 ヶ月まで継続した追跡調査中の治療失敗 (細菌学的または臨床的) または再発として定義される不良転帰の発生率であった。患者は、臨床疾患が消失し、培養結果が陰性で、不良転帰と分類されていない場合、6 ヶ月時点で良好な転帰と分類された。

結果: 合計 109 人の患者が本研究に登録され、有効性と安全性の評価項目に含められた。治療終了 6 か月後の解析では、11 人の患者 (10%) が不良転帰となり、98 人の患者 (90%、95% 信頼区間、83 ~ 95) が良好な転帰となった。不良転帰 11 件は、死亡 7 件 (治療中に 6 件、追跡中に原因不明で 1 件)、治療中に同意撤回 1 件、追跡中に再発 2 件、追跡不能 1 件であった。リネゾリドの毒性作用として予想される末梢神経障害 (患者の 81% に発生) と骨髄抑制 (48%) は一般的ではあるものの、管理可能であり、リネゾリドの用量を減らすか治療を中断することにつながった場合が多かった。

2) A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis

Bern-Thomas Nyang'wa, Catherine Berry, Emil Kazounis, Ilaria Motta, Nargiza Parpieva, Zinaida Tigay, Varvara Solodovnikova, et al. for the TB-PRACTECAL Study

Collaborators.

N Engl J Med 2022;387:2331-2343 DOI: 10.1056/NEJMoa2117166. ¹¹⁾

(BPaLM の有効性)

・試験デザイン

リファンピン耐性肺結核患者を対象とした第2-3相の多施設ランダム化比較非劣性試験であり、プラセボ対照ではなく、オープンラベル試験として実施された。

・対象患者

ベラルーシ、南アフリカ、ウズベキスタンの7施設で行われ、15歳以上のリファンピン耐性肺結核患者 301 例が登録された。

・使用薬剤及び用法・用量

BPaLM レジメンは、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド、モキシフロキサシンの4剤から構成され、すべて経口投与された。各薬剤の用法・用量は以下の通りである。ベダキリンは 400mg を 1 日 1 回 2 週間、その後 200mg を週 3 回 22 週間投与、プレトマニドは 200mg を 1 日 1 回 24 週間投与、リネゾリドは 600mg を 1 日 1 回 16 週間投与し、その後 300mg を 1 日 1 回 8 週間投与、モキシフロキサシンは 400mg を 1 日 1 回 24 週間投与された。

・有効性及び安全性に関する結果

主要評価項目は、**ランダム化後 72 週時点の不良転帰（死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能、結核再発の複合指標）**であった。BPaLM 群では、**11%（7/62 例）が不良転帰を示したのに対し、標準治療群では 48%（32/66 例）が不良転帰を示した。リスク差は-37 パーセンテージポイント（96.6%信頼区間 [-53, -22]）**であり、BPaLM 群は標準治療に対して非劣性であるだけでなく、統計的に有意に優れていた（ $p < 0.05$ ）。安全性評価において、有害事象（グレード 3 以上または重篤な有害事象）の発生率は**標準治療群が 59%（43/73 例）**であったのに対し、**BPaLM 群では 19%（14/72 例）**であった（リスク差: -40 パーセンテージポイント, 96.6%信頼区間 [-55, -24]）。主な有害事象としては、**肝障害（BPaLM 群 4%、標準治療群 11%）および QTcF 延長（BPaLM 群 1%、標準治療群 14%）**が認められたが、QTcF 延長の発生率は BPaLM 群で有意に低かった。本試験の結果から、モキシフロキサシンを含む BPaLM レジメンは、従来の標準治療よりも高い有効性と良好な安全性プロファイルを示し、リファンピン耐性結核に対する有望な治療選択肢となる可能性がある。

3) Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis. Francesca Conradie, Tatevik R. Bagdasaryan, Sergey Borisov, Pauline Howell, Lali Mikiashvili, Nosipho Ngubane, Anastasia Samoilova, et al for the ZeNix Trial Team. N Engl J Med 2022;387:810-823 DOI: 10.1056/NEJMoa2119430 ¹³⁾

(リネゾリドの量の比較)

背景: ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド療法は、薬剤耐性結核に対して 90% の有効性があると報告されているが、リネゾリド 1 日 1200 mg 投与によ

る有害事象の発生率が高い。薬剤耐性結核に対する有効性を維持しながら毒性作用を最小限に抑えるためのリネゾリドの適切な投与量とこの薬剤による治療期間は不明である。

方法: 超多剤耐性 (XDR) 結核 (リファンピシン、フルオロキノロン、アミノグリコシドに耐性)、前 XDR 結核 (リファンピシンとフルオロキノロンまたはアミノグリコシドのいずれかに耐性)、または治療に反応しないか副作用のために第 2 選択薬の投与が中止されたリファンピシン耐性結核の参加者を登録した。参加者を、ベダキリンを 26 週間 (8 週間は 1 日 200 mg、その後 18 週間は 1 日 100 mg)、プレトマニドを 26 週間 (1 日 200 mg)、リネゾリドを 1200 mg を 26 週間または 9 週間、または 600 mg を 26 週間または 9 週間投与する群に無作為に割り当てた。

結果: 合計 181 名の参加者が登録され、そのうち 88% が XDR または プレ XDR 結核であった。ベダキリン-プレトマニド-リネゾリドとリネゾリドを 1200 mg の用量で 26 週間または 9 週間、あるいは 600 mg の用量で 26 週間または 9 週間投与された参加者のうち、それぞれ 93%、89%、91%、84% で良好な転帰が得られた。26 週間にわたり 1200 mg のリネゾリドを投与された 4 人の参加者 (9%) に視神経症が発現したが、全例が治癒した。78 週間の追跡調査で 7 件の好ましくない微生物学的結果のうち 6 件は、9 週間のリネゾリド群に割り当てられた参加者に発生した。

結論: 4 つのベダキリン、プレトマニド、リネゾリド治療群の参加者のうち、合計 84 ~ 93% が良好な転帰を示しました。全体的なリスク ベネフィット比は、リネゾリド 600 mg を 26 週間投与する 3 剤併用療法を受けた群の方が優れており、報告された有害事象の発生率が低く、リネゾリドの用量変更も少なかった。

<日本における臨床試験等*>

該当なし

データベース : Pubmed

検索実施日 : 2025 年 3 月 6 日

検索式 : (("tuberculosis, multidrug-resistant"[MeSH Terms])AND "tuberculosis, multidrug-resistant"[Majr])AND(pretomanid)

検索結果 : 150 報 (うち、本邦における臨床試験なし)

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

データベース : Pubmed

検索実施日 : 2025 年 3 月 6 日

検索式 : ("MDR-TB" OR "multidrug-resistant tuberculosis" OR "multidrug resistant tuberculosis") AND (treatment or therapy) AND ("meta analysis" OR "systematic review") AND (pretomanid)

検索結果 : 6 報

1) Bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPALM) for multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis: a systematic review

Denise Rossato Silva et al, J Bras Pneumol.2025 Jan 13;50(6):e20240295.

doi: 10.36416/1806-3756/e20240295.¹⁴⁾

目的: 多剤耐性またはリファンピシン耐性結核 (MDR/RR-TB) 患者に対するベダキリン、プレトマニド、リネゾリド、モキシフロキサシン (BPALM) 療法の 6 か月間の使用と標準治療療法の使用を比較した利用可能なエビデンスを評価すること。

方法: これは、MDR/RR-TB 患者における BPALM 療法の使用と標準治療を比較した臨床試験の系統的レビューであった。主要評価項目は不良エンドポイント（死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能、再発の複合）であり、副次評価項目には有害事象および重篤な有害事象が含まれていた。MEDLINE、EMBASE、Google Scholar、LILACS、ClinicalTrials.gov データベースを開始から 2024 年 1 月 31 日まで検索し、言語や出版年による制限は設けなかった。バイアスのリスクは、Cochrane のバイアスのリスクツールを使用して評価し、エビデンスの質は Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation アプローチに基づいていた。

結果: 合計 3,668 件の研究が検索されたが、1 件（ランダム化臨床試験）のみが包含基準を満たし、包含された。MDR/RR-TB 患者の場合、BPALM レジメンによる治療は、標準治療と比較すると、不良転帰（複合、治療必要数 [NNT] = 7）、早期治療中止 (NNT = 8)、有害事象および治療中止 (NNT = 12)、および重篤な有害事象 (NNT = 5) のリスクを軽減した。

結論: MDR/RR-TB 患者における BPALM の使用に関するこの系統的レビューには、1 つの研究しか含まれていないにもかかわらず、BPALM は標準治療よりも効果的であり、安全性プロファイルが優れていることが示された。これは、MDR/RR-TB の治療に関するガイドラインに大きな影響を与える。

2) Efficacy of pretomanid-containing regimens for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials

Arya M Simanjuntak et al, Narra J. 2023 Dec;3(3):e402.

doi: 10.52225/narra.v3i3.402. Epub 2023 Nov 13.¹⁵⁾

薬剤耐性結核 (DR-TB) 感染症の増加に関する懸念と、治療期間が短く副作用の少ない新薬の必要性が世界保健機関 (WHO) から表明されている。WHO は、2022 年に多剤耐性結核 (MDR-TB) を 6 か月間の BPALM (ベダキリン、プレ

トマニド、リネゾリド、モキシフロキサシン) で治療するためのガイドラインを改訂した。しかし、プレトマニドを含むレジメンの有効性を裏付けるエビデンスの信頼性は限られているため、入手可能なエビデンスの徹底的な研究とメタアナリシスが必要である。このシステマティックレビューとメタアナリシスの目的は、DR-TB 患者の治療におけるプレトマニドを含むレジメンの有効性を評価することであった。PICOS フレームワークに基づく包含基準を使用して、6つの検索エンジンのデータを検索した。キーワードとしてプレトマニドと結核またはその代替語を使用した。ランダム化臨床試験用の RoB2 Cochrane バイアスリスクツールを使用し、データを個別に抽出し、データの品質を評価した。オッズ比 (OR) と異質性検定を使用し、結果を OR とフォレストプロットで示した。最終分析には合計 4 件の研究 (患者 237 人) が含まれ、204 人 (86%) の患者が良好な転帰 (治癒) を示し、33 人 (14%) は治癒しなかった。プレトマニドを含むレジメン (OR: 46.73、95%CI: 11.76-185.7) と BPaLM/BPaL (OR: 41.67、95%CI: 8.86-196.73) のレジメンは、良好な転帰 (治癒) と関連していた。このメタ分析は、プレトマニドを含むレジメンと BPaLM/BPaL レジメンが DR-TB 患者の良好な転帰を得る可能性を高める可能性があることを示している。

3) The Safety and Tolerability of Linezolid in Novel Short-Course Regimens Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid to Treat Rifampicin-Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis

Tasnim Hasan et al, Clin Infect Dis. 2024 Mar 20;78(3):730-741.

doi: 10.1093/cid/ciad653.¹⁶⁾

背景: ベダキリン (B)、プレトマニド (Pa)、リネゾリド (L) を含む新しい 6 ヶ月経口レジメンは、4 番目の薬剤の有無にかかわらず、多剤耐性/リファンピシン耐性結核 (MDR/RR-TB) の治療において、確立された長期レジメンと同等かそれ以上の効果があることが示されている。私たちは、最近完了した臨床試験の中で、MDR/RR-TB の治療に対する BPaL を含むレジメンにおけるリネゾリドの安全性と忍容性を評価することを目的とした。

方法: 2010 年から 2021 年までに実施され、MDR/RR-TB の治療に BPaL を含むレジメンを評価した臨床試験の発表済みおよび未発表データを含むレビューとメタアナリシスを実施した。BPaL を含む各レジメンについて、治療関連の有害事象の頻度と重症度を評価した。リネゾリドの累積曝露が最も低い患者と比較して、各レジメンの有害事象のリスク差を計算した。

結果: 8 つの独自の BPaL 含有レジメンを調査した 3 件の臨床試験のデータが含まれ、合計 591 人の参加者が含まれた。有害事象は、より高い累積リネゾリド投与量にランダム化されたグループでより頻繁に発生した。1 日 1200 mg のリネゾリド投与にランダム化された患者のうち、195 人中 68 人 (35%) がグレード 3-4 の有害事象を経験したが、600 mg のリネゾリドを含む BPaL

含有レジメンを受けた患者では 396 人中 89 人 (22%) がグレード 3-4 の有害事象を経験した。

結論: BPaL を含むレジメンは、リネゾリド 1 日 600 mg を投与した場合、比較的忍容性が良好であった。これらの新しいレジメンにより、MDR/RR-TB の治療の忍容性が向上することが期待される。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

＜海外における教科書等＞

- 1) Takefumi Saito, Masahiro Narita, Daley CL. Pulmonary tuberculosis and its prevention (Springer)¹⁷⁾では WHO の勧告に従い BPaL, BPaLM レジメンについて記載されている。

＜日本における教科書等＞

- 1) なし

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

●WHO 耐性結核ガイドライン³⁾

WHO は、MDR/RR-結核患者において、9 カ月またはそれ以上 (18 カ月) のレジメンではなく、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド (600mg)、モキシフロキサシン (BPaLM) からなる 6 カ月の治療レジメンの使用を推奨している。

●米国 CDC ガイドライン⁴⁾

主なポイント

2019 年 8 月、FDA は成人の肺薬剤耐性 (XDR)、治療不耐性、または非応答性の多剤耐性 (MDR) 結核患者に対するプレトマニド 200mg とベダキリンおよびリネゾリド (BPaL) の併用を承認した。

CDC は、成人の肺 MDR-TB (イソニアジドとリファンピンに耐性で、さらに少なくとも 1 種類のフルオロキノロンまたは注射薬 (アミカシン、カナマイシン、カプレオマイシンなど) に耐性、または治療不耐性／非応答性 MDR-TB の治療において、BPaL レジメンとしてベダキリンとリネゾリドを併用投与する場合、プレトマニド 200mg を 1 日 26 週間使用することを推奨している。CDC は、成人の治療に BPaL レジメンを使用する場合、リネゾリドの初回投与量を 600mg とすることを推奨している。

プレトマニド：最初の 8 週間の治療反応遅延に基づき、BPaL レジメン内で 9

ヵ月（39 週）まで延長可能。肺結核の治療薬として承認されており、肺外結核の治療薬としては未承認である。 単独での使用は適応外であり、BPaL レジメンに含まれない他の抗結核薬との併用は FDA に承認されていない。 BPaL レジメンに含まれない他の抗結核薬との併用が積極的に研究されている。

●英国 NHS ガイドライン⁵⁾

NHS イングランドは、リファンピシン耐性、多剤耐性、広範囲薬剤耐性（前）の疑いのある結核、機能性結核、確定結核を BPaLM/BPaL で治療するためのエビデンスを慎重に検討した。その結果、現時点でこの治療を行うのに十分なエビデンスがあると判断した。

14 歳以上の患者は、以下の基準を満たす場合、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド（BPaL）とモキシフロキサシン（BPaLM）の併用または非併用による治療の対象となる：

-

肺結核または肺外結核（除外基準に記載されているものを除く）。

かつ

リファンピシン結核、多剤耐性結核、または広範囲薬剤耐性結核（前駆症状含む）であることが検査で確認されている。

または

微生物学的証拠はないが、状況証拠からリファンピシン耐性結核、多剤耐性結核または広範囲薬剤耐性（前）結核の可能性が非常に高い場合（例えば、検査でリファンピシン耐性結核、多剤耐性結核または広範囲薬剤耐性前結核と確認された患者の密接な接触者における喀痰塗抹陰性の活動性結核）。

または

不耐性または薬物相互作用により機能性耐性が発現した場合（機能性リファンピシン耐性結核、機能性多剤耐性結核または機能性広範囲薬剤耐性前結核）。

<日本におけるガイドライン等>

結核非結核性抗酸菌症学会では、「多剤耐性結核治療の短期化、結核医療の基準に 18 カ月未満の治療を含める方向について」¹⁸⁾の中で、BPaLM レジメンの

存在に関する報告はあるが、推奨とはされていない。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態(上記(1)以外)について

1) なし

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

適応菌種：多剤耐性結核菌 (MDR-TB)

適応症：多剤耐性結核症 (MDR-TB 感染症)

<要望用法・用量について>

1回 200mg を1日1回経口投与

BPaL/BPaLM レジメンでは、プレトマニドの用量は上記のとおりである。プレトマニドはベダキリン、リネゾリド、またはモキシフロキサシンとの併用を前提とするが、今後も新しいレジメンが開発されることが想定されることを踏まえると、従来の抗結核薬同様、添付文書においてベダキリン、リネゾリドまたはモキシフロキサシンとの併用を必須とするものではなく、その適切な使用方法は、運用面 (Responsible access program など) で規定するのが望ましいと考える。

<臨床的位置づけについて>

プレトマニド、ベダキリン、リネゾリド、モキシフロキサシンによる多剤併用療法は多剤耐性結核の世界的標準治療である。現在日本における多剤耐性結核に対する標準治療レジメンでは5剤以上の有効な薬剤の併用により18カ月以上の治療を要する。幸い近年のレジメンでは治療失敗は起こらない疾患となりつつあるが、長期の薬の使用に伴う治療中断、費用負担、有害事象の危険は高く、6カ月レジメンで治療成功率の高いレジメンの意義は大きい。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

本剤は希少疾病用医薬品に該当すると考えられることから、「希少疾病等に用いる医薬品について海外においてのみ検証的な臨床試験が実施されている場合における日本人データに係る基本的考え方について」(令和6年10月23日付医薬品審発1023 第3号)の記の2(1)に基づき、日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに、国外における臨床試験で得られたデータやメタアナライシスでの論文報告、欧米5か国における承認状況の資料をもって申請を検討する。

5. 備考

＜その他＞

要望書は結核研究所、国立病院機構東京病院、近畿中央呼吸器センター、国立国際医療研究センターのメンバーによる 24 臨 0004 研究班の活動の一部として作成された。

6. 参考文献一覧

- 1) 発生動向調査 2023 年年報 薬剤耐性について
公益財団法人結核研究所疫学研究センター
<https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>
- 2) 結核医療の基準
<https://www.mhlw.go.jp/content/000844766.pdf>
- 3) WHO 耐性結核ガイドライン
WHO consolidated guidelines tuberculosis; module4: treatment: drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva: WHO; 15 December 2022. nes on
- 4) 米国：CDC MDR 治療ガイドライン
Provisional CDC Guidance for the Use of Pretomanid as part of a Regimen [Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid (BPaL)] to Treat Drug-Resistant Tuberculosis Disease.
- 5) 英国：NHS MDR 治療ガイドライン
Clinical Commissioning Policy BPaLM/BPaL for patients aged ≥ 14 years with suspected, functional or confirmed rifampicin resistant (RR) tuberculosis(TB), multidrug-resistant(MDR) TB or pre-extensively drug resistant(pre-XDR)TB (Publication date : 26 June 2024)
- 6) 米国添付文書
- 7) 英国添付文書
- 8) 独国・仏国添付文書（英語版）
- 9) 豪国：MDR 治療ガイドライン
Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis, 2023

- 1 0) 豪国：TGA プレトマニド使用に関する許可
- 1 1) A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis.
Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z, et al;
TB-PRACTECAL Study Collaborators. N Engl J Med. 2022 Dec
22;387(25):2331-2343.DOI : 10.1056/NEJMoa2117166
- 1 2) Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis.
Francesca Conradie, Andreas H. Diacon, Nosipho Ngubane, Pauline
Howell, Daniel Everitt, Angela M. Crook, Carl M. Mendel, et al. for the
Nix-TB Trial Team. N Engl J Med 2020;382:893-902 DOI:
10.1056/NEJMoa1901814
- 1 3) Bedaquiline–Pretomanid–Linezolid Regimens for Drug-Resistant
Tuberculosis.
Francesca Conradie, Tatevik R. Bagdasaryan, Sergey Borisov, Pauline
Howell, Lali Mikiashvili, Nosipho Ngubane, Anastasia Samoilova, et al for
the ZeNix Trial Team.
N Engl J Med 2022;387:810-823 DOI: 10.1056/NEJMoa2119430
- 1 4) Bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM) for
multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis: a systematic review
Denise Rossato Silva et al, J Bras Pneumol.2025 Jan 13;50(6):e20240295.
doi: 10.36416/1806-3756/e20240295.
- 1 5) Efficacy of pretomanid-containing regimens for drug-resistant tuberculosis:
A systematic review and meta-analysis of clinical trials
Arya M Simanjuntak et al, Narra J. 2023 Dec;3(3):e402.
doi: 10.52225/narra.v3i3.402. Epub 2023 Nov 13.¹⁵⁾
- 1 6) The Safety and Tolerability of Linezolid in Novel Short-Course Regimens
Containing Bedaquiline, Pretomanid, and Linezolid to Treat Rifampicin-
Resistant Tuberculosis: An Individual Patient Data Meta-analysis
Tasnim Hasan et al, Clin Infect Dis. 2024 Mar 20;78(3):730-741.
doi: 10.1093/cid/ciad653.¹⁶⁾
- 1 7) Takefumi Saito, Masahiro Narita, Daley CL. Pulmonary tuberculosis and
its prevention (Springer)
- 1 8) 結核非結核性抗酸菌症学会
多剤耐性結核治療の短期化、結核医療の基準に 18 ヶ月未満の治療を
含める方向について

