

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
公知申請への該当性に係る報告書（案）
モキシフロキサシン塩酸塩
多剤耐性肺結核

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：モキシフロキサシン塩酸塩	
	販売名：アベロックス錠 400mg	
	会社名：バイエル薬品株式会社	
要望者名	日本結核・非結核性抗酸菌症学会	
要望内容	効能・効果	適応菌種：モキシフロキサシン塩酸塩に感性の多剤耐性結核菌（MDR-TB） 適応症：多剤耐性肺結核［イソニコチン酸ヒドラジドとリファンピシンに耐性の結核菌を本剤の適応症とする］
	用法・用量	1回 400mg を1日1回経口投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし。
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第63回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和7年5月9日）において、別添のとおり医療上の必要性の基準に該当すると判断した。

3. 公知申請の妥当性について

企業見解を提出した企業は、公知申請の妥当性について以下のとおり説明している。

- モキシフロキサシン塩酸塩（以下、「本薬」）は、WHO ガイドラインにおける多剤耐性肺結核に対する治療レジメン（6 カ月 BPaLM¹⁾ レジメン、9 カ月 BLMZ²⁾ レジメン、9 カ月 7 剤併用レジメン及び 18～20 カ月長期レジメン）の構成要素とされており、多剤耐性肺結核に対する治療の中心となる薬剤であると考えている（別紙の企業見解 p.140）。

¹⁾ ベダキリン、Pretomanid、リネゾリド及びモキシフロキサシン塩酸塩。なお、Pretomanid は令和7年12月現在、本邦では未承認である。

²⁾ ベダキリン、リネゾリド、モキシフロキサシン塩酸塩及びピラジナミド

- 上記の 4 種類のレジメンで本薬を使用したときの多剤耐性肺結核に対する有効性について、国内外の教科書及び診療ガイドライン、並びに多剤耐性肺結核患者等を対象とした海外臨床試験やメタアナリシス（別紙の企業見解 p.128～136）を踏まえると、多剤耐性肺結核に対して本薬の有効性は期待できる。また、本薬の曝露量に人種差は認められず（別紙の企業見解 p.50～52）、結核菌に対する本薬の感受性は国内外で大きな違いは認められない（別紙の企業見解 p.136）ことから、日本人患者においても外国人患者と同様の有効性が期待できる。
- 安全性について、別紙の企業見解 p.136～138 のとおり、多剤耐性肺結核に対する本薬の用法・用量は、既承認の効能・効果に対する用法・用量と同一であり、多剤耐性肺結核患者を対象とした海外臨床試験等から追加の安全性リスクは認められていないことから、既承認の効能・効果と同様の適切な安全対策を実施することで、本薬の安全性は管理可能である。

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）は、以上の説明は妥当であり、多剤耐性肺結核に対する本薬の有効性は、医学薬学上公知であり、安全性は許容可能と判断する。

4. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（１）効能・効果について

効能・効果については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【効能・効果】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈適応菌種〉

モキシフロキサシンに感性の結核菌

〈適応症〉

多剤耐性肺結核

【設定の妥当性について】

本報告書に記載した情報に基づき、多剤耐性肺結核に対する本薬の有効性は説明可能と考える（３．「公知申請の妥当性について」参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

（２）用法・用量について

用法・用量については、以下のように設定することが適当と検討会議は考える。

【用法・用量】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

通常、成人にはモキシフロキサシンとして、１回 400mg を１日１回経口投与する。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈多剤耐性肺結核〉

本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として他の抗結核薬及び本剤に対する感受性（耐性）を確認し、感受性を有する既存の抗結核薬 3 剤以上に本剤を上乗せして併用すること。

【設定の妥当性について】

以下の理由から、上記のとおり設定することが適切と判断した。

- 本報告書に記載した情報に基づき、多剤耐性肺結核に対する本薬の有効性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」参照）こと
- 要望用法・用量は、本薬の既承認の効能・効果における用法・用量と同一であり、海外臨床試験及び国内外の使用実績において安全性上新たな懸念は認められていないこと
- 多剤耐性肺結核の治療においては、耐性菌の発現等を防ぐため、感受性を有することが確認された複数の抗結核薬を併用することが原則であることから、用法・用量に関連する注意として、上記の注意喚起を設定することが適切であること

5. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

検討会議は、要望内容に関して不足しているエビデンスはないと判断した。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

（3）その他、製造販売後における留意点について

6. 備考

7. 参考文献一覧

（添付資料）

別紙 （IV-203）開発要請に対する企業見解

別添 第 63 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 5 月 9 日）資料 4-2（抄）

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

公知申請への該当性に係る企業見解

モキシフロキサシン塩酸塩

多剤耐性肺結核

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：モキシフロキサシン塩酸塩（Moxifloxacin Hydrochloride）	
	販売名：アベロックス錠 400mg	
	会社名：バイエル薬品株式会社	
要望者名	日本結核・非結核性抗酸菌症学会	
要望内容	効能・効果	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
	用法・用量	1回 400mg を 1 日 1 回経口投与
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	なし。
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 63 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 5 月 9 日）において、資料 4-2 のとおり評価された。

<https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000198856_00040.html>

なお、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 年に新規登録された多剤耐性肺結核患者数は以下のとおりである（平均 43.5 人）

〔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/>>（企業文献 1）〕。

	多剤耐性肺結核患者数
2023 年	35
2022 年	26
2021 年	41
2020 年	46
2019 年	44
2018 年	55

2017 年	52
2016 年	49

3. 欧米等 6 カ国の承認状況等について

(1) 欧米等 6 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または米国における開発の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025 年 6 月 16 日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。
2) 英国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または英国における開発の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025 年 6 月 16 日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。
3) 独国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または独国における開発の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025 年 6 月 16 日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。

4) 仏国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または 仏国における開発 の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025年6月16日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。
5) 加国	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または 加国における開発 の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025年6月16日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。
6) 豪州	
効能・効果	
用法・用量	
承認年月（または 豪州における開発 の有無）	
備考	承認なし（調査年月日：2025年6月16日） 承認されていない理由：バイエル社は、WHO 主導の臨床試験を支援するため、治験薬として MFLX を無償提供したことはあるが、自社では開発を行っていない。

（２） 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	[A] WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025)（企業文献2） [B] Treatment of drug-resistant tuberculosis. An official

	<p>ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019) (要望書文献 2)</p> <p>[C] 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 3)</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>[A] WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025)</p> <p>1) 薬剤感受性結核 (DS-TB) の治療</p> <p>2) <u>薬剤耐性結核 (DR-TB) の治療</u> [3]</p> <p>[B] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>多剤耐性結核 (MDR-TB)</u> <p>[C] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline, updates (2024)</p> <ul style="list-style-type: none"> • イソニアジド (INH) 感受性、リファンピシン (RFP) 感受性結核 • <u>RFP耐性、フルオロキノロン系抗菌薬 (FQ) 感受性結核</u>
<p>用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>[A] WHO operational handbook on tuberculosis (2025) (企業文献 4)</p> <p>1) DS-TB の治療</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4ヵ月レジメンによるDS-TBの治療 400mg/日、17 週間投与 [INH、リファペンチン (RPT)、MFLX 及びピラジナミド (PZA) で構成される 2HPMZ/2HPM レジメン] <p>2) <u>DR-TB の治療</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>6ヵ月レジメンによるDR-TBの治療</u> 400mg 1 日 1 回、26 週間投与 [ベダキリン (BDQ)、プレトマニド、リネゾリド (LZD) 及び MFLX からなる BP_aLM レジメン] • <u>9ヵ月レジメン [BDQ (6ヵ月投与)、レボフロキサシン (LVFX) 又はMFLX、エチオナミド (TH)、エタンブトール (EB)、高用量INH、PZA及びクロファジミン (CFZ) からなる7剤併用療法 (最初の4ヵ月間治療後はBDQを2ヵ月、LVFX/MFLX、CFZ、EB及びPZAを5ヵ月間投与)、又はBDQ、LZD、MFLX及びPZA (BLMZ) の9ヵ月レジメ</u>

[3]本企業見解における下線部は、モキシフロキサシン (MFLX) の「多剤耐性肺結核」に対する使用に関連する教科書及びガイドラインの記載内容を示す。また、「5 (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」に記したガイドラインの推奨の根拠となった臨床試験 (「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」及びメタ・アナリシス (「5 (2) Peer-reviewed journalの総説、メタ・アナリシス 等の報告状況」) については、各エビデンスの見出しに下線を施した。

	<p><u>ン]</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>より長期のレジメン^(注)によるDR-TBの治療</u> <u>400mg 1日1回(レジメンによらず、体重24kg超での standard dose)、毒性のリスクがある場合を除いて、薬物相互作用、吸収不良又は他の理由により曝露量低下が想定される、あるいは低レベルの薬剤耐性菌の場合は高用量(体重30～<36kgで400又は600mg、36～<46kgで600mg、46～<56kgで600又は800mg、56kg以上で800mg)</u> <u>(注)より長期のレジメンでの薬剤選択において、MFLXとLVFXのFQは、BDQ及びLZDと共に可能な限り、4剤以上の併用レジメンに含めることが推奨されている[「5(4)(4)学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」のWHOガイドライン(2025)]</u> <p>[B] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)</p> <p><u>成人で400mgを経口又は静脈内投与〔オフロキサシン(OFLX)耐性菌であり、LVFX又はMFLXの最小発育阻止濃度(MIC)から高用量投与が耐性の克服に繋がる可能性が示唆される場合、あるいは吸収不良の場合に600～800mg〕</u></p> <p>[C] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline, updates (2024)</p> <ul style="list-style-type: none"> • INH感受性、RFP感受性結核(DS-TB)の治療 (2HPMZ/2HPMレジメン) 400mg/日、17週間投与 • <u>RFP耐性、FQ感受性結核(RR-TB)の治療(BPaLMレジメン)</u> <u>400mg/日、26週間投与</u>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>[A] WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025)</p> <p>1) DS-TBに対する2HPMZ/2HPM 4ヵ月レジメン： Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705–1718 (DS-TBに関する文献であるため、「5(1)無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)</p> <p>2) DR-TBに対するBPaLM 6ヵ月レジメン Nyang'wa B-T et al., N Engl J Med 2022;387:2331–2343 (要望書文献7)^(注) (注) 推奨の根拠に、本論文のTB-PRACTECAL試験のデータが記載されているが、引用文献として表示されていない。</p>

	<p>3) DR-TB に対する 7 剤を使用する 9 ヶ月全経口レジメン Ndjeka N et al., Lancet Infect Dis. 2022;22:1042-1051 (企業文献 5)</p> <p>4) DR-TB に対する BDQ、LZD、MFLX 及び PZA からなる 9 ヶ月レジメン (BLMZ レジメン) Guglielmetti L et al., N Engl J Med 2025;392:468-482 (要望書文献 10)</p> <p>5) DR-TB に対するより長期のレジメン Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献 3)、 Ahuja SD et al., PLoS Med 2012;9:e1001300 (企業文献 6)</p> <p>[B] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)</p> <p>1) MDR-TBに対する長期レジメン : Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献3)</p> <p>2) MDR-TBに対する9～12ヵ月レジメン : Nunn J et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213 (要望書文献11)</p> <p>3) INH耐性 (INH-R) 結核に対する6ヵ月レジメン : Fregonese F et al., Lancet Respir Med 2018;6:265-275</p> <p>[C] An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline, updates (2024)</p> <p>1) DS-TBに対する2HPMZ/2HPM 4ヵ月レジメン : Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1708</p> <p>2) RR-TBに対するBPaLM 6ヵ月レジメン : Nyang'wa B-T et al., N Engl J Med 2022;387:2331-2343 (要望書文献7)</p>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	<p>[A]～[C] 米国と同様</p> <p>[D] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update (要望書文献 4)</p> <p>[E] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis (2024) (企業文献 7)</p>
<p>効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)</p>	<p>[A]～[C] 米国に同じ</p> <p>[D] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update <u>多剤耐性結核 (MDR-TB)</u></p> <p>[E] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis (2024)</p> <p>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、</p>

	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]~[C] 米国に同じ [D] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update 欧州のガイドライン (2017) では、以下の2レジメンが紹介されて いるが、MFLXの用法・用量に関する記載はない。 1) <u>症例ごとの20~24ヵ月レジメン (5剤併用療法) :</u> <u>PZAと表のAから1剤、Bから1剤、Cから2剤。これで</u> <u>5剤にできなければDから選択 (MFLXはAに分類)</u> <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 Dlm</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> <p>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.</p> <u>なお、MDR-TBに対する薬剤選択優先順位分類は、2018年に</u> <u>WHOから発出された important rapid communication document,</u> <u>“Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant</u> <u>tuberculosis”に準じて、下表に変更されている (Migliori GB et</u> <u>al., Eur Respir J 2018; 52: 1801617、企業文献8)。WHOガイドラ</u> <u>イン (2025)の優先順位分類とも同じである。</u> <table><caption>TABLE 1 Grouping of medicines recommended for use in longer multidrug-resistant tuberculosis regimens</caption><thead><tr><th>Group</th><th>Medicine</th><th>Abbreviation</th></tr></thead><tbody><tr><td>A</td><td>Include all three medicines (unless they cannot be used)</td><td>Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid Clofazimine</td><td>Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz</td></tr><tr><td>B</td><td>Add both medicines (unless they cannot be used)</td><td>Cycloserine OR terizidone</td><td>Cs/Trd</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><td>E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am (S) Eto/Pto PAS</td></tr></tbody></table> <p>Reproduced and modified from [4] with permission.</p> 2) <u>WHO (2016)の推奨する9~12ヵ月短縮レジメン</u> <u>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</u> <u>イドライン (2016、Falzon D et al., Eur Respir J 2017; 49: 1602308)</u>	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 Dlm	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone ²)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)	Group	Medicine	Abbreviation	A	Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid Clofazimine	Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz	B	Add both medicines (unless they cannot be used)	Cycloserine OR terizidone	Cs/Trd	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	E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am (S) Eto/Pto PAS
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 Dlm																																	
	D3 p-aminosalicylic acid Imipenem-cilastatin Meropenem Amoxicillin-clavulanate (Thioacetazone ²)	PAS Ipm Mpm Amx-Clv (T)																																	
Group	Medicine	Abbreviation																																	
A	Include all three medicines (unless they cannot be used)	Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid Clofazimine	Lfx/Mfx Bdq Lzd Cfz																																
B	Add both medicines (unless they cannot be used)	Cycloserine OR terizidone	Cs/Trd																																
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	E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am (S) Eto/Pto PAS																																

	<p>では MFLX の具体的な用法・用量は示されていない。</p> <p>[E] National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis (2024)</p> <p>記載なし</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>[A]～[C] 米国と同じ</p> <p>[D] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update</p> <p>以下のガイドラインが参照されているが、個別の臨床試験やメタアナリシスの成績は引用されていない。</p> <p>1) 20～24ヵ月レジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. <p>2) 9～12ヵ月短縮レジメン</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	
3) 独国	
ガイドライン名	英国と同じ (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	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国と同じ (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	
5) 加国	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>[A]～[C] 米国と同じ</p> <p>[D] Canadian Tuberculosis Standards,8th edition (2022) (要望書文献 5、企業文献 9)</p> <p><u>MDR-TB</u> ^(注)</p> <p>(注) 当該ガイドラインの “Chapter 5: Treatment of tuberculosis disease” (Johnston JC et al., Can J Resp Crit Care Sleep Med 2022;6 (S1):66–76、企業文献 9) において、以下が示されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> • DS-TBに対してFQ (MFLX、LVFX) が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ヵ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<u>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。</u> <p>また、“Chapter 8: Drug-resistant tuberculosis” (Brode SK et al., Can J Resp</p>

	<p><u>Crit Care Sleep Med 2022;6 (S1):109–128、要望書文献 5) において、以下が示されている。</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>MDR-TB治療のGroup A薬剤に、LVFX又はMFLXのいずれか、BDQ及びLZDが含まれること。</u> • INH-R-TBに対する6ヵ月レジメンにおいて、RFP、EB及びPZAと併用するFQとして、LVFXが好ましいこと（肝毒性及びQT間隔延長への影響が小さいため）
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	<p>[A]～[C] 米国と同じ [D] Canadian Tuberculosis Standards,8th edition (2022) <u>成人：400mg/日、経口投与又は静脈内投与</u> <u>小児：10～15mg/kg/日（最大 400mg）経口又は静脈内投与</u></p>
ガイドラインの根拠論文	<p>[A]～[C] 米国と同じ [D] : Canadian Tuberculosis Standards,8th edition (2022) 1) MDR-TBに対する薬剤選択： <ul style="list-style-type: none"> • Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834（要望書文献 3） このほか、以下のガイドラインが参照されている。 <ul style="list-style-type: none"> • 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） </p>
備考	
6) 豪州	
ガイドライン名	<p>[A] 米国と同じ [B] Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023（要望書文献 6）</p>
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	<p>[A] 米国と同じ [B] Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023 1) <u>MDR-TB</u>（注 1、注 2） （注 1）DS-TB に関しては、同国の“Queensland Health Treatment of tuberculosis in adults and children Guideline Version 4.0 September 2023”では、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</p>

	<p>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。</p> <p>(注 2) INH のみに抵抗性の結核に対する 6 ヶ月レジメンにおいて RFP、EB 及び PZA と併用する FQ としては、LVFX が好ましいとされている。</p>
<p>用法・用量</p> <p>(または用法・用量に関連のある記載箇所)</p>	<p>[A] 米国と同じ</p> <p>[B] Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023</p> <p>成人 : 400mg/日 (高用量として 600~800mg)</p> <p>小児 : 10~15mg/kg/日</p>
<p>ガイドラインの根拠論文</p>	<p>[A] 米国と同じ</p> <p>[B] Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023</p> <p>1) BPaLM 6 ヶ月レジメン :</p> <ul style="list-style-type: none"> Nyang'wa B-T et al., N Engl J Med 2022;387:2331-2343 (要望書文献7) <p>他のレジメンについては、以下の WHO ガイドライン等が参照されている。</p> <ul style="list-style-type: none"> World Health Organization. WHO Operational Handbook on Tuberculosis. 2022 update. Module 4: treatment - drug-resistant tuberculosis treatment. Geneva, Switzerland.
備考	

4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

結核治療に関して、企業側で実施したモキシフロキサシン (MFLX) の臨床試験は、国内外を通じてなく、本項に記載すべき臨床試験成績はない。これまで、“Global Alliance for TB Drug Development” 等の公的機関が主導した臨床試験への治験薬供与を行うなど協力は行っており、関連する臨床試験の成績は「5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」の項に記載する。

5. 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、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

<文献の検索方法(検索式や検索時期等)、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

- 臨床試験は、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 5 件は要望書文献 7~11 であった。

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

WHO ガイドライン (2025) が推奨する多剤耐性結核 (MDR-TB) の治療レジメンのうち、モキシフロキサシン (MFLX) を使用するレジメンは、以下の 4 つである。

- 6ヵ月BPaLMレジメン〔根拠エビデンス : TB-PRACTECAL試験 (要望書文献7、本企業見解16～22頁)〕
- 9ヵ月BLMZレジメン〔根拠エビデンス : endTB試験 (要望書文献10、同22～29頁)〕
- 9ヵ月短縮レジメン〔7剤併用、根拠エビデンス : STREAM試験 (要望書文献11、同29～35頁)〕
- 18～20ヵ月長期レジメン

このうち、WHO ガイドラインにおける 18～20 ヶ月長期レジメンの推奨根拠は、Individual patient data (IPD) に対するメタアナリシス (要望書文献 3 等) であるため、それらについては「5. (2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」の項で詳述する。

WHO ガイドライン (2025) では、9 ヶ月短縮レジメン (BDQ 6 ヶ月投与含む) の説明において 1 件の後ろ向き観察研究 (企業文献 5) も引用されている。FQ 耐性を否定できる MDR/RR-TB 患者に対して 9 ヶ月全経口レジメンの使用をより長期の 18 ヶ月レジメンよりも優先する提言の根拠とされた研究の報告であることに加え、STREAM 試験での 9～11 ヶ月短縮レジメンにおいては、高用量の MFLX (体重 33kg 未満は 400mg/日、33～50kg で 600mg/日、50kg 超で 800mg/日) が使用されている一方で、当該観察研究では MFLX 10～15mg/kg/日 (最大 1 日用量 400mg) が使用されており、用法・用量の考察において重要な情報と考えられたので、追記した (本企業見解 35～39 頁)。

なお、要望書文献 8 は、BDQ を含まない 3 剤 (MFLX、プレトマニド、PZA) を MDR-TB も含めて検討した試験、要望書文献 9 は BDQ を含む BPaMZ レジメンを RR-TB に対して検討した試験であり、上記の 4 レジメンの推奨根拠に直接関連しないが、MFLX をプレトマニド及び PZA や、BDQ と併用した際の殺菌活性を示す情報として、記載した (同 39～49 頁)。

なお、薬剤感受性結核 (DS-TB) 患者を対象として MFLX を含むレジメンを検討した臨床試験の文献は、WHO ガイドライン等で引用されているものの、今回の要望対象ではないため、不記載とした。

これらの臨床論文の検索作業では、ClinicalTrial.gov で “Condition/disease:

Tuberculosis” AND “Intervention/Treatment: Moxifloxacin”で検索された 67 試験も確認し、記載すべき臨床試験が他にないかも確認した。

- 2) 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（本企業見解 50～52 頁）ため、今回の企業見解においては、健康成人を対象とした薬物動態試験の詳細な成績は示さない。MDR-TB 患者における薬物動態に関する文献としては、以下の検索式により DR-TB 患者における MFLX の薬物動態に関する文献検索を PubMed で実施し、抽出された 103 件中以下 4 件の文献（企業文献 10～13）を、MDR-TB との関連性を考慮し選択した（同 52～60 頁）。

検索式 : moxifloxacin 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 ("pharmacokinetics" OR "plasma concentration" OR "blood concentration" OR "exposure" OR "plasma level" OR "disposition" OR "clinical pharmacology")

検索実施日 : 2025 年 5 月 13 日

- Peloquin CAらによる、肺結核患者におけるLVFX、ガチフロキサシン（GFLX）及びMFLXの母集団薬物動態（PopPK）解析の研究（企業文献10、本企業見解52～53頁）
- Zvada SPらによる、MFLX 400mgの有効性をfAUC₀₋₂₄/MIC比での治療目標達成確率（PTA）を指標に検討した研究（企業文献11、同53～55頁）
- Wang Sらによる、MDR-TB患者に対して18ヵ月レジメンで治療した際のQTcF延長に係るAE発現について、曝露量ベースでの閾値を報告した研究（企業文献12、同55～58頁）
- Li Mらによる、健康被験者においてプレトマニドとMFLX 400mg併用時のQTc間隔への影響を検討した研究（企業文献13、同58～60頁）

また、文献検索では、RR-又は DR-TB の患者に対して MFLX 400mg 超の高用量投与の必要性を示唆する報告が、Zvada SP らの報告以外にも認められた〔Al-Shaer MH ら（企業文献 14）、Heinrichs MT ら（企業文献 15）、Sidamo T ら（企業文献 16）〕。これらについては、詳細な記述は割愛する。

- 3) MDR-TB に対する MFLX の薬剤感受性については、以下の文献検索を PubMed で実施した。MFLX 耐性を有する結核菌に係る近年の情報を重点的に入手するため、2020 年 1 月 1 日以降の公表論文を検索対象とした。

検索式 : "moxifloxacin" AND "minimum inhibitory concentration" AND "tuberculosis"

公表時期 : 2020 年 1 月 1 日以降

検索実施日 : 2025 年 10 月 9 日

上記の手法で抽出された 29 件から 5 件の国外報告（企業文献 16、18～21）、前項の薬物動態に関する文献検索結果で抽出された 2 件の国外報告（企業文献 11、17）及び別途抽出した 1 件の国内報告（企業文献 22）を選択した（本企業見解 60～63 頁）。

<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（2025）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）及び 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）、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 及び PZA）等 5 つのレジメンと標準治療を比較した第Ⅲ相 endTB 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 STREAM 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。TB-PRACTECAL 試験、endTB 試験及び STREAM 試験はいずれも RR-TB 患者を対象としているが、各試験における INH 耐性の被験者割合は 80%を超えており、MDR-TB に対する治療レジメンの評価に資するエビデンスと考えられる。

TB-PRACTECAL 試験は RR-TB 患者を対象として実施され、Stage 1 では BPaLM、BPaLC（BDQ、プレトマニド、LZD、CFZ）及び BPaL（BDQ、プレトマニド、LZD）の 3 レジメンが比較された。Stage 2 ではその結果に基づいて選択された BPaLM レジメンが標準治療（9 ヶ月短縮レジメン又は 18 ヶ月長期レジメン）と比較され、有効性主要評価項目の無作為化後 72 週時点での転帰不良に関して、BPaLM レジメンの標準治療に対する非劣性と統計学的に有意なリスク低減効果が示されている〔11% vs 48%、リスク差：-37 パーセンテージポイント（%pt）（96.6%信頼区間（CI）：-53～-22）〕。安全性についても、無作為化後 72 週時点の有害事象（AE）〔グレード 3 以上又は重篤な AE（SAE）〕の発現割合は BPaLM 群で標準治療群よりも低かった〔19% vs 59%、リスク差:-40%pt（96.6%CI：-55～-24）〕。

endTB 試験は RR-TB 患者を対象として実施され、BLMZ、BCLLfxZ（BDQ、CFZ、LZD、LVFX 及び PZA）、BDLLfxZ〔BDQ、デラマニド（DLM）、LZD、LVFX 及び PZA〕、DCLLfxZ（DLM、CFZ、LZD、LVFX 及び PZA）及び DCMZ（DLM、CFZ、MFLX 及び PZA）の 5 つの 9 ヶ月レジメンが 18～24 ヶ月の標準治療と比較された。有効性主要評価項目とされた、無作為化後 73 週時点で良好な治療転帰を示した被験

者の割合は、BLMZ 群で 89.0% [標準治療とのリスク差: 8.3% (95%CI: -0.8~17.4)、以下同様]、BCLLfxZ 群で 90.4% [9.8% (0.9~18.7)]、BDLLfxZ 群で 85.2% [4.6% (-4.9~14.1)]、DCLLfxZ 群で 78.8% [-1.9% (-12.1~8.4)]、DCMZ 群で 83.2% [2.5% (-7.5~12.5)]、標準治療群で 80.7% であり、modified intent-to-treat (mITT) 解析対象集団において BLMZ、BCLLfxZ、BDLLfxZ 及び DCMZ の 4 レジメンの標準治療に対する非劣性が示された (DCMZ レジメンは per-protocol (PP) 解析対象集団で非劣性が示されず)。安全性については、グレード 3 以上の AE の発現割合はすべてのレジメンで類似していた。

これらの結果から、FQ 感受性のある RR-TB 患者に対して、BLMZ、BCLLfxZ 及び BDLLfxZ の 3 レジメンは使用可能とする一方で、DCMZ 及び DCLLfxZ の 2 レジメンの使用は標準治療との比較から支持されないと考察されている。WHO ガイドライン (2025) では、18 ヶ月超の長期レジメンよりも推奨される 9 ヶ月全経口レジメンとして BLMZ、BCLLfxZ 及び BDLLfxZ の 3 レジメンを挙げている (推奨順位は BLMZ > BCLLfxZ > BDLLfxZ、「5. (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の 1) WHO guideline の “Recommendation 2.2”)。

STREAM 試験は、RR-TB (FQ 及びアミノグリコシド系に感受性の肺結核) 患者を対象に実施され、その Stage 1 では、高用量 MFLX (体重 33kg 未満は 400mg/日、33~50kg で 600mg/日、50kg 超で 800mg/日) を含む 9 ヶ月短縮レジメン (CFZ、EB) が長期レジメンと比較された。有効性主要評価項目とされた、無作為化後 132 週時点で転帰不良を示した被験者の割合は短縮レジメン群で 78.8%、長期レジメン群 79.8%、HIV の状況での調整後の群間差は 1.0% (95%CI: -7.5~9.5) であった (mITT)。短縮レジメンの標準治療に対する非劣性は、mITT 及び PP の両集団で示されている。安全性については、グレード 3 以上の AE の発現割合は短縮レジメン群で 48.2%、長期レジメン群で 45.4% であり、同様と考えられた。

この他、WHO ガイドライン (2025) では、9 ヶ月短縮レジメン (BDQ 6 ヶ月投与含む) の説明に、Ndjeka N らによる後ろ向き観察研究 (企業文献 5) が引用されている。同研究では、南アフリカの薬剤耐性結核データベース EDRWeb に登録された RR-TB 患者において、BDQ 6 ヶ月投与を含む短縮レジメン (「BDQ 群」と称する) と、注射薬 [カナマイシン (KM)、アミカシン (AMK) 又はカプレオマイシン] を含む短縮レジメン (「注射薬群」と称する) の間で、24 ヶ月後のアウトカムが比較された (治療期間はいずれも 9~12 ヶ月)。BDQ 群と注射薬群における治療失敗又は再発、追跡不能、死亡の被験者割合は、それぞれ、1% 及び 2%、6% 及び 12%、24% 及び 28% であり、治療成功率は BDQ 群 (70%) で注射薬群 (57%) よりも 14% 高かった (95% CI: 8~20)。同研究では安全性の評価は行われていないが、BDQ は注射薬より安全で、投与中止に至ることが少ないことを示す知見が、当該調査以前に得られていることを理由として、BDQ を含む短縮レジメンが適格な患者への使用は支持されると考察している。なお、同研究の 9 ヶ月短縮レジメンでは、MFLX の用量が 10~15mg/kg/

日（最大 1 日用量 400mg）であったことから、申請予定用法・用量の「1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与」を支持する知見と考えられる。

以下に、これらエビデンスの概要を示す。

① Nyang'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)

An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline, updates (2024)の引用文献番号 : 19

Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023 の引用文献番号 : 9

結核診療ガイドライン（2024）の引用文献番号 : 「総論 4 結核の治療」の 18 文献

（注）WHO consolidated guidelines on tuberculosis（2025）では、推奨の根拠に TB-PRACTECAL 試験のデータが記載されているが、引用文献として表示されていない。

RFP 耐性（RR）肺結核に対する 3 つの短期間の全経口治療レジメンが評価された。本試験は、RR 肺結核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。本試験は、ベラルーシ、南アフリカ、ウズベキスタンの 7 施設で行われた。

【試験デザインの概要】

本試験は、Stage 1（第Ⅱb 相に相当）及び Stage 2（第Ⅲ相に相当）より構成された。Stage 1 では、適格とされた被験者を BDQ（B）、プレトマニド（Pa）を含む 3 つの並行する研究レジメン群及び標準治療（SoC）コントロール群に、1:1:1:1（各群 60 例）で無作為割付けした。

Stage 1 の目的は、3 つの研究レジメン群による 8 週間投与の安全性及び有効性の結果に基づき、このレジメンを更に検討すべきかを決定することであった。事前に定義された安全性及び有効性の評価基準（培養陰性化を達成した被験者の割合が 40% を超える及び/又は理由によらず治療中止又は死亡の被験者の割合が 45%未満）に達したレジメンから、科学諮問委員会（SAC）が Stage 2 で評価するレジメン 2 つを治験運営委員会（TSC）に推奨した。TSC は SAC 及びデータ安全性モニタリング委員会（DSMB）と協議の上、Stage 2 で評価するレジメンを最終的に 1 つ選択した。Stage 1 から Stage 2 に移行した研究レジメン群の被験者は、長期安全性、忍容性及び有効性の評価対象となった。

Stage 2 では、Stage 1 で選択された研究レジメン群と SoC 群との間で、主要評価項目を 72 週時点における転帰不良（死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能、結核再発の複合指標）に達した被験者の割合として比較した。また、副次評価項目には安全

性評価として治療終了時（研究レジメン群では 24 週間、SoC 群では 36～80+週間）における SAE 又はグレード 3 以上の AE が認められた被験者の割合が含まれていた。Stage 2 での目標症例数は、研究レジメン群、SoC 群ともそれぞれ 201 例（Stage 1 からの移行症例を含む）であった。

【対象患者】

主な選択基準

- 15 歳以上の男女で、HIV の状態は問わない
- 結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) の存在が微生物学的検査（分子又は表現型）で確認されている
- 分子又は表現型の薬剤感受性試験により、RFP 耐性が確認された場合

主な除外基準

- 治験薬に対する既知のアレルギー、過敏症、又は不耐症
- 妊娠中、授乳中、又は適切な避妊措置を使用することに消極的な場合
- 肝酵素が正常上限の 3 倍を超えている場合
- QTcF > 450ms
- QTc 延長のリスク因子が 1 つ以上（年齢及び性別を除く）又は TdP に対する他の未修正のリスク因子；
- 心疾患の既往、失神エピソード、症候性又は無症候性の不整脈（洞性不整脈を除く）；
- ベースライン検査値がグレード 4 の毒性に一致する場合
- BDQ、プレトマニド、LZD 又は DLM に対する既知の耐性

【治療群】

Stage 1 では、研究レジメンとして以下の 3 つ、すなわち、レジメン 1 : BPaLM、レジメン 2 : BPaLC、レジメン 3 : BPaL が投与された。各薬剤の用法・用量は以下のとおりで、すべて経口投与であった。治療期間は無作為化後 24 週間、追跡期間は 84 週までであった。

対照群は、ローカルで承認されている標準治療で、可能な限り WHO で推奨される M/XDR-TB の治療に沿うものとした。治療期間は 36 週間以上であるが、それぞれの正確な期間は現行の WHO ガイドラインに基づく治療反応に依存していた。

Proposed treatment regimens:

- bedaquiline (B) + pretomanid (Pa) + linezolid (Lzd) + moxifloxacin (Mfx) for 24 weeks
- bedaquiline + pretomanid + linezolid + clofazimine for 24 weeks
- bedaquiline + pretomanid + linezolid for 24 weeks

Dosing:**Regimen 1 - B + Pa + Lzd + Mfx**

- B** - 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week for 22 weeks
Pa - 200mg once daily for 24 weeks
Mfx - 400 mg once daily for 24 weeks
Lzd - 600mg daily for 16 weeks then 300mg daily for the remaining 8 weeks or earlier when moderately tolerated

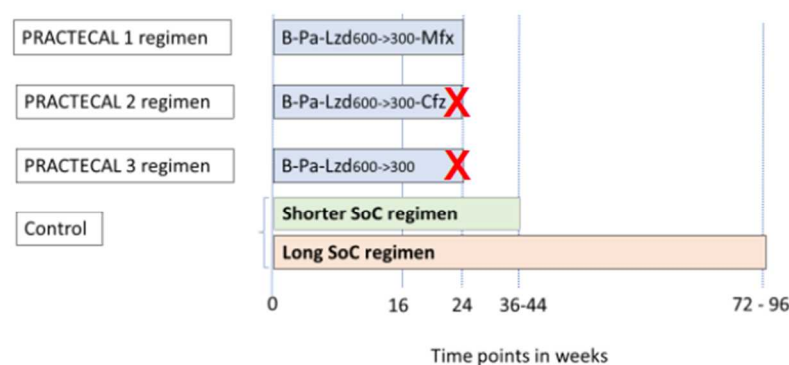
Regimen 2 - B + Pa + Lzd + Cfz

- B** - 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week for 22 weeks
Pa - 200mg once daily for 24 weeks
Lzd - 600mg daily for 16 weeks then 300mg daily for the remaining 8 weeks or earlier when moderately tolerated
Cfz - 50 mg (less than 33 kg), 100 mg (more than 33 kg) for 24 weeks

Regimen 3 - B + Pa + Lzd

- B** - 400 mg once daily for 2 weeks followed by 200 mg 3 times per week for 22 weeks
Pa - 200mg once daily for 24 weeks
Lzd - 600mg daily for 16 weeks then 300mg daily for the remaining 8 weeks or earlier when moderately tolerated

Schematic representations of the Stage 1 to Stage 2 changes are shown below:



B = bedaquiline (400mg daily for 2 weeks then 200mg three times per week for 22 weeks), Pa = pretomanid (200mg daily for 24 weeks), Lzd = linezolid (600mg for 16 weeks and then reduced to 300mg per day), SoC = Standard of care regimen locally approved and as much as possible conforming to the WHO recommendations for treatment M/XDR-TB. Lzd

【結果】

Stage 1 では、各研究レジメン群で無作為化後 8 週間において培養陰性化を達成した被験者の割合は、BPaLM 群 77%、BPaLC 群 67%、BPaL 群 46%であり、治療中止又は死亡の被験者の割合は 8%、6%、及び 10%であり、Stage 2 の研究レジメン群としては BPaLM が選択された。

Section S7.1.3 Stage 1 primary and secondary outcomes

Table S8. Stage 1 primary efficacy and safety outcomes at week 8 (modified-intention-to-treat population, stage 1 analysis)

	Standard of care	BPaLM	BPaLC	BPaL
Number with culture conversion in liquid media at 8 weeks post randomization, n/N (%)	N/A	37/48 (77.1%)	33/49 (67.3%)	21/46 (45.7%)
[85 % CI]		[66.4, 85.6]	[56.2, 77.2]	[34.4, 57.3]
Patients with treatment discontinuation for any reason and death at 8 weeks post randomization, n/N (%)	N/A	4/52 (7.7 %)	3/52 (5.8 %)	5/51 (9.8%)
[90% CI]		[2.7, 16.7]	[1.6, 14.2]	[3.9, 19.5]

Stage 2 では 15 歳以上の RR-TB 患者 303 例（SoC 群 152 例、BPaLM 群 151 例）が組入れられ、145 例（73 例、72 例）が 72 週間のフォローアップを完了し（ITT）、128 例（66 例、62 例）が mITT 対象集団とされた。（なお、BPaLC 群及び BPaL 群は Stage2 には含まれなかったが、無作為化後 108 週後まで追跡されたことから、事後に解析された結果が示された。）

Table 1. Baseline Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Standard-Care Group	BPaLM Group	BPaLC Group	BPaL Group
Intention-to-treat population				
No. of patients	152	151	126	123
Geographic distribution — no. (%)				
Belarus	29 (19.1)	28 (18.5)	21 (16.7)	21 (17.1)
South Africa	54 (35.5)	56 (37.1)	48 (38.1)	47 (38.2)
Uzbekistan	69 (45.4)	67 (44.4)	57 (45.2)	55 (44.7)
Median age (range) — yr	37 (18–71)	35 (17–71)	32 (15–67)	35 (15–72)
Female sex — no. (%)	56 (36.8)	66 (43.7)	42 (33.3)	58 (47.2)
Median BMI (IQR)†	19.9 (17.3–22.8)	19.8 (17.7–22.7)	19.5 (17.7–22.2)	20.0 (18.1–22.4)
HIV-positive status — no. (%)	41 (27.0)	38 (25.2)	33 (26.2)	41 (33.3)
Median CD4 cell count (IQR) in HIV-infected patients — cells/mm ³ ‡	250 (132–460)	330 (209–547)	297 (114–481)	326 (153–550)
Smear positivity — no. (%)	98 (64.5)	91 (60.3)	84 (66.7)	77 (63)
Cavitation on chest radiography present — no. (%)	95 (62.5)	80 (53.0)	79 (62.7)	74 (60.2)
Fluoroquinolone-resistant tuberculosis — no./total no. (%)	32/131 (24.4)	32/134 (23.9)	22/118 (18.6)	25/104 (24.0)
QTcF interval — msec§	401±19	398±19	395±19	398±19
Median ALT level (IQR) — IU/liter¶	20 (15–28)	19 (14–28)	17 (14–26)	20 (14–31)
Modified intention-to-treat population with 72 wk of follow-up				
No. of patients	66	62	64	60
Geographic distribution — no. (%)				
Belarus	12 (18)	10 (16)	10 (16)	11 (18)
South Africa	18 (27)	16 (26)	19 (30)	16 (27)
Uzbekistan	36 (55)	36 (58)	35 (55)	33 (55)
Median age (range) — yr	36 (19–71)	34 (18–61)	29 (19–63)	34 (18–62)
Female sex — no. (%)	33 (50)	26 (42)	24 (38)	28 (47)
Median BMI (IQR)	19.2 (17.3–22.0)	19.8 (18.1–22.1)	18.8 (17.4–22.0)	20.5 (18.2–22.8)
HIV-positive status — no. (%)	15 (22.7)	14 (23)	14 (22)	14 (23)
Median CD4 cell count (IQR) — cells/mm ³	317 (154–383)	268 (182–364)	394 (112–511)	283 (153–424)
Smear positivity — no. (%)	50 (76)	40 (65)	43 (67)	45 (75)
Cavitation on chest radiography present — no. (%)	47 (71)	33 (53)	39 (61)	41 (68)
Fluoroquinolone-resistant tuberculosis — no./total no. (%)	18/65 (28)	17/60 (28)	16/62 (26)	19/56 (34)
QTcF interval — msec	398±18	396±18	393±20	398±18
Median ALT level (IQR) — IU/liter**	20 (15–27)	18 (14–27)	18 (15–27)	19 (14–27)

* Plus-minus values are means ±SD. Percentages may not total 100 because of rounding. The intention-to-treat population included all patients who had undergone randomization, and the modified intention-to-treat population included all patients in the intention-to-treat population who had received at least one dose of trial medication and excluded those who did not have microbiologically proven rifampin-resistant tuberculosis. ALT denotes alanine aminotransferase; BPaL bedaquiline, pretomanid, and linezolid; BPaLC bedaquiline, pretomanid, linezolid, and clofazimine; BPaLM bedaquiline, pretomanid, linezolid, and moxifloxacin; HIV human immunodeficiency virus; IQR interquartile range; and QTcF corrected QT interval, calculated with Fridericia's formula.

† The body-mass index (BMI) is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. Data on BMI were missing for one patient in the standard-care group.

‡ Data on CD4 cell count were missing for two patients each in the standard-care, BPaLM, and BPaL groups and for one patient in the BPaLC group.

§ Data on the QTcF interval were missing for one patient in the standard-care group.

¶ Data on the ALT level were missing for one patient each in the standard-care, BPaLM, and BPaLC groups.

|| Data on the CD4 cell count were missing for one patient each in the standard-care, BPaLC, and BPaL groups.

** Data on the ALT level were missing for one patient in the BPaLM group.

Stage 2 の主要評価項目である無作為化後 72 週時点の転帰不良（死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能、結核再発の複合指標）において、BPaLM 群は 11%（7/62 例）、

標準治療群は 48% (32/66 例) が転帰不良を示し、リスク差は-37 パーセンテージポイント (%pt) [96.6%CI : -53 ~ -22] であった。BP aLM 群は標準治療に対して非劣性であるだけでなく、統計学的に有意に優れていた (mITT による)。Per-protocol 集団では、BP aLM 群は 4% (2/57 例)、標準治療群は 12% (4/33 例) が転帰不良を示し、リスク差は-9%pt [96.6%CI : -22 ~ -4] であった。INH 耐性の被験者の部分集団解析では、BP aLM 群は 11.1% (6/54 例)、標準治療群は 48.3% (29/60 例) が転帰不良を示し、リスク差は-37.2%pt (96.6%CI : -53.6 ~ -20.8) であった。

Variable	Intention-to-Treat Population		Modified Intention-to-Treat Population		Per-Protocol Population*	
	Standard-Care Group (N=73)	BP aLM Group (N=72)	Standard-Care Group (N=66)	BP aLM Group (N=62)	Standard-Care Group (N=33)	BP aLM Group (N=57)
Favorable outcome—no. (%)	34 (47)	55 (76)	34 (52)	55 (89)	29 (88)	55 (96)
Primary outcome unfavorable status—no. (%)	39 (53)	17 (24)	32 (48)	7 (11)	4 (12)	2 (4)
Death—no. (%)	2 (3)	0	2 (3)	0	2 (6)	0
Early discontinuation—no. (%)	35 (48)	15 (21)	28 (42)	5 (8)	—	—
Adherence issues—no./total no. (%)	3/35 (9)	0	3/28 (11)	0	—	—
Adverse event—no./total no. (%)	17/35 (49)	5/15 (33)	17/28 (61)	5/5 (100)	—	—
Did not meet inclusion or exclusion criteria, detected after first dose—no./total no. (%)	7/35 (20)	10/15 (67)	0	0	—	—
Withdrew consent while still receiving treatment—no./total no. (%)	6/35 (17)	0	6/28 (21)	0	—	—
Other reason—no./total no. (%)†	2/35 (6)	0	2/28 (7)	0	—	—
Treatment failure—no.	0	0	0	0	0	0
Lost to follow-up at 72 wk—no. (%)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (6)	2 (4)
Recurrence—no.	0	0	0	0	0	0
Risk difference for the primary outcome—percentage points (96.6% CI)‡	—	-30 (-46 to -14)	—	-37 (-53 to -22)	—	-9 (-22 to 4)

* The per-protocol population included all patients in the modified intention-to-treat population with the exclusion of patients who did not complete a protocol-adherent course of treatment (>80% of doses within 120% of the prescribed duration), other than because of treatment failure or death, and patients who discontinued treatment early because they did not meet the inclusion or exclusion criteria.

† The "other outcome" category included one patient who could not be cared for at a trial site because of local regulations regarding infection control at the site and one patient who could not be cared for because the patient had acute behavioral challenges.

‡ The noninferiority margin was 12 percentage points on the difference scale.

安全性評価において、無作為化後 72 週時点の有害事象（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）。

Table 4. Safety Outcomes (As-Treated Population).*				
Variable	Standard-Care Group	BPaLM Group	BPaLC Group	BPaL Group
QTcF interval at 24 wk				
No. of patients with data†	71	98	92	92
QTcF interval at 24 wk— msec	441.8±18.0	423.5±18.5	435.7±17.6	423.1±18.5
Mean difference (CI) — msec‡§	—	-18.1 (-23.4 to -12.8)	-5.4 (-10.3 to -0.6)	-20.0 (-25.1 to -14.9)
Serious adverse event or grade ≥3 adverse event within 108 wk after randomization				
Patients with at ≥1 event — no./total no. (%)	26/43 (60)	10/40 (25)	18/43 (42)	11/43 (26)
No. of events	48	11	22	21
Risk difference — percentage points (CI)§	—	-36 (-57 to -14)	-19 (-39 to 2)	-35 (-54 to -15)
Serious adverse event or grade ≥3 adverse events during treatment and up to 30 days after treatment end date				
Patients with at ≥1 event — no./total no. (%)	25/43 (58)	7/40 (18)	11/43 (26)	10/43 (23)
No. of events	46	7	14	12
Risk difference — percentage points (CI)§	—	-41 (-61 to -20)	-33 (-52 to -13)	-35 (-54 to -16)
Serious adverse event or grade ≥3 adverse events within 72 wk after randomization				
Patients with at ≥1 event — no./total no. (%)	43/73 (59)	14/72 (19)	23/72 (32)	15/69 (22)
No. of events	69	16	32	24
Risk difference — percentage points (CI)§	—	-40 (-55 to -24)	-27 (-43 to -11)	-37 (-52 to -22)
Hepatic disorder, grouped				
No. of events	10	3	5	2
Patients with events — no./total no. (%)	8/73 (11)	3/72 (4)	3/72 (4)	2/69 (3)
QTcF prolongation¶				
No. of events	12	1	3	0
Patients with events — no./total no. (%)	10/73 (14)	1/72 (1)	3/72 (4)	0
Creatinine renal clearance decreased				
No. of events	7	1	0	2
Patients with events — no./total no. (%)	5/73 (7)	1/72 (1)	0	2/69 (3)
Anemia				
No. of events	6	2	0	1
Patients with events — no./total no. (%)	6/73 (8)	2/72 (3)	0	1/69 (1)
Neutropenia				
No. of events	2	3	0	0
Patients with events — no./total no. (%)	2/73 (3)	3/72 (4)	0	0
Lipase level increased or pancreatitis				
No. of events	1	2	2	2
Patients with events — no./total no. (%)	1/73 (1)	2/72 (3)	2/72 (3)	2/69 (3)
Acute kidney injury				
No. of events	1	1	0	1
Patients with events — no./total no. (%)	1/73 (1)	1/72 (1)	0	1/69 (1)

Table 4. (Continued.)

Variable	Standard-Care Group	BPaLM Group	BPaLC Group	BPaL Group
Hemoptysis				
No. of events	2	0	1	0
Patients with events — no./total no. (%)	1/73 (1)	0	1/72 (1)	0
Vomiting				
No. of events	2	0	0	0
Patients with events — no./total no. (%)	2/73 (3)	0	0	0
Lymphocyte count decreased				
No. of events	0	1	1	1
Patients with events — no./total no. (%)	0	1/72 (1)	1/72 (1)	1/69 (1)
Pneumonia				
No. of events	1	0	2	1
Patients with events — no./total no. (%)	1/73 (1)	0	2/72 (3)	1/69 (1)
Other				
No. of events	25	2	18	14
Patients with events — no./total no. (%)	23/73 (32)	2/72 (3)	18/72 (25)	12/69 (17)

* Plus-minus values are means \pm SD. The as-treated population included all patients who underwent randomization and received at least one dose of trial medication.

† This category excludes patients who were not participating in the trial at week 24, even if they discontinued owing to QTcF prolongation.

‡ The mean difference was adjusted for the baseline QTcF interval.

§ Confidence intervals for the BPaLM group group as compared with the standard-care group are two-sided 96.6% confidence intervals.

|| Confidence intervals for the BPaLC group and BPaL group as compared with the standard-care group are two-sided 95% confidence intervals and are not adjusted for multiplicity.

¶ QTcF prolongation includes prolonged QT on electrocardiography and syncope.

| One patient had two events.

【結論】

RR 肺結核の患者において、24 週間の全経口レジメンは標準治療に対して非劣性であり、安全性プロファイルは良好であった。また、INH 耐性は各群で大半を占めており、Stage 2 の主要評価項目である無作為化後 72 週時点の転帰不良でも全体集団と類似した結果が得られている（mITT による）ことから、本試験における有効性の解釈は、少数例の INH に感受性のある被験者の結果に影響を受けることなく、MDR-TB 患者への有効性に外挿できると考える。

（注）本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

②Guglielmetti L et al., Oral Regimens for Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible Tuberculosis. N Engl J Med 2025;392:468-482 (endTB 試験、要望書文献 10)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号 : Chapter 2 の 66

RFP 耐性 (RR) 肺結核患者に対して、BDQ (B)、DLM (D)、LZD (L)、LVFX (Lfx) 又は MFLX (M)、CFZ (C) 及び PZA (Z) を様々に組み合わせた 5 つの短期間 (9 ヶ月) 全経口治療レジメンを標準治療と比較することを目的とした第Ⅲ相の国際共同、非盲検、無作為化比較非劣性試験 (endTB 試験) をジョージア、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 7 ヶ国 12 施設で実施した。

【試験デザインの概要】

本試験では、9 ヶ月の短縮レジメン 5 種類（研究レジメン群）と標準治療（対照群）の計 6 群に対し、試験開始時には均等に無作為割付けされ、その後は 8 週目の培養及び 39 週目の有効性の中間解析結果に従って各群への無作為割付けの割合が毎月調整された（ベジアン調整法）。主要評価項目は、73 週目における転帰良好*であり、非劣性マージンは-12%pt であった。

*＜転帰良好＞

以前に「転帰不良」として分類されていない場合で、以下の条件を満たすときに「転帰良好」として分類される：

- 最後の 2 回の培養結果が陰性であること。これらの 2 回の培養は別々の来院で行われなければならない、最新の培養は 73 週目の 6 週間前を超えてはならない（すなわち、67 週目以前ではない）；又は、
- 67 週目から 73 週目の間に培養結果が利用できず、前回の培養結果が陰性であり、細菌学的、放射線的、臨床的な進展に基づいて結果が良好と分類されること。

参加者の結果は、73 週目に以下のいずれかの場合に「転帰不良」として分類される：

1. 研究レジメン群において、1 つ以上の薬剤の置き換え又は追加（失敗）；
2. 対照群で 2 つ以上の薬剤の置き換え又は追加（失敗）；
3. 割り当てられた研究レジメンの終了後、73 週目の前までに新しい MDR-TB 治療レジメンを開始した場合で、再感染や検査室の交差汚染の証拠がない場合（再発）；
4. 追跡不能となり、転帰良好として分類されていない；
5. あらゆる原因による死亡；
6. 最後の 2 回の培養のうち 1 回が陽性である場合〔これらの 2 回の培養は別々の来院で行われなければならない、最新の培養は 73 週目の 6 週間前を超えてはならない（すなわち、67 週目以前ではない）〕。かつ、再感染や検査室の交差汚染の証拠がない場合（失敗/再発）。

【対象患者】

主な選択基準

- 15 歳以上
- RFP 耐性で FQ 感受性の M. tuberculosis 株による肺結核

主な除外基準

- 妊娠中又は授乳中の女性
- 修正不可能な電解質異常：
 - ✧ 総カルシウム < 7.0 mg/dL (1.75 mmol/L)；
 - ✧ カリウム < 3.0 mEq/L (3.0 mmol/L) 又は ≥ 6.0 mEq/L (6.0 mmol/L)；
 - ✧ マグネシウム < 0.9 mEq/L (0.45 mmol/L)；
- AST 又は ALT が ≥ 3 x ULN；
- AST 又は ALT が正常上限を超える場合は、総ビリルビンが ≥ 1.5 x ULN、又は他の肝機能結果が正常範囲内にある場合は総ビリルビンが ≥ 2 x ULN。
- スクリーニング時の ECG で QTc が 450 ms 以上

- 過去5年間にBDQ、DLM、LZD、又はCFZに30日以上曝露があった、あるいはBDQ、DLM、LZD又はCFZに対する耐性が証明されているか、又は疑われる（他の抗結核薬への曝露は除外理由にはならない）
- 現在のMDR/RR-TB治療エピソードのスクリーニング訪問日の15日前又はそれ以前に二次治療薬を受けたことがある。

【治療群】

各レジメンの薬剤の組み合わせは以下の通り。各薬剤の用法・用量も下図に示す。

研究レジメン

- 9BLMZ : BDQ、LZD、MFLX、PZA
- 9BCLLfxZ : BDQ、CFZ、LZD、LVFX、PZA
- 9BDLLfxZ : BDQ、DLM、LZD、LVFX、PZA
- 9DCLLfxZ : DLM、CFZ、LZD、LVFX、PZA
- 9DCMZ : DLM、CFZ、MFLX、PZA

対照群

- WHOガイドラインに従った地域の標準治療とする。このレジメンには、転帰不良のリスクが高い参加者のためにDLMが含まれる場合がある。また、薬剤耐性パターンや毒性（例：耳毒性）がある参加者に対して、BDQ又はDLMなしでは効果的なレジメンが構築できない場合には、BDQ又はDLMが含まれることがある。

Figure S2. Composition of endTB trial regimens

Trial regimens	Bedaquiline	Delamanid	Clofazimine	Linezolid	Fluoroquinolone	Pyrazinamide
9BLMZ	B			L	M	Z
9BCLLfxZ	B		C	L	Lfx	Z
9BDLLfxZ	B	D		L	Lfx	Z
9DCLLfxZ		D	C	L	Lfx	Z
9DCMZ		D	C		M	Z
Control	Standard of care for the treatment of rifampin-resistant and fluoroquinolone-susceptible tuberculosis. Composed according to latest World Health Organization guidelines, as they evolved during the trial. This group included mostly participants treated with the 18-month conventional regimen.					

B denotes bedaquiline, L linezolid, M moxifloxacin, Z pyrazinamide, C clofazimine, Lfx levofloxacin, D delamanid

Table S7. Weight-based dosing and frequency of administration of endTB trial study drugs (experimental arms)

Drug*	Weight Band (kg)					
	24-30	>30-35	>35-45	>45-55	>55-70	>70
Bedaquiline (B)	200 mg QD for 2 weeks** followed by 100 mg 3x/week	400 mg QD x 2 weeks*** followed by 200 mg 3x/week				
Delamanid (D)	50 mg BID	100 mg BID				
Moxifloxacin (M)	400 mg					
Levofloxacin (Lfx)	750 mg		1000 mg			
Linezolid (L)****	300 mg QD until Week 16 (followed by 300 mg QD or 600 mg 3x/week)	600 mg QD until Week 16 (followed by 300 mg QD or 600 mg 3x/week)				
Clofazimine (C)	100 mg					
Pyrazinamide (Z)	800 mg		1200 mg	1600 mg		2000 mg

* Dosing was once a day unless otherwise indicated.

** The intensive phase of bedaquiline treatment for the 24-30 kg weight band comprised 2 weeks of 200 mg QD. If the participant was already receiving bedaquiline treatment, bedaquiline within the experimental regimen was to be dosed as a continuation of that treatment (i.e., only remaining doses of the 2-week intensive phase were to be administered and the intensive phase was not to be restarted if it had already been completed at time of study treatment initiation).

*** The intensive phase of bedaquiline treatment for participants weighing more than 30 kg comprised 2 weeks of 400 mg QD. If the participant was already receiving bedaquiline treatment, bedaquiline within the experimental regimen was to be dosed as a continuation of that treatment (i.e., only remaining doses of the 2-week intensive phase were to be administered and the intensive phase was not to be restarted if it had already been completed at time of study treatment initiation).

**** Linezolid dosing was routinely modified at Week 16 or sooner if necessary to reduce toxicity related to linezolid. The modification entailed either decreased (300 mg daily) or intermittent (600 mg 3x/week) dosing.

Table S8. Weight-based dosing and frequency of administration of endTB trial study drugs (control arm)

Drug*	Weight Band (kg)					
	24-30	>30-35	>35-45	>45-55	>55-70	>70
Levofloxacin (Lfx) ^A	500 mg	750 mg		1000 mg		
Moxifloxacin (M) ^A	400 mg					
Bedaquiline (B) ^A	200 mg daily for 2 weeks, followed by 100 mg 3 times/week	400 mg daily for 2 weeks, followed by 200 mg 3 times/week				
Linezolid (L) ^A	300 mg	600 mg				
Clofazimine (C) ^B	100mg					
Cycloserine (Cs)/Terizidone (Tzd) ^B	500 mg			750 mg		
Ethambutol (E) ^C	400 or 600 mg	800 mg		1200 mg		
Delamanid (D) ^C	50 mg BID	100 mg BID				
Pyrazinamide (Z) ^C	1000 mg	1200 mg	1600 mg			2000 mg
Amikacin (Am) ^{C2}	500 mg	625 mg	750 mg	750 or 1000 mg	1000 mg	
Ethionamide (Eto)/Prothionamide (Pto) ^C	500 mg			750 mg		1000 mg
Para-aminosalicylic acid (PAS) ^C	3 to 3.5 g BID	4 g BID				4 or 6 g BID
Isoniazid (H)	150 mg	200 mg	300 mg			
High-dose isoniazid (H _H)	400 mg	450 mg		600 mg		

* Dosing was once a day unless otherwise indicated.

^ARecommended by WHO as Group A drug throughout the enrollment period.

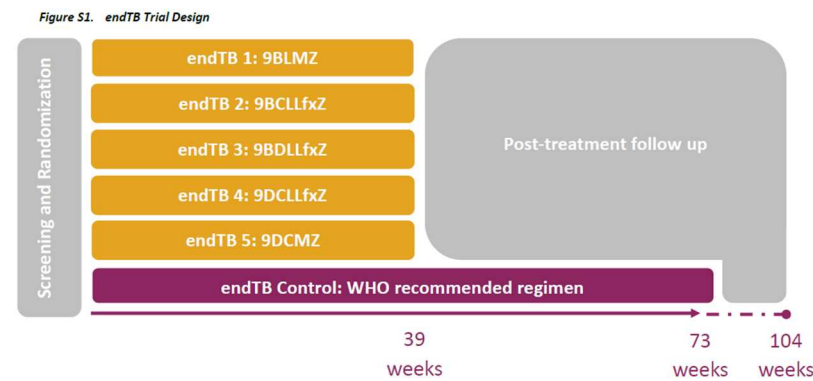
^BRecommended by WHO as Group B drug throughout the enrollment period.

^CRecommended by WHO as Group C drug throughout the enrollment period.

^{C2}Recommended by WHO and in endTB as Group C drug starting in late 2018.

投与期間：研究レジメン群では 39 週間（9 ヶ月）、標準治療（対照）群は、WHO ガ

イドラインに沿って個別化された 18～24 週間の投与



【結果】

754 例が無作為化され、うち 699 例が mITT 解析集団、562 例が Per-protocol 解析集団に含まれた。なお、mITT 解析集団のうち、薬剤耐性試験において結果が得られた 694 例中の 602 例（86.7%）が INH に耐性であった。

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants (Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	BLMZ (N=118)	BCLLfxZ (N=115)	BDLLfxZ (N=122)	DCLLfxZ (N=118)	DCMZ (N=107)	Standard Therapy (N=119)	Total (N=699)
Female sex — no. (%)	41 (34.7)	37 (32.2)	55 (45.1)	38 (32.2)	45 (42.1)	48 (40.3)	264 (37.8)
Age — yr							
Median (IQR)	31 (25–41)	38 (26–50)	32 (22–45)	30 (22–41)	32 (24–46)	31 (22–42)	32 (23–44)
Range	15–69	15–70	15–70	15–69	15–71	15–70	15–71
Country — no. (%)							
Georgia	2 (1.7)	2 (1.7)	1 (0.8)	3 (2.5)	1 (0.9)	3 (2.5)	12 (1.7)
India	8 (6.8)	4 (3.5)	3 (2.5)	3 (2.5)	1 (0.9)	4 (3.4)	23 (3.3)
Kazakhstan	30 (25.4)	35 (30.4)	33 (27.0)	22 (18.6)	24 (22.4)	23 (19.3)	167 (23.9)
Lesotho	14 (11.9)	11 (9.6)	15 (12.3)	11 (9.3)	14 (13.1)	12 (10.1)	77 (11.0)
Pakistan	18 (15.3)	16 (13.9)	13 (10.7)	11 (9.3)	16 (15.0)	18 (15.1)	92 (13.2)
Peru	38 (32.2)	39 (33.9)	49 (40.2)	54 (45.8)	45 (42.1)	51 (42.9)	276 (39.5)
South Africa	8 (6.8)	8 (7.0)	8 (6.6)	14 (11.9)	6 (5.6)	8 (6.7)	52 (7.4)
Median body-mass index (IQR)†	19.9 (17.5–22.1)	20.0 (18.4–23.6)	20.9 (18.8–22.8)	20.6 (18.1–23.6)	19.9 (17.9–22.2)	20.8 (17.6–23.0)	20.4 (18.0–22.8)
ECOG performance-status score — no. (%)‡							
0	42 (35.6)	35 (30.4)	51 (41.8)	47 (39.8)	35 (32.7)	43 (36.1)	253 (36.2)
1	55 (46.6)	62 (53.9)	53 (43.4)	54 (45.8)	53 (49.5)	63 (52.9)	340 (48.6)
2	17 (14.4)	15 (13.0)	12 (9.8)	16 (13.6)	17 (15.9)	11 (9.2)	88 (12.6)
3	4 (3.4)	3 (2.6)	6 (4.9)	1 (0.8)	2 (1.9)	2 (1.7)	18 (2.6)
HIV infection — no. (%)	15 (12.7)	14 (12.2)	17 (13.9)	18 (15.3)	15 (14.0)	19 (16.0)	98 (14.0)
Median CD4 count among participants with HIV infection (IQR) — cells per mm ³ §	170.5 (41.0–505.0)	190 (85.0–377.0)	314.5 (157.0–478.5)	328.5 (170.5–579.5)	404.0 (143.0–643.0)	269.0 (83.0–443.0)	296.0 (118.0–497.0)
Antiretroviral treatment among participants with HIV infection — no./total no. (%)	12/15 (80.0)	9/14 (64.3)	10/17 (58.8)	14/18 (77.8)	11/15 (73.3)	12/19 (63.2)	68/98 (69.4)
Hepatitis B infection, with hepatitis B surface antigen — no. (%)	3 (2.5)	3 (2.6)	0	2 (1.7)	4 (3.7)	4 (3.4)	16 (2.3)
Hepatitis C infection — no. (%)	5 (4.2)	5 (4.3)	3 (2.5)	4 (3.4)	3 (2.8)	6 (5.0)	26 (3.7)
Diabetes — no. (%)¶	19 (16.1)	19 (16.5)	20 (16.4)	16 (13.6)	16 (15.0)	15 (12.6)	105 (15.0)

Peripheral-blood smear result — no. (%)							
Negative or scanty	20 (16.9)	19 (16.5)	31 (25.4)	24 (20.3)	18 (16.8)	19 (16.0)	131 (18.7)
1 to 2+	57 (48.3)	59 (51.3)	58 (47.5)	49 (41.5)	43 (40.2)	52 (43.7)	318 (45.5)
3+	41 (34.7)	37 (32.2)	33 (27.0)	45 (38.1)	46 (43.0)	48 (40.3)	250 (35.8)
Cavitation — no. (%)†	68 (57.6)	69 (60.0)	73 (59.8)	53 (44.9)	61 (57.0)	75 (63.0)	399 (57.1)
Extent of tuberculosis — no. (%)**							
Limited	21 (17.8)	14 (12.2)	18 (14.8)	23 (19.5)	20 (18.7)	18 (15.1)	114 (16.3)
Moderate	70 (59.3)	77 (67.0)	77 (63.1)	67 (56.8)	64 (59.8)	71 (59.7)	426 (60.9)
Extensive	27 (22.9)	24 (20.9)	26 (21.3)	25 (21.2)	23 (21.5)	29 (24.4)	154 (22.0)
Previous exposure to tuberculosis treatment — no. (%)††							
None	76 (64.4)	67 (58.3)	78 (63.9)	80 (67.8)	72 (67.3)	74 (62.2)	447 (63.9)
First-line drugs only	20 (16.9)	23 (20.0)	27 (22.1)	25 (21.2)	23 (21.5)	31 (26.1)	149 (21.3)
Other drugs	15 (12.7)	19 (16.5)	15 (12.3)	7 (5.9)	11 (10.3)	11 (9.2)	78 (11.2)
Pyrazinamide resistance — no. (%)‡‡	57 (48.3)	63 (54.8)	66 (54.1)	66 (55.9)	66 (61.7)	59 (49.6)	377 (53.9)
Resistance to second-line injectable medication — no. (%)§§	14 (11.9)	18 (15.7)	15 (12.3)	13 (11.0)	14 (13.1)	16 (13.4)	90 (12.9)

* The modified intention-to-treat population included participants who underwent randomization, received at least one dose of trial treatment, and had a prerandomization culture positive for *Mycobacterium tuberculosis*. It excluded participants with baseline phenotypic resistance to bedaquiline, clofazimine, delamanid, any fluoroquinolone, or linezolid. IQR denotes interquartile range.

† The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.

‡ The Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance-status score ranges from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability.

§ Data on CD4 count were unknown for seven participants (one in the BLMZ group, two in the BCLLfzZ group, one in the BDLLfzZ group, two in the DCLLfzZ group, and one in the standard-therapy group).

¶ Data on diabetes were missing for one participant in the BDLLfzZ group.

|| Data on cavitation were unknown for five participants (one in the BDLLfzZ group, three in the DCLLfzZ group, and one in the standard-therapy group).

** Extent of tuberculosis was classified by the trial investigators as limited (presence of lesions with slight-to-moderate density, but no cavitations, not exceeding the size of the apex of the lung), moderate (lesions present in one or both lungs, not exceeding scattered lesions of slight-to-moderate density that involve the total volume of one lung or partially involve both lungs; dense, confluent lesions that extend up to one third of the volume of one lung; and cavitation with a diameter of <4 cm in any single cavity), or extensive (lesions that are more extensive than those defined as moderate). Data on extent of tuberculosis were unknown for five participants (one in the BDLLfzZ group, three in the BDLLfzZ group, and one in the standard-therapy group).

†† Data on previous exposure to tuberculosis treatment were unknown for 25 participants (7 in the BLMZ group, 6 in the BCLLfzZ group, 2 in the BDLLfzZ group, 6 in the DCLLfzZ group, 1 in the DCMZ group, and 3 in the standard-therapy group).

‡‡ Pyrazinamide resistance was determined by means of phenotypic drug-susceptibility testing. Data on pyrazinamide resistance were unknown for five participants (two in the DCLLfzZ group and three in the standard-therapy group).

§§ Second-line injectable medications are amikacin, capreomycin, and kanamycin. Data on second-line injectable medication were unknown for five participants (two in the DCLLfzZ group and three in the standard-therapy group).

標準療法群の患者の 80.7%が転帰良好であった (mITT)。標準療法群との間で非劣性と判断された研究レジメン群は BCLLfzZ、BLMZ、BDLLfzZ、DCMZ の 4 つであった。各レジメン群と標準治療群とのリスク差は以下の通り : BCLLfzZ 群 9.8%pt [95%信頼区間 (CI) : 0.9~18.7]、BLMZ 群 8.3%pt (95%CI : -0.8~17.4)、BDLLfzZ 群 4.6%pt (95%CI : -4.9~14.1)、DCMZ 群 2.5%pt (95%CI : -7.5~12.5)。Per-protocol 集団でも同様の差が認められたが、DCMZ 群は Per-protocol 集団では非劣性とならなかった。

Table 2. Primary Efficacy End Points at Week 73 (Modified Intention-to-Treat Population).*

Outcome	BLMZ (N=118)	BCLLfzZ (N=115)	BDLLfzZ (N=122)	DCLLfzZ (N=118)	DCMZ (N=107)	Standard Therapy (N=119)	Total (N=699)
Favorable†							
Participants with favorable outcome — no. (%)	105 (89.0)	104 (90.4)	104 (85.2)	93 (78.8)	89 (83.2)	96 (80.7)	591 (84.5)
Difference from standard therapy (95% CI) — percentage points	8.3 (-0.8 to 17.4)	9.8 (0.9 to 18.7)	4.6 (-4.9 to 14.1)	-1.9 (-12.1 to 8.4)	2.5 (-7.5 to 12.5)	—	—
Negative culture results, wk 65 and wk 73 — no. (%)	102 (86.4)	100 (87.0)	102 (83.6)	90 (76.3)	87 (81.3)	91 (76.5)	572 (81.8)
Favorable bacteriologic, clinical, and radiologic evolution — no. (%)‡	3 (2.5)	4 (3.5)	2 (1.6)	3 (2.5)	2 (1.9)	5 (4.2)	19 (2.7)
Unfavorable†							
Participants with unfavorable outcome — no. (%)	13 (11.0)	11 (9.6)	18 (14.8)	25 (21.2)	18 (16.8)	23 (19.3)	108 (15.5)
Death from any cause — no. (%)§	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.5)	3 (2.5)	2 (1.9)	2 (1.7)	13 (1.9)
Positive culture results — no. (%)¶	1 (0.8)	3 (2.6)	4 (3.3)	12 (10.2)	8 (7.5)	1 (0.8)	29 (4.1)
Recurrence — no. (%)	0	0	0	1 (0.8)	2 (1.9)	0	3 (0.4)
Permanent treatment discontinuation due to adverse event — no. (%)	3 (2.5)	3 (2.6)	1 (0.8)	1 (0.8)	1 (0.9)	2 (1.7)	11 (1.6)
Poor treatment adherence or loss to follow-up — no. (%)	3 (2.5)	2 (1.7)	3 (2.5)	3 (2.5)	4 (3.7)	8 (6.7)	23 (3.3)
Withdrawal of consent — no. (%)	1 (0.8)	1 (0.9)	4 (3.3)	3 (2.5)	0	7 (5.9)	16 (2.3)
Other unfavorable outcome — no. (%)**	3 (2.5)	1 (0.9)	3 (2.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	3 (2.5)	13 (1.9)

* The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and should not be used in place of hypothesis testing.

† A favorable outcome at week 73 (the primary efficacy end point) was defined as the absence of an unfavorable outcome and either two consecutive negative cultures (including one between weeks 65 and 73) or favorable bacteriologic, radiologic, and clinical evolution. Unfavorable outcomes included death (from any cause), the replacement or addition of one drug in the experimental regimens or two drugs in the standard-therapy regimen, or the initiation of new treatment for rifampin-resistant tuberculosis (for the full list of unfavorable outcomes, see Section 2.6.2 in the Supplementary Appendix).

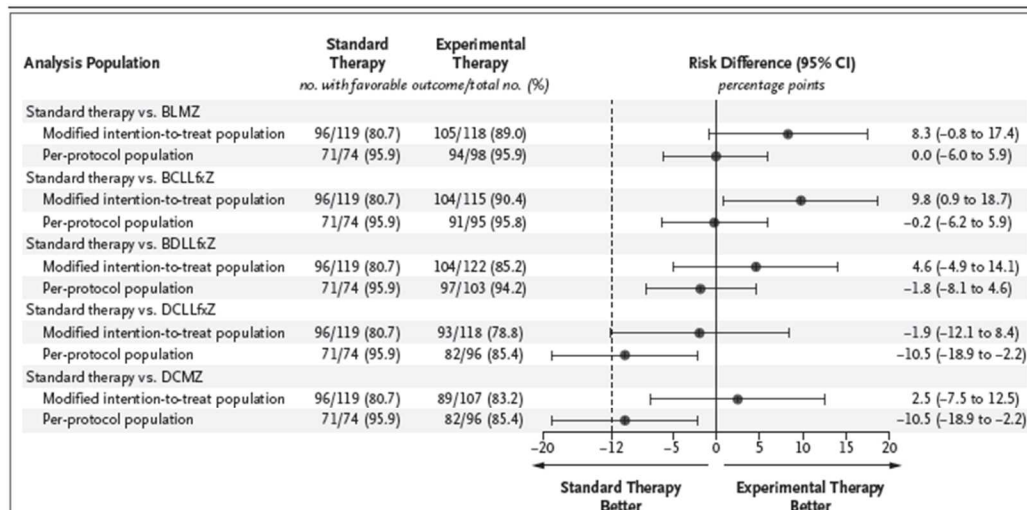
‡ This category includes participants without culture results between week 65 and week 73.

§ Thirteen participants in the modified intention-to-treat population died, and one participant in the safety population who was excluded from the modified intention-to-treat population also died. One participant in the modified intention-to-treat population had a positive culture result that was classified as an unfavorable outcome at week 73 and later died.

¶ This category included participants who permanently discontinued treatment because of a positive sputum culture at week 16 or later or who had a positive sputum culture between week 65 and week 73.

|| Included in this category were participants who had a positive sputum culture or started a new treatment regimen after treatment completion.

** This category comprised participants who were not assessed after treatment completion (6 participants), were deemed by an investigator to have an unfavorable outcome (4 participants), were pregnant or breast-feeding (2 participants), or used a prohibited concomitant medication (1 participant).

**Figure 2. Primary Efficacy Analysis at Week 73.**

Shown are the results of the primary efficacy analysis in the modified intention-to-treat population and in the per-protocol population for the BLMZ regimen, the BCLLfzZ regimen, the BDLLfzZ regimen, the DCCLfzZ regimen, and the DCMZ regimen, each as compared with standard therapy. Noninferiority in the modified intention-to-treat population was established if the lower bound of the 95% confidence interval around the difference exceeded -12 percentage points (indicated by the dashed line). In this report, per-protocol analyses provided complementary information but were not used for formal testing of a noninferiority comparison. A favorable outcome at week 73 was defined as the absence of an unfavorable outcome and either two consecutive negative cultures (including one between weeks 65 and 73) or favorable bacteriologic, radiologic, and clinical evolution. Unfavorable outcomes included death (from any cause), the replacement or addition of one drug in the experimental regimens or two drugs in the standard-therapy regimen, or the initiation of new treatment for rifampin-resistant tuberculosis (for the full list of unfavorable outcomes, see Section 2.6.2 in the Supplementary Appendix). The widths of the confidence intervals have not been adjusted for multiplicity and should not be used in place of hypothesis testing.

グレード3以上の有害事象を経験した被験者の割合は、すべてのレジメンで類似していた。グレード3以上の肝毒性事象は全体集団の11.7%で発現し、標準療法群では7.1%であった。

Table 3. Safety Analysis at Week 73.*

Adverse Events	BLMZ (N= 126)	BCLLfZ (N=122)	BDLLfZ (N= 127)	DCLLfZ (N= 124)	DCMZ (N= 120)	Standard Therapy (N= 126)	Total (N= 745)
Any adverse event — no. (%)	126 (100)	122 (100)	127 (100)	124 (100)	120 (100)	125 (99.2)	744 (99.9)
Grade 3 or higher adverse events							
≥1 event — no. (%)	69 (54.8)	68 (55.7)	78 (61.4)	75 (60.5)	72 (60.0)	79 (62.7)	441 (59.2)
No. of events related to trial drug or drugs/total no. of events (%)†	49/136 (36.0)	57/166 (34.3)	56/144 (38.9)	58/148 (39.2)	37/148 (25.0)	56/163 (34.4)	313/901 (34.7)
Serious adverse events							
≥1 event — no. (%)	18 (14.3)	16 (13.1)	20 (15.7)	18 (14.5)	20 (16.7)	21 (16.7)	113 (15.2)
No. of events related to trial drug or drugs/total no. of events (%)†	7/26 (26.9)	11/29 (37.9)	11/30 (36.7)	11/26 (42.3)	6/31 (19.4)	8/32 (25.0)	54/174 (31.0)
Death from any cause — no. (%)	3 (2.4)	1 (0.8)	3 (2.4)	4 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.6)	15 (2.0)
Adverse events of special interest							
≥1 event — no. (%)	35 (27.8)	33 (27.0)	25 (19.7)	33 (26.6)	26 (21.7)	26 (20.6)	178 (23.9)
Any grade 3 or 4 increase in ALT or AST — no. (%)	23 (18.3)	17 (13.9)	8 (6.3)	18 (14.5)	12 (10.0)	9 (7.1)	87 (11.7)
Any grade 3 or 4 leukopenia, anemia, or thrombocytopenia — no. (%)	11 (8.7)	9 (7.4)	10 (7.9)	13 (10.5)	9 (7.5)	13 (10.3)	65 (8.7)
Any grade 3 or 4 peripheral neuropathy — no. (%)	4 (3.2)	5 (4.1)	9 (7.1)	3 (2.4)	3 (2.5)	6 (4.8)	30 (4.0)
Any grade 3 or 4 optic neuritis — no. (%)	0	1 (0.8)	0	1 (0.8)	0	2 (1.6)	4 (0.5)
Any grade 3 or 4 QT corrected interval prolonged — no. (%)‡	0	4 (3.3)	0	0	5 (4.2)	0	9 (1.2)
Permanent discontinuation of any drug due to adverse event — no. (%)	26 (20.6)	32 (26.2)	35 (27.6)	29 (23.4)	19 (15.8)	51 (40.5)	192 (25.8)

* The safety population included all participants who underwent randomization and received at least one dose of the trial treatment. ALT denotes alanine aminotransferase, and AST aspartate aminotransferase.

† An event was considered to be related if there was at least a reasonable possibility that it was caused by one or more drugs in the regimen.

‡ The QT interval was corrected according to Fridericia's formula.

【結論】

すべての分析における一貫した結果は、RR-TB 治療における 3 つの全経口短縮レジメンの有効性が、標準治療に対して非劣性であることを支持している。また、mITT 集団では各群に多少数値の違いはあるものの、全体としては 86.7%が INH 耐性であることから、本試験における有効性の解釈は、少数例の INH に感受性のある被験者の結果に影響を受けることなく、MDR-TB 患者への有効性にも外挿できると考える。

(注) 本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

③ 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)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号 : Chapter 2 の 21

An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)の引用文献番号 : 8

国内ガイドライン「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」の引用文献番号 : 5

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、無作為化、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ある肺結核患者を対象とした。本試験は、Stage1 と Stage2 より構成され、Stage 1 では、レジメン A : WHO ガイドラインに沿った MDR-TB に対する治療レジメンに

対するレジメン B : 高用量 MFLX を含む短縮レジメンの非劣性を示し、Stage 2 では、レジメン B に対するレジメン C の優越性と非劣性、レジメン B に対するレジメン D の非劣性を示すものである。本論文は、Stage 1 の結果がまとめられている。試験はエチオピア、モンゴル、南アフリカ、ベトナムの 4 カ国で実施された。

【試験デザイン (Stage1) の概要】

本試験では、適格とされた被験者を、高用量 MFLX を含む短縮レジメン群 (9~11 ヶ月、短縮レジメン/レジメン B 群)、及び 2011 年の WHO ガイドラインに従った長期レジメン群 (長期レジメン/レジメン A 群) に、2 : 1 (目標症例数 400 例) の比率で無作為割付けした。有効性の主要評価項目は 132 週目において転帰良好である被験者の割合とし、長期レジメン群に対する短縮レジメン群の非劣性を示すこと (群間差に対する 95%信頼区間の上限が 10%以下) を主目的とした。

● 転帰良好

無作為化後 27 ヶ月における培養結果が陰性であり、転帰不良に分類されるものが以前にない場合、転帰良好として分類される。もし患者が 27 ヶ月時点で痰を出すことができない場合、痰を出すことができた最後の来院時の培養結果が陰性であれば、転帰良好として分類される。

● 転帰不良

患者の結果は以下の場合に転帰不良として分類される :

- 割り当てられた研究レジメンでの治療が中止され、その後異なる MDR-TB レジメンで再開された場合。
- 未治療の補填以外の理由で予定された治療終了日を超えて治療が延長された場合。
- 治療の予定終了日後に、なんらかの MDR-TB 治療を再開した場合。
- 単一の薬剤の置き換え以外の理由で、割り当てられた研究レジメンの治療を変更した場合。
- 無作為化から 27 ヶ月までの任意の時点で死亡した場合。
- フォローアップ終了時に陽性の培養結果が得られた場合 (無作為化から 27 ヶ月後)。

【対象患者】

主な選択基準

- 18歳以上であること。(当該論文のProtocolでは「15歳以上」と記載されているが、論文及びSupplementary Appendixの記載に準じた)
- 初期の検査結果でRFP耐性が確認された塗抹陽性の肺結核であること (ラインプローブアッセイ又は他の薬剤感受性試験による)。
- HIV検査を受ける意志があり、陽性の場合はART治療を受ける意志があること。

主な除外基準

- ラインプローブアッセイにより、二次治療用注射薬に耐性のある結核菌 (*M. tuberculosis*) に感染していること。
- ラインプローブアッセイにより、FQ耐性のある結核菌 (*M. tuberculosis*) に感染していること。

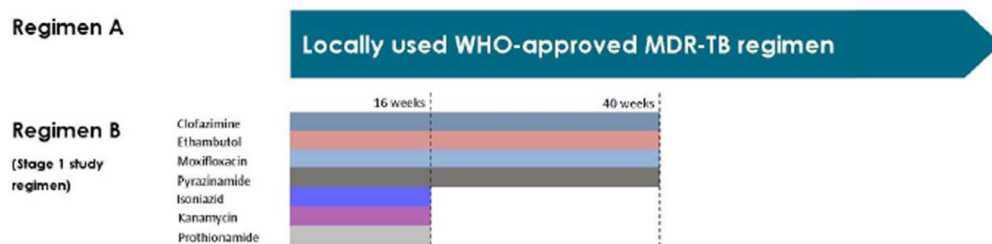
- 妊娠中又は授乳中の女性
- AST又はALTが正常上限の5倍を超えていること。
- FQ系抗生物質に対するアレルギーがあること。
- QTc間隔 \geq 500msec

【治療群】

レジメン A : MDR-TB に対して WHO が推奨し、各地域（参加国であるエチオピア、モンゴル、南アフリカ、ベトナム）で使用しているレジメン〔WHO ガイドライン（2011）では、集中治療期間 8 カ月、総治療期間 20 ヶ月を推奨）。

レジメン B : CFZ、EB、MFLX 及び PZA を 40 週間投与し、最初の 16 週間は集中治療期間として、INH、カナマイシン（KM）、プロチオナミドを追加投与する。集中治療期間は、塗抹検査（16 週以降 4 週ごと）が陰性となるまで最大 24 週間まで延長する（この場合の総治療期間は 48 週）。

Figure 5: Regimen A & Regimen B



レジメン B を構成する各薬剤の用量（下表）は体重により調整し、KM 以外は 1 日 1 回投与する。KM は 11 週目まで 1 日 1 回、12 週目以降は週 3 回で投与する。

Table 1: Regimen B doses

Product	Weight group		
	Less than 33 kg	33 kg to 50 kg	More than 50 kg
Moxifloxacin	400 mg	600 mg	800 mg
Clofazimine	50 mg	100 mg	100 mg
Ethambutol	800 mg	800 mg	1200 mg
Pyrazinamide	1000 mg	1500 mg	2000 mg
Isoniazid	300 mg	400 mg	600 mg
Prothionamide	250 mg	500 mg	750 mg
Kanamycin	15 mg per kilogram body weight (maximum 1g)		

【結果】

適格性のある 18 歳以上の 424 例が長期レジメン（20 ヶ月）（142 例）又は短縮レジメン（9～11 ヶ月）（282 例）に割り付けられ、mITT 集団にはそれぞれ 130 例及び 253 例が組入れられた。なお、4 週目までに採取されたサンプルによる薬剤耐性試験

で結果が得られた長期レジメン 127 例中の 118 例 (93%)、短縮レジメン 248 例中の 234 例 (94%) が INH 耐性でもあり、各群とも MDR-TB が 90%以上を占めていた。

Table 1. Baseline Characteristics of the Participants in the Modified Intention-to-treat Population.*

Characteristic	Long Regimen (N=130)	Short Regimen (N=253)	Total (N=383)
Male sex — no./total no. (%)	83/130 (63.8)	151/253 (59.7)	234/383 (61.1)
Age — no./total no. (%)			
<25 yr	31/130 (23.8)	56/253 (22.1)	87/383 (22.7)
25–34 yr	45/130 (34.6)	88/253 (34.8)	133/383 (34.7)
35–44 yr	33/130 (25.4)	58/253 (22.9)	91/383 (23.8)
≥45 yr	21/130 (16.2)	51/253 (20.2)	72/383 (18.8)
Weight — no./total no. (%)			
<33 kg	0	1/253 (0.4)	1/383 (0.3)
33–50 kg	59/130 (45.4)	116/253 (45.8)	175/383 (45.7)
>50 kg	71/130 (54.6)	136/253 (53.8)	207/383 (54.0)
Positive HIV status — no./total no. (%)	40/130 (30.8)	85/253 (33.6)	125/383 (32.6)
Median CD4 cell count in HIV-infected participants (IQR)†	298 (166–532)	239 (139–394)	248 (143–429)
Radiographic extent of disease — no./total no. (%)‡			
None or minimal	14/125 (11.2)	28/239 (11.7)	42/364 (11.5)
Moderate	72/125 (57.6)	126/239 (52.7)	198/364 (54.4)
Advanced	39/125 (31.2)	85/239 (35.6)	124/364 (34.1)
Radiographic extent of cavitation — no./total no. (%)‡			
None	28/125 (22.4)	55/239 (23.0)	83/364 (22.8)
Single	13/125 (10.4)	34/239 (14.2)	47/364 (12.9)
Multiple	84/125 (67.2)	150/239 (62.8)	234/364 (64.3)
QTcF interval — no./total no. (%)			
<400 msec	58/130 (44.6)	112/253 (44.3)	170/383 (44.4)
400–449 msec	71/130 (54.6)	136/253 (53.8)	207/383 (54.0)
450–499 msec	1/130 (0.8)	5/253 (2.0)	6/383 (1.6)

* The modified intention-to-treat population comprised all participants who underwent randomization and had a culture positive for *Mycobacterium tuberculosis* at screening or randomization, with the exception of those in whom isolates obtained before randomization were subsequently found to be susceptible to rifampin or resistant to both fluoroquinolones and second-line injectable drugs on phenotypic drug susceptibility testing. The short regimen (9 to 11 months) consisted of moxifloxacin (high-dose), clofazimine, ethambutol, and pyrazinamide administered over a 40-week period, supplemented by kanamycin, isoniazid, and prothionamide in the first 16 weeks; the intensive phase could be extended to 20 or 24 weeks for participants who did not have a conversion to a negative smear by 16 or 20 weeks, respectively. The long regimen (20 months) followed the 2011 World Health Organization guidelines. There were no significant between-group differences in the characteristics at baseline. A complete list of the baseline characteristics is provided in Table S2 in the Supplementary Appendix. HIV denotes human immunodeficiency virus, IQR interquartile range, and QTcF corrected QT interval, calculated with Fridericia's formula.

† CD4 cell counts were missing for 52 HIV-infected participants (13 in the long-regimen group and 39 in the short-regimen group).

‡ The results of chest radiography could not be assessed in 19 participants (5 in the long-regimen group and 14 in the short-regimen group).

主要評価項目である 132 週時点での転帰良好である被験者の割合は、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) で、HIV の状況で調整後の群間差は 1.0%pt (95%CI : -7.5~9.5、非劣性に対して $p=0.02$) (mITT) であり、Per-protocol 集団での解析での転帰良好である被験者の割合は、短縮レジメン群では 81.9% (186/227 例)、長期レジメン群では 80.7% (67/83 例) で、調整後の

群間差は -0.7%pt (95%CI : -10.5~9.1、非劣性に対して $p=0.02$) であり、短縮レジメン群は長期レジメン群に対し非劣性であることが示された。

Table 2. Primary Efficacy Analysis in the Modified Intention-to-Treat and Per-Protocol Populations.*

Variable	Modified Intention-to-Treat Population			Per-Protocol Population		
	Long Regimen	Short Regimen	Total	Long Regimen	Short Regimen	Total
Disposition of the participants						
Underwent randomization — no.	142	282	424	142	282	424
Were included in the population — no.	130	253	383	87	234	321
Were considered not able to be assessed — no.						
Had reinfection with a different strain	1	7	8	1	6	7
Had a negative culture at 76 weeks but lost to follow-up thereafter	5	1	6	3	1	4
Were included in primary outcome analysis — no.	124	245	369	83	227	310
Outcome						
Attained favorable status — no. (%)†	99 (79.8)	193 (78.8)	292 (79.1)	67 (80.7)	186 (81.9)	253 (81.6)
Had an unfavorable outcome — no. (%)	25 (20.2)	52 (21.2)	77 (20.9)	16 (19.3)	41 (18.1)	57 (18.4)
Determined on the basis of bacteriologic findings‡						
Had no negative cultures§	1	5	6	1	5	6
Had bacteriologic reversion during treatment period¶	4	13	17	4	11	15
Had bacteriologic relapse after treatment period and started ≥2 additional drug therapies	0	7	7	0	7	7
Had positive culture at last assessment**	2	1	3	2	1	3
Determined on the basis of criteria other than bacteriologic findings						
Had negative culture at last assessment but died during the treatment or follow-up period	5	9	14	5	9	14
Had treatment extended or changed after adverse event	3	4	7	2	3	5
Started ≥2 additional drug therapies owing to decision by the investigator††	3	2	5	2	0	2
Withdrew consent for treatment, was given a different regimen, or was lost to follow-up before 76 weeks	4	8	12	0	3	3
Had treatment extended or changed after poor adherence or loss to follow-up	0	2	2	0	1	1
Had negative culture at last assessment but was lost to follow-up before 76 weeks	3	1	4	0	1	1

* The per-protocol population comprised the participants in the modified intention-to-treat population, with the exception of those who did not complete a protocol-adherent course of treatment for reasons other than treatment failure or death. When a participant had more than one event leading to an unfavorable outcome (e.g., relapse and then death), the outcome classification was based on the first event. Additional information is provided in Table S4 in the Supplementary Appendix.

† The primary efficacy outcome was favorable status, defined by negative results on a culture for *M. tuberculosis* at 132 weeks after randomization and at a previous occasion during the trial period, with no intervening positive culture or previous unfavorable outcome. The unadjusted between-group difference in the percentage of participants who attained favorable status (long-regimen group minus short-regimen group) was 1.1 percentage points (95% confidence interval [CI], -7.7 to 9.8) in the modified intention-to-treat analysis ($P=0.02$ for noninferiority) and -1.2 percentage points (95% CI, -11.1 to 8.6) in the per-protocol analysis ($P=0.01$ for noninferiority). After adjustment for human immunodeficiency virus status, the corresponding between-group differences were 1.0 percentage point (95% CI, -7.5 to 9.5) and -0.7 percentage points (95% CI, -10.5 to 9.1) ($P=0.02$ for noninferiority in both analyses).

‡ Participants were considered to have bacteriologic reversion or relapse if they started at least two new additional drug therapies after the recurrence of positive cultures either during the treatment period (reversion) or after the treatment period (relapse).

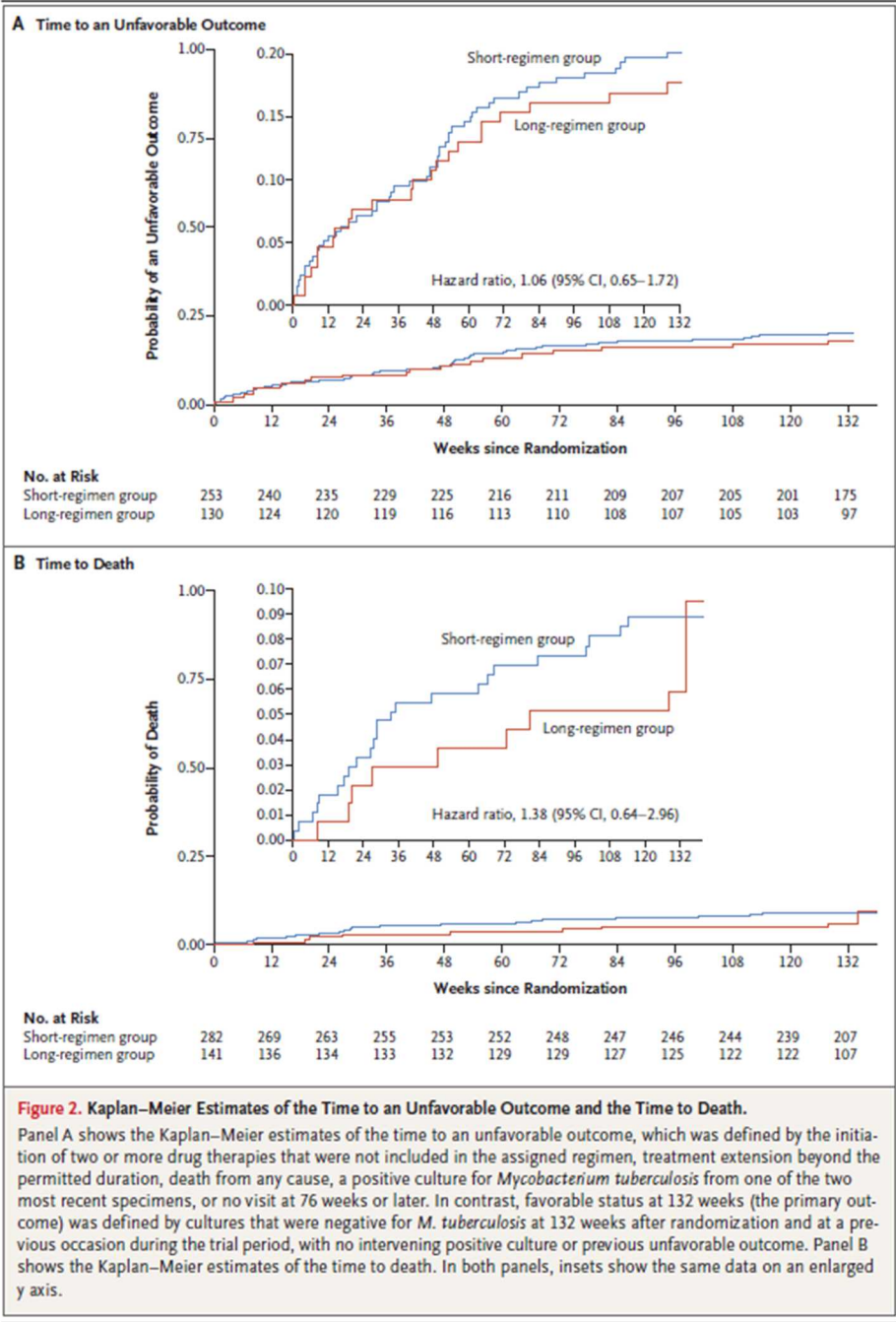
§ All the participants who had no negative cultures throughout the trial died, except for one participant in the short-regimen group who had started at least two additional drug therapies.

¶ All the participants who had bacteriologic reversion during treatment period started at least two additional drug therapies, except for one participant in the short-regimen group for whom treatment was extended beyond what was permitted, one participant in each regimen group who died, and one participant in the short-regimen group who was lost to follow-up before 76 weeks. One reversion that occurred in the long-regimen group was determined on the basis of limited bacteriologic findings (i.e., only an isolated positive culture that was associated with clinical signs and symptoms).

|| One relapse that occurred in the short-regimen group was determined on the basis of limited bacteriologic findings (i.e., an isolated positive culture that was associated with clinical signs and symptoms).

** One participant in the short-regimen group had a positive culture when last assessed before death, and two participants in the long-regimen group had a positive culture when last assessed at the end of follow-up (week 132).

†† The investigator's decision to start two or more additional drug therapies was based on the following reasons: results of baseline drug susceptibility testing (three participants in the long-regimen group), pregnancy (one participant in the short-regimen group), and switch to the same regimen as received by a participant's child (one participant in the short-regimen group).



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。

Table 3. Summary of Safety Outcomes.*

Outcome	Long Regimen (N=141)	Short Regimen (N=282)	Total (N=423)
Grade 3 to 5 adverse event — no. (%)	64 (45.4)	136 (48.2)	200 (47.3)
Serious adverse event — no. (%)	53 (37.6)	91 (32.3)	144 (34.0)
Death — no. (%)	9 (6.4)	24 (8.5)	33 (7.8)
Related to tuberculosis	2	7	9
Related to tuberculosis treatment	1	1	2
Related to HIV or HIV treatment	3	6	9
Other or uncertain	3	10	13
Grade 3 to 5 adverse events according to the five most common MedDRA system organ classes — no. (%)			
Metabolism and nutrition disorders	28 (19.9)	41 (14.5)	69 (16.3)
Hypokalemia†	10 (7.1)	3 (1.1)	13 (3.1)
Cardiac disorders	10 (7.1)	30 (10.6)	40 (9.5)
Conduction disorder†	7 (5.0)	28 (9.9)	35 (8.3)
Hepatobiliary disorders	8 (5.7)	25 (8.9)	33 (7.8)
Ear and labyrinth disorders	8 (5.7)	21 (7.4)	29 (6.9)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (4.3)	15 (5.3)	21 (5.0)

* All participants who received at least one dose of a trial medication were included in the safety analysis population. The primary safety outcome in the trial was a grade 3 to 5 adverse event at any point during the treatment and follow-up periods. Adverse events were coded with the use of *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA), version 20.0. An independent death review committee, the members of which were unaware of the treatment-group assignments, classified the probable cause of death as being related to tuberculosis, tuberculosis treatment, HIV or HIV treatment, or other or uncertain.

† Hypokalemia and conduction disorder are preferred terms in MedDRA, version 20.0.

【結論】

RR-TB で FQ 及びアミノグリコシドに感受性のある患者において、主要な有効性の結果に関して短縮レジメンは長期レジメンに対して非劣性であり、安全性の点でも長期レジメンと同様であった。また、mITT 集団では各群とも 90%以上が INH 耐性であることから、本試験における有効性の解釈は、少数例の INH 感受性被験者の結果に影響を受けることなく、MDR-TB 患者への有効性にも外挿できると考える。

(注) 本臨床試験は ICH-GCP 準拠試験である。

④ Ndjeka N et al., Treatment outcomes 24 months after initiating short, all-oral bedaquiline-containing or injectable-containing rifampicin-resistant tuberculosis treatment regimens in South Africa: a retrospective cohort study. Lancet Infect Dis 2022; 22: 1042–1051 (企業文献 5)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号 : Chapter 2 の 53

南アフリカの薬剤耐性結核データベース EDRWeb に登録されている患者の中で、12 ヶ月未満の短縮レジメンで RR-TB 治療を開始した患者の記録を使用し、BDQ 含有全経口レジメン群と注射剤を含む治療レジメン群における治療開始から 24 ヶ月のアウトカムを比較した後向き試験であった。

【試験デザイン概要】

本試験では、EDRWeb に登録され 12 ヶ月未満の短縮レジメンによる RR-TB 治療を開始した患者において、BDQ 含有全経口レジメン群と注射剤を含む治療レジメン群の 2 つのレジメンを比較するために、患者は HIV 及び抗レトロウイルス療法 (ART) の状況、以前の結核治療歴、ベースラインの抗酸菌塗抹及び培養結果に基づいて正確にマッチングされ、年齢、性別、治療を受ける州、INH 感受性ステータスに基づいた傾向スコアマッチングが行われた。24 ヶ月のアウトカム*について調整リスク差 (aRD) 及び 95%信頼区間 (CI) を推定するために二項線形回帰を行った。

*24 ヶ月のアウトカムは以下のとおり ;

- 治療成功 (再発のエビデンスのない治癒又は治療完了) vs. その他のすべての結果、
- 生存vs.死亡、
- 罹患なしの生存 vs. 治療失敗又は再発を伴う生存、
- 追跡不能 vs. その他のすべての結果

【対象患者】

主な選択基準

- EDRWebに登録されている
- 18歳以上
- RR-TBと新たに診断された
- これまでにsecond-line抗結核薬による治療歴がない
- FQ及び/又はsecond-line注射薬に対する耐性がない

分析のための追加基準

- ◇ 治療期間が13ヵ月以内
- ◇ 注射薬を含むレジメン、又はBDQを含むレジメンによる治療を受けること

主な除外基準

- CS又はテリジドン、PAS、DLM、カルバペネム、又はLZDを使用
- 使用レジメンの情報が欠損している
- HIVの状態、性別、年齢、ID番号がわからない場合
- 注射薬を含むレジメン後にBDQのレジメンを受けた、又はその逆の場合

【治療群】

WHO が推奨する注射薬を含む短縮 (9~12 ヶ月) レジメン群 (注射薬群) :

- MFLX (経口、1日10~15mg/kg、最大400 mg) 又はLVFX (経口、1日15~20mg/kg、最大1000mg)、
- CFZ (経口、1日2~5mg/kg、最大100mg)、

- EB（経口、1日15～25mg/kg、最大1200mg）
- PZA（経口、1日20～30mg/kg、最大2000mg）

最初の4～6ヵ月は以下を追加投与

- ◇ 高用量INH（経口、1日10～15mg/kg、最大600mg）、
- ◇ エチオナミド（TH）又はプロチオナミド（経口、1日15～20mg/kg、最大750mg）
- ◇ 注射薬（筋肉内投与）〔KM（1日15～20mg/kg、最大1000mg）、AMK（1日15～20mg/kg、最大1000mg）、又はカプレオマイシン（1日15～20mg/kg、最大1000mg）〕

BDQ含有短縮（9～12ヵ月）全経口レジメン（BDQ群）；

- MFLX（経口、1日10-15 mg/kg、最大400 mg）又はLVFX（経口、1日15-20 mg/kg、最大1000 mg）（BDQ投与中は、QT間隔への影響が少ないLVFXがMFLXより好まれた）
- CFZ（経口、1日2-5 mg/kg、最大100 mg）
- EB（経口、1日15-25 mg/kg、最大1200 mg）
- PZA（経口、1日20-30 mg/kg、最大2000 mg）

最初の6ヵ月はBDQを以下のように投与

- ◇ 最初の2週間は400 mgを1日1回投与
- ◇ その後の22週間は200 mgを週3回投与

最初の4ヵ月間は以下も追加

- ◇ 高用量INH（経口、1日10～15 mg/kg、最大600 mg）、
- ◇ TH又はプロチオナミド（経口、1日15～20 mg/kg、最大750 mg）

【結果】

全体で、2017年に治療を受けたRR-TBの10152人の患者のうち、1387人（14%）が選択基準を満たした。BDQ群には688人、注射薬群には699人が含まれた。

	Bedaquiline group (n=688)	Injectable group (n=699)	p value
Patient characteristics			
Median age	42 (33–51)	34 (28–42)	<0.0001
Sex			
Male	423 (61%)	389 (56%)	0.032
Female	265 (39%)	310 (44%)	..
PLHIV	493 (72%)	474 (68%)	0.13
On antiretroviral therapy	478/493 (97%)	440/474 (93%)	0.0054
Microbiological findings at baseline*			
AFB smear positive	297/604 (49%)	248/570 (44%)	0.059
Culture positive	342/470 (73%)	334/460 (73%)	1.00
Culture, AFB, or Xpert positive	602/661 (91%)	605/663 (91%)	0.99
Previous treatment			
Previously treated for drug susceptible tuberculosis†	274 (40%)	286 (41%)	0.72
Treatment received			
Moxifloxacin or Levofloxacin	688 (100%)	699 (100%)	..
Bedaquiline	688 (100%)	0 (0%)	..
Clofazimine	688 (100%)	699 (100%)	..
Injectable	..	699 (100%)	..
Amikacin	..	106 (15%)	..
Kanamycin	..	595 (85%)	..
Capreomycin	..	1 (<1%)	..
Streptomycin	..	0	..
Mean number of other drugs received (SD)	3.0 (0.2)	2.9 (0.2)	..
End-of-treatment outcomes			
Treatment success	507 (74%)	421 (60%)	..
Failure	5 (1%)	14 (2%)	..
Died during treatment	117 (17%)	159 (23%)	..
Lost to follow-up	59 (9%)	105 (15%)	..
Post-treatment outcomes			
Returned for treatment (recurrence after success)	1 (<1%)	4 (1%)	..
Post-treatment deaths	45 (7%)	40 (6%)	..
Final treatment outcomes 24 months post-initiation‡			
Treatment success	478 (69%)	396 (57%)	..
Treatment failure and recurrence	4 (1%)	17 (2%)	..
Died	162 (24%)	199 (28%)	..
Lost to follow-up	44 (6%)	87 (12%)	..

Data are median (IQR), n (%), n/N (%), or mean (SD). AFB=acid fast bacilli. PLHIV=people living with HIV. *Percentages calculated based on the number of patients with a result at baseline (baseline refers to 4 weeks before or 2 weeks after treatment initiation). †Among patients in the bedaquiline group, 209 were treated for recurrence, 42 previous treatment failures, 21 retreatments due to loss to follow-up, and two unknown reasons; among patients in the injectable group, 201 were recurrences, 43 previous treatment failures, 36 retreatments due to loss to follow-up, and six unknown reasons. ‡Events are classified as following: all people dying in the post-treatment follow-up period up to 24 months after treatment initiation were reclassified as deaths, regardless of other post-treatment outcomes (ie, recurrence).

Table 1: Patients' demographic and clinical characteristics

BDQ 群では 4 例 (1%) が治療失敗または再発を経験し、44 例 (6%) が追跡不能となり、162 例 (24%) が死亡した。一方、注射薬群ではそれぞれ 17 例 (2%)、87 例 (12%)、及び 199 例 (28%) であった。調整リスク差では、治療成功率は BDQ 群で注射薬群よりも 14% 高かった (95% CI : 8~20 ; 70% vs. 57%)。追跡不能は、BDQ 群で 4% 低かった (1~8 ; 6% vs. 12%)。罹患なしの生存率は、BDQ 群で 2% 高かった (0~5 ; 99% vs. 97%)。BDQ 群は治療中の死亡リスクが 8% 低かった (4~11 ; 17.0% vs. 22.4%) が、治療後の死亡率には差は見られなかった。なお、INH 感受性ステータスによる傾向スコアマッチングでは、INH 耐性は死亡のリスクと関連しなかった。

【解釈】

BDQ 群の患者は、注射薬群の患者と比較して 24 ヶ月時点で有意に高い治療成功率を経験した。この所見は、本研究に適格であった RR-TB 患者に対して BDQ 含有短縮レジメンの使用を支持するものであり、MDR-TB 患者でも死亡リスクは INH 感受性 RR-TB 患者とほぼ変わらないと考えられる。

- ⑤ 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Ⅱb 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。

【試験デザインの概要】

本試験では、治療歴のない薬剤感受性肺結核患者が対象とされ、MFLX、プレトマニド (100 mg、旧称 PA-824) 及び PZA (MPa100Z レジメン)、MFLX、プレトマニド (200 mg) 及び PZA (MPa200Z レジメン)、又は薬剤感受性肺結核に対する現在の標準治療である INH、RFP、PZA 及び EB (HRZE レジメン) のいずれかのレジメンに、無作為割付され、8 週間投与された。一方、多剤耐性 (MDR) 肺結核患者グループは HRZE 治療を対照群にすることができなかったため無作為化はせず、正規の統計解析を行わない探索的な群とし、MPa200Z (DRMPa200Z レジメン) が 8 週間投与された。主要評価項目は、週 1 回収集された喀痰中の *M. tuberculosis* CFU の平均日次減少率によって測定された殺菌活性であった。

【対象患者】

主な選択基準

- 16時間の夜間収集により10mLの喀痰が収集でき、胸部X線により肺結核がえる
- 安全性や試験のエンドポイントの解釈を損なう可能性のある胸部外結核や他の臨床的に重要な全身疾患がない
- HIV患者は、CD4数が200細胞/ μ Lを超え、結核以外のAIDS定義疾患がない場合に適格とする

主な除外基準

- インスリンを必要とする糖尿病患者、臨床的に重要な心不整脈の既往歴又は症状、心電図（ECG）での不整脈の証拠がある患者、スリットランプ検査での水晶体混濁の既往又は証拠がある患者
- PZA又はMFLXに耐性のある結核を持つ患者

【治療群】

A) DS-TB

- MPa100Zレジメン群：MFLX 400mg、プレトマニド 100mg、PZA 1500mg
- MPa200Zレジメン群：MFLX 400mg、プレトマニド 200mg、PZA 1500mg
- HRZEレジメン群：Rifafour e-275錠（INH 75mg、RFP 150mg、PZA 400mg、EB 275mgを含有する配合剤）を体重で調整して投与：体重 30～37kg：2錠、38～54kg：3錠、55～70kg：4錠、71kg以上：5錠

B) MDR-TB

- DRMPa200Zレジメン群：MFLX 400mg、プレトマニド 200mg、PZA 1500mg

【結果】

207 例が組入れられた。DS-TB 患者は MPa100Z レジメンに 60 例、MPa200Z レジメンに 62 例、HRZE レジメンに 59 例が無作為割付けされた。MDR-TB 患者 26 例には DRMPa200Z レジメンが割付けられた。

	Moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=60)	Moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=62)	Isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide- ethambutol (n=59)	Drug-resistant: moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=26)
Age (years)	29.5 (11)	30.9 (9)	30.4 (10)	32.4 (10)
Men	38 (63%)	40 (65%)	41 (70%)	16 (62%)
Weight (kg)	54.7 (9)	57.6 (10)	54.7 (8)	57.9 (11)
Ethnic origin				
Black	43 (72%)	46 (74%)	43 (73%)	15 (58%)
Mixed	17 (28%)	16 (26%)	16 (27%)	11 (42%)
Had HIV infection	12 (20%)	8 (13%)	13 (22%)	7 (28%)*
Baseline log ₁₀ CFU (per mL sputum)	5.551 (5.272-5.831)	5.554 (5.308-5.802)	5.356 (5.080-5.630)	5.483 (5.010-5.924)
Baseline log ₁₀ TTP (h)	2.029 (1.985-2.073)	2.030 (1.995-2.066)	2.050 (2.012-2.088)	2.054 (1.930-2.175)
Pyrazinamide resistance	0 (0%)	2 (3%)	1 (2%)	17 (65%)
Moxifloxacin resistance	1 (2%)	2 (3%)	1 (2%)	1 (4%)

Data are n (%), mean (SD), or PE (95% BCI). log₁₀CFU (PE, 95% BCI) and log₁₀TTP (PE, 95% BCI) are derived from the joint Bayesian non-linear mixed-effects regression model. BCI=Bayesian credibility interval. CFU=colony forming units. PE=posterior estimate. TTP=time to positive signal. *The HIV status of one patient in the drug resistant group was unknown.

Table 1: Baseline characteristics (safety analysis population)

DS-TB 患者において、MPa200Z (n=54) の 0～56 日目の殺菌活性は 0.155 (95%ベイズ信用区間：0.133～0.178) で、HRZE (n=54) の 0.112 (0.093～0.131) よりも有意に高かった。DRMPa200Z (n=9) の殺菌活性は 0.117 (0.070～0.174) であった。7～14 日目の殺菌活性は、7～56 日目の殺菌活性と強く関連していた。

	Patients with drug-susceptible tuberculosis			Patients with drug-resistant tuberculosis
	Moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=56)	Moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=54)	Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol (n=54)	Moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=9)
Mean change in daily \log_{10} CFU counts for days 0-56				
Posterior estimate (95% Bayesian credibility interval)	0.133 (0.109-0.155)	0.155 (0.133-0.178)	0.112 (0.093-0.131)	0.117 (0.070-0.174)
Mean change in daily \log_{10} CFU counts for days 7-56				
Posterior estimate (95% Bayesian credibility interval)	0.115 (0.090-0.140)	0.145 (0.120-0.171)	0.103 (0.081-0.125)	0.104 (0.054-0.167)

Data are derived from the joint Bayesian non-linear mixed effects regression model. The differences between moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide versus isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol with respect to bactericidal activity assessed by CFU for days 0-56 (0.043, 95% Bayesian credibility interval 0.013-0.073) and 7-56 (0.041, 0.008-0.076) were significant. No other comparisons were significant. Patients with tuberculosis resistant to pyrazinamide or moxifloxacin at baseline were excluded. CFU=colony forming units. NLME=non-linear mixed effects modelling.

Table 2: Bactericidal activity characterised by joint Bayesian NLME modelling of the daily rate of change in mean count of \log_{10} CFU of *Mycobacterium tuberculosis* per mL sputum (efficacy analysis population)

	Patients with drug-susceptible tuberculosis			Patients with drug-resistant tuberculosis
	Moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=55)	Moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=57)	Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol (n=58)	Moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=9)
Daily rate of change in mean \log_{10} TTP for days 0-56				
Mean estimate (h) (95% Bayesian credibility interval)	0.020 (0.015 to 0.025)	0.020 (0.016 to 0.024)	0.017 (0.013 to 0.021)	0.015 (-0.001 to 0.031)
Daily rate of change in mean \log_{10} TTP for days 7-56				
Mean estimate (h) (95% Bayesian credibility interval)	0.018 (-0.014 to 0.022)	0.016 (0.011 to 0.021)	0.014 (0.010 to 0.018)	0.011 (-0.007 to 0.029)

Data are derived from the joint Bayesian non-linear mixed effects regression model. No between-group comparisons with respect to bactericidal activity were significant. Patients resistant to pyrazinamide or moxifloxacin at baseline were excluded. TTP=time to positive signal.

Table 3: Bactericidal activity characterised by joint Bayesian NLME modelling of the daily rate of change in mean \log_{10} TTP (efficacy analysis population)

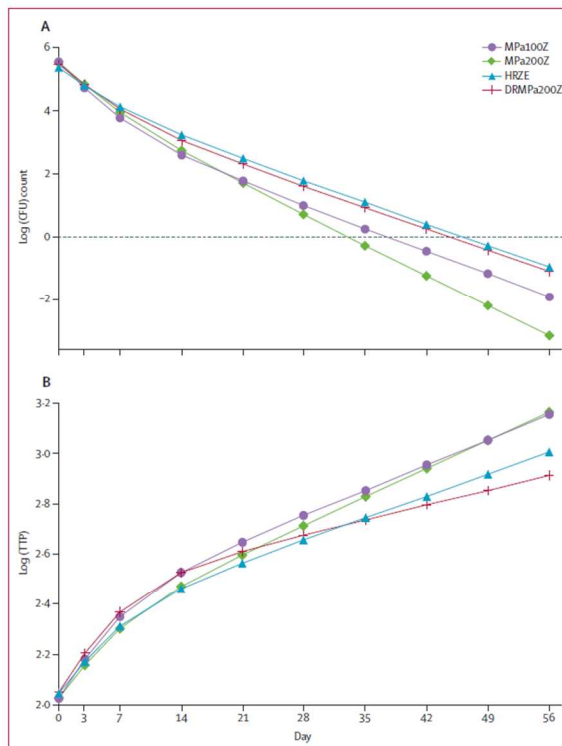


Figure 2: Response to treatment
Estimates of the response to treatment once per week during the first 8 weeks of treatment by joint Bayesian non-linear mixed-effects regression of (A) the decrease in serial weekly \log_{10} CFU counts of *Mycobacterium tuberculosis* and (B) by the prolongation of time \log_{10} TTP (h) in liquid culture media. CFU=colony forming units. TTP=time to positive signal. MPa100Z=moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide. MPa200Z=moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide. HRZE=isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide-ethambutol. DRMPa200Z=patients with drug-resistant tuberculosis treated with moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide.

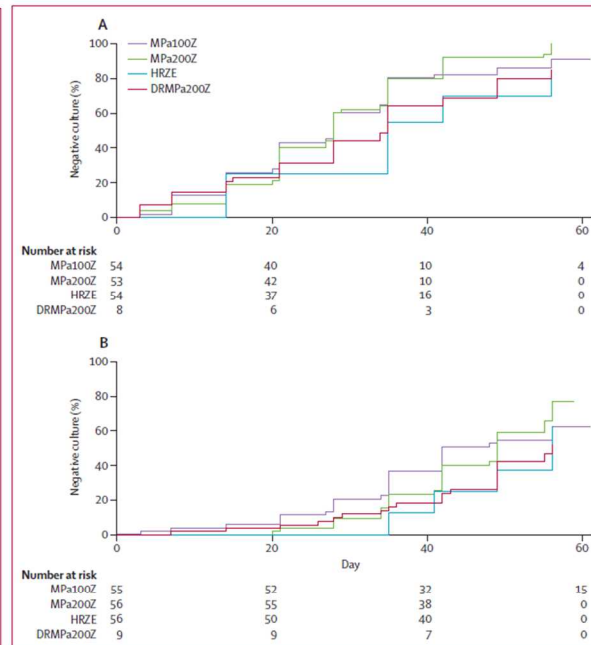


Figure 3: Kaplan-Meier curves of time to sputum culture conversion
(A) Solid media and (B) liquid media. The curves are applicable to valid non-missing weekly data only. MPa100Z=moxifloxacin, 100 mg pretomanid, and pyrazinamide. MPa200Z=moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide. HRZE=isoniazid, rifampicin, and pyrazinamide-ethambutol. DRMPa200Z=patients with drug-resistant tuberculosis treated with moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide.

有害事象の頻度はすべての群で標準治療と同様であった。最も一般的な有害事象は高尿酸血症で、59 例 (29%) でみとめられた [(MPa100Z 群 17 例 (28%)、MPa200Z 群 17 例 (27%)、HRZE 群 17 例 (29%)、DRMPa200Z 群 8 例 (31%)]。他の一般的な有害事象は、悪心 [MPa100Z 群 14 例 (23%)、MPa200Z 群 8 例 (13%)、HRZE 群 7 例 (12%)、DRMPa200Z 群 8 例 (31%)] や、嘔吐 [MPa100Z 群 7 例 (12%)、MPa200Z 群 7 例 (11%)、HRZE 群 7 例 (12%)、DRMPa200Z 群 4 例 (15%)] であった。治療中の心電図で QT 間隔が 500ms を超える事例 (心室性頻脈性不整脈の潜在的な指標) は報告されなかった。レジメン内の薬剤に対して、表現型耐性に至ったものはなかった。

	Moxifloxacin, 100 mg, pretomanid, and pyrazinamide (n=60)	Moxifloxacin, 200 mg, pretomanid, and pyrazinamide (n=62)	Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol (n=59)	Drug-resistant: moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide (n=26)
Treatment-emergent adverse events	52 (87%)	57 (92%)	50 (85%)	23 (88%)
Treatment-emergent adverse events that led to discontinuation of study drug	8 (13%)	12 (19%)	7 (12%)	3 (12%)
Grade 3 or 4 treatment-emergent adverse events	18 (30%)	23 (37%)	15 (25%)	6 (23%)
Skin or subcutaneous tissue	12 (20%)	17 (27%)	19 (32%)	3 (12%)
Hyperuricaemia	17 (28%)	17 (27%)	17 (29%)	8 (31%)
Arthralgia	20 (33%)	18 (29%)	11 (19%)	0 (0%)
Cardiac disorders	1 (2%)	6 (10%)	3 (5%)	2 (8%)
Gastro-intestinal disorders	24 (40%)	18 (29%)	16 (27%)	11 (42%)
Nausea	14 (23%)	8 (13%)	7 (12%)	8 (31%)
Vomiting	7 (12%)	7 (11%)	7 (12%)	4 (15%)
Diarrhoea	4 (7%)	3 (5%)	3 (5%)	3 (12%)
Epileptic seizure	0	1 (2%)	0	0
Agranulocytosis	0	1 (2%)	0	0
Increased aspartate aminotransferase or alanine aminotransferase more than three times upper limit of normal	10 (17%)	11 (18%)	7 (12%)	3 (12%)

Data are number (%). Adverse events are classified in accordance with MedDra, the Medical Dictionary for Regulatory Activities.

Table 4: Key adverse events and laboratory abnormalities

【解釈】

MFLX、プレトマニド及び PZA の組み合わせは、安全で耐容性が高く、8 週間の治療中に DS-TB において優れた殺菌活性を示した。結果は DS-TB と MDR-TB の間で一貫していた。この新しいレジメンは治療の短縮と簡素化を目指して、DS-TB 及び MDR-TB 患者を対象とした第Ⅲ相試験への準備が整っている。

(注) 本臨床試験は GCP 準拠試験である。

- ⑥ 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、薬剤感受性（DS）又は RFP 耐性（RR）の肺結核患者を対象とし、肺結核の治療の最初の 8 週間における BDQ、プレトマニド、MFLX 及び PZA の組み合わせの殺菌活性と安全性プロファイルを調査することを目的とした。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。

【試験デザインの概要】

本試験では、DS 又は RR の肺結核患者を対象とした。

DS-TB 患者（180 例）は、BloadPaZ（BDQ 400mg 1～14 日間 1 日 1 回投与後 200mg 週 3 回投与、プレトマニド 200mg 及び PZA 1500mg の 1 日 1 回投与）、B200PaZ（BDQ 200mg 1 日 1 回、プレトマニド 200mg 及び PZA 1500mg の 1 日 1 回投与）又は標準治療（HRZE : INH、RFP、PZA 及び EB）に 1 : 1 : 1 で割付けられ、投与された。

RR-TB 患者（60 例）では、BPamZ レジメン（B200PaZ レジメンに MFLX 400mg 1 日 1 回を追加したもの）が投与された。

各レジメンの治療開始から 8 週間の殺菌活性の評価を主な目的とし、有効性の主要評価項目は、DS-TB 患者における 0～56 日間の喀痰培養陽性化時間（TTP）の日次変化率であり、時間に対する log10（TTP）の非線形混合効果回帰モデルに基づいて評価した。

【対象患者】

主な選択基準

- 年齢は 18 歳以上 75 歳以下の男女。
- 分子検査（例：GeneXpert 又は Hain）で *M. tuberculosis* 陽性であり、抗酸菌の直接顕微鏡検査で喀痰塗抹陽性の肺結核であること（国際結核肺疾患連合 /WHO スケールで少なくとも 1+）。
- DS-TB 治療群（分子感受性検査で RFP 感受性が確認された場合）に参加するためには、以下の条件を満たす：
 - ✧ 新たに診断されたか、以前のエピソードから治癒後少なくとも 3 年間未治療であること
 - ✧ 以前の結核治療は除外基準に従って中止されていること
- MDR-TB 治療群（分子感受性検査で RFP 耐性が確認され場合）に参加するためには、以下の条件を満たす：
 - ✧ 分子感受性検査で MFLX 感受性が確認された場合
 - ✧ 新たに診断されたか、又は以前に DS-TB 及び/又は MDR-TB（治療 7 日以内）で治療を受けたことがある。以前の MDR-TB 治療は除外基準に従って中止されていること

- HIV感染患者の場合、ベースライン時のCD4+細胞数が100超であれば組入れできる

主な除外基準

- 治験担当医師が判断した臨床的に重要な胸部外結核の証拠（例：粟粒結核、腹部結核、泌尿生殖器結核、骨関節結核、結核性髄膜炎）
- 薬物治療を必要とする重篤な心不整脈があること
- QT/QTc間隔の著しい延長、例：スクリーニング時にQTcF又はQTcB間隔が >450 msec
- ASTがグレード3以上 ($\geq 3.0 \times \text{ULN}$)
- ALTがグレード3以上 ($\geq 3.0 \times \text{ULN}$)
- 総ビリルビンがグレード3以上 ($\geq 2.0 \times \text{ULN}$ 、又は他の肝機能検査のいずれかの増加を伴う場合は $\geq 1.50 \times \text{ULN}$)

【治療群】（PA-824 = pretomanid）

Treatment Arm	Active	Patient Population				
B _{load} PaZ	<ul style="list-style-type: none">• Days 1 to 14: 4 bedaquiline 100 mg tablets then• Days 15 to 56: 2 bedaquiline 100 mg tablets to be taken 3 times a week on specific trial days; Days 15, 17, 20, 22, 24, 27, 29, 31, 34, 36, 38, 41, 43, 45, 48, 50, 53, and 56 plus• Days 1 to 56: 1 × PA-824 200 mg tablet plus• Days 1 to 56: 3 × pyrazinamide 500 mg tablets	DS-TB				
B ₂₀₀ PaZ	<ul style="list-style-type: none">• Days 1 to 56: 2 bedaquiline 100 mg tablets plus• Days 1 to 56: 1 PA-824 200 mg tablet plus• Days 1 to 56: 3 pyrazinamide 500 mg tablets	DS-TB				
HRZE	<ul style="list-style-type: none">• Days 1 to 56: Dosing per weight:<table><tr><td>30 to 37 kg: 2 tablets</td></tr><tr><td>38 to 54 kg: 3 tablets</td></tr><tr><td>55 to 70 kg: 4 tablets</td></tr><tr><td>71 kg and over: 5 tablets</td></tr></table>	30 to 37 kg: 2 tablets	38 to 54 kg: 3 tablets	55 to 70 kg: 4 tablets	71 kg and over: 5 tablets	DS-TB
30 to 37 kg: 2 tablets						
38 to 54 kg: 3 tablets						
55 to 70 kg: 4 tablets						
71 kg and over: 5 tablets						
BMPaZ	<ul style="list-style-type: none">• Days 1 to 56: 2 bedaquiline 100 mg tablets plus• Days 1 to 56: 1 moxifloxacin 400 mg tablet plus• Days 1 to 56: 1 PA-824 200 mg tablet plus• Days 1 to 56: 3 pyrazinamide 500 mg tablets	MDR-TB				

Abbreviations: DS: Drug-sensitive; MDR: Multi drug-resistant; B-Pa-Z: Bedaquiline, PA-824, and pyrazinamide; HRZE: Isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol; B-M-Pa-Z: Bedaquiline, moxifloxacin, PA-824, and pyrazinamide; TB: Tuberculosis
 HRZE combination tablets: isoniazid 75 mg plus rifampicin 150 mg plus pyrazinamide 400 mg plus ethambutol 275 mg.

【結果】

DS-TB 患者 180 例（59 例が BloadPaZ 群、60 例が B200PaZ 群、61 例が HRZE 群にランダムに割り当てられた）と RR-TB 患者 60 例が登録され、BloadPaZ 群 57 例、B200PaZ 群 56 例、HRZE 群 59 例が主解析に含まれた。

	Patients with drug-susceptible tuberculosis			Patients with rifampicin-resistant tuberculosis (BPamZ group [n=60])
	B _{low} PaZ group (n=59)	B ₂₀₀ PaZ group (n=60)	HRZE group (n=61)	
Age*, years	35.1 (13.0)	33.9 (10.5)	33.3 (8.6)	34.0 (12.7)
Sex				
Female	14 (24%)	12 (20%)	15 (25%)	17 (28%)
Male	45 (76%)	48 (80%)	46 (75%)	43 (72%)
Race				
Black or African American	46 (78%)	49 (82%)	49 (80%)	53 (88%)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	0	0	0	1 (2%)
White	0	0	0	1 (2%)
Mixed race	13 (22%)	11 (18%)	12 (18%)	5 (8%)
Site				
TASK, Cape Town	11 (19%)	12 (20%)	13 (21%)	10 (17%)
UCTLI, Cape Town	13 (22%)	13 (22%)	13 (21%)	0
CHMRU, Helen Joseph	5 (9%)	5 (8%)	5 (8%)	0
Aurum Institute, Tembisa	5 (9%)	5 (8%)	4 (7%)	0
Tshepong, Klerksdorp	0	0	0	25 (42%)
Ifakara, Bagamoyo	10 (17%)	10 (17%)	11 (18%)	0
Mbeya Research Centre, Mbeya	11 (19%)	11 (18%)	10 (16%)	0
UWCHIVRU, Johannesburg	0	0	0	2 (3%)
THINK, Durban	4 (7%)	4 (7%)	5 (8%)	0
Case Western, Kampala	0	0	0	23 (38%)
Weight, kg	56.1 (10.8)	54.4 (9.1)	52.7 (8.8)	50.8 (8.4)
HIV status				
Positive	8 (14%)	10 (17%)	10 (16%)	25 (42%)
CD4 cell count	456.5 (135.1)	264.7 (89.6)	620.6 (307.4)	400.3 (220.5)
Negative	51 (86%)	50 (83%)	51 (84%)	35 (58%)
Antiretroviral therapy at randomisation				
Yes	0	1 (10%)	0	16 (64%)
No	8 (100%)	9 (90%)	10 (100%)	9 (36%)
Pyrazinamide susceptibility				
Susceptible	57 (97%)	57 (95%)	59 (97%)	38 (63%)
Resistant	2 (3%)	3 (5%)	2 (3%)	22 (37%)
Ethambutol susceptibility				
Susceptible	54 (96%)	51 (93%)	57 (97%)	39 (78%)
Resistant	2 (4%)	4 (7%)	2 (3%)	11 (22%)
Not done	0	0	0	1 (2%)
Compliance to study drug				
<80%	0	0	0	0
≥80%	59 (100%)	60 (100%)	61 (100%)	60 (100%)

Data are n (%) or mean (SD). B_{low}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. BPamZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide plus moxifloxacin. CHMRU=Clinical HIV Research Unit. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. UCTLI=University of Cape Town Lung Institute. UWCHIVRU=University of Witwatersrand Clinical HIV Research Unit. * Calculated relative to informed consent.

Table 1: Demographic and other baseline characteristics of the safety analysis population

主要評価項目の TTP の日次変化率は、B200PaZ 群が 5.17%と最高を示し（95%ベイズ信用区間：4.61～5.77）、次いで BloadPaZ 群 4.87%（4.31～5.47）、HRZE 群 4.04%（3.67～4.42）の順であった。B200PaZ 群及び BloadPaZ 群の殺菌活性は HRZE 群と有意に異なった。

	B _{load} PaZ group (n=57)	B ₂₀₀ PaZ group (n=56)	HRZE group (n=59)
Daily percentage change in time to positive signal	4.87% (4.31-5.47)	5.17% (4.61-5.77)	4.04% (3.67-4.42)
Daily change in log(CFU) of overnight sputum samples	0.12 (0.11-0.14)	0.11 (0.10-0.12)	0.12 (0.11-0.13)

Data are posterior mean estimate (95% Bayesian credibility interval). The differences between the pairs of treatments B_{load}PaZ versus HRZE and B₂₀₀PaZ versus HRZE were significant. B_{load}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. CFU=colony-forming unit. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.

Table 2: Bactericidal activity among patients with drug-susceptible tuberculosis over days 0–56 in the efficacy analysis population

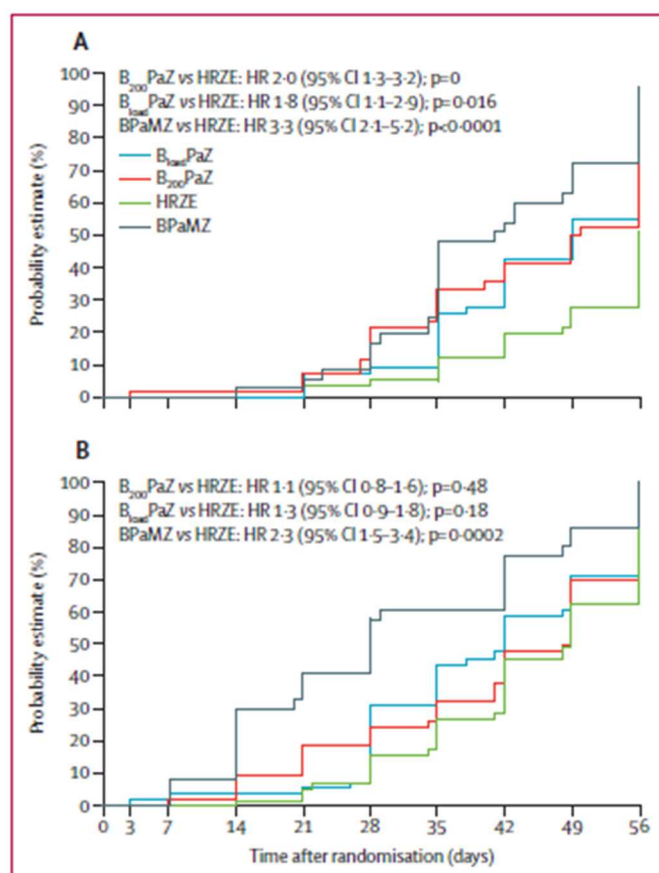


Figure 2: Kaplan-Meier curves of time to liquid (A) and solid (B) media sputum culture conversion the efficacy analysis population

Patients censored at last available valid sample day if no sample was collected at day 56. (A) The difference between B₂₀₀PaZ versus HRZE with respect to the cumulative probability of liquid media sputum culture conversion is significant. No other differences between treatment groups were significant. (B) No differences between treatment groups were significant with respect to the cumulative probability of solid media sputum culture conversion. p values calculated from a log-rank test for comparison of median time to liquid media sputum culture conversion. B_{load}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. BPaMZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide plus moxifloxacin. HR=hazard ratio. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.

事前に指定された二次分析では、DS-TB 患者の治療群の中で、B200PaZ 群が液体培

地培養における培養陰性の累積割合が最も高く、次いで BloadPaZ 群及び HRZE 群が続いた。液体培地培養において、BloadPaZ 群 vs. HRZE 群、及び B200PaZ 群 vs. HRZE 群の培養陰性状態までの時間に対するハザード比 (HR) は、液体培地培養で 1 を有意に超えていた。

	B _{load} PaZ group (n=57)	B ₂₀₀ PaZ group (n=56)	HRZE group (n=59)
Percentage culture negative at day 56 of treatment (95% CI)			
Liquid culture	67.4% (53.8-80.9)	76.1% (64.0-88.3)*	51.0% (36.6-65.4)
Solid culture	88.9% (79.8-97.9)	84.0% (73.9-94.1)	85.5% (75.7-95.3)
Liquid culture median (IQR) time to culture negative, days	49* (35 to not obtained)	49* (35-56)	56 (49 to not obtained)

B_{load}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. * Significantly different to the HRZE control; the median times were compared with the HRZE control using the log-rank test.

Table 3: Cumulative percentage in patients with drug-susceptible tuberculosis with culture negative overnight sputum samples and the median time to sputum culture conversion in the efficacy analysis population

	B _{load} PaZ group (n=57)	B ₂₀₀ PaZ group (n=56)	HRZE group (n=59)
Liquid culture	34 (60%); 1.8 (1.1-2.9)	37 (65%); 2.0 (1.3-3.2)	25 (42%); 1 (ref)
Solid culture	46 (81%); 1.3 (0.9-1.8)	43 (75%); 1.1 (0.8-1.6)	45 (76%); 1 (ref)

Data are n (%); hazard ratio (95% CI). The hazard ratio of time to culture negative status for B_{load}PaZ versus HRZE, and B₂₀₀PaZ versus HRZE was significantly higher than 1 in liquid culture. B_{load}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol.

Table 4: Hazard ratios for culture negative status among patients with drug-susceptible tuberculosis according to treatment group versus control group in the efficacy analysis population

RR-TB 患者での BPamZ 群で事前に指定された二次サブグループ解析では、PZA 感受性 RFP 耐性結核群が液体培地培養における培養陰性の累積割合が最も高く、次いで PZA 耐性 RFP 耐性結核群が続いた。

	Pyrazinamide-susceptible rifampicin-resistant tuberculosis (n=38)	Pyrazinamide-resistant rifampicin-resistant tuberculosis (n=22)
Percentage culture negative at day 56 of treatment (95% CI)		
Liquid culture	96.0% (88.5-100.0)	79.8% (62.4-97.2)
Solid culture	100.0% (100.0-100.0)	95.0% (85.3-100.0)
Liquid culture median (IQR) time to culture negative, days	41 (35-56)	49 (34-56)

BPamZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide plus moxifloxacin.

Table 5: Cumulative percentage in patients in the BPamZ group with rifampicin-resistant tuberculosis and culture negative overnight sputum samples, and the median time to sputum culture conversion

有害事象により薬剤を中止した患者の割合は BloadPaZ 群 (6/59 例 (10%)) 及び B200PaZ 群 (5/60 例 (8%)) が HRZE 群 (2/61 例 (3%)) よりも高かった。グレード 3 又は 4 の有害事象では、肝酵素の上昇が最も一般的であり、10 例が中止に至った (BloadPaZ 群 5 例 (8%)、B200PaZ 群 3 例 (5%)、HRZE 群 2 例 (3%))。重篤な治療に関連する有害事象は、BloadPaZ 群 2 例 (3%)、HRZE 群 1 例 (2%) に影響を与えた。DS-TB 患者では 7 例 (4%)、RR-TB 患者では 4 例 (7%) が死亡したが、いずれも治療に関連した死亡とは考えられなかった。

	Patients with drug-susceptible tuberculosis			p value	Patients with rifampicin-resistant tuberculosis (BPamZ group [n=60])
	B _{load} PaZ group (n=59)	B ₂₀₀ PaZ group (n=60)	HRZE group (n=61)		
≥1 grade 3 treatment-emergent adverse event	19 (32%)	17 (28%)	14 (23%)	0.53	13 (22%)
≥1 grade 4 treatment-emergent adverse event	8 (14%)	7 (12%)	2 (3%)	0.11	1 (2%)
≥1 serious treatment-emergent adverse event	4 (7%)	3 (5%)	4 (7%)	0.93	4 (7%)
≥1 serious liver-related treatment-emergent adverse event	2 (3%)	0	2 (3%)	0.47	2 (3%)
≥1 treatment-emergent adverse event leading to treatment discontinuation	6 (10%)	5 (8%)	2 (3%)	0.28	2 (3%)
Deaths during treatment/total deaths (%)	1/2 (50%)	1/3 (33%)	1/2 (50%)	1.0*; 0.90†	0/4 (0%)
Liver toxicity					
ALT or AST ≥5 × ULN	6 (10%)	4 (7%)	3 (5%)	0.48	3 (5%)
ALT or AST ≥10 × ULN	3 (5%)	3 (5%)	1 (2%)	0.57	1 (2%)
ECG findings					
≥60 ms increase in QTc interval from baseline	0	3 (5%)	1 (2%)	0.07	0

Data are n (%) unless otherwise stated. All patients who received at least dose of trial medication included in the analysis. ALT=alanine aminotransferase. AST=aspartate aminotransferase. B_{load}PaZ=bedaquiline (loading dose), pretomanid, and pyrazinamide. B₂₀₀PaZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide. BPamZ=bedaquiline (daily dose), pretomanid, and pyrazinamide plus moxifloxacin. ECG=electrocardiogram. HRZE=isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol. ULN=upper limit of normal. *p value for deaths during treatment. †p value for total deaths.

Table 6: Adverse events in the safety analysis population

【解釈】

B200PaZ は DS-TB 患者の治療において有望なレジメンである。B200PaZ 及び BloadPaZ の殺菌活性は、治療が短縮できる可能性を示唆しており、簡素化された B200PaZ の投与スケジュールは、現場での治療コンプライアンスを改善できる可能性がある。しかし、これらの結果は治療結果を評価する第Ⅲ相試験でさらに調査される必要がある。

BPamZ レジメンは、この試験において RR-TB に対して HRZE が DS-TB に対して示したよりも大きな 8 週間の殺菌活性を示した。この全経口レジメンは、既存の RR-

TB 治療の幾つかの欠点を克服し、DS-TB の治療期間短縮の可能性がある。ここに示されたデータは、RR-TB 及び DS-TB における BPaMZ の治療結果と安全性プロファイルの更なる調査の必要性を示唆している。また、他のレジメンにおける BDQ の連日投与スケジュールの有効性と安全性の更なる研究も必要である。

<海外における薬物動態試験等>

海外の薬物動態試験等の情報については、以下の 4 文献を示す（企業文献 10～13）。これらは、MDR-TB 治療における MFLX 400mg/日の用法・用量との関連性を考慮し選択した。

- Peloquin CAらによる、肺結核患者におけるMFLX、LVFX、ガチフロキサシン（GFLX）及びMFLXの母集団薬物動態（PopPK）解析の研究（企業文献10）
- Zvada SPらによる、MFLX 400mgの有効性をfAUC₀₋₂₄/MIC比での治療目標達成確率（PTA）を指標に検討した研究（企業文献11）
- Wang Sらによる、MDR-TB患者に対して18ヵ月レジメンで治療した際のQTcF延長に係るAE発現について、曝露量ベースでの閾値を報告した研究（企業文献12）
- Li Mらによる、健康被験者においてプレトマニドとMFLX 400mg併用時のQTc間隔への影響を検討した研究（企業文献13）

成人の肺結核患者における LVFX、ガチフロキサシン（GFLX）及び MFLX の母集団薬物動態（PopPK）解析の研究では、7 日間投与における FQ3 剤の良好な薬物動態（PK）及び薬力学（PD）的プロファイルが報告されている（本項の①、企業文献 10）。

抽出された文献には、曝露量と最小発育阻止濃度（MIC）の関係や治療目標の達成確率（PTA）の検討から、各研究でのレジメンでは 400mg/日より高用量の MFLX 投与が高い有効性に繋がることを示唆する報告が複数あった〔本項の②（企業文献 11）に加え、企業文献 14、15 及び 16〕。一方で、MDR-TB 患者に対して、WHO ガイドライン（2019）の長期レジメンで治療した際の AE 発現と曝露量（AUC₀₋₂₄）の関係を調べた研究（本項の③、企業文献 12）では、MFLX 投与に伴う QTcF 延長の閾値は AUC₀₋₂₄ で 49.3mg・h/L と推定されている。国内第 I 相反復投与試験において MFLX 400mg 1 日 1 回 5～14 日投与後の AUC_τ〔幾何平均（標準偏差）〕で 46.67 mg・h/L（1.16）であったこと〔アベロックス錠 400mg 初回承認時（2005 年）申請資料概要（本企業見解 50～52 頁）〕を踏まえると、MDR-TB 患者に対して 400mg 超の用量で MFLX を投与することのリスクを示唆する報告であると考えられた。

また、BPaLM レジメンで MFLX と併用するプレトマニドとの併用の影響については、健康被験者を対象とした第 I 相試験（本項の④、企業文献 13）があり、プレトマニド 400mg を投与したときの薬物動態は MFLX 400mg 投与による影響を受けず、プレトマニドと MFLX 併用の場合の QT 間隔への影響は MFLX 単独投与と同程度であることが示されている。

このほか、成人の肺結核患者における LVFX、ガチフロキサシン (GFLX) 及び MFLX の母集団薬物動態 (PopPK) 解析結果の報告 (企業文献 15) も本項の記載に含めた。

なお、薬物動態学に関して、以下の国内外第 I 相試験成績の評価において、臨床上問題となる人種差は認められなかった [アベロックス錠 400mg 初回承認時 (2005 年) 申請資料概要]。

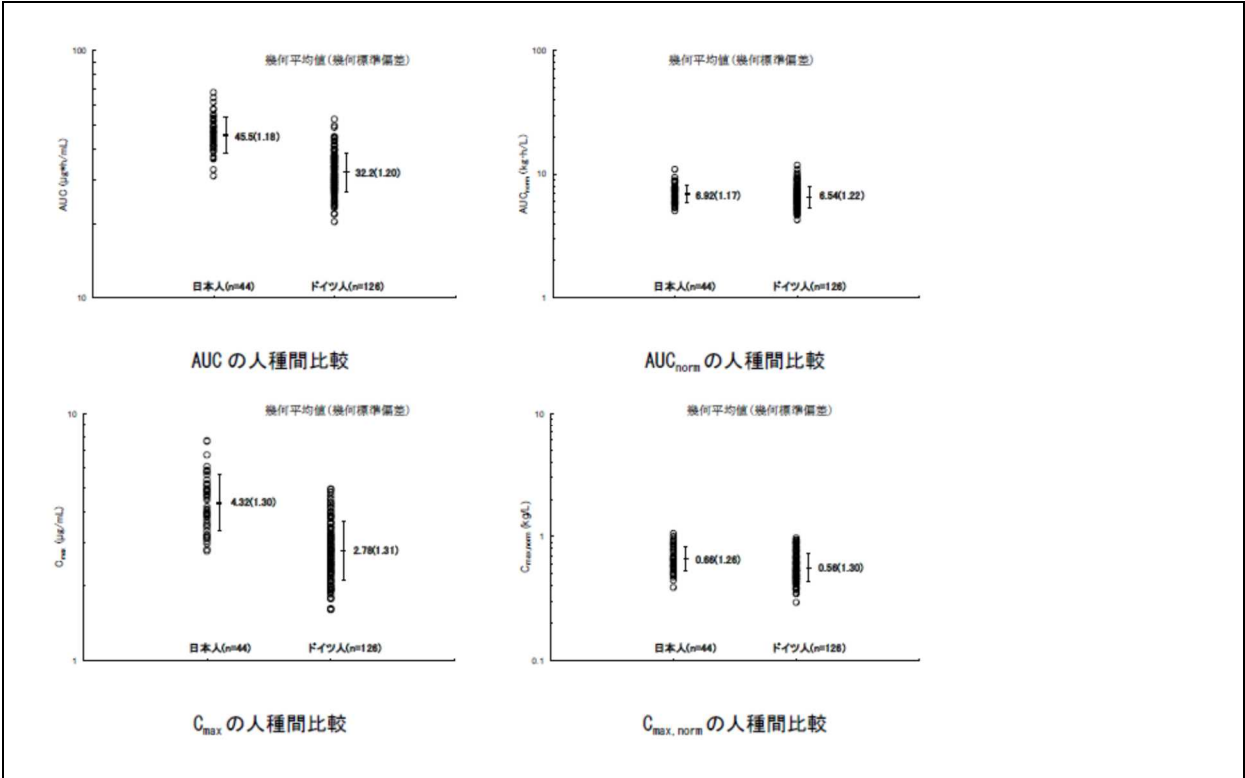
国内第 I 相臨床試験として、健康成人男子を対象とした単回投与試験及び反復投与試験が実施されており、MFLX 600mg までの単回投与時及び 400mg 1 日 1 回 7 日間の反復投与時における良好な忍容性が確認されている。薬物動態については、外国人と同様に本薬 100~600 mg の範囲でほぼ線形であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

日本人と外国人の薬物動態の比較に関しては、国内外の単回投与試験において、MFLX 400mg 空腹時単回投与時の薬物動態学的 (PK) パラメータ (AUC 及び C_{max}) は、日本人ではドイツ人と比較しそれぞれ 1.41 倍及び 1.55 倍であったが、投与量及び体重で標準化した AUC 及び C_{max} (それぞれ AUC_{norm} 及び $C_{max, norm}$) では日本人はドイツ人の 1.06 倍及び 1.18 倍と差は小さくなり、ドイツ人被験者の範囲から著しく逸脱した数値を示す日本人被験者もみられなかった。また、 t_{max} 及び $t_{1/2}$ に著しい違いは認められなかった。

(単回投与試験の成績)

表へー126 本薬 400 mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態学的パラメータ

被験者		AUC ($\mu\text{g h/mL}$)	AUC_{norm} ($\text{kg}\cdot\text{h/L}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max, norm}$ (kg/L)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/f (L/h)
日本人 (n=44)	幾何平均値 (幾何標準偏差)	45.5 (1.18)	6.92 (1.17)	4.32 (1.30)	0.66 (1.26)	1.03 (2.22)	11.9 (1.14)	8.79 (1.18)
	中央値	45.1	6.85	4.30	0.66	1.0	11.9	8.87
	最小値	31.1	5.08	2.76	0.39	0.25	9.6	5.9
	最大値	67.7	10.9	7.71	1.06	4.0	18.0	12.9
ドイツ人 (n=126)	幾何平均値 (幾何標準偏差)	32.2 (1.20)	6.54 (1.22)	2.78 (1.31)	0.56 (1.30)	1.29 (1.93)	13.3 (1.15)	12.2 (1.19)
	中央値	32.1	6.51	2.76	0.54	1.0	13.2	12.2
	最小値	20.3	4.27	1.60	0.29	0.5	9.96	7.59
	最大値	52.7	11.8	4.93	0.97	6.0	19.3	18.2
日本人に対する比		1.41	1.06	1.55	1.18	-	-	-



図ヘー41 本薬 400 mg 空腹時単回経口投与時の薬物動態学的パラメータの人種間比較

同様に、国内外の反復投与試験において、MFLX 400mg 1 日 1 回 5～14 日間反復投与した場合の定常状態の PK パラメータ（AUC_τ 及び C_{max}）は、日本人はドイツ人に比べて高値であったが、米国人と差がなく、t_{max} 及び t_{1/2} はほぼ同様の値であった。体重当たりの投与量で標準化した場合の各パラメータ（AUC_{τ, norm} 及び C_{max, norm}）の差は小さくなる傾向がみられ、体格の違いに基づく差であることが示唆された。各パラメータ（AUC_τ 及び C_{max}）と体重の間に明らかな相関は認められなかった。（反復投与試験の成績）

表ヘー127 本薬 400 mg 1 日 1 回反復経口投与試験の定常状態における薬物動態学的パラメータ

被験者		AUC _τ (μg·h/mL)	AUC _{τ, norm} (kg·h/L)	C _{max} (μg/mL)	C _{max, norm} (kg/L)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
日本人 (n=6) (No. 0137)	幾何平均値 (標準偏差)	46.67 (1.16)	7.37 (1.18)	4.08 (1.32)	0.64 (1.27)	1.44 (1.88)	14.0 (1.16)
	中央値	46.72	7.58	3.84	0.61	1.75	14.7
	最小値	39.27	5.65	3.07	0.54	0.5	11.4
	最大値	56.72	8.92	6.76	1.04	3.0	16.5
	日本人との比	1.38	1.23	1.26	1.12	-	-
ドイツ人 (n=7) (No. 0104)	幾何平均値 (標準偏差)	33.89 (1.22)	6.00 (1.29)	3.24 (1.19)	0.57 (1.23)	1.19 (1.97)	15.1 (1.05)
	中央値	31.77	5.58	3.08	0.56	1.5	15.2
	最小値	26.70	4.51	2.41	0.41	0.5	13.9
	最大値	46.30	8.80	4.03	0.75	3.0	16.2
	日本人との比	1.38	1.23	1.26	1.12	-	-
アメリカ人 (n=10) (No. 0110)	幾何平均値 (標準偏差)	47.97 (1.06)	8.98 (1.18)	4.52 (1.13)	0.85 (1.21)	1.24 (1.62)	12.7 (1.17)
	中央値	47.84	8.56	4.46	0.83	1.0	12.8
	最小値	43.39	7.06	3.48	0.64	0.75	9.88
	最大値	51.95	11.46	5.39	1.30	2.5	15.7
	日本人との比	0.97	0.82	0.90	0.75	-	-
ドイツ人 (n=8) (No. 10029)	幾何平均値 (標準偏差)	35.6 (1.11)	7.15 (1.12)	3.33 (1.28)	0.67 (1.29)	1.07 (2.01)	10.3 (1.09)
	中央値	36.1	7.01	3.47	0.654	1.25	10.55
	最小値	30.0	6.16	2.30	0.472	0.5	9.16
	最大値	40.8	8.62	4.62	1.10	2.5	11.6
	日本人との比	1.31	1.03	1.23	0.96	-	-

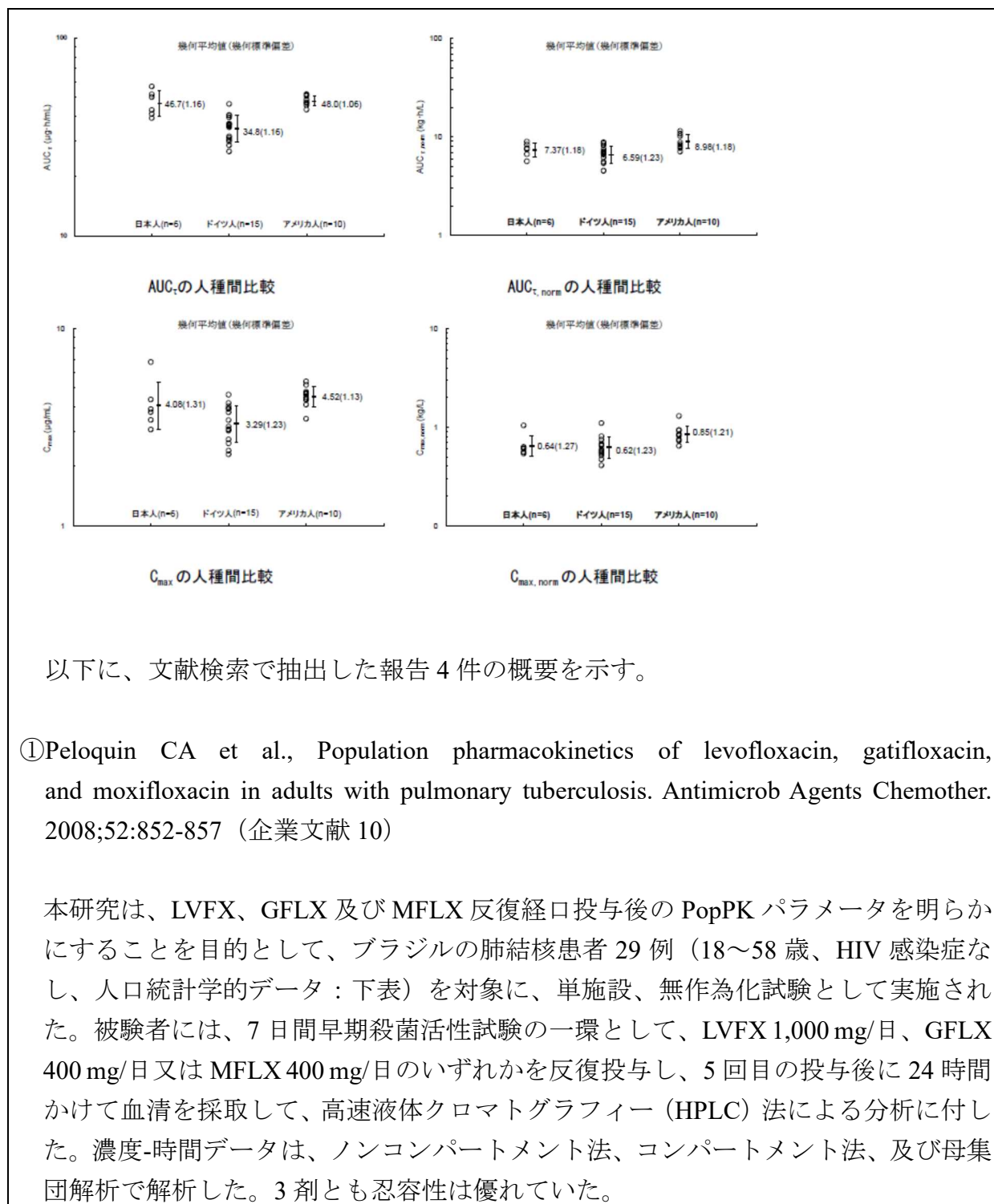


TABLE 1. Population demographics of the study subjects

Parameter	Value for drug group		
	Levofloxacin (n = 10)	Gatifloxacin (n = 10)	Moxifloxacin (n = 9)
No of patients ^a			
Male	8	9	8
Female	2	1	1
Age (yr) ^a	44 (30–54)	34 (23–58)	35 (18–46)
Wt (kg) ^a	56 (41–66)	56 (45–66)	56 (43–69)
SCR ^b (mg/dl) ^a	0.9 (0.5–1.3)	0.9 (0.6–1.0)	0.9 (0.7–1.2)
CL _{CR} (ml/min) ^a	79 (51–125)	81 (61–107)	96 (61–117)
Dose (mg)	1,000	400	400
Dose (mg/kg) ^a	18.0 (15.3–24.0)	7.2 (6.1–9.0)	7.2 (5.8–9.3)

^a Median (range).^b SCR, serum creatinine.

最高血漿中濃度 (C_{\max} 、中央値) は LVFX で $15.55 \mu\text{g/mL}$ 、GFLX で $4.75 \mu\text{g/mL}$ 、MFLX で $6.13 \mu\text{g/mL}$ (以下同順)、見かけの分布容積 (V/F 、中央値) は 81L、79L、63L、消失半減期 ($t_{1/2}$ 、中央値) は 7.4h、5.0h、6.5h であり、 C_{\max} 、 V/F 、 $t_{1/2}$ のいずれも LVFX が最も大きかった。

TABLE 2. NPAG PK estimates, NCA median values for drug exposure, and simulated exposure values using median population parameter estimates^a

Drug	Dose (mg)	PK estimates						
		k_a (h^{-1})	k_{el} (h^{-1})	$t_{1/2}$ (k_a , h)	$t_{1/2}$ (k_{el} , h)	V/F (liters)	V/F (liters/kg) ^b	CL/F (liters/h)
Levofloxacin	1,000	5.96 (0.76–6.00)	0.09 (0.04–0.17)	0.12 (0.12–0.91)	7.37 (4.14–16.31)	81.21 (33.50–114.50)	1.28 (0.81–1.83)	7.63 (1.49–19.18)
Gatifloxacin	400	0.96 (0.37–6.00)	0.13 (0.09–0.16)	0.72 (0.12–1.89)	5.04 (4.38–7.35)	79.25 (58.02–110.54)	1.45 (0.91–2.47)	10.42 (5.47–17.50)
Moxifloxacin	400	5.95 (1.21–6.00)	0.11 (0.07–0.16)	0.12 (0.12–0.57)	6.53 (4.25–10.57)	62.79 (43.59–101.96)	1.25 (0.93–1.55)	6.66 (2.86–16.64)

^a k_a , k_{el} , and V were estimated directly with NPAG; $t_{1/2}$ (k_a), $t_{1/2}$ (k_{el}), CL, and AUC were calculated from k_a , k_{el} , and V using standard equations. Values are medians and ranges.^b Based on median of individual Bayesian parameters estimates, rather than the original population estimate.^c $\text{AUC}_{0-24,ss}$ is the equivalent of $\text{AUC}_{0-\infty}$.

1-コンパートメントモデルは、共変量としての体重の有無にかかわらず、データを適切に説明した。母集団パラメータの中央値（推定値）を用いた **post modeling simulation** は、元のデータの中央値に概ね近似していた。遊離型薬物濃度—時間曲線下面積/MIC 比は高かった。これらキノロン系抗菌薬 3 剤はすべて良好な薬物動態及び薬力学的プロファイルを示し、本患者集団における同程度の用量での検討では LVFX が最も良好な結果を示した。

安全性については、血漿中薬物濃度で高値を示した LVFX 群 2 例及び MFLX 群 1 例を含めて、7 日間の治験薬投与期間を通して治験薬の忍容性は良好であり、重篤な有害事象 (SAE) は認められなかった。

- ②Zvada SP et al., Moxifloxacin population pharmacokinetics and model-based comparison of efficacy between moxifloxacin and ofloxacin in African patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2014;58:503-510 (企業文献 11)

FQ 系薬剤の曝露量と MIC は、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) に対する有効性の重要な決定因子である。南アフリカ及びジンバブエの肺結核 (TB) 患者 241 例〔デ

ータを使用した 2 試験における被験者の年齢の中央値（範囲）：39.7 歳（19.8～53.4 歳）及び 31.6 歳（22.8～56.6 歳）における定常状態での MFLX の血漿中薬物動態（PK）を母集団モデルにより記述した（下表）。MFLX 400mg 又は 800mg、あるいはオフロキサシン（OFLX）800mg を連日投与したときの 0 時間から 24 時間までの遊離型薬物濃度－時間曲線下面積（fAUC₀₋₂₄）を推定するため、モンテカルロシミュレーションを適用した。

（人口統計学的データ）

TABLE 1 Characteristics of patients who received moxifloxacin in the RIFAQUIN trial or ofloxacin in a previous study^a

Parameter	Value(s)		
	Patients on moxifloxacin (13, 24, 25)	Patients on moxifloxacin (24, 25)	Patients on ofloxacin (26)
Total no. of patients	28	213	65
No. (%) of males	19 (68)	134 (63)	52 (80)
No. (%) HIV ⁺ (%)	3 (11)	43 (20)	35 (54)
Median age, range (yrs)	39.7 (19.8–53.4)	31.6 (22.8–56.6)	34 (19–70)
Median wt, range (kg)	52.0 (41.0–71.0)	56.0 (37.7–74.0)	55 (35–91.8)
Median ht, range (cm)	163 (151–176)	167 (151–184)	167 (127–189)
BMI, range (kg/m ²)	19.6 (13.2–31.1)	20.1 (11.1–32.5)	19.3 (12.4–39.3)
No. (%) of patients on twice-weekly doses	15 (54)	101 (47)	N/A

^a BMI, body mass index; N/A, not applicable.

（PK パラメータ）

TABLE 2 Parameter estimates of the final moxifloxacin pharmacokinetic model^a

Parameter	Value(s) (RSE[%])	
	Typical	IIV ^b
CL (liters/h)	10.6 (2.68)	18.7 (4.05)
V _c (liters)	114 (1.36)	
k _a (h ⁻¹)	1.50 (2.15)	69.9 (3.62)
MTT (h)	0.723 (7.02)	73.4 (2.58)
No. of transit compartments	11.6 (2.39)	
Q (liters/h)	2.14 (2.92)	32.9 (3.17)
V _p (liters)	89.8 (3.66)	
F	1 FIX	17.7 (3.28)
Proportional error (%)	7.85 (1.44)	

^a RSE, relative standard error reported on the approximate standard-deviation scale obtained from a bootstrap sample size of 200; CL, oral clearance; V_c, volume of distribution in the central compartment; k_a, first-order absorption rate constant; MTT, absorption mean transit time; Q, intercompartmental clearance; V_p, volume of distribution in the peripheral compartment; F, oral bioavailability fixed to 1 (since we did not have intravenous injection data). In this table, we report the values of parameters directly estimated by the model. To obtain CL/F, the values of CL must be combined with those of F. Since the typical value of F was fixed to 1, the typical value of CL/F has the same value as CL, while the between-subject variability (BSV) of CL/F needs to take into account both the BSV in CL and that in F. A similar consideration is valid for V_c/F, Q/F, and V_p/F.

^b IIV, interindividual variability expressed as percent coefficient of variation (% CV).

結核菌の薬剤耐性臨床分離株 197 株（南アフリカ）について、OFLX 及び MFLX の MIC 分布を得た。特定の MIC について、目標 fAUC₀₋₂₄/MIC 比が ≥ 53 及び ≥ 100 となる場合の目標達成確率（PTA）を決定した。PTA 及び MIC 分布を組み合わせ、MDR 結核菌株の cumulative fraction of response (CFR) を算出した。緩和な目標 fAUC₀₋₂₄/MIC (≥ 53) を設定した場合において、注射剤耐性を有する多剤耐性株に対する MFLX 400mg 及び OFLX 800mg の CFR はそれぞれ 84% 及び 58% であった。一方、MFLX 800mg では 98% の CFR を達成した。多剤耐性株（注射剤又は FQ 系薬剤に耐

性がない) に対する目標 $fAUC_{0-24}/MIC \geq 100$ とした場合、CFR は MFLX 400mg で 88%、OFLX 800mg で 43%であり、90%超の CFR 達成には、より高用量 (800mg) の MFLX が必要であった (下図及び下表)。

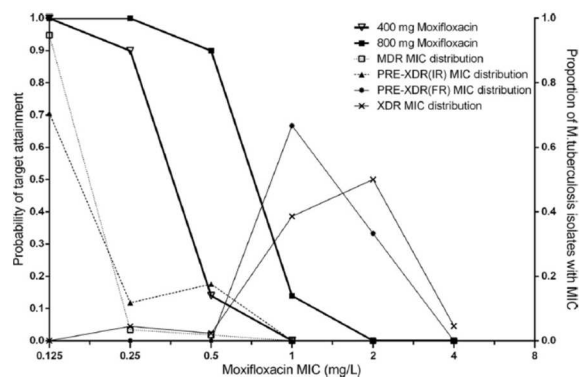


FIG 2 Probability of target attainment (target $fAUC_{0-24}/MIC$ ratio ≥ 53) versus *Mycobacterium tuberculosis* isolate MICs for 400-mg and 800-mg moxifloxacin doses. MDR and XDR data represent MIC distributions from multidrug-resistant and extensively drug-resistant isolates, respectively. PRE-XDR(IR) and PRE-XDR(FR) data represent MIC distributions from isolates resistant to injectables and fluoroquinolones, respectively.

TABLE 4 The cumulative fractions of response for daily doses of 400 mg and 800 mg of moxifloxacin and 800 mg of ofloxacin for target $fAUC_{0-24}/MIC$ ratios of 53 (23) and 100 (21, 22, and 38)^a

$fAUC_{0-24}/MIC$ ratio and <i>M. tuberculosis</i> strain phenotype	CFR expectation		
	400 mg moxifloxacin	800 mg moxifloxacin	800 mg ofloxacin
≥ 53			
MDR	0.98	1.00	0.84
MDR+INJ	0.84	0.98	0.58
MDR+FLQ	0.00	0.09	0.00
XDR	0.04	0.12	0.00
≥ 100			
MDR	0.88	0.98	0.43
MDR+INJ	0.68	0.85	0.28
MDR+FLQ	0.00	0.00	0.00
XDR	0.01	0.04	0.00

^a CFR, cumulative fraction of response; MDR, resistance to both isoniazid (INH) and rifampin (RIF); MDR+INJ, MDR plus resistant to an injectable; MDR+FLQ, MDR plus resistant to either fluoroquinolone; XDR, MDR plus resistance to both a FLQ and an injectable.

本研究から、MDR-TB 治療において、MFLX の有効性が OFLX よりも高いことが示された。なお、今後の研究により、多剤併用療法における MFLX の最適な薬力学的標的を特定し、高用量投与時の安全性の問題を明らかにする必要がある。

③Wang S et al., Second-line antituberculosis drug exposure thresholds predictive of adverse events in multidrug-resistant tuberculosis treatment. Int J Infect Dis. 2024;140:62-69 (企業文献 12)

目的：本研究は MDR-TB の標準治療における薬剤曝露量と有害事象 (AE) との関連性を検討し、AE 発現を予測できる曝露量の閾値の特定を目的とした。

方法：本研究は多施設、前向き観察研究であり、2016 年から 2019 年にかけて中国で標準治療を受けた MDR-TB 患者 (ベースライン時に HIV、B 型又は C 型肝炎ウイルスの感染なし、肝障害・腎障害の合併なし) 合計 197 例が登録された。被験者

は、FQ、BDQ、LZD、CFZ 及び CS の 6 ヶ月間投与後に FQ、LZD、CFZ 及び CS を 18 ヶ月間投与するレジメンで治療された〔WHO ガイドライン (2019) 及び中国の推奨レジメン〕。AE は治療期間を通してモニタリングされ、薬剤曝露量 (AUC₀₋₂₄ 等) との関係性を評価した。AE 発現に係る薬物動態予測因子の閾値は、Classification and Regression Tree (CART) 解析で特定した。閾値の validation を、BDQ、MFLX、LZD、CFZ 及び CS を含むレジメンで 6 ヶ月間の治療を受けた別のコホートで行った。

結果: 被験者 197 例 (人口統計学的特性: 下表-Table 1) において、少なくとも 1 件の AE が 124 例 (62.9%) に、重篤な AE (SAE) が 15 例 (7.6%) に認められた〔MFLX については、AE が 46/79 例 (58.2%)、SAE が 5/79 例 (6.3%)、下表-Table 2〕。

(人口統計学的データ)

Table 1
Demographic and clinical characteristics of the study participants.

Characteristics	Total (n = 197)	The geographic area of origin		
		Guizhou (n = 53)	Henan (n = 68)	Jiangsu (n = 76)
Male, n (%)	140 (71.1)	37 (69.8)	49 (72.1)	54 (71.1)
Age (mean ± SD), year	42.0 ± 9.9	41.8 ± 11.3	43.2 ± 10.1	41.2 ± 8.6
BMI, median (IQR), kg·m ⁻²	19.9 (17.7-23.7)	18.9 (16.4-21.7)	20.2 (17.4-23.8)	20.6 (18.5-24.2)
Weight, median (IQR), kg	54 (48-66)	52 (48-64)	54 (47-66)	58 (48-66)
Fat free mass, median (IQR), kg	44 (40-55)	43 (40-49)	44 (39-55)	46 (40-56)
Cavitary disease, n (%)	78 (39.6)	20 (37.7)	26 (38.2)	32 (42.1)
Severe disease ^a , n (%)	56 (28.4)	14 (26.4)	15 (22.1)	27 (35.5)
Extensive pulmonary disease ^b , n (%)	38 (19.3)	10 (18.9)	10 (14.7)	18 (23.7)
Diabetes mellitus type 2, n (%)	40 (20.3)	8 (15.1)	16 (23.5)	16 (21.1)
Resistance type ^c , n (%)				
MDR-TB alone	160 (81.2)	43 (81.1)	56 (82.4)	61 (80.3)
Pre-XDR-TB	37 (18.8)	10 (18.9)	12 (17.6)	15 (19.7)
Culture conversion				
Two-month, n (%)	88 (44.7)	22 (41.5)	31 (45.6)	35 (46.1)
Six-month, n (%)	128 (65.0)	30 (56.6)	45 (66.2)	53 (69.7)
Total time, median (IQR), month	4 (2-14)	4 (2-24)	4 (2-12.5)	4 (1-14)
Outcome, n (%) ^d				
Success	156 (79.2)	38 (71.7)	55 (80.9)	63 (82.9)
Failure	38 (19.3)	14 (26.4)	12 (17.6)	12 (15.8)
Death	1 (0.5)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
Lost to follow-up	2 (1.0)	0 (0)	1 (1.5)	1 (1.3)

Abbreviations: BMI, body mass index; IQR, interquartile range; MDR, multidrug-resistant tuberculosis; SD, standard deviation; XDR, extensively drug-resistant tuberculosis.

^a According to a TB score II of 8 or higher [17].

^b According to the Timika score of 71 or higher [18].

^c MDR-TB alone was defined as *M. tuberculosis* simultaneously resistant to rifampicin and isoniazid, while Pre-XDR-TB was TB caused by *M. tuberculosis* strains that fulfill the definition of multidrug resistant and rifampicin-resistant TB (MDR/RR-TB) and which are also resistant to any fluoroquinolone [1].

^d Treatment failure was defined as treatment terminated or permanent change of >2 anti-TB drugs because of: lack of bacteriology and sputum conversion by the end of the intensive phase; or, bacteriological reversion after conversion; or, acquired resistance to fluoroquinolones; or adverse events [7].

(薬剤毎の AE 発現状況)

Table 2
Adverse events per drug among the study participants with multidrug-resistant tuberculosis.

Drug	No. of studied participants using the drug	No. (%) of participants with					
		Total adverse events		Minor adverse events ^a		Serious adverse events ^b	
		No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI	No. (%)	95% CI
Levofloxacin	78	47 (60.3)	49.4-71.1	41 (52.6)	41.5-63.6	6 (7.7)	1.8-13.6
Moxifloxacin	79	46 (58.2)	47.4-69.1	41 (51.9)	40.9-62.9	5 (6.3)	1.0-11.7
Bedaquiline	70	35 (50.0)	38.3-61.7	32 (45.7)	34.0-57.4	3 (4.3)	0.5-9.0
Linezolid	168	100 (59.5)	52.1-66.9	87 (51.8)	44.2-59.3	13 (7.7)	3.7-11.8
Clofazimine	136	78 (57.4)	49.0-65.7	69 (50.7)	42.3-59.1	9 (6.7)	2.4-10.8
Cycloserine	186	115 (61.8)	54.8-68.8	102 (54.8)	47.7-62.0	13 (7.0)	3.3-10.7
Ethambutol	123	79 (64.2)	55.8-72.7	72 (58.5)	49.8-67.2	7 (5.7)	1.6-9.8
Pyrazinamide	99	75 (75.8)	67.3-84.2	66 (66.7)	57.4-76.0	9 (9.1)	3.4-14.8
Protonamide	86	56 (65.1)	55.0-75.2	52 (60.5)	50.1-70.8	4 (4.7)	0.2-9.1

Abbreviations: CI, confidence interval.

^a Minor adverse events included grade 1 (mild) and grade 2 (moderate) adverse events.

^b Serious adverse events included grade 3-5 adverse events (grade 3: severe; grade 4: life-threatening; grade 5: death). All adverse events were graded according to Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 unless stated otherwise [11].

薬剤曝露量と AE の関連で具体的に認められたものとして、BDQ 及びその代謝物

M2 並びに MFLX と QTcF 延長 (QTcF >450 ms)、LZD と血球減少症^(注) CS と精神神経系 AE が含まれていた (下表)。

Table 3
Multivariable analysis of the association between drug dosage, drug exposures, and adverse events.

Adverse event ^a	Variable ^b	Values (mean ± SD) among the participants with		Odds ratio (95%CI)	Adjusted odds ratio (95%CI) ^c
		Adverse event	No adverse event		
QTcF prolongation	Moxifloxacin dose per body weight (mg/kg)	8.2 ± 1.0	7.5 ± 1.5	1.3 (1.0-1.7)	1.4 (1.1-1.9) ^d
	Moxifloxacin AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	72.4 ± 22.2	47.6 ± 19.5	2.3 (1.4-3.7) ^d	2.4 (1.4-4.5) ^d
	Bedaquiline dose per body weight (mg/kg)	4.8 ± 0.5	4.3 ± 0.7	3.1 (1.5-7.4) ^d	3.3 (1.4-8.4) ^d
	Bedaquiline AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	32.2 ± 6.8	18.0 ± 8.1	3.5 (2.0-6.7) ^d	3.7 (1.9-7.5) ^d
	M2 AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	3.7 ± 0.8	1.9 ± 0.8	3.5 (2.1-6.2) ^d	3.8 (2.1-7.5) ^d
	Clofazimine dose per body weight (mg/kg)	2.0 ± 0.2	1.9 ± 0.4	2.8 (1.0-8.3)	2.6 (0.8-8.0)
Cytopenia	Clofazimine AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	20.6 ± 7.1	16.6 ± 7.2	1.6 (1.0-2.4)	1.4 (0.9-2.1)
	Linezolid dose per body weight (mg/kg)	13.1 ± 2.6	10.8 ± 2.0	1.5 (1.2-1.7) ^d	1.7 (1.2-2.5) ^d
	Linezolid AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	140.4 ± 19.2	105.9 ± 23.1	3.1 (2.2-4.5) ^d	4.4 (2.4-8.0) ^d
Peripheral neuropathy	Bedaquiline dose per body weight (mg/kg)	4.7 ± 0.6	4.4 ± 0.7	2.1 (0.9-6.2)	2.5 (0.9-8.3)
	Bedaquiline AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	27.4 ± 11.3	20.6 ± 9.4	1.8 (1.0-3.5)	2.0 (1.0-4.2)
	M2 AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	3.1 ± 1.4	2.3 ± 1.0	1.8 (1.0-3.4)	1.9 (0.9-3.8)
	Linezolid dose per body weight (mg/kg)	13.0 ± 2.0	10.7 ± 2.1	1.4 (1.2-1.6) ^d	1.5 (1.3-1.7) ^d
Optic neuropathy	Linezolid AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	132.7 ± 22.2	106.1 ± 23.8	2.4 (1.8-3.2) ^d	1.9 (1.3-2.7) ^d
	Bedaquiline dose per body weight (mg/kg)	5.0 ± 0.4	4.4 ± 0.7	5.7 (0.8-155.5)	5.5 (0.7-260.6)
	Bedaquiline AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	35.3 ± 6.0	21.0 ± 9.7	1.2 (1.1-1.4) ^d	1.2 (1.0-1.5)
	M2 AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	4.0 ± 0.9	2.3 ± 1.1	4.3 (1.7-15.1) ^d	2.6 (0.8-14.6)
	Linezolid dose per body weight (mg/kg)	14.6 ± 1.9	11.0 ± 2.1	2.0 (1.6-2.7) ^d	2.1 (1.6-2.8) ^d
Psychiatric adverse events	Linezolid AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	148.5 ± 25.0	108.9 ± 24.1	4.1 (2.6-6.4) ^d	2.3 (1.3-4.0) ^d
	Cycloserine dose per body weight (mg/kg)	9.4 ± 1.7	9.1 ± 1.8	1.1 (0.9-1.3)	1.1 (0.9-1.3)
CNS adverse events	Cycloserine AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	912.5 ± 297.5	447.1 ± 243.0	2.5 (2.0-3.0) ^d	2.5 (2.0-3.0) ^d
	Cycloserine dose per body weight (mg/kg)	8.9 ± 1.6	9.2 ± 1.8	0.9 (0.6-1.3)	0.9 (0.6-1.3)
	Cycloserine AUC _{0-24 h} (mg·h/L)	1005 ± 280.8	492.1 ± 280.8	2.9 (2.1-4.1) ^d	3.0 (2.1-4.3) ^d

Odds ratios are presented for a 1-SD change of AUC_{0-24 h} and a 1-unit change of dose per body weight.

Abbreviations: SD, standard deviation; AUC_{0-24 h}, area under the drug concentration-time curve; CI, confidence interval; CNS: central nervous system.

^a Adverse events were defined as those with grade ≥1 based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 [11].

^b Bedaquiline dose per body weight was calculated as 240 mg/body weight daily during 4 weeks' treatment (at a dose of 400 mg daily for 2 weeks and 200 mg three times a week after 2 weeks' treatment); for other drugs, the dose per body weight was calculated as the daily dose divided by body weight.

^c Adjusted by sex, age and body mass index for AUC_{0-24 h}; adjusted by sex and age for drug dose per body weight. These adjustment variables were identified with statistical significance in univariable analysis and subsequently included as potential confounders in the multivariable analysis.

^d P < 0.05.

CART 法で各 AE 発現に関して予測された AUC_{0-24h} の閾値は、BDQ の M2 で 3.2 mg · h/L、MFLX で 49.3 mg · h/L、LZD で 119.3 mg · h/L、CS で 718.7 mg · h/L であった (下表)

Table 4
Multivariable analysis of the association between drug thresholds and adverse events in the subgroup of participants receiving group A-based regimen.

Adverse events ^a	Drug/ metabolite	Thresholds ^b	No. of participants	Adverse events (n, %)	Odds ratio (95% CI)	Adjusted odds ratio (95% CI) ^c	Hazard ratio (95% CI)	Adjusted hazard ratio (95% CI) ^c
QTcF prolongation	M2 (AUC)	≤3.2	32	2 (6.3)	Reference	Reference	Reference	Reference
		>3.2	8	7 (87.5)	14.0 (3.9-75.2) ^d	14.4 (3.6-82.8) ^d	39.8 (7.6-208.3) ^d	33.9 (6.3-181.4) ^d
		→Clofazimine (AUC) ^e	19	1 (5.3)	Reference	Reference	Reference	Reference
	→Moxifloxacin (AUC) ^f	>15.4	11	1 (9.1)	-	-	1.8 (0.1-29.0)	1.2 (0.1-24.7)
		≤49.3	34	1 (2.9)	Reference	Reference	Reference	Reference
Cytopenia	Linezolid (AUC)	>49.3	33	12 (36.4)	12.4 (2.7-158.7) ^d	11.1 (2.5-130.5) ^d	14.6 (1.9-112.1) ^d	13 (1.7-101.0) ^d
		≤135.5	111	9 (8.1)	Reference	Reference	Reference	Reference
		>135.5	17	13 (76.5)	9.4 (4.4-21.2) ^d	6.5 (2.6-17.3) ^d	23.2 (9.7-55.9) ^d	20.9 (6.1-71.4) ^d
	→Cycloserine (AUC)	≤776.9	98	10 (10.2)	Reference	Reference	Reference	Reference
		>776.9	15	2 (13.3)	1.8 (0.3-7.1)	2.3 (0.4-8.8)	1.2 (0.3-5.7)	1.5 (0.3-6.8)
		Linezolid (C _{min}) ^g	44	1 (2.3)	Reference	Reference	Reference	Reference
Peripheral neuropathy	Linezolid (C _{min}) ^h	≤2.0	21	2 (9.5)	11.0 (2.6-142.1) ^d	6.7 (1.6-68.4) ^d	12.5 (1.7-93.2) ^d	12.2 (1.6-91.5) ^d
		>2.0	84	21 (25.0)	Reference	Reference	Reference	Reference
		Linezolid (C _{min}) ^h	100	12 (12.0)	Reference	Reference	Reference	Reference
	Linezolid (AUC)	≤119.3	73	1 (1.4)	3.0 (1.4-6.4) ^d	2.9 (1.2-7.4) ^d	3.5 (1.5-8.2) ^d	3.5 (1.5-8.4) ^d
		>119.3	55	23 (41.8)	Reference	Reference	Reference	Reference
		Linezolid (C _{min}) ^h	44	0 (0)	27.3 (6.3-355.4) ^d	19.6 (4.5-221.7) ^d	38.6 (5.2-286.3) ^d	19.7 (2.6-152.4) ^d
		>2.0	84	24 (28.6)	Reference	Reference	Reference	Reference
Optic neuropathy	Linezolid (C _{min}) ^h	≤2.5	100	12 (12.0)	Reference	Reference	Reference	Reference
		>2.5	28	12 (42.9)	3.6 (1.7-7.4) ^d	2.3 (1.05-5.1) ^d	4.4 (2.0-9.9) ^d	2.6 (1.1-6.3) ^d
		Linezolid (AUC)	115	3 (2.6)	Reference	Reference	Reference	Reference
Psychiatric adverse events	Cycloserine (AUC)	>143.0	13	5 (38.5)	14.7 (3.7-68.8) ^d	13.6 (3.4-66.4) ^d	18.4 (4.4-77.2) ^d	17.0 (3.9-72.8) ^d
		≤718.7	99	4 (4.0)	Reference	Reference	Reference	Reference
CNS adverse events (headache)	Cycloserine (AUC)	>718.7	27	13 (48.1)	11.9 (4.5-38.7) ^d	12.7 (5.1-38.1) ^d	17.2 (5.6-53.1) ^d	20.3 (6.5-63.4) ^d
		≤764.8	106	0 (0)	Reference	Reference	Reference	Reference
		>764.8	20	4 (20.0)	-	51.4 (10.0-825.6) ^d	-	-

The arrow indicates the second node of the drug exposure threshold for adverse events for the particular drug.

Abbreviations: AUC, the area under the drug concentration-time curve; CI, confidence interval; C_{min}, minimum drug concentration; CNS: central nervous system.

^a Adverse events were defined as those with grade ≥1 based on the Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 [11].

^b Data in mg·h/L for AUC and mg/L for C_{min}.

^c Adjusted by sex, age, and body mass index. These adjustment variables were identified with statistical significance in univariable analysis and subsequently included as potential confounders in the multivariable analysis.

^d Among participants with M2 AUC_{0-24 h} <3.2 mg·h/L.

^e Among participants without receiving bedaquiline.

^f Among participants with linezolid AUC_{0-24 h} ≤135.5 mg·h/L.

^g C_{min} of 2 mg/L was reported to correlate with cytopenia and peripheral neuropathy [16].

^h C_{min} of 2.5 mg/L was reported to correlate with cytopenia [5].

ⁱ P < 0.05.

結論：本研究では、MDR-TB 治療における主要薬剤の AE を予測する薬剤曝露量の閾値を示した。これら閾値の活用により、AE 発現リスクを最小化するための用量調整に関する無作為化臨床試験のための知見が得られるであろう。

(注) 当該論文の Abstract には “mitochondrial toxicity” と表記されているが、論文の内容から、“血小板減少症 (cytopenia)” と記載した。

- ④Li M et al., Phase 1 Study of the Effects of the Tuberculosis Treatment Pretomanid, Alone and in Combination With Moxifloxacin, on the QTc Interval in Healthy Volunteers. Clin Pharmacol Drug Dev 2021;10:634-646 (企業文献 13)

結核 (TB) は世界中で依然として公衆衛生上の深刻な脅威である。薬剤感受性菌と薬剤耐性菌の両方に有効で、安全性が最適化された簡便なレジメンによる新規治療法が必要である。ニトロイミダゾオキサジン化合物のプレトマニド (PA-824) は、BDQ 及び LZD との併用療法に用いる肺結核治療薬として、欧米で最近承認された。今回、健康被験者 74 例を対象に、無作為化、二重盲検、プラセボ対照クロスオーバー第 I 相試験 (治験実施国: 米国) を実施し、プレトマニド 400mg 又は 1000mg の単回投与 (試験の主目的)、及びプレトマニド 400mg と MFLX 400mg の併用投与を絶食条件下で行い、特に QTc 間隔への影響を検討した^(注)。

(被験者の人口統計学的及びベースラインの特性)

Table 1. Subject Demographics and Baseline Characteristics

Variable/Category	Subjects (n = 74)
Sex, n (%)	
Female	30 (40.5)
Male	44 (59.5)
Race, n (%)	
White	40 (54.1)
Black or African American	32 (43.2)
Native Hawaiian or Other Pacific Islander	1 (1.4)
American Indian or Alaska Native	1 (1.4)
Ethnicity, n (%)	
Hispanic or Latino	2 (2.7)
Not Hispanic or Latino	72 (97.3)
Age (y)	
Mean	30
SD	7
Range	18-45
Screening height (cm)	
Mean	171.0
SD	9.2
Range	148.9-185.1
Screening weight (kg)	
Mean	75.1
SD	12.5
Range	50.9-102.1
BMI (kg/m ²)	
Mean	25.6
SD	3.1
Range	18.4-30.0

BMI, body mass index; SD, standard deviation.

(注)

1. 本臨床試験は GCP 準拠試験である。
2. 本臨床試験では、以下のいずれかに該当する被験者は除外された。
 - QTcF間隔 > 440ms (男性)、> 450ms (女性)
 - QTc間隔延長の既往歴
 - QT延長症候群、若年心臓死 (premature cardiac death) 又は心臓突然死の家族歴
 - 心電図 (ECG) の有意な異常
 - ECGにおける、正確なQT測定のため妨げとなるT波形状
3. 試験群構成

Treatment (Trt) A : プレトマニド プラセボ及び MFLX プラセボ (陰性対照)

Trt B : プレトマニド 400mg 及び MFLX プラセボ

Trt C : プレトマニド 1000mg 及び MFLX プラセボ

Trt D : プレトマニド プラセボ及び MFLX400mg (陽性対照)

Trt E : プレトマニド 400mg 及び MFLX400mg

プレトマニド 400mg 又は 1000mg 単回投与後の血中濃度と臨床的に懸念される QT 間隔延長は関連していなかった。MFLX はプレトマニドの薬物動態を変化させず (下表)、プレトマニド 400mg と MFLX400mg の併用 (Pa400M) が個別補正 QT 間隔に及ぼす影響は、MFLX 単独投与と一致していた (下図)。

Table 3. Arithmetic Mean (SD) Pretomanid (PA-824) Plasma Pharmacokinetic Parameters by Treatment

Treatment	AUC _{0-∞} (μ·h/mL)	AUC _{0-t} (μg·h/mL)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} ^a (h)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)
B: PA-824 400 mg (Pa400), n = 74	43.0 (13.1)	41.2 (12.1)	1.31 (0.347)	4.63 (1.08-12.08)	19.1 (4.15)	10.1 (2.77)
C: PA-824 1000 mg (Pa1000), n = 71	93.1 (38.8)	89.0 (36.2)	2.48 (0.980)	5.08 (1.10-24.12)	19.1 (3.74)	12.2 (3.99)
E: PA-824 400 mg plus moxifloxacin 400 mg (Pa400M), n = 73	47.3 (18.2)	45.3 (16.8)	1.37 (0.442)	5.08 (1.08-24.08)	18.8 (3.84)	9.54 (3.22)

AUC, area under the concentration-time curve; C_{max}, maximum concentration; T_{max}, time to maximum concentration; t_{1/2}, half life.

^aMedian and range presented for T_{max}.

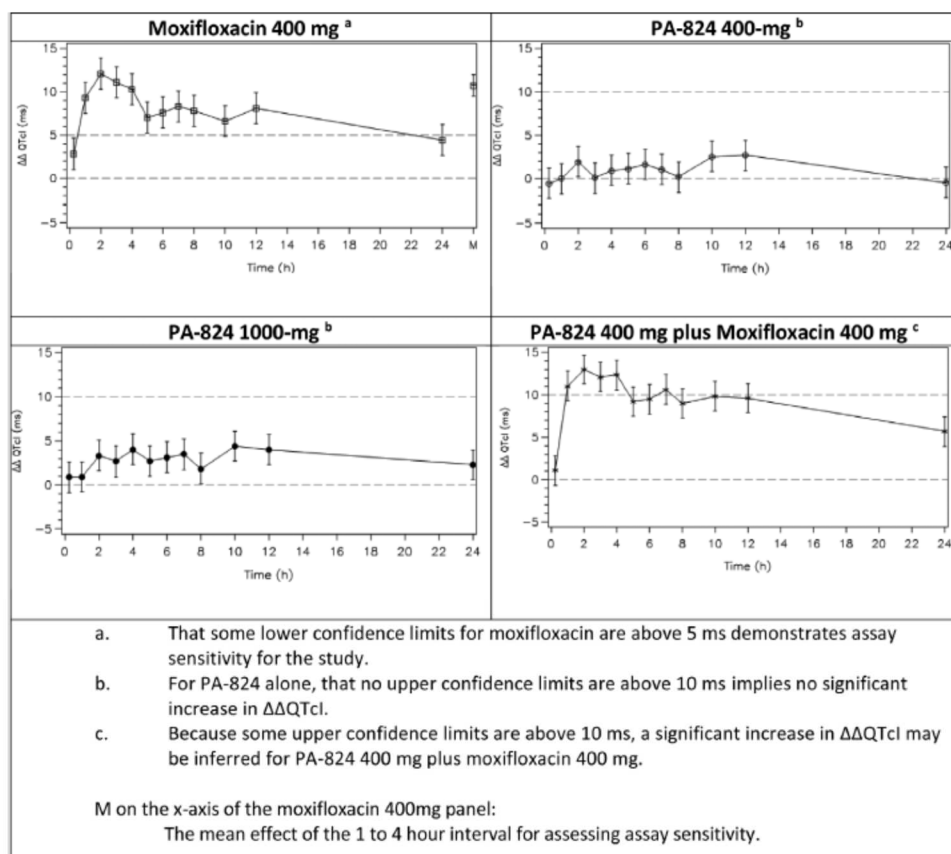


Figure 2. Least-squares mean differences in QTcI and 90% confidence intervals between study drugs.

両薬剤とも概ね忍容性は良好であり、死亡に至った有害事象はなく、投与中止に至った有害事象は 4/74 例に認められた〔いずれも非重篤、丘疹性皮膚（軽度、Grade 1、治験責任医師の評価は Pa400M と関連）、心室性期外収縮（軽度、治験責任医師の評価はプラセボと関連）、洞性頻脈（中等度、Grade 2、治験責任医師の評価は Pa400M と関連しない）、及び 12 誘導心電図の QTcF 延長（軽度、治験責任医師の評価はプラセボと関連しない）。治験薬投与下の有害事象（TEAE、2 例以上）の発現割合に関して、嘔気、頭痛及びめまいを除いて、試験群間で意味のある差は認められなかった（下表）。

Table 2. Most Frequent (2 or More Subjects Overall) Treatment-Emergent Adverse Events

SOC/Preferred Term ^{a,b}	Trt A (n = 73)	Trt B (n = 74)	Trt C (n = 71)	Trt D (n = 71)	Trt E (n = 74)	Overall (n = 74)
Number of subjects with TEAEs, n (%)	29 (39.7)	31 (41.9)	28 (39.4)	35 (49.3)	27 (36.5)	61 (82.4)
Gastrointestinal disorders, n (%)	0	0	1 (1.4)	6 (8.5)	6 (8.1)	11 (14.9)
Nausea	0	0	1 (1.4)	5 (7.0)	3 (4.1)	8 (10.8)
General disorders and administration-site conditions, n (%)	3 (4.1)	4 (5.4)	0	3 (4.2)	0	10 (13.5)
Fatigue	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.7)
Irritability	0	0	0	2 (2.8)	0	2 (2.7)
Injury, poisoning, and procedural complications, n (%)	3 (4.1)	1 (1.4)	0	0	1 (1.4)	4 (5.4)
Laceration	1 (1.4)	1 (1.4)	0	0	0	2 (2.7)
Investigations, n (%)	14 (19.2)	13 (17.6)	17 (23.9)	16 (22.5)	14 (18.9)	47 (63.5)
Hemoglobin decreased	6 (8.2)	7 (9.5)	9 (12.7)	9 (12.7)	7 (9.5)	30 (40.5)
ALT increased	1 (1.4)	2 (2.7)	4 (5.6)	1 (1.4)	1 (1.4)	6 (8.1)
ECG QT prolonged	3 (4.1)	2 (2.7)	1 (1.4)	3 (4.2)	2 (2.7)	6 (8.1)
AST increased	1 (1.4)	0	1 (1.4)	2 (2.8)	0	4 (5.4)
Protein urine	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	4 (5.4)
Systolic blood pressure decreased	1 (1.4)	0	2 (2.8)	1 (1.4)	1 (1.4)	3 (4.1)
Red blood cells in urine	1 (1.4)	1 (1.4)	0	1 (1.4)	0	3 (4.1)
Blood CPK increased	0	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	2 (2.7)
Nervous system disorders, n (%)	2 (2.7)	7 (9.5)	4 (5.6)	8 (11.3)	8 (10.8)	21 (28.4)
Headache	2 (2.7)	5 (6.8)	4 (5.6)	5 (7.0)	7 (9.5)	17 (23.0)
Dizziness	0	1 (1.4)	0	3 (4.2)	1 (1.4)	5 (6.8)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders, n (%)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)	0	4 (5.4)
Nasal congestion	1 (1.4)	0	1 (1.4)	1 (1.4)	0	3 (4.1)
Skin and subcutaneous tissue disorders, n (%)	13 (17.0)	9 (12.2)	11 (15.5)	13 (18.3)	8 (10.8)	34 (45.9)
Dermatitis contact	10 (13.7)	8 (10.8)	10 (14.1)	10 (14.1)	7 (9.5)	31 (41.9)
Ecchymosis	2 (2.7)	0	0	2 (2.8)	0	4 (5.4)

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CPK, creatine phosphokinase; ECG, electrocardiogram; SOC, system organ class; TEAE, treatment-emergent adverse event; Trt, treatment (A: placebo; B: Pa400; C: Pa1000; D: moxifloxacin; E: Pa400M).

^a The SOC subject totals can be higher than the preferred term subject totals because the SOC total can contain TEAEs that were experienced by only 1 subject, whereas the TEAEs listed by preferred term occurred in 2 or more subjects overall. If a subject experienced more than 1 episode of a TEAE, the event was counted only once within a preferred term. If a subject experienced more than 1 TEAE within an SOC, the subject was counted once for each preferred term and once for the SOC. The number of subjects experiencing a given TEAE across the treatment groups can be different than the overall total for that TEAE because a subject is counted only once in the overall total.

^b System organ class and preferred terms are from the Medical Dictionary for Regulatory Activities, version 15.1.

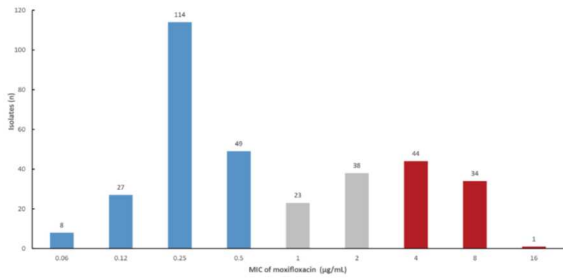
現在、プレトマニドは、食事と共に服用することが推奨されているが、その場合の曝露量を超えることは達成されなかったものの、これらの知見はプレトマニドの心臓安全性に関する好ましい評価に寄与する。

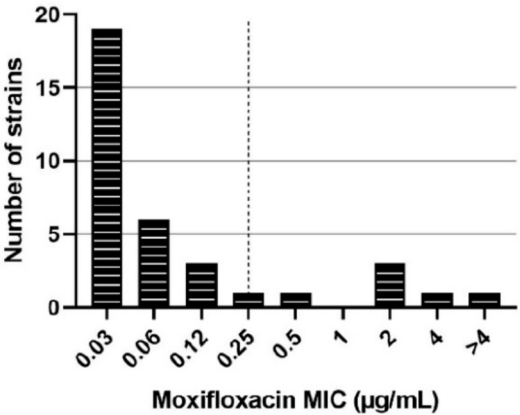
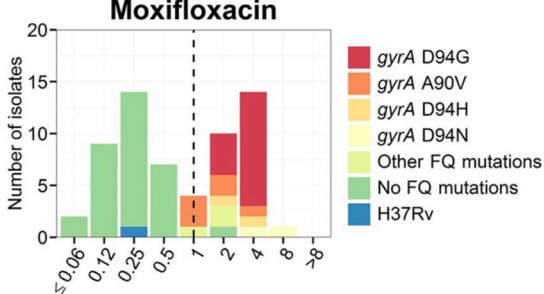
<MDR-TB に対する MFLX の薬剤感受性>

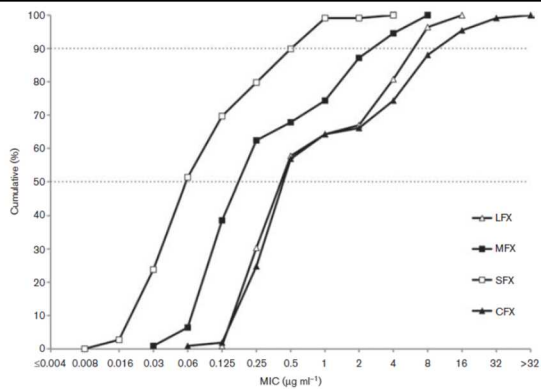
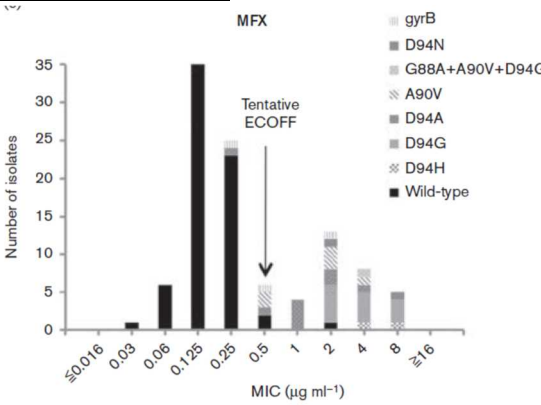
MDR-TB の MFLX に対する感受性に関する文献報告（企業文献 11、16、17～22）を下表にまとめた。近年、最小発育阻止濃度（MIC）の分布に関する研究において、日本、中国や南アジア（タイ等）で MFLX に対する耐性菌の増加を報告するものがある（企業文献 18、21、22）。しかしながら、MFLX 感受性菌の MIC については、国内外で大きな差異はないことが窺われた。

表 MFLX の MDR-TB に対する MIC に関する研究

研究	実施地域・時期・対象患者	MFLX の検計用量とレジメン	MFLX の MIC に関する情報
Zvada SP et al., Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:503-510（企業文献 11）	南アフリカ、ジンバブエ、ボツワナ及びザンビア 2008 年 8 月～2011 年 8 月 RIFAQUIN 試験 ^[1]	MFLX 400mg/日、EB、RFP 及び PZA の 2 ヶ月間投与後に、MFLX 400mg 及び RPT900mg の週 2 回投与、又は MFLX 400mg 及び RPT	MDR 患者における MIC (mg/L) 分布： ≤0.125 が 55/58 例（94.8%）、>0.125～≤0.25 が 2/58 例（3.4%）、>0.25～≤0.5 が 1/58 例（1.7%） （注）分布割合（%）は手元集計による。

	の被験者（臨床試験参加時において RFP、INH 及び MFLX に対する耐性がない肺結核症患者）、MFLX 投与例数：241 例）	1200mg の週 1 回投与のいずれか	
Sidamo T et al., Infect Drug Resist 2022;15:6839-6852（企業文献 16）	エチオピア、2017 年 11 月～2020 年 5 月 前向き観察研究 [2]の MDR-TB 患者（MFLX 投与例数 43 例のうち 18 例が MIC の評価対象）	MFLX 600～800 mg を INH 300～ 600mg、EB 800mg、PZA 1200mg、PTH 750mg、CS 500～750mg、CFZ 100mg と併用、投与期間（中央値）は 297 日（範囲：169～355 日）	<p>MIC（mg/L）分布：</p> <p>0.0625 が 25%、0.125 が 53.6%、0.25 が 10.7%、2.0 が 7.1%、8.0 が 3.6%（MFLX 耐性の割合は 10.7%）</p> <p>（注）対照 strain の H37Rv（ATCC 27294）に対する MFLX の MIC：0.0625～16.0mg/L</p>
Heysell SK et al., Clin Infect Dis 2023;76:497-505（企業文献 17）	タンザニア、バングラデシュ及びロシア 2016 年 6 月～2018 年 7 月 前向きコホート研究の RR-又は MDR-TB 患者（MFLX 投与例数：タンザニア 30 例、バングラデシュ 75 例、ロシア 7 例）	各施設の医師判断のもと、体重による用量調整が WHO のガイドラインに準じて選択された合計 53 通りのレジメンで治療された。	<p>MIC の中央値（注）：</p> <p>タンザニア：0.2 バングラデシュ：0.5 ロシア：0.2</p> <p>（注）当該論文で単位が表示なし</p> <p>MFLX の平均投与量（SE）はタンザニア 12.8mg/kg（0.48）、バングラデシュ 13.4mg/kg（0.25）、ロシア 7.8mg/kg（0.58）</p>
Xia H et al., Microbiol Spectr 2021;9:e0040921（企業文献 18）	中国 2007 年の 401 株、2013 年の 365 株の MDR-TB を評価した Drug resistance survey このうち、MFLX 耐性はそれぞれ 319 株及び 338 株に対して、評価された。	（記載なし）	<p>2013 年の MIC（μg/mL）分布（下図）：</p> <p>≤ 0.5 が 198/338 株（58.6%）、1.0～2.0 が 61 株（18.0%）、> 2.0 が 79 株（23.4%）</p>  <p>FIG 1 Minimum inhibitory concentration (MIC) of moxifloxacin for 2013 multidrug-resistant isolates. The isolates with growth inhibited at ≤ 0.5 μg/mL, at 1.0 to 2.0 μg/mL, and at >2.0 μg/mL are marked in blue, gray, and red, respectively.</p> <p>MDR-TB 分離株での MFLX 耐性の割合：</p> <p>2007 年（MGIT 法）：MFLX 0.5 μg/mL で 41/319 株（12.9%）、2.0 μg/mL で 10 株（3.1%）</p> <p>2013 年（MIC 法）：MFLX 0.5 μg/mL で 140/338 株（41.4%）、2.0 μg/mL で 79 株（23.4%）</p> <p>（注）対照 strain の H37Rv は MGIT 法で「感受性」、Sensititre MycoTB plate による MIC 法で MFLX の MIC ≤ 0.50 μg/mL の場合、同バッチの成績は valid と判断された。</p>

<p>Tang Q et al., Infect Drug Resist 2022;15: 5275 (企業文献 19)</p>	<p>中国 2018 年 1 月～ 2019 年 12 月の 後ろ向き研究の 対象とされた MDR-/RR-TB 患 者 276 例〔新規 治療 98 例 (35.5%)、再治 療 178 例 (64.5%)〕</p>	<p>WHO ガイドライン (2021) 及び中国の国 内ガイドラインに準じ た治療</p>	<p><u>MFLX の MIC と治療歴及び治療成功の関係</u> 新規治療例では再治療例より MIC が低かった (2.0±3.3 vs 4.9±5.1、p=0.0002)。 MIC は治療成功と関係していた (下表)。</p> <table border="1" data-bbox="794 369 1305 593"> <thead> <tr> <th>MIC</th><th>Success (N=220)</th><th>Failure or death (N=49)</th><th>P-value</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td><1</td><td>102</td><td>6</td><td></td></tr> <tr> <td>1~4</td><td>93</td><td>31</td><td>0.000 *</td></tr> <tr> <td>≥8</td><td>25</td><td>12</td><td>0.000 *</td></tr> </tbody> </table> <p>*: 統計学的に有意 (P<0.05)</p>	MIC	Success (N=220)	Failure or death (N=49)	P-value	<1	102	6		1~4	93	31	0.000 *	≥8	25	12	0.000 *
MIC	Success (N=220)	Failure or death (N=49)	P-value																
<1	102	6																	
1~4	93	31	0.000 *																
≥8	25	12	0.000 *																
<p>Kardan-Yamchi J et al., J Clin Med 2020;9:465 (企業文献 20)</p>	<p>イラン 2014～2018 年の RR-TB 35 株〔こ のうち 30 株 (85.7%) が MDR-TB (INH 耐性)〕</p>	<p>(記載なし)</p>	<p>MIC (μg/mL) 分布 (下図)</p>  <p>FQ (LVFX と MFLX の両方) 耐性の割合: 6/35 株 (17.1%)</p> <p>(注) 対照 strain の H37Rv (ATCC 27294) に対する MFLX の MIC : 0.03 μg/mL</p>																
<p>Nonghanphitha D et al. PLOS One 2020;15: e0244829 (企業文献 21)</p>	<p>タイ 2003～2017 年の MDR-/XDR-TB 60 株 (MFLX に 関する評価は 58 株)</p>	<p>(記載なし)</p>	<p><u>遺伝子変異別の MIC (μg/mL) 分布 (下図) :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> gyrA Ala90Val (A90V) 変異の 6 株の MIC は、critical concentration (1.0 μg/mL) 付近の MIC を示し、gyr Asp94Gly (D94G) 変異より有意に低かった (p=0.007) 																
<p>Li Y et al., J Med Microbiol 2017;66: 770-776 (企業文献 22)</p>	<p>日本 2002～2007 年の 国内結核菌 109 株 (MDR-TB 73 株 (67%)、非 MDR-TB 36 株 (33%)〕</p>	<p>(記載なし)</p>	<p><u>結核菌に対する MFLX の MIC 累積分布 (cumulative percentage、下図) :</u> MIC50 - 0.25 μg/mL、MIC90 - 4 μg/mL</p>																

			 <p><i>gyrA/B</i> 変異と MIC の分布</p>  <p>ECOFF: epidemiological cut-off</p> <p>遺伝子変異別の MFLX の MIC ($\mu\text{g/mL}$)</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>gyrA</i> 変異株 [中央値 (四分位範囲)] : 2 (1.0~4.0 $\mu\text{g/mL}$) • <i>gyrB</i> 変異株で最も高い MIC は 0.5 $\mu\text{g/mL}$ であり、<i>gyrA</i> 変異株の MIC よりも低かった。 <p>(注) 対照 strain の H37Rv (ATCC 27294) に対する MFLX の MIC : 0.125 $\mu\text{g/mL}$</p>
--	--	--	---

FQ：フルオロキノロン、MFLX：モキシフロキサシン、LVFX：レボフロキサシン、RFP：リファンピシン、RPT：リファベンチン、INH：イソニアジド、EB：エタンブトール、PZA：ピラジナミド、PTH：プロチオナミド、CS：サイクロセリン、CFZ：クロファジミン、MIC：最小発育阻止濃度、MDR-TB：多剤耐性結核、RR-TB：RFP 耐性結核

MGIT：Mycobacterium growth indicator tube

[1] Jindani A et al., N Engl J Med 2014;371:1599-1608

[2] Sidamo T et al., Infect Drug Resist 2021;14:5473-5489

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

<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) 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 1 件の文献を記載した（企業文献 23）。検索は、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を対象として実施した。

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

検索実施日 : 2025 年 4 月 22 日

選択した 1 件 (企業文献 23) は、6 ヶ月 BPaLM レジメン、9 ヶ月全経口短縮レジメン及び 18 ヶ月長期レジメンの位置付けを提唱する総説であり、BPaLM や 9 ヶ月短縮レジメンを 18 ヶ月長期レジメンの代替として推奨する一方で、18 ヶ月レジメンが不耐性、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、治療失敗等により短期治療が出来ない場合の選択肢としている。各レジメンの位置付けに係る参考情報として有用と考えられた (本企業見解 65 頁)。

- 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 3 件の文献 (要望書文献 3、企業文献 6 及び 24) 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 (企業文献 2) で引用されている 1 件 (企業文献 6) を追記した。また、上記の検索で抽出された HIV 陽性 MDR-TB 患者におけるメタアナリシスも含めた (企業文献 25)。

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

- Ahmad Nらによる、MDR-TB治療に使用する各薬剤と治療の成功及び死亡率の関連性、最適な薬剤数と治療期間を検討したIPDメタアナリシス (要望書文献3、本企業見解66～70頁)
- Ahuja SDらによる、MDR-TB治療に使用する薬剤の種類、数、投与期間が治療成績に与える影響を検討したIPDメタアナリシス (企業文献6、同70～72頁)
- Lan Zらによる、MDR-TB治療で使用する薬剤と永続的な投与中止に繋がるAEの発現頻度を調べたIPDメタアナリシス (企業文献24、同72～73頁)
- Bission GPらによる、HIV陽性MDR-TB患者における抗レトロウイルス療法 (ART) と抗結核薬の死亡リスク低減効果を検討したIPDメタアナリシス (企業文献25、同74～76頁)

以下に採用した総説、メタアナリシスを示す。

1) Peer-reviewed journal の総説

DR-TB に対する MFLX 使用に関する過去 5 年の総説論文から選択した 1 件は、6 ヶ月 BPaLM レジメン、9 ヶ月全経口短縮レジメン及び 18 ヶ月長期レジメンの位置付けを提唱する総説であり、BPaLM や 9 ヶ月短縮レジメンを 18 ヶ月長期レジメンの代替として推奨する一方で、18 ヶ月レジメンが不耐性、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、治療失敗等により短期治療が出来ない場合の選択肢としている。また、extensive な肺結核と肺外結核 (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。これらのことから、各レジメンの位置付けに係る参考情報として有用と考えられた。

①Vanino 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 23)

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 extensive な肺結核と肺外結核 (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、新しい推奨事項を完全に導入するには、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 (BPALM 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)	
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 BPALM from the start or is changed to BPALM, 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) 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 (2025) で引用されている 3 件のメタアナリシスがあり、これらは MDR-TB に対する 18~20 ヶ月長期レジメンにおける薬剤選択優先順位分類（本企業見解 104 頁の Table 3.1）を支持するデータとなっている。

この中で最初に成績が公表された IPD メタアナリシス（企業文献 6）では、長期レジメンにおける MDR-TB 治療の成功率と生存率の改善と、later generation の FQ 使用と有効薬剤数の増加との関連が示されている。学会要望書にも記載されている 1 件（要望書文献 3）の IPD メタアナリシスにおいては、MDR-TB に対する長期レジメンにおいて、LZD、later generation の FQ (LVFX 及び MFLX)、BDQ、CFZ 及びカルバペネム系の使用が良好な治療アウトカムをもたらすことが示されている。LVFX 及び MFLX の使用と治療成功及び死亡率の低下には、LZD や BDQ と共に正の関連性が認められている。

3 件目の IPD メタアナリシス（企業文献 24）では、長期レジメンにおいて、永続的投与中止に繋がる AE の発現頻度が低い薬剤は、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)、CFZ (1.6%、0.5~5.3) であることが示された。WHO ガイドライン (2025) では、本 IPD メタアナリシスと異なる final estimates として、各薬剤の使用による SAE の絶対リスクを集計しており、MFLX (2.9%、1.4~5.6) は BDQ (2.4%、0.7~7.6) に次いで SAE 発現リスクの低い薬剤であることが示されている（本企業見解 105 頁の Table 3.3）。

Bission GP らによる IPD メタアナリシス（企業文献 25）では、HIV 陽性 MDR-TB 患者における抗レトロウイルス療法（ART）と抗結核薬の死亡リスク低減効果が検討され、WHO Group A の薬剤の 1 つ以上の使用、MFLX、LVFX、BDQ 又は LZD の選択的な使用が、死亡リスクの低減に繋がることが示されている。MFLX の MDR-TB 治療の有用性を示唆するエビデンスの一つとして、記載した。

以下に、これらエビデンスの概要を示す。

①Collaborative 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)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号 : Chapter 2 の 72
An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)の引用文献番号 : 3

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%CI :

-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。

背景： MDR-TB の治療成績は依然として良好でないため、MDR-TB 患者における個々の薬剤の使用と治療の成功及び死亡率との関連性、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、細菌学的に確認された MDR-TB (肺結核)。XDR-TB を含む] 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、治療の成功又は治療中の死亡に関する調整オッズ比 (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%)、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) の使用と正の関連性があった。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。

	Drug given (events/total)	Drug not given (events/total)	Crude OR (95% CI)	Propensity score matched multivariate regression			
				Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
Ciprofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	226/230	258/355	21.2 (7.7-58.7)	210	7.9 (2.7-23.2)	NC	0.09 (0.04 to 0.14)
Death	51/281	292/647	0.3 (0.2-0.4)	263	1.4 (0.9-2.2)	NC	0.09 (0.03 to 0.15)
Ofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	1563/1865	258/355	1.9 (1.5-2.5)	1865	1.0 (0.8-1.2)	54.1%	-0.01 (-0.04 to 0.01)
Death	420/2285	292/647	0.3 (0.2-0.3)	2285	0.6 (0.5-0.7)	19.1%	-0.08 (-0.11 to -0.06)
Levofloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	1361/1450	258/355	5.7 (4.2-7.9)	1450	4.2 (3.3-5.4)	25.8%	0.15 (0.13 to 0.18)
Death	182/1632	292/647	0.2 (0.1-0.2)	1632	0.6 (0.5-0.7)	NC	-0.06 (-0.09 to -0.04)
Moxifloxacin‡							
Susceptible strains							
Success	974/1031	258/355	6.4 (4.5-9.2)	1031	3.8 (2.8-5.2)	21.3%	0.11 (0.08 to 0.14)
Death	114/1145	292/647	0.1 (0.1-0.2)	1145	0.5 (0.4-0.6)	33.4%	-0.07 (-0.10 to -0.04)
Levofloxacin or moxifloxacin vs ofloxacin‡							
Strains resistant to ofloxacin, and not resistant to levofloxacin or moxifloxacin							
Success	581/726§	59/98¶	2.6 (1.7-4.1)	715	1.7 (1.3-2.2)	31.1%	0.08 (0.04 to 0.13)
Death	202/928§	60/158¶	0.5 (0.3-0.6)	927	0.9 (0.8-1.2)	NC	0.02 (-0.01 to 0.06)

The analyses were done in patients with isolates with confirmed susceptibility or resistance to each drug. For the analysis of the injectable drugs, 613 individuals did not receive any injectable drug, and we excluded 857 other patients who received two drugs or more. We included 192 patients in this analysis who were switched to a second-line injectable drug from streptomycin because they had isolates that were streptomycin-resistant and susceptible to the second-line injectable, and these patients were analysed as receiving a second-line injectable drug. For the analysis of fluoroquinolones, 828 patients received two or more fluoroquinolones and were excluded from analyses of effect of specific fluoroquinolones on outcomes. The dose of levofloxacin was 750-1000 mg per day in 33 of 36 studies reporting use of this drug, and the dose of moxifloxacin was 400 mg per day in 28 of 32 studies reporting use of this drug. Results were adjusted as described in the Methods. OR=odds ratio. RD=risk difference. NC=not calculated.

*Injectable drug; denominator is number of patients who did not receive any injectable drug. †1838 patients received capreomycin and no other second-line injectable drug (77% of all patients receiving capreomycin) at 18 centres where this was the most commonly used second-line injectable drug. ‡Fluoroquinolone; denominator is number of patients who did not receive any fluoroquinolone. §Levofloxacin or moxifloxacin used. ¶Ofloxacin used. ||Used in 38 studies. The initial dose of linezolid was 1200 mg for 91 patients in five studies, 600 mg for 784 patients in 28 studies, and 300 mg for 99 patients in five studies. **If drug susceptibility tests were not done, isolates were assumed as being susceptible to these drugs (see Methods).

Table 3: Association of each drug with treatment success and death during treatment							
(注) 紙面の関係上、キノロン系抗菌薬関連データのみ抜粋して表示。							
注射薬を一切使用しないレジメンと比較すると、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。 <i>in vitro</i> 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 5 剤、継続治療で 4 剤とみられた（下表）。							

	Success/total	Death/total	Propensity score matched multivariate regression			
			Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
Initial phase						
Success vs failure or relapse						
0-2 drugs	1428/1742	NA	..	1 (ref)
3 drugs	1659/1891	NA	1891	1.8 (1.5-2.1)	0.2%	0.08 (0.06 to 0.10)
4 drugs	1996/2243	NA	2243	2.0 (1.8-2.4)	0.1%	0.09 (0.07 to 0.10)
5 drugs	1152/1262	NA	1262	2.6 (2.1-3.2)	0.1%	0.12 (0.10 to 0.14)
>6* drugs	587/642	NA	642	2.7 (2.0-3.6)†	0.1%	0.14 (0.10 to 0.17)†
Died vs success, failure, or relapse (≥6)						
0-2 drugs	NA	524/2266	..	1 (ref)
3 drugs	NA	333/2224	2223	0.6 (0.6-0.7)	17.0%	-0.06 (-0.08 to -0.05)
4 drugs	NA	423/2666	2666	0.7 (0.6-0.8)	17.5%	-0.04 (-0.06 to -0.03)
5 drugs	NA	141/1403	1403	0.4 (0.3-0.5)†	13.1%	-0.14 (-0.16 to -0.12)†
>6* drugs	NA	66/708	708	0.4 (0.3-0.5)†	11.9%	-0.19 (-0.22 to -0.15)†
Continuation phase						
Success vs failure or relapse						
0-1 drugs	1264/1528	NA	..	1 (ref)
2 drugs	1591/1807	NA	1807	1.6 (1.4-1.9)	NC	0.06 (0.04 to 0.08)
3 drugs	1934/2177	NA	2177	1.7 (1.5-2.0)	NC	0.05 (0.03 to 0.07)
4 drugs	1017/1097	NA	1097	2.8 (2.2-3.5)†	NC	0.13 (0.11 to 0.15)†
>5 drugs	422/476	NA	476	1.7 (1.3-2.3)	NC	0.13 (0.09 to 0.16)†
Died vs success, failure, or relapse (≥5)						
0-1 drugs	NA	336/1864	..	1 (ref)
2 drugs	NA	280/2087	2087	0.7 (0.6-0.8)	6.0%	-0.04 (-0.06 to -0.02)
3 drugs	NA	366/2543	2543	0.8 (0.7-0.9)	6.1%	-0.02 (-0.04 to 0.00)
4 drugs	NA	114/1211	1211	0.5 (0.4-0.6)†	4.3%	-0.10 (-0.12 to -0.08)†
>5 drugs	NA	53/529	529	0.5 (0.4-0.7)†	3.9%	-0.12 (-0.15 to -0.08)†

Results were adjusted as described in Methods. We excluded 2763 patients from the initial phase analyses (1938 patients were lost to follow-up, 825 patients were missing information about initial phase drugs) and 3796 patients from the continuation phase analyses (1938 patients were lost to follow-up, 1858 patients were missing information about continuation phase drugs). OR=adjusted odds ratio. RD=adjusted risk difference. NA=not applicable. NC=not calculated. *40 patients received seven drugs. †Significantly better outcomes than another interval, in turn significantly better than reference group.

Table 5: Association of number of possibly effective drugs with success or death

Table 5: Association of number of possibly effective drugs with success or death

治療期間は、初期治療期間 6～8 ヲ月間（中央値：7.9 ヲ月）、培養陰性化～初期治療期間終了が 5～7 ヲ月間（中央値 5.9 ヲ月）、継続治療を含む全治療期間 19～22 ヲ月間（中央値：21 ヲ月）、培養陰性化～全治療期間終了が 15～18 ヲ月（中央値：16.9 ヲ月）の場合で治療転帰は最も良好であった（下表）。

	Success (n)	Total (N)	Propensity score matched multivariate regression			
			Pairs (n)	Adjusted OR (95% CI)	I ²	Adjusted RD (95% CI)
Duration of initial phase (months)*						
0.5-5.0	1169	1432	--	1 (ref)	--	--
5.01-6.0	1381	1529	1529	1.7 (1.4-2.1)	NC	0.06 (0.04 to 0.08)
6.01-8.0	1602	1696	1695	3.2 (2.5-4.0)	NC	0.09 (0.07 to 0.10)
8.01-12.0	1346	1522	1519	1.4 (1.2-1.7)	NC	0.05 (0.03 to 0.06)
12.01-25.3	557	679	677	0.8 (0.7-1.0)	NC	-0.04 (-0.07 to -0.01)
Interval from culture conversion to end of initial phase (months)†						
0-1.0	239	251	--	1 (ref)	--	--
1.01-3.0	668	695	694	1.5 (1.0-2.3)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
3.01-5.0	878	917	906	1.4 (1.0-2.0)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
5.01-7.0	1158	1179	1179	3.3 (2.1-5.2)	NC	0.04 (0.03 to 0.05)
7.01-15.0	1025	1080	1079	1.1 (0.8-1.5)	NC	0.01 (-0.01 to 0.02)
Total duration of treatment (months)‡						
6.0-11.9	119	176	174	0.6 (0.4-0.8)	42.2%	-0.10 (-0.17 to -0.03)
12.0-16.0	250	297	--	1 (ref)	--	--
16.01-18.0	1349	1482	1482	2.8 (2.3-3.4)	11.6%	0.20 (0.18 to 0.22)
18.01-20.0	1219	1264	1264	7.5 (5.5-10.1)	10.6%	0.23 (0.22 to 0.24)
20.01-22.0	995	1091	1091	2.9 (2.3-3.6)	11.1%	0.19 (0.17 to 0.20)
22.01-24.0	1609	1911	1911	1.5 (1.3-1.7)	13.7%	0.14 (0.12 to 0.17)
24.01-36.9	1391	1611	1608	1.8 (1.5-2.0)	17.7%	0.16 (0.14 to 0.18)
Interval from sputum culture conversion to end of treatment (months)§						
0.1-12.0	360	396	394	0.5 (0.4-0.7)	NC	-0.04 (-0.07 to -0.01)
12.01-15.0	565	593	--	1 (ref)	--	--
15.01-18.0	1206	1235	1223	2.1 (1.4-3.1)	NC	0.02 (0.01 to 0.04)
18.01-21.0	1122	1158	1154	1.6 (1.1-2.3)	NC	0.02 (0.00 to 0.03)
21.01-24.0	858	893	889	1.2 (0.9-1.8)	NC	0.01 (-0.01 to 0.02)
24.01-69	386	416	413	0.7 (0.4-1.0)	NC	-0.02 (-0.05 to 0.00)

All duration analyses were restricted to the patients with treatment success or failure or relapse; the 3667 patients who died or were lost were excluded. Patients who were included or excluded in each analysis are detailed in the footnotes. OR=adjusted odds ratio. RD=adjusted risk difference. NC=not calculated. *6858 patients were included and 1505 patients were excluded (n=1323 not reported; n=182 initial phase > 25.3 months [>2 SDs from the mean]). †4122 patients included and 4241 excluded (n=3777 time to culture conversion or initial phase duration was not reported; n=390 conversion occurred after end of initial phase; n=74 sputum conversion occurred after 14.3 months [>2 SD]). ‡7832 patients included and 531 patients excluded (n=248 missing information; n=203 total duration < 6 months; n=80 total duration > 36.9 months [>2 SD]). §4691 patients included and 3672 excluded (n=3413 information about time to conversion or total duration missing; n=259 total duration < 6 months, >36.9 months [>2 SD], or culture conversion was more than 14.3 months).

Table 6: Association of treatment duration with treatment success

Table 6: Association of treatment duration with treatment success

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。

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 6)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号: Chapter 2 の 70
 WHO operational handbook on tuberculosis (2025) の引用文献番号: Chapter 2 の 138
 An official ATS/CDC/ERS/IDSA clinical practice guideline (2019)の引用文献番号: 149

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メタ回帰を使用した。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（患者背景：下表）。

Table 1. Clinical characteristics and treatment received of patients included in the analysis.

Demographic Characteristics	Data	Data	Data
Mean age in years (SD) (25 missing)	38.7 (13.6)	—	—
Male sex (%) (three missing)	6,280 (69%)	—	—
Clinical characteristics	Yes	No	Missing
AFB – smear positive (n, %)	6,012 (66%)	1,878 (21%)	1,263 (14%)
Cavities on x-ray (n, %)	4,723 (52%)	2,019 (22%)	2,411 (26%)
Extensive disease (n, %)	6,753 (74%)	2,226 (24%)	174 (2%)
HIV positive (n, %)	1,077 (12%)	6,805 (74%)	1,271 (14%)
Pulmonary TB only (n, %)	8,713 (96%)	232 (2%)	208 (2%)
Prior TB therapy (any)	6,683 (73%)	2,027 (22%)	443 (5%)
Prior therapy with second-line drugs	942 (10%)	7,455 (82%)	756 (8%)
Resistance to other drugs	Sensitive	Resistant	Not tested
Ethambutol (n, %)	2,736 (30%)	4,065 (44%)	2,352 (26%)
Pyrazinamide (n, %)	2,406 (26%)	2,443 (27%)	4,304 (47%)
Streptomycin (n, %)	2,454 (27%)	4,154 (45%)	2,545 (28%)
Treatment received			
Rifabutin (n, %)	130 (1.4%)	—	—
Ethambutol (n, %)	4,722 (52%)	—	—
Pyrazinamide (n, %)	6,571 (72%)	—	—
Ciprofloxacin (n, %)	986 (11%)	—	—
Ofloxacin (n, %)	6,489 (71%)	—	—
Later generation quinolones (n, %)	1,258 (14%)	—	—

Streptomycin (n, %)	1,326 (14%)	—	—
Kanamycin (n, %)	5,002 (55%)	—	—
Amikacin (n, %)	428 (5%)	—	—
Capreomycin (n, %)	1,757 (19%)	—	—
Ethionamide (n, %)	3,873 (42%)	—	—
Prothionamide (n, %)	3,709 (41%)	—	—
Cycloserine (n, %)	5,344 (58%)	—	—
Para-aminosalicylic acid (PAS) (n, %)	3,196 (33%)	—	—
One group 5 drug	2,115 (23%)	—	—
Two or more group 5 drugs	594 (7%)	—	—
Outcomes (mutually exclusive)			
Success (cure and treatment completed)	4,934 (54%)	—	—
Failure	645 (7%)	—	—
Relapse	87 (1%)	—	—
Default, transfer out, unknown	2,095 (23%)	—	—
Died during MDR-TB treatment	1,392 (15%)	—	—

Percentages are of all 9,153 patients. Extensive disease defined as AFB-smear positive, or cavities on chest x-ray if no information about AFB-smear. Prior TB therapy: defined as treatment with any, or second-line TB drugs for 1 mo or more. Later generation quinolones included levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin, and sparflaxacin. Cycloserine included terizidone—a dimer of D-cycloserine given in some centers. Drugs analysed as group 5 included: amoxicillin-clavulanate, macrolides (azithromycin, roxithromycin, clarithromycin), clofazimine, thiacetazone, imipenem, linezolid, high dose INH, and thioridazine. Relapse ascertained in only 2,261 patients (14 cohorts). SD, standard deviation.
doi:10.1371/journal.pmed.1001300.t001

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 剤以上の有効性がより期待できる薬剤の使用 (2.3、1.3~3.9)、継続治療期での 3 剤以上の有効性がより期待できる薬剤の使用 (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 剤以上の有効性がより期待できる薬剤の使用で 2.7 (1.9~3.9)、継続治療期での 3 種類以上の有効性がより期待できる薬剤の使用で 4.5 (3.4~6.0) であった（薬剤数とアウトカムとの関係に関するデータ：下表）。

Table 3. Association of number of likely effective drugs with treatment success—during different phases of treatment.

<i>n</i> Likely Effective Drugs – All Patients – Three Analyses	All Patients – Success Versus Fail/Relapse		All Patients – Success Versus Fail/Relapse/Death		All Patients – Success Versus Fail/Relapse/Death/Default	
	<i>n</i>	aOR (95% CI)	<i>n</i>	aOR (95% CI)	<i>n</i>	aOR (95% CI)
Initial intensive phase						
0–2	118	1.0 (reference)	277	1.0 (reference)	322	1.0 (reference)
3	161	1.1 (0.5–2.4) ^a	250	1.7 (1.2–2.5) ^a	316	1.2 (0.8–1.8) ^a
4	468	2.0 (1.1–3.6)^a	542	2.7 (1.9–3.9)^a	671	1.9 (1.3–2.9)^a
5	814	2.0 (1.1–3.6)^a	900	2.8 (1.7–4.6)^a	1,114	1.9 (1.2–3.0)^a
6+	811	2.4 (1.0–5.4)^a	977	2.1 (1.4–3.1)^a	1,185	1.4 (1.0–2.1)^a
Continuation phase						
0–2	254	1.0 (reference)	531	1.0 (reference)	633	1.0 (reference)
3	552	2.5 (1.6–4.0)^b	635	5.7 (3.4–9.7)^b	759	4.9 (2.7–8.7)^b
4	598	2.8 (1.6–4.9)^b	663	5.7 (3.2–10.0)^b	779	4.2 (2.6–6.7)^b
5+	560	2.0 (0.9–4.2)^b	608	7.0 (5.1–9.7)^b	656	4.9 (2.5–9.5)^b

Likely effective, drugs to which isolate susceptible in laboratory testing. *n*, number of patients in subgroup of interest. aOR, adjusted for age, sex, HIV, past TB treatment, past MDR treatment (treatment for more than 1 mo with two or more second-line drugs), and extent of disease. Missing information was imputed for the following parameters in the following number of patients: Sex was missing in three, age was missing in 27, HIV was missing in 1,271 (14%), history of past TB treatment missing in 443 (5%), history of past second-line drug use 758 (8%), and extent of disease information missing in 174 (2%). Success, defined as cure or treatment completion; see Methods for definitions. Initial intensive phase, period when injectable given. Continuation phase, period when no injectable given. Only 18 studies provided information regarding drug susceptibility testing and the number of drugs in the initial phase, while only 15 of these described the number of drugs in the continuation phase. Bold, estimates are significantly different from the reference group.

^aVariance of the random intercepts and slopes was low—so heterogeneity not likely to be important.

^bVariance of the random intercepts and slopes could not be estimated.

doi:10.1371/journal.pmed.1001300.t003

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。

③Lan 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 24)

WHO consolidated guidelines on tuberculosis (2025) の引用文献番号：Chapter 2 の 80

WHO operational handbook on tuberculosis (2025) の引用文献番号：Chapter 2 の 26

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 (AE) の絶対的及び相対的発現頻度を推定し、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 AE の発現頻度が低い薬剤は、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 AE 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 (下表)。

	Cohorts using the drug*	Adverse events/ patients using the drug	Pooled incidence of adverse events, random effect‡ (95% CI)	Pooled incidence of adverse events, fixed effect (95% CI)	Heterogeneity I ² statistics
Ciprofloxacin	8	4/723	0.6% (0.2-1.5)	0.6% (0.2-1.5)	0.0%
Ofloxacin	22	71/6062	0.9% (0.4-2.1)	1.2% (0.9-1.5)	85.9%
Levofloxacin	20	22/1012	1.3% (0.3-5.0)	2.2% (1.4-3.3)	81.6%
Clofazimine	13	12/1712	1.6% (0.5-5.3)	0.7% (0.4-1.2)	69.4%
Bedaquiline	14§	9/464	1.7% (0.7-4.2)	1.9% (1.0-3.7)	25.7%
Ethambutol	33	124/6089	1.8% (1.0-3.3)	2.0% (1.7-2.4)	84.0%
Streptomycin	17	34/1208	2.9% (1.3-6.2)	2.8% (2.0-3.9)	71.1%
Moxifloxacin	27	30/904	2.9% (1.6-5.0)	3.3% (2.3-4.7)	38.0%
Amoxicillin-clavulanate	23	21/695	2.9% (1.7-4.8)	3.0% (2.0-4.6)	11.5%
Clarithromycin	16	18/457	3.3% (1.5-7.0)	3.9% (2.5-6.2)	47.2%
Imipenem and meropenem	7§	9/158	4.9% (1.0-20.5)	5.7% (3.0-10.6)	14.4%
Pyrazinamide	35	410/5141	5.1% (3.1-8.4)	8.0% (7.3-8.7)	93.4%
Cycloserine and terizidone	40	337/7547	5.7% (4.1-7.8)	4.5% (4.0-5.0)	83.8%
Ethionamide and protionamide	39	376/4627	6.5% (4.1-10.1)	8.1% (7.4-8.9)	92.9%
Kanamycin	25	268/1995	7.5% (4.6-11.9)	13.4% (12.0-15.0)	86.8%
Capreomycin	29	161/1932	8.2% (6.3-10.7)	8.3% (7.2-9.7)	45.1%
Amikacin	23	235/4106	10.2% (6.3-16.0)	5.7% (5.1-6.5)	86.9%
Aminosalicylic acid	35	532/2929	11.6% (7.1-18.3)	18.2% (16.8-19.6)	94.9%
Linezolid	35§	140/783	14.1% (9.9-19.6)	17.9% (15.4-20.7)	67.6%
Thioacetazone	3	103/719	14.3% (12.0-17.1)	14.3% (12.0-17.1)	0.0%

*A study done in a single country was considered as one cohort; a study done in multiple countries was divided into separate cohorts by country. †Adverse events were defined as those that resulted in permanent discontinuation of a drug. ‡Generalised linear mixed model was used to pool the incidence of adverse events. §If a study or cohort only reported adverse events for specific drugs, the cohort was used in the meta-analyses for those drugs.

Table 2: Pooled incidence of adverse events for each drug using generalised linear mixed model

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。

- ④Bisson GP et al., Mortality in adults with multidrug-resistant tuberculosis and HIV by antiretroviral therapy and tuberculosis drug use: an individual patient data meta-analysis. Lancet 2020;396:402-411 (企業文献 25)

背景 : HIV 感染は MDR-TB 治療中における死亡率の上昇に繋がるが、抗レトロウイルス療法 (ART) 及び抗結核薬の使用が死亡リスクをどの程度低減させるかは不明であるため、本研究では、MDR-TB を有する成人 HIV 陽性患者の死亡リスクに及ぼすこれら治療法の影響を評価することを目的とした。

方法 : 1993 年から 2016 年の間に結核治療を開始した、MDR-TB [WHO ガイドライン (2019) が RR-TB と MDR-TB を同列に扱っていたため、RR-TB を含む] の確定診断が付いた、あるいは疑われた 18 歳以上の成人肺結核患者を対象とした IPD メタアナリシスを実施した。データには、ART の使用と抗結核薬 (WHO effectiveness category に従って分類) が含まれていた。主解析では、フォローアップされていない症例を除き、MDR-TB 治療中における死亡を HIV 陽性患者と HIV 陰性患者で比較し、ART の使用により層別化した。解析では、世界銀行の所得分類と薬剤耐性について国別マッチングを行い、ロジスティック回帰分析を行った。また、年齢、性別、居住地、MDR-TB 治療開始年、過去の結核治療、直接観察療法、抗酸菌塗抹標本陽性率について傾向スコアマッチングを行い、調整オッズ比 (aOR) と 95%CI を算出した。二次解析は、HIV 感染者を対象として実施した。

結果 : 評価対象とした MDR-TB 患者 11,920 例中、HIV 陽性 ART 実施患者は 2,997 例 (25%)、HIV 陽性 ART 非実施患者は 886 例 (7%)、XDR-TB 患者は 1,749 例 (15%) 含まれていた (下表)。

	HIV-negative (n=8037)	HIV-positive (n=3883)	HIV-positive, on ART (n=2997)	HIV-positive, not known to be on ART (n=886)*
Mean age, years (SD)	39 (13)	36 (9)	37 (9)	34 (9)
Sex†				
Male	5314 (66%)	2020 (52%)	1564 (52%)	456 (51%)
Female	2722 (34%)	1862 (48%)	1432 (48%)	430 (49%)
Past tuberculosis treatment				
No or unknown	2920 (36%)	1783 (46%)	1254 (42%)	529 (60%)
Previous first-line tuberculosis drugs	3537 (44%)	1563 (40%)	1303 (43%)	260 (29%)
Previous second-line tuberculosis drugs	1580 (20%)	537 (14%)	440 (15%)	97 (11%)
Directly observed tuberculosis therapy				
Yes	6734 (84%)	3320 (86%)	2875 (96%)	445 (50%)
No	874 (11%)	367 (9%)	3 (0%)	364 (41%)
Unknown	429 (5%)	196 (5%)	119 (4%)	77 (9%)
Acid-fast bacilli smear status				
Positive	4770 (59%)	2303 (59%)	1950 (65%)	353 (40%)
Negative	1583 (20%)	1168 (30%)	1016 (34%)	352 (39%)
Unknown	1684 (21%)	412 (11%)	31 (1%)	381 (43%)
Cavitation on chest x-ray				
Present	3506 (44%)	379 (10%)	182 (6%)	197 (22%)
Absent	2071 (26%)	318 (8%)	185 (6%)	133 (15%)
Unknown	2460 (31%)	3186 (82%)	2630 (88%)	556 (63%)
Year of multidrug-resistant tuberculosis treatment initiation, median (IQR)	2008 (2006-2012)	2015 (2008-2015)	2015 (2015-2016)	2006 (2002-2008)
World Bank income classification				
Low and low-middle	2421 (30%)	130 (3%)	115 (4%)	15 (2%)
Upper-middle	2344 (29%)	3585 (92%)	2786 (93%)	799 (90%)
High	2372 (30%)	168 (4%)	96 (3%)	72 (8%)
Drug resistance profile of tuberculosis‡				
Multidrug resistant, without fluoroquinolone or second-line injectable resistance	4863 (63%)	2542 (67%)	1921 (65%)	621 (74%)
Multidrug resistant, fluoroquinolone susceptible but with any second-line injectable resistance	985 (13%)	301 (8%)	255 (9%)	46 (5%)
Multidrug resistant, fluoroquinolone resistant but without any second-line injectable resistance	809 (11%)	230 (6%)	209 (7%)	21 (2%)
Extensively drug resistant, with both fluoroquinolone and any second-line injectable resistance	1031 (13%)	718 (19%)	564 (19%)	154 (18%)
Number of effective Group A drugs used§				
0	3012 (37%)	1201 (31%)	515 (17%)	686 (77%)
1	3929 (49%)	1800 (46%)	1629 (54%)	171 (19%)
2 or more	1096 (14%)	882 (23%)	853 (28%)	29 (3%)
Number of effective Group B and C drugs used¶				
0-1	744 (9%)	615 (16%)	518 (17%)	97 (11%)
2-3	4276 (53%)	2428 (63%)	1963 (65%)	465 (52%)
4 or more	3017 (38%)	840 (22%)	516 (17%)	324 (37%)

(Table 1 continues on next page)

	HIV-negative (n=8037)	HIV-positive (n=3883)	HIV-positive, on ART (n=2997)	HIV-positive, not known to be on ART (n=886)*
(Continued from previous page)				
Fluoroquinolone use				
Used ofloxacin or ciprofloxacin	2543 (32%)	772 (20%)	203 (7%)	569 (64%)
Used moxifloxacin or levofloxacin	5014 (62%)	2790 (72%)	2579 (86%)	211 (24%)
No fluoroquinolone used	480 (6%)	321 (8%)	215 (7%)	106 (12%)
Bedaquiline and linezolid use				
Neither used	6273 (78%)	2854 (73%)	2015 (67%)	839 (95%)
Used linezolid but not bedaquiline	656 (8%)	74 (2%)	66 (2%)	8 (1%)
Used bedaquiline but not linezolid	475 (6%)	365 (9%)	344 (11%)	21 (2%)
Used both linezolid and bedaquiline	633 (8%)	590 (15%)	572 (19%)	18 (2%)

Data are n (%), unless otherwise specified. Percentages might not add up to 100% due to rounding. p-values for all comparisons were <0.0001, except for directly observed therapy use for all HIV-positive patients compared with HIV-negative patients (p=0.042). ART=antiretroviral therapy. *183 patients had an unknown ART status. †Missing information in one HIV-negative patient and in one HIV-positive on ART. ‡Missing drug susceptibility testing in 345, 68, and 44 in the HIV-negative, HIV-positive on ART, and HIV-positive no or unknown ART groups, respectively. Percentages refer to those that had drug susceptibility testing results known. §WHO Group A drugs are bedaquiline, moxifloxacin, levofloxacin, and linezolid. Efficacy was estimated based on imputed drug susceptibility testing results. ¶WHO Group B drugs are clofazimine, cycloserine or terizidone. Group C drugs are ethambutol, pyrazinamide, delamanid, amikacin, streptomycin, ethionamide-prothionamide, and para-aminosalicylic acid. Use of ofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin were included in Group B and C. Numbers of effective drugs estimated from imputed drug susceptibility testing results. ||20 patients used gatifloxacin; 19 HIV-negative patients and one HIV-positive patient.

Table 1: Characteristics of included adult (≥18 years of age) patients with multidrug-resistant tuberculosis

HIV 陰性患者を参照とした場合、死亡の aOR は、HIV 感染患者全体で 2.4 (95%CI : 2.0~2.9)、HIV 陽性 ART 実施患者で 1.8 (1.5~2.2)、HIV 陽性で ART 非実施又は実施不明の患者では 4.2 (3.0~5.9) であった (下表)。

	aOR for death for all HIV-positive patients vs HIV-negative patients (95% CI)	aOR for death for HIV-positive patients on ART vs HIV-negative patients (95% CI)	aOR for death for HIV-positive patients not on ART or unknown ART* vs HIV-negative patients (95% CI)
Model 1†	2.42 (2.02-2.89)	1.82 (1.53-2.18)	4.22 (3.00-5.93)
Model 2‡	2.17 (1.86-2.52)	1.61 (1.37-1.91)	3.93 (2.74-5.64)
Model 3§	2.21 (1.83-2.67)	1.69 (1.41-2.01)	4.26 (2.91-6.25)
Model 4¶	2.19 (1.84-2.62)	1.65 (1.35-2.02)	4.09 (2.81-5.97)

ART=antiretroviral therapy. aOR=adjusted odds ratio. *183 patients had an unknown ART status. †Propensity score matched for age, sex, site, year, past tuberculosis treatment, use of directly observed therapy, and acid-fast bacilli smear status. ‡Exactly matched for World Bank income classification, second-line injectable agent resistance, and fluoroquinolone resistance. §Same as Model 1, adding the number of effective Group A drugs received in the exactly matched procedure. ¶Same as Model 1, adding the use of the total number of effective drugs received in the exactly matched procedure. ||Same as Model 1, adding the use of the total number of effective Group A drugs and the number of effective drugs received in the exact matching procedure.

Table 2: Associations between ART and tuberculosis treatments and death in adult (≥18 years of age) patients with multidrug-resistant tuberculosis

HIV 患者のうち、WHO Group A の薬剤の 1 つ以上の使用、及び MFLX、LVFX、BDQ 又は LZD の使用は、死亡リスクの有意な低減に繋がっていた (下表)。

	aOR (95% CI) for all HIV-positive patients	aOR (95% CI) for HIV-positive patients on ART*	aOR (95% CI) for HIV-positive patients not known to be on ART*†
Number of effective Group A drugs used‡			
0	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
1	0.53 (0.37-0.74)	0.50 (0.36-0.71)	0.70 (0.32-1.52)
2 or more	0.26 (0.18-0.38)	0.26 (0.18-0.38)	0.22 (0.05-0.98)
Number of effective Group B and C drugs used‡			
0-1	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
2-3	0.87 (0.65-1.15)	0.88 (0.64-1.20)	0.67 (0.30-1.51)
4 or more	0.72 (0.46-1.12)	0.74 (0.46-1.21)	0.52 (0.21-1.29)
Moxifloxacin or levofloxacin use§			
Not used or used but resistant	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Used and sensitive	0.58 (0.45-0.75)	0.59 (0.45-0.77)	0.60 (0.27-1.33)
Bedaquiline and linezolid use§			
Neither used	1 (ref)	1 (ref)	1 (ref)
Used linezolid but not bedaquiline	0.87 (0.44-1.70)	0.95 (0.50-1.79)	NA¶
Used bedaquiline but not linezolid	0.53 (0.38-0.74)	0.55 (0.40-0.77)	0.21 (0.04-1.23)
Used both linezolid and bedaquiline	0.34 (0.25-0.46)	0.34 (0.23-0.46)	0.46 (0.09-2.45)

All estimates from random effect models, binomial family, and adjusted for age, sex, site, year, past tuberculosis treatment, use of directly observed therapy, pre-treatment acid-fast bacilli smear status, World Bank income classification of country where study was done, and ART use. Group A drugs are bedaquiline, moxifloxacin, levofloxacin, and linezolid. Group B drugs are clofazimine, cycloserine, or terizidone. Group C drugs are ethambutol, pyrazinamide, delamanid, amikacin, streptomycin, ethionamide, prothionamide, and para-aminosalicylic acid. ART=antiretroviral therapy. aOR=adjusted odds ratio. NA=not applicable. *The same models were used, but there was no adjustment for ART use, because the HIV population was stratified by the use or not of ART therapy. †This includes 183 patients with unknown ART status. ‡Estimates for number of effective drugs in Group A or Groups B and C adjusted for each other in the same model. Use of ofloxacin, ciprofloxacin, and gatifloxacin were included in Groups B and C. §Estimates for later-generation fluoroquinolones, linezolid, and bedaquiline were adjusted for each other and number of effective Groups B and C drugs in the same model. ¶Only eight individuals.

Table 3. Associations between use of individual tuberculosis drugs and death among the HIV-positive population with multidrug-resistant tuberculosis

解釈 : ART 及びより有効な抗結核薬の使用は、MDR-TB の HIV 陽性患者の死亡リスク低減に繋がる。これらの治療法へのアクセスを早急に求められる。

（３）教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

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。

海外における教科書については、Goldman Cecil Medicine 27th edition (2024)、Harrison’s Principle of Internal Medicine 22nd edition (2025) 及び Oxford Textbook of Medicine 6th edition (2020) の 3 書について、関連箇所の和訳を記述する。これらに加えて、WHO Handbook [WHO operational handbook on tuberculosis, Module 4: treatment and care (2025)] の内容も本項に含めた。結核治療における MFLX の使用方法だけでなく、注意事項の記載もあり、有用な情報と考えられたためである。

Goldman Cecil Medicine (2024) (企業文献 26) 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 (2025) (企業文献 27) 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 を含む短縮レジメン (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 BPaLM、BLMZ についても言及されている。

Oxford Textbook of Medicine (2020) (企業文献 28) 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。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 ヶ月の短縮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 26)

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 22nd edition (2025), online version, "Chapter 183: Tuberculosis"（企業文献 27）

同書において、DR-TB に関する以下の記載がある。

- Drug susceptibility testing (DST):

WHO は、普遍的な DST をすべての結核患者に対する現在の標準治療とみなしており、RFP 耐性は MDR-TB 診断の優れた代替指標であるため、すべての結核菌（*M. tuberculosis*）の初期分離株に対して RFP についての DST が行われるべきである。RR-TB とみられた際には、DST を INH 及び主たる second-line 抗結核薬（特に FQ、注射剤）に拡大して迅速に行うことが、適切な治療レジメンの選択に重要である。・・・市販の Line Probe 法によるアッセイ（LPA）の迅速性と正確性を考慮し、WHO は、患者が喀痰塗抹陽性検体又は培養された結核菌分離株を有する場合における INH 及び RFP 耐性検出のための LPA 使用を推奨している。これらの推奨が、他の薬剤耐性の特定、及び薬剤耐性の追加発現の監視における、従来の表現型培養ベースの DST の必要性を排除するものではない。同様のアプローチが、FQ 等の second-line 抗結核薬についても開発されている。したがって、WHO は現在、RR-TB 又は MDR-TB が確定診断された患者から得た分離株における FQ 又は second-line 注射薬に対する耐性の迅速な検出のため second-line の LPA を表現型培養ベ

ースの DST よりも初期検査として推奨している。

- TREATMENT

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 **DR-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 (Table 183-3)、グループ A には 3 クラスの薬剤 (FQ の LVFX 及び MFLX、オキサゾリドノン系の LZD、ジアリルキノリン系の BDQ) が含まれる。

TABLE 183-3 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: All three drugs should be included to ensure that at least four likely effective agents (including one from group B below) are started and at least three are included for the rest of treatment if bedaquiline is stopped	Levofloxacin or moxifloxacin
	Bedaquiline
	Linezolid
Group B: At least one of these drugs should always be included	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 ^a	Ethambutol
	Delamanid
	Pyrazinamide
	Imipenem-cilastatin or meropenem
	Amikacin (or streptomycin if amikacin is not available)
	Ethionamide or prothionamide ^b
	p-Aminosalicylic acid ^b

a: Kanamycin and capreomycin are not to be included in the longer regimen.

b: To be included only if bedaquiline, linezolid, clofazimine, or delamanid are not used, or if better options are not possible.

Source: Adapted from the World Health Organization, 2022.

- Drug -resistant TB
- Isoniazid-resistant TB
 - INH 耐性 (INH-R) /RFP 感受性の患者の治療には、RFP、EB、PZA 及び LVFX の 6 ヶ月間併用療法が推奨される。この FQ を含むレジメンは、信頼性の高い診断検査で RFP 耐性が排除されるまで使用すべきでない。不適切なレジメンで MDR-TB を誤って治療することを回避するためである。FQ 系薬剤と PZA の感受性試験も実施の必要がある。FQ 系薬剤への不耐症又は薬剤耐性のために FQ 系薬剤が禁忌となる患者には、RFP、EB 及び PZA の 6 ヶ月レジメンで治療する。
 - RR-、MDR-TB

最近の開発では、世界中で治療を受けた患者の個別のデータセット

の蓄積がなされ、幾つかの無作為化比較第Ⅲ相臨床試験の成績が公表されている。第Ⅲ相試験には、MDR-TB に対する 9 ヶ月の短縮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、及び従前の WHO-background レジメンに新薬 DLM 又はプラセボの上乗せ投与を比較した大塚製薬の第Ⅲ相試験 213、高度の DR-TB 患者において、経口薬 3 剤 (BDQ、プレトマニド、LZD) のレジメン (BPaL) の異なる用量を検討した Nix-TB 試験及び ZeNix 試験、BPaL をベースとしたレジメンを複数薬剤の対照群と比較した TB-PRACTECAL 試験、複数薬剤の併用を検討した NExT 試験、BDQ を含む全経口短縮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、BDLLfxCfz の 6 ヶ月全経口レジメンを検討した BEAT-Tuberculosis 試験、BLfx(or M)LCfzD のうち異なる組み合わせで構成される 5 つの 9 ヶ月レジメンを検討した endTB 試験がある。これら情報の評価に基づき、MDR-TB 患者、及び INH-R がない若しくは不明な RR-TB 患者への治療に関する WHO ガイドライン update (2024) が公表されている。

現在、MDR-/RR-TB に対する WHO の推奨療法は、以下の 4 アプローチである。

- (1) BDQ、プレトマニド、LZD (600mg) 及びMFLXで構成される6ヵ月全経口レジメン
- (2) BDQ、DLM及びLZD (600mg) に、LVFX及びCFZを上乗せする6ヵ月経口レジメン
- (3) BDQを含む異なる9ヵ月レジメン
- (4) 合理的なアプローチ及びWHOの推奨レジメン優先順位分類 (Table 183-4) に従って、最適な組み合わせの経口薬で18ヵ月間以上治療する長期の個別化レジメン

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。

TABLE 183-4 Recommended Antituberculosis Treatment Regimen

INDICATION	INITIAL PHASE		CONTINUATION PHASE	
	DURATION, MONTHS	DRUGS	DURATION, MONTHS	DRUGS
New drug-susceptible pulmonary or extrapulmonary ^a TB cases	2	HRZE ^b	4	HR ^{b,c}
New drug-susceptible pulmonary TB (12 years or older)	2	HPMZ ^{b,d}	2	HPM ^{b,d}
New non-severe ^e TB in children and adolescents aged 3 months to 16 years	2	HRZ(E) ^b	2	HR ^b
Pregnancy	2	HRE ^f	7	HR
Intolerance to Z	2	HRE	7	HR
Relapses, treatment default, failures	Tailored according to rapid drug susceptibility testing			
Resistance (or intolerance) to H	Throughout (6)	RZELfx		
MDR/RR-TB (see text for further details)	<p>Throughout (6) BPALM^g for patients aged ≤14 years without previous exposure to B, L, and Pa.</p> <p>Throughout (6) BDLLfxCfz for patients with no previous exposure to B, D, and L, including children, adolescents, and pregnant and breastfeeding women. Either Lfx and Cfz may be omitted depending on fluoroquinolone drug susceptibility testing. This regimen may be used in place of 9-month or longer regimens described below.</p> <p>Throughout (9) BLMZ or BLLfxCfzZ or BDLLfxZ for patients with no previous exposure to B, D, and L, and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded. These regimens may be used in place of currently recommended longer (18-month) regimens described below.</p> <p>Alternatively: all-oral, B-containing, 9-month regimen: 4 months of B (used for up to 6 months), Lfx or M, Eto or Pto, E, Hh, Z, Cfz followed by 5 months of Lfx or M, E, Z, Cfz for adults and children with no previous exposure to second-line treatment including B, in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded, and in the absence of extensive pulmonary TB or severe forms of extrapulmonary TB.</p> <p>In more complex forms of MDR/RR-TB (e.g., XDR-TB) longer (≥18 months) individualized regimens need to be formulated as per Table 183-3.</p>			

a: Except for TB of central nervous system, bone, or joint, for which longer therapy should be used.

b: All drugs should be given daily.

c: The American Thoracic Society, the Centers for Disease Control and Prevention, and the Infectious Diseases Society of America suggest that a 2-month continuation phase could be used in HIV-seronegative patients with sputum smear-negative and culture-negative TB.

d: Rifapentine is given at the daily dose of 1200 mg.

e: It is considered non-severe: TB of peripheral lymph nodes, intrathoracic lymph node without air obstruction, uncomplicated pleural effusion, or paucibacillary, noncavitary disease confined to one lobe of the lungs and without a miliary pattern.

f: The 6-month regimen with pyrazinamide can probably be used safely during pregnancy and is recommended by the WHO and the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. If pyrazinamide is not included in the initial treatment regimen, the minimal duration of therapy is 9 months.

g: Linezolid is given at the dosage of 600 mg daily. This regimen may be used without moxifloxacin in case of documented resistance to fluoroquinolones.

Abbreviations: B, bedaquiline; Cfz, clofazimine; D, delamanid; E, ethambutol; Eto, ethionamide; H, isoniazid; Hh, high-dose isoniazid (900 mg); L, linezolid; Lfx, levofloxacin; M, moxifloxacin; MDR/RR-TB, multidrug-

resistant and rifampin-resistant tuberculosis; Pa, pretomanid; Pto, prothionamide; R, rifampin; WHO, World Health Organization; XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis; Z, pyrazinamide.

- Six-month, All-Oral, Bedaquiline, Pretomanid, Linezolid, and Moxifloxacin (BPaLM) Regimen

最近の臨床試験 3 件 (Nix-TB、Ze-Nix、TB-PRACTECAL) の新たなエビデンスに基づき、2022 年に WHO は、MDR/RR-TB に対して従来の推奨療法よりも、BDQ、新規ニトロイミダゾール化合物プレトマニド、LZD 600 mg/日及び MFLX (BPaLM) の 4 剤で構成されるレジメンを優先すべきであると勧告した。

このレジメンによる治療成功率はおよそ 90% であり、LZD の用量が 600mg/日と、先行した Nix-TB 試験の 1200mg/日より低く、有害事象の発現も減少している。治療レジメンに MFLX を含めるか、他の 3 剤のみとするかを判断すべきために、FQ に対する DST は治療開始時に実施すべきである。本レジメンは以下の患者に推奨される。

- (1) MDR/RR-TB 又は超多剤耐性 TB の前段階 (pre-XDR-TB) で 14 歳以上の患者、HIV 合併状況によらない
- (2) 粟粒結核、中枢神経結核及び骨関節結核を除くすべての疾患
- (3) BDQ、プレトマニド及び LZD の治療歴がない、若しくは 1 ヶ月以上の曝露歴がない患者 (感受性が確認できる限り、治療歴の可能性があっても許容する)

なお、妊娠中又は授乳中の女性においては、プレトマニドの安全性に関するエビデンスは不完全であるため、投与すべきでない。

- Six-Month regimen, all-oral (BDLLfxCfz)

(LVFX に関する記載のみのため、本文書では省略する)

- 9-Month, All-Oral MDR-TB Regimens

上記の 6 ヶ月レジメンが第一・第二選択肢となるべきであるが、FQ 耐性がなく、BDQ、DLM 及び LZD の曝露歴がない (又は曝露期間が 1 ヶ月未満の) MDR/RR-TB 患者では、BDQ を含む 9 ヶ月全経口レジメンの、より長期の 18 ヶ月レジメンに対する非劣性が示されている。9 ヶ月レジメンの構成に関する優先順位は以下のとおりである。

- (1) BDQ、LZD、MFLX 及び PZA (BLMZ)
- (2) BDQ、LZD、LVFX、CFZ 及び PZA (BLLfxCfzZ)
- (3) BDQ、DLM、LZD、LVFX 及び PZA (BDLLfxZ)

また、超耐性肺結核又は重篤な肺外結核のいずれでもなく、second-line 薬剤 (BDQ、FQ、TH、LZD 及び CFZ) の曝露歴がない又は 1 ヶ月未満の患

者（感受性が確認できる限り、治療歴の可能性があっても許容する）では、BDQ を含む全経口レジメンは、より長期の 18 ヶ月レジメンよりも、むしろ使用されてよい。

南アフリカの観察プログラムデータでは、BDQ 6 ヶ月投与を、LVFX 又は MFLX のいずれか、TH、EB、PZA、高用量 INH（10～15mg/kg/日）及び CFZ の 4～6 ヶ月間投与と共に開始し、その後の LVFX（又は MFLX）、CFZ、PZA 及び EB の 5 ヶ月間投与するレジメンが、従来の注射薬を含む標準レジメンよりも、毒性が低く、良好な転帰が示されている。

これらのレジメンは、TH を LZD 600mg/日に置き換えることができる場合、妊娠中の女性だけでなく小児においても使用してよい。9 ヶ月レジメンの開始前には、全ての結核患者において DST による薬剤耐性の検出は必須である（特に RFP 及び FQ 系抗菌薬）。

- **LONGER MDR-TB REGIMEN**

MDR/RR-TB には、より長期のレジメンが適用可能な患者もいる。成人及び小児の MDR-TB に対する長期レジメンに関して、WHO 推奨の薬剤優先順位分類及びレジメン設計方法は表 183-3 のとおりである。レジメンは可能な限り、グループ A の 3 剤すべてと、グループ B の 1 剤以上を含めて、有効性を期待できる 4 剤以上の薬剤で構成し、BDQ を中止する場合であっても 3 剤以上が継続できるようにする。グループ A 薬剤の 1 又は 2 剤が使用できない場合、グループ B 薬剤から 2 剤目を追加する。グループ A 又はグループ B の薬剤を推奨どおりに使用できない場合、グループ C 薬剤を追加してレジメンを完成させる。長期レジメンには、必ず LVFX 又は MFLX、BDQ 及び LZD を含める。グループ A 薬剤に追加できるグループ B 薬剤の選択肢として、CFZ と CS（又はまたはテリジドン）の 2 つがある。グループ C 薬剤は、グループ A 及び B の薬剤が使用できない場合の代替となるが、DST、集団における薬剤耐性レベル、患者の前治療歴、及び潜在的な不耐症又は毒性に基づいて選択する。

注射薬 KM 及びカプレオマイシンは、他の薬剤を代替とした長期レジメンと比較して、治療不成功や再発のリスクが高いことが報告されており、レジメンにも含めるべきでない。AMK [又は SM (SM 以外のアミノグリコシド系が入手できない場合)] は、感受性が示され、副作用が厳格に監視されている限り、18 歳以上の患者で使用してもよい。TH（又はプロチオナミド）及び PAS の使用は、BDQ、LZD、CFZ 及び DLM が使用されていない状況に限定され、clavulanic acid は含めるべきでない。治療期間は最低 18～20 ヶ月間が推奨されるが、患者の反応に応じて決定する。原則として、培養陰性化後 15～

17 ヶ月間の治療期間が提案される。大抵の患者は 6～7 ヶ月の強化治療を受けるべきである。MDR-TB 患者の治療で考慮すべき重要事項として、特に複数の薬剤を長期使用することでの安全性と有効性がある。

- 過去の推奨と同様に、全ての MDR-TB レジメンに関して、治療する患者の同意取得を得るべきであり、抗結核薬の安全性モニタリングが推奨される。QT 間隔延長を起こす可能性がある薬剤 (BDQ、DLM、CFZ、FQ) を服用する患者には、治療開始時、及び治療中に繰り返して心電図検査を実施し、綿密にモニタリングすべきである。QTc 間隔が 500ms 超の患者、又は心室性不整脈の既往歴のある患者には、これらの薬剤を投与すべきではない。AMK 服用患者では、聴力低下の早期発見のため、定期的な聴力検査を行うべきである。インセンティブやその他の支援策は、患者が治療中断しないことの奨励するうえで一助となる。

XDR-TB を含む複雑な病型の MDR-TB に対するレジメンの設計は、Table 183-3 に概説された原則に同様に従い、有効性と忍容性が期待できる薬剤を選択する。観察研究において、このような患者に対する積極的な治療（早期の DST、有効な薬剤の合理的な組み合わせ、直接観察療法の厳格な遵守、毎月の細菌学的モニタリング、集中的な患者サポート）は、感染伝播を阻止するだけでなく、治癒の可能性を高め、死亡を回避できることが示されている。（以降、省略）。

3) Oxford Textbook of Medicine 6th edition (2020), on-line version, “8.6.26 Tuberculosis”（企業文献 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) **WHO operational handbook on tuberculosis, Module 4: treatment and care (2025)**
〔WHO ハンドブック (企業文献 4)〕

(注) 本書については、各治療レジメンにおける MFLX の用法・用量、レジメン及び併用薬剤の選択等に係る情報を記載する。推奨内容 (Recommendation) や留意事項 (Remarks) については、「5 (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」の WHO ガイドライン (2025) を参照のこと。

3. Key considerations in DR-TB treatment

3.4 Regimen options in the treatment of DR-TB

MDR/RR-TB 患者には、現在の WHO ガイドラインに基づく複数のレジメンが使用可能である。治療レジメンの選択に影響を与える主な要因には、薬剤耐性プロファイル、抗結核薬への過去の曝露、患者の病歴、濃厚接触者の薬剤耐性プロファイル、患者の年齢と嗜好、妊娠状況、そして結核疾

患の範囲と局在（肺結核か肺外結核か、中枢神経系（CNS）浸潤か播種性結核か）などが挙げられる。一般的に、より短期間で、より安全で、忍容性が高く、より効果的な治療レジメンが好まれる。

エビデンスからは、標準治療（SoC）、すなわち9ヵ月以上のレジメンと比較して、効果のバランスはおそらくより短期の単純なレジメンに有利であることが示唆される。しかしながら、肺外 DR-TB の重症型と確定診断された場合、または重症型と推定される場合（例：中枢神経系障害又は多臓器系への播種を伴う場合）、治療アプローチには経験豊富な専門医による臨床判断が必要となる場合がある。これらの症例では、より長期のレジメン、入院治療、そして中枢神経系障害がある場合は、血液脳関門を通過する、有効性が実証されている薬剤の追加併用が必要となることがある。レジメンの選択は、最適な治療転帰が得られるよう、他の考慮事項の中でも、患者の臨床状態と疾患の播種の程度に応じて慎重に個別化する必要がある。治療期間の短縮は患者に好まれ、幾つかの利点がある（例えば、フォローアップの機会喪失（Loss to follow up：LTFU）のリスク低減、患者、家族医療及び医療システムの負担軽減、医療費と失業によるストレスの最小化）。利用可能な選択肢の中では、9ヵ月又は18～20ヵ月のレジメンよりも6ヵ月レジメンが、18～20ヵ月レジメンよりも9ヵ月レジメンが好まれる。

- BDQ、プレトマニド、LZD、MFLXで構成される6ヵ月BPALMレジメン（6 Bdq-Pa-Lzd-Mfx）は、成人及び14歳以上の青年期に推奨される治療法であり、MDR/RR-TBまたはXDR-TBの前段階の（pre-XDR-TB）患者に推奨される。FQ耐性が不明な患者は、薬剤感受性検査（DST）の結果を待つまでの間に、BPALMで治療を開始できる。治療開始前又は開始後にFQ耐性が確認された場合（pre-XDR-TB）は、MFLXを除外したBPALレジメンで治療を開始又は継続できる。これは、耐性が実証され、かつ毒性がある可能性のある薬剤を使用することに更なる有益性を期待できないためである。BPALMレジメンの標準的期間は概ね6ヵ月（26週間）であるが、BPALは合計9ヵ月（39週間）まで延長可能である。この治療法は、肺結核と診断された方、および中枢神経系結核、骨関節結核、播種性（粟粒性）結核を除くすべての肺外結核の患者に適している。HIV感染の有無によらず、この治療法は適用可能である。妊娠中は推奨されない。
- The 6-month BDLLfxC regimen (6 Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-Cfz) （記載省略）

MDR/RR-TB でFQ耐性が除外される患者では、修正9ヵ月レジメン（BLMZ、BLLfxCZ、BDLLfxZ）が使用可能であり、通常、18ヵ月レジメンよりも推奨される。これらのレジメンでは、BDQに加えてLVFX/MFLX、LZD、CFZ、

DLM、PZA が用いられ、組み合わせは様々である。小児、14 歳未満の青年期、妊娠中又は授乳中の女性に使用してもよい。以下の選択肢がある。

- BLMZは、推奨される修正9ヵ月レジメンの第一選択であり、健康への影響のバランスの観点で、BLLfxCZとBDLLfxZのいずれよりも好ましい。また、服用の負担が少ない、有害事象（AE）が少ない、有効性と費用のバランスが取れている、他のすべての判断基準で優れている、あるいは同等でと評価された。BLMZは、BDQ、LZD、MFLX及びPZAで構成される。
- BLLfxCZレジメン、BDLLfxZレジメン（記載省略）

上記いずれの治療法も使用できない場合は、TH 又は LZD を含めるバリエーションを提供する、従前の推奨 9 ヶ月レジメンが代替オプションとなる。

- 9ヵ月レジメン（4～6 Bdq(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto又はLzd(2 m)/5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E）：これらレジメンは、MDR/RR-TBでFQ耐性が除外されている患者に使用可能である。したがって、これらレジメンの開始前に、迅速なDSTへのアクセスが必要である。9ヵ月レジメンは広範囲（extensive）結核患者には適しておらず、妊娠中及び授乳中の女性にはLZDを含むバリエーションのみが使用可能である。9ヵ月全経口レジメンは、BDQ（6ヵ月間使用）に、LVFX/MFLX、TH、EB、INH（高用量）、PZA、CFZ（4ヵ月間、4ヵ月後も喀痰塗抹標本陽性の場合は6ヵ月まで延長可能）を併用し、その後、LVFX/MFLX、CFZ、EB、PZA（5ヵ月間）を投与する。THは、LZDの2ヵ月間投与で代替できる。

前述の治療法のいずれも実行できない場合は、最終手段として、個別化された長期レジメンを採用する。

- より長期の個別化レジメン（18ヵ月以上）：これらのレジメンは、6ヵ月又は9ヵ月レジメンの適応とならない、あるいはそれらレジメンに十分な反応がなかったMDR/RR-TB患者が対象となる。また、XDR-TB又は薬剤不耐症の患者にも使用される。これらのレジメンは、薬剤耐性プロファイル、second-line薬剤の階層的分類、治療歴、患者の既往歴及び特性に基づいて個別化される。レジメンは18ヵ月間以上継続され、最終手段として位置づけられる。

レジメンの選択肢と選択で考慮すべき要因は下表（Table 2.3.1）及び下図（Fig.2.3.1）を参照のこと。

Table 2.3.1. Regimen options and factors to be considered for selection of treatment regimens for patients with MDR/RR-TB

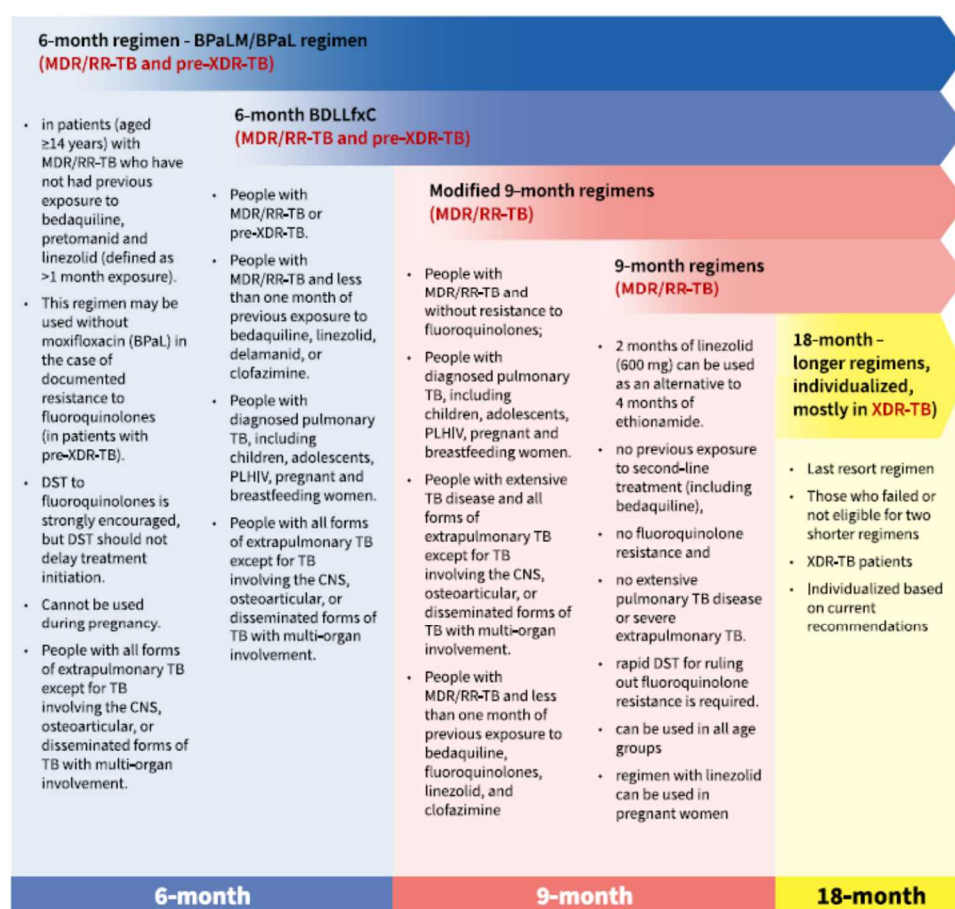
Regimen	MDR/RR-TB FQ-susceptible	MDR/RR-TB FQ susceptibility not known	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB disease	Extra- pulmonary TB	Age below 14	Pregnant & breastfeeding woman
6-month regimens								
BPALM/BPaL	BPALM	BPALM	BPAL	No	Yes	Yes ¹	No	No
BDLLfC/BDLLfX/BDLC	BDLLfX	BDLLfC	BDLC	No	Yes	Yes ¹	Yes	Yes
9-month regimens								
BLMZ								
BLLfXCZ	Yes	No	No	No	Yes	Yes ¹	Yes	Yes
BDLLfXZ								
4–6 Bdd _(6m) -Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E-Hh-Eto or Lzd _(6m) / 5 Lfx/ Mfx-Cfz-Z-E	Yes	No	No	No	No	Yes ¹	Yes	Yes ³
Longer regimens								
Individualized 18-month regimen	No ²	No ²	No ²	Yes	No	No ²	No ²	No ²
Additional factors to be considered if several regimens are possible	<ul style="list-style-type: none"> • Patient's age and preferences • Disease extent and localization • Drug intolerance or adverse events • Treatment history, previous exposure to regimen component drugs, or likelihood of drug effectiveness • Access to and price of the regimen component drugs • Pill burden 							

¹ except for CNS TB, osteoarticular TB & disseminated TB with multi-organ involvement.

² should not be used unless shorter regimen options are not available.

³ Only Lzd variation: 4–6 Bdd(6 m)-Lfx/Mfx-Cfz-Z-E-Hh- Lzd(2 m) / 5 Lfx/Mfx-Cfz-Z-E).

Fig. 2.3.1. Regimen options for MDR/RR-TB treatment



MDR/RR-TB: multidrug-resistant or rifampicin-resistant tuberculosis.

4. Treatment of DR-TB using 6-month regimens

4.1 The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) regimen

4.1.2 Composition, dosing and duration of the regimen

Composition

BPaLM レジメンは、BDQ、プレトマニド、LZD 及び MFLX の 4 剤で構成され、BPaL レジメンは FQ 耐性が確認された患者向けに MFLX を除く 3 剤で構成される。

Dosing

BPaLM/BPaL レジメンにおける BDQ、プレトマニド及び LZD の用量は同じである。BDQ は製品ラベルに従って、400mg 1 日 1 回 2 週間投与後に 200mg を週 3 回投与する。・・・プレトマニドは 200mg を 1 日 1 回、LZD は 600mg を 1 日 1 回、BPaLM レジメンでの MFLX は 400mg を 1 日 1 回投与する（下表）。

Table 2.4.1. Dosing of component drugs for adults and adolescents (aged ≥14 years) for BPaLM and BPaL

Drug	Dose
Bedaquiline (100 mg tablet)	400 mg once daily for 2 weeks, then 200 mg three times per week afterwards OR 200 mg daily for 8 weeks, then 100 mg daily afterwards
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.

Duration

Guideline Development Group (GDG) 会議では、BPaLM と BPaL レジメンの治療期間のわずかな違いが認識、議論された。それぞれ TB-PRACTECAL 試験と ZeNix 試験で検討されたものであるが、BPaLM レジメンはプログラム治療に導入する間は 6 ヶ月（26 週間）を標準治療期間とすることを、パネルは提唱した。

5. Treatment of drug-resistant TB using 9-month regimens

Table 2.5.1. Overview of 9-month regimens

	Regimen	Duration	Core Drugs (months)	Variable/ Additional Drugs (months)	Key Features
Modified 9-month regimens (4–5 drugs)	9BLMZ	9 months	B, L, M, Z	-	All-oral regimen for fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.
	9BLLfxCZ		B, L, Lfx, Z	C	All-oral regimen for fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.
	9BLLfxDZ		B, L, Lfx, Z	D	All-oral regimen for fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.
9-month regimen (7 drugs)	Ethionamide variation 4–6 B _(6m) -Lfx/ M-C-Z-E-Hh- Eto / 5 Lfx/M-C-Z-E Linezolid variation 4–6 B _(6m) -Lfx/ M-C-Z-E-Hh- L _(2m) / 5 Lfx/M-C-Z-E	9–11 months	B (6), Lfx/M (9–11), Z (9–11), C (9–11), E (9–11), Hh (4–6)	Eto (4–6), L (2)	All-oral regimen for fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB. Ethionamide and linezolid are used for specific durations; duration depends on treatment response at month 4.

B: bedaquiline; C: clofazimine; D: delamanid; E: ethambutol; Eto: ethionamide; Hh: high-dose isoniazid; L: linezolid; Lfx: levofloxacin; M: moxifloxacin; Z: pyrazinamide.

5.1 The 9-month all-oral regimen for MDR/RR-TB

5.1.2 Composition, dosing and duration of the regimen

Ethionamide variation

レジメンは以下のように要約される。

4–6 B_(6m)-Lfx/M-C-Z-E-Hh-Eto / 5 Lfx/M-C-Z-E

Initial phase: 4–6 B_(6m)-Lfx/M-C-Z-E-Hh-Eto

Continuation phase: 5 Lfx/M-C-Z-E

B: bedaquiline; C: clofazimine; D: delamanid; E: ethambutol; Eto: ethionamide; Hh: high-dose isoniazid; L: linezolid; Lfx: levofloxacin; M: moxifloxacin; Z: pyrazinamide.

Linezolid variation

レジメンは以下のように要約される。

4–6 B_(6m)-L_(2m)-Lfx/M-C-Z-E-Hh / 5 Lfx/M-C-Z-E

Initial phase: 4–6 B_(6m)-L_(2m)-Lfx/M-C-Z-E-Hh

Continuation phase: 5 Lfx/M-C-Z-E

B: bedaquiline; C: clofazimine; D: delamanid; E: ethambutol; Eto: ethionamide; Hh: high-dose isoniazid; L: linezolid; Lfx: levofloxacin; M: moxifloxacin; Z: pyrazinamide.

Choice of fluoroquinolone

FQ の選択に関しては、MDR/RR-TB の治療において LVFX 及び MFLX は同等の有効性が示されているため、いずれも 9 ヶ月全経口レジメンで使用可能である。LVFX は服用量が多いが、MFLX は高い QT 間隔延長リスクを伴うため、LVFX が好まれることが多い。9 ヶ月全経口レジメンで治療を受けた患者において、臨床的に有意な重度の QT 間隔延長の発現は比較的まれである。しかしながら、心毒性の他の危険因子を有する個々の患者に適切なレジメンを決定する際には、より短期のレジメンで QT 延長作用を有する他剤（BDQ、CFZ）を併用した場合の相加作用を考慮する必要がある。

5.2 The modified 9-month regimens for MDR/RR-TB

3 つのレジメンはすべて高い有効性を示し、104 週目の治療結果は、BLMZ で患者の 89% (95%CI: 82～94)、BLLfxCZ で 89% (95%CI: 81～94)、BDLLfxZ で 85% (78～91%) で良好な結果であった。修正 9 ヶ月レジメンでは、BLMZ は BLLfxCZ よりも、BLLfxCZ は BDLLfxZ よりも推奨される。WHO-GDG は、有効性、必要な資源、費用対効果、公平性、受容性、実現可能性という 6 つの決定基準のバランスに基づいた 3 レジメンの多角的な比較と共に、全エビデンスの評価及び個別レジメンへの判断に基づき、3 つの推奨レジメンのランキングを作成した。ランキングの根拠は、次のように要約される。

- BLMZはBLLfxCZ及びBDLLfxZよりも好ましい。
 - BLMZは、BLLfxCZとBDLLfxZのいずれと比較しても、健康への影響のバランスの点で好ましいとみられる。
 - BLMZはコストと服薬の負担が最も低く、他のすべての決定基準でも好ましい、あるいは同等とみられた。
 - したがって、BLMZは3レジメンで最も好ましいとみなされた。
- (BLLfxCZ と BDLLfxZ の比較に関する記載は省略)

5.2.2 Composition, dosing and duration of the regimen

Table 2.5.2. The composition of the three modified 9-month regimens

Regimen name	Three-letter drug abbreviations	Composition with full drug names
BLMZ	9Bdq-Lzd-Mfx-PZA	Bedaquiline-linezolid-moxifloxacin-pyrazinamide
BLLfxCZ	9Bdq-Lzd-Lfx-Cfz-PZA	Bedaquiline-linezolid-levofloxacin-clofazimine-pyrazinamide
BDLLfxZ	9Bdq-Dlm-Lzd-Lfx-PZA	Bedaquiline-delamanid-linezolid-levofloxacin-pyrazinamide

6. Treatment of drug-resistant TB using longer regimens

6.2.1 Choice of components for the longer MDR-TB regimens

6.2.2 Medicines used in longer MDR-TB treatment regimens

(注) これら 2 項では、WHO ガイドライン (2025) の推奨内容と同様の記述がなされているので、本項では記載を省略する。

なお、6 ヶ月レジメン及び 9 ヶ月レジメンにおいて、MFLX を含む各薬剤の用法・用量は Annex 4 の “Dosing of medicines used in TB regimens, adults and children” 参照としているので、Annex 4 の MFLX で該当する記載 (A4.2) を、Annex 1. Tuberculosis medicine information sheets の MFLX の項と共に示す。いずれにおいても、成人結核患者における MFLX の推奨用量として、400mg/日が示されている。

Annex 1. Tuberculosis medicine information sheets

Moxifloxacin (M or Mfx)

Moxifloxacin (M or Mfx)

Drug class: fluoroquinolone

Activity against *M. tuberculosis*, mechanism of action and metabolism

Target: Inner *M. tuberculosis* metabolism. A third-generation fluoroquinolone (the other is levofloxacin), which inhibits enzymes that are crucial for bacterial DNA replication. In *M. tuberculosis* it appears that DNA gyrase is the sole topoisomerase targeted.

DNA gyrase is a tetrameric A₂B₂ protein (two A subunits and two B subunits). Inhibiting DNA gyrase (in any subunit) results in blockade of DNA replication, inhibiting cell division and resulting in cell death of replicative and nonreplicative *M. tuberculosis*.

The particular antimycobacterial activity of the third-generation fluoroquinolones depends on their molecule affinity to target enzymes and efflux pumps, and the naturally low permeability of the *M. tuberculosis* cell wall.

Activity: Moxifloxacin is considered both highly bactericidal (it has excellent early bactericidal activity) and highly sterilizing. Based on in vitro data, moxifloxacin anti-TB activity is higher than the other current fluoroquinolones.

Half-life and excretion: The half-life of moxifloxacin is 11.5–15.3 hours. It is mainly metabolized via glucuronide and sulfate conjugation, and 45% is excreted as the unchanged drug in urine and faeces.

Cross-resistance

In general, there is a class effect of cross-resistance among fluoroquinolones in vitro. Data suggest that levofloxacin and moxifloxacin may continue to demonstrate some activity, even against strains that have in vitro resistance to second-generation fluoroquinolones. The pattern of resistance or susceptibility to particular fluoroquinolones depends on specific point mutations, which is the subject of ongoing research.

Dose^a

- **Adults:** 400 mg daily (oral or IV). High dose is 600–800 mg daily, depending on weight band.
- **Children:** See the handbook **Annex 4** for weight bands.
- **Renal failure or dialysis:** No dose adjustment is required. See the handbook **Annex 4** for weight-based dosing in children and adults.

Administration

Oral.

Formulation and preparation

100 mg dispersible tablet (poor palatability; taste-masking studies are ongoing).

400 mg film-coated tablet. Crushing and dissolving film-coated tablets (400 mg) in 10 mL of water may facilitate administration in younger children or those who cannot swallow tablets whole; also, it avoids fractioning solid formulations, although bioavailability of the dissolved, crushed adult tablets is uncertain (dispersible tablets are preferred).

Storage

Should be stored below 30 °C, protected from light. Dispersible tablets should be stored in a dry place.

Oral absorption	Has good oral absorption (90% bioavailable). It should be administered at least 4 hours before or 8 hours after antacids or other medications (e.g. iron, magnesium, calcium, zinc, vitamins and sucralfate), because they may interfere with absorption.
CSF penetration	In general, fluoroquinolones achieve an effective concentration in the brain and meninges. Moxifloxacin has good penetration in animal model studies and humans with TB meningitis, reaching high concentrations in the CSF in the presence and absence of meningeal inflammation. It has been used successfully in TB meningitis.
Special circumstances	Use during pregnancy or breastfeeding: Associated with arthropathy in canine models, there are multiple case reports of fluoroquinolones being used in humans safely during pregnancy and breastfeeding. Use in renal disease: Excretion is unchanged during renal failure; there are no data on the effect of dialysis. Use in hepatic disease: Moxifloxacin is rarely associated with hepatotoxicity, but should be used with caution. No dose adjustment is required for mild-to-moderate liver disease. Marfan syndrome, Ehlers–Danlos syndrome or steroids use: In these situations, there is increased risk of tendon or aorta lesions. Diabetes: Increased risk of hypoglycaemia. Long QT syndrome (in the patient or a family member), hypokalaemia, malnutrition, hypothyroidism in patients aged >60 years or taking multiple QT prolonging drugs: Increased risk of QTc prolongation.
Adverse reactions	Overall tolerance: Generally well tolerated, with a low potential for acute toxicity Common: Diarrhoea, nausea and bloating, and arthralgia. Occasional: QTc interval prolongation (it is considered the most QTc-prolonging of the fluoroquinolones, causing an estimated QTc increase of 10–20 msec). Headache and dizziness. All third-generation fluoroquinolones may cause dysglycaemia. Tendon rupture, especially Achilles tendon. Uncommon: Peripheral neuropathy; mood or behaviour changes; insomnia; disturbances in mental abilities; aortic aneurysm rupture, and aortic dissection in patients with Marfans.
Contraindications	Fluoroquinolone intolerance. Use with caution in situations that may increase QT interval: Patients aged >60 years, heart failure, long QT syndrome, history of TdP, hypokalaemia, untreated hypothyroidism, low BMI, HIV infection, concomitant use of other QT prolonging drugs. Any syncopal event (e.g. fainting) or palpitations should prompt an immediate medical evaluation and ECG. In several retrospective cohort studies on the incidence of QTc prolongation and cardiac events, the increase was modest and no arrhythmias or related deaths were reported, even with co-administration of bedaquiline and delamanid. Discontinue or do not use in the presence of: <ul style="list-style-type: none"> • clinically significant ventricular arrhythmia; • a QTcF interval of >500 msec (confirmed by repeat ECG); or • abnormal electrolyte levels.
Drug interactions	Low potential for drug–drug interactions (the cytochrome P450 system is not involved in metabolism). Concomitant steroid use may increase the risk of tendon rupture. Multivalent cation-containing products (including antacids and metal cations) may decrease absorption. Warfarin: The effect of moxifloxacin may be enhanced. Prothrombin time and INR should be monitored, as should bleeding. Antidiabetic agents: Blood glucose should be carefully monitored. Concomitant use with antiarrhythmics Class IA (e.g. quinidine, ajmaline and disopyramide) and Class III (e.g. amiodarone, dronedarone and sotalol) should be avoided because the proarrhythmic effect may be enhanced.

Food interactions	Can be taken with or without food; food has little effect on absorption. There are no major interactions with milk or dairy products in third-generation fluoroquinolones. Antacids (especially those containing aluminium), mineral supplements (e.g. iron or magnesium) or multivitamins should be taken more than 2 hours before or after of this medication.
Monitoring	Symptomatic monitoring. Ideally, an ECG should be obtained before initiation of treatment, and at least 2, 12 and 24 weeks after starting treatment. Moxifloxacin should be stopped if QTc > 500 msec, and ECGs and potassium should be monitored frequently until the QTc returns to normal. More frequent monitoring is recommended if cardiac conditions, hypothyroidism or electrolyte disturbances are present.
Patient instructions and alerting symptoms	<p>Can be taken with or without food. Antacids (especially those containing aluminium), mineral supplements (e.g. iron or magnesium) or multivitamins should be taken within 2 hours of this medication.</p> <p>Patients should be instructed to inform their health care provider immediately if any of the following occur:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pain, swelling or tearing of a tendon (such as the back of the ankle, elbow), or muscle or joint pain; • severe diarrhoea (watery or bloody); • seizures, epilepsy, change in mood or behaviour; or • low blood sugar symptom (e.g. headache, hunger, sweating, irritability, dizziness, nausea, fast heart rate, or feeling anxious or shaky).

BMI: body mass index; CSF: cerebrospinal fluid; DNA: deoxyribonucleic acid; ECG: electrocardiography; HIV: human immunodeficiency virus; INR: international normalized ratio; IV: intravenous; *M. tuberculosis*: *Mycobacterium tuberculosis*; TB: tuberculosis; TdP: torsade de pointes.

* See the handbook **Annex 4** for revised weight-based dosing.

Annex 4. Dosing of medicines used in TB regimens, adults and children

A4.1. Dosages of anti-TB medicines by weight band for treatment of DS-TB

Medicine	Weight-based dose	Formulation (mg)	Formulation type	25 to <30 kg tablets	30 to <35 kg tablets	35 to <50 kg tablets	50 to <65 kg tablets	65 kg + tablets
FDC (HR)		75/150	FDC	2	3	4	4	5
FDC (HRE)		75/150/275	FDC	2	3	4	4	5
FDC (HRZE)		75/150/400/275	FDC	2	3	4	4	5
Isoniazid (H)	4–6 mg/kg	300	Loose	0.5	1	1	1	1.25
Rifampicin (R)	8–12 mg/kg	300	Loose	1	1.5	2	2	2.5
Ethambutol (E)	15–25 mg/kg	400	Loose	1.5	2	3	3	4
Pyrazinamide (Z)	20–30 mg/kg	400	Loose	2	3	4	4	5
Pyrazinamide (Z)	20–30 mg/kg	500	Loose	1.5	2.5	3	3	4
Rifapentine (P)	Fixed	150	Loose			8	8	8
Rifapentine (P)	Fixed	300	Loose			4	4	4
Moxifloxacin (M)	Fixed	400	Loose			1	1	1
Adult FDCs (mg)								
	H	R	Z	E				
FDC (HRZE)	75	150	400	275				
FDC (HRE)	75	150		275				
FDC (HR)	75	150						

DS-TB: drug-susceptible TB; FDC: fixed-dose combination; TB: tuberculosis

A4.2. Weight-based dosing of medicines used in multidrug-resistant TB regimens, adults and children^a

Group A medicines	Formulation (tablets, diluted in 10 mL of water, as applicable)	3–<5 kg	5–<7 kg	7–<10 kg	10–<16 kg	16–<24 kg	24–<30 kg	30–<36 kg	36–<46 kg	46–<56 kg	56–<70 kg	≥70 kg	Comments
Levofloxacin (Lfx)	100 mg dt (10 mg/mL)	5 mL (0.5 dt)	1	1.5	2	3							–
	250 mg tab (25 mg/mL)	2 mL ^b	5 mL (0.5 tab) ^b		1	1.5	2	3		4			
	500 mg tab						1	1.5		2			
	750 mg tab							1		1.5			
Moxifloxacin (M or Mfx)	100 mg dt (10 mg/mL)	4 mL	8 mL	1.5	2	3	4						–
	400 mg tab (40 mg/mL)	1 mL ^b	2 mL ^b	3 mL ^b	5 mL (0.5 tab) ^b	7.5 mL			1				
	Standard dose												
	400 mg tab high dose ^c						1 or 1.5	1.5	1.5 or 2	2			

^b Dissolving of crushed adult tablets or capsule content in 10 mL of water is required for administering this dose. The number of mL in the table reflects the dose to provide. This avoids fractioning solid formulations, although bioavailability of the dissolved, crushed adult tablets is uncertain (use of dispersible tablets is preferred).

<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 29)
「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 30)
「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 31)
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) とクラブリ
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 BPAL 6 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。

WHO ガイドラインは 2025 年に改訂されており、DR-TB 治療における MFLX 使
用を含む推奨事項として、BPALM レジメン (BDQ、プレトマニド、LZD 及び MFLX

の6ヵ月投与)、BDQの6ヵ月投与を含む9ヵ月全経口レジメン〔LVFX又はMFLXのいずれか、TH (LZDに置き換え可能)、EB、高用量INH、PZA及びCFZを初期4ヵ月、その後にLVFX又はMFLXのいずれか、CFZ、EB及びPZAを継続投与〕やBLMZレジメン(BDQ、LZD、MFLX及びPZA)が示されている。また、MDR/RR-TBの長期レジメン(15～17ヵ月又は18～20ヵ月)において、LVFX又はMFLXを必ず含めるべき薬剤(Group A)に分類している。2022年版で推奨療法に含められた6ヵ月のBPaLMレジメンに続き、2025年版では9ヵ月のBLMZレジメンが推奨療法として新たに追加されている。

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。

なお、国外ガイドラインの推奨内容は英原文のまま記載した。

- 1) WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment and care (2025)
〔WHOガイドライン(企業文献2)〕

DR-TB治療(Chapter 2)の推奨内容の一覧を示し、留意事項(remark)及び根拠論文を以下に示す(MFLX関連事項は赤字で表示)。

Chapter 2: Drug-resistant TB treatment

Table B. List of recommendations in the 2025 edition, where (a) is a new recommendation based on review of the new evidence and (b) is a reprinted recommendation where no new evidence was available or searched for the review

1. Treatment of drug-resistant TB using 6-month regimens

1.1 The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BPaLM) regimen for MDR/RR-TB and pre-XDR-TB (b)

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

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

1.2 The 6-month bedaquiline, delamanid, linezolid, levofloxacin and clofazimine (BDLLfC) regimen (a)

WHO suggests the use of a 6-month treatment regimen composed of bedaquiline, delamanid, linezolid (600 mg), levofloxacin, and clofazimine (BDLLfC) in MDR/RR-TB patients with or without fluoroquinolone resistance.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

2. Treatment of drug-resistant TB using 9-month regimens

2.1 The 9-month all-oral regimen for MDR/RR-TB (b)

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)

2.2 The modified 9-month all-oral regimens for MDR/RR-TB (a)

WHO suggests using the 9-month all-oral regimens (BLMZ, BLLfCZ and BDLLfCZ) over currently recommended longer (>18 months) regimens in patients with MDR/RR-TB and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded. Amongst these regimens, using BLMZ is suggested over using BLLfCZ, and BLLfCZ is suggested over BDLLfCZ.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

2.3 WHO suggests against using 9-month DCLLfxZ or DCMZ regimens compared with currently recommended longer (>18 months) regimens in patients with fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

3. Treatment of drug-resistant TB using longer regimens (b)

3.1 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)

3.2 Kanamycin and capreomycin are not to be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

3.3 Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.

(Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

3.4 Bedaquiline should be included in longer multidrug-resistant TB (MDR-TB) regimens for patients aged 18 years or more.

(Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

Bedaquiline may also be included in longer MDR-TB regimens for patients aged 6–17 years.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

In children with MDR/RR-TB aged below 6 years, an all-oral treatment regimen containing bedaquiline may be used.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

3.5 Linezolid should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.

(Strong recommendation, moderate certainty of evidence)

3.6 Clofazimine and cycloserine or terizidone may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

3.7 Ethambutol may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.

(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

- 3.8 Delamanid** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 3 years or more on longer regimens.
(Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)
In children with MDR/RR-TB aged below 3 years **delamanid** may be used as part of longer regimens.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 3.9 Pyrazinamide** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 3.10 Imipenem–cilastatin or meropenem** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)²⁰
- 3.11 Amikacin** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients aged 18 years or more on longer regimens when susceptibility has been demonstrated and adequate measures to monitor for adverse reactions can be ensured. If amikacin is not available, streptomycin may replace amikacin under the same conditions.
(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect)
- 3.12 Ethionamide or prothionamide** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used, or if better options to compose a regimen are not possible.
(Conditional recommendation against use, very low certainty of evidence)
- 3.13 P-aminosalicylic acid** may be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens only if bedaquiline, linezolid, clofazimine or delamanid are not used, or if better options to compose a regimen are not possible.
(Conditional recommendation against use, very low certainty of evidence)
- 3.14 Clavulanic acid** should not be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.
(Strong recommendation against use, low certainty of evidence)²⁰
- 3.15** In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a **total treatment duration of 18–20 months** is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 3.16** In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a **treatment duration of 15–17 months after culture conversion** is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 3.17** In MDR/RR-TB patients on longer regimens containing amikacin or streptomycin, an **intensive phase of 6–7 months** is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 4. Regimen for rifampicin-susceptible and isoniazid-resistant TB (b)**
- 4.1** In patients with confirmed rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis, treatment with rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin is recommended for a duration of 6 months.
(Conditional recommendation, very low certainty in the estimates of effect)
- 4.2** In patients with confirmed rifampicin-susceptible, isoniazid-resistant tuberculosis, it is not recommended to add streptomycin or other injectable agents to the treatment regimen.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
- 5. Monitoring patient response to MDR/RR-TB treatment using culture (b)**
- 5.1** In multidrug- or rifampicin-resistant tuberculosis (MDR/RR-TB) patients on longer regimens, the performance of sputum culture in addition to sputum smear microscopy is recommended to monitor treatment response. It is desirable for sputum culture to be repeated at monthly intervals.
(Strong recommendation, moderate certainty in the estimates of test accuracy)
- 6. Starting ART in patients on MDR/RR-TB regimens (b)**
- 6.1** Antiretroviral therapy is recommended for all patients with HIV and drug-resistant tuberculosis requiring second-line antituberculosis drugs, irrespective of CD4 cell count, as early as possible (within the first 8 weeks) following initiation of antituberculosis treatment.
(Strong recommendation, very low certainty of evidence)

7. Surgery for patients on MDR/RR-TB treatment (b)

- 7.1** In patients with rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB) or multidrug-resistant TB (MDR-TB), elective partial lung resection (lobectomy or wedge resection) may be used alongside a recommended MDR-TB regimen.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

8. Hepatitis C virus (HCV) and MDR/RR-TB treatment co-administration (a)

- 8.1** In patients with MDR/RR-TB and HCV co-infection, the WHO suggests the co-administration of HCV and TB treatment over delaying HCV treatment until after treatment of MDR/RR-TB is completed.
(Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

<Recommendations>

1. Treatment of drug-resistant TB using 6-month regimens

Recommendation 1.1 The 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin (BP_aLM) regimen

No	Recommendations
1.1	<u>WHO suggests the use of a 6-month treatment regimen composed of bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg) and moxifloxacin (BP_aLM) rather than the 9-month or longer (18-month) regimens in MDR/RR-TB patients.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Remarks

- Drug susceptibility testing (DST) for fluoroquinolones is strongly encouraged in people with MDR/RR-TB, and although it should not delay initiation of the BP_aLM, 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, BP_aLM without moxifloxacin would be initiated or continued.
- This recommendation applies to the following:
 - People with MDR/RR-TB or with MDR/RR-TB and resistance to fluoroquinolones (pre-XDR-TB).
 - People with confirmed pulmonary TB and all forms of extrapulmonary TB except for TB involving the CNS, osteoarticular or disseminated forms of TB with multiorgan involvement.
 - Adults and adolescents aged 14 years and older.
 - All people regardless of HIV status.
 - 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.
- This recommendation does not apply to pregnant and breastfeeding women owing to limited evidence on the safety of pretomanid.
- The recommended dose of linezolid is 600 mg once daily, both for the BP_aLM and the BP_aL regimen.

Table 1.3 PICO questions and decisions of the GDG panel (BPaLM 関連記載のみを表示)

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Sub-PICO	Recommendation
6	Should a 6-month regimen using bedaquiline, pretomanid and linezolid with or without addition of moxifloxacin (BPaLM) or clofazimine be used in patients with pulmonary MDR/RR-TB (with or without fluoroquinolone resistance)?	MDR/RR-TB or pre-XDR-TB	BPaLM	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL] ^c	6.1	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL] ^c	6.2	Conditional for the intervention
			BPaLM	BPaLC [TB-PRACTECAL] ^c	6.3	Conditional for the intervention
			BPaLC	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL] ^c	6.4	Conditional for the intervention
			BPaLC	BPaL (600 mg then 300 mg) [TB-PRACTECAL] ^c	6.5	Conditional against the intervention
			BPaL (600 mg then 300 mg)	Mix of 9-month and longer regimens [TB-PRACTECAL] ^c	6.6	Conditional for the intervention

BPaL: bedaquiline, pretomanid and linezolid; BPaLC: bedaquiline, pretomanid, linezolid and clofazimine; BPaLM: bedaquiline, pretomanid, linezolid and moxifloxacin; Eto: ethionamide; FQ-res: fluoroquinolone resistant; FQ-susc: fluoroquinolone susceptible; GDG: Guideline Development Group; IPD: individual patient data; Lzd: linezolid; MDR/RR-TB: multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB; PICO: population, intervention, comparator and outcome; TB: tuberculosis; pre-XDR-TB: pre-extensively drug-resistant TB.

根拠エビデンス：TB-PRACTECAL 試験（推奨の根拠に当該臨床試験のデータが記載されているが、引用文献としては表示されていない。）

2. Treatment of drug-resistant TB using 9-month regimens

Recommendation 2.1 The 9-month all-oral regimen for MDR/RR-TB

No	Recommendations
2.1	<u>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.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Remarks

- 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).
- A 9-month regimen with linezolid instead of ethionamide may be used in pregnant women, unlike the regimen with ethionamide.
- This recommendation applies to:
 - people with MDR/RR-TB and without resistance to fluoroquinolones;
 - patients without extensive TB disease and without severe extrapulmonary TB
 - 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;
 - all people regardless of HIV status;
 - 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).

Table 2.1. PICO questions and decisions of the GDG panel

#	PICO	Population	Intervention	Comparator [data source]	Comparison #	Decision
2-2019	In MDR/RR-TB patients, does an all-oral treatment regimen lasting 9–12 months and including bedaquiline safely improve outcomes when compared with other regimens conforming to WHO guidelines?	MDR/RR-TB	9-month regimen with ethionamide	9-month regimen with injectables; or longer regimens	1	Conditional for intervention
1-2022	Should a shorter all-oral regimen (less than 12 months) containing at least three Group A medicines be used in patients with MDR/RR-TB and fluoroquinolone resistance excluded?	MDR/RR-TB	9-month regimen with linezolid	9-month regimen with ethionamide	1.1	Conditional for either intervention or comparator
				Longer regimens	1.2	Conditional for either intervention or comparator

GDG: Guideline Development Group; MDR/RR-TB: multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB; PICO: population, intervention, comparator and outcome; TB: tuberculosis; WHO: World Health Organization.

根拠エビデンス：南アフリカの観察研究（Ndjeka N et al., Lancet Infect Dis. 2022;22:1042–1051）（企業文献 5）

Recommendations 2.2 and 2.3 The modified 9-month all-oral regimens for MDR/RR-TB

No	Recommendations (NEW)
2.2	<u>WHO suggests using the 9-month all-oral regimens (BLMZ, BLLfxCZ and BDLLfxZ) over currently recommended longer (>18 months) regimens in patients with MDR/RR-TB and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded. Among these regimens, using BLMZ is suggested over using BLLfxCZ, and BLLfxCZ is suggested over BDLLfxZ.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
2.3	<u>WHO suggests against using 9-month DCLLfxZ or DCMZ regimens compared with currently recommended longer (>18 months) regimens in patients with fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Remarks

- The recommended modified 9-month all-oral regimens comprise bedaquiline, linezolid and pyrazinamide in different combinations with levofloxacin/moxifloxacin, clofazimine and delamanid.
- This recommendation applies to the following:
 - People with MDR/RR-TB and in whom resistance to fluoroquinolones has been excluded.
 - People with diagnosed pulmonary TB, including children, adolescents, people living with HIV (PLHIV), and pregnant and breastfeeding women.
 - People with extensive TB disease and all forms of extrapulmonary TB except for TB involving the CNS, osteoarticular TB or disseminated forms of TB with multiorgan involvement.
 - People with MDR/RR-TB and less than 1 month of previous exposure to any of the component medicines of the regimen (apart from pyrazinamide and fluoroquinolones). When exposure is greater than 1 month, these patients may still receive one of the regimens if resistance to the specific medicines with such exposure has been ruled out.
 - Children and adolescents who do not have bacteriological confirmation of TB or resistance patterns but 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).

Table 2.3. Sub-PICO questions to PICO 2

Sub-PICO	PICO	Population	Intervention	Comparator	Recommendation direction
2.1	Should a 9-month regimen using bedaquiline, linezolid, moxifloxacin and pyrazinamide (9BLMZ) versus currently recommended longer WHO regimens be used in patients with pulmonary RR-TB (without FQ resistance)?	MDR/RR-TB	9BLMZ	Currently WHO-recommended longer regimens	Conditional for the intervention
2.2	Should a 9-month regimen using bedaquiline, clofazimine, linezolid, levofloxacin and pyrazinamide (9BDLLfCZ) versus currently recommended longer WHO regimens be used in patients with pulmonary RR-TB (without FQ resistance)?	MDR/RR-TB	9BDLLfCZ	Currently WHO-recommended longer regimens	Conditional for the intervention
2.3	Should a 9-month regimen using bedaquiline, delamanid, linezolid, levofloxacin and pyrazinamide (9BDLLfZ) versus currently recommended longer WHO regimens be used in patients with pulmonary RR-TB (without FQ resistance)?	MDR/RR-TB	9BDLLfZ	Currently WHO-recommended longer regimens	Conditional for the intervention
2.4	Should a 9-month regimen using delamanid, doxifazimine, linezolid, levofloxacin and pyrazinamide (9DCLLfZ) versus currently recommended longer WHO regimens be used in patients with pulmonary RR-TB (without FQ resistance)?	MDR/RR-TB	9DCLLfZ	Currently WHO-recommended longer regimens	Conditional against the intervention
2.5	Should a 9-month regimen using delamanid, doxifazimine, moxifloxacin and pyrazinamide (9DCMZ) versus currently recommended longer WHO regimens be used in patients with pulmonary RR-TB (without FQ resistance)?	MDR/RR-TB	9DCMZ	Currently WHO-recommended longer regimens	Conditional against the intervention

FQ: fluoroquinolone; MDR/RR-TB: multidrug-resistant or rifampicin-resistant TB; PICO: population, intervention, comparator and outcome; RR-TB: rifampicin-resistant TB; TB: tuberculosis; WHO: World Health Organization.

根拠エビデンス (PICO 2.1~2.5) : EndTB 試験、Guglielmetti L et al., N Engl J Med 2025;392:468-482 (要望書文献 10)

2. Treatment of drug-resistant TB using longer regimens

Recommendations 3.1-3.17 Longer regimen (3.1、3.3、3.15 及び 3.16 を抜粋)

No	Recommendations
3.1	<u>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.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
3.3	<u>Levofloxacin or moxifloxacin should be included in the treatment of MDR/RR-TB patients on longer regimens.</u> (Strong recommendation, moderate certainty of evidence)
3.15	<u>In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a total treatment duration of 18–20 months is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)
3.16	<u>In MDR/RR-TB patients on longer regimens, a treatment duration of 15–17 months after culture conversion is suggested for most patients; the duration may be modified according to the patient's response to therapy.</u> (Conditional recommendation, very low certainty of evidence)

Table 3.1 gives details of the grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens; the groups are summarized here for clarity:

- Group A = levofloxacin or moxifloxacin, bedaquiline and linezolid;
- Group B = clofazimine, and cycloserine or terizidone; and
- Group C = ethambutol, delamanid, pyrazinamide, imipenem–cilastatin or meropenem, amikacin (or streptomycin), ethionamide or prothionamide, and p-aminosalicylic acid.

Table 3.1. Grouping of medicines recommended for use in longer MDR-TB regimens^a

Groups and steps	Medicine	Abbreviation
Group A: Include all three medicines	Levofloxacin or moxifloxacin	Lfx Mfx
	Bedaquiline ^{b,c}	Bdq
	Linezolid ^d	Lzd
Group B: Add one or both medicines	Clofazimine	Cfz
	Cycloserine or terizidone	Cs Trd
Group C: 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 or meropenem ^g	Ipm–Cln Mpm
	Amikacin (or streptomycin) ^h	Am (S)
	Ethionamide or prothionamide ⁱ	Eto Pto
	P-aminosalicylic acid ^j	PAS

DST: drug susceptibility testing; ECG: electrocardiogram; GDG: Guideline Development Group; IPD: individual patient data; LRA: line probe assay; MDR-TB: multidrug-resistant TB; TB: tuberculosis.

^a This table is intended to guide the design of individualized, longer MDR-TB regimens (the composition of the recommended shorter MDR-TB regimen is largely standardized; see **Treatment of drug-resistant TB using 9-month regimens**). Medicines in Group C are ranked by decreasing order of usual preference for use, subject to other considerations. The 2018 IPD meta-analysis for longer regimens included no patients on thioacetazone and too few patients on gatifloxacin and high-dose isoniazid for a meaningful analysis. No recommendation on perchlorazone, interferon gamma or sutezolid was possible owing to the absence of final patient treatment outcome data from appropriate studies (see Annex 6).

^b Bedaquiline is usually administered at 400 mg orally once daily for the first 2 weeks, followed by 200 mg orally three times per week for 22 weeks (total duration of 24 weeks). As a result of multiple reviews as new data have gradually become available, the use of bedaquiline is no longer restricted by the age of the patient. Evidence on the safety and effectiveness of bedaquiline use beyond 6 months was insufficient for review in 2018. Therefore, the use of bedaquiline beyond 6 months was implemented following best practices in “off-label” use (79). New evidence on the safety profile of bedaquiline use beyond 6 months was available to the GDG 2019, but the GDG was not able to assess the impact of prolonged bedaquiline use on efficacy, owing to the limited evidence and potential residual confounding in the data. However, the evidence supports the safe use of bedaquiline beyond 6 months in patients who receive appropriate schedules of baseline and follow-up monitoring. The use of bedaquiline beyond 6 months remains as off-label use and, in this regard, best practices in off-label use still apply.

^c Evidence on the concurrent use of bedaquiline and delamanid was insufficient for review in 2018. In 2019, new evidence on the concurrent use of bedaquiline and delamanid was made available to the GDG. Regarding safety, the GDG concluded that the data suggest no additional safety concerns regarding concurrent use of bedaquiline and delamanid. Both medicines may be used concurrently in patients who have limited other treatment options available to them, provided that sufficient monitoring (including baseline and follow-up ECG and electrolyte monitoring) is in place. The data on the effectiveness of concurrent use of bedaquiline and delamanid were reviewed by the GDG; however, owing to the limited evidence and potential residual confounding in the data, the GDG was unable to proceed with a recommendation on effectiveness.

根拠エビデンス : IPD メタアナリシス、Ahuja SD et al., PLoS Med 2012;9:e1001300 (企業文献 6)、Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献 3) 及び Harausz EP et al., PLoS Med. 2018;15(7):e1002591 (小児を対象とした研究であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

この分類については、“Remarks” として以下の説明が付されており、FQ は「治療不成功又は再発」/「治療成功」及び「死亡」/「治療成功」の相対リスク、及び SAE の発現割合の観点で良好な薬剤であることが示されている。(次頁の表)

- Group A = fluoroquinolones (levofloxacin and moxifloxacin), bedaquiline and linezolid were considered highly effective and strongly recommended for inclusion in all regimens unless contraindicated
- Group B = clofazimine and cycloserine or terizidone were conditionally recommended as agents of second choice
- Group C = included all other medicines that can be used when a regimen cannot be composed with Group A or Group B agents. The medicines in Group C are ranked by the relative balance of benefit to harm usually expected of each

Table 3.2. Relative risk for treatment failure or relapse, and death (versus treatment success), 2018 IPD meta-analysis for longer MDR-TB regimens and delamanid Trial 213 (intent-to-treat population)^a

Medicine		Treatment failure or relapse versus treatment success		Death versus treatment success	
		Number treated	Adjusted odds ratio (95% CI)	Number treated	Adjusted odds ratio (95% CI)
A	Levofloxacin or moxifloxacin	3143	0.3 (0.1–0.5)	3551	0.2 (0.1–0.3)
	Bedaquiline	1391	0.3 (0.2–0.4)	1480	0.2 (0.2–0.3)
	Linezolid	1216	0.3 (0.2–0.5)	1286	0.3 (0.2–0.3)
B	Clofazimine	991	0.3 (0.2–0.5)	1096	0.4 (0.3–0.6)
	Cycloserine or terizidone	5483	0.6 (0.4–0.9)	6160	0.6 (0.5–0.8)
C	Ethambutol	1163	0.4 (0.1–1.0)	1245	0.5 (0.1–1.7)
	Delamanid	289	1.1 (0.4–2.8) ^b	290	1.2 (0.5–3.0) ^b
	Pyrazinamide	1248	2.7 (0.7–10.9)	1272	1.2 (0.1–15.7)
	Imipenem–cilastatin or meropenem	206	0.4 (0.2–0.7)	204	0.2 (0.1–0.5)
	Amikacin	635	0.3 (0.1–0.8)	727	0.7 (0.4–1.2)
	Streptomycin	226	0.5 (0.1–2.1)	238	0.1 (0.0–0.4)
	Ethionamide or prothionamide	2582	1.6 (0.5–5.5)	2750	2.0 (0.8–5.3)
	<i>P</i> -aminosalicylic acid	1564	3.1 (1.1–8.9)	1609	1.0 (0.6–1.6)
Other medicines	Kanamycin	2946	1.9 (1.0–3.4)	3269	1.1 (0.5–2.1)
	Capreomycin	777	2.0 (1.1–3.5)	826	1.4 (0.7–2.8)
	Amoxicillin–clavulanic acid	492	1.7 (1.0–3.0)	534	2.2 (1.3–3.6)

CI: confidence limits; GDG: Guideline Development Group; IPD: individual patient data; MDR-TB: multidrug-resistant tuberculosis.

^a See also text, **Table 3.3** and **Annex 5** and **Annex 6** for more detail on how the estimates were derived and the additional factors considered by the GDG when reclassifying medicines for use in longer MDR-TB regimens, as shown in **Table 3.1**.

^b The values are the unadjusted risk ratios, as defined by the study investigators of Trial 213 by month 24.

Table 3.3. Serious AEs in patients on longer MDR-TB regimens^a

Medicine	Absolute risk of serious AE	
	Median (%)	95% credible interval
Bedaquiline	2.4	[0.7, 7.6]
Moxifloxacin	2.9	[1.4, 5.6]
Amoxicillin–clavulanic acid	3.0	[1.5, 5.8]
Clofazimine	3.6	[1.3, 8.6]
Ethambutol	4.0	[2.4, 6.8]
Levofloxacin	4.1	[1.9, 8.8]
Streptomycin	4.5	[2.3, 8.8]
Cycloserine or terizidone	7.8	[5.8, 10.9]
Capreomycin	8.4	[5.7, 12.2]
Pyrazinamide	8.8	[5.6, 13.2]
Ethionamide or prothionamide	9.5	[6.5, 14.5]
Amikacin	10.3	[6.6, 17.0]
Kanamycin	10.8	[7.2, 16.1]
<i>P</i> -aminosalicylic acid	14.3	[10.1, 20.7]
Thioacetazone	14.6	[4.9, 37.6]
Linezolid	17.2	[10.1, 27.0]

GDG: Guideline Development Group; IPD: individual patient data; MDR-TB: multidrug-resistant TB; TB: tuberculosis.

^a From an “arm-based network” meta-analysis of a patient subset from the 2016 IPD for which AEs resulting in permanent discontinuation of a TB medicine (27 studies) or classified as Grade 3–5 (three studies) were reported. There are slight differences between the final estimates cited in the resultant publication (80) and the values derived at the time of the GDG and shown in this table, because an expanded dataset was used in the publication; however, the slight differences have no impact on the conclusions drawn on the use of these medicines. There were insufficient records on delamanid, imipenem–cilastatin and meropenem to estimate risks. Agents that are not in Groups A, B or C are italicized.

上記のほか、“Chapter 1 Drug-susceptible TB treatment”に DS-TB に対する 4 カ月レジメンの一つとして、リファペンチン (RPT)、MFLX、INH 及び PZA が推奨されている。

<Recommendations>

2. Treatment of drug-susceptible TB using 4-month regimens

Recommendation 2.1

No	Recommendations
2.1	People aged 12 years or older with drug-susceptible pulmonary TB, may receive a 4-month regimen of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin and pyrazinamide ^(Note) (Conditional recommendation, moderate certainty of evidence)

(Note) Two months of isoniazid, rifapentine, moxifloxacin, and pyrazinamide, followed by two months of isoniazid, rifapentine, and moxifloxacin

根拠エビデンス : 試験 31/A5349、Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1708
(DS-TB における研究であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

- 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).

<関連する PICO question>

PICO Question 1: Should patients with MDR-TB be prescribed five effective drugs versus more or fewer agents during the intensive and continuation phases of treatment?

Recommendation 1a: We suggest using at least five drugs in the intensive phase of treatment of MDR-TB (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

Recommendation 1b: We suggest using at least four drugs in the continuation phase of treatment of MDR-TB (conditional recommendation, very low certainty of evidence)

PICO Question 2: Should patients with MDR-TB undergoing intensive-phase treatment be treated for ≥6 months after culture conversion or <6 months after

culture conversion?

Recommendation 2: In patients with MDR-TB, we suggest an intensive-phase duration of treatment of between 5 and 7 months after culture conversion (conditional recommendation, very low certainty of evidence).

PICO Question 3: Should patients with MDR-TB undergoing continuation-phase treatment be treated for >18 months after culture conversion or <18 months after culture conversion?

Recommendation 3a: In patients with MDR-TB, we suggest a total treatment duration of between 15 and 21 months after culture conversion (conditional recommendations, very low certainty in the evidence).

Recommendation 3b: In patients with pre-XDR-TB and XDR-TB, we suggest a total treatment duration of between 15 and 24 months after culture conversion (conditional recommendations, very low certainty in the evidence).

根拠エビデンス : Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献 3)

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).

A summary of recommendations on drugs, the certainty in the evidence, and the relative risks of success and death is provided in Figure 1.

<関連する PICO question>

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.

根拠エビデンス : Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献 3)

Drug / Drug Class	Recommendation		Certainty in the evidence	Relative (95% CI) Death	Relative (95% CI) Success
	FOR	AGAINST			
Bedaquiline	Strong		Very Low	aOR 0.4 (0.3 to 0.5)	aOR 2.0 (1.4 to 2.9)
Fluoroquinolone: Moxifloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)	aOR 3.8 (2.8 to 5.2)
Fluoroquinolone: Levofloxacin	Strong		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.7)	aOR 4.2 (3.3 to 5.4)
Linezolid	Conditional		Very Low	aOR 0.3 (0.2 to 0.3)	aOR 3.4 (2.6 to 4.5)
Clofazimine	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.0)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Cycloserine	Conditional		Very Low	aOR 0.6 (0.5 to 0.6)	aOR 1.5 (1.4 to 1.7)
Injectables: Amikacin	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.8 to 1.2)	aOR 2.0 (1.5 to 2.6)
Injectables: Streptomycin	Conditional		Very Low	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)	aOR 1.5 (1.1 to 2.1)
Ethambutol	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.9 to 1.2)	aOR 0.9 (0.7 to 1.1)
Pyrazinamide	Conditional		Very Low	aOR 0.7 (0.6 to 0.8)	aOR 0.7 (0.5 to 0.9)
Injectables: Carbapenems w/ clavulanic acid	Conditional		Very Low	aOR 1.0 (0.5 to 1.7)	aOR 4.0 (1.7 to 9.1)
Delamanid	Concur with WHO conditional recommendation				
Ethionamide Prothionamide		Conditional	Very Low	aOR 0.9 (0.8 to 1.0)	aOR 0.8 (0.7 to 0.9)
Injectables: Kanamycin		Conditional	Very Low	aOR 1.1 (0.9 to 1.2)	aOR 0.5 (0.4 to 0.6)
P-Aminosalicylic Acid		Conditional	Very Low	aOR 1.2 (1.1 to 1.4)	aOR 0.8 (0.7 to 1.0)
Injectables: Capreomycin		Conditional	Very Low	aOR 1.4 (1.1 to 1.7)	aOR 0.8 (0.6 to 1.1)
Macrolides: Azithromycin Clarithromycin		Strong	Very Low	aOR 1.6 (1.2 to 2.0)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)
Amoxicillin- clavulanate		Strong	Very Low	aOR 1.7 (1.3 to 2.1)	aOR 0.6 (0.5 to 0.8)

Figure 1. Summary of recommendations on drugs for use in a treatment regimen for patients with multidrug-resistant tuberculosis, including strength of recommendation, certainty in the evidence, and relative effects on death and treatment success. Additional details and other outcomes of interest are provided in the section on Drugs and Drug Classes, and in Appendix B: Evidence Profiles in the online supplement. Success is defined as end of treatment cure or treatment completion. aOR = adjusted odds ratio; CI = confidence interval; WHO = World Health Organization.

For the use of the WHO-recommended standardized shorter-course 9- to 12-month regimen for MDR-TB:

20. The shorter-course regimen is standardized with the use of kanamycin (which the committee recommends against using) and includes drugs for which there is documented or high likelihood of resistance (e.g., isoniazid, ethionamide, pyrazinamide). Although the STREAM (Standard Treatment Regimen of Anti-Tuberculosis Drugs for Patients with MDR-TB) Stage 1 randomized trial found the shorter-course regimen to be noninferior to longer injectable-containing regimens with

respect to the primary efficacy outcome (Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213), the guideline committee cannot make a recommendation either for or against this standardized shorter-course regimen, compared with longer individualized all-oral regimens that can be composed in accordance with the recommendations in this practice guideline. We make a research recommendation for the conduct of randomized clinical trials evaluating the efficacy, safety, and tolerability of modified shorter-course regimens that include newer oral agents, exclude injectables, and include drugs for which susceptibility is documented or highly likely.

<関連する PICO question>

PICO Question 18: Shorter-course, standardized regimen: In patients with MDR-TB, does treatment with a standardized MDR-TB regimen for ≤12 months lead to better outcomes than treatment with an MDR-TB regimen for 18–24 months?

Recommendation 18: The shorter-course regimen is standardized with the use of kanamycin (which the committee recommends against using) and includes drugs for which there is documented or high likelihood of resistance (e.g., isoniazid, ethionamide, pyrazinamide). Although the STREAM Stage 1 randomized trial found the shorter-course regimen to be noninferior to longer injectable-containing regimens with respect to the primary efficacy outcome (Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213), the guideline committee cannot make a recommendation either for or against this standardized shorter-course regimen, compared with longer individualized all-oral regimens that can be composed in accordance with the recommendations in this practice guideline. We make a research recommendation for the conduct of randomized clinical trials evaluating the efficacy, safety, and tolerability of modified shorter-course regimens that include newer oral agents, exclude injectables, and include drugs for which susceptibility is documented or highly likely.

根拠エビデンス : STREAM 試験、Nunn AJ et al., N Engl J Med 2019;380:1201-1213 (要望書文献 11)

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).

<関連する PICO question>

PICO Question 20—Treatment of isoniazid-resistant TB: PICO Question 20a: Should patients with isoniazid-resistant TB be treated with a regimen composed of a fluoroquinolone, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months compared with rifampin, ethambutol, and pyrazinamide (without a fluoroquinolone) for 6 months?

PICO Question 20b: Should patients with isoniazid-resistant TB be treated with a regimen composed of fluoroquinolone, rifampin, and ethambutol for 6 months and pyrazinamide for the first 2 months compared with a regimen composed of a fluoroquinolone, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide for 6 months?

Recommendation 20a: 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).

Recommendation 20b: 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)

根拠エビデンス : Fregonese F et al., Lancet Respir Med 2018;6:265-275 (INH-R TB の治療レジメンの論文であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

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.

<関連する PICO question>

PICO Question 21: Treatment of Contacts Exposed to MDR-TB: Should contacts exposed to an infectious patient with MDR-TB be offered LTBI treatment versus followed with observation alone?

Recommendation 21: For contacts with presumed MDR LTBI due to exposure to an infectious patient with MDR-TB, we suggest offering treatment for LTBI (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.

根拠エビデンス : Marks SM et al., Clin Infect Dis 2017;64:1670-1677

(予防的使用の研究であり、MFLX と LVFX の使用割合も明らかでないため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

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 3)

Summary of Recommendations

Treatment of rifampin-resistant, fluoroquinolone-susceptible TB with a 6-month bedaquiline, pretomanid, and 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). See Table 1 for dosing details (Table 1 Q4)

根拠エビデンス : TB-PRACTECAL 試験、Nyang'wa BT et al., N Engl J Med. 2022;387:2331-2343 (要望書文献 7)

Treatment of rifampin-resistant, fluoroquinolone-resistant TB with a 6-month bedaquiline, pretomanid, linezolid (BPaL) 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 pulmonary TB, is a 6-month BPaL regimen as efficacious and safe as the current 15-month or longer drug-resistant TB regimens composed according to current ATS/CDC/ERS/IDSA drug-resistant (DR)-TB treatment guidelines?

Recommendation: In adolescents aged 14 and older and adults with rifampin-resistant pulmonary TB with resistance or patient intolerance to fluoroquinolones, who either have had no previous exposure to bedaquiline and linezolid or have been exposed for less than 1 month, we recommend the use of the 6-month treatment BPaL regimen, rather than more than 15-month regimens (strong recommendation, very low certainty of evidence). See Table 1 for dosing details (Table 1 Q3)

根拠エビデンス : TB-PRACTECAL 試験、Nyang'wa BT et al., N Engl J Med. 2022;387:2331-2343 (要望書文献 7)、ZeNix 試験、Conradie F et al., N Engl J Med 2022;387:810-823 (MFLX を含まない BPaL レジメンの論文であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

上記のほか、DS-TB に対する 4 ヶ月レジメンの一つとして、リファペンチン (RPT)、MFLX、INH 及び PZA が推奨されている。

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). See Table 1 for dosing details. (Table 1 Q1)

根拠エビデンス：試験 31/A5349、Dorman SE et al., N Engl J Med 2021;384:1705-1708 (DS-TB における研究であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

Table 1. Recommended Drug Regimens

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	
Q2: Treatment of Nonsevere, Presumed Isoniazid-Susceptible, Rifampin-Susceptible TB in Children		
Recommended Regimen	Intensive Phase (8 wk) [‡]	Continuation Phase (8 wk)
Isoniazid [†]	10–15 mg/kg	10–15 mg/kg
Rifampin	10–20 mg/kg	10–20 mg/kg
Pyrazinamide	35 (30–40) mg/kg	None
Ethambutol [§]	20 (15–25) mg/kg (included/excluded based on local guidelines)	None
Q3: Treatment of Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone Resistant TB		
Recommended BPaL Regimen		
Bedaquiline	400 mg daily for 2 wk, then 200 mg three times/wk for subsequent 24 wk	
Pretomanid	200 mg daily for 26 wk	
Linezolid	600 mg daily for 26 wk	
Q4: Treatment of Rifampin-Resistant, Fluoroquinolone-Susceptible TB		
Recommended BPaLM Regimen [¶]		
Bedaquiline	400 mg daily for 2 wk, then 200 mg three times/wk for subsequent 24 wk	
Pretomanid	200 mg daily for 26 wk	
Linezolid	600 mg daily for 26 wk	
Moxifloxacin	400 mg daily for 26 wk	

*Using actual body weight. Medications should be administered 7 d/wk with food, avoiding milk, antacids, or other cationic items, with DOT 5 of 7 days per week.

[†]Pyridoxine (vitamin B₆), 25–50 mg/d, should be given with isoniazid to all patients.

[‡]Using actual body weight and DOT 5 of 7 days per week.

[§]To avoid potential ocular toxicity, some clinicians exclude ethambutol for children who are HIV-uninfected, have no prior TB treatment history, live in an area of low prevalence of DR-TB, and have no exposure to an individual from an area of high prevalence of DR-TB. Prevalence and risk factors can be difficult to ascertain; therefore, the American Academy of Pediatrics and most experts include ethambutol as part of the intensive phase regimen for children with TB.

^{||}Medications should be administered 7 d/wk with food, with DOT 5 of 7 days per week.

[¶]Medications should be administered 7 d/wk with food, avoiding milk, antacids, or other cationic items with DOT 5 of 7 days per week.

d = day; kg = kilograms; mg = milligrams; wk = week.

- 4) National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline Tuberculosis. Published: 13 January 2016, Last updated: 16 February 2024 (企業文献 7)

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

5) Canadian Tuberculosis Standards, 8th edition (2022) 、 Chapter 8: Drug-resistant tuberculosis (要望書文献5)

4. Management of drug-resistant TB

4.1 Isolated resistance to isoniazid

Recommendations

- We strongly recommend, in patients with mono-isoniazid resistance, a treatment regimen including a later-generation fluoroquinolone (levofloxacin is preferred), rifampin, ethambutol and pyrazinamide, given for 6 months (Good evidence).
- We conditionally recommend that, in patients with less extensive disease (eg, noncavitary), and especially if there is increased risk of liver toxicity, pyrazinamide be given for the first 2 months only; in the final 4 months, rifampin, ethambutol and the fluoroquinolone should be given (Poor evidence).

根拠エビデンス : Fregonese F et al., Lancet Respir Med 2018;6:265-275 (INH-R TB の治療レジメンの論文であるため、「(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」では不記載)

4.2 Isolated resistance to rifampin

Recommendations

- We conditionally recommend, in patients with isolated resistance (or intolerance) to rifampin, either: 1) isoniazid, ethambutol and a fluoroquinolone daily for 12 to 18 months, supplemented with pyrazinamide for at least 2 months during the intensive phase; 2) isoniazid and ethambutol for 18 months, supplemented with pyrazinamide for at least 2 months during the intensive phase; or 3) treatment as MDR-TB (Poor evidence).

4.4 Resistance to two or more first-line drugs (polydrug-resistant TB) not including MDR-TB

Polydrug-resistant TB is uncommon in Canada; the range of possible resistance patterns and treatment options are outlined in Table 4.

Table 4. Treatment regimens for the management of mono or polydrug-resistant TB.

Resistance to which first-line drugs:	Drugs to drop	Drugs to add	Regimen	Total duration
Mono-resistance				
INH	INH	FQN	6 months daily RMP + EMB + PZA + FQN	6 months from date FQN started
		FQN	2 months daily RMP + EMB + PZA + FQN/4 months daily RMP + EMB + FQN	6 months from date FQN started
RMP	RMP	FQN	2 months daily INH + EMB + PZA + FQN /10-16 months daily INH + EMB + FQN	18 months from date FQN started
	RMP	None	2 months daily INH + EMB + PZA / 16 months INH + EMB daily or thrice weekly	18 months from start of therapy
EMB	EMB	None	2 months daily INH + RMP + PZA /4 months INH + RMP daily or thrice weekly	6 months from start of therapy
PZA	PZA	None	2 months daily INH + RMP + EMB /7 months INH + RMP daily or thrice weekly	9 months from start of therapy
Polydrug-resistance				
INH + EMB	INH + EMB	FQN	6 months daily RMP + PZA + FQN	6 months from date FQN started
INH + PZA	INH + PZA	FQN	9 months daily RMP + EMB + FQN	9 months from date FQN started
INH + EMB + PZA	INH + EMB + PZA	FQN + injectable	2 months daily RMP + FQN + injectable /7 months daily RMP + FQN	9 months from date FQN started

Abbreviations: TB, tuberculosis; INH, isoniazid; FQN, fluoroquinolone (moxifloxacin or levofloxacin); RMP, rifampin; EMB, ethambutol; PZA, pyrazinamide.

5. MDR-TB

5.1.2 Choice of medication

Recommendations

- We strongly recommend, for the treatment of MDR-TB:
 - a. use of regimens that include bedaquiline, for all patients;
 - b. use of regimens that include linezolid, for all patients; and
 - c. use of regimens that include either levofloxacin or **moxifloxacin**, for all patients (good evidence).
- We strongly recommend, for the treatment of MDR-TB, against use of drugs to which the infecting strain has drug susceptibility testing-proven resistance (with the exception of high-dose isoniazid in the all-oral standardized shorter regimen) (good evidence).
- We conditionally recommend, for the treatment of MDR-TB, the following five drugs as the initial regimen in the absence of drug susceptibility testing-proven resistance or contraindications: (levofloxacin or **moxifloxacin**) AND bedaquiline AND linezolid AND clofazimine AND cycloserine (poor evidence).
- We conditionally recommend, for patients with less extensive MDR-TB disease (smear negative, without cavitary lesions) that is solely pulmonary or occurring at a site where TB is usually paucibacillary, that the initial regimen could include only 4 drugs, consisting of (levofloxacin OR **moxifloxacin**) AND bedaquiline AND linezolid AND (clofazimine OR cycloserine) (poor evidence).
- We conditionally recommend, for the treatment of MDR-TB, that 5-to-7 months after culture conversion occurs, any one of the drugs in the regimen could be dropped, continuing the other 4; for patients whose initial phase consisted of (levofloxacin OR **moxifloxacin**) AND bedaquiline AND linezolid AND (clofazimine OR cycloserine), any one of the drugs can be dropped so that the continuation phase consists of three drugs (poor evidence).
- We conditionally recommend, for the treatment of MDR-TB, a total treatment duration of 18 to 20 months, although this can be modified based on response to therapy (poor evidence).
- We conditionally recommend, for the treatment of pre-extensively drug-resistant or extensively drug-resistant TB, or in situations where one or more of the Group A and B drugs cannot be used due to side-effects, contraindications, unavailability or resistance, adding 1 or more Group C drugs to ensure at least 5 drugs are in the regimen. The order of preference for the addition of Group C drugs is (from most to least preferred): ethambutol,

pyrazinamide, delamanid, amikacin, imipenem-cilastatin or meropenem (plus clavulanic acid) ethionamide or p-aminosalicylic acid (poor evidence).

- We conditionally recommend, unless explicitly stated otherwise, that for the treatment of extra-pulmonary MDR-, pre-extensively drug-resistant and extensively drug-resistant TB, the same treatment approach be utilized as for pulmonary TB (poor evidence).

Good practice statement

- In designing a treatment regimen for MDR-TB, the potential cross-resistances, drug interactions and toxicities should be taken into account.

根拠エビデンス : Ahmad N et al., Lancet 2018;392:821-834 (要望書文献)

Table 5. Grouping and doses for anti-TB drugs used for the treatment of MDR-TB.

GROUP	MEDICINE		Adults	Children (<15 years old) ^{28,302}
Group A	Levofloxacin OR Moxifloxacin	LFX MFX	750-1000 mg PO or IV daily 400 mg PO or IV daily	15-20 mg/kg/day (max 750 mg) PO or IV 10-15 mg/kg/day (max 400 mg) PO or IV
	Bedaquiline	BDO	400 mg PO daily x 14 days then 200 mg PO 3 times/week	Use only in patients > 6 years AND > 15 kg; 6-month duration Weight Band: 16-30 kg: 200 mg PO daily x 14 days, 100 mg PO thrice weekly >30 kg: 400 mg PO daily x 14 days, 100 mg PO thrice weekly; 6 mg/kg PO x 14 days followed by 3-4 mg/kg/day PO thrice weekly (max 400 mg)
	Linezolid	LZD	600 mg PO or IV daily	<16 kg: 15 mg/kg/day PO or IV ≥16 kg: 10-12 mg/kg/day PO or IV (max 600 mg)
	Clofazimine	CFZ	100 mg PO daily	2-5 mg/kg/day PO (max 100 mg) Often given on alternate days or thrice weekly due to formulation (see references for specific weight banded dosing)
Group B	Cycloserine OR Terizidone	CS TRD	250-750 mg PO daily to achieve serum levels of 20-35 mg/L	15-20 mg/kg/day PO divided BID (max 1 gram)
	Ethambutol	EMB	15 mg/kg PO daily	15-25 mg/kg/day PO (max 800 mg)
Group C	Pyrazinamide	PZA	25-40 mg/kg PO daily	30-40 mg/kg/day PO (max 2000 mg)
	Delamanid	DLM	100 mg PO twice daily	Use only in patients >2 years; use with caution if splitting dose or crushing; use up to 6 months Weight-band: 7-23 kg: 25 mg PO BID 23-34 kg: 50 mg PO BID >34 kg: 100 mg PO BID; 3-4 mg/kg/day PO (max 200 mg)
	Amikacin (OR Streptomycin)	AM S	15 mg/kg IV daily or 25 mg/kg IV three times weekly ^b	15-20 mg/kg/day IV or IM (max 1 gram) ^b 20-40 mg/kg/day IV or IM (max 1 gram) ^b
	Imipenem-cilastatin OR Meropenem ^c	IPM-CLN MPM	1,000 mg IV BID – QID 1,000 mg IV 3 times daily	IPM-CLN not used in <15 years old MPM: 20-40 mg/kg IV q8h (max 6 grams)
	Ethionamide	ETO	15-20 mg/kg PO daily divided BID (usually 250-500 mg PO once or twice daily)	15-20 mg/kg/day PO (max 1 gram)
	p-aminosalicylic acid	PAS	4 g PO 2-3 times daily (total 8 to 12 grams per day)	200 mg/kg/day PO once daily OR divided BID (see references for weight-banded dosing)

Abbreviations: TB, tuberculosis; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; PO, per oral; IV, Intravenous; IM, Intramuscular; BID, twice a day; QID, four times a day; q8h, every 8 hours.

^aGroup A consists of drugs found to be highly effective at reducing risks of treatment failure/relapse and death; Group B consists of drugs that can be orally ingested and that reduce risks of treatment failure or relapse, but whose effectiveness for lowering the risk of death is less certain; Group C consists of anti-TB drugs, as well as repurposed medications, with less certainty on their effectiveness for MDR-TB or that require parenteral administration.³¹

^bSome centers utilize lower doses of amikacin with therapeutic drug monitoring, to minimize ototoxicity. Amikacin/streptomycin should only be used where hearing can be formally monitored.^{30,33a}

^cEvery dose of imipenem-cilastatin or meropenem should be administered with oral clavulanic acid, which is only available in formulations combined with amoxicillin, dosed at 125-250 mg clavulanic acid (BID-QID). Amoxicillin-clavulanic acid is not counted as an additional effective anti-TB drug.

Pyridoxine should be given to patients receiving linezolid or cycloserine. Cycloserine doses are often divided twice daily to improve tolerance. See The Curry International TB Center Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians³⁶ for suggestions on how to ramp up to full-dose Cycloserine to improve tolerance. Some experts suggest pyridoxine 50 mg for each 250 mg of cycloserine.

Ethionamide administration at bedtime may help to reduce nausea. See The Curry International TB Center Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians³⁶ for suggestions on how to ramp up to full-dose ethionamide.

Table 5. Grouping and doses for anti-TB drugs used for the treatment of MDR-TB.

GROUP	MEDICINE		Adults	Children (<15 years old) ⁹⁵⁻¹⁰²
Group A	Levofloxacin OR Moxifloxacin	LFX MFX	750-1000 mg PO or IV daily 400 mg PO or IV daily	15-20 mg/kg/day (max 750 mg) PO or IV 10-15 mg/kg/day (max 400 mg) PO or IV
	Bedaquiline	BDQ	400 mg PO daily x 14 days then 200 mg PO 3 times/week	Use only in patients > 6 years AND > 15 kg; 6-month duration Weight Band: 16-30 kg: 200 mg PO daily x 14 days, 100 mg PO thrice weekly >30 kg: 400 mg PO daily x 14 days, 100 mg PO thrice weekly; 6 mg/kg PO x 14 days followed by 3-4 mg/kg/day PO thrice weekly (max 400 mg)
	Linezolid	LZD	600 mg PO or IV daily	<16 kg: 15 mg/kg/day PO or IV ≥16 kg: 10-12 mg/kg/day PO or IV (max 600 mg)
	Clofazimine	CFZ	100 mg PO daily	2-5 mg/kg/day PO (max 100 mg) Often given on alternate days or thrice weekly due to formulation (see references for specific weight banded dosing)
Group B	Cycloserine OR Terizidone	CS TRD	250-750 mg PO daily to achieve serum levels of 20-35 mg/L	15-20 mg/kg/day PO divided BID (max 1 gram)
	Ethambutol	EMB	15 mg/kg PO daily	15-25 mg/kg/day PO (max 800 mg)
Group C	Pyrazinamide	PZA	25-40 mg/kg PO daily	30-40 mg/kg/day PO (max 2000 mg)
	Delamanid	DLM	100 mg PO twice daily	Use only in patients >2 years; use with caution if splitting dose or crushing; use up to 6 months Weight-band: 7-23 kg: 25 mg PO BID 23-34 kg: 50 mg PO BID ≥34 kg: 100 mg PO BID; 3-4 mg/kg/day PO (max 200 mg)
	Amikacin (OR Streptomycin)	AM S	15 mg/kg IV daily or 25 mg/kg IV three times weekly ^a	15-20 mg/kg/day IV or IM (max 1 gram) ^b 20-40 mg/kg/day IV or IM (max 1 gram) ^b
	Imipenem-cilastatin OR Meropenem ^c	IPM-CLN MPM	1,000 mg IV BID – QID 1,000 mg IV 3 times daily	IPM-CLN not used in <15 years old MPM: 20-40 mg/kg IV q8h (max 6 grams)
	Ethionamide	ETO	15-20 mg/kg PO daily divided BID (usually 250-500 mg PO once or twice daily)	15-20 mg/kg/day PO (max 1 gram)
	p-aminosalicylic acid	PAS	4 g PO 2-3 times daily (total 8 to 12 grams per day)	200 mg/kg/day PO once daily OR divided BID (see references for weight-banded dosing)

Abbreviations: TB, tuberculosis; MDR-TB, multidrug-resistant tuberculosis; PO, per oral; IV, intravenous; IM, intramuscular; BID, twice a day; QID, four times a day; q8h, every 8 hours.

^aGroup A consists of drugs found to be highly effective at reducing risks of treatment failure/relapse and death; Group B consists of drugs that can be orally ingested and that reduce risks of treatment failure or relapse, but whose effectiveness for lowering the risk of death is less certain; Group C consists of anti-TB drugs, as well as repurposed medications, with less certainty on their effectiveness for MDR-TB or that require parenteral administration.⁹⁵

^bSome centers utilize lower doses of amikacin with therapeutic drug monitoring, to minimize ototoxicity. Amikacin/streptomycin should only be used where hearing can be formally monitored.^{96,100}

^cEvery dose of imipenem-cilastatin or meropenem should be administered with oral clavulanic acid, which is only available in formulations combined with amoxicillin, dosed at 125-250 mg clavulanic acid (BID-QID). Amoxicillin-clavulanic acid is not counted as an additional effective anti-TB drug.

Pyridoxine should be given to patients receiving linezolid or cycloserine.

Cycloserine doses are often divided twice daily to improve tolerance. See *The Curry International TB Center Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*⁹⁶ for suggestions on how to ramp up to full-dose Cycloserine to improve tolerance. Some experts suggest pyridoxine 50 mg for each 250 mg of cycloserine.

Ethionamide administration at bedtime may help to reduce nausea. See *The Curry International TB Center Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians*⁹⁶ for suggestions on how to ramp up to full-dose ethionamide.

6) Australian recommendations for the Management of Drug-Resistant Tuberculosis, 2023 (要望書文献6)

Multidrug-resistant TB treatment regimens

All patients diagnosed with multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) can now be considered for treatment with an all-oral shorter or longer course regimen. This also applies to those with additional resistance to a fluoroquinolone. The WHO guidance (2022) prioritises the use of a standardised shorter course regimen providing certain criteria are met.

The most up to date options recommended by the WHO (2022) are:

- 6-month BPaLM regimen (fluoroquinolone susceptible):**
 - comprises bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg daily) and moxifloxacin
 - is preferred to the 9–11 months shorter course or 18–20 months longer course regimens
 - not suitable for those with previous exposure to bedaquiline, pretomanid, or linezolid for greater than one month unless resistance is excluded.
- 6–9 month BPaL regimen (fluoroquinolone resistant):**
 - comprises bedaquiline, pretomanid, linezolid (600 mg daily)
 - A 9-month regimen can be used if there is a slower, but still favorable, treatment response
 - not suitable for those with previous exposure to bedaquiline, pretomanid, or linezolid for greater than one month unless resistance is excluded.

On current evidence, use of the BPaLM and BPaL regimens is limited to patients who:

- are 15 years and older
- do not have severe extra-pulmonary disease (miliary TB, TB meningitis, osteoarticular TB or pericardial TB)
- are not pregnant or breastfeeding
- have not had previous exposure to bedaquiline, pretomanid, or linezolid for greater than one month.

If the above regimens cannot be implemented due to not meeting the above criteria or in full due to adverse effects or drug interactions, a longer all-oral regimen is indicated.

3. 9–11 month all-oral regimen:

Although this standardised shorter course regimen is still a WHO option that can be considered for use, the inclusion of drugs with proven or possible resistance such as isoniazid, ethionamide and pyrazinamide, has raised concerns. The ATS/CDC/ERS/IDSA guideline (2019) did not make a recommendation for or against the use of this regimen.

The regimen comprises

- an initial phase: 4–6 months bedaquiline (6 months), moxifloxacin or levofloxacin, clofazimine, ethionamide (or linezolid 2 months), isoniazid (high dose), ethambutol, pyrazinamide then
- a continuation phase: 5 months moxifloxacin or levofloxacin, clofazimine, ethambutol, pyrazinamide;
- linezolid (600 mg daily) for an initial 2 months can be considered as an alternative to ethionamide for 4 months;
- extension of the initial phase of treatment to 6 months will depend on clinical and bacteriological assessment.

This shorter course all-oral regimen should only be considered in those with:

- confirmed fluoroquinolone susceptibility;
- non-extensive pulmonary disease (no bilateral cavitary or extensive parenchymal disease on chest radiology) or non-severe extra-pulmonary disease (no miliary TB, TB meningitis, osteoarticular TB or pericardial TB);
- for children less than 15 years of age, other extra-pulmonary sites are also excluded (except lymph peripheral nodes or isolated mediastinal mass without compression);
- no additional resistance to other first or second line drugs (other than isoniazid; if a katG mutation is present, high dose isoniazid is unlikely to be of benefit) or previous use of any drugs contained in the regimen for greater than one month.

Note: Ethionamide (or prothionamide) is contra-indicated in pregnancy. This 9–11 month oral regimen should only be considered in pregnancy if ethionamide is replaced with linezolid

4. All-oral longer course regimen

The use of a longer course individualised regimen should be considered in those with more extensive forms of disease, or if a shorter course regimen cannot be used because eligibility criteria are not met or treatment is failing or drug intolerance issues arise.

The design of the regimen is based on a priority selection of drugs from the new WHO drug groupings (see table 1 below) which should be supported by drug susceptibility testing (DST) and careful pre-treatment evaluation of the patient. Minor differences between the WHO (2019) and ATS/CDC/ERS/IDSA (2019) guidelines include:

- Initial drug selection in fluoroquinolone susceptible cases should include at least 4 drugs from WHO groups A and B, consider 5 (WHO);
ATS/CDC/ERS/IDSA advise at least 5 drugs.

- Bedaquiline is usually ceased at 6 months (WHO); but can be considered for use up to 5–7 months post sputum culture conversion (ATS/CDC/ERS/IDSA).
- The continuation phase should comprise at least 3 drugs (WHO); or 4 drugs (ATS/CDC/ERS/IDSA).
- Total duration of treatment should be 18–20 months (or at least 15–17 months post culture conversion) but can be adjusted according to treatment response determined by clinical, bacteriological and radiological parameters (WHO); ATS/CDC/ERS/IDSA suggest 15–21 months post culture conversion to define duration.
- In an MDR-TB case with additional fluoroquinolone resistance (or where one or more group A or B agents cannot be used), prolonged use of bedaquiline should be considered in addition to the selection of a group C agent(s) as prioritised to ensure a 5-drug regimen.
- In a case of XDR-TB, the same approach to drug selection should be followed

Table 1: WHO drug groupings, 2019^a

Grouping	Antimicrobials
Group A	Moxifloxacin or levofloxacin, bedaquiline, linezolid
Group B	Clofazimine and cycloserine
Group C	Ethambutol, pyrazinamide, delamanid, amikacin, carbapenem with clavulanic acid (meropenem or imipenem/cilastatin), ethionamide and PAS (para-aminosalicylic acid)

a Source: reference 4.

(小児に関する推奨内容は省略)

根拠エビデンス(BPaLM レジメン) : TB-PRACTECAL 試験、Nyang' wa BT et al., N Engl J Med. 2022;387:2331-2343 (要望書文献 7)

Isoniazid mono-resistance (rifampicin susceptible)

WHO guidance on management of isoniazid resistant but rifampicin susceptible TB has been in place since 2018 and includes the following:

1. A combination of rifampicin, ethambutol, pyrazinamide and levofloxacin or moxifloxacin (levofloxacin preferred) for 6 months.
2. If disease is severe, 9 months is advised.
3. If low-level isoniazid resistance is confirmed, the use of high dose isoniazid can be considered.

The ATS/CDC/ERS/IDSA guidance also suggests that pyrazinamide can be ceased after two months in those with less severe disease. If a fluoroquinolone cannot be used, the previously recommended combination of rifampicin, ethambutol and pyrazinamide (with or without high dose isoniazid) for 6–9 months is still considered acceptable particularly in less severe disease.

Rifampicin mono-resistance (isoniazid susceptible)

The WHO advise the same treatment for both rifampicin mono-resistant TB (RR-TB) and MDR-TB. Although isoniazid is a potent bactericidal drug and theoretically still available for treatment, the most recent ATS/CDC/ERS/IDSA guidelines also make no

new recommendation for RR-TB that is isoniazid susceptible.

<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。

- 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 + リネゾリド（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 32）
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

日本では多剤耐性結核〔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

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。

6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

(1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

開発なし。

(2) 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 56 件が確認された (2025 年 5 月 26 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)

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、GFLX 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
S1 椎体の輝度変化と椎体周囲の軽度の膿瘍を認める。

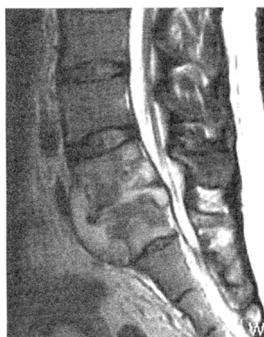


図 5 治療開始 4 ヶ月後 脊椎 MRI 像
L5/S1 での骨破壊と膿瘍拡大を認める。



図 6 転院時 脊椎 MRI 像
L5 から仙椎前方にかけて膿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）

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、AMK5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	—

③Yamada S 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）
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 $\sim 17\text{kg/m}^2$ であった。

入院時の体重は 43kg。再発性の発熱 ($37\sim 38^\circ\text{C}$) 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)

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 病日よりセフトラジジム（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）

【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)

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) 剤投与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)

【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)

【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 及び 8、MFLX で 0.06-8 及び 4、STFX で 0.016-4 及び 1、PUFX で 0.25-32 及び 16、LFLX で 1->32 及び 32、CPFX で 0.125->32 及び 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。

7. 公知申請の妥当性について

(1) 要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における有効性の総合評価について

【多剤耐性肺結核症に対する有効性の総合評価】

1. 多剤耐性結核 (MDR-TB) 治療における MFLX 使用の優先順位と多剤併用による長期レジメン

多剤耐性肺結核 (MDR-TB) に対する治療は、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 32) では 5 剤を用いた菌陰性化後 18 ヶ月治療が推奨されている。この多剤併用による長期レジメンは、WHO ガイドライン (2025) (企業文献 2)、ATS/CDC/ERS/DSA ガイドライン (2019) (要望書文献 2) 等で推奨され、Harrison's Principle of Internal Medicine (2025) (企業文献 27)、Goldman Cecil Medicine (2024) (企業文献 26) 等でも記載される長期レジメンに該当し、可能な限りグループ A (FQ、BDQ、LZD) のすべてと、グループ B [CFZ、CS (又はテリジドン)] の 1 剤で構成され、使用できない薬剤がある場合は、グループ B、グループ C (EB、DLM、PZA、イミペネム-シラスタチン (メロペネム)、AMK (又は SM)、TH 又はプロチオナミド、PAS) の優先順位で薬剤が選択され、推奨又は標準的治療薬とされる FQ は LVFX 又は MFLX とされている。

WHO ガイドライン (2025) では、LVFX 及び MFLX が長期レジメンに使用される薬剤の中でも、「治療不成功又は再発」/「治療成功」及び「死亡」/「治療成功」の相対リスク、及び SAE の発現頻度の低さの観点で優れていることが示されている (企業文献 2)。同ガイドラインで引用された 18 (～20) ヶ月長期レジメンに使用

する抗結核薬の選択については、有効性に関して MFLX と LVFX による良好な治療アウトカムが認められた IPD メタアナリシス（要望書文献 3）が引用されている。また、安全性に関して、LVFX 及び MFLX は共に投与中止に繋がる AE 発現リスクの低さを示した IPD メタアナリシス（企業文献 24）が引用され、SAE の発現頻度の低さを示した集計（「5.（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」、105 頁）が示されている。

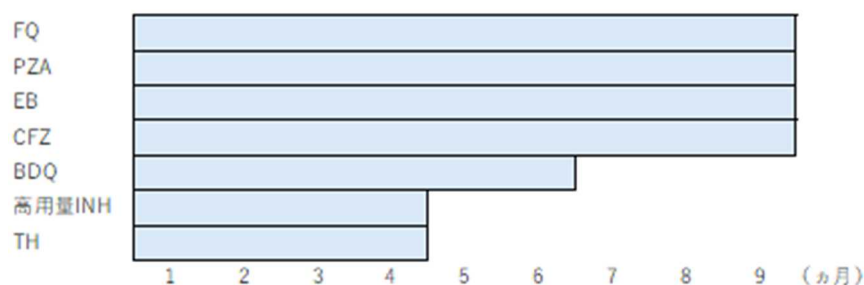
国内では、結核症の適応がない MFLX は使用できず、MDR-TB に対する 18 ヶ月長期レジメンに含める FQ として LVFX が使用されている〔結核診療ガイドライン 2024（企業文献 32）では、MFLX には保険適用はないものの、LVFX と置き換えは可能とされている〕。

2. 9 ヶ月長期レジメン

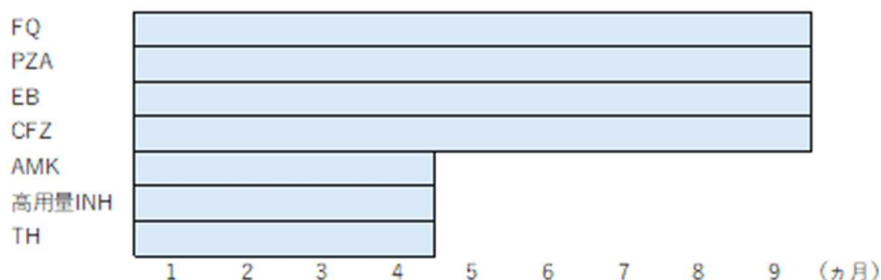
WHO ガイドライン（2025）では、BDQ（6 ヶ月投与）と、LVFX/MFLX、TH（LZD と置き換え可能）、EB、高用量 INH、PZA 及び CFZ と併用する全経口 9 ヶ月短縮レジメンが、18 ヶ月長期レジメンよりも優先的に推奨されている。BDQ を含むレジメンに係るエビデンスとしては、南アフリカでの観察研究（企業文献 5）があり、BDQ を含む全経口 9 ヶ月短縮レジメンが、注射薬を含む 9 ヶ月レジメン〔STREAM 試験（要望書文献 11）で長期レジメンに対する有効性の非劣性及び同様の安全性が示されている〕と比較して 24 ヶ月時点での有意に高い治療成功率（調整リスク差で 14%高い）が認められている。

一方、日本結核・非結核性抗酸菌症学会が 2023 年に示した「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）で使用が推奨されているレジメンは、WHO 推奨の以下 4 つの 9～11 ヶ月レジメンとなっている。そのうち、①と③は構成薬剤がすべて経口剤であることから WHO ガイドライン（2025）では「9 ヶ月全経口レジメン」と呼んでいる。これらは菌陰性化が遅い場合、最大 11 ヶ月まで延長可能な治療である。

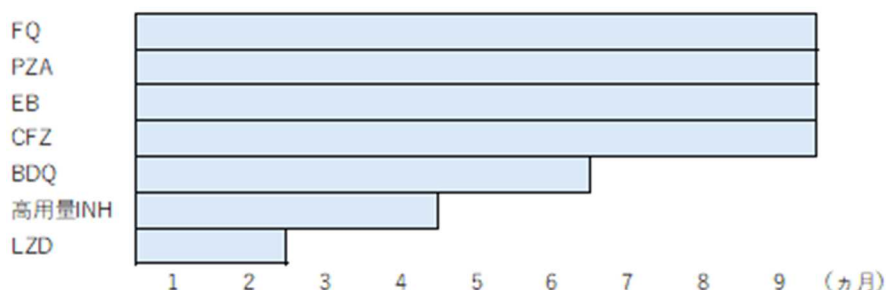
- 1 4 ヶ月の FQ（LVFX 又は MFLX）＋PZA＋EB＋CFZ＋BDQ＋高用量 INH＋TH の後、2 ヶ月の FQ＋PZA＋EB＋CFZ＋BDQ の後、3 ヶ月の FQ＋PZA＋EB＋CFZ



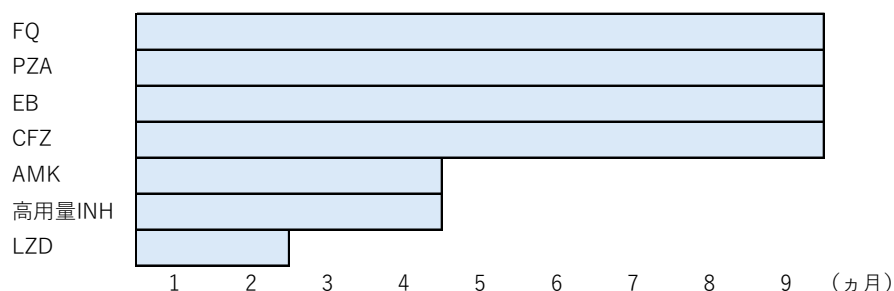
- 2 4 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK（アミカシン）+高用量 INH+TH の後、5 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ



- 3 2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+高用量 INH+LZD の後、2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ+高用量 INH の後、2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+BDQ の後、3 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ



- 4 2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK+高用量 INH+LZD の後、2 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK+高用量 INH の後、5 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ



日本の医療現場では、結核治療ガイドライン及び日本結核・非結核性抗酸菌症学会の推奨レジメンに基づいて MDR-TB の治療が行われることを考慮すると、FQ として LVFX を使用した場合の有効性はすでに確立されていると考えられる。上述のとおり、18（～20）ヵ月長期レジメンに使用する抗結核薬の有効性を検討した国外の IPD メタアナリシス（要望書文献 3）において、治療転帰の良好さと死亡リスクの低減に関して MFLX と LVFX による良好な治療アウトカムが認められていること、並びに安全性を検討した IPD メタアナリシス（企業文献 24）等において、LVFX 及び MFLX は共に投与中止に繋がる AE 発現リスク及び SAE 発現リスクの低さが

示されていることから、安全性面に配慮 (7-(2)参照) しながら LVFX に換えて MFLX を使用した場合、LVFX 使用時と同様の有効性は得られるものと考えられる。

WHO ガイドライン (2025) では、上記の 18 (～20) カ月長期レジメン及び 9 カ月短縮レジメンに加え、近年のエビデンスに基づき、MFLX を含む MDR-TB の治療として、6 カ月 BPaLM レジメン (BDQ、プレトマニド、LZD 及び MFLX) が推奨されている。6 カ月 BPaLM レジメンは、最新の ATS/CDC/ERS/IDSA の治療ガイドライン (企業文献 3) でも推奨されており、Harrison's Principle of Internal Medicine 22nd edition (2025) でも記載されている。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 (要望書文献 12)。また、endTB 試験 (要望書文献 10) を根拠とした全経口剤のみによる 9 カ月修正全経口薬レジメン BLMZ レジメンも WHO ガイドライン (2025) で新規に推奨されている。

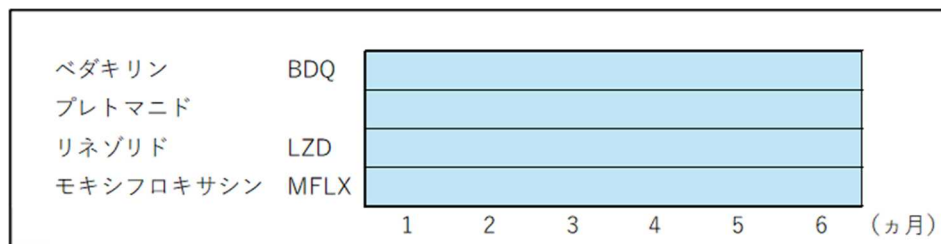
3. 6 カ月 BPaLM レジメン

WHO ハンドブック (2025) において、6 カ月 BPaLM レジメンは、TB-PRACTECAL 試験 Stage 2 (第Ⅲ相相当の無作為化比較試験) の成績 (要望書文献 7) を根拠として推奨されている。TB-PRACTECAL 試験において、6 カ月 BPaLM レジメンは、WHO ガイドライン (2020) 推奨の標準治療レジメン (FQ を含む 5 剤以上の抗結核薬を用いる 9～20 カ月レジメン、短縮レジメンを許容) に比べて、治療成功率の大幅な改善が認められ (89% vs. 52%)、死亡、治療失敗、及び追跡不能の割合も低いことが示されている。以下に、国内で想定される 6 カ月 BPaLM レジメンの使用法と有効性成績の概要を示す。

6 カ月 BPaLM レジメン

BPaLM レジメンは、ベダキリン (BDQ)、プレトマニド、リネゾリド (LZD) 及びモキシフロキサシン (MFLX) から構成される。BPaLM ではレジメンを構成する 4 剤を全期間投与し、構成薬剤の治療期間は 6 カ月 (26 週間処方) である。なお、LVFX を含む構成薬剤の置き換えは治療結果の悪化を招く可能性があることから、本レジメンでは推奨されておらず、他のレジメンへの切り替えが想定される。

WHO ハンドブック (2025) における各構成薬剤の用法・用量を以下に示す。日本国内において BDQ 以外は MDR-TB に対する効能・効果は未承認であるが、LZD は、MDR-TB の成人に対して 1 日 1 回 600mg の用法・用量による使用は保険償還の対象となる。一方で、BPaLM レジメンでは構成薬剤を他剤に置き換えることはできないことから、本レジメンは、MFLX 及びプレドマニドの承認後に国内の実臨床で使用可能となる。



薬剤	WHO の用法・用量
ベダキリン	400mg 1日1回を2週間、その後200mg 週3回
プレトマニド	200mg 1日1回
リネゾリド	600mg 1日1回
モキシフロキサシン	400mg 1日1回

BPaLM レジメンの主な適格基準

WHO ハンドブック（2025）では、FQ 耐性、14 歳未満、含まれる second-line 抗結核薬〔BDQ、LZD、プレトマニド又はデラマニド（DLM）〕の使用歴が1 ヶ月以上の患者には、BPaLM レジメンを適用すべきでないとしている。「18 ヶ月未満の治療を含める方向」を参照すると、日本でもこれらの患者には適用しないことが望ましく、本レジメンの適格性を判断するために FQ の薬剤感受性検査（DST）結果を早期に入手することが求められる。また、構成薬剤について、WHO ハンドブック（2025）では1 ヶ月以上の使用歴がない場合には BPaLM レジメンは適用できる（但し、耐性がないことが確認できている場合）としているが、日本では、通常、Second-line 抗結核薬の DST が可能な場合は実施することが求められ、構成薬剤に対する耐性が判明すれば、レジメンは適切に中止されるものとする。

WHO ハンドブック（2025）は14 歳以上の小児に BPaLM レジメンを使用してよいとしている。しかし、MFLX は小児に対する投与は禁忌であるため、日本国内において BPaLM レジメンは小児に適用されないと考える。

BPaLM レジメンの治療期間の変更

● 延長

治療期間は6 ヶ月（26 週間処方）で、月1 回の喀痰培養によるモニタリングを実施する。喀痰培養が陰性化しない場合や臨床反応がない場合でも、6 ヶ月以降に治療期間を延長することはない。

● 中止

レジメン開始後に DST により MFLX 又は構成薬剤に耐性が検出された場合には治療失敗とみなされ、BPaLM レジメンは中止される。BPaLM レジメンでは、MFLX を LVFX に置き換えることは推奨されない。

有害事象により投与量が修正できるのは LZD のみである。他の構成薬剤は投与量の修正はできず中止となり、レジメンの中止となる。LZD の用量 600mg は、有害事象により 300mg に減量できるが、投与開始後9 週間を超えてからのみである。

投与開始後 9 週間までは減量は適用されず、LZD は投与中止となり、BPalm レジメンも中止となる。

● 許容されるレジメンの中断期間

治療期間中、BDQ 及び/又はプレトマニドを中断する必要がある場合、BPalm レジメンの中断が「連続 14 日間」又は「連続ではないが累積して最大 4 週間」を超えないようにする必要がある。7 日超のレジメン中断期間は、治療期間を延長して補完する。よって、26 週間処方された服用は、この中断期間を補完して延長した場合でも治療期間全体として 7 ヶ月で完了する必要がある。

TB-PRACTECAL 試験における BPalm レジメンの有効性

TB-PRACTECAL 試験 (Stage 2) では、ローカルで承認されている標準治療で、可能な限り WHO ガイドラインで推奨される MDR-TB/超多剤耐性結核 (XDR-TB) の治療に沿うものを対照として標準治療群を設定した。有効性主要評価項目である無作為化後 72 週時点の転帰不良 (死亡、治療失敗、治療中止、追跡不能、結核再発、治療の継続の複合指標) は、BPalm 群で 11% (7/62 例)、標準治療群で 48% (32/66 例) に認められ、リスク差は -37 パーセンテージポイント (%pt) [96.6% CI: -53 ~ -22] であった。BPalm 群は標準治療群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 (mITT)。対照群であった標準治療 (66 例) での処方薬は日本でも抗結核薬の位置づけとして second-line 薬剤、MDR-TB 治療薬とされている薬剤に含まれており、処方割合の高かった薬剤は、CFZ (97.0%)、MFLX 又は LVFX (95.5%)、LZD (77.3%)、PZA (77.3%)、BDQ (77.3%) であったことから、日本のガイドラインが推奨する MDR-TB 治療の処方薬と概ね一致していると考えられた。

以上より、MFLX 及びプレトマニドが日本で承認され、MDR-TB 治療に処方可能となれば、本試験で認められた BPalm 群の標準治療群に対する非劣性及び統計的に有意に優れていたという結果は、参照可能なものと考えられた。

4. 9 ヶ月修正全経口薬レジメン BLMZ (9 ヶ月 BLMZ レジメン)

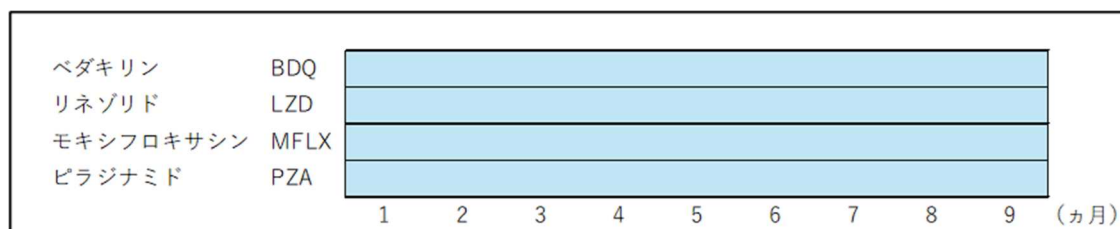
WHO ガイドライン (2025) において、9 ヶ月修正全経口薬レジメンは、endTB 試験の成績 (要望書文献 10) を根拠に推奨されている。endTB 試験では、BCLLFxZ、BDLLfxZ、DCLLFxZ 及び DCMZ の各レジメンと共に、WHO ガイドラインに従った地域の標準治療と比較され、BLMZ レジメンでは、標準治療に比べて高い治療成功率 (89.0% vs. 80.7%) 等の成績が示されている。以下に、国内で想定される 9 ヶ月 BLMZ レジメンの使用法と有効性成績の概要を示す。

9 ヶ月 BLMZ レジメン

BLMZ レジメンは、BDQ、LZD、MFLX 及び PZA から構成される。BLMZ では構成される 4 剤を通常 9 ヶ月の全期間投与する。臨床反応が遅い場合には治療期間の延長は推奨されておらず、他のレジメンへの切り替えとなる。

WHO ハンドブック (2025) における各構成薬剤の用法・用量を以下に示す。BDQ、

PZA は日本国内の結核診療ガイドライン（要望書文献 12）で推奨される用法・用量とほぼ同じである。LZD は、MDR-TB に対する効能・効果では未承認であるが、MDR-TB の成人における 1 日 1 回 600mg の用法・用量での使用は保険償還の対象となる。したがって、MFLX が承認されれば、本レジメンが国内の実臨床で使用できると考える。



薬剤	WHO の用法・用量
ベダキリン	1 日 400mg を 2 週間、その後 200mg 週 3 回
リネゾリド	600mg 1 日 1 回を 16 週間、その後 300mg 1 日 1 回、又は 600mg 1 日 1 回を 16 週間、その後 600mg を週 3 回
モキシフロキサシン	400mg 1 日 1 回
ピラジナミド	20-30 mg/kg/day. 最大 1 日量 2000 mg

BLMZ レジメンの主な適格基準

WHO ハンドブック（2025）では、FQ 耐性、BDQ 又は LZD の使用歴が 1 ヶ月以上の患者には、BLMZ レジメンは適用すべきでないとしている。「18 ヶ月未満の治療を含める方向」における日本での適用に関する考察を参照すると、日本でもこれらの患者には適用しないことが望ましく、本レジメンの適格性を判断するために FQ の薬剤感受性検査（DST）結果は早期に入手することが求められる。また、構成薬剤について WHO では 1 ヶ月以上の使用歴がなければ BLMZ レジメンは適用できる（但し、耐性がないことが確認できている場合）が、日本では、通常、Second-line 抗結核薬の DST が可能な場合は実施することが求められ、構成薬剤に対する耐性が判明すれば、レジメンは適切に中止されるものと考ええる。

WHO の推奨では、結核の細菌学的確認や抵抗性パターンはなくとも、結核の臨床的兆候や症状に基づき、MDR-TB 患者との接触歴 MDR/RR-TB と組み合わせて、MDR-TB の可能性が高い小児や青年はこのレジメンを適用してよいとされている。しかし、MFLX は小児への投与は禁忌であるため、日本国内において BMLZ レジメンは小児に適用されないと考える。

BLMZ レジメンの治療期間の変更

● 延長

治療期間は通常 9 ヶ月で、臨床反応が遅い場合も、治療期間の延長は推奨されていない。

● 中止

治療への反応の評価には、レジメン開始後 4 ヶ月目の臨床評価と細菌学的反応を通常利用する。4 ヶ月目までに改善がみられない場合（臨床的に、又は喀痰培養が

4 ヶ月目以降も陽性) には、治療失敗や薬剤抵抗性の獲得の可能性について調査を行う必要がある。6 ヶ月目以降も改善がみられない場合 (臨床的に、又は喀痰培養が陽性) には、レジメンを中止する。

レジメン開始後に、FQ 抵抗性、又は、BDQ もしくは LZD に抵抗性が発生した場合は治療失敗とみなされ、レジメンは中止される。

有害事象により投与量が修正できるのは LZD のみである。他の構成薬剤では投与量の修正はできずに中止となる。LZD の用量 600mg は、投与開始から 16 週間までであれば、有害事象により 300mg に減量できる。投与開始から 9 週間までは減量や中止をしないことが望ましく、喀痰培養の陰性化、臨床症状の解消、又は X 線検査による悪化がないことを示す良好な臨床反応がある場合に限る。

有害事象により PZA 又は LZD の中止が考慮される場合、残りの薬剤でレジメンを継続することはできるが、複数薬剤を中止する必要は、レジメンを中止する。

● 許容されるレジメンの中断期間

有害事象や臨床検査値異常により、レジメンが中断される場合、患者の状態が許容できる限り、できるだけ早く治療を再開すべきとされている。レジメンの中断が 7 日間を超えて 1 ヶ月未満である場合は、中断期間を補完するために延長する必要がある。延長した場合には治療期間全体として 11 ヶ月で完了する必要があるが、ケースバイケースで評価されるべきであるとしている。レジメン後半の中断は、治療の結果に対してより大きな悪影響がある。一方、レジメン初期の中断は、30 日未満であっても、レジメン構成薬剤のすべてに対して即座に再度 DST を行い、潜在的な抵抗性を評価して、新しい治療レジメンへ切り替えの必要性を判断しなければならない。

BLMZ レジメンの endTB 試験における有効性

endTB 試験では、WHO ガイドライン (2016、2019 及び 2022) に従った地域の標準治療 (18~24 ヶ月長期レジメン又は 9 ヶ月短縮レジメン) が対照群に設定された。標準治療群の患者では 80.7% が転帰良好を示し、BLMZ 群は標準治療群に対して非劣性と判断され、BLMZ レジメン群と標準治療群とのリスク差は 8.3%pt (95% CI : -0.8~17.4) であった (mITT)。

また、9 ヶ月 BLMZ レジメンは標準治療に比べて、治療成功率が高く (89.0% vs. 80.7%)、転帰不良の割合が低く (11.0% vs. 19.3%)、治療失敗又は追跡不能の割合が低い (2.5% vs. 6.7%) ことが示された。対照群であった標準治療群での主な処方薬は、LVFX (95.0%)、BDQ (80.7%)、CFZ (79.0%)、LZD (72.3%)、CS/テリジドン (71.4%) であった。また、処方薬の中で抗結核薬として日本で使用できない (販売されていない) のはカプレオマイシン (10.9%) のみであり、処方された割合についても大きくなかった。

よって、対照群とされた標準治療は、日本で MDR-TB の治療薬として処方される薬剤と概ね一致していると考えられ、本試験で認められた BLMZ 群の標準治療群に

対する非劣性という結果は、日本においても参照可能なものと考えられた。

なお、WHO ガイドライン (2025) では、endTB 試験で比較された他の 2 つの BDQ を含む 9 ヶ月レジメン (BLLfxCZ、BDLLfxCZ) と BMLZ レジメンを合わせて「9 ヶ月修正全経口薬レジメン」と称しているが、この中で、複数の要件 (治療に要するリソース、健康の公平性、受容性、DLM へのアクセスを含む) で追加評価した結果、BLMZ レジメンは全般的な健康面の効果 (net health effect) から最優先のレジメンとして推奨されている。

以上が、国内外の MDR-TB 治療で MFLX を使用するレジメンに関するガイドラインの推奨状況と根拠エビデンスの要約であるが、日本人の結核症患者に対して MFLX が使用されたデータは限られる。しかしながら、「2. 要望内容における医療上の必要性について」に記載したように多剤耐性肺結核症の国内新規登録患者数は年間 50 人弱と極めて少数であり、国外の成書及び WHO ガイドラインでの推奨レジメンについて、国内で日本人を対象とし、検証的な試験を実施することは極めて困難である。国内の臨床で分離された結核菌 (全体の 67% が多剤耐性結核菌) に対する本薬の感受性 (MIC_{50} : $0.25 \mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} : $4 \mu\text{g/mL}$ 、いずれも推定値、企業文献 22) は国外の臨床で分離された多剤耐性結核菌に対する本薬の感受性 (MIC_{50} : $0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 MIC_{90} : $2 \mu\text{g/mL}$ 、2005 年 10 月 11 日承認 申請資料概要 ホ. 薬理作用に関する資料) と類似しており、近年の MDR-TB の MFLX 感受性に関する研究においても、MFLX 感受性菌の MIC は上記の値と比較して、また国内外で大きな違いがないことが窺われる (「5. (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」、60～63 頁)。また、本薬の薬物動態に関して、臨床問題となる民族差は認められなかった (2005 年 10 月 11 日承認 申請資料概要 ヘ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料) ことから、日本人患者においても本薬の有効性が期待できると考えられる。国外の成書及びガイドラインの推奨レジメンは、アジア (日本以外) を含む国際共同、前向き無作為化比較、後ろ向き観察等の試験で得られたエビデンスを分析した上で推奨に至っていることを考慮すると、日本人に MFLX を含む多剤併用レジメンで治療した場合の有効性は期待でき、公知申請により早期に承認されることが望まれる。

【多剤耐性肺結核症に対する小児、並びに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の適応に関する考察】

MFLX は既承認の効能・効果において、国内外ともに小児、並びに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の用法・用量は設定されていない。

MFLX の国内添付文書においても、小児に対しては、動物実験 (幼若イヌ、幼若ラット) で、キノロン系抗菌剤に特徴的な関節部の軟骨障害が認められていること、また、小児等 (低体重出生児、新生児、乳児、幼児又は小児) を対象とした臨床試

験は実施されておらず、安全性は確立されていないことから、禁忌とされている。また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しても、動物実験（サル、経口）で流産が報告されていることから、禁忌とされている。

国内外文献の記載からは、小児、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の多剤耐性肺結核症に対する適切な用法・用量の設定に繋がる情報は得られておらず、今回の申請には小児、並びに、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の用法・用量を含めないこととする。

（２）要望内容に係る外国人におけるエビデンス及び日本人における安全性の総合評価について

1. 用法・用量、投与期間と安全性について

多剤耐性結核症の治療について、成書やガイドラインで推奨されるレジメンでは、体重によらず、原則、400mg 1日1回投与とされている。これは、本剤ですでに承認されている適応症における用法・用量と同様である。

なお、MFLXの用量については、成人で600～800mg/日の高用量投与による有効性が高まるのがAUC₀₋₂₄/MIC比に基づく検討で示唆されたとの報告が幾つかあり（企業文献11、14、15及び16）、9ヵ月短縮レジメンを検討したSTREAM試験（要望書文献11）では高用量のMFLX（体重33kg未満に400mg、33～50kgに600mg、50kg超に800mg）が使用されている。WHOハンドブック（2025）でも体重に応じて600～800mgの高用量が選択肢となることが示されている（企業文献4）。しかしながら、9ヵ月短縮レジメンを支持するエビデンスである南アフリカの後ろ向き観察研究（企業文献5）におけるMFLXの用量は、MFLXが10～15mg/kg/日、最大用量400mgであったこと、6ヵ月BPALMレジメンを検討したTB-PRACTECAL試験（要望書文献7）及び9ヵ月BLMZレジメンを検討したendTB試験（要望書文献10）では体重によらず400mg/日の用量が使用され、いずれの試験においても標準治療に劣ることのない有効性と良好な安全性が示されている。

一方で、MFLXについて懸念されるQTc延長に係る中国人MDR-TB患者のAUC₀₋₂₄での閾値が49.3 mg・h/Lであったという報告（企業文献12）があり、国内第Ⅰ相反復投与試験においてMFLX 400mg 1日1回5～14日投与後のAUC₀₋₂₄〔幾何平均（標準偏差）〕が46.67 mg・h/L（1.16）であったことを踏まえると、日本人で400mg/日を超える用量のMFLXを敢えて投与する必要性は乏しいと考えられる。

バイエルでは、規制要件に従って市販製品であるアベロックス（MFLX）の安全性監視活動を行っている。適応外である結核症への投与状況は確認できないものの、有害事象報告は集積している。

2. 併用薬と安全性について

成書及び国内外の治療ガイドラインが示すように、多剤耐性肺結核症に対する治

療について、単剤治療は禁忌であり、多剤併用レジメンでの治療が必須とされ、治療においては各患者の服薬管理及び安全性モニタリングが必須とされる。MFLX が本適応で承認された場合に国内では、INH 及び RFP（又はリファブチン：RBT）、BDQ、LZD、EB、PZA、TH、DLM、CFZ、CS、SM（又は KM 又は EVM）及びブレトマニド（現在、国内未承認）との併用が考えられる。

18～20 ヶ月長期レジメンで使用する抗結核薬の安全性を検討した IPD メタアナリシス〔企業文献 24、WHO ガイドライン（2025）〕においては、MFLX は LVFX、CFZ 及び BDQ と共に、抗結核薬の中では永続的な投与中止に繋がる AE、及び SAE の発現頻度が低いことが示されている。

国外の成書、並びに WHO ガイドライン（2025）（企業文献 2）では、長期レジメン及び 9 ヶ月の BDQ を含む全経口多剤併用療法レジメンで推奨又は標準的治療薬の FQ として LVFX 又は MFLX と設定されている。この場合、安全性の側面からも両剤の使用において優先順位はない。

WHO ガイドライン（2025）では FQ の選択として、LVFX 又は MFLX とある場合、MFLX の心毒性がわずかに高い可能性から、LVFX がしばしば好まれる傾向にはあるが、LVFX 又は MFLX のいずれの選択に関わらず、すべての患者に対して薬剤の安全性モニタリングと管理が必要としている。

6 ヶ月 BPaLM レジメン及び 9 ヶ月 BLMZ レジメンについても、MFLX に特化した安全性の注意喚起はない。

以上のことから、MFLX の多剤耐性肺結核症の治療に際した安全性は、下記の点から特段の問題はないと考えられる。

- 1 申請する用法・用量は、すでに承認を取得している適応症の治療に対する用法・用量（1 日 1 回 400mg）を超えない（同一）である。また、本薬の薬物動態に関して、臨床上問題となる民族差は認められなかった。
- 2 成書やガイドラインで多剤耐性肺結核症に推奨されるレジメンは、アジア（日本以外）を含む国際共同、前向き無作為化比較試験、後ろ向き観察研究等で得られた安全性を含むエビデンスを分析した上で推奨に至っている。
- 3 多剤耐性結核症への治療に対して、MFLX が単剤で使用されることはない。国外の成書及び WHO ガイドラインにおいて MFLX を含む推奨レジメンを使用する場合、各患者の服薬管理及び安全性モニタリングが必須とされるが、これは結核治療の原則でもある。FQ を含むレジメンにおいては、MFLX と LVFX の間に使用に関する優先順位はなく、また、本剤に特化した安全性管理の注意喚起はないことを確認した。

（３）要望内容に係る公知申請の妥当性について

MFLX は、国内外において当該効能又は効果に対して未承認である。日本人の結核症患者に対して MFLX が使用されたデータは限られるが、多剤耐性肺結核症

の国内新規登録患者数は極めて少数であり、国外の成書及び WHO 等の治療ガイドラインで推奨されるレジメンについて、国内で日本人を対象とし、検証的な試験を実施することは極めて困難である。国際的に評価される成書及び WHO ガイドラインではアジア（日本以外）を含む国際共同、前向き無作為化比較、後ろ向き観察等の試験で得られたエビデンスを分析した上での推奨レジメンを示していることに加え、国内外の臨床で分離された多剤耐性結核菌に対する MFLX の感受性が類似していたこと、並びに MFLX の薬物動態に関して臨床上問題となる民族差は認められなかったことから、推奨に沿った MFLX を含む多剤併用レジメンで国内において治療を行った場合の有効性は期待できる。結核治療の原則である

「各患者の服薬管理と安全性モニタリング」を必須として、レジメンの投与が行われることから、良好なリスク・ベネフィットバランスが期待できる。

MFLX を使用する各レジメンの科学的根拠となる臨床試験やメタアナリシスは、WHO 等の公的機関や学会の支援を受けて実施されたものである。

- TB-PRACTECAL 試験（要望書文献 7）：国境なき医師団（Médecins Sans Frontières）
- endTB 試験（要望書文献 10）：UNITAID、米国国立衛生研究所（NIH）及び国境なき医師団等
- STREAM 試験（要望書文献 11）：米国国際開発局（USAID）及び英国医学研究会議（MRC）
- 南アフリカの観察研究（企業文献 5）：WHO
- Ahmad らの IPD メタアナリシス（要望書文献 3）：米国胸部学会（ATS）、Canadian Institutes of Health Research（CIHR）、米国疾病予防管理センター（CDC）、欧州呼吸器学会（ERS）及び米国感染症学会（IDSA）
- Ahuja らの IPD メタアナリシス（企業文献 6）：WHO 及び USAID
- Lan Z らの IPD メタアナリシス（企業文献 24）：CIHR、CDC、ATS、ERS 及び IDSA

これら臨床試験やメタアナリシスの成績は、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載されており（「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」及び「5.（2）Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況」）、それらの成績に基づき、MDR-TB 治療における MFLX を含む治療レジメンは、WHO ガイドライン（2025）等の国際的ガイドラインで推奨され（「3.（2）欧米等 6 カ国での標準的使用状況について」及び「5.（4）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況」）、Harrison's Principle of Internal Medicine 22nd edition（2025）といった標準的な教科書にも示されている（「5.（3）教科書等への標準的治療としての記載状況」）

以上のことから、MFLX の MDR-TB に対する使用について、効能・効果として承認されている国はないものの、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、医薬審第 104 号）に示される公知申請への該当性の判断基準のうち、以下の（1）及び（2）の“外国における相当の使用実績がある”、（2）の“国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある”を満たす状況であり、国際的には（3）の“公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある”に該当すると考えられる。

- （1）外国（本邦と同等の水準にあると認められる承認の制度又はこれに相当する制度を有している国（例えば、米国）をいう。以下同じ。）において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合
- （2）外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合
- （3）公的な研究事業の委託研究等により実施されるなどその実施に係る倫理性、科学性及び信頼性が確認し得る臨床試験の試験成績がある場合

以上のことから、MFLX の多剤耐性肺結核に対する有効性及び安全性は、医学薬学上公知であると判断した。

8. 効能・効果及び用法・用量等の記載の妥当性について

（1）効能・効果について

WHO ガイドライン（2025）において、MDR-TB 治療における 6 ヶ月 BPaLM レジメン、9 ヶ月 BLMZ レジメン及び 9 ヶ月短縮レジメン（7 剤併用）、18～20 ヶ月長期レジメンのいずれにおいても、本剤は、それぞれ TB-PRACTECAL 試験（要望書文献 7）、endTB 試験（要望書文献 10）、STREAM 試験（要望書文献 11）及び南アフリカの観察研究（企業文献 5）、並びに 3 件の IPD メタアナリシス（要望書文献 3、企業文献 6 及び 24）の成績に基づき、各レジメンの構成要素とされており、MDR-TB 治療の中核を担う薬剤の一つとして位置づけられている。

また、国内ガイドラインにおいても、本剤が結核症に対して未承認であるものの、その有用性について言及されている。

WHO ハンドブック（2025）の“3.4 Regimen options in the treatment of DR-TB”の項において、「一般的に、より短期間で、より安全で、忍容性が高く、より効果的な治療レジメンが好まれる。」との記載があり（企業文献 4）、その観点では 6 ヶ月 BPaLM レジメン、9 ヶ月 BLMZ レジメン及び 9 ヶ月短縮レジメン（7 剤併用）が 18～20 ヶ

月レジメンより好ましいと考えられるが、同ハンドブックでは「治療レジメンの選択に影響を与える主な要因には、薬剤耐性プロファイル、抗結核薬への過去の曝露、患者の病歴、濃厚接触者の薬剤耐性プロファイル、患者の年齢と嗜好、妊娠状況、結核疾患の範囲と局在等が挙げられる」と述べられている。このことから、MDR-TB 治療において、6 ヶ月 BPaLM レジメン、9 ヶ月 BLMZ レジメン、9 ヶ月短縮レジメン（7 剤併用）及び 18~20 ヶ月長期レジメンのすべてにおいて MFLX が使用可能となることが重要と考えられる。

なお、本剤は WHO ガイドライン（2025）において、DS-TB に対し推奨される 4 ヶ月レジメン（INH+RPT+MFLX+PZA）にも含まれることから、DS-TB に対しても併用薬次第では有効となることが示唆される。しかしながら、国内において RPT が未承認であること、また現行の標準治療においても DS-TB の治癒率が高いことを考慮すると、本剤を国内の DS-TB に対して使用可能とすることの優先度は高くないと考える。

MDR-TB 及び XDR-TB の治療が重要な課題となっている現状、及びその治療レジメンの選択は疾患の重症度、薬剤耐性パターン、過去の治療歴、薬剤への不耐症、毒性、忍容性などに応じて決定されることを考慮すると、安易な投与による MFLX 耐性菌の発現を防止することは今後の結核治療における治療選択肢を減らさないために重要と考える。耐性化を抑制するためには、MFLX の投与対象をより具体的に規定することが重要と考えるため、本剤の使用は多剤耐性結核に限定されるべきと考える。

また、ガイドラインで引用されている臨床試験及びメタアナリシスの大半は、肺外結核の患者を除いた集団における有効性及び安全性を評価したものである。WHO ガイドライン（2025）の"Remark"として、DR-TB に対する BPaLM/BPaL 6 ヶ月レジメンや、9 ヶ月全経口レジメン（endTB 試験結果に基づく）に関する推奨内容を、肺外結核に適用できる旨の記載もあるものの、現時点では、肺外結核に対する本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であるとは言い難いことから、本剤の適応は肺結核とすることが適切と考える。

以上のことから、本剤の効能・効果を「〈適応菌種〉モキシフロキサシンに感性の結核菌〈適応症〉多剤耐性肺結核」とすることが適切と考える。

（2）用法・用量について

MFLX の MDR-TB 治療における用量として、海外ガイドラインでは、BPaLM レジメンを検討した TB-PRACTECAL 試験、BLMZ レジメンを検討した endTB 試験、9 ヶ月短縮レジメン（7 剤併用）を検討した観察研究等の成績に基づき、400mg/日が推奨されている。一方、一部のガイドラインでは状況に応じて高用量（600～800mg）も使用可能とされており、また、臨床薬理学的な研究の中には、高用量でのより高い有効性を示唆するものも存在する。しかしながら、国内において本剤の

既承認効能・効果における承認用量は 400mg であり、それを超える用量の安全性は確認されていないことや、中国人 MDR-TB 患者での QTc 延長の閾値となる曝露量（企業文献 12）が国内第 I 相試験において MFLX400mg/日 5～14 日間反復投与で達成された曝露量と大きく異ならず、日本人 MDR-TB 患者に対して 400mg/日を超える用量で MFLX を投与することの必要性は乏しいと考えられることから、本剤の MDR-TB 治療における用量は、既承認効能・効果と同様に 400mg とすることが適切であると考ええる。また、小児用量として 10～15mg/kg/日が一部のガイドラインで推奨されているが、エビデンスが十分であるとは言い難く、国内の用法・用量に含めるべきではないと考える。

投与期間については、新規抗結核薬の開発・承認や、結核症治療に関するエビデンスの蓄積により、推奨される薬剤の組み合わせや投与期間が変化する可能性があること、及び投与期間は併用薬の種類や個々の患者の病態等をもとに判断されるものとするため、本剤の投与期間を具体的に規定することは困難と考える。

したがって、MDR-TB 治療における本剤の用法・用量は、既承認用法・用量である「通常、成人にはモキシフロキサシンとして、1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与する。」とすることが適切と考える。

また、「用法及び用量に関連する注意」のうち、本剤の既承認効能・効果共通の注意として現行の添付文書に示されている「体重が 40kg 未満の患者では、低用量（200mg）を用いるなど慎重に投与すること。」については、MDR-TB における低用量の有効性が確認されていないことから、MDR-TB は当該注意の対象外とすることが適切と考える。

なお、本薬を経口または静脈内投与され、2025 年 9 月 12 日までに Bayer AG の安全性データベースに登録された 50,355 例の成人患者のうち、体重が 40kg 未満の患者は 348 例含まれ、その投与量は 200mg/日が 3 例、400mg/日が 241 例、800mg/日が 1 例であり、103 例では 1 日あたりの投与量が報告されていなかった。体重が 40kg 未満の患者のうち、国内の症例は 41 例含まれ、その投与量は 200mg/日が 2 例、400mg/日が 22 例であり、17 例では 1 日あたりの投与量が報告されていなかった。これらの全体集団と体重 40kg 未満の部分集団の安全性プロファイルを比較したところ、発現した有害事象の種類及び発現割合は類似していたことから、本薬 400mg を MDR-TB 患者に投与したときのベネフィット・リスクバランスは、患者の体重が 40kg 未満であっても影響を受けないと考えられる。

加えて、MDR-TB の治療においては複数の抗結核薬を併用することが原則であることから、添付文書の「7. 用法及び用量に関連する注意」に以下を追記することが適切と考える。

【用法・用量に関連する使用上の注意】（今回の要望に関連する部分のみ抜粋）
〈多剤耐性肺結核〉

原則として他の抗結核薬との併用においてのみ使用すること。

(3) 上記(1)及び(2)以外の添付文書の記載内容について

1) 国内外の添付文書の記載内容(注意喚起等)の異同について

本剤はいずれの国においても結核に対して承認されていないため、国内外の添付文書に結核に対する使用についての注意喚起等は含まれていない。

2) 上記1)以外で本邦の添付文書上で改訂が必要と考えられる箇所の有無について

8. 重要な基本的注意

令和5年3月23日付薬生安発0323第1号〔「使用上の注意」の改訂について〕において、本邦で承認されている全ての抗結核薬を対象に、以下の使用上の注意を添付文書に追記することが指示されたことから、本剤についても「8. 重要な基本的注意」に同様の注意を追記する必要があると考える。

【重要な基本的注意】(今回の要望に関連する部分のみ抜粋)

〈多剤耐性肺結核〉

本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

なお、近年、MFLXに対する耐性菌増加の傾向が国内外で報告されている(企業文献18、21、22)。薬剤耐性プロファイルは、結核治療のレジメン選択に影響を及ぼす要因であり、MFLXの継続投与は、薬剤感受性検査(DST)でFQ耐性を除外できる患者で実施されるべきである〔DSTでFQ耐性が判明するまでのBPaLMレジメンの使用はWHOハンドブックで許容されている(本企業見解86頁)〕。MFLXの継続投与の可否を判断する上でのDSTの重要性については、既承認の効能・効果に関する添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」の現行の記載により、注意喚起できると考える。

〈効能共通〉

7.1 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

18. 薬効薬理

効能・効果の適応菌種に結核菌を追加することに伴い、抗菌力が示された菌種の一覧に結核菌を追記する必要があると考える。

なお、薬剤感受性結核菌及び多剤耐性結核菌の国外臨床分離株に対する本薬の感

受性は、2005 年 10 月 11 日承認 申請資料概要ホ.1.1.2.2 表ホ-34 に示されている。
また、国内の臨床で分離された結核菌（全体の 67%が多剤耐性結核菌）に対する本薬の感受性（企業文献 22）は上記の多剤耐性結核菌の国外臨床分離株に対する本薬の感受性と類似しており、近年の MDR-TB の MFLX 感受性に関する研究においても、MFLX 感受性菌の MIC は上記の値と比較して、また国内外で大きな違いがないことが窺われる（「5.（1）無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」、60～63 頁）。

9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

（1）要望内容について現時点で国内外のエビデンスまたは臨床使用実態が不足している点の有無について

該当なし。

（2）上記（1）で臨床使用実態が不足している場合は、必要とされる使用実態調査等の内容について

該当なし。

（3）その他、製造販売後における留意点について

該当なし。

10. 備考

11. 参考文献一覧

- 1) 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
- 2) WHO consolidated guidelines on tuberculosis, Module 4: Treatment and care (2025)
- 3) Saukkonen JJ et al., Am J Respir Crit Care Med 2025;211:15-33
- 4) WHO operational handbook on tuberculosis, Module 4: Treatment and care (2025)
- 5) Ndjeka N et al., Lancet Infect Dis. 2022;22:1042-1051
- 6) Ahuja SD et al., PLoS Med 2012;9:e1001300
- 7) National Institute for Health and Care Excellence, NICE guideline Tuberculosis, Published: 13 January 2016, Last updated: 16 February 2024
- 8) Migliori GB et al., Eur Respir J 2018; 52: 1801617
- 9) Johnston JC et al., Can J Resp Crit Care Sleep Med 2022;6 (S1):66-76

- 1 0) Peloquin CA et al., Antimicrob Agents Chemother. 2008;52:852-857
- 1 1) Zvada SP et al., Antimicrob Agents Chemother. 2014;58:503-510
- 1 2) Wang S et al., Int J Infect Dis. 2024;140:62-69
- 1 3) Li M et al., Clin Pharmacol Drug Dev 2021;10:634-646
- 1 4) Al-Shaer MH et al., Antimicrob Agents Chemother 2019;63:e00279-19
- 1 5) Heinrichs MT et al., Int J Antimicrob Agents 2019;53:275-283
- 1 6) Sidamo T et al., Infect Drug Resist. 2022;15:6839-6852
- 1 7) Heysell SK et al., Clin Infect Dis 2023;76:497-505
- 1 8) Xia H et al., Microbiol Spectr 2021;9: e0040921
- 1 9) Tang Q et al., Infect Drug Resist 2022;15: 5275-5287
- 2 0) Kardan-Yamchi J et al., J Clin Med 2020;9:465
- 2 1) Nonghanphitha D et al., PLOS One 2020;15: e0244829
- 2 2) Yi L et al., J Med Microbiol 2017;66: 770-776
- 2 3) Vanino E et al., Int J Infect Dis 2023;130S1:S12-S15
- 2 4) Lan Z et al., Lancet Respir Med 2020;8:383-394
- 2 5) Bisson GP et al., Lancet 2020;396:402-411
- 2 6) Bailey TC and Philips JW, Goldman Cecil Medicine 27th edition volume 2, Elsevier 2024:2031-2044, “Chapter 299 Tuberculosis”
- 2 7) Raviglione MCB, Chapter 183: Tuberculosis, Harrison's Principle of Internal Medicine, 22nd edition (2025), online version, “Chapter 183: Tuberculosis”
- 2 8) Chaisson RE and Nachega JB, Oxford Textbook of Medicine 6th edition volume 1, Oxford University Press 2020:1127-1149, ” 8.6.26 Tuberculosis”
- 2 9) 平井由児、内科学書 改訂第9版 Vol.2, 中山書店 2019:p42
- 3 0) 松本壮吉、標準微生物学 第15版, 医学書院 2024:232-245
- 3 1) 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 2) 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
- 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) Yamada S 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

第 63 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（令和 7 年 5 月 9 日）資料 4-2（抄）

要望番号	IV-202	要望者名	日本結核・非結核性抗酸菌症学会
要望された医薬品	一般名	モキシフロキサシン塩酸塩	
	会社名	バイエル薬品株式会社	
要望内容	効能・効果	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 適応症：多剤耐性肺結核	
	用法・用量	1 回 400mg を 1 日 1 回経口投与	
「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する WG の評価		(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 〔特記事項〕 本要望は、モキシフロキサシン塩酸塩について、多剤耐性肺結核を適応症とする効能・効果の追加を要望するものである。イソニアジド及びリファンピシンの両剤に耐性の多剤耐性結核患者は、2021 年に 50 例が新規登録され、そのうち 16%（8/50 例）が 2023 年末までに死亡の転帰を辿っており ⁴⁾ 、致死的な疾患である。したがって、「ア：生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）」に該当すると判断した。	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ウ 〔特記事項〕 本邦における多剤耐性肺結核の標準的療法は、レボフロキサシン及びベダキリンを基本薬として、エタンブトール、ピラジナミド、デラマニド又はサイクロセリンを追加する 5 剤併用療法とされ、治療期間は結核菌培養陰性後 18 カ月までとされている ⁵⁾ が、長期にわたる服薬は、副作用の増加、医療費の増加や服薬アドヒアランスの低下に繋がる。 モキシフロキサシン塩酸塩について、欧米等 6 カ国では、多剤耐性肺結核に係る効能・効果に対する承認はされていないもの	

⁴⁾ 結核の統計 2024、公益財団法人結核予防会

⁵⁾ 「「結核医療の基準」の一部改正について」（令和 3 年 10 月 18 日付け健感発 1018 第 1 号）

	<p>の、各国・地域の多剤耐性結核の診療ガイドライン⁶⁾において多剤耐性肺結核への使用が推奨されている。また、WHO 耐性結核ガイドライン⁷⁾において、モキシフロキサシン塩酸塩等を多剤耐性肺結核患者に投与した海外臨床試験成績⁸⁾に基づき、プレトマニド、ベダキリン及びリネゾリドとの併用による 6 カ月間の治療が多剤耐性肺結核に対する標準的療法に位置付けられている。</p> <p>以上より、「ウ：欧米において標準的療法に位置付けられており、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」に該当すると判断した。</p>
備 考	

⁶⁾ 米国及び欧州 : Am J Respir Crit Care Med 2019; 200: e93-e142

英国 : Union Standards for Tuberculosis Care, 2017 update

加国 : Can. J. Respir. Crit. Care Sleep Med 2022; 6: 109-28

豪州 : Australian recommendations for the management of drug-resistant tuberculosis 2023

⁷⁾ WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment – drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update

⁸⁾ N Engl J Med 2022; 387: 2331-43