

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解（募集対象（１）（２））

1. 要望内容に関連する事項

会社名	ヴィアトリス製薬合同会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-202
	成分名 (一般名)	Pretomanid (INN)
	販売名	Pretomanid, DOVPRELA
	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 〔当該企業の外国法人の欧米等 6 カ国いずれかの国における承認取得〕 ☒ あり ☐ なし
		☐ 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された 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：多剤耐性結核症（MDR-TB 感染症）
	用法・用量 (要望された 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)
		☐ 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。^{要望-1)} また、厚労省が発表する結核登録者情報調査年報集計結果によると、多剤耐性肺結核患者数は、2022 年に 26 人^{企業-1)}、2023 年に 35 人^{企業-2)}であった。
現在の国内の開発状況	☐現在開発中 ☐治験実施中 ☐承認審査中) ☒現在開発していない ☐承認済み ☐国内開発中止 ☒国内開発なし) (特記事項等)

企業としての開発の意思	☒あり ☐なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) WHO 耐性結核ガイドライン^{要望-3)}では、多剤耐性またはリファンピシン耐性結核 (MDR/RR-TB) 患者およびフルオロキノロン系薬剤への耐性がさらに増強された患者 (pre-XDR-TB) に対し、6 カ月間の 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) レジメンが推奨されている。また、薬剤感受性および薬剤耐性結核の治療に関する ATS/CDC/ERS/IDSA 公式臨床実践ガイドライン^{企業-3)}では、薬剤耐性結核に対する推奨が 2025 年に更新され、ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド 3 剤をモキシフロキサシンの有無にかかわらず 6 カ月間併用する BPaL (ベダキリン、プレトマニド、リネゾリド) レジメンが推奨されている。これらプレトマニドを含む BPaLM および BPaL レジメンは、従来の 15 カ月以上の治療レジメンと比較し治療期間が 6 カ月と短く、服薬コンプライアンスの向上や副作用低減の可能性などの観点から医療上の意義は大きいと考える。 プレトマニドについては、海外の臨床試験において線形性の薬物動態プロファイルが示されており、バイオアベイラビリティは高く (91 %、マスバランス試験)、代謝プロファイルは複数の代謝経路に分散していた。また、母集団 PK モデルを用いた検討では、年齢と人種の共変量はプレトマニドの PK パラメータに影響を与えないことが示されている。結核菌に対する殺菌活性については、海外の臨床用量の範囲で比較的平坦な用量-反応曲線がみられている。これらのデータから、プレトマニドの PK および PD が民族的要因に対して臨床的に重要な感受性を示す可能性は低いと考えられる。 国内における患者動向調査 (2023 年)^{要望-1)}によると多剤耐性結核の患者数は 35 名と極めて少なく、その半数近くを外国出生者が占めることを踏まえると、日本人多剤耐性結核患者を対象とした臨床試験の実施は困難であり、仮に臨床試験を実施したとしても試験の完了までに長期間を要することが想定される。出来るだけ早期に本薬の臨床使用を可能とすべく、製造販売後調査等において日本人の有効性および安全性データを取得することを前提に、「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 日付医薬薬審発 1023 第 3 号) に基づき、日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに海外試験データのみでの製造販売承認申請を希望する。
--------------------	--

「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、分類した根拠について記載する。)	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 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） 本邦の「結核医療の基準」では多剤耐性結核菌の場合、結核菌培養検査陰性後 18 カ月という長期治療が標準となっている。肺結核を発病すると、長期間持続する咳嗽、喀痰、発熱に加えて体重減少、食欲不振、寝汗等の症状が発現する他、排菌の有無によっては他者への感染の懸念により行動の制限が必要であり、長期にわたる服薬とともに患者の日常生活への影響が非常に大きいと考えられる。 2. 医療上の有用性 ☐ア 既存の療法が国内にない ☐イ 欧米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 ☐エ 上記の基準に該当しない （上記に分類した根拠） WHO 耐性結核ガイドライン^{要望-3)}をはじめとして、欧米で推奨されている BPaLM レジメンにより、治療期間を 6 カ月に短縮できる。上述の通り、プレトマニドの PK および PD は民族的要因の影響は少ないと考えることから、本邦においても有用性が期待できると考える。
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

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] <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 10%;"></th> <th style="width: 40%;">欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所に下線）</th> <th style="width: 50%;"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">米国</td> <td>販売名（企業名）</td> <td>PRETOMANID TABLETS (Mylan Specialty L.P.)^{企業-4)}</td> </tr> </tbody> </table>				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	販売名（企業名）	PRETOMANID TABLETS (Mylan Specialty L.P.) ^{企業-4)}
	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	販売名（企業名）	PRETOMANID TABLETS (Mylan Specialty L.P.) ^{企業-4)}							

		効能・効果	プレトマニド錠は、イソニアジド、リファンピン、フルオロキノロンおよび第二選択の注射用抗菌薬に耐性のある肺結核（TB）の成人患者、またはイソニアジドおよびリファンピンに耐性があり、標準療法に耐性または反応しない患者の治療を目的とした、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用療法の一部として、抗結核薬として適応される。この適応症の承認は限られた臨床安全性および有効性データに基づいている。本剤は限定的かつ特定の患者集団での使用が適応される。 <使用制限> プレトマニド錠は、以下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 ・ 肺外結核感染症 ・ イソニアジドおよびリファンピン耐性結核で、標準療法に反応し、治療に耐性のない患者。 ・ 併用薬のいずれかに耐性のある結核 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安全性および有効性は確立されていない。
		用法・用量	・ プレトマニド錠は、推奨される用法・用量の一部として、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用でのみ投与すること。 ・ プレトマニド錠、ベダキリン、およびリネゾリドの併用療法は、直接服薬確認療法（DOT）により投与すること。 ・ プレトマニド錠は、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用で、食事とともに投与すること。 ・ 安全性上の理由で併用療法の投与を怠った場合の用量は、治療終了時に補うことができる。リネゾリドの副作用によりリネゾリド単剤の投与ができなかった場合の用量は、補填すべきではない。

			・ プレトマニド錠は、ベダキリンおよびリネゾリドと併用して、以下のとおり投与する。 ・ プレトマニド錠： ・ <u>プレトマニド錠 200mg を 1 日 1 回、26 週間経口投与する。</u>プレトマニド錠は、水とともに全量投与する。 ・ 嚥下困難の患者については、プレトマニド錠の粉碎または浸漬後の粉碎指示を含むすべての処方情報を参照すること。 ・ ベダキリン： ・ 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、投与間隔を少なくとも 48 時間空けて 24 週間、合計 26 週間投与する。 ・ ベダキリン 200mg を 1 日 1 回、8 週間経口投与し、その後 100mg を 1 日 1 回、18 週間経口投与する。合計 26 週間。 ・ リネゾリド： ・ 推奨：600mg を 1 日 1 回、26 週間経口投与する。代替：1,200mg を 1 日 1 回、26 週間経口投与する。 ・ 骨髄抑制、末梢神経障害、または視神経障害が発症した場合は、必要に応じてリネゾリドの投与量を減量または中止する。
		備考	—
	英国	販売名（企業名）	Dovprela 200 mg tablet (Mylan Products Ltd) 企業-5)
		効能・効果	ドブプレラは、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用により、以下の治療に適応がある： - 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および二次選択薬である注射用抗菌薬のいずれにも耐性を有する結核菌による成人の肺結核。 - イソニアジドとリファンピシンの両方に耐性を持つ結核菌により、治療不耐性または標準治療に反応しない成人の肺結核。

			抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを参照すること。
		用法・用量	プレトマニドとして 1 日 1 回 200mg（1 錠）を 26 週間投与する。 26 週間投与で十分な効果が得られなかった患者には、必要に応じて投与期間の延長を考慮する。 プレトマニドは、ベダキリン（400mg を 1 日 1 回 2 週間、その後 200mg を週 3 回 [投与間隔は少なくとも 48 時間]、合計 26 週間経口投与）およびリネゾリド（600mg を 1 日 1 回、最大 26 週間経口投与）との併用でのみ投与すること。 これらの医薬品の使用に関する追加情報については、ベダキリンおよびリネゾリドの製品情報を参照すること。 投与方法 経口用。 プレトマニドは食事と一緒に服用すること。 錠剤は水と一緒に飲み込むこと。
		備考	—
	独国	販売名（企業名）	Dovprela 200 mg tablet (Viatris Healthcare GmbH) 企業-6)
		効能・効果	ドブプレラは、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用により、以下の治療に適応がある： - 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および二次選択薬である注射用抗菌薬のいずれにも耐性を有する結核菌による成人の肺結核。 - イソニアジドとリファンピシンの両方に耐性を持つ結核菌により、治療不耐性または標準治療に反応しない成人の肺結核。

			抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンスを参照すること。
		用法・用量	プレトマニドとして 1 日 1 回 200mg（1 錠）を 26 週間投与する。 26 週間投与で十分な効果が得られなかった患者には、必要に応じて投与期間の延長を考慮する。 プレトマニドは、ベダキリン（400mg を 1 日 1 回 2 週間、その後 200mg を週 3 回 [投与間隔は少なくとも 48 時間]、合計 26 週間経口投与）およびリネゾリド（600mg を 1 日 1 回、最大 26 週間経口投与）との併用でのみ投与すること。 これらの医薬品の使用に関する追加情報については、ベダキリンおよびリネゾリドの製品情報を参照すること。 投与方法 経口用。 プレトマニドは食事と一緒に服用すること。 錠剤は水と一緒に飲み込むこと。
		備考	—
	仏国	販売名（企業名）	Dovprela 200 mg tablet (Viatris Santé) 企業-6)
		効能・効果	ドブプレラは、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用により、以下の治療に適応がある： - 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および二次選択薬である注射用抗菌薬のいずれにも耐性を有する結核菌による成人の肺結核。 - イソニアジドとリファンピシンの両方に耐性を持つ結核菌により、治療不耐性または標準治療に反応しない成人の肺結核。 抗菌薬の適切な使用に関する公式ガイダンス

			スを参照すること。		
		用法・用量	プレトマニドとして 1 日 1 回 200mg（1 錠）を 26 週間投与する。 26 週間投与で十分な効果が得られなかった患者には、必要に応じて投与期間の延長を考慮する。 プレトマニドは、ベダキリン（400mg を 1 日 1 回 2 週間、その後 200mg を週 3 回 [投与間隔は少なくとも 48 時間]、合計 26 週間経口投与）およびリネゾリド（600mg を 1 日 1 回、最大 26 週間経口投与）との併用でのみ投与すること。 これらの医薬品の使用に関する追加情報については、ベダキリンおよびリネゾリドの製品情報を参照すること。 投与方法 経口用。 プレトマニドは食事と一緒に服用すること。 錠剤は水と一緒に飲み込むこと。		
		備考	—		
		加国	販売名（企業名）	承認なし	
			効能・効果	—	
	用法・用量		—		
	備考		—		
	豪国	販売名（企業名）	承認なし		
		効能・効果	—		
		用法・用量	—		
		備考	—		

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	☐ 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	

チェックし、 該当国の標準 的使用内容を 記載する。）		(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	
	豪州	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	

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>

臨床成績については要望書に記載されている検索式および3報で異論はない。記載された文献の内容につき、コメントする。また、要望書記載内容とは別に、海外及び国内における薬物動態試験の新規公表文献及び要望書記載以外の文献の有無を確認するため、以下の検索を行った。

薬物動態試験について（アジア人）

データベース：PubMed

検索式："Pharmacokinetics"[Mesh] AND "Asia"[Mesh] AND pretomanid

検索結果：1報（以下の4)に示す。）

<海外における臨床試験等>

臨床試験について

1)Treatment of Highly Drug-Resistant Pulmonary Tuberculosis ^{要望-12)}

（WHO 耐性結核ガイドラインの引用文献番号 20）

本臨床試験においてプレトマニドは、200mg/日を 26 週間経口投与された。

2)A 24-Week, All-Oral Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis ^{要望-11)}

（ATS/CDC/ERS/IDSA ガイドラインの引用文献番号 19）

本臨床試験においてプレトマニドは、200mg/日を 24 週間経口投与された。

（WHO 耐性結核ガイドラインの Recommendations Section 1.にも推奨の根拠として示されている。）

3)Bedaquiline-Pretomanid-Linezolid Regimens for Drug-Resistant Tuberculosis ^{要望-13)}

（ATS/CDC/ERS/IDSA ガイドラインの引用文献番号 18）

本臨床試験においてプレトマニドは、200mg/日を 26 週間経口投与された。

（WHO 耐性結核ガイドラインの Recommendations Section 1.にも推奨の根拠として示されている。）

薬物動態試験について

4) Safety and pharmacokinetic profile of pretomanid in healthy Chinese adults: Results of a phase I single dose escalation study,

Yue Liu, Yan Tan, Gang Wei, Zhifei Lu, Yazhou Liu, Bo Yang, Ai-Min Hui, Kexin Li, *Pulm Pharmacol Ther.* 2022 Jun;73-74:102132. doi: 10.1016/j.pupt.2022.102132. Epub 2022 May 18. ^{企業-7)}

（中国の健康成人における薬物動態と忍容性の評価）

目的：

プレトマニド単回投与時の安全性、忍容性、薬物動態（PK）を調査すること。

方法：

単施設二重盲検プラセボ対照第 I 相用量漸増試験として実施した。健康なボランティアをプレトマニドの用量漸増群（50、100、200、400、600、800、または 1000 mg）に連続的に割り付け、プレトマニドまたは対応するプラセボを投与する群に無作為に割り付けた。

結果：

合計 306 名がスクリーニングされ、60 名が治療に割り付けられた（プレトマニド：n = 46、プラセボ：n = 14）。そのうち 83.3%が男性、年齢は 19～39 歳、BMI は 19.2～25.9 kg/m²であった。プレトマニド群の 67.4%とプラセボ群の 50.0%に少なくとも 1 つの有害事象が報告されたが、重篤な有害事象または中止に至った有害事象は認められなかった。プレトマニド群の 5%以上に発生した薬物関連イベントは、タンパク尿（26.1%）、軽微な顕微鏡的血尿（15.2%）、抱合型高ビリルビン血症（6.5%）、高ビリルビン血症（6.5%）、尿酸値上昇（6.5%）であった。プレトマニドの用量と有害事象との関連は認められなかった。プレトマニド群の PK 解析（n = 46）において、最高血漿中濃度は、800 mg 群が 12 時間であったのを除き、全ての用量群において、4 時間（中央値）で到達し、血漿中濃度半減期は 20.2～25.2 時間であった。最高血漿中濃度および血漿中濃度曲線下面積には用量比例性は認められなかった。

結論：

50～1000 mg のプレトマニド単回投与は中国の健康成人において忍容性が良好であり、PK プロファイルは中国人以外の集団における知見と概ね一致していた。

<日本における臨床試験等※>

1) 要望書の記載の通り、該当する文献なし

※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

検索式：(("Systematic Review" [Publication Type]) OR "Meta-Analysis" [Publication Type]) AND "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh] AND Pretomanid

検索結果：7 報

要望書に記載の 3 報に加えて、有効性・安全性にかかわる 1 報を追記する。

1) Pretomanid for tuberculosis: a systematic review, Tinne Gils, Lutgarde Lynen, Bouke C de Jong, Armand Van Deun, Tom Decroo, Clin Microbiol Infect.2022 Jan;28(1):31-42. 企業-8)

背景と目的：

プレトマニドを含むレジメンによる結核患者の治療効果はまだ体系的に検討されていないため、結核におけるプレトマニドの有効性と安全性に関する既存のエビデンスを評価することを目的とした。

方法：

Pubmed、clinicaltrials.gov、Cochrane library に掲載された、プレトマニドの臨床的有効性または安全性に関する独自のデータを提示する定量的研究を対象とし、有効性（早期殺菌活性、殺菌活性、治療終了時の転帰、および獲得耐性）および安全性に関するデータを表にまとめた。複数の研究におけるレジメン間の有効性転帰の平均差が算出された。

結果：

8 件が対象となった。リファンピシン感受性結核において、プレトマニド・モキシフロキサシン・ピラジナミド併用療法は、0～2 日目、0～56 日目、7～56 日目のコロニー形成単位の 1 日変化率および培養転換までの時間において標準治療より優れた効果を示した（ハザード比：1.7、95%信頼区間：1.1～2.7）が、治療終了時には差が見られなかった。この試験は、プレトマニド・モキシフロキサシン・ピラジナミド併用療法群の患者の 4%（95%信頼区間：2～8）に重篤な肝毒性有害事象（死亡例 3 例を含む）が発生したため中止されたが、対照群では発生しなかった。プレトマニド、モキシフロキサシン、ピラジナミド併用療法を受けた合併症のないリファンピシン耐性結核患者のうち、91%（95%信頼区間：59-100）が治療終了時に良好な転帰を示した。高度耐性結核患者においては、プレトマニド、ベダキリン、リネゾリド併用療法を受けた患者の 90%（95%信頼区間：83-95）が治療 6 カ月後に良好な転帰を示したが、リネゾリド関連毒性は高頻度に認められた。プレトマニドに対する獲得耐性は報告されていない。

結論：

リファンピシン耐性および高度耐性結核において、プレトマニドが重要な役割を果たすことが示唆された。プレトマニドの役割をさらに明確にするために、既存の薬剤および併用薬との比較試験が求められる。

（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）要望書の記載の通り

＜日本における教科書等＞

１）要望書の記載の通り、該当なし

（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＞

１） WHO (World Health Organization, 世界保健機関)の薬剤耐性結核の治療ガ

イドライン^{要望-3)}。米国。

プレトマニドは、MDR/RR-TB（多剤耐性/リファンピシン耐性結核）に対する 6 カ月間 BPaLM レジメンとして推奨されている。

- 2) ATS/CDC/ERS/IDSA (American Thoracic Society, 米国胸部学会、Centers for Disease Control and Prevention, 米国疾病対策予防センター、European Respiratory Society, 欧州呼吸器学会、Infectious Diseases Society of America, 米国感染症学会)の薬剤感受性および耐性結核の治療ガイドライン^{企業-3)}。米国、欧州。

プレトマニドは、14 歳以上のリファンピシン耐性・フルオロキノロン耐性結核に対する BPaL レジメン、リファンピシン耐性・フルオロキノロン感受性結核に対する BPaLM レジメンとして推奨されている。

- 3) NHS (National Health Service, 英国国民保健サービス)の耐性結核の指針^{要望-5)}。英国。

プレトマニドは 14 歳以上の RR-TB（リファンピシン耐性）、MDR-TB（多剤耐性）、pre-XDR-TB（前広範囲薬剤耐性）に対する BPaLM/BPaL レジメンとして推奨されている。

- 4) Australian Government Department of Health and Aged Care の薬剤耐性結核管理勧告^{要望-9)}。豪州。

プレトマニドは、フルオロキノロン感受性 MDR-TB に対する 6 カ月レジメン（BPaLM）とフルオロキノロン耐性 MDR-TB に対する 6～9 カ月（BPaL）として推奨されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 学会要望書に記載の結核非結核性抗酸菌症学会の提言^{要望-18)}に加えて、抗 HIV 治療ガイドライン（2025 年。令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策制作研究事業）^{企業-9)}を追記する。

HIV 感染症に合併する多剤耐性結核について、以下のように記載されている。多剤耐性結核に対するベダキリン、プレトマニド（本邦未承認薬）、リネゾリドの新治療法では、HIV 陽性者と陰性者の間で、治癒率、重篤な副作用、死亡率に差がなかったという報告がある。

（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) 国内での使用実績はない。

（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>

世界的なガイドラインで推奨されている通り、6 カ月で治療が完結する BPaL/BPaLM レジメンは有用であり、耐性菌の発現につながる過剰な使用を防ぐためにも、多剤耐性結核症に対する使用に限定することは妥当であると考え

<要望用法・用量について>

欧米の添付文書においては、1 回 200mg を 1 日 1 回、ベダキリンおよびリネゾリドとの併用下で 26 週間経口投与とされている。要望書の記載の通り、今後

<臨床的位置づけについて>

プレトマニドを含む BPaL/BPaLM レジメンは多剤耐性結核の世界的標準治療となっている。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は 18 カ月以上の長期にわたって 5 剤以上の薬剤の併用するものであり、治療中断のリスクが高いうえ、長期の薬剤服用に伴う費用負担増に加えて有害事象のリスクも高まると考える。6 カ月の服薬で治療成功率の高いレジメンが可能となること、すなわち、プレトマニドが国内で使用可能になることの意義は大きいと考える。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

国内における患者動向調査（2023 年）^{要望-1)}によると多剤耐性結核の患者数は 35 名と極めて少なく、その半数近くを外国出生者が占めることを踏まえると、日本人多剤耐性結核患者を対象とした臨床試験の実施は困難であり、仮に臨床試験を実施したとしても試験の完了までに長期間を要することが想定される。出来るだけ早期に本薬の臨床使用を可能とすべく、製造販売後調査等において日本人の有効性および安全性データを取得することを前提に、「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 日付医薬審発 1023 第 3 号）に基づき、日本人患者を対象とした臨床試験成績なしに海外試験データのみでの製造販売承認申請を希望する。

なお、前述（「企業としての開発の意思」）の様に、海外で実施された臨床試験のデータから、プレトマニドの PK および PD が民族的要因に対して臨床的に重要な感受性を示す可能性は低いと考えられる。

5. 備考

<その他>

1)

6. 参考文献一覧

- 要望 - 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/>
- 要望 - 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
- 要望 - 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)
- 要望 - 9) 豪国 : MDR 治療ガイドライン
Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis, 2023
- 要望 - 11) 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
- 要望 - 12) 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
- 要望 - 13) 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.

要望 - 18) 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

企業 - 1) 2022 年 結核登録者情報調査年報集計結果について
(令和 5 年 11 月 2 日修正)

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001139692.pdf>

企業 - 2) 2023 年 結核登録者情報調査年報集計結果について

<https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/001295037.pdf>

企業 - 3) Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis: An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline.

Am J Respir Crit Care Med. 2025 Jan 1;211(1):15–33

企業 - 4) 米国添付文書 (Revised: 11/2024)

企業 - 5) 英国添付文書 (Renewal of the Authorization: 12/12/2024)

企業 - 6) 独国・仏国添付文書 (英語版) (Date of latest renewal: 23 June 2023)

企業 - 7) Safety and pharmacokinetic profile of pretomanid in healthy Chinese adults: Results of a phase I single dose escalation study, Yue Liu, Yan Tan, Gang Wei, Zhifei Lu, Yazhou Liu, Bo Yang, Ai-Min Hui, Kexin Li,

Pulm Pharmacol Ther. 2022 Jun;73-74:102132. doi:10.1016/j.pupt.2022.102132. Epub 2022 May 18.

企業 - 8) Pretomanid for tuberculosis: a systematic review, Tinne Gils, Lutgarde Lynen, Bouke C de Jong, Armand Van Deun, Tom Decroo, Clin Microbiol Infect.2022 Jan;28(1):31-42.

企業 - 9) 抗 HIV 治療ガイドライン (2025 年 3 月。令和 6 年度厚生労働行政推進調査事業費補助金エイズ対策制作研究事業)

https://hiv-guidelines.jp/pdf/hiv_guideline2025.pdf