

(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	バイエル薬品株式会社	
要望された医薬品	要望番号	IV-203
	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
	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： 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： 多剤耐性結核症（MDR-TB 感染症）〔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 (要望された 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 <u>50 人</u> < 推定方法 > 結核予防会結核研究所疫学情報センターが公開している 2016 年～2023 年 の間に新規登録された多剤耐性結核患者 数をもとに推定した。 <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>肺結核及び その他の結核症</th> <th>肺結核</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2023 年</td> <td>データなし</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>2022 年</td> <td>データなし</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>2021 年</td> <td>50</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>2020 年</td> <td>55</td> <td>46</td> </tr> <tr> <td>2019 年</td> <td>49</td> <td>44</td> </tr> <tr> <td>2018 年</td> <td>66</td> <td>55</td> </tr> <tr> <td>2017 年</td> <td>63</td> <td>52</td> </tr> <tr> <td>2016 年</td> <td>56</td> <td>49</td> </tr> </tbody> </table>				肺結核及び その他の結核症	肺結核	2023 年	データなし	35	2022 年	データなし	26	2021 年	50	41	2020 年	55	46	2019 年	49	44	2018 年	66	55	2017 年	63	52	2016 年	56	49
	肺結核及び その他の結核症	肺結核																												
2023 年	データなし	35																												
2022 年	データなし	26																												
2021 年	50	41																												
2020 年	55	46																												
2019 年	49	44																												
2018 年	66	55																												
2017 年	63	52																												
2016 年	56	49																												
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)																													
意思 企業 として の 開発 の	☒ あり ☐ なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段の理由</u>) 既存のエビデンスに基づき、公知申請として開発する意思あり。																													

「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）

結核症（TB）は標準治療が成功すれば大半が治癒し、2014～2023 年における国内の再発率も約 2～3%である（疫学情報センターの公表データから算出）が、不完全・不適切な治療により、多剤耐性結核症（MDR-TB）となると、内科治療成功率は 50～75%程度と考えられ（企業文献 1）¹、治癒しにくく予後不良となる。2021 年国内新規登録 TB 患者 11519 人中 MDR-TB 患者は 50 人（0.4%）であり、当該 MDR-TB 患者の 2023 年時点の治療成績で死亡は 16%である（企業文献 1）²。

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）

国内³及び世界保健機関（WHO）⁴のガイドラインで推奨されるリファンピシン（RFP）及びイソニアジド（INH）に感受性のある結核症の標準治療は 4 剤による 6 ヶ月レジメン〔2HRZE/4HR〕が強く推奨されているが（企業文献 3 及び 4）、WHO の Update（2022）（企業文献 4）及び ATS/CDC/ERS/IDSA の治療ガイドライン（2024）（企業文献 5）⁵では、モキシフロキサシン（MFLX）を含む 4 ヶ月レジメン〔INH/リファペンチン（RPT）/ピラジナミド（PZA）/MFLX〕〔2HPZM/2HPM〕が新たに条件付きの推奨とされた。

MDR-TB の治療では、国内では 5 剤で菌陰性化後 18 ヶ月治療が推奨される³が、WHO 及び ATS/CDC/ERS/IDSA の最新の治療ガイドラインでは MFLX を含む 6 ヶ月レジメン〔BP_aLM：ベダキリン（BDQ）/プレトマニド/リネゾリド

（LZD）/MFLX〕が新たに条件付きの推奨とされている（要望書文献 1 及び企業文献 5）。

国内及び欧米、カナダ、豪州における結核症及び多剤耐性結核症の治療ガイドラインは、WHO が公表されたエビデンスを基に推奨治療レジメンを構築してガイドラインとして公表した後、各ローカルや国ごとに WHO の推奨治療レジメンを検討して追認し、治療ガイドラインに適応していくのが一般的である。

	結核症の治療では、治療の中断或不規則な服薬は薬剤耐性菌の増加を招く原因となることから、より短期の治療が求められている。また、多剤併用が必須であり様々な副作用がみられるが、国内では結核に使用できる薬剤が限られる。薬剤の安易な中止や変更は、多くの場合に治療効果の低下、必要な治療期間の延長を招いている。このことから、国内で結核症の適応をもつ薬剤の選択肢を増やすこと、治療期間を短縮することが求められる。 RFP 及び INH に感受性のある結核症の新たな標準治療として上述した MFLX を含む 4 ヶ月レジメン[2HPZM/2HPM]に関しては、国内において RPT が未承認であり、薬剤感受性の結核症は、現行の標準治療においても治癒率が高いことからを踏まえると、国内で当該治療レジメンを導入する優先度は高くないと考えられる。 一方、多剤耐性（RFP 及び INH に耐性）及び超多剤耐性（前述の 2 剤に加えて他剤にも耐性）は、国内の治療成功率も 62%、死亡率も 16%と治療困難で予後不良であることを考慮すると、国内での現行治療と比較して治療期間を 1/3 程度に短縮できる MFLX を含む 6 ヶ月レジメン[BPaLM]が活用できれば、治療選択肢の拡大と治癒率の向上が期待できる。 BPaLM の治療レジメンは、日本結核・非結核性抗酸菌症学会の「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性について」（2023）（要望書文献 12）でも今後検討すべきものとされているが、プレトマニドが未承認、MFLX が適応外である。また、BPaLM レジメン以外についても、MDR-TB に対する MFLX やレボフロキサシン（LVFX）を含む 4 つの 9 ヶ月レジメンが、WHO 推奨治療として紹介されている。その中には、Goldman Cecil Medicine 27th edition (2024)（企業文献 6）⁶や Harrison' s Principle of Internal Medicine 21th edition (2022)（企業文献 7）⁷といった国際的に標準的な教科書に記載されているものがある。結核症に対する MFLX の日本人データは限られるが、結核症に対する国内治療ガイドラインは、WHO や欧米のガイドラインを参考に推奨内容が設定される可能性があることを考慮すると、日本においても MDR-TB に対する MFLX の適応症が公知申請により早期に承認されることが望まれる。
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〕		
	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）		
	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		
豪国	販売名（企業名）		
	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	☒ 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〕		

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以下線）		
	米国	ガイドライン名	Updates on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline（2024）（企業文献 5）
		効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	1) isoniazid-susceptible, rifampin-susceptible TB in adults 2) rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible TB （注）薬剤感受性結核（DS-TB）については、ATS/CDC/ERS/IDSA 合同ガイドライン（2024）において、MFLX、INH、RPT 及び PZA の 4 ヶ月レジメン（2HPZM/2HM）の記載があるものの、暫定的な推奨に留まっている。
		用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	1) 400mg daily (for 17wk) (4-mo Rifapentine-Moxifloxacin-containing regimen) 2) 400mg daily (for 26wk) (BPaLM regimen)
		ガイドラインの根拠論文	1) Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705–1718（企業文献 8）⁸. World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment: drug-susceptible tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland: WHO; 2022（企業文献 4） 2) Nyang'wa B-T et al., N Engl J Med 2022;387:2331–2343（要望書文献 7） World Health Organization (WHO). WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 4: treatment—drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update. Geneva, Switzerland: WHO; 2022（要望書文献 1）
		備考	
	英国	ガイドライン名	[A] Updated on the Treatment of Drug-Susceptible and Drug-Resistant Tuberculosis An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline (2024)（企業文献 5） [B] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update（要望書文献 4）

			[C] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis (2024) (企業文献 9) ⁹																		
	効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	[A] 米国に同じ [B] MDR-TB [C] 記載なし (肝毒性のために治療中断となった結核症患者における、肝臓専門医の監視下での治療継続の選択肢としての記載がある。適応外使用であり、処方医の責任に基づく処方判断、患者の同意取得が必要とされている)																			
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	[A] 米国に同じ [B] 欧州のガイドライン (2017) では、以下の 2 レジメン (①及び②) が紹介されているが、MFLX の用法・用量に関する記載はない。 ① 症例ごとの 20～24 ヶ月レジメン (5 剤併用療法) : PZA と表の A から 1 剤、B から 1 剤、C から 2 剤。これで 5 剤にできなければ D から選択 (MFLX は A に分類) <table><caption>Table. World Health Organization classification of anti-tuberculosis drugs [23]</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Drugs</th><th>Abbreviation</th></tr></thead><tbody><tr><td>A. Fluoroquinolones</td><td>Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin</td><td>Lfx Mfx Gfx</td></tr><tr><td>B. Second-line injectables</td><td>Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin¹)</td><td>Am Cm Km (S)</td></tr><tr><td>C. Other core second-line agents</td><td>Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine</td><td>Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz</td></tr><tr><td rowspan="3">D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regime)</td><td>D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid</td><td>Z E H (high-dose)</td></tr><tr><td>D2 Bedaquiline Delamanid</td><td>Bdq Dim</td></tr><tr><td>D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone²)</td><td>PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)</td></tr></tbody></table> 1 Streptomycin can substitute other injectable drugs if none of these agents can be used and if the strain is shown not to be resistant. 2 Thioacetazone should not be used if the patient is HIV seropositive.	Group	Drugs	Abbreviation	A. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx	B. Second-line injectables	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin ¹)	Am Cm Km (S)	C. Other core second-line agents	Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz	D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regime)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H (high-dose)	D2 Bedaquiline Delamanid	Bdq Dim	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone ²)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)
Group	Drugs	Abbreviation																			
A. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx																			
B. Second-line injectables	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin ¹)	Am Cm Km (S)																			
C. Other core second-line agents	Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz																			
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regime)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose isoniazid	Z E H (high-dose)																			
	D2 Bedaquiline Delamanid	Bdq Dim																			
	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone ²)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)																			
		なお、MDR-TB に対する推奨薬剤リストは、2018 年に WHO から発出された important rapid communication document, “Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis”に準じて、下表に変更されている (Migliori GB et al., Eur Respir J 2018; 52: 1801617)																			

Table. World Health Organization classification of anti-tuberculosis drugs [23]

Group	Drugs	Abbreviation
A. Fluoroquinolones	Levofloxacin Moxifloxacin Gatifloxacin	Lfx Mfx Gfx
B. Second-line injectables	Amikacin Capreomycin Kanamycin (Streptomycin ¹)	Am Cm Km (S)
C. Other core second-line agents	Ethionamide/ Prothionamide Cycloserine/Terizidone Linezolid Clofazimine	Eto/Pto Cs/Trd Lzd Cfz
D. Add-on agents (not part of the core MDR-TB regime)	D1 Pyrazinamide Ethambutol High-dose Isoniazid	Z E H (high-dose)
	D2 Bedaquiline Delamanid	Bdq Dim
	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone ²)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)

¹ Streptomycin can substitute other injectable drugs if none of these agents can be used and if the strain is shown not to be resistant.

² Thioacetazone should not be used if the patient is HIV seropositive.

なお、MDR-TB に対する推奨薬剤リストは、2018 年に WHO から発出された important rapid communication document, “Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis”に準じて、下表に変更されている (Migliori GB et al., Eur Respir J 2018; 52: 1801617)

		TABLE 1 Grouping of medicines recommended for use in longer multidrug-resistant tuberculosis regimens <table> <tr> <th>Group</th><th>Medicine</th><th>Abbreviation</th></tr> <tr> <td>A</td><td>Include all three medicines [unless they cannot be used]</td><td>Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid</td></tr> <tr> <td>B</td><td>Add both medicines [unless they cannot be used]</td><td>Clofazimine Cycloserine OR terizidone</td></tr> <tr> <td>C</td><td>Add to complete the regimen and when medicines from groups A and B cannot be used</td><td>Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin OR meropenem Amikacin [OR streptomycin] Ethionamide OR prothionamide p-aminosalicylic acid</td></tr> <tr> <td></td><td></td><td>Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz Cs/Trd E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am [S] Eto/Pto PAS</td></tr> </table> Reproduced and modified from [4] with permission.	Group	Medicine	Abbreviation	A	Include all three medicines [unless they cannot be used]	Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid	B	Add both medicines [unless they cannot be used]	Clofazimine Cycloserine OR terizidone	C	Add to complete the regimen and when medicines from groups A and B cannot be used	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin OR meropenem Amikacin [OR streptomycin] Ethionamide OR prothionamide p-aminosalicylic acid			Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz Cs/Trd E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am [S] Eto/Pto PAS
Group	Medicine	Abbreviation															
A	Include all three medicines [unless they cannot be used]	Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid															
B	Add both medicines [unless they cannot be used]	Clofazimine Cycloserine OR terizidone															
C	Add to complete the regimen and when medicines from groups A and B cannot be used	Ethambutol Delamanid Pyrazinamide Imipenem-cilastatin OR meropenem Amikacin [OR streptomycin] Ethionamide OR prothionamide p-aminosalicylic acid															
		Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz Cs/Trd E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am [S] Eto/Pto PAS															
		② WHO（2016）の推奨する 9～11 カ月短縮レジメン 欧州のガイドライン（要望書文献 4）で参照されている WHO ガイドライン（2016）では MFLX の具体的な用法・用量は示されていない（Falzon D et al., Eur Respir J 2017; 49: 1602308）。 [C]記載なし															
	ガイドラインの根拠論文	[A] 米国に同じ [B] ① 20～24 カ月レジメン - World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017 - World Health Organization. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis: 2016 update. Geneva: World Health Organization; 2016. - Migliori GB et al., European Union standard for tuberculosis care on treatment of multidrug-resistant tuberculosis following new World Health Organization recommendations. Eur Respir J 2018; 52: 1801617 ② 9～11 カ月短縮レジメン - World Health Organization. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2017.															

			- Falzon D et al., World Health Organization treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. Eur Respir J. 2017; 49: 1602308 - Caminero JA et al., Proposal for a standardised treatment regimen to manage pre- and extensively drug-resistant tuberculosis cases. Eur Respir J. 2017;50:1700648
		備考	
	独国	ガイドライ ン名	英国に同じ（NICE ガイドライン以外）
		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（NICE ガイドライン以外）
		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, 8 th edition (2022) （要望書文献 5）
		効能・効果 （または効 能・効果に関 連のある記載 箇所）	MDR-TB （注）DS-TB に対して、フルオロキノロン（FQ： MFLX、LVFX）は first-line 薬剤（INH、RFP、PZA、 EB）でなく、first-line 薬剤が副作用で使用できない場 合の選択肢となる。MFLX、RPT、INH 及び PZA の 4

			ヵ月レジメンについては、WHO Global TB Programme Guidelines Development Group は標準的 6 ヶ月レジメンの代替として支持したものの、治療プログラムに組み込んで日常的に使用するためには、更なるアウトカムデータが必要としている。一方、INH 耐性 (INH-R) 及び MDR-TB に対しては、FQ は治療レジメンの中核と位置付けている (Johnston JC et al., Can J Resp Crit Care Sleep Med 2022;6 (S1):66–76)。MDR-TB 治療の Group A 薬剤として、LVFX 又は MFLX のいずれか、BDQ 及び LZD が示されている (Brode SK et al., Can J Resp Crit Care Sleep Med 2022;6 (S1):109–128)。
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	400mg PO or IV daily
		ガイドラインの根拠論文	- World Health Organization. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. 2020. chap Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland. - Nahid P et al. , Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2019;200(10):e93–e142 (要望書文献 2) - Ahmad N et al., Lancet 2018;392(10150):821–834 (要望書文献 3)
		備考	
	豪州	ガイドライン名	Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023 (要望書文献 5)
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MDR-TB (注) Drug susceptible pulmonary TB に対する標準治療は 2HRZ [E]/4HR であり、MFLX や RPT を含む 4 ヶ月レジメン (2HPMZ/2HPM)は、WHO ガイドライン (2022) の推奨後も、当該 Queensland Health guideline の TB Expert Advisory Committee は、「例外なく使用されるのではなく、症例ごとに、TB 治療専門医との議論を経て実施されるべき」との勧告を行っている。

	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	400mg once daily (BPALM regimen)
	ガイドラインの根拠論文	World Health Organization. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. 2022 update. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland.
	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) 臨床試験は、PubMed で以下の検索式による文献検索を実施し、抽出された 38 件中 7 件の文献(要望書文献 7~11、企業文献 10 及び 11)を、要望内容「薬剤耐性結核(DR-TB)」との関連性を考慮し選択した。

検索式: ("clinical study" OR "clinical trial") AND ("drug-resistant" OR "rifampicin-resistant" OR "rifampin-resistant" OR "isoniazid-resistant" OR "multidrug-resistant" OR "multi-drug resistant" OR "extensively multidrug resistant" OR "extensively multi-drug resistant") AND ("tuberculosis" AND "moxifloxacin")

検索実施日: 2025 年 4 月 22 日

また、この検索では抽出されなかった 1 件(企業文献 12)は、モキシフロキサシン(MFLX)をレボフロキサシン(LVFX)と置き換えることを許容した臨床試験であり、国内ガイドライン(要望書文献 12)や教科書(企業文献 6)で引用されていることから重要な情報と考え、追記した。これに加え、今回の要望対象ではないが薬剤感受性結核(DS-TB)患者を対象とした MFLX の文献 3 報を、WHO ガイドライン等での引用状況から重要な情報と考え、追記した。

- 2) メタアナリシスは、PubMed で以下の検索式による文献検索を実施し、抽出された 44 件中 10 件の文献(要望書文献 3、企業文献 18~20 及び 22~27)を、要望内容との関連性を考慮し選択した。この検索では抽出されなかったが、WHO ガイドライン(要望書文献 1)及び教科書(企業文献 6)で引用されている 2 件(企業文献 17 及び 21)を追記した。

検索式: "moxifloxacin" AND "tuberculosis" AND ("meta-analysis" OR "metanalysis" OR "systematic review")

検索実施日: 2025 年 4 月 22 日

- 3) 薬物動態は、アベロックス錠 400mg の初回承認時(2005 年)において国内外の民族差も含めて評価されているため、今回の企業見解作成におい

ては新たな文献の選定作業は行っていない。

- 4) 総説論文は、PubMed で以下の検索式による文献検索を実施し、抽出された 31 件中 2 件の文献を記載した。最近の動向を反映する情報として、直近 5 年間に公表された論文から選択した。

検索式: "tuberculosis" AND "moxifloxacin" Filters: in the last 5 years, Review

検索実施日: 2025 年 4 月 22 日

- 5) 教科書は、企業側でオンライン又は実際のアクセスが可能であった書籍で、結核治療での MFLX 使用に関する内容があったものを記載した。

<海外における臨床試験等>

薬剤耐性結核 (DR-TB) に関する MFLX の海外臨床試験については、WHO ガイドライン update (2022) 及び ATS/CDC/ERS/IDS 合同ガイドライン update (2024) での BPaLM レジメン [ベダキリン (BDQ)、プレトマニド、リネゾリド (LZD)、MFLX] 推奨の根拠となった、リファンピン (以後、リファンピシンと共に「RFP」と表示する) 耐性結核 (RR-TB) 患者を対象とした第Ⅱ/Ⅲ相 TB-PRACTECAL 試験 (要望書文献 7)、薬剤感受性結核 (DS-TB) 及び多剤耐性結核 (MDR-TB) 患者を対象として MPa100/200Z レジメン [MFLX、プレトマニド、ピラジナミド (PZA)] を検討した第Ⅱb 相試験 (要望書文献 8)、RR-TB 患者を対象として BPaMZ レジメン (BDQ、プレトマニド、PZA、MFLX) を検討した第Ⅱb 相試験 (要望書文献 9)、RR-TB でフルオロキノロン (FQ) 感受性の患者を対象として、MFLX を含む BLMZ レジメン (BDQ、LZD、MFLX、PZA) 等 5 つのレジメンと標準治療を比較した第Ⅲ相試験 (要望書文献 10)、RR-TB 患者を対象として MFLX を含む 7 剤併用療法を検討した第Ⅲ相試験 (要望書文献 11) が、RR-TB 及び MDR-TB に対する MFLX の有用性を示す臨床試験成績として、学会要望書に記載されている。

この他、MDR-TB 患者を対象としてデラマニド (DLM)、LZD、レボフロキサシン (LVFX) 及び PZA による 9 ヶ月治療を検討した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (LVFX は MFLX に置き換え可能、企業文献 1012)、MDR-TB 患者の治療において LVFX と MFLX の治療成績に差がないことを示した 2 試験 (企業文献 10 及び 121) がある。

1) 多剤耐性結核 (MDR-TB) に関して、学会要望 (IV-203) に記載された 5 件の臨床試験 (要望書文献 7~11) については、各試験のデザインに応じた MFLX を含むレジメン以外の成績の追記、略語使用や試験デザインの用語の変更、文献の書誌事項の簡略記載を行った。

①Nyang'wa BT et al., A 24-week, all-oral regimen for rifampin-resistant tuberculosis. N Engl J Med. 2022;387:2331-2343 (TB-PRACTECAL 試験、

要望書文献 7)

モキシフロキサシン (MFLX) は、RFP 耐性結核 (RR-TB) に対する短期間の全経口治療レジメンである BP_aLM レジメンの構成薬の一つとして評価された。本試験は、RR-TB 患者を対象とした第Ⅱ～Ⅲ相の多施設共同、無作為化比較、非劣性試験であり、プラセボ対照ではなく、非盲検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 RR-TB 患者 301 例が登録された。

BP_aLM レジメンは、ベダキリン (BDQ)、プレトマニド、リネゾリド (LZD)、MFLX 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・用量は以下のとおりである。BDQ 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、LNZ は 600mg を 1 日 1 回 16 週間、その後 300mg を 1 日 1 回 8 週間投与、MFLX は 400mg を 1 日 1 回 24 週間投与された。

主要評価項目は、無作為化後 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。無作為化後 72 週時点において、BP_aLM 群で 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 (%pt) [96.6%信頼区間 (CI) : -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 以上又は重篤な有害事象）の発生率は標準治療群で 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%pt, 96.6%CI-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%) 及び 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、MFLX 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、RR-TB 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)

(注) 本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

- ② 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. 2015;385: 1738–1747 (要望書文献 8)

MFLX 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 II b 相の非盲検、部分無作為化試験であり、薬剤感受性 (DS) 及び多剤耐性 (MDR) 肺結核患者を対象として実施された。試験は、南アフリカ及びタンザニアの 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、MFLX、プレトマニド (PA-824)、PZA の 3 剤併用療法 (MPa100Z 及び MPa200Z レジメン) が、従来の標準治療 [HRZE レジメン: イソニアジド (INH)、RFP、PZA、エタンブトール (EB)] と比較された。患者には、MFLX 400mg、プレトマニド 100mg 又は 200mg、PZA1500mg (MPa100Z 又は MPa200Z 群)、又は HRZE (INH 75mg、RFP 150mg、PZA 400mg 及び EB 275mg からなる配合錠を用いて体重に応じた用量調整) のいずれかが 1 日 1 回経口投与された。さらに、MDR 肺結核患者には、MFLX 400mg、プレトマニド 200mg、PZA 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 (BCI) : 0.133~0.178] は、HRZE 群 (0.112、95% BCI : 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%BCI : 0.070~0.174) であり、薬剤感受性結核 (DS-TB) 患者と同様の効果が認められた。

安全性評価では、各群における有害事象の発現割合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 [試験全体で 59/207 例 (29%)、MPa100Z 群 17/60 例 (28%)、MPa200Z 群 17/62 例 (27%)、HRZE 群 17/59 例 (29%)、DRMPa200Z 群 8/26 例 (31%)、以下同順で発現例数と割合を表示]、悪心 [37 例 (18%)、14 例 (23%)、8 例 (13%)、7 例 (12%)、8 例 (31%)] 及び嘔吐 [25 例 (12%)、7 例 (12%)、7 例 (11%)、7 例 (12%)、4 例 (15%)] であった。QTc 延長 (500ms 超) は報告されなかったが、QTcB 延長 (60ms 超) が MPa100Z 群の 3 例 (5%) に、QTcF 延長 (60ms 超) が MPa100Z 群 2 例 (3%)、MPa200Z 群 4 例 (7%)、DRMPa200Z 群 2 例 (8%) に報告された。肝機能障害 (ALT 又は AST が正常上限の 3 倍以上) は、MPa100Z 群 10 例 (17%)、MPa200Z 群 11 例 (18%)、HRZE 群 7 例 (12%)、DRMPa200Z 群 3 例 (12%) に発現した。

本試験の結果から、MFLX、プレトマニド、PZA の 3 剤併用療法は、DS-TB 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。DS-TB と MDR-TB で試験結果は一貫していた。

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Ⅲ相試験での検証が求められる。

(注) 本臨床試験は GCP 準拠試験である。

- ③ Tweed CD 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 (要望書文献 9)

MFLX は、RFP 耐性結核 (RR-TB) 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Ⅱb 相の多施設共同、非盲検、部分無作為化試験であり、DS-TB 及び RR-TB 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 RR-TB 患者) が登録された。

本試験では、RR-TB 患者 60 例において、MFLX を含む BPamZ レジメン (BDQ、プレトマニド、PZA、MFLX 併用療法) が評価された。BPamZ レジメンでは、BDQ 200mg、プレトマニド 200mg、PZA 1500mg、MFLX 400mg が 1 日 1 回経口投与された。DS-TB 患者の 180 例は 1 : 1 : 1 で割付けられ、BPamZ レジメン [B_{load}PaZ (BDQ 400mg 1~14 日間投与後 200mg 週 3 回投与、プレトマニド 200mg 及び PZA 1500mg の 1 日 1 回投与)、又は B₂₀₀PaZ (BDQ 200mg 1 日 1 回、プレトマニド、PZA)] 及び標準治療 (HRZE: INH、RFP、PZA、EB) のいずれかが投与された。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、DS-TB 患者集団における液体培地における喀痰培養陽性化時間 (TTP: Time to Positivity) の変化率 (daily percentage change) であり、非線形混合効果回帰モデルを用いて評価された。B₂₀₀PaZ 群で 5.17% [95% Bayesian credibility interval (BCI) : 4.61~5.77]、B_{load}PaZ 群で 4.87% (4.31~5.47)、標準治療の HRZE 群で 4.04% (3.67~4.42) であり、殺菌作用における B₂₀₀PaZ 群及び B_{load}PaZ 群と HRZE 群の差は有意であった。副次評価として事前に規定した部分集団解析において、BPamZ 群 (RR-TB 患者) において培養陰性転換が他群 (DS-TB 患者) よりも早く達成された [BPamZ vs HRZE のハザード比 (HR) : 3.3 (95%CI : 2.1~5.2)、B₂₀₀PaZ vs HRZE : 2.0 (1.1~3.2)、B_{load}PaZ vs HRZE : 1.8 (1.1~2.9)]。特に、PZA

感受性の RR-TB 患者では 96%が 8 週間以内に培養陰性となり (PZA 耐性 RR-TB 患者 79.8%)、標準治療群 (51.0%) 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 又は AST 値が正常上限の 5 倍以上) であり、BPamZ 群では 5% (3/60 例)、HRZE 群では 5% (3/61 例) に発生した [B₂₀₀PaZ 群 7% (4/60 例)、B_{load}PaZ 群 10% (6/59 例)]。BPamZ 群で 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 3% (2/61 例) と同程度であった [B₂₀₀PaZ 群 : 8% (5/60 例)、B_{load}PaZ 群 : 10% (6/59 例)]。

本試験の結果から、RR-TB 患者に対する MFLX を含む BPamZ レジメンは、DS-TB 患者に対する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 RR-TB 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Ⅲ相試験での更なる検証が求められる。

- ④ Guglielmetti L et al., Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med 2025;392:468-482 (要望書文献 10)

MFLX は、RFP 耐性かつ FQ 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Ⅲ相の国際共同、非盲検、無作為化比較非劣性試験であり、標準治療と 5 種類の 9 ヶ月経口レジメン (BCLLfxZ、BLMZ、BDLLfxZ、DCLLfxZ、DCMZ) を比較した。対象は、15 歳以上の FQ 感受性 RFP 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、MFLX を含むレジメンの一つとして BLMZ (BDQ、LZD、MFLX、PZA) が評価された。各薬剤の用法・用量は以下の通りである。BDQ は 400mg を 1 日 1 回 2 週間、その後 200mg を週 3 回 37 週間投与、LZD は 600mg を 1 日 1 回投与し、必要に応じて 16 週目以降に減量、MFLX は 400mg を 1 日 1 回投与、PZA は標準用量を 9 ヶ月間投与された。

主要評価項目は、無作為化後 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 (CI) : 81.9~94.0] が良好な転帰を示し、標準治療群の 80.7%

(95%CI: 72.4~87.3])と比較してリスク差は 8.3%pt (95%CI: -0.8~17.4)であり、非劣性が証明された〔BCLLfxZ 群 9.8%pt (0.9~18.7)、BDLLfxZ 群 4.6%pt (-4.9~14.1)、DCLLfxZ 群-1.9%pt (-12.1~8.4)、DCMZ 群 2.5%pt (-7.5~12.5)〕。

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 (BCLLfxZ 群 55.7%、BDLLfxZ 群 61.4%、DCLLfxZ 群: 60.5%、DCMZ 群: 60.0%)。肝障害 (ALT・AST 上昇を含む、グレード 3~4) の発生率は全群併合で 11.7% (BLMZ 群 18.3%、BCLLfxZ 群 13.9%、BDLLfxZ 群 6.3%、DCLLfxZ 群 14.5%、DCMZ 群 10.0%、標準治療群 7.1%)、QTcF 延長の発生率は記載なしであった (73 週時点での QT 延長: BLMZ 群 0.0%、BCLLfxZ 群 3.3%、BDLLfxZ 群 0.0%、DCLLfxZ 群 4.2%、DCMZ 群 0.0%、標準治療群 1.2%)。重篤な有害事象の発生率は BLMZ 群で 14.3%、標準治療群で 16.7%であり (BCLLfxZ 群 13.1%、BDLLfxZ 群 15.7%、DCLLfxZ 群 14.5%、DCMZ 群 16.7%)、有害事象による治療中止の割合は BLMZ 群で 20.6%、標準治療群で 40.5%であった (BCLLfxZ 群 26.2%、BDLLfxZ 群 27.6%、DCLLfxZ 群 23.4%、DCMZ 群 15.8%)。

本試験の結果から、MFLX 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、FQ 感受性 RR-TB に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

(注) 本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

- ⑤ Nunn AJ et al., A Trial of a Shorter Regimen for Rifampin-Resistant Tuberculosis. N Engl J Med, 2019;380:1201-1213. (STREAM 試験、要望書文献 11)

MFLX は、RR-TB 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Ⅲ相ランダム化非劣性試験であり、RFP 耐性で FQ 及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 カ国で実施され、18 歳以上の 424 例が無作為に短縮レジメン (9~11 カ月) 又は長期レジメン (20 カ月) に割り付けられた。

短縮レジメンは、MFLX (高用量)、クロファジミン (CFZ)、EB、PZA の 4 剤を 40 週間投与し、カナマイシン (KM)、INH、プロチオナミドを最初の 16 週間併用するものであった。MFLX の用量は、体重に応じて 400mg/日 (33kg 未満)、600mg/日 (33~50kg)、800mg/日 (50kg 超) と設定された。

各薬剤の用量は体重に応じて調整され、CFZ は 50～100mg/日、EB は 800～1200mg/日、PZA は 1000～2000mg/日、KM は 15mg/kg を 1 日 1 回、INH は 300～600mg/日、プロチオナミドは 250～750mg/日でそれぞれ投与された。長期レジメンは、2011 年の WHO 推奨に基づき、20 ヶ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%pt (95%CI : -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、MFLX 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。

(注) 本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

以下は、企業側で追加した文献である。

- ⑥ Koh WJ et al., Comparison of levofloxacin versus moxifloxacin for multidrug-resistant tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:858-864 (企業文献 10) ¹⁰

Abstract (和訳)

実施根拠: LVFX と MFLX は、多剤耐性結核 (MDR-TB) 患者の治療に最も頻繁に推奨される FQ2 剤であるが、MDR-TB 患者における LVFX と MFLX の有効性を比較した研究は不足している。

目的: MDR-TB 治療 3 ヶ月後の培養陰性化率を指標として、LVFX と MFLX の有効性を比較すること。

方法: 前向き、多施設共同、無作為化、非盲検試験において、MDR-TB (LVFX 及び MFLX に対して感受性) 患者 182 例を組み入れ、LVFX (750 mg/日、90 例) 又は MFLX (400 mg/日、92 例) の投与群に無作為に割付け、基礎治療と共に投与された。主要評価項目は治療開始後 3 ヶ月における喀

痰培養陰性化の割合、副次評価項目は培養陰性化までの時間と塗抹標本陰性化までの時間（3 ヶ月で打ち切り）、及び副作用（adverse drug reaction）の発現割合とされた。

結果：治療開始後 3 ヶ月における喀痰培養陰性化の被験者割合は、LVFX 群で 68/77 例（88.3%）、MFLX 群で 67/74 例（90.5%）であり〔LVFX vs MFLX のオッズ比（OR）：0.78（95%CI：0.27～2.20）〕、副作用は LVFX 群で 6 例（7.7%）、MFLX 群で 4 例（5.2%）に報告された（ $P = 0.75$ ）。

結論：MDR-TB 患者の治療において、LVFX 及び MFLX のいずれを選択しても、治療開始後 3 ヶ月の喀痰培養陰性化には影響しない可能性がある。

（注）本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

- ⑦ Kang YA et al., Choice between Levofloxacin and Moxifloxacin and Multidrug-Resistant Tuberculosis Treatment Outcomes. Ann Am Thorac Soc. 2016;13:364-370（企業文献 11）¹¹

Abstract（和訳）

背景：著者らは、これまで FQ 感受性の MDR-TB 患者に対する治療において、LVFX 又は MFLX のいずれを選択しても、治療開始後 3 ヶ月の喀痰培養陰性化に影響がないことを報告した。

目的：LVFX と MFLX に無作為割付けされた MDR-TB 患者における最終治療結果を比較すること。

方法：前回の試験で最終解析の対象とした MDR-TB 患者 151 例について、治療終了まで追跡調査を行い、WHO の治療成績に係る定義（2008 年、及び 2013 年改訂版）に基づき、LVFX（750mg/日）群 77 例と MFLX（400mg/日）群の 74 例の成績が比較された。更に、培養陰性化までの時間が両群で比較された。

結果：WHO の 2008 年及び 2013 年の定義に基づいた評価において、両群の治療成績に差はなかった。2008 年の定義では、LVFX 群で 54 例（70.1%）、MFLX 群 54 例（73.0%）の治癒が認められ（ $P = 0.72$ ）、治癒と治療完了を含む治療成功率に両群間で差はなかった（87.0% vs 81.1%、 $P = 0.38$ ）。2013 年の定義では、治癒率（83.1% vs 78.4%、 $P = 0.54$ ）及び治療成功率（84.4% vs 79.7%、 $P = 0.53$ ）は LVFX 群と MFLX 群で同様であった。培養陰性化までの時間も両群間で差はなかった（液体培地で 27.0 日 vs 45.0 日、 $P = 0.11$ 、固体培地で 17.0 日 vs 42.0 日、 $P = 0.14$ ）。LVFX 群では MFLX 群より有害事象が多く（79.2 vs. 63.5%、 $P = 0.03$ ）、特に筋骨格系の有害事象が多かった（37.7 vs. 14.9%、 $P = 0.001$ ）。

結論：FQ 感受性の MDR-TB 患者の治療において、LVFX、MFLX のいずれを選択しても、最終的な治療成績に差はなかった。

- ⑧ Mok J et al., 9 months of delamanid, linezolid, levofloxacin, and pyrazinamide versus conventional therapy for treatment of fluoroquinolone-sensitive multidrug-resistant tuberculosis (MDR-END): a multicentre, randomised, open-label phase 2/3 non-inferiority trial in South Korea. Lancet 2022; 400: 1522-1530 (企業文献 12) ¹²

Abstract (和訳)

背景：新規の抗結核薬の導入により、MDR-TB に対する治療期間の短い全経口療法が期待されている。FQ 感受性 MDR-TB に対する新規全経口療法の、second-line 抗結核薬を含む従来の 20～24 ヶ月療法に対する非劣性を検討した。

方法：第Ⅱ/Ⅲ相非劣性試験を、多施設共同、無作為化、非盲検試験として、韓国 12 施設で実施し、表現型又は遺伝子型の薬剤感受性検査で MDR-TB、又は遺伝子型検査で RR-TB が確認された。19～85 歳の男女が登録された。FQ 耐性 MDR-TB の被験者は除外された。被験者は、糖尿病の合併、ベースラインの胸部 X 線写真での空洞化の存在によって層別化したブロック無作為化法で、無作為に 1:1 で 2 群に割付けられた。新規治療群の被験者には、2014 年の WHO ガイドラインに従って、DLM (100mg 1 日 2 回)、LZD (600mg 1 日 1 回 2 ヶ月間、3 ヶ月目あるいは副作用発現の場合医師判断でより早期に 300mg に減量)、LVFX (750～1000mg、MFLX との置き換えを許容)、PZA (1000～2000mg 1 日 1 回) が 9 ヶ月間投与され、対照群の被験者には従来レジメンで 20～24 ヶ月間の治療を受けた。主要評価項目は、修正 intention-to-treat (mITT) 集団及び per protocol (PP) 集団における治療開始後 24 ヶ月の治療成功率とされた。2014 年の WHO ガイドラインに従い、「治癒」及び「治療完了」と判定された場合を治療成功と定義された。群間差の片側 97.5%CI の下限が -10% を超える場合、非劣性と判定された。安全性データは、事前に定義されたレジメンによる治療を少なくとも 1 回受けた被験者に対して、24 ヶ月間収集された。

結果：2016 年 3 月 4 日～2019 年 9 月 14 日に 214 例の被験者が試験に組み入れられ、168 例 (78.5%) が mITT 集団とされた。治療開始後 24 ヶ月における治療成功率は、短期レジメン群で 54/72 例 (75.0%)、対照群で 60/85 例 (70.6%) であり (群間差 4.4%)、事前に規定した非劣性マージン (片側 97.5%CI: -9.5%～∞) を満たした。安全性の結果に差は認められなかった。

解釈：経口 DLM、LZD、LVFX、PZA による 9 ヶ月間治療は、FQ 感受性 MDR-TB 患者に対する新たな治療選択肢となる可能性がある。

(注) 本臨床試験では LVFX (700～1000mg 1 日 1 回投与) は、有害事象発現の場合、MFLX に置き換え可能とされた。

2) 以下は、薬剤感受性結核 (DS-TB) 患者を対象とした臨床試験であるが、治療期間短縮を検討した試験でもあるため、参考までに追記する。ACTG A5349 第Ⅲ相試験 (企業文献 8) は、DS-TB に対する MFLX、リファペンチン (RPT)、INH 及び PZA の 4 ヶ月レジメンが WHO ガイドラインで推奨される根拠となっているが、RPT は国内未承認である。

- ① Gillespie SH et al., Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. N Engl J Med 2014;371:1577-1587 (REMOxTB 試験、企業文献 13) ¹³

Abstract (和訳)

背景：初期段階及び前臨床の研究において、MFLX を含むレジメンによる合併症のない塗抹陽性肺結核に対する 4 ヶ月治療の有効性が示唆されている。

方法：MFLX (400mg/日) を含む 2 レジメンを対照レジメンと比較する、無作為化、二重盲検、プラセボ対照第Ⅲ相試験を実施した。対照群の第 1 群の被験者には INH (300mg/日)、RFP ($\leq 45\text{kg}$: 450mg/日、 $> 45\text{ kg}$: 600mg/日)、PZA [$< 40\text{kg}$: 25mg/kg (約 500mg/日に近づける)、 $40\sim 55\text{kg}$: 1000mg/日、 $> 55\sim 75\text{kg}$: 1500mg/日、 $> 75\text{kg}$: 2000mg/日] 及び EB [$< 40\text{kg}$: 15mg/kg (約 100mg/日に近づける)、 $40\sim 55\text{kg}$: 800mg/日、 $> 55\sim 75\text{kg}$: 1200mg/日、 $> 75\text{kg}$: 1600mg/日] の 8 週間投与後に INH 及び RFP が 18 週間投与された。第 2 群の被験者には EB を MFLX に置き換えて 17 週間投与した後にプラセボが 9 週間投与され (INH 群)、第 3 群の被験者には INH を MFLX に置き換えて 17 週間投与した後にプラセボが 9 週間投与された (EB 群)。主要評価項目は、無作為化後 18 ヶ月間の治療失敗又は再発とされた。結果：無作為割付けされた患者 1931 例のうち、per protocol (PP) 解析対象例において良好な転帰が報告された被験者は、対照群 (92%) よりも INH 群 (85%) 及び EB 群 (80%) で少なく、対照群と INH 群及び EB 群との差は、それぞれ 6.1%pt (97.5%CI ; 1.7~10.5) 及び 11.4 %pt (97.5%CI : 6.7~16.1) と対照群を支持する結果であった。mITT 解析及び感度分析のすべてにおいて、結果は一貫していた。INH 群と EB 群の固体培地と液体培地の両方における培養陰性化までの時間の対照群に対するハザード比 (HR) は 1.17~1.25 の範囲で、期間が短いことを示し、95%CI の下限はすべてのケースで 1.00 を超えた。グレード 3 又は 4 の有害事象の発現割合に差はなく、INH 群 127 例 (19%)、EB 群 111 例 (17%)、対照群 123 例 (19%) に事象が報告された。

結論：MFLX を含む 2 レジメンは、対照群と比較して細菌量の速やかな初期減少をもたらしたが、これらレジメンの主要評価項目での非劣性は示されず、検討したセッティングでは 4 ヶ月短縮レジメンの有効性は示されなか

った。

- ② Jindani A et al., High-dose rifapentine with moxifloxacin for pulmonary tuberculosis. N Engl J Med 2014;371:1599-1608 (RIFAQUIN 試験、企業文献 14) ¹⁴

Abstract (和訳)

背景：結核治療において、現在の 6 ヶ月間連日投与よりも短期でシンプルなレジメンが必要とされている。

方法：新規に診断された塗抹陽性 DS-TB 患者を、3 つのレジメンのいずれかに無作為に割付けた。対照レジメンでは、EB、INH、RFP 及び PZA を 2 ヶ月連日投与した後に、4 ヶ月間 INH 及び RFP が連日投与された。4 ヶ月レジメンでは、対照レジメンの INH を MFLX 400mg/日に置き換えて 2 ヶ月間、連日投与された後に、2 ヶ月間 MFLX 400mg 及び RPT 900 mg を週 2 回投与された。6 ヶ月レジメンでは、INH を MFLX 400mg/日に置き換えて 2 ヶ月間、連日投与された後に 4 ヶ月間 MFLX 400mg と RPT 1200 mg が週 1 回投与された。喀痰検体は定期的に顕微鏡検査と培養検査を行った。主要評価項目は治療失敗又は再発の複合エンドポイントであり、6%pt のマージン及び 90%CI で非劣性を評価した。

結果：南アフリカ、ジンバブエ、ボツワナ、ザンビアから合計 827 例の被験者が登録され、その 28%がヒト免疫不全ウイルス (HIV) の重複感染例であった。Per protocol (PP) 解析では、反応不良を示した被験者の割合は、対照群で 4.9%、6 ヶ月レジメン群で 3.2% (対照群との adjusted difference : -1.8%pt、90%CI: -6.1~2.4)、4 ヶ月レジメン群で 18.2% (対照群との adjusted difference : 13.6%pt、90% CI : 8.1~19.1) であった。mITT 解析では、対照群で 14.4%、6 ヶ月レジメン群で 13.7% (対照群との adjusted difference : 0.4%pt、90%CI: -4.7~5.6)、4 ヶ月レジメン群で 26.9% (対照群との adjusted difference : 13.1%pt、90% CI : 6.8~19.4) であった。

結論：高用量 RPT と MFLX を毎週投与する 6 ヶ月レジメンは、対照レジメンと同様に有効であった。4 ヶ月レジメンは、対照レジメンに対する非劣性は示されなかった。

- ③ Dorman SE et al., Four-Month Rifapentine Regimens with or without Moxifloxacin for Tuberculosis. N Engl J Med 2021;384:1705-1718 (ACTG A5349 第Ⅲ相試験、企業文献 8)

Abstract (和訳)

背景：RPT をベースとした治療レジメンの抗結核作用は強力で、薬剤感受性肺結核患者に対する治療期間を短縮できる可能性がある。

方法：新規に肺結核と診断された患者を対象とした非盲検、無作為化比較、第Ⅲ相試験が 13 カ国で実施され、RPT をベースとする 4 カ月治療レジメンを、RFP、INH、PZA 及び EB で構成される標準的 6 カ月レジメン（対照）として比較された（非劣性マージン：6.6%pt）。4 カ月レジメンの一つでは、RFP が RPT に置き換えられ、別の 1 レジメンでは、RFP が RPT、EB が MFLX にそれぞれ置き換えられた。有効性主要評価項目は、12 カ月時点での治癒率とされた。

結果：無作為割付け症例 2516 例中、2343 例が結核菌の培養陽性反応を示し、かつ INH、RFP、FQ に耐性がなかった〔microbiologically eligible population（微生物学的に適格な集団）：対照群 768 例、RPT-MFLX 群 791 例、RPT 群 784 例〕。このうち 194 例には HIV の重複感染があり、1703 例に胸部 X 線写真での空洞化が認められた。主要評価項目について合計 2234 例について、主要評価項目の評価が可能であった〔assessable population（評価可能集団）：対照群 726 例、RPT-MFLX 群 756 例、RPT 群 752 例〕。RPT-MFLX 併用群の対照群に対する非劣性が、微生物学的に適格な集団（不良転帰：15.5% vs 14.6%、群間差：1.0%pt、95%CI：-2.6～4.5）及び評価可能集団（11.6% vs 9.6%、群間差 2.0%pt、95%CI：-1.1 ～ 5.1）で示された。非劣性は副次解析及び感度分析においても示された。MFLX 非併用の RPT 投与の対照群に対する非劣性は、いずれの集団でも示されなかった（微生物学的に適格な集団における不良転帰：17.7% vs 14.6%、群間差：3.0%pt、95%CI：-0.6～6.6）、評価可能集団における不良転帰：14.2% vs 9.6%、群間差：4.4%pt、95%CI：1.2～7.7）。治療期間中におけるグレード 3 以上の有害事象の発現割合は、対照群で 19.3%、RPT-MFLX 群で 18.8%、RPT 群で 14.3%であった。

結論：結核の治療において、MFLX を含む RPT をベースとした 4 カ月レジメンは、標準的 6 カ月レジメンに劣ることなく有効であった。

（注）本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

<日本における臨床試験等※>

「（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」の項を参照のこと。

※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

１）Peer-reviewed journal の総説

DR-TB に対する MFLX 使用に関する過去 5 年の総説論文は 2 件あり、超多剤耐性肺結核と肺外結核（中枢神経系、粟粒結核及び骨関節結核を含む結核を除く）を含む MDR/RR-TB 患者に対する BPaLM レジメンへの期待が述べられている。

- ① Vanino E et al., Update of drug-resistant tuberculosis treatment guidelines: A turning point. *Int J Infect Dis* 2023;130S1:S12–S15 (企業文献 15) ¹⁵

Abstract (和訳)

2022 年 12 月、多剤耐性/リファンピシン耐性結核 (MDR/RR-TB) に対する新たな WHO 治療ガイドラインが発表された。主な改訂点は、2 点の推奨事項の追加である。(i) BDQ、プレトマニド、LZD (600 mg) 及び MFLX で構成される 6 カ月の治療レジメン (BPaLM) が、現在では超多剤耐性肺結核と肺外結核 (中枢神経系、粟粒結核及び骨関節結核を含む結核を除く) を含む MDR/RR-TB 患者に対する 9 カ月又はより長期 (18 カ月) のレジメンの代替として推奨されること。(ii) FQ 耐性が否定される MDR/RR-TB 患者には、より長期 (18 カ月) のレジメンではなく、9 カ月の全経口レジメンの使用が提案されること。

不耐性、薬物間相互作用、超多剤耐性結核 (XDR-TB)、広範な形態の肺外結核、又は治療失敗歴により、短期治療ができない場合、長期治療 (18 カ月) が依然として有効な選択肢である。新ガイドラインは MDR/RR-TB 治療のマイルストーンであり、より短期の全経口レジメンがより受け入れやすく、公正で、患者主体の MDR/RR-TB 管理モデルの基礎となる。しかしながら、新しい推奨事項に完全に導入する、解決すべき課題が幾つかある。なお、当該総説論文では、各レジメンの治療対象及び禁忌となる MDR/RR-TB が一覧表として示されている。

Indications/contraindications of the shorter and longer MDR/RR-TB treatment regimens, modified from [10].

Regimen	6-Month BPaLM/BPaL ^a	9-Month all-oral	Longer individualized 18-month
MDR/RR-TB	YES (BPaLM)	YES	YES when 6-month and 9-month regimens could not be used
Fluoroquinolones-susceptible	YES (BPaL only)	NO	YES when 6-month regimen could not be used
Pre-extensively DR (Fluoroquinolones resistant)	NO	NO	YES
Extensively DR-TB	YES	NO	YES
Extensive pulmonary TB	YES	YES	YES
Extrapulmonary TB	(except TB involving CNS, miliary TB and osteoarticular TB)	(except TB meningitis, miliary TB, pericardial TB and osteoarticular TB)	YES
Age <14 years	NO	YES	YES
People living with HIV	YES	YES	YES
Pregnant/breastfeeding	NO	Ethionamide-sparing regimen is recommended	YES
Exposure to any of the drugs composing the regimen for ≥30 days ^b	NO ^b	NO ^b	YES
History of cardiac disease or concomitant drugs that prolong QTc	YES (but must be monitored closely)	YES	YES
Body mass index <17	YES (but must be monitored closely)	YES	YES
Hemoglobin <8 g/dl or platelet <75,000/mm ³	YES (but prefer other regimens)	Linezolid-sparing regimen is suggested	Linezolid-sparing regimen is suggested
Pre-existing peripheral neuropathy of grade III-IV	YES (but prefer other regimens)	Linezolid-sparing regimen is suggested	Linezolid-sparing regimen is suggested

BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg) and moxifloxacin; DR-TB: drug-resistant-tuberculosis; MDR/RR-TB, multidrug-resistant/rifampicin-resistant tuberculosis.

^a When the regimen is BPaL from the start or is changed to BPaL, it can be extended to a total of 9 months (39 weeks) if sputum cultures are positive between months 4 and 6

^b When exposure is greater than 1 month, resistance to the specific drugs with such exposure must be ruled out before considering the regimen.

- ② Sun Q et al., Therapeutic Strategies for Tuberculosis: Progress and Lessons Learned. *Biomed Environ Sci*. 2024;37:1310-1323 (企業文献 16)

Abstract（和訳）

結核は依然として世界的に重大な健康問題であり、単一の感染性病原体による死因として COVID-19 に次いで 2 番目に多く、2022 年には 130 万人の結核関連死が報告されています。RFP 耐性結核（RR-TB）、多剤耐性結核（MDR-TB）、超多剤耐性結核（XDR-TB）などの薬剤耐性菌の出現により、治療効果が低下している。INH、RFP、PZA、EB 等の first-line の薬剤が結核治療の基礎となっているが、耐性菌の増加により、毒性が強く、入手が制限されることが多い second-line 薬剤の使用が必要なことがある。最近の進歩における焦点は、既存の化合物の転用と、新規の作用機序を有する新薬の開発である。第二世代の BDQ 類似体（TBAJ-587、TBAJ-876）、スダビリジン（WX-081）、DLM、プレトマニド、TBI-166（ピリファジミン）等薬剤は、耐性結核菌（Mtb）株に対して有効性を示し、有望とされている。BDQ、プレトマニド、LZD、MFLX で構成される革新的治療レジメン BPaLM は、より短期で経口薬のみの治療でより高い治癒率を実現する。リスク層別化アルゴリズムと薬物動態／薬力学研究により、症例ごとに治療期間と投与量の最適化することが可能となりつつある。免疫療法は、Mtb に対する宿主の免疫応答を強化する補完的な戦略として浮上している。ビタミン D、コルチコステロイド、非ステロイド性解熱鎮痛消炎薬（NSAID）、スタチン、メトホルミン、インターロイキンや顆粒球マクロファージコロニー刺激因子等の生物学的製剤などの薬剤が研究されている。さらに、間葉系幹細胞や免疫エフェクター細胞を含む細胞療法は、新たな治療への道を示している。これらの進歩にもかかわらず、特に COVID-19 パンデミックによりリソースと関心が削がれており、WHO の「結核終息戦略」の目標達成に対する大きな課題が残っている。継続的な研究と世界的な協力は、新規の治療戦略の開発、治療レジメンの最適化により、最終的に結核の世界的負担を軽減するために不可欠である。

2) メタアナリシス・システマティックレビュー

メタアナリシス・システマティックレビューについては、WHO ガイドライン update（2022）において、MDR/RR-TB への MFLX 及び LVFX 使用が推奨される根拠となった Ahmed らのメタアナリシス（要望書文献 3）がある。この他、MDR-TB 治療における MFLX を含むレジメンの有効性を示唆する結果となった、Ahuja ら、Wang ら、Fregonese ら、Guan と Li、He と Li の各ネットワーク・メタアナリシス（企業文献 17、19、21、22 及び 24）、MDR-TB 患者で永続的投与中止に至るリスクが低い薬剤として MFLX が位置付けられる可能性を示した Lan らのメタアナリシス（企業文献 23）、BPaLM レジメンの良好なアウトカムを示した Simanjuntak ら及び Silva らのメタアナリシス（企業文献 26 及び 27）がある。

- 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. (要望書文献 3)
(学会要望書の記載)

MFLX 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、MFLX 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。

(当該論文の Abstract)

背景: MDR-TB の治療成績は依然として良好でないため、MDR-TB 患者における治療の成功と死亡率と個々の薬剤の使用との関連性、最適な薬剤数と治療期間の推定を目的とした。

方法: 個別症例データ [individual patient data (IPD)] に対するメタアナリシス (IPD メタアナリシス) を実施するうえで、2009 年 1 月 1 日から 2016 年 4 月 30 日の間に公表された、適格となる可能性のある観察研究と実験的研究を特定するために、MEDLINE、Embase 及び Cochrane Library で検索した。また、2009 年以降に公表された MDR-TB 治療に関するすべてのシステマティックレビューの参考文献リストも検索した。少なくとも 25 例の成人 (18 歳以上) のコホートを対象とし、治療終了時のアウトカム [治療完了 (成功)、失敗又は再発] を含む結果が原著で報告されている研究を適格とした。臨床的特徴、治療及びアウトカムに関して、適格な研究からの匿名化された IPD の提供を study investigator から受けて使用した。傾向スコア (propensity score) をマッチングさせた一般化線形混合 (generalised mixed effects) ロジスティック回帰分析、又は線形回帰分析を使用して、MDR-TB 治療に現在使用されている特定の薬剤、使用薬剤数及び治療期間について、治療の成功または死亡の調整オッズ比 (OR) と調整リスク差 (RD) を計算した。

結果: 50 件の研究における 25 カ国 12,030 例の患者のうち、治療成功は 7,346 例 (61%)、治療失敗又は再発は 1,017 例 (8%) が、死亡は 1,729 例 (14%) 報告されていた。治療失敗又は再発と比較して、治療成功は LZD (調整 RD: 0.15、95%CI: 0.11~0.18、以下同順)、LVFX (0.15、0.13~0.18)、カルバペネム系 (0.14、0.06 ~ 0.21)、MFLX (0.11、0.08~0.14)、BDQ (0.10、0.05~0.14)、及び CFZ (0.06、0.01~ 0.10) の使用と正の相関関係にあった。死亡率の低下と、LZD (-0.20、-0.23~-0.16)、LVFX (-0.06、-0.09~-0.04)、MFLX (-0.07、-0.10~-0.04)、又は BDQ (-0.14、-0.19~-0.10) の使用との間には有意な関連が認められた。注射薬を一切使用しないレジメンと比較すると、アミカシン (AMK) には中

程度の有益性があったが、KM とカプレオマイシンでの転帰はそれよりも悪かった。他の薬剤では、転帰のわずかな改善、あるいは改善なしであった。in vitro 耐性であったにもかかわらず使用された場合の治療転帰は、ほとんどの薬剤で有意に悪かった。最適な有効薬剤の数は、初期治療では 5 剤、継続治療で 4 剤とみられた。これら調整分析では、シミュレートされた I2 法で調べた異質性は、特定の薬剤の推定値の約半分が高かったが、薬剤の数と期間の分析では比較的低かった。

解釈：これらのデータは観察データであるため推論には限りがあるものの、MDR-TB 治療において、LZD、later generation の FQ、BDQ、CFZ、カルバペネム系の使用による治療アウトカムは有意に良好であった。これらの結果から、この疾患の治療に対するこれら薬剤の最適な組み合わせと投与期間を確認するための試験の必要性が強調される。

以下は、以下は、企業側で追加した文献である。

- ② Ahuja SD et al., Multidrug resistant pulmonary tuberculosis treatment regimens and patient outcomes: an individual patient data meta-analysis of 9,153 patients. PLoS Med 2012;9(8):e1001300 (企業文献 17)

17

Abstract (和訳)

背景：MDR-TB の治療は、長期に及び、毒性があり、費用も高く、一般的に治療成績は不良である。IPD メタアナリシスにより、MDR-TB 治療に使用される薬剤の種類、数、投与期間が治療成績に与える影響を評価した。

方法及び結果：微生物学的に確認された MDR-TB の治療結果を報告している研究を、最近のシステマティックレビュー3 報より特定した。研究論文の著者より、臨床的特徴、実施された治療、結果を含む IPD の提供を受け調査した。治療成功の調整済みオッズの推定に、ランダム効果多変量ロジスティック回帰を使用した。32 件の観察研究から、MDR-TB 患者 9,153 例に対する適切な治療及び結果のデータが提供された。

治療の成功は、失敗/再発と比較した場合、later generation のキノロン〔調整オッズ比 (aOR) : 2.5、95%CI : 1.1~6.0、以下同順〕、オフロキサシン (OFLX) (2.5、1.6~3.9)、エチオナミド (TH) 又はプロチオナミド (1.7、1.3~2.3)、初期集中治療期での 4 剤以上の有効性が高い薬剤の使用 (2.3、1.3~3.9)、継続治療期での 3 剤以上の有効性が高い薬剤の使用 (2.7、1.7~4.1) と関連していた。治療の失敗/再発又は死亡と比較した治療成功との関連についても同様の結果が得られ、aOR は later generation のキノロンで 2.7 (95%CI : 1.7-4.3、以下同様)、OFLX で 2.3 (1.3~3.8)、TH 又はプロチオナミドで 1.7 (1.4~2.1)、初期集中治療期での 4 剤以上の有効性が高い薬剤の使用で 2.7 (1.9~3.9)、継続治療期で

の3種類以上の有効性が高い薬剤の使用で4.5(3.4~6.0)であった。
結論：本IPDメタアナリシスにおいて、MDR-TB治療の成功率と生存率の改善と、特定のFQ、TH又はプロチオナミドの使用、及び有効薬剤数の増加との関連が示された。しかしながら、MDR-TB治療の最適化には、無作為化試験の実施が急がれる。

- ③ Langendam_M et al., Adverse events in healthy individuals and MDR-TB contacts treated with anti-tuberculosis drugs potentially effective for preventing development of MDR-TB: a systematic review. PLoS One 2013;8(1):e53599 (企業文献 18) ¹⁸

Abstract (和訳)

最近のシステマティックレビューでは、MDR-TB患者との接触者に対する予防療法の有効性を支持するか否かについては、有効性の証拠が不十分であると結論付けられている。予防療法が望ましいかは、使用薬剤の有効性と有害事象の両方に依存する。MDR-TBの発症予防効果が期待される抗結核薬投与を受けた健康被験者及びMDR-TB接触者における有害事象を評価するためのシステマティックレビューを実施した。MEDLINE、EMBASE及びその他のデータベースを検索した(2011年8月)。記録の選択、データ抽出、及び研究の質の評価は2回行われた。証拠の質はGRADEアプローチにより評価された。参考文献6,901件を特定し、20件の研究が適格と判断された。健康被験者〔LVFX、MFLX、OFLX又はリファブチン(RBT)のいずれかを主に1週間服用した合計87例〕を対象とした16件の研究では、重篤な有害事象及び有害事象による治療中止はまれ(rare、それぞれ<1%及び<5%)であったが、軽度の有害事象発現はより高頻度であった。LVFXとOFLXの研究は症例数が少なく、プラセボと比較した軽度の有害事象の発現頻度増加を検証又は否定できなかった。MFLXについては、比較結果に一貫性がなかった。MDR-TB接触者の予防療法について記述した4件の研究では、被験者の58%~100%で治療中止となっていたが、悪心やめまいなどの軽度の有害事象から治療を必要とする重篤な事象に至るまでの有害事象の発現によるものであった。エビデンスの質は非常に低かった。文献数とエビデンスの質は低いものの、得られているエビデンスからは、治療開始後すぐに重篤な有害事象が発生することはまれであることが示唆される。軽度の有害事象はより高頻度で発現し、治療中断を引き起こす可能性があるため、重要となることがある。

- ④ Wang H et al., Comparative efficacy and acceptability of five anti-tubercular drugs in treatment of multidrug resistant tuberculosis: a network meta-analysis. J Clin Bioinforma 2015;5:5 (企業文献 19) ¹⁹

Abstract（和訳）

MDR-TB は、結核の重篤な形態である。MDR-TB 治療について肯定的な結果は多数報告されているが、認知された治療はない。抗結核薬の有効性と忍容性 (acceptability) をネットワーク・メタアナリシスにより評価した。無作為化比較試験のネットワーク・メタアナリシスにより、抗結核薬 5 剤 (BDQ、DLM、LVFX、メトロニダゾール、MFLX) の有効性と忍容性を比較した。論文 9 報から適切な臨床試験 11 件を、ClinicalTrials.gov から臨床試験 6 件を採用し、1472 例のデータを評価した。BDQ [対プラセボのオッズ比 (OR) : 2.69、95%CI : 1.02~7.43]、DLM (OR : 2.45、95%CI : 1.36~4.89)、MFLX (OR : 2.47、95%CI : 1.01~7.31) の有効性はプラセボと比較して有意に高かった。各抗結核薬の間では有効性に統計学的有意差は認められなかった。忍容性に関しては、各比較において統計学的有意差は認められなかった。抗結核薬 5 剤 (BDQ、DLM、LVFX、メトロニダゾール、MFLX) の有効性に関して優劣を示唆するには、エビデンスは十分でない。

- ⑤ Khan FA et al., Effectiveness and safety of standardised shorter regimens for multidrug-resistant tuberculosis: individual patient data and aggregate data meta-analyses. Eur Respir J 2017;50:1700061（企業文献 20）²⁰

Abstract（和訳）

MDR-TB に関して観察研究のデータを統合し、短期治療レジメンの有効性と安全性を評価した。公表済みの研究は医療データベースより、未公表の研究は専門家との協議で特定した。集計データメタアナリシス (aggregate data meta-analysis : AD) で治療アウトカムの頻度を推定し、second-line の注射剤、ガチフロキサシン/MFLX、プロチオナミド、CFZ、INH、PZA、EB で構成される 9~12 カ月レジメンで治療を受けた MDR-TB 患者の治療失敗に関する危険因子を IPD メタ回帰分析で特定した。5 件の研究から、MDR-TB (98.4%) 又は RR-TB (1.6%) と確定診断され second-line 薬剤の投与歴がない 1279 例から、796 例 (62.2%) を評価に含めた。治療成功例は 669/796 例 (83.0%、95%CI : 71.9~90.3) であり、IPD メタ回帰分析 (3 件の研究、n=497) において、失敗/再発は FQ 耐性 (crude OR: 46、95%CI : 8~273)、PZA 耐性 (OR : 8、95%CI : 2~38)、及び治療 2 カ月目までの培養陰性化なし (OR : 7、95%CI : 3~202) と関連していた。超多剤耐性結核 (XDR-TB) は 2 例であった。4 件の研究において、55/304 例 (18.1%) にグレード 3 又は 4 の有害事象が報告されていた。より短期のレジメンは MDR-TB 治療に有効であったが、高い治療成功率を、あまり選択されていなかった集団、プログラムの枠組み、主要構成薬剤に対する感受性検査が

ない状況に一般化するには、不確実性がある。

- ⑥ Fregonese F et al., Comparison of different treatments for isoniazid-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2018;6:265-275 (企業文献 21) ²¹

Abstract (和訳)

背景：INH 耐性で RFP 感受性 (INH-R) 結核は、最も一般的な薬剤耐性の形態であり、first-line 抗結核薬による治療における治療失敗、再発及び RFP 耐性獲得と関連している。本研究では、RFP、EB 及び PZA (この 3 剤併用を「REZ」と称する) 投与の異なる期間、FQ と 6 ヶ月以上の REZ、及びストレプトマイシン (SM) と REZ のコアレジメン投与を受けた INH-R 肺結核患者における成功率、死亡率及び RFP 耐性獲得を比較した。

方法：無作為化試験の場合は症例数によらず、コホート研究の場合は 20 例以上の症例数があれば、個々の INH-R 結核患者の治療法及び転帰が既知の研究を適格とした。2 件の関連するシステマティックレビュー、そのうちの 1 件の最新検索 (2015 年 4 月 1 日から 2016 年 2 月 10 日の間の公表論文)、及び個人的なコミュニケーションから研究を特定した。IPD は、適格とした研究の著者より入手した。IPD メタアナリシスは、傾向スコアマッチングロジスティック回帰 (propensity score matched logistic regression) を用いて実施し、調整オッズ比 (aOR)、治療成功 (治癒又は治療完了)、治療中の死亡及び RFP 耐性獲得のリスク差を推定した。様々のレジメンのアウトカムを調べ、異なる REZ 期間 (6 ヶ月以下 vs 6 ヶ月超)、REZ への FQ の上乗せ (FQ+6 ヶ月以上の REZ vs 6 ヶ月以上の REZ)、REZ への SM 上乗せ (“SM+6 ヶ月以上の RFP 及び EB 並びに 1～3 ヶ月の PZA” vs “6 ヶ月以上の REZ”) の効果を評価した。エビデンスの全体的な質は GRADE 法で評価した。

結果：57 件のコホート研究及び 17 件の無作為化試験における INH-R 結核患者 8089 例の IPD を要求し、6424 例、33 のデータセットを入手した。このうち 23 件の研究における 3923 例が、研究目的に関連したレジメンで治療を受けていた。INH の有無を問わない REZ (「(H)REZ」と称する) を連日投与する 6 ヶ月レジメンと比較して、期間を 8～9 ヶ月間に延長した場合のアウトカムは同様であったことから、以後の比較には 6 ヶ月以上の (H)REZ を使用した。6 ヶ月以上の (H)REZ への FQ 上乗せにより、治療成功率は有意に向上したが (aOR: 2.8, 95%CI: 1.1～7.3、以下同順)、死亡率 (0.7、0.4-1.1) や RFP 耐性獲得 (0.1、0.0～1.2) には有意な影響は認められなかった。6 ヶ月以上の (H)REZ と比較して、標準化された再治療レジメン (2 ヶ月の SM、3 ヶ月の PZA、8 ヶ月の INH、

RFP 及び EB) の治療成功率が有意に低かった (0.4、0.2~0.7)。ほとんどのデータが観察的性質であること、設定が多様であること、推定値が不正確であることから、評価されたすべての結果と治療レジメンのエビデンスの質は非常に低かった。

解釈：INH-R 結核患者において、6 ヶ月以上の REZ 連日投与と比較して、FQ の上乗せは治療成功率を向上させた一方で、SM の上乗せは治療成功率の低下と関連していた。しかしながら、エビデンスの質は非常に低かった。これらの結果は、重要で一般的な形態の DR-TB に対する最適な治療法を特定するための無作為化試験の実施が支持される。

- ⑦ Guan Y and Liu Y, Meta-analysis on Effectiveness and Safety of Moxifloxacin in Treatment of Multidrug Resistant Tuberculosis in Adults. *Medicine* 2020;99(25):e20648 (企業文献 22) ²²

Abstract (和訳)

背景：MFLX は、グラム陽性球菌とグラム陰性菌の両方に対する優れた抗菌活性を有する第 4 世代 FQ である。現在までに、MDR-TB 治療における MFLX の有効性と安全性を評価したメタアナリシスは実施されていない。本メタアナリシスでは、成人 MDR-TB 患者の治療における MFLX の有効性及び安全性を検討した。

方法：PubMed、Embase、Ovid、及び Google Scholar database のデータベースで、2019 年 8 月までに確定された論文について適格性を調べた。評価対象の試験は、厳密な選択基準〔臨床診断基準によって確認された MDR-TB (INH 及び RFP に耐性で first-line 2 剤以上)〕に準じて選択した。研究デザインは、後ろ向き研究、無作為化比較試験、または前向きコホート研究に限定し、対照群は他の薬剤による治療、又は MFLX なしの治療とした。統計解析は、RevMan 5.3 ソフトウェアで行った。

結果：最終的に、8 件の研究における合計 1447 例を、システマティックレビュー及びメタアナリシスの対象とした。MFLX レジメンでは、LVFX 又は従来の治療法と比較して、治療成功率が有意に向上していた〔オッズ比 (OR) : 1.94、95%CI : 1.16~3.25、P=0.01〕。両群間で、喀痰培養の陰性化率に有意差は認められなかった (OR : 1.15、95%CI : 0.82~1.60、P=0.43)。更に、MFLX を含むレジメンと対照群の間で、胃腸障害 (OR : 1.28、95%CI : 0.98~1.68、P=0.05)、肝毒性 (OR : 0.91、95%CI : 0.64~1.30、P=0.6)、皮膚障害 (OR : 1.11、95%CI : 0.74~1.67、P=0.62)、および視力障害 (OR : 1.47、95%CI : 0.74~2.89、P=0.27) のリスク増加に有意差は認められなかった。

結論：メタアナリシスにより、推奨される治療法への MFLX の追加は、有害事象が増加することなく、MDR-TB 治療成功率を大幅に向上させるこ

とが示された。

- ⑧ Lan Z et al. Drug-associated adverse events in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: an individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2020;8:383-394 (企業文献 23) ²³

Abstract (和訳)

背景：MDR-TB 治療には、複数の second-line 薬剤を組み合わせた長期治療が必要である。これら薬剤は、難聴などの重篤な病状を引き起こしうる多くの有害事象と関連しており、死に至ることもある。様々な抗結核薬に伴う有害事象の絶対的及び相対的頻度を推定し、最適な治療レジメンを選択する上で、臨床医にとって有用な情報と結核プログラムを提供することを目的として本研究を行った。

方法：抗結核薬の投与中止に至った有害事象を報告した研究から得られた IPD を用いてメタアナリシスを行った。MDR-TB の治療とアウトカムに関して先行実施したメタアナリシスのために構築したデータベースを使用した。当該メタアナリシスでは、2009 年 1 月 1 日から 2015 年 8 月 31 日 (2016 年 4 月 15 日更新) の公表論文に対するシステマティックレビューを行い、著者に個別症例レベルの情報を求めた。また、本メタアナリシスでは、2018 年の WHO の公募に応じて個別症例レベルのデータを提供する研究も検討した。頻度に対するメタアナリシス及び arm-based ネットワーク・メタアナリシスにより、各抗結核薬の有害事象の発現頻度を推定した。

結果：MDR-TB 治療に関する最新の IPD メタアナリシスから得られた 50 件を含む 58 件の研究が特定された。このうち 35 件の研究における 9178 例が解析に含まれた。メタアナリシスの結果、永続的な投与中止に繋がる有害事象の発現リスクが低い薬剤は、LVFX (1.3%、95%CI : 0.3~5.0、以下同順)、MFLX (2.9%、1.6~5.0)、BDQ (1.7%、0.7~4.2)、及び CFZ (1.6%、0.5~5.3) であった。永続的な投与中止に繋がる有害事象の発現頻度が比較的高かった薬剤は、second-line 注射薬 3 剤 (AMK : 10.2%、6.3~16.0、KM : 7.5%、4.6~11.9、カプレオマイシン : 8.2%、6.3~10.7、アミノサリチル酸 (PAS) : 11.6%、7.1~18.3、LZD : 14.1%、9.9~19.6) であった。研究の選択におけるバイアスのリスクは、対象とした研究と除外した研究の間に重要な差がなかったため、低いと判断された。解析したほとんどのアウトカムについて、研究間の変動が有意であった。

解釈：FQ、CFZ 及び BDQ では、永続的な投与中止に繋がる有害事象の発現頻度が最も低かった。これに対し、second-line の PAS、LZD で発現頻度は最も高かった。これらの結果から、MDR-TB 治療を受けている患者

において、有害事象の注意深い観察が重要であることを示唆される。また、MDR-TB 患者の治療自体による病的な状態を低減するために、より安全で忍容性の高い薬剤が早急に必要であることが強調される。

- ⑨ He Y and Li X, The treatment effect of Levofloxacin, Moxifloxacin, and Gatifloxacin contained in the conventional therapy regimen for pulmonary tuberculosis Systematic review and network meta-analysis. Medicine (2022) 101(38):e30412 (企業文献 24) ²⁴

Abstract (和訳)

背景：結核は、世界の公衆衛生にとって大きな脅威である深刻な伝染病の一つである。肺結核に対する従来療法(conventional therapy: CT)に LVFX、MFLX、ガチフロキサシンを含めた場合の治療効果を検討する。

方法：Medline、PubMed、Embase、Cochrane Library で、"Levofloxacin"、"Moxifloxacin"、"Gatifloxacin" 及び"tuberculosis"等のキーワードにより、1992 年 6 月から 2017 年までの報告を検索した。選択・除外基準に従って、2 名の研究者が独立して文献のスクリーニングを行い、データを抽出して、含める研究の質を評価した。Cochrane システムは RevMan5.2 で評価し、ネットワーク・メタアナリシスを Stata 15 で実施した。

結果：合計 891 件の研究から、6565 例の患者が対象とされた。ネットワーク・メタアナリシスの結果、spectrum 培養陰性化において MFLX+CT は CT より優れていた。治療成功率において、LVFX+CT 及び MFLX+CT は CT より優れていた。有害事象に関して、LVFX+CT は CT よりも極めて安全な結果であったが、MFLX+CT では CT より有害事象が多く発現していた。

結論：LVFX、MFLX 及びガチフロキサシンは、CT 療法と比較して、spectrum 培養陰性化、治療成功率、有害事象においてそれぞれ異なる優位性を有する。したがって、これらキノロンを組み合わせることは結核の臨床治療において重要である。

- ⑩ Wu Y et al. Bedaquiline and Linezolid improve anti-TB treatment outcome in drug-resistant TB patients with HIV: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res 2022;182:106336 (企業文献 25) ²⁵

Abstract (和訳)

目的：複数の化学療法レジメンの比較により、second-line の結核治療の効果を評価し、DR-TB の HIV 患者における臨床的ベネフィットを最大化できる薬剤を特定することで、エビデンスに基づく実践の根拠を提供すること。

方法: 2010 年以降に英論文として公表された研究について、3 つの電子データベース (PubMed、Web of Science、Cochrane) を検索した。ランダム効果モデルを使用して、治療アウトカムの統合結果を推定した。強力な多剤併用療法 (ART)、ベースラインの CD4 T 細胞数、治療レジメン、薬剤耐性プロファイル等の考えられる要因に基づく部分集団解析も実施し、良好な結果の要因を評価した。アウトカムは治療の成功率と死亡率とした。

結果: 38 件の研究、40 コホート、9279 例の患者が対象となった。DR-TB と HIV の同時感染患者における治療成功率、死亡率、治療失敗率、デフォルト率 (2 ヶ月以上続く治療中断) はそれぞれ 57.5% (95%CI : 53.1~61.9)、21% (95%CI : 17.8~24.6)、4.8% (95%CI : 3.5~6.5)、10.7% (95%CI : 8.7~13.1) であった。部分集団解析では、BDQ と LZD をベースとしたレジメン、及び 2 剤以上のグループ A 薬剤が、より高い治療成功率と関連していることが示された。また、ベースラインでの CD4 T 細胞数が高いことも、高い治療成功率と相関していた。

結論: 結核治療のアウトカムが最適といえないことから、HIV 感染率の高い状況では、有効な薬剤の適用を拡大し、より優れた治療レジメンとする必要がある。BDQ 及び LZD をベースとした経口療法と早期 ART は、特に XDR-TB の HIV 患者において、より高い治療成功率に貢献する可能性がある。対象とした研究はすべて観察研究であったことを踏まえると、DR-TB の HIV 患者に対する最適な治療法を更に検討する質の高い研究の必要性が強調される。

- ⑪ Simanjuntak AM et al., Efficacy of pretomanid-containing regimens for drug-resistant tuberculosis: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. Narra J. 2023;3:e402 (企業文献 26) ²⁶

Abstract (和訳)

DR-TB 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 WHO から表明されている。WHO は、2022 年に MDR-TB に対する BP_aLM (BDQ、プレトマニド、LZD、MFLX) 6 ヶ月レジメンを含めるガイドラインの改訂を行った。しかしながら、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適格基準により、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 “pretomanid” と “tuberculosis” 又はその代替語を使用した。無作為化臨床試験用の RoB2 Cochrane risk-of-bias ツールを使用し、

データを個別に抽出し、データの質を評価した。オッズ比（OR）と異質性検定を使用し、OR と Forest plot で結果を提示した。最終解析には合計 4 件の研究における 237 例の患者が含まれ、204 例（86%）が良好なアウトカム（治癒）を示し、33 例（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）及び BPaLM/BPaL（OR:41.67、95%CI: 8.86～196.73）のレジメンは、良好なアウトカム（治癒）と関連していた。このメタアナリシスは、プレトマニドを含むレジメン及び BPaLM/BPaL レジメンが DR-TB 患者における良好なアウトカムの可能性を高めることを示唆している。

- ⑫ Silva DR et al. Bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM) for multidrug- or rifampin-resistant tuberculosis: a systematic review. J Bras Pneumol. 2024;50(6):e20240295（企業文献 27）²⁷

Abstract（和訳）

目的：MDR/RR-TB 患者における BDQ、プレトマニド、LZD、MFLX（BPaLM）6 ヶ月レジメンと標準療法を比較したエビデンスを評価すること。

方法：MDR/RR-TB 患者における BPaLM レジメンと標準治療を比較した臨床試験のシステマティックレビューであり、主要評価項目を不良転帰（死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能又は再発の複合エンドポイント）であり、副次評価項目には有害事象と重篤な有害事象を含めた。MEDLINE、EMBASE、Google Scholar、LILACS、ClinicalTrials.gov データベースを運用開始から 2024 年 1 月 31 日まで検索し、言語や出版年による制限は設定しなかった。バイアスのリスクは、Cochrane の risk-of-bias 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た。

結果：合計 3,668 件の研究が検索されたが、適格基準を満たした研究は 1 件の無作為化試験のみであった。MDR/RR-TB 患者において、BPaLM レジメンは標準治療と比較して、不良転帰〔複合エンドポイント、治療必要数（NNT）: 7〕、早期治療中止（NNT: 8）、有害事象及び治療中止（NNT = 12）、及び重篤な有害事象（NNT = 5）のリスクを低減した。

結論：MDR/RR-TB 患者における BPaLM レジメンの使用に関するこのシステマティックレビューでは、1 件の研究しか含まれなかったが、BPaLM は標準治療よりも有効であり、安全性プロファイルが優れていることが示された。MDR/RR-TB の治療に関するガイドラインへの大きな影響を与えるものとみられる。

（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>

海外における教科書については、Goldman Cecil Medicine 27th edition (2024)、Harrison's Principle of Internal Medicine 21st edition (2022)、Oxford Textbook of Medicine 6th edition (2020)及び Essential Tuberculosis, Springer (2021)の4書について、関連箇所の和訳を記述する。

Goldman Cecil Medicine (2024) では、INH 耐性結核に対する MFLX 又は LVFX のいずれかを含む 4 剤 6 ヶ月レジメン、MDR-TB に対する MFLX 又は LVFX のいずれかを含む 15～21 ヶ月レジメン（初期 5～7 ヶ月間は 5 剤、その後 4 剤）、超多剤耐性結核（XDR-TB）に対する MFLX を含む 9～12 ヶ月レジメン（初期 4～6 ヶ月は 7 剤、その後 4 剤）が紹介されている。

Harrison's Principle of Internal Medicine (2022) では、MDR/RR-TB に対する MFLX 又は LVFX のいずれかを含む 18～20 ヶ月の長期レジメン（培養陰性化後 15～17 ヶ月レジメン）、BDQ を含む短期レジメン（9～12 ヶ月、初期 4～6 ヶ月は MFLX 又は LVFX のいずれかを含む 7 剤レジメン）が紹介され、MDR-TB に対する BPaL、BPaMZ についても言及されている。

Oxford Textbook of Medicine では、MFLX 及び LVFX の新規 FQ は second-line 薬剤の中では有効性が高く、MDR-TB 治療に残しておくべき薬剤との見解が述べられている。MDR-TB に対する FQ を含むレジメンとしては “Bangladesh regimen” による 9 ヶ月短期治療の高い治癒率が紹介されている。

Essential Tuberculosis, Springer (2021)では、“Bangladesh regimen”を検討したコホート試験や、STREAM 試験（要望書文献 11）成績の紹介や、STREAM 試験成績に基づいた MDR/RR-TB 患者に対する BDQ を含む 9～12 ヶ月の短期レジメンが紹介されている。

このように、現在の教科書で記述されている MDR-TB 治療レジメンとして、BDQ を含む 9～12 ヶ月の短期レジメンが挙げられる。

- 1) Goldman Cecil Medicine 27th edition (2024), pp.2031-2044. “299 Tuberculosis” (企業文献 6)

同書において、以下の記載がある。

- Active Pulmonary Tuberculosis

薬剤感受性結核（DS-TB）に対してリファペンチン（RPT）、MFLX、INH 及び PZA による 4 ヶ月治療は、RFP、INH、PZA 及び EB による 6 ヶ月治療と同様に良好な治療効果を示した。（Dorman, SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1708）・・・（中略）・・・強化治療期において LZD 600mg/日、MFLX 400mg/日又は LVFX 750mg/日を、EB 禁忌の場合に EB の代替、INH の有効性又は抵抗性のために使用できない成人患者の治療を通じての代替療法に用いる専門医もいる。

- Drug-Resistant Tuberculosis

INH のみに対する耐性の結核は早期に特定され適切に対処される際

には治療効果に影響を及ぼさない。INH のみに耐性の結核患者に対しては、INH を中止し、MFLX 又は LVFX に感受性がある場合は MFLX 400mg/日又は LVFX 750mg/日の経口投与と置き換え、RFP、EB 及び PZA を含めた 6 ヶ月治療とする (Fregonese F et al., Lancet Respir Med 2018;6: 265-275)。

多剤耐性結核 (MDR-TB) は、少なくとも INH 及び RFP に耐性を有する場合と定義され、MDR-TB 専門医の支援下で治療される。認識されず、適切に治療されない場合のアウトカムは不良となる。薬剤感受性検査に基づき、経口薬のみで治療することは可能であり、医師の指導下で培養陰性化後の全体で 15～21 ヶ月の治療 (5～7 ヶ月間の強化治療を 5 剤、その後の継続治療を 4 剤) を行う (Mok J et al., Lancet 2022;400:1522–1530、Esmail A et al., Am J Respir Crit Care 2022;205:1214-1227)。医師の指導下での経口薬の選択肢として、MFLX 又は LVFX、BDQ、LZD、CFZ 及びサイクロセリン (CS) がある。

超多剤耐性結核 (XDR-TB) は MDR-TB の subset であり、少なくとも INH、RFP、FQ1 剤、及び second-line の注射薬 (AMK 又は SM) 1 剤に対する耐性を合わせ持つ。Pre-XDR-TB は、MDR-TB と XDR-TB の中間段階であり、FQ1 剤又は second-line 注射薬のいずれかに対する感受性が残っている。XDR-TB 及び pre-XDR-TB に対する治療は MDR-TB と同様であり、原則、培養陰性化後の総治療期間は 15～24 ヶ月であり、XDR-TB の治療には専門医の支援が必要である。超多剤耐性結核 (XDR-TB) に対する総治療期間 9～12 ヶ月の短縮レジメンは、7 剤 (MFLX、KM、TH、CFZ、高用量 INH、PZA、EB) による 4～6 ヶ月治療後、4 剤 (MFLX、CFZ、PZA、EB) による 5～6 ヶ月治療である (Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213、Du Y et al., Clin Infect Dis 2020;71:1047)。有望な 6 ヶ月レジメンとして、BDQ [400mg/日 2 週間経口投与後に 200mg 週 3 回 24 週間投与 (合計 26 週間投与)]、プレトマニド (200mg/日 26 週間経口投与) 及び LZD (1200mg/日 26 週間経口投与、副作用発現の場合は 600mg/日、骨髄抑制、末梢神経障害又は視神経障害の場合は 300mg/日に減量) について、MDR-TB 及び XDR-TB の患者における良好な治療効果が示されている。

- 2) Harrison's Principle of Internal Medicine 21th edition (2022), on-line version, "Chapter 178: Tuberculosis" (企業文献 7)

同書において、以下の記載がある。

- Drug susceptibility testing:

RR-TB とみられた際には、INH 及び主たる second-line 抗結核薬（特に FQ、注射剤）に対する迅速な感受性検査が、適切な治療レジメンの選択に重要である。

- **Treatment of tuberculosis:**

有効性及び忍容性が低めであることから、second-line 抗結核薬の幾つかは MDR-TB 治療にしか使用されない。従来、これら薬剤は標準的アプローチでの使用を促すために多様なクラス分けが行われてきた。直近の MDR-TB に関する WHO ガイダンスでは、18～20 ヶ月レジメンを症例ごとに決定するために、3 つのカテゴリーに薬剤群を定めており、グループ A には 3 クラスの薬剤（FQ : LVFX 及び MFLX、オキサゾリドノン系の LZD、最近導入されたジアリルキノリン系の BDQ）が含まれる。

- **Regimens**

過去 10 年間に、FQ（MFLX を EB 又は INH の代替、又はガチフロキサシンを EB の代替）を使用して治療期間を 4 ヶ月に短縮する研究が幾つか実施された。主な知見として、FQ を含む 4 ヶ月短縮レジメンでは、RFP を含む標準的 6 ヶ月レジメンよりも 18 ヶ月再発率が有意に高くなること、FQ を含むレジメンでは有害事象が減少することなく、全死亡率および結核関連死亡率に違いがないことが示されている。したがって、FQ を含む 4 ヶ月短縮レジメンは推奨されていない。しかしながら、最近の結核試験コンソーシアム研究 31/エイズ臨床試験グループ A5349（試験 31/A5349）では、INH、PZA、RPT 1200mg/日及び MFLX 400mg/日の 4 ヶ月間連日投与レジメンの、標準的 6 ヶ月レジメンに対する非劣性が示され、有害事象プロファイルも同様であることが示された（Dormnn SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1718）。このことから、2021 年初めには、特に FQ 耐性防止のための厳格な抗菌薬管理の確保、及び RPT が広く使用されることを前提として、当該オプションが従来標準治療に対する代替手段として、WHO により考慮されることとなった。

- **Drug -resistant TB**

- **RR-, MDR-TB**

最近の開発には、世界中で治療を受けた患者の個別のデータセットの蓄積、2 つの無作為化比較第Ⅲ相臨床試験（9 ヶ月の短期多剤耐性結核レジメンと従前の最適化された WHO-background レジメンを比較した STREAM ステージ 1 試験、及びプラセボを追加した従前の WHO-background レジメンに新薬デラマニド（DLM）又はプラセボの上乗せ投与を比較する大塚製薬の第 3 相試験 213）の公表成績、経口薬 3 剤（BDQ、プレトマニド、LZD）

で構成されるレジメンに高度薬剤耐性症例を登録した非盲検、単群試験の公表成績、及び BDQ 含有全経口短期レジメンの大規模使用成績に関する南アフリカのプログラムデータの評価が含まれる。これらの情報の評価に基づき、INH 耐性がない又は不明な多剤耐性結核（MDR-TB）及びその他の RFP 耐性結核（RR-TB）のすべてに対する治療に関する WHO ガイダンスが更新された。その結果として、現在、WHO は以下の 2 アプローチを推奨している。

- (1) WHO の薬剤選択優先順位 (Table 178-4) に従い、合理的なアプローチのもと、最適な経口薬の組み合わせを症例ごとに設定する 18～20 ヶ月（又は培養陰性化後 15～17 ヶ月）の長期レジメン
- (2) BDQ を含む短期（9～12 ヶ月）の全経口レジメン

TABLE 178-4
Groups of Drugs Recommended for Use in Longer MDR-TB Regimens and Approach to the Design of a Longer Regimen for Adults and Children

GROUP	DRUG
Group A: Drugs to be prioritized and included in all regimens, unless they cannot be used	Levofloxacin or moxifloxacin
	Bedaquiline
	Linezolid
Group B: Drugs to be added in all regimens, unless they cannot be used	Clofazimine
	Cycloserine or terizidone
Group C: Drugs to be used to complete the regimen and when drugs from groups A and B cannot be used	Ethambutol
	Delamanid
	Pyrazinamide
	Imipenem-cilastatin or meropenem
	Amikacin or streptomycin
	Ethionamide or prothionamide
	p-Aminosalicylic acid

これらの推奨は、新たなデータに基づいて変更されることはあるが、全経口レジメンが現在は好ましい選択とされている。短期又は長期レジメンは、疾患の重症度、薬物耐性パターンの知識、過去の治療歴の評価に基づいて選択される。

- LONGER MDR-TB REGIMEN

- （和訳）

感染株に追加耐性（例えば、FQ 耐性）がある、又は想定される多剤耐性又は RFP 耐性の結核患者、重度の肺疾患又は肺外疾患を有する患者、又は second-line の薬剤による治療歴のある患者

では、より長期のレジメンが推奨される。成人及び小児に対する長期レジメンにおける WHO の薬剤優先順位は Table 178-4 のとおりである。レジメンは可能な限り、グループ A の薬剤すべてと 1 つ以上のグループ B 薬剤で構成される。BDQ と LZD は、可能な限り、すべての患者で FQ (LVFX 又は MFLX) との併用が推奨される。CFZ と CS (グループ B) の 2 剤が、グループ A 薬剤への追加が推奨される。グループ C の薬剤は、使用できないグループ A 及び B の薬剤との置換が可能であり、薬剤感受性試験、集団における薬剤耐性レベル、患者のこれらの薬剤の以前の使用歴、および潜在的な不耐性または毒性に基づいて選択される必要がある。注射剤 (AMK、SM、カルバペネム等) は、使用上の不便さとアミノグリコシドの毒性のため、優先順位が低いことから、より短期の治療が不適な最も重篤な症例であっても、完全経口療法が第一選択であり、最も望ましい。

SHORTER MDR-TB REGIMEN

広範囲の肺疾患又は重度の肺外疾患、及び second-line 薬剤の治療歴のいずれもなく、FQ 耐性感染株でない MDR/RR-TB 患者には、BDQ を含む短期の全経口レジメンが推奨される。2019 年の南アフリカにおける WHO の観察プログラムデータでは、広範囲の肺疾患または重度の肺外疾患、及び second-line 薬剤の治療歴のいずれもなく、FQ 耐性感染株でない患者 (HIV 感染者を含む) 患者において、BDQ 6 ヶ月投与と共に LVFX 又は MFLX、TH、EB、PZA、高用量 INH (10~15 mg/kg/日)、CFZ を 4~6 ヶ月間投与し、その後 LVFX (又は MFLX)、CFZ、PZA 及び EB を 5 ヶ月間投与する全経口レジメンは、毒性が低く、従来の標準化された注射剤を含むレジメンよりも転帰が良好であることが示された。したがって、WHO は、当該レジメンの採用と、従来推奨していた注射剤を含む短縮レジメンの段階的な廃止を推奨している。また、WHO は、注射剤を BDQ 以外の薬剤に置き換える短縮レジメンのいかなる修正も、研究条件下での運用として試行されるべきであり、安全性、忍容性及び有効性に関するエビデンスが得られるまでは、大規模なプログラムに採用されるべきではないとしている。

.....

BDQ、新規ニトロイミダゾール化合物プレトマニド及び LZD からなる新規治療レジメン (BPAL) について、南アフリカの Global Alliance for TB Drug Development により、FQ 又は second-line 注射薬への耐性菌の多剤耐性結核、治療不耐性、又は治療失敗の患者 109 例を登録した非盲検、単群試験が実施された。6 ヶ月の治

療後における治癒率は 90%であり、主たる LZD 毒性の末梢神経障害（81%）及び骨髄抑制（48%）は、減量又は投薬中断で管理可能であった。これらの結果に基づき、FDA は 2019 年 8 月に “Limited Population Pathway for Antibacterial and Antifungal Drugs (LPAD pathway)” で、FQ 又は second-line 注射薬に対する追加耐性を有する多剤耐性結核、治療不耐性、又は治療失敗の患者集団に対する治療を目的とする 3 剤全て経口薬の 6 ヶ月治療レジメンの構成要素として、プレトマニドを新規承認した。1 件の臨床試験で高い有効性が示され、FDA が承認した治療であるものの、WHO は、2019 年後半に、この新規 6～9 ヶ月レジメンについて安全性と有効性に関する詳細情報が得られるまで研究的条件下での運用的使用、あるいは治療困難な個別の症例に対する最終手段としての使用を提案した。2021 年に報告された新たな用量盲検試験では、LZD を減量（1200 mg/日から 600 mg/日）又は投与期間を短縮（6 ヶ月から 2 ヶ月）した BPaL レジメンが安全であることが示唆された。Global Alliance は、BDQ、プレトマニド、MFLX、PZA からなる別のレジメン（BPaMZ）を検討し、後期第 II 相試験では、多剤耐性結核患者における培養陰性は、標準レジメンで治療された薬剤感受性結核患者よりも 3 倍速やかに、治療後 8 週間以内に達成された。BPaMZ レジメンは現在、多剤耐性と薬剤感受性結核の両方において治療期間をそれぞれ 6 ヶ月及び 4 ヶ月に短縮することを目指して試験中であり、結果は 2021 年後半に発表される予定である。

3) Oxford Textbook of Medicine 6th edition (2020), on-line version, “8.6.26 Tuberculosis”（企業文献 28）²⁸

同書において、以下の記載がある。

- Treatment:

薬剤感受性結核（DS-TB） - INH と RFP（及び最初の 8 週間は他の抗結核薬）の併用療法は、極めて有効である。治療は通常 1 日 1 回であるが、週 2 回の頻度でも実施可能である。服薬遵守の改善と不良なアウトカム回避のための主たる治療法は、直接観察療法と固定用量配合錠の使用の 2 つである。現在の短期併用化学療法は、骨結核と中枢神経系結核を除き、6 ヶ月で治癒をもたらす。骨結核と中枢神経系結核の治癒には 12 ヶ月を要する。Second-line の薬剤は通常効果が低い、毒性が強い、入手しにくいといった点があり、薬剤耐性結核（DR-TB）治療向けに残しておくべきである。

薬剤耐性結核（DR-TB） - 薬剤耐性菌の感染（原発性又は「新規」の薬剤耐性）、及び無効な治療（二次的な、又は「先行治療がある」

薬剤耐性) による薬剤耐性菌の選択の両方によって、この重大な問題が発生する。多剤耐性結核 (MDR-TB) は、少なくとも RFP と INH への耐性があることと定義される。70 カ国以上で報告されている超多剤耐性結核 (XDR-TB) は、多剤耐性に加えて FQ と少なくとも 1 剤の second-line 注射薬 (カプレオマイシン、AMK 又は KM) に耐性があることと定義される。DR-TB の患者は、治療計画が複雑で死亡に至るリスクが高いため、結核専門医が管理する必要がある。

- **Treatment of active tuberculosis**

- **Antituberculosis drug**

抗結核薬は first-line と second-line に分類される。first-line の薬剤は広く入手可能で、結核の治療に日常的に使用されているが、second-line の薬剤は一般に効力が低く、毒性が高く、入手しにくい。例外として、MFLX や LVFX 等の新規 FQ は、*M.tuberculosis* に対する優れた活性がある。しかしながら、標準治療への MFLX の追加による、結核治療期間の短縮は示されていない。second-line の薬剤は、DR-TB の治療に使用される。

- **Treatment of multidrug-resistant tuberculosis**

DR-TB 患者は、結核の専門医によって管理されるべきである。MDR-TB に対して効果的な治療を行い、治癒を図るためには、first-line よりも効果が低い、毒性が高い、又は両方の欠点がある second-line の薬剤を含めた併用療法を使用する必要がある。近年、7 種類の抗結核薬によるいわゆる “Bangladesh regimen” による 9 カ月短期治療による MDR-TB に対する高い治癒率が示されている。

4) Essential Tuberculosis, Springer (2021) (企業文献 29) ²⁹

同書において、以下の記載がある。

Part IV: Treatment of Tuberculosis

- 12. Rationale for anti-tuberculosis chemotherapy

12.5 Bacterial and sterilizing activity of anti-tuberculosis drugs

重要度の高い順から、INH (治療初期において最も殺菌効果の高い薬剤)、RFP、FQ、カルバペネム系、LZD、BDQ、DLM、注射剤、及び、重要度は低くなるものの TH 及びプロチオナミドが挙げられる。レジメンの殺菌効果の評価に係る方法論として、早期殺菌効果 (Early Bactericidal Activity: EBA) の評価、喀痰塗抹標本陰性化までの時間、および喀痰塗抹標本陰性化率がある。

Box 12.1 Features of drugs used to treat drug-resistant TB

Drugs	Bactericidal	Sterilizing	Resistance prevention
Group A			
Fluoroquinolones (levofloxacin/moxifloxacin)	+++	+++	+++
Bedaquiline	+++	+++?	+++
Linezolid	+++	+++?	+++
Other drugs			
Carbapenems (imipenem-cilastatin/meropenem)	+++?	+++?	+++?
Clofazimine	+ / ++	+++	+++
Cycloserine	+	+?	+++
Delamanid	+++	+++?	+++
High-dose isoniazid	+ / ++ / +++	+	+++
Injectables (amikacin/kanamycin ^a /capreomycin ^a)	++ / +++	- / +	+++
P-aminosalicylic acid	- / +	- / +?	+++
Prothionamide/ethionamide	+ / ++	+?	+++
Pyrazinamide	+	+++	+
TB tuberculosis			
^a No more recommended			

Box 12.2 Activity and toxicity of anti-tuberculosis drugs

Bactericidal activity	Sterilizing activity	Prevention of resistance	Toxicity
<i>High</i>	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>Low</i>
Isoniazid	Rifampicin	Rifampicin	Ethambutol
Rifampicin	Pyrazinamide	Isoniazid	Rifampicin
Levofloxacin/moxifloxacin	Levofloxacin/moxifloxacin	Ethambutol	Isoniazide
		Linezolid	Levofloxacin/moxifloxacin
		Bedaquiline	Moxifloxacin
		Delamanid	Bedaquiline
		Meropenem	Delamanid
			Meropenem
<i>Moderate</i>	<i>Moderate</i>	<i>Moderate</i>	<i>Moderate</i>
Injectables	Linezolid	Injectables	Pyrazinamide
Linezolid	Clofazimine	Levofloxacin/moxifloxacin	Linezolid
Bedaquiline	Bedaquiline	Moxifloxacin	
Delamanid	Delamanid	Ethionamide	
Meropenem	Meropenem	Cycloserine	
		P-aminosalicylic acid	
		Clofazimine	
<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Low</i>
Ethionamide		Pyrazinamide	Rest
Clofazimine			
Pyrazinamide			

• 13. Anti-tuberculosis drugs and adverse events,

13.3.5 Levofloxacin/moxifloxacin

FQ は通常忍容性が高いものの、重篤な副作用として QTc 間隔（心拍数補正後の QT 間隔）の延長があり、高齢者、女性及び徐脈のある患者ではリスクが高くなる。QTc > 500ms の場合（正常な QTc : < 440ms）、突然心臓死のリスクを高める心室頻拍の一種である Torsades de Pointes 等、致命的な不整脈が発生することがある。QTc 間隔延長及び、それに伴う不整脈のリスクは、MFLX (8.3%) と比較して LVFX (5.1%) の方が低いようであることから、決定的な違いではないものの、高リスク患者の MDR レジメンでは LVFX が好まれることがある（Gorelik E et al., Drug Saf 2019;42:529-538、Khan F et al. Expert Opin Drug Saf 2018;17:1029-1039）。

QTc 間隔 > 500ms の場合の管理には、QTc 間隔を延長する薬剤の中止又は減量（臨床的に適切な場合）、及びヘモグロビン、カリウム、カルシウム、マグネシウムの不均衡の是正が含まれる。

Box 13.2 Management of adverse effects of second-line anti-TB drugs

- QTc prolongation due to quinolones, clofazimine, bedaquiline, and delamanid
 - Baseline QTc should not exceed 450 ms when a combination of these drugs is started
 - Weekly ECG is recommended
 - When QTc is >500 ms, these drugs should be ceased
 - Moxifloxacin can be replaced by levofloxacin to reduce the risk
- Linezolid induced polyneuropathy and optic neuritis
 - Prompt cessation of linezolid is required if complaints related to PNP are reported
 - If an electromyography shows no linezolid induced polyneuropathy, and if possible, linezolid can be restarted at a lower dose
 - Prompt and permanent cessation of linezolid is required if visual abnormalities are detected
- Psychiatric adverse effects due to cycloserine or terizidone
 - Prompt and permanent cessation of cycloserine/terizidone is required when symptoms of psychosis, depression, and suicidal ideations are observed

• 14. Treatment of drug-sustainable tuberculosis

14.2 Objectives of tuberculosis therapy

抗結核治療（維持期又は殺菌期）終了後の永続的な治癒と再発防止には、持続性、休眠性、又は断続的な活動性がある桿菌に対する抗菌薬が必要である。抗菌薬の使用は治療期間短縮をもたらし、再発率に影響する（Jindani A et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1348-1354、Mitchison DA et al., *Front Biosci* 2004;9:1059-1072）。抗結核薬として、RFP、PZA 等がある。Second-line の薬剤として、LVFX/MFLX、LZD、CFZ、BDQ、DLM 等がある（Caminero JA et al., *Tuberculosis (ERS monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society;2018:p152-178)

14.3 Recommended treatment regimens for drug-susceptible tuberculosis

Table 14.1 Anti-TB drug classification, according to the desirable characteristics

Table 14.1 Anti-TB drug classification, according to the desirable characteristics

Activity	Prevention of resistance	Bactericidal activity	Sterilizing activity	Toxicity	
High	Rifampicin Isoniazid Ethambutol	Isoniazid Rifampicin Lfx/Mfx	Rifampicin Pyrazinamide Mfx/Lfx	Ethambutol Rifampicin Isoniazid Fluoroquinolones ^a	Low
Moderate	Injectables Fluoroquinolones Ethionamide/Prothionamide Cycloserine PAS Linezolid (?)	Injectables Linezolid Bedaquiline Delamanid Carbapenems	Linezolid Bedaquiline Delamanid	Bedaquiline Delamanid Pyrazinamide Linezolid	Moderate
LOW	Pyrazinamide	Ethionamide Pyrazinamide	Clofazimine	Injectables ^b Others	HIGH

^aFluoroquinolones includes: levofloxacin, and moxifloxacin; FQ fluoroquinolone. Reproduced from with permission. Caminero JA, Scardigli A, van der Werf T, et al. Treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, et al., eds. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield, European Respiratory Society, 2018; pp. 152–178 [<https://doi.org/10.1183/2312508X.10021417>]

^bInjectables, includes amikacin and streptomycin

14.7 Shortened regimen in drug-susceptible tuberculosis

結核研究のほとんどは、主に DR-TB に焦点を当ててきた。従来、多くの臨床試験では、4 ヶ月治療における EB 又は INH の代替としての FQ（MFLX またはガチフロキサシン）使用に焦点を当ててきた。これらの試験では、標準的な 6 ヶ月レジメンと比較して再発率の驚くほどの増加が示されている（Grace AG et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2019;12:CD012918）。しかしながら、細菌量が少ない患者では、

4 ヶ月レジメンで十分なことがある。現在の臨床研究では、殺菌活性が高く、治療レジメン短縮の可能性が示されていることを根拠として、高用量 RFP 又はリファペンチン (RPT) 等、その他のリファマイシンの使用に焦点が当てられている。

興味深いことに、新薬 [BDQ、プレトマニド、PZA (MFLX 併用の有無によらない)] の後期第 II 相臨床試験では、標準的 6 ヶ月レジメンと比較して、最初の 8 週間で優れた殺菌活性が示された (Tweed CD et al., Lancet Respir Med 2019;7:1048)。しかしながら、これら治療法の有効性と安全性に関する情報として、更なるエビデンスが必要である。

- 16. How to design the regimen for drug-resistant tuberculosis (and clinical cases)

MDR/RR-TB 患者で、1 ヶ月超の second-line 薬剤による治療歴及び FQ 耐性の両方がなく、広範囲の結核疾患と重度の肺外結核のいずれでもない場合に好ましい治療の選択肢は、BDQ を含む、より短期の全経口レジメンである [4~6 ヶ月間の集中治療期に BDQ (6 ヶ月間)、LVFX/MFLX、CFZ、PZA、EB、高用量 INH 及び TH、5 ヶ月間の継続治療期に LVFX/MFLX、CFZ、PZA 及び EB]。

初期の集中治療は、喀痰塗抹標本又は培養検査での陰性化を待つて 4 ヶ月から 6 ヶ月まで延長できるが、6 ヶ月を超えてはならない。陰性化後は、期間を 5 ヶ月に定めた継続治療が行われる。このレジメンでは、BDQ を除く薬剤はすべて 1 日 1 回連日投与が必要とされ、BDQ は最初の 2 週間は連日、続く 24 週間は週 3 回投与される。レジメンの変更は限られている (例: プロチオナミドを TH に、LVFX を MFLX に置き換え)。このレジメンに関わる他の変更 (薬剤又は期間) の有効性、安全性及び忍容性は不明であり、変更は研究条件下での運用として行うことが必須となる。MDR-TB に対する BDQ を含むより短期の全経口レジメンの処方決定においては、考慮すべき適格基準が幾つかある。このレジメンは、FQ 耐性がなく、少なくとも RFP 耐性が確認されている MDR/RR-TB の患者であれば、以下を条件として提供してもよい。

- 短期療法において薬剤に対する耐性又は無効の疑いがない (INH 耐性を除く)
- 1 ヶ月超の second-line 薬剤による治療歴がない (これら薬剤に対する感受性が確認されている場合を除く)。
- 広範囲の結核疾患及び重度の肺外結核を認めない。
- 妊娠していない。
- 6 歳以上の小児。

MDR/RR-TB 患者で、広範囲の結核疾患、重度の肺外結核、FQ に対する追加耐性を有する、又は 1 ヶ月超の second-line 薬剤による治療歴がある場合は、症例ごとに長期のレジメンが必要となる。

レジメンは、WHO の薬剤選択優先順位分類 (Table 16.1) に基づいて設計され、Group A から少なくとも 3 剤、Group B から少なくとも 1 剤を含めることが、主たる原則である。少なくとも 4 剤の有効性が期待できる抗結核薬で治療を開始でき、BDQ 中止後も少なくとも 3 剤での治療が保証されることが鍵である。Group A と Group B の薬剤のみでレジメンを構成できない場合は、Group C の薬剤を追加する。長期のレジメンの合計期間は 18~20 ヶ月で、症例ごとに治療への反応に応じて変更できる。より長期のレジメンは通常、各薬剤の略語と月単位の使用期間を使用して表示される [例: BDQ (6 ヶ月以上) - (LVFX 又は MFLX) - LZD - (CFZ 又は CS) の 18 ヶ月レジメン]。

Table 16.1 Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens

Groups and steps	Medicine and abbreviation	
<i>Group A:</i> Include all three medicines	Levofloxacin <i>or</i>	Lfx
	Moxifloxacin	Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
<i>Group B:</i> Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine <i>or</i>	Cs
	Terizidone	Trd
<i>Group C:</i> Add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used	Ethambutol	E
	Delamanid ^e	Dlm
	Pyrazinamide ^f	Z
	Imipenem-cilastatin <i>or</i>	Ipm-Cln
	Meropenem ^g	Mpm
	Amikacin (<i>or</i> streptomycin) ^h	Am (S)
	Ethionamide <i>or</i>	Eto
	Prothionamide ⁱ	Pto
	<i>p</i> -aminosalicylic acid ⁱ	PAS

(個別症例の情報 16.1 及び 16.2 の記載は省略)

- 17. The shorter regimen for multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis

17.1 Recommendations for rifampicin-resistant tuberculosis from 2000 to 2018

薬剤耐性結核のプログラムの管理 (PMDT) に関する最初のガイドラインの 1 つに、2000 年に、MDR-TB のための DOTS-Plus に係る WHO ワーキンググループの科学委員会が作成したものがある。当時は、その根拠となる無作為化比較試験データはなかった。second-line 注射薬は少なくとも 6 ヶ月間投与され、FQ 及び CS/テリジドンについては、少なくとも 18 ヶ月間投与が推奨された。当時提案されたレジ

メンにおける他の構成要素は、first-line の薬剤、又はその variation (TH 等) であった。その後数年にわたってガイドラインの改訂がおこなわれたものの、治療期間は基本的に 15 年以上変わることなく、FQ と second-line 注射薬が根幹となっている。

17.2 Shorter treatment regimen rifampicin-resistant tuberculosis with injectable agents

Aung 及び Van Deun のコホート研究 (Int J Tuberc Lung Dis 2014;18:1180-1187) において、MDR-/RR-TB に対して、ガチフロキサシン、KM、PZA、EB、TH、高用量 INH に CFZ を加えた短期治療レジメン (「STR」と称する) が有効であることが示された。この研究は 2005 年から 2011 年にバングラデシュで実施された。キノロン耐性又は HIV の同時感染率は低かった。コホート研究での結果を確認するため、2011 年に南アフリカ、ベトナム、エチオピア、モンゴルの 4 カ国で、MDR/RR-TB に対する最初の無作為化比較試験 STREAM (ClinicalTrials.gov Identifier:NCT02409290) が開始された。STREAM 試験において、有効性に関して、より長期の標準治療レジメンに対する STR の非劣性が示された (Nunn J et al., N Engl J Med 2019;280:1201-1213)。安全性に関して、STR はより長期のレジメンと同様であることが報告された。グレード 3~5 の有害事象の発現割合は、注射薬を含むより短期のレジメンで 48.2%であった一方、長期治療では 45.4%であった。重篤な有害事象の発現割合はそれぞれ 32.3%と 37.6%と、非常に高かった。STR は、試験完了前に WHO の治療ガイドラインに追加された。

- 17.4 Short injection free regimen

9~12 カ月のより短期の BDQ を含む全経口レジメンは、STREAM 試験の結果に従って、FQ 耐性が除外され、当該レジメンで使用する second-line 抗結核薬による 1 カ月超の治療歴がない「、MDR/RR-TB と確定診断の付いた患者を対象として推奨された。これに続いて当然生じる疑問は、注射薬を、BDQ を含む経口薬に置き換えることが可能かということであった。2019 年 12 月の WHO の速報において、SANTP データが考慮され、受け入れられている。より短期のレジメンが評価され、注射薬が BDQ (6 カ月) に置き換えられ、LVFX/MFLX、TH、EB、INH (高用量)、PZA 及び CFZ と共に 4 カ月間投与され (4 カ月後に患者の喀痰塗抹標本が陽性のままであれば 6 カ月まで延長する可能性あり)、その後、LVFX/MFLX、CFZ、EB 及び PZA による 5 カ月間治療が行われた。データセットには、広範囲結核疾患、重度の肺外結核の患者は含まれておらず、HIV 同時感染者が高い割合

(71%) で含まれていた。この BDQ を含むレジメンにより、以前に second-line の薬剤による治療歴がなく、FQ 感受性が確認された RR-TB 患者の治療成功率が有意に向上し、追跡不能例 (loss-to-follow up) が大幅に減少した。結果は HIV の状態に関係なく同様であった。このレジメンの実施には、FQ に対する迅速な薬剤感受性検査 (DST) へのアクセスが必要となる。

- 18. Monitoring treatment: Clinical and programmatic approach for drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis

18.5 Monitoring of drug concentration (therapeutic drug monitoring)

薬物動態に変動のリスクがある患者や予後不良に繋がる合併症がある患者では、結核治療中の TDM が推奨される (van der Burgt EPM et al., Eur Respir J 2016;47:680-682)。これには、重度の胃腸吸収不良、糖尿病、HIV、腎機能障害、薬物間相互作用、服薬遵守にもかかわらず治療反応が悪い患者、second-line の薬剤で治療を受けている患者が含まれる (Nahid P et al., Am J Respir Crit Care Med 2019;200:E93-E142)。

DR-TB において、TDM は LZD、FQ、アミノグリコシド系等の薬剤、並びに腎機能障害における CS/テリジドンについて特に重要となる

(WHO consolidated guidelines on drug resistant tuberculosis treatment, Geneva:WHO;2019)。PK/PD 目標値は、主に結核の hollow-fiber システムモデル (HFS-TB) と Monte Carlo シミュレーションから導き出される。例えば、LZD では、最適な AUC₀₋₂₄/MIC 比は 119 と確立されている。しかしながら、抗結核薬の PK/PD 目標値の多くは、前向き TDM 研究による臨床検証が必要である。

代替のサンプリング戦略が可能となり、特にリソースに限りがあり結核の負担が大きい環境では、結核治療中の TDM の実用性と実施可能性が向上した。投与後に 2~3 サンプルのみを使用して薬剤曝露を測定する limited sampling strategy (LSS) が、first-line の薬剤 (INH、RFP、PZA、EB) と、LZD、MFLX、LVFX 等の second-line 薬剤の一部に対して開発された (Nahid P et al., Clin Infect Dis 2017;63:e147-e195)。

18.6 Main conclusions and recommendations

結核治療は、薬剤の副作用管理や薬剤耐性のため、長きにわたる問題であるが、結核治療中の微生物学的、臨床反応及び薬剤関連パラメータのモニタリングは、治療成功の一助となる。本章では、結核治療中のモニタリングの基本的な側面について概説する。最も重要な推奨事項は以下のとおりである。

- 微生物学的モニタリングは、治療への反応と細菌耐性を監視する

ために、ベースライン時と治療中の実施が必要である。

- 臨床的及び放射線学的モニタリングは、疾患と薬剤関連の副作用の両方に対する適切な対処を保証する。日常的なモニタリングでは、患者の安全性担保のために、適切に設計された aDSM プロジェクトの枠組みで患者と薬剤特異的なテストにより補完されることが理想的である。
- TDM は治療の有効性を高め、特定の薬剤の副作用防止のために重要である。FQ、LZD、CS については、薬物モニタリングが推奨される。特定の患者（糖尿病や HIV など）や治療不応性患者では、TDM が有用である。
- プログラム治療において、治療アプローチの個別化は排除されないが、症例ごとの治療を実施可能とし、得られるデータと結果を更に分析できる枠組みを提供する。

（注）Part V: Risk factors, risk groups, challenges の”26 Childhood tuberculosis”の記載は省略する。

<日本における教科書等>

日本における教科書として、内科学書 改訂第 9 版（2019）、標準微生物学 第 15 版（2024）に結核治療における FQ 抗菌薬に係る記載がある。基礎からわかる結核診療ハンドブック（2022）では、耐性結核（キノロン感受性）に対する世界標準の薬の事例として、MFLX、CFZ、TH、EB、PZA、高用量 INH、AMK 又は BDQ の 7 剤による 9 ヶ月レジメンが紹介されている。

- 1) 内科学書 改訂第 9 版（2019）、中山書店（企業文献 30）³⁰

「感染性疾患」の「抗結核薬」の項（p28）に以下の記載がある。

その他

第Ⅱ選択薬の代表的なものとして、ニューキノロン系抗菌薬（CPFX、LVFX、MFLX など）、AMK、CS などがある。

- 2) 標準微生物学 第 15 版（2024）、医学書院（企業文献 31）³¹

「第 19 章 アクチノミセトータ門（放線菌門）」の「5 病原性・感染症、A 結核」に以下の記載ある。

10 治療、活動性結核の治療

d 薬剤耐性

薬剤耐性菌が検出された場合、薬剤の変更が必要となる。INH 耐性菌の治療には、広域スペクトルではあるが、代替薬として FQ 系抗菌薬が使われる。一方で RFP 耐性菌の場合は、INH と PZA、SM の組み合わせが勧められる。RFP は化学療法を 6 ヶ月で終了せしめる要である。そのため、RFP 耐性菌の治療には 9 ヶ月の投薬が推奨である。

3) 基礎からわかる結核診療ハンドブック (2022) 中外医学社 (企業文献 32)
32

以下の記載がある。

第4章 結核の治療

1 抗結核薬解説、1. 抗結核薬一覧

- 現在注目されている標準治療として、INH と PZA に、MFLX とリファペンチン (RPT) を加えた 4 ヶ月治療レジメンがある (Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1718)。また、耐性結核に対する新たな治療法として、BDQ に LZD にプレトマニドを加えた 3 剤併用療法 (BPaL) が、6 ヶ月という劇的な治療期間の短縮に成功し注目されている。これらの薬剤で RPT とプレトマニドは本邦未承認薬であり、MFLX は結核に対する保険適応が今のところ認められていない。これらの薬剤の使用に関しては、今後本邦におけるデータの蓄積も含めて、検討されるべき課題である。

2 結核の治療、⑥標準治療から外れた肺結核の治療、2) 薬剤耐性

5 耐性結核と判明した時点での治療 - INH 耐性 RFP 感性の場合

結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会勧告は 6 ヶ月の RFP+PZA+EB+LVFX の後 3 ヶ月の RFP+EB を原則とする。WHO 及び米国のガイドラインは 6 ヶ月の RFP+PZA+EB+LVFX で十分としている。

6 耐性結核と判明した時点での治療 - RFP 耐性の場合

ATS/CDC/IDSA/ERS 及び WHO の勧告では、抗結核薬を A : FQ (LVFX か MFLX)、BDQ、LZD、B : CS、CFZ、C : EB、PZA、DLM、AMK 又は SM、メロペネム (MEPM) 又はイミペネムシラスチン (IPM/CS) とクラブラン酸 (CVA) の併用、TH、PAS の A→B→C の順番での併用を推奨している。WHO は 4 剤、ATS/CDC/IDSA/ERS では 5 剤である。結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会の勧告は、RFP/RBT 使用できない例は、LVFX、BDQ、LZD (600mg 多剤耐性結核は適応外使用であるが保険審査では査定されないこととなっている)、CS、CFZ (結核症に対して承認されていない)、感性を確認した EB、感性を確認した PZA、DLM のうち 5 剤を用いた治療を原則とする。これらの薬で 5 剤を確保できない場合は他の抗結核薬を使用する。

(中略)

なお、世界的にはキノロン感受性株に対する 9 ヶ月治療 (使用薬剤は MFLX、CFZ、TH、EB、PZA、高用量 INH、AMK 又は BDQ) あるいは BPaL6 ヶ月治療 (BDQ、LZD、日本ではまだ入手できないプレトマニド) が世界標準の薬として推奨されている。9 ヶ月治療については、世界的にも BDQ、DLM が積極的に使われる前の長期治療と遜色ない治

療成績の報告 (Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213) が報告されているが BDQ、DLM を併用した多剤耐性結核治療との成績の比較はなく結核・非結核性抗酸菌症学会では推奨していない。BPaL 治療はキノロン耐性あるいは慢性排菌例での有用性は明確であるが日本ではプレトマニドが入手できない。

(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>

海外におけるガイドラインは、薬剤耐性結核 (DR-TB) 治療に係る MFLX 関連の推奨事項を中心に英原文のまま記載し、併せて薬剤感受性結核 (DS-TB) に関連する記載も補足する。

DR-TB 治療に係る WHO ガイドラインは 2022 年に update されており、新規の推奨事項として、BPaLM レジメン (BDQ、プレトマニド、LZD 及び MFLX の 6 ヶ月投与)、BDQ の 6 ヶ月投与を含む 9 ヶ月レジメン [LVFX 又は MFLX のいずれか、TH、EB (LZD に置き換え可能)、高用量 INH、PZA 及び CFZ を初期 4 ヶ月、その後に LVFX 又は MFLX のいずれか、CFZ、EB 及び PZA を継続投与] が示されている。また、MDR/RR-TB の長期レジメンには、LVFX 又は MFLX を含めるべき薬剤 (Group A) としている。

MDR-TB 治療のレジメンに LVFX 又は MFLX を含めるべきことは、米国胸部学会 (ATS) /米国疾病予防管理センター (CDC) /欧州呼吸器学会 (ERS) /米国感染症学会 (IDSA) 合同ガイドライン (2019) でも推奨されている。ATS/CDC/ERS/IDSA 合同ガイドラインは 2024 年 (論文公表は 2025 年) に update されており、RR-TB に対する BPaLM レジメンが推奨されている。

英国国際医療技術評価機構 (NICE) ガイドライン (最新の更新は 2024 年) では、活動性又は潜在性の結核患者、特に重症又は感染性が高い結核で有害事象のために治療を中断した場合での処置の中で、肝毒性による場合であれば、肝毒性の低い抗結核薬 2 剤以上 [FQ (LVFX 又は MFLX) の併用 / 非併用下で、EB 及び SM] による治療の継続を肝臓専門医の監視下で行うことが推奨されているが、FQ は適応外使用であること、処方者は professional guidance を参照し、処方判断に責任を持つことが示されている。

- 1) WHO Guideline [WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: Treatment, Drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update (要望書文献 1)、WHO consolidated guidelines on tuberculosis, module 4: Treatment, Drug-susceptible tuberculosis treatment (2022) (企業文献 4)]

<Treatment - Drug resistant>

Section 1. The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) regimen for MDR/RR-TB (NEW)

- **WHO suggests the use of a 6-month treatment regimen, composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg) and moxifloxacin (BPaLM) rather than the 9-month or longer (18-month) regimens in MDR/RR-TB patients** (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

Remarks

1. Drug susceptibility testing (DST) for fluoroquinolones is strongly encouraged in people with MDR/RR-TB, and although it should not delay initiation of the BPaLM, results of the test should guide the decision on whether moxifloxacin can be retained or should be dropped from the regimen – in cases of documented resistance to fluoroquinolones, BPaL without moxifloxacin would be initiated or continued.
2. This recommendation applies to the following:
 - a) people with MDR/RR-TB or with MDR/RR-TB and resistance to fluoroquinolones (pre-XDR-TB)
 - b) people with confirmed pulmonary TB and all forms of extrapulmonary TB (EPTB) except for TB involving the CNS, osteoarticular and disseminated (miliary) TB[1]
 - c) adults and adolescents aged 14 years and older
 - d) all people regardless of HIV status
 - e) patients with less than 1-month previous exposure to bedaquiline, linezolid, pretomanid or delamanid. When exposure is greater than 1 month, these patients may still receive these regimens if resistance to the specific medicines with such exposure has been ruled out.
3. This recommendation does not apply to pregnant and breastfeeding women owing to limited evidence on the safety of pretomanid.[2]
4. The recommended dose of linezolid is 600 mg once daily, both for the BPaLM and the BPaL regimen[3].

[1] See subgroup considerations

[2] Data on the use of pretomanid in pregnant women are limited. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to embryo-fetal development

[3] Additional details on linezolid dosing and possible dose reductions are given in the implementation considerations.

<Evidence>

TB-PRACCTECAL 試験（要望書文献 7）

Section 2. The 9-month all-oral regimen for MDR/RR-TB (NEW)

- **WHO suggests the use of the 9-month all-oral regimen rather than longer (18-month) regimens in patients with MDR/RR-TB and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded** (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

Remarks

1. The 9-month all-oral regimen consists of bedaquiline (used for 6 months), in combination with levofloxacin/moxifloxacin, ethionamide, ethambutol, isoniazid (high-dose), pyrazinamide and clofazimine (for 4 months, with the possibility of extending to 6 months if the patient remains sputum smear positive at the end of 4 months), followed by treatment with levofloxacin/moxifloxacin, clofazimine, ethambutol and pyrazinamide (for 5 months). Ethionamide can be replaced by 2 months of linezolid (600 mg daily).
2. A 9-month regimen with linezolid instead of ethionamide may be used in pregnant women, unlike the regimen with ethionamide.
3. This recommendation applies to:
 - a) People with MDR/RR-TB and without resistance to fluoroquinolones;
 - b) Patients without extensive TB disease [1] and no severe extrapulmonary TB [2]
 - c) patients with less than 1 month exposure to bedaquiline, fluoroquinolones, ethionamide, linezolid and clofazimine; when exposure is greater than 1 month, these patients may still receive this regimen if resistance to the specific medicines with such exposure has been ruled out;
 - d) all people regardless of HIV status;
 - e) Children (and patients in other age groups) who do not have bacteriological confirmation of TB or resistance patterns but who do have a high likelihood of MDR/RR-TB (based on clinical signs and symptoms of TB, in combination with a history of contact with a patient with confirmed MDR/RR-TB)

[1] Extensive (or advanced) pulmonary tuberculosis (TB) disease is defined as the presence of bilateral cavitary disease or extensive parenchymal damage on chest radiography. In children aged below 15 years, advanced disease is usually defined by the presence of cavities or bilateral disease on chest radiography.

[2] Severe extrapulmonary TB is defined as the presence of miliary TB or TB meningitis. In children aged below 15 years, extrapulmonary forms of disease other than lymphadenopathy (peripheral nodes or isolated mediastinal mass without compression) are considered to be severe.

Section 3. Longer regimens for MDR/RR-TB

- **In multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) patients on longer regimens, all three Group A agents and at least one Group B agent should be included to ensure that treatment starts with at least four TB agents likely to be effective, and that at least three agents are included for the rest of the treatment if bedaquiline is stopped. If only one or two Group A agents are used, both Group B agents are to be included. If the regimen cannot be composed with agents from Groups A and B alone, Group C agents are added to**

complete it. (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

Group A agents (include all three medicines): levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline, linezolid,

Group B agents (add one or both medicine): clofazimine, cycloserine or terizidone,

Group C agents (add to complete the regimen and when medicines from Groups A and B cannot be used; ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem-cilastatin or meropenem, amikacin (or streptomycin), ethionamide or prothionamide, P-aminosalicylic acid

- **Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens** (strong recommendation, moderate certainty of evidence).

<Evidence>

Ahuja SD et al., PLoS Med. 2012;9(8):e1001300 (企業文献 17)

Haraus EP et al., PLoS Med. 2018;15(7):e1002591

Ahmad N et al., Lancet 2018;392(10150):821-834 (要望書文献 3)

Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380(13):1201-1213 (要望書文献 11)

<Treatment - Drug susceptible>

Treatment of drug-susceptible TB using 4-month regimens

- **People aged 12 years or older with drug-susceptible pulmonary TB, may receive a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin and pyrazinamide (2HPMZ/2HPM)** (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).

<Evidence>

The Tuberculosis Trials Consortium Study 31/A5349, Dorman SE et al. N Engl J Med 2021;384:1705-1718 (企業文献 8)

- 2) **ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline** (Nahid P et al., Am J Respir Crit Care Med 2019;200:e93-e142) (要望書文献 2)

Summary of Recommendations

For the selection of an effective MDR-TB treatment regimen and duration of MDR-TB treatment:

1. We suggest using at least five drugs in the intensive phase of treatment and four drugs in the continuation phase of treatment (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).
2. We suggest an intensive-phase duration of treatment of between 5 and 7 months after culture conversion (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).
3. We suggest a total treatment duration of between 15 and 21 months after culture

conversion (conditional recommendations, very low certainty in the evidence).

4. In patients with pre-XDR-TB and XDR-TB, which are both subsets of MDR-TB, we suggest a total treatment duration of between 15 and 24 months after culture conversion (conditional recommendations, very low certainty in the evidence).

For the selection of oral drugs for MDR-TB treatment (in order of strength of recommendation):

5. We recommend including a later-generation fluoroquinolone (levofloxacin or moxifloxacin) (strong recommendation, low certainty of evidence).

For the treatment of isoniazid-resistant TB:

23. We suggest adding a later-generation fluoroquinolone to a 6-month regimen of daily rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for patients with isoniazid-resistant TB (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

24. In patients with isoniazid-resistant TB treated with a daily regimen of a later-generation fluoroquinolone, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide, we suggest that the duration of pyrazinamide can be shortened to 2 months in selected situations (i.e., noncavitary and lower burden disease or toxicity from pyrazinamide) (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

For the management of contacts to patients with MDR-TB:

25. We suggest offering treatment for latent TB infection (LTBI) for contacts to patients with MDR-TB versus following with observation alone (conditional recommendation, very low certainty in the evidence).

We suggest 6 to 12 months of treatment with a later-generation fluoroquinolone alone or with a second drug, on the basis of drug susceptibility of the source-case *M. tuberculosis* isolate. On the basis of evidence of increased toxicity, adverse events, and discontinuations, pyrazinamide should not be routinely used as the second drug.

PICO Question 12—Fluoroquinolones: In patients with MDR-TB, are outcomes safely improved when regimens include fluoroquinolones compared with regimens that do not include fluoroquinolones?

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.

3) Updates on the treatment of drug-susceptible and drug-resistant tuberculosis,

An official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline (Saukkonen JJ et al., Am J Respir Crit Care Med 2025;211:15-33) (企業文献 5)

Treatment of isoniazid-susceptible, rifampin-susceptible TB in adults with a 4-month rifapentine-moxifloxacin versus 6-month regimen

Question:

In adolescents and adults with drug-susceptible pulmonary tuberculosis (TB), is a 4-month regimen composed of 2 months of isoniazid, rifapentine, pyrazinamide, and moxifloxacin followed by 2 months of isoniazid, rifapentine, and moxifloxacin (2HPZM/2HPM) as efficacious and safe as the standard 6-month drug-susceptible TB regimen of 2 months of isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol (2HRZE) followed by 4 months of isoniazid, and rifampin (4HR) endorsed by the American Thoracic Society (ATS)/U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC)/European Respiratory Society (ERS)/Infectious Diseases Society (IDSA) guidelines?

Recommendation:

In people aged 12 years or older with drug-susceptible pulmonary tuberculosis, we conditionally recommend the use of a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin, and pyrazinamide (conditional recommendation, moderate certainty of evidence).

Treatment of rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible TB with a 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin (BPaLM) regimen versus 15-month or longer regimens in adolescents aged 14 and older and adults with rifampin resistant pulmonary TB

Question:

In adolescents aged 14 and older and adults with rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible pulmonary TB, is a 6-month BPaLM regimen as effective and safe as the 15-month or longer drug-resistant TB regimens composed according to current ATS/CDC/ERS/IDSA DR-TB treatment guidelines?

Recommendation:

In adolescents aged 14 and older and adults with rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible pulmonary TB, we recommend the use of a 6-month BPaLM treatment regimen, rather than the 15-month or longer regimens in patients with MDR/RR-TB (strong recommendation, very low certainty of evidence).

4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis. Published: 13 January 2016, Last updated: 16 February 2024 (企業文献 9)

1.7.4 Re-establishing treatment for active or latent TB after interruptions because of adverse events

1.7.4.2

In people with severe or highly infectious TB who need to interrupt standard therapy because of a reaction, consider continuing treatment:

- for hepatotoxicity, a combination of at least 2 anti-TB drugs of low hepatotoxicity (such as ethambutol and streptomycin, with or without a fluoroquinolone antibiotic, such as levofloxacin or moxifloxacin) and monitor with a liver specialist for further reactions

See the MHRA January 2024 advice on restrictions and precautions for using fluoroquinolone antibiotics because of the risk of disabling and potentially long-lasting or irreversible side effects.

Not licensed for tuberculosis, so use would be off label. The prescriber should follow relevant professional guidance, taking full responsibility for the decision. Informed consent should be obtained and documented. See the General Medical Council's Good practice in prescribing and managing medicines and devices for further information.

Article citation: Drug Safety Update volume 17, issue 6: January 2024: 2.

Published 22 January 2024

<日本におけるガイドライン等>

1) 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）（2023）（要望書文献 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 又は MFLX）+PZA+EB+CFZ+BDQ+高用量 INH（通常量の 2 倍量の INH、highINH）+TH の後、2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ の後、3 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ
- ② 4 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+アミカシン（AMK）+highINH+TH の後、5 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ
- ③ 2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+リネズリド（LZD）の後、2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+highINH+ の後、2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ の後、3 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ
- ④ 2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINH+LZD の後、2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK+highINH の後、5 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。」との記述がある。

(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、MFLX) 6 カ月治療。

2) 結核診療ガイドライン 2024 (日本結核・非結核性抗酸菌症学会) (企業文献 3)

結核の標準治療は、初期強化期として 2 ヶ月間 RFP、INH、PZA に EB 又は SM を加えた 4 剤 (first-line drugs)、以後は維持期として 4 ヶ月間 RFP と INH を使用することとされている。

MFLX は、LVFX と換えることができるが、結核に対する保険適応がない旨、記載されている。LVFX は KM、TH、パラアミノサリチル酸 (PAS) 及び CS と共に second-line drugs (First-line drugs より抗菌力は劣るが、多剤併用で効果が期待される薬剤) と位置付けられている。MFLX については、「総論 4 結核の治療」の「6 標準治療が行えないとき (活動性結核)」の項に以下が記載されている。

c. 多剤耐性結核の治療

日本で、多剤耐性結核 [INH 及び RFP (リファブチン: RBT) に対して耐性を持っている結核と定義] に優先的に使用すべき薬として、感受性が確認されている場合、LVFX、BDQ の 2 剤を基本的な薬剤として、ついで LZD、EB、PZA、DLM、CFZ、及び CS の 6 剤を含めた 8 剤のなかから 5 剤を用いて菌陰性化後の 18 ヶ月治療をすることを原則とする (日本結核・非結核性抗酸菌症学会治療委員会. 本邦での多剤耐性結核治療に対する考え方. 結核 2020;95:79-84)。

治療薬選択のためには薬剤感受性が極めて重要であり、可能な限り感受性検査を施行する必要がある、特に使用頻度の低い薬剤に関しては信頼のおける検査施設と連携を取る必要がある。また本邦では使用されていないが、近年では WHO から新しい治療法として BDQ、プレトマニド、LZD の 3 剤もしくは MFLX を加えた 4 剤での 6 ヶ月治療が推奨されている (Nyang'wa B et al., N Engl J Med 2022;387:2331-2343)。

このほか、LVFX を使用する場合として、「総論 4 結核の治療」には、以下が記載されている。

「6 標準治療が行えないとき (活動性結核)」

a. INH が使用できず RFP 投与可能な場合の選択薬

1) PZA が投与可能な場合

RFP・PZA の 2 剤に SM (又は KM 又は EVM)、EB、LVFX のなかから使用できる 2 剤以上を選び合計 4~5 剤を使用する。ただし、SM (又は KM 又は EVM) の投与は最大 6 ヶ月間とする。

2) PZA が投与できない場合

RFP に SM（又は KM 又は EVM）、EB、LVFX の 4 剤で 6 ヶ月、その後 RFP・EB の 2 剤で治療する。ただし、SM（又は KM 又は EVM）の投与は最大 6 ヶ月間とする。

b. RFP が使用できない場合の治療法（INH は使用できる場合）

1) PZA が投与可能な場合

INH・PZA の 2 剤に SM（又は KM 又は EVM）、EB、LVFX のうちから 2 剤以上を選択し、合計 4～5 剤を 6 ヶ月以上使用する。その後 INH、EB、LVFX のなかの 2～3 剤で治療する。

2) PZA が投与できない場合

INH、SM（又は KM 又は EVM）・EB、LVFX の 4 剤で 6 ヶ月まで継続し、その後 INH、EB、LVFX の 3 剤で治療する。

（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) 医中誌で「((Moxifloxacin/TH or モキシフロキサシン/AL)) and (結核/TH) の検索式で論文検索を行い 53 件が確認された（2025 年 4 月 2 日）。そのうち日本の施設からの臨床報告 8 報を以下に示す。多剤耐性結核に関する報告は 2 件確認され、原著論文/症例報告 1 報（①）および薬剤耐性結核治療におけるフルオロキノロン剤の使用状況に関するアンケート調査 1 報であった（②）。結核に関する報告は 6 報であった。原著論文/症例報告が 2 報（③、④）、会議録/症例報告が 4 報（⑤、⑥、⑦、⑧）確認され MIC に関する報告が含まれていた（⑧）。

結核許可病床を有する医療施設を対象としたアンケート調査により、多剤耐性結核に対し MFLX は一定程度使用されている実態が推測できたが、日本人症例での臨床報告は症例報告のみで少数例にとどまった。

① 井澤 隆，多剤耐性結核菌による脊椎結核 長期経過観察を行った 2 例. 日本骨・関節感染症学会雑誌 2023; 36:14-19（企業文献 33）³³

症例 2

患者：35 歳女性。

主訴：腰痛。

家族歴：国内出生。海外渡航歴なし。

既往歴：結核既往歴なし。合併症なし。

現病歴：腰痛にて近医受診し L5/S1 脊椎炎が指摘された(図 4)。肺病変は指摘されず喀痰排菌も認めず。生検施行されるも菌同定されず、血液検査および画像所見から脊椎結核と診断され INH/RFP/EB/PZA 内服開始した。治療開始 4 ヶ月後も腫瘍の拡大を認めたため(図 5)他院へ転院し、前方後方固定術が施行された。術後もさらに腫瘍が増大するため術後 1 ヶ月で再手術が施行された。その直後に初回手術の術中検体より INH/RFP/EB/PZA/SM/PAS/LVFX 耐性の

XDR-TB と診断され当科紹介となった。

入院時現症：体温 36.9℃、下位腰椎付近の背部に軽度の疼痛と叩打痛あり。両下肢神経症状なし。歩行を含め日常生活動作に問題なし。

入院時検査所見：白血球 5,780/mm³、CRP 1.1mg/dl、喀痰抗酸菌塗抹・TB-TRC 陰性。胸部 X 線および胸部 CT にて肺野に特記所見なし。脊椎 MRI にて L5 椎体前方から仙骨前方にわたる著明な腫瘍形成を認めた(図 6)。

臨床経過：抗結核薬は結核専門医と協議の上、投薬内容を決定した。5 ヶ月間の試行の後(その間 RFP、SM、PZA、AMK、ガチフロキサシンを使用し、発熱等の副作用にて中止)、INH/PAS/エンビオマイシン(EVM)/アジスロマイシン(AZM)/MFLX に決定した。転院 2 ヶ月後に背部手術創に瘻孔形成し、膿より結核菌塗抹陽性となった。腸腰筋腫瘍の増大傾向続いたため、転院 7 ヶ月後に膿瘍ドレナージを施行した。転院 9 ヶ月後左腸骨部に瘻孔形成し排膿が持続した(結核菌塗抹培養陰性)。転院 10 ヶ月後発熱と背部瘻孔の排膿増加を認め、膿より MRSA を検出した。バンコマイシン点滴にて沈静化し背部瘻孔は閉鎖した。瘻孔の二次感染と考えられた。左腸骨部瘻孔からの排膿は続いていたが全身状態は改善していたため、転院 1 年後に退院となり外来で瘻孔処置と EVM 筋注を継続した。退院後背部瘻孔が再発したため紹介元の病院で脊椎内固定材の抜釘を施行し、その後再発はみられなかった。転院 3 年後に左腸骨部瘻孔が閉鎖したため、その 2 ヶ月後に EVM 筋注終了。その後も著変なかったため、転院 4 年後に内服終了した(図 7)。

その後再発傾向は全くみられず、体重も転院時と比べ 10kg 増加し体調良好であったが、内服終了後 8 年で腰痛出現、画像上腫瘍の増大を認めたため(図 8)生検を施行した。結核菌塗抹±、TB-TRC 陽性(RFP/PZA 耐性変異陽性)となったが培養陰性であったため抗結核薬は再開しなかった。その後生検を 3 回施行するも、いずれも塗抹、TB-TRC、培養は全て陰性であった。腰痛再発後 6 ヶ月で左腸骨部に再度瘻孔を形成し排膿が持続したが一貫して結核菌を検出せず、喀痰排菌もみられなかったため、無投薬で経過観察した。発熱、腰痛、体重減少等の自覚症状はなく再発 2 年後に瘻孔は閉鎖、画像上腫瘍は縮小しその後再発なく 2 年経過している(図 9)。



図 4 発症時 脊椎 MRI 像
L5 椎体の輝度変化と椎体周囲の軽度の腫瘍を認める。

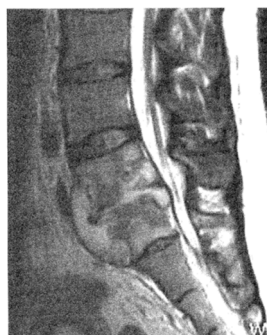


図 5 治療開始 4 ヶ月後 脊椎 MRI 像
L5/S1 での骨破壊と腫瘍拡大を認める。



図 6 転院時 脊椎 MRI 像
L5 から仙椎前方にかけて腫瘍の著明な増大を認める。



図 7 初回治療終了時 脊椎 MRI 像
膿瘍の縮小を認める。



図 8 再発時 脊椎 MRI 像
膿瘍の再発を認める。



図 9 最終観察時 脊椎 MRI 像
膿瘍の縮小を認める。

② 重藤えり子，結核治療におけるフルオロキノロン剤およびその他の保険適応外薬剤使用の現状 アンケート調査より.結核 2010;85(10):757-760 (企業文献 34) ³⁴

対象と方法

平成 20 年に結核許可病床を有していた 254 施設のうち、稼働していないことがわかっている施設を除いた 252 施設に郵送で「薬剤耐性結核の医療体制についてのアンケート調査を行った。アンケート用紙は平成 21 年 10 月に発送し 160 施設から返送された。

結果

回答した 160 施設のうち、結核病床が稼働している 146 施設の回答を集計した。

(1) キノロン剤の使用状況と薬剤の種類

キノロン剤は 119 施設 (81.5%) が使用、使用していないと答えた施設は 21 施設、無回答 6 施設であった。平成 20 年 1 年間の薬剤耐性結核患者の診療数別では、診療なし 36 施設中不使用 18 施設、回答なし 2 施設、薬剤耐性結核の診療あり 110 施設中不使用 3 施設、回答なし 4 施設であり、103 施設 (93.6%) がキノロン剤を使用、うち年間 5 例以上経験している 42 施設では全施設が使用していた。

使用薬剤は LVFX が大半であり 115 施設 (薬剤名記載 118 施設中 97.5%) で使用していた。LVFX 以外のみを記載したのは 3 施設で、MFLX とシタフロキサシン (STFX) であった。LVFX も使用している施設も合わせると MFLX を 10 施設、CPFX を 6 施設、STFX を 4 施設が使用していた。

(2) キノロン剤使用の理由 (Table 1)

キノロン剤使用の理由として、使用 119 施設中、①副作用や合併症のため他の薬剤が使用困難であることを 32 施設、②薬剤耐性を 15 施設、①と②共にありが 65 施設、記載なしが 7 施設であった。重複を合わせれば副作用 97 施設

(81.5%)、薬剤耐性 80 施設 (67.2%) であった。

(3) キノロン剤を使用しない理由または使用している場合の医療上の問題点 (Table 2)

キノロン剤を使用していない施設は 21 施設中 14 施設 (66.7%) が ①「保険診療において不適応とされ医療機関の負担になる」を理由に挙げた。使用している施設では 119 施設中 59 施設 (49.6%) が①を挙げたが、さらに、②「患者の医療費負担が大きい」ことを 45 施設 (37.8%)、③「重篤な副作用が出た場合の対応が不安」を 17 施設 (14.3%) が指摘した。

(4) キノロン剤以外の薬剤の使用状況

抗結核薬およびキノロン剤以外に、薬剤耐性結核に対して使用することがある薬剤について、①ない、②LZD、③クラリスロマイシン (CAM)、④その他、の選択肢を挙げて質問した。回答 140 施設中 103 施設 (73.6%) はないと回答した。使用ありは 37 施設であり、CAM 29 施設、LZD 5 施設、その他に、アモキシシリン・クラブラン酸 (CVA/AMPC) が 7 施設、AMK 5 施設、クラブラン酸+メロペネム (CVA/MEPM) 1 施設、アンピシリン・スルバクタム (SBT/ABPC) 1 施設、ミノサイクリン (MINO) 1 施設があった。多剤耐性結核患者の年間診療数が 5 例以上の 10 施設に限れば 9 施設が LZD、AMK、CVA/AMPC などを使用していた。

Table 1 Reason to use fluoroquinolones for tuberculosis

	Number of assent	Number of patients with drug-resistant tuberculosis treated in each hospital per year				
		0	1-4	5-9	10≤	Unknown
Adverse reaction to other drugs	32	9	18	4	1	0
Drug resistance	15	1	9	3	1	1
Adverse reaction and drug resistance	65	5	27	18	13	2
No reply	7	1	2	2	2	0
Total	119	16	56	27	17	3

Table 2 Problems in using fluoroquinolone for tuberculosis

	Number of assent	Use of fluoroquinolone	
		Yes N=119	No N=21
Not approved and not covered by medical insurance	73	59	14
Compensation for adverse reactions is not guaranteed	19	17	2
Increase of medical fee on patient	48	45	3
Others	4	2	2
No problem or no answer	30	30	—

③ Shunsuke Y et al., Extrapulmonary tuberculosis presented as fever of unknown origin in two patients with endstage kidney disease not on dialysis:

usefulness of 18-FDG-PET/CT in the diagnostic localization of fever of unknown origin. CEN Case Rep 2016;5:11-17 (企業文献 35) ³⁵

症例報告

ケース 1

CKD ステージ G5(推定糸球体濾過率:6.0mL/min/1.73m²)の 83 歳女性について、当院で持続性の微熱と腰痛について詳細な検査を実施した。患者は 72 歳時から外来患者として CKD の保存的療法を受けていた。基礎疾患は高血圧性腎硬化症で、肺結核、侵襲性肺アスペルギルス症、および多剤耐性大腸菌による慢性尿路感染症の病歴があった。入院 15 年前に別の病院で CT 撮影によって結核と診断されていた。その当時は抗結核治療を受けていなかった。入院の 10 年前に胃癌の病歴があった。身長 163cm、体重は 45~47kg の範囲であった。過去 5 年間の BMI は~17kg/m²であった。

入院時の体重は 43kg。再発性の発熱(37~38°C)と 6 ヶ月間続く夜間発汗を示し、血清炎症マーカーがわずかに増加し、血清クレアチニン(Cr)と血中尿素窒素レベルが上昇していた。CT 撮影では、発熱を引き起こしている可能性のある病変は認められなかった。クエン酸ガリウムシンチグラフィでは、全身に放射性同位元素の蓄積は見られなかった。IGRA(QuantiFERON-TB-Gold)はプラスであった。喀痰の抗酸菌染色ではマイコバクテリウムは認められなかった。しかし、結核のリアルタイム PCR は、喀痰の 3 つの異なる液体培養物のうちの 1 つで陽性であった。原因不明の発熱の原因を特定するために、FDG-PET/CT が実施された。FDG-PET/CT は、大動脈周囲リンパ節、腸間膜リンパ節、および腰椎における 18-フルオロデオキシグルコースの取り込みの増加を明らかにした。経皮的腰椎生検から得られた標本に基づく組織学では、類上皮細胞の遊走と、壊死性変化を伴わずに CD68 陽性の多核巨細胞が形成されることが示された。Ziehl-Neelsen 染色では抗酸菌および真菌は明らかでなかった。しかし、生検標本と喀痰の抗酸培養により、結核菌が同定された。最終的に、腰椎炎とリンパ節炎の活動性結核であると診断された。

RFP、INH、MFLX の併用療法を 2 ヶ月間、続いて RFP と INH の併用療法を 4 ヶ月間開始し、発熱は急速に治まった。治療 6 ヶ月後に実施された FDG-PET/CT は、大動脈周囲リンパ節、腸間膜リンパ節、肺門傍リンパ節、および腰椎におけるフッ素-18-デオキシグルコースの取り込みの増加が認められた。発熱は再発しなかった。抗結核治療は CKD の進行を止められなかった。1/Cr の傾きは抗結核薬による治療後も有意に変化しなかった。抗結核治療から 8 ヶ月後、ESKD の維持透析を開始し、現在は再発することなく透析を受けている。

④ 内田 哲郎ほか、モキシフロキサシン(MFLX)投与による偽陰性化が疑われたが早期診断に至る事ができた頸部リンパ節結核および肺結核の一例. 耳鼻感染症・エアロゾル. 2015;3(2):84-85 (企業文献 36) ³⁶

症例

54 歳女性. 東南アジア国籍.

主訴: 左上頸部腫脹, 咳嗽, 発熱.

既往歴：糖尿病腎症（透析例），糖尿病網膜症．

現病歴：発熱、咳嗽、左上頸部の腫脹、圧痛が出現、前医にてセフカペンピボキシシル（CFPN）の 4 日間経口投与を開始、悪化したため CAM7 日投与で不変、さらに MFLX 3 日間の内服投与により症状が軽快した。しかし、2 週間で再燃し、頸部腫脹も著明となったため、発症から 30 病日よりセフトジジム（CAZ）点滴を開始するも効果なく、33 病日に当院内科へ紹介受診となった。画像所見：当院受診時の頸胸部単純 CT およびエコー検査にて左上頸部に 3 cm 程度の内部構造不均一な腫瘤性病変、胸水、上肺野を中心とした結節影を認めた。

血液検査所見（当院初診日：33 病日）

WBC 7,600/ul, RBC 314 × 10⁴/ul, PLT 15.8 × 10⁴/ul,
CRP 4.2 mg/dl, Hb 8.2 g/dl

口腔・咽頭・喉頭に明らかな異常を認めず。

経過：東南アジア国籍，透析例といったリスク因子および長引く咳嗽と CT 検査での胸部所見から結核を強く疑い検査を施行した。当科へ紹介受診日（34 病日）に穿刺、黄色透明の漿液 3 cc を細胞診、MIGIT 培養、PCR 検査へ 3 等分量で提出した。細胞診では特異的所見を認めず、培養は未着（後日結果は陰性）、PCR 検査も陰性であった。QuantiFERON（QFT-3G）が陽性となったため 39 病日に再穿刺、黄色調の液体 5 cc を吸引した。検体量不十分の可能性を考え全量を PCR 検査へ提出した。42 病日に結核菌陽性の報告が届き透析病院にて 4 剤投与が 50 病日から開始された。エコー検査上、リンパ節は著明に縮小し CRP も低下、治療開始 2 カ月後にはエコー上のリンパ節腫脹は見られず単純 CT にて胸水は消失した。

⑤ 加賀俊江ほか，結核性胸膜炎および脊椎炎の治療にモキシフロキサシンが有効であった一例．日本透析医学会雑誌 2008;41(S1):760（企業文献 37）³⁷

【P-5-131】

結核性胸膜炎および脊椎炎の治療にモキシフロキサシンが有効であった一例
東京都保険医療公社大久保病院腎内科

○加賀俊江(かがとしえ)，越智文美，松田明子，圓谷由紀子，雫淳一，阿部恭知，遠藤真理子，若井幸子，小倉三津雄

症例は 54 歳男性。糖尿病性腎症にて 2001 年 12 月血液透析導入。2006 年 3 月発熱、背部痛にて来院。単核球優位の胸水、炎症反応の上昇、胸椎の腫瘍形成、ツ反強陽性より、結核性胸膜炎、脊椎炎を疑い抗結核薬(INH300mg/日、RFP450mg/日、EB750mg 透析後、PZA1.2g 透析後)を開始、4 月 24 日胸椎腫瘍搔把術を施行した。膿からは結核菌 PCR 陽性であった。2006 年 7 月 19 日、AST600IU/l、ALT408IU/l と薬剤性肝障害が出現、抗結核薬を全て休薬した。2 週間後、RFP を少量から再開、8 月 25 日 MFLX を開始した。PZA は内服終了し、EB は視神経炎のため再開しなかった。RFP、MFLX 開始後、炎症反応

は陰性化、副作用の出現なく 2007 年 3 月治療を終了した。結核治療のセカン
ドラインとして腎不全患者に減量が不要のニューキノロン系抗生剤である
MFLX を使用し、治療に成功したため報告する。

⑥ 國東博之ほか、ニューキノロン剤投与で改善し、診断が遅れた肺結核の 2
症例. 結核 2014;89(12):842 (企業文献 38) ³⁸

10.ニューキノロン剤投与で改善し、診断が遅れた肺結核の 2 症例

國東博之・森本耕三・松田周一・大澤武司・伊麗娜・渡辺雅人・奥村昌夫・佐々
木結花・吉山崇・尾形英雄・後藤元・工藤翔二(結核予防会複十字病呼吸器内)
肺炎の診断でニューキノロン(NQ)剤投尽により診断の遅れが生じた 2 症例に
ついて報告する。症例 1 は 36 歳男性。X 年 9 月、咳、喀痰、発熱にて近医入
院。MFLX を投与され改善、同年 11 月増悪し当院紹介。結核菌塗抹 2+。症
例 2 は 27 歳男性。X 年 5 月、咳嗽、血痰で近医受診、LVFX を投与され改善、
X+1 年 6 月増悪し当院紹介。結核菌塗抹 1+。細菌性肺炎との鑑別が困難な症
例があり、NQ 剤の投与は慎重に行うべきである。

⑦ 島田和樹ほか、*Aspergillus fumigatus* 治療後に *Schizophyllum commune*
が検出され治療に難渋した肺結核後遺症の 1 症例. 第 571 回 日本内科学会関
東地方会 2010;36 (企業文献 39) ³⁹

【症例】70 歳、女性。【主訴】発熱、呼吸困難。

【経過】2008 年 8 月、発熱を主訴に当院を受診、肺結核後遺症の二次感染と
診断し抗菌薬を投与したが改善せず、入院となった。喀痰より *Aspergillus*
fumigatus が検出され、血中アスペルギルス抗原、アスペルギルス抗体がとも
に陽性であった。ボリコナゾール (VRCZ) を投与後、症状は改善し、外来で
同薬の内服を継続した。喀痰培養から真菌は検出されず、血液データも改善し
2009 年 5 月に治療を終了した。5 月下旬から発熱し MFLX を投与したが改善
せず、胸部単純 X 線で肺炎像の悪化を認めた。肺アスペルギルス症の増悪と考
え、6 月上旬に入院となった。このとき喀痰培養で、*Schizophyllum commune*
が検出された。VRCZ の経静脈的に投与で症状は改善し。同薬の内服に切りか
えて 6 月中旬退院となった。7 月下旬より呼吸困難が増悪し、再入院となった。
アムホテリシン B (AMPH-B) の静脈投与により症状は改善した。アスペル
ギルス検出は初回のみで以後の喀痰および気管支鏡検査では *Aspergillus*
fumigatus の検出はない。

【結語】*Schizophyllum commune* は慢性の気道炎症やアレルギー性気管支肺
アスペルギルス症を引き起こすとされている。アスペルギルス治療後、抗真菌
薬の中止により *Schizophyllum commune* が検出され、その後内服治療に変更
すると増悪をおこし、治療に難渋した症例を経験した。

⑧ 青野昭男ほか、結核菌に対する各種フルオロキノロン剤の MIC. 結核

2013;88(2): 842 (企業文献 40) ⁴⁰

【目的】結核治療においてフルオロキノロン剤(FQ)は保険適応外であるものの、薬剤耐性結核の治療に広く用いられており、その薬剤感受性試験の必要性は高いと考えられる。今回、われわれは臨床分離結核菌について LVFX、MFLX、STFX、パズフロキサシン (PUFX)、ロメフロキサシン (LFLX)、CPFX の MIC の測定を行い、gryA の遺伝子変異についても検討した。【方法】全国より収集された結核菌 77 株を対象とした。各種 FQ の MIC 測定は 7H9Broth を用いた微量液体希釈法にて行った。薬剤濃度は STFX が 8~0.008 μ g/ml、他の薬剤は 32~0.03 μ g/ml で 2 倍希釈系列を作製した。また対象株の gryA のダイレクトシーケンスを実施した。【成績】対象 77 株の各薬剤に対する MICrange(μ g/ml) と MIC90(μ g/ml)は LVFX で 0.25-16/8、MFLX で 0.06-8/4、STFX で 0.016-4/1、PUFX で 0.25-32/16、LFLX で 1->32/32、CPFX で 0.125->32/8 であった。また gryA の変異を 22 株(28.6%)で認めた。【結論】各薬剤の MIC90 を比較すると STFX が 1 μ g/ml で最も低い値を示し、次が MFLX で 4 μ g/ml であった。さらに MGIT960 薬剤感受性検査測定用ソフト TBeXiST(BD)を用いて MGIT による MIC 値の測定を追加し報告する予定である。

(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 >

1) 多剤耐性結核症

< 要望用法・用量について >

1) 400mg 1 日 1 回

< 臨床的位置づけについて >

結核症は化学療法により大半が治癒可能となる疾患となった。国内の再治療率は 2.4% ([122/5019 人] 2023 年) (企業文献 41) ⁴¹であり、世界でも薬剤感受性結核症患者で標準治療による治癒率は 85%以上 (企業文献 42) ⁴²とされている。

結核症の治療について、日本の結核診療ガイドライン 2024 (企業文献 3) では、初回治療患者に対しては、通常、RFP、INH 及び PZA に加え、SM 又は EB の 4 剤を 2 カ月間併用し、その後 RFP 及び INH を 4 カ月間併用投与すること [4HRZE/4HR] が標準治療とされる。最短で 6 カ月間のこの初回療法は、WHO においても初回治療患者に対する標準治療として強く推奨されている。

一方、WHO (2022) 及び ATS/CDC/ERS/IDSA (2024) の最新治療ガイドラインでは、INH 及び RFP に薬剤感受性のある成人患者に対して INH、リファペンチン (RPT)、PZA 及び MFLX の 4 カ月レジメン [2HPZM/2HPM] が新たに条件付き推奨されており、治療期間が短縮されている。

Q1: Treatment of Isoniazid-Susceptible, Rifampin-Susceptible TB in Adults

Recommended 4-mo Rifapentine-Moxifloxacin-Containing Regimen*

Isoniazid [†]	300 mg daily for 17 wk
Rifapentine	1,200 mg daily for 17 wk
Pyrazinamide	Weight-based dosing daily for 8 wk: 40 to <55 kg: 1,000 mg; ≥55–75 kg: 1,500 mg >75 kg: 2,000 mg
Moxifloxacin	400 mg daily for 17 wk

多剤耐性結核（MDR-TB）は、INH 及び RFP（又はリファブチン[RBT]）に対して耐性を持っている結核とされる。MDR-TB の治療は困難で予後不良であり、内科治療成功率は 50～70%と考えられ、外科治療を加えた成績でも 80～95%との報告がある（企業文献 1）。

MDR-TB の治療は、厚生労働省の「結核医療の基準（令和 3 年 10 月 18 日改正、健感発 1018 第 1 号）」及び結核治療ガイドライン（企業文献 3）によれば、感受性が確認されている場合、LVFX 及び BDQ の 2 剤を基本的な薬剤として、ついで LZD、EB、PZA、DLM、CFZ 及び CS の 6 剤を含めた 8 剤の中から 5 剤〔これらの薬剤から 5 剤を選ぶことが困難な場合には、SM、KM、TH、硫酸エンビオマイシン（EVM）又はパラアミノサリチル酸（PAS）も使用可能。なお、「結核医療の基準」（健感発 1018 第 1 号）では LZD と CFZ は含まれていない。〕を用いて菌陰性化後の 18 ヶ月治療をすることを原則としている。

2009 年のガチフロキサシン、CFZ を軸とするバングラディッシュ・レジメン以来 18 ヶ月未満の短期化学療法の有効性が報告されており、最新の WHO の治療ガイドライン update（2022）では MDR-TB の治療において 6 ヶ月レジメン、経口剤のみによる 2 つの 9 ヶ月レジメンの短期療法が推奨されており、最新の ATS/CDC/ERS/IDSA の治療ガイドライン（2024）では WHO と同じ 6 ヶ月レジメンが推奨されている。

日本結核・非結核性抗酸菌症学会は 2023 年「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」（要望書文献 12）において、WHO の推奨する以下の 4 つの 9～11 ヶ月レジメン（①及び③は全経口レジメン）は長期治療と遜色がないことが確認されており、使用可能とすることを推奨している。

- ① 4 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+HighDose INH+TH の後、2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ の後、3 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ
- ② 4 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+HighDose INH+AMK+TH の後、5 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ
- ③ 2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+HighDose INH+BDQ+LZD の後、2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+HighDose INH+BDQ の後、2 ヶ月の

FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ の後、3 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ

- ④ 2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+HighDose INH+AMK+LZD の後、2 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ+HighDose INH+AMK の後、5 カ月の FQ+PZA+EB+CFZ

FQ について、WHO 及び ATS/CDC/ERS/IDSA の治療ガイドラインでは、LVFX と MFLX のいずれかが使用可能とされているが、国内ガイドライン（要望書文献 12）においては、MFLX は QT 延長の頻度が高く、使用する場合は、QT 延長を起こす薬である CFZ と BDQ が併用されている点を考慮することが述べられている。国内では結核症に適応のない MFLX は使用できず、LVFX が使用されている。

WHO 及び最新の ATS/CDC/ERS/IDSA の治療ガイドラインが推奨する 6 カ月レジメンは、BPaL 及び BPaLM と呼ばれ、日本結核・非結核性抗酸菌症学会も、今後、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療法としている。

BPaL/BPaLM は、レジメン開始前の FQ への感受性試験の実施が強く推奨され、感受性がなければ MFLX を除く BPaL 療法、感受性があれば MFLX を含む BPaLM 療法となる。BPaL/BPaLM で使用される BDQ、プレトマニド、LZD 及び MFLX の 3 剤/4 剤を下記の用法・用量で 6 カ月間併用投与する。

BPaLM（6 カ月レジメン）（14 歳以上）の用法・用量

Table 4.1. Dosing of component drugs for adults and adolescents (aged ≥14 years) for BPaLM

Drug	Dose
Bedaquiline (100 mg tablet)	400 mg once daily for 2 weeks, then 200 mg 3 times per week afterwards OR 200 mg daily for 8 weeks, then 100 mg daily
Pretomanid (200 mg tablet)	200 mg once daily
Linezolid (600 mg tablet)	600 mg once daily
Moxifloxacin (400 mg tablet)	400 mg once daily

BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin.

〔WHO operational handbook on tuberculosis 2022update（企業文献 43）⁴³より抜粋〕

結核症の治療は、治療の中断或不規則な服薬は薬剤耐性菌の増加を招く原因となることから、より短期の治療が求められている。また、多剤併用が必須であり様々な副作用がみられるが、国内では結核に使用できる薬剤が限られる。薬剤の安易な中止や変更は、多くの場合に治療効果の低下、必要な治療期間の延長を招いている。このことから、国内で結核症の適応をもつ薬剤の選択肢を増やすこと、治療期間を短縮することが求められる。

弊社の MFLX は全世界において結核症の適応を取得していない。日本国内

において MFLX に結核症の適応がないことにより、WHO や ATS/CDC/ERS/IDSA で推奨されるレジメンの使用が制限されている現状を踏まえると、MFLX が抗結核薬の新たな選択肢となり、国外で最新かつ治療期間の短いレジメンが国内でも活用できることが求められていると考える。

RFP 及び INH に感受性のある結核症の新たな標準治療として上述した MFLX を含む 4 ヶ月レジメン[2HRMZ/2HPM]に関しては、国内においてリファペンチン（RPT）が未承認であり、学会が示す治療ガイドライン等でも未だ記載はない。しかし、薬剤感受性の結核症は、現行の標準治療においても治癒率が高いことから、国内で当該治療レジメンを導入する優先度は高くないと考えられる。

一方、MDR-TB（RFP 及び INH に耐性）及び超多剤耐性（XDR-TB、前述の 2 剤に加えて他剤にも耐性）は、国内の治療成功率も 62%、死亡率も 16%と治療困難で予後不良であることを考慮すると、国内での現行治療と比較して治療期間を 1/3 程度に短縮できる MFLX を含む 6 ヶ月レジメン[BPaLM]が活用できれば、治療選択肢の拡大と治癒率の向上が期待できる。

結核症に対する MFLX の国内データは限られるが、WHO ガイドライン（2022）や ATS/CDC/ERS/IDSA 合同ガイドライン update（2024）で MFLX を含む治療レジメンは推奨されており、今後、国内でもプレトマニド（現在未承認）と共に BPaLM レジメンが使用可能となる場合、MFLX は MDR/RR-TB 治療に対する重要な選択肢になると考えられる。また、上述のとおり、国内では LVFX が使用可能であり MFLX の優先順位は低いものの、MFLX は WHO 推奨の MDR-TB に対する 4 つの 9～11 ヶ月レジメンの構成要素となる FQ であり、プレトマニドが未承認の状況であっても、結核治療の一翼を担う薬剤と考えられることから、結核症に対する国内治療ガイドラインは、WHO や欧米のガイドラインを参考に推奨内容が設定される可能性があることを考慮すると、日本においても MDR-TB に対する MFLX の使用が可能となるよう、公知申請により早期に承認されることが望まれる。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

MFLX の結核に対する使用は、海外における無作為化比較試験によってその有効性及び安全性が示されており、また国内外のガイドライン及び教科書でその使用を推奨されていることから、医学薬学上公知であると考えられる。一方、仮に国内で臨床試験を実施する場合、BPaLM（Nyang'wa BT et al. 要望書文献 7）、MPa100Z 及び MPa200Z（Dawson R et al., 要望書文献 8）、BPaMZ（Tweed CD et al., 要望書文献 9）、MDR-TB に対する 9 ヶ月レジメン〔Nunn AJ et al.（要望書文献 11）、Mok J et al.（企業文献 12）〕と同様の評価が可能となる症例数は、各試験の規模から 200～300 例と推定される。要望書に示される MDR-TB の国内年間患者数が 30～50 例であることを踏まえると、国内治験の実施には相当の年数を要すると考えられる。MFLX は国内において 2005 年

に他の感染症疾患に対する承認を取得した後、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も踏まえると、新たに臨床試験を実施することなく承認申請を行うことが可能であると考える。

5. 備考

<その他>

1) 要望された効能・効果において、アベロックス錠 400mg (以下、本剤) の臨床投与期間は6ヵ月を超えることが想定されるが、「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス」

(平成22年2月19日付け 薬食審査発0219第4号) に示される非げっ歯類の9ヵ月間反復投与毒性試験の成績は得られていない。また、がん原性試験ガイドライン(令和5年3月10日改正 薬生薬審発0310第1号) に示されるげっ歯類を用いた長期がん原性試験の成績は得られていない。なお、本剤の承認時(2005年)において、ラットを用いた二段階発がん試験(イニシエーション期14週間、プロモーション期24週間、計38週間)により、「肝臓、腎臓、肺、膀胱、胃、血液リンパ網内系及び乳腺に対してイニシエーション及びプロモーション作用を示さず、本試験においてがん原性を示唆する所見は得られなかった」と評価された。

2) 本剤について、「医薬品におけるニトロソアミン類の混入リスクに関する自主点検について」(令和3年10月8日付け 薬生薬審発1008第1号、薬生安発1008第1号、薬生監麻発1008第1号厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長、医薬安全対策課長及び監視指導・麻薬対策課長連名通知) に基づく自主点検を行った結果、ニトロソアミン類が確認されたため、その管理について厚生労働省と協議を行っている。

6. 参考文献一覧

以下に今回の企業見解で追加した文献の一覧を示す。

- 1) 豊田恵美子、日本老年医学会雑誌 2010:47:174-179
- 2) 公益財団法人結核予防会結核研究所、疫学情報センター年報
<<https://jata-ekigaku.jp/nenpou/>>
- 3) 日本結核・日結核性抗酸菌症学会、結核診療ガイドライン 2024、南江堂 2024:42-56
- 4) World Health Organization, WHO consolidated guidelines on tuberculosis Module4: Treatment Drug susceptible tuberculosis treatment, World Health Organization 2022
- 5) Saukkonen JJ et al., Am J Respir Crit Care Med 2025:211:15-33
- 6) Goldman L et al., Goldman Cecil Medicine 27th edition volume 2, Elsevier 2024:2031-2044, “Chapter 299 Tuberculosis”
- 7) Loscalzo J et al., Harrison's Principle of Internal Medicine 21th edition, McGraw Hill 2022:on-line version, “Chapter 178: Tuberculosis”
- 8) Dorman SE et al., N Engl J Med 2021:384:1705-1718
- 9) National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline Tuberculosis, Published: 13 January 2016, Last updated: 16 February 2024
- 10) Koh WJ et al., Am J Respir Crit Care Med 2013:188:858-864
- 11) Kang YA et al., Ann Am Thorac Soc 2016:13:364-370

- 1 2) Mok J et al., Lancet 2022;400:1522-1530
- 1 3) Gillespie SH et al., N Engl J Med 2014;371:1577-1587
- 1 4) Jindani A et al., N Engl J Med 2014;371:1599-608
- 1 5) Vanino E et al., Int J Infect Dis 2023;130S1:S12-S15
- 1 6) Sun Q et al., Biomed Environ Sci 2024;37:1310-1323
- 1 7) Ahuja SD et al., PLoS Med 2012;9:e1001300
- 1 8) Langendam M et al., PLoS One 2013;8(1):e53599
- 1 9) Wang H et al., J Clin Bioinforma 2015;5:5
- 2 0) Khan FA et al., Eur Respir J 2017;50:1700061
- 2 1) Fregonese F et al., Lancet Respir Med 2018;6:265-275
- 2 2) Guan Y et al., Medicine 2020;99(25):e20648
- 2 3) Lan Z et al., Lancet Respir Med 2020;8:383-394
- 2 4) He Y et al., Medicine 2022;101(38):e30412
- 2 5) Wu Y et al., Pharmacol Res 2022;182:106336
- 2 6) Simanjuntak AM et al., Narra J 2023;3:e402
- 2 7) Silva DR et al., J Bras Pneumol 2024;50:e20240295
- 2 8) Firth JD et al., Oxford Textbook of Medicine 6th edition volume 1, Oxford University Press 2020:1127-1149, "8.6.26 Tuberculosis"
- 2 9) Migliori GB et al., Essential Tuberculosis, Springer 2021:108-170
- 3 0) 南学正臣ら、内科学書 改訂第 9 版 Vol.2, 中山書店 2019:450-454
- 3 1) 錫谷達夫ら、標準微生物学 第 15 版, 医学書院 2024:232-245
- 3 2) 御手洗聡ら、基礎からわかる結核診療ハンドブック 1 版, 中外医学社 2022:195-275
- 3 3) 井澤 隆、日本骨・関節感染症学会雑誌 2022;36:14-19
- 3 4) 重藤えり子、結核 2010;85:757-760
- 3 5) Shunsuke Y et al., CEN Case Rep 2016;5:11-17
- 3 6) 内田哲郎ら、耳鼻感染症・エアロゾル 2015;3:84-85
- 3 7) 加賀俊江ら、日本透析医学会雑誌 2008;41(S1):760
- 3 8) 國東博之ら、結核 2014;89:842
- 3 9) 島田和樹ら、第 571 回 日本内科学会関東地方会 2010:36
- 4 0) 青野昭男ら、結核 2013;88:842
- 4 1) 厚生労働省、結核登録者情報調査年報集計結果について 2023
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000175095_00011.html>
- 4 2) World Health Organization, Global tuberculosis report 2024, World Health Organization 2024:39-40
- 4 3) WHO operational handbook on tuberculosis. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update