

第 66 回 医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議
議事次第

令和 7 年 12 月 12 日(金)
14:00-16:00
オンライン会議
(厚生労働省)

議 事

1. ドラッグ・ロス解消に向けた取組について
2. 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について
3. 開発要請を行った要望に係る検討状況等について
4. 要望品目の医療上の必要性について
5. 開発要請品目の公知申請への該当性について
6. 個別品目の特定用途医薬品の指定への該当性について
7. 企業から提出された開発工程表等について
8. その他

配付資料一覧

検討会議の概要

資料 1 検討会議における検討の進め方

ドラッグ・ロス解消に向けた取組について

資料 2-1 ドラッグ・ロス解消に向けた取組の進め方について

資料 2-2 ドラッグ・ロス品目に係る検討状況について

資料 2-3 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 循環器 WG

資料 2-4 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 精神・神経 WG

資料 2-5 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 抗菌・抗炎症 WG

資料 2-6 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 抗がん WG

資料 2-7 ドラッグ・ロス品目の対応方針について

専門作業班（WG）の検討状況の概要等

資料 3-1 要望の医療上の必要性に係る検討状況等について

資料 3-2 開発要請を行った要望に係る検討状況等について

要望品目の医療上の必要性について

資料 4 医療上の必要性に関する専門作業班（WG）の評価 抗菌・抗炎症 WG

開発要請品目の公知申請への該当性について

資料 5-1 IV-203 モキシフロキサシン塩酸塩

資料 5-2 IV-122 ゲムシタビン

資料 5-3 IV-144、145 フルダラビン

個別品目の特定用途医薬品の指定への該当性について

資料 6 「特定用途医薬品に係る基準」への該当性に関する専門作業班（WG）の評価
小児 WG

開発要請・開発企業の募集を行った品目の進捗状況

資料 7-1 企業から提出された開発工程表について

資料 7-2 企業から提出された開発工程表における進捗について

資料 7-3 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅰ回要望）

資料 7-4 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅱ回要望）

資料 7-5 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅲ回要望）

資料 7-6 企業から提出された開発工程表の概要等（第Ⅳ回要望）

資料 8 開発企業の募集を行った医薬品のリスト

資料 9 IV-92 オキサリプラチンの開発について

その他

資料 10 特定用途医薬品の運用変更について

- 参考資料 1 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱
- 参考資料 2 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員
- 参考資料 3-1 専門作業班（WG）の設置について
- 参考資料 3-2 専門作業班（WG）メンバー
- 参考資料 4-1 医療上の必要性の評価の基準について
- 参考資料 4-2 開発要請先企業の指定の考え方について
- 参考資料 5 人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について
- 参考資料 6 特定用途医薬品への該当性の基準について
- 参考資料 7 執行部に所属している学会について

以上

- ・医療上必要な医薬品や適応（未承認薬等）を解消するため、医療上の必要性の評価、承認のために必要な試験の有無・種類の検討などを行う。
- ・未承認薬・適応外薬に係る要望を公募（第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回（第一期 2013.8.1～12.27、第二期 2013.12.28～2014.6.1、第三期 2014.6.2～2014.12.31、第四期 2015.1.1～2015.6.30））
- ・現在は、随時募集で要望を募集している（第Ⅳ回 2015.7.1～）。

○未承認薬

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認されている医薬品。

○適応外薬

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれかの国で承認（一定のエビデンスに基づき特定の用法・用量で広く使用されている場合を含む）されている医薬品。

○未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

欧米等6ヶ国（米、英、独、仏、加、豪）のいずれの国でも未承認であるが、一定の要件を満たしている医薬品。

医療上の必要性の評価基準

次の(1)及び(2)の両方に該当し、「医療上の必要性が高い」

(1)適応疾病の重篤性が次のいずれかの場合

- ア 生命の重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
- イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
- ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患

(2)医療上の有用性が次のいずれかの場合

＜未承認薬、適応外薬＞

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
- ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる

＜未承認薬迅速実用化スキーム対象品目＞

- ア 既存の療法が国内にない
- イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている

医療上の必要性を評価

【学会、患者団体等】
未承認薬・適応外薬に係る要望

【関連学会、製薬企業】
要望に係る見解の提出

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬
検討会議

WG（分野ごと設置）

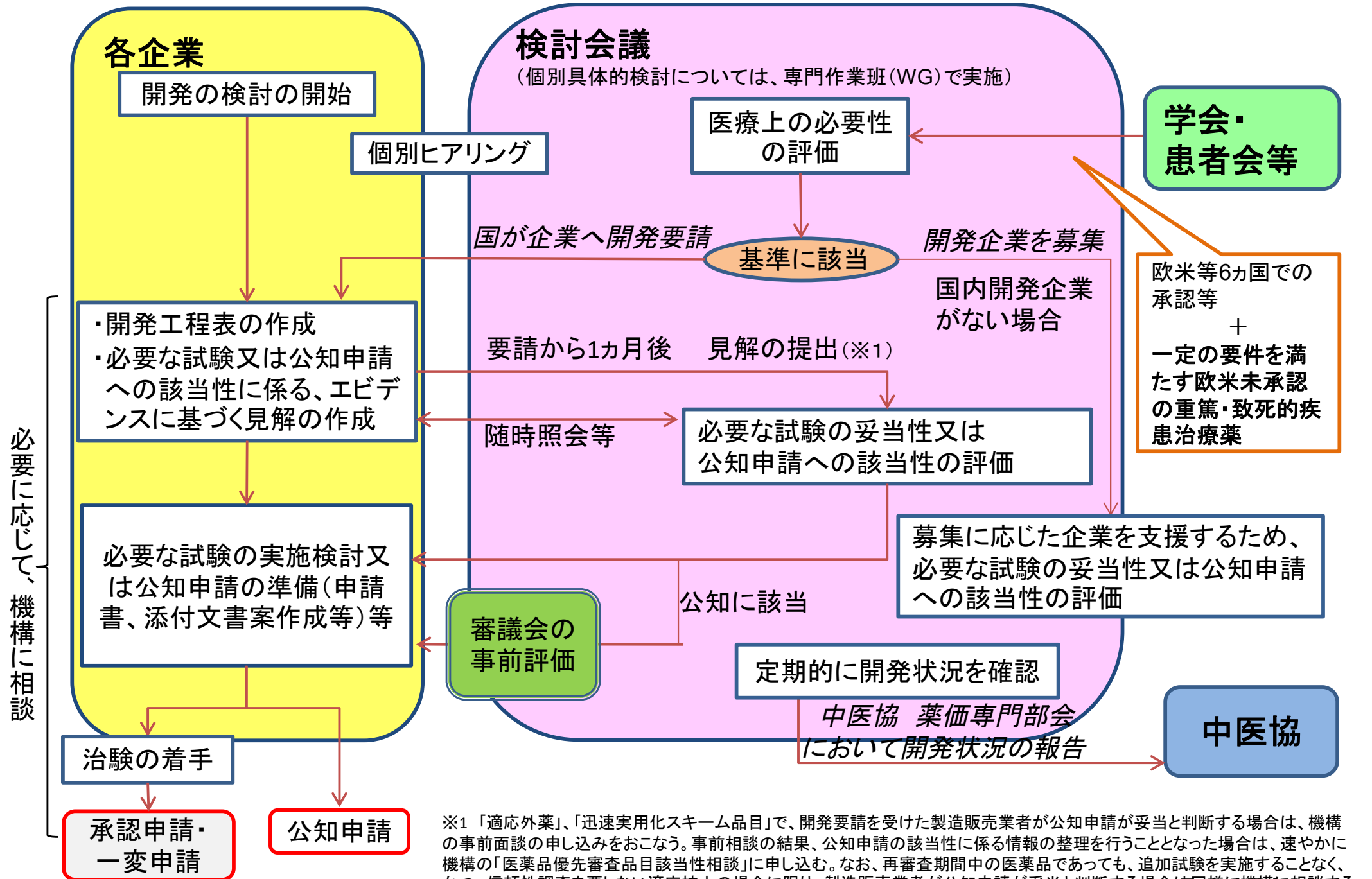
【製薬企業】

承認申請に向けた開発の実施

【開発支援】

- ・希少疾病用医薬品指定等により開発支援
- ・公知申請への該当性の妥当性を確認
- ・承認申請のために実施が必要な試験の妥当性を確認

検討会議における検討の進め方

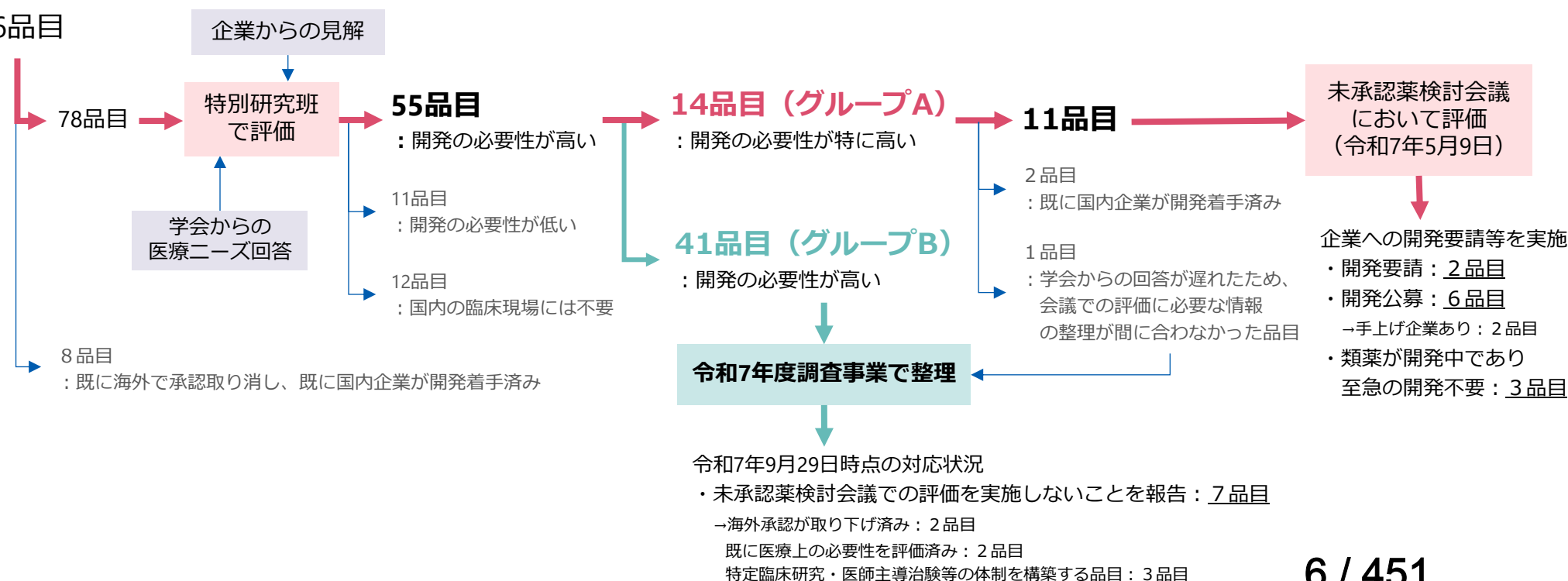


※1 「適応外薬」、「迅速実用化スキーム品目」で、開発要請を受けた製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合は、機構の事前面談の申し込みをおこなう。事前相談の結果、公知申請の該当性に係る情報の整理を行うこととなった場合は、速やかに機構の「医薬品優先審査品目該当性相談」に申し込む。なお、再審査期間中の医薬品であっても、追加試験を実施することなく、かつ、信頼性調査を要しない適応拡大の場合に限り、製造販売業者が公知申請が妥当と判断する場合には、同様に機構に相談する。

ドラッグ・ロス解消に向けた取組の進め方について

- 令和6年度厚生労働科学特別研究事業において、学会からの医療ニーズ、企業からの見解等を踏まえた開発の優先順位を評価。
- 評価の結果、**開発の必要性が高い品目は55品目**。その内、開発の必要性が**特に高いとされたのは14品目（グループA）**。
- 令和7年5月9日に開催された未承認薬検討会議において、14品目のうち、既に国内開発済み等の3品目を除いた11品目について、医療上の必要性の評価を実施し、その後、企業への開発要請及び開発公募を実施。
- 上記以外の開発の必要性が**高いとされた41品目（グループB）**については、「未承認薬等迅速解消促進調査事業」において、未承認薬検討会議における評価に必要な情報の整理を実施し、順次、未承認薬検討会議における評価を実施予定。
- 令和7年9月29日に開催された未承認薬会議において、7品目の整理結果と対応方針について報告。

86品目



ドラッグロス解消に向けた取組（令和 6 年度～）検討状況

(令和 7 年12月12日 第66回会議)

欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品のうち国内開発未着手品目 ※ 1		86品目				前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
分類	グループ ※ 2	グループ A 開発の必要性が特に高い	グループ B 開発の必要性が高い	グループ C 開発の必要性が低い グループ D 開発の必要性がない	その他 開発中または開発予定	
	品目数	14	41	23	8	
検討中	情報整理中	0	26			
今回検討品目			9			資料2-4～2-7のとおり
検討済 ※ 3	医療上の必要性高い	11	2			
	うち開発要請	2	1			
	うち開発公募 ※ 4	6	1			
	うちその他 ※ 5	3	0			
	医療上の必要性高くない	0	0			
対象外	既に開発中	2	0			
	取り下げ等 ※ 6	1	4			

※ 1 : 2016-2020年に欧米で承認されたNMEであって、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目のうち、2023年3月時点で開発情報のない品目（国内開発未着手品目）

出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計

※ 2 : 令和 6 年度厚生労働科学特別研究事業「ドラッグ・ロスの実態調査と解決手段の構築」による情報の整理結果。グループ A 「開発の必要性が特に高い医薬品」、グループ B 「開発の必要性が高い医薬品」、グループ C 「開発の必要性が低い医薬品」、グループ D 「開発の必要性がない医薬品」、その他「既にドラッグ・ロスが解消されている医薬品」に分類。

※ 3 : 既に学会や患者団体等から提出されていた要望、過去に検討会議で検討していた要望を含む

※ 4 : 公募を行った医薬品については資料 5 を参照

※ 5 : 類薬が開発中のため現時点、開発要請・開発公募をしていない品目

※ 6 : 危機対応医薬品等であり、検討会議における評価等は行わないこととした品目を含む

ドラッグ・ラグ／ドラッグ・ロスの実態

（参考）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2－1 抜粋

- 2023年3月時点において、欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品（未承認薬）は**143品目**。
- 未承認薬143品目中、**国内開発未着手の医薬品は86品目（60.1%）**あり、そもそも承認申請がなされない（＝企業が開発しない）という**ドラッグラグ・ロスが発生している**と指摘されている。
- 国内開発状況が未着手の86品目について傾向を分析したところ、**ベンチャー発の医薬品や、オーファン、小児の割合が比較的大きい**ことが分かった。

日欧米のドラッグラグ・ロスの状況

	承認済	未承認合計	未承認の内数（品目数）	
			開発中	未着手
米国	136	7	3	4
欧州	86	57	26	31
日本	0	143	57	86 (品目)

内訳

日本国内未着手の品目内訳

ベンチャー発	希少疾病用医薬品 (オーファン)	小児用医薬品
56 % (48品目)	47 % (40品目)	37 % (32品目)

※ロス86品目のうち、ベンチャー、オーファン、小児のいずれでもない品目は14品目（16%）

※出典：PMDA、FDA、EMA の各公開情報、明日の新薬（株式会社テクノミック）をもとに医薬産業政策研究所にて作成、厚生労働省にて集計

※1：2016-2020年に欧米で承認されたNMEのうち、2022年末時点で日本では承認を受けていない品目を未承認として集計

※2：2023年3月時点で開発情報のない品目を国内開発の未着手として集計

※3：欧米の承認取得年が設立から30年以内で承認取得前年の売上が5億米ドル未満の開発企業をベンチャーとして集計

※4：欧米にてオーファンドラッグ指定を承認時までに受けた品目をオーファンとして集計

※5：2022年末時点で欧米で小児適応を取得した品目を小児として集計

ドラッグロス解消に向けた取組について

(参考) 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2-1 抜粋、一部改変

欧米では承認されているが日本では承認されていない医薬品のうち、**国内開発未着手の医薬品86品目について、学会等からの要望を待つことなく、国が能動的に、未承認薬・適応外薬検討会議における医療上の必要性の評価のために必要な情報の整理を行う**ことで、未承認薬・適応外薬検討会議における評価、開発要請等の加速化を図る。

学会・患者会等からの
未承認薬・適応外薬の要望

従来のルート



国内開発未着手の医薬品について、国が情報を整理

新規ルート



※令和6年度厚生労働科学特別研究事業「ドラッグ・ロスの実態調査と解決手段の構築」において、医薬品のデータ整理、関連学会へヒアリング調査、市場性調査、開発の優先順位付け等を実施

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 (医療上の必要性を判断)

企業に対して開発要請

開発企業を公募



【市場性がない場合】

開発企業の公募を行いつつ、アカデミア主導での開発を支援し、薬事承認申請に活用可能なデータを取得

※上記により企業による開発着手を後押し
※実施に当たってはAMEDによる開発支援、PMDAのRS戦略相談等も活用

企業による治験の実施等



薬事承認申請

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<循環器 WG>

目 次

<診断用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

fluoroestradiol F18	2
air polymer-type A	4

<中枢神経系用薬分野>

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

ubrogepant	6
------------	---

要望番号	R7-1	要望者名	
要望された医薬品	一般名	fluoroestradiol F18	
	会社名	GE Healthcare Inc.	
要望内容	効能・効果	再発性または転移性乳癌患者において、生検の補助としての PET 検査における、成人乳癌患者のエストロゲン受容体（ER）陽性病変の検出	
	用法・用量	本品の投与量は 111 MBq～222 MBq（3 mCi～6 mCi）であり、10 mL 以下の量を 1～2 分かけて単回静脈注射する。	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>2019 年の人口動態統計（厚生労働省大臣官房統計情報部編）に基づく女性の癌死亡数は 156,086 人で、このうち乳癌は 14,839 人であり¹⁾、生命に重大な影響のある癌の中で、女性の癌死亡率の約 10%を占めている。また、国立研究開発法人国立がん研究センターの癌統計によると、年間約 9 万人が罹患し（2020 年のデータ）、約 1.6 万人が死亡（2023 年のデータ）²⁾ しており、高い死亡率を示している。これらのことから、生命に重大な影響がある疾患に該当すると考える。</p> <p>1) 乳癌診療ガイドライン 2022 年版 Available from: https://jbcx.xsrv.jp/guideline/2022/ [accessed 2025 June 3].</p> <p>2) 国立研究開発法人国立がん研究センター、“最新がん統計”. がん統計. 2024-12-16. Available from: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html, [accessed 2025 June 3].</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 既存の療法が国内にない</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>現在国内で、エストロゲン受容体（ER）陽性病変検出用に PET 画像診断に使用される放射性診断薬として承認された品目はない。再発や転移病変では ER のステータスを再評価するための再生検が困難な場合、初発腫瘍の ER ステータスを用いて治療を継続することがあるが、その場合最適な治療とは言えない可能性がある。フルオロデオキシグルコース（FDG）-PET³⁾や、その他画像診断では描出できないホルモン受容体密度やリンパ節転移等を検出することで、治療方針の見直しにつなげることができ</p>	

	る。 3) FDG スキャン®注 医薬品インタビューフォーム. 2023 年 9 月改訂（第 13 版）. Available from: https://www.nmp.co.jp/sites/default/files/2023-09/IF_FDG_230928.pdf
備 考	

要望番号	R7-2	要望者名	
要望された医薬品	一般名	air polymer-type A	
	会社名	ExEm Foam Inc.	
要望内容	効能・効果	不妊症または不妊症が疑われる女性の卵管開存性を評価するための子宮卵管超音波検査における造影	
	用法・用量	通常、成人において 2 mL～3 mL を 5Fr 以上のカテーテルを用いて子宮内に注入する。卵管が可視化できるように、必要に応じて 2～3 mL ずつ追加投与を行う。最大総投与量は 10 mL とする。	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>不妊症は、家族または家族生活を形成する上で重大な障壁/問題となっている。挙児を希望するにもかかわらず、妊娠成立や児の獲得に至らない状況は、日常生活に著しい影響を及ぼす。また、少子化が進む日本国において、子供を希望する人の障壁を取り除く一助になり得ることは重要である。</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>超音波子宮卵管造影検査の手技自体は国内においても行われているが、専用の薬剤（器具）は存在せず、標準的な生理食塩水、シリンジ等をその都度調整している。</p> <p>また、米国で実施された試験において、本薬を用いた検査法は、腹腔鏡検査（基準法）および本邦でも行われている 2D 空気/生理食塩水子宮卵管造影超音波検査（HyCoSy）と比べ診断精度が高く^{1),2),3)}、子宮卵管造影検査（HSG）と比較して、痛みも少なく、時間もかからない卵管開存検査である³⁾ことから、一次検査として臨床上の意義が大きい。</p> <p>1) Ludwin, I, A Ludwin, M Wiechec, et al., Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. Hum Reprod. 2017 Apr 1;32(4):758-769. doi: 10.1093/humrep/dex013. PMID: 28184447.</p>	

	<p>2) Piccioni MG, Riganelli L, Filippi V, et al., Sonohysterosalpingography: Comparison of foam and saline solution. J Clin Ultrasound. 2017 Feb;45(2):67-71. doi: 10.1002/jcu.22412. Epub 2016 Oct 18. PMID: 27753111.</p> <p>3) 3) Dreyer K, Out R, Hompes PG, et al., Hysterosalpingo-foam sonography, a less painful procedure for tubal patency testing during fertility workup compared with (serial) hysterosalpingography: a randomized controlled trial. Fertil Steril. 2014 Sep;102(3):821-5. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.042. Epub 2014 Jul 1. PMID: 24996498</p>
備 考	

要望番号	R7-3	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	ubrogepant	
	会 社 名	Allergan Pharmaceuticals International Limited. (米) AbbVie Corporation (加)	
要 望 内 容	効能・効果	片頭痛	
	用法・用量	通常、成人において 1 回 50 mg または 100 mg を片頭痛発作時に経口投与する。必要に応じて追加投与をすることができるが、前回の投与から 2 時間以上あけること。 24 時間あたりの総投与量を 200 mg 以内とする。	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 片頭痛患者の約 3 分の 1 (31.3%) で、1 カ月あたり 3 回以上の片頭痛発作が発現するとの報告があり、また、片頭痛発作時にはその過半数 (53.7%) で重度の機能障害を有する又はベッドでの安静が必要であると報告されている¹⁾。したがって、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患であるといえる。</p> <p>1) Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, et al., Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. Neurology. 2007 Jan 30;68(5):343-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000252808.97649.21. PMID: 17261680.</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、片頭痛の急性期治療の選択肢として、非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やトリプタン系薬剤等の医薬品が複数承認されており、2025 年 9 月には本剤と同投与経路・同作用機序のリメゲパント硫酸塩水和物が承認されたところである。一方で、提出された文献はいずれも本剤とプラセボの比較試験に係る報告であり、本剤の有効性・安全性を本邦既承認薬と直接比較した試験ではなく、また、有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示す知見は得られていない。加えて、</p>	

	欧米の診療ガイドライン等において本剤を標準的療法として推奨する記載は確認できない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。
備 考	ナルティークOD錠75 mg（リメゲパント硫酸塩水和物）は、片頭痛発作の急性期治療及び発症抑制の効能・効果で承認されている。

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

＜精神・神経 WG＞

目 次

＜精神・神経用薬分野＞

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

oliceridine

2

要望番号	R7-4	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	oliceridine	
	会 社 名	Trevena, Inc	
要 望 内 容	効能・効果	重度の急性疼痛	
	用法・用量	初回静脈投与は 1.5mg とする。一日の最大投与量は 27mg を超えない。	
「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"/> その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕 がん患者や術後の患者において、適切に疼痛が管理できない場合、治療困難による治療効果の低下、精神的なストレス、睡眠、食事等の日常生活に影響を与える等の理由により、疼痛管理は重要である。	
		(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦では、静脈内投与するオピオイド鎮痛薬として、モルヒネやフェンタニル等の医薬品が複数承認されている。提出された文献は本剤とプラセボ及びモルヒネの比較試験に係る報告であり、本剤はモルヒネと比較して呼吸抑制や悪心・嘔吐等の副作用の発生率が低いことが示されているものの、鎮痛効果は同程度であり、有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れているとは判断できない。また、American College of Occupational and Environmental Medicine (ACOEM)が定めるガイドラインにおいて、本剤はモルヒネと同等の有効性が認められ、モルヒネと比較して悪心・嘔吐や低酸素血症の発生率が低いことが記載されているが、米国において販売が中止されている状況を踏まえると、標準的療法に位置づけられているとは判断できない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。	
備 考	Trevena Inc.は、ビジネス上の理由により、米国における本剤の販売を2025年1月に中止している。		

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価 ＜抗菌・抗炎症 WG＞

目 次

＜抗菌分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir

2

＜抗炎症分野＞

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

revefenacin

4

要望番号	R7-5	要望者名	
要望された医薬品	一般名	sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir	
	会社名	Gilead Sciences, Inc.	
要望内容	効能・効果	代償性肝硬変を伴う慢性 C 型肝炎ウイルス感染症	
	用法・用量	400 mg/100 mg/100 mg の錠剤 1 錠、または 200 mg/50 mg/50 mg の錠剤 2 錠を、食事と共に 1 日 1 回、8 週間又は 12 週間にわたって経口投与する	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>代償性肝硬変を伴う慢性 C 型肝炎は、進行性かつ不可逆的な疾患であり、放置すれば非代償性肝硬変や肝細胞癌へと進展し、生命予後に重大な影響を及ぼす。特に、肝機能が低下することで、肝性脳症や消化管出血などの致死的な合併症を引き起こす可能性がある。そのため、早期のウイルス排除が生命予後の改善に直結することから、「生命に重大な影響がある疾患」に該当すると考えられる。¹⁾</p> <p>1) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会. C 型肝炎治療ガイドライン 第 8.3 版. 2024 年 5 月 [Online]. Available from: https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidelines/C_v8.3_20240605.pdf. [cited: 2025 Jun 10].</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>VOSEVI (sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir 配合剤) は、欧米において、直接作用型抗ウイルス薬 (DAA) 治療歴のある C 型肝炎患者に対する再治療法として推奨されている。特に、NS5A 阻害薬を含む治療歴のある患者に対して、高い持続的ウイルス学的著効 (SVR) 率を示しており、その有効性と安全性が確認されている。国内においても、同様の治療歴を有する患者に対して、特に S5A 領域の P32 欠損例や、G/P 再燃例に対して、VOSEVI の導入が期待されており、医療上の有用性が高いと考えられる。²⁾</p>	

	2) Zuckerman A, Chastain CA, Naggie S. Retreatment Options Following HCV Direct Acting Antiviral Failure. Curr Treat Options Infect Dis. 2017 Dec;9(4):389-402. doi: 10.1007/s40506-017-0136-6. Epub 2017 Nov 4. PMID: 29242710; PMCID: PMC5726279.
備 考	

要望番号	R7-6	要望者名	
要望された医薬品	一般名	revefenacin	
	会社名	Theravance Biopharma Ireland Limited	
要望内容	効能・効果	慢性閉塞性肺疾患の維持療法	
	用法・用量	175μg を 1 日 1 回ネブライザーで吸入投与する。	
<p>「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</p> <p>(3) 適応疾病の重篤性についての該当性 <input checked="" type="checkbox"/> 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 〔特記事項〕</p> <p>慢性閉塞性肺疾患（COPD）の肺病変はタバコ煙などの有害物質吸入による慢性炎症が原因となり、長期間の持続した炎症が気道壁のリモデリングや気腫性病変、肺血管病変の発生につながる¹⁾。特徴的な症状は、歩行時や階段昇降など、身体を動かした時に息切れを感じる労作時呼吸困難や、慢性のせきやたんである²⁾。一部の患者は、喘鳴や発作性呼吸困難などぜんそく様の症状を合併する場合もある²⁾。これらの症状は不可逆的であり、呼吸困難は日常生活に著しい影響を及ぼす。</p> <p>加えて、COPD は全体の死亡原因の 9 位、男性では 7 位を占めている²⁾。</p> <p>3) 柴田陽光,川山智隆,室繁郎, et al., COPD（慢性閉塞性肺疾患）診断と治療のためのガイドライン 2022（第 6 版）. 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第 6 版作成委員会[Online]. Available from: https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6_20220726.pdf. [Accessed 2025 Sep 19].</p> <p>4) 一般社団法人日本呼吸器学会. 呼吸器の病気. B. 気道閉塞性疾患. 慢性閉塞性肺疾患（COPD）. [Online]. Available from: https://www.jrs.or.jp/citizen/disease/b/b-01.html. [Accessed: 2025 Sep 19].</p> <p>(4) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕</p> <p>本邦では、COPD 治療の選択肢として、長時間作用型抗コリン薬（LAMA）や長時間作用性 β2 刺激薬（LABA）、吸入ステロイド薬（ICS）等の医薬品が複数承認されている。国際的な COPD のガイドラインにおいては、重症度に応じて LAMA あるいは LABA の単剤、もしくは LAMA と LABA の併用を選択することが推奨されており、LAMA の 1 つとして本剤が記載されているが、本</p>			

	<p>剤が他の LAMA より優先される旨の記載はない。また、本邦には、LAMA+LABA の配合剤も複数ある一方で、本剤はネブライザーでの吸入投与が必要であることから、LABA との併用を行う際には別製剤を使用する必要があり、患者の利便性の観点から配合剤を用いずに本剤を用いる有用性は乏しいと考えられる。加えて、提出された文献はいずれも本剤とプラセボの比較試験に係る報告であり、本剤の有効性・安全性を本邦既承認薬と直接比較した試験ではなく、また、有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れていることを示す知見は得られていない。以上を踏まえると、医療上の有用性の基準には該当しないと判断した。</p>
備 考	

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

＜抗がん WG＞

目 次

＜抗がん剤分野＞

【医療上の必要性の基準に該当しないと考えられた品目】

margetuximab-cmkb

2

要望番号	R7-7	要 望 者 名	
要望された医薬品	一 般 名	margetuximab-cmkb	
	会 社 名	MacroGenics, Inc	
要 望 内 容	効能・効果	2 種類以上の抗 HER2 療法を受けた HER2 陽性転移・再発乳癌	
	用法・用量	3 週間ごと（21 日サイクル）に 15 mg/kg を点滴静注する。	
「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 生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患） 〔特記事項〕 ヒト上皮増殖因子受容体 2 型（以下、「HER2」）陽性乳癌は、生命予後に重大な影響を及ぼす重篤な疾患とされている。		
	(2) 医療上の有用性についての該当性 <input type="checkbox"/> エ ア～ウのいずれの基準にも該当しない 〔特記事項〕 本邦における HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌に対する三次治療以降の治療として、国内診療ガイドラインでは、トラスツズマブ デルクステカン（遺伝子組換え）（二次治療で使用していない場合）又は前治療までに使用しなかった薬剤の投与を検討する旨が記載されている。本剤は、2 つ以上の HER2 標的療法による治療歴のある HER2 陽性の手術不能又は再発乳癌患者を対象に、化学療法の併用下で本剤とトラスツズマブ（遺伝子組換え）の有効性及び安全性を比較することを目的とした無作為化非盲検第Ⅲ相試験（以下、「SOPHIA 試験」）における無増悪生存期間の結果に基づき米国で承認されたものの、その後、新たな治療薬が承認され治療体系が変化したため、本剤と化学療法との併用投与は、NCCN ガイドラインにおいて四次治療以降の治療として推奨されている ¹⁾ 。本邦においても、海外で SOPHIA 試験が実施された後に治療体系が変化しているため、現在の治療体系とは異なる治療体系下で実施された SOPHIA 試験の結果に基づき、現在の本邦における三次治療以降の薬剤としての本剤と化学療法との併用投与の臨床的有用性を評価することには限界がある。したがって、既存の治療と比較して、本剤と化学療法との併用投与の有効性及び安全性が明らかに優れているとは言えず、医療上の有用性の基準に該当しないと判断した。		
1) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Breast Cancer Version 4.2025 – April 17, 2025.			

備	考	
---	---	--

ドラッグ・ロス品目の対応方針について

以下の品目については、平時において日本国内に患者がいらない、もしくは患者数が少ないために企業が治験を実施して薬事承認を取得することが極めて困難である。また、「危機対応医薬品等に関する小委員会」において、**重点感染症に係るドラッグ・ロス品目の利用可能性確保**に関する検討が行われており、

- 薬事承認に向けた検討にあたっては、**感染症対策上の必要性の高い医薬品の承認申請※の適用等**を考慮すること
- MCMの確保の基本的な考え方にに基づき、**「未承認薬のアクセスの改善」・「備蓄」**を検討すること

とされていることから、未承認薬検討会議における医療上の必要性の評価、及び企業への開発要請・開発企業の公募は行わないこととしたい。

※「感染症対策上の必要性の高い医薬品の承認申請について」（令和 6 年 11 月 7 日付け感感発 1107 第 1 号厚生労働省健康・生活衛生局感染症対策部感染症対策課長、医薬薬審発 1107 第 1 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知）https://www.mhlw.go.jp/web/t_doc?dataId=00tc8791&dataType=1&pageNo=1

個別に利用可能性確保について検討する品目

販売名	成分名（一般名）	効能・効果
EBANGA	アンスビマブ	ザイールエボラウイルスによる感染
INMAZEB	アトルティビマブ、マフティビマブ、オデシビマブ	ザイールエボラウイルスによる感染

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料3-1

学会や患者団体等から提出された要望のうち、医療上の必要性に係る検討状況

(令和7年12月12日 第66回会議)※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※1	第Ⅳ回 要望※1	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
学会・患者団体等からの要望総数			832件	260件 (+7)	1092件	新規要望を受理(+7件) ※2
 専門WG	検討中		4件	60件 (+6)	64件	新規要望を受理(+7件)、専門WGで検討終了(-1件)
	検討済	必要性高い	348件	117件 (+1)	465件	抗菌・抗炎症WGで評価(+1件) →本日の会議で審議
		必要性高くない	187件	16件	203件	
 本会議	検討済	必要性高い	348件	116件	464件	
		必要性高くない	187件	16件	203件	
対象外	既に開発中		21件	11件	32件	
	取下げ等		272件	56件	328件	

※1 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※2 個々の品目の詳細は別添を参照

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜抗菌・抗炎症WG＞									
1	Ⅲ-④-13	メロニダゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	小児(12歳以上)にはメロニダゾールとして1回250mg、アモキシシリンとし1回25mg/kg(力価)及びプロトンポンプインヒビターの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	塩野義製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
2	Ⅲ-④-14	ラベプラゾールナトリウム	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ラベプラゾール(RPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>30kg未満はRPZ5mg、30kg以上はRPZ10mgで成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	エーザイ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
3	Ⅲ-④-15	オメプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	オメプラゾール(OMP)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はOMP10mg、30-40kg未満はOMP20mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
4	Ⅲ-④-16	ランソプラゾール	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部分が要望内容	ランソプラゾール(LPZ)、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を1回量で1日2回1週間経口投与する。 <u>15-30kg未満はLPZ15mg、30-40kg未満はLPZ30mg、40kg以上は成人量と同様である。</u> この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部分が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	武田薬品工業株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

未承認薬	0
適応外薬	4
合計	4

専門作業班にて、「医療上の必要性に係る基準」への該当性等を検討中の要望一覧（第Ⅳ回要望）

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	IV-194	ヒドロキシコバラミン	ビタミンB12反応性メチルマロン酸血症、 cblC異常症における代謝動態の改善	1～14mg/週 筋注または静注	日本先天代謝異常学会	エイワイファーマ株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
2	IVS-33	ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	未熟児貧血	週1回10μg/kgを皮下投与する	日本新生児成育医学会	協和キリン株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
＜循環器WG＞									
3	IV-54	アミドトリゾ酸ナトリウムメゲルミン液	大腸CT検査の前処置における腸管内残渣の標識	通常、成人には本剤20-100mL(腸管洗浄剤の容量に対し本剤5%程度)を検査前に腸管洗浄剤とあわせて投与する。	日本消化器がん検診学会	バイエル薬品株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
4	IV-98	ドロスピレノン、エチニルエストラジオール ベータデクス(24錠の実薬と4錠のプラセボ錠からなる)	月経前不快気分障害(PMDD)	1日1錠を毎日一定の時刻に定められた順に従って(淡赤色錠から開始する)28日間連続経口投与する。以上28日間を投与1周期とし、出血が終わっているか続いているかにかかわらず、29日目から次の周期の錠剤を投与し、以後同様に繰り返す。	公益社団法人日本産科婦人科学会	バイエル薬品	適応外薬		今後の方針を検討中
5	IV-103	リバーロキサバン	深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症の治療及び再発抑制	通常、成人には深部静脈血栓症又は肺血栓塞栓症発症後の初期3週間はリバーロキサバンとして15mgを1日2回食後に経口投与し、その後3ヶ月までは15mgを1日1回食後に経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、10mgを1日1回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	バイエル薬品	適応外薬		今後の方針を検討中
6	IV-104	アピキサバン	静脈血栓塞栓症(深部静脈血栓症及び肺血栓塞栓症)の治療及び再発抑制	通常、成人にはアピキサバンとして1回10mgを1日2回、7日間経口投与した後、1回5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月間の維持療法後は再発と出血のリスクを勘案して5mgまたは2.5mgを1日2回経口投与する。6ヶ月以降の延長治療期には、2.5mgを1日2回経口投与に減量する事も考慮する*。*再発の危険性が低く、出血の危険性が高い場合	日本静脈学会	ブリistol・マイヤーズ・スクイブ株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
7	IV-163	デクスラゾキサン	小児悪性腫瘍患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の使用による心筋症発症抑制および重症化抑制	<p>心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法</p> <p>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</p> <p>ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</p> <p>デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m²ドキソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m²エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。</p> <p>小児の場合 アントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤治療を受ける小児・思春期の心筋症発生抑制および重症化抑制。腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン等治療を継続する小児がん・肉腫において、ドキソルビンあるいはエピルビン等投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。</p>	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬	○	企業見解確認中
8	IV-164	デクスラゾキサン	成人転移性乳癌患者におけるアントラサイクリン系抗悪性腫瘍剤の心筋症発症抑制	<p>心筋症の発症抑制の際の推奨投与方法</p> <p>使用する場合は用時溶解し、デクスラゾキサンを更に希釈して使用すること。</p> <p>ドキソルビンあるいはエピルビン投与前15分かけてデクスラゾキサンを静脈内注入により投与する。ドキソルビンあるいはエピルビンを以後も投与する場合はデクスラゾキサンの投与も継続する。ただし静注により投与しないこと。</p> <p>デクスラゾキサンのドキソルビンあるいはエピルビンに対する推奨用法用量比率は10:1である(例えば、500mg/m² デクスラゾキサン: 50mg/m²ドキソルビン、600mg/m² デクスラゾキサン: 60mg/m²エピルビン)。デクスラゾキサン注入終了後、30分以内にドキソルビンあるいはエピルビンを投与する。</p> <p>成人の場合: 累積ドキソルビン量300 mg/m²あるいは累積エピルビン量540 mg/m²腫瘍制御を維持するためにドキソルビンあるいはエピルビン治療を継続する転移性乳がんにおいて、ドキソルビンあるいはエピルビン投与に伴う心筋症の発現率および重症度を低下させる。ドキソルビンあるいはエピルビン開始とともにデクスラゾキサンを使用しないこと。</p>	一般社団法人 日本腫瘍循環器学会	キッセイ薬品工業株式会社	適応外薬		企業見解確認中
9	IV-167	ガルカネズマブ (遺伝子組換え)	群発頭痛発作の発症抑制	300mgを1ヶ月間隔で皮下投与する。	個人	日本イーライリリー株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中
10	IV-170	尿素(13C)	小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの感染診断	通常、小児・未成年者(青年)には、尿素(13C)として100mg(1錠)を空腹時に経口投与する。	一般社団法人日本ヘリコバクター学会	大塚製薬株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
11	IV-191	リツキシマブ(遺伝子組換え)	○ 後天性血栓性血小板減少性紫斑病 ※リツキシマブ(遺伝子組換え)の効能又は効果として、既に後天性血栓性血小板減少性紫斑病に対する承認が得られているが、効能又は効果に関連する注意において再発又は難治の場合に使用が制限されていることから、当該使用上の注意の改訂を希望する。	〈多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、慢性特発性血小板減少性紫斑病、後天性血栓性血小板減少性紫斑病、全身性強皮症〉 通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を1週間間隔で4回点滴静注する。 〈効能共通〉 本剤は用時生理食塩液又は5%ブドウ糖注射液にて1～4mg/mLに希釈調製し使用する。	一般社団法人 日本血液学会	全薬工業株式会社	適応外薬		企業見解を確認中
12	IV-198	tenecteplase	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内)	体重kg当たりtenecteplase 0.25mgを静脈内ボース投与する。	日本脳卒中学会	Boehringer Ingelheim(欧州、豪州、アジア)	未承認薬		今後の方針を検討中
13	IV-201	無水エタノール	不整脈(心房性および心室性)に対する経皮的エタノール注入療法	目標血管に対し1ccを2分かけて注入する。標的血管によって合計4回までの注入を繰り返す	日本不整脈心電学会	扶桑薬品 ヴィアトリス・ヘルスケア	適応外薬		企業見解を確認中
14	IV-216	マルトール第二鉄	鉄欠乏症を有する肺動脈性肺高血圧症	30mgを1日2回経口投与	NPO法人 PAHの会	Shield Therapeutics plc	未承認薬		今後の方針を検討中
15	IV-221	ヒト合成セクレチン	内視鏡的逆行性胆管膵管造影時に十二指腸主乳頭および副乳頭の確認を容易にするための膵液分泌の刺激	体重1kgあたり0.2μgを1分以上かけて静脈投与する。	日本膵臓学会	ChiRhoClin, Inc.社(米国 Burtonsville)	未承認薬		要望書を確認中
16	IVS-32	アミノレブリン酸塩酸塩	経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化 尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化	＜経尿道的膀胱腫瘍切除術時における筋層非浸潤性膀胱癌の可視化＞ 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、膀胱鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。 ＜尿管鏡検査時における上部尿路上皮癌の可視化＞ 通常、成人には、アミノレブリン酸塩酸塩として20mg/kgを、尿管鏡挿入2～8時間前に、水に溶解して経口投与する。	一般社団法人 日本泌尿器科学会、一般社団法人 日本泌尿器内視鏡・ロボティクス学会、泌尿器光学学会	SBIファーマ株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中
＜精神・神経WG＞									
17	IV-199	Cisatracurium besylate(成人)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時:0.10～0.15 mg/kg 維持:0.02～0.03 mg/kg(10'25分毎) 持続投与:3 mcg/kg/min(開始時) 1-2 mcg/kg/min(安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬		要望書の内容について要望者に確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
18	IV-200	Cisatracurium besylate (小児)	気管挿管時の筋弛緩、麻酔時の筋弛緩、ならびに集中治療室における呼吸管理時の筋弛緩	静脈内投与 気管挿管時： 【成人】0.10-0.15 mg/kg 【2~12歳】0.10-0.15 mg/kg 【1~23ヶ月】0.15 mg/kg 維持： 【成人】0.02-0.03 mg/kg (10-25分毎) 【2~12歳】0.02 mg/kg 持続投与： 【成人】 3 mcg/kg/min (開始時)、1-2 mcg/kg/min (安定時) 【2~12歳】 3 mcg/kg/min (開始時)、1-2 mcg/kg/min (安定時)	公益社団法人 日本麻酔科学会	Abbvie Aspen Kalceks Omega	未承認薬	○	要望書の内容について要望者に確認中
19	IV-204	プロプラノロール塩酸塩	本態性高血圧症(軽症～中等症) 狭心症 褐色細胞腫手術時 期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防 片頭痛発作の発症抑制 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 本態性振戦	1.本態性高血圧症(軽症～中等症)に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30～60mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は120mgまで漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 2.狭心症、褐色細胞腫手術時に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 3.期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 成人：通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 小児：通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 4.片頭痛発作の発症抑制に使用する場合 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日20～30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mgまで漸増し、1日2回あるいは3回に分割経口投与する。 5.右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合 通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果が不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができる。 6.本態性振戦に使用する場合 経口、10mg～30mg/日。1日に1～3回に分割投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日投与量として60mgを超えないこと。	日本神経学会	太陽ファルマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
20	IV-215	レボドパ・ベンゼラジド塩酸塩	レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群)	レストレスレッグス症候群(下肢静止不能症候群) 通常成人はレボドパ量として1回量50mg～100mgを必要時に経口投与する。 なお、症状に応じて適宜漸増するが、レボドパの1日総量として200mgを超えないようにすること。	日本神経学会、日本神経治療学会、日本パーキンソン病・運動障害疾患学会(MDSJ)	太陽ファルマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等															
＜抗菌・抗炎症WG＞																								
21	Ⅳ-3	クラリスロマイシン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は15mg/kg/日、30-40kg未満は15mg/kg/日、40kg以上は成人量と同様である。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	大正製薬株式会社 アボット ジャパン株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中															
22	Ⅳ-4	アモキシシリン	小児・未成年者に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 ※下線部が要望内容	プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1回量で1日2回1週間経口投与する。15-30kg未満は50mg/kg/日、30-40kg未満は1500mg/日、40kg以上は成人量と同様である。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を1日2回1週間経口投与する。 ※下線部が要望内容	日本ヘリコバクター学会、日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児感染症学会	協和発酵キリン株式会社 アステラス製薬株式会社 武田薬品工業株式会社	適応外薬		今後の方針を検討中															
23	Ⅳ-42	エソメプラゾール	下記における小児・未成年者(青年)に対するヘリコバクター・ピロリの除菌の補助 胃潰瘍・十二指腸潰瘍・胃MALTリンパ腫・特発性血小板減少性紫斑病・早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎	<p>エソメプラゾール、アモキシシリン(AMPC)及びクラリスロマイシン(CAM)の3剤を下表の1日量を1日2回で1週間経口投与する。この除菌治療に失敗した場合は二次除菌療法としてCAMをメロニダゾール(MNZ)に替えた3剤を下表の1日量を1日2回で1日2回1週間経口投与する。</p> <table><tr><td></td><td>15-30kg未満</td><td>30-40kg未満</td></tr><tr><td>エソメプラゾール</td><td>10mg/日</td><td>20mg/日</td></tr><tr><td>AMPC</td><td>50mg/kg/日</td><td>1500mg/日</td></tr><tr><td>CAM</td><td>15mg/kg/日</td><td>15mg/kg/日</td></tr><tr><td>MNZ</td><td>500mg/日 (25kg以上)</td><td>500mg/日</td></tr></table> <p>40kg以上に関しては、成人用量に準じる。通常、成人にはエソメプラゾールとして1回20mg、アモキシシリン水和物として1回750mg(力価)及びクラリスロマイシンとして1回200mg(力価)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜増量することができる。ただし、1回400mg(力価)1日2回を上限とする。プロトンポンプインヒビター、アモキシシリン水和物及びクラリスロマイシンの3剤投与によるヘリコバクター・ピロリの除菌治療が不成功の場合は、これに代わる治療として、小児(12歳以上)にはアモキシシリン水和物として1回50mg/kg(力価)、メロニダゾールとして1回250mg(力価)、及びエソメプラゾールとして1回10mg(15-30kg未満)または20mg(30-40kg未満)の3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。</p>		15-30kg未満	30-40kg未満	エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日	AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日	CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日	MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日	日本ヘリコバクター学会 日本小児栄養消化器肝臓学会 日本小児感染症学会	アストラゼネカ株式会社	適応外薬	○	今後の方針を検討中
	15-30kg未満	30-40kg未満																						
エソメプラゾール	10mg/日	20mg/日																						
AMPC	50mg/kg/日	1500mg/日																						
CAM	15mg/kg/日	15mg/kg/日																						
MNZ	500mg/日 (25kg以上)	500mg/日																						
24	Ⅳ-90	トシリズマブ	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを3週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	更新情報を要望者に確認中															
25	Ⅳ-91	トシリズマブ	全身型若年性特発性関節炎	体重: ≥30kg: 1回162mgを1週間間隔で皮下注する。 体重: <30kg: 1回162mgを2週間間隔で皮下注する。 2歳以上に限る。	日本小児リウマチ学会	中外製薬	適応外薬	○	更新情報を要望者に確認中															
26	Ⅳ-107	トシリズマブ	全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	通常、成人にはトシリズマブとして1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	日本リウマチ学会 日本呼吸器学会	中外製薬株式会社	適応外薬		企業見解を確認中															

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
27	IV-182	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(成人)	関節リウマチ	<p>通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。</p> <p>ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。</p> <p>女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85</p> <p>男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9</p> <p>・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。</p> <p>・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。</p> <p>・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する</p>	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬		検討中
28	IV-184	ヒドロキシクロロキン硫酸塩(小児)	若年性特発性関節炎	<p>通常、ヒドロキシクロロキン硫酸塩として200mg又は400mgを1日1回食後に経口投与する。</p> <p>ただし、1日の投与量はブローカ式桂変法により求められる以下の理想体重に基づく用量とする。</p> <p>女性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.85</p> <p>男性患者の理想体重(kg)=(身長(cm)-100)×0.9</p> <p>・理想体重が31kg以上46kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)を経口投与する。</p> <p>・理想体重が46kg以上62kg未満の場合、1日1回1錠(200mg)と1日1回2錠(400mg)を1日おきに経口投与する。</p> <p>・理想体重が62kg以上の場合、1日1回2錠(400mg)を経口投与する。</p>	一般社団法人日本リウマチ学会	サノフィ株式会社	適応外薬	○	検討中
29	IV-187	トシリズマブ(遺伝子組換え)	既存治療で効果不十分な(重症型)下記疾患 再発性多発軟骨炎	1回162mgを2週間隔で皮下注射する。さらに効果不十分の場合、1回162mgを1週間隔で皮下注射する。	一般社団法人日本リウマチ学会	中外製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
30	IV-192	アドレナリン	マムシ抗毒素投与の際のアナフィラキシー予防	成人に対してまむし抗毒素の投与前にアドレナリン1回0.25 - 0.3 mgを皮下注射または筋肉内注射する	日本中毒学会	第一三共株式会社	適応外薬		要望書を確認中
31	IV-195	ニトロフラントイン	ニトロフラントインに感受性がある、もしくは感受性が強く疑われる原因菌によって引き起こされる急性単純性膀胱炎の治療に適応される。	成人において100mgを1日2回、投与期間は5から7日とする。食事と一緒に服用。	日本感染症学会、日本化学療法学会	Procter and Gamble Pharmaceuticals, Inc.	未承認薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
32	IV-196	エルタペネムナ トリウム	<p>1.1 複雑性腹腔内感染症 エルタペネム（一般名：エルタペネムナトリウム、商品名：INVANZ）は、<i>Escherichia coli</i>、<i>Clostridium clostridioforme</i>、<i>Eubacterium lentum</i>、<i>Peptostreptococcus species</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Bacteroides distasonis</i>、<i>Bacteroides ovatus</i>、<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>、または <i>Bacteroides uniformis</i> に起因する複雑性腹腔内感染症の成人患者および小児患者（生後3か月以上）の治療に適應される。</p> <p>1.2 骨髄炎を伴わない糖尿病性足感染症を含む複雑性皮膚・皮膚構造感染症 エルタペネムは、骨髄炎を伴わない糖尿病性足感染症を含む、<i>Staphylococcus aureus</i>（メチシリン感受性分離菌のみ）、<i>Streptococcus agalactiae</i>、<i>Streptococcus pyogenes</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Klebsiella pneumoniae</i>、<i>Proteus mirabilis</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Peptostreptococcus species</i>、<i>Porphyrromonas asaccharolytica</i>、または <i>Prevotella bivia</i> による複雑性皮膚・皮膚構造感染症の成人患者および小児患者（生後3か月以上）の治療に適應される。エルタペネムは、骨髄炎を合併した糖尿病性足感染症では研究されていない[臨床試験（14）を参照]。</p> <p>1.3 市中肺炎 エルタペネムは、菌血症、インフルエンザ菌（β-ラクタマーゼ非産生菌のみ）、モラクセラ・カタラーリスが同時に存在する場合を含む、肺炎球菌（<i>Streptococcus pneumoniae</i>）（ペニシリン感受性菌のみ）による市中肺炎の成人患者および小児患者（生後3か月以上）の治療に適應される。</p> <p>1.4 腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症 エルタペネムは、大腸菌（菌血症を合併している場合を含む）または肺炎桿菌による腎盂腎炎を含む複雑性尿路感染症の成人患者および小児患者（生後3か月以上）の治療に適應される。</p> <p>1.5 分娩後子宮内膜筋膜炎、敗血症性流産、婦人科手術後感染症を含む急性骨盤内感染症 エルタペネムは、<i>Streptococcus agalactiae</i>、<i>Escherichia coli</i>、<i>Bacteroides fragilis</i>、<i>Porphyrromonas asaccharolytica</i>、<i>Peptostreptococcus</i></p>	<p>2.1 すべての患者への使用説明 静脈内または筋肉内投与の場合 エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。デキストロース（α-D-グルコース）を含む希釈液を使用しないこと。 エルタペネムは、点滴静脈内注射で最長14日間または筋肉内注射で最長7日間で投与することができる。静脈内投与の場合、エルタペネムは30分かけて注入する。 筋肉内投与が適切な感染症の治療では、エルタペネムの静脈内投与の代わりとして筋肉内投与が使用できる。</p> <p>2.2 治療レジメン 13歳以上 13歳以上の患者におけるエルタペネムの用量は、1日1回1グラム（g）である[臨床薬理（12.3）を参照]。 生後3か月～12歳 生後3か月から12歳までの患者におけるエルタペネムの用量は、15mg/kgを1日2回（1g/日を超えない）である。 表1にエルタペネムの治療指針を示す。（表1は要望書参照）</p> <p>2.3 成人における予防レジメン 表2に成人における予防指針を示す（表2は要望書参照）</p> <p>2.4 腎機能障害のある患者 エルタペネムは、腎機能障害のある成人患者における感染症の治療に使用することができる。クレアチニンクリアランスが30mL/分/1.73m²以上の患者では、投与量の調整は必要ない。クレアチニンクリアランス\leq30mL/分/1.73m²および末期腎疾患（クレアチニンクリアランス\leq10mL/分/1.73m²）の成人患者には、1日500mgを投与する。血液透析前6時間以内にエルタペネムを投与する場合は、150mgの追加投与が推奨される。腎機能障害のある小児患者におけるデータはない。</p> <p>2.5 血液透析中の患者 血液透析を受けている成人患者に対して、エルタペネムを1日推奨用量である500mgを血液透析前6時間以内に投与する場合、血液透析後に150mgを追加投与することが推奨される。エルタペネムを血液透析の6時間以上前に投与する場合は、追加投与は必要ない。腹膜透析または血液濾過を受けている患者におけるデータはない。血液透析を受けている小児患者におけるデータはない。 血清クレアチニンデータのみが入手可能な場合、クレアチニンクリアランスの推定には以下の式が使用できる。血清クレアチニンは腎機能の定常状態を表すはずである。 男性：（体重（kg）\times（140-年齢（歳））/（72）\times血清クレアチニン（mg/100mL） 女性：（0.85）\times（男性について計算した値）</p> <p>2.6 肝機能障害のある患者 肝機能障害のある患者では、用量調節の推奨はできない[特定の人口における使用（8.7）および臨床薬理学（12.3）を参照]。</p> <p>2.7 投与のための調製及び溶解 バイアル 成人および13歳以上の小児患者 静脈内投与の調整： エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。 デキストロース（α-D-グルコース）を含む希釈剤を使用しないこと。 エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。 1. エルタペネムの1g/バイアルを10mLの注射用水、0.9%塩化ナトリウム注射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲー</p>	日本感染症学会、日本化学療法学会	Merck & Co., Inc.	未承認薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
			<p>species、Prevotella biviaに起因する分娩後子宮内臓筋膜炎、敗血症性流産、婦人科手術後感染症を含む急性骨盤内感染症の成人患者および小児患者(生後3か月以上)の治療に適応される。</p> <p>1.6 待機的大腸手術後の手術部位感染の予防 エルタペネムは、成人において、待機的大腸手術後の手術部位感染の予防に適応される。</p> <p>1.7 使用法 薬剤耐性菌の発生を抑え、エルタペネムや他の抗菌薬の効果を維持するため、エルタペネムは、感受性菌が原因であることが証明されているか、強く疑われる感染症の治療や予防にのみ使用されるべきである。培養や感受性の情報が入手できる場合は、抗菌薬療法の選択や変更の際に考慮すべきである。そのようなデータがない場合、地域の疫学と感受性パターンを経験的治療選択の参考にしてもよい。</p>	<p>シ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。</p> <p>推奨されない。</p> <p>2. よく振って溶解したバイアル内容物を直ちに0.9%塩化ナトリウム注射液50mLに移す。</p> <p>3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。</p> <p>筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。</p> <p>2. 直ちにバイアルから内容物を抜き取り、大型の筋肉（臀筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。</p> <p>3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。</p> <p>生後3か月から12歳までの小児患者 静脈内投与の調整： エルタペネムを他の薬剤と混合または混注しないこと。</p> <p>デキストロース（α-D-グルコース）を含む希釈剤を使用しないこと。</p> <p>エルタペネムは、必ず投与前に溶解し、更に希釈して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを10mLの注射用水、0.9%塩化ナトリウム注射液、または注射用静菌水のいずれかで溶解する。注射器には21ゲージ以下の注射針を用いる。注：針のない静注システムの使用は推奨されない。</p> <p>2. よく振って溶解し、直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、0.9%塩化ナトリウム注射液で最終濃度が20mg/mL以下になるように希釈する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。</p> <p>3. 点滴は、溶解後6時間以内に完了すること。</p> <p>筋肉内投与の調整 エルタペネムは、必ず投与前に溶解して使用すること。</p> <p>1. エルタペネムの1gバイアルを3.2mLの1.0%塩酸リドカイン注射液2（エピネフリンを含まない）に溶解する。バイアルをよく振って溶液にする。</p> <p>2. 直ちに15mg/kg体重相当量（1g/日を超えないこと）を抜き取り、大型の筋肉（臀筋や大腿外側など）に深部筋肉内注射する。使用しなかったエルタペネム溶解液の入ったバイアルは廃棄する。</p> <p>3. 溶解した筋肉注射液は、調製後1時間以内に使用すること。注：溶解液は静脈内に投与しないこと。</p> <p>保存方法 希釈液で調製した場合、エルタペネム（注射用エルタペネム）は室温（25℃）で6時間、冷蔵（5℃）で24時間とその後冷蔵から取り出してから4時間以内の使用においては、十分な効力を維持する。エルタペネムの溶液は凍結させないこと。</p> <p>投与前に、エルタペネム（注射用エルタペネム）の添付文書を参照のこと。</p> <p>非経口用医薬品は、溶液や容器が許す限り、使用前に粒子状物質や変色がないか目視で検査すること。エルタペネムの溶液は無色から淡黄色までの範囲である。</p> <p>この範囲内の色の変化は、製品の効力には影響しない。</p>					

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
33	IV-206	サラゾスルファ ピリジン	関節リウマチ 若年性特発性関節炎 6歳以上に限る。	関節リウマチ： 本剤は、消炎鎮痛剤などで十分な効果が得られない場合に使用すること。通常、サラゾスルファピリジンとして成人1日投与量1gを朝食及び夕食後の2回に分割経口投与する。 若年性特発性関節炎： 1日30～50mg/kgを2回に分けて投与する。 胃腸症状の副作用を軽減するため、予定維持量の4分の1から3分の1量で開始し、1か月後に維持量に達するまで毎週増量する。 最大用量は1日1gとする。	一般社団法人日本リウ マチ学会	あゆみ製薬株式会社	適応外薬	○	企業見解を確認中
34	IVS-31	ジクロフェナクナ トリウム	カペシタビン誘発性手足症候群の予防	適量を1日2回手足に塗布する。	一般社団法人 日本癌 治療学会	祐徳薬品工業株式会社、 日本臓器製薬株式会社、 帝國製薬株式会社	迅速実用化		要望書を確認中
35	IVS-34	ルキシソリチニブリン 酸塩（成人）	慢性活動性EBウイルス病（慢性活動性 EBウイルス感染症、CAEBV）の疾患活 動性（炎症症状）の抑制	本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシソリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式 会社	迅速実用化		企業見解待ち
36	IVS-35	ルキシソリチニブリン 酸塩（小児）	慢性活動性EBウイルス病（慢性活動性 EBウイルス感染症、CAEBV）の疾患活 動性（炎症症状）の抑制	13歳以上には本剤を1日2回、12時間毎を目安に経口投与する。用量はルキシソリチニブリン酸塩として1回5mg～20mgの範囲とし血小板数により適宜増減する。 12歳は10 mg/回 1日2回 6歳以上12歳未満は 5mg/回 1日2回 6歳未満は4mg/m2/回 1日2回とする。 28日齢未満の小児等を対象とした臨床試験は実施されていない。また、2歳未満の患者に対する本剤の用法及び用量の 適切性について、臨床試験で十分な検討は行われていない。	日本血液学会	ノバルティスファーマ株式 会社	迅速実用化	○	企業見解待ち
37	IV-214	スルファメトキサ ゾール・トリメプ リム	〈適応菌種〉スルファメトキサゾール/トリ メトリムに感性の腸球菌属、大腸菌、 赤痢菌、チフス菌、パラチフス菌、シト ロバクター属、クレブシエラ属、エンテロバ クター属、プロテウス属、モルガネラ・モ ルガニー、プロビデンス・レトゲリ、イ ンフルエンザ菌 〈適応症〉肺炎、慢性呼吸器病変の二次 感染、膀胱炎、腎盂腎炎、感染性腸炎、 腸チフス、パラチフス ニューモシスチス肺炎の治療及び発症 抑制 〈適応菌種〉ニューモシスチス・イロペ チー 〈適応症〉ニューモシスチス肺炎、ニュー モシスチス肺炎の発症抑制 ※複雑性膀胱炎→膀胱炎への変更	一般感染症 通常、成人には1日量4錠（顆粒の場合は4g、ミニ配合錠の場合は16錠）を2回に分割し、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。 ニューモシスチス肺炎の治療 通常、成人には1日量9～12錠（顆粒の場合は9～12g、ミニ配合錠の場合は36～48錠）を3～4回に分割し、経口投与する。小児にはトリメトリムとして1日量15～20mg/kgを3～4回に分割して、経口投与する。ただし、年齢、症状に応じて適宜増減する。 ニューモシスチス肺炎の発症抑制 通常、成人には1日1回1～2錠（顆粒の場合は1～2g、ミニ配合錠の場合は4～8錠）を連日又は週3日経口投与する。小児にはトリメトリムとして1日量4～8mg/kgを2回に分割し、連日又は週3日経口投与する。	一般社団法人日本感染 症学会	①塩野義製薬株式会社 ②鶴原製薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
＜抗がんWG＞									
38	IV-20	ビンブラスチン硫酸塩	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	日本化薬株式会社	適応外薬		要望書を確認中
39	IV-21	メトトレキサート	難治性デスモイド型線維腫症	メトトレキサート30mg/m2とビンブラスチン硫酸塩6mg/m2との併用で点滴静注する。これを1コースとして2週間に1回の投与を繰り返す。	日本整形外科学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書を確認中
40	IV-138	エトポシド	自己造血幹細胞移植の前治療	(成人) 自己造血幹細胞移植前治療として、1日200mg/m2を点滴静注し、4日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬		要望書を確認中
41	IV-139	エトポシド	造血幹細胞移植の前治療	(小児) 同種造血幹細胞移植前治療として、標準体重30kg未満: 1日60 mg/kg、標準体重30kg以上: 1日1800 mg/m2 (最大3000 mg) を点滴静注し、1日間投与する。 自己造血幹細胞移植前治療として、1日200～338 mg/m2 を点滴静注し、4日間投与する。疾患、併用薬及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	適応外薬	○	要望書を確認中
42	IV-146	メルファラン(成人)	同種造血幹細胞移植の前治療	(成人) 同種造血幹細胞移植前治療として、メルファランとして1日1回70mg/m2を2日間投与(メルファラン2日間総量140mg/m2)する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスベンジャパン株式会社	適応外薬		要望書を確認中
43	IV-147	メルファラン(小児)	造血幹細胞移植の前治療	小児 メルファランとして1日1回70mg/m2を3日間投与(メルファラン3日間総量210mg/m2)する。 なお、メルファラン総量及び1日投与量は、患者の状態、併用する薬剤、全身放射線照射併用により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	アスベンジャパン株式会社	適応外薬	○	要望書を確認中
44	IV-210	カボザンチニブリンゴ酸塩	根治切除不能又は転移性の腎細胞癌 がん化学療法後に増悪した切除不能な肝細胞癌 治療切除不能な神経内分泌腫瘍	通常、成人にはカボザンチニブとして1日1回60mgを空腹時に経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本癌治療学会、日本神経内分泌腫瘍研究会、日本膀胱学会、日本臨床腫瘍学会、パンキャンジャパン	武田薬品工業株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
45	IV-211	ベグインターフェロンアルファ-2a	本態性血小板血症	週1回、皮下に投与する。	骨髄増殖性腫瘍患者・家族会(MPN-JAPAN)	中外製薬	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
46	IV-212	ベグインターフェロンアルファ-2a	真性多血症	週1回、皮下に投与する。	骨髄増殖性腫瘍患者・家族会(MPN-JAPAN)	中外製薬	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
47	IV-217	メルファラン(成人)	自己造血幹細胞移植の前治療	(成人)自己造血幹細胞移植前治療として、1日140mg/m2を点滴静注し、1日投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する。	日本造血・免疫細胞療法学会	サンドファーマ株式会社	適応外薬		要望書を確認中
48	IV-218	オキサリプラチン	○治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸癌 ○結腸癌における術後補助療法 ○治癒切除不能な膵癌 ○胃癌 ○小腸癌 ○がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌	治癒切除不能な膵癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u> にはオキサリプラチンとして85mg/m2(体表面積)を1日1回静脈内に2時間で点滴投与し、少なくとも13日間休薬する。これを1サイクルとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。	日本胆道学会	高田製薬株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
49	IV-219	フルオロウラシル	○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、治癒切除不能な進行・再発の胃癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u>	レボホリナートとして1回200mg/m2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する(胆道癌では175mg/m2とする)。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m2(体表面積)を静脈内注射し、さらにフルオロウラシルとして2400mg/m2(体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量する。	日本胆道学会	協和キリン株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
50	IV-220	レボホリナートカルシウム水和物	○レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 結腸・直腸癌、小腸癌、治癒切除不能な膵癌、 <u>がん化学療法後に増悪した治癒切除不能な胆道癌</u> 及び治癒切除不能な進行・再発の胃癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	レボホリナートとして1回200mg/m2(体表面積)を2時間かけて点滴静脈内注射する(胆道癌では175mg/m2とする)。レボホリナートの点滴静脈内注射終了直後にフルオロウラシルとして400mg/m2(体表面積)を静脈内注射するとともに、フルオロウラシルとして2400mg/m2(体表面積)を46時間かけて持続静脈内注射する。これを2週間ごとに繰り返す。 <u>なお、病期、年齢、患者の状態などにより適宜減量・削除する。</u>	日本胆道学会	ファイザー株式会社	適応外薬		要望書の内容について要望者に確認中
51	IVS-30	ニムスチン塩酸塩	脳腫瘍	用法:convection-enhanced delivery (CED)を用いた腫瘍内局所投与(脳内留置カテーテルからの低流量持続投与) 用量:ニムスチン塩酸塩0.75 mg/mLを数本のカテーテルから TENT 上病変(大脳)は合計20mL投与、TENT 下病変(脳幹・小脳)は合計7mL投与	日本脳神経外科学会・日本脳腫瘍学会	アルフレッサファーマ株式会社	迅速実用化	○	企業見解を確認中
52	IVS-36	無水エタノール	膵神経内分泌腫瘍に対して超音波内視鏡ガイド下に吸引生検針を用いて穿刺し、腫瘍内にエタノールを注入することで凝固壊死を引き起こし、腫瘍制御を行う。ホルモン産制性腫瘍では、注入によりホルモン分泌能を抑制させる。	患者当たり1日注入量は最大2.0mL以内を原則とする。総注入量が1日最大注入量を超える場合、数日に分けて治療を行うが、初回注入後の臨床経過を十分に観察した上で、週2回の注入手技を限度とする。	日本膵臓学会	扶桑工業株式会社	迅速実用化		企業見解を確認中

No.	要望番号	成分名	要望効能・効果	要望用法・用量	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	検討状況等
53	IVS-37	エトボシド	同種造血幹細胞移植の前治療	(成人)同種造血幹細胞移植前治療として、1日15mg/kgを点滴静注し、2日間投与する。	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	迅速実用化		要望書を確認中
54	IVS-38	エトボシド	造血幹細胞移植の前治療	(成人)自己造血幹細胞移植前治療として、1日500mg/m2を点滴静注し、3日間投与する。疾患及び患者の状態により適宜減量する	日本造血・免疫細胞療法学会	日本化薬	迅速実用化		要望書を確認中
＜生物WG＞									
55	IV-188	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(成人)0.5mLを0ヶ月と6か月の二回筋肉注射。二回目が6ヶ月より前になってしまった場合、二回目から少なくとも4か月経ってから三回目を投与。	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	Pfizer Inc.	未承認薬		要望書を確認中
56	IV-193	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(成人)0.5mL 筋肉注射 1ヶ月以上の間隔をあけて二回投与	日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、日本血液学会	GlaxoSmithKline	未承認薬		要望書を確認中
57	IV-207	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(小児)初回：0.5mL 筋注。2～5ヶ月は3回、それぞれ一ヶ月以上あけて投与。6ヶ月～10歳は2回、2ヶ月以上あけて投与。11歳以上は2回、1ヶ月以上あけて投与。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、日本小児科学会	GlaxoSmithKline	未承認薬	○	要望書を確認中
58	IV-208	Meningococcal group B vaccine	血清群B髄膜炎菌の予防	(小児)初回：1回0.5mLを6か月間隔で二回筋注。あるいは、1回0.5mLを3回（2回目は1回目から1ヶ月以上あけて、3回目は2回目から4ヶ月以上あけて）筋注。 ブースター：初回ワクチン完了1年後と、その後2～3年ごと	日本小児感染症学会、日本小児科学会	Pfizer Inc.	未承認薬	○	要望書を確認中
59	IV-209	Meningococcal Groups A, B, C, W, and Y Vaccine	血清群A、B、C、W、Y群髄膜炎菌の予防	(小児)初回：1回0.5mLを0か月と6か月の二回筋注。 ブースター：接種しても良い。ペンブラヤはトルメンバとMen-ACWYを同時に打つ代替になるのみである点に留意	日本小児感染症学会、日本小児科学会	Pfizer Inc.	未承認薬	○	要望書を確認中
60	IV-213	Meningococcal Groups A, B, C, W, and Y Vaccine	血清群A、B、C、W、Y群髄膜炎菌の予防	(成人)初回：1回0.5mLを0か月と6か月の二回筋注。 ブースター：接種しても良い。ペンブラヤはトルメンバとMen-ACWYを同時に打つ代替になるのみである点に留意	日本神経学会、日本神経治療学会、日本神経免疫学会、日本血液学会	Pfizer Inc.	未承認薬		要望書を確認中
							未承認薬 適応外薬 迅速実用化 合計		13 38 9 60

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

資料3-2

医療上の必要性が高いと判断された要望のうち、企業に開発要請を行った要望に係る検討状況

(令和7年12月12日 第66回会議)※ 要望等の件数は会議1ヶ月前締め

			第Ⅰ～Ⅲ回 要望※1	第Ⅳ回 要望※1	合計	前回からの変動理由 (括弧内は前回会議からの増減)
開発要請した要望総数※2			302件	100件	402件	
 専門WG 	検討中		7件	30件 (－4)	37件※3	専門WGで検討終了 (－4件)
	検討済	公知申請が妥当	128件	56件 (+4)	184件	抗菌・抗炎症WGで評価 (+1件)、抗がんWGで評価 (+3件) →本日の会議で審議
		その他 (治験実施等)	167件	14件	181件	
本会議	検討済	公知申請が妥当	128件	52件 (+1)	180件	前回審議 (+1件)

※1 要望受付時期：第Ⅰ回 2009.6.18～8.17、第Ⅱ回 2011.8.2～9.30、第Ⅲ回 2013.8.1～2015.6.30、第Ⅳ回 2015.7.1～随時募集

※2 このほか、医療上の必要性が高いと判断された要望であっても、国内に開発要請する相手企業が存在しないため開発企業を公募した場合（公募を行った医薬品については資料8を参照）や、要望が取り下げられた場合がある。要望総数には、公募後に開発要請したものを含む。

※3 個々の品目の詳細は別添を参照

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧(第Ⅰ～Ⅲ回要望)

別添

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜循環器WG＞									
1	Ⅱ-17	アドレナリン	0.01%注射液の剤形追加 心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	小児救急医学会	第一三共株式会社	適応外薬	○		プレフィルドシリンジの要望について、要望者 と対応協議中 学会のレジストリ結果公表待ち
＜抗菌・抗炎症WG＞									
2	Ⅱ-45	エタンブトール塩酸塩	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	サンド株式会社 科研製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	リファンピシンとの併用剤 企業見解確認中
3	Ⅱ-72	クリンダマイシンリン酸エステル 及びクリンダマイシン塩酸塩	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む 併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
4	Ⅱ-223	ホリナートカルシウム	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	日本感染症学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	公募品目スルファジアジン(Ⅱ-111)を含む 併用療法で用いられる 各薬剤の用法・用量等について検討中 対面助言実施
5	Ⅱ-272.1	リファンピシン	肺結核およびその他の結核症の小児用法・用量の追加	日本小児呼吸器疾患学会	第一三共株式会社 サンド株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
	日本感染症学会								
＜抗がんWG＞									
6	Ⅲ-②-2	三酸化ヒ素	初発を含む急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査依頼中
7	Ⅲ-①-73	リツキシマブ(遺伝子組換え)	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(パーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	日本小児血液・がん学会	全薬工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	0
適応外薬	7
合計	7

専門作業班にて、実施が必要な試験等を検討中の要望一覧(第Ⅳ回要望)

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜代謝・その他WG＞									
1	Ⅳ-112	メトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	WG準備中
2	Ⅳ-140	メトレキサート	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	日本造血・免疫細胞療学会	ファイザー株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	WG準備中
3	Ⅳ-185	エポエチンベータペゴル(遺伝子組換え)	生後3か月以上の小児における腎性貧血	日本小児腎臓病学会	中外製薬株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(公知申請の該当性に係る情報の整理中)
＜循環器WG＞									
4	Ⅳ-72	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	日本小児外科学会	フレゼニウスカービジャパン株式会社	未承認薬	○	医師主導治験の結果を評価後に再検討。	企業の再検討結果待ち
5	Ⅳ-177	フルデオキシグルコース(18F)	不明熱の原因部位の可視化(38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	日本核医学会、日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本リウマチ学会	日本メジフィジックス株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	WG準備中
＜精神・神経WG＞									
6	Ⅳ-157	レベチラセタム	てんかん重積	日本小児神経学会、日本てんかん学会、日本てんかん協会	ユーシービージャパン株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査結果を確認中
7	ⅣS-8	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	放射線脳壊死に起因する脳浮腫	日本脳神経外科学会日本放射線腫瘍学会日本定位放射線治療学会	中外製薬株式会社	迅速実用化		公知申請を希望する。	画像診断に用いる製剤の開発状況を踏まえて検討中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
＜抗菌・抗炎症WG＞									
8	IV-189	コルヒチン	ベーチェット病	厚生労働科学研究 補助金(難治性疾 患政策研究事業) ベーチェット病に関 する調査研究班、 日本ベーチェット病 学会	高田製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	学会にて使用実態調査の実施を検討中
9	IV-202	プレトマニド	＜適応菌種＞ 多剤耐性結核菌 ＜適応症＞ 多剤耐性肺結核	日本結核・非結核 性抗酸菌症学会	ヴィアトリス製薬合同 会社	未承認薬		申請方法について検討中。	国内で必要な追加データ(PK等)につい て、企業側で検討中。
＜抗がんWG＞									
10	IV-25	カペシタビン	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫 瘍研究会 日本膵臓学会 バンキャンジャパン	チェブラファーマ株式 会社 中外製薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査を実施中
11	IV-26	テモゾロミド	神経内分泌腫瘍	日本神経内分泌腫 瘍研究会 日本膵臓学会 バンキャンジャパン	MSD株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	要望者にて追加調査を実施中
12	IV-39	チオテパ	中枢神経系リンパ腫(原発性およびその 他のリンパ腫の中枢神経系浸潤を含む)	日本リンパ網内系 学会	大日本住友製薬株 式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	学会にて調査の実施を検討中
13	IV-71	トレチノイン	急性前骨髄球性白血病	日本血液学会	富士製薬工業株式 会社	適応外薬		公知申請を希望する。	Ⅲ-②-2の調査結果待ち
14	IV-75	イマチニブメシル酸塩	隆起性皮膚線維肉腫	日本臨床腫瘍学会	ノバルティスファーマ 株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待 ち)
15	IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	日本リンパ網内系 学会	株式会社ヤクルト本 社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待 ち)
16	IV-106	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	日本サルコーマ治 療研究学会	バイエル薬品	適応外薬		公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中
17	IV-111	レゴラフェニブ水和物	転移・再発・難治性骨肉腫	小児血液・がん学 会	バイエル薬品	適応外薬	○	公知申請を希望する。	使用実態調査の実施を検討中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
18	IV-137	テモゾロミド	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
19	IV-158	テモゾロミド	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺腫*) *標準治療(外科手術, 薬物治療, 放射線治療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	日本間脳下垂体腫瘍学会	大原薬品工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
20	IV-159	ドセタキセル水和物	乳癌 (用量の追加)	一般社団法人 日本乳癌学会	サノフィ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
21	IV-160	メトトレキサート	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
22	IV-161	シタラビン	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	日本新薬株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
23	IV-162	リツキシマブ	中枢神経系原発リンパ腫	日本リンパ網内系学会	全薬工業株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	IV-39の結果待ち
24	IV-171	オキサリプラチン	膵癌	日本膵臓学会	株式会社ヤクルト本社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
25	IV-172	イリノテカン塩酸塩水和物	膵癌	日本膵臓学会	株式会社ヤクルト本社 アルフレッサファーマ株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
26	IV-173	フルオロウラシル	膵癌	日本膵臓学会	協和キリン株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中
27	IV-174	レボホリナートカルシウム水和物	膵癌	日本膵臓学会	ファイザー株式会社	適応外薬		公知申請を希望する。	企業見解確認中

No.	要望番号	成分名	要請内容	要望者	会社名	未承認薬 適応外薬 の分類	小児WG	開発要請に対する企業見解 (概略) ^注	検討状況等
28	IV-190	ペムプロリズマブ(遺伝子組換え)	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍 (絨毛癌 [*] 、PSTT、ETT) [*] 臨床的絨毛癌、high-risk GTN を含む	日本産科婦人科学 会/日本婦人科腫 瘍学会/日本絨毛 性疾患研究会	MSD株式会社	適応外薬		申請方法について検討中。	企業見解の提出待ち
29	IV-197	イリノテカン塩酸塩水和物	再発・難治性神経芽腫	日本小児血液・がん 学会	アルフレッサ ファー マ株式会社	適応外薬	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中
30	IVS-25	メルファラン	網膜芽細胞腫	小児血液・がん学 会	サンドファーマ株式 会社	迅速実用化	○	公知申請を希望する。	企業見解確認中(企業からの追加情報待 ち)

注)提出された企業見解より適宜抜粋した。

未承認薬	2
適応外薬	26
迅速実用化	2
合計	30

資料 4

「医療上の必要性に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価 ＜抗菌・抗炎症 WG＞

目 次

＜抗炎症分野＞

【医療上の必要性の基準に該当すると考えられた品目】

本邦における適応外薬

サリルマブ（遺伝子組換え）（要望番号；IV-205）…… 1

要望番号	IV-205	要 望 者 名	一般社団法人日本リウマチ学会
要望された医薬品	一 般 名	サリルマブ（遺伝子組換え）	
	会 社 名	サノフィ株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	リウマチ性多発筋痛症：副腎皮質ステロイドの効果が不十分であるか不耐容であるもの	
	用 法 ・ 用 量	通常、成人にはサリルマブ（遺伝子組換え）として1回 200 mg を2週間隔で皮下投与する。	
「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 ウ 〔特記事項〕 リウマチ性多発筋痛症は、頸部、肩、腰部、大腿等の四肢近位部の疼痛やこわばりを特徴とする炎症性疾患であり、発熱、全身倦怠感、食欲低下、抑うつ状態、体重減少等の全身症状を伴って日常生活に著しい影響を及ぼす。したがって、「ウ：その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患」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 ウ 〔特記事項〕 本要望品目は、米国及び欧州において、全身性ステロイド薬（以下、「ステロイド」）による治療で効果不十分又はステロイドの漸減中に再燃したリウマチ性多発筋痛症に対して承認されており、仏国のガイドライン ¹⁾ において、ステロイドを漸減できない場合に本要望品目を投与することによりステロイドからの離脱を目指すことが推奨されている。加えて、独国のガイドライン ²⁾ においても、リウマチ性多発筋痛症を再発した患者又はステロイドによる有害事象が懸念される患者に対してインターロイキン-6 受容体阻害薬による治療を行うことが推奨されており、その一例として本要望品目が挙げられている。また、診断に際しては、国内外ともに米国リウマチ学会・ヨーロッパリウマチ学会によるリウマチ性多発筋痛症の分類基準（ACR/EULAR 2012） ³⁾ が用いられており、治療に際しては、国内外のいずれにおいてもステロイドが中心とされていることから、国内外における診断方法及び治療方針の実態に相違はない ⁴⁾ 。以		

¹⁾ Revue du rhumatisme 2024; 91: 694–713、Joint Bone Spine 2024; 91: 105730

²⁾ Z Rheumatol 2025; 84: 494–505

³⁾ Ann Rheum Dis 2012; 71: 484–92

⁴⁾ リウマチ科 2017; 57: 545-51、日本内科学会雑誌 2015; 104: 2157-62

	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。
備 考	

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>
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)	<p>[A]~[C] 米国に同じ</p> <p>[D] European Union Standards for Tuberculosis Care-2017 update</p> <p>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。</p> <p>1) <u>症例ごとの20～24ヵ月レジメン（5剤併用療法）：</u></p> <p><u>PZAと表のAから1剤、Bから1剤、Cから2剤。これで5剤にできなければDから選択（MFLXはAに分類）</u></p> <div><p>Table. World Health Organization classification of anti-tuberculosis drugs [23]</p><table><tr><th>Group</th><th>Drugs</th><th>Abbreviation</th></tr><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></table><p><small>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.</small></p><p><small>2 Thioacetazone should not be used if the patient is HIV seropositive.</small></p></div> <p>なお、MDR-TBに対する薬剤選択優先順位分類は、2018年にWHOから発出された <u>important rapid communication document</u>, “Key changes to treatment of multidrug- and rifampicin-resistant tuberculosis”に準じて、下表に変更されている（Migliori GB et al., Eur Respir J 2018; 52: 1801617、企業文献8）。WHOガイドライン（2025）の優先順位分類とも同じである。</p> <div><p>TABLE 1 Grouping of medicines recommended for use in longer multidrug-resistant tuberculosis regimens</p><table><tr><th>Group</th><th>Medicine</th><th>Abbreviation</th></tr><tr><td>A</td><td>Include all three medicines (unless they cannot be used)</td><td>Levofloxacin OR moxifloxacin Bedaquiline Linezolid Lfx/Mfx Bdq Lzd</td></tr><tr><td>B</td><td>Add both medicines (unless they cannot be used)</td><td>Clofazimine Cycloserine OR terizidone Cfz 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 E Dlm Z Ipm-Cln/Mpm Am (S) Eto/Pto PAS</td></tr></table><p><small>Reproduced and modified from [4] with permission.</small></p></div> <p>2) <u>WHO（2016）の推奨する9～12ヵ月短縮レジメン</u></p> <p><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ガイドライン（2016、Falzon D et al., Eur Respir J 2017; 49: 1602308）</u></p>	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 Lfx/Mfx Bdq Lzd	B	Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine Cycloserine OR terizidone Cfz 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 Lfx/Mfx Bdq Lzd																														
B	Add both medicines (unless they cannot be used)	Clofazimine Cycloserine OR terizidone Cfz 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</u>に対しては、<u>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

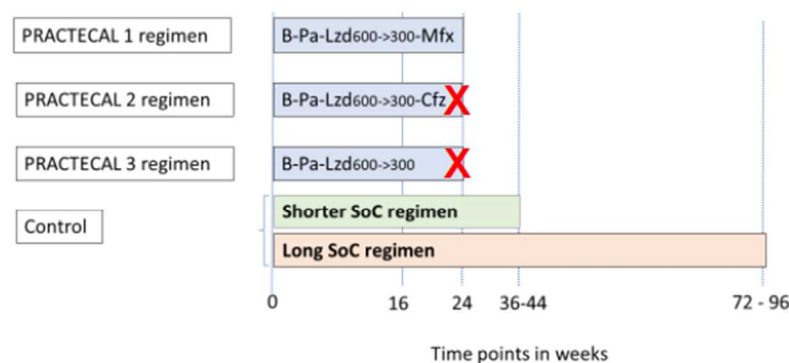
Regimen 2 - B + Pa + Lzd + Cfz

- 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centageポイント (%pt) [96.6%CI : -53 ~ -22] であった。BPALM 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、BPALM 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、BPALM 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。

Table 2. Primary Efficacy Analysis at 72 Weeks.

Variable	Intention-to-Treat Population		Modified Intention-to-Treat Population		Per-Protocol Population*	
	Standard-Care Group (N=73)	BPALM Group (N=72)	Standard-Care Group (N=66)	BPALM Group (N=62)	Standard-Care Group (N=33)	BPALM 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、BPALM 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.

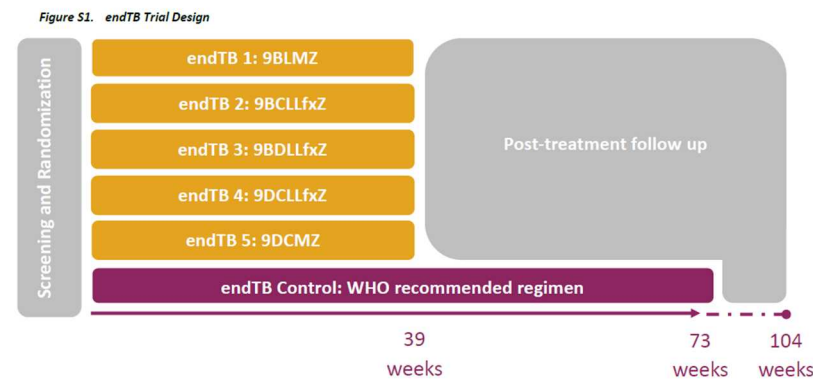
^BRecommended by WHO as Group B drug throughout the enrollment period.

^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ヵ月）、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).

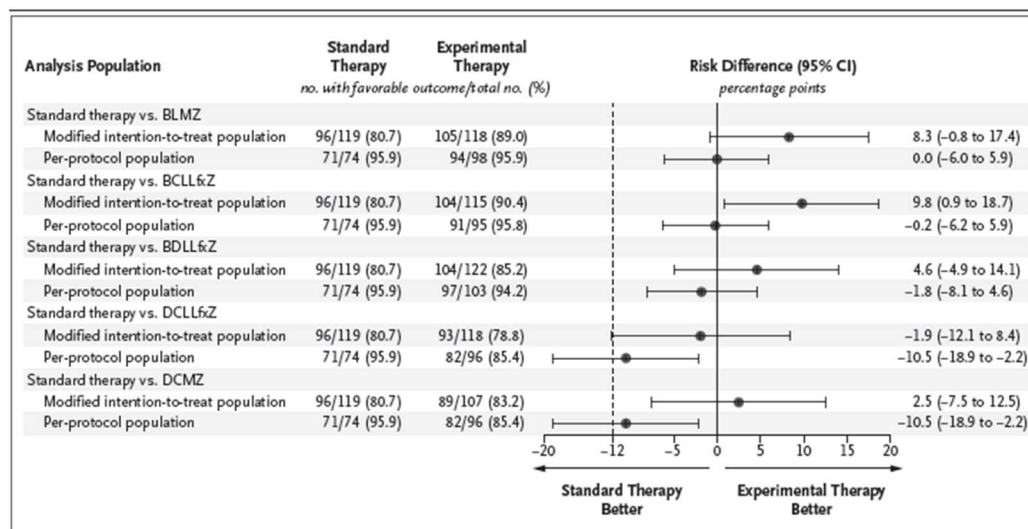


Figure 2. Primary Efficacy Analysis at Week 73.

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。

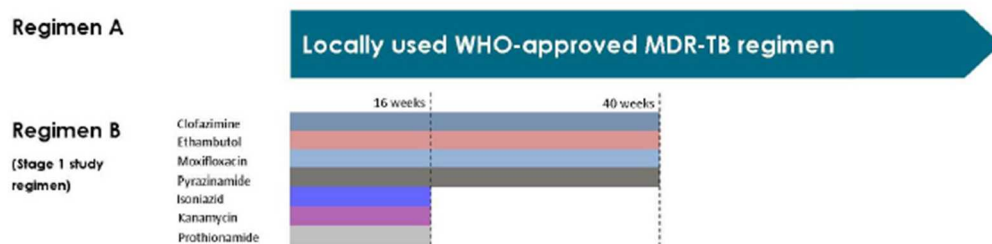
- 妊娠中又は授乳中の女性
- AST又はALTが正常上限の5倍を超えていること。
- FQ系抗生物質に対するアレルギーがあること。
- QTc間隔 \geq 500msec

【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).

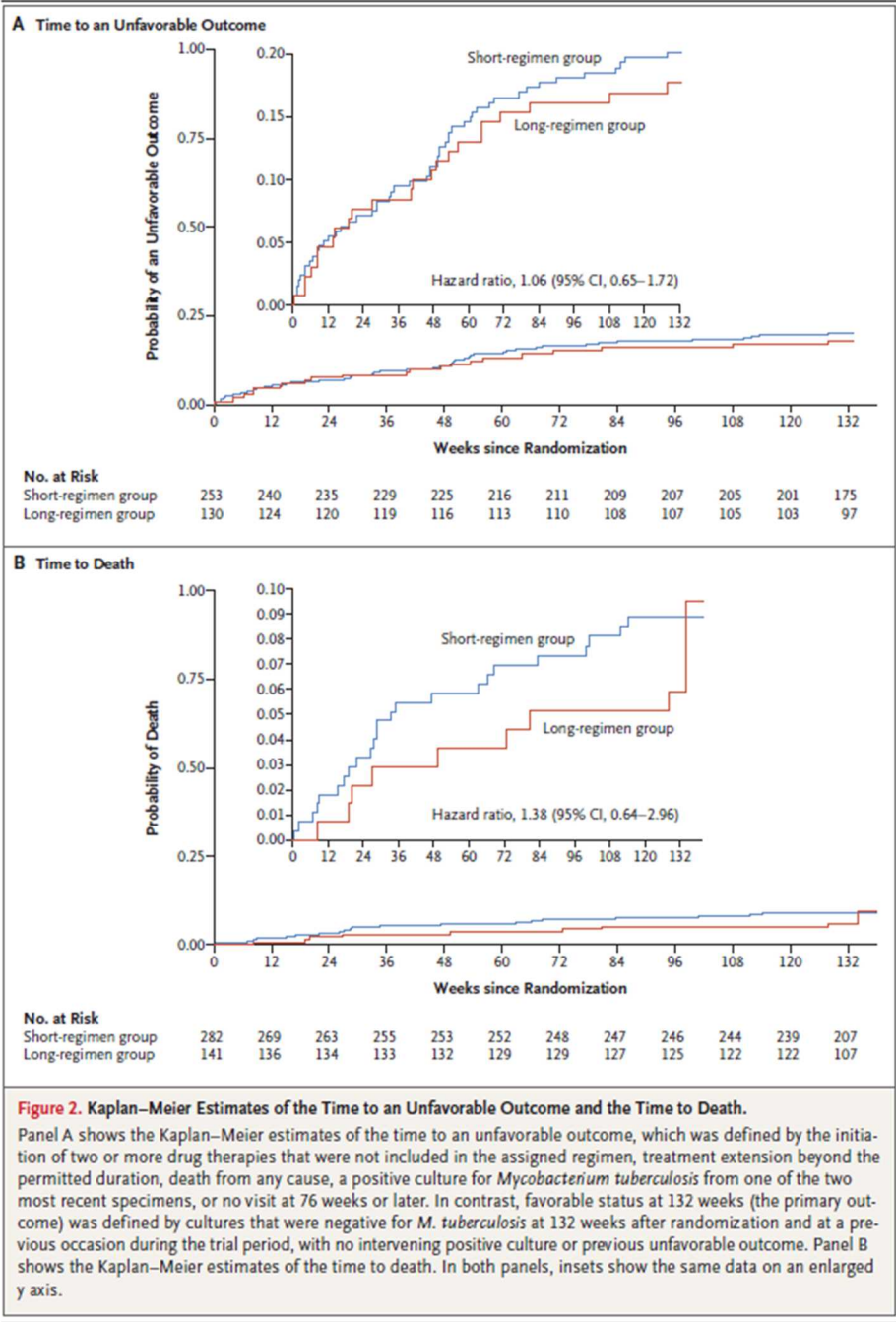
§ All the participants who had no negative cultures throughout the trial died, except for one participant in the short-regimen group who had started at least two additional drug therapies.

¶ 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 II b 相の非盲検、部分無作為化試験であり、薬剤感受性 (DS) 及び多剤耐性 (MDR) 肺結核患者を対象として実施された。試験は、南アフリカ及びタンザニアの 8 施設で行われ、喀痰塗抹陽性の肺結核患者 207 例が登録された。

【試験デザインの概要】

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 log₁₀CFU 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 log₁₀CFU 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)

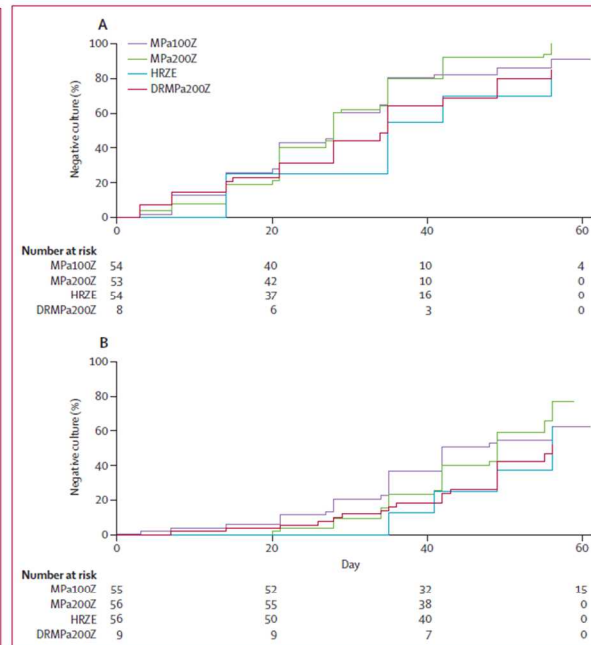
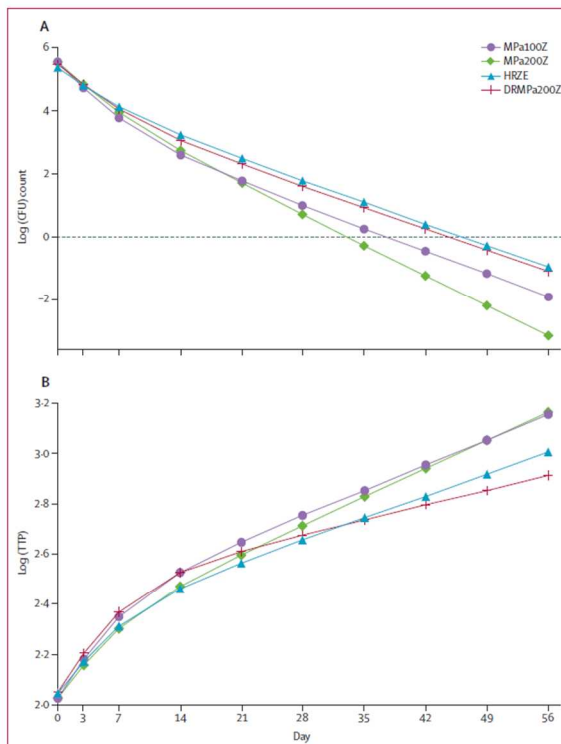
Data are derived from the joint Bayesian non-linear mixed effects regression model. The differences between moxifloxacin, 200 mg pretomanid, and pyrazinamide versus isoniazid, rifampicin, pyrazinamide, and ethambutol with respect to bactericidal activity assessed by CFU for days 0-56 (0.043, 95% Bayesian 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 log₁₀CFU 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 log₁₀TTP 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 log₁₀TTP 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 log₁₀TTP (efficacy analysis population)



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
CHIVRU, 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. CHIVRU=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

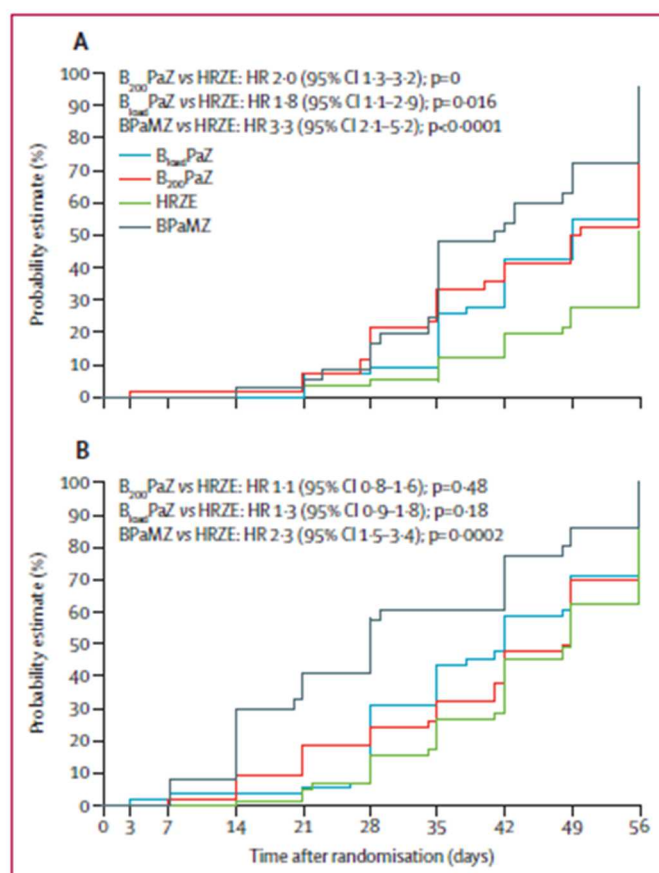


Figure 2: Kaplan-Meier curves of time to liquid (A) and solid (B) media sputum culture conversion the efficacy analysis population

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 $fAUC_{0-24}/MIC$ 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（ AUC_{0-24} ）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 AUC_{0-24} で $49.3mg \cdot h/L$ 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 $46.67 mg \cdot h/L$ （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]。

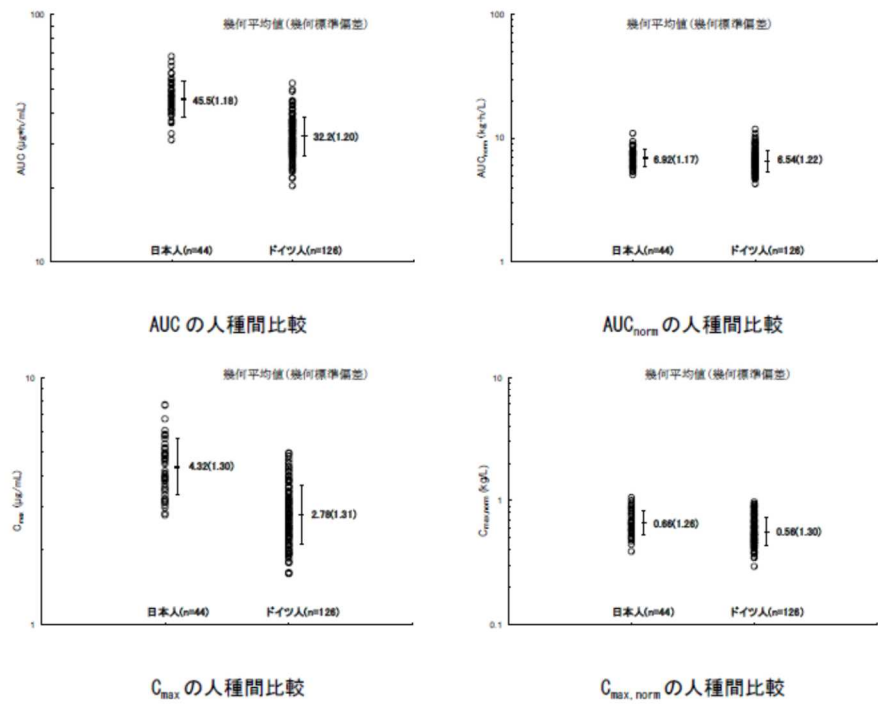
国内第 I 相臨床試験として、健康成人男子を対象とした単回投与試験及び反復投与試験が実施されており、MFLX 600mg までの単回投与時及び 400mg 1 日 1 回 7 日間の反復投与時における良好な忍容性が確認されている。薬物動態については、外国人と同様に本薬 100~600 mg の範囲でほぼ線形であり、反復投与による蓄積性は認められなかった。

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	—	—

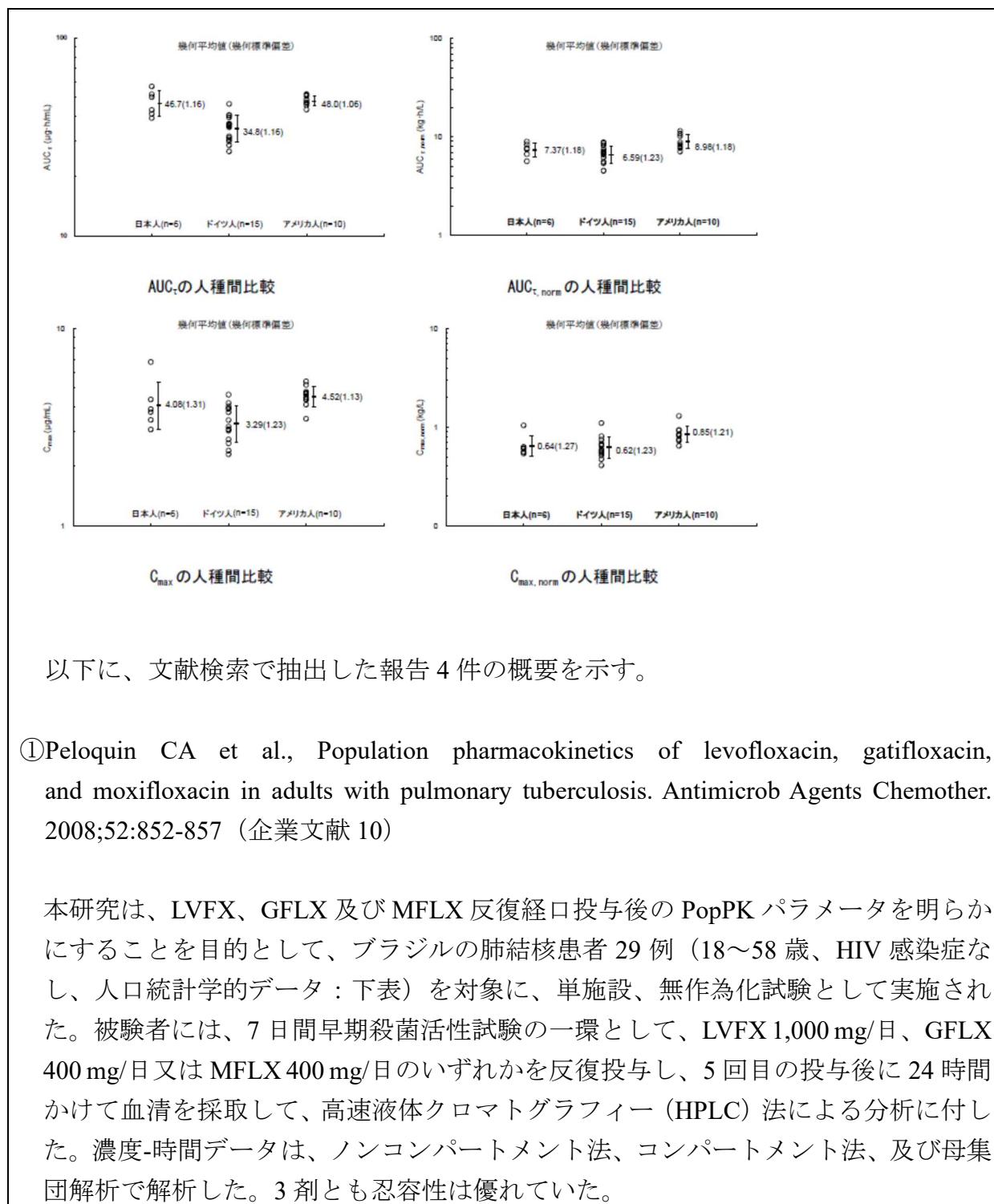


TABLE 1. Population demographics of the study subjects

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 $AUC_{0-24,ss}$ is the equivalent of $AUC_{0-\infty}$.

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)。

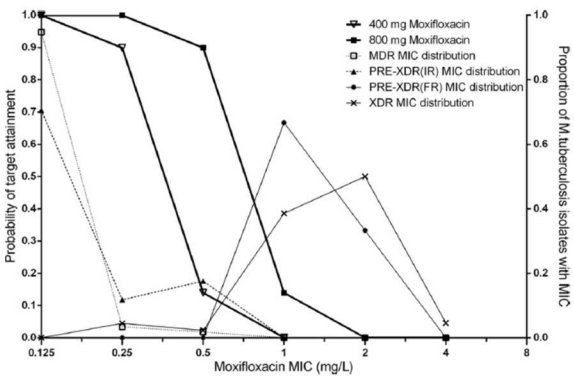


FIG 2 Probability of target attainment (target $fAUC_{0-24}/MIC$ ratio ≥ 53) versus *Mycobacterium tuberculosis* isolate MICs for 400-mg and 800-mg moxifloxacin doses. MDR and XDR data represent MIC distributions from multidrug-resistant and extensively drug-resistant isolates, respectively. PRE-XDR(IR) 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			
		>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			
	→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			
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			
		>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			
		>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			
Peripheral neuropathy	Linezolid (C _{min}) ^h	≤2.0	84	21 (25.0)	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	100	12 (12.0)	Reference			
		≤2.5	28	10 (35.7)	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
	Linezolid (AUC)	≤119.3	73	1 (1.4)	Reference			
		>119.3	55	23 (41.8)	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
		Linezolid (C _{min}) ⁱ	44	0 (0)	Reference			
Optic neuropathy	Linezolid (C _{min}) ^j	≤2.0	84	24 (28.6)	-	-	-	-
		>2.0	100	12 (12.0)	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)	≤143.0	115	3 (2.6)	Reference			
		>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
Psychiatric adverse events	Cycloserine (AUC)	≤718.7	99	4 (4.0)	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			
		>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測定の影響となる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}.

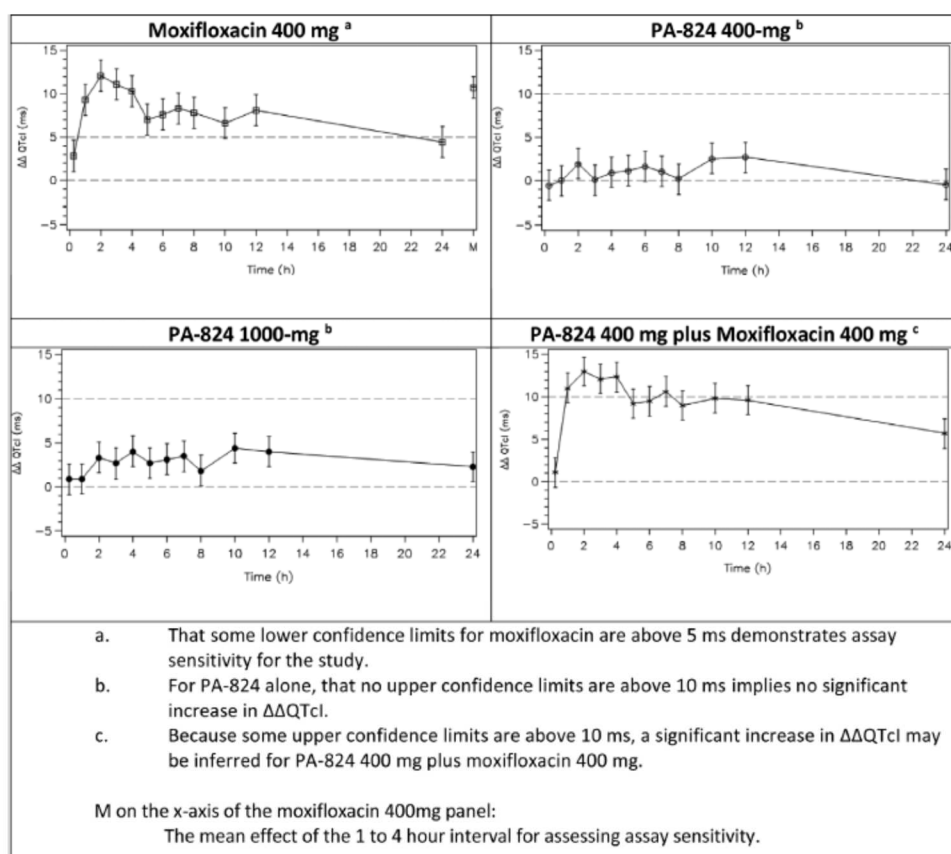


Figure 2. Least-squares mean differences in QTcI and 90% confidence intervals between study drugs.

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.

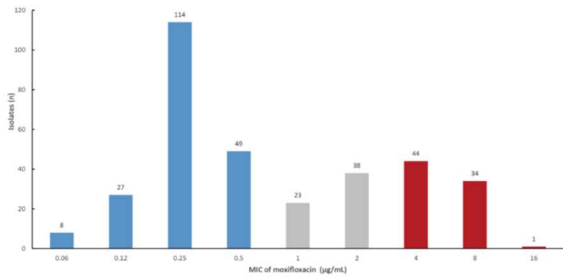
現在、プレトマニドは、食事と共に服用することが推奨されているが、その場合の曝露量を超えることは達成されなかったものの、これらの知見はプレトマニドの心臓安全性に関する好ましい評価に寄与する。

<MDR-TB に対する MFLX の薬剤感受性>

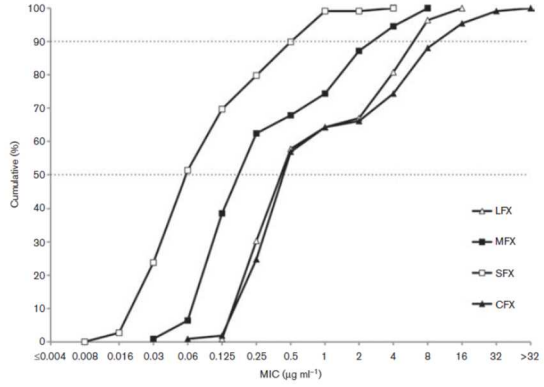
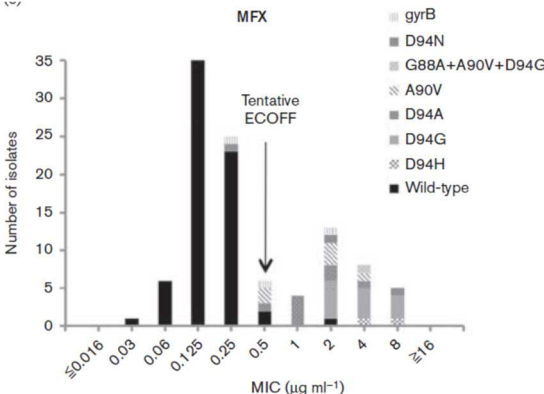
MDR-TB の MFLX に対する感受性に関する文献報告（企業文献 11、16、17～22）を下表にまとめた。近年、最小発育阻止濃度（MIC）の分布に関する研究において、日本、中国や南アジア（タイ等）で MFLX に対する耐性菌の増加を報告するものがある（企業文献 18、21、22）。しかしながら、MFLX 感受性菌の MIC については、国内外で大きな差異はないことが窺われた。

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 の検討用量とレジメン	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（$\mu\text{g/mL}$）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 $\leq 0.5 \mu\text{g/mL}$, at 1.0 to 2.0 $\mu\text{g/mL}$, and at $> 2.0 \mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ で 41/319 株（12.9%）、2.0 $\mu\text{g/mL}$ で 10 株（3.1%）</p> <p>2013 年（MIC 法）：MFLX 0.5 $\mu\text{g/mL}$ で 140/338 株（41.4%）、2.0 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\leq 0.50 \mu\text{g/mL}$ の場合、同バッチの成績は valid と判断された。</p>

Tang Q et al., Infect Drug Resist 2022;15: 5275 (企業文献 19)	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%)〕	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><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"> <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 *																
Kardan-Yamchi J et al., J Clin Med 2020;9:465 (企 業文献 20)	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)〕	(記載なし)	<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>																
Nonghanphitha D et al. PLOS One 2020;15: e0244829 (企業 文献 21)	タイ 2003～2017 年の MDR-/XDR-TB 60 株 (MFLX に 関する評価は 58 株)	(記載なし)	<p>遺伝子変異別の MIC (μg/mL) 分布 (下図):</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>gyrA</i> Ala90Val (A90V) 変異の 6 株の MIC は、critical concentration (1.0 μg/mL) 付近の MIC を示し、<i>gyrA</i> Asp94Gly (D94G) 変異より有意に低かった (p=0.007) 																
Li Y et al., J Med Microbiol 2017;66: 770- 776 (企業文 献 22)	日本 2002～2007 年の 国内結核菌 109 株 (MDR-TB 73 株 (67%)、非 MDR-TB 36 株 (33%)〕	(記載なし)	<p>結核菌に対する MFLX の MIC 累積分布 (cumulative percentage、 下図):</p> <p>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 カ月 BPaLM レジメン、9 カ月全経口短縮レジメン及び 18 カ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 カ月短縮レジメンを 18 カ月長期レジメンの代替として推奨する一方で、18 カ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 カ月 BPaLM レジメン、9 カ月全経口短縮レジメン及び 18 カ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 カ月短縮レジメンを 18 カ月長期レジメンの代替として推奨する一方で、18 カ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 (BPaL only)	NO	YES when 6-month regimen could not be used
Pre-extensively DR (Fluoroquinolones resistant)	NO	NO	YES
Extensively DR-TB	YES	NO	YES
Extensive pulmonary TB	YES	YES	YES
Extrapulmonary TB	(except TB involving CNS, miliary TB and osteoarticular TB)	(except TB meningitis, miliary TB, pericardial TB and osteoarticular TB)	
Age <14 years	NO	YES	YES
People living with HIV	YES	YES	YES
Pregnant/breastfeeding	NO	Ethionamide-sparing regimen is recommended	YES
Exposure to any of the drugs composing the regimen for ≥30 days ^b	NO ^b	NO ^b	YES
History of cardiac disease or concomitant drugs that prolong QTc	YES (but must be monitored closely)	YES	YES
Body mass index <17	YES (but must be monitored closely)	YES	YES
Hemoglobin <8 g/dl or platelet <75,000/mm ³	YES (but prefer other regimens)	Linezolid-sparing regimen is suggested	Linezolid-sparing regimen is suggested
Pre-existing peripheral neuropathy of grade III-IV	YES (but prefer other regimens)	Linezolid-sparing regimen is suggested	Linezolid-sparing regimen is suggested

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

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

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

2) 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)^a	759	4.9 (2.7–8.7)^a
4	598	2.8 (1.6–4.9)^a	663	5.7 (3.2–10.0)^a	779	4.2 (2.6–6.7)^a
5+	560	2.0 (0.9–4.2)^a	608	7.0 (5.1–9.7)^b	656	4.9 (2.5–9.5)^a

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	2444 (30%)	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-protonamide, 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 カ月レジメン、MDR-TB に対する MFLX 又は LVFX のいずれかを含む 15～21 カ月レジメン (初期 5～7 カ月間は 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 カ月レジメン (初期 4～6 カ月は 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 カ月の長期レジメン (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

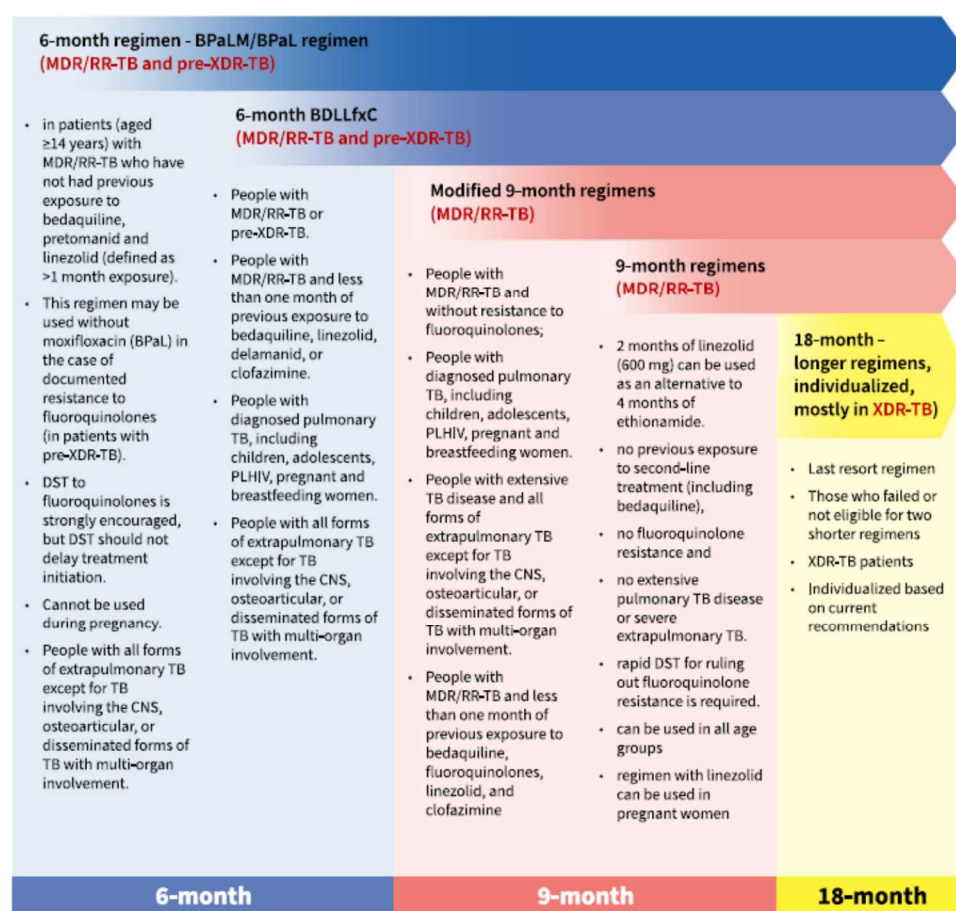
Regimen	MDR/RR-TB FQ-susceptible	MDR/RR-TB FQ susceptibility not known	Pre-XDR-TB	XDR-TB	Extensive pulmonary TB disease	Extra- pulmonary TB	Age below 14	Pregnant & breastfeeding woman
6-month regimens								
BPALM/BPaL	BPALM	BPALM	BPAL	No	Yes	Yes ¹	No	No
BDLLfC/BDLLfC/BDLC	BDLLfC	BDLLfC	BDLC	No	Yes	Yes ¹	Yes	Yes
9-month regimens								
BLMZ								
BLLfCZ	Yes	No	No	No	Yes	Yes ¹	Yes	Yes
BDLLfCZ								
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.
	9BLfxCZ		B, L, Lfx, Z	C	All-oral regimen for fluoroquinolone-susceptible MDR/RR-TB.
	9BLfxDZ		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 カ月レジメン及び 9 カ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) とクラブラン
 酸 (CVA) の併用、TH、PAS の A→B→C の順番での併用を推奨している。
WHO は 4 剤、ATS/CDC/IDSA/ERS では 5 剤である。結核・非結核性抗酸
 菌症学会治療委員会の勧告は、RFP/RBT 使用できない例は、LVFX、BDQ、
 LZD (600mg 多剤耐性結核は適応外使用であるが保険審査では査定されな
 いこととなっている)、CS、CFZ (結核症に対して承認されていない)、感
 性を確認した EB、感性を確認した PZA、DLM のうち 5 剤を用いた治療を
 原則とする。これらの薬で 5 剤を確保できない場合は他の抗結核薬を使用
 する。

(中略)

なお、世界的にはキノロン感受性株に対する 9 ヶ月治療(使用薬剤は MFLX、
 CFZ、TH、EB、PZA、高用量 INH、AMK 又は BDQ) あるいは 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 (BPaLM) 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 (BPaLM) 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 BPaLM, results of the test should guide the decision on whether moxifloxacin can be retained or should be dropped from the regimen – in cases of documented resistance to fluoroquinolones, BPaL without moxifloxacin would be initiated or continued.
- 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 BPaLM and the BPaL 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	BPaL [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 Clinicians*³⁶ 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*³⁶ 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 + リネズリド（LZD）の後、2 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ + BDQ + highINH の後、2 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ + BDQ の後、3 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ
- 4 2 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ + AMK + highINH + LZD の後、2 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ + AMK + highINH の後、5 カ月の FQ + PZA + EB + CFZ

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

(1) BPaL、BPaLM 6 カ月治療

WHO、米国 CDC が推奨する、BPaL（BDQ、プレトマニド、LZD 1,200mg）および BPaLM（BDQ、プレトマニド、LZD 600mg、MFLX） 6 カ月治療。

2) 結核診療ガイドライン 2024（日本結核・非結核性抗酸菌症学会）（企業文献 32）
結核の標準治療は、初期強化期として 2 カ月間 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 カ月間 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腫瘍を認める。

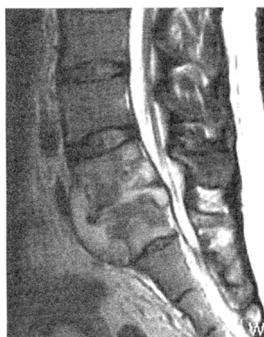


図 5 治療開始 4 ヶ月後 脊椎 MRI 像
L5/S1 での骨破壊と膿瘍拡大を認める。



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。

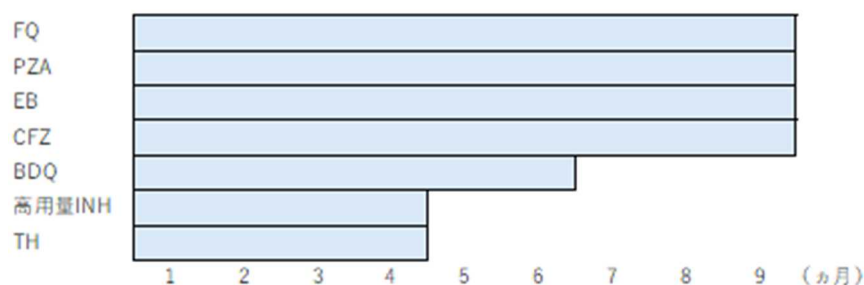
国内では、結核症の適応がない MFLX は使用できず、MDR-TB に対する 18 ヶ月長期レジメンに含める FQ として LVFX が使用されている〔結核診療ガイドライン 2024（企業文献 32）では、MFLX には保険適用はないものの、LVFX と置き換えは可能とされている〕。

2. 9 ヶ月長期レジメン

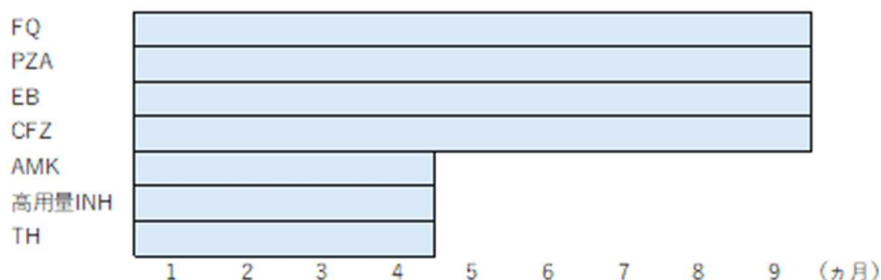
WHO ガイドライン（2025）では、BDQ（6 ヶ月投与）と、LVFX/MFLX、TH（LZD と置き換え可能）、EB、高用量 INH、PZA 及び CFZ と併用する全経口 9 ヶ月短縮レジメンが、18 ヶ月長期レジメンよりも優先的に推奨されている。BDQ を含むレジメンに係るエビデンスとしては、南アフリカでの観察研究（企業文献 5）があり、BDQ を含む全経口 9 ヶ月短縮レジメンが、注射薬を含む 9 ヶ月レジメン〔STREAM 試験（要望書文献 11）で長期レジメンに対する有効性の非劣性及び同様の安全性が示されている〕と比較して 24 ヶ月時点での有意に高い治療成功率（調整リスク差で 14%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

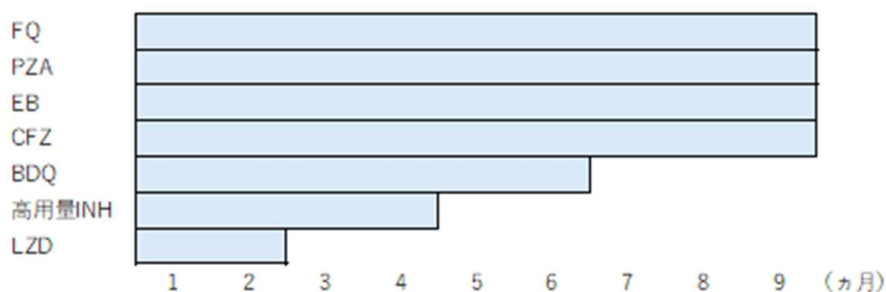
- 1 4 ヶ月の FQ（LVFX 又は MFLX）＋PZA＋EB＋CFZ＋BDQ＋高用量 INH＋TH の後、2 ヶ月の FQ＋PZA＋EB＋CFZ＋BDQ の後、3 ヶ月の FQ＋PZA＋EB＋CFZ



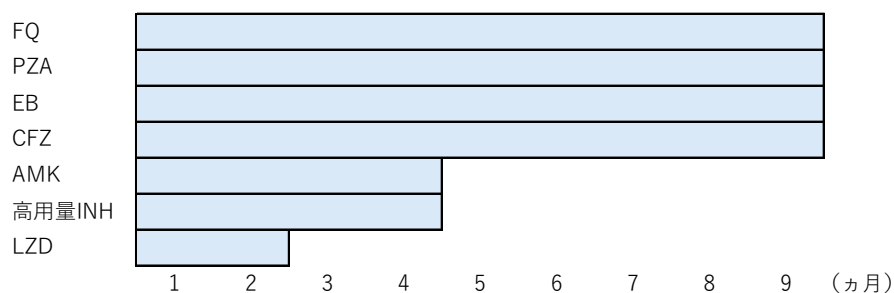
- 2 4 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ+AMK（アミカシン）+高用量 INH+TH の後、5 ヶ月の FQ+PZA+EB+CFZ



- 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) ヶ月長期レジメン及び 9 ヶ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 ヶ月 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 ヶ月 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 ヶ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。

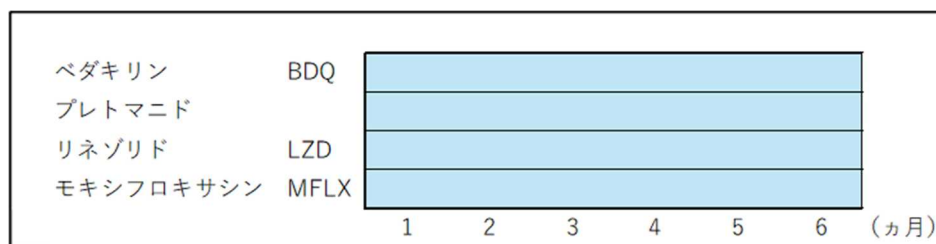
3. 6 ヶ月 BPaLM レジメン

WHO ハンドブック (2025) において、6 ヶ月 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 ヶ月 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 ヶ月レジメン、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 ヶ月 BPaLM レジメンの使用法と有効性成績の概要を示す。

6 ヶ月 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 ヶ月 (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ヵ月以上の患者には、BPalm レジメンを適用すべきでないとしている。「18ヵ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ヵ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ヵ月（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ヵ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)

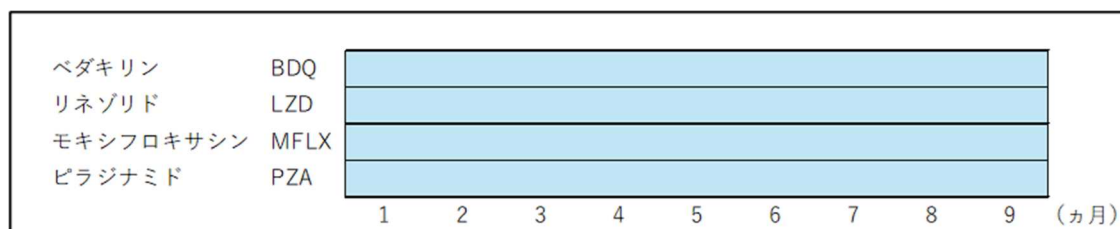
WHO ガイドライン (2025) において、9 ヶ月修正全経口薬レジメンは、endTB 試験の成績 (要望書文献 10) を根拠に推奨されている。endTB 試験では、BCLLFxZ、BDLLfxZ、DCLLFxZ 及び DCMZ の各レジメンと共に、WHO ガイドラインに従った地域の標準治療と比較され、BLMZ レジメンでは、標準治療に比べて高い治療成功率 (89.0% vs. 80.7%) 等の成績が示されている。以下に、国内で想定される 9 ヶ月 BLMZ レジメンの使用法と有効性成績の概要を示す。

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する。

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ことが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）及びプレトマニド（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 カ月 BPaLM レジメン、9 カ月 BLMZ レジメン、9 カ月短縮レジメン（7 剤併用）及び 18~20 カ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 カ月レジメン（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もの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 カ月レジメンや、9 カ月全経口レジメン（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 カ月短縮レジメン（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する。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BP_aLM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

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）
ゲムシタビン塩酸塩
上咽頭癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩	
	販売名：ゲムシタビン点滴静注用 200 mg「ヤクルト」、同 1g「ヤクルト」、同 200 mg「タカタ」、同 1g「タカタ」	
	会社名：高田製薬株式会社	
要望者名	日本頭頸部癌学会	
要望内容	効能・効果	上咽頭癌（局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法）
	用法・用量	<p>① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法</p> <p>通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして1回 1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法</p> <p>通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして1回 1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
	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	<p>ジェムザール注射用 200mg、同注射用 1g（製造販売業者：日本イーライリリー株式会社）は「後発医薬品への置換えが進んでいる長期収載品（G 1 品目）の供給停止等に係る手続について」（平成 31 年 3 月 29 日付厚生労働省医政局経済課事務連絡）に基づき、供給停止を予定している（令和 7 年 4 月より経過措置品目に移行）。ゲムシタビン点滴静注用 200 mg「ヤクルト」、同 1g「ヤクルト」（製造販売業者：高田製薬株式会社）が代替製品として増産対応されている。</p>	

る。

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 59 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 6 年 7 月 5 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。なお、「局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法」について医療上の有用性が期待できるのは「局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法」に限定されると判断された。

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、下記のとおり説明している。

- 有効性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験、並びに後方視的調査（別紙 1 の企業見解、p9～13）、国内の後方視的調査（別紙 1 の企業見解、p22）、国内外の教科書、診療ガイドラインから、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としてのゲムシタビン（以下、「GEM」）とシスプラチンとの併用（以下、「GP」）投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与の有効性は期待できる。
- 安全性について、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験、並びに後方視的調査（別紙 1 の企業見解、p9～13）、国内の後方視的調査（別紙 1 の企業見解、p22）より、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としての GP 投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与において認められた主な有害事象は各薬剤で既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としての GP 投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与の有用性は医学薬学上公知である。

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、上記の企業見解を提出した企業の有効性及び安全性に係る説明に加え、要望者により実施された国内使用実態調査（別紙 2 の国内使用実態調査結果）より、以下の点を確認した。

- 局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としての GP 投与の国内使用実態が認められ、奏効等の一定の有効性が確認されたこと
- 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM とカルボプラチンとの併用投与に係る国内使用実態が認められたこと

以上より、検討会議は、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法と

しての GP 投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与の有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

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)

○局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法

○再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌

【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、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としての GP 投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与の臨床的有用性は説明可能と考える(3.「公知申請の妥当性について」の項参照)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)

〈局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉

単独投与する場合は、通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

白金系抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1,000 mg/m²を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。ただし、局所進行上咽頭癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、投与回数は3回までとする。

【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)

〈局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法〉

本剤単独投与の有効性及び安全性は確立しておらず、シスプラチンと併用すること。

【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、①局所進行上咽頭癌患者に対する化学放射線療法の導入療法としての GP 投与、並びに②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する GEM と白金系抗悪性腫瘍剤との併用投与及び GEM 単独投与の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）ことから、上記のとおり設定することが適切と判断した。

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

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

7. 参考文献一覧

なし

（添付資料）

別紙 1 開発要請に対する企業見解

別紙 2 国内使用実態調査結果

別添 第 59 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 6 年 7 月 5 日）資料 3（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
ゲムシタビン塩酸塩
上咽頭癌

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：ゲムシタビン塩酸塩	
	販売名：ジェムザール注射用 200 mg、同注射用 1 g	
	会社名：日本イーライリリー株式会社	
要望者名	日本頭頸部癌学会	
要望内容	効能・効果	上咽頭癌（局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、および再発または転移を有する上咽頭癌に対する化学療法）
	用法・用量	<p>③ 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法 通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>④ 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法 通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目を休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 59 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 6 年 7 月 5 日）において、参考資料 1 のとおり評価された。

当社見解：

- (1) 適応疾病の重篤性についての該当性
頭頸部癌の一つである上咽頭癌は解剖学的に切除が困難であり、放射線療法に対する感受性が高いことから、放射線療法や化学放射線療法が標準治療とされるが、各病期別の5年生存率は、83.5% (I期)、92.0% (II期)、66.8% (III期)、52.1% (IV期)、全体で66.2%〔全国がんセンター協議会の生存率協同調査 (2018年9月集計)〕¹⁾ となっており、「ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)」に該当すると考えられる。
- (2) 医療上の有用性についての該当性
ゲムシタビン塩酸塩 (以下、「本薬」) とシスプラチンの併用療法は、導入化学療法及び再発転移例に対する標準療法として、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン (2025年 ver.5)²⁾、European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン (2021年版³⁾、2023年版⁴⁾) で推奨されている。これらのガイドラインにおける推奨の根拠は中国において実施された2つの第III相試験の結果に基づくものであり、「新臨床腫瘍学」⁵⁾ によると、再発転移上咽頭癌に対する治療法として、本薬とシスプラチンの併用を用いた治療法が海外で標準療法である旨が記載されている。また、ステージIII、IVAの局所進行上咽頭癌に対する治療法として、本薬とシスプラチンの併用に続いて化学放射線療法を行う群と化学放射線療法単独群を比較した第III相試験において優れていたことが記載されており、日本では本薬が上咽頭癌に対して保険適応でないという問題点がある、と記載されている。なお、再発転移例に対する本薬単剤療法は、NCCNガイドラインにてCategory 1に次ぐ2Aにて推奨されており、シスプラチン併用が適切でない場合等に有用とされている。したがって、「ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に該当すると考えられる。

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)	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない (開発を行っていない) (2025年9月現在)
備考	
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）	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない（開発を行っていない）（2025 年 9 月現在）
備考	
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）	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない（開発を行っていない）（2025 年 9 月現在）
備考	
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）	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない（開発を行っていない）（2025 年 9 月現在）
備考	
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）	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない（開発を行っていない）（2025 年 9 月現在）
備考	
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）	上咽頭癌の効能・効果については、承認されていない（開発を行っていない）（2025 年 9 月現在）
備考	

(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	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 5. 2025 – Aug 12, 2025. Cancer of the Nasopharynx 2)
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>(page NASO-B, 1 OF 3)</p> <p>Induction/ Sequential Systemic Therapy</p> <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gemcitabine/cisplatin (Category 1 又は Category 2A) *1</u> <p>導入化学療法として本薬とシスプラチンの併用が高いレベルで推奨されている [Epstein-Barr virus (EBV) 関連ありの場合 Category 1、EBV 関連なしの場合 Category 2A]。</p> <p>Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)</p> <p>Other Recommended Regimens</p> <p>First-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Cisplatin/gemcitabine (Category 1) *2, 3</u> <p>Single Agents</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Gemcitabine *4</u> <p>再発・切除不能・転移性上咽頭癌において、本薬とシスプラチンの併用は Category 1 の推奨治療である。また、本薬単剤も Category 2A として推奨される。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬の用法・用量に関する具体的な記載はない。
ガイドラインの根拠論文	<p>*1 Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Eng J Med. 2019;381(12): 1124-35.</p> <p>*2 Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(10): 1717-25.</p> <p>*3 Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. J Clin Oncol. 2021;39(29): 3273-82.</p>

	<p>*4 Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(1): 33-8.</p>
備考	<p>NCCN ガイドラインで Category 2A 以上のものは保険償還すると記載されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（Medicare/Medicade）</p> <p>効能・効果：Nasopharyngeal carcinoma</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
2) 英国	
ガイドライン名	<p>Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition (The Journal of Laryngology & Otology. Volume 138, Number S1, April 2024) ⁶⁾</p> <p>Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2021) ³⁾</p> <p>ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease (2023) ⁴⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition (The Journal of Laryngology & Otology. Volume 138, Number S1, April 2024)</p> <p>Chapter 19: Nasopharyngeal carcinoma (page S120)</p> <p>(page S122 Table 4) Summary of treatment approaches for non-metastatic (M₀) nasopharyngeal carcinoma として、本薬とシスプラチンの併用療法が局所進行例における induction therapy の最初に記載されている。</p> <p>(page S124 Table 5) Approaches to management of recurrent or metastatic disease における widespread distant metastases に本薬とシスプラチンの併用療法が掲載されている。</p> <p>Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> Induction chemotherapy (ICT) with cisplatin and gemcitabine followed by chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced nasopharyngeal carcinoma (NPC) is associated with a benefit in recurrence-free survival (RFS), overall survival (OS) and distant RFS, with more acute but not

	<p>late toxicities versus CRT alone [I, A].</p> <ul style="list-style-type: none"> In metastatic NPC, palliative chemotherapy (ChT) should be considered for patients with an adequate performance status (PS). A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I, A]. <p>ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease (2023)</p> <p>2023 年のアップデート版において、転移例に対する推奨療法として本薬とシスプラチンの併用療法に免疫療法を追加するレジメンが掲載されたが、本薬とシスプラチンのみの併用療法は、2021 年版と同様にカテゴリー[I, A]にて推奨されている。</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	本薬の用法・用量に関する具体的な記載はない。
ガイドラインの根拠論文	<p>Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Eng J Med. 2019;381(12): 1124-35.</p> <p>Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10054): 1883-92.</p>
備考	<p>運用上、当該国の治療ガイドラインで推奨されているレジメンであれば、使用制限なく保険償還されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（National Health Service）</p> <p>効能・効果：Nasopharyngeal carcinoma</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
3) 独国	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

ガイドラインの根拠論文	
備考	<p>運用上、ESMO の治療ガイドラインで推奨されているレジメンであれば、使用制限なく保険償還されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（Gesetzliche Krankenversicherung）</p> <p>効能・効果：Nasopharyngeal cancer</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
4）仏国	
ガイドライン名	
効能・効果 （または効能・効果に関連のある記載箇所）	
用法・用量 （または用法・用量に関連のある記載箇所）	
ガイドラインの根拠論文	
備考	<p>運用上、使用制限なく保険償還されている。</p> <p>保険の種類：公的保険（Assurance Maladie）</p> <p>効能・効果：記載なし</p> <p>用法・用量：記載なし</p>
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）	
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	<p>BC Cancer に記載されており、保険償還されている（他州未確認）。</p> <p>保険の種類：公的保険（British Columbia BC Cancer）</p> <p>効能・効果：Locally advanced nasopharyngeal cancer</p> <p>用法・用量：Gemcitabine 1,250 mg/m²/day on days 1 and 8 (total dose per cycle = 2,500 mg/m²) in combination with Cisplatin.</p> <p>効能・効果：Loco-regionally recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer</p>

	<p>not amenable for local curative therapy</p> <p>用法・用量 : Gemcitabine monotherapy 1,250 mg/m²/day on days 1 and 8 (total dose per cycle = 2,500 mg/m²). Repeat every 21 days x 4 to 6 cycles (may continue treatment or re-treat beyond 6 cycles if good response).</p>
6) 豪州	
ガイドライン名	
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	<p>Pharmaceutical Benefit Scheme (PBS) に記載されており、保険償還されている。</p> <p>保険の種類 : 公的保険 (Pharmaceutical Benefits Scheme)</p> <p>効能・効果 : Recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (NPC) in patients with performance status of 0 to 2</p> <p>用法・用量 : In combination with cisplatin, 1,000 mg/m² IV days 1 and 8 (repeat every 21 days) 4 to 6 cycles.</p> <p>効能・効果 : Recurrent or metastatic carcinoma of the nasopharynx not amenable to salvage surgery or radiation therapy and resistant to platinum/fluorouracil based chemotherapy</p> <p>用法・用量 : 1,000 mg/m² IV days 1, 8 and 15 (repeat every 28 days) until disease progression or unacceptable toxicity; usually 6 cycles. Alternative dosing regimen 1,250 mg/m² days 1 and 8 every 21 days.</p> <p>効能・効果 : Locally advanced stage III or IVb non-keratinising nasopharyngeal cancer in patients with performance status of 0 to 1</p> <p>用法・用量 : In combination with cisplatin, 1,000 mg/m² IV days 1 and 8 (repeat every 21 days) 3 cycles (This treatment is followed by chemoradiation commencing 21 to 28 days after the first day of the last cycle of induction chemotherapy).</p>

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

企業側で実施した海外臨床試験はない。

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

公表論文は以下の条件で検索し、NCCN ガイドライン及び ESMO ガイドラインの根拠論文等、本要望内容に係る代表的な公表論文の概要を以下に示す。

< 検索条件 >

検索対象期間

2020.11.1~2025.9.7

検索条件

Pub Med ; (nasopharyngeal or nasopharynx or Nasopharynx) AND (gemcitabine)

医中誌 ; ((咽頭/TH or 咽頭/AL)) and (((Gemcitabine/TH or ゲムシタビン/AL)) or ((Gemcitabine/TH or ジェムザール/AL)))

① 局所進行上咽頭癌に対する補助化学療法

< 海外における臨床試験等 >

- 1) [Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. N Eng J Med. 2019;381\(12\): 1124-35. 7\)](#)
(NCCN ガイドラインおよび ESMO ガイドライン引用文献)

- ・研究方法：多施設共同、無作為化比較第 III 相試験
- ・対象：局所進行上咽頭癌、stage III~IVB（うちリンパ節転移を認めないなど遠隔転移リスクの低いものを除く）、組織学的に非角化型上咽頭癌と証明されているもの
- ・治療内容：導入化学療法群では、本薬 + シスプラチンの併用療法（本薬 1 g/m², day 1, 8 + シスプラチン 80 mg/m², day1 を 3 週ごとに 3 回繰り返す）を導入化学療法として施行後、シスプラチン併用放射線療法（シスプラチン 100 mg/m², day 1, 22, 43 + 放射線療法 70 Gy）が施行された。標準治療群では、シスプラチン併用放射線療法のみが行われた。
- ・結果：全 480 症例のうち、242 例が導入化学療法群に、238 例が標準治療群に割り付けられた。導入化学療法群と標準治療群の治療効果はそれぞれ 3 年無再発生存率が 85.3% vs 76.5% [ハザード比 (HR) = 0.51; 95%信頼区間 (CI) = 0.34-0.77, p=0.001]、3 年 OS 率が 94.6% vs 90.3% (HR = 0.43; 95% CI = 0.24-0.77) であり、いずれも導入化学療法群が有意に優れていた。安全性について、96.7%の患者が導入化学療法

を完遂した。グレード 3 又は 4 の有害事象は導入化学療法群の 75.7%、標準治療群の 55.7%に認められ、導入化学療法群では好中球減少、血小板減少、貧血、悪心、嘔吐の率が高かった。

- ・ 結論：局所進行上咽頭癌に対して、本薬 + シスプラチンによる導入化学療法は、シスプラチン併用化学放射線療法の単独治療に対して、有意に無再発生存期間及び全生存期間（OS）を延長した。

2) Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Final overall survival analysis of gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A multicenter, randomized phase III trial. J Clin Oncol. 2022;40(22): 2420-5. [8\)](#)

本論文は、上に記載された、局所進行上咽頭癌についての多施設共同、無作為化比較第 III 相試験 [7\)](#) の最終 OS の解析結果を報告したものである。観察期間の中央値は 69.8 ヶ月であった。本薬 + シスプラチンによる導入化学療法群の 5 年 OS 率は 87.9%であり、標準治療群の 78.8%と比較して有意に高かった（HR = 0.51; 95% CI = 0.34-0.78, p = 0.001）。安全性の評価において、Radiation Therapy Oncology Group（RTOG）の Late Radiation Morbidity Scoring Criteria に基づくグレード 3 以上の late toxicities の発現割合は、導入化学療法群 11.3% 及び標準治療群 11.4%と同程度であった。

<日本における臨床試験等>

日本における使用経験に関する公表論文及び調査結果を「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の「(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」に記載する。

② 再発または遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法

<海外における臨床試験等>

1) Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;388(10054): 1883-92. [9\)](#)

(ESMO ガイドライン引用文献)

- ・ 研究方法：多施設共同、無作為化比較第 III 相試験
- ・ 対象：再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・ 治療内容：試験治療群として本薬 + シスプラチン療法（本薬 1 g/m²、day 1, 8 + シスプラチン 80 mg/m²、day 1 を 3 週ごと）、標準治療群として 5-フルオロウラシル（5FU） + シスプラチン療法（5FU 4 g/m²、96 時間かけて投与 + シスプラ

チン 80 mg/m²、day 1 を 3 週ごと）が行われた。

- ・ 結果 : 全 362 例のうち、181 例が本薬 + シスプラチン群に、181 例が 5FU+ シスプラチン群に割り付けられた。本薬 + シスプラチン群と 5FU + シスプラチン群の比較において、主要評価項目である無増悪生存期間 (PFS) 中央値は 7.0 カ月 vs 5.6 カ月 (HR = 0.55; 95% CI = 0.44-0.68, $p < 0.0001$) と、有意に本薬 + シスプラチン群において優れていた。OS 中央値は 29.1 カ月 vs 20.9 カ月 (HR = 0.62; 95% CI = 0.45-0.84, $p = 0.0025$)、奏効率は 64% vs 42% ($p < 0.0001$) と、同様に本薬 + シスプラチン群が優れていた。安全性の評価において、本薬 + シスプラチン群ではグレード 3 又は 4 の白血球減少、好中球減少、血小板減少が多く見られ、5FU + シスプラチン群では粘膜炎が多く見られた。重篤な有害事象は本薬 + シスプラチン群の 4%、5FU+ シスプラチン群の 6%で、有害事象による治療中止は本薬 + シスプラチン群の 3%、5FU + シスプラチン群の 8%で見られた。治療関連死はいずれの群でも認めなかった。
- ・ 結論 : 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、本薬 + シスプラチン療法は 5FU+ シスプラチン療法と比較して、有意に PFS を延長した。

2) Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 2008;61(1): 33-8. [10\)](#)

(NCCN ガイドライン引用文献)

- ・ 研究方法 : 単施設、第 II 相試験
- ・ 対象 : 白金療法歴のある、進行 (stage IV) 又は遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・ 治療内容 : 試験治療として本薬単独療法 (本薬 1 g/m²、day 1, 8, 15 を 4 週ごと) が行われた。
- ・ 結果 : 全 32 例が本試験に登録された。治療効果判定の対象となった 30 例のうち、14 例が部分奏効、9 例が安定、7 例が進行であり、全奏効率は 43.8%であった。無増悪期間 (time to progression) 中央値は 5.1 カ月、OS 中央値は 16 カ月、1 年生存率は 67%、2 年生存率は 12%であった。グレード 3 又は 4 の有害事象は 34.4%で認められたが、治療関連死は報告されていない。
- ・ 結論 : 白金療法歴のある進行又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、本薬単独療法は有効で有害事象の少ない治療である。

3) Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol. 2012;138(10): 1717-25. [11\)](#)

(NCCN ガイドライン引用文献)

- ・研究方法：単施設、後方視的検討
- ・対象：一次治療としてシスプラチン含有レジメンを施行された、遠隔転移を有する上咽頭癌
- ・治療内容：シスプラチン含有レジメンとして、本薬 + シスプラチン、5FU+ シスプラチン、パクリタキセル + シスプラチン、パクリタキセル + シスプラチン + 5FU、ブレオマイシン + シスプラチン + 5FU の 5 つのレジメンが用いられており、これらの成績が比較された。それぞれのレジメンの詳細は以下の通りである。
 本薬 + シスプラチン：本薬 1 g/m²、day 1, 8 + シスプラチン 80 mg/m² を day 1-3 に分割投与を 3 週ごと。5FU+ シスプラチン：5FU 1,000 mg/m²/日、day 1-5 又は 120 時間点滴持続静注 + シスプラチン 80 mg/m² を day 1-3 に分割投与を 3 週ごと。パクリタキセル + シスプラチン：パクリタキセル 175 mg/m² day 1 + シスプラチン 80 mg/m² を day 1-3 に分割投与を 3 週ごと。パクリタキセル + シスプラチン + 5FU：パクリタキセル 175 mg/m² day 1 + シスプラチン 75 mg/m² を day 1-3 に分割投与 + 5FU 750 mg/m²/日、day 1-5 を 3 週ごと。ブレオマイシン + シスプラチン + 5FU：ブレオマイシン 15 mg/m²、週 2 回、筋注 + シスプラチン 75 mg/m² を day 1-3 に分割投与 + 5FU 750 mg/m²/日、day 1-5 を 3 週ごと。
- ・結果：全 822 症例が対象となった。奏効率において、本薬 + シスプラチン及びパクリタキセル + シスプラチン + 5FU は、シスプラチン + 5FU に比して有意に優れていた。一方で、PFS 及び OS については、5 つのレジメンの中で有意差は認めなかった。有害事象については、グレード 3 又は 4 の好中球減少が最も多く認められ、その頻度はパクリタキセル + シスプラチン + 5FU 療法で最も多かった（上述のレジメン順に、37%、21%、31%、61%、39%）。治療関連死がパクリタキセル + シスプラチン + 5FU 療法を受けた 3%の症例で認められ、その他のレジメンでは認められなかった。
- ・結論：本薬 + シスプラチン、5FU+ シスプラチン、パクリタキセル + シスプラチンはいずれも有用かつ忍容性のあるレジメンである。

4) Yang H, Lu Y, Xu Z, et al. Gemcitabine plus platinum versus docetaxel plus platinum as first-line therapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized clinical study. Saudi J Med Med Sci. 2021;9(2): 125-34. [12\)](#)

- ・研究方法：単施設、無作為化比較オープン試験
- ・対象：化学放射線療法併用の導入化学療法、化学放射線療法、補助化学療法併用の化学放射線療法又は放射線療法を施行された後に、新たな遠隔転移が診断された上咽頭癌

- ・ 治療内容 : 本薬 (1 g/m², day 1, 8) + 白金製剤の併用療法とドセタキセル (75 mg/m², day 1) + 白金製剤の併用療法を比較した。白金製剤としては、ネダプラチン 75 mg/m² (day 1)、シスプラチン 75 mg/m² (day 1) 又はカルボプラチン (AUC 5, day 1) のいずれかとした。21 日を 1 サイクルとして、最大 6 サイクルまで投与された。
- ・ 結果 : 113 症例が対象となった。本薬 + 白金製剤併用群の奏効率、PFS 及び OS はいずれもドセタキセル + 白金製剤併用群に比して有意に優れていた。それぞれの有効性は、奏効率が 71.4% vs 52.6% ($p < 0.05$)、PFS 中央値が 9.7 カ月 vs 7.8 カ月 ($p < 0.05$)、OS 中央値が 20.6 カ月 vs 16.8 カ月 ($p < 0.01$) であった。安全性については、グレード 3 又は 4 の副作用 (白血球減少、貧血、血小板減少、嘔吐、腎障害、肝障害) は両群で同程度であった。
- ・ 結論 : 転移上咽頭癌の一次治療において、本薬と白金製剤の併用療法は、ドセタキセルと白金製剤の併用療法よりも優れた有効性を示した。

5) Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-Line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. J Clin Oncol. 2021;39(29): 3273-82. [13\)](#)
(NCCN ガイドライン引用文献)

本論文は、中国で実施された、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌についての多施設共同、無作為化比較第 III 相試験 [9\)](#) の最終 OS の解析結果を報告したものである。試験治療群として本薬 + シスプラチン療法 (GP) (本薬 1 g/m², day 1, 8 + シスプラチン 80 mg/m², day 1 を 3 週ごと)、標準治療群として 5FU + シスプラチン療法 (FP) (5FU 4 g/m², 96 時間かけて投与 + シスプラチン 80 mg/m², day 1 を 3 週ごと) が行われた。主要評価項目である PFS について、GP は FP と比較して、有意な延長を示したことが既に報告されている [9\)](#)。本報告では、副次評価項目である OS についての最終解析結果が示されている。観察期間は GP 群、FP 群でそれぞれ 69.5 カ月、69.7 カ月 (中央値) であった。GP 群、FP 群でそれぞれ 148 (81.8%)、166 (91.7%) の OS のイベントを認めた。OS の中央値は、GP 群と FP 群でそれぞれ 22.1 カ月と 18.6 カ月 (HR = 0.72; 95% CI = 0.58-0.90, two-sided $p = 0.004$) であった。1、3、5 年全生存率は、GP 群と FP 群でそれぞれ 79.9% (1 年)、31.0% (3 年)、19.2% (5 年) と 71.8% (1 年)、20.4% (3 年)、7.8% (5 年) であった。GP 群と FP 群において後治療はそれぞれ 51.9%と 55.2%に実施されていた。すなわち未治療の再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対して、GP は FP と比較し OS を延長させた。GP は再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌の front-line での治療選択肢として考慮すべきであると結論されている。

<日本における臨床試験等>

日本における使用経験に関する公表論文及び調査結果を「6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について」の「(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」に記載する。

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

本邦から報告された総説や最新のメタ・アナリシスに関する公表論文の概略について、以下に示す。公表論文は以下の条件で検索し、本要望内容に係るものを抜粋した。

< 検索条件 >

検索対象期間

2020.11.1~2025.9.7

検索条件

Pub Med ; (nasopharyngeal or nasopharynx or Nasopharynx) AND (gemcitabine)

医中誌 ; ((咽頭/TH or 咽頭/AL)) and (((Gemcitabine/TH or ゲムシタビン/AL)) or ((Gemcitabine/TH or ジェムザール/AL)))

(総説)

- 1) Jiromaru R, Nakagawa T, Yasumatsu R. Advanced nasopharyngeal carcinoma: Current and emerging treatment options. Cancer Manag Res. 2022;14: 2681-9. [14\)](#)

上咽頭癌の 70%は、診断した時点で既に進行しており、予後不良である。進行例に対する治療の中心は化学放射線療法である。白金製剤の同時投与と強度変調放射線療法 (IMRT) が最も適切な放射線療法であり、局所での高いコントロール率につながっている。導入療法について、これまで本薬／シスプラチン併用又はシスプラチン／5FU／ドセタキセル併用が使用されてきた。最近のメタ・アナリシスでは、様々な組み合わせの併用療法が OS の改善を示し、このうち、本薬／シスプラチン併用とシスプラチン／カペシタビン併用が IMRT 使用グループではより有用である傾向を示した。また、探索的な解析において、本薬を含む導入療法及び二剤併用導入療法が、それぞれタキサンを含む導入療法及び三剤併用導入療法と比較して生存に関するより優れた効果を示した。遠隔転移を有する患者に対しては、化学療法が使用され、本薬／シスプラチン併用が一次治療として選択される。現在では、免疫チェックポイント阻害剤について、導入療法や術後補助療法、化学放射線療法との併用を含む様々な適応で臨床試験が実施されており、将来の臨床使用が期待される。

- 2) Ng WT, Corry J, Langendijk JA, et al. Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis. Cancer Treat Rev. 2020;85: 101995. [15\)](#)

Stage IV 上咽頭癌に対する疫学及び治療法についてまとめた総説である。導入化学療法に関して、ドセタキセル含有レジメンは本薬含有レジメンに比して一貫して効果が得られる傾向にあるものの、ドセタキセルを含む 3 剤併用レジメンでは特に有害事象が強かったと

報告されており、本薬含有レジメンは導入化学療法としての選択肢の一つであるとされている。また、現在進行中の局所進行上咽頭癌に対する臨床試験においても、本薬 + シスプラチンによる導入化学療法や本薬 + パクリタキセルによる根治治療後の補助化学療法が検証中と記載されている。

(メタ・アナリシス)

- 1) Liu T, Dai S, Zhang H, et al. The best choice of **induction** chemotherapy for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Bayesian network meta-analysis. Head Neck. **2022**;44(2): 518-29. [16\)](#)

2015 年から 2019 年に報告された 7 つの第 II/III 相又は第 III 相無作為化比較試験に組み入れられた 2,496 例を対象に、異なる 7 種類の併用レジメンの有効性及び安全性をベイズネットワークメタアナリシスを用いて比較した報告である。導入化学療法と化学放射線療法の組み合わせの有効性は、化学放射線療法単独と比較して統計学的に有意な差が認められた〔OS HR (95% CI) = 0.64 (0.49-0.84) ; p = 0.001, locoregional relapse-free survival HR (95% CI) = 0.81 (0.66-0.99) ; p = 0.049, distant metastasis-free survival (DMFS) HR (95% CI) = 0.66 (0.54-0.82) ; p < 0.001〕。導入化学療法のうち、本薬とシスプラチンの併用療法は、OS について最も好ましい結果であっただけでなく、DMFS についても最も延長し、有害事象は管理可能であった。結論として、本薬とシスプラチンの併用療法は、局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法として現在考えられ得る最良のレジメンであると述べられている。

- 2) Wang BC, Kuang BH, Liu XX, et al. Induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. Front Oncol. 2022;12: 927510. [17\)](#)

システマティックレビュー及びメタ・アナリシスに関する 39 の研究に含まれた 36 の臨床試験、5,389 例を対象に、局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法の有効性及び安全性が評価されている。解析に含まれた 10 種類の導入化学療法のうち、本薬とシスプラチンの併用療法は、最も高い 3 年全生存率〔OS; 94% (95% CI 87-99%)〕及び 3 年治療成功生存率〔failure-free survival: FFS; 86% (95% CI 82-90%)〕を示した。導入化学療法期間中に発現した有害事象について、本薬とシスプラチンの併用療法は、血液毒性のうち、血小板減少の発現割合 (95% CI) が 5% (3-9%) であり、他の併用療法と比較して高値であったが、貧血や白血球減少、好中球減少の発現割合は低値であった。非血液毒性について、他の併用療法と比較して明らかに高値を示した事象はなかった。

- 3) Wu Q, Li S, Liu J, et al. Optimal induction chemotherapy regimen for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: an update Bayesian network meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022;279(11): 5057-69. [18\)](#)

2009 年から 2019 年に報告された第 II 相又は第 II/III 相、第 III 相の 8 つの無作為化比較試験に組み入れられた 2,382 例を対象に、異なる 7 種類の併用レジメンの有効性及び安全性をベイズネットワークメタアナリシスを用いて比較した報告である。導入化学療法と化学放射線療法の組み合わせの有効性は、化学放射線療法単独と比較して統計学的に有意な差が認められた〔PFS HR (95% CI) = 0.68 (0.59-0.79) , OS HR (95% CI) = 0.72 (0.61-0.86) 〕。導入化学療法のうち、本薬とシスプラチンの併用療法は、PFS 及び OS、distant metastasis-free survival (DMFS) の延長を示した。安全性について、本薬とシスプラチンの併用療法は、他の併用療法と比較して貧血の発現頻度が顕著に増加し、化学放射線療法単独と比較して血小板減少、嘔気及び嘔吐の発現頻度が有意に増加したが、他の併用療法と比較して大きな差は認められなかった。本薬とシスプラチンの併用療法は安全性に注意を要するものの、ヘモグロビン及び血小板に関する影響は管理可能であった。また、本薬とシスプラチンの併用療法は他の併用療法と比較して治療コンプライアンスが高かったことが示されている。結論として、本薬とシスプラチンの併用療法は、局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法の最良のレジメンとして推奨されると述べられている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology (12th edition.). 2023; 287-96 [19\)](#)

P290 Fig 24.2 Recommended treatment pathway for nonmetastatic NPC の項において、上咽頭癌に対し、本薬は導入化学療法の suitable option の筆頭に記載されている。

P292 Fig 24.3 Treatment pathway for R/M-NPC の項において、遠隔転移を有する上咽頭癌に対する suitable option として白金製剤併用 2 剤化学療法が記載されており、併用薬剤として本薬が推奨されている。

<日本における教科書等>

- 1) 佐藤 隆美ら 編. What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド 改訂 4 版. 南江堂; 2019;p 35. [20\)](#)

上咽頭癌の治療、遠隔転移や再発性病変を有する場合の項において、「2016 年に報告された再発・転移性上咽頭癌に対する一次療法薬物療法としてのフルオロウラシル + シスプラチン (PF) 療法と本薬 + シスプラチン (GC) 療法を比較した第 III 相試験では、主要評価項目である PFS (中央値: 7.0 カ月 vs 5.6 カ月、HR = 0.55; 95% CI = 0.44-0.68) に加え、OS (中央値: 29.1 カ月 vs 20.9 カ月、HR = 0.62; 95% CI = 0.45-0.84) や奏効率 (64% vs 42%) でも GC 療法が有意に良好であった [9\)](#)。Grade 3 又は 4 の有害事象について、骨髄毒性は GC

療法群で有意に多く、粘膜障害は PF 療法群で有意に多かった。これを以って、この集団の一次治療としては GC 療法が標準治療としてみなされている。ただし、現時点で本邦において上咽頭癌に対する本薬の保険適応には至っていない。」と記載されている。

2) 日本臨床腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学改訂第 7 版. 南江堂; 2024. [5\)](#)

今年 2 月に刊行された新臨床腫瘍学（改訂第 7 版）にも再発転移上咽頭癌に対する治療法として、本薬とシスプラチンの併用を用いた治療法が海外で標準療法である旨が記載されている。同じく新臨床腫瘍学の記載によるとステージ III、IVA の局所進行上咽頭癌に対する治療法として、本薬とシスプラチンの併用に続いて化学放射線療法を行う群と化学放射線療法単独群を比較した第 III 相試験において優れていたことが記載されており、日本では本薬が上咽頭癌に対して保険適応でないという問題点がある、と記載されている。

3) 近藤 悟. 上咽頭癌の最新免疫・薬物療法. 三澤 清 編. 頭頸部癌治療の新しい道－免疫・薬物療法－（MB ENTONI No.285）. 全日本病院出版会; 2023;p 13-6. [21\)](#)

上咽頭癌の標準療法について、「2019 年に上咽頭癌 480 例を対象に 3 サイクルのシスプラチン併用放射線療法群に加え、本薬とシスプラチンによる導入化学療法を施行する群としない群で比較したところ、導入化学療法施行群で無増悪生存割合、生存割合が有意に増加した [7\)](#)。」ことが記載されている。また、再発又は遠隔転移例への薬物療法について、「Hong らは、再発上咽頭癌症例に対して、5FU + シスプラチン投与群と本薬 + シスプラチン投与群を比較した第 III 相試験を行った [13\)](#)。その結果は本薬 + シスプラチン投与群は有意に生存期間、無増悪生存期間を延長させることが判明した。本邦では現時点では本薬の保険適用はないが今後再発・転移例への治療選択肢として考えられる。」と記載されている。

（４）学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

＜海外におけるガイドライン等＞

1) NCCN ガイドライン, Head and Neck Cancers, Version 5. 2025（米国）[2\)](#)

- ① 上咽頭癌の根治治療における導入化学療法として、本薬とシスプラチンの併用が高いレベルで推奨されている（EBV 関連ありの場合 Category 1、EBV 関連なしの場合 Category 2A）。
- ② 再発・切除不能・転移性上咽頭癌に対する preferred regimens として、本薬 + シスプラチンは Category 1 として推奨されている。また、同ガイドラインの other recommended regimens としても、一次治療の候補として本薬単剤療法が記載されている。

SYSTEMIC THERAPY FOR NASOPHARYNGEAL CANCERS^a

- The choice of systemic therapy should be individualized based on patient characteristics (eg, PS, goals of therapy)
- Use NGS profiling and other appropriate biomarker testing to test for at least CPS and TMB prior to treatment. (category 2B)

Induction ^b /Sequential Systemic Therapy	Recurrent, Unresectable, Oligometastatic, or Metastatic Disease (with no surgery or RT option)
Preferred Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Gemcitabine/cisplatin (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)¹ • Docetaxel/cisplatin/5-FU (dose-adjusted) (category 1 for EBV-associated disease, category 2A for non-EBV-associated disease)²⁻⁴ Other Recommended Regimens <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/5-FU⁵ • Docetaxel/cisplatin (category 2B)⁶ • Following induction, agents used with concurrent systemic therapy/RT typically include weekly cisplatin⁷ or carboplatin.⁸ Useful in Certain Circumstances <ul style="list-style-type: none"> • For M1 oligometastatic disease (PS 0–1), maintenance capecitabine without concurrent RT following induction chemotherapy is an option.⁹ 	Preferred Regimens <p>First-Line⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin/gemcitabine + toripalimab-tzpi (category 1)¹⁸ <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toripalimab-tzpi (if disease progression on or after platinum-containing therapy)¹⁹ Other Recommended Regimens <p>First-Line⁹</p> <ul style="list-style-type: none"> • Combination Therapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin/gemcitabine (category 1)^{20,21} ▶ Cisplatin/gemcitabine + other PD-1 inhibitor (eg, pembrolizumab or nivolumab)^{18,22,23} ▶ Cisplatin/5-FU^{24,25} ▶ Cisplatin or carboplatin/docetaxel²⁶ or paclitaxel²⁴ ▶ Carboplatin/cetuximab²⁷ ▶ Gemcitabine/carboplatin¹ ▶ Carboplatin/gemcitabine + penpulimab-kcqx if non-keratinizing disease (category 2B)²⁸ ▶ Cisplatin/gemcitabine + penpulimab-kcqx if non-keratinizing disease (category 2B)²⁸ ▶ Cisplatin/gemcitabine + tislelizumab-jsg²⁹ (category 2B) • Single Agents <ul style="list-style-type: none"> ▶ Cisplatin^{30,31} ▶ Carboplatin³² ▶ Paclitaxel³³ ▶ Docetaxel^{34,35} ▶ 5-FU³⁰ ▶ Methotrexate^{26,36} ▶ Gemcitabine³⁷ ▶ Capecitabine³⁸ <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Immunotherapy <ul style="list-style-type: none"> ▶ Nivolumab¹ if previously treated, recurrent or metastatic non-keratinizing disease (category 2B)^{39,40} ▶ Pembrolizumab if previously treated, PD-L1-positive, recurrent or metastatic disease (category 2B)⁴¹ ▶ Penpulimab-kcqx if non-keratinizing disease with progression on or after platinum-based chemotherapy and at least one other prior line of therapy (category 2B)²⁸ ▶ Tislelizumab-jsg⁴² (category 2B)
Systemic Therapy/RT Followed by Adjuvant Chemotherapy <p>Preferred Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + RT followed by cisplatin/5-FU^{7,10} <p>Other Recommended Regimens</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cisplatin + RT followed by carboplatin/5-FU¹¹ • Cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy^{c,12} <p>Useful in Certain Circumstances</p> <ul style="list-style-type: none"> • If cisplatin ineligible or intolerant, carboplatin may be used as an alternative: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Carboplatin + RT followed by carboplatin/5-FU^{8,13} • Cisplatin + RT followed by capecitabine ± induction chemotherapy^d (for EBV-associated disease) (for T4,N1–3 or any T,N2–3)^{14,15} 	Useful in Certain Circumstances <p>Subsequent-Line</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pembrolizumab (for tumor mutational burden-high [TMB-H] tumors [≥10 mut/Mb])⁴³ <p>^d In a randomized phase 3 trial, 77% of patients who received metronomic capecitabine received induction chemotherapy prior to cisplatin/RT (Chen YP, et al. Lancet 2021;398:303-313).</p> <p>^e If not previously used, these regimens may be considered in subsequent-line therapy as other recommended regimens.</p> <p>^f Nivolumab and hyaluronidase-nvhy subcutaneous injection may be substituted for IV nivolumab. Nivolumab and hyaluronidase-nvhy has different dosing and administration instructions compared to IV nivolumab.</p>
Reirradiation + Concurrent Systemic Therapy <ul style="list-style-type: none"> • Platinum-based regimens (eg, cisplatin, or carboplatin only if cisplatin ineligible/intolerant)^{16,17} 	

- ^a The recommendations are based on clinical trial data for those with EBV-associated nasopharynx cancer.
- ^b The categories of evidence and consensus for induction therapy vary depending on site (see disease-specific site in the [Head and Neck Table of Contents](#)).
- ^c Use of cisplatin + RT without adjuvant chemotherapy is a category 2B recommendation for stage T3,N1–3,M0 or T4,N0–3,M0 or T0 (EBV+)-2,N2–3,M0 disease; it is a category 2A recommendation for all other stages when indicated.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

References
NASO-B
1 OF 3

Version 5.2025, 05/12/2025 © 2025 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). All rights reserved. NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

2) European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン. 2021 ³⁾及び 2023 ⁴⁾ (欧州)

2021 年版

- 導入化学療法：局所進行性の上咽頭癌に対し、化学療法を併用した放射線療法 (CRT) 後の導入療法として、本薬 + シスプラチン併用療法は推奨レベル[I, A]である。

Management of local/locoregional disease

Recently, a phase III trial comparing ICT with cisplatin and gemcitabine followed by CRT versus CRT alone in patients with stage III/IVB (according to AJCC 7th edition) NPC showed a benefit in favour of ICT in recurrence-free survival (RFS), OS and distant RFS, with higher acute but not late toxicities [I, A].⁷⁾ Importantly, 96.7% of patients randomised to the ICT arm completed the 3 cycles of cisplatin/gemcitabine and 92% received at least 2 cycles of cisplatin 100 mg/m² concomitantly with RT. In this study, patients with T3-4 N0 disease were excluded.

- 転移性：適切な PS の患者に対する緩和的化学療法を考慮すべきで、本薬 + シスプラチン併用療法は一次治療の選択肢である (推奨レベル[I, A]、Second line の標準治療はない)。

Treatment of metastatic disease or locoregional recurrences not amenable to curative approaches.

In metastatic NPC, palliative ChT should be considered for patients with an adequate PS. A treatment combination of cisplatin and gemcitabine is the first-line choice and improves OS [I, A].⁹⁾

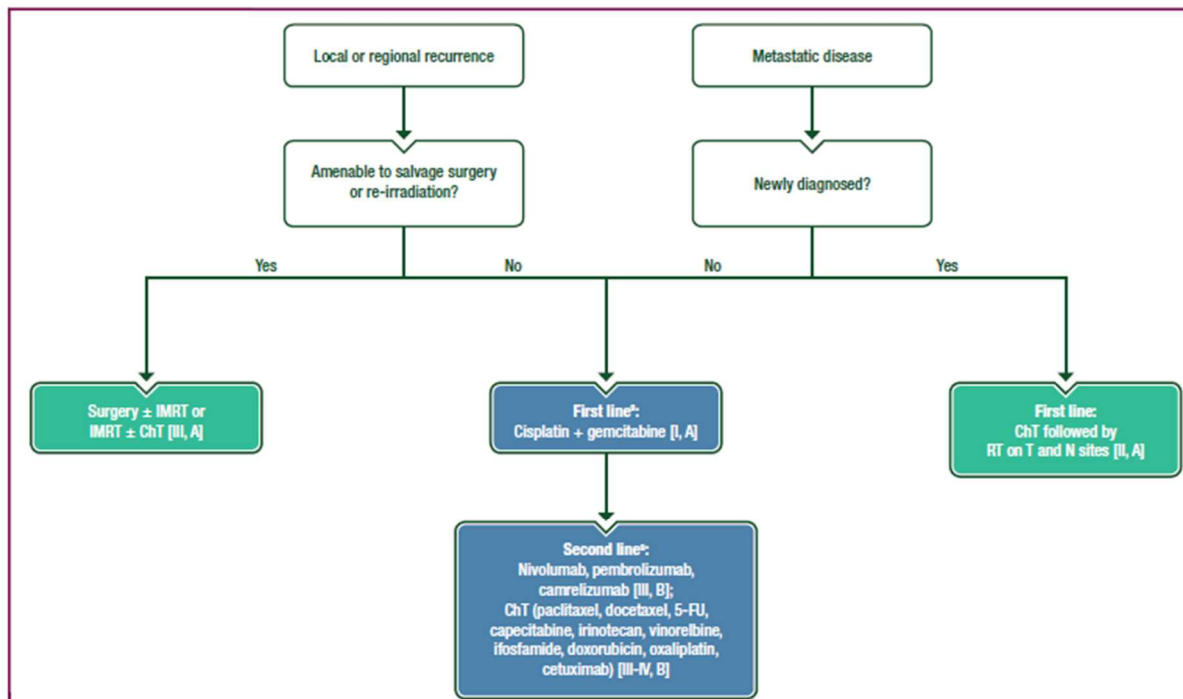


Figure 2. Treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC.

5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; N, node; NPC, nasopharyngeal cancer; RT, radiotherapy; T, tumour.

^a Consider RT [III, B] or surgery [IV, C] on metastatic sites.

2023 年版（2021 年版を一部アップデートしたもの）

転移例に対する推奨療法として本薬とシスプラチンの併用療法に免疫療法を追加するレジメンが掲載されたが、本薬とシスプラチンのみの併用療法は、2021 年版と同様にカテゴリー[I, A]にて推奨されている。

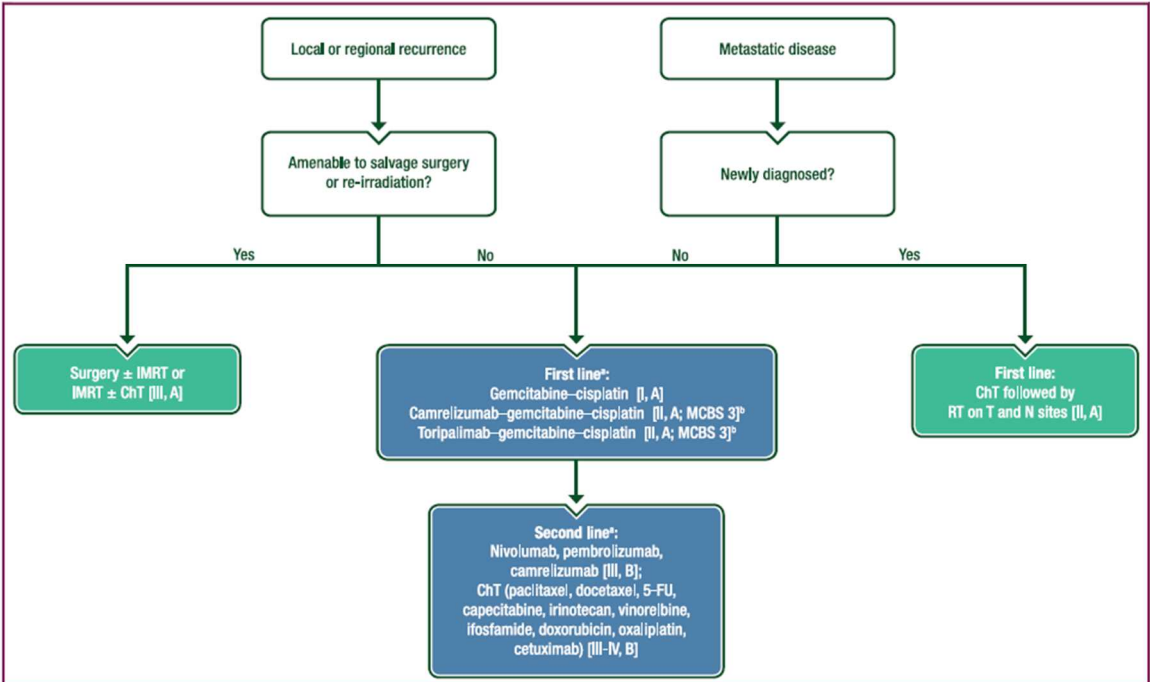


Figure 2. Treatment algorithm for recurrent and/or metastatic NPC.
5-FU, 5-fluorouracil; ChT, chemotherapy; EMA, European Medicines Agency; FDA, US Food and Drug Administration; IMRT, intensity-modulated radiotherapy; MCBS, Magnitude of Clinical Benefit; N, node; NPC, nasopharyngeal carcinoma; RT, radiotherapy; T, tumour.
^aConsider RT [III, B] or surgery [IV, C] on metastatic sites.
^bESMO-MCBS v1.1⁶ was used to calculate scores for therapies/indications approved by the EMA or FDA. The scores have been calculated by the ESMO-MCBS Working Group and validated by the ESMO Guidelines Committee (<https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-evaluation-forms>).

3) United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. 2024 (英国) ⁶⁾

局所進行例における induction therapy の最初に本薬とシスプラチンとの併用療法が記載されている。また、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する薬物療法として本薬 + シスプラチン療法が記載されている。

Table 4. Summary of treatment approaches for non-metastatic (M₀) nasopharyngeal carcinoma

Parameter	TNM stage	Preferred treatment options	Comments
Early localised	T ₁₋₂ N ₀ M ₀	RT	Concurrent chemotherapy may be offered if bulky primary or high EBV DNA copy number
	T ₁₋₂ N ₁ M ₀	CRT (or RT)	Concurrent chemotherapy if risk factors for distant metastases, e.g. lymph node sized >4 cm, high plasma DNA >2000–4000 copies/ml. Usually appropriate for T ₂ N ₁ disease
Locoregionally advanced	T ₃ N ₀	CRT	Induction chemotherapy not normally considered if patients aged over 70 years. Benefit of induction chemotherapy less certain in non-endemic population
	T ₃ N ₁ ^a	CRT	
	T ₄ N ₀ ^a	Induction chemotherapy + CRT (GP, TPF & PF are induction chemotherapy options)	
	T ₄ N ₁₊ Any N ₂₋₃	CRT + adjuvant chemotherapy (PF & capecitabine are options)	

^aSee main text for comment on induction chemotherapy plus chemoradiotherapy (CRT) and chemoradiotherapy alone for disease stages T₃N₁ and T₄N₀. TNM = tumour–node–metastasis; RT = radiotherapy; EBV = Epstein–Barr virus; GP = gemcitabine, cisplatin; TPF = docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil; PF = cisplatin, 5-fluorouracil

Table 5. Approaches to management of recurrent or metastatic disease

Disease type	Treatment options	Comments
Synchronous oligometastatic disease	Ablative therapy to oligometastases, chemotherapy & CRT to primary	Consider aggressive multimodality therapy
Synchronous (non-oligometastatic) distant metastases	Chemotherapy & CRT to primary	Survival advantage for addition of CRT to primary
Metachronous oligometastatic disease	Ablative therapy	
Widespread distant metastases	Chemotherapy	Gemcitabine + cisplatin as first-line treatment. Recent trials show benefit of combination with immune checkpoint blockade
Locally recurrent disease without distant metastases	Salvage surgery for recurrent tumour stage T _{1/2} disease ± repeat re-irradiation Re-irradiation ± induction chemotherapy ± concurrent chemotherapy Chemotherapy if not suitable for salvage surgery	
Regionally recurrent disease without distant metastases	Neck dissection ± re-irradiation ± chemotherapy	

CRT = chemoradiotherapy

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本臨床腫瘍学会 編. 頭頸部癌がん薬物療法ガイドンス第 2 版. 金原出版; 2018:p 77-8. [22\)](#)

「CQ4. 再発・転移上咽頭癌に対して薬物療法は推奨されるか？」において、下記の通り本薬について記載されている。

再発・転移上咽頭癌に対する一次薬物療法レジメンとしては、白金製剤併用 2 剤化学療法が標準治療である。2012 年にそれまでの第 II 相試験で有効とされてきた、①シスプラチン + 5FU (PF) 療法、②パクリタキセル + シスプラチン (TP) 療法、③パクリタキセル + シスプラチン + 5FU 療法、④ブレオマイシン + シスプラチン + 5FU 療法、⑤本薬 + シスプラチン (GP) 療法の 5 つのレジメンを比較した大規模な後方視的解析 (N=822) の結果が報告された。(中略) PF 療法、TP 療法、GP 療法はいずれも一次薬物療法レジメンとして有効と結論付けている。(中略) 2016 年に GP 療法をこれまでのみなし標準治療である PF 療法と直接比較した無作為化第 III 相試験 (N=362) の結果が報告された。(中略) これらの結果を受け、GP 療法が再発・転移上咽頭癌に対する一次薬物療法の標準レジメンと考えられる。しかし、本邦では 2018 年 4 月時点で上咽頭癌に本薬の保険適用はなく、従来どおり PF 療法が標準レジメンとして汎用されている。

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

本邦において、上咽頭癌に対する本薬の開発は行われていない。

(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

(公表論文)

- 1) Kodama H, Kadowaki S, Nakazawa T, et al. Safety and efficacy of gemcitabine plus cisplatin against recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study. *Anticancer Res.* 2024;44(3): 1227-32. [23\)](#)

日本人の再発又は転移性の上咽頭癌患者を対象に、本薬とシスプラチンの併用（GC 療法）の有効性及び安全性が後方視的に検討されている。調査対象期間は 2017 年 1 月から 2020 年 3 月であり、主な組入れ基準は、組織学的に確認された上咽頭癌を有し、Eastern Cooperative Oncology Group performance status（ECOG PS）が 0 から 2、局所療法が適用にならない再発又は転移性疾患を持つことであった。GC 療法は、本薬 1 g/m²、day 1, 8 + シスプラチン 80 mg/m²、day 1 を 3 週ごとであった。対象となった 14 例（年齢中央値 58 歳）のうち、2 例は ECOG PS 2、11 例は非角質化組織型を示した。測定可能な病変を有する 8 例のうち、1 例は完全奏効、5 例は部分奏効を示し、客観的奏効率は 75%であった。PFS の中央値は 7.7 ヲ月、OS は 24.2 ヲ月であった。多く見られたグレード 3 又は 4 の有害事象は、好中球減少（64%）、白血球減少（50%）、血小板減少（14%）及び発熱性好中球減少症（14%）であった。本薬とシスプラチンの相対用量強度の中央値は、それぞれ 62%と 60%であった。治療関連の死亡はなかった。結論として、GC 療法は有望な活性を示し、日本人の再発又は転移性の上咽頭癌の患者に忍容であるとされている。

- 2) Enokida T, Uozumi S, Fujisawa T, et al. Gemcitabine monotherapy in patients with heavily treated nasopharyngeal cancer: a case series. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(6): 1009-14. [24\)](#)

本邦での使用経験として、2 レジメン以上の治療歴を有する再発・転移上咽頭癌に対する単剤療法として本薬を用いた症例の後方視的検討が報告されている。対象となった 8 例のうち、6 例が三次治療、1 例が四次治療、1 例が五次治療として本薬 800～1,000 mg/m² を使用されていた。治療効果として 1 例で完全奏効、1 例で部分奏効、4 例で安定が認められ、全奏効率は 25%、病勢コントロール率は 75%であった。安全性として、グレード 3 の白血球減少が 38%、好中球減少が 50%に認められたが、治療関連死亡は認めなかった。これを受けて、本薬単剤療法は複数の全身療法治療歴を有する日本人においても忍容性があり、有効な可能性がある」と結論付けられている。

（調査結果）

- 1) メディカル・データ・ビジョン社（MDV）の病院診療データベース（データ期間：2008 年 4 月から 2023 年 11 月まで）を用いた調査

上咽頭癌に対する本薬（先発医薬品又は後発医薬品を問わない）の使用実績を調査した（調査日：2024 年 8 月 7 日）。調査対象とした MDV 社データベースは 2024 年 1 月末時点で、国内急性期医療機関の約 28%〔4,627 万人、500 施設（がん拠点 243 施設を含む）〕をカ

バーしている。

調査対象期間（2008 年 4 月から 2023 年 11 月）の間に、上咽頭癌のコード（ICD-10 C11）がレセプトに存在する期間に本薬が処方された症例は 71 例（原発性悪性腫瘍として上咽頭癌のみを有する症例 28 例）、その内直近 5 年間（2018 年 12 月から 2023 年 11 月）では 49 例（上咽頭癌のみを有する症例 27 例）であった〔ただし、同データベースにおいて本薬と適応を紐付けることはできないため、後述する併存腫瘍、（化学）放射線治療（RT/CRT）の実施時期・期間等を考慮して判断する必要がある〕。処方記録上、本薬の最初の記録日から最後の記録日（投与の継続は問わない）の中央値は 113 日（四分位範囲：45－198 日、平均値：217.38 日）であった。また、本薬の最初の記録日から 2 週間以内に処方された抗癌剤は、本薬とシスプラチンの併用が 28 例（39.44%）と最も多く、次に本薬単剤が 24 例（33.80%）、本薬とアルブミン結合（nab-）パクリタキセル併用が 5 例（7.04%）、本薬とカルボプラチン併用が 4 例（5.63%）。本薬と S1 併用が 3 例（4.23%）、その他、本薬との併用が認められた薬剤は、デノスマブ、テガフル・ウラシル、ドセタキセル、イリノテカン、リツキシマブ、シスプラチン／S1、カルボプラチン／デノスマブ／他の抗がん剤がそれぞれ 1 例（1.41%）であった。本薬の 1 回当たりの投与量の中央値は 1,600 mg（四分位範囲：1,400－1,800 mg、平均値：1,586.20 mg）であり、用法用量は、「1 g/m²、day 1, 8 を 3 週ごと」に基づいている症例がほとんどであった。

本薬の最初の記録日から最後の記録日までの期間に上咽頭癌以外の原発性悪性腫瘍の記録を併存していた症例は 43 例（60.56%）であり、多く見られたがん種は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、肺・気管支がん、膵がん（それぞれ 5 例、7.69%）、膀胱がん、末梢性 T 細胞リンパ腫、原発部位不明と記載されたもの、原発部位詳細不明（それぞれ 4 例、6.15%）であった。本薬の最初の記録日以降に死亡が確認された症例は 12 例であり、本薬の最後の記録日から死亡までの日数の中央値は 218 日（四分位範囲：128.50－475.75 日、平均値：298.17 日）であった。

治癒切除可能な上咽頭癌の標準的な治療である RT/CRT について、「体外照射（区分番号 M001）」を対象に集計した。本薬の処方記録を有する 71 例のうち、21 例（29.58%）では、RT/CRT が本薬の処方終了後に実施され、30 例（42.25%）は、RT/CRT が本薬の処方開始前に実施されていた。RT/CRT 実施期間中に本薬は処方されておらず、シスプラチンのみが同時に投与されていた。本薬の処方終了後に実施された症例において、本薬の最後の記録日から RT/CRT 実施までの期間の中央値は 55 日（四分位範囲：41－289 日、平均値：180.48 日）であり、本薬の処方開始前に実施された症例において、RT/CRT 最終実施日から本薬の最初の記録日までの中央値は 434 日（四分位範囲：133－1,248 日、平均値：700.63 日）であった。

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

局所進行上咽頭癌に関する導入化学療法及び再発又は転移を有する上咽頭癌を対象に実施された海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験において本薬の有効性が示されており〔5.

(1) 参照〕、当該臨床試験成績に基づき、欧米の主要なガイドラインで、標準療法の一つとして推奨されている〔3 (2.) 及び5. (4) 参照〕。また、メタ・アナリシスに関する公表論文においても、本薬を含む併用療法が他剤による併用療法よりも優れることが報告されている〔5. (2) 参照〕。

国内では、海外臨床試験成績に基づき、教科書及び薬物療法ガイドラインで本薬の使用が推奨されており〔5. (3) 及び5. (4) 参照〕、臨床使用実態に関する調査から本薬の日本人における有効性が示唆されている〔6. (2) 参照〕。

(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

局所進行上咽頭癌に関する導入化学療法及び再発又は転移を有する上咽頭癌を対象に実施された海外第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験等において、血液毒性として白血球減少や好中球減少、発熱性好中球減少症、血小板減少等、非血液毒性として貧血や嘔気・嘔吐、肝毒性、腎毒性等が認められているが、これらの有害事象は、既承認の効能・効果において既知の事象であり、他剤と比較して、本薬の単剤投与時及びシスプラチンとの併用時の安全性に大きな問題は指摘されていない〔5. (1) 参照〕。このことは、メタ・アナリシスで本薬の安全性を比較評価した公表論文においても支持されている〔5. (2) 参照〕。

本薬は本邦で1999年に「非小細胞肺癌」で承認を取得して以降、「膀胱癌」及び「胆道癌」、「尿路上皮癌」、「手術不能又は再発乳癌」の適応追加をしており、日本人における単剤及びシスプラチンとの併用での安全性情報は蓄積している。また、「がん化学療法後に増悪した卵巣癌」及び「再発又は難治性の悪性リンパ腫」に対する適応追加、及び「非小細胞肺癌」に対する本薬とシスプラチンの併用投与における用法及び用量の追加に関しては、医学薬学上公知であると判断され（それぞれ2011年、2013年及び2019年に承認）、上咽頭癌に対する本薬の単剤投与時及びシスプラチンとの併用時の安全性は許容可能と考える。また、少数例ではあるものの、再発又は転移を有する上咽頭癌を対象とした後方視的検討において、本薬の単剤投与時及びシスプラチンとの併用時の日本人の忍容性が確認されている〔6. (2) 参照〕。なお、これまでのところ、本薬の自発報告で、上咽頭癌において副作用が1例報告された。現時点において新たな安全対策は不要と考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法としての本薬とシスプラチンの併用投与及び再発又は転移を有する上咽頭癌に対する本薬単剤投与又は本薬とシスプラチンの併用投与について、欧米等6ヵ国では、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績に基づき、主要なガイドラインで標準療法の一つとされ、臨床使用されている〔3. (2) 及び5. (4) 参照〕。

一方、本邦においても、海外と同様に、海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験成績をもとに、総説や教科書、薬物療法のガイドランスにおいて本薬の有用性について触れられている〔5.（2）及び5.（3）、5.（4）参照〕。臨床における使用実態について、再発又は転移を有する上咽頭癌に対する本薬単独投与及びシスプラチンとの併用に関する後方視的検討において本薬の有効性及び安全性が確認されている〔6.（2）参照〕。また、データベースを用いた調査においても本薬の使用が確認されている〔6.（2）参照〕。本薬は複数のがん種で既承認であり、医学薬学上公知として適応追加及び用法及び用量の追加も行われている。今回、要望のあった用法・用量は既承認の範囲であり、豊富な投与経験を有していることから、上咽頭癌を有する患者に本薬を投与した際のリスクはベネフィットを上回らないと判断する。

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

海外臨床試験成績、国際的な教科書及び国内外のガイドラインの記載内容等を踏まえて、本薬の局所進行上咽頭癌に関する導入化学療法及び再発又は転移を有する上咽頭癌に対する有用性は医学薬学上公知であると考えことから〔7.（3）参照〕、要望に基づき、局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法および再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌を効能・効果として設定することが妥当と判断した。なお、要望されている効能・効果のうち「局所進行上咽頭癌に対する根治治療後の補助化学療法」については、国際的な教科書や国内外のガイドライン、公表論文の内容を踏まえると、医療上の有用性は期待できるものではないと判断した。

（2）用法・用量について

要望された用法・用量は、NCCN や ESMO などの主要なガイドラインの根拠となった海外第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験で使用されたものと同一である。本邦での上咽頭癌における臨床使用実態に関する調査結果においても同一の用法・用量に沿った使用が裏付けられており、以下の用法・用量を設定することが妥当と判断した。

〈局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法、再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌〉

単独投与する場合は、通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000 mg/m² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を3週連続し、4週目を休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。白金系抗悪性腫瘍剤と併用する場合は、通常、成人にはゲムシタビンとして1回 1000 mg/m² を30分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬を1コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。ただし、局所進行上咽頭癌に対して白金系抗悪性腫瘍剤と本剤を併用する場合は、投与回数は3回までとする。

(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

海外において上咽頭癌の承認を取得している国又は地域はない。

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

用法・用量の設定を踏まえ、「用法及び用量に関連する注意(7項)」に以下を記載する必要があると考える。

〈局所進行上咽頭癌における化学放射線療法の導入療法〉
シスプラチンと併用すること。

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

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 全国がんセンター協議会生存率協同調査(2018年9月集計)
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®), Head and Neck Cancers, Version 5.2025 – Aug 12, 2024, Cancer of the Nasopharynx.
- 3) Bossi P, Chan AT, Licitra L, et al. Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2021;32(4): 452-65.
- 4) Bossi P, Chan AT, Even C, et al. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic

- disease. *Ann Oncol.* 2023;34(3): 247-50.
- 5) 日本臨床腫瘍学会 編. 新臨床腫瘍学改訂第 7 版. 南江堂; 2024.
- 6) Homer JJ, Winter SC, Abbey EC, et al. Head and Neck Cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines, Sixth Edition. *J Laryngol Otol.* 2024;138(S1): S1-S224.
- 7) Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma. *N Eng J Med.* 2019;381(12): 1124-35.
- 8) Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Final overall survival analysis of gemcitabine and cisplatin induction chemotherapy in nasopharyngeal carcinoma: A multicenter, randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(22): 2420-5.
- 9) Zhang L, Huang Y, Hong S, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet.* 2016;388(10054): 1883-92.
- 10) Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61(1): 33-8.
- 11) Jin Y, Cai XY, Shi YX, et al. Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(10): 1717-25.
- 12) Yang H, Lu Y, Xu Z, et al. Gemcitabine plus platinum versus docetaxel plus platinum as first-line therapy for metastatic nasopharyngeal carcinoma: A randomized clinical study. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9(2): 125-34.
- 13) Hong S, Zhang Y, Yu G, et al. Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin as first-line therapy for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: Final overall survival analysis of GEM20110714 phase III study. *J Clin Oncol.* 2021;39(29): 3273-82.
- 14) Jiromaru R, Nakagawa T, Yasumatsu R. Advanced nasopharyngeal carcinoma: Current and emerging treatment options. *Cancer Manag Res.* 2022;14: 2681-9.
- 15) Ng WT, Corry J, Langendijk JA, et al. Current management of stage IV nasopharyngeal carcinoma without distant metastasis. *Cancer Treat Rev.* 2020;85: 101995.
- 16) Liu T, Dai S, Zhang H, et al. The best choice of **induction** chemotherapy for patients with locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Bayesian network meta-analysis. *Head Neck.* **2022**;44(2): 518-29.
- 17) Wang BC, Kuang BH, Liu XX, et al. Induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Front Oncol.* 2022;12: 927510.
- 18) Wu Q, Li S, Liu J, et al. Optimal induction chemotherapy regimen for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: an update Bayesian network meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022;279(11): 5057-69.
- 19) DeVita VT Jr., Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer:

Principles & Practice of Oncology (12th edition). Wolters Kluwer; 2023:p 287-96.

20) 佐藤 隆美ら 編. What's New in Oncology がん治療エッセンシャルガイド改訂 4 版. 南江堂; 2019;p 35.

21) 近藤 悟. 上咽頭癌の最新免疫・薬物療法. 三澤 清 編. 頭頸部癌治療の新しい道－免疫・薬物療法－ (MB ENTONI No.285) . 全日本病院出版会; 2023;p 13-6.

22) 日本臨床腫瘍学会 編. 頭頸部がん 薬物療法ガイドランス. 第 2 版. 金原出版; 2018;p 77-8.

23) Kodama H, Kadowaki S, Nakazawa T, et al. Safety and efficacy of gemcitabine plus cisplatin against recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma: A retrospective study. Anticancer Res. 2024;44(3): 1227-32.

24) Enokida T, Uozumi S, Fujisawa T, et al. Gemcitabine monotherapy in patients with heavily treated nasopharyngeal cancer: a case series. Int J Clin Oncol. 2017;22(6): 1009-14.

上咽頭癌に対するゲムシタビン（GEM）療法に関する 国内の使用実態調査

2025 年 8 月 7 日 作成

日本頭頸部癌学会より、全国頭頸部がん登録参加施設 230 施設に表題の調査を依頼し、うち 78 施設より回答を得た。（回答期間：2025 年 6 月 20 日～7 月 31 日。当該施設における過去のゲムシタビン使用歴について、期間問わずに調査を行った。）

<調査結果 1（全施設）>

① 上咽頭癌に対する GEM 使用実績の有無

- ・ 使用歴あり：10 施設（13%）
- ・ 使用歴なし：68 施設（87%）

<調査結果 2（ゲムシタビン使用歴あり 計 10 施設）>

② GEM 療法の投与目的およびレジメン

- ・ 導入化学療法としての GEM+CDDP : 4 施設、計 19 例（うち自費診療 2 例）
- ・ 再発転移例に対する GEM+CDDP : 4 施設、計 22 例（うち自費診療 1 例）
- ・ 再発転移例に対する GEM 単剤 : 9 施設、計 58 例（うち自費診療 9 例）
- ・ 再発転移例に対する GEM+CBDCA : 1 施設、計 2 例（うち自費診療 0 例）

③ GEM 療法の用法用量

- ・ 導入化学療法、または、再発転移例に対する投与のいずれかの使用歴のある 全施設において、「GEM (1000mg/m², day1 and 8)+CDDP (80mg/m², day1)、3 週ごと」

- ・ 再発転移例に対する GEM 単剤：

使用歴のある全 9 施設中、

- 「GEM 1000 mg/m²、3 週投与 1 週休薬」 : 7 施設
- 「GEM 800 mg/m²、3 週投与 1 週休薬」 : 1 施設
- 「上記の両者を使用」 : 1 施設

④ GEM 療法投与時の有害事象

使用歴のある 10 施設すべてから、「予期せぬ有害事象なし」との報告を得た。

導入化学療法としての GEM+CDDP 使用歴のある 1 施設から、「従来の導入化学療法である TPF 療法（ドセタキセル+シスプラチン+5FU 療法、血球減少や消化管毒性などが強い）に比してより総じて有害事象が軽度でコントロールしやすい印象あり」との回答を得た。

<調査結果 3（導入化学療法としての GEM+CDDP 施行歴あり 計 4 施設）>

⑤ 導入化学療法としての GEM+CDDP 治療効果

全 19 例の報告中、16 例に関して治療効果の報告を得た。

- ・ CR : 1 例
- ・ PR : 9 例
- ・ SD : 1 例
- ・ PD : 1 例
- ・ non-CR/non-PD (標的なし) : 4 例

→評価可能であった 12 例 (CR/PR/SD/PD) のうち、奏効 (CR/PR) 10 例=83%

⑥ 導入化学療法としての GEM+CDDP 対象症例

4 施設全てにおいて、導入化学療法としての GEM+CDDP 投与症例は「StageⅢ、ⅣA、ⅣB の上咽頭がん (cT3N0M0, cT4N0M0 を除く、AJCC TNM 分類第 7 版)」に該当する症例であった。

これは既報【1】の導入化学療法の選択基準と一致していた。

1 施設から、「TPF 療法を施行したが 5FU 脳症を生じて TPF の継続が困難となり、GEM+CDDP 療法に変更して治療を継続し、その後 CDDP+RT も完遂し完全奏効を得た症例が報告された。

<まとめ (特に導入化学療法 GEM+CDDP について) >

導入化学療法の GEM+CDDP につき、本邦の 4 施設・計 19 例から使用報告が得られた。

施行症例の選択基準は、全施設において既報【1】に準じた「StageⅢ、ⅣA、ⅣB の上咽頭がん (cT3N0M0, cT4N0M0 を除く、AJCC 7 版)」の範囲で使用が検討されていた。

奏効割合は 83%と、従来の報告 (94.6%)【1】に比してやや低くはあるが、実臨床の効果として十分な有用性が得られているものと考えられた。

有害事象に関して、他領域で使用されている GEM+CDDP 療法に比して、予期せぬ有害事象を認めず、安全性は保たれていると考えられた。また、上咽頭癌に対する導入化学療法として本邦で頻用されている TPF 療法に比して、有害事象が軽度である可能性が述べられていた (なお、海外の既報でも同様の報告がなされている【2】)。現在、本邦で汎用されている導入化学療法 TPF 療法が施行困難な症例 (例: TPF 療法による 5FU 脳症の発現など) であっても GEM+CDDP 療法が検討できる場合もあり、この点においても重要と考えられた。

【1】 Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1124-1135.

【2】 Zhu J, Duan B, Shi H, et al. Comparison of GP and TPF induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma. Oral Oncol. 2019 Oct;97:37-43.

一般社団法人 日本頭頸部癌学会

理事長：吉本 世一

保険医療 担当理事：朝蔭 孝宏

保険医療委員会委員長：多田雄一郎

保険医療アドバイザー：丹生 健一

文責：上田 百合（東京医科大学病院）

第 59 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 6 年 7 月 5 日）資料 3（抄）

要望番号	IV-122	要 望 者 名	日本頭頸部癌学会
要望された医薬品	一 般 名	ゲムシタビン塩酸塩	
	会 社 名	日本イーライリリー株式会社	
要 望 内 容	効 能 ・ 効 果	上咽頭癌（局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法、及び再発又は転移を有する上咽頭癌に対する化学療法）	
	用 法 ・ 用 量	<p>① 局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法</p> <p>通常、シスプラチンとの併用療法として、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。なお、患者の状態により適宜減量する。</p> <p>② 再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌に対する化学療法</p> <p>通常、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 3 週連続し、4 週目を休薬する。これを 1 コースとして投与を繰り返す。シスプラチンと併用する場合は、成人にはゲムシタビンとして 1 回 1,000 mg/m² を 30 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬を 1 コースとすることもできる。なお、患者の状態により適宜減量する。</p>	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>上咽頭癌は致死的な疾患であり、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性 ウ</p> <p>〔特記事項〕</p>	

	<p>欧米等 6 カ国では承認されていないものの、海外診療ガイドライン及び海外における教科書の記載内容、並びに海外臨床試験成績から、①局所進行上咽頭癌患者に対する根治治療前の補助化学療法（以下、「導入化学療法」として、ゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与、及び②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌患者に対する化学療法として、ゲムシタビン塩酸塩とシスプラチンとの併用投与又はゲムシタビン塩酸塩単独投与は、欧米等において標準的治療の一つに位置付けられていると考えられ、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p> <p>なお、要望されている効能・効果のうち「局所進行上咽頭癌に対する根治治療前後の補助化学療法」について、根拠となる公表論文の内容を踏まえると、医療上の有用性が期待できると判断できるのは「局所進行上咽頭癌に対する導入化学療法」に限定される。</p>
備 考	

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）
 フルダラビンリン酸エステル
 造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルダラビンリン酸エステル		
	販売名：フルダラ静注用 50 mg		
	会社名：サノフィ株式会社		
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会		
要望内容		成人	小児
	効能・効果	下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療 急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫 (既承認の内容から取消線部削除)	
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/m ² （体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。 (既承認の内容から変更なし)	
	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 62 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 3 月 14 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。

- 有効性について、国内外の臨床試験及び後方視的研究（別紙 1_IV-144 の企業見解 p8～44 及び別紙 2_IV-145 の企業見解 p6～22）並びに国内外の教科書、診療ガイドライン、公表論文から、成人又は小児において既承認の疾患以外の疾患に対しても同種造血幹

細胞移植（以下、「allo-HSCT」）の前治療として、フルダラビンリン酸エステル（以下、「本薬」）の有効性は期待できる。

- 安全性について、国内外の臨床試験及び後方視的研究（別紙 1_IV-144 の企業見解 p8～44 及び別紙 2_IV-145 の企業見解 p6～22）並びに公表論文において、allo-HSCT の前治療として本薬を投与した際に認められた主な有害事象は本薬で既知の有害事象であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。
- 以上より、allo-HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性は医学薬学上公知である。

以上より、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、既承認の疾患以外に対しても allo-HSCT の前治療としての本薬の臨床的有用性は、医学薬学上公知であると判断した。

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）

同種造血幹細胞移植の前治療

【効能・効果に関連する注意】（要望内容に関連する部分のみ抜粋）

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

【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、allo-HSCT の前治療に対する本薬の臨床的有用性は、説明可能と考える（３．「公知申請の妥当性について」の項参照）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）

フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/m²（体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。

【用法・用量に関連する注意】（要望内容に対して追加する部分のみ抜粋）

〈同種造血幹細胞移植の前治療〉

他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

【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。

- 要望用法・用量は本薬の既承認の allo-HSCT の前治療に対する用法・用量と同一であること
- 本報告書に記載した情報に基づき、allo-HSCT の前治療に対する本薬の臨床的有用性は説明可能と考える（3.「公知申請の妥当性について」の項参照）こと
- allo-HSCT の前治療において、通常、本薬は他の抗悪性腫瘍剤等と併用され、併用する他の抗悪性腫瘍剤等の選択に際しては、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で選択すべきと考えることから、当該内容を用法・用量に関連する注意として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

なし

（3）その他、製造販売後における留意点について

なし

6. 備考

7. 参考文献一覧

（添付資料）

別紙 1 （IV-144）開発要請に対する企業見解

別紙 2 （IV-145）開発要請に対する企業見解

別添 第 62 回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議資料資料 3（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
フルダラビンリン酸エステル
同種造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルダラビンリン酸エステル	
	販売名：フルダラ静注用 50mg	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30mg/m ² （体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 62 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 3 月 14 日）において、参考資料 1 のとおり評価された。¹⁾

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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

(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	UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 ²⁾
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	骨髄破壊的前治療 (MAC) として Flu/Bu4 強度減弱前処置/骨髄非破壊的前処置 (RIC/NMA) として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT、Flu/Treo (Treo:本邦未承認) が記載されている。 Flu: Fludarabine、TBI: Total Body Irradiation、Mel: Melphalan、Bu: Busulfan、Cy: Cyclophosphamide、TT: Thiotepa、Treo: Treosulfan
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	Flu/Bu4 - フルダラビン 120 to 180 mg/m ² Flu/TBI - フルダラビン 90mg/m ² Flu/Mel - フルダラビン 125 to 150 mg/m ² Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160 mg/m ² Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180 mg/m ² Flu/Bu/TT- フルダラビン 150 mg/m ² Flu/Treo-フルダラビン 150 mg/m ²
ガイドラインの根拠論文	<Flu/Bu4, Flu/TBI, Flu/Mel, Flu/Bu2, Flu/Cy, Flu/Bu/TT, Flu/Treo> ✓ Principles of Conditioning. In: ESH-EBMT Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation 2012, 6th edition, Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T (Eds), European School of Haematology, Paris 2012. p.126. (最新版 : The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 を参照) ³⁾ <Flu/TBI> ✓ Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. J Hematol Oncol. 2015;8:4. ⁴⁾ <Flu/Treo> ✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39. ⁵⁾
備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) では移植前治療に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植

	前治療の記載は殆どない。
2) 英国	
ガイドライン名	The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 ³⁾ EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	MAC として Flu/Bu4、Flu/TT/Bu RIC/毒性減弱前処置 (RTC) /NMA として Flu/TBI、Flu/Cy、 FLAG-IDA、Flu/Bu2、Flu/Mel、Flu/Treo (Treo:本邦未承認)、Flu/TT/Bu、FLAMSA が記載されている。 FLAG-IDA : Flu + Cytarabine + G-CSF + Idarubicin、FLAMSA: Flu + Ara-C + Amsacrine (本邦未承認)
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	ガイドライン中にフルダラビンの具体的な用法・用量の記載はないが、根拠論文を次項に記載する。
ガイドラインの根拠論文	MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL) ✓ Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61. ⁶⁾ Flu/Bu4 ✓ Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). J Clin Oncol. 2017;35:2157-64. ⁷⁾ ✓ Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. J Clin Oncol. 2013;31:701-9. ⁸⁾ ✓ Rambaldi A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16:1525-36. ⁹⁾ Flu/TT/Bu ✓ Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020;39:295-307. ¹⁰⁾ Flu/TBI ✓ Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard

	<p>conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:1035-44. ¹¹⁾</p> <p>✓ Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11. ¹²⁾</p> <p>Flu/Cy</p> <p>✓ 根拠文献の記なし</p> <p>FLAG-IDA</p> <p>✓ 根拠文献の記なし</p> <p>Flu/Bu2</p> <p>✓ Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11. ¹²⁾</p> <p>✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39. ⁵⁾</p> <p>Flu/Mel</p> <p>1) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61. ⁶⁾</p> <p>2) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood Adv. 2018;2:2095-103. ¹³⁾</p> <p>3) Shimoni A, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. Leukemia. 2007;21:2109-16. ¹⁴⁾</p> <p>Flu/Treo</p> <p>✓ Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as</p>
--	---

	<p>conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39. ⁵⁾</p> <p>✓ Shimoni A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A report of the chronic malignancies working party of the EBMT. Br J Haematol. 2021;195:417-28. ¹⁵⁾</p> <p>Flu/TT/Bu</p> <p>✓ Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020;39:295-307. ¹⁰⁾</p> <p>✓ Saraceni F, et al. Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan- fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. Oncotarget. 2018;33:79-93. ¹⁶⁾</p> <p>FLAMSA</p> <p>✓ Craddock C, et al. Augmented reduced-intensity regimen does not improve post allogeneic transplant outcomes in acute myeloid leukemia. J Clin Oncol. 2020;39:768-78. ¹⁷⁾</p> <p>✓ Schmid C, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 2005;23:5675-87. ¹⁸⁾</p>
備考	<p>consensus recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。</p>
3) 独国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関	

連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	不明
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	不明
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. 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

なし

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

米国のガイドライン、UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 及欧州のガイドライン、The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 におけるフルダラビン（以下、Flu）に関連するレジメンの根拠論文の要約を以下に記載する。Treo 及び Amsacrine が本邦で未承認のため、Flu/Treo 及び FLAMSA のレジメンに関する論文は除いた。

【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】

<Flu/TBI>

- 1) Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. J Hematol Oncol. 2015;8:4.

組織学的に確認された造血悪性腫瘍の 75 歳以下の患者を対象に、HLA 一致同胞(n = 54)または HLA 一致非血縁ドナー10/10(n = 40)からの骨髓非破壊的同種造血幹細胞移植（NMA）を、Flu+2Gy 全身照射(Flu-TBI 群; n = 49)または 8Gy 全リンパ節照射+抗胸腺細胞グロブリン(TLI-ATG 群; n = 45)の前処置と比較した第 II 相多施設ランダム化試験である。

- ✧ Flu-TBI : Flu 30 mg / m² で -4、-3、および -2 日目に投与し、続いて 0 日目に 2 Gy TBI (-1 日目の TBI 投与も許容)。
- ✧ TLI-ATG: 8 Gy の胸腺リンパ節照射(TLI)（移植 11 日前から開始し、1 日 80 cGy を合計 10 回（8 Gy）投与）と、ATG（Thymoglobulin）を -11 日目から -7 日まで 1.5 mg/kg/日の用量で静脈内投与

グレード II～IV 急性 GVHD（主要評価項目）の 180 日間累積発生率は、Flu/TBI 患者で 12.2%、TLI-ATG 患者で 8.9%であった（P = 0.5）。中等度/重度の慢性 GVHD の 2 年間累積発生率は、Flu-TBI 患者で 40.8%、TLI-ATG 患者で 17.8%であった（P = 0.017）。5 例の Flu-TBI 患者と 10 例の TLI-ATG 患者は、ドナーキメラリズムレベルが低いと、予防的なドナーリンパ球輸注（DLI）を事前に投与を受けた。一方、1 例の Flu-TBI 患者と 5 例の TLI-ATG 患者（予防的な DLI を受けた 2 例を含む）は、移植片機能不良、移植片拒絶反応、または疾患進行のため、2 回目の HCT を受けた。4 年

間の再発/進行の累積発生率は、Flu/TBI 群で 22%、TLI-ATG 群で 50%であった (P = 0.017)。4 年間の非再発死亡の累積発生率は、Flu/TBI 群で 24%、TLI-ATG 群で 13%であった (P = 0.5)。最後に、4 年間の全生存率 (OS) および無増悪生存率 (PFS) は、Flu/TBI 群でそれぞれ 53%および 54%であったのに対し、TLI-ATG 群ではそれぞれ 54% (P = 0.9)、37% (P = 0.12) であった。

Flu-TBI 群の患者と比較すると、TLI-ATG 群の患者は慢性 GVHD の発生率が低く、再発の発生率が高かったものの、OS は同様であった。

投与中止に至った有害事象は示されていない。死亡に至った事象は 41 例で、内訳を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因	Flu-TBI 群 (n=22/49)	TLI-ATG 群 (n=19/45)
Relapse/progression*	10	13
Infection	5	3
Acute GVHD	1	2**
Chronic GVHD	2	0
Acute respiratory distress syndrome	1	0
Alveolar hemorrhage	1	0
Epilepsy	1	0
Second malignancy	1	0
Hemolytic anemia	0	1
Total	22	19

*再発・進行後に発生したすべての死亡と定義される。

**予防的ドナーリンパ球輸注 (DLI) 後のキメラ不良の患者を含む。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。本品特有の有害事象について、移植後 100 日以内に少なくとも 1 回の細菌感染が Flu-TBI 群で 19/49 例 (39%)、TLI-ATG 群で 25/45 例 (56%)、真菌感染症が Flu-TBI 群で 3/45 例 (6%)、TLI-ATG 群で 7/45 例 (16%) 認められている。また、同期間における CMV 血清陽性患者/ドナー間の CMV 再活性化の累積発症率は Flu-TBI 群で 31%、TLI-ATG 群で 47%と報告された。

移植後 180 日までに、Flu-TBI 群では 6/49 例 (12%) で急性 GVHD を発症し、そのうち Grade 2 が 4/49 例 (8%)、Grade 3 が 1/49 例 (2%)、Grade 4 が 1/49 例 (2%) であった。一方、TLI-ATG 群では 4/45 例 (9%) が急性 GVHD を発症し、Grade 2 が 3/45 例 (7%)、Grade 4 が 1/45 例 (2%) であった。

【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】

<MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL) >

- 2) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61.

急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群患者を対象に MAC と RIC を比較する第 III 相無作為化試験が実施された。

◇ RIC :

- ✓ Flu/Bu2 : Flu1 (120~180mg/m²) 及び Bu2 (≤8mg/kg を経口または 6.4mg/kg 静脈内)
- ✓ Flu/Mel : Flu (120~180mg/m²) 及び Mel (≤150mg/m²)

◇ MAC:

- ✓ Bu (経口 16mg/kg または静脈内 12.8mg/kg) と以下のいずれかの組み合わせ
 - Cy (120 mg/kg)
 - Flu (120~180mg/m² : Flu/Bu4)
- ✓ 又は、Cy (120 mg/kg) と TBI:全身放射線照射 (12~14.2 Gy)

HCT 併存疾患指数が≤4 で、HCT 前の骨髄芽球が<5%の 18~65 歳の患者を、MAC (n = 135) または RIC (n = 137) に続いて、HLA をマッチさせた血縁ドナーまたは非血縁ドナーからの HCT に無作為に割り付けた。 主要評価項目は、intent-to-treat 分析に基づく無作為割当後 18 ヶ月の OS とした。 副次的評価項目には、無再発生存率 (RFS) および治験関連死亡率 (TRM) が含まれた。 本試験への登録予定患者数は 356 例であったものの、再発率が RIC 群の方が MAC 群よりも高かったため、登録は 272 例で中止された (それぞれ 48.3%; 95% CI, 39.6%~56.4%および 13.5%; 95% CI, 8.3%~19.8%; P<0.001)。 18 ヶ月時点で、RIC 群の患者の OS は 67.7% (95% CI, 59.1%~74.9%) であったのに対し、MAC 群では 77.5% (95% CI, 69.4%~83.7%) であった (差, 9.8%; 95% CI, -0.8%~20.3%; P = 0.07)。 RIC 群での TRM は 4.4% (95% CI, 1.8%~8.9%) であったのに対し、MAC 群では 15.8% (95% CI, 10.2%~22.5%) であった (P = 0.002)。 RIC 群での RFS は 47.3% (95% CI, 38.7%~55.4%) であったのに対し、MAC 群では 67.8% (95% CI, 59.1%~75%) であった (P<0.01)。 OS は MAC 群の方が高かったが、これは統計的に有意ではなかった。 RIC 群は MAC 群と比較して TRM は低かったが再発率が高く、MAC 群による RFS では統計的に有意な優位性が認められた。 これらのデータは、急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の適応患者に対する標準治療としての MAC の使用を支持するものである。

RIC 群のうち 4 例で移植前の再発が認められ、中止となった。死亡に至った事象及びその内訳を以下に示す。治療関連死は MAC 群で 22 例、RIC 群で 8 例認められている。

表 死亡に至った事象

死因	MAC 群 No.(%) (n=30/135)	RIC 群 No.(%) (n=44/137)
Relapse	10*(33.3)	38**(86.4)
Organ failure	3(10)	1(2.3)
Cardiac	1	0
Multiorgan failure	0	1
Sinusoidal obstruction syndrome	1	0
Pulmonary hemorrhage	1	0
GVHD	15(50)	4(9.1)
└Acute	5	1
└Chronic	5	2
└Progressive	5	1
Infection	2(6.7)	0
Graft failure/graft rejection	0	0
Sudden death	0	1(2.3)
Total	30	44

*MAC 後に再発した患者のうち 9 人が 18 ヶ月時点で生存していた。

**RIC 後に再発した患者 28 人は 18 ヶ月時点で生存していた。

CTCAE grade 3 以上の有害事象の発現状況を以下に示す。

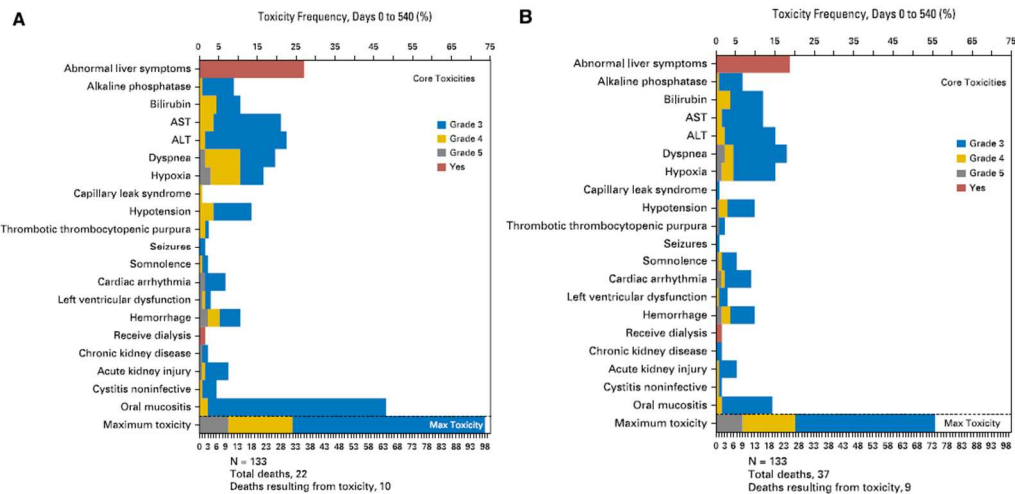


図 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

<Flu/Bu4>

3) Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell

transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). J Clin Oncol. 2017;35:2157-64.

骨髓異形成症候群（MDS）患者を対象に、同種移植前の RIC と MAC を比較する前向き多施設共同オープンラベル無作為化第 III 相試験である

✧ RIC: Bu（経口 8 mg/kg または静脈内 6.4 mg/kg）及び Flu（150 mg/m²）

✧ MAC: Bu（経口 16 mg/kg または静脈内 12.8 mg/kg）及び Cy（120 mg/kg）

欧州血液骨髓移植学会（ESBT）により試験が実施され、18 施設から計 129 例の患者が登録された。患者は 1:1 の比率で無作為に割り付けられ、ドナー、年齢、芽球数に基づいて層別化された。

両群の移植率は同等であった。急性移植片対宿主病（aGVHD）II～IV の信頼区間（CI）は、RIC 群 32.3%、MAC 群 37.5%であった（P=0.35）。慢性移植片対宿主病（cGVHD）の信頼区間（CI）は、RIC 群 61.6%、MAC 群 64.7%であった（P=0.76）。1 年後の非再発死亡率の信頼区間（CI）は、RIC 群 17%（95% CI、8%～26%）、MAC 群 25%（95% CI、15%～36%）であった（P=0.29）。2 年目の再発の信頼区間（CI）は、RIC 群では 17%（95% CI、8%～26%）、MAC 群では 15%（95% CI、6%～24%）であり（P=0.6）、その結果、RIC 後の 2 年無再発生存率および全生存率はそれぞれ 62%（95% CI、50%～74%）、76%（95% CI、66%～87%）、MAC 後ではそれぞれ 58%（95% CI、46%～71%）、63%（95% CI、51%～75%）であった（それぞれ P=0.58、P=0.08）。

欧州血液骨髓移植学会によるこの前向きランダム化試験では、RIC により、MDS または二次性急性骨髄性白血病患者において MAC と同様の少なくとも 2 年間の無再発生存率及び全生存率が得られた。

安全性について、投与中止に至った事象及び CTCAE Grade 3 以上の事象は示されていない。死亡に至った事象は 38 /129 例（29%）で、そのうち MAC 群では疾患関連死が 5 /64 例（8%）、移植関連死が 18 /64 例（28%）の計 23 例、RIC 群では疾患関連死が 2 /65 例（3%）、移植関連死が 11 /65 例（17%）、その他が 2 /65 例（3%）の計 15 例認められている。内訳を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因	MAC 群 No. (n=64)	RIC 群 No. (n=65)
疾患関連死	5	2
移植関連死	18	11
その他	0	2
合計	23	15

本品特有の有害事象については以下に示す。

表 本品特有の有害事象一覧

AE	MAC 群 No. (%) (n=64)	RIC 群 No. (%) (n=65)
Acute GVHD,		
└Grade 1	8 (13)	13 (20)
└Grade 2	15 (23)	11 (17)
└Grade 3	6 (9)	9 (14)
└Grade 4	3 (5)	1 (1)
Chronic GVHD,		
└Limited	11 (22)	13 (23)
└Extensive	21 (41)	25 (44)
感染症	48	44
└細菌感染	31	22
└ウイルス感染	21	14

CTCAE Grade 3 以上の事象については示されていないが、Bearman 基準における臓器毒性の収集結果を以下に示す。

表 Bearman 基準における Grade 別臓器毒性

パラメータ	MAC 群, No (%) (n=47)	RIC 群, No (%) (n=46)	合計, No (%) (n=93)
max bearman			
0: なし/Grade 1	8 (17.0)	15 (32.6)	23 (24.7)
2 以上	39 (83.0)	31 (67.4)	70 (75.3)
合計	47 (100.0)	46 (100.0)	93 (100.0)
cardiac_grade			
0: なし/Grade 1	43 (91.5)	44 (97.8)	87 (94.6)
2 以上	4 (8.5)	1 (2.2)	5 (5.4)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
bladder_grade			
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	45 (100.0)	91 (98.9)
2 以上	1 (2.1)	0 (0.0)	1 (1.1)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
renal_grade			

0: なし/Grade 1	38 (80.9)	41 (91.1)	79 (85.9)
2 以上	9 (19.1)	4 (8.9)	13 (14.1)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
pulmonary_grade			
0: なし/Grade 1	43 (91.5)	43 (95.6)	86 (93.5)
2 以上	4 (8.5)	2 (4.4)	6 (6.5)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
hepatic_grade			
0: なし/Grade 1	36 (76.6)	38 (84.4)	74 (80.4)
2 以上	11 (23.4)	7 (15.6)	18 (19.6)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
cns_grade			
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	43 (95.6)	89 (96.7)
2 以上	1 (2.1)	2 (4.4)	3 (3.3)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
stomatitis_grade			
0: なし/Grade 1	13 (27.7)	22 (48.9)	35 (38.0)
2 以上	34 (72.3)	23 (51.1)	57 (62.0)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)
gi_grade			
0: なし/Grade 1	46 (97.9)	43 (95.6)	89 (96.7)
2 以上	1 (2.1)	2 (4.4)	3 (3.3)
合計	47 (100.0)	45 (100.0)	92 (100.0)

4) Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. J Clin Oncol. 2013;31:701-9.

白血病および骨髄異形成症候群患者における同種造血細胞移植（HCT）のための2つの骨髄破壊的前処置レジメンを比較するため、第III相無作為化臨床試験を実施した。

無作為化後、64例の患者がBu（3.2 mg/kg/日 × 4日間）とCy（60 mg/kg/日 × 2日間）の併用（BuCy）を受け、62例の患者がBu（同用量・スケジュール）とFlu（30 mg/m²/日 × 5日間）の併用（BuFlu）を受けた。

年齢の中央値は41歳（範囲、17～59歳）であった。BuFlu群の5例の患者が生着不全を経験した（一次性、n=1；二次性、n=4）。HCT後4週間で、レシピエント造血キメリズムの割合の中央値はBuFlu群で有意に高く（0% 対 5.5%；P<0.001）、完全ドナーキメリズムはBuCy群で高かった（97.2% 対 44.4%；P<0.001）。重度（グレー

ド3以上)の感染症および消化器系有害事象はBuCy群で有意に多かったが、肝臓系有害事象の頻度は両群で同様であった。非再発死亡率は両群で同様であったが、BuCy群は全生存率(OS)、無再発生存率(RFS)、無イベント生存率(EFS)が良好であった(2年時OS、67.4%対41.4%、 $P=0.014$; RFS、74.7%対54.9%、 $P=0.027$; EFS、60.7%対36.0%、 $P=0.014$)。

BuFluレジメンが同種HCTのための骨髄破壊的前処置療法の対象となる若年成人において、BuCyレジメンの適切な代替とはならないことを示している。

移植中止に至った有害事象及び死亡に至った有害事象は示されていない。本品特有の有害事象について以下に示す。

表 本品特有の有害事象一覧

AE	BuCy 群 No (%) (n=64)	BuFlu 群 No (%) (n=62)	合計 (n=126)
Acute GVHD	17/64 (26.6)	20/62 (32.3)	37/126 (29.4)
└Grade 1	3	10	13
└Grade 2	5	5	10
└Grade 3	7	5	12
└Grade 4	2	0	2
Chronic GVHD	39/54 (72.2)	34/50 (68)	72/104 (70.2)
└Limited	16	17	33
└Extensive	23	17	40
Hepatic SOS	7/64 (10.0)	3/62 (4.8)	10/126 (7.9)
└Mild	1	1	2
└Moderate	6	2	8
└Severe	0	0	0
CMV antigenemia	40 (62.5)	34 (54.8)	74 (58.7)
CMV disease			
└Interstitial pneumonitis	0	1 (1.6)	1 (0.8)
└Gastroenteritis	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)
Interstitial pneumonitis	3 (4.7)	2 (3.2)	5 (4.0)

また、CTCAE Grade 3以上の有害事象については以下に示す。

表 CTCAE Grade 3以上の有害事象一覧

	BuCy 群(n=64)		BuFlu 群(n=62)		Total(n=126)	
AE	No	%	No	%	No	%

Cardiac	1	1.6	0	—	1	0.8
Coagulation	2	3.1	1	1.6	3	2.4
GI, upper	20	31.3	10	16.1	30	23.8
GI, lower	13	20.3	5	8.1	18	14.3
Hepatic	21	32.8	20	32.3	41	32.5
Infection	44	68.8	31	50.0	75	59.5
Neurologic	0	—	0	—	0	—
Pulmonary	1	1.6	2	3.2	3	2.4
Renal	1	1.6	2	3.2	3	2.4

- 5) Rambaldi A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1525-36.

イタリアの 25 の病院移植センターとイスラエルの 1 つの病院移植センターにおいて、急性骨髄性白血病患者を対象とした非盲検多施設共同無作為化第 III 相試験が実施された。

対象患者は 40～65 歳で、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) の全身状態

(PS) が 3 未満であり、完全寛解状態にある患者であった。患者は、Bu/Cy の静脈内投与群と Bu/Flu の静脈内投与群に 1:1 の割合で無作為に割り付けられた。Bu/Cy 群に割り当てられた患者は、4 日間連続して Bu0.8 mg/kg を 1 日 4 回、2 時間ずつ静脈内投与され (-9 日目から-6 日目まで 16 回投与、総投与量 12.8 mg/kg)、Cy は 2 日間連続して 1 日 60 mg/kg 投与された (-4 日目と-3 日目、総投与量 120 mg/kg)。Bu/Flu 群に割り当てられた患者は、同量の Bu を静脈内投与され (-6 日目から-3 日目まで)、Flu は 4 日間連続して 1 日 40 mg/m² 投与された (-6 日目から-3 日目まで、総投与量 160 mg/m²)。主要評価項目は 1 年非再発死亡率であり、これは ITT に基づいて評価され、安全性評価はプロトコルに準拠した集団で評価された。252 例の患者を登録し、Bu/Cy (n=125) または Bu/Flu (n=127) を投与する群に無作為に割り付けた。追跡期間の中央値は 27.5 か月であった。1 年無再発死亡率は、Bu/Cy 群で 17.2% (95% CI 11.6-25.4)、Bu/Flu 群で 7.9% (95% CI 4.3-14.3) であった (Gray 検定、p=0.026)。最も頻度が高かったグレード 3 以上の有害事象は、消化器系の有害事象 (Bu/Cy 群の 121 例の患者のうち 28 例 [23%]、Bu + Flu 群の 124 例の患者のうち 26 例 [21%]) および感染症 (Bu/Cy 群の 21 例 [17%]、Bu/Flu 群の 13 例 [10%]) の患者に少なくとも 1 つのイベントが認められた) であった。

高齢の急性骨髄性白血病患者において、MAC における Bu/Flu のレジメンは、Bu/Cy のレジメンよりも移植関連死亡率が低いことが示され、強力な抗白血病作用も維持さ

れている。したがって、高齢患者に対する同種移植の計画においては、このレジメンを標準治療とみなすべきである。

投与中止に至った事象については示されていない。

死亡に至った事象は Bu/Cy 群で 50 例、Bu/Flu 群で 51 例であり、その内訳は以下に示す。

表 死亡に至った事象

	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)	Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)
Total mortality	50 (41%)	51 (41%)
Relapse death	27 (22%)	38 (31%)
Non-relapse death	23 (19%)	13 (10%)
Graft-versus-host disease	5 (4%)	3 (2%)
Infection	8 (7%)	7 (6%)
Viral	0 (0%)	2 (2%)
Bacterial	5 (4%)	2 (2%)
Fungal	3 (2%)	1 (<1%)
Unknown cause	0 (0%)	2 (2%)
Organ failure	9 (7%)	1 (<1%)
Heart	2 (2%)	1 (<1%)
Lung	4 (3%)	0 (0%)
Gastrointestinal	1 (<1%)	0 (0%)
Multiple	2 (2%)	0 (0%)
Haemorrhage	1 (<1%)	1 (<1%)
Other	0 (0%)	1 (<1%)

CTCAE Grade 3 以上の事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の事象

AE	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)			Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Infection	13 (11%)	4 (3%)	8 (7%)	6 (5%)	0	7 (6%)
Gastrointestinal	27	0	1	26	0	0

	(22%)		(<1%)	(21%)		
Metabolic/laboratory	8 (7%)	1 (<1%)	0	2 (2%)	0	0
Pulmonary/upper respiratory	8 (7%)	1 (<1%)	4 (3%)	2 (2%)	1 (<1%)	0
Cardiac arrhythmia/cardiac general	1 (<1%)	0	3 (2%)	3 (2%)	0	0
Neurology	3 (2%)	1 (<1%)	0	1 (<1%)	0	0
Constitutional symptoms*	1 (<1%)	0	0	2 (2%)	0	0
Allergy/immunology	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Blood/bone marrow	13 (11%)	3 (2%)	0	8 (6%)	1 (<1%)	1 (<1%)
Dermatology/skin	1 (<1%)	0	0	0	0	0
Renal/genitourinary	3 (2%)	1 (<1%)	0	0	0	0
Musculoskeletal/soft tissue	3 (2%)	0	0	0	0	0
Haemorrhage/bleeding	2 (2%)	0	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)
Endocrine	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Hepatobiliary/pancreas	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Ocular/visual	1 (<1%)	0	0	1 (<1%)	0	0
Pain	3 (2%)	0	0	0	0	0
Vascular	2 (2%)	0	0	0	0	0
Coagulation	0	2 (2%)	0	0	0	0
Secondary malignancy	0	0	0	3 (2%)	0	0
Multi-organ failure	0	0	2 (2%)	0	0	1 (<1%)

* 「Constitutional symptoms*」 には fever, fatigue, insomnia などの全身症状が含まれます。

また、移植後 28 日以内における、Bearman 基準に基づく Grade 別臓器毒性を以下に示す。

表 Bearman 基準における Grade3 以上の臓器毒性

	Bu/Cy 群 No.(%) (n=121)	Bu/Flu 群 No.(%) (n=124)

Mucosa	1 (<1%)	1 (<1%)
Liver	0	1 (<1%)
Gut	2 (2%)	0
Bladder	2 (2%)	0
Heart	1 (<1%)	0
Kidney	0	0
Central nervous system	1 (<1%)	0
Lung	0	0

<Flu/TT/Bu>

- 6) Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. J Clin Oncol. 2020;39:295-307.

FORUM 試験は、無作為化対照試験、非盲検、国際多施設共同、第 III 相、非劣性試験で前治療としての併用化学療法が TBI の代替となり得るかどうかの検討が行われた。高リスク ALL であり、診断時年齢が 18 歳以下、造血幹細胞移植 (HSCT) 施行時年齢が 4~21 歳、造血幹細胞移植前に完全寛解に達し、HLA 一致血縁または非血縁ドナーを有する患者を、分割 12Gy TBI およびエトポシドによる MAC 群と、Flu、TT、および Bu または Treo のいずれかを併用する群に無作為に割り付けられた。543 例の患者がスクリーニングを受け、417 例が無作為に割り付けられ、212 例が TBI、201 例が化学療法によるコンディショニングを受けた。追跡期間の中央値は 2.1 年であった。ITT 集団において、2 年全生存率 (OS) は TBI 群 (0.91、95%信頼区間 0.86~0.95、 $P < 0.0001$) が化学療法によるコンディショニング群 (0.75、95%信頼区間 0.67~0.81) と比較して有意に高かった。再発および治療関連死亡の 2 年間の累積発生率は、TBI 群ではそれぞれ 0.12 (95%CI、0.08~0.17、 $P < 0.0001$)、0.02 (95%CI、<0.01~0.05、 $P = 0.0269$)、化学療法によるコンディショニング群ではそれぞれ 0.33 (95%CI、0.25~0.40)、0.09 (95%CI、0.05~0.14) であった。

TBI とエトポシドの併用は、化学療法による前処置と比較して全生存期間 (OS) の改善と再発リスクの低下が認められた。したがって、同種造血幹細胞移植を受ける 4 歳以上の高リスク ALL 患者には、TBI とエトポシドの併用が推奨される。

MAT (Modified as treated) 集団における、移植後 100 日までの CTCAE Grade 3 以上の有害事象について以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

AE	TBI n(%)	Busulfan-based	Treosulfan-based
----	----------	----------------	------------------

		CHC n(%)	CHC n(%)
Reduced granulocytes	164 (86%)	84 (90%)	80 (92%)
Reduced haemoglobin	153 (81%)	75 (79%)	75 (85%)
Reduced leukocytes	170 (89%)	85 (89%)	82 (93%)
Reduced platelets	171 (90%)	91 (95%)	82 (93%)
Haemolysis	2 (1%)	0 (0%)	3 (4%)
Non-Haematologic toxicity	163 (86%)	75 (78%)	75 (84%)
Allergic reaction/hypersensitivity (incl. drug fever)	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Cytokine release syndrome/acute infusion reaction	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Haemophagocytic lymphohistiocytosis	0 (0%)	0 (0%)	2 (3%)
PTLD (post-transplant lymphoproliferative disease)	1 (1%)	0 (0%)	6 (7%)
Serum sickness	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Arrhythmia	3 (2%)	1 (1%)	3 (4%)
Cardiac function	7 (4%)	1 (1%)	2 (3%)
DIC (disseminated intravascular coagulation)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Thrombotic microangiopathy	4 (2%)	0 (0%)	2 (2%)
Acute vascular leak syndrome	5 (3%)	3 (3%)	1 (1%)
Thrombosis/embolism	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Changes in the skin	4 (2%)	3 (3%)	8 (9%)
Diarrhoea	24 (13%)	14 (15%)	17 (19%)
Vomiting	24 (13%)	7 (7%)	18 (20%)
Stomatitis	124 (65%)	42 (44%)	49 (56%)
Nausea	70 (37%)	27 (28%)	32 (36%)
Colitis	5 (3%)	3 (3%)	3 (4%)
Ileus, gastrointestinal	3 (2%)	2 (2%)	4 (5%)
CNS haemorrhage	1 (1%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastrointestinal haemorrhage	2 (1%)	4 (4%)	2 (2%)

Pulmonary haemorrhage	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Bladder haemorrhage	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)
Other haemorrhage	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)
Bilirubin	21 (11%)	13 (14%)	12 (14%)
Elevated ALT or AST	43 (23%)	13 (14%)	15 (17%)
VOD (veno-occlusive disease)	4 (2%)	3 (3%)	1 (1%)
Liver dysfunction/failure (clinical)	0 (0%)	1 (1%)	1 (1%)
Pancreatitis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Fever	14 (7%)	5 (5%)	8 (9%)
Infection	71 (37%)	33 (34%)	57 (65%)
Osteonecrosis (avascular necrosis)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)
Peripheral neurotoxicity	1 (1%)	0 (0%)	5 (6%)
Central neurotoxicity	3 (2%)	3 (3%)	2 (2%)
Leukoencephalopathy	0 (0%)	0 (0%)	1 (2%)
Encephalopathy	2 (1%)	0 (0%)	3 (4%)
Seizure	1 (1%)	0 (0%)	1 (1%)
Hypoxia	21 (11%)	14 (15%)	15 (17%)
Pneumonitis, pulmonary infiltrates	13 (7%)	8 (9%)	9 (11%)
ARDS (acute respiratory distress syndrome)	4 (2%)	4 (4%)	5 (6%)
Aspiration	0 (0%)	0 (0%)	3 (4%)
Atelectasis	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Creatinine	5 (3%)	1 (1%)	2 (2%)
Haematuria	3 (2%)	3 (3%)	4 (5%)
Proteinuria	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

MAT集団において死亡に至った事象は61 / 380例（16%）であり、そのうちTBI群が19 / 194例（10%）、Bu CHC群が22 / 96例（23%）、Treo CHC群が20 / 90例（22%）であった。

移植後の再発による死亡は38 / 380例（10%）であり、そのうちTBI群が12 / 194例（6%）、Bu群が15 / 96例（16%）、Treo群が11 / 90例（12%）であった。

非白血病性の死亡は23 / 380例（6%）であり、そのうちTBI群が7 / 194例（4%）、Bu

CHC群が7 / 96例 (7%)、Treo CHC群が9 / 90例 (10%) であった。

また、17 / 380例 (4%) で治療関連死が認められており、その内訳を以下に示す。

表 治療関連死 (TRM) の内訳*

死因	TBI 群 (n=194)	Bu 群 (n=96)	Treo 群 (n=90)
Infection fungal	2	1	-
Infection viral	2	2	1
Infection viral + bacterial	-	-	3
Infection bacterial	-	-	1
Acute graft-versus-host disease	1	-	1
Chronic graft-versus-host disease	2	2	2
Bleeding	-	1	-
Veno-occlusive disease	-	1	-
Post-transplant lymphoproliferative disease	-	-	1
Total	7	7	9

*さらに、TBI 群に割付されたが、Treo の化学療法を受けた患者 (プロトコール違反) が、血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) を主な死因として死亡した。

移植後100日までの急性GVHD (Grade 3-4) は、ITT集団ではTBI群で25/212例 (12%)、CHC群で18/201例 (9%) 認められ、MAT集団ではTBI群で24/194例 (13%)、Bu-CHC群で8/96例 (8%)、Treo-CHC群で9/90例 (10%) 認められた。

<Flu/TBI>

- 7) Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2012;13:1035-44.

初回完全寛解期の急性骨髄性白血病患者を対象に、強度減弱前処置である Flu ベースのコンディショニングレジメンと標準レジメンを比較する前向き非盲検無作為化第 III 相試験である。

18~60 歳の最初の完全寛解で中リスクまたは高リスクの急性骨髄性白血病(細胞遺伝学によって定義)の患者は、2Gy の全身照射と 150mg/m²Flu を 4 回投与する強度減弱前処置群、または 2Gy の全身照射と 120mg/kg の Cy を 6 回投与する標準前処置群に割り付けられた。主要評価項目は、ITT 集団における非再発死亡率であった。

99 例の患者が強度減弱前処置群に、96 例の患者が標準前処置群に割り当てられた。非再発死亡率の発生率は、強度減弱前処置群と標準前処置群の間で差はなかった（3 年経過時の累積発生率:13% [95% CI 6-21] vs 18% [10-26];HR 0.62 [95% CI 0.30-1.31]）。再発率（累積発生率 3 年:28% [95%CI 19-38] vs 26% [17-36];HR 1.10 [95% CI 0.63-1.90]）、無病生存期間（3 年無病生存期間 58% [95% CI 49-70] vs 56% [46-67];HR 0.85 [95% CI 0.55-1.32]）、および全生存期間（3 年全生存期間 61% [95% CI 50-74] vs 58% [47-70];HR 0.77 [95%CI 0.48-1.25]）は群間で有意差はなかった。口腔粘膜炎のグレード 3～4 は、強度減弱前処置では標準前処置群に比べ少なかった（強度減弱前処置群の 50 例の患者に対して、標準前処置群の 73 例の患者）。移植片対宿主病、ビリルビンとクレアチニンの濃度上昇などの他の副作用の頻度は、両群間で有意差はなかった。

強度減弱前処置は、生存転帰に影響を与えることなく、標準的な前処置と比較して、非再発死亡率の発生率と毒性影響の減少をもたらすため、初回寛解期に移植を受ける 60 歳未満の急性骨髄性白血病患者には優先的に使用され得る。

強度減弱前処置群でATL上昇が1/94例（1%）、再発による死亡が1/94例（1%）、標準前治療群でクレアチニンクリアランス障害が1/90例（1%）認められ、これらは移植前に中止となった。標準前治療群を受けた90例中8例は院内にて死亡した。そのうち7例は治療関連死、1例は移植後に肺炎による呼吸不全を発症し死亡した。CTC Grade 3以上の有害事象については以下に示す。

表 CTC Grade 3以上の有害事象

AE	CTC Grade	標準前治療群 No.(%) (n=88)	強度減弱前処置群 No.(%) (n=94)
Oral mucositis	3	55 (63)	38*(41)
	4	18 (20)	12*(13)
Increased creatinine concentrations	3	2 (2)	0 (0)
	4	1 (1)	2 (2)
Increased bilirubin concentrations	3	9 (10)	3 (3)
	4	2 (2)	3 (3)

*Oral mucositisに関してはn=93で算出している。

- 8) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11.

同種造血幹細胞移植前の強度減弱前処置（RIC）の最適な強度を検討するため無作為

化第2相試験が実施された。血液悪性腫瘍の患者139例（年齢中央値、54歳、範囲、21-65歳）が、FluとBuおよびウサギ抗胸腺細胞グロブリン（Bu-rATG）（n=69）または全身照射（TBI）（n=70）のいずれかに割り付けられ、その後、同種HSCTを受けた。

➤ Flu-Bu-rATG:Flu（30 mg/m² daily on days -5 to -1）、Bu（1 mg/kg 4 times daily on days -4 to -3, rATG）（2.5 mg/kg on day -3）。

➤ Flu-TBI:Flu（30 mg / m² daily on days -5 to -2）、TBI（2 Gy）

追跡期間中央値は54カ月（範囲、26-88カ月）であった。1年全生存率は両群で同一であった。4例の患者がTBI後に移植片不全を経験した。グレード2から4の急性移植片対宿主病の発生率は、TBI群よりもBu-rATG群の方が高かったが（47%対27%;P=0.01）、慢性移植片対宿主病では差は認められなかった。Bu-rATG群では、客観的奏効率が高く（65%対46%;P=0.05）、再発率が低かった（27%対54%;P<0.01）。しかし、非再発死亡率は、TBI群よりもBu-rATG群の方が高かった（38%対22%;P=0.027）。5年経過時の全生存率はTBI群及びBu-rATG群でそれぞれ41%、無増悪生存率は29%で、両群間で統計的な差はなかった。

移植中止に至った事象については示されていない。移植後に発現した本品特有の有害事象及び死亡に至った事象を以下に示す。81/139例（58%）が追跡期間中に死亡し、そのうち40/81例（49%）は再発による死亡であった。

表 移植後に発生した本品特有の有害事象

AE	FLU-BU-rATG群 No.(%) (n=69)	FLU-TBI群No.(%) (n=70)
aGVHD		
└Grade 2	16(23)	8(11)
└Grade 3-4	17(24)	12(17)
cGVHD		
└Limited grade	10(18)	15(25)
└Extensive grade	34(61)	27(46)
Cause of death*		
└Disease recurrence	15	25
└Graft failure	0	2
└GVHD	17	5
└Secondary cancer	1	2
└Others	5	2

*各事象の、全体数に対する割合は示されていない。

<Flu/Bu2>

- 9) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. Cancer. 2013;119:602-11.

<Flu/TBI>の項に記載

- 10) Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Haematol. 2020;7:e28-39.

Flu/Treo の併用によるコンディショニングの有効性と安全性を、低強度の Flu/Bu と比較検討するため、フランス、ドイツ、ハンガリー、イタリア、ポーランドの 31 の移植センターは、非盲検、無作為化、非劣性、第 III 相試験を実施した。18～70 歳の急性骨髄性白血病または骨髄異形成症候群の患者が対象であった。

患者は (1:1) で、3 日間 (-4 日～-2 日) に 1 日 10 g/m² の Treo を 2 時間の点滴静注で投与する群、または -4 日と -3 日に 6 時間間隔で 0.8 mg/kg の Bu を 2 時間の点滴静注で投与する群にランダムに割り付けられた。両群とも 5 日間 (-6 日～-2 日)、1 日 30 mg/m² の Flu を静脈内投与した。

主要評価項目は HSCT 後 2 年時点の無イベント生存率であった。有効性は治療を受け移植を完了したすべての患者で評価され、安全性は治療を受けたすべての患者で評価された。

476 例の患者が登録された (Bu 群では 240 例が治療と移植を受け、Treo 群では 221 例が治療を受け、220 例が移植を受けた)。追跡期間の中央値は、Treo 群で 15.4 か月 (IQR 8.8-23.6)、Bu 群で 17.4 か月 (6.3-23.4) であった。2 年 EFS は、Treo 群で 64.0% (95%CI 56.0-70.9)、Bu 群で 50.4% (42.8-57.5) であった (HR 0.65 [95%CI 0.47-0.90]; 非劣性は $p < 0.0001$ 、優越性は $p = 0.0051$)。最も多く報告されたグレード 3 以上の有害事象は、血液化学検査の異常 (Treo 群の患者 221 例中 33 例 [15%] 対 Bu 群の患者 240 例の患者 35 例 [15%]) と胃腸障害 (患者 24 例 [11%] 対患者 39 例 [16%]) でした。重篤な有害事象は、Treo 群の 18 例 (8%)、Bu 群の 17 例 (7%) の患者で報告された。死因は移植関連が主なものであった。

CTCAE Grade 3 以上の有害事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade 3 以上の有害事象

AE	Bu 群 No.(%) (n=240)			Treo 群 No.(%) (n=221)		
	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Patients with any event	116 (48)	12 (5)	3 (1)	98 (44)	14 (6)	6 (3)
Gastrointestinal disorders	34 (14)	5 (2)	0	20 (9)	4 (2)	0

General disorders and administration site conditions	12 (5)	0	0	4 (2)	0	0
Musculoskeletal and connective tissue disorders	7 (3)	0	0	10 (5)	0	0
Nervous system disorders	8 (3)	0	0	5 (2)	0	0
Skin and subcutaneous tissue disorders	4 (2)	0	0	4 (2)	0	0
Abnormal blood chemistry results	33 (14)	2 (1)	0	31 (14)	2 (1)	0
Vascular disorders	25 (10)	2 (1)	0	21 (10)	1 (<1)	0
Infections and infestations	13 (5)	7 (3)	2 (1)	21 (10)	5 (2)	6 (3)
Respiratory, thoracic, and mediastinal disorders	6 (3)	2 (1)	1 (<1)	3 (1)	1 (<1)	2 (1)
Metabolism and nutrition disorders	12 (5)	1 (<1)	0	16 (7)	0	0
Blood and lymphatic system disorders	29 (12)	0	0	31 (14)	2 (1)	0
Cardiac disorders	6 (3)	0	1 (<1)	6 (3)	1 (<1)	0
Renal and urinary disorders	1 (<1)	0	0	0	3 (1)	0
Psychiatric disorders	1 (<1)	1 (<1)	0	2 (1)	0	0
Immune system disorders	1 (<1)	0	0	2 (1)	0	0
Ear and labyrinth disorders	1 (<1)	0	0	0	0	0
Injury, poisoning, and procedural complications	2 (1)	0	0	1 (<1)	0	0
Hepatobiliary disorder	1 (<1)	1 (<1)	0	1 (<1)	0	0
Reproductive system and breast disorder	1 (<1)	0	0	0	0	0
Surgical medical procedures	0	0	0	1 (<1)	0	0

重篤な有害事象は Bu 群で 17/240 例 (7%)、Treo 群で 18 例 / 221 例 (8%) であった。そのうち、治療に関連した重篤な有害事象は Treo 群で 6 例 / 221 例 (3%)、Bu 群で 8 例 / 240 例 (3%) であり、感染症が Treo 群で 4 / 221 例 (2%)、Bu 群で 4 / 240 例 (1.7%)、肝胆道障害が Treo 群で 0 / 221 例 (0%)、Bu 群で 3 / 240 例 (1%) 報告された。

Treo 群では 52 / 221 例 (24%) が死亡し、死因は再発が 26 / 221 例 (12%)、移植関連死が 23 / 221 例 (10%)、その他 (自殺および敗血症) が 2 / 221 例 (1%) であり、原因不明が 1 / 221 例 (<1%) であった。移植関連死の内訳は、感染症が 8 / 221 例 (4%)、GvHD が

4/221 例 (2%)、GvHD と感染症の合併が 2/221 例 (1%)、多臓器不全を伴う GvHD と感染症の合併が 1/221 例 (<1%)、腎不全を伴う感染症が 1/221 例 (<1%)、腎不全及び間質性肺炎を伴う感染症が 1/221 例 (<1%)、腎不全及び多臓器不全を伴う感染症が 1/221 例 (<1%)、多臓器不全を伴う感染症が 3/221 例 (<1%)、腎不全及び多臓器不全を伴う出血性合併症が 1/221 例 (<1%)、心毒性及び腎不全を伴う感染症が 1/221 例 (<1%) であった。

Bu 群では 82/240 例 (34%) が死亡し、死因は再発が 36/240 例 (15%)、移植関連死が 45/240 例 (19%)、二次悪性腫瘍が 1/240 例 (<1%) であった。移植関連死の内訳は、感染症が 17/240 例 (7%)、GvHD が 8/240 例 (3%)、GvHD と感染症の合併が 7/240 例 (3%)、多臓器不全が 2/240 例 (1%)、移植片不全と感染症が 1/240 例 (<1%)、心毒性が 4/240 例 (2%)、多臓器不全を伴う感染症が 3/240 例 (1%)、中枢神経毒性を伴う感染症が 1/240 例 (<1%)、出血と肝静脈閉塞性疾患を伴う感染症が 1/240 例 (<1%) であった。急性 GVHD (Grade 3-4) は Bu 群で 23/240 例 (10%)、Treo 群で 14/220 例 (6%) 報告された。慢性 GVHD は Bu 群で 103/190 例 (54%)、Treo 群で 91/179 例 (51%) 報告された。

<Flu/Mel>

- 11) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol. 2017;35:1154-61.

<MAC (FLU/BU4) と RIC (FLU/BU 又は FLU/MEL) >の項に記載

- 12) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. Blood Adv. 2018;2:2095-103.

国際血液骨髓移植研究センター (CIBMTR) に報告されたデータを用いて、臨床的寛解状態の急性骨髄性白血病 (AML) または骨髄異形成症候群 (MDS) を持つ成人において、一般的に使用される個々の MAC および RIC レジメンによる HCT 転帰を比較するレトロスペクティブな研究が報告された。

米国で 2009 年から 2014 年の間に非照射コンディショニング後移植を受けた寛解状態の急性骨髄性白血病 (AML; n = 1258、年齢中央値 58 歳) または骨髄異形成症候群 (MDS; n = 951) の患者を対象とした。高強度 Bu4/Cy による 3 年最良の無再発生存率 (RFS) (44%) は、高強度 Flu/Bu4 (44%)、低強度 Flu/Mel (52%; P = 0.53)、および Flu/Mel + ATG (44%; P = 0.38) による前処置と同等であった。低強度 Flu/Bu2 + ATG では RFS が低かった (31%; P = 0.0006)。高強度 Flu/Bu4 + ATG (38%; P = 0.05) および低強度 Flu/Bu2 (38%; P = 0.02) でも RFS は低かったが、その差は本分析で設定された有意水準には達しなかった。Flu/Mel の RFS は Flu/Bu2 (P = 0.01) および Flu/Bu2 + ATG (P = 0.0006) よりも優れていた。3 年再発率は Flu/Mel で 22%であったのに対し、Flu/Bu2 で 46%、Flu/Bu2 + ATG で 56%であった。Flu/Bu2 レジメンによる

非再発死亡率のわずかな減少にもかかわらず、高い再発率により RFS が低下した。このデータは、寛解状態の AML または MDS に対して Bu4/Cy、Flu/Bu4、および Flu/Mel レジメンが最適な RFS をもたらすことを支持している。低強度 Flu/Mel による低再発率は、より高強度のレジメン後と同等の RFS であった。移植中止に至った事象及び CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。6 か月時点でのグレード 3～4 急性 GVHD の発症率を以下に示す。Bu4/Cy 群で 21%、Flu/Bu4 群で 19%、Flu/Bu4+ATG 群で 15%、Flu/Bu2 群で 16%、Flu/Bu2+ATG 群で 14%、Flu/Mel 群で 19%、Flu/Mel+ATG 群で 26%であった。

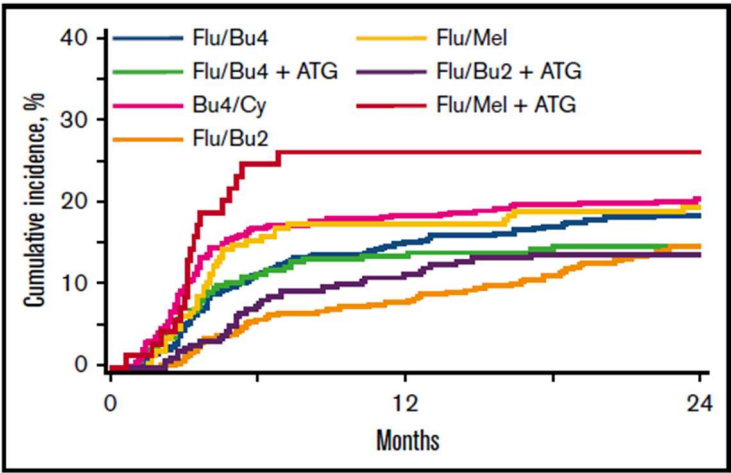


図 前処置レジメンの強度別にみた Grade 3-4 の急性 GVHD 発症率

また、本品特有の安全性情報としてレジメン別の NRM（非再発死亡率）、再発率、治療失敗率、全死亡率を以下に示す。

表 レジメン別の NRM（非再発死亡率）、再発、治療失敗、全死亡率

レジメン	ハザード比（95% CI)	P 値
非再発死亡率（NRM）		
Risks compared with Bu4/Cy		
Bu4/Cy	1	—
Flu/Bu4	0.99 (0.75–1.29)	0.92
Flu/Bu4/ATG	0.95 (0.69–1.32)	0.77
Flu/Bu2	0.71 (0.52–0.98)	0.03
Flu/Bu2/ATG	0.72 (0.50–1.05)	0.07
Flu/Mel	1.12 (0.80–1.57)	0.49
Flu/Mel/ATG	1.17 (0.74–1.84)	0.5

Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	0.63 (0.45–0.88)	0.008
	Flu/Bu2/ATG	0.64 (0.43–0.94)	0.02
	Flu/Mel/ATG	1.04 (0.65–1.67)	0.87
再発率 (Relapse)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—
	Flu/Bu4	1.05 (1.07–1.81)	0.64
	Flu/Bu4/ATG	1.47 (1.14–1.88)	0.003
	Flu/Bu2	1.66 (1.34–2.07)	<.0001
	Flu/Bu2/ATG	2.09 (1.65–2.64)	<.0001
	Flu/Mel	0.71 (0.51–1.00)	0.05
	Flu/Mel/ATG	0.99 (0.59–1.64)	0.96
Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	2.32 (1.67–3.33)	<.0001
	Flu/Bu2/ATG	2.95 (2.07–4.19)	<.0001
	Flu/Mel/ATG	1.39 (0.79–2.47)	0.26
治療失敗 (Treatment Failure)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—
	Flu/Bu4	1.03 (0.86–1.22)	0.75
	Flu/Bu4/ATG	1.22 (1.00–1.47)	0.05
	Flu/Bu2	1.24 (1.03–1.49)	0.02
	Flu/Bu2/ATG	1.41 (1.16–1.72)	0.0006
	Flu/Mel	0.93 (0.73–1.17)	0.53
	Flu/Mel/ATG	1.16 (0.84–1.61)	0.37
Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	1.33 (1.06–1.69)	0.01
	Flu/Bu2/ATG	1.52 (1.20–1.94)	0.0006
	Flu/Mel/ATG	1.25 (0.85–1.79)	0.22
全死亡率 (Overall Mortality)			
Risks compared with Bu4/Cy			
	Bu4/Cy	1	—

	Flu/Bu4	1.05 (0.88–1.27)	0.54
	Flu/Bu4/ATG	1.26 (1.03–1.56)	0.02
	Flu/Bu2	1.14 (0.93–1.38)	0.2
	Flu/Bu2/ATG	1.28 (1.04–1.58)	0.02
	Flu/Mel	0.92 (0.72–1.18)	0.5
	Flu/Mel/ATG	1.36 (0.98–1.91)	0.07
Risks compared with Flu/Mel			
	Flu/Mel	1	—
	Flu/Bu2	1.23 (0.97–1.56)	0.08
	Flu/Bu2/ATG	1.40 (1.08–1.80)	0.009
	Flu/Mel/ATG	1.49 (1.03–2.14)	0.03

- 13) Shimoni A, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia*. 2007;21:2109-16.

様々な血液悪性腫瘍に対して Flu ベースの RIC を施行された 151 例の患者の同種幹細胞移植(SCT)転帰をレトロスペクティブに分析した研究報告である。

72 例の患者は Flu と静注 Bu (FB) で前処置を受け、79 例の患者は Flu と Mel (FM) の前処置を受けた。FM はより骨髄抑制的であった。グレード III-IV の臓器毒性は FB と FM 投与群でそれぞれ 31%と 53%に発生し(P=0.005)、急性移植片対宿主病グレード II-IV はそれぞれ 33%と 53%に発生した(P=0.01)。非再発死亡率(NRM)はそれぞれ 16%と 40%であった(P=0.003)。活動性疾患(HR 2.2、P=0.003)と以前の自家 SCT(HR 1.7、P=0.04)は全生存率(OS)の低下と関連していた。寛解状態で移植された患者の中では、FB と FM 後の OS はそれぞれ 72%と 36%であり(P=0.03)、これは FM での NRM 増加によるものであった。同様に、活動性疾患で移植された患者は FM でより高い NRM を経験したが、再発率が低いほど、OS は同等であった。結論として、理論的に用量が同等とされる RIC レジメン間には顕著な転帰の違いがある。FM レジメンはより骨髄抑制的で毒性が高いが、疾患制御は良好である。FB は寛解状態で移植された患者において生存率の改善と関連していた。これらの観察結果は前向き研究でのさらなる検討に値する。

NCI Grade 3～4 の臓器毒性（粘膜炎を除く）は、64 / 151 例（42%）に発生し、FB 群では 22 / 72 例（31%）、FM 群では 42 / 79 例（53%）で認められた。そのうち死亡に至った事例は FB 群で 7 例、FM 群で 18 例であった。急性 GVHD Grade II～IVは 52 例、急性 GVHD Grade III～IVは 31 例、慢性 GVHD は評価可能な 86 例のうち 49 例に発生し、うち 26 例が広範型、23 例が限局型であった。詳細を以下に示す。

表 臓器毒性及び GVHD の発現数・累積発現率

	All No.(%) (n = 151)	FB No.(%) (n = 72)	FM No.(%) (n = 79)
Organ toxicity			
Any grade ≥ 3 toxicity (excluding mucositis)	64 (42%)	22 (31%)	42 (53%)
Severe mucositis	60 (40%)	21 (29%)	39 (49%)
Hepatic toxicity	50 (33%)	20 (28%)	30 (38%)
Veno-Occlusive Disease of the Liver (VOD)	7 (5%)	3 (4%)	4 (5%)
Cardiovascular toxicity	5 (3%)	0 (0%)	5 (6%)
Neurological toxicity	5 (3%)	1 (1%)	4 (5%)
Renal toxicity	17 (11%)	3 (4%)	14 (18%)
Pulmonary/ Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH)	12 (8%)	2 (3%)	10 (13%)
Thrombotic Microangiopathy (TMA)	9 (6%)	1 (1%)	8 (10%)
Death due to Organ Toxicity	n=25	n=7	n=18
Cumulative incidence*	17 (12–24)	10 (5–20)	23 (16–35)
Acute GVHD Grade II–IV*	43 (35–53)	33 (23–48)	53 (42–68)
Acute GVHD Grade III–IV*	29 (21–40)	17 (9–32)	42 (30–58)
Chronic GVHD*	62 (51–74)	61 (47–79)	62 (48–80)
Death due to GVHD	n=16	n=4	n=12
Cumulative incidence*	11 (7–18)	6 (2–15)	17 (10–28)

*臓器毒性、GVHD、再発による死亡率は累積罹患率分析を用いて推定し、競合リスクとした。死亡率は 95%信頼区間とともに示した。

**累積発生率を示す。急性または慢性 GVHD の合併症に関連する死亡を含む。

移植後 2 年の移植関連死亡（NRM）は 41 例で認められた。そのうち、21 例が臓器毒性、16 例が急性 GVHD 関連の合併症、4 / 151 例（3%）が感染症で死亡した。

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献等の選定理由の概略等>
 fludarabine AND transplantation AND conditioning”で文献検索したところ 2,604 件が該当した
 (2025 年 4 月 2 日現在)。そのうち、”randomized controlled trial”で filtering をおこなった結

果は 60 件であった。日本における臨床試験については、” fludarabine AND transplantation AND conditioning AND Japanese”として検索し、”clinical trial”で filtering を行ったところ 6 件であった。報告は、1996 年に始まり、2003 年以降、コンスタントに毎年 100 件以上の論文が出版されている。フルダラビンは、その優れた免疫抑制効果により、移植前治療で最も頻用される薬剤の 1 つである。適応疾患の拡大、ALL と再生不良性貧血に関する論文でフルダラビンのレジメンの詳細が記載されており、今回の要望に有用と考えた文献を記載する。

<海外における臨床試験等>

- 1) Brissot E et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial. Blood Cancer journal 2024;14:31. ¹⁹⁾

本試験はランダム化非盲検多施設共同第 2 相試験である。

全症例が Flu-Bu2 (Flu:30 mg/m²/日の 5 日投与、総用量 150 mg/m²、Bu: 130 mg/m²/日) による RIC を受け、一致血縁ドナーまたは 10/10 human leukocyte antigen (HLA) 一致非血縁ドナーからの末梢血幹細胞移植 (PBSCT) を受けた。

患者は、抗胸腺細胞グロブリン (ATG) 5mg/kg と標準的な移植片対宿主病 (GVHD) 予防を併用する群、または post-transplantation cyclophosphamide (PTCy) 50mg/kg/日と標準的な GVHD 予防を 3 日目と 4 日目に併用する群に無作為に割り付けられた。

主要評価項目は造血幹細胞移植後 12 カ月の GVHD および無再発生存率の複合評価項目であった。

89 例の患者は PTCy または ATG による対照予防投与群に無作為に割り付けられた。

12 カ月時点での無病生存率は PTCy 群で 65.9%、ATG 群で 67.6%であった (P=0.99)。

累積再発率、非再発死亡率、全生存率も両群で同等であった。12 カ月時点での無再発生存率は PTCy 群で 54.5%、ATG 群で 43.2%であった (P=0.27)。PTCy 群では 37 件、ATG 群では 31 件の AE が報告された。心臓関連 AE は PTCy 群で 6 件、ATG 群で 4 件発生し、1 年時点での発生率に有意差はなかった(11.4% vs 8.1%, P=0.69)。出血性膀胱炎は PTCy 群で 4 件、ATG 群で 1 件であった。EBV と CMV 再活性化の発生率に有意差はなく、感染症発生率も両群で同程度であった。両群とも主な死因は疾患進行であった。主要目的は達成されなかったが、完全一致ドナーからの PBSCT による Flu-Bu 前処置を受けた患者における GVHD 予防に PTCy は有効であり、有害事象および QOL の点で良好な忍容性が認められた。

- 2) Kim H et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. Ann Hematol 2012;91:1459-69 ²⁰⁾

本試験は 2 種類の異なる前治療レジメン (Cy+ATG および Cy+Flu+ATG) におけるレジ

メン関連毒性を比較したランダム化第 III 相臨床試験である。

Cy-ATG 群では 200mg/kg の cyclophosphamide が投与され、Cy-Flu-ATG 群では Flu 30 mg/m² が 5 日間連日投与(days -6 to -2)及び cyclophosphamide 100mg/kg が投与された。

合計 83 例の患者 (Cy-ATG 群 40 例、Cy-Flu-ATG 群 43 例) が登録された。79 例が再生不良性貧血であり、4 例が骨髓異形成症候群であった。事前に規定されたレジメン関連毒性は Cy-Flu-ATG 群で優位に低かった (23.3 vs. 55.0 %; P=0.003)。

治療と関連のある感染、類洞閉塞症候群、血尿、発熱、及び死因を問わない死亡は Cy-ATG 群で頻度が高い傾向にあったが、有意な差ではなかった。

好中球の生着不全、急性移植片対宿主病 (GVHD)、及び慢性 GVHD は両群で差がなかった (それぞれ 2.5 vs. 2.33 %; P=0.959、15.0 vs. 23.3 %; P=0.388、及び 16.7 vs. 16.2 %; P=0.961)。4 年生存率は両群で差がなかった。

3) Patriarca F et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. Biol Blood Marrow Transplant 2019;25:932-40 ²¹⁾

骨髓線維症に対する造血幹細胞移植のための前治療として flu/Bu および flu/TT のランダム化比較試験である。

主要評価項目は無増悪生存期間 (PFS)であった。

前処置レジメンは、標準レジメンとして、i.v. Flu 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. Bu 0.8 mg/kg を day -5 および-4 に 4 回ずつと day -3 に 2 回 (合計 8 mg/kg)とした。

試験レジメンとして、i.v. Flu 30 mg/m² を day -8～day-3、i.v. TT 6 mg/kg を days -4 および-3 に 2 回ずつとした。

60 例の患者が登録され、年齢中央値は 56 歳、Dynamic International Prognostic Staging System (DIPSS)による分類では intermediate-2 または high-risk score が 65%を占めていた。

ドナーの内訳は HLA-identical sibling (n = 25), matched unrelated (n = 25) or single allele mismatched unrelated (n = 10)であった。

フォローアップ期間の中央値は 22 か月 (range : 1-68 か月) で、FB 群対 FT 群の、造血幹細胞移植から 2 年後の結果は以下であった。

PFS : 43% vs 55% (P=0.28)、全生存率 (OS) : 54% vs 70% (P=0.17)、再発・増悪 : 36% vs 24% (P=0.24)、非再発死亡率 (NRM) : 両群とも 21% (P=0.99)、生着不全 : 14% vs 10% (P=0.96)。DIPSS スコアの intermediate-1 の患者においては FT 群の PFS が良かった(P=0.03)。

好中球生着、及び血小板生着は前治療の脾臓摘出による影響が大きく (hazard ratio [HR], 2.28; 95% CI, 1.16 to 4.51; P=0.02)、移植時の脾腫も影響していた(HR, 0.51; 95% CI, 0.27 to 0.94; P=0.03)。移植後 30 日以内に評価された前処置レジメン関連の毒性作用は、FB

群では FT 群と比較して、グレード 3-4 の有害事象の報告が少なかった（6 件対 11 件）。最も頻繁に報告されたグレード 3-4 の有害事象は、FB 群では感染症（4 件、66%）、FT 群では消化器系毒性（5 件（46%））であった。

FB 群 30 人中 6 人（20%）、FT 群 30 人中 6 人（20%）が移植関連死で死亡した。死因には感染症（6 例）、GVHD（2 例）、脳症（2 例）、重度の腎不全（1 例）、骨髓機能不全（1 例）が含まれ、両群で均等に分布していた。

移植後 30 日以内に評価された、前処置レジメンに関連する主な有害事象は以下に示す。

表 移植後 30 日以内の有害事象（Grade 3-4 を含む）

Adverse Event	FB Arm, n (%)		FT Arm, n (%)	
	Grade I-II	Grade III-IV	Grade I-II	Grade III-IV
All adverse events	24	6	19	11
Gastrointestinal toxicities	8 (33)	0	3 (16)	5 (46)
Fever	3 (13)		4 (21)	1 (9)
Infections	3 (13)	4 (66)	6 (32)	0
Cardiac toxicity	0	1 (17)	0	0
Hepatic toxicity	0	0	0	1 (9)*
Respiratory toxicity	2 (8)	1 (17)	0	1 (9)
Renal and urinary disorders	2 (8)	0	3 (16)	0
Nervous system disorders	1 (4)	0	0	1 (9)
Vascular disorders	0	0	1 (5)	2 (18)
Metabolism disorders	1 (4)	0	2 (10)	0
Eye disorders	1 (4)	0	0	0
Musculoskeletal disorders	2 (8)	0	0	0
Psychiatric disorders	1 (4)	0	0	0

*Venous occlusive disease of the liver.

Grade II-IV の急性 GVHD の累積発症率は 20%（95%信頼区間：11%～31%）、Grade III-IV の GVHD は 8%（95%信頼区間、3%～17%）であった。急性 GVHD で最も多く侵された臓器は皮膚で患者 17 名中 8 名（47%）に認められた。18 ヶ月時点における慢性 GVHD 全体の累積発生率は 15%（95%信頼区間：7%～26%）、中等度慢性 GVHD の発生

率は 8% (95%信頼区間：3%～17%) であった。重度の慢性 GVHD を発症した患者はいなかった。

- 4) Mohty M et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2010;116:4439-43. ²²⁾ 45 歳以上の第一寛解期 ALL の症例に対して、RIC (n=127) または MAC (n=449) による HLA 一致同胞ドナーからの同種造血幹細胞移植の成績を後方視的に解析した。非再発死亡率と再発率の累積発生率は 29%±2% (MAC) 対 21%±5% (RIC; p=0.03)、31%±2% (MAC) 対 47%±5% (RIC; p<0.001) であった。多変量解析では、非再発死亡率は RIC レシピエントで減少したが (p=0.0001、ハザード比[HR]=1.98)、より高い再発率と関連した (p=0.03、HR=0.59)。2 年後無白血病生存率は 38%±3% (MAC) 対 32%±6% (RIC; p=0.07) であった。多変量解析では、移植前治療の種類は、無白血病生存率の有意な予後因子ではなかった (p=0.23、HR=0.84)。

(安全性に係る記載の詳細なし)

HLA 一致同胞ドナーからの RIC 同種造血幹細胞移植は、MAC の対象とならない 45 歳以上の第一寛解期 ALL における、有効な治療選択肢である。

死亡に至った事象を以下に示す。

表 死亡に至った事象

Causes of death	MAC group n=449 (%)	RIC group n=127 (%)
Relapse/disease progression	88 (42)	33 (58)
Infection	45 (21)	8 (14)
GVHD	40 (19)	11 (19)
Other transplant-related causes	37 (18)	5 (9)

治療中止に至った事象及び CTCAE Grade3-4 の有害事象については示されていない。急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発生率については以下に示す。

表 Grade 別急性 GVHD 及び慢性 GVHD の発生率

	MAC 群 n=449 (%)	RIC 群 n=127 (%)
Acute GVHD		
-Grade 0～1	261 (62)	83 (71)
-Grade 2	98 (23)	21 (18)
-Grade 3～4	60 (14)	13 (11)
Chronic GVHD (patients alive at day 90)	136 (36)	40 (38)

- 5) Mei M et al. Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biology of blood and marrow transplantation*. 2020;26:1425-32. ²³⁾

72 症例の寛解期 ALL に対する、血縁および非血縁 HLA 一致ドナーからの、Flu (25mg/m² x 5) /Mel (140 mg / m²) 前治療による移植成績を後方視的に解析した。

患者年齢中央値 58 歳(23-73 歳)、移植後 4 年の全生存率 58%、無増悪生存率 44%であった。

4 年後の再発/進行および非再発死亡の累積発生率はそれぞれ 34%と 22%であった。

(安全性に係る記載の詳細なし)

Flu/Mel による移植前治療は、成人 ALL の治療として、有望な治療法である。

治療中止に至った事象及び CTCAE Grade3-4 の有害事象については示されていない。

急性 GVHD は 43 人 (60%) に診断され、19 人がグレード I、15 人がグレード II、7 人がグレード III、2 人がグレード IV であった。慢性 GVHD は 45 人 (62%) に発症し、8 人が限局型、37 人 (51%) が広範型であった。広範型慢性 GVHD 患者のうち 7 人が慢性 GVHD 治療中の死亡に至った。

- 6) Spyridonidis A et al. Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Hemasphere* 2023;7:e812 ²⁴⁾

成人 ALL 第一寛解期における、Flu+TBI 8Gy と Flu+TBI 12Gy 前治療による移植成績を後方視的に検討した。

TBI 8Gy/Flu 494 症例、TBI 12Gy/Flu 145 症例。

年齢、ALL のタイプ、および他の予後因子に調整した多変量モデルでは、白血病無再発生存率および再発、非再発死亡率、全生存率、および無 GVHD、無再発生存率に TBI 投与量が影響されなかった。

(安全性に係る記載の詳細なし)

第一寛解期成人 ALL において、前治療で TBI 12Gy を行う必要はなく、8Gy で十分である。

治療中止に至った事象及び CTCAE Grade3-4 の有害事象については示されていない。

死亡に至った事象は以下に示す。

表 死亡に至った事象

Cause of Death	8-Gy TBI/flu group	12-Gy TBI/flu group
Disease recurrence	55 (40.7%)	76 (43.9%)
Infection	36 (26.7%)	41 (23.7%)

GVHD	17 (12.6%)	22 (12.7%)
------	------------	------------

急性 GVHD（グレード II-IV、III-IV）、慢性 GVHD、広範型慢性 GVHD、非再発死亡（NRM）の発生率について、各群の結果を以下に示す。

表 各群における急性 GVHD・慢性 GVHD・非再発死亡（NRM）の発生率

Outcome	Total Study Population (n = 639)			Patients < 55 y of Age (n = 360)		
	8-Gy TBI/flu (n = 494)	12-Gy TBI/flu (n = 145)	P	8-Gy TBI/flu (n = 229)	12-Gy TBI/flu (n = 131)	P
Acute GVHD, II-IV (180 d)	26.7% (22.8–30.7)	23.6% (16.8–31.1)	0.5	23% (17.7–28.8)	24.9% (17.7–32.8)	0.7
Acute GVHD, III-IV (180 d)	8.8% (6.5–11.5)	8.1% (4.3–13.5)	0.85	6.8% (4–10.7)	8.8% (4.7–14.6)	0.46
Chronic GVHD (2 y)	39.6% (34.3–44.8)	36.8% (27.5–46.1)	0.48	39% (31.1–46.9)	39% (28.8–49)	1
Extensive chronic GVHD (2 y)	16.1% (12.3–20.2)	15.1% (9–22.7)	0.6	14.7% (9.6–20.7)	17.3% (10.3–25.9)	0.85
REL	21% (16.9–25.3)	26.7% (18.8–35.1)	0.19	22.4% (16.3–29.2)	23.7% (15.7–32.6)	0.96
NRM	18.2% (14.5–22.2)	11.7% (6.7–18.3)	0.056	11.7% (7.3–17.2)	12.2% (6.8–19.3)	0.87
LFS	60.9% (55.6–65.7)	61.7% (51.9–70)	0.65	65.8% (57.8–72.7)	64.1% (53.7–72.7)	0.91
OS	69.1% (64–73.7)	69.3% (59–77.5)	0.41	72.8% (65–79.2)	70.9% (59.6–79.5)	0.83
GRFS	47.7% (42.4–52.8)	50% (40.3–59)	0.44	53.1% (45.1–60.5)	50.9% (40.5–60.5)	0.97

CI = confidence interval; flu = fludarabine; GVHD = Graft versus Host Disease; GRFS = GVHD-free, relapse-free survival; Gy = Gray; HR = hazard ratio; IQR = interquartile range; LFS = leukemia-free survival; n = number of patients; NRM = nonrelapse mortality; OS = overall survival; Ph = Philadelphia chromosome; REL = relapse; TBI = total body irradiation.

- 7) Srinivasan R et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. British journal of haematology. 2006;133:305-14. ²⁵⁾

従来型の移植前治療では、生着不全のリスクが高い輸血依存性非腫瘍性血液疾患の患者に対して、Fluを含む移植前治療による同種造血幹細胞移植を行った。

26 症例の重症再生不良性貧血、発作性夜間ヘモグロビン尿症、真性赤芽球ろうの患者に対して、HLA 一致血縁ドナーから移植した。

移植前治療は、シクロホファミド（120 mg/kg）と Flu（125 mg/m²）で、GVHD 予防として、シクロスポリンは、単独で、またはミコフェノール酸モフェチルもしくはメトトレキサートと併用して使用された。

全ての患者で、安定した生着を得た。

26 例の患者のうち 24 例は、移植後の中央値 21 ヶ月で生存していた。

25 例の患者が抗生物質に反応する発熱性好中球減少症を発症し、そのうち 9 例は前処置後の好中球減少期間中に細菌感染症（主にライン関連）を発症した。PNH 患者 1 例は好中球回復と同時にステロイド反応性の生着症候群を発症し、別の PNH 患者は抗凝固療法中に肺出血を発症したが、ステロイド治療と抗凝固療法中止で改善した。前処置レジメンは概ね忍容性が良好で、類洞閉塞症候群や粘膜炎は発症しなかった。急性 GVHD（グレード II-IV 65%、グレード III-IV 54%）および慢性 GVHD（56%）で、移植関連死亡は 1 例だった（累積発生率 7%）。

フルダラビンを含む NMA は、生着不全のリスクの高い再生不良性貧血の患者において、安定した生着と優れた生存をもたらす。

PNH の 3 名の患者は ATG の合計 4 回投与を完了できず、ATG 投与中止に至った。うち 1 例は ATG 投与期間中に急性門脈血栓症を発症し、腹痛や腹水などの症状による中止、

1 例は激しい腹痛と発熱性溶血反応、低血圧による中止、1 例は ATG 投与 2 日後に昇圧剤の必要な低血圧、肺水腫、全身浮腫、トランスアミナーゼ上昇による中止となった。移植関連死亡（TRM）は 1 例で、死因は慢性 GVHD に関連した感染症であった。CTCAE Grade 別の有害事象を以下に示す。

表 CTCAE Grade 別の有害事象

Adverse event	Grade I–II	Grade III–IV
Nausea/vomiting	23	0
Diarrhoea	6	0
Acute infusion reaction/cytokine release syndrome	17	6
Serum sickness	0	2
Elevated alanine transaminase	10	6
Hyperbilirubinaemia	11	5
Hyperglycaemia	6	2
Alopecia	26	0
Elevated creatinine	4	0
Haemolysis	2	1
Febrile neutropenia	0	25
Cholecystitis	0	1
Thrombosis	0	2

GVHD の発生状況を以下に示す。

表 GVHD の発生状況を含む移植成績の概要

	All patients	SAA	PNH
Engraftment [<i>n</i> (%)]	26 (100)	13 (100)	12 (100)
Transfusion independence [<i>n</i> (%)]	26 (100)	13 (100)	12 (100)
Acute GVHD [<i>n</i> (%)]			
Grade II–IV	16 (62)	9 (69)	6 (50)
Grade III–IV	13 (50)	6 (46)	6 (50)
CGVHD [<i>n</i> (% evaluable)]	13 (56)	8 (62)	4 (33)
Limited	10 (43)	6 (46)	3 (25)
Extensive	3 (13)	2 (15)	1 (8)
TRM [<i>n</i> (%)]	1 (4)	1 (7)	0 (0)

- 8) Maury S et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*. 2009;94:1312-5. ²⁶⁾

重症再生不良性貧血に対する HLA 一致同胞からの造血幹細胞移植において、患者年齢がリスクとなる。

欧州造血細胞移植グループ (EBMT) の推奨に従って、Flu による移植前治療後に移植を行った 30 歳より高齢の患者 30 症例 (Flu+Cy±ATG) を、同時期に標準的な移植前治療 (Cy±ATG) で移植を行った 239 症例と後方視的に検討した。

Flu: 30 mg/m²/日×4 日間、Cy : 300 mg/m²/日×4 日間、ATG : 3.75 mg/kg/日 × 4 日
フルダラビンによる前治療を行った患者群において OS が有意に優れていた (p=0.04)。これは、生着不全が Flu 群で少ない傾向にあることと関連している (0%対 11%、p = 0.09)。

GVHD に関しては、2 群間で有意差はなかった。

(安全性に係る記載の詳細なし)

フルダラビンによる移植前治療は、再生不良性貧血における高齢という予後不良因子を軽減する可能性がある。

治療中止に至った事象については示されていないかった。

死亡例は、Fludarabine 群で 7 例 (23%)、対照群 (Cy+ATG) で 86 例 (36%) であった。内訳は以下に示す。

表 死亡に至った事象

	Flu+Cy±ATG (n=30)	Cy±ATG (n=239)
死亡数 , n (%)	7 (23)	86 (36)
死因 , n (%)		

infection	5 (17)	45 (19)
GVHD	-	13 (5)
cardiac failure	-	3 (1)
multi-organ failure	1 (3)	3 (1)
related to graft failure	-	16 (7)
secondary malignancy	1 (3)	1
other	-	5 (2)

GVHD の発生状況については以下に示す。

表 GVHD 発生状況

Acute GVHD, n (%)	Flu+Cy±ATG (n=30)	Cy±ATG (n=239)
0-I	27 (90)	190 (81)*
II-IV	3 (10)	45 (19)
Chronic GVHD, n (%)		
Limited	3 (13)	31 (19)
Extensive	3 (13)	21 (13)

*n=235.

<日本における臨床試験等>

- 1) Tanaka T et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. Transplantation and Cellular Therapy. 2021;27:928.e1-928.e7. ²⁷⁾

本試験の目的は HLA-haploidentical ドナー からの PBSCT を GVHD 予防として PTCy レジメンを用いて実施した際の安全性と有効性を検討することである。

本試験は前向き多施設共同 I/II 相試験であり、日本の 16 施設が参加した。

主要評価項目は PBSCT 60 日後の生着し、グレード 3/4 の急性 GVHD が発現していない状態での生存確率である。

主要評価項目の期待確率は 60%と見積もり、閾値確率は過去の試験に基づき 30%と設定した。

前治療レジメンは Flu (30 mg/m²/d from day -7 to-2)、 Mel (40 mg/m²/d on days -3 and -2)、 TBI (2 Gy on day -1)とした。

GVHD 予防は tacrolimus 0.02 mg/kg/d を day -1 に開始し、PTCy 50 mg/kg/d を day +3 および +5)、mycophenolate mofetil 2000 mg/d を day +6 に開始した。

18 例の成人 T 細胞白血病・リンパ腫 (ATL) 患者が PBSCT を実施された。主要評価項目に合致した患者は 89%(95% CI, 65% to 99%)であった。

グレード 2-4 の急性 GVHD、グレード 3/4 の急性 GVHD、及び moderate-to-severe の慢性 GVHD の累積発現率はそれぞれ 39%、11%、及び 17%であった。

1 年生存率は 83%であり、2 年年生存率は 73%であった。1 年後の無再発死亡率および病勢の進行は 11%と 28%であった。

グレード 3 以上の非血液毒性は 14 例 (78%) に認められた。また、グレード 3 の毒性は 11 例 (61%)、グレード 4 の毒性は 3 例 (17%) に認められた。グレード 2 以上の心毒性は 4 例 (22%) に認められた。

治療中止に至った有害事象は示されていない。治療 1 年以内に死亡に至った事象は 2 例であり、死因は非感染性肺障害が 1 例、敗血性ショックが 1 例であった。

Grade 3 以上の非血液毒性は 14 例 (78%) の患者に発現した。そのうち、Grade 3 は 11 例 (61%)、Grade 4 は 3 例 (17%) であった。内訳を以下に示す。

表 移植後 1 年間の非血液毒性 (Grade3 以上を含む)

Toxicity	n (%)	
	Grade 2	Grade ≥3
During the first 28 days		
Cardiotoxicities	2 (11)	2 (11)
Diarrhea	9 (50)	3 (17)
Febrile neutropenia	0 (0)	4 (22)
Increased creatinine	4 (22)	0 (0)
Mucositis	3 (17)	0 (0)
Hematuria	3 (17)	0 (0)
Hyperglycemia	3 (17)	0 (0)
Hypoxia	0 (0)	2 (11)
Increased ALT	2 (11)	0 (0)
Weight gain	2 (11)	0 (0)
Ascites	1 (11)	0 (0)
From day 29 to day 365		
Diarrhea	NA*	2 (11)
Calcineurin inhibitor-induced pain syndrome	NA*	1 (6)
Vertebral compression fracture	NA*	1 (6)
Thrombotic microangiopathy	NA*	1 (6)
Non-infectious lung injury	NA*	1 (6)

* Grade 2 toxicities were evaluated only during the first 28 days. NA indicates not applicable.

移植後 1 年間に発生した感染症を以下に示す。

表 移植後 1 年間に発生した感染症

Infection		n (%)
Bacterial infection		
	Colitis	2 (11)
	Bacteremia	4 (22)
	Pneumonia	2 (11)
	Sepsis	1 (6)
	Septic shock	1 (6)
Fungal infection		
	<i>Aspergillus</i> pneumonia	1 (6)
	<i>Aspergillus</i> encephalitis	1 (6)
Viral infection		
	Cytomegalovirus antigenemia	8 (44)
	Cytomegalovirus colitis	1 (6)
	Hemorrhagic cystitis*	6 (33)
	Varicella zoster	1 (6)

* Due to adenovirus (n = 2), BK virus (n = 1), adenovirus + BK virus (n = 1), adenovirus + JC virus (n = 1), and unknown (n = 1).

急性 GVHD Grade II-IV の累積発症率は 100 日で 39% (95%信頼区間: 17%~61%)、Grade III-IV は 11% (95%信頼区間: 1.7%~30%) であった。中等度~重症の慢性 GVHD の累積発症率は 1 年で 17% (95%信頼区間: 3.8%~37%) であった。

- 2) Kako S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. American journal of hematology. 2020;95:251-7. ²⁸⁾

成人再生不良性貧血患者に対する同種造血幹細胞移植の、前向き臨床試験を行った。移植前治療は、Flu : 30 mg/m²/day for 4 days、Cy : 25 mg/kg/day for 4 days、ATG : 1.25 mg/kg/day, days -4 to -3。

年齢中央値 36 歳の 27 症例を解析した。

早期死亡 1 例を除く全例で、中央値移植後 19 日で、好中球生着した。

混合キメラは、30 日目と 90 日目にそれぞれ 6 例と 5 例で観察された。

二次性生着不全は 1 例で観察された。レジメン関連毒性 (RRT) のうち、心毒性または膀胱毒性は大きな問題ではなかった。15 日目に早期に死亡した 1 例の患者は RRT から回復しなかったが、他のすべての患者は RRT から回復した。静脈閉塞性疾患または血栓性微小血管障害を発症した患者は認められなかった。6 例の患者がグレード 1 の急性 GVHD を発症したが、グレード 2-4 の急性 GVHD を発症した患者は認められなかった。

慢性 GVHD の累積発生率は 1 年で 37.7%であった。

OS は 1 年と 3 年で 96.3%であった。

この移植前治療は安全で効果的だが、慢性 GVHD の発症頻度が高いことが問題となる。

- 3) Tanaka J et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone marrow transplantation. 2013;48:1389-94. ²⁹⁾

寛解期に初回同種造血幹細胞移植を行った 45 歳以上の ALL 575 症例について、移植前治療強度の影響を後方視的に解析した。

<前処置>

- MAC 群 (n=369) : 通常シクロホスファミド (CY) と組み合わせた高用量放射線療法および化学療法
- RIC 群 (n=206) : Flu と以下のいずれかの組み合わせ
 - 低用量 TBI (8 Gy 以下)
 - ブスルファン (9 mg/kg 以下)
 - メルファラン (140 mg/m² 以下)

RIC 群は、MAC 群に比して、年齢が高かった (年齢中央値、58 歳対 51 歳、P<0.0001)。3 年 OS (51%対 53%)、DFS (47%対 39%)、非再発死亡率 (NRM) (38%対 36%) に有意差はなかった。

RIC は、HLA ミスマッチ移植を受けた 55 歳以上の患者において、OS および DFS が有意に改善した(OS におけるハザード比 0.35、95%信頼区間 0.15-0.81、p=0.014、および DFS におけるハザード比 0.36、95%信頼区間 0.16-0.81、p=0.013)。

HLA ミスマッチ移植を受ける 55 歳以上の ALL 患者では、MAC より RIC による同種造血幹細胞移植を考慮すべきである。

治療中止に至った事象は示されていない。死亡に至った事象については以下に示す。

表 死亡に至った事象

	MAC, n (%)	RIC, n (%)
Original disease	38 (22)	21 (23)
Acute GVHD	9 (5)	9 (10)
Chronic GVHD	6 (4)	2 (2)
Graft rejection	3 (2)	3 (3)
Infection	38 (22)	22 (24)
Hemorrhage	6 (4)	5 (5)
Interstitial pneumonitis	21 (12)	4 (4)
Organ failure	26 (15)	11 (12)
Others	25 (15)	15 (16)

Abbreviations: MAC = myeloablative conditioning; RIC = reduced-intensity conditioning.

CTCAE Grade による詳細な有害事象は示されていないが、治療関連死（NRM）に関して、1 年時点で MAC 群 30%（95%信頼区間: 25%～34%）、RIC 群 26%（95%信頼区間: 21%～33%）、3 年時点で MAC 群 38%（95%信頼区間: 33%～44%）、RIC 群 36%（95%信頼区間: 28%～43%）と報告されている。

GVHD の発生状況については以下に示す。

表 GVHD（移植片対宿主病）の発生状況

	MAC group	RIC group
Acute GVHD grade		
0-1 (%)	194 (54%)	118 (59%)
II-IV (%)	148 (41%)	75 (37%)
Not evaluable (%)	19 (5%)	8 (4%)
Missing	8	5
Chronic GVHD grade		
Extensive	84 (24%)	42 (20%)
Limited	33 (9%)	30 (15%)
Not evaluable	64 (18%)	34 (17%)
No	173 (49%)	97 (48%)
Missing	15	3

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

- 1) Peric Z et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation – a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Bone marrow transplantation. 2020;55:1560-69. ³⁰⁾

45 歳より高齢の ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植における、至適 RIC は決定されていない。

HLA 一致ドナーから第一寛解期に移植された 45 歳より高齢の患者 417 症例を後方視的に解析した。

移植前治療は、Flu/Bu（n = 127）、Flu/Mel（n = 190）、Flu/TBI、（n = 100）であった。

2 年後、累積再発率（Flu/Bu 40%、Flu/Mel 36%、Flu/TBI 41%、p = 0.21）、移植関連死亡率（Flu/Bu 18%、Flu/Mel 22%、Flu/TBI 14%、p = 0.09）、全生存率（Flu/Bu 55%、Flu/Mel 50%、Flu/TBI 60%、p = 0.62）、無白血病生存率（Flu/Bu 43%、Flu/Mel 42%、Flu/TBI 45%、p = 0.99）で、3 グループ間で有意差はなかった。

最も頻用される 3 つの RIC レジメンは、同等の移植結果をもたらす。

- 2) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Current opinion in hematology. 2016;23:495-500.³¹⁾

以前、重症再生不良性貧血に対する非血縁骨髄移植において、標準的な移植前治療は Cy 200mg/kg、ATG 90 mg/kg、2Gy TBI であった。

しかし、この移植前治療は、特に 20 歳以上の患者において、移植関連死亡が増加した。このため、シクロホスファミドの投与量を減量し、Flu の投与を行うことで、移植前治療関連毒性の軽減が行われた。

現在、ATG、Cy 50 mg/kg、Flu 120 mg/m²、および 2Gy TBI が、至適移植前治療とされる。

- 3) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19: 52. ³²⁾

造血幹細胞移植は、原発性免疫不全症の小児に対する根治的治療法として確立されている。

この論文では、原発性免疫不全症に対する移植前処置法の最新動向をレビューしている。

特に、原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植で使用される新しい毒性軽減前処置による移植成績に焦点を当てている。

フルダラビンは従来の MAC においても Bu (AUC 90 mg*h/L)/TT(10 mg/kg)/Flu(150mg/m²)と併用されていたが、毒性を軽減した Bu(AUC 90 mg*h/L)/Ful(150 mg/m²), Treo (42 mg/m²)/TT (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m²)、さらに減量した Bu (AUC 60 mg*h/L)/Flu(150 mg/m²), Treo(42 mg/m²)/Ful (150 mg/m²)においても用いられている。

これらの毒性軽減前処置が原発性免疫不全症の標準的な前処置法として用いられ、重大な合併症を持つ患者の移植成績を向上させている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer、Wintrobe's Clinical Hematology、Williams Hematology について今回の要望に関連があると考えられる記載の有無を検討し、以下に記載した。

- 1) K.Kaushansky et al. Williams Hematology 10th Edition: Mc Graw Hill Education; 2021. p.440-67 ³³⁾

PART V Chapter 29 : Hematopoietic Stem Cell Transplantation: Transplant Preparative Regimens:

Allogenic の項に Bu/Cy の肝毒性を軽減するための代替療法として Bu/Flu が記載されている。

Reduced-intensity transplantation の項に TBI+MMF+Cyclosporin に Flu 90 mg/m²を追加す

るレジメンが各種の悪性腫瘍に使用されている記述がある。

また、Flu 90～150 mg/m² 及び Cy 900～2000 mg/m² に rituximab または 90Y ibritumomab tiuxetan を加えたレジメンが低悪性度リンパ腫に有効であったことが記載されている。

MMF: Mycophenolate mofetil

- 2) Robert T. Means, Jr et al. Wintrobe's Clinical Hematology 15th Edition: Wolters Kluwer; 2023. p.2297-334. ³⁴⁾

Part 8: Hematopoietic Cell Therapy

Chapter 104: Hematopoietic Cell Transplantation

移植の適応：一般的な移植の適応が記載されており、同種移植（Allogeneic）については以下の記載がされている。

- 非悪性疾患として：重症免疫不全症候群、重症再生不良性貧血、ヘモグロビン異常症、酵素異常症
- 悪性疾患として：急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、骨髄増殖性疾患、慢性リンパ性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫

また、悪性疾患に対する前処置は次の記載がある。

- 強度減弱前処置 (Reduced Intensity Conditioning) レジメンとして：Flu 150mg/m² + Mel 100mg、Flu 90mg/m² + TBI 1400 cGy
- 骨髄非破壊的 (Nonmyeloablative) レジメンとして：フルダラビン 90mg/m² + 全身放射線照射

Chapter 105: Hematopoietic Cell Transplantation for Nonmalignant Disorders

原発性免疫不全症、ファンconi貧血およびサラセミア（鎌状赤血球症）に対するフルダラビンをベースとした他の薬剤等を組み合わせたレジメンの治療成績が記載されている。

- 3) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31. ³⁵⁾

プリンアナログのフルダラビンは、免疫抑制作用が強く生着を促進できるため、NMAで頻用される。

最近では、毒性軽減のため、シクロホスファミドの代わりにフルダラビンをブスルフェンと併用する MAC が開発された。

フルダラビンと骨髄非破壊用量のメルファランの組み合わせも、移植前治療として使用される。

<日本における教科書等>

新臨床腫瘍学には今回の要望に該当する記載はなかった。

- 4) 寺倉精太郎.大量化学療法の考え方. In: 神田善伸, editor. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13.³⁶⁾

通常同種移植の前治療として、フルダラビンは $125\text{mg}/\text{m}^2 \sim 180\text{mg}/\text{m}^2$ が他の薬剤との組み合わせとして投与されることが多いが、この投与量の範囲内では用量制限毒性は明らかではない。

腎機能障害を有する患者に対する投与においては減量が推奨されている。

(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>

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドライン、American Society of Clinical Oncology (ASCO) ガイドライン、European Society for Medical Oncology (ESMO) ガイドライン、National Cancer Institute- Physician Data Query (NCI-PDQ) には今回の要望に該当する記載はなかった。

- 1) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

- 2) The EBMT Handbook 2024 :

13 Conditioning

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

- 3) Page KM,et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25:e363-74.³⁷⁾

白質ジストロフィーに対する造血幹細胞移植において従来の Bu/Cy より Bu/Flu は効能を維持し副作用が少ないとの記載されている。

- 4) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62.

³⁸⁾

Table 1. Conditioning regimens.

Flu ($150\text{mg}/\text{m}^2$)/Cy ($20\text{-}40\text{mg}/\text{kg}$)、Flu ($150\text{-}160\text{mg}/\text{m}^2$)/Mel ($140\text{mg}/\text{m}^2$)、ivBu (AUC = $60\text{-}70\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$)/Flu ($160\text{-}180\text{mg}/\text{m}^2$)、Treo ($30\text{-}42\text{g}/\text{m}^2$)/Flu ($150\text{-}160\text{mg}/\text{m}^2$)、ivBu (AUC = $85\text{-}95\text{mg}\cdot\text{h}/\text{L}$)/Flu ($160\text{mg}/\text{m}^2$)、Treo ($30\text{-}42\text{g}/\text{m}^2$)/Flu ($150\text{-}160\text{mg}/\text{m}^2$)/TT ($8\text{-}10\text{mg}/\text{kg}$)が記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

1) 尾崎修治 他.造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年度版 (第 3.1 版) ³⁹⁾

3. 急性リンパ芽球性白血病／リンパ芽球性リンパ腫 (ALL/LBL) CQ6

45 歳以上の ALL に使用される RIC(Reduce intensity conditioning, 強度減弱前処置)レジメンは Flu をベースに, Bu, Mel, TBI のいずれかを追加するレジメンが広く使用されている。

これら 3 つの RIC レジメンにおける優劣は存在せず, いずれも同等の治療成績であった。

4. 慢性骨髄性白血病／骨髄増殖性腫瘍 (CML/MPN) CQ18

移植前治療について, MAC と, NMA の後方視的解析による比較では, 両群で OS に差はないため, いずれも選択可能であるが, 若年者では, 無 GVHD/再発生存率を考慮すると, MAC が推奨される。

MF に対する同種移植の前方視的試験は限られているため, 至適な移植前処置は明らかではない。

NMA では, Flu/Bu もしくは, Flu/Mel が主に用いられているが, その至適投与量や, これらに追加する ATG や TBI の要否・投与量 (線量) など, まだまだ検討すべき課題が多い。

2) 山下卓也 他. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 第 2 版. 第 2 版 ed: 2020. ⁴⁰⁾

III. 同種造血幹細胞移植の移植前処置

1. 骨髄破壊的前処置 (MAC)

2) 大量化学療法を主体とする前処置

(2) FLU+BU4

CY の肝毒性や心毒性は, 重篤な合併症をもたらす可能性がある。

それらの毒性を回避するため に, CY をプリンアナログ系抗腫瘍薬のフルダラビンに置換し BU と併用する移植前処置が開発された。

FLU は強力な免疫抑制効果に加えて, アルキル化剤との相乗効果を有している。

MAC としての FLU ($25 \sim 30 \text{ mg/m}^2/\text{day} \times 5 \sim 6 \text{ days}$) + ivBU ($3.2 \text{ mg/kg/day} \times 4 \text{ days}$) を本稿では FLU+BU4 と表記する。骨髄系腫瘍に対する FLU+BU4 を用いた同種造血幹細胞移植の治療関連毒性は比較的軽度であることが報告されている。

FLU+BU4 と BU+CY を比較する後方視的研究や前方視的研究においては, 両者の治療成績はほぼ同等であることが示されている。

一方, FLU+BU4 と BU4+CY との無作為化比較試験 (randomized controlled trial: RCT) においては, Lee らは FLU+BU4 群の生存率が劣ると報告しているが, Rambaldi らは FLU+BU4 群で有意に非再発死亡率が低く, 両者の生存率には有意差を認めないことを示している。

わが国の日常診療においては, FLU+BU4 は既に汎用されている MAC の一つである。

(4) FLU+BU+MEL

FLU+BU4 は、進行期の骨髄系腫瘍に対する前処置として用いた際の移植後再発と、臍帯血移植 (CBT) に用いた際の生着不全のリスクが高いことが問題である。Yamamoto らは、FLU+BU4 に MEL を加えて抗腫瘍効果と免疫抑制効果を強化する前処置を開発した。

非寛解期の骨髄系腫瘍患者 51 例に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m²/6 days, day -7~-2) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7~-4) +MEL (40 mg/m²/day × 2 days, day -3~-2) を用いた CBT を実施した。好中球生着は 90.2%で得られ、移植片の拒絶や生着不全の症例は認めなかった。

2 年時点での累積非再発死亡率は 25.5%、累積再発率は 19.6%であり、2 年全生存率は 54.9%であった。

この FLU+BU4+MEL80 は、著しい前処置関連毒性の増加を伴わずに、原疾患を良好に制御する抗腫瘍効果と移植片の生着を担保する免疫抑制効果を発揮する可能性があり、特に CBT の移植前処置として日常診療において汎用されつつある。

2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置 (RIC/NMA)

1) RIC

(1) FLU+MEL

Giralt らは FLU (125 mg/m²) +MEL (100~140 mg/m²) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した。その後、他施設からも同様の成績が報告された。

現在わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +MEL (40~70 mg/m²/day × 2days) が汎用されており、FLU+MEL80 あるいは FLU+MEL140 と表記している。

(2) FLU+BU2

Slavin らは FLU (180 mg/m²) +poBU (8 mg/kg) を用いた RIC の治療成績を最初に報告した。続いて、他の研究者から骨髄性腫瘍に対する治療成績が報告された。

現在わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 2 days) が汎用されており、FLU+BU2 と表記する。

(3) FLU+CY

Childs らは FLU (125 mg/m²) +CY (120 mg/kg) を移植前処置とする同種末梢血幹細胞移植において、FLU+CY の免疫抑制効果による安定した生着の達成とドナー細胞による GVT 効果の発現を示した。

わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +CY (60 mg/kg/day × 2 days) をはじめとして様々な投与量が報告されている。

FLU+CY は優れた免疫抑制効果にて移植片の生着を担保するが、一方で抗腫瘍効果は FLU+MEL、FLU+BU に比して弱いと考えられている。

3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

3) FLU+CY+ATG

CY の総投与量が 180 mg/kg を超えると心毒性の頻度が高くなる。そこで、CY を減量して治療関連毒性を軽減し、FLU を併用して免疫抑制効果を保持することにより生着

を担保することを目指した移植前処置が開発された。

Bacigalupo らは、FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + CY (300 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) を用いた同種造血幹細胞移植の2年生存率が73%であったと報告し、生着不全の危険因子に患者年齢が15歳以上であることを挙げた。更に、上記前処置と FLU+CY+ATG-G (3.75 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) に TBI 2 Gy を加えた前処置との後方視的比較にて、5年全生存率はそれぞれ73%、79%であり、両群ともに17%の症例で生着不全を認めたと報告した。

造血細胞移植臨床試験ネットワーク (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: BMT CTN) の主導研究として実施された FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -5~-2) + CY + ATG (ATG-G 3 mg/kg/day or horse ATG 30 mg/kg/day × 3 days, day -4~-2) + TBI 2Gy (day -1) における CY の用量設定試験では、CY 150 mg/kg 投与にて治療関連毒性による治療成績の低下を認め、CY 50 mg/kg または 100 mg/kg が適正な投与量であることが示された。

わが国では、FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + CY (25 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) ± TBI 2Gy を用いた AA に対する同種骨髄移植の前方視的試験にて、28例のうち27例で生着が得られ、そのうち1例にのみ二次性生着不全を認めたと報告されている。

これらの知見を踏まえて、「再生不良性貧血 (成人) (第2版)」ガイドラインでは、HLA 適合非血縁者間移植の前処置として FLU (30 mg/m²/day × 4 or 5 days) + CY (25 mg/kg/day × 4 days or 60 mg/kg/day × 2 days) + ATG-G (2.5 or 1.25 mg/kg/day × 2 days) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。

4) FLU+MEL+ATG

わが国において、小児 AA に対する FLU+CY (750 mg/m²/day × 4 days ~180 mg/m²) + ATG-G を用いた代替ドナーからの同種移植後に二次性造血不全が増加していることが指摘され、FLU 導入に伴う CY の減量が寄与していると報告された。

Yoshida らは、わが国の小児骨髄不全患者に対して、FLU (100~180 mg/m²) + MEL (70~180 mg/m²) ± ATG and/or TBI を用いた同種造血幹細胞移植28例の後方視的検討を報告した。

5年全生存率は88%であり、27例で生着が得られ、二次性生着不全は認めなかった。

「再生不良性貧血 (成人) (第2版)」ガイドラインでは、非血縁者間ドナーからの同種移植の前処置として FLU (30 mg/m²/day × 5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5~-4) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。

一方、「再生不良性貧血 (小児) (第3版)」ガイドラインでは、生着不全リスクが高いと考えられる症例に対する同種移植における前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days, day -7~-3) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5~-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3~-2) ± TBI 3 Gy (day -1) が推奨されている。

AA に対する臍帯血移植においては、わが国での後方視的検討にて前処置に ATG を使用した症例の治療成績が不良であることが示されている。Yamamoto らは、移植前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (40 mg/m²/day × 2 days) + TBI 4Gy/2 fraction (fr) を用いた成人 AA に対する臍帯血移植 12 例の治療成績を報告した。11 例で生着が得られ、3 年全生存率は 83.3%であった。

一方、小児 AA 患者に対する臍帯血移植の前処置としては、FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (70mg/m²/day × 2 days) + TBI 3 Gy が推奨されている。

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

本邦において要望内容に係る開発は行われていない。

（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) (TRUMP)の解析において、2017 年から 2019 年の 3 年間で、小児 316 症例、成人 1,127 症例に、フルダラビンが適応外使用されていた⁴⁾。また、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載している。

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

「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」の項に記載のとおり、海外及び本邦における臨床試験では、ALL 及び再生不良性貧血に対するフルダラビンの有効性が示されている。国内外の文献報告間で患者背景、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違はあるものの、本剤が前治療薬の主要な薬剤の一つとして使用され、一定の有用性が評価されていると考えられる。フルダラビンは、欧米等 6 カ国では承認されていないものの、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、ALL 等に対する同種造血幹細胞移植の前治療（MAC 及び RIC/NMA）としてのフルダラビンの投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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効性が期待できると考えられる。

（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

2008 年 5 月に「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」の追加適応

が承認され、15年以上の日本人の安全性情報が集積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「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」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。なお、国内外の臨床試験成績等で認められた主な有害事象は、現行の添付文書において副作用として注意喚起されている事象、または移植や併用薬等のその他の要因に関連して認められる事象であると考えられる。

以上より、適応疾患を問わず同種造血幹細胞移植の前治療に対して本剤を使用する際の安全性については、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策が講じられる場合には、既知の安全性情報の範囲内で使用可能であると考ええる。

（3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記（1）及び（2）での有効性及び安全性の総合評価、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

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

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容において、同種造血幹細胞移植の前治療（MAC 及び RIC/NMA）としてのフルダラビンの投与が標準治療の一つとして推奨されている。ことから、疾患名を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが妥当と考える。

また、国内外の臨床試験等において同種造血幹細胞移植の前治療としての本剤の使用実態が確認できた疾患以外も含め、本剤の効能又は効果を、適応疾患を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することを踏まえ、効能又は効果に関連する注意において以下の注意喚起を設定する予定である。

- 本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

（2）用法・用量について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書に記載されたフルダラビンリン酸エステルを用法・用量並びに本邦及び海外臨床試験における用法・用量を考慮すると、下記とすることが妥当と考える。

「フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30mg/m²（体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。」

また、国内外の臨床試験等において本剤は様々な抗悪性腫瘍剤等との併用が確認されており、特定の抗悪性腫瘍剤等との併用に限定せず本剤の用法及び用量を設定することを踏まえ、用法及び用量に関連する注意において以下の下線部の注意喚起を追加する予定である。

- 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

(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

なし

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

なし

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

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 第62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3月14日)参考資料1
- 2) Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate. Sep 11, 2023.[Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>
- 3) Anna Sureda et al. Editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation

- and Cellular Therapies. 2nd ed. Cham (CH)2024. p. 125-134. [Internet]. [cited 2025.3.31]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-44080-9>
- 4) Baron F, et al. Non-myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation following fludarabine plus 2 Gy TBI or ATG plus 8 Gy TLI: a phase II randomized study from the Belgian Hematological Society. *J Hematol Oncol.* 2015;8:4.
- 5) Beelen DW, et al. Treosulfan or busulfan plus fludarabine as conditioning treatment before allogeneic haemopoietic stem cell transplantation for older patients with acute myeloid leukaemia or myelodysplastic syndrome (MC-FludT.14/L): a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Haematol.* 2020;7:e28–39.
- 6) Scott BL, et al. Myeloablative versus reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol.* 2017;35:1154–61.
- 7) Kroger N, et al. Dose-reduced versus standard conditioning followed by allogeneic stem-cell transplantation for patients with myelodysplastic syndrome: a prospective randomized phase III study of the EBMT (RICMAC trial). *J Clin Oncol.* 2017;35:2157–64.
- 8) Lee JH, et al. Randomized trial of myeloablative conditioning regimens: busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine. *J Clin Oncol.* 2013;31:701–9.
- 9) Rambaldi A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide versus busulfan plus fludarabine as a preparative regimen for allogeneic haemopoietic stem-cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16:1525–36.
- 10) Peters C, et al. Total body irradiation or chemotherapy conditioning in childhood ALL: a multinational, randomized, noninferiority phase III study. *J Clin Oncol.* 2020;39:295–307.
- 11) Bornhauser M, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1035–44.
- 12) Blaise D, et al. Randomized study of 2 reduced-intensity conditioning strategies for human leukocyte antigen-matched, related allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: prospective clinical and socioeconomic evaluation. *Cancer.* 2013;119:602–11.
- 13) Eapen M, et al. Hematopoietic cell transplant for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: conditioning regimen intensity. *Blood Adv.* 2018;2:2095–103.
- 14) Shimoni A, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan. *Leukemia.* 2007;21:2109–16.
- 15) Shimoni A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome using treosulfan based compared to other reduced-intensity or myeloablative conditioning regimens. A

- report of the chronic malignancies working party of the EBMT. *Br J Haematol.* 2021;195:417-28.
- 16) Saraceni F, et al. Thiotepa-busulfan-fludarabine compared to busulfan- fludarabine for sibling and unrelated donor transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *Oncotarget.* 2018;9(3):3379-93.
 - 17) Craddock C, et al. Augmented reduced-intensity regimen does not improve postallogeic transplant outcomes in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2020;39:768-78.
 - 18) Schmid C, et al. Sequential regimen of chemotherapy, reduced intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol.* 2005;23:5675-87.
 - 19) Brissot E et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin after reduced intensity peripheral blood allogeneic cell transplantation in recipients of matched sibling or 10/10 HLA matched unrelated donors: final analysis of a randomized, open-label, multicenter, phase 2 trial. *Blood Cancer J.* 2024;14:31.
 - 20) Kim H et al. A randomized comparison of cyclophosphamide vs. reduced dose cyclophosphamide plus fludarabine for allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol.* 2012;91:1459-69.
 - 21) Patriarca F et al. Busulfan- or Thiotepa-Based Conditioning in Myelofibrosis: A Phase II Multicenter Randomized Study from the GITMO Group. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:932-40.
 - 22) Mohty M et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 2010;116:4439-43.
 - 23) Mei M et al. Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2020;26:1425-32.
 - 24) Spyridonidis A et al. Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Hemasphere.* 2023;7:e812.
 - 25) Srinivasan R et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol.* 2006;133:305-14.
 - 26) Maury S et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica.* 2009;94:1312-5.

- 27) Tanaka T et al. A Phase I/II Multicenter Trial of HLA-Haploidentical PBSCT with PTCy for Aggressive Adult T Cell Leukemia/Lymphoma. *Transplant Cell Ther.* 2021;27:928.e1-7.
- 28) Kako S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *Am J Hematol.* 2020;95:251-7.
- 29) Tanaka J et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone marrow transplantation.* 2013;48:1389-94.
- 30) Peric Z et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation — a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:1560-69.
- 31) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.* 2016;23:495-500.
- 32) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2019;19:52.
- 33) K.Kaushansky et al. *Williams Hematology* 10th Edition: Mc Graw Hill Education; 2021:440-67
- 34) Robert T. Means, Jr et al. *Wintrobe's Clinical Hematology* 15th Edition: Wolters Kluwer; 2023:2297-334.
- 35) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al. editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation: Chapter 20 High-dose preparatory regimens*: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
- 36) 寺倉精太郎. 大量化学療法のかえ方. In: 神田善伸, editor. *みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床*. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016 年 p. 107-13.
- 37) Page KM, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25:e363-74.
- 38) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56:2052-62.
- 39) 尾崎修治 他.造血器腫瘍診療ガイドライン 2024 年度版（第 3.1 版）：日本血液学会; 2024 年. [Internet]. [cited 2025.4.1]. Available from:<http://www.jshem.or.jp/gui-hemali/table.html>
- 40) 山下卓也 他. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置（第 2 版）：日本造血・免疫細胞療法学会; 2020 年 5 月. [Internet]. [cited 2025.3.31]. Available from:https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_01_zenshochi.pdf
- 41) 日本造血細胞移植データセンター. TRUMP フルダラビン 2017 から 2019 年の使用状

況. 日本造血細胞移植データセンター; 2021.

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
フルダラビンリン酸エステル
同種造血幹細胞移植の前治療

1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：フルダラビンリン酸エステル	
	販売名：フルダラ静注用 50mg	
	会社名：サノフィ株式会社	
要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m ² (体表面積) を6日間連日点滴静注 (約 30 分) する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容 (剤形追加等)	
備考		

2. 要望内容における医療上の必要性について

第 62 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 3 月 14 日) において、参考資料 1 のとおり評価された。¹⁾

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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし
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	造血幹細胞移植の前治療に関する記載なし

(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	<p>1) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 ²⁾</p> <p>2) Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network ³⁾</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】</p> <p>骨髄破壊的前治療 (MAC) として Flu/Bu4</p> <p>強度減弱前処置/骨髄非破壊的前処置 (RIC/NMA) として Flu/TBI、Flu/Mel、Flu/Bu2、Flu/Cy、Flu/Bu/TT、Flu/Treo (Treo:本邦未承認) が記載されている。</p> <p>Flu: Fludarabine、TBI: Total Body Irradiation、Mel: Melphalan、Bu: Busulfan、Cy: Cyclophosphamide、TT: Thiotepa、Treo: Treosulfan</p> <p>【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】</p> <p>(小児)</p> <p>最も一般的な MAC には Bu と Cy±ATG、Cy の代わりに Flu が使用されることもある。</p> <p>ATG : antithymocyte globulin</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>Flu/Bu4 - フルダラビン 120 to 180 mg/m²</p> <p>Flu/TBI - フルダラビン 90mg/m²</p> <p>Flu/Mel - フルダラビン 125 to 150 mg/m²</p> <p>Flu/Bu2- フルダラビン 150 to 160 mg/m²</p> <p>Flu/Cy- フルダラビン 150 to 180 mg/m²</p> <p>Flu/Bu/TT- フルダラビン 150 mg/m²</p> <p>Flu/Treo-フルダラビン 150 mg/m²</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】</p> <p>(IV-144 に記載)</p> <p>【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】</p> <p>✓ Bartelink IH, et al.Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity Biol Blood Marrow Transplant, 20 (2014), pp. 345-53 ⁴⁾</p>

備考	米国血液学会 (ASH) 及び米国移植・細胞治療学会 (ASTCT) では移植前治療に関するガイドラインを出しておらず、UpToDate の記載はガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
2) 英国	
ガイドライン名	<p>1) The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024 ⁵⁾</p> <p>2) EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62. ⁶⁾</p> <p>EBMT: The European Society for Blood and Marrow Transplantation</p>
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	<p>【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】</p> <p>MAC として Flu/Bu4、Flu/TT/Bu</p> <p>RIC/毒性減弱前処置 (RTC) /NMA として Flu/TBI、Flu/Cy、 FLAG-IDA、Flu/Bu2、Flu/Mel、Flu/Treo (Treo:本邦未承認)、Flu/TT/Bu、FLAMSA が記載されている。</p> <p>FLAG-IDA : Flu + Cytarabine + G-CSF + Idarubicin、FLAMSA: Flu + Ara-C + Amsacrine (本邦未承認)</p> <p>【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】</p> <p>(小児)</p> <p>#2 Table 1. 治療強度別に下記が記載されている。</p> <p>Flu (150 mg/m²)/Cy (20-40 mg/kg), Flu (150-160 mg/m²)/Mel (140 mg/m²), Bu (AUC=60-70mg*h/L)/Flu (160-180 mg/m²), Treo (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²), Bu (MAC AUC=85-95mg*h/L)/Flu (160 mg/m²), Treo (30-42 g/m²)/Flu (150-160 mg/m²)/TT (8-10 mg/kg)</p>
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	<p>【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】</p> <p>ガイドライン中にフルダラビンの具体的な用法・用量の記載はないが、根拠論文を次項に記載する。</p> <p>【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】 については、上記に記載</p>
ガイドラインの根拠論文	<p>【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】</p> <p>(IV-144 に記載)</p> <p>【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】</p>

	詳細が記載された根拠論文の記載なし
備考	consensus recommendation でありガイドラインではないが、欧州造血細胞移植グループ (EBMT) は他にガイドラインを出しておらず、ガイドラインに準ずる位置付けにあると判断する。疾患別の移植前治療の記載は殆どない。
3) 独国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
4) 仏国	
ガイドライン名	英国に同じ
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
ガイドラインの根拠論文	
備考	
5) 加国	
ガイドライン名	不明
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	不明
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. 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

なし

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

<p>下記のガイドラインについて、フルダラビンに関連するレジメンの根拠論文の記述について以下に記載する。</p> <p><米国のガイドライン></p> <p>【UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023】</p> <p>(IV-144 に記載)</p>
--

【Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network】

- 1) I.H. Bartelink, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity Biol Blood Marrow Transplant, 20 (2014), pp. 345-53

非悪性 HCT 適応、骨髄性悪性腫瘍、または全身照射 (TBI) の禁忌のリンパ性悪性腫瘍を有する HCT レシピエントの 2 つの連続コホートを比較した。2009 年から 2012 年の間に、64 例の小児患者に Flu+Bu (80~95 mg·h/L) を、2005 年から 2008 年の間に 50 例の小児患者に Bu (74~80 mg·h/L) +Cy 投与した。暦時による交絡効果は、2005 年から 2012 年の間に骨髄破壊的用量の TBI を受けた 69 例の患者で検討された。推定 2 年生存率と無イベント生存率は、FluBu 群でそれぞれ 82%と 78%、BuCy (Mel) 群で 78%と 72%であった (P= 有意差なし)。BuCy (Mel) 群と比較して、FluBu 群では毒性が低く、急性 (非感染性) 肺障害 (16%対 36% ; P=0.007)、静脈閉塞性疾患 (3%対 28% ; P=0.003)、慢性移植片対宿主病 (9%対 26% ; P=0.047)、アデノウイルス感染 (3%対 32% ; P=0.001)、ヒトヘルペスウイルス 6 感染再活性化 (21%対 44% ; P=0.005) の発生率が低かった。

さらに、好中球減少期間の中央値は FluBu 群で短く (11 日対 22 日 ; P<0.001)、輸血必要量も少なかった。Flu (160 mg/m²) と目標投与量の骨髄破壊的 Bu (90 mg·h/L) の組み合わせが、同様の allo-HCT 適応患者において、BuCy (Mel) と比較して毒性が低く、同等の有効性を示すことが示唆された。

移植中止に至った有害事象、死亡に至った事象、CTCAE Grade 3 以上の有害事象については示されていない。

<欧州のガイドライン>

【The EBMT Handbook: 13 Conditioning 2024】

(IV-144 に記載)

【EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity】

詳細が記載された根拠論文の記載なし

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

Pubmed において、“fludarabine AND transplantation AND conditioning AND child” で文献検索したところ 862 件が該当した (2025 年 4 月 2 日現在)。

そのうち、“Randomized Controlled Trial” で filtering を行くと 12 件であった。

報告は、1996年に始まり、2003年以降、コンスタントに毎年100件以上の論文が出版されている。

フルダラビンは、その優れた免疫抑制効果により、移植前治療で最も頻用される薬剤の1つである。

フルダラビンのレジメンの詳細が記載されている主な適応疾患、小児～AYA世代が含まれる論文について、今回の要望に有用と考えた論文を記載する。

<海外における臨床試験等>

4) Kalwak K et al. Comparable outcomes after busulfan- or treosulfan-based conditioning for allo-HSCT in children with ALL: results of FORUM. Blood Advances 2025;9:741-51.⁷⁾

小児 ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植の TBI 及び化学療法の前処置を比較することを目的に、human leukocyte antigen (HLA) 一致同胞または非血縁ドナーから同種造血幹細胞移植を受けた4～18歳の患者417例を対象に無作為化、国際共同第III相 FORUM 試験が実施された。一部の地域では TBI が利用できないこと、また患者の禁忌を考慮し、本試験では2013年から2018年まで Bu または Treo ベースの治療を受けた患者の転帰について事前に規定した比較を報告する。

全体で180例と128例の患者が、それぞれ Bu/TT/Flu または Treo/TT/Flu を実施した。

Bu または Treo のいずれかとともに、静脈内 Flu (30 mg/m²/日を5日間、合計150 mg/m²) および TT (5 mg/kg を1日間、1日2回、合計10 mg/kg) を投与
データは2023年2月時点で解析され、追跡期間中央値は4.2年(範囲、0.3-9.1)であった。

3年全生存率(OS)は0.71 (Bu 95%信頼区間 [0.64-0.77])、0.72 (Treo [0.63-0.79])、
3年無イベント生存率(EFS)は0.60 (Bu [0.53-0.67])、0.55 (Treo [0.46-0.63])であった。

再発の3年累積発生率 (Bu 0.31 [0.25-0.38] ; Treo 0.36 [0.27-0.44])、非再発死亡率 (Bu 0.08 [0.05-0.13] ; Treo 0.09 [0.05-0.15]) は同等であった。

致命的な静脈閉塞性疾患は各群に1例ずつ発生した。

急性・慢性移植片対宿主病 (GVHD)、3年無GVHD生存率および無再発生存率に有意差は認められなかった (Bu 0.48 [0.41-0.55] ; Treo 0.45 [0.37-0.54])。

初回および2回目の完全寛解患者の転帰はレジメンに関係なく同様であった。

どちらのレジメンも全体的に忍容性が高く、安全性プロファイルも許容範囲内であった。移植後100日間に観察された、グレード3～4の非血液学的有害事象で最も頻繁に発生したものは、感染症、口内炎、吐き気と嘔吐、肝酵素の上昇、下痢、低酸素症であった。

移植中止に至った有害事象は示されていないが、Bu/TT/Flu 群で7/180例(4%)、Treo/TT/Flu 群で3/128例(2%)の生着不全が認められた。移植後100日で評価可能であった患者のうち、Bu/TT/Flu 群で16/178例(5%)、Treo/TT/Flu 群の13/124例(4%)でGrade3～4の急性GVHD

(aGVHD)を発現した。また、移植後最初の100日間で最も多く観察された、Grade3～4の非血液学的有害事象で最も頻繁に発生したものは、感染症、口内炎、悪心・嘔吐、肝酵素の上昇、下痢、低酸素血症であった。Bu/TT/Flu 群で2/180例(1%)、Treo/TT/Flu 群で10/128例(8%)、移植後リンパ増殖性疾患(PTLD)を発症した。また、Bu/TT/Flu 群で15/180例(8%)が肝静脈閉塞症候群(VOD)を経験し、そのうち4/180例(2%)が重度または非常に重度のVODを発症しました。Treo/TT/Flu 群では9/128例(7%)がVODを経験し、そのうち2/128例(2%)が重度であった。また、両群とも1例ずつVODがNRMの原因とされている。HSCT後3年間において、Treo/TT/Flu 群で1/128例(1%)に二次悪性腫瘍が認められた。

- 5) Sykora KW et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplantation 2024;59:107 - 16⁸⁾

本試験の目的は非悪性腫瘍疾患を有する小児に対する同種造血幹細胞移植の最適な前治療レジメンを検討することである。

本試験は前向き無作為化第II相試験であり、BuとTreo併用レジメンの移植前治療としての安全性、有効性を検討する目的で実施された。

非悪性腫瘍疾患(原発性免疫不全症候群、先天性代謝異常、異常ヘモグロビン症、骨髄不全症候群)を有する小児(全患者の平均年齢は6.0(±5.3)歳)に対して、Flu(30 mg/m² IV Days 6, 5, 4, 3, 2 before stem cell infusion)とintravenous (IV) Bu(4.8 to 3.2 mg/kg/day)の併用療法、またはFluとIV Treo(10, 12, or 14 g/m²/day)の併用療法が施行された。

TT(2 × 5 mg/kg)は治験担当医師の判断によって適宜追加された。

主要評価項目はfreedom from transplantation (treatment)-related mortality (freedom from TRM)とした。

これは、Days -7 から+100の間に発生した死亡として定義した。

全体で101例(Bu 50例、Treo 51例)が少なくとも12か月のフォローアップ期間をもって解析された。

Freedom from TRMはBu群で90.0%(95% CI: 78.2%, 96.7%)であり、Treo群で100.0%(95% CI: 93.0%, 100.0%)であった。

副次評価項目(移植関連死)はそれぞれ12.0% vs 3.9%であった。またOSは88.0% vs 96.1%であった。

生着不全に関しては、Treo(11例)の方がBu(2例)より多かった。

ただし、これらの患者は1例のBu投与の患者を除き、いずれも引き続きの治療によって救済された。

CTCAE Grade 3の有害事象の発現は両群で同様であった。

移植中止に至った有害事象については示されていない。最も一般的に認められた治療に関連する有害事象は、口腔粘膜炎(Bu群: 80.0%、Treo群: 70.6%)、発熱(Bu群: 72.0%、

Treo 群 : 70.6%)、および嘔吐 (Bu 群 : 64.0%、Treo 群 : 66.7%) であった。肝静脈閉塞症候群 (VOD) の発生率は Bu 群で高く (<全 Grade> Bu 群 : 10.0%、Treo 群 : 2.0%、<Jones 基準で Grade 3 以上> Bu 群 : 4.0%、Treo 群 : 0.0%) であった。GVHD 及び治療に関連する有害事象の詳細を以下に示す。

表 GVHD 及び治療関連有害事象 (FAS)

	Busulfan No.(%) (N = 50)	Treosulfan No.(%) (N = 51)
Acute GVHD		
GVHD Grade I-IV		
↳Patients with event, n (%)	21 (42.0)	28 (54.9)
GVHD Grade III-IV		
↳Patients with event, n (%)	4 (8.0)	7 (13.7)
Chronic GVHD		
Moderate/Severe†	44	47
Treatment-emergent adverse events		
Subjects with any adverse event	48 (96.0)	49 (96.1)
↳Subjects with AEs of at least CTCAE Grade 3	41 (82.0)	41 (80.4)
↳CTCAE Grades 1/2	7 (14.0)	8 (15.7)
↳CTCAE Grade 3	30 (60.0)	34 (66.7)
↳CTCAE Grade 4	8 (16.0)	7 (13.7)
↳CTCAE Grade 5	3 (6.0)	0 (0.0)
↳Serious adverse events	16 (32.0)	18 (35.3)

死亡に至った事象は 9/101 例 (8.9%) であり、そのうち Bu 群では 7/50 例 (14.0%)、Treo 群では 2/51 例 (3.9%) であった。全死亡は移植関連死であり、両群とも主な死因は感染症および GVHD に関連する多臓器不全であった。

- 6) Mohty M et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2010;116:4439-43. ⁹⁾ (IV-144 に記載)
- 7) Mei M et al. Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host

Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:1425-32 ¹⁰⁾

(IV-144 に記載)

- 8) Spyridonidis A et al.Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT Hemasphere.2023;7: e812. ¹¹⁾

(IV-144 に記載)

- 9) Srinivasan R et al.Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. British journal of haematology.2006;133:305-14. ¹²⁾

(IV-144 に記載)

- 10) Maury S et al.Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. Haematologica. 2009;94:1312-5. ¹³⁾

(IV-144 に記載)

- 11) Lee SS et al.Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. Yonsei Med J 2020;61:452-9. ¹⁴⁾

MAC に適応できない ALL 患者 (n=78)を対象に、ブスルファン 3.2mg/kg/日を 2～3 日間、フルダラビン 30mg/m²/日を 5～6 日間 (150～180 m²) 投与する RIC を施行し、RIC の有効性と安全性を検討した。2010 年 3 月から 2018 年 8 月の間に 13 施設で RIC と Bu-Flu を用いた同種造血幹細胞移植を受けた、19 歳から 65 歳までの連続 ALL 患者 78 例のデータを後方視的に解析した。

診断時の年齢中央値は 49 歳で、17 歳～39 歳の AYA 世代 (n=23) が含まれた。

追跡期間中央値 22 か月の 2 年推定無再発生存率は 57.4%、OS は 68.7%であった。

多変量解析では、慢性 GVHD を有する患者で無再発生存率が改善する傾向が示された (ハザード比、0.53 ; 95%信頼区間、0.26-1.08 ; P=0.080)。

再発および非再発死亡の累積発生率はそれぞれ 42.9%および 19.6%であり、中枢神経系の再発が 1 例認められた。

肝静脈閉塞性疾患は報告されなかった。

グレード II-IV の急性 GVHD は 21.1%、全グレードの慢性 GVHD は 41.7%であった。

ブスルファンとフルダラビンを併用する RIC は、MAC に適さない AYA 世代を含む成

人 ALL 患者に対する有効で安全な治療法であると結論された。

移植中止に至った事象については示されていない。移植に関連する有害事象として、全 78 例のうち 67 例、92%が口内炎を発症し、そのうち 45%が Grade 1、42%が Grade 2、13%が Grade 3 の口内炎であった。CMV の再活性化は 26/78 例 (45%) で認められた。移植後 100 日までの急性 GVHD の発症は 24/78 例 (30%) であり、急性 GVHD による死亡はありませんでした。慢性 GVHD の発症は 32/78 例 (41%) であり、そのうち Limited が 13/78 例 (17%)、Extensive が 19/78 例 (24%) であった。また、4/78 例 (5%) が慢性 GVHD の進行により死亡した。主な移植関連有害事象は以下に示す。

表 移植関連有害事象

Adverse event	Patient No. (%) (n=78)
Hepatic VOD	0 (0)
Cytomegalovirus (n=58)	26 (45)
Hemorrhagic cystitis* (n=76)	4 (5)
Bacteremia	5 (6)
Clostridium difficile colitis	5 (6)
Fungal pneumonia	3 (4)
Pneumocystis jiroveci pneumonia	2 (3)
Unspecified pneumonia	4 (5)
Herpes zoster	2 (3)
Hepatic candidiasis	1 (1)
Engraftment syndrome	1 (1)
Acute GVHD	24 (30)
└Grade I	7 (9)
└Grade II	6 (7.7)
└Grade III	8 (10.3)
└Grade IV	3 (4)
Chronic GVHD	32 (41)
└Limited	13 (17)
└Extensive	19 (24)

追跡期間中に 27 例の再発と 11 例の NRM が発生した。死因は生着不全、によるものが 3 例、感染症によるものが 4 例、慢性 GVHD によるものが 4 例であった。移植後 6 か月以内の早期死亡は 4/78 例 (5%) で、いずれも生着不全または感染症が原因であった。

- 12) Boztug H et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukemia. Ann Hematol. 2015;94:297-306. ¹⁵⁾

小児急性リンパ芽球性白血病に対する標準的な骨髄破壊的前処置レジメンは、TBIに基づいている。

しかし、TBIは短期的にも長期的にも重大な副作用を引き起こすため、代替レジメンの必要性が生じている。

トレオスルファンは、強力な免疫抑制作用と抗白血病作用に加え、骨髄破壊作用と低毒性プロファイルを兼ね備えている。

トレオスルファンをベースとした移植前処置後に造血幹細胞移植を受けた71例のALL小児患者（年齢中央値9.1歳、0.8～17.9歳）の毒性と転帰をレトロスペクティブに調査し、治療失敗のリスク因子と用量による転帰の違いを明らかにすることを目的とした。トレオスルファンに併用した薬剤は、+Cy+Flu, +Flu/Mel, または +Flu/TT で、それぞれの標準的な投与量は、Cy 120 mg/kg, Flu 120～180 mg/m², TT 8～10 mg/kg, Mel 140 mg/m²であった。

初期のレジメン関連毒性は少なく、肝中心静脈閉塞症の報告はなかった。

68/70例（97%）に生着が得られた。

毒性と造血幹細胞移植の年齢や回数との関連は認められなかった。

乳児のEFSは年長児と比較して有意に良好であった。

3年後のOSは51%であり、造血幹細胞移植の回数による有意な影響は認められなかった（第1回造血幹細胞移植54%、≥第2回造血幹細胞移植44%、P=0.71）。

多変量解析では、完全寛解を得ずに移植された患者のOSとEFSが有意に不良であった（P=0.04と0.004）。

治療関連死亡率は14%と低かった。

トレオスルファンベースの前処置法は小児ALLに対して安全で有効なアプローチであると結論付けられている。

移植後100日におけるCTCAE Grade 3以上の有害事象を以下に示す。2/70例（3%）で移植後の生着が見られず死亡に至った。

表 移植後100日におけるCTCAE Grade 3以上の有害事象

	Grade 3		Grade 4	
	All	+FLU/Thio	All	+FLU/Thio
Stomatitis (%)	13/70 (19)	3/20 (15)	5/70 (7)	1/20 (5)
Diarrhoea (%)	6/71 (8)	2/20 (10)	6/71 (8)	1/20 (5)
Vomiting (%)	2/71 (3)	0/20 (0)	4/71 (6)	0/20 (0)
Respiratory (%)	2/70 (3)	1/20 (5)	5/70 (7)	3/20 (15)
Bilirubin (%)	5/69 (7)	0/18 (0)	2/69 (3)	0/18 (0)
SGOT (%)	12/69 (17)	2/18 (11)	1/69 (1)	0/18 (0)

VOD (%)				
CNS (%)	0/70 (0)	0/19 (0)	2/70 (3)	0/19 (0)
PN (%)	1/68 (1)	0/19 (0)	1/68 (1)	0/19 (0)

急性 GVHD は 37/69 例 (54%) に発生し、Grade 3 以上の GVHD は 11/69 例 (16%) で認められた。慢性 GVHD は 13/61 例 (21%) で認められ、そのうち 4/61 例 (7%) は広範型であった。急性 GVHD Grade 3/4 および慢性 GVHD の発生率は、骨髄由来の造血幹細胞移植を受けた患者ではそれぞれ 4/37 例 (11%)、5/34 例 (15%) であったのに対し、末梢血幹細胞移植を受けた患者ではそれぞれ 7/22 例 (32%)、5/18 例 (28%) であった。

13) Nagler A et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. Exp Hematol. 2001;29:362-70. ¹⁶⁾

造血器腫瘍患者に対する HLA 一致非血縁間骨髄移植は、生着を担保する目的の高用量の化学放射線療法が原因で、移植関連合併症の発生率が高い。

本研究では、HLA 一致非血縁ドナーからの骨髄移植における RIC の実行可能性を検討した。(試験デザインの記載なし)

対象は、4 例の ALL 4 例 (8 歳～17 歳) を含む 16 例の造血器腫瘍患者で、前処置は、フルダラビン 30 mg/m²/日を 6 日間 (180 mg/m²)、ブスルファン 4 mg/kg/日を 2 日間、抗 T リンパ球グロブリン 10 mg/kg/日を 4 日間投与する RIC を用いた。

16 例中 15 例でドナーキメラ率は 100% であり、生着不全は観察されなかった。

Grade II 以上の肝中心静脈閉塞症、敗血症、多臓器障害、腎障害、肺障害を発症した患者はいなかった。

移植後死亡した患者は 4 例で、血小板減少と重症出血性膀胱炎 (n=1) と、中枢神経系障害 (n=1)、Grade IV の GVHD (n=1)、および骨髄移植後 9 か月後の再発 (n=1) であった。

36 か月後の生存率は 75% (95%信頼区間 46-90%)、無病生存率 (DFS) は 60% (95%信頼区間 30-80%) であった。

これらの結果は、用いた RIC が HLA 一致非血縁者ドナーからの骨髄移植においても移植片の安定した生着を得るのに十分であることを示している。

死亡に至った症例は全 16 例中 4 例 (25%) であった。このうち、3 例 (18%) は移植関連合併症による死亡、1 例 (6%) は再発による死亡であった。移植関連死亡の内訳は、Grade 4 の出血性膀胱炎によるものが 1 例 (6%)、Grade 4 の中枢神経系毒性によるものが 1 例 (6%)、Grade 4 の急性 GVHD および肝性脳症によるものが 1 例 (6%) であった。

臓器別の毒性については以下に示す。

表 Bearman Grade 別の臓器毒性

N=16	Bearman Grade*				
	0	1	2	3	4
Mucositis	8	5	3	0	0
Liver	7	3	6	0	0
Renal	10	4	2	0	0
Urinary	15	0	0	0	1
CNS	13	0	2	0	2

急性 GVHD は Grade 2 で 4/16 例、Grade 3 で 2/16 例、Grade 4 で 1/16 例の患者に認められた。観察期間中に慢性 GVHD を発症した患者はいなかった。

14) Resnick IB et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. British Journal of Haematology.2006;133:649-54. ¹⁷⁾

フルダラビン（総投与量 180 mg/m²）、シクロホスファミド（総投与量 120 mg/kg）、抗胸腺細胞グロブリン（総投与量 40 mg/kg）からなる NMA を用いた重症後天性再生不良性貧血患者 13 例（小児 6 例含む、年齢中央値 20 歳、9～55 歳）の治療経験について検討した。（試験デザインの記載なし）

13 例中 12 例に安定した生着が得られた。

1 例は 10 日目に早期死亡したため、生着は評価できなかった。

移植片の生着不全は認められなかった。

急性 GVHD のグレード II-IV および III-IV の累積発生率は、それぞれ 8.3%および 0%であった。

追跡期間中央値 45 か月で、5 年 OS は 84%であった。

生存患者 11 例のうち 8 例は 1 年以上経過観察されており、慢性 GVHD（限局型）を発症したのは 1 例だけであった。

全例が通常の生活をおくっており、Karnofsky スコアは 100%で、3 か月、5 か月、6 か月後の追跡調査で、3 例を除く残り全例で免疫抑制剤は中止されていた。

本研究の結果は有望であるが、既存のレジメンと比較してのベネフィットを確認するためには、前向き臨床試験が必要である。

3/12 例（25%）が Grade 1、1/12 例（8%）が Grade 2 の皮膚急性 GVHD を発症した。また、1 年以上の長期追跡を受けた 1/8 例（12%）が、軽度かつ限定的な慢性 GVHD を発症した。前処置に関連した臓器毒性は最小限であり軽度から中等度の口内炎のみであった。

12/13 例（92%）が好中球減少性発熱を発症し、そのうち 6 件は菌血症が確認された。

3/13 例（23%）が真菌感染症、1/13 例（8%）は肝脾カンジダ症を発症、1/13 例（8%）

がパルボウイルス感染症を発症し血小板減少症を合併した。

また、死亡に至った事象は 2/13 例で、そのうち 1/13 例 (8%) は侵襲性アスペルギルス症 (鼻腔および副鼻腔) と *Candida glabrata* による敗血症による死亡、1/13 例は移植前からの難治性 CNS アスペルギルス症由来の CNS 出血と呼吸停止による死亡であった。

15) Slatter MA et al. Treosulfan and fludarabine conditioning for hematopoietic stem cell transplantation in children with Primary Immunodeficiency: UK experience. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018;24:529–36. ¹⁸⁾

原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植においてフルダラビンを用いる事で、毒性が低く T 細胞キメリズムも良好であったことが報告された。

2006 年 2 月から 2013 年 7 月の間に、英国の施設で造血幹細胞移植を受けた患者 160 例を対象に後ろ向き研究を実施した。今回、トレオスルファン+フルダラビン±アレムツズマブを用いた前処置を受けた 160 例の小児の治療成績を報告する (解析対象例; n=124)。全患者に対し、フルダラビン 150 mg/m² を 5 日間連続して分割投与された。移植時の年齢の中央値は 1.36 歳 (範囲 0.09~18.25 歳)。

ドナーは、HLA 一致非血縁者 73 例、1~3 の抗原不一致の非血縁者 54 例、HLA 一致同胞 12 例、その他の HLA 一致した家族 17 例、ハプロ不一致ドナー 4 例であった。

移植片は、末梢血幹細胞が 70 例、骨髄が 49 例、臍帯血が 41 例であった。

観察期間の中央値は 4.3 年 (範囲 0.8~9.4 年)。

OS は 83% であった。

74 例 (46%) の患者が急性 GVHD を発症したが、グレード 2 以上のものは 14 例 (9%) のみであった。

4 例の患者は生着不全のため再移植を受けた。

1 例が GVHD で死亡した。

T 細胞キメリズムが 95% 以上であることと移植片との間には関連性がなかったが、骨髄キメリズムが 95% 以上であることと末梢血幹細胞の使用との間には有意な関連性が見られ、他の移植片と比較して重大な GVHD のリスクが増加することはなかった。

出生時に重症複合免疫不全症と診断された 11 例の患者は、最長 8.7 年の追跡調査で全員生存していた。

晩期の性腺毒性作用を明らかにするためには長期的な研究が必要であるが、トレオスルファン、フルダラビン、アレムツズマブによる前処置で優れた移植成績が得られた。

安全性に関して、米国国立がん研究所 (National Cancer Institute) の毒性基準による正式な評価は実施していないが、肛門周囲の潰瘍、色素沈着の変化、皮膚剥離を含んだ軽度の皮膚毒性が認められた。

死亡に至った事象を以下に示す。

表 死亡に至った事象

死因 (Cause)	件数 (n=160)
Infection	16
GVHD	9
Pulmonary hemorrhage	2
Multiorgan failure	1
Toxicity	2
Severe inflammation	1
PTLD	1
EBV	1
Graft failure	2
Respiratory failure	3
Cerebral infarcts	1
Leukoencephalopathy	1
Pneumonitis	1
Chronic lung disease	1
MDS/AML	1
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	2
Cardiac-related	1
Other	2

- 16) Güngör T et al.Reduced intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicenter study. Lancet. 2014;383:436–48. ¹⁹⁾

Flu 180 mg/m²+ 低用量 (50-72%) Bu または用量調節 Bu (45-65 mg/L×h) +抗胸腺グロブリンまたはアレムツマブを用いた RIC の治療効果について、前方視的研究により青年・若年者やハイリスク患者を含む慢性肉芽腫症 (CGD) において検討した。

世界 10 カ国の 16 施設から、0～40 歳の CGD 患者 56 例 (年齢中央値 12.7 歳、IQR 6.8-17.3) が参加した。(前向き多施設共同研究)

移植片は、HLA 一致血縁ドナー (n=21) あるいは HLA-9/10 または HLA-10/10 の非血縁ドナー (n=35) の骨髄または末梢血幹細胞であった。

主要評価項目は、OS と EFS、2 年後 OS と EFS、急性および慢性 GVHD の発生率、骨髄系細胞のドナーキメラリズム>90%、6 か月のフォローアップ期間中の生着不全であった。

56 例中 42 例 (75%) の患者は、難治性の感染症や自己免疫疾患を合併するハイリスク例であった。

25 例 (45%) は思春期および若年成人 (14~39 歳) であった。

生着までの期間の中央値は、好中球で 19 日 (IQR16-22)、血小板では 21 日 (IQR16-25) であった。

追跡期間中央値 21 カ月 (IQR13-35) で、OS は 93% (52/56 例)、EFS は 89% (50/56 例) であった。

2 年 OS は 96% (95%CI 86.46~99.09)、EFS は 91% (79.78~96.17)、生着不全は 5% (3/56 例) の患者に発生した。

グレードⅢ~Ⅳの急性 GVHD の累積発生率は 4% (2/56 例)、慢性 GVHD の発生率は 7% (4/56 例) であった。

安定した (90%以上) 骨髄系細胞のドナーキメリズムが生存患者 52 例 (93%) で確認された。

CGD のハイリスク患者に対して、この強度を減弱した前処置は安全で効果的であることが確認された。

移植関連の有害事象として、前処置中の SIRS が 1/21 例 (5%)、CMV ウイルス血症が 1/21 例 (5%)、一過性赤血球無形成が 1/21 例 (5%)、一過性腎機能障害が 1/21 例 (5%)、BK ウイルス性膀胱炎が 1/21 例 (5%)、肺感染症・EB ウイルス再活性化が 1/21 例 (5%)、胆嚢炎が 1/21 例 (5%)、ロタウイルス感染症が 1/21 例 (5%)、腎機能障害、シクロスポリン早期中止が 1/21 例 (5%) 認められた。また、移植関連死亡率は 4/56 例 (7%) であった。

急性 GVHD (Grade 2~4) は 6/56 例 (11%) に発症し、グレード 3~4 は 2/56 例 (4%) に発症した。また、慢性 GVHD は 1/49 例 (2%) で認められ、移植後 187 日目に致死的な閉塞性細気管支炎を発症した。

- 17) Felber M, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. Blood Adv.2020;4:1998–2010. ²⁰⁾

血球貪食性リンパ組織球症 (HLH) に対する、RIC の有効性を検討した臨床研究である。前処置は Bu + Flu + alemtuzumab (非血縁ドナー) or 抗胸腺グロブリン(血縁ドナー)を用いた。

フルダラビン (IV) の用法用量:

- 通常の場合 : 30 mg/m²を静脈内投与
- 体重 9kg 未満の乳児の場合 : 1.2 mg/kg を 1 回量として投与
- 投与期間 : 移植前 8 日目から 3 日目まで (d-8 から d-3)

評価項目は、毒性、生着率、GVHD、血球サブタイプのドナーキメリズム、および全生存期間であった。

7 施設から 25 例の患者 (年齢中央値 : 0.68 歳) が参加した。

Bu 総投与量の中央値は 13.1mg/kg (6.4~26.4)、累積面積は 63.1mg/L 時間 (48~77) であった。

骨髄、末梢血幹細胞、臍帯血のいずれかの移植片が HLA 一致の血縁者 (n=7) または非血縁者 (n=18) から移植された。

すべての患者でドナー細胞の生着が確認された (中央値 : 好中球 day 20 / 血小板 day 28)。

最終フォローアップ (中央値 : 36 カ月、範囲 : 8-111 カ月) では、CD15⁺好中球、CD3⁺T 細胞、CD16⁺56⁺NK 細胞のドナーキメラリズム中央値は、それぞれ 99.5% (10-100)、97% (30-100)、97.5% (30-100) であった。

8 例 (32%) の患者が肝類洞閉塞症候群を発症したが、デフィブロタイド治療が奏功した。

3 年 OS と EFS はともに 100% であった。

急性グレード III~IV の GVHD を発症した患者はいなかった。

限局型慢性 GVHD は 4% に見られた。

この治療法により HLH 患者において安定したドナーキメラリズムと優れた治療成績が得られる事が明らかになった。

安全性に関して、5/12 例 (48%) で粘膜炎が認められ、そのうち Grade 3 が 3/12 例 (25%)、Grade 1-2 が 2/12 例 (16%) であった。8/25 例 (32%) で肝静脈閉塞症候群 (SOS) が認められ、そのうち 6/25 例 (25%) が中等症、2/25 例 (8%) が重症であった。肺高血圧症を発症した患者はいなかった。10/25 例 (40%) で Grade 1~2 の急性 GVHD を発症したが、Grade 3~4 の GVHD は発現しなかった。

11/25 例 (44%) で合計 18 件の感染再活性化または合併症を発症した。そのうち、エプスタイン・バーウイルスが 4/25 例 (16%)、BCG (バシルス・カルメット・ゲラン) 感染が 2/25 例 (8%)、BK ウイルスが 2/25 例 (8%)、ライノウイルスが 2/25 例 (8%)、アデノウイルスが 1/25 例 (4%)、ヒトヘルペスウイルス 6 型が 1/25 例 (4%)、メタニューモウイルスが 1 例 (4%)、真菌感染が 1/25 例 (4%)、および細菌感染 (中心静脈カテーテル関連 2 例、外陰部 1 例、尿路 1 例) が 4/25 例 (16%) であった。

- 18) Bartelink IH et al. Fludarabine and exposure targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. Biol Blood Marrow Transplant.2014;20:345-53. ²¹⁾

小児の同種造血幹細胞移植の前処置として、従来の Bu + Cy ± Mel による MAC と用量調節 Bu + Flu による毒性軽減前処置の治療効果を比較した研究である。(前向き研究) 64 例の小児例の内先天性免疫不全症 (n=19)、先天性代謝異常症 (n=16) が含まれた。Flu は、40 mg/m² を、1 日 1 回 Bu を 3 時間注入する 1 時間前に投与した (計 4 回)。推定 2 年生存率と EFS は、Flu/Bu 群でそれぞれ 82% と 78%、Bu/Cy (Mel) 群でそれぞれ

れ 78%と 72%であった (有意なし)。

Bu/Cy(Mel)群と比較して、Flu/Bu群では毒性が低く、急性(非感染性)肺障害 (16% vs.36%; P=0.007)、静脈閉塞症 (3% vs.28%; P=0.003)、慢性 GVHD (9% vs.26%; P=0.047)、アデノウイルス感染症 (3% vs.32%; P=0.001)、ヒトヘルペスウイルス 6 再活性化 (21% vs. 44%; P=0.005) であった。

以上の結果から、Flu (160mg/m²) と Bu (MAC AUC 90mg*h/L) の前処置法は、Bu/Cy (Mel) と比較して毒性が低く、同等の効果が得られることが示された。

安全性情報に関する記載はない。

19) Wagner JE et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. Blood.2007;109: 2256-62. ²²⁾

米国では Wagner らにより、78 例の HLA 一致を含む 98 例のファンコニー貧血 (FA) 患者に対する非血縁移植において、低線量 TBI+Cy±ATG に Flu を含む前処置と含まない前処置との比較が行なわれた。(後ろ向き多施設研究)

移植時年齢の中央値は 12 歳 (範囲 0.8~33 歳) であった。

好中球の生着は、Flu を含む前処置と含まない前処置でそれぞれ 89% vs. 69% (P=0.02)、血小板の生着も同様に 74%vs.23% (p<0.001) と Flu 群で優れていた。

移植後 100 日時点での死亡率は Flu を含まない群で含む群と比較して有意に高かった (65% vs. 24%; P<0.001)。

3 年生存率も同様に 52%、13%と Flu 群で良好な成績が得られていた (p<0.001)。

30/96 例 (31%) が Grade 2~4 の急性 GVHD を発症した。そのうち、28/96 例は移植後 100 日以内に急性 GVHD を発症した。17/96 例 (18%) で Grade 3~4 の急性 GVHD を発症した。

また、90 日以上生存した患者のうち 16/55 例 (29%) が慢性 GVHD を発症した。

3 年後の治療関連死亡率は、フルダラビンを含む前処置群で 47%、フルダラビンを含まない前処置群で 81%であった。

移植後 100 日時点での死亡は、フルダラビンを含む前処置群で 11/44 例 (25%)、フルダラビンを含まない前処置群で 34/53 例 (64%) 発生した。死因の内訳は、移植片不全 (Flu : 5/44 例 (11%)、non-Flu : 13/53 例 (24%))、GVHD (Flu : 0/44 例 (0%)、9/53 例 (17%))、間質性肺炎 (Flu : 1/44 例 (2%)、non-Flu : 1/53 例 (2%))、日和見感染症 (Flu : 2/44 例 (5%)、non-Flu : 8/53 例 (2%))、臓器不全 (Flu : 3/44 例 (7%)、non-Flu : 3/53 例 (6%)) であった。

移植後 100 日目以降では 21/96 例 (22%) が死亡し、そのうち 10/96 例 (10%) はフルダラビンを含む前処置群、11/96 例 (11%) はフルダラビンを含まない前処置群であった。死因の内訳は、フルダラビン含有レジメン群では移植片不全が 2/44 例 (5%)、GVHD が 5/44 例 (11%)、臓器不全が 2/44 例 (5%)、再発白血病が 1/44 例 (2%)、フルダラビンを含まない前処置群では移植片不全が 6/53 例 (11%)、GVHD が 3/53 例 (6%)、間

質性肺炎が 1/53 例 (2%)、再発白血病が 1/53 例 (2%) であった。

<日本における臨床試験等>

- 20) Tanaka J et al.Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). Bone marrow transplantation.2013;48:1389-94. ²³⁾

(IV-144 に記載)

- 21) Kako S et al.Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. American journal of hematology. 2020;95:251-7. ²⁴⁾

(IV-144 に記載)

- 22) Osumi T et al. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant.2019;54:168-72. ²⁵⁾

CGD に対する RIC を用いた非血縁ドナーからの同種造血細胞移植の有効性を検討する前方視的臨床研究の報告。

前処置は、Bu (AUC 45-65 mg/L×h) +Flu 30 mg/m²/day(Day -8 to -3) + ATG 5mg/kg + TBI 3Gy が用いられた。

6 例の CGD 患者がエントリーし、移植片は全て非血縁骨髓血 (3 例 : HLA フルマッチ、3 例 : HLA 一座不一致) であった。患者年齢の中央値は 9.5 歳 (範囲 : 2~18 歳) であった。

主要評価項目は移植後 100 日の EFS で、83.3%であった。

全例に好中球生着が得られたが、1 例で二次生着不全が起こった。

その他の 5 例では移植後 NADPH オキシダーゼ活性>90%が得られた。

重症急性 GVHD> II 度以上は 1 例で慢性 GVHD も 1 例のみであった。

本研究は前方視的に施行したパイロット研究ではあるが、前処置の有用性が期待される臨床結果が得られ、今後、さらに大規模な前方視的研究を計画中である。

皮膚急性 GVHD が 2/6 例 (33%) 認められ、そのうち、Grade 3 が 1/6 例 (16%)、Grade 2 が 1/6 例 (16%) であった。肝臓急性 GVHD が 1/6 例 (16%) 認められた。また、慢性 GVHD が 1/6 例 (16%) 認められた。そのほかの移植関連疾患は真菌感染症が 1/6 例 (16%)、SOS が 1/6 例 (16%) であった。Grade 3 以上の他の非血液学的有害事象は認められなかった。

死亡に至った事象、移植中止に至った事象は報告されていない。

- 23) Yabe H et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. Br J Haematol.2006; 134: 208-12. ²⁶⁾

フルダラビンをベースとした前処置を用いた FA27 例に対して代替ドナーからの造血細胞移植のパイロット研究の報告である。FA 診断時年齢の中央値 (範囲)、移植時年齢の中央値 (範囲)、診断から移植までの期間の中央値 (範囲) は、それぞれ 4.8 歳 (0.8～8.8)、8.1 歳 (2.6～28.6)、4.0 歳 (0.9～21.1) であった。

前処置はフルダラビン 150-180mg/m²、シクロホスファミド 40mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 5～10mg/kg、TAI/TBI 300～450cGy であった。

非血縁の臍帯血移植を受けた患者 1 例で生着が得られず、別の 1 例が敗血症で死亡した。

1 年 OS は 96.3% (95%CI, 89-100)。

この前処置法は免疫抑制効果を発揮することで代替ドナーからの造血細胞移植において、重篤な毒性を伴わずに確実な生着を可能にした。

臓器毒性について、6/27 例で口腔粘膜炎 (stomatitis)、1/27 例で膀胱障害 (bladder toxicity)、5/27 例で肝障害 (liver toxicity)、1/27 例で腎障害 (kidney toxicity) が認められたが、いずれも最大 Grade 2 までであった。

急性 GVHD は 7/26 例で認められており、そのうち Grade 1 が 4/26 例、Grade 2 が 1 例、Grade 3 が 2/26 例であった。慢性 GVHD は 8/26 例で認められており、限局型が 5 例、進展型が 3/26 例であった。

死亡に至ったのは 1/27 例であり、死因は MRSA (メチシリン耐性黄色ブドウ球菌) による敗血症である。

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

- 4) Peric Z et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation- a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. Bone marrow transplantation.2020;55:1560-9. ²⁷⁾

45 歳より高齢の ALL 患者に対する同種造血幹細胞移植における、至適 RIC は決定されていない。

HLA 一致ドナーから第一寛解期に移植された 45 歳より高齢の患者 417 症例を後方視的に解析した。

移植前治療は、Flu/Bu (n = 127)、Flu/Mel (n = 190)、Flu/TBI (n = 100) であった。

2 年後、累積再発発生率 (Flu/Bu 40%、Flu/Mel 36%、Flu/TBI 41%、P = 0.21)、移植関連死亡率 (Flu/Bu 18%、Flu/Mel 22%、Flu/TBI 14%、P = 0.09)、全生存 (Flu/Bu 55%、Flu/Mel 50%、Flu/TBI 60%、P = 0.62)、無白血病生存 (Flu/Bu 43%、Flu/Mel 42%、Flu/TBI

45%、 $P = 0.99$) で、3 グループ間で有意差はなかった。

最も頻用される 3 つの RIC レジメンは、同等の移植結果をもたらす。

- 5) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. Current opinion in hematology. 2016;23:495-500. ²⁸⁾

かつて、重症再生不良性貧血に対する非血縁骨髄移植において、標準的な移植前治療はシクロホスファミド 200mg/kg、抗胸腺細胞グロブリン 90 mg/kg、2Gy TBI であった。

しかし、この移植前治療は、特に 20 歳以上の患者において、移植関連死亡が増加した。このため、シクロホスファミドの投与量を減量し、フルダラビンの投与を行うことで、移植前治療関連毒性の軽減が行われた。

現在、抗胸腺細胞グロブリン、シクロホスファミド 50 mg/kg、フルダラビン 120 mg/m²、および 2Gy TBI が、至適移植前治療とされる。

- 6) Lum SH et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. Curr Allergy Asthma Rep. 2019;19:52. ²⁹⁾

造血幹細胞移植は、原発性免疫不全症の小児に対する根治的治療法として確立されている。

この論文では、原発性免疫不全症に対する移植前処置法の最新動向をレビューしている。

特に、原発性免疫不全症に対する造血幹細胞移植で使用される新しい毒性軽減前処置による移植成績に焦点を当てている。

フルダラビンは従来の MAC においても Bu (AUC=90 mg*h/L)/TT(10 mg/kg)と併用されていたが、毒性を軽減した Bu(AUC=90 mg*h/L)/Ful(150 mg/m²), Treo (42 mg/m²)/TT (10 mg/kg)/Ful (150 mg/m²)、さらに減量した Bu (AUC=60 mg*h/L)/Flu(150 mg/m²), Treo(42 mg/m²)/Ful (150 mg/m²)においても用いられている。

これらの毒性軽減前処置が原発性免疫不全症の標準的な前処置法として用いられ、重大な合併症を持つ患者の移植成績を向上させている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 5) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al. editors. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31. ³⁰⁾

プリンアナログのフルダラビンは、免疫抑制作用が強く生着を促進できるため、NMA で頻用される。

最近では、毒性軽減のため、シクロホスファミドの代わりにフルダラビンをブスルファンと併用する MAC が開発された。

フルダラビンと骨髄非破壊用量のメルファランの組み合わせも、移植前治療として使用される。

- 2) Susan M. Blaney et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology 8th Edition: Wolters Kluwer; 2021. p.362-84. ³¹⁾

Allogenic hematopoietic stem cell transplantation preparative regimens の項の Figure 13.1 治療強度に基づく一般的な前治療の分類において、Flu をベースとした MAC/RIC/NMA の前治療の記載がある。

MAC : TBI/Flu、RIC : Flu/Bu (full-dose)、Flu/Treo、Flu/Mel、Flu/Bu (low-dose)、NMA : Flu/Cy/ATG、TBI/Flu

<日本における教科書等>

- 5) 大量化学療法の考え方. In: 神田善伸, editor. みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13. ³²⁾

通常同種移植の前治療として、フルダラビンは $125\text{mg}/\text{m}^2 \sim 180\text{mg}/\text{m}^2$ が他の薬剤との組み合わせとして投与されることが多いが、この投与量の範囲内では用量制限毒性は明らかではない。

腎機能障害を有する患者に対する投与においては減量が推奨されている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) UpToDate: Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. Sep 11, 2023 ²⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

- 2) The EBMT Handbook 2024 ⁵⁾

Chapter 13. Conditioning

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

Chapter 90. Inborn Errors of Immunity

先天性免疫異常症の重症の前処置として、Bu (AUC=85-95 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$)/Flu ($160\text{mg}/\text{m}^2$), Treo ($30\text{-}42\text{ g}/\text{m}^2$)/Flu ($150\text{-}160\text{ mg}/\text{m}^2$)/TT ($8\text{-}10\text{ mg}/\text{kg}$), Bu (AUC=60-70 $\text{mg} \cdot \text{h}/\text{L}$)/Flu ($160\text{-}180\text{ mg}/\text{m}^2$), Treo ($30\text{-}42\text{ g}/\text{m}^2$)/Flu ($150\text{-}160\text{ mg}/\text{m}^2$), Flu ($150\text{-}160\text{ mg}/\text{m}^2$)/Mel ($140\text{ mg}/\text{m}^2$), Flu ($150\text{ mg}/\text{m}^2$)/Cy ($20\text{-}40\text{ mg}/\text{kg}$)の記載あり (表 90.3 : IEWP により推奨される conditioning regimens)。

Chapter 91. Inborn errors of metabolism and osteoporosis

先天性代謝異常症 (Hurler 病、異染性白質ジストロフィー、X 連鎖性副腎白質ジストロフィー) の前処置として、Bu (MAC AUC)/Flu ($160\text{ mg}/\text{m}^2$)、Treo ($42\text{ g}/\text{m}^2$)/Flu ($160\text{ mg}/\text{m}^2$)/TT ($10\text{ mg}/\text{kg}$)の記載あり (表 91.2 : Hurler 病、異染性白質ジストロフィー、

X 連鎖性副腎白質ジストロフィーの同種造血幹細胞移植の主要な特徴)。

- 3) Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(12): e363-e374. ³⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 米国の項に記載

- 4) EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62. ⁶⁾

(2) 欧米等 6 カ国での標準的使用状況について 英国の項に記載

<日本におけるガイドライン等>

- 3) 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 (第 2 版) 2020 年 5 月 ³³⁾

III. 同種造血幹細胞移植の移植前処置

1. 骨髄破壊的前処置 (MAC)

(2) FLU+BU4

CY の肝毒性や心毒性は、重篤な合併症をもたらす可能性がある。それらの毒性を回避するために、CY をプリンアナログ系抗腫瘍薬のフルダラビンに置換し BU と併用する移植前処置が開発された。

FLU は強力な免疫抑制効果に加えて、アルキル化剤との相乗効果を有している。

MAC としての FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days) を本稿では FLU+BU4 と表記する。

骨髄系腫瘍に対する FLU+BU4 を用いた同種造血幹細胞移植の治療関連毒性は比較的軽度であることが報告されている。

FLU+BU4 と BU+CY を比較する後方視的研究や前方視的研究においては、両者の治療成績はほぼ同等であることが示されている。

一方、FLU+BU4 と BU+CY との無作為化比較試験においては、Lee らは FLU+BU4 群の生存率が劣ると報告しているが、Rambaldi らは FLU+BU4 群で有意に非再発死亡率が低く、両者の生存率には有意差を認めないことを示している。

わが国の日常診療においては、FLU+BU4 は既に汎用されている MAC の一つである。

(4) FLU+BU+MEL

FLU+BU4 は、進行期の骨髄系腫瘍に対する前処置として用いた際の移植後再発と、臍帯血移植に用いた際の生着不全のリスクが高いことが問題である。Yamamoto らは、FLU+BU4 に MEL を加えて抗腫瘍効果と免疫抑制効果を強化する前処置を開発した。非寛解期の骨髄系腫瘍患者 51 例に対して、移植前処置として FLU (30 mg/m²/day × 6 days, day -7~-2) + ivBU (3.2 mg/kg/day × 4 days, day -7~-4) + MEL (40 mg/m²/day × 2 days, day -3~-2) を用いた CBT を実施した。好中球生着は 90.2%で得られ、移植片の拒絶や

生着不全の症例は認めなかった。2年時点での累積非再発死亡率は25.5%、累積再発率は19.6%であり、2年全生存率は54.9%であった。このFLU+BU4+MEL80は、著しい前処置関連毒性の増加を伴わずに、原疾患を良好に制御する抗腫瘍効果と移植片の生着を担保する免疫抑制効果を発揮する可能性があり、特にCBTの移植前処置として日常診療において汎用されつつある。

小児領域においては、Yabeらが若年性骨髄単球性白血病 (juvenile myelomonocytic leukemia:JMML) 30名に対して、移植前処置としてFLU + BU + MELを用いた同種移植の治療成績を報告している。移植時年齢中央値は2.2 (0.3-6.8) 歳。移植前処置は、ivBU (3.6~6.0 mg/kg/day, day-11~-8) + FLU (30 mg/m²/day, day -7~-4) + MEL (90 mg/m²/day, day -3~-2)、または、ivBU (3.6~6.0 mg/kg/day, day -12~-9) + FLU (30 mg/m²/day, day -8~-5) + MEL (70 mg/m²/day, day-4~-2) を用いた。BMTの4例とCBTの1例で一次生着不全を認め、CBTの1例で二次生着不全を認めた。5年全生存率は72.4%、無イベント生存率は53.1%であった。

2. 強度減弱前処置／骨髄非破壊的前処置 (RIC／NMA)

1) RIC

(1) FLU+MEL

GiraltらはFLU (125 mg/m²) +MEL (100~140 mg/m²) を用いたRICの治療成績を最初に報告した。その後、他施設からも同様の成績が報告された。

現在わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +MEL (40~70 mg/m² × 2days) が汎用されており、FLU+MEL80あるいはFLU+MEL140と表記している。

(2) FLU+BU2

SlavinらはFLU (180 mg/m²) +poBU (8 mg/kg) を用いたRICの治療成績を最初に報告した。続いて、他の研究者から骨髄性腫瘍に対する治療成績が報告された。

現在わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +ivBU (3.2 mg/kg/day × 2 days) が汎用されており、FLU+BU2と表記する。

(3) FLU+CY

ChildsらはFLU (125 mg/m²) +CY (120 mg/kg) を移植前処置とする同種末梢血幹細胞移植において、FLU+CYの免疫抑制効果による安定した生着の達成とドナー細胞によるGVT効果の発現を示した。

わが国では、FLU (25~30 mg/m²/day × 5~6 days) +CY (60 mg/kg/day × 2 days) をはじめとして様々な投与量が報告されている。

FLU+CYは優れた免疫抑制効果にて移植片の生着を担保するが、一方で抗腫瘍効果はFLU+MEL、FLU+BUに比して弱いと考えられている。

3. 再生不良性貧血に対する移植前処置

3) FLU+CY+ATG

CYの総投与量が180 mg/kgを超えると心毒性の頻度が高くなる。

そこで、CY を減量して治療関連毒性を軽減し、FLU を併用して免疫抑制効果を保持することにより生着を担保することを目指した移植前処置が開発された。

Bacigalupo らは、FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + CY (300 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (3.75 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) を用いた同種造血幹細胞移植の 2 年生存率が 73%であったと報告し、生着不全の危険因子に患者年齢が 15 歳以上であることを挙げた。

上記前処置と FLU+CY+ATG-G (3.75 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) に TBI 2 Gy を加えた前処置との後方視的比較にて、5 年全生存率はそれぞれ 73%、79%であり、両群ともに 17%の症例で生着不全を認めたと報告した。

造血細胞移植臨床試験ネットワーク (Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network: BMT CTN) の主導研究として実施された FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -5~-2) + CY + ATG (ATG-G 3 mg/kg/day or horse ATG 30 mg/kg/day × 3 days, day -4~-2) + TBI 2Gy (day -1) における CY の用量設定試験では、CY 150 mg/kg 投与にて治療関連毒性による治療成績の低下を認め、CY 50 mg/kg または 100 mg/kg が適正な投与量であることが示された。

わが国では、FLU (30 mg/m²/day × 4 days, day -6~-3) + CY (25 mg/kg/day × 4 days, day -6~-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 2 days, day -4~-3) ± TBI 2Gy を用いた再生不良性貧血 (AA) に対する同種骨髓移植の前方視的試験にて、28 例のうち 27 例で生着が得られ、そのうち 1 例にのみ二次性生着不全を認めたと報告されている。

これらの知見を踏まえて、「再生不良性貧血 (成人) (第 2 版)」ガイドラインでは、HLA 適合非血縁者間移植の前処置として FLU (30 mg/m²/day × 4 or 5 days) + CY (25 mg/kg/day × 4 days or 60 mg/kg/day × 2 days) + ATG-G (2.5 or 1.25 mg/kg/day × 2 days) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。

4) FLU+MEL+ATG

わが国において、小児 AA に対する FLU+CY (750 mg/m²/day × 4 days) + ATG-G を用いた代替ドナーからの同種移植後に二次性造血不全が増加していることが指摘され、FLU 導入に伴う CY の減量が寄与していると報告された。

Yoshida らは、わが国の小児骨髓不全患者に対して、FLU (100~180 mg/m²) + MEL (70~180 mg/m²) ± ATG and/or TBI を用いた同種造血幹細胞移植 28 例の後方視的検討を報告した。

5 年全生存率は 88%であり、27 例で生着が得られ、二次性生着不全は認めなかった。

「再生不良性貧血 (成人) (第 2 版)」ガイドラインでは、非血縁者間ドナーからの同種移植の前処置として FLU (30 mg/m²/day × 5 days, day -6~-2) + MEL (70 mg/m²/day × 2 days, day -4~-3) + ATG-G (2.5 mg/kg/day × 2 days, day -5~-4) ± TBI (2~4 Gy, day -1) が推奨されている。

一方、「再生不良性貧血 (小児) (第 3 版)」ガイドラインでは、生着不全リスクが高いと考えられる症例に対する同種移植における前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days,

day -7～-3) + MEL (70mg/m²/day × 2 days, day -4～-3) + ATG-G (1.25 mg/kg/day × 4 days, day -5～-2 or 2.5 mg/kg/day × 2 days, day -3～-2) ± TBI 3 Gy (day -1) が推奨されている。AA に対する臍帯血移植においては、わが国での後方視的検討にて前処置に ATG を使用した症例の治療成績が不良であることが示されている。

Yamamoto らは、移植前処置として FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (40 mg/m²/day × 2 days) + TBI 4Gy/2 fraction (fr) を用いた成人 AA に対する臍帯血移植 12 例の治療成績を報告した。

11 例で生着が得られ、3 年全生存率は 83.3%であった。

一方、小児 AA 患者に対する臍帯血移植の前処置としては、FLU (25 mg/m²/day × 5 days) + MEL (70mg/m²/day × 2 days) + TBI 3 Gy が推奨されている。

(小児)

4) 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症 2018 年 2 月 ³⁴⁾

X 連鎖重症複合免疫不全症および JAX3 欠損症 (4 ページ) :

移植前処置の治療関連毒性を考慮して、液性免疫を回復させるために必要な、出来るだけ軽い移植前処置を選択するという考えを基本として、busulfan (BU; 体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥: 1.1mg/kg, 23kg < 34kg ≥: 1.0mg/kg, 34kg <: 0.8mg/kg) × 4 回/日 × 2 + fludarabine(FLU) 30mg/m² × 6。

あるいは、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2。

より高いキメリズムを目指す場合は、BU(AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる。

CD3 delta 欠損症 (9 ページ) :

NK 細胞活性が正常の SCID であり、NK 細胞が拒絶に関与する可能性がある。

BU (体重により 9kg>: 1.0mg/kg, 9kg ≤ 16kg>: 1.2mg/kg, 16kg ≤ 23kg ≥: 1.1mg/kg, 23kg < 34kg ≥: 1.0mg/kg, 34kg <: 0.8mg/kg) × 4 回/日 × 2 + Flu 30mg/m² × 6。

できるだけ軽い前処置としては、FLU 30mg/m² × 5 + L-PAM 70 mg/m² × 2 または BU(AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる。

Wiskott-Aldrich (WAS) 症候群 (12 ページ) :

この疾患では BU を含む骨髄破壊的前処置 (MAC) を用いた場合も拒絶や混合キメラになる割合が高く、混合キメラの場合に移植後に自己免疫疾患を合併する頻度が有意に高く、完全キメラを目指した移植が基本となる。

MAC の BU/cyclophosphamide (CY) が基本であるが、ESID/EBMT では薬剤関連毒性を考慮し、BU (AUC 55-65 mg/L × h) × 4 + FLU 45 mg/m² × 4 を用いる例が増えている。

このガイドライン委員会では BU/FLU を推奨する。

X-linked thrombocytopenia (15 ページ) :

WAS と同じく WASP 遺伝子変異が原因で起こる疾患であり、移植前処置は前出の WAS に準じて完全キメラを目指す。

BU (AUC 55-65 mg/L × h) ×4 + FLU 45 mg/m²×4。

慢性肉芽腫症 (CGD) (17 ページ) :

重症感染症を繰り返すことが移植適応となるため、移植時に免疫担当細胞が活性化しているため、生着不全に対しては ATG の使用が推奨される。

国内では RIC が用いられ、良好な成績が報告されている。

TBI 3-4 Gy/ATG/FLU (125mg/m²) CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)

他方で、ESID/EBMT では BU(AUC 45-65 mg/L × h) + FLU (180 mg/m²) + ATG の前処置で、移植後 2 年の全生存率 96%、無病生存率 91%を達成し、高いキメリズムが確認されている。

ATG (7.5mg/kg) /BU (AUC 6 歳未満 65-70 mg/L × h, 6 歳以上 55-65 mg/L × h)/FLU (180 mg/m²)。

重症先天性好中球減少症 (SCN) (21 ページ) :

SCN では、15%~34%の頻度で骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病 (MDS/AML) を発症する。

移植前処置は MAC が多いが、MAC と RIC の間で移植成績に有意差はなかった。

国内では RIC の骨髄移植例が多い。

TBI 3-4 Gy/ATG/FLU (125mg/m²)CY (120-160 mg/kg)/L-PAM (90 mg/m²)、BU(AUC 45-65 mg/L × h) + FLU (180 mg/m²) + ATG。

CD40 ligand 欠損症 (24 ページ) :

臓器障害がない例では MAC (BU/CY) が用いられるが、臓器障害を伴う例では、BU(AUC 55-65 mg/L × h) + FLU (180 mg/m²) + ATG あるいは TBI(3Gy)/FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)を推奨する。

家族性血球貪食性リンパ組織球 (FHL) (28 ページ) :

MAC による移植は治療関連毒性のため治療成績が良くない。

FHL の予後は RIC による移植により 3 年生存率 90%以上と改善した。

混合キメラでも 20%以上のキメリズムがあれば HLH は再燃しないため、RIC レジメンが推奨される。

発症時に重度の肝炎、肝障害を呈する本疾患では、前処置として BU の投与は推奨されない。

また、多くの症例で乳児期に移植となるため、できるだけ TBI を避けることが望ましい。

そのため、FLU に加え、乳児であっても MEL を用いた RIC レジメンで行う。

HLH を抑制するため VP16 および、骨髄移植の場合は ATG の投与を行う。

我が国の臍帯血移植の報告では FLU + MEL ± TBI での RIC がほとんどである。

TBI 3Gy/ATG (5mg/kg)/VP-16 (300 mg/m²) / FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)。

X 連鎖リンパ増殖症候群 (XLP) (31 ページ) :

SAP をコードする SH2D1A 遺伝子あるいは XIAP 蛋白をコードする XIAP 遺伝子の異

常によっておこる。

特に MAC による移植、HLH を発症していた患者での成績が悪い。また、VOD と肺出血の頻度が高い。

よって、XLP では造血細胞移植は RIC による前処置を選択するべきであると考え。TBI 3Gy/ FLU (150 mg/m²)/L-PAM(140 mg/m²)が推奨される。

5) 造血細胞移植ガイドライン 先天性代謝異常症 (第 2 版) 2019 年 5 月 ³⁵⁾

先天性代謝異常症に対する同種造血幹細胞移植は、従来、BU と CY を中心とした MAC が主流であったが、近年、RIC による良好な成績は得られており選択肢として考慮の対象となる。

FLU (125 mg/m²)/MEL (180 mg/m²)/TBI 4Gy/±ATG (5 mg/kg)。

6) 造血細胞移植ガイドライン 遺伝性骨髄不全症候群 (第 2 版) 2018 年 12 月 ³⁶⁾

ファンコニ貧血 (FA) (3 ページ) :

FA では CY 等のアルキル化剤への高感受性のため、前処置に放射線胸腹部照射 (TAI) 500cGy と CY200 mg/kg を用いた前処置では移植関連死亡は 80%に及んだ。

FLU はわが国において 2000 年に製造承認されたが、FA 患者末梢血リンパ球を用いた in vitro の染色体脆弱性検査で、非 FA 患者と同程度の影響しか起こさないことが示され、FA においても RIC の key drug となった。

米国では Wagner らにより、78 例の HLA 一致を含む 98 例の FA 患者に対する非血縁移植において、FLU を含む前処置と含まない前処置との比較が行なわれた。

好中球の生着は、FLU を含む前処置と含まない前処置でそれぞれ 89%、69% (P=0.02)、血小板の生着も同様に 74%、23% (P<0.001) と FLU 群で優れており、3 年生存率も同様に 52%、13%と FLU 群で良好な成績が得られていた (P<0.001)。

以上より現在 FA に対して推奨される前処置は、FLU 25 mg/m²×6+CY 10 mg/kg×4+ATG 1.25 mg/kg×4±TLI/TAI 3Gy である。

7) 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血 (小児) (第 3 版) 2018 年 9 月 ³⁷⁾

III.移植前処置の選択

1.HLA 適合血縁者間移植

中等症からの移行など何らかの理由で免疫抑制療法後に HLA 適合血縁ドナーからの骨髄移植を行う場合は、低線量の TBI の追加や FLU+MEL の採用など前処置の強化が必要である。

WHO 分類における RCC 相当例においても前処置の強化が推奨される。

後天性造血不全症 (小児不応性血球減少症 RCC) : FLU 25 mg/m²×5+MEL 70 mg/m²×2+ATG 1.25 mg/kg×4×5±TBI 3Gy。

2. 代替ドナー (非血縁者および HLA1 抗原不適合血縁者) からの移植

本邦においても 2000 年代に入り FLU が導入され、日本小児 AA 治療研究会では、非血縁者間移植の前処置として FLU+減量 CY (750 mg/m²×4) +ATG (+低線量 TBI) を用いたレジメンが提案された。

FLU 導入により代替ドナーからの移植後生存率は大きく向上したが、一方でドナー型を含め二次性の造血不全を呈する患者の増加が問題となっている。

RCC および免疫抑制療法後の AA における骨髓細胞密度は初発時に比べ高く、このような症例に対しては骨髓抑制効果を強化した前処置が適すると考えられた。

日本小児 AA 治療研究会では RCC および移植前の骨髓細胞密度が低い AA 症例に対する移植前処置を見直し、FLU+MEL+ATG (+低線量 TBI) を推奨レジメンとしている。

移植前の骨髓細胞密度が低い典型的な AA 症例ではこれまで通り FLU 25 mg/m² × 5 + CY 750 mg/m² × 4 + ATG 1.25 mg/kg × 4 + TBI 3Gy が推奨される。

3. その他の代替ドナーからの移植

日本小児 AA 治療研究会では小児患者に対する臍帯血移植の前処置として FLU (125 mg/m²) +MEL (140 mg/m²) +TBI (3 Gy) を推奨している。

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

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

(TRUMP)の解析において、2017 年から 2019 年の 3 年間で、小児 316 症例、成人 1,127 症例に、フルダラビンが適応外使用されていた³⁸⁾。

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

「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」の項に記載のとおり、海外及び本邦における臨床試験では、成人及び小児を対象とした、ALL、再生不良性貧血及び非悪性疾患（先天性免疫不全症、遺伝性造血不全症候群、先天性代謝異常症）等に対するフルダラビンの同種造血幹細胞移植の前治療に対する有効性が示されている。国内外の文献報告間で患者背景、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違はあるものの、本剤が前治療薬の主要な薬剤の一つとして使用され、一定の有用性が評価されていると考えられる。フルダラビンの同種造血幹細胞移植の前治療は、欧米等 6 カ国では承認されていないもの

の、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、小児適応は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられる。以上から、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効性が期待できると考えられる。

(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

2008年5月に「急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫における同種造血幹細胞移植の前治療」の追加適応が承認され、15年以上の日本人の安全性情報が集積されている。また、既報の代表的な論文における有害事象の発現状況は「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」の項に記載のとおりであり、国内外における新たな安全性上の懸念は認められていない。

なお、国内外の臨床試験成績等で認められた主な有害事象は、現行の添付文書において副作用として注意喚起されている事象、または移植や併用薬等のその他の要因に関連して認められる事象であると考えられる。

成人と小児の安全性に関する比較については、文献情報等の限られた情報であり、小児科領域における移植対象疾患、併用薬剤および放射線との組み合わせ等、前治療レジメンに相違があり、比較には限界がある。しかしながら、小児においても本剤が前治療として使用されている実態があり、Company Core Data Sheet (CCDS) の変更も行われていないことから、小児に使用することによって注意すべき特有の有害事象は、現時点では認められていないと考えている。

以上より、適応疾患を問わず同種造血幹細胞移植の前治療に対して本剤を使用する際の安全性については、同種造血幹細胞移植に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の既承認の効能又は効果と同様の適切な安全対策が講じられる場合には、既知の安全性情報の範囲内で使用可能であると判断している。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

上記(1)及び(2)での有効性及び安全性の総合評価、日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、本邦及び海外臨床試験成績等から、本要望に関して公知申請を行うことは妥当と考える。

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

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容において、同種造血幹細胞移植の前治療 (MAC 及び RIC/NMA) としてのフルダラビンの投与が標準治療の一つとして推奨され

ていることから、疾患名を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」とすることが妥当と考える。

また、国内外の臨床試験等において同種造血幹細胞移植の前治療としての本剤の使用実態が確認できた疾患以外も含め、本剤の効能又は効果を、適応疾患を問わず、「同種造血幹細胞移植の前治療」と設定することを踏まえ、効能又は効果に関連する注意において以下の注意喚起を設定する予定である。

- 本剤の投与にあたっては、国内外の最新のガイドライン等を参考に、適応患者の選択を行うこと。

(2) 用法・用量について

日欧米等の診療ガイドライン及び教科書に記載されたフルダラビンリン酸エステルを用法・用量並びに本邦及び海外臨床試験における用法・用量を考慮すると、下記とすることが妥当と考える。

「フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30mg/m² (体表面積) を 6 日間連日点滴静注 (約 30 分) する。なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。」

また、国内外の臨床試験等において本剤は様々な抗悪性腫瘍剤等との併用が確認されており、特定の抗悪性腫瘍剤等との併用に限定せず本剤の用法及び用量を設定することを踏まえ、用法及び用量に関連する注意において以下の下線部の注意喚起を追加する予定である。

- 他の抗悪性腫瘍剤や全身放射線照射と併用すること。本剤と併用する他の抗悪性腫瘍剤等は、国内外の最新のガイドライン等を参考にした上で、選択すること。

(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

なし

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

なし

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

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

なし

(3) その他、製造販売後における留意点について

なし

10. 備考

なし

11. 参考文献一覧

- 1) 第 62 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 3 月 14 日）参考資料 1
- 2) Negrin RS. Preparative regimens for hematopoietic cell transplantation. In: Chao NJ, editor. UpToDate Sep 11, 2023. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/preparative-regimens-for-hematopoietic-cell-transplantation>
- 3) Page KM et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation to Treat Leukodystrophies: Clinical Practice Guidelines from the Hunter's Hope Leukodystrophy Care Network. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25: e363-74.
- 4) Bartelink IH, et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity Biol Blood Marrow Transplant, 20 (2014), pp. 345-53
- 5) Anna Sureda et al. Editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies. 8th ed. Cham (CH)2024. p. 125-34. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-031-44080-9>
- 6) Lankester AC et al. EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. Bone Marrow Transplant. 2021;56:2052-62.
- 7) Kalwak K et al. Comparable outcomes after busulfan- or treosulfan-based conditioning for allo-HSCT in children with ALL: results of FORUM. Blood Adv. 2025;9:741-51.
- 8) Sykora KW et al. Treosulfan vs busulfan conditioning for allogeneic bmt in children with nonmalignant disease: a randomized phase 2 trial. Bone Marrow Transplant. 2024;59:107-16.
- 9) Mohty M et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 2010;116:4439-43.
- 10) Mei M et al. Long-Term Outcomes of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant with Fludarabine and Melphalan Conditioning and Tacrolimus/Sirolimus as Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia. Biol Blood Marrow Transplant. 2020;26:1425-32.

- 11) Spyridonidis A et al. Reduced 8-Gray Compared to Standard 12-Gray Total Body Irradiation for Allogeneic Transplantation in First Remission Acute Lymphoblastic Leukemia: A Study of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. *Hemasphere*.2023;7:e812.
- 12) Srinivasan R et al. Overcoming graft rejection in heavily transfused and allo-immunised patients with bone marrow failure syndromes using fludarabine-based haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*.2006;133:305-14.
- 13) Maury S et al. Improved outcome of patients older than 30 years receiving HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anemia using fludarabine-based conditioning: a comparison with conventional conditioning regimen. *Haematologica*.2009;94:1312-5.
- 14) Lee SS et al. Reduced-Intensity Conditioning with Busulfan and Fludarabine for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Acute Lymphoblastic Leukemia. *Yonsei Med J*.2020;61:452-9.
- 15) Boztug H et al. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic HSCT in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Ann Hematol*.2015;94:297-306.
- 16) Nagler A et al. Low-intensity conditioning is sufficient to ensure engraftment in matched unrelated bone marrow transplantation. *Exp Hematol*.2001;29:362-70.
- 17) Resnick IB et al. Allogeneic stem cell transplantation for severe acquired aplastic anaemia using a fludarabine-based preparative regimen. *Br J Haematol*.2006;133:649-54.
- 18) Slatter MA et al. Treosulfan and Fludarabine Conditioning for Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Children with Primary Immunodeficiency: UK Experience. *Biol Blood Marrow Transplant*.2018;24:529-36.
- 19) Güngör T et al. Reduced-intensity conditioning and HLA-matched haemopoietic stem-cell transplantation in patients with chronic granulomatous disease: a prospective multicentre study. *Lancet*.2014;383:436-48.
- 20) Felber M, et al. Targeted busulfan-based reduced-intensity conditioning and HLA-matched HSCT cure hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Blood Adv*.2020;4:1998-2010.
- 21) Bartelink IH et al. Fludarabine and exposure-targeted busulfan compares favorably with busulfan/cyclophosphamide-based regimens in pediatric hematopoietic cell transplantation: maintaining efficacy with less toxicity. *Biol Blood Marrow Transplant*.2014;20:345-53.
- 22) Wagner JE et al. Unrelated donor bone marrow transplantation for the treatment of Fanconi anemia. *Blood*.2007;109:2256-62.
- 23) Tanaka J et al. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant*.2013;48:1389-94.

- 24) Kako S et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia with pre-transplant conditioning using fludarabine, reduced-dose cyclophosphamide, and low-dose thymoglobulin: A KSGCT prospective study. *Am J Hematol.*2020;95:251-7.
- 25) Osumi T et al. A prospective study of allogeneic transplantation from unrelated donors for chronic granulomatous disease with target busulfan-based reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2019;54:168-72.
- 26) Yabe H et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation from alternative donors with a conditioning regimen of low-dose irradiation, fludarabine and cyclophosphamide in Fanconi anaemia. *Br J Haematol.*2006;134:208-12.
- 27) Peric Z et al. Comparison of reduced-intensity conditioning regimens in patients with acute lymphoblastic leukemia >45 years undergoing allogeneic stem cell transplantation — a retrospective study by the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Bone Marrow Transplant.* 2020;55:1560-9.
- 28) Georges GE et al. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia. *Curr Opin Hematol.*2016;23:495-500.
- 29) Lum SH, et al. Conditioning Regimens for Hematopoietic Cell Transplantation in Primary Immunodeficiency. *Curr Allergy Asthma Rep.*2019;19:52.
- 30) Bensinger WI. High-dose Preparatory Regimens. In: Forman SJ et al., editors. *Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation*. 1: John Wiley & Sons; 2015. p. 223-31.
- 31) Susan M. Blaney et al. *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 8th Edition: Wolters Kluwer; 2021. p.362-84.
- 32) 寺倉精太郎. 大量化学療法のかえ方. In: 神田善伸, editor. *みんなに役立つ造血幹細胞移植の基礎と臨床*. 改訂 3 版 ed: 医薬ジャーナル社; 2016. p. 107-13
- 33) 山下卓也 et al. 造血細胞移植ガイドライン 移植前処置 (第 2 版) : 日本造血・免疫細胞療法学会; 2020 年 5 月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_01_zenshochi.pdf
- 34) 高田英俊 et al. 造血細胞移植ガイドライン 原発性免疫不全症: 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018 年 2 月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_08_pidj.pdf
- 35) 矢部普正 et al. 造血細胞移植ガイドライン 先天性代謝異常症 (第 2 版) : 日本造血・免疫細胞療法学会; 2019 年 5 月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_07_imd02.pdf
- 36) 矢部普正 et al. 造血細胞移植ガイドライン 遺伝性骨髓不全症候群 (第 2 版) : 日本造血・免疫細胞療法学会; 2018 年 12 月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from: https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_09_bonemarrowfailure02.pdf
- 37) 吉田奈央 et al. 造血細胞移植ガイドライン 再生不良性貧血 (小児) (第 3 版) : 日本

造血・免疫細胞療法学会; 2018 年 9 月. [Internet]. [cited 2025.3.27]. Available from:

https://www.jstct.or.jp/uploads/files/guideline/02_05_aa_ped03.pdf

- 38) 日本造血細胞移植データセンター. TRUMP フルダラビン 2017 から 2019 年の使用状況. 日本造血細胞移植データセンター; 2021.

第 62 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 3 月 14 日）資料 3（抄）

要望番号	IV-144	要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	フルダラビンリン酸エステル	
	会社名	サノフィ株式会社	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療	
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1 日量 30 mg/m ² （体表面積）を 6 日間連日点滴静注（約 30 分）する。 なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。	
「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 ア [特記事項] 同種造血幹細胞移植（以下、「allo-HSCT」）の前治療の対象には致死的な疾患が含まれることから、適応疾病の重篤性は「ア」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 ウ [特記事項] フルダラビンリン酸エステル（以下、「Flu」）は「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」を効能・効果として製造販売承認されているものの、既承認の疾患だけでなく、急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）等の他の造血器悪性腫瘍や、免疫疾患等の非悪性腫瘍に対しても、allo-HSCT の前治療として使用できるよう要望されている。 欧米等 6 カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、ALL 等を含む同種造血幹細胞移植の前治療としての Flu の投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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。したがって、「ウ」	

	に該当すると判断した。
備 考	<p>本要望では、成人及び小児についてそれぞれ要望書が提出されていることから、要望番号IV-145と併せて検討を行った。</p> <p>国内診療ガイドラインにおいて様々な疾患に対してallo-HSCTの前治療としてのFlu投与に言及されていることから、疾患ごとの用法・用量等について、国内開発企業において、国内外の情報を整理した上で、今後の開発方針等について検討する必要があると考えられる。</p>

要望番号	IV-145	要望者名	一般社団法人 日本造血・免疫細胞療法学会
要望された医薬品	一般名	フルダラビンリン酸エステル	
	会社名	サノフィ株式会社	
要望内容	効能・効果	同種造血幹細胞移植の前治療	
	用法・用量	フルダラビンリン酸エステルとして、1日量 30 mg/m ² （体表面積）を6日間連日点滴静注（約30分）する。 なお、患者の状態により、投与量及び投与日数は適宜減ずる。	
「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		<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性 ア</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>同種造血幹細胞移植（以下、「allo-HSCT」）の前治療の対象には致死的な疾患が含まれることから、適応疾病の重篤性は「ア」に該当すると判断した。</p>	
		<p>(2) 医療上の有用性についての該当性 ウ</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>フルダラビンリン酸エステルは「下記疾患における同種造血幹細胞移植の前治療：急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫」を効能・効果として製造販売承認されているものの、既承認の疾患だけでなく、急性リンパ性白血病（以下、「ALL」）等の他の造血器悪性腫瘍や、免疫疾患等の非悪性腫瘍に対しても、allo-HSCT の前治療として使用できるよう要望されている。</p> <p>欧米等6カ国では承認されていないものの、欧米等の診療ガイドライン及び教科書の記載内容、海外臨床試験成績等から、ALL 等を含む同種造血幹細胞移植の前治療としてのフルダラビンリン酸エステルの投与は、欧米等において標準的治療に位置付けられていると考えられており、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。したがって、「ウ」に該当すると判断した。</p>	

<p>備 考</p>	<p>本要望では、成人及び小児についてそれぞれ要望書が提出されていることから、要望番号IV-144と併せて検討を行った。 国内診療ガイドラインにおいて様々な疾患に対してallo-HSCTの前治療としてのFlu投与に言及されていることから、疾患ごとの用法・用量等について、国内開発企業において、国内外の情報を整理した上で、今後の開発方針等について検討する必要があると考えられる。</p>
----------------	--

「特定用途医薬品に係る基準」への該当性に関する 専門作業班（WG）の評価

<小児 WG>

目 次

<小児分野>

【特定用途医薬品の基準に該当すると考えられた品目】

プロプラノロール塩酸塩（要望番号；2024-T001） 1

要望番号	2024-T001	要望・提案者名	太陽ファルマ株式会社
要望・提案された 医薬品	一 般 名	プロプラノロール塩酸塩	
	会 社 名	太陽ファルマ株式会社	
要 望 内 容	効能・効果	<p>○期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防</p> <p>○右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制</p>	
	用法・用量	<p>〈期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合〉</p> <p>通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1日 3～4 回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日 4 mg/kg まで増量することができるが、1日投与量として 90 mg を超えないこと。</p> <p>〈右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制に使用する場合〉</p> <p>通常、乳幼児にはプロプラノロール塩酸塩として1日 0.5～2 mg/kg を、低用量から開始し、1日 3～4 回に分割経口投与する。なお、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日 4 mg/kg まで増量することができる。</p>	
「特定用途医薬品」への該当性に関するWGの評価		<p>(1) 対象とする用途に用いるために必要な開発の該当性 ア②</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本開発の目的は、プロプラノロール塩酸塩（以下、「本薬」）の小児及び乳幼児に係る既承認効能・効果及び用法・用量について、小児及び乳幼児への投与に適した剤形の 0.5 mg 錠を追加することである。以上より、指定要件ア②に該当する。</p> <p>(2) 対象とする用途の需要が著しく充足していないことの該当性 イ②</p> <p>〔特記事項〕</p> <p>本薬は、小児の「期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、</p>	

	<p>発作性心房細動の予防」及び乳幼児の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」の適応を有する。しかしながら、当該適応を有する製剤は 10 mg 錠の 1 規格のみであり、一部の小児及び乳幼児では、体重に応じた適切な用量を投与できない又は錠剤の内服が困難といった理由から、錠剤の粉砕が必要である。したがって、年齢、体重によらず小児及び乳幼児で投与が可能、かつ有効性及び安全性が担保された製剤の開発が必要とされている。以上より、指定要件イ②に該当する。</p> <p>(3) 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有することの該当性 ウ①及び②</p> <p>〔特記事項〕</p> <p><u>指定要件ウ①について</u></p> <p>小児の「期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防」の適応について、不整脈は心行動態の異常を引き起こし得ること、小児期の心臓突然死の要因の 1 つであること（心臓突然死の予知と予防法のガイドライン（2010 年改訂版））等を踏まえると、重篤な疾患である。また、乳幼児の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」の適応について、右心室流出路狭窄により高度の低酸素発作が生じた場合、適切な処置を行わないと意識障害や全身痙攣を引き起こし死亡に至る場合があることから、重篤な疾患である。以上より、指定要件ウ①に該当する。</p> <p><u>指定要件ウ②について</u></p> <p>本薬は、小児の「期外収縮（上室性、心室性）、発作性頻拍の予防、頻拍性心房細動（徐脈効果）、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防」及び乳幼児の「右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制」の適応を有し、国内の治療ガイドライン（小児不整脈の診断・治療ガイドライン（2010 年改訂版）、小児心不全薬物治療ガイドライン（平成 27 年改訂版））でもこれらの患者に対する標準的な治療薬として挙げられている。以上より、指定要件ウ②に該当する。</p>
備 考	

企業から提出された開発工程表について

開発工程表の提出状況について

- 現在開発を実施しているすべての開発要請先の企業より、2025 年 11 月 7 日時点の状況を踏まえた開発工程表が提出された（第Ⅰ回要望分開発要請 183 件^{※1}、第Ⅱ回要望分開発要請 94 件、第Ⅲ回要望分開発要請 48 件及び第Ⅳ回要望分開発要請 111 件）。
- ※1 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第 34 回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととしたペグアスパラガーゼを含む。
- 提出された開発工程表の現状については、資料 7-3「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅰ回要望)」、資料 7-4「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)」、資料 7-5「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)」及び資料 7-6「企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)」を参照のこと。

開発工程表の評価基準について

- 開発要請を受けた企業が適切な開発計画を立てているか又は開発計画に従って適切に開発を行っているか評価を行う。
- 承認済みの医薬品については、その旨報告を行い、以降の評価を行わない。
- 「新薬創出・適応外薬解消等促進加算」の条件として、開発要請を受けた品目について「半年以内の公知申請」または「一年以内の治験の着手」を求めていることから、以下の基準に基づいて、各開発計画又は実際の開発の状況について評価を行う。

開発工程表の評価基準等

（１）第Ⅰ回要望分開発要請品目（開発要請時：2010 年 5 月、2010 年 12 月、2011 年 5 月、2018 年 3 月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内に WG の結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性について WG の結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から 1 年以内に治験計画届を提出したものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から 1 年以内に承認申請したものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(2) 第Ⅱ回要望分開発要請品目（開発要請時：2012年4月、2013年1月、2013年7月、2014年11月、2017年3月、2022年1月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

(3) 第Ⅲ回要望分開発要請品目（開発要請時：2014年8月、2014年11月、2015年5月、2015年8月、2015年11月、2016年2月、2016年6月、2016年8月、2016年11月、2017年3月、2017年8月、2018年3月、2018年8月、2022年1月、2022年9月、2023年9月、2024年10月）

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたもの及び公知申請予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別

に評価を行う。

(4) 第Ⅳ回要望分開発要請品目(開発要請時:2016年8月、2017年6月、2017年8月、2018年1月、2018年3月、2018年8月、2018年11月、2019年2月、2019年6月、2019年9月、2020年3月、2020年6月、2020年10月、2021年1月、2021年4月、2021年7月、2021年8月、2021年9月、2021年10月、2022年1月、2022年3月、2022年6月、2022年9月、2023年1月、2023年6月、2023年9月、2024年4月、2024年7月、2024年10、11月、2025年2月、2025年4月、2025年5月)

- ①. 開発要請時に既に承認申請済みのもの及び治験計画届提出済みのものについては、企業が開発要請を受けた未承認薬・適応外薬の開発を適切に行ったものと評価する。ただし、治験計画届提出済みのものについては、開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ②. 開発要請から半年以内にWGの結論により公知申請が可能とされたものについては、開発を適切に行ったものと評価する。
- ③. 公知申請予定のもので、使用実態調査が必要とされたもの等、特段の事情がある場合は、その事情、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。なお、公知申請の該当性についてWGの結論が出ていないものについては、今回は評価を行わない。
- ④. 開発要請から1年以内に治験計画届を提出したもの又は治験計画届提出予定としたものについては、開発を適切に行ったものと評価し、さらに治験計画届提出以降は開発計画に従って適切に開発を行っているか定期的に評価を行う。
- ⑤. 公知申請には該当しないが、治験を実施せず、既存データを用いて承認申請をする場合は、④に準じ、開発要請から1年以内に承認申請したもの又は申請予定としたものについて、開発を適切に行ったものと評価する。
- ⑥. その他については、開発計画ごとの個別の事情や、行政側持ち時間等を考慮して個別に評価を行う。

企業から提出された開発工程表における進捗について

(2025 年 11 月 7 日時点)

資料 7－3 から 7－6 について、前回会議からの進捗は以下のとおり。

1. 開発要請の件数

前回会議からの進捗なし。

2. 開発工程表における進捗

前回会議からの進捗は以下のとおり。

(1) 第Ⅰ回要望

前回資料からの変更なし。

(2) 第Ⅱ回要望

承認申請済み品目が、1 件増え、86 件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
Ⅱ-5	PDR ファーマ	3-ヨードベンジル グアニジン (^{131}I)	ライアット MIBG-I131 静注	MIBG 集積陽性の神経芽腫	承認申請済み→承認済み (2025 年 9 月)

(3) 第Ⅲ回要望

前回資料からの変更なし。

(4) 第Ⅳ回要望

承認済み品目が、3件増え、65件

承認申請済み品目が、5件増え、10件

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	進捗内容
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	フジケノン粒状錠 125	脳腱黄色腫症	承認申請済み→承認済み (2025年9月)
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	ドルミカムシロップ 2mg/mL	麻酔前投薬	承認申請済み→承認済み (2025年9月)
IVS-27	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	難治性のネフローゼ症候群（頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合）に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	承認申請済み→承認済み (2025年9月)
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	治験届提出済み →承認申請済み (2025年9月)
IVS-21	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用 25mg	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察（赤外線照射時の蛍光測定による）	公知申請予定 →承認申請済み (2025年8月)
IV-117	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用 25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	公知申請予定 →承認申請済み (2025年8月)
IV-118	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用 25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	公知申請予定 →承認申請済み (2025年8月)
IV-179	ノバルティスファーマ	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠 0.5mg, 同錠 2mg	がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巣癌	公知申請予定 →承認申請済み (2025年9月)

資料7－3

企業から提出された開発工程表の概要等(第 I 回要望)(2025年11月7日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位: 件)

	第1回開発要請分 ^{※1} (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 ^{※2} (2018年3月)	計
承認済み	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0
公知申請予定	0	0	0	0	0
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	0	0
合計	104	72	5	2	183

※1 要望番号176(デキサメタゾン)については2010年10月に開発要請

※2 本検討会議以前のスキームにおいて開発が必要と判断され、第34回検討会議において、本検討会議のスキームに則って開発要請を行うこととされたペグアスパラガーゼを含む。

開発要請取り下げ	3	3	0	0	6
----------	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
承認済み	104	72	5	2	183
承認申請済み	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

(単位: 件)

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

(単位:件)

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
0	0	0	0	0

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2010年5月)	第2回開発要請分 (2010年12月)	第3回開発要請分 (2011年5月)	第4回開発要請分 (2018年3月)	計
3	3	0	0	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(183件)

<第1回開発要請分(104件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
350	セルジーン	レナリドミド	レブラミドカプセル	5番染色体長腕部欠失を伴う骨髄異形成症候群	2010年8月	
27	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン錠	生命に危険のある下記の再発性不整脈で他の抗不整脈薬が無効か、又は使用できない場合 心不全(低心機能)又は肥大型心筋症に伴う心房細動	2010年9月	
202	大塚製薬	トルバブタン	サムスカ錠	ループ利尿薬等の他の利尿薬で効果不十分な心不全における体液貯留	2010年10月	
269	ファイザー	プレガバリン	リリカカプセル	末梢性神経障害性疼痛	2010年10月	
190	サノフィ	ドセタキセル	タキソテル点滴静注用	頭頸部癌、乳癌、非小細胞肺癌、胃癌、卵巣癌、食道癌、子宮体癌の用法用量の1回最高用量を75mg/m ² へ増大	2010年11月	
15	日本新薬	アザシチジン	ビダーザ注射用	骨髄異形成症候群	2011年1月	
96	ヤンセンファーマ	ガランタミン臭化水素酸塩	レミニール錠	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
319	第一三共	メマンチン塩酸塩	メマリー錠	中等度及び高度アルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年1月	
95	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2011年2月	○
122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
137	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
138	塩野義製薬	シクロホスファミド経口剤・静注剤	エンドキサン錠、注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年2月	○
140	塩野義製薬	シクロホスファミド静注剤	注射用エンドキサン	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年2月	○
212	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2011年2月	○
357	エーザイ	ワルファリンカリウム	ワーファリン錠	小児における維持投与量(mg/kg/日)の目安を以下に示す。 12カ月未満:0.16mg/kg/日 1歳以上15歳未満:0.04~0.10mg/kg/日 (下線部追加)	2011年2月	○
77 a	大塚製薬	レボカルニチン塩化物	エルカルチン錠	カルニチン欠乏症	2011年3月	○
255	日本化薬	ビンブラスチン硫酸塩	エクザール注射用	下記疾患の自覚的並びに他覚的症状の緩解 ランゲルハンス細胞組織球症	2011年3月	○
238	アボットジャパン	パンクレリパーゼ	リパクレオン顆粒、リパクレオンカプセル	膵外分泌機能不全における膵消化酵素の補充	2011年4月	
341	ノバルティス ファーマ	リバスチグミン	イクセロンパッチ	軽度及び中等度のアルツハイマー型認知症における認知症症状の進行抑制	2011年4月	
2	富士フイルムRIファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(123I)注射液	ミオMIBG-I 123注射液	腫瘍シンチグラフィによる下記疾患の診断 褐色細胞腫	2011年5月	○
16	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
16	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性エリテマトーデス	2011年5月	○
17	グラクソ・スミスクライン	アザチオプリン	イムラン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○
17	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、大動脈炎症候群等)	2011年5月	○

60	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
60	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
244	田辺三菱製薬	ピソプロロールフマル酸塩	メインテート錠	次の状態で、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又は アンジオテンシンII受容体拮抗薬、利尿薬、ジギタリス 製剤等の基礎治療を受けている患者 虚血性心疾患又は拡張型心筋症に基づく慢性心不全	2011年5月	○
282	エーザイ	ベラパミル塩酸塩	ワソラン静注、ワソラン錠	頻脈性不整脈(発作性上室性頻拍、心房細動・粗動) の小児用法・用量の追加	2011年5月	○
304	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸 エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	ネフローゼ症候群	2011年5月	○
342	サンド	リファンピシン	リファンピシカプセル「サ ンド」	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
342	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症	2011年5月	○
343	武田薬品工業	リュープロレリン酢酸塩	リュープリン注射用	通常、4週に1回リュープロレリン酢酸塩として30 μ g/kgを皮下に投与する。 <u>なお、症状に応じて180 μ g/kgまで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年5月	○
363	日本血液製剤機構	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗D人免疫グロブリン筋注用 1000倍「日本血液製剤機構」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けて いない女性に対し、以下の場合に投与することにより、 D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中 の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は 腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
363	日本製薬	乾燥抗D(Rho)人免疫グロブリン	抗Dグロブリン筋注用1000倍 「ニチャク」	D(Rho)陰性で以前にD(Rho)因子で感作を受けて いない女性に対し、以下の場合に投与することにより、 D(Rho)因子による感作を抑制する。 ・流産後、人工妊娠中絶後、異所性妊娠後、妊娠中 の検査・処置後(羊水穿刺、胎位外回転術等)又は 腹部打撲後等のD(Rho)感作の可能性がある場合 ・妊娠28週前後	2011年5月	○
69	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	注射用ノボセブン ノボセブンHI静注用	血小板に対する同種抗体を保有し、血小板輸血不 応状態が過去又は現在みられるグラントマン血小板 無力症患者の出血傾向の抑制	2011年6月	○
231	協和発酵キリン	バルプロ酸ナトリウム	デパケン錠、デパケン R錠、 デパケン細粒、デパケンシ ロップ	片頭痛発作の発症抑制	2011年6月	○
76	中外製薬	エルロチニブ塩酸塩	タルセバ錠	治癒切除不能な膵癌	2011年7月	
89	ファイザー	ガバペンチン	ガバペン錠	通常、成人及び13歳以上の小児にはガバペンチンと して初日1日量600 mg、2日目1日量1200 mgをそれ ぞれ3回に分割経口投与する。3日目以降は、維持 量として1日量1200 mg～1800 mgを3回に分割経口 投与する。なお、症状により適宜増減するが、1日最 高投与量は2400 mgまでとする。 <u>通常、3～12歳の幼 児及び小児にはガバペンチンとして初日1日量10 mg/kg、2日目1日量20 mg/kgをそれぞれ3回に分 割経口投与する。3日目以降は維持量として、3～4 歳の幼児には1日量40 mg/kg、5～12歳の幼児及び 小児には1日量25～35 mg/kgを3回に分割経口投 与する。症状により適宜増減するが、1日最高投与 量は50 mg/kgまでとする。なお、いずれの時期にお ける投与量について、成人及び13歳以上の小児で の投与量を超えないこととする。</u> (下線部追加)	2011年7月	
286	ノーベルファーマ	ホスフェニトインナトリウム水 和物	ホストイン静注	・てんかん重積状態 ・脳外科手術又は意識障害(頭部外傷後等)のてん かん発作の発現抑制 ・フェニトインの経口投与しているてんかん患者にお ける一時的な代替療法	2011年7月	

291	MSD	ポリノスタット	ゾリンザカプセル	皮膚T細胞リンパ腫	2011年7月	
11	日本メジフィジックス	ペンテト酸カルシウム三ナトリウム	ジトリペンタートカル静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
13	日本メジフィジックス	ペンテト酸亜鉛三ナトリウム	アエントリペンタート静注	超ウラン元素(プルトニウム、アメリシウム、キュリウム)による体内汚染の軽減	2011年7月	
266	アストラゼネカ	フルベストラント	フェソロデックス筋注用	閉経後乳癌	2011年9月	
278	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン点滴静注用	手術不能又は再発乳癌	2011年9月	
87	ノバルティス ファーマ	カナキヌマブ	イラリス皮下注用	以下のクリオピリン関連周期性症候群 ・家族性寒冷自己炎症症候群 ・マックル・ウェルズ症候群 ・新生児期発症多臓器系炎症性疾患	2011年9月	
264.2	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカンカプセル、ジフルカン静注液	小児の用法・用量の追加 小児用懸濁剤の剤形追加	2011年11月	○
20	グラクソ・スミスクライン	アトバコン	サムチレール内用懸濁液	ニューモシスチス肺炎、ニューモシスチス肺炎の発生抑制	2012年1月	
55	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	脳神経外科手術時における脳血管の造影(赤外線照射時の蛍光測定による)	2012年2月	○
201	中外製薬	ドルナーゼ アルファ	プルモザイル	嚢胞性線維症における肺機能の改善	2012年3月	
293 a	アクテリオンファーマシューティカルズジャパン	ミグルスタット	ブレーザカプセル	ニーマン・ピック病C型	2012年3月	
315	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤、経腔剤	フラジール内服錠 フラジール腔錠	〈適応菌種〉本剤に感性のガードネラ・バジナリス、バクテロイデス・フラジリス、プレボテラ・ビビア、ペプトストレプトコッカス属、モビルンカス属 〈適応症〉細菌性腔症	2012年3月	○
132	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル	らい性結節性紅斑	2012年5月	
246	ジェンザイム・ジャパン	ヒトチロトロピンアルファ(遺伝子組換え)	タイロゲン筋注用	分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射性ヨウ素によるアブレーションの補助	2012年5月	
318	サンノーバ	メナテレノン	ケイツー・シロップ	新生児・乳児ビタミンK欠乏性出血症の予防	2012年5月	○
33	ファイザー	アムロジピン ベシル酸塩	ノルバスク錠 ノルバスクOD錠	小児への投与 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
33	大日本住友製薬	アムロジピン ベシル酸塩	アムロジン錠、アムロジンOD錠	小児の場合 ・高血圧症 通常、6歳以上の小児には、アムロジピンとして2.5mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。	2012年6月	○
64	MSD	マレイン酸エナラプリル	レニベース錠	高血圧症： 通常、成人に対しエナラプリルマレイン酸塩として5～10mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。但し、腎性・腎血管性高血圧症又は悪性高血圧の患者では2.5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、生後1ヵ月以上の小児には、エナラプリルマレイン酸塩として0.08mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
331	アストラゼネカ	リシノプリル	ゼストリル錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○
331	塩野義製薬	リシノプリル	ロンゲス錠	高血圧症 通常、成人にはリシノプリル(無水物)として10～20mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。ただし、重症高血圧症又は腎障害を伴う高血圧症の患者では5mgから投与を開始することが望ましい。 <u>通常、6歳以上の小児には、リシノプリル(無水物)として、0.07mg/kgを1日1回経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。</u> (下線部追加)	2012年6月	○

23	日本イーライリリー	アトモキセチン	ストラテラカプセル	注意欠陥／多動性障害(AD/HD) 18歳以上の患者 通常、18歳以上の患者には、アトモキセチンとして1日40mgより開始し、その後1日80mgまで増量した後、1日80～120mgで維持する。 ただし、1日80mgまでの増量は1週間以上、その後の増量は2週間以上の間隔をあけて行うこととし、いずれの投与量においても1日1回又は1日2回に分けて経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1日量は120mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年8月	
230	ノバルティス ファーマ	バルサルタン	ディオバン錠	高血圧症 通常、6歳以上の小児には、バルサルタンとして、重35kg未満の場合、20mgを、体重35kg以上の場合、40mgを1日1回経口投与する。なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。ただし、1日最高用量は、体重35kg未満の場合、40mgとする。 (下線部追加)	2012年8月	○
313	塩野義製薬	メロニダゾール内服剤	フラジール内服錠	2. 嫌気性菌感染症 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のペプトストレプトコッカス属、バクテロイデス属、プレボテラ属、ボルフィロモナス属、フソバクテリウム属、クロストリジウム属、ユーバクテリウム属 ＜適応症＞ 深在性皮膚感染症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、骨髄炎、肺炎、肺膿瘍、骨盤内炎症性疾患、腹膜炎、腹腔内膿瘍、肝膿瘍、脳膿瘍 3. 感染性腸炎 ＜適応菌種＞ 本剤に感性のクロストリジウム・ディフィシル ＜適応症＞ 感染性腸炎（偽膜性大腸炎を含む） 6. アメーバ赤痢 7. ランブル鞭毛虫感染症 (下線部追加)	2012年8月	○
104	ノーベルファーマ	カルムスチン脳内留置用製剤	ギリアデル	悪性神経腫	2012年9月	
156	Meiji Seikaファルマ	スチリペントール	ディアコミット	クロバザム及びバルプロ酸ナトリウムで十分な効果が認められないDravet症候群患者における間代発作又は強直間代発作に対するクロバザム及びバルプロ酸ナトリウムとの併用療法	2012年9月	
195	ノバルティス ファーマ	トブラマイシン	トービー吸入液	嚢胞性線維症における緑膿菌による呼吸器感染に伴う症状改善 吸入用製剤の剤形追加	2012年9月	
9	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	眼瞼痙攣、片側顔面痙攣、痙攣性斜頸、上肢痙攣、下肢痙攣、2歳以上の小児脳性麻痺患者における下肢痙攣に伴う尖足、重度の原発性腋窩多汗症 (下線部追加)	2012年11月	
77	b 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン内用液	液剤の剤形追加	2012年12月	
77	c 大塚製薬	レボカルニチン	エルカルチン静注	静注用製剤の剤形追加	2012年12月	
180	フェリング・ファーマ	デスモプレシン酢酸塩経口剤	ミニリンメルトOD錠	経口剤の剤形追加	2012年12月	
348	a ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	原発性低リン血症性くる病	2012年12月	
159	a メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (局所進行頭頸部扁平上皮癌に対する放射線療法との併用)	2012年12月	
159	b メルクセローノ	セツキシマブ	アービタックス注射液	頭頸部癌 (再発・転移性頭頸部扁平上皮癌に対する白金製剤を含む化学療法との併用)	2012年12月	
348	b ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	ファンconi症候群	2012年12月	
348	c ゼリア新薬工業	経口リン酸塩製剤	ホスリボン配合顆粒	低リン血症	2012年12月	
273	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	片頭痛における頭痛発作の予防	2013年2月	○
5	ノーベルファーマ	アミノレプリン酸塩酸塩	アラベル内用剤	悪性神経腫の腫瘍摘出術中における腫瘍組織の可視化	2013年3月	
6	日本新薬	アカンプロサートカルシウム	レグテクト錠	アルコール依存症患者における断酒維持の補助	2013年3月	
349	エーザイ	ルフィナミド	イノベロン錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないレノックス・ガストー症候群(4歳以上)における強直発作及び脱力発作に対する抗てんかん薬との併用療法	2013年3月	

199	日本新薬	トラマドール塩酸塩	トラマールカプセル	非オピオイド鎮痛剤で治療困難な下記疾患における 鎮痛 疼痛を伴う各種癌 慢性疼痛 (下線部追加)	2013年6月	
352 a	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠 イーケプラドライシロップ	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法(4歳児以上の 小児への適応追加))	錠 2013年5月 DS 2013年6月	
12	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーター シンチグラフィー ・パーキンソン症候群	2013年9月	
171	ノーベルファーマ	タルク	ユニタルク	悪性胸水の再貯留抑制	2013年9月	
372	CSLベーリング	人免疫グロブリンG	ハイゼントラ皮下注	無ガンマグロブリン血症又は低ガンマグロブリン血 症	2013年9月	
193	協和発酵キリン	トピラマート	トピナ錠	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法(2-16歳の小児 における部分発作に対する用法・用量の追加)	2013年11月	
176	日医工	デキサメタゾン	デカドロン錠	抗悪性腫瘍剤(シスプラチンなど)投与に伴う消化器 症状(悪心、嘔吐) (4mg剤の剤形追加)	2014年2月	
94	日本ベーリンガー・インゲルハ イム	カフェインクエン酸塩	レスピア静注・経口液	早産・低出生体重児における原発性無呼吸(未熟児 無呼吸発作)	2014年3月	
203	持田製薬	トレプロスチニル	トレプロスト注射液	肺動脈性肺高血圧(WHO機能分類クラス II、III及び IV)	2014年3月	
205	バイオジェン・アイデック・ジャ パン	ナタリズマブ	タイサブリ点滴静注	多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行 抑制	2014年3月	
374	サノフィ	4価髄膜炎菌ワクチン(ジフテ リアトキソイド結合体)	メナクトラ筋注	髄膜炎菌(血清型A、C、Y及びW-135)による侵 襲性髄膜炎菌感染症の予防	2014年7月	
142	マイラン製薬	システアミン酒石酸塩	ニシスタゴンカプセル	腎性シスチン症	2014年7月	
289	ファイザー	ポリコナゾール	ブイフェンド静注用、ブイフェ ンド錠	＜小児用法・用量の追加＞ **小児(2歳以上12歳未満及び12歳以上で体重50kg 未満) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、 ポリコナゾールとして1回9mg/kgを1日2回食間に経 口投与する。なお、効果不十分の場合には1mg/kg ずつ増量し、忍容性が不十分の場合には1mg/kgず つ減量する(最大投与量として350mgを用いた場合 は50mgずつ減量する)。 ただし、1回350mg1日2回を上限とする。 **小児(12歳以上で体重50kg以上) ポリコナゾール注射剤による治療を行った後、通常、 ポリコナゾールとして1回200mgを1日2回食間に経口 投与する。なお、効果不十分の場合には1回300mg1 日2回まで増量できる。 ＜剤形の追加＞ ブイフェンドドライシロップ2800mg	2014年9月	
26	シャイアー	アナグレリド塩酸塩	アグリリンカプセル	本態性血小板血症	2014年9月	
157	ノーベルファーマ	ストレプトゾシン	ザノサー点滴静注用	膵・消化管神経内分泌腫瘍	2014年9月	
53	MSD	ペグインターフェロンα-2b	ペグイントロン	悪性黒色腫における術後補助療法	2015年5月	
292	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド	マントル細胞リンパ腫	2015年6月	
50	バイエル薬品	イロprost	ベンティビス吸入液	成人における肺動脈性肺高血圧症(NYHA機能分類 Ⅲ又はⅣ)	2015年9月	
105	テバ・ファーマスーティカル (武田薬品工業が承認取得)	グラチラマー酢酸塩	コパキソン皮下注	多発性硬化症の再発予防	2015年9月	
51	マリンクロットジャパン(富士 フィルムRIファーマが承認取 得)	インジウム(111In)ペンテトレ オチド	オクトレオスキャン	シンチグラフィによるソマトスタチン受容体を有する 原発性及び転移性の神経内分泌腫瘍の診断	2015年9月	
352 b	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	6歳以上の特発性全般てんかん患者における強直 間代発作に対する併用療法	2016年2月	
81	ノバルティス ファーマ(ノーベ ルファーマが承認取得)	オクスカルバゼピン	オクノベル錠 オクノベル懸濁液	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められない小 児の部分発作の併用療法	2016年7月	
70	ファイザー	エプレレノン	セララ錠	慢性心不全	2016年12月	
200	日本臓器製薬	トラマドール塩酸塩	ツートラム錠50mg、 ツートラム錠100mg、 ツートラム錠150mg	経口徐放剤の剤形追加 慢性疼痛の効能追加	2020年9月	

182	エーザイ	デニロイキン ジフチトクス(遺伝子組換え)(JAN) denileukin diftitox (INN)	レミトロ点滴静注用300μg	再発又は難治性の末梢性T細胞リンパ腫 再発又は難治性の皮膚T細胞性リンパ腫	2021年3月	
173	サノフィ	精製Vi多糖体腸チフスワクチン	タイフィム ブイアイ注シリンジ	腸チフスの予防	2024年6月	

<第2回開発要請分(72件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
126	ジェンザイム・ジャパン	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	腎移植後の急性拒絶反応の治療	2011年4月	
285	アストラゼネカ	ホスカルネットナトリウム	点滴静注用ホスカビル注	造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症	2011年5月	
139	塩野義製薬	シクロホスファミド	エンドキサン錠	ネフローゼ症候群(副腎皮質ホルモン剤による適切な治療を行っても十分な効果がみられない場合に限る。)	2011年9月	○
250	日本血液製剤機構	ヒト免疫グロブリン	献血ヴェノグロブリンIH5%静注	全身型重症筋無力症(ステロイド剤又はステロイド剤以外の免疫抑制剤が十分に奏効しない場合に限る)	2011年9月	
295	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル	腎移植における拒絶反応の抑制に対する小児用法・用量の追加	2011年9月	○
196	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌における術前補助化学療法	2011年11月	○
197	中外製薬	トラスツズマブ(遺伝子組換え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌について、3週間1回投与の用法・用量の追加	2011年11月	○
82	ノバルティス ファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチンLAR筋注用	消化管神経内分泌腫瘍	2011年11月	○
301	ノバルティス ファーマ	メチラポン	メトピロンカプセル	クッシング症候群	2011年11月	○
264.1	ファイザー	フルコナゾール	ジフルカン静注液、ジフルカンカプセル	造血幹細胞移植患者における深在性真菌症の予防	2011年11月	○
100	ブリストル・マイヤーズ	カルボプラチン	パラプラチン注射液	乳癌	2011年11月	○
107	中外製薬	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル錠 カイトリル細粒 カイトリル注 カイトリル点滴静注バッグ	放射線照射に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2011年12月	○
161	サノフィ	セフォタキシムナトリウム	クラフォラン注射用	通常小児には、セフォタキシムとして1日50～100mg(力価)／kg を3～4回に分けて静脈内に注射する。 なお、難治性又は重症感染症には症状に応じて、1日量を成人では4g(力価)まで増量し、2～4回に分割投与する。また小児では150mg(力価)／kg まで増量し、3～4回に分割投与する。 <u>なお、小児の化膿性髄膜炎では300mg(力価)／kg まで増量できる。</u> (下線部追加)	2011年12月	○
34	アステラス製薬	アモキシシリン	サワシリン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)／kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)／kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○
34	協和発酵キリン	アモキシシリン	パセトシン細粒	小児：アモキシシリン水和物として、通常1日20～40mg(力価)／kgを3～4回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減するが、 <u>1日量として最大90mg(力価)／kgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年2月	○
47	ノバルティス ファーマ	イマチニブメシル酸	グリベック錠	FIP1L1-PDGFRα陽性の下記疾患 好酸球増多症候群、慢性好酸球性白血病	2012年2月	○
62	日本化薬	エトポシド	ラストットSカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
62	ブリストル・マイヤーズ	エトポシド	ベプシドカプセル	がん化学療法後に増悪した卵巣癌	2012年2月	○
143	ブリストル・マイヤーズ	シスプラチン	ブリプラチン注	胆道癌	2012年2月	○
143	日本化薬	シスプラチン	ランダ注	胆道癌	2012年2月	○
276	Meiji Seikaファルマ	ベンジルペニシリンカリウム	注射用ペニシリンGカリウム	<適応菌種>梅毒トレポネーマ <適応症>梅毒	2012年2月	○
46	塩野義製薬	イホスファミド	注射用イホマイド	悪性リンパ腫	2012年3月	○

218	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	血管肉腫	2012年3月	○
219	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する食道癌	2012年3月	○
220	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は遠隔転移を有する頭頸部癌	2012年3月	○
221	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	進行又は再発の子宮頸癌	2012年3月	○
222	ブリストル・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	卵巣癌の週1回投与の用法・用量の追加	2012年3月	○
43	Meiji Seikaファルマ	アンピシリンナトリウム	ビクシリン注射用	小児 アンピシリンとして、通常、小児には1日100～200mg(力価)/kgを3～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。なお、症状・病態に応じて適宜増量とするが、投与量の上限は1日400mg(力価)/kgまでとする。 新生児 アンピシリンとして、通常、新生児には1日50～200mg(力価)/kgを2～4回に分けて日局生理食塩液又は日局ブドウ糖注射液に溶解し静脈内注射し、点滴静注による場合は、輸液に溶解して用いる。	2012年5月	○
112 b	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	経皮的冠動脈形成術(PCI)が適用される下記の虚血性心疾患 急性冠症候群(不安定狭心症、非ST上昇心筋梗塞、 <u>ST上昇心筋梗塞</u>) (下線部追加)	2012年8月	
125	中外製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクトラミン錠、バクトラミン配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
125	塩野義製薬	スルファメトキサゾール・トリメトプリム配合剤	バクタ配合錠、バクタ配合顆粒	ニューモシスチス肺炎の治療及び発症抑制	2012年8月	○
112 a	サノフィ	クロピドグレル	プラビックス錠	末梢動脈疾患における血栓・塞栓形成の抑制	2012年9月	
340	ファイザー	リネゾリド	ザイボックス錠、ザイボックス注射液	通常、成人及び12歳以上の小児にはリネゾリドとして1日1200 mgを2回に分け、1回600 mgを12時間ごとに経口投与する。通常、 <u>12歳未満の小児にはリネゾリドとして1回10 mg/kgを8時間ごとに経口投与する。なお、1回投与量として600 mgを超えないこと。</u> (下線部追加)	2012年11月	○
22	グラクソ・スミスクライン	アトバコン・塩酸プログアニル配合剤	マラロン配合錠	マラリアの治療及び予防	2012年12月	
237	ファイザー	パロモマイシン	アメパロモカプセル	腸管アメーバ症	2012年12月	
265	日本メジフィジックス	ヘキサシアノ鉄(Ⅱ)酸鉄(Ⅲ)水和物	ラディオガルダーゼカプセル	タリウム及びタリウム化合物による中毒の治療	2012年12月	
305	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用	眩急性循環不全(出血性ショック、感染性ショック) 眩腎臓移植に伴う免疫反応の抑制 眩受傷後8時間以内の急性脊髄損傷患者(運動機能障害及び感覚機能障害を有する場合)における神経機能障害の改善 眩ネフローゼ症候群 眩多発性硬化症の急性増悪 (下線部追加)	2013年3月	○
376	化学及血清療法研究所	乾燥組織培養不活化A型肝炎ワクチン	エイムゲン	A型肝炎の予防 (16歳未満への適応拡大)	2013年3月	
19.1	テルモ	アセトアミノフェン	アセリオ静注	1. 軽度から中等度の疼痛、2. 中等度から重度の疼痛(オピオイドと併用)、3. 解熱。 ただし、疼痛または高熱に迅速に対応する必要がある場合、および／または他の投与経路が適切でない場合等、静脈内投与経路による投与が臨床的に適切な場合に限る。	2013年6月 (新生児の用法用量の追加については検討中)	
229	アッヴィ	パリビズマブ(遺伝子組換え)	シナジス筋注用	下記の新生児、乳児および幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発症抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下の早産で、12ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヵ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヵ月以内に気管支肺異形成症(BPD)の治療を受けた24ヵ月齢以下の新生児、乳児および幼児 ・24ヵ月齢以下の血行動態に異常のある先天性心疾患(CHD)の新生児、乳児および幼児 ・ <u>24ヵ月齢以下の免疫不全を伴う新生児、乳児および幼児</u> ・ <u>24ヵ月齢以下のダウン症候群の新生児、乳児および幼児</u> (下線部追加)	2013年8月	

124	MSD	ゲンタマイシン硫酸塩	ゲンタシン注	最大投与量の変更	2013年9月	
12.2	日本メジフィジックス	イオフルパン(123I)	ダットスキャン静注	以下の疾患の診断におけるドパミントランスポーターシンチグラフィー ・レビー小体型認知症	2010年9月	
277	中外製薬	ベバシズマブ	アバستن点滴静注用	卵巣癌	2013年11月	
114	アルフレッサ ファーマ	クロミプラミン	アナフラニール錠	ナルコレプシーに伴う情動脱力発作	2013年11月	○
148	協和発酵キリン	シナカルセト塩酸塩	レグバラ錠	下記疾患における高カルシウム血症 ・副甲状腺癌 ・副甲状腺摘出術不能又は術後再発の原発性副甲状腺機能亢進症	2014年2月	
239	塩野義製薬	バンコマイシン	塩酸バンコマイシン点滴静注用	＜適応菌種＞メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌、ペニシリン耐性腸球菌 ＜適応症＞グラム陽性球菌による血流感染(中心静脈カテーテル感染を含む)、好中球減少時の発熱、ペニシリンアレルギーの代替薬	2014年5月	○
329	グラクソ・スミスクライン	ラモトリギン	ラミクタール錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単剤療法、成人における強直間代発作に対する単剤療法 小児における定型欠伸に対する単剤療法	成人:2014年8月 小児:2015年9月	
308	大日本住友製薬	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠	＜効能・効果＞2型糖尿病の小児適応の追加 ＜用法・用量＞10歳以上の小児には1日500mgより開始し、維持量は通常1日500m～1500mg、1日最高投与量は2,000mgまでとする	2014年8月	
228	グラクソ・スミスクライン	バラシクロビル	バルトレックス錠、バルトレックス顆粒	単純疱疹、造血幹細胞移植における単純ヘルペスウイルス感染症(単純疱疹)の発症抑制、带状疱疹、性器ヘルペスの再発抑制の小児適応	2014年11月	
314.2	ガルデルマ	メロニダゾール	ロゼックスゲル	がん性皮膚潰瘍部位の殺菌・臭気の軽減	2014年12月	
251	富山化学工業	ピペラシリンナトリウム	ペントシリン注射用、ペントシリン静注用	最大4gを6時間ごとに1日4回投与の用法・用量変更	2015年3月	
78	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルブラット点滴静注液	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2015年3月	○
186	塩野義製薬	デュロキセチン	サインバルタカプセル	線維筋痛症に伴う疼痛	2015年5月	
8	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注	斜視	2015年6月	
168	大鵬薬品工業	タゾバクタムナトリウム・ピペラシリンナトリウム配合剤	ゾシン静注用	発熱性好中球減少症	2015年6月	
250.2	サノフィ	ヒドロキシクロロキン	プラケニル錠	皮膚エリテマトーデス、全身性エリテマトーデス	2015年7月	
353	第一三共	レボフロキサシン	クラビット錠、クラビット細粒	多剤耐性結核	2015年8月	
57	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	ベーチェット病の特殊型(腸管型、神経型、血管型)	2015年8月	
151	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	小児に対するβラクタム系薬無効の尿路感染症(複雑性膀胱炎、腎盂腎炎)及び嚢胞性線維症	2015年9月	
152	バイエル薬品	シプロフロキサシン	シプロキサン注	最大投与量の変更	2015年9月	
328 a	ノバルティス ファーマ	ラパチニブ	タイケルブ錠	乳癌に対するホルモン剤併用療法(トラスツズマブ併用療法は開発方針について検討中)	2015年11月	
213	日本化薬	ノギテカン	ハイカムチン	進行・再発子宮頸癌	2015年11月	
56	田辺三菱製薬	インフリキシマブ	レミケード	大量ガンマグロブリン治療に抵抗を示す重症川崎病	2015年12月	
336	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	下記のABO血液型不適合移植における抗体関連型拒絶反応の抑制 腎移植、肝移植	2016年2月	
332	ヤンセン ファーマ	リスペリドン	リスパダール錠、OD錠、細粒、内用液	自閉症障害における易刺激性	2016年2月	
243	サノフィ	ビガバトリン	サブリル散分包	點頭てんかん	2016年3月	
260	アストラゼネカ(ゼリア新薬工業が承認取得)	ブデソニド	ゼンタコートカプセル	経口剤の剤形追加、回腸又は上行結腸に病変を有する軽度から中等度の活動期クローン病	2016年9月	
283 b	シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	慢性リンパ性白血病	2016年8月	

75	大原薬品工業	クリサントスパーゼ	アーウィナーゼ筋注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む)、悪性リンパ腫 ただし、L-アスパラギナーゼ製剤に過敏症を示した場合に限る。	2016年12月	
262	アステラス製薬	クエチアピンフマル酸塩	ビプレッソ徐放錠	双極性障害におけるうつ症状の改善	2017年7月	
355	ファイザー	ロラゼパム	ロラピタ静注 2mg	静注剤の剤形追加、てんかん重積状態	2018年9月	
80	塩野義製薬	オキシコドン塩酸塩	オキシコンチンTR錠、オキノーム散	中等度から高度の慢性疼痛における鎮痛	2020年10月	

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
274.1	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル錠	期外収縮(上室性、心室性)、発作性頻拍の予防、 頻拍性心房細動(徐脈効果)、洞性頻脈、新鮮心房細動、発作性心房細動の予防に使用する場合 <u>成人</u> 通常、成人にはプロプラノロール塩酸塩として1日30mgより投与をはじめ、効果が不十分な場合は60mg、90mgと漸増し、1日3回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。 <u>小児</u> 通常、小児にはプロプラノロール塩酸塩として1日0.5～2mg/kgを、低用量から開始し、1日3～4回に分割経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。効果不十分な場合には1日4mg/kgまで増量することができるが、1日投与量として90mgを超えないこと。 (下線部追加)	2012年5月	○
362	協和発酵キリン	アルテプラーゼ(遺伝子組換え)	アクチバシン注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○
362	田辺三菱製薬	アルテプラーゼ(遺伝子組換え)	グルトバ注	虚血性脳血管障害急性期に伴う機能障害の改善(発症後4.5時間以内) (下線部変更)	2012年12月	○
268	アッヴィ	フルボキサミンマレイン酸塩	ルボックス錠	小児における強迫性障害	2017年7月	
268	Meiji Seikaファルマ	フルボキサミンマレイン酸塩	デプロメール錠	小児における強迫性障害	2017年7月	

<第4回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
※	協和キリン 日本セルヴィエ	ベグアスパラガーゼ	オンキヤスパー点滴静注用 3750 単位	急性リンパ性白血病、悪性リンパ腫	2023年6月	
1	ダイドーファーマ	アミファンブリジンリン酸塩	ファダブス錠10mg	ランバート・イートン筋無力症候群による筋力低下の改善	2024年9月	

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

g. その他(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（6件）

＜第1回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
189	ヤンセンファーマ	ドキシソルビシン塩酸塩 リポソーム注射剤	ドキシル	多発性骨髄腫	第19回 （平成26年4月22日）	開発企業は国内第I相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
293	b アクテリオンファーマ シューティカルズジャパン	ミグルスタット	Zavesca	ゴーシェ病Ⅰ型	第23回 （平成27年4月22日）	要望者から、当該疾患領域の治療薬について、昨今の開発状況等を踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。
176	セルジーン	デキサメタゾン	レナデックス錠4mg	抗悪性腫瘍剤（シスプラチンなど）投与に伴う消化器症状（悪心、嘔吐）	第29回 （平成28年11月16日）	要望者から、他企業より同一有効成分含有医薬品が開発されたことを踏まえ、要望を取り下げる申出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第2回開発要請分（3件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
178	ヤンセンファーマ	デシタビン	DACOGEN	骨髄異形成症候群	第12回 （平成24年7月30日）	開発企業は国内第I/II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
283	c シンバイオ製薬	ベンダムスチン	トレアキシン静注用	多発性骨髄腫	第19回 （平成26年4月22日）	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果及び他の薬剤の開発状況等を踏まえ、要望の取り下げが了承された。
35	大鵬薬品工業	パクリタキセル注射剤 （アルブミン懸濁型）	アブラキサン点滴静注用	乳癌に対する4週間1サイクル投与（3週間隔週投与、1週間休薬）の用法・用量の追加	第32回 （平成29年8月23日）	開発企業は国内第II相治験を実施したが、その結果を踏まえ、要望者から要望の取り下げる届出があり、要望の取り下げが了承された。

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

資料7-4

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅱ回要望)(2025年11月7日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	1	86
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	5	2	0	0	0	0	7
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	1	0	0	0	0	1
合計	69	14	5	3	2	1	94

開発要請取り下げ	5	0	0	0	0	1	6
----------	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位: 件)

	第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
承認済み	64	11	5	3	2	1	86
承認申請済み	0	0	0	0	0	0	0
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	2	0	0	0	0	7

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	0	0	0	0	0	0

g. その他

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
0	1	0	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1回開発要請分 (2012年4月)	第2回開発要請分 (2013年1月)	第3回開発要請分 (2013年7月)	第4回開発要請分 (2014年11月)	第5回開発要請分 (2017年3月)	第6回開発要請分 (2022年1月)	計
5	0	0	0	0	1	6

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(86件)

<第1回開発要請分(64件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-109	ファイザー	スニチニブリンゴ酸塩	スーテントカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2012年8月	
II-10	協和発酵キリン	L-アスパラギナーゼ	ロイナーゼ注用	急性白血病(慢性白血病の急性転化例を含む) 悪性リンパ腫 (筋肉内投与)通常、1日1回体表面積1m2あたり 10000K.U.を週3回、または1日1回体表面積1m2あたり 25000K.U.を週1回、筋肉内に注入する。なお、患者 の状態により適宜減する。 (下線部追加)	2013年2月	○
II-77	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用	再発・難治性悪性リンパ腫	2013年2月	○
II-150	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	再発又は難治性の胚細胞腫瘍(精巣腫瘍、卵巣腫 瘍、性腺外腫瘍)	2013年2月	○
II-37	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-37	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	小児悪性固形腫瘍	2013年3月	○
II-58	ノバルティスファーマ (グラクソ・スミスクラインより 承継)	オフアツムマブ(遺伝子組換 え)	アーゼラ点滴静注液	再発又は難治性のCD20陽性の慢性リンパ性白血病	2013年3月	
II-96	ノバルティスファーマ	シクロスポリン	ネオーラルカプセル、ネオーラ ル内用液	ベーチェット病(眼症状のある場合)、及びその他の 非感染性ぶどう膜炎(既存治療で効果不十分であり、 視力低下のおそれのある活動性の中間部又は 後部の非感染性ぶどう膜炎に限る) (下線部追加)	2013年3月	○
II-98	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-116	協和発酵キリン	ダカルバジン	ダカルバジン注用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-176	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	本態性血小板血症	2013年3月	○
II-177	ブリistol・マイヤーズ	ヒドロキシカルバミド	ハイドレアカプセル	真性多血症	2013年3月	○
II-186	日本化薬	ピンクリスチン硫酸塩	オンコビン注射用	褐色細胞腫	2013年3月	○
II-273	東亜薬品工業	硫酸マグネシウム	静注用マグネゾール、マグセ ント注	重症妊娠高血圧症候群における子癇の予防及び治 療	2013年3月	○
II-51	ノボ ノルディスク ファーマ	エプタコグ アルファ(活性型) (遺伝子組換え)	ノボセブンHI静注用	<効能・効果> 血液凝固第Ⅷ因子又は第Ⅸ因子に対するインヒビ ターを保有する先天性血 友病患者の出血抑制 <用法・用量> 軽度から中等度の出血に対して、270 μg/kgを単回 投与する。	2013年5月	○
II-21	サノフィ	アミオダロン塩酸塩	アンカロン注	電氣的除細動抵抗性の心室細動あるいは無脈性心 室頻拍による心停止	2013年5月	
II-210	中外製薬	ベバシズマブ	アバスチン	悪性神経膠腫	2013年6月	
II-262	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	ウェゲナ肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎	2013年6月	○
II-263	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖 性疾患(成人)	2013年6月	○
II-264	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖 性疾患(小児)	2013年6月	○
II-141	中外製薬	トラズツマブ(遺伝子組み換 え)	ハーセプチン注射用	HER2過剰発現が確認された乳癌に対する術後補助 化学療法としてA法(1週間間隔投与)の用法・用量の 追加	2013年6月	○
II-148	日本化薬	ノギテカン塩酸塩	ハイカムチン注射用	小児悪性固形腫瘍	2013年6月	○

II-195	塩野義製薬	プレドニゾン	プレドニン錠	デュシェンヌ型筋ジストロフィー	2013年9月	○
II-172	CSL ベーリング	人血液凝固第XIII因子	フィブロガミンP静注用	後天性血液凝固第XIII因子欠乏症による出血傾向	2013年9月	○
II-253	ゲルベ・ジャパン	ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル	リピオドール	シアノアクリレート剤を用いた出血性胃静脈瘤の治療	2013年9月	○
II-242	ヤンセンファーマ	メチルフェニデート塩酸塩	コンサータ錠	成人期における注意欠陥/多動性障害(AD/HD)	2013年12月	
II-36	ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水和物	カンプト点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-36	第一三共	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-55	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルブラット点滴静注	膵癌	2013年12月	
II-194	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注	膵癌	2013年12月	
II-281	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン	膵癌に対するフルオロウラシルの抗腫瘍効果の増強	2013年12月	
II-196	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-196	武田バイオ開発センター(武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性のホジキンリンパ腫	2014年1月	
II-197	武田薬品工業	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-197	武田バイオ開発センター(武田薬品工業が承認取得)	ブレンツキシマブ・ベドチン	アドセトリス点滴静注用	CD30陽性の未分化大細胞リンパ腫	2014年1月	
II-44	久光製薬	エストラジオール	エストラーナテープ	性腺機能低下症、性腺摘出、または原発性卵巣不全による低エストロゲン症の治療(低用量製剤の追加についても承認済)	2014年2月	○
II-279	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	過多月経	2014年6月	○
II-277	ノバルティスファーマ	レボドパ/カルビドパ/エンタカポン(配合剤)	スタレボ配合錠L	パーキンソン病(レボドパ・カルビドパ投与において症状の日内変動(wearing-off)が認められる場合)	2014年7月	
II-62	サノフィ	カバジタキセル	ジェブタナ点滴静注	前立腺癌	2014年7月	
II-78	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-79	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-80	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-81	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(小児)	2014年9月	
II-82	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	心移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-83	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肺移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-84	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	肝臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-85	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	膵臓移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-86	サノフィ (ジェンザイム・ジャパンより承継)	抗ヒト胸腺細胞ウサギ免疫グロブリン	サイモグロブリン点滴静注用	小腸移植後の治療抵抗性の拒絶反応の治療(成人)	2014年9月	
II-124	協和発酵キリン	ダルベポエチン アルファ(遺伝子組換え)	ネスブ注射液	骨髄異形成症候群に伴う貧血	2014年12月	
II-276	ユーシービー・ジャパン	レベチラセタム	イーケプラ錠	成人における部分発作(二次性全般化発作を含む)に対する単独療法	2015年2月	
II-268	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	CD20陽性の低悪性度又は濾胞性のB細胞性非ホジキンリンパ腫に関する維持療法の用法・用量の追加(下記) 維持療法に用いる場合は、通常、成人には、リツキシマブ(遺伝子組換え)として1回量375mg/m ² を点滴静注する。投与間隔は8週間を目安とし、最大投与回数は12回とする。	2015年5月	

II-32	ブリistol・マイヤーズ	イピリムマブ	ヤーボイ点滴静注液	悪性黒色腫	2015年7月	
II-220	アクテリオンファーマシュー ティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	強皮症に伴う皮膚潰瘍の予防	2015年8月	
II-30	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(小児)	2015年8月	
II-31	エア・ウォーター	一酸化窒素	アイノフロー吸入用	肺高血圧を伴う低酸素性呼吸不全の改善(成人)	2015年8月	
II-219	アクテリオンファーマシュー ティカルズジャパン	ボセンタン水和物	トラクリア錠	小児の肺動脈性肺高血圧症(WHO機能分類クラス3 及び4に限る)	2015年9月	
II-189	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(成人)	2016年3月	
II-190	サノフィ	プリマキンリン酸塩	プリマキン錠「サノフィ」	三日熱マラリア及び卵形マラリア(小児)	2016年3月	
II-254	ユーシービージャパン	ラコサミド	ビムパット	他の抗てんかん薬で十分な効果が認められないて んかん患者の部分発作(二次性全般化発作を含む) に対する抗てんかん薬との併用療法	2016年7月	
II-283	ヤンセンファーマ	レミフェンタニル塩酸塩	アルチバ静注用	全身麻酔の維持における鎮痛(小児)	2016年8月	
II-25	大塚製薬	アリピプラゾール	エビリファイ錠	小児期の自閉スペクトラム症に伴う易刺激性	2016年9月	
II-200	CSL ベーリング	乾燥濃縮人プロトロンビン複 合体	ケイセントラ静注用	ビタミンK拮抗薬投与中の患者における、急性重篤 出血時、又は重大な出血が予想される緊急を要する 手術・処置の施行時の出血傾向の抑制	2017年3月	
II-20	ブリistol・マイヤーズ スクイ ブ	アバタセプト	オレンシア点滴静注用	多関節に活動性を有する若年性特発性関節炎(既 存治療で効果不十分な場合に限る)	2018年2月	
II-266	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	CD20陽性のB細胞性慢性リンパ性白血病	2019年3月	

<第2回開発要請分(11件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-107	MeijiSeikaファルマ	ストレプトマイシン	ストレプトマイシン	<適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属 <適応症> マイコバクテリウム・アビウムコンプレッ クス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症	2014年2月	○
II-73	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシンS注射液	顎骨周辺の蜂巣炎、顎炎	2014年2月	○
II-163	ノバルティスファーマ	パミドロン酸二ナトリウム	アレディア点滴静注	1. 悪性腫瘍による高カルシウム血症 2. 乳癌の溶骨性骨転移(化学療法、内分泌療法、 あるいは放射線療法と併用すること) 3. 骨形成不全症 (下線部の追加)	2014年5月	○
II-88	ファイザー	メチルプレドニゾロンコハク酸 エステルナトリウム	ソル・メドロール	治療抵抗性の下記リウマチ性疾患 全身性血管炎(顕微鏡的多発血管炎、ヴェゲナ肉芽 腫症、結節性多発動脈炎、Churg-Strauss症候群、 大動脈炎症候群等)、全身性エリテマトーデス (SLE)、多発性筋炎、皮膚筋炎、強皮症、混合性結 合組織病、及び難治性リウマチ性疾患	2014年8月	○
II-203	アストラゼネカ	プロプラノロール塩酸塩	インデラル	<効能・効果> 右心室流出路狭窄による低酸素発作の発症抑制 <当該効能・効果に関連する使用上の注意> ファロー四徴症等を原疾患とする右心室流出路狭窄 による低酸素発作を起こす患者に投与すること。	2014年11月	○
II-278	バイエル薬品	レボノルゲストレル	ミレーナ	月経困難症	2014年11月	○
II-178	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エス テルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	高用量の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-179	ファイザー	ヒドロコルチゾンコハク酸エス テルナトリウム	①ソル・コーテフ注射用 ②ソル・コーテフ静注用	小児の新用量 ②に気管支喘息の新効能 ②のパラベンフリーの製剤	2015年5月	○
II-231	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル	ループス腎炎	2016年5月	○
II-168	田辺三菱	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある小児(固 形臓器)移植後のサイトメガロウイルス感染予防	2018年8月	○
II-69	武田テバ薬品株式会社	カンデサルタン シレキセチル	プロプレス錠	小児高血圧症	2019年5月	○

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
------	-----	-----	-----	------	---------------	----------

II-290	MSD	組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)	ヘプタバックス-Ⅱ	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-290	化学及血清療法研究所	組換え沈降B型肝炎ワクチン (酵母由来)	ビームゲン	【効能・効果】 B型肝炎ウイルス母子感染の予防(抗HBs人免疫グロブリンとの併用)(既承認効能・効果) 【用法・用量】 通常、0.25mLを1回、生後12時間以内を目安に皮下に注射する。更に、0.25mLずつを初回注射の1か月後及び6か月後の2回、同様の用法で注射する。 (※新生児への投与に関する用法・用量の追加)	2014年3月	○
II-87	日本製薬	抗HBs人免疫グロブリン	乾燥HBグロブリン筋注用「ニチヤク」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	日本血液製剤機構	抗HBs人免疫グロブリン	ヘブスブリン筋注用 抗HBs人免疫グロブリン筋注「日赤」	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○
II-87	化学及血清療法研究所	抗HBs人免疫グロブリン	ヘパトセーラ	用法・用量の変更 初回注射量は0.5～1.0mLを筋肉内に注射する。初回注射の時期は生後5日以内とする。なお、生後12時間以内が望ましい。また、追加注射には、体重1kg当たり0.16～0.24mLを投与する。 (下線部追加)	2014年3月	○

<第4回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-270	アストラゼネカ	リドカイン塩酸塩	キシロカイン注ポリアンブ	上肢手術における局所(区域)静脈内麻酔	2015年12月	○
II-22	日医工	アミトリプチリン塩酸塩	トリプタノール錠	末梢神経障害性疼痛	2016年2月	○
II-110	サノフィ	スピラマイシン	スピラマイシン錠150万単位 「サノフィ」	先天性トキソプラズマ症の発症抑制	2018年7月	

<第5回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-215	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(成人)	2021年9月	
II-216	ファイザー	ベンジルペニシリンベンザチン水和物	ステルイズ水性懸濁筋注 60万単位シリンジ、同 240 万単位シリンジ	注射剤の剤形追加 神経梅毒を除いた、第1期、第2期、早期潜伏性梅毒、後期潜伏性梅毒、感染期間不明な後期梅毒の治療(小児)	2021年9月	

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	承認内容	承認済み (承認月)	公知 申請
II-5	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I)	ライアットMIBG-I131静注	MIBG集積陽性の神経芽腫	2025年9月	○

a-1. 承認申請済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(7件)

<第1回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-17	第一三共	アドレナリン	ボスミン注	・0.01%注射液の剤型追加 ・心停止の補助治療、各種疾患もしくは状態に伴う急性低血圧またはショック時の補助治療	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	サンド	エタンブトール塩酸塩	エサンブトール錠	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-45	科研製薬	エタンブトール塩酸塩	エブトール錠	肺結核及びその他の結核症(小児に関する要望)	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	第一三共	リファンピシン	リファジンカプセル	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-272	サンド	リファンピシン	リファンピシンカプセル「サンド」	肺結核及びその他の結核症の小児の用法・用量の追加	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
II-72	ファイザー	クリンダマイシン	ダラシン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
II-223	ファイザー	ホリナートカルシウム	ロイコボリン	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発防止	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	治験計画届提出予定 (予定月)	個別事情
II-183	グラクソ・スミスクライン	ピリメタミン	Daraprim	トキソプラズマ脳症を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	—	平成29年8月、海外で治験届を提出

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（6件）

＜第1回開発要請分（5件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
II-274	グラクソ・スミスクライン	レチガビン	未定	成人における部分発作（二次性全般化発作を含む）に対する併用療法	第21回 （平成26年10月10日）	開発企業が第Ⅰ相治験に着手したが、海外の副作用の発生状況等により試験が中止されたこと、海外で厳しい使用制限がかけられたこと等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-91	フレゼニウスカービー ジャパン	魚油由来ω3系静注用脂肪製剤	オメガベン	腸管不全(静脈栄養)関連肝障害と栄養状態の改善	第26回 （平成28年2月3日）	海外において腸管不全の適応に対する承認はなく、ガイドラインの記載もないため、第Ⅱ回要望における検討会議の検討対象外であったことから、要望者より、開発要望が取り下げられた
II-67	KMバイオロジクス	乾燥濃縮人アンチトロピンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロピン欠乏症における血栓塞栓性合併症（Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る）の治療	第36回 （平成30年10月17日）	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-67	CSL ベーリング	乾燥濃縮人アンチトロピンⅢ	アンスロビンP	後天性アンチトロピン欠乏症における血栓塞栓性合併症（Gestosis Index 6以上の妊娠高血圧症候群に限る）の治療	第36回 （平成30年10月17日）	新たな科学的知見が蓄積されたことや、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえ、要望者より開発要望が取り下げられた
II-127	ニプロESファーマ	チオペンタールナトリウム	ラボナール注射用	頭蓋内圧亢進症	第37回 （平成31年2月7日）	要望者において、当該疾患に対する考え方や治療戦略の変化を踏まえた検討が行われた結果、要望者より開発要望が取り下げられた

＜第2回開発要請分（0件）＞

＜第3回開発要請分（0件）＞

＜第4回開発要請分（0件）＞

＜第5回開発要請分（0件）＞

＜第6回開発要請分（1件）＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
II-7	PDRファーマ	3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I)	ライアットMIBG-I131 静注	甲状腺髄様癌	第52回 （令和4年8月31日）	開発要請時から医療環境の変化があったこと等を踏まえ、開発要請先企業より医療上の必要性の再検討の依頼がなされ、本会議において、再検討を行った結果、要請の取り下げが了承された。

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅲ回要望)(2025年11月7日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	0	42
承認申請済み	0	0	0	0	2	0	1	3
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0
公知申請予定	1	0	0	0	0	1	0	2
治験計画届提出予定	0	0	0	0	0	0	0	0
その他	0	0	0	1	0	0	0	1
合計	39	3	1	1	2	1	1	48

開発要請取り下げ	8	0	0	0	0	0	0	8
----------	---	---	---	---	---	---	---	---

2. 開発工程表の詳細な分類

a. 承認済みのもの、承認申請済みのもの、治験計画届提出済みのもの

(単位:件)

	第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
承認済み	38	3	1	0	0	0	0	42
承認申請済み	0	0	0	0	2	0	1	3
治験計画届提出済み	0	0	0	0	0	0	0	0

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

e. 開発要請後半年以降に公知申請を予定するもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
1	0	0	0	0	1	0	2

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	0	0	0	0	0

g. その他

(単位:件)

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
0	0	0	1	0	0	0	1

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの

第1～11回開発要請分 (2014～2017年度)	第12回開発要請分 (2018年3月)	第13回開発要請分 (2018年8月)	第14回開発要請分 (2022年1月)	第15回開発要請分 (2022年9月)	第16回開発要請分 (2023年9月)	第17回開発要請分 (2024年10月)	計
8	0	0	0	0	0	0	8

3. 各医薬品の開発工程表の概要

a-0. 承認済みのもの(42件)

＜第1回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-13	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(成人)	2016年12月	
Ⅲ-①-14	ノバルティス ファーマ	アルテメテル/ルメファントリン	リアメット配合錠	マラリア(小児)	2016年12月	
Ⅲ-①-11	武田薬品工業	テデュグルチド(遺伝子組換え)	レベスティブ皮下注用3.8mg	短腸症候群	2021年6月	

＜第2回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-44	ブリistol・マイヤーズ	パクリタキセル	タキソール注射液	胃癌に対する1週間間隔投与の用法・用量の追加	2015年9月	○

＜第3回開発要請分(7件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-34	高田製薬	コルヒチン	コルヒチン錠「タカタ」	家族性地中海熱	2016年9月	○
Ⅲ-①-54	田辺三菱製薬	バルガンシクロビル塩酸塩	バリキサ錠	サイトメガロウイルス感染症のリスクのある臓器移植後のサイトメガロウイルス感染予防・発症抑制(成人)	2016年8月	○
Ⅲ-①-21	中外製薬	オセルタミビルリン酸塩	タミフルドライシロップ	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症(新生児、乳児)	2017年3月	○
Ⅲ-①-69	EAファーマ	ポリエチレングリコール	モビコール配合内用剤	慢性便秘症	2018年9月	○
Ⅲ-①-18	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない神経因性膀胱による尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-19	グラクソ・スミスクライン	A型ボツリヌス毒素	ボトックス注用	既存治療で効果不十分又は既存治療が適さない過活動膀胱における尿意切迫感、頻尿及び切迫性尿失禁	2019年12月	
Ⅲ-①-41	大塚製薬	トルバプタン	サムスカ錠	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)における低ナトリウム血症の改善	2020年6月	

＜第4回開発要請分(6件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-①-26	中外製薬	カペシタビン	ゼローダ錠	直腸癌における補助化学療法	2016年8月	○
Ⅲ-①-61	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	【用法・用量】他の抗悪性腫瘍薬との併用において、成人にはA法又はB法、小児にはC法を使用する。なお、患者の状態により適宜減量する。 成人 A法:ブスルファンとして1回 0.8mg/kgを2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 B法:ブスルファンとして1回 3.2 mg/kgを3時間かけて点滴静注する。本剤は1日1回、4日間投与する。 C法:ブスルファンとして以下の体重別の投与量を2時間かけて点滴静注する。本剤は6時間毎に1日4回、4日間投与する。 実体重 本剤投与量 [mg/kg] 9kg未満 1.0 9kg以上16kg未満 1.2 16kg以上23kg以下 1.1 23kg超34kg以下 0.95 34kg超 0.8	2018年9月	○
Ⅲ-①-76.1 Ⅲ-①-76.2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	未治療のCD20陽性B細胞性非ホジキンリンパ腫治療に用いる場合の希釈調製濃度を海外の希釈調製濃度と統一し(用法・用量の変更)、90分間点滴静注に関する用法・用量に関連する使用上の注意を追加。	2020年12月	
Ⅲ-①-42	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	急性心不全(慢性心不全の急性増悪期を含む)	2021年8月	○
Ⅲ-①-43	丸石製薬	ニトロプルシドナトリウム水和物	ニトロプロ持続静注液6mg ニトロプロ持続静注液30mg	高血圧性緊急症	2021年8月	○
Ⅲ-①-60	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用	小児の用法用量に関して1日1回投与の追加	2021年8月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(9件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-13	CSL ベーリング	乾燥濃縮人 C1-インアクチペーター	ベリナートP静注用500	侵襲を伴う処置による遺伝性血管性浮腫の急性発作の発症抑制	2017年3月	○
Ⅲ-①-74	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注	慢性特発性血小板減少性紫斑病	2017年6月	○
Ⅲ-③-24	第一三共	アセチルコリン塩化物	オビソート注射用	冠攣縮性狭心症が疑われる患者に対し、診断を確定するために施行する冠攣縮薬物誘発負荷試験時の冠動脈内投与	2017年8月	○
Ⅲ-①-22.1 Ⅲ-①-22.2	日本イーライリリー	オランザピン	ジブレキサ錠、ジブレキサ細粒、ジブレキサザイデイス錠	抗悪性腫瘍剤投与に伴う消化器症状(悪心、嘔吐)	2017年12月	○
Ⅲ-③-25	共和薬品工業株式会社	ドブタミン塩酸塩	ドブトレックス注射液 ドブトレックスキット点滴静注用	当該薬剤を投与することにより、心臓の交感神経を刺激し、心筋収縮力を高め、潜在的な循環動態異常を顕在化させる	2018年9月	○
Ⅲ-③-10	アスペンジャパン	アザチオプリン	イムラン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-③-10	田辺三菱製薬	アザチオプリン	アザニン錠	自己免疫性肝炎	2019年2月	○
Ⅲ-④-3	武田薬品工業	ミダゾラム	ブコラム口腔用液 2.5mg/5mg/7.5mg/10mg	(効能・効果) てんかん重積状態 (用法・用量) ミダゾラムとして、生後3 ヶ月以上1 歳未満には2.5 mg(生後6 ヶ月以下は医療機関内での投与に限定)、1 歳以上5 歳未満には5 mg、5 歳以上10 歳未満には7.5 mg、10 歳以上18 歳未満には10 mg を口腔内(歯茎と頬の間)に緩徐に注入する。なお、必要に応じて、1 回投与量を半量に分割して口腔内の左右に注入することもできる。	2020年9月	-
Ⅲ-③-23	日本歯科薬品	メピバカイン塩酸塩	スキヤンドネストカートリッジ 3%	歯科領域における伝達麻酔	2022年12月	○

<第7回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-1.1 Ⅲ-③-1.2	ヤンセンファーマ	ボルテゾミブ	ベルケイド注射用	原発性マクログロブリン血症/リンパ形質細胞リンパ腫	2018年3月	○
Ⅲ-③-11 Ⅲ-③-26	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用	血管及び組織の血流評価	2018年7月	○
Ⅲ-①-80	あすか製薬	レボチロキシナトリウム	チラーゼンS静注液200 μ g	粘液水腫性昏睡、重症甲状腺機能低下症	2020年1月	

<第8回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-4	ギリアド・サイエンシズ	ソホスブビル	ソバルディ錠	次のいずれかのC型慢性肝炎又はO型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 1.セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 2.セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第9回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-④-19	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(18F)	FDGスキャン注	大型血管炎の診断における炎症部位の可視化	2018年2月	○
Ⅲ-①-72 Ⅲ-①-72.2 Ⅲ-①-72.3	帝人ファーマ	ランレオチド酢酸塩	ソマチュリン皮下注	甲状腺刺激ホルモン産生下垂体腫瘍	2020年12月	-
Ⅲ-①-78	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン注 10mg/mL	既存治療で効果不十分なループス腎炎	2023年8月	○

<第10回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-54 Ⅲ-④-22	MSD	テモゾロミド	テモダールカプセル テモダール点滴静注用	再発・難治性ユーイング肉腫	2019年2月	○
Ⅲ-④-20	中外製薬	ベバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用	卵巣癌(1回10mg/kg(体重)を2週間間隔で投与する用法用量の追加)	2022年6月	○

<第11回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-7	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg・同100mg・同200mgエル プラット点滴静注液50mg・同 100mg・同200mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-③-8	協和発酵キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注 1000mg	小腸癌	2018年9月	○
Ⅲ-④-1	ファイザー	レボホリナートカルシウム	アイソボリン点滴静注用25 mg アイソボリン点滴静注用100 mg	小腸癌	2018年9月	○

<第12回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-12	ファイザー	メトレキサート	リウマトレックスカプセル2mg	局所療法で効果不十分な尋常性乾癬、関節症性乾 癬、膿疱性乾癬、乾癬性紅皮症	2019年3月	○
Ⅲ-②-6,7	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	腎移植における抗体関連型拒絶反応の治療	2023年12月	
Ⅲ-②-8,9	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	抗ドナー抗体陽性腎移植における術前脱感作	2023年12月	

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
Ⅲ-③-19	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-①-49	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト静注用20 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	○
Ⅲ-①-50	ノバルティスファーマ	バシリキシマブ(遺伝子組換え)	シムレクト小児用静注用10 mg	肝移植後の急性拒絶反応の抑制	○

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
Ⅲ-④-12	ファイザー株式会社	メトロニダゾール	アネメトロ点滴静注液500mg	嫌気性菌感染症、感染性腸炎、アメーバ赤痢(小児の用量の追加)	○

a-2. 治験計画届提出済みのもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

b. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しており、WGより公知申請が可能とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

c. 公知申請を計画していたが、WGの結論により臨床試験の実施等が必要とされたもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(2件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-②-2	日本新薬	三酸化二ヒ素	トリセノックス点滴静注12mg	未治療の急性前骨髄球性白血病	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
Ⅲ-①-73	全薬工業	リツキシマブ (遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注 100mg リツキサン点滴静注 500mg	小児のCD20陽性のB細胞性非ホジキンリンパ腫(パーキットリンパ腫、前駆Bリンパ球性リンパ腫を含む)	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(0件)>

f. 開発要請後一年以内に治験計画届を提出するもの(0件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

g. その他(1件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
Ⅲ-②-1	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組替え)	キネレット皮下注100 mg シリ ンジ(予定)	クリオピリン関連周期性症候群	開発計画検討中

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの（8件）

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-①-3	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-4	アツヴィ	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第25回 (平成27年10月14日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。
Ⅲ-①-3	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(成人)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-4	グラクソ・スミスクライン	cisatracurium besylate	Nimbex	全身麻酔や集中治療室での鎮静の補助として骨格筋を弛緩させ、気管挿管や人工呼吸を円滑に実施できるようにする。(小児)	第27回 (平成28年5月18日)	国内の医療現場における類似薬の使用状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。
Ⅲ-①-12	デンツプライシロナ	アーティカイン塩酸塩・アドレナリン酒石酸水素塩	未定	歯科領域における浸潤麻酔又は伝達麻酔	第32回 (平成29年8月23日)	本邦における当該製品の他社における開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-10	セルジーン	レナリドミド水和物	レブラミドカプセル	再発又は難治性のマンツル細胞リンパ腫	第39回 (令和元年8月26日)	当該疾患に関する現在の治療環境 等を考慮して改めて検討を行った結果、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第6回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-②-3.1 Ⅲ-②-3.2	ムンディファーマ	Cytarabine liposomal	DepoCyt	悪性リンパ腫に伴う髄膜播種	第29回 (平成28年11月16日)	開発要請先企業の開発権利等の状況に鑑み、要請の取り下げが了承された。

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
Ⅲ-④-21	武田薬品工業	recombinant human parathyroid hormone	未定	副甲状腺機能低下症	第57回 (令和5年11月29日)	開発要請先企業における製造状況、国内における類似薬の開発状況等を踏まえ、要望者より、開発要望が取り下げられた。

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

企業から提出された開発工程表の概要等(第Ⅳ回要望)(2025年11月7日時点)

1. 企業から提出された開発工程表に基づく情報

(単位:件)

	第1～10回開発要請分 (2016～2019年分)	第11～24回開発要請分 (2020～2022年分)	第25～30回開発要請分 (2023～2024年分)	第31回開発要請分 (2025年2月)	第32回開発要請分 (2025年4月)	第33回開発要請分 (2025年5月)	計
承認済み	22	39	4	0	0	0	65
承認申請済み	0	4	5	0	0	0	9
治験計画届提出済み	0	2	1	0	0	0	3
公知申請予定	3	3	18	2	2	3	31
その他	0	0	1	0	0	2	3
合計	25	48	29	2	2	5	111

開発要請取り下げ	2	1	0	0	0	0	3
----------	---	---	---	---	---	---	---

a-0. 承認済みのもの(65件)

<第1回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-18	MSD	リバビリン	レベートルカプセル	ソホスブビルとの併用による次のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	
IV-18	中外製薬	リバビリン	コペガス錠	ソホスブビルとの併用による以下のいずれかのC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変におけるウイルス血症の改善 (1)セログループ2(ジェノタイプ2)の患者 (2)セログループ1(ジェノタイプ1)又はセログループ2(ジェノタイプ2)のいずれにも該当しない患者 (下線部が今回追加部分)	2017年3月	

<第2回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-27	藤本製薬	ケノデオキシコール酸	フジケノン粒状錠125	脳腱黄色腫症	2025年9月	

<第3回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IVS-2 IVS-7	大正製薬	タウリン	タウリン散98%「大正」	ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制 ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作(MELAS)症候群における脳卒中様発作の抑制	2019年2月	
IV-19	日本新薬	Defibrotide	デファイテリオ	肝類洞閉塞症候群 (肝中心静脈閉塞症)	2019年6月	

<第4回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-1	クリニジェン	ホスカルネットナトリウム水和物	点滴静注用ホスカビル注 24 mg/mL	造血幹細胞移植後ヒトヘルペスウイルス 6 脳炎	2019年3月	○
IV-12	マルホ	メトロニダゾール	ロゼックスゲル0.75%	酒さ	2022年5月	○

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(6件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-46	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキシサン点滴静注100mg、同500mg	後天性血栓性血小板減少性紫斑病	2020年2月	○
IV-48	サノフィ	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50 mg	再発又は難治性の下記疾患 急性骨髄性白血病 (下線部が今回追加部分)	2022年6月	○
IV-50	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μg、同注100 μg、同注250 μg	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-50	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(小児)	2022年6月	○
IV-53	中外製薬	レノグラスチム(遺伝子組換え)	ノイトロジン注50 μg、同注100 μg、同注250 μg	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○
IV-53	協和キリン	フィルグラスチム(遺伝子組換え)	グラン注射液75、同150、同M300 グランシリンジ75、同150、同M300	再発・難治性急性骨髄性白血病(成人)	2022年6月	○

<第7回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-29	ファイザー	抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン	アトガム点滴静注液	効能・効果:中等症以上の再生不良性貧血 用法・用量:通常、1日1回体重1 kgあたり抗ヒト胸腺細胞ウマ免疫グロブリン抗体として40 mgを緩徐に点滴静注する。 投与期間は4日間とする。	2023年3月	

<第8回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-66	大塚製薬	ブスルファン	ブスルフェクス点滴静注用60mg	悪性リンパ腫における自家造血幹細胞移植の前治療	2020年3月	○
IVS-15	ノバルティスファーマ	オクトレオチド酢酸塩	サンドスタチン皮下注用50 μ g, 同100 μ g	ジアゾキシド不応性先天性高インスリン血症に伴う低血糖症状の改善	2020年8月	○

<第9回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-30	協和キリン	マイトマイシンC	マイトマイシン眼科外用液用2mg	緑内障観血的手術における補助	2022年12月	○

<第10回開発要請分(5件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-51 IV-52	中外製薬	ミコフェノール酸 モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2021年6月	○
IV-44	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(成人)	2023年12月	
IV-45	ファイザー	ソマトロピン(遺伝子組換え)	ジェノトロピンゴークイック注用12mg, 同5.3mg, ジェノトロピンTC注用12mg, 同5.3mg	プラダーウィリー症候群における体組成改善(小児)	2023年12月	
IV-60	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	タイコバック水性懸濁筋注0.5mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	
IV-61	ファイザー	組織培養不活化ダニ媒介性脳炎ワクチン	タイコバック小児用水性懸濁筋注0.25mL	ダニ媒介脳炎の予防	2024年3月	

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-59a	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	産科危機的出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	2022年3月	○

<第12回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-57	太陽ファルマ	グラニセトロン塩酸塩	カイトリル注1mg カイトリル注3mg カイトリル点滴静注バッグ3mg/50mL カイトリル点滴静注バッグ3mg/100mL	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)	2022年2月	○

<第13回開発要請分(9件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-73	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(小児)	2022年2月	○
IV-89	丸石製薬	オンダンセトロン塩酸塩	オンダンセトロン注4mgシリンジ「マルイシ」	術後の消化器症状(悪心、嘔吐)(成人)	2022年2月	○
IV-63	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg・同100mg・同200mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2023年3月	○
IV-64	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注1000mg	【効能・効果】治癒切除不能な進行・再発の胃癌 【用法・用量】レボホリナート・フルオロウラシル持続静注併用療法 レボホリナートとして1回200 mg/m ² (体表面積)を2時間かけて点滴静注する。レボホリナートの点滴静注終了直後にフルオロウラシルとして400 mg/m ² (体表面積)を静注、さらにフルオロウラシルとして2400～3000 mg/m ² (体表面積)を46時間持続静注する。これを2週間ごとに繰り返す。	2023年3月	○
IV-65	ファイザー	レボホリナートカルシウム水和物	アイソボリン点滴静注用25mg、アイソボリン点滴静注用100mg	治癒切除不能な進行・再発の胃癌	2023年3月	○
IV-77	ファイザー	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム	ソル・メドロール静注用40mg、同125mg、同500mg、同1000mg	川崎病の急性期(重症であり、冠動脈障害の発生の危険がある場合)	2023年9月	○
IV-85	協和キリン	ロミプロスチム(遺伝子組換え)	ロミプレート皮下注250 μg調製用	【効能・効果】慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児に関する要望) 【用法・用量】ロミプロスチム(遺伝子組換え)として、初回投与量1 μg/kgを皮下投与する。投与開始後は血小板数、症状に応じて投与量を適宜増減し、週1回皮下投与する。また、最高投与量は週1回10 μg/kgとする。	2024年11月	○
IV-84	ノバルティスファーマ	エルトロンボバグ オラミン	レボレード錠12.5 mg、レボレード錠25 mg	慢性特発性血小板減少性紫斑病(小児)	2024年11月	○
IV-87	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	小児の慢性特発性血小板減少性紫斑病	2024年11月	○

<第14回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-82	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	肝外胆管(肝門部領域胆管と遠位胆管)の描出	2023年9月	○

<第15回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-43	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 関節リウマチ	2023年2月	○
IV-55	あゆみ製薬	アセトアミノフェン	カロナール原末 カロナール細粒20%・同50% カロナール錠200・同300・同500	下記の疾患並びに症状の鎮痛 術後疼痛	2023年2月	○

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-74	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケプラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態	2022年12月	○

<第18回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-5	丸石製薬	ミダゾラム	ドルミカムシロップ2mg/mL	麻酔前投薬	2025年9月	

<第19回開発要請分(14件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-123	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-123	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	生殖補助医療における卵胞成熟及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	あすか製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	ゴナトロピン注用5000単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	富士製薬工業	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	注射用HCG5,000単位「F」 注射用HCG10,000単位「F」	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-124	持田製薬	ヒト絨毛性性腺刺激ホルモン	HCGモチダ注射用5千単位、 同1万単位	一般不妊治療(体内での受精を目的とした不妊治療)における排卵誘発及び黄体化	2022年8月	○
IV-125	あすか製薬	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注用75単位「あすか」 HMG注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	フェリング・ファーマ	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75IU「フェリング」、 HMG注射用150IU「フェリング」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-125	富士製薬工業	ヒト下垂体性性腺刺激ホルモン	HMG注射用75単位「F」 HMG注射用150単位「F」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年8月	○
IV-126	あすか製薬	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	uFSH注用75単位「あすか」 uFSH注用150単位「あすか」	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-126	富士製薬工業	精製下垂体性性腺刺激ホルモン	フォリルモンP注75 フォリルモンP注150	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-128	ファイザー	ナファレリン酢酸塩水和物	ナサニール点鼻液0.2%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-129	クリニジェン	ブセレリン酢酸塩	スプレキュア点鼻液0.15%	生殖補助医療における早発排卵の防止	2022年8月	○
IV-134	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	多嚢胞性卵巣症候群における排卵誘発	2022年9月	○

<第20回開発要請分(7件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-127	日本化薬	セトロレリクス酢酸塩	セトロタイド注射用0.25mg	調節卵巣刺激下における早発排卵の防止	2022年9月	○
IV-130	富士製薬工業	クロミフェンクエン酸塩	クロミッド錠50mg	生殖補助医療における調節卵巣刺激	2022年9月	○
IV-131	マイランEPD	ジドロゲステロン	デュファストン錠5mg	生殖補助医療における黄体補充	2022年9月	○
IV-132	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の排卵誘発 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-133	住友ファーマ	メトホルミン塩酸塩	メトグルコ錠250mg ／メトグルコ錠500mg	多嚢胞性卵巣症候群の生殖補助医療における調節卵巣刺激 ただし、肥満、耐糖能異常、又はインスリン抵抗性のいずれかを呈する患者に限る。	2022年9月	○
IV-135	ノバルティスファーマ	レトロゾール	フェマーラ錠2.5mg	原因不明不妊における排卵誘発	2022年9月	○
IV-136	ファイザー	カベルゴリン	カバサル錠0.25mg	生殖補助医療に伴う卵巣過剰刺激症候群の発症抑制	2022年9月	○

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-97	クリニジェン	カルボプラチン	パラプラチン注射液50 mg、同150 mg、同450 mg	子宮体癌	2024年6月	○

<第24回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-94 IV-141	塩野義製薬	シクロホスファミド水和物	注射用エンドキサン100 mg 注射用エンドキサン500 mg	造血幹細胞移植における移植片対宿主病の抑制	2024年2月	○

<第25回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-40	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル 250 セルセプト懸濁用散 31.8%	強皮症に伴う間質性肺疾患の増悪抑制、改善	2024年6月	○

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	承認年月	公知申請
IV-70	ギリアド・サイエンシズ	エムトリシタビン200 mg及びテノホビルジソプロキシルフマル酸塩300 mg(テノホビル ジソプロキシルとして245 mg)	ツルバダ配合錠	HIV-1感染症の曝露前予防	2024年8月	○
IV-155	アッヴィ合同会社	アダリムマブ(遺伝子組換え)	ヒュミラ皮下注40mgシリンジ0.4mL ヒュミラ皮下注80mgシリンジ0.8mL ヒュミラ皮下注40mgペン0.4mL ヒュミラ皮下注80mgペン0.8mL	X線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎の効能追加	2025年2月	○
IVS-27	中外製薬	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプトカプセル250 セルセプト懸濁用散31.8%	難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合)に対するリツキシマブ治療後の寛解維持療法	2025年9月	○

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(0件)>

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

a-1. 承認申請済みのもの(9件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-59b	日本血液製剤機構	乾燥人フィブリノゲン	フィブリノゲンHT静注用1g「JB」	心臓血管外科手術における出血に伴う後天性低フィブリノゲン血症に対するフィブリノゲンの補充	○

<第13回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-80	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組換え)	キネレット皮下注100 mg シリンジ(予定)	成人スチル病	
IV-81	Swedish Orphan Biovitrum Japan	アナキンラ(遺伝子組換え)	キネレット皮下注100 mg シリンジ(予定)	全身型若年性特発性関節炎	

<第22回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IVS-18	サンファーマ	イソトレチノイン (isotretinoin, 13-cis-retinoic acid)	未定	高リスク神経芽腫の維持療法	

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IVS-21	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	リンパ管、リンパ節のリンパ流状態観察(赤外線照射時の蛍光測定による)	○

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(3件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-168 IV-169	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	広義の自己免疫性溶血性貧血(温式、冷式を含む)	○
IV-117	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮体がん	○
IV-118	第一三共	インドシアニングリーン	ジアグノグリーン注射用25mg	次の疾患におけるセンチネルリンパ節の同定 子宮頸がん	○

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請
IV-179	ノバルティスファーマ	トラメチニブ ジメチルスルホキシド付加物	メキニスト錠0.5mg, 同錠2mg	がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵巢癌	○

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

a-2. 治験計画届提出済みのもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-2	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	既存治療で効果不十分な関節リウマチ	

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-62	日本メダック	ロムスチン(CCNU)	未定	神経膠腫	

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

<第26回開発要請分(0件)>

<第27回開発要請分(0件)>

<第28回開発要請分(0件)>

<第29回開発要請分(0件)>

<第30回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-183	ノーベルファーマ	Naxitamab-gqgk [Naxitamab、ナキシタマブ]	DANYELZA	再発/難治性高リスク神経芽腫	

<第31回開発要請分(0件)>

<第32回開発要請分(0件)>

<第33回開発要請分(0件)>

d. 開発要請後半年以内に公知申請を予定しているが、WGが検討中であるもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

＜第30回開発要請分(0件)＞

＜第31回開発要請分(0件)＞

＜第32回開発要請分(0件)＞

＜第33回開発要請分(3件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)
IV-189	高田製薬株式会社	コルヒチン	コルヒチン錠 0.5mg「タカタ」	ペーチェット病	未定
IV-197	アルフレッサファーマ株式会社	イリノテカン塩酸塩水和物	トポテシン点滴静注 40mg,100mg	再発・難治性神経芽腫	未定
IV-203	バイエル薬品株式会社	モキシフロキサシン塩酸塩	アベロックス錠 400mg	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	2026年2月

e. 開発要請半年後以降に公知申請を予定するもの(28件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-25	チェブラファーム 中外製薬	カベシタビン	ゼローダ錠	膵神経内分泌腫瘍	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-26	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル	膵神経内分泌腫瘍	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IVS-8	中外製薬	ペバシズマブ(遺伝子組換え)	アバスチン点滴静注用 100mg/4mL アバスチン点滴静注用 400mg/16mL	脳放射線壊死に起因する脳浮腫	2027年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-71	チェブラファーム株式会社	トレチノイン	ベサノイドカプセル10mg	急性前骨髄球性白血病	2026年12月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-39	住友ファーマ	チオテパ	リサイオ点滴静注液100 mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-112 IV-140	ファイザー	メトトレキサート	注射用メトトレキサート5mg / 注射用メトトレキサート50mg	同種造血細胞移植時の移植片対宿主病の抑制	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第25回開発要請分(5件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-160	ファイザー	メトレキサート	メソトレキセート点滴静注液 200mg／メソトレキセート点 滴静注液1000mg	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-161	日本新薬	シトラビン	キロサイドN注 400mg、 キロサイドN注1g	中枢神経系原発リンパ腫	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-162	全薬工業	リツキシマブ(遺伝子 組換え)	リツキサン点滴静注100mg リツキサン点滴静注500mg	中枢神経系原発リンパ腫に対するMATRixレジ メン	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-106	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-111	バイエル薬品	レゴラフェニブ水和物	スチバーガ錠40mg	再発・難治性骨肉腫	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-157	ユーシービージャパン	レベチラセタム	イーケブラ点滴静注500 mg	てんかん重積状態 (小児用量の追加)	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-75	ノバルティスファーマ	イマチニブメシル酸塩	グリベック錠100mg	隆起性皮膚線維肉腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-122	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg ジェムザール注射用1g	①局所進行上咽頭癌における化学放射線療法 の導入療法 ②再発又は遠隔転移を有する上咽頭癌	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

＜第30回開発要請分(10件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-83	サノフィ	アレムツズマブ(遺伝 子組換え)	マブキャンパス点滴静注 30mg	T細胞性前リンパ球性白血病	2025年11月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-92	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg、同100mg、同200mg	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-137	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	再発・難治性神経芽腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-158	大原薬品工業	テモゾロミド	テモダールカプセル20 mg テモダールカプセル100 mg テモダール点滴静注用100 mg	悪性下垂体腺腫(下垂体癌と難治性下垂体腺 腫*) *標準治療(外科手術、薬物治療、放射線治 療)に抵抗性で再発を繰り返す下垂体腺腫	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-159	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用 80mg／タキソテール点滴静 注用20mg ワンタキソテール点滴静注 20mg/1mL／ワンタキソテ ール点滴静注80mg/4mL	乳癌	2026年5月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-171	ヤクルト本社	オキサリプラチン	エルプラット点滴静注液 50mg、同100mg、同200mg	膵癌	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-172	アルフレッサ ファーマ ヤクルト本社	イリノテカン塩酸塩水 和物	トポテシン点滴静注40mg、同 100mg	膵癌	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-173	協和キリン	フルオロウラシル	5-FU注250mg、5-FU注 1000mg	膵癌	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-174	ファイザー	レボホリナートカルシ ウム水和物	アイソボリン点滴静注用 25mg アイソボリン点滴静注用 100mg	膵癌	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-179	ノバルティスファーマ	トラメチニブ ジメチル スルホキシド付加物	メキニスト錠0.5mg、同錠2mg	がん化学療法後に増悪した低異型度漿液性卵 巣癌	2025年9月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IVS-25	サンドファーマ	メルファラン	-	網膜芽細胞腫	未定	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第31回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-177	日本メジフィジックス	フルデオキシグルコース(¹⁸ F)	FDGスキャン注	不明熱の原因部位の可視化 (38℃以上の発熱が3週間以上続き、一連の診療でも発熱の原因部位が不明な場合に利用)	2026年3月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-185	中外製薬	エボエチン ベータ ペゴル(遺伝子組換え)	ミルセラ注シリンジ 12.5 µg, 同 25 µg, 同 50 µg, 同 75 µg, 同 100 µg, 同 150 µg, 同 200 µg, 同 250 µg	生後3か月以上の小児における腎性貧血	2026年6月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第32回開発要請分(0件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	公知申請予定 (予定月)	個別事情	WGの検討状況
IV-144	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	同種造血幹細胞移植の前治療	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中
IV-145	サノフィ株式会社	フルダラビンリン酸エステル	フルダラ静注用50mg	同種造血幹細胞移植の前治療(小児)	2026年2月	WGで検討中	公知申請の該当性を検討中

<第33回開発要請分(0件)>

g. その他(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(0件)>

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(0件)>

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

<第21回開発要請分(0件)>

<第22回開発要請分(0件)>

<第23回開発要請分(0件)>

<第24回開発要請分(0件)>

<第25回開発要請分(0件)>

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

＜第30回開発要請分(1件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-190	MSD	ペムブロリズマブ(遺伝子組換え)	キイトルーダ®点滴静注100mg	がん化学療法後に増悪した絨毛性腫瘍(絨毛癌*、PSTT、ETT) * 臨床的絨毛癌、high-risk GINを含む	海外臨床試験の結果を利用した申請を検討予定

＜第31回開発要請分(0件)＞

＜第32回開発要請分(0件)＞

＜第33回開発要請分(2件)＞

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	個別事情
IV-72	フレゼニウスカービジャパン株式会社	魚油由来静脈注射用脂肪乳剤(精製魚油エマルジョン)	Omegaven	小児静脈栄養関連胆汁うっ滞における栄養補給	東北大学による医師主導試験の結果を評価した後に再検討を行う。
IV-202	ヴィアトリス製薬合同会社	プレトマニド	Preatomanid, DOVPRELA	適応菌種: 多剤耐性結核菌 適応症: 多剤耐性肺結核	治験を実施することなく海外試験データ等に基づく承認申請の受け入れについて対面助言を行った上で承認申請することを検討中

h. 企業が開発を実施していたが、開発要請が取り下げられたもの(3件)

<第1回開発要請分(0件)>

<第2回開発要請分(0件)>

<第3回開発要請分(0件)>

<第4回開発要請分(0件)>

<第5回開発要請分(0件)>

<第6回開発要請分(0件)>

<第7回開発要請分(0件)>

<第8回開発要請分(0件)>

<第9回開発要請分(2件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
IV-67	サノフィ	ドセタキセル水和物	タキソテール点滴静注用80mg タキソテール点滴静注用20mg ワンタキソテール点滴静注20mg/1mL ワンタキソテール点滴静注80mg/4mL	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた
IV-68	日本イーライリリー	ゲムシタビン塩酸塩	ジェムザール注射用200mg、同注射用1g	進行悪性軟部肉腫	第52回 (令和4年8月31日)	要望の効能効果を適切にして再提出を希望するため、要望者より開発要望が取り下げられた

<第10回開発要請分(0件)>

<第11回開発要請分(0件)>

<第12回開発要請分(0件)>

<第13回開発要請分(0件)>

<第14回開発要請分(0件)>

<第15回開発要請分(0件)>

<第16回開発要請分(1件)>

要望番号	企業名	成分名	販売名	開発内容	開発要請 取り下げ時期	個別事情
IV-69	藤本製薬	サリドマイド	サレドカプセル25、 サレドカプセル50、 サレドカプセル100	未治療多発性骨髄腫	第53回 (令和4年12月21日)	本邦における下記に適応外薬の治療体系や医療環境に変更が生じたため、要望者より開発要望が取り下げられた

<第17回開発要請分(0件)>

<第18回開発要請分(0件)>

<第19回開発要請分(0件)>

<第20回開発要請分(0件)>

＜第21回開発要請分(0件)＞

＜第22回開発要請分(0件)＞

＜第23回開発要請分(0件)＞

＜第24回開発要請分(0件)＞

＜第25回開発要請分(0件)＞

＜第26回開発要請分(0件)＞

＜第27回開発要請分(0件)＞

＜第28回開発要請分(0件)＞

＜第29回開発要請分(0件)＞

＜第30回開発要請分(0件)＞

＜第31回開発要請分(0件)＞

＜第32回開発要請分(0件)＞

＜第33回開発要請分(0件)＞

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議での検討結果を受けて
開発企業の募集を行った医薬品のリスト(2025年11月7日時点)

- 下表の医薬品については、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で医療上の必要性が高いという評価を得て、開発企業の募集を行った医薬品のリストです。
- 開発企業の募集又は開発要請の取扱いについては、「開発要請先企業の指定の考え方について」(参考資料4-2)に基づいて決定しています。

<第Ⅰ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	フェニル酪酸ナトリウム	尿素サイクル異常症	シミックホールディングス(株)	承認済
2	デクスラゾキサン	アントラサイクリン系薬剤静脈内投与による血管外漏出	キッセイ薬品工業(株)	承認済
3	ベタイン	ホモシスチン尿症	(株)レクメド	承認済
4	メトロニダゾール	静注剤の剤形追加、嫌気性菌感染症、アメーバ赤痢	ファイザー(株)	承認済
5	ホメピゾール	エチレングリコール中毒、及びメタノール中毒の治療	武田薬品工業(株)	承認済
6	ニチシノン	チロシン血症Ⅰ型	アステラス製薬(株)	承認済
7	メチレンブルー	薬剤性のメヘモグロビン血症	第一三共(株)	承認済
8	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	注射剤の剤形追加 <適応菌種> 多剤耐性緑膿菌(MDRP)、多剤耐性アシネトバクター属、その他の多剤耐性グラム陰性菌 <適応症> 多剤耐性グラム陰性菌による各種感染症	グラクソ・スミスクライン(株)	承認済
9	プロゲステロン	経腔剤の剤形追加、体外受精-胚移植(IVF-ET)の際の黄体補充	富士製薬工業(株)	承認済
10	亜セレン酸ナトリウム	セレン欠乏症により生じる重篤な視力障害、神経障害、心筋障害、毛髪変化の改善	藤本製薬(株)	承認済
11	ハイドロモルフォン塩酸塩	癌性疼痛の軽減	第一三共プロファーマ(株)	承認済
12	カルグルミック酸	N-アセチルグルタミン酸合成酵素欠損症	(株)ポーラファルマ	承認済
13	プロゲステロン	経口剤の剤形追加、子宮非摘出閉経女性におけるホルモン補充療法(HRT)の補助	富士製薬工業(株)	承認済
14	モルヒネ塩酸塩水和物	中等度から高度の疼痛をともなう各種癌における鎮痛及び難治性慢性疼痛に対する鎮痛における体内植え込み型薬剤投与ポンプを用いた脊髄くも膜下腔内持続投与	武田薬品工業(株) 日本メドトロニック(株) [※]	承認済
15	コリスチンメタンサルホン酸ナトリウム塩	吸入用製剤の剤形追加、腭嚢胞線維症の気道感染症	なし	
16	ナフシリン	ペニシリナーゼ産生ブドウ球菌による感染症	なし	

※ 令和2年2月12日開催の第40回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて、日本メドトロニック社にて医療機器開発として進めることについて了承が得られ、日本メドトロニック社により申請され、承認済み。

＜第Ⅱ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出 があった企業	開発状況
1	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(成人)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
2	ヒスタミン二塩酸塩	アレルギー皮膚テスト実施時の陽性コントロールとして使用する(小児)	日本たばこ産業(株) 鳥居薬品(株)	承認済
3	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(成人)	(株)三和化学研究所	承認済
4	メサコリン塩化物	気管支喘息の診断(小児)	参天製薬(株)	承認済
5	メチロシン	褐色細胞腫	小野薬品工業(株)	承認済
6	カルグルミック酸	イソ吉草酸血症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症における高アンモニア血症の改善	(株)ポーラファルマ	承認済
7	スルファジアジン	トキソプラズマ脳炎を含む重症トキソプラズマ症の治療および再発予防	ノバルティスファーマ(株)	開発計画 検討中
8	ジメチルスルホキシド	間質性膀胱炎	杏林製薬(株)	承認済
9	ペガデマールゼ	アデノシン・デアミナーゼ(ADA)欠損症に対する酵素補充療法	帝人ファーマ(株)	承認済
10	イブプロフェン リジン塩	早産児動脈管開存症	千寿製薬(株)	承認済
11	3-ヨードベンジルグアニジン(¹³¹ I)	褐色細胞腫	富士フイルム富山化学(株)	承認済
12	チオテパ	下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 悪性リンパ腫(ブスルファンとの併用)	大日本住友製薬(株)	承認済
13		下記疾患の自家造血幹細胞移植における前治療 小児固形癌(メルファランとの併用)		承認済

＜第Ⅲ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出 があった企業	開発状況
1	ヒト合成セクレチン	ガストリノーマ診断のためのガストリン分泌刺激	なし	
2	ヒト合成セクレチン	膵外分泌機能検査における膵液分泌刺激	なし	
3	イベルメクチン	アタマジラム症(小児)	科研製薬(株)	承認申請準備中

＜第Ⅳ回要望募集＞

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出 があった企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4(徐 放性製剤)	パーキンソン病の治療	大原薬品工業(株)	治験実施中
2	ヘリウム酸素混合ガス	気道狭窄に伴う呼吸不全の改善	エア・ウォーター(株)	治験実施中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬(株)	承認済
4	β-グルクロニダーゼ	ムコ多糖症Ⅶ型に見られる諸症状の改善	アミカス・セラピュー ティクス(株)	承認済
5	コール酸	先天性胆汁酸代謝異常症	(株)レクメド	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬(株)	承認済
7	Angiotensin Ⅱ	敗血症性ショックや他の血管拡張性ショック患者に対す る、血管収縮作用を介した血圧上昇効果	なし	
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ(株)	承認申請済み
9	Doxylamine succinate/ Pyridoxine hydrochloride	妊娠時の悪心・嘔吐	なし	
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	東洋製薬化成(株)	治験実施中

<ドラッグ・ロス解消に向けた取組>

No.	医薬品名	対象疾病	開発の意思の申し出があった企業	開発状況
1	artesunate	成人および小児の重症マラリアの治療	J-ENTRY Consortium	未公表
2	lefamulin acetate	細菌性の市中肺炎（CABP）の治療	なし	
3	omadacycline tosylate	細菌性肺炎、急性細菌性皮膚・皮膚組織感染症	なし	
4	obiltoxaximab	吸入炭疽の治療と予防	J-ENTRY Consortium	未公表
5	avapritinib	成人の切除不能または転移性の消化管間質腫瘍（GIST）で、血小板由来増殖因子受容体 α （PDGFRA）エクソン18に特定の変異（D842V）を有する症例	なし	

※開発に向けた検討依頼品目について

○ 下表の医薬品については、開発企業の募集と併せて、開発に向けた検討依頼先となる企業に対して、その検討を依頼した医薬品のリストです。

<第Ⅳ回要望募集>

No.	医薬品名	対象疾病	検討依頼先企業	開発状況
1	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	大原薬品工業（株）	治験実施中
2	Carbidopa/levodopa, 1:4（徐放性製剤）	パーキンソン病の治療	MSD（株）	検討中
3	ミダゾラム	麻酔前投薬	丸石製薬（株）	承認済
4	ミダゾラム	麻酔前投薬	アルフレッサファーマ（株）	※1
5	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	丸石製薬（株）	承認済
6	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	富士製薬工業（株）	※1
7	オンダンセトロン塩酸塩	術後の悪心・嘔吐の予防及び治療	サンド（株）	※1
8	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	サンファーマ（株）	承認申請済み
9	イソトレチノイン	高リスク神経芽腫の維持療法	ヴィアトリス・ヘルスケア合同会社	検討中
10	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	サンドファーマ（株）	検討中
11	リドカイン	帯状疱疹後神経痛に伴う疼痛の緩和	帝國製薬（株）	検討中

※1 丸石製薬（株）が同要望に対する製造販売承認を取得したため、本検討会議のスキームに則った開発は不要。

オキサリプラチンの開発について

オキサリプラチンの開発に関する要望については、第 60 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 6 年 9 月 27 日）で医療上の必要性が高いと判断され、開発要請したところである。今般、本要望について、要望者（日本リンパ腫学会）より、下記のとおり、要望内容の変更がなされたので、報告する。

1. 要望の概要

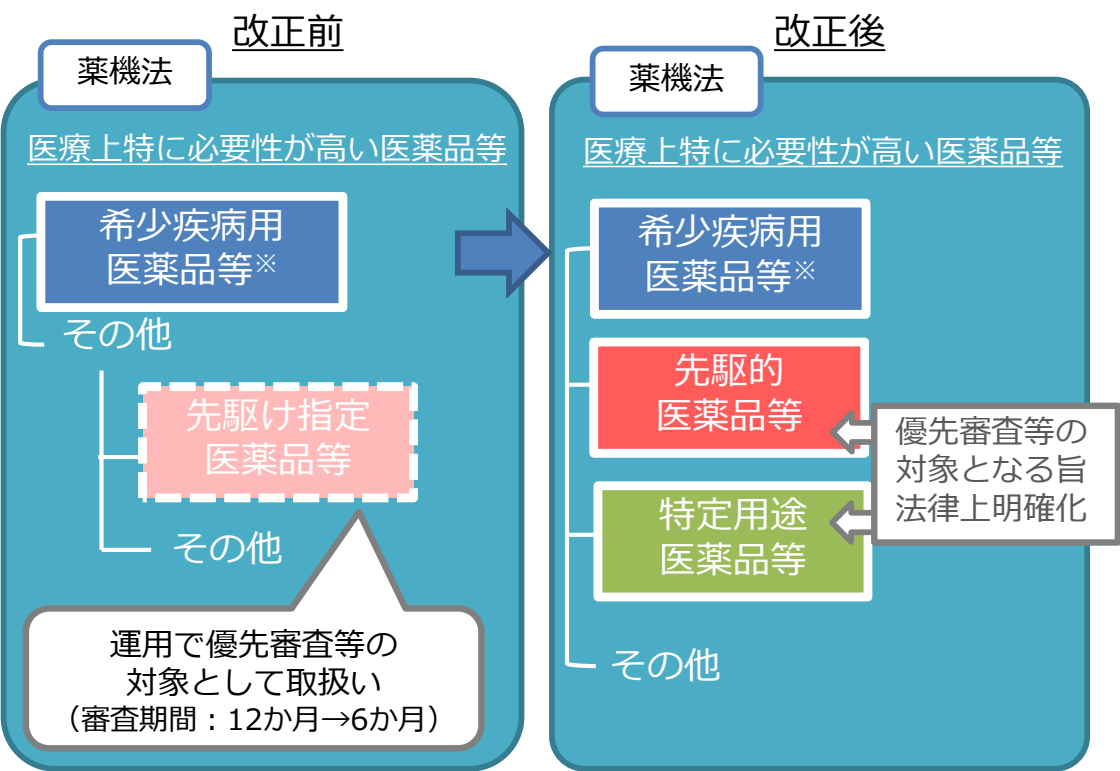
要望番号	成分名	要望内容（効能・効果）	要望内容（用法用量）の変更概要	要望者
IV-92	オキサリプラチン	再発・難治性非ホジキンリンパ腫	（変更前） B 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 130 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 20 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。 C 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 100 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。	日本リンパ腫学会 （日本リンパ網内系学会より改称）
			（変更後） C 法：他の抗悪性腫瘍剤との併用において、通常、成人にはオキサリプラチンとして 100 mg/m^2 （体表面積）を 1 日 1 回静脈内に 2 時間で点滴投与し、少なくとも 13 日間休薬する。これを 1 サイクルとして投与を繰り返す。	

2. 要望者からの要望内容の変更理由

オキサリプラチンの迅速な開発につなげるため、本邦における使用成績調査の結果も踏まえ、要望内容について、既に国内外の有効性及び安全性に関するエビデンスが蓄積している範囲に限定するものである。

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）

- 日本・外国で承認を与えられている医薬品等と作用機序が明らかに異なる医薬品・医療機器・再生医療等製品を「**先駆的医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
- 小児用法用量が設定されていない医薬品など、医療上のニーズが著しく充足されていない医薬品等について、「**特定用途医薬品**」等として指定する制度を法制化する。指定を受けた場合は優先審査等の対象となることを法律上明確化する。
- 特定用途医薬品等については、現行の希少疾病用医薬品等と同様、試験研究を促進するための必要な資金の確保及び税制上の措置を講じる（その特定の用途に係る患者数が少ないものに限る）ことを法律に規定する。
（※）税制優遇措置については、平成31年税制改正の大綱に既に位置づけられている。



指定の要件	
先駆的医薬品等	<p>①日本・外国で承認を与えられている製品と作用機序等が明らかに異なる</p> <p>②その用途に関し、特に優れた使用価値を有する</p> <p>➢ 現在の「先駆け審査指定制度」と同様の対象を想定。</p>
特定用途医薬品等	<p>①その用途が特定の区分（※）に属する疾病の治療等である</p> <p>〔※・小児の疾病であって、当該医薬品の小児用法用量が設定されていないもの ・薬剤耐性菌等による感染症 等〕</p> <p>②当該用途に係る医薬品等に対するニーズが著しく充足されていない</p> <p>③その用途に関し、特に優れた使用価値を有する</p>

（※）本邦における対象患者が5万人未満又は指定難病

特定用途医薬指定制度について（現状）

特定用途医薬品の指定要件

小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とする医薬品の場合

指定要件ア．開発対象・対象疾患

対象とする用途に関して以下のいずれかの開発を行うものであること

- ① 用法又は用量の変更
- ② 剤形の追加

指定要件イ．対象とする用途への需要の充足性が著しく充足していないこと

以下のいずれかに該当するものであること

- ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないもの（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるもののみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）
- ② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

指定要件ウ．対象とする用途に対する特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

特定用途医薬品の指定のメリット（現状）

優先的な取扱い

(1) 優先相談
総合機構で実施されている対面助言等で、他の医薬品等に優先した取扱いを受けることができる

(2) 優先審査 「医療上特にその必要性が高いと認められるもの」 に該当するため		通常の審査	特定用途	希少疾病用
	審査期間 (80%タイル)	1 2 ヶ月	9ヶ月	9ヶ月

再審査期の付与

- ・ 特定用途医薬品 4年以上6年未満で厚生労働大臣が指定する期間
医療用医薬品の再審査期間について（令和2年8月31日付け薬生発0831第11号）
再審査期間の取扱いについて（令和2年8月31日付け薬生薬審発0831第16号）

資金の確保及び税制上の措置

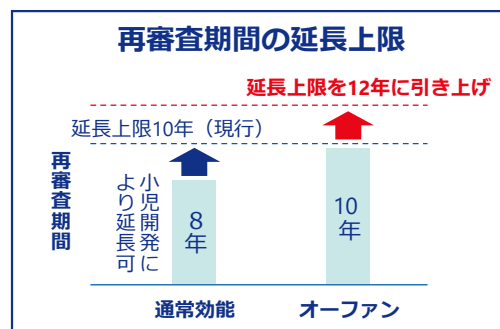
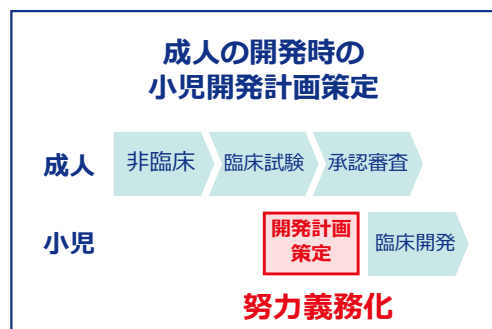
- ・ 特定用途医薬品等は資金の確保及び税制上の措置の対象（法第77条の3及び第77条の4）
 - ・ 対象患者数が5万人以下の特定用途医薬品等は、助成金及び税制上の措置の対象（規則第251条の5及び第251条の6）
- ただし、税制上の措置は以下の要件あり
- ・ 医薬基盤・健康・栄養研究所からの助成金の交付を受けて行う特定用途医薬品等に関する試験研究は、特別試験研究の額にかかる税制控除制度の対象
ただし、その助成金の交付を受ける法人の常時使用従業員数が1,000人以下であることが要件

小児用医薬品のドラッグロス解消に向けた制度的対応

対応の方向性

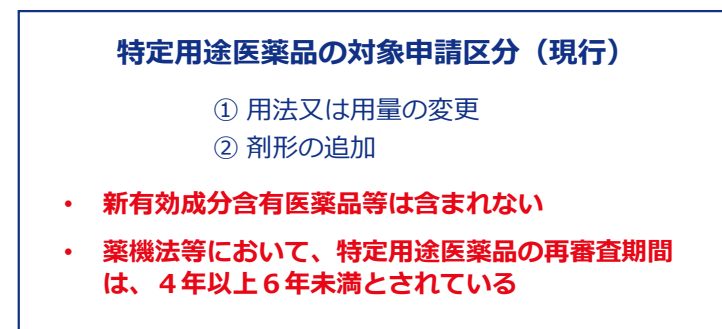
小児用医薬品開発の計画策定の努力義務化

- 医療用医薬品の承認申請時に、**小児用医薬品の開発計画を策定することを努力義務化**してはどうか。ただし、小児に関する需要がない又は充足している場合は例外とする。
- 小児用医薬品の開発計画が策定された医薬品の再審査期間について、すでに10年が設定されている場合は延長の余地がない現状を踏まえ、**再審査期間延長に係る上限を12年に引き上げる**。



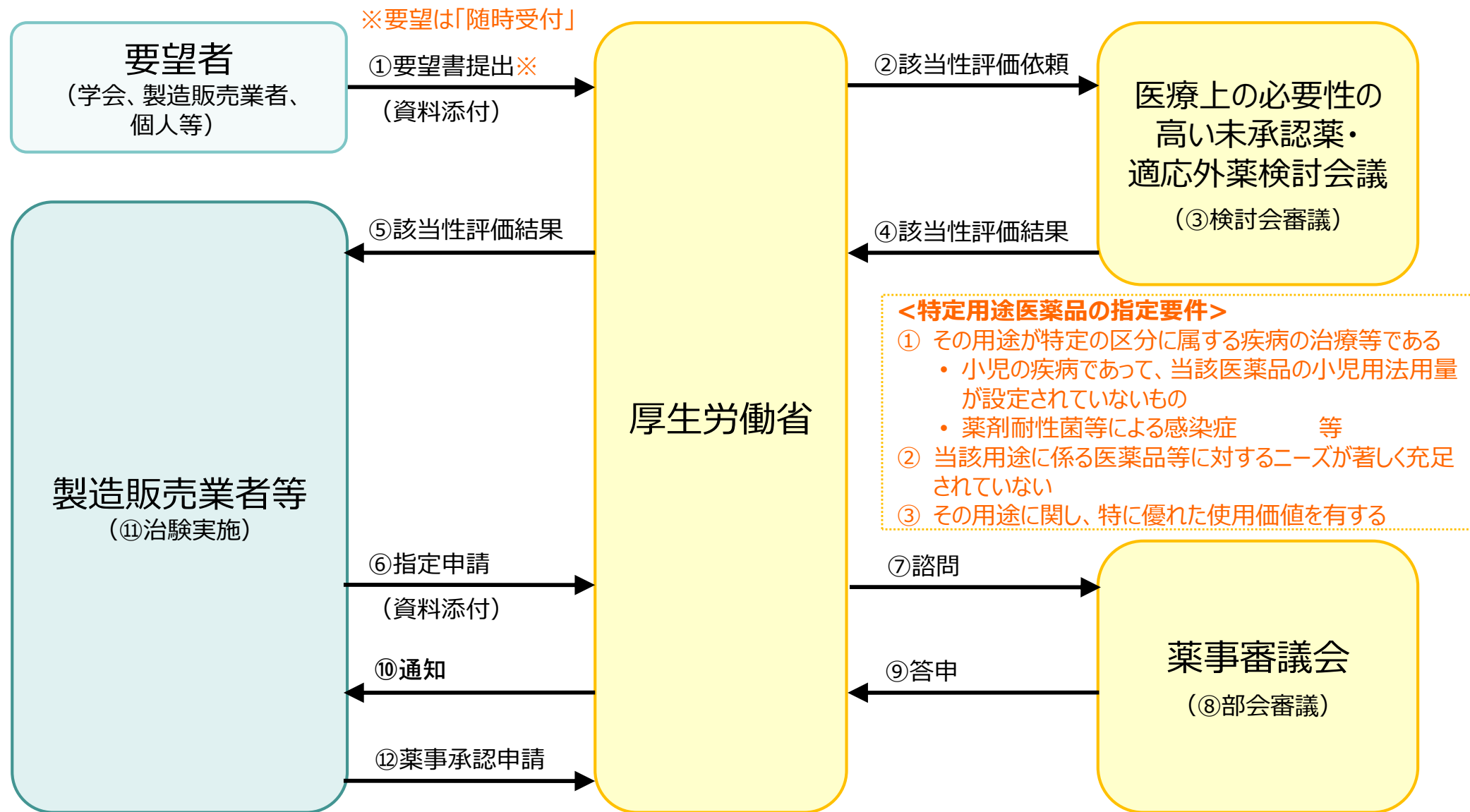
特定用途医薬品に係る制度の見直し

- 小児用医薬品等の開発の支援を行う特定用途医薬品指定制度の対象について、**用量追加や剤形追加の申請区分のみならず、新有効成分等の申請区分も対象にする**こととする（省令事項）。
- あわせて、再審査期間についても、現在は効能追加や剤形追加を前提として**4年以上6年未満**となっていることから、**申請区分に応じて再審査期間が設定されるよう見直す**こととする。



特定用途医薬品の指定、承認申請までの流れ

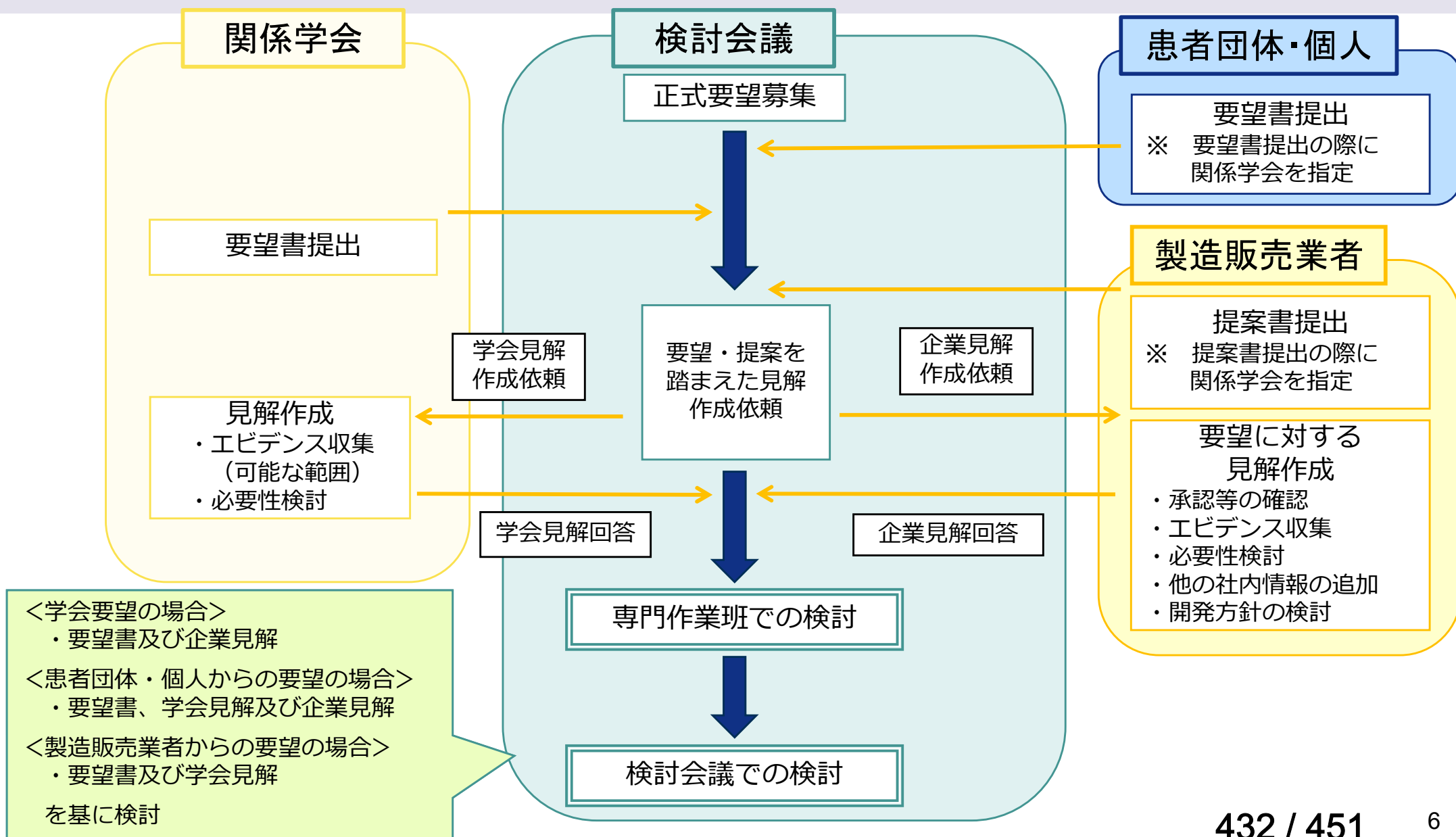
現行



医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の進め方

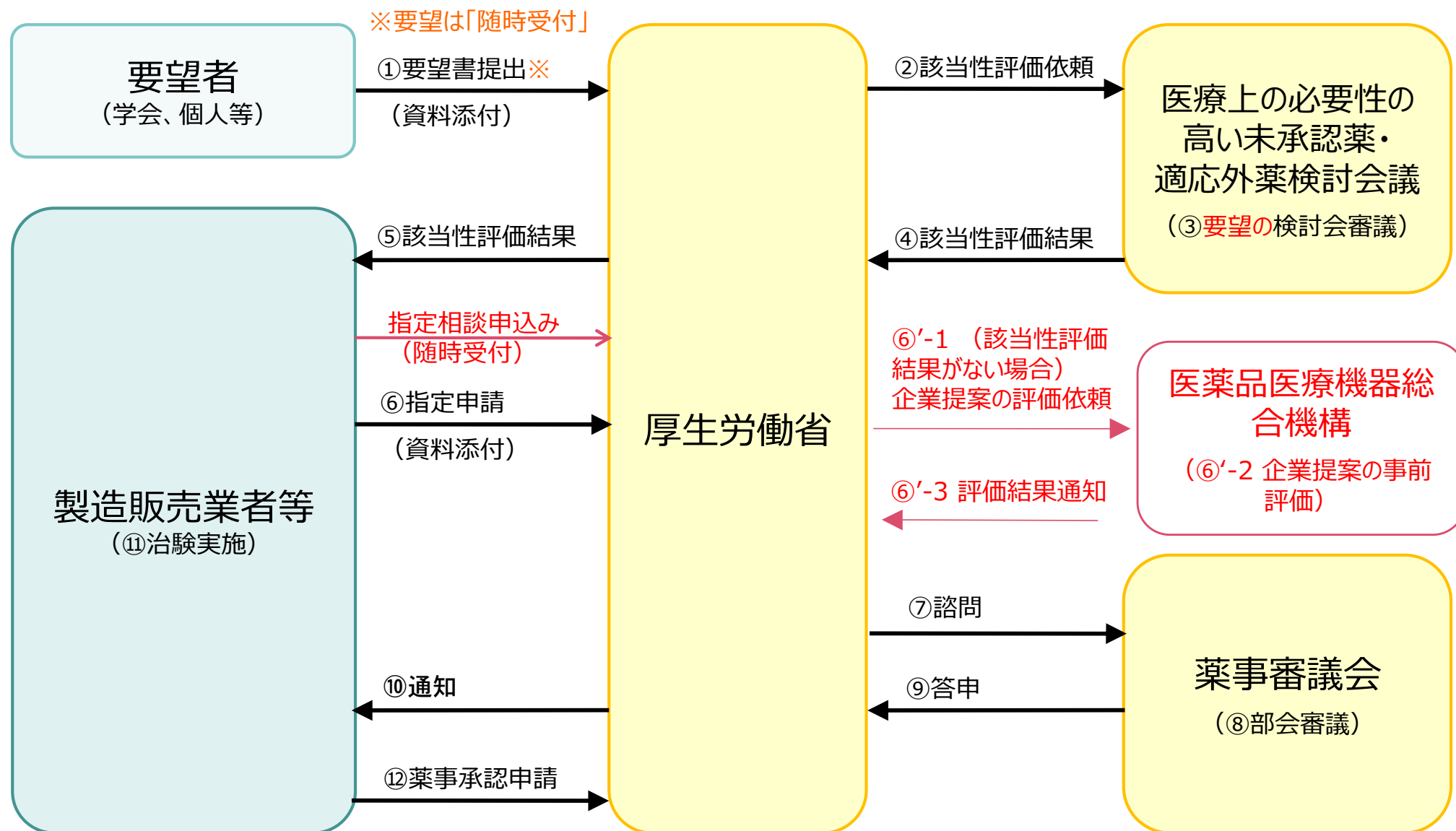
現行

特定用途医薬品の該当性評価



特定用途医薬品の指定、承認申請までの流れ

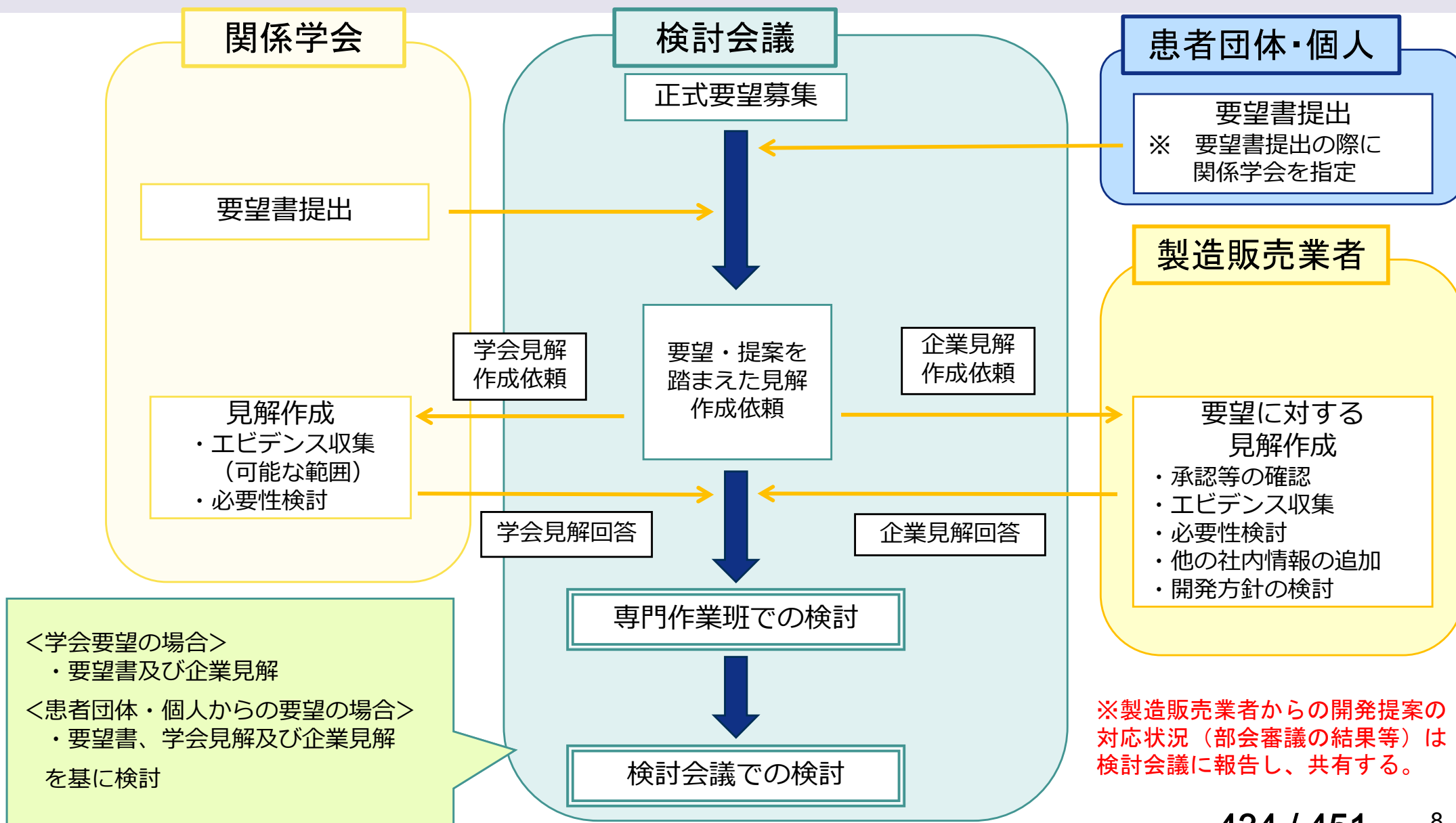
改定案（令和8年5月～）
（改定箇所赤字）



医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議の進め方

改定案（令和8年5月～）
（改定箇所赤字）

特定用途医薬品の該当性評価（学会・患者団体・個人からの要望の場合）



指定品目

指定時期	名称	申請者	指定時の予定効能・効果
R4.3	デクスメトミジン塩酸塩	ファイザー株式会社	小児における非挿管での非侵襲的な処置及び検査時の鎮静
R6.12	ミダゾラム	丸石製薬株式会社	麻酔前投薬
R7.3	マシテンタン	ヤンセンファーマ株式会社	肺動脈性肺高血圧症

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」開催要綱

厚生労働省医政局研究開発政策課
厚生労働省医薬局医薬品審査管理課

1. 目的

- 国内では承認されていない医薬品や適応（以下「未承認薬・適応外薬」という。）について、
 - ① 欧米での承認実績や論文等で公表された優れた試験成績等のエビデンスに基づいて医療上の必要性を評価するとともに、
 - ② 公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認すること、
 - ③ また、これまでに得られている治験薬のエビデンスに基づき、既存の治療薬がない及び対象とする疾患の重篤性の観点から、人道的見地から実施される治験への該当性について確認すること、
 - ④ 特定の用途における医療上のニーズが著しく充足されていないこと及びその用途の使用価値を評価すること
- 等により、製薬企業による未承認薬・適応外薬の開発を促進するとともに、新薬の開発を阻害することなく、新たな革新的な新薬による治療機会の改善に資することを目的とする。

2. 検討事項

- (1) 医療上の必要性
 - ・ 生命に重大な影響がある疾患である等、適応疾患が重篤であること
 - ・ 当該疾患に係る既存の療法が国内にない等、医療上の有用性があることのいずれにも該当するか否かを検討する。
- (2) 公知申請への該当性及び追加実施が必要な試験
医療上の必要性が高いと評価された未承認薬・適応外薬について、公知申請への該当性や承認申請のために追加で実施が必要な試験の妥当性を確認する。
- (3) 人道的見地から実施される治験への制度該当性の確認
新たに開始の要望がある人道的見地から実施される治験について、その制度該当性基準である生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であることへの該当性を確認する。
- (4) 特定用途医薬品への該当性
開発が要望又は提案された特定用途医薬品の候補となる医薬品について、特定用途医薬品の指定基準への該当性を評価する。
- (5) その他
製薬企業が開発を行う医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬について、定期的に関進捗状況を確認する。
その他、必要な事項の検討を行う。

3. 構成員

- 検討会議は、薬物療法に関する医学的・薬学的な学識経験を有する者で構成し、各疾患領域に対応する。
- 検討会議は、構成員のうち1人を座長として選出する。

4. 運営

- 検討会議は、年4回を目途に開催するが、必要に応じて随時開催することができる。
- 検討会議は、知的財産権等に係る事項を除き、原則公開するとともに、議事録を作成・公表する。
- 検討会議は、検討事項について具体的な調査を行うため、各疾患領域に係る専門家からなる専

門作業班会議を開催することができる。

5. 庶務

- 検討会議の庶務は医薬局医薬品審査管理課が行い、医政局研究開発政策課及び保険局医療課がこれに協力する。

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」構成員

○座長

五十嵐	隆	国立成育医療研究センター 理事長
伊藤	美千穂	国立医薬品食品衛生研究所 生薬部 部長
岩田	敏	熊本大学 特任教授
大江	裕一郎	医療法人財団慈生会野村病院
北風	政史	医療法人錦秀会 阪和病院・阪和記念病院 統括院長・総長
○康	勝好	埼玉県立小児医療センター 副病院長
崔	吉道	金沢大学附属病院 教授・薬剤部長
志賀	剛	東京慈恵会医科大学臨床薬理学 教授
田村	研治	島根大学医学部附属病院 腫瘍内科 / 先端がん治療センター 教授
田村	直人	順天堂大学 膠原病内科 主任教授
戸高	浩司	九州大学病院 ARO 次世代医療センター センター長・教授
中村	秀文	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 研究開発監理部 開発企画主幹
平林	容子	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター センター長
松本	哲哉	国際医療福祉大学医学部感染症学講座 主任教授
宮川	政昭	日本医師会 常任理事
村島	温子	妊娠と薬情報研究会 理事長
柳原	克紀	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態解析・診断学（臨床検査医学） 教授
山口	拓洋	東北大学大学院医学系研究科医学統計学分野 教授
横谷	進	福島県立医科大学 放射線医学県民健康管理センター 特任教授
渡邊	衡一郎	杏林大学医学部 精神神経科学教室 教授

(※他の専門分野は、必要に応じて適宜参考人として出席を要請。)

第 66 回検討会議 参考人

海野	信也	北里大学名誉教授
勝野	雅央	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座 神経内科学 教授
井上	彰	東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
米盛	勸	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長

森川 和彦 東京都立病院機構 研究推進センター 担当課長／東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター センター長

専門作業班(WG)の設置について

医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議

検討指示

検討案の上程

専門作業班(WG)

7つの班で、品目毎の個別具体的検討

代謝・
その他
WG

循環器
WG

精神・
神経WG

抗菌・
抗炎症
WG

抗がん
WG

生物
WG

小児
WG

※ 小児WGは、分野横断的に対応

各WGに5～10名程度の専門家を配置

＜検討事項＞

○医療上の必要性

○公知申請への該当性

○承認申請のために追加で実施が必要な追加試験 等

企業見解
文献報告
海外規制情報
等

「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」
専門作業班(WG)メンバー

OWG座長

WG名	氏名	所属
代謝・その他WG	○花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	小早川 雅男	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	岩部 真人	日本医科大学大学院医学研究科 内分泌代謝・腎臓内科学分野 大学院教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	鈴木 亮	東京医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科学分野 主任教授
	軒原 浩	国立健康危機管理研究機構 国立国際医療センター 呼吸器内科 医長
循環器WG	○安河内 聡	慈泉会相澤病院 エコーセンター長兼循環器内科顧問
	海野 信也	北里大学名誉教授
	真田 昌爾	神戸大学医学部附属病院 臨床研究推進センター長／教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	橋詰 淳	名古屋大学医学部附属病院 先端医療開発部 教授
		名古屋大学大学院医学系研究科 臨床研究教育学 教授(兼任)
	星出 聡	自治医科大学内科学講座循環器内科学部門・臨床研究センター 教授
精神・神経WG	又吉 哲太郎	沖縄大学健康栄養学部管理栄養学科 教授
	○勝野 雅央	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座 神経内科学 教授
	稲垣 中	青山学院大学 保健管理センター 所長 兼 教育人間科学部 教授
	稲田 健	北里大学医学部精神科学 教授
	尾方 克久	国立病院機構東埼玉病院 院長
	小杉 志都子	慶應義塾大学医学部 麻酔学教室 准教授
	許斐 健二	慶應義塾大学医学部 臨床研究推進センター 教授
	住谷 昌彦	国立大学法人東京大学医学部附属病院 緩和ケア診療部 准教授
	大門 貴志	兵庫医科大学 医学部医学科/大学院医学研究科 生物統計学 教授
	吉富 健志	福岡国際医療福祉大学 視能訓練学科 教授
抗菌・抗炎症WG	○宮崎 義継	国立健康危機管理研究機構 国立感染症研究所 副所長 病原体ゲノム解析研究センター・センター長・真菌部・部長 併任
	井上 彰	東北大学大学院医学系研究科 緩和医療学分野 教授
	川畑 仁人	聖マリアンナ医科大学 リウマチ・膠原病・アレルギー内科 主任教授
	小早川 雅男	福島県立医科大学 医療研究推進センター 教授
	齋藤 好信	日本医科大学武蔵小杉病院 呼吸器内科 部長
	手良向 聡	京都府立医科大学 大学院医学研究科 生物統計学 教授
	花岡 英紀	千葉大学医学部附属病院 臨床試験部 部長・教授
	坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 附属病院臨床研究センター 教授 / センター長
	藤本 学	大阪大学大学院 医学系研究科 皮膚科学 教授
	堀野 哲也	東京慈恵会医科大学 内科学講座 感染症内科 教授
	横幕 能行	国立病院機構名古屋医療センター 感染症内科 エイズ総合診療部長
抗がんWG	○米盛 勸	国立研究開発法人 国立がん研究センター中央病院 腫瘍内科 科長
	平瀬 主税	近畿大学病院 臨床研究センター 准教授
	大庭 幸治	東京大学大学院情報学環 教授
	柴田 大朗	国立がん研究センター 研究支援センター センター長／生物統計部長
	鈴木 賢一	東京薬科大学薬学部 臨床薬理学教室 教授
	富澤 大輔	国立研究開発法人国立成育医療研究センター 小児がんセンター 血液腫瘍科 診療部長
	長瀬 通隆	長野県厚生農業協同組合連合会 佐久総合病院 佐久医療センター 腫瘍内科 部長
生物WG	○中川 雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	荒戸 照世	北海道大学病院臨床研究開発センター 教授
	石川 洋一	明治薬科大学 特任教授
	林 邦彦	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授
小児WG	○森川 和彦	東京都立病院機構 研究推進センター 担当課長／東京都立小児総合医療センター 臨床研究支援センター センター長
	中川 雅生	医療法人啓信会 京都きづ川病院 病院顧問
	土田 尚	国立病院機構本部 総合研究センター 治験研究部 部長
	石川 洋一	明治薬科大学 特任教授
	小村 誠	独立行政法人国立病院機構 浜川医療センター 薬剤部長
	庄司 健介	国立成育医療研究センター病院 教育研修センター センター長／小児内科系専門診療部感染症科 医長
	丹沢 彩乃	国立成育医療研究センター病院 薬剤部 薬歴管理主任
	林 邦彦	順天堂大学 健康データサイエンス研究科 特任教授

※上記は、各WGのコアとなるメンバーであり、必要に応じて、随時、追加して協力依頼を行うものとする。

医療上の必要性の評価の基準について

医療上の必要性の評価の基準について、下記のとおり分類している。

(1) 適応疾病の重篤性

- 重篤性あり {
- ア 生命に重大な影響がある疾患（致命的な疾患）
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 該当しない

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米等の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
 - エ 該当しない

※1 ア、イ、ウのうち複数に該当すると考えられる場合には、もっとも適切と判断されるものにあてはめることとした。

※2 (1)(2)の両方について、ア、イ又はウと評価された場合には、「医療上の必要性の基準に該当」とし、国が企業に開発要請又は開発企業の募集を行う。

※3 一定の要件をみたす国内外未承認薬については、(2)の代わりに以下のア～エで評価するものとする。

(2) 医療上の有用性

- 有用性あり {
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 国内外の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ —
 - エ 該当しない

開発要請先企業の指定の考え方について

＜共通ルール＞

- 既の開発を行っている企業があれば、当該企業の開発を見守ることとして、要望は処理済み or 対象外とする。
- 開発要請する企業が存在しない場合は、開発企業を公募する。
- 開発企業を公募している品目について、新たに要請先となり得る企業が確認された場合、その時点で開発企業が決まっていなかった場合には、当該企業に対して開発要請する。

1. 未承認薬

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

該当する企業が複数存在する場合、要請先の優先順位は①＝②とする

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業^(注1)

(注1)「わが国での開発権を有することが確認された企業」とは、日本法人企業を想定しているが、要望に対する開発権を保有する企業が海外企業であって、その日本法人企業が存在する場合、当該日本法人企業も含む。

2. 適応外薬

要望された品目と既承認薬の関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に要請

（１）投与経路、剤形いずれも同じ場合^{（注２）}

要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

（２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（３）投与経路が異なる場合

１．要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① 海外で先発医薬品として承認を取得している企業の日本法人企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

２．１．以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する医薬品が日本で承認されており、当該医薬品について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（注２）要望された品目が、既承認薬の規格違いの製剤開発である場合、企業側の負担も考慮し、効能・効果の追加等、臨床試験が必要となる品目よりも優先的に要請する。

3. 未承認薬迅速実用化スキーム対象品目

要望された品目の投与経路、効能・効果、用法・用量、剤形等は国内外未承認であることを前提とし、要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬（国内外は問わない）との関係を（１）～（３）に分類

既承認薬が複数存在する場合、上位（（１）＞（２）＞（３）、１＞２、ただし①＝②）に該当するものから優先的に適用

（１）投与経路、剤形いずれも同じ場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請

- ① わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同じ投与経路及び同じ剤形の製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請

（２）投与経路は同じだが、剤形が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

- ① 要望された品目と剤形違いの既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と剤形違いの製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

（３）投与経路が異なる場合

1. 要望された品目について、以下のいずれかの要件に該当する企業が存在する場合、当該企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対す

る検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請)

- ① 要望された品目と同一の有効成分を含有する既承認薬について、わが国において先発医薬品として承認を取得している企業
- ② わが国での開発権を有することが確認された企業

2. 1. 以外の場合であって、要望された品目と同一の有効成分を含有する製剤について海外で承認を取得しており、要望された品目について、わが国での開発権を有することが確認された企業の日本法人企業に対して要請（まずは要望された製剤の開発に対する検討を依頼し、製剤の開発の目処が立った段階で、開発要請）

人道的見地から実施される治験の制度該当性基準について

人道的見地から実施される治験の制度該当性について、確認要望があった場合には、下記のとおり分類する。

＜制度該当性基準＞

生命に重大な影響がある重篤な疾患であって、既存の治療法に有効なものが存在しない未承認又は適応外の治療薬であること。

（１）適応疾病の重篤性（承認まで待てない）

<u>重篤・緊急性あり</u>	ア	生命に重大な影響がある疾患（致死的な疾患）
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

（２）医療上の有用性（既存の有効な治療法がない）

<u>有用性・必要性あり</u>	ア	既存の治療法に有効なものが存在しない
	イ	－
	ウ	－
	エ	該当しない

（１）（２）の両方について、アと評価された場合には、「人道的見地から実施される治験の制度該当性基準に該当」とし、厚生労働省は、主たる治験の治験実施者（いわゆる医師主導治験にあつては当該治験を自ら実施する者と当該治験の治験薬を提供している者）に対して、人道的見地から実施される治験の実施の検討を要請する。

＜留意点＞

注１）人道的見地から実施される治験は、以下の理由等により、実施できない場合も想定され得る。

- ① 既存の治療法に有効なものが存在する、あるいは生命に重大な影響がある重篤な疾患ではない【制度該当性事由】
- ② 治験薬の供給に余裕がないこと等【絶対事由】
- ③ 主たる治験の組入れ期間中である等の理由で主たる治験の実施に悪影響を与えるおそれがあること【時期的事由】
- ④ 患者の病状に鑑みて、明らかにリスクが高いことから、安全性の観点から拡大治験への参加が勧められないこと等【個別事由】

注２）本検討会議においては、制度該当性事由（制度該当性事由を含む複数の事由の場合も含む。）により人道的見地から実施される治験の実施ができないと治験実施者から回答をうけた主治医及び患者が、第三者の観点から、制度該当性について確認することを要望する場合に、該当性の評価を実施する。

特定用途医薬品への該当性の基準について

特定用途医薬品に係る開発の要望があった場合には、要望された医薬品を下記のとおり分類する。

1. 小児の疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

ア 対象とする用途に関して開発を行う必要があること

- ① 用法又は用量の変更
- ② 剤形の追加

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既存の治療法、予防法又は診断法がないもの（既存の治療法、予防法又は診断法が医薬品を用いるもののみの場合であって、治療法、予防法又は診断法に用いる医薬品として対象とする小児に対する用法及び用量が設定された医薬品がない場合を含む）
- ② 小児にとっての有効性、安全性若しくは肉体的・精神的な患者又は介護者負担の観点から、既存の治療法等より医療上の有用性の高い治療法、予防法又は診断法が必要とされているもの

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 適応疾患が重篤である、又は重篤な疾患に対して支持的に用いるもの
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

2. 薬剤耐性を有する病原体による疾病の診断、治療又は予防を用途とするもの

2-1. 薬剤耐性を有する病原体を対象とした薬剤の場合

ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 効能又は効果の変更
- ② 用法又は用量の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 現在主として用いられている薬剤に耐性を有する（又は有することとなる可能性がある）病原体を対象とするものであること
- ② 当該主として用いられている薬剤以外に対象とする病原体による疾患に対して承認された医薬品がないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 対象とする薬剤耐性を有する病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的な観点から、医薬品の必要性が高いこと
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

2-2. 薬剤耐性を有する病原体の発生を抑制するための薬剤の場合

ア 対象となる用途に用いるために開発を行う必要があるもの

- ① 用法及び用量の変更
- ② 効能又は効果の変更

イ 対象とする用途の需要が著しく充足していないこと

- ① 既承認の用法及び用量で使用すると、対象となる疾患の原因となる病原体に対して薬剤耐性を生じさせることとなるおそれがあること
- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているにもかかわらず、対象とする疾患に対する効能又は効果を有していないこと

ウ 対象とする用途に対して特に優れた使用価値を有すること

以下の①及び②の両方を満たすものであること

- ① 薬剤耐性を有する病原体が発生した場合に想定される当該病原体の感染力、当該病原体による疾患の重篤性等の総合的

な観点から、医薬品の必要性が高いこと

- ② 国際的なガイドライン等で標準的な治療法として確立しているもの、又はランダム化比較試験の結果等で高いエビデンスが得られているもの

※ 特定用途医薬品への該当性の評価結果は、要望された医薬品の製造販売業者へ通知される。

参考資料 7

執行部に所属している学会について

令和7年12月12日現在

氏 名	学 会
五十嵐 隆	なし
伊藤 美千穂	日本東洋医学会、日本生薬学会、日本食品化学学会
岩田 敏	日本臨床腸内微生物学会、日本マイコプラズマ学会、 辨野腸内フローラ研究所、日本感染症医薬品協会、日本ワクチンアクション、TDM品質管理機構
大江 裕一郎	なし
北風 政史	なし
康 勝好	なし
崔 吉道	日本医療薬学会、日本病院薬剤師会、薬剤師認定制度認証機構
志賀 剛	日本臨床薬理学会、日本TDM学会、日本不整脈心電学会
田村 研治	日本臨床腫瘍学会、日本腫瘍循環器学会
田村 直人	日本脊椎関節炎学会、日本リウマチ学会、日本臨床免疫学会
戸高 浩司	ARO協議会
中村 秀文	日本小児臨床薬理学会
平林 容子	日本食品衛生学会、日本核酸医薬学会
松本 哲哉	日本感染症学会、日本化学療法学会、日本臨床微生物学会、日本環境感染学会
宮川 政昭	なし
村島 温子	日本母性内科学会
柳原 克紀	日本環境感染学会、日本臨床微生物学会、日本DDS学会、日本嫌気性菌感染症学会、 日本臨床検査医学会、日本感染症学会、日本医療検査科学会、日本化学療法学会
山口 拓洋	日本臨床試験学会、日本臨床腫瘍薬学会
横谷 進	なし
渡邊 衡一郎	日本うつ病学会、日本臨床神経精神薬理学会、日本社会精神医学会、日本不安症学会、日本 産業精神保健学会、日本ストレス学会、日本女性心身医学会、東京精神医学会