

(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)	モキシフロキサシン塩酸塩
	販売名	アベロックス錠 400mg
	会社名	バイエル薬品
	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：モキシフロキサシン塩酸塩に感性の 多剤耐性結核菌(MDR-TB) 適応症：多剤耐性肺結核 [イソニコチン酸ヒド ラジドとリファンピシンに耐性の結核菌を本 剤の適応症とする]
	用法・用量 (要望する用法・ 用量について記載 する。)	1回 400mg を 1日 1回経口投与
	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。)	約 40 人／年 ＜推定方法＞ 結核は感染症法により診断時に全例の届出が規定されている。 MDR-TB 感染症とし登録されている人数が年間 30～50 人である。
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） 表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、慢性呼吸器病変の二次感染、副鼻腔炎 用法・用量：400mg/day 1 日 1 回内服 （適応菌種）本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌属、腸球菌属、ミクロコッカス属、モラクセラ属、コリネバクテリウム属、シトロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバクター属、セラチア属、プロテウス属、モルガネラ・モルガニー、インフルエンザ菌、シュードモナス属、バークホルデリア・セパシア、ステノトロホモナス（ザントモナス）・マルトフィリア、アシネトバクター属、アクネ菌
「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） MDR-TB 感染症は、致死率が全体で 16%かつ、60 歳未満でも 8.3%（結核の統計 2024[書籍]より）と致死率が高い。また、MDR-TB 感染症は、現在の日本のガイドラインでは 18 カ月以上の長期療法が標準となっており、患者の日常生活に著しい影響を及ぼすため、世界標準となっている短期療法が望ましい。 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） MDR-TB 感染症については、WHO guideline¹ 等でモキシフロキサシンの使用が推奨され、標準的に使用されている為。

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の下線)	
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	独国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	仏国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	加国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪州	販売名 (企業名)	
効能・効果			
用法・用量		400mg/day 1 日 1 回	

		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、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 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の下線)	
	米国	ガイドライン名	Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. American Thoracic Society (ATS), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the European Respiratory Society (ERS). ²
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	400mg daily
		ガイドラインの根拠論文	Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392: 821-834. ³
		備考	
	英国	ガイドライン名	1. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. American Thoracic Society (ATS), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the European Respiratory Society (ERS). ² 2. Union Standards for Tuberculosis Care 2017 ⁴
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	400mg daily
		ガイドラインの根拠論文	1. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment-2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, et al. Treatment

			correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392: 821–834. ³
		備考	
	独国	ガイドライン名	英国に同じ
		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	英国に同じ
		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	Canadian Tuberculosis Standards ⁵
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB
		用法・用量 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	400 mg PO or IV daily
		ガイドラインの根拠論文	Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392: 821–834. ³
		備考	

	豪州	ガイドライ ン名	Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis, 2023 Treatment of tuberculosis in adults and children Guideline ⁶
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	400mg daily
		ガイドライン の根拠論文	Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387:2331-43. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2117166 . ⁷
		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>

2025年2月24日 PubMed 検索式

[1]MDR-TB

((("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) AND "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Majr]) AND (moxifloxacin)

結果：291件、アブストラクトを読み臨床試験についての論文のみ採用した。

<海外における臨床試験等>

[1]MDR-TB

①Nyang'wa BT, Berry C, Kazounis E, Motta I, Parpieva N, Tigay Z et al. A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387:2331-43.⁷

モキシフロキサシンは、リファンピン耐性結核に対する短期間の全経口治療レジメンである BPaLM レジメンの構成薬の一つとして評価された。本試験は、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。試験は、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。

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。

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。BP aLM 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、BP aLM 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、**BP aLM 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（BP aLM 群 4%、標準治療群 11%）および QTcF 延長（BP aLM 群 1%、標準治療群 14%）**が認められたが、QTcF 延長の発生率は BP aLM 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 BP aLM 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。（WHO ガイドラインに引用）

②Dawson R, Diacon AH, Everitt D, van Niekerk C, Donald PR, Burger DA, et al. Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomized trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet*. 2015;385: 1738–1747. doi:10.1016/S0140-6736(14)62002-X.⁸

モキシフロキサシンは、結核治療の短縮化を目的とした新規レジメンの一部として評価された。本試験は、第 2b 相のオープンラベル部分ランダム化試験であり、薬剤感受性および多剤耐性（MDR）肺結核患者を対象として実施された。試験は、南アフリカおよびタンザニアの 8 施設で行われ、喀痰塗抹陽性の肺結核患者 207 例が登録された。

試験では、モキシフロキサシン、プレトマニド（PA-824）、ピラジナミドの 3 剤併用療法（MPa100Z および MPa200Z レジメン）が、従来の標準治療（HRZE レジメン：イソニアジド、リファンピン、ピラジナミド、エタンブトール）と比較された。患者は、モキシフロキサシン 400mg、プレトマニド 100mg または 200mg、ピラジナミド 1500mg（MPa100Z または MPa200Z 群）、または**HRZE 群（イソニアジド 75mg、リファンピン 150mg、ピラジナミド 400mg、エタンブトール 275mg を体重に応じて調整）**のいずれかを、1 日 1 回経口投与された。さらに、**MDR 肺結核患者には、モキシフロキサシン 400mg、プレトマニド 200mg、ピラジナミド 1500mg（DRMPa200Z 群）**が投与された。治療期間は 56 日間であった。

主要評価項目は、結核菌の殺菌活性を CFU（コロニー形成単位）の減少速度で評価することであり、MPa200Z 群の殺菌活性（0.155、95% Bayesian credibility interval [0.133-0.178]）は、HRZE 群（0.112、95% Bayesian credibility interval [0.093-0.131]）よりも有意に高かった。また、MDR 患者群（DRMPa200Z）においても、殺菌活性は 0.117（95% Bayesian credibility interval [0.070-0.174]）であり、薬剤感受性結核患者と同様の効果が認められた。

安全性評価では、有害事象の発生率は標準治療と同程度であり、最も頻度が高かった有害事象は高尿酸血症（29%）、悪心（18%）、および嘔吐（12%）であった。QTc 延長（500ms 超）は報告されなかったが、QTcB または QTcF の 60ms 以上の増加は、MPa100Z 群で 5%、MPa200Z 群で 7%、DRMPa200Z 群で 8%に認められた。肝機能障害（ALT または AST が正常上限の 3 倍以上）は、MPa200Z 群で 18%、HRZE 群で 12%に発生した。

本試験の結果から、モキシフロキサシン、プレトマニド、ピラジナミドの 3 剤併用療法は、薬剤感受性結核および MDR 結核の両方において標準治療よりも高い殺菌活性を示し、安全性プロファイルも良好であった。この結果は、本レジメンが結核治療期間の短縮と治療の簡便化に寄与する可能性があることを示唆しており、今後の第 3 相試験での検証が求められる。

③Tweed CD, Dawson R, Burger DA, Conradie A, Crook AM, Mendel CM, et al. Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir Med*. 2019;7: 1048–1058. doi:10.1016/S2213-2600(19)30366-2⁹

モキシフロキサシンは、リファンピン耐性結核の治療における短縮化レジメンの一部として評価された。本試験は、第 2b 相の多施設共同オープンラベル部分ランダム化試験であり、薬剤感受性およびリファンピン耐性結核患者を対象とした。試験は、南アフリカ、タンザニア、ウガンダの 10 施設で実施され、**18 歳以上の結核患者 240 例（うち 60 例はリファンピン耐性結核患者）**が登録された。

本試験では、モキシフロキサシンを含む BPaMZ レジメン（ベダキリン、プレトマニド、ピラジナミド、モキシフロキサシン併用療法）が評価された。BPaMZ レジメンでは、ベダキリン 200mg、プレトマニド 200mg、ピラジナミド 1500mg、モキシフロキサシン 400mg を 1 日 1 回経口投与した。比較対象として、薬剤感受性結核患者には BPaZ レジメン（ベダキリン、プレトマニド、ピラジナミド）および標準治療（HRZE：イソニアジド、リファンピン、ピラジナミド、エタンブトール）が投与された。試験期間は 8 週間であり、その後患者は通常の結核治療プログラムに移行した。

主要評価項目は、液体培地における喀痰培養陽性から陰性への転換率（TTP: Time to Positivity）の変化率であり、非線形混合効果回帰モデルを用いて評価された。BPamZ 群ではリファンピン耐性結核患者において培養陰性転換が有意に早く達成された。特に、ピラジナミド感受性のリファンピン耐性結核患者では 96%が 8 週間以内に培養陰性となり、標準治療群よりも優れた結果を示した。

安全性評価では、BPamZ 群における治療関連有害事象の発生率は HRZE 群と同等であった。最も頻度が高かった有害事象は、肝酵素上昇（ALT または AST 値が正常上限の 5 倍以上）であり、BPamZ 群では 5%、HRZE 群では 5%に発生した。QTc 延長（500ms 超）は報告されず、心電図異常による治療中止例はなかった。また、BPamZ 群における治療中断率は 3%（2/60 例）であり、HRZE 群と同程度であった。

本試験の結果から、モキシフロキサシンを含む BPamZ レジメンは、リファンピン耐性結核に対し標準治療よりも短期間での治療完了を可能とし、高い有効性と良好な安全性プロファイルを示した。これにより、BPamZ レジメンはリファンピン耐性結核の治療における新たな選択肢となる可能性がある。今後、第 3 相試験でのさらなる検証が求められる。

④ Guglielmetti et al., "Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis," The New England Journal of Medicine, 2025.¹⁰

モキシフロキサシンは、リファンピン耐性かつフルオロキノロン感受性の結核に対する短期間の全経口治療レジメンの一部として評価された。本試験は、第 3 相の多国籍オープンラベルランダム化比較非劣性試験であり、標準治療と 5 種類の 9 か月経口レジメン（BCLLfxZ、BLMZ、BDLLfxZ、DCLLfxZ、DCMZ）を比較した。対象は、15 歳以上のフルオロキノロン感受性リファンピン耐性肺結核患者 754 例であり、ジョージア、インド、カザフスタン、レソト、パキスタン、ペルー、南アフリカの 12 施設で実施された。

本試験では、モキシフロキサシンを含むレジメンの一つとして**BLMZ（ベダキリン、リネゾリド、モキシフロキサシン、ピラジナミド）**が評価された。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 24 週間投与、リネゾリドは 600mg を 1 日 1 回投与し、必要に応じて 16 週目以降に減量、モキシフロキサシンは 400mg を 1 日 1 回投与、ピラジナミドは標準用量を 9 か月間投与された。

主要評価項目は、**ランダム化後 73 週時点での有効性（2 回連続の喀痰培養陰性、または細菌学的・臨床的・放射線学的改善）であった。BLMZ 群では 89.0%（95%信頼区間 [80.6-94.2]）が良好な転帰を示し、標準治療群の 80.7%（95%信頼区間 [72.4-87.3]）と比較してリスク差は 8.3 パーセンテージポイント（95%信頼区間 [-0.8, 17.4]）**であり、非劣性が証明された。

安全性評価では、グレード 3 以上の有害事象の発生率は BLMZ 群で 54.8%、

標準治療群で 62.7%であり、BLMZ 群の方が低かった。特に、肝障害（ALT・AST 上昇を含む）の発生率は 11.7%、QTcF 延長の発生率は記載なしであった。重大な有害事象の発生率は BLMZ 群で 15.3%、標準治療群で 16.7%であり、有害事象による治療中止の割合は BLMZ 群で記載なしであった。

本試験の結果から、モキシフロキサシンを含む BLMZ レジメンは、従来の標準治療に比べて短期間で同等以上の有効性を示し、安全性の面でも良好な結果を示した。このことから、フルオロキノロン感受性リファンピン耐性結核に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

⑤Nunn et al., "A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis," The New England Journal of Medicine, 2019.¹¹

モキシフロキサシンは、リファンピン耐性結核に対する短縮レジメンの一部として評価された。本試験は、第3相ランダム化非劣性試験であり、リファンピン耐性でフルオロキノロンおよびアミノグリコシドに感受性の肺結核患者を対象とした。試験はエチオピア、モンゴル、南アフリカ、ベトナムの4か国で実施され、18歳以上の424例が無作為に短縮レジメン（9～11か月）または長期レジメン（20か月）に割り付けられた。

短縮レジメンは、モキシフロキサシン（高用量）、クロファジミン、エタンブトール、ピラジナミドの4剤を40週間投与し、カナマイシン、イソニアジド、プロチオナミドを最初の16週間併用するものであった。モキシフロキサシンの用量は、**体重に応じて400mg（33kg未満）、600mg（33～50kg）、800mg（50kg超）**と設定された。クロファジミンは100mg/日、エタンブトールは800～1200mg/日（体重に応じて調整）、ピラジナミドは1500～2000mg/日（体重に応じて調整）投与された。カナマイシンは15mg/kgを1日1回、イソニアジドは300～400mg/日、プロチオナミドは250～500mg/日投与された。長期レジメンは、2011年のWHO推奨に基づき、20か月間の治療を行う標準治療が実施された。

主要評価項目は、132週時点での結核菌培養陰性率であり、短縮レジメン群では78.8%（193/245例）、長期レジメン群では**79.8%（99/124例）が良好な転帰を示した。調整後の差は1.0パーセンテージポイント（95%信頼区間：-7.5～9.5、p=0.02）**であり、短縮レジメンは長期レジメンに対し非劣性であることが示された。

安全性評価では、グレード3以上の有害事象は短縮レジメン群で48.2%、長期レジメン群で45.4%に発生した。QTcF延長（500ms以上）は短縮レジメン群で11.0%、長期レジメン群で6.4%に認められた（p=0.14）。肝障害（ALT値が正常上限の5倍以上）は短縮レジメン群で6.6%、長期レジメン群で1.4%（p=0.03）であり、短縮レジメン群の方が高かった。死亡率は短縮レジメン群で8.5%（24例）、長期レジメン群で**6.4%（9例）**であった。

本試験の結果から、モキシフロキサシンを含む短縮レジメンは、従来の長期

レジメンと比較して同等の有効性を示し、安全性の面では QTcF 延長や肝障害のリスクを考慮する必要があるものの、短期間での治療完了が可能である点で有望な選択肢となり得る。

<日本における臨床試験等※>

該当なし

2025 年 2 月 24 日 PubMed 検索式

("Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Mesh]) AND "Tuberculosis, Multidrug-Resistant"[Majr]) AND (moxifloxacin)

結果：291 件、その内日本における臨床試験なし。

薬物動態試験等に係る公表文献

該当なし

※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

2025 年 2 月 27 日 PubMed 検索式

(MDR-TB OR "multidrug-resistant tuberculosis" OR "multidrug resistant tuberculosis") AND (treatment OR therapy) AND (meta-analysis OR "systematic review") and Moxifloxacin

結果：14 件、タイトル及びアブストラクトから関連するものを抽出

① Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017, Ahmad N, Ahuja SD, Akkerman OW, Alffenaar J-WC, Anderson LF, et al. Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. Lancet. 2018;392: 821–834.³

モキシフロキサシンの使用は死亡率の低下とも関連し、調整済みリスク差は -0.07 (95%信頼区間: -0.10~-0.04) であった。つまり、モキシフロキサンは多剤耐性結核患者における死亡リスクを有意に減少させることが示唆されている。

(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) NA

<日本における教科書等>

1) NA

(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 consolidated guidelines on tuberculosis Module 4: Treatment
Drug-resistant tuberculosis treatment

“1. The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) regimen for MDR/RR-TB and pre-XDR-TB (a) 1.1 WHO suggests the use of the 6-month treatment regimen composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid (600mg) and moxifloxacin (BPaLM) rather than 9-month or longer (18-month) regimens in MDR/RR-TB patients.”¹

Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. American Thoracic Society (ATS), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), and the European Respiratory Society (ERS).²

(アメリカ、ヨーロッパ)

“Recommendation 12: We recommend including moxifloxacin or levofloxacin in a regimen for treatment of patients with MDR-TB (strong recommendation, low certainty in the evidence). Our recommendation for the use of moxifloxacin or levofloxacin is strong despite very low certainty in the evidence because we viewed the significant reduction in mortality, improved treatment success, and relatively few adverse effects associated with MDR-TB treatment that includes these later-generation fluoroquinolones (compared with no fluoroquinolones) as having a particularly favorable balance of benefits over harms.”

＜日本におけるガイドライン等＞

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(日本結核・非結核性抗酸菌症学会 治療委員会、抗酸菌検査法検討委員会)¹²

「現在 WHO の推奨しているレジメンは、以下の 4 種のレジメンのいずれかである (表 1)。

- ① 4 カ月の FQ [LVFX またはモキシフロキサシン (MFLX)] + ピラジナミド (PZA) + エタンブトール (EB) + CFZ + ベダキリン (BDQ) + 高用量 INH (通常量の 2 倍量の INH、highINH) + エチオナミド (TH) の後、2 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ + BDQ の後、3 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ」

「また、今後、日本でも前向きに検討する必要があるレジメンとして、現在論文などで有効性の報告されているものとして以下のものが挙げられ、有効性と有害事象の根拠と忍容性を考慮して検討していきたい。

(1) BPaL、BPaLM 6 カ月治療

WHO、米国 CDC が推奨する、BPaL (BDQ、プレトマニド、LZD 1,200mg) および BPaLM (BDQ、プレトマニド、LZD 600mg、モキシフロキサシン) 6 カ月治療。」

(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) 国内の承認内容に対して広く使用されているが、薬剤感受性結核、多剤耐性結核に対して使用されていない。臨床試験は行われていない。

(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 >

適応菌種：MDR-TB

適応症：MDR-TB 感染症

MDR-TB の治療レジメンである BPaLM 療法、またそれ以外の療法においてモキシフロキサシンは不可欠な薬剤の 1 つであり、ガイドラインを根拠に **Compassionate use** (人道的使用) または **Off label use** (適応外使用) が行われているのが現状である。また、モキシフロキサシンは諸外国において結核症に対して幅広く使用されており、安全性は確立している。

< 要望用法・用量について >

1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与

モキシフロキサシンを用いた結核治療で用いられ、ガイドラインで推奨されている用法・用量は上記のとおりである。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

新たな臨床試験の要否等は、今後しかるべき関係者と協議を行いたい。患者に治療をいち早く提供する必要があること、他疾患に対する承認が得られた薬剤であること、結核を含め臨床での豊富な使用実績がある薬剤であることから、追加の臨床試験なしで承認申請が可能と考える。

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

原著論文

1. (gtb), G. T. P. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update.
<https://www.who.int/publications/i/item/9789240063129> (2022).
2. Nahid, P. *et al.* Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **200**, e93–e142 (2019).
3. Collaborative Group for the Meta-Analysis of Individual Patient Data in MDR-TB treatment–2017 *et al.* Treatment correlates of successful outcomes in pulmonary multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet* **392**, 821–834 (2018).
4. European Union Standards for Tuberculosis Care - 2017 update. (2018).
5. Canadian Journal of Respiratory, Critical Care, and Sleep Medicine. *Taylor & Francis* <https://www.tandfonline.com/toc/ucts20/6/sup1>.
6. Stapledon, R., Donnan, E. J. & National Tuberculosis Advisory Committee Ntac. Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis, 2023. *Commun. Dis. Intell.* **47**, (2023).
7. Nyang'wa, B.-T. *et al.* A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **387**, 2331–2343 (2022).
8. Dawson, R. *et al.* Efficiency and safety of the combination of moxifloxacin, pretomanid (PA-824), and pyrazinamide during the first 8 weeks of antituberculosis treatment: a phase 2b, open-label, partly randomised trial in patients with drug-susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis. *Lancet* **385**, 1738–1747 (2015).
9. Tweed, C. D. *et al.* Bedaquiline, moxifloxacin, pretomanid, and pyrazinamide during the first 8 weeks of treatment of patients with drug-

- susceptible or drug-resistant pulmonary tuberculosis: a multicentre, open-label, partially randomised, phase 2b trial. *Lancet Respir. Med.* **7**, 1048–1058 (2019).
10. Guglielmetti, L. *et al.* Oral regimens for rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **392**, 468–482 (2025).
11. Nunn, A. J. *et al.* A trial of a shorter regimen for rifampin-resistant tuberculosis. *N. Engl. J. Med.* **380**, 1201–1213 (2019).
12. 治療委員会，抗酸菌検査法検討委員会日本結核・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カ月未満の治療を含める方向について．*Kekkaku* **98**, (2023).