

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）  
 リファンピシン  
 非結核性抗酸菌症の適応追加

## 1. 要望内容の概略について

要望された医薬品	一般名：リファンピシン	
	販売名：①リファジンカプセル 150mg、②リマクタンカプセル 150mg	
	会社名：①第一三共株式会社、②サンド株式会社	
要望者名	社団法人 日本呼吸器学会、日本結核病学会	
要望内容	効能・効果	非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症
	用法・用量	体重 kg あたり 10mg を目安とし、1 日最大量 600mg 1 日 1 回
	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

はじめに

今回の、医療上の必要性が高い未承認の医薬品又は適応の開発の要望に関する意見において、日本結核病学会及び日本呼吸器学会から提示された要望書中、「医療上の必要性に係る基準」への該当性についての要望者の意見として、以下のように記載されていた。

### 1. 適応疾病の重篤性

近年の我が国における肺非結核性抗酸菌症は増加を続け罹患率は現在約 5.7 (人口 10 万対) 以上と推定されており (坂谷光則:結核 80:25-30,2005、佐藤滋樹他:名古屋市立大学医学会雑誌 54:2-3,2003、佐藤滋樹:第 39 回非結核性抗酸菌症研究協議会報告 2007)、国際的に最も高いレベルにある。およそ年間 8000 人以上の新規患者発生が推定されるが、結核症と異なり治療は極めて困難であるため有病率は更に高いと考えられる。進行は緩徐であるが無治療の場合最終的に患者の多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる。

### 2. 医療上の有用性

現在、我が国では肺非結核性抗酸菌症に対してリファブチン (RBT)、クラリスロマイシン (CAM) の 2 剤のみが承認されているが、非結核性抗酸菌症の化学療法では 3 剤以上の併用が有用である。RBT は CAM との併用によって血中濃度が上昇し、特有の副作用であるぶどう膜炎の発症頻度が高まることが報告されている。このため、RBT と同じくリファマイシン

系薬に属し、かつぶどう膜炎の副作用の報告がないリファンピシン（RFP）の非結核性抗酸菌症への適応追加は極めて有用と考えられる。

これらの要望書の記載内容について、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議は、国内外で公表されている最新の各種ガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等を確認し（確認結果の概要を後述）、適応疾病の重篤性、医療上の有用性について、以下のように判断した。

#### 【適応疾病の重篤性及び医療上の有用性の判断】

##### 〔適応疾病の重篤性〕

肺非結核性抗酸菌症は、近年急増している、いわゆる“nodular bronchiectasis”も含め、学会要望書の記載どおり、「進行は緩徐であるが無治療の場合、最終的に多くが呼吸不全に至る難治性疾患であり、早期の治療開始が望まれる疾病」に該当すると判断した。したがって、適応疾病の重篤性についての該当性は、「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」に該当すると判断した。

##### 〔医療上の有用性〕

米国胸部学会（ATS）/米国感染症学会（IDSA）合同による非結核性抗酸菌症の診断、治療及び予防に関する公式宣言（以下、ATS/IDSA 公式宣言）<sup>1)</sup>では、肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex（MAC）症に対してCAM 又はアジスロマイシン（AZM）＋エタンブトール（EB）にRFP（600mg/日）を追加した処方が推奨され、*M. kansasii* 感染症に対してRFP＋EB（15mg/kg/日）＋イソニアジド（INH）＋ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド2010（第40版）<sup>2)</sup>、ハリソン内科学第17版（2008年）<sup>3)</sup>〔以下、ハリソン（2008）〕でも、RFPは*M. kansasii* 感染症及び肺MAC症における処方として記載されている。

一方、国内外のガイドラインにおいて、非結核性抗酸菌症治療での使用が推奨される3剤以上の併用療法薬剤の中で、国内ではCAM、RBTの2剤以外には本効能・効果に対する承認を取得していないこと、また、これら2剤の併用による副作用としてぶどう膜炎が発生した際には代替薬がないため治療が制限されることから、「ア．既存の療法が国内にない」に該当すると判断した。

#### 【国内外の最新のガイドライン、国際的に評価されている教科書、文献等の確認結果の概要】

##### 1. 疫学的背景

非結核性抗酸菌は、結核菌群に属する菌種とらい菌以外の *Mycobacterium* 属の総称であり、現在では150種類以上の菌種が含まれる。非結核性抗酸菌は、環境中に広く存在している<sup>3)</sup>。ヒトに対する非結核性抗酸菌の病原性は弱いですが、肺、リンパ節、皮膚等の感染症あるいは播種性感染症として発症する。肺感染症では、正常宿主と肺に基礎疾患を有する患者あるいはは

免疫抑制宿主の両者に、孤立性で多発性小結節の形成、慢性肺炎、気管支拡張症、又は空洞形成等を特徴とする、慢性進行性の感染症が発症する。皮膚感染症では、結節性又は潰瘍形成性の多様な感染症候群が発症し、免疫不全患者では菌血症により播種性感染症を発症する。ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染患者においては、MACの全身播種を呈す重篤な病態を呈すことがあり、特に免疫不全が進行しCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数が50/mm<sup>3</sup>以下となる症例において頻度が高くなる。後天性免疫不全症候群（AIDS）患者では、MAC以外の非結核性抗酸菌10種類以上について、感染症として病原性が認められた例についての報告がある（四元秀毅、倉島篤行：結核 Up to Date（改訂第3版）2010）。

疫学的には、現在の本邦における非結核性抗酸菌症の罹患率は6以上（人口10万対）、すなわち毎年約8000人の患者が発生していると推測されている。また、非結核性抗酸菌症は、結核症と異なり、治療しても治癒が困難な場合も少なくないため有病率はさらに高い。非結核性抗酸菌症についての理解の深まりや診断法の進歩もあるが、過去10年間で世界各国において罹患率が2倍以上増加しており、中でも本邦の罹患率は国際的にみて、最も高いレベルであるとされている<sup>4)</sup>。

非結核性抗酸菌症の原因菌の中で、MACは最も頻度が高い菌種である。本邦の非結核性抗酸菌症の約8割はMAC症であり、その多くを肺MAC症が占めている。MACは、HIV感染によりCD4<sup>+</sup>Tリンパ球数が非常に低下した際には、全身の播種性病変を起こし得ることが知られるなど、通常は日和見的な性格を持つ菌である<sup>4)</sup>。しかし、近年米国では、明確な発症素因のない患者も含め、中高年女性において肺MAC症の発症が認められている<sup>1)</sup>。これらの患者における限局性の気管支拡張と散布性の結節影所見を呈する病態は“nodular bronchiectasis”と呼ばれ、空洞性の病態に比べ進行が緩徐であるが、この進行の遅い病態においてさえも、疾患の進行が患者の死亡に繋がる可能性がある<sup>1)</sup>とされている。本邦でも、肺MAC症が急増し、問題となっている<sup>5)</sup>。その感染源としては、MACの家庭での分布を調査した結果から、浴室などの生活環境の寄与が大きいとした報告<sup>6)</sup>もある。その他、本邦の非結核性抗酸菌症の約1~2割に*M. kansasii*による肺疾患が認められる。また、MAC及び*M. kansasii*以外の菌種による感染症はまれであるが、*M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. szulgai*、*M. scrofulaceum* 及び *M. xenopi* などによる非結核性抗酸菌症も認められている。（坂谷光則：結核 80:25-30,2005）

以上より、本邦において非結核性抗酸菌症は主に肺疾患として発症することが確認された。また、中でもその多くを占める肺MAC症においては近年特に明確な発症素因のない中高年女性での nodular bronchiectasis を呈する症例が増加しており、本症は緩徐な進行を示しつつも、病状の進行は不可逆的であることが多く、継続した病状の進行を示す症例を無治療とした場合、日常生活に著しい影響を及ぼし、予後不良となり得る疾患である。

上述のように、MAC症などの非結核性抗酸菌症は経年的に増加傾向にあり、いずれも長期予後確保には薬物治療が必要となる病態と考えられる。

## 2. 国内外における、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの状況

近年、国内外では、非結核性抗酸菌症の治療に対するガイドラインの改訂・制定が進んでいる。

米国では、2007年にATS/IDSA公式宣言<sup>1)</sup>が公表されており、1997年に公表されたATSの公式宣言<sup>7)</sup>に比べ、診断基準の簡略化、記載菌種の増加、及び検査・治療・予防の推奨内容に対するエビデンスレベルの追加等、大幅な改訂が図られた。背景には、HIV感染症末期のAIDSに合併して発生する全身散布性MAC症がHAART (highly active antiretroviral therapy) 療法の導入により著しく減少し、他方でHIV非感染患者における肺非結核性抗酸菌症例が増加してきた状況があると考えられている<sup>8)</sup>。非結核性抗酸菌症の中で最多となる肺MAC症では、nodular bronchiectasis、及び空洞形成性病変の基本的な一次治療は、従来と同様にCAM又はAZM+EB+RFP±アミノグリコシド系薬である。進行した病態(重症)又は既治療例では、リファマイシン系薬としてRBT又はRFPの使用が推奨されている。一方、HIV感染患者における播種性MAC症にはCAM+EB+RBTが推奨され、RFPはHAART療法に用いられているprotease inhibitorの作用を減弱するため推奨されていない。また、これらの薬剤の連日投与による治療のほかに、週3回の間歇投与法が、副作用軽減や高齢者治療に有用な推奨治療法として追加されている。肺*M. kansasii*症に対しては、RFP+EB+INH+ピリドキシンが推奨治療薬とされている。サンフォード感染症治療ガイド2010(第40版)<sup>2)</sup>では、免疫正常者におけるMAC症の結節型/気管支拡張症型に対してCAM又はAZM、EB及びRFPの週3回投与が推奨され、空洞性病変を伴う場合には、これにストレプトマイシン(SM)又はアミカシン(AMK)の追加投与が推奨されている。*M. kansasii*感染症については、RFP+INH+EBの連日投与が推奨されている。

本邦でも、ATS/IDSA公式宣言<sup>1)</sup>の発表を受け、国際的整合性の見地から2008年4月に日本結核病学会と日本呼吸器学会合同による新しい「肺非結核性抗酸菌症診断基準に関する指針-2008年」<sup>9)</sup>が制定された。また、同月には、日本結核病学会による「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」<sup>10)</sup>が制定された。外科治療と化学療法との関係について、基本的な考え方の項では、「術前後の化学療法は必須である。散布源となる粗大病変のない術後こそ相対的に非力な現今の化学療法であっても効果発揮の最適時期であるという集学的治療の観点が必要である」と記載され、指針の「3.外科治療の時期」の項では、化学療法との関係について「少なくともある程度の化学療法の有効性があり、また菌量の減少を図る目的のためにも緊急の場合を除いて術前3~6カ月程度の化学療法は行われるべきである」と記載されている。さらに、RBT及びCAMの非結核性抗酸菌症に対する適応追加がなされたことから、2008年10月に「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008暫定」<sup>11)</sup>が発表された。この見解では、「肺MAC症化学療法の原則はRFP、EB、CAMの3薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらにSM、又はカナマイシン(KM)の併用を行う。肺MAC症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特にCAM単剤投与は数カ月以内にCAM耐性菌が出現することが警告されている」として、成人の推奨1日用量を、RFPは300~600mg/日、分1、EBは500~750mg/日、分1、CAMは600~800mg/日、分1又は分2とされた。EBについては、「結核症より投与期間が長期に及ぶので15mg/kgでも視力障害の発生

に注意を要する」と記載されている。また、RBT については、「RFP が投与できないとき又は RFP の効果が不十分なときに投与を行う」こと、RBT 特有の副作用としてぶどう膜炎に注意が必要であり、発症機序はアレルギー性ではなく中毒性と考えられ、投与量に依存すること、RBT は CAM と併用した場合には血中濃度が約 1.5 倍に上昇するため、ぶどう膜炎発症に留意すること、RBT と CAM の 2 剤に加えて EB を併用する際には視力障害に関していっそうの注意が必要であること等の、注意喚起が行われている。

上記のように、非結核性抗酸菌症に対する化学療法では多剤併用療法が原則となっている（菌種によって薬剤の組み合わせは異なる）。その理由は、1) 単剤で十分な抗菌力を持つ薬剤が未だなく、抗菌力の増強を目指して多剤併用を行うこと、2) 単剤投与では耐性出現頻度が高くなるため、機序の異なる薬剤の併用を行うこと、3) 本症は結核と異なり化学療法を行っても菌の完全な陰性化は困難であり、再排菌がしばしば見られること。その際、ポリクローナル感染の常態（1 つの個体に薬剤感受性などの異なる複数株が共存する）に対しては、多剤併用が効果的であると考えられること、とされている<sup>4)</sup>。また、試験管内での感受性と臨床効果の関係が確認されているものは、MAC に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP、迅速発育群における一般の抗菌薬に限られており、一般の感受性検査実施はこれらの菌種・抗菌薬の組み合わせの場合のみで推奨されている<sup>1)</sup>。倉島<sup>4)</sup>も、一般に非結核性抗酸菌の場合、*M. avium* に対する CAM、*M. kansasii* に対する RFP の場合以外は結核菌用の感受性検査は無効であり、治療薬の選択は菌種毎に蓄積された臨床経験に依存していると述べている。

以上より、RFP と EB は、特に症例が多い MAC、*M. kansasii* の肺感染等において、国内外の最新の治療ガイドラインにおいて標準治療として推奨されていることを確認した。また、非結核性抗酸菌症の薬物治療では結核症と同様に多剤併用が必須であることも確認した。

### 3. 国際的に評価された教科書等の記載

ハリソン（2008）<sup>3)</sup>では、*M. kansasii* 感染症に対して RFP+INH+EB の連日投与が、推奨される処方として記載されている。肺 MAC 症では、CAM 又は AZM+EB が推奨されるとし、「著者は推奨していないが、ATS/IDSA 公式宣言<sup>1)</sup>では連日の 2 剤による治療よりも RFP を加えた 3 剤による間歇治療が勧められている。重篤な例では SM を加えた 4 剤治療が必要である」と付記されている。

なお、マンデル及びセシルに関しても、上記と同様の内容が記載されている。

以上より、RFP は EB とともに、特に非結核性抗酸菌症の多くを占める MAC 症、及び次に頻度の高い *M. kansasii* による肺感染等の治療において、国際的に評価された教科書等で標準治療として記載又は付記されていることを確認した。

### 3. 欧米 4 カ国の承認状況等について

#### (1) 欧米 4 カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 (RIFADIN<sup>®</sup> (rifampin capsles USP)) (文献 12)

効能・効果	適応症
-------	-----

結核及び髄膜炎菌保菌状態の治療のいずれにおいても、感受性菌の大きなポピュレーションの中に存在している少数の耐性菌が急速に優勢なタイプになり得る。RFP に対する起炎菌の感受性を確認するため、治療開始前に細菌培養を行うべきである。また、細菌培養は、治療に対する反応性をモニターするため、治療中も繰り返し行うべきである。薬剤耐性は急速に出現する可能性があるため、治療中に培養陽性が継続する場合は感受性試験を実施すべきである。もし、試験成績から RFP 耐性が判明し、患者が治療に反応しない場合には、薬物治療法を変更すべきである。

結核症  
RFP はすべての病態の結核症に対して処方される。

RFP、INH、及びピラジナミド (PZA) から成る 3 剤併用療法 (例えば、RIFATER<sup>®</sup>) は、通常 2 カ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS、及び疾病管理予防センター (Centers for Disease Control and Prevention ; CDC) は、INH 耐性の可能性が極めて低くない限り、結核の初期治療における RFP、INH、及び PZA の 3 剤併用療法に、SM 又は EB を第 4 の薬剤として追加することを推奨している。第 4 の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。地域における INH 耐性率が現在 4%未満であれば、4 剤未満の薬剤による初期治療を考慮してもよい。

初期治療後、RFP 及び INH による治療 (例えば、RIFAMATE<sup>®</sup>) を少なくとも 4 カ月間継続すべきである。

もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者が HIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。

RIFADIN IV は、薬剤の経口投与が不可能なときに、初期治療及び再治療で処方される。

髄膜炎菌保菌者

RFP は、髄膜炎菌の無症候性保菌者の治療において鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌目的で処方される。RFP は急速に耐性菌が発現する可能性があるため、髄膜炎菌感染治療の目的では使用されない (警告欄参照)。

RFP は、無差別に使用されてはいけない。したがって、保菌状態の確証及び正しい治療のために、血清型別及び感受性測定を含む診断用検査手順が実施されなければならない。無症候性髄膜炎菌保菌者の治療における RFP の有用性が維持されるよう、本剤は髄膜炎菌感染のリスクが高いときに限定して使用されるべきである。

	<p>耐性菌出現のリスクを低減し、RFP 及び他の抗菌薬の有効性を維持するため、RFP は、感受性菌による感染症であることが立証又は強く示唆される場合にのみ治療又は予防に使用されるべきである。培養及び感受性情報が得られた場合、抗菌薬治療の選択又は変更においてそれらの情報を考慮すべきである。そのようなデータがない場合、周辺地域の疫学及び感受性パターンが治療法の経験的な選択に貢献するかもしれない。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>RFP は、経口又は点滴静注で投与可能である（適応症の項参照）。点滴静注の場合の用量は経口と同じである。腎不全を有する患者における投与情報については「臨床薬理」の項を参照すること。</p> <p>結核症</p> <p>成人：10mg/kg、1日1回投与。600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>小児：10～20mg/kg、600mg/日を超えないこと。経口又は静脈内投与。</p> <p>経口投与の場合、1日1回投与とし、食前1時間又は食後2時間にコップ1杯の水で服用することが推奨される。</p> <p>RFP はすべての病態の結核の治療で処方される。RFP、INH、及びPZA から成る3剤併用療法（例えば、RIFATER<sup>®</sup>）は、通常2カ月間続く初期治療の段階での使用が推奨される。結核排除のための諮問会議、ATS 及び CDC は、INH 耐性の可能性が非常に低くない限り、結核の初期治療にはINH、RFP、及びPZA の3剤併用療法に、第4の薬剤としてSM かEB のいずれかを追加することを推奨している。第4の薬剤の必要性は、感受性成績が得られた時点で再評価すべきである。もし、地域でのINH 耐性の発現頻度が現在4%未満であれば、4剤未満の薬剤による初期治療を検討してもよい。</p> <p>初期治療後、RFP 及びINH による治療（例えば、RIFAMATE<sup>®</sup>）を少なくとも4カ月間継続すべきである。もし、患者が引き続き喀痰検査又は培養検査で陽性である場合、耐性菌が存在する場合、又は患者がHIV 陽性である場合は、より長期間の投与を行うべきである。</p> <p>髄膜炎菌保菌者</p> <p>成人：成人には1回600mg、1日2回、2日間の投与が推奨される。</p> <p>小児：生後1カ月以上の小児患者では、10mg/kg（1回量として600mgを超えない）を12時間毎に2日間投与する。</p>

	生後 1 カ月未満の患者：5mg/kg を 12 時間毎に 2 日間投与する。
承認年月（または米国における開発の有無）	1981 年 7 月
備考	
2) 英国 (Rifadin 150mg Capsules, Rifadin 300mg Capsules) (文献 13)	
効能・効果	<p>臨床的適用</p> <p>結核症：初発、進展型、慢性型、薬剤耐性例を含むすべての病態の結核症に対して、他の活性のある抗結核薬との併用で用いる。<u>また、RFP は大部分のマイコバクテリウム属の非定型菌株に有効である。</u></p> <p>ハンセン病：多菌型及び少菌型のハンセン病において、感染性の状態から非感染性の状態への変換を達成するための、少なくとも 1 種の、活性のある他の抗ハンセン病薬との併用による治療。</p> <p>他の感染症：ブルセラ症、レジオネラ症、及び重篤なブドウ球菌感染症。RFP は、当該疾患の治療に適した他の抗生物質と併用すべきである。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎：髄膜炎菌の無症候性保菌者における、鼻咽腔からの髄膜炎菌の除菌のための治療。</p> <p>インフルエンザ菌：インフルエンザ菌の無症候性保菌者の治療及びインフルエンザ菌に曝露した 4 歳以下の小児における発症予防化学療法。</p>
用法・用量	<p>経口投与</p> <p>RFP の 1 日用量は患者の体重に基づき算定し、急速かつ完全な吸収を確実にするため、少なくとも食前 30 分以上前又は食後 2 時間以上後に服用させるべきである。</p> <p><u>結核症</u></p> <p><u>RFP は、マイコバクテリウム属の RFP 耐性株の発現の可能性を阻止するため、他の有効な抗結核薬と併用すべきである。</u></p> <p>成人：結核症に対し推奨される単回 1 日用量は 8～12mg/kg である。  <u>1 日当たりの常用量：体重 50kg 未満の患者－450mg。体重 50kg 以上の患者－600mg。</u></p>

	<p>小児：小児では、1日当たり 10～20mg/kg の経口投与が推奨される。 ただし、600mg/日を超えない。</p> <p>ハンセン病 1カ月に1回、RFP 600mg を投与する。代替として連日投与も可能である。推奨される単回1日用量は 10mg/kg である。</p> <p>1日当たりの常用量：体重 50kg 未満の患者－450mg。体重 50kg 以上の患者－600mg。</p> <p>ハンセン病の治療においては、RFP は常に、少なくとも1種の他の抗ハンセン病薬と併用すべきである。</p> <p>ブルセラ症、レジオネラ症又は重篤なブドウ球菌感染症 成人：1日当たりの推奨用量は 600～1200mg であり、2～4回に分けて服用する。原因菌からの耐性菌の発現を抑制するため、他の適切な抗菌薬と併用する。</p> <p>髄膜炎菌による髄膜炎の予防 成人：1回 600mg、1日2回、2日間 小児（1～12歳）：1回 10mg/kg、1日2回、2日間 （3カ月～1歳）：1回 5mg/kg、1日2回、2日間</p> <p>インフルエンザ菌の予防 成人及び小児：世帯内に4歳以下の小児がいる場合、インフルエンザ菌 b 型に曝露した世帯内の全員（小児を含む）に対し、RFP 20mg/kg を、1日1回（最大1日量 600mg）、4日間投与する。 典型例は、病院から退出する前に治療すべきである。 新生児（1カ月）：1日 10mg/kg、4日間。</p>
承認年月（または英国における開発の有無）	1982年6月
備考	
3) 独国 (EREMFAT® 150, 300, 450, 600) (文献 14)	
効能・効果	<p>適用領域 あらゆる病態及び病期の結核症の治療。 RFP に感性的結核菌、又は「非定型」マイコバクテリウム属を原因菌</p>

	<p>とする感染症。<u>Eremfat</u> は 1 種又は複数の他の抗結核薬と併用してのみ使用すること。</p> <p>ハンセン病及び<u>ブルーリ潰瘍</u>（病原体：マイコバクテリウム・レプラ又は<u>マイコバクテリウム・ウルセランス</u>）。</p> <p>髄膜炎菌保菌者の予防的治療。</p>																		
<p>用法・用量</p>	<p>用法・用量及び投与期間</p> <p>1 回投与量及び 1 日投与量</p> <p>結核治療のためには以下の処方を用いる：</p> <table border="1" data-bbox="491 689 1398 1043"> <tr> <td colspan="3">フィルム錠</td> </tr> <tr> <td>年齢</td> <td>1 日用量 mg/kg</td> <td>注意</td> </tr> <tr> <td>成人及び 12 歳を超える小児</td> <td>10</td> <td>平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>6～12 歳の小児</td> <td>10～20</td> <td>長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。</td> </tr> <tr> <td>生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児</td> <td>15</td> <td></td> </tr> <tr> <td>早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児</td> <td>10</td> <td>これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。</td> </tr> </table> <p>注意：</p> <p>INH との併用においては毎回の推奨用量を超えてはならない。間歇的治療（毎週 2～3 回投与）においても 1 回投与量を増加させてはならない。</p> <p>髄膜炎菌性髄膜炎の予防：</p> <p>成人及び 12 歳を超える小児：600mg を 1 日に 2 回、2 日間。 6 歳から 12 歳の間の小児：10mg/kg を 1 日に 2 回、2 日間。</p> <p>その他の感染症：</p> <p>その他の感染症においては、結核治療と同様に、EREMFAT<sup>®</sup> 150/300/450/600 を抗生物質感受性データに従い、他の検証された化学療法剤との併用でのみ処方すること：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 成人に対しては病原菌感受性に従い、RFP 1 日あたり 600～1200mg を 2（～3）回で投与する。</li> <li>－ 小児に対しては結核治療と同様の用量を用いる。</li> </ul>	フィルム錠			年齢	1 日用量 mg/kg	注意	成人及び 12 歳を超える小児	10	平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。	6～12 歳の小児	10～20	長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。	生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児	15		早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児	10	これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。
フィルム錠																			
年齢	1 日用量 mg/kg	注意																	
成人及び 12 歳を超える小児	10	平均 1 日用量は 600mg である。成人の 1 日用量は 450mg 未満であってはならず、また 600 ～ (750) mg を超えてはならない。																	
6～12 歳の小児	10～20	長期治療においては 1 日あたり 450mg を超えてはならない。																	
生後満 2 カ月を超える乳児及び幼児	15																		
早産児及び新生児並びに生後満 2 カ月前の乳児	10	これらの年齢群において RFP の分解及び排泄は遅延する。																	
<p>承認年月（または独 国における開発の有 無）</p>	<p>1983 年 5 月</p>																		

備考	
4) 仏国 (RIFADINE 300 mg, gélule) (文献 15)	
<p>効能・効果</p>	<p>適応症</p> <p>適応症は RFP の抗菌活性及び薬力学的特性に基づいて設定している。また、本剤に関する臨床試験の結果のほか、治療薬として実際に使用可能な様々な抗菌薬のなかで本剤の適用価値を考慮して設定している。</p> <p>以下に示す条件のいずれかに該当しない場合には、投与しないこと。</p> <p>1- あらゆるタイプの結核</p> <p>a) 多剤併用療法の一環としての投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・肺結核の初回発症及び再発</li> <li>・肺外結核：結核性髄膜炎、尿路性器結核、骨関節結核、リンパ節結核、漿膜結核、消化器結核、肝脾病変を来す結核、皮膚結核</li> </ul> <p>b) 多剤併用療法又は単剤療法としての予防的化学療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・皮膚ツベルクリン反応の陽転が確認された場合</li> <li>・ツベルクリン反応陰性者が結核患者と接触した場合</li> <li>・結核患者と接触したか、結核の発症又は再発のおそれのある免疫抑制患者</li> </ul> <p>2- <u>感受性が高いマイコバクテリウム属によるその他の感染症</u></p> <p>3- ハンセン病：多剤療法が適用されるもの</p> <p>4- ブルセラ症</p> <p>5- 重症感染症：疾患に対する感受性が亢進するグラム陽性菌（ブドウ球菌、腸球菌）又はグラム陰性菌の感染によって入院治療を受けている場合</p> <p>6- 髄膜炎菌による髄膜炎の予防</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・当該予防の目的は、鼻咽頭部に存在する病原菌（髄膜炎菌）を根絶することとする。</li> <li>・RFP は、髄膜炎菌による髄膜炎の治療薬ではない。</li> <li>・RFP は、以下に示す 2 つの条件のいずれかに該当する場合、予防薬として推奨される。 <ul style="list-style-type: none"> <li>○根治的治療が終了し、地域社会への復帰に備えている患者</li> <li>○感染患者が入院前の 10 日間に患者の口咽頭分泌物に曝露した</li> </ul> </li> </ul>

	<p>場合</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・一定の集団に属する患者をすべて治療の対象とするか、特に小児を対象とするかに関する決定にあたっては、「感染源への曝露」のリスクを考慮する必要がある。RFPによる副作用が発生し耐性菌が発現する可能性を抑えるため、本剤処方への指示は厳格に遵守すること（数件の試験で、予防的治療による耐性菌発現率は1～10%と報告されている）。</li> </ul> <p>抗菌薬の適正使用については、公式の推奨事項を考慮すること。</p>
<p>用法・用量</p>	<p>用量及び用法</p> <p>1) 結核</p> <p>a) 治療方針</p> <p>継続することが妥当な治療の概念は、細菌検査により持続的に陰性化が確認されることによって、本質的に治癒に至ることを基準とする。患者背景にかかわらず、細菌検査によって陽性結果が示された場合には直ちに治療を開始すること。細菌検査として、直接検査、培養試験、及び薬剤耐性検査を頻回に実施する。</p> <p>ただし、緊急を要する場合、あるいは病変が典型的で再発が認められるにもかかわらず細菌検査の結果が陰性である場合（検体 4～6 件）には、本剤による治療を開始し、後に培養結果を入手した時点でその都度治療内容を検討すること。</p> <p>本剤による治療効果を得るため以下の点を遵守すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・抗結核薬を多剤併用すること。 <ul style="list-style-type: none"> <li>○初回耐性が発現する可能性を考慮し、薬剤耐性検査の結果を入手するまで（いかなる場合も少なくとも2カ月間）は3～4剤</li> <li>○耐性が発現することを防ぐため、その後は少なくとも2剤</li> </ul> </li> <li>・力価の高い抗結核薬（殺菌薬）を有効用量で投与すること（ただし、過量投与を回避するため、用量は調節すること）。</li> </ul> <p>結核の化学療法には通常、RFP、INH 及び PZA を併用し、場合によっては EB を追加する。</p> <p>b) 用量</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－ 成人：8～12mg/kg/日の1回投与、食事の前後を避けることが望ましい。</li> <li>－ 6歳以上の小児（6～15歳）：成人と同量。平均10mg/kg/日の1回投与。併発疾患がみられず薬剤耐性が示されていない肺結核の治療と</li> </ul>

	<p>して通常推奨される治療計画は、初期治療として2カ月間にわたってRFP、PZA及びINHの3剤を併用する方法である。再発例のほか、耐性発現又は結核の既往が疑われる場合には、上記併用療法にEBを追加し、初期治療として4剤併用療法を実施する選択肢がある。</p> <p>上記の初期治療に続き、RFPとINHとを併用する4カ月間の強化段階の治療を実施する（治療期間は計6カ月間）。</p> <p>初期段階にPZAを投与しなかった場合には、強化段階を7カ月間継続すること（治療期間は計9カ月間）。</p> <p>強化段階（治療3カ月目以降）には、RFP+INH併用投与を週2～3回間歇的に実施する選択肢がある。本投与方法は、特にモニタリングを併用する治療の一環として実施し、INHの1回量を増量する必要がある。</p> <p>c) 予防的化学療法としての投与 診断が確定した結核患者と用量は同じである。治療期間は通常、6～12カ月間とする。</p> <p>2) ハンセン病 ハンセン病の治療薬としては、世界保健機関（WHO）により以下に示す用量が推奨されている。</p> <p>多菌型（LL、BL、BB） 成人 RFP：600mgを1カ月に1回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日の自己投与 +クロファジミン：300mgを1カ月に1回モニタリング下で投与し、50mg/日の自己投与</p> <p>小児 RFP：10 mg/kgを1カ月に1回投与 +ダブソン：1～2mg/kg/日 +クロファジミン：200mgを1カ月に1回+50mgを2日に1回 治療期間：少なくとも2年間</p> <p>少菌型（TT、BT） 成人 RFP：600mgを1カ月に1回モニタリング下で投与 +ダブソン：100mg/日（1～2mg/kg）の1日1回の自己投与</p> <p>小児 RFP：10mg/kgを1カ月に1回</p>
--	---

	<p>+ダブソン：1～2mg/kg/日 治療期間：6カ月間</p> <p>3) ブルセラ症 以下に示す薬剤との併用療法： RFP：900mg/日を朝の空腹時に1回投与 ドキシサイクリン：200mg/日を夕食時に1回投与 急性ブルセラ症の場合には、治療期間は45日間とする。</p> <p>4) グラム陽性菌及びグラム陰性菌による重症感染 結核である可能性を否定した上でRFPを投与すること。耐性記録の結果に基づき必ず別の力価の高い抗生物質を併用し、用量は以下の通りとすること。 －成人：20～30mg/kg/日を2回に分け、食事の時間を避けて投与。 －6歳以上の小児：成人と同量。</p> <p>5) 髄膜炎菌感染による髄膜炎の予防的治療 RFPを以下の用量で48時間投与する。 －成人：12時間毎に600mgを投与 －6歳以上の小児：12時間毎に10mg/kgを投与</p> <p>肝機能不全の既往がある場合：用量を減量すること（例えば、結核患者の場合、5mg/kg/日の1日1回投与とし、900mg/日を上回らないこと）。 血中RFP値の測定値を参考にする。</p> <p>腎不全患者： グラム陽性菌又はグラム陰性菌による重症感染の場合は高用量投与となるため、腎機能不全の程度に応じて投与間隔をあけること。 ・中等度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 60～30mL/min）： 治療開始から2日目又は3日目に血中RFP値を測定し、場合によっては投与間隔をあけること。 ・重度腎機能不全（クレアチニンクリアランス 30mL/min未満）：必ず投与間隔をあけること。 透析実施日には、腎不全をきたしていない患者を対象に推奨される投与量で投与すること。</p> <p>用法</p>
--	---

	カプセル剤の投与は成人及び6歳以上の小児を対象とする。 RFPのカプセル剤及び経口懸濁液は、至適吸収率を確保するため空腹時に服用する必要があるため、少なくとも食事の30分前に服用すること。
承認年月（または仏国における開発の有無）	1968年12月
備考	

## (2) 欧米4カ国の公的医療保険制度の適用状況について

英、独、仏国にて承認されているため記載対象外

## 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

特になし

## 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

#### ・海外文献

アメリカ国立医学図書館が提供する文献データベースである PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed>) において、下記のキーワードを用いて検索したところ28報の文献が得られた。RFPの有効性・安全性評価を主目的とした文献は確認できなかったが、RFPを含む薬物治療群が設定されている文献を抽出することで、ガイドライン等に記載された薬物療法の有効性・安全性について一定の評価が可能と考え、該当する文献3報を抽出した。

検索語：(Randomized trial) AND ((nontuberculous mycobacterium) OR (mycobacterium avium complex) OR (mycobacterium avium) OR (mycobacterium intracellulare) OR (mycobacterium kansasii)) AND (Rifampicin)

- 1) Research Committee of the British Thoracic Society :First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-172. (文献 16)

HIV陰性の肺非結核性抗酸菌症患者において、RFP+EB(RE群)とRFP+EB+INH(REH群)の併用療法を比較した無作為化比較試験が実施された。本試験では16歳以上の患者223例(*M. malmoense*感染症患者106例、MAC症患者75例、*M. xenopi*感染症患者42例)が組み入れられた。本試験では各薬剤の投与量が以下のとおり設定され、盲検下で空腹時に投与された。薬剤の投与は2年間行われ、臨床的、細菌学的、及び放射線学的な観察は

6 カ月毎に最長 5 年まで行われた。

- RFP : 450mg を 1 日 1 回経口投与 (体重 50kg 以上の場合は 600mg)
- EB : 15mg/kg を 1 日 1 回経口投与
- INH : 300mg を 1 日 1 回経口投与

また、各種薬剤に対する *in vitro* 感受性測定は Modal resistance method を用いて実施された。

治療の失敗/再発率を RE 群と REH 群間で比較した結果、*M. malmoense* 感染症では両群間に明らかな相違は認められなかったが、MAC 症では、REH 群の方が治療の失敗/再発率が低かった (16%/41%、 $p=0.033$ )。 *M. xenopi* 感染症では、MAC 症と同様の傾向を示したが、有意な差は認められなかった (5%/18%、 $p=0.41$ )。3 種類のマイコバクテリウム属感染症を統合して評価した結果、RE 群の治療の失敗/再発率が 22%であるのに対し、REH 群は 11%と有意に治療の失敗/再発率が低かった ( $p=0.033$ )。なお、治療の失敗/再発と *in vitro* 感受性試験結果との間に相関は認められなかった。

2) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al. Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of *Mycobacterium vaccae* immunotherapy. Thorax. 2008; 63(7): 627-34. (文献 17)

本報告は、肺非結核性抗酸菌症の治療において、RFP 及び EB を 2 年間併用投与した後 3 番目の治療薬として CAM 又はシプロフロキサシン (CPFX) を追加投与した際の治療効果、及び *M. vaccae* による免疫療法の役割を検討することを目的とした比較試験に関する報告である。本試験では、(1) 16 歳以上、(2) 臨床症状及び/又は X 線画像により活動性マイコバクテリウム感染症と診断できる、(3) 1 週間以上間隔を空けた 2 回以上の喀痰培養検査にて、MAC、*M. malmoense*、又は *M. xenopi* 陽性である、(4) HIV 陰性の条件を満たす計 371 例 [RFP+EB+CAM 群 (RE-CAM 群) 186 例、RFP+EB+CPFX 群 (RE-CPFX 群) 185 例] の患者が登録され、各種感染症の内訳は、MAC 症 170 例 (RE-CAM 群 83 例、RE-CPFX 群 87 例)、*M. malmoense* 感染症 167 例 (RE-CAM 群 86 例、RE-CPFX 群 81 例)、*M. xenopi* 感染症 34 例 (RE-CAM 群 17 例、RE-CPFX 群 17 例) であった。投与量は以下のとおりであり、体重 50kg 未満の患者では、空腹時に薬剤を服用した。

- RFP : 450mg を 1 日 1 回経口投与 (体重 50kg 以上の場合は 600mg)
- EB : 15mg/kg を 1 日 1 回経口投与
- CAM : 500mg を 1 日 2 回
- CPFX : 750mg を 1 日 2 回
- *M. vaccae* : 0.1mL を組み入れ時、2、4、6 カ月後に皮内投与

罹患していたマイコバクテリウム感染症で死亡した患者は RE-CAM 群、RE-CPFX 群ともに 3%であった。治療終了時に培養陽性であった患者は、RE-CAM 群で 4%、RE-CPFX 群で 10%であった。治療終了時に培養陰性であった患者のうち、RE-CAM 群の 6%及び RE-CPFX 群の 4%に再発が認められた。割り付けられた投薬を 5 年後に完了し、生存及び

治癒したことが確認された患者は RE-CAM 群で 30%であったのに対し、RE-CPFX 群では 21%であった ( $p=0.04$ ) が、このような相違は、*M. malmoense* 感染症患者 (RE-CAM 群 38%、RE-CPFX 群 20%) の存在が主要な原因であった。*M. malmoense* 感染症患者と比べると MAC 症又は *M. xenopi* 感染症患者の転帰が不良となりやすかった ( $p=0.004$ ) が、RE-CAM 群と RE-CPFX 群の間に相違は認められなかった。すべての菌種を総合的に考えると、RE-CAM 群、RE-CPFX 群の有効性に差は認められなかったが、RE-CAM 群に比べて RE-CPFX 群の方が多くの副作用が認められた (RE-CAM 群 9% vs. RE-CPFX 群 16%、 $p=0.05$ )。 *M. vaccae* 免疫療法を受けた患者と同免疫療法を受けなかった患者を比較したが、転帰に関して有意差は認められなかった。

- 3) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. *Respir Med.* 2007; 101: 130-8. (文献 18)

肺 MAC 症の治療における SM の臨床的有効性を評価するため、多施設共同二重盲検比較試験が実施された。本試験では、1998 年 4 月から 2004 年 12 月までの間に新たに肺 MAC 症と診断され、かつ同症に対するマクロライド系薬 (CAM、AZM) による治療歴、及び同薬に対する *in vitro* 感受性試験の実施歴が無い患者が登録された。

本試験では、HIV 陰性で、(1) 組み入れ時の喀痰培養が MAC 陽性、(2) MAC 株の陰性転化後 24 カ月以上にわたって他の 3 種類の抗菌薬投与が可能である、の 2 点が組み入れ基準とされた。組み入れられた 160 例中、地理的に継続的な通院が困難であるため不適格として除外された 14 例を除く 146 例が、下記のとおり併用化学療法に SM を加えた治療群と SM を加えない治療群に無作為に割り付けられた。

SM 投与群 : 73 例

- RFP 10mg/kg/日
- EB 15mg/kg/日
- CAM 15mg/kg/日
- SM 15mg/kg 含有の 10%塩化ナトリウム溶液 1mL を週 3 回筋肉内投与 (治療開始後 3 カ月間)

プラセボ投与群 : 73 例

- RFP 10mg/kg/日
- EB 15mg/kg/日
- CAM 15mg/kg/日
- 10%塩化ナトリウム溶液 1mL を週 3 回筋肉内投与 (治療開始後 3 カ月間)

治療期間の中央値は SM 投与群で 27.6 カ月、SM 非投与群で 28.4 カ月であり、両群の患者背景に統計学的な有意差は認められなかった。微生物学的所見と放射線学的所見に関しては両群間で差はなかったが、肺 MAC 症の治療終了時における喀痰検査の陰性化率は、SM 非投与群 (50.7%) よりも SM 投与群 (71.2%) で有意に高かった ( $p<0.05$ )。喀痰検

査における再発率（SM 非投与群 35.1%、SM 投与群 30.8%）、並びに臨床症状と放射線学的所見を含めた臨床所見の改善において両群間に有意差は認められなかったが、初期の微生物学的反応は、SM 非投与群よりも SM 投与群の方が良好であった。SM 投与群及び非投与群における有害事象発現率はそれぞれ 24.7%及び 20.5%であった。本試験で認められた有害事象はすべて非重篤であり、非回復性の有害事象及び臨床検査値異常は認められなかった。有害事象発現率及び臨床検査値異常については、両群間に有意差は認められなかった。

以上 3 報の文献はいずれも RFP 又は EB 単剤の有効性を明らかにする試験ではないものの、これらの情報から、RFP+EB+CAM 療法及びこれらに SM を加えた 4 剤療法、又は RFP+EB+INH 療法は、肺非結核性抗酸菌症に対して一定の有効性を示すものと考えられた。

・ 小児の用法・用量に関する無作為化比較試験等

医中誌 WEB を使用、以下の検索条件で文献を検索したが、該当する論文は 0 件であった。

【検索対象年】

1983 年～2010 年

【検索条件】

リファンピシン and 非結核性抗酸菌症 and 小児

【検索対象の限定】

メタアナリシス（1999 年～）、ランダム化比較試験（1983 年～）、準ランダム化比較試験（1983 年～）、比較研究（2003 年～）

PubMed にて以下の条件で文献を検索した。その結果、15 の文献が検索されたが、小児における RFP の有効性が確認できる文献は認められなかった。

【検索語】

rifampicin and nontuberculous mycobacterial infection or mycobacterium avium complex or mycobacterium kansasii

【Limit】

Humans, Clinical Trial, Meta-analysis, randomized controlled trial, all child:0-18

・ 小児における薬物動態試験等の公表論文

小児における用法・用量について、薬物動態の面から検討するため、小児での RFP の薬物動態に関する情報を検索した。

医中誌

医中誌 WEB を使用し、『リファンピシン』、『動態』、『小児』の検索語を掛け合わせて検索を実施した（検索対象年：1983 年～2010 年）結果、4 件の文献が該当したものの、

原著論文は 0 件であった。

#### PubMed

PubMed を用いて下記の条件で検索した結果、46 報の文献が得られた。成人と小児の体内動態を直接比較した試験は確認されなかったが、得られた文献の中から、小児の体内動態を検討した試験に関する文献 3 報を以下に示す。これらの文献では、小児における血中薬物濃度が測定されている。

#### 【検索語】

rifampicin and pharmacokinetics and (child or pediatric or infant)

#### 【Limit】

Humans, All Child:0-18 years

- 1) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60. (文献 19)

本文献は PubMed を用いた検索で抽出された総説 (Acocella G, Clinical pharmacokinetics of rifampicin. Clin. Pharmacokinet.3(2): 108-27 (1978)) 中の引用文献である。

新生児及び幼児における RFP の吸収、代謝、排泄に関する知見を得ることを目的として、33 名の新生男児 (誕生時 3.2kg 以上、生後 3 日以内)、12 名の幼児 (生後 4~18 カ月、体重 5.0~11.8kg) に対して、10mg/kg の投与量で RFP の懸濁液を単回経口投与した。投与 2、4、8、12 時間後に採血を行い、釣り合い型不完備ブロック法に従って各被験者から 2 時点で採血が行われ、新生児では各時点 9、幼児では 6 のデータが取得された。また 0~6 及び 6~12 時間後の尿を採取し、尿中濃度を測定した。

新生児では投与 8 時間後に血清中濃度が最大となり、その濃度は  $5.79 \pm 1.23 \mu\text{g/mL}$  であった。幼児においては、血清中濃度が 4 時間後に最大となり、その濃度は  $3.47 \pm 0.54 \mu\text{g/mL}$  であった。幼児と比較して、新生児では概して血清中濃度が高く、濃度のピークが遅延していた。また、12 時間後の尿中回収率は、新生児 37%、幼児 2.5%であり、成人と異なる代謝物は認められなかった。本試験では成人との体内動態を直接比較する試験を実施していないが、考察及び結論では、生後 18 カ月までの幼児に 10mg/kg を投与した場合、平均の血清中濃度は成人の 3~10 分の 1 相当であると記載されている。

- 2) Schaaf HS, Willemse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009; 7(19). (文献 20)

本試験は、HIV 感染あるいは HIV 非感染の小児結核患者における RFP の薬物動態評価を目的として実施された。

HIV 感染を伴う結核患者 21 名 (平均 3.73 歳、平均体重 12.26kg [組み入れ時]) 及び HIV 非感染の結核患者 33 名 (平均 4.05 歳、平均体重 13.97kg [組み入れ時]) に対し、

集中治療期では Rimacure (RFP 60mg、INH 30mg、PZA 150mg 含有) を体重 5kg につき 1 カプセル、その後は RFP 60mg、INH 30mg を体重 5kg につき 1 カプセル投与した。RFP の体内動態は、治療開始から 1 カ月後及び 4 カ月後に評価した。

HIV 非感染結核患者における投与 1.5 時間後の血漿中薬物濃度及び  $AUC_{0-6h}$  は、治療開始 1 カ月後では  $5.63 \pm 4.07 \mu\text{g/mL}$  及び  $18.07 \pm 12.52 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始 4 カ月後では  $5.31 \pm 3.01 \mu\text{g/mL}$  及び  $17.94 \pm 10.36 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。HIV 感染結核患者における投与 1.5 時間後の血漿中薬物濃度及び  $AUC_{0-6h}$  は、治療開始 1 カ月後では  $4.26 \pm 1.96 \mu\text{g/mL}$  及び  $14.88 \pm 7.43 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ 、治療開始 4 カ月後では  $4.28 \pm 2.66 \mu\text{g/mL}$  及び  $16.52 \pm 8.84 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$  であった。

- 3) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009; 13(9): 1106-11. (文献 21)

治療前歴のない小児肺結核患者 27 名 (2~14 歳) を対象として、RFP 単独 (10mg/kg)、もしくは EB (35mg/kg) と併用時の体内動態を検討した。解析では、患者を 3 つの年齢群 (2~5 歳 [n=7]、6~9 歳 [n=11]、10~14 歳 [n=9]) に分けて評価した。RFP 10mg/kg を単回経口投与後の  $C_{\max}$  平均値は、単独投与時で  $6.5 \sim 7.1 \mu\text{g/mL}$ 、EB との併用投与時で  $4.5 \sim 5.4 \mu\text{g/mL}$  であった。EB と併用投与した際の  $C_{\max}$  はいずれの年齢群でも単独投与に比べて低値であったが、統計的な有意差は認められなかった。単独投与時の  $T_{\max}$  は  $3.5 \sim 4.3 \text{h}$  で、年齢群間、及び併用投与による違いはほとんど認められなかった。 $T_{1/2}$  は、単剤投与時が  $1.9 \sim 2.6 \text{h}$ 、併用投与時が  $2.1 \sim 2.5 \text{h}$  であった。 $AUC_{0-7h}$  は、すべての年齢群において、併用投与時 ( $13.6 \sim 17.95 \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ ) の方が単独投与時より小さかった。

本試験で得られた単剤投与時の血清中濃度は、成人で予想される血清中濃度よりも低かったことから、RFP の小児に対する投与量は体重換算ではなく体表面積換算で設定した方がより妥当であろうと結論している。(現行ガイドラインの推奨用量が低いとも述べている。)

以上の文献情報から、薬物動態面では、体重あたり同量を投与した場合は、小児では成人に比べて RFP の血中濃度が低くなると考えられる。

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

### 1) Peer-reviewed journal の総説

- Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5): 569-76. (文献 22)

#### [MACによる肺感染症]

数々の臨床試験成績に基づいて、ATS/IDSAはMAC及びその他の非結核性抗酸菌の感染症に対する治療ガイドラインを発行している。MACによる肺感染症に対する初回治療では、3種類の経口剤 [マクロライド系薬 (CAM又はAZM)、EB及びリファマイシン系薬 (RFP

又はRBT)]を使用する。初回治療として、結節性及び気管支拡張症を有する病態は週3回投与が、空洞性病変を有する病態は連日投与が推奨される。専門家によっては、空洞性病変を有する場合、最初の2~3カ月にAMK又はSMを投与することを推奨している。投与は培養陰性になってから12カ月以上継続すべきであり、治療期間は通例18~24カ月となる。一方、空洞性病変を有する症例、治療無効症例、再発症例では、アミノグリコシドの投与が推奨されているが、長期投与での有用性はまだ明確になっていない。

治療レジメンの詳細は、下表のとおり。

**Table 4 Treatment Regimens for *Mycobacterium avium* Complex Lung Disease**

Nodular/Bronchiectatic Disease	Cavitary Disease	Advanced/Previously Treated Disease
Clarithromycin 1000 mg tid or azithromycin 500–600 mg tid	Clarithromycin 500*–1000 mg daily or azithromycin 250–300 mg daily	Clarithromycin 500*–1000 mg daily or azithromycin 250–300 mg daily
Ethambutol 25 mg/kg tid	Ethambutol 15 mg/kg daily	Ethambutol 15 mg/kg daily
Rifampin 600 mg tid	Rifampin 450*–600 mg daily	Rifampin 450*–600 mg daily or rifabutin 150*–300 mg daily
Aminoglycoside—none	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM† or amikacin 15 mg/kg IV/IM	Streptomycin 15 mg/kg IV/IM† or amikacin 15 mg/kg IV/IM

\*Lower dose for weight < 50 kg.

†For older patients with nodular/bronchiectatic disease or for patients who require a prolonged course (i.e., >6 months), some experts recommend 8 to 10 mg/kg/day two to three times per week.

Adapted from Griffith et al.<sup>6</sup>

#### [播種性 MAC 症]

播種性 MAC 症の治療には、少なくとも2種類の薬剤使用が推奨され、1剤目はマクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、2剤目は EB とされている。単剤治療は耐性化の恐れから実施すべきではない。RBT のような3剤目を追加することには議論の余地がある。

- Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008; 133(1): 243-51. (文献 23)

非結核性抗酸菌症の治療についていくつかの原則がある。

- ① MAC、*M. kansasii* など一般的な菌種の経験則から、多くの非結核性抗酸菌症の治療期間は12カ月間の喀痰培養陰性期間を含む必要がある。
- ② 非結核性抗酸菌の *in vitro* 感受性試験結果の利用については議論の途上であるが、菌種に応じた試験方法が推奨されている (下表参照)。これらの試験は特に経験的治療法が効かない患者や再発の患者に役立つかもしれない。

Table 2—Initial Medical Treatment of Common NTM Pulmonary Disease\*

Species	Recommended Susceptibility Testing	Suggested Treatment
Slow-growing NTM <i>M. kansasii</i>	Rifampin for new (untreated) isolates; if rifampin resistant: macrolide, quinolones, isoniazid, ethambutol, rifabutin, amikacin, sulfamethoxazole	Daily rifampin, ethambutol, isoniazid (three times weekly may be effective); if rifampin resistant, consider high-dose isoniazid, ethambutol plus one to two others (sulfa, amikacin/streptomycin, macrolide, quinolone), or macrolide/quinolone-based regimen
<i>Mycobacterium szulgai</i>	Isoniazid, rifampin, ethambutol, aminoglycoside, with/without quinolone and macrolide	Isoniazid, rifampin, ethambutol with or without fourth drug pyrazinamide may be effective
MAC	Clarithromycin (especially if retreatment); with or without aminoglycoside, rifabutin, ethambutol; possibly quinolone if macrolide resistant	Macrolide, rifampin, ethambutol (add aminoglycoside for extensive/cavitary disease) treatment three times weekly for limited disease; treatment daily for extensive disease, repeat treatment or with coexisting COPD; for macrolide resistance, isoniazid, rifampin (possibly rifabutin) ethambutol, amikacin/streptomycin (first 3 to 6 mo)
<i>M. malmoense</i>	Ethambutol, isoniazid, rifampin, macrolide, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, ethambutol with/without macrolide and/or quinolone
<i>M. xenopi</i>	Macrolide, rifampin, ethambutol, isoniazid, quinolone (correlation with outcome uncertain)	Isoniazid, rifampin, with/without streptomycin for first 3 to 6 mo (quinolones may be active)
RGM <i>M. abscessus</i>	Macrolide, amikacin, ceftazidime, linezolid, imipenem, clofazimine, tigecycline; correlation with clinical response is poor	No clear curative medical regimen; macrolide plus one to two drugs before resection of limited disease or periodically for several months for symptom control; amikacin plus ceftazidime (imipenem) when macrolide resistant
<i>M. chelonae</i>	Tobramycin, amikacin, macrolide, quinolones, linezolid, imipenem, clofazimine, doxycycline	Clarithromycin plus one or more additional agent with <i>in vitro</i> susceptibility
<i>M. fortuitum</i>	Macrolides (may be misleading), quinolones, doxycycline, minocycline, sulfa, amikacin, imipenem, ceftazidime	Two agents with <i>in vitro</i> susceptibility (NB: macrolide with inducible resistance; use with caution)

\*Macrolide = clarithromycin/azithromycin; quinolone = moxifloxacin preferred; NB = *nota bene* (note well).

- ③ MAC による結節性の気管支拡張症や HIV 感染を伴う MAC 症患者などでは複数の菌株が関与していることがあり、それが治療に与える影響については定かではない。
- ④ 症状のパターン、関与する臓器、症状の程度、患者の一般症状を考慮して治療法を選択すべきである。肺の広範囲に病変が見られ、外科的治療の対象とし難い場合や、薬剤に対する応答性があると思われる患者については、内科的な治療を行うべきである。病変が局所的である場合、治療の難しい非結核性抗酸菌症の場合は、外科的な切除と補助的な化学療法が有用である可能性がある。
- ⑤ 非結核性抗酸菌の吸引により発生した過敏性肺臓炎の場合、非結核性抗酸菌との再接触を避け、ステロイド剤による治療を行う。

[*M. kansasii*, *M. szulgai*]

*M. kansasii* 及び *M. szulgai* は一般的に治療に対する反応が良く、*M. kansasii* の治療には RFP、EB、INH の 3 剤が用いられている。重篤/広範囲に病変が見られる場合には、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬（特に SM）が追加される。*M. szulgai* は一般的に *in vitro* で感受性のある 3 又は 4 剤の併用投与で治療できる。

英国の試験で *M. kansasii* 感染症の治療期間の短縮の試みとして RFP 及び EB (15mg/kg) を 9 カ月間連日投与したところほぼ 100%の喀痰培養陰性化が達成されたが、5 年後の再発率は 10%であった (Jenkins PA, 1994)。18 名の患者に CAM (500~1000mg)、RFP (600mg)、EB (25mg/kg) を週 3 回、平均 13 カ月間投与したところ、投与後平均 46 カ月の追跡調査

で良好な結果が得られた (Griffith DA, et al. 2001)。これらの結果は検証の必要がある。

[MAC, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense*]

MAC、*M. simiae*、*M. xenopi*、*M. malmoense* 等は症状が広範囲に及ぶ場合、*M. kansasii* に比べて治療が困難である。

初発の MAC 呼吸器疾患の現在の治療法は、マクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、リファマイシン系薬 (RFP 又は RBT) 及び EB の併用であり、病状が進行し、空洞性病変のある患者又は塗抹標本で強度陽性の場合、最初の 2~3 カ月にアミノグリコシド系薬を追加すべきである。(下表参照)

Table 3—Dosing of Commonly Use Drugs for NTM

Drug	Dose/Frequency	Comment
<b>Aminoglycoside</b>		
Streptomycin	8 to 25 mg/kg three times weekly	Lower dose for longer-duration treatment; amikacin lower dose for patients > 50 yr old; some use maximum dose of 500 mg; no clearly superior agent
Amikacin	8 to 25 mg/kg IV three times weekly	
Ethambutol	15 mg/kg/d; 25 mg/kg per dose three times weekly	May use 25 mg/kg/d for resistant <i>M. kansasii</i>
Isoniazid	300 mg/d	May use 900 mg/d plus pyridoxine for rifampin-resistant <i>M. kansasii</i> (macrolide plus quinolone preferred by some experts) <sup>10</sup>
<b>Macrolide</b>		
Clarithromycin	500 to 1,000 mg/d; 1,000 mg three times weekly	Some prefer azithromycin for less GI azithromycin distress; lower-range clarithromycin for weight < 50 kg or age > 70 yr; lower ranges of azithromycin preferred for better patient tolerance
Azithromycin	250 to 300 mg/d; 500 to 600 mg three times weekly	
<b>Rifamycin</b>		
Rifampin	450 to 600 mg/d; 600 mg three times weekly	Lower range for rifampin weight < 50 kg; rifampin preferred for better tolerability
Rifabutin	150 to 300 mg/d; 300 mg three times weekly	

[迅速発育群]

*M. fortuitum*、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* を含む迅速発育群は、標準の抗結核薬に反応しないため、使用すべきではない。治療の必要がある場合は、感受性試験の結果に基づいて使用すべきであり、*M. fortuitum* 及び *M. chelonae* には感受性のある 2 剤以上の薬剤を使用すること。*M. abscessus* には、マクロライド系薬による治療に加え、AMK/セフォキシチン (CFX) [又はイミペネム (IPM)] の静脈内投与を少なくとも 2~4 カ月行うことが、症状を緩和する上で推奨される。

- Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20(2): 198-203. (文献 24)

[肺 MAC 症に対するマクロライドを含む治療レジメン]

肺 MAC 症においては、AZM 又は CAM、EB、RBT 又は RFP、及び初期の SM 投与による治療法に関する研究が行われているが、RFP と RBT を直接比較した研究はない。RBT は MAC に対する *in vitro* 抗菌活性が RFP より高く、また、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の予防及び治療においても RFP より優れた効果を示すため、理論的には RFP より優れている。また、RBT は肝 cytochrome P450 の誘導作用が RFP に比べて弱いため、他の薬剤濃度に与える影響は小さい。これらの違いがあるものの、RFP を含む治療レジメンが RBT を含む治療レジメンと比較して治療の失敗率の増加もしくはマクロライド耐性 MAC の出現の促進につながることを示すデータはない。

[MAC の状況及び *in vitro* 感受性試験とは異なる非結核性抗酸菌症の治療]

肺 MAC 症の治療において最も難しい点は、CAM 及び AZM を除いて *in vitro* の感受性試験

と臨床効果の相関が明確でない点である。MACを含む多くの非結核性抗酸菌においては、*in vitro*感受性試験における感性又は耐性のcutoff値と臨床との相関が確認されておらず、MAC及び他の非結核性抗酸菌 (*M. abscessus*、*M. simiae*、*M. malmoense*など) に対する治療時の薬剤選択の指標となる感受性試験はほとんどない。(The Research Committee of the British Thoracic Society. 2002)。小橋らも、薬剤に対する*in vitro*感受性試験と治療結果との間の相関性がないことを報告している。(Kobashi Y, et al. 2006)。

[*M. kansasii* 感染症]

15名の患者にRFP、EB及びCAMを週3回投与した試験では*M. kansasii*感染症に対する間歇治療法が有効であることを示唆している。(Griffith DE, et al. 2003)。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

- HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008. (文献 3)

肺 MAC 症の治療は、2～3 剤を毎日又は週 3 回併用投与する。すなわち、成人の結節性気管支拡張病変を伴う場合は、通常 CAM (500mg を朝と夕)、EB (25mg/kg)、及び RFP (600mg) を月曜－水曜－金曜のスケジュールで投与し、上葉に空洞を伴う場合は連日投与の治療が推奨される。また、当該治療法は、菌の培養が陰性化したのち、少なくとも 12 カ月間治療を継続すべきである。しかし、CAM と EB の 2 剤併用療法と RFP を加えた 3 剤併用療法を比較したデータはない。RFP の併用投与は CAM の血中レベルを下げることになる。進行性で重篤な患者には、CAM、EB 及び RFP に加え、SM 又は AMK を加えた 4 剤療法を考慮すべきである。標準の治療薬及び標準投与量で治療された患者の 30%程度は一般に胃腸への副作用が発現するため、治療に耐えられない。

*M. kansasii* による肺感染症に対して推奨される処方は、INH 300mg、RFP 600mg 及び EB 15mg/kg の 3 剤を毎日投与する方法である。治療は最後の喀痰培養陰性時から 12 カ月間続ける必要がある。

*M. marinum* : 外傷後に生じる局所性の皮膚感染症の原因である *M. marinum* は、CAM と EB の併用を病巣消退後 1～2 カ月間継続し、一般には 3～4 カ月間治療する。広範で深部まで達した疾患では外科的デブリードマンが必須であるが、一般的な切開とドレナージは有用でない。骨髄炎の例には RFP を加えるべきである。

*M. ulcerans* : RFP、diaphenylsulfone、CAM、SM、AMK は、*M. ulcerans* に対し *in vitro* で感受性を示すが、抗菌薬治療の有効性はまだ示されていない。外科手術が第一であり、皮膚移植を必要とする。潰瘍化前の治療の一つに RFP があげられ、潰瘍の悪化を抑制するためには CAM と RFP が最適の治療薬であると記載されている。

- Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, edited by David Schlossberg. MacGraw-Hill Medical Publishing Division. (文献 25)

肺 MAC 症では、CAM 又は AZM+EB+RBT、場合により追加で SM 又は AMK の間歇投与又は連日投与が推奨されている。(下表参照)

*M. kansasii* 肺感染症では、EB と RFP を 9 カ月間投与する治療法で大多数の患者に対して十分であると思われるが、免疫抑制状態の患者では、15～24 カ月間、又は喀痰培養陰性が 12 カ月間続くまでの間、投与を継続しなくてはならない。もし、EB 及び RFP の治療効果が認められない場合は、Prothionamide 及び/又は SM を追加する。

迅速発育群による感染症の治療については、*M. chelonae* 感染症に対する CAM の単剤治療を除いて、臨床試験による治療法は確立されていない。*M. fortuitum* 肺感染症では、一般的に注射剤による治療を 3～6 週間行い、その後複数の経口剤を培養陰性後最低 6 カ月間投与する。*M. abscessus* は薬物による治療が困難であり、臨床症状を改善するため、CAM、もしくは短期・少量の AMK 及び CFX を用いる。

Type of Disease	Recommended Therapy
Prophylaxis for disseminated MAC Disseminated MAC	Azithromycin 1200 mg po once weekly OR Clarithromycin 500 mg po qd or bid Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 500–600 mg po qd <b>PLUS</b> Ethambutol 15 mg/kg po qd +/- Rifabutin 300–450 mg po qd OR fluoroquinolone (ciprofloxacin 750 mg po bid, levofloxacin 750 mg po qd, moxifloxacin 400 mg po qd, gatifloxacin 400 mg po qd) <b>PLUS ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR PATIENTS WITH HIV</b>
Pulmonary MAC	<i>Intermittent dosing</i> Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 250–500 mg po thrice weekly <b>PLUS</b> Ethambutol 15–25 mg po thrice weekly <b>PLUS</b> Rifabutin 300–600 mg po thrice weekly <b>PLUS OR MINUS</b> Aminoglycoside (streptomycin 500–1000 mg or amikacin 15 mg/kg 2–3 times weekly) for the first 2 months <i>Daily dosing</i> Clarithromycin 500 mg po bid* OR azithromycin 250–500 mg po QD <b>PLUS</b> Ethambutol 25 mg/kg po QD × 2 months, then 15 mg/kg po QD <b>PLUS</b> Rifabutin 150–300 mg po QD <b>PLUS OR MINUS</b> Aminoglycoside (streptomycin 500–1000 mg or amikacin 15 mg/kg 2–3 times weekly) for the first 2 months

\*Clarithromycin may be administered as 1000 mg of the XL formulation instead of 500 mg twice daily of the usual formulation.

- Korvic JA, Benson CA. *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996. (文献 26)

米国公衆衛生局の MAC 症の予防及び治療に関する調査特別委員会は、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の治療では、マクロライド系薬 (CAM) と MAC に感受性のある薬剤を少なくとも 2 剤以上使用することを推奨している。調査特別委員会は、2 剤目の薬剤として EB を推奨しており、さらにクロファジミン、CPFX、RFP 又は RBT、AMK を多剤併用療法のための薬剤として提案している。本書の中では、HIV 感染患者における MAC 症に使用される抗菌薬の一つとして、RFP 及び EB が提示されている。RFP の成人に対する投与量は 10mg/kg/日であり、副作用は食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、発疹、肝酵素の上昇が挙げられている (下表参照)。また、EB については、成人に対する投与量は 15mg/kg/日であり、副作用は食欲不振、吐き気、嘔吐、下痢、発疹、肝酵素の上昇、(まれに) 眼変化—球後視神経炎があげられている。

**Table 4** Antimycobacterial Agents Commonly Used in the Treatment of MAC Infections

Agent	Adult dose	Adverse effects
Amikacin	7.5–15 mg/kg qd iv <sup>a</sup>	Ototoxicity, nephrotoxicity
Azithromycin	500 mg/day	Nausea, diarrhea, vomiting, abdominal pain, headache, dizziness, elevations in hepatic enzymes
Ciprofloxacin	750 mg bid <sup>b</sup>	Anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, diarrhea, rash (rarely) mental status changes
Clarithromycin	500 mg bid <sup>c</sup>	Diarrhea, nausea, vomiting, elevations in hepatic enzymes, abdominal pain, renal insufficiency
Clofazimine	100–200 mg/day	Skin discoloration, ichthyosis, anorexia, nausea, vomiting, abdominal pain, peripheral neuropathy, (rarely) ocular changes
Ethambutol	15 mg/kg/day	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, elevations in hepatic enzymes, (rarely) ocular changes-retrobulbar neuritis.
Rifabutin	300 mg/day <sup>3</sup>	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, uveitis, myalgias, arthralgias, headache
Rifampin	10 mg/kg/day	Anorexia, nausea, vomiting, diarrhea, rash, elevations in hepatic enzymes

<sup>a</sup>OD iv; every day intravenously.

<sup>b</sup>BID; twice per day.

<sup>c</sup>FDA approved dose.

Source: Adapted from Ref. 51.

- Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition. W. B. Saunders Company; 2007 (文献27)

MAC 症の治療の基本は、マクロライド系薬 (CAM 又は AZM)、EB 及びリファマイシン系薬 (RFP 又は RBT) の投与であるとされている。肺 MAC 症では、薬剤の週 3 回投与による治療が有用であり、投与期間は培養が陰性化してから 12 カ月、通常的全投与期間は少なくとも 18 カ月を要する。

肺 *M. kansasii* 症の治療においては、INH (300mg/日) + RFP (600mg/日) + EB (15mg/kg/日) の併用投与で、培養陰性化後少なくとも 1 年間の治療を継続する。

肺 *M. abscessus* 症の治療は困難であるが、通常、マクロライド系薬と注射薬 1 種 (AMK、カルバペネム系薬、CFX 又はチゲサイクリン) を併用投与する。

その他の非結核性抗酸菌症に対する治療方法は明確にされていないが、通常、マクロライド系薬及びアミノグリコシド系薬の投与が有効とされている。

#### (4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

##### 1) 米国のガイドライン等

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416. (文献 1)

##### [肺 MAC 症の治療]

結節性又は気管支拡張症の患者では、週 3 回の CAM (1000mg) 又は AZM (500mg)、

RFP (10mg/kg, 最大 600mg)、及び EB (25mg/kg) の併用投与が推奨されている。線維性空洞病変を有する肺 MAC 症や、重篤な結節性/気管支拡張症の患者では、CAM (1000mg、又は 500mg 1 日 2 回) 又は AZM (250mg)、RFP (10mg/kg、最大 600mg) 又は RBT (150~300mg)、EB (15mg/kg) を連日投与し、さらに治療早期に週 3 回の AMK 又は SM の投与を検討することが推奨されている。この治療は喀痰培養陰性化から 1 年間行うべきとされている。(下表参照)

TABLE 5. THERAPY FOR *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX LUNG DISEASE: RECOMMENDATIONS ACCORDING TO DISEASE STATUS AND/OR SEVERITY

	Initial Therapy for Nodular/Bronchiectatic Disease*	Evidence Quality <sup>†</sup>	Initial Therapy for Cavitory Disease	Evidence Quality <sup>†</sup>	Advanced (Severe) or Previously Treated Disease	Evidence Quality <sup>†</sup>
Macrolide	Clarithromycin 1,000 mg TIW or azithromycin 500-600 mg TIW	B, II	Clarithromycin 500 <sup>‡</sup> -1,000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d	A, II	Clarithromycin 500 <sup>‡</sup> -1,000 mg/d or azithromycin 250-300 mg/d	B, II
Ethambutol	25 mg/kg TIW		15 mg/kg/d		15 mg/kg/d	
Rifampin	600 mg TIW		Rifampin 450 <sup>‡</sup> -600 mg/d		Rifabutin 150 <sup>‡</sup> -300 mg/d or rifampin 450 <sup>‡</sup> -600 mg/d	
IV aminoglycoside	None		Streptomycin or amikacin <sup>§</sup> or none		Streptomycin or amikacin <sup>§</sup>	

Definition of abbreviations: IV = intravenous; TIW = three times weekly.

\* Not recommended for severe or previously treated disease.

<sup>†</sup> Rating for entire multidrug regimen, not necessarily for individual agents. For evidence quality, see Table 1.

<sup>‡</sup> Lower dose for weight < 50 kg.

<sup>§</sup> See text for dosing recommendation.

#### [播種性 MAC 症の治療]

播種性 MAC 症では、CAM (あるいは AZM)、EB、(及び RBT) を投与することが推奨されている。(下表参照)

TABLE 7. REGIMENS FOR TREATMENT AND PREVENTION OF DISSEMINATED *MYCOBACTERIUM AVIUM* IN HIV-INFECTED PATIENTS

Preferred (A, I)*	Alternative (B, I)*
<b>Treatment</b>	
Clarithromycin 500 mg orally twice daily + Ethambutol 15 mg/kg orally daily ± Rifabutin <sup>†</sup> 300 mg orally daily	Azithromycin 500 mg daily  Ethambutol 15 mg/kg daily  Rifabutin <sup>†</sup> 300-450 mg orally daily
<b>Prevention<sup>‡</sup></b>	
Azithromycin 1,200 mg orally weekly	Clarithromycin 500 mg orally twice daily or Rifabutin <sup>†</sup> 300 mg orally daily

\* For evidence quality, see Table 1.

<sup>†</sup> Rifabutin dose may need to be modified based on drug-drug interactions (see text).

<sup>‡</sup> Preventive therapy indicated for persons with < 50 CD4<sup>+</sup> cells/ $\mu$ l; may stop if > 100 cells/ $\mu$ l.

#### [*M. kansasii* 肺感染症の治療]

*M. kansasii* 肺感染症では、RFP (10mg/kg/日、最大 600mg/日)、EB (15mg/kg/日)、INH (5mg/kg/日、最大 300mg/日) 及びピリドキシン (50mg/日) で治療する。喀痰培養陰性化後 1 年間は治療を継続するべきである。

#### [播種性 *M. kansasii* 症の治療]

播種性 *M. kansasii* 症の治療は肺感染症と同じ治療レジメンとするべきである。

#### [その他の菌種]

播種性の *M. haemophilum* 症に対する CAM、RFP、RBT、及び CPF 等を含む多剤併

用療法の有効性が報告されている。

肺 *M. malmoense* 症に対する INH、RFP 及び EB（場合によってフルオロキノロン系薬、マクロライド系薬を併用）を用いた治療の有効性を示した臨床報告がある。

*M. marinum* による皮膚及び軟部組織感染症に対する CAM 及び RFP の併用、又は、CAM 及び EB（骨髄炎や深部組織感染症には RFP を追加）の併用による治療の有効性を示した臨床報告がある。

*M. szulgai* に対して INH、RFP 及び PZA を含む 6 カ月の抗結核療法で治療に成功した報告（少なくとも 1 症例）がある。

*M. ulcerans* による潰瘍のコントロールには CAM と RFP が最適な治療薬との記載がある。

*M. xenopi* に対する治療としては INH 及び RBT 又は RFP、EB 及び CAM、（場合によって初期に SM）が適正なレジメンかもしれないとの記載がある。

なお、迅速発育群（*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*）による非結核性抗酸菌症の治療は、*in vitro* 感受性に基づいて実施することとされている。*M. abscessus* 肺感染症には、有効性が証明された薬物療法はなく、CAM を含む多剤薬物療法が症状の改善につながる可能性があり、局所病変の外科的切除と CAM を基本とする注射剤との多剤併用療法を行うことが、最も成功の見込みが高いとされている。

#### [RFP の安全性]

RFP に関連した有害事象には消化管症状、肝毒性、過敏性反応、及びまれに起こる免疫反応（急性腎不全、血小板減少症）がある。ほとんどの専門家は RFP の副作用の発現頻度は RBT ほど高くないと考えている。肺 MAC 症の高齢者に投与する際は、肝ミクロソーム酵素の誘導による薬物相互作用の可能性に留意する必要がある。これらの患者は複数の薬剤の処方を受けていることがあり、RFP の併用によって薬剤の有効性が減弱するおそれがある。（下表参照）

TABLE 6. COMMON SIDE EFFECTS AND TOXICITIES OF DRUGS USED FOR THERAPY OR PROPHYLAXIS OF NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIAL DISEASE

Drug	Major Side Effects/Toxicity	Monitoring Procedures
Ethambutol	Optic neuritis (loss of red/green color discrimination, loss of visual acuity)	Discontinue drug immediately with subjective visual loss; periodic and symptomatic testing for red/green color discrimination and visual acuity (monthly if receiving 25 mg/kg/d); ophthalmology evaluation for symptomatic patients
Rifampin, rifabutin	Orange discoloration of secretions and urine; staining of soft contact lenses Gastrointestinal disturbance (nausea, vomiting) Hypersensitivity (fever, rash) Hepatitis Increased hepatic metabolism of numerous agents, including birth control pills, ketoconazole, quinine, prednisone, oral hypoglycemics (sulfonylureas), digitalis, methadone, warfarin, clarithromycin, and protease inhibitors "Flu-like" syndrome, thrombocytopenia, renal failure	None Clinical symptoms Clinical symptoms Clinical symptoms; AST or ALT determination based on symptoms Monitor clinical status and appropriate serum levels when possible. Clinical symptoms; platelet count, serum creatinine as indicated

Definition of abbreviations: ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; WBC = white blood cell.

## 2) 国内のガイドライン等

- ・ 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺

非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 2008; 83: 731-3. (文献 11)

肺 MAC 症化学療法の原則は RFP、EB、CAM の 3 薬剤による多剤併用が基本であり、必要に応じさらに SM 又は KM の併用を行う。肺 MAC 症の場合いかなる薬剤でも単剤投与はほとんど有効でなく、特に CAM 単剤投与は数カ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されている。本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下のとおりである。

RFP 300mg～600mg/日、分 1

EB 500mg～750mg/日、分 1

結核症より投与期間が長期に及ぶので 15mg/kg でも視力障害の発生に注意を要する。

CAM 600mg～800mg/日、分 1 又は分 2 処方

SM 又は KM の各々 15mg/kg/日以下を週 2 回又は週 3 回の筋注

以上の化学療法において発生する一般的な副作用は、個々の薬剤情報に詳細を譲るが、上記の併用療法時に多い副作用として、投与初期数カ月以内に発生する白血球減少と血小板減少があげられる。多くの場合、およそ白血球で  $2000/\text{mm}^3$ 、血小板で  $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$  以上で経過するが、それ以下になる場合は RFP の中止を考慮する必要がある。時に広範囲な皮疹が生ずるが、EB 又は RFP に起因する 경우가多く、減感作療法により対処可能である。

薬剤投与期間について、日米のガイドラインで記載されている「菌陰性化後約 1 年」はエビデンスではなく、従ってそこで終了してもよいという論拠は得られていない。英国胸部学会 (BTS) のガイドラインでは薬剤投与期間は 2 年間としており、本邦の長期観察報告では ATS ガイドライン指示期間以降も継続投与の方が予後は良いとしており、最適化学療法期間の設定は今後の課題の一つである。

従来、治療開始時期は暗黙に診断基準合致が治療開始時期とされてきたが、日米双方とも診療基準合致は即治療開始ではないという立場を表明し、治療開始時期は別個に決めるべき要件になった。一般論として早期診断、早期治療がより望ましいと思われるが、副作用を考慮した上で現行の化学療法をいつ開始するのが妥当なのか明確な根拠が未だなく、臨床医の総合的な判断に依存する。以上の問題や外科適応も含め、治療全般に関して専門医への相談が望ましい。

本見解は肺非結核性抗酸菌症治療に関する総合的、包括的なものではなく MAC 以外の菌種による肺非結核性抗酸菌症治療については本委員会の「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」の見解（詳細は、下記参照）を変更するものではない。

〈日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会:「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」結核. 1998; 73: 599-605. (文献 28)〉

-*M. kansasii* 感染症

INH、RFP、エチオナミド (ETH)、サイクロセリン (CS)、EB、CPFX、スパルフロキサシン (SPFX)、レボフロキサシン (LVFX)、CAM、トリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (ST 合剤) などに感受性があり、INH、RFP、EB の 3 剤併用が有効である。

治療期間は12（～18）カ月とすることが望ましい。

-*M. szulgai* 感染症、*M. xenopi* 感染症

RFP、ETH、EB 及び SM、KM、エンビオマイシン（EVM）に感受性を示すものが多く、RFP、EB に SM 又は ETH を加えて治療する。

-*M. fortuitum* 感染症、*M. abscessus* 感染症、*M. chelonae* 感染症

*M. fortuitum* には AMK、フルオロキノロン系薬、テトラサイクリン系薬 [ミノサイクリン（MINO）、ドキシサイクリン（DOXY）] が使用されている。

*M. abscessus* は CAM 以外の経口薬に感受性がなく、AMK、IPM、CFX の注射や症例により外科的切除も試みられている。

*M. chelonae* は、トブラマイシン（TOB）、AMK、エリスロマイシン（EM）以外に、CPFX にも感受性がある。

-その他の菌種による感染症

*M. scrofulaceum* には、比較的有効と思われる KM、RFP、EB 又は RFP、ETH、EVM の組合せを試みる。*M. nonchromogenicum* には EB、RFP、ETH に感受性を示すものがあり、これらを組合せて治療し、さらに両感染症ともに CAM も組み合わせる。

### 3) その他のガイドライン等

- THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy, Inc., 2010. (文献2)

[免疫正常患者における MAC 症]

免疫正常患者における MAC 症に対する治療法は、疾患の状況別に以下の処方が記載されている。空洞病変を伴う患者、既治療の患者、中等症又は重症の患者では間歇的な治療（週3回）は推奨されていない。

- 結節性/気管支拡張型では、CAM 1000mg 又は AZM 500～600mg、EB 25mg/kg、及び RFP 600mg をそれぞれ週3回投与する。
- 空洞病変を伴う場合は、CAM 500～1000mg（体重<50kg なら低用量）又は AZM 250～300mg、EB 15mg/kg、RFP 450～600mg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。
- 進行性（重症）又は既治療の場合、CAM 500～1000mg（体重<50kg なら低用量）又は AZM 250～300mg、EB 15mg/kg をそれぞれ連日投与し、さらに SM 又は AMK を投与する。

[免疫不全の患者における MAC 症]

- 第一次予防

第二選択薬に RFP の記載あり。: RBT 300mg 経口 24 時間毎、又は AZM 1200mg 経口 毎週 + RFP 300mg 経口 24 時間毎

- 治療（臨床的診断による治療又は通常無菌である体液の培養で陽性が判明した後の治療）  
第一選択薬に EB の記載あり。: CAM + EB + RBT（詳細略）

- ・長期の治療後抑制 二次的な予防

第一選択薬に EB の記載あり。：(CAM 又は AZM) + EB 15mg/kg/日

[*M. kansasii* 感染症]

*M. kansasii* 感染症に対しては、INH 300mg、RFP 600mg、EB (25mg/kg で 2 カ月、その後 15mg/kg) を 24 時間毎に経口投与し、治療は 18 カ月間 (喀痰培養陰性が 12 カ月持続するまで；HIV 陽性であれば 15 カ月) 継続する。

[その他の菌種]

- ・*M. celatum* EB の記載あり。：最も多く報告されているのは 3~4 剤使用の例で、CAM + EB + CPFX ± RBT
- ・*M. genavense* RFP、EB の記載あり。：2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、クロファジミン、CAM)
- ・*M. goodii* RFP、EB の記載あり。：決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CPFX 又はリネゾリド (LZD) を考慮。
- ・*M. marinum* RFP、EB の記載あり。：CAM (500mg × 2/日)、又は MINO (100~200mg 24 時間毎)、又は DOXY (100~200mg 24 時間毎)、又は ST 合剤 (800/160mg 経口 × 2/日)、又は RFP + EB を 3 カ月間。
- ・*M. scrofulaceum* RFP、EB の記載あり。：化学療法の適用はまれ。決まった処方はないが、CAM + クロファジミン ± EB。INH、RFP、SM + CS も使用される。
- ・*M. ulcerans* (Buruli 潰瘍) RFP、EB の記載あり。：RFP + AMK (7.5mg/kg 筋注 1 日 2 回) 又は EB + ST (800/160mg 経口 1 日 3 回) を 4~6 週。外科的切除が最も重要。WHO は RFP + SM 8 週を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明。WHO は RFP + CPFX を他の選択肢として推奨している。
- ・*M. xenopi* RFP、EB の記載あり。：決まった処方はない。マクロライド系薬 + (RFP 又は RBT) + EB ± SM の処方、又は RFP + INH ± EB を推奨する者もいるが、最近の研究では、ほとんどの HIV 感染患者で治療が不必要であることが示唆されている。

[安全性に関する記載]

- ・EB：視力低下、中心暗点や緑と赤色覚低下を伴う視神経炎：(以下、詳細略)
- ・RFP：INH/RFP は毒性のため 3%以下の患者で投与中止となる：消化管刺激、抗生物質起因性大腸炎、薬剤による発熱 (1%)、発疹を伴うことのある掻痒 (1%)、HIV 感染患者でのアナフィラキシー様反応、精神混乱、血小板減少症 (1%)、白血球減少症 (1%)、溶血性貧血、一過性の肝機能異常、インフルエンザ症候群 (発熱、悪寒、頭痛、骨痛、息切れ：RFP 使用が不規則か又は無治療の期間後 24 時間毎の投与が再開された場合に生じる)、尿・涙・汗などの分泌液のオレンジから褐色への変色 (コンタクトレンズに着色することもある)、薬剤誘発性紅斑性狼瘡 (ループス)。

## 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

### 【リファジンカプセル 150mg】

社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛に「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い（平成 17 年 7 月 25 日付け）」として要望書が提出され、平成 18 年にかけて厚生労働省医政局研究開発振興課と公知申請の可能性の協議が進められていた。しかしながら、以下の理由により、公知申請はなされなかった。

1. 米国では当該効能の承認がなく、文献情報から臨床的な使用実態は確認できたものの、公知申請の条件は満たしていないと判断されたこと。
2. 当時の国際的な教科書において、MAC 症に対する推奨治療法として RFP の記載がなされていないこと。
3. 当時の治療ガイドラインには RFP を含む併用療法を推奨する記載があったが、総説・文献において、非結核性抗酸菌症に対する RFP を含めた併用療法の情報が十分に集積されているとは判断できなかったこと。

### 【リマクタンカプセル 150mg】

社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛に「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い（平成 17 年 7 月 25 日付け）」として要望書が提出されたものの、以下の理由により、公知申請はなされなかった。なお、本剤の承認は、平成 20 年 2 月にノバルティスファーマ株式会社からサンド株式会社へと継承されている。

1. 海外では要望の適応が承認されていないこと。
2. 学会が作成した要望の適応に対する治療ガイドラインにおいては、RFP を含む 3 剤併用療法を推奨してはいるものの、その根拠となる資料として無作為化比較試験（well controlled study）がないこと。
3. 総説文献においても、要望の適応に対する RFP の有効性を裏付ける科学的根拠が十分とは言えないこと。
4. 国際的な教科書において、要望の適応に対する標準的な治療法に RFP が記載されていないこと。

## (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

今回要望のあった非結核性抗酸菌症については、本邦において臨床試験が実施されていない。本邦において適応外で非結核性抗酸菌症に使用された際の有効性及び安全性の情報は、公表文献、学会報告等から収集した。

### 国内の使用実態に関する文献

非結核性抗酸菌症の化学療法においては、国内外のガイドラインに準じた多剤併用療法、菌陰性化後の再発防止のための長期追跡調査、外科療法を含めた集学的治療の施行等を念頭におく必要がある。国内の使用実態に関して、以下に、本邦で最も頻度の高い肺 MAC 症に関し、多数例で検討された本邦の 1998 年のガイドライン<sup>28)</sup> 導入前後の治療の比較、化学療

法における CAM を基盤とする治療法、並びに長期追跡調査に関する文献を示す。また、2009 年の日本結核病学会で行われた、「非結核性抗酸菌症における外科療法」のミニシンポジウムの内容を示す。さらに、RBT、CAM が非結核性抗酸菌症に対する適応の承認を取得する前後の時期から現在に至るまでの、直近 5 年間の本邦での RFP の使用実態（症例報告）に関する文献検索結果を示す。小児の使用実態については、RFP の使用例が極めて少ないことから、さらに過去に遡って文献検索を行い調査した結果を示す。

## 1. 肺 MAC 症に関する本邦の 1998 年の結核病学会ガイドライン導入前後の治療の比較

1) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines. J Infect Chemother 2004; 10: 25-30. (文献 29)

1998 年に日本結核病学会から出された非結核性抗酸菌症の治療に関するガイドライン（以下、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年」）の、公表前（1993 年 4 月～1998 年 3 月）と公表後（1998 年 4 月～2003 年 3 月）で、肺 MAC 症治療における使用抗菌薬と臨床成績を比較した報告。

使用抗菌薬を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、RFP+EB+SM+CAM の 4 剤併用療法が 3/105 例 (2.8%) から 73/115 例 (63.5%) に増加し、抗結核薬+CAM は 42/105 例 (40.0%) から 19/115 例 (16.5%) に、抗結核薬のみの使用は 33/105 例 (31.5%) から 0/115 例 (0%) に減少し、ガイドラインに準じた適切な治療法が普及したことが示された。（下表参照）

Table 3. Treatment of pulmonary MAC disease

Treatment	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
RFP + EB + SM + CAM	3 (2.8)	73 (63.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM	42 (40.0)	19 (16.5)	P < 0.05
Antituberculous drugs + CAM + NQs	3 (2.8)	4 (3.5)	
CAM	4 (3.8)	2 (1.7)	
Antituberculous drugs + NQs	3 (2.8)	2 (1.7)	
CAM + NQs	1 (1.0)	1 (0.9)	
Antituberculous drugs	33 (31.5)	0	P < 0.05
Total	89 (84.8)	101 (87.8)	
No treatment	16 (15.2)	14 (12.2)	
	CAM, 53 patients (400 mg/day, 41 patients; 600 mg/day, 12 patients)	CAM, 98 patients (400 mg/day, 54 patients; 600 mg/day, 42 patients; 800 mg/day, 2 patients)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

NQs, new quinolones; RFP, rifampicin; EB, ethambutol; SM, streptomycin; CAM, clarithromycin

これに伴い、細菌学的効果、臨床的効果ともに「ガイドライン後」に改善傾向が認められており、菌陰性化率の変化を「ガイドライン前」と「ガイドライン後」で比較すると、*M. avium* で 13/39 例 (33.3%) から 25/47 例 (53.2%)、*M. intracellulare* で 14/40 例 (35.0%) から 24/44 例 (54.5%) に増加し、肺 MAC 症の臨床効果の「改善」判定率も 12/65 例 (18.5%) から 26/76 例 (34.2%) に増加した。すなわち、ガイドラインに従った適切な治療法の普及により治療効果の改善が達成されたことが示された。（下表参照）

**Table 4.** Sputum conversion rates in pulmonary MAC disease

	April 1993 to March 1998 (n = 89)	April 1998 to March 2003 (n = 101)	P value
Causative microorganism			
<i>M. avium</i>	13/39 (33.3)	25/47 (53.2)	<i>P</i> < 0.05
<i>M. intracellulare</i>	14/40 (35.0)	24/44 (54.5)	<i>P</i> < 0.05
MAC	3/10 (30.0)	6/10 (60.0)	<i>P</i> < 0.05
Infectious type			
Primary	20/54 (37.0)	43/67 (64.2)	<i>P</i> < 0.05
Secondary	10/35 (28.6)	14/34 (41.2)	
Extension of lesion (radiological findings)			
1	15/36 (41.7)	31/46 (67.4)	<i>P</i> < 0.05
2	12/40 (30.0)	22/42 (52.4)	<i>P</i> < 0.05
3	3/13 (23.1)	4/13 (30.8)	
Type of disease (radiological findings)			
I	3/12 (25.0)	4/12 (33.3)	
II	14/41 (34.1)	24/42 (57.1)	<i>P</i> < 0.05
III	13/36 (36.1)	29/47 (61.7)	<i>P</i> < 0.05
Total	39/89 (43.8)	57/101 (56.4)	<i>P</i> < 0.05

Figures in parentheses in Table body are percentages

**Table 6.** Outcome of pulmonary MAC disease

	Outcome	April 1993 to March 1998 (n = 105)	April 1998 to March 2003 (n = 115)	P value
Primary	Improving	12/65 (18.5)	26/76 (34.2)	<i>P</i> < 0.05
	Unchanging	32/65 (49.2)	32/76 (42.1)	
	Worsening	17/65 (26.2)	18/76 (23.7)	
	Death	4/65 (6.2)	0/76 (0)	
Secondary	Improving	5/42 (11.9)	9/39 (23.1)	
	Unchanging	19/42 (45.2)	17/39 (43.6)	
	Worsening	8/42 (19.0)	9/39 (23.1)	
	Death	10/42 (23.8)	4/39 (10.3)	

Figures in parentheses in Table body are percentages

一方、副作用発現率及びその内訳についてはガイドライン前後で大きな変化はなく、「ガイドライン前」と「ガイドライン後」の発現率は各々16/89例（18.0%）、23/101例（22.8%）であり、肝機能障害、めまい、消化器症状、発疹などが主な事象として挙げられた。

## 2. 肺 MAC 症の化学療法における CAM を基盤とする治療法

2) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202. (文献 30)

肺 MAC 症の化学療法における臨床効果と分離 MAC 菌株の抗菌薬感受性との相関について、プロスペクティブに検討した報告。

1998年4月から2005年12月の間に、RFP+EB+SM+CAMの併用療法を受け、ATSのMAC診断基準に合致した52例が対象とされた。分離菌種は*M. avium*（30例）及び*M. intracellulare*（22例）であった。基本用量・用法はRFP（450mg/日）+EB（750mg/日）+CAM（600mg/日）に加えSM（1g、3回/週）を最初の2~3カ月間用いるものであり、重篤な副作用がない限り最低12カ月間処方された。

有効性については、臨床効果で改善が認められた症例は*M. avium*で10/30例（33.3%）、*M. intracellulare*で8/22例（36.4%）、除菌が認められたのは*M. avium*で17/30例（56.7%）、*M. intracellulare*で14/22例（63.6%）であり、これらの菌種間で除菌率又は臨床効果に統計学的

な有意差は認められなかった (unpaired Student's *t*-test)。分離菌株の最小発育阻止濃度 (MIC) について有効性 (除菌率、臨床効果) との相関を検討した結果、CAM のみで関連が認められ (MIC が低いほど除菌率、有効率が高い)、RFP、EB、及び SM では明確な相関は認められなかった。

副作用発現は、*M. avium* 症例で 7/30 例 (23%)、*M. intracellulare* 症例で 5/22 例 (23%) に認められ、その内訳は肝障害 (3 例)、めまい (2 例)、胃腸症状 (2 例)、視覚障害 (2 例)、発熱 (2 例)、発疹 (1 例) であった。副作用発現 12 症例中 10 例は、副作用に対する対応をとりつつ 4 剤併用療法を継続したが、残り 2 例 (EB による視覚障害、SM によるめまい) は副作用のため 4 剤併用療法が中止された。

### 3. 肺 MAC 症の治療に関する長期追跡調査

#### 3) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83(12): 779-84. (文献 31)

本文献では、肺 MAC 症の治療終了時期の検討を目的として、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」で規定している「非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準」を満たし、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った治療を 12 カ月間以上施行し、その後 1 年以上経過観察された肺 MAC 症 90 例における長期臨床効果が評価された。化学療法は、CAM 400mg 又は 600mg/日、EB 750mg/日、RFP 450mg/日、SM 0.75~1.0g/週 2~3 回 (SM は初期 2~3 カ月間のみ) とし、12 カ月間以降の化学療法の継続は主治医が判断した。治療効果の判定では、菌陰性化率、再排菌率及び自覚症状や画像所見を含めた臨床的改善度が評価された。

対象患者は 90 例で、年齢が平均 64.8±10.5 歳、性別は男性 34 例、女性 56 例であった。菌陰性化率は全体で 60% (54/90 例) であり、CAM の投与量別には 400mg/日が 45.7% (16/35 例)、600mg/日が 69.1% (38/55 例) と 600mg/日で有意に高かった。また、臨床的改善率は全体で 38.9% (35/90 例) であった。菌陰性化の得られた 54 例について、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った化学療法が継続された症例は 24 例、治療中止が 30 例であり、これら 54 例のうち化学療法を継続した 24 例における再排菌は 41.7% (10/24 例) で 3~24 カ月 (平均 8.6 カ月) 後に認められ、12 カ月時点で治療を中止した 30 例では 60.0% (18/30 例) で 3~24 カ月 (平均 7.0 カ月) 後に再排菌が認められた。一方で、臨床的改善が得られた 35 例における再発率は、治療を中止した 17 例では 53% (9/17 例) であったが、治療を継続した 18 例では 33% (6/18 例) に留まった。また、再排菌がみられた症例や悪化した症例は、男性、基礎疾患に呼吸器疾患を有する症例、陰影・病変の拡がり大きい症例、空洞を有する症例に多かった。なお、投与中止に至るような副作用は認められなかった。

以上より、肺 MAC 症は、一旦菌陰性化が得られても治療薬中止後に再排菌をきたす比率が高く、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年」に沿った化学療法はできる限り長期にわたり継続することが望ましいと考えられた。

4) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium complex* 症の臨床的検討. 結核 2003; 78(8): 517-23. (文献 32)

本文献では、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準（以下、国療ガイドライン）に従って診断された肺 MAC 症のうち、10年以上経過観察ができた症例の臨床経過や予後をレトロスペクティブに検討し、本症に対する治療や管理について考察された。評価の指標には胸部 X 線像、胸部 CT 像及び排菌状況が用いられた。

1982～1992年に当施設に入院し、国療ガイドラインに従って診断された肺 MAC 症は 94 例であり、年齢は平均  $69.8 \pm 12.4$  歳、男性 45 例、女性 49 例であった。2002 年 12 月現在、治療継続中は 3 例、経過観察中は 11 例、途中で治療又は経過観察を中断した症例は 29 例、死亡 45 例（肺 MAC 症の進展による呼吸不全死 22 例、他病死 15 例、不明 8 例）及び不明 6 例であった。94 例のうち、10年以上経過観察できた肺 MAC 症例は 22 例であり、転帰は経過観察及び治療継続中が 14 例、中断 5 例、死亡 3 例（原病死、細菌性肺炎、自殺）であった。長期観察例 22 例の患者背景（初診時）は、年齢が平均  $60.1 \pm 10.1$  歳、男性 8 例、女性 14 例であった。臨床病型は一次感染型 16 例（結核類似型 5 例、小結節・気管支拡張型 11 例）では女性が多く、二次感染型 6 例では男性が多かった。初回化学療法は、INH、RFP、SM 又は EB の 3 剤併用（投与量の記載はなし）が 18 例と主であり、化学療法の通算期間は平均 5.8 年であった。初診時と最終観察時の画像所見の進展度は、改善 2 例（9.1%）、軽度進展 11 例（50%；うち 7 例は小結節・気管支拡張型）、中等度進展 4 例（18.2%）、高度進展 5 例（22.7%）であったが、進行は比較的緩徐な症例が多かった。高度進展例では 3 例に排菌持続が認められ、画像上の増悪回数は高度進展例で有意に多く、多剤を長期に使用する傾向が認められた。画像上の悪化と排菌は多くの症例で一致したが、一致しない例も認められた。

なお、肺 MAC 症の進展によって死亡した 22 例は、治療開始時から死亡までの期間は平均  $4.1 \pm 3.9$  年で、観察期間が 10 年に満たない症例が多かったと報告されている。

#### 4. 非結核性抗酸菌症における外科療法

5) VI. 肺非結核性抗酸菌症の外科治療（第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム、座長：中島由槻、菊池功次）. 結核 2010; 85(3): 191-210. (文献 33)

肺非結核性抗酸菌症は結核症とは異なり、ヒトからヒトへの感染性はないとされ、病状の進行も比較的遅いとされている。治療は原則として多剤併用化学療法であるが、薬剤の有効性に限界があり一部の菌種を除けば難治であるとされている。こうした非結核性抗酸菌症に対して外科治療の有効性が報告され、治療方針の中に外科療法が組み込まれてきている。2008 年 4 月には、日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会より「肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針」が示されている。このような非結核性抗酸菌症治療を取り巻く背景を踏まえ、本論文では、国内で多数の非結核性抗酸菌症例に対する外科治療を経験している 7 施設の臨床成績が報告されている。（下表参照）

対象症例の平均年齢は 50～60 歳で、肺に空洞などの病変が残存し、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. abscessus* などが多く分離された。手術は肺全摘術、葉切除術、区域切除術

などが施行されており、手術の前後に RFP、EB 及び CAM を主体とした化学療法が施行された。外科治療後のフォローにおける菌陰性化率は 80%程度の報告が多いとされている。すなわち、排菌源と考えられる主病巣が明らかに存在する化学療法無効/再排菌例などの非結核性抗酸菌症では外科治療を含む治療方針が有用であり、積極的に手術の適応を検討すべきであると考察されている。

表 全施設における非結核性抗酸菌の臨床成績 (参考)

報告	例数	菌種	化学療法		手術 (重複あり)	効果
			術前	術後		
1	21	<i>M. avium</i> 15 <i>M. intracellulare</i> 2 <i>M. szulgai</i> 1 ----- <i>M. abscessus</i> 2 ----- <i>M. nonchromogenicum</i> 1	RFP+EB+CAM 17* 4例 SM/KM 追加 1例 CAM→AZM CAM+AMK+IPM 1 CAM+AMK+GFLX 1 INH+RFP+EB 1	RFP+EB+CAM 18 1例 KM 追加 1例 CAM→AZM CAM+AMK+GFLX 1 EB+CAM 1 INH+RFP 1	肺全摘術 2 葉切除術 11 区域切除 or 亜区域切除 7 空洞切除 1	無排菌率 90% (18/20)
2	170	<i>M. avium</i> 121 <i>M. intracellulare</i> 34 <i>M. kansasii</i> 2 <i>M. szulgai</i> 1 <i>M. abscessus</i> 3 <i>M. fortuitum</i> 3 <i>M. chelonae</i> 1 <i>M. peregrinum</i> 1 その他 4	RFP+EB+CAM 75 EB+CAM 5 CAM 16 EB 18 その他 23 無治療 33  化学療法期間： 平均 16.9 カ月間	RFP+EB+CAM 109 EB+CAM 7 CAM 14 EB 14 その他 12 無治療 14  化学療法期間： 平均 21.7 カ月間	部分切除 16 区域切除 28 肺葉切除 97 肺葉切除+ 部分切除 4 肺葉切除+ 区域切除 10 全摘 12 胸郭形成 5 開窓術 1	再発なし ・全体 82.4% (140/170) ・MAC83.2% (129/155)  至適投与期 間は結論で きなかった
3	105	<i>M. avium</i> 90 <i>M. intracellulare</i> 6 <i>M. kansasii</i> 3 <i>M. abscessus</i> 4 <i>M. fortuitum</i> 1 詳細不明 1	記載なし	記載なし	区域切除又は 肺葉切除 67 VATS** 3 肺全摘又は 胸膜肺全摘 30 両側同時手術 5	無排菌率 ・2年 89.9% ・5年 84.6% ・10年 81.7%
4	10	<i>M. avium</i> 7 <i>M. intracellulare</i> 2 <i>M. kansasii</i> 1	INH + RFP + EB/SM 2 RFP 含むレジメン 7 CAM+LVFX 1  化学療法期間： 4~46 カ月間	INH+RFP 1 INH+RFP+EB 1 RFP+EB+CAM 7 RFP + CAM + LVFX 1  化学療法期間： 6~12 カ月間以上	肺葉切除 6 区域切除 1 部分切除 3	再燃なし 60% (6/10)
5	35	MAC 35	RFP+EB+CAM (主なレジメン)  化学療法期間： 6~37 カ月間	全例実施 (内容記載なし)  化学療法期間： 6~35 カ月間	二葉切除 4 肺葉切除 19 区域切除 8 肺部分切除 10	菌陰性化 82.9% (29/35) 関連死 1
6	42	<i>M. avium</i> 29 <i>M. intracellulare</i> 12 <i>M. fortuitum</i> 1	RFP+EB+CAM " (+SM) 未実施 3  化学療法期間： 8.3 カ月間 治療効果： 効果不十分 93%	RFP+EB+CAM 24 治療なし 18	肺葉切除 12 区域切除 8 部分切除 22	無排菌率 93% (39/42)
7	A 群 17	<i>M. avium</i> 12 <i>M. intracellulare</i> 4 <i>M. abscessus</i> 1	RFP+EB+CAM " (+SM) " (+LVFX) " (+AZM)  化学療法期間： 3 カ月~10 年間	記載なし  化学療法期間： 原則菌陰性後 1 年間	肺全摘術 3 胸膜肺全摘 2 肺葉切除 9 区域切除 2 部分切除 1	無排菌率 82.4%  3 例死亡
	B 群 14	<i>M. avium</i> 12 <i>M. intracellulare</i> 1	施行せず (確定診断目 的で手術施行)	RFP+EB+CAM 2 CAM 4	肺葉切除 2 区域切除 2	菌陰性化率 100%

	不明 1		無治療 8	部分切除 10	
--	------	--	-------	---------	--

\* : 1 例は前化療なし      \*\* : VATS (胸腔鏡下肺手術 : 部分又は区域切除術)

(報告者)

1:松村晃秀、2:竹内恵理保、3:大内基史、4:中山光男、5:渡辺真純、6:徳島 武、7:前田 元

## 5. 直近 5 年間の本邦における RFP の使用実態 (症例報告) に関する文献検索結果

医中誌 web を用いて、「リファンピシン」、「非結核性抗酸菌」、「非結核性抗酸菌症」に関連するキーワードで検索 (2005~2010 年) し、得られた文献 234 報から非結核性抗酸菌症に RFP を投与した旨の記載がある症例報告 77 報 (会議録、総説・解説、結核に関する文献を除く) を抽出した。そのうち、非結核性抗酸菌症の診断が確定していない症例及び学会抄録、あるいは混合感染例で非結核性抗酸菌症の治療経過の情報が不十分な症例、服薬がきわめて短期間 (3 日間) である症例を除く 103 症例について内容を確認した。その一覧を、項目 6. (2) の別表「RFP 投与例の概要」に示す。

### 1) 原因菌種

RFP を投与した症例における非結核性抗酸菌症の原因菌として検出された非結核性抗酸菌は、*M. intracellulare* 25 株、*M. avium* 22 株、MAC 5 株、*M. marinum* 11 株、*M. kansasii* 8 株、*M. szulgai* 7 株、*M. chelonae* 4 株、*M. abscessus* 4 株、*M. goodii* 3 株、*M. xenopi* 3 株、*M. scrofulaceum* 3 株、*M. fortuitum* 2 株、*M. shimoidei* 2 株、*M. nonchromogenicum* 2 株、*M. simiae* 1 株、*M. malmoense* 1 株、*M. shinshuense* 1 株であり、*M. intracellulare* と *M. abscessus* の混合感染が 1 例報告された。*M. avium* 及び *M. kansasii* はそのほとんどが肺感染症から検出されたが、*M. intracellulare* は肺感染症のみならず腱鞘滑膜炎や脊椎炎からも検出された。また、*M. marinum* は全て皮膚感染症 (腱鞘滑膜炎) から検出された。

### 2) 用法・用量

RFP の投与量の記載のある症例 (39 報 43 症例) について投与量を調べたところ、用法・用量 (案) の範囲内である 450mg/日が多くを占めた。(下表参照)

表 文献中に記載された用法・用量

投与量		症例数
要望の用法・用量に合致した症例	300mg/日	8
	300→450mg/日 <sup>a)</sup>	1
	400→450mg/日 <sup>a)</sup>	1
	450mg/日	28
	450→300mg/日 <sup>a)</sup>	1
その他の用法・用量	130mg/日 <sup>b)</sup>	1
	750mg/日	1

	150mg×3/日	1
	100mg×3/日	1
合計		43

- a) 投与量を治療期間中に変更した症例
- b) 小児

### 3) 安全性

103 例中 7 例 (6.8%) で RFP による副作用が認められた。内訳は、皮疹・発疹が 3 例、肝機能障害、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、血圧上昇及び譫妄が各 1 例であった。

一方、多剤併用療法全体において、副作用は 103 例中 13 例 (12.6%) に認められ、内訳は皮疹・発疹が 4 例、視力障害・視力低下が 2 例、肝機能障害、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、薬剤性肺炎、下腹部痛・食欲低下・嘔気、消化器症状、血圧上昇、譫妄が各 1 例であった。このうち、皮疹・発疹の 2 例、薬剤アレルギー・薬剤性肝障害、血圧上昇及び譫妄の各 1 例では副作用発現により全ての薬剤の投与が中止された。また、発現した副作用について、視力障害・視力低下の 2 例、発疹及び下腹部痛・食欲低下・嘔気の各 1 例は EB に、肝機能障害の 1 例は RFP に、薬剤性肺炎の 1 例は INH に、及び消化器症状の 1 例は LVFX に起因すると判断され、当該薬剤の投与が中止され他剤に変更された。

これらの報告された副作用は、ほとんどが薬剤の投与を中止せざるを得ない副作用であった。したがって、非結核性抗酸菌症の治療を行う際には、副作用の発現に留意する必要がある。

### 4) 臨床効果

103 例のうち、経過が不明であった 2 例及び副作用のため 1 週間で化学療法が中止された 1 例を除いた 100 例における治療効果を検討した。主治医が改善あるいは治癒と判定した症例、及び菌培養成績、画像所見あるいは臨床症状などに何らかの改善が認められたと報告された症例は、100 例中 91 例 (91%) であった。100 例の感染症診断名は、肺感染症が 57 例と多く、次に滑膜炎 18 例、皮膚感染症 8 例、脊椎炎 3 例などであった。また、35 例で外科治療が併用されていた。

ガイドラインで RFP の使用が推奨されている菌種 (MAC、*M. kansasii*、*M. szulgai*、*M. xenopi*、*M. scrofulaceum*、*M. nonchromogenicum*、*M. marinum*、及び *M. malmoense*) について、以下に概要を記載する。なお、*M. marinum* 及び *M. malmoense* の 2 菌種は、本邦のガイドラインには記載されていないが、ATS/IDSA 公式宣言<sup>1)</sup> に推奨の記載があることから取り上げた。また、本邦のガイドラインでは *M. intracellulare* 及び *M. avium* は MAC として記載されていることから MAC 症としてまとめた。

MAC 症では、肺感染症 27 例、滑膜炎 8 例、脊椎炎 3 例、その他の部位感染症 11 例の合計 49 例 (1 例は小児) に RFP を含む化学療法が実施されていた。外科治療が 20 例に併用されたが、5 例では治療効果が得られなかった。ガイドラインで推奨されている RFP+EB+CAM を基本とする多剤併用治療が 38 例に用いられ、36 例 (94.7%) で臨床的な改善が認められた。

*M. marinum*症では、皮膚感染症2例及び滑膜炎9例の合計11例にRFPを含む薬剤が投与され、全例で改善がみられた。*M. kansasii*症では、肺感染症8例に投与され、全例で軽快がみられた。*M. szulgai*症では、肺感染症5例、皮膚感染症1例、及び全身感染1症例の合計7例にRFPを含む薬剤が投与され、全例で改善がみられた。*M. xenopi*症では、肺感染症3例に対してRFPを含む薬剤が投与され、いずれも軽快がみられた。*M. scrofulaceum*症では、肺感染症3例（皮膚感染症との混合感染1例を含む）で全例にRFPを含む薬剤治療により改善がみられた。その他、まれな菌種として、*M. malmoense*感染による肺感染症の1例では改善がみられたが、*M. nonchromogenicum*症の2例のうち滑膜炎の1例は症状の悪化がみられた。

以上、非結核性抗酸菌症の主な原因菌はMACであり、MACによる感染症にはRFP+EB+CAMを基本とする多剤併用治療が中心に用いられ、良好な治療効果が得られていた。

なお、上記評価は、論文及び学会に報告された症例情報を取りまとめたものであり、症例により治療期間、治療効果の判定時期が異なり、また治癒、症状・所見の改善、再発なども統一した基準で評価されたものではない。

#### 小児に対する使用実態（国内）に関する文献

医中誌 WEB を使用し、以下の検索条件で文献検索を行った。抽出された 14 報のうち、会議録及び総説・解説を除く小児の症例報告は 4 報であった。

##### 【検索対象年】

2001 年～2010 年

##### 【検索条件】

リファンピシン and 非結核性抗酸菌症 and 小児

また、6 (2) 4. に記載した「直近 5 年間の本邦での RFP の使用実態（症例報告）に関する文献検索結果」で抽出した症例報告に小児に関する文献が 1 報あった。

以上の 5 件の症例報告<sup>34-38)</sup>のうち、起炎菌及び治療薬剤の用法・用量が明確であった症例報告は 1 件のみであった。（下表参照）

表 症例報告における小児への RFP 投与事例

患者	疾患名	菌種	用法・用量	化学療法以外の治療内容	治療結果	副作用	文献	文献番号
3歳、男児	腋窩と頸部リンパ節感染を主体とした非定型抗酸菌症 (Omenn症候群、臍帯血移植後に発症)	<i>M. avium complex</i>	・EB 130mg ・RFP 130mg ・CAM 130mg * : 投与6ヶ月後、CAMをAZMIに変更。	・CD4活性化T細胞を定期的投与 ・治療期間中腋窩リンパ節の切開排膿を繰り返し実施	・EB、RFP、CAM投与期間中には、リンパ節腫大が改善せず。 ・AZM変更後、症状が改善。 ・投薬開始551日後には、培養陰性。	(記載なし)	日本小児血液学会雑誌 22(2): 129-32, 2008	34
6歳、男児	<i>Mycobacterium avium</i> 皮膚感染症	<i>M. avium</i>	・CAM ・CPFX (一時中断。再燃傾向が見られたため、再度追加。) ・RFP	なし	・CPFX中止後、再燃傾向あり。CPFX再開後、6か月で皮疹平坦化。	(記載なし)	旭川厚生病院医誌 14(1): 26-9, 2004	35
8歳、男児	治療終了後に非定型抗酸菌症と診断	不明(結核菌、MAC陰性)	・INH 250mg 分1 ・RFP 250mg 分1 ・PZA 750mg 分2 * : 治療開始約2か月後にPZAを中止し、CAM 200 mg分2を開始。	なし	・CPFX内服開始2週間後に腫瘍軟化、3か月後には瘢痕を残すのみ。その後は検査値にも異常なし。	副作用は認められなかった。	小児科臨床 56(10): 2037-40, 2003	36
10歳、女児	<i>Mycobacterium avium</i> 肺感染症	<i>M. avium</i>	ATSが推奨する初期治療レジメンに準拠して、RFP、EB、CAMの併用を実施。	なし	・治療開始2ヶ月後は囊胞性病変の縮小と左上葉の斑状影が改善。 ・治療開始5ヶ月後には、右下葉の薄壁囊胞状変化を残すのみで、左上葉の陰影は完全に消失。	(記載なし)	日本小児科学会雑誌 107(3): 495-8, 2003	37
14歳、男児	非結核性抗酸菌症による脊椎炎	不明(5歳時、左鎖骨部皮膚の潰瘍からMACが検出)	術後EB、CAM、RFPを内服。	・インストゥルメンテーションを併用した後頭骨から胸椎に及ぶ後方固定術	・内服を継続したところ炎症の再燃もなく、術後2年7ヶ月現在、矯正損失なく、骨癒合が獲得され、頸部の不安感も消失している。	(記載なし)	関東整形災害外科学会雑誌40(3): 148-53, 2009	38

また、小児の非結核性抗酸菌症例について、医中誌の検索結果から得られた高松らの文献<sup>39)</sup>にて引用された岡田らの文献<sup>40)</sup>、及び岡田らの文献にて引用されていた症例報告<sup>41)</sup>について検討を行った。

1) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症—成人と小児の臨床像の違い— 感染症 2000; 30:30-34. (文献 40)

自験例 5 例中 3 例に RFP を含む多剤併用療法を行った。症例 1 (1 歳女児) では、ツベルクリン反応自然陽転のため結核性リンパ節炎が疑われた。培養で非結核性抗酸菌 (菌種 ; 未同定) が分離されたが、INH+RFP の併用により以後再発は認められていない。症例 2 (1 歳女児) では、上咽頭にまで及ぶ腫瘤を認め、悪性リンパ腫が疑われたが、ツベルクリン反応は強陽性であった。生検では、巨細胞を伴う乾酪性類上皮細胞肉芽腫であり、抗酸菌染色にて抗酸菌が認められた (Gaffky 1 号相当)。INH+RFP+PZA による化学療法では縮小傾向が認められず、表層リンパ節摘出術が施行された。深部の腫大リンパ節は INH+CAM の 1 年間継続内服にて縮小した。分離菌は *M. avium* であった。症例 4 (15 歳男子) では、急性腹症にて開腹術を受けた後に 1 カ月以上術創が閉鎖しなかった例であり、培養にて *M. fortuitum* が分離された。化学療法に抵抗性であり、最終的には感染巣切除術が実施された。

2) 片岡直樹、稲葉 淳、涌波淳子、他 : 非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の 3 小児例と文献的考察. 日本小児科学会雑誌 1995 ; 99 (2) : 556-63. (文献 41)

非定型抗酸菌による頸部リンパ節炎の3症例が報告された。3例はいずれもBCG未接種の3歳未満の幼児であり、それぞれ病巣からMAC、*M. scrofulaceum*、*M. kansasii*が分離された。症例1は1歳4カ月の男児で、右耳下腺部腫瘤にて発症。ツベルクリン反応が陽性的のためINH、RFPによる治療が始められたが、耳下腺腫瘍を否定できないため浅葉切除術が施行された。術後、INH、RFPを2カ月間投与したが、その後再発は認められていない。分離菌はMACであった。症例2は2歳3カ月の男児で、左下顎部腫瘤にて発症。診断確定のため、腫瘤摘出術が施行されたが、摘出リンパ節は組織学的に結核性リンパ節炎に一致した病理像を示した。手術後、INH、RFPによる治療が2カ月間行われたが、術後4年間再発は認められていない。摘出リンパ節の培養で、*M. scrofulaceum*が分離された。症例3は1歳9カ月女児で、右下顎部腫瘤にて発症。CT上、右下顎部に被膜を持つ2個の腫瘤が認められた。INH、RFPによる治療が開始されたが、2カ月後に腫瘤は自潰し、排膿がみられた。局所治療（ガーゼドレーン）と抗結核剤投与が続けられたところ、約3カ月後に創は閉鎖し、腫瘤も縮小・消失した。膿からは*M. kansasii*が分離された。

以上の文献情報にもあるように、小児では非結核性抗酸菌症は頸部リンパ節炎を主とする表在リンパ節炎が多いとされ、本疾患は外科治療が第一選択である。本邦では小児に対しRFPを含む多剤併用療法を行った文献報告は極めて少なく、用法・用量の情報も不明であった。非結核性抗酸菌症の化学療法では多剤併用療法が基本であり、治療薬の選択はガイドラインや菌種毎に蓄積された臨床経験に依存しているとされている。すなわち、現状ごく稀に認められるRFPを含む多剤併用療法の適用対象となる小児患者に対しては、海外添付文書や臨床経験を元に副作用の有無を確認しながら多剤併用療法におけるRFPの用法・用量の判断が行われている可能性がある。

## 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

今回、効能・効果として、「非結核性抗酸菌」及び「非結核性抗酸菌症」の追加が学会から要望されている。本邦においては、非結核性抗酸菌症のうち、肺MAC症が8割を占め、分離株ではMAC及び*M. kansasii*の合計で約90%を占めるとされている。前項の「国内の使用実態に関する文献」の項で示した臨床文献に示されたとおり、非結核性抗酸菌症の治療開始基準は主治医の判定に委ねられ、判定基準は統一されていない。しかし、本邦ではMAC症を中心とした非結核性抗酸菌症に対し、ほぼ国内外のガイドラインに準じてRFPを含む多剤併用投与が行われた結果、当該感染症に対する治療の臨床効果は認められているものと判断した。

なお、HIV感染患者における非結核性抗酸菌症については、本邦における報告が少ないこと、及びRFPについては抗HIV薬との相互作用（CYP誘導作用により、HIV治療薬のうちprotease inhibitorの作用を減弱する）によりATS/IDSA公式宣言<sup>1)</sup>でも推奨されていないこと

を考慮し、他の適切な薬剤による多剤併用療法を行うべきであると考えられる。

海外で小児用法・用量が設定されていることを考慮し、小児に対する適応について検討したが、本邦では小児における非結核性抗酸菌症の報告は極めて少なく、かつ外科療法が第一選択である頸部リンパ節炎を主とする表在リンパ節炎が多くを占めていた。また、国内文献の記載からは、適切な用法・用量の設定に繋がる情報は得られなかったため、今回の申請には小児用法・用量を含めないが、今後も引き続き文献情報等の収集を行う必要があると考える。

非結核性抗酸菌に対して単剤で十分な抗菌力が期待できる薬剤はまだ存在せず、薬剤耐性菌の発現抑制を的確に行う上では多剤併用療法が必須と考えられる。また、専門学会においても指摘されているように、非結核性抗酸菌症の治療では外科療法を組み合わせた集学的治療が行われる必要がある。今回、専門学会から要望の提出された RFP 及び EB については、長年の使用経験に基づき作成されたガイドラインにおける多剤併用療法の推奨薬剤に含まれている。MAC 及び *M. kansasii* 感染症はもとより、報告例数が少なく分離も稀な非結核性抗酸菌による感染症についても、国内外のガイドラインの推奨治療に従った多剤併用療法が行われるよう、添付文書等への記載を通じて、適切に情報提供を行っていく必要があると考える。RFP の非結核性抗酸菌症の治療における位置付けを考えると、RFP の効果を期待する菌種は限定的であることに注意が必要であり、有効性については菌種毎に判断する必要がある。

## (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

欧州におけるRFPの非結核性抗酸菌症に対する用法・用量は、結核症に対する用法・用量と同一であり、1日最大量は600mgを超えないこととされている。本邦では、結核症治療におけるRFPの通常用法・用量は1回450mg、1日1回投与であり、年齢、症状により適宜増減するとされている。また、ハンセン病での通常用法・用量は、1回600mg、1カ月に1～2回投与又は1回450mg、1日1回投与であり、年齢、症状により適宜増減するとされている。したがって、欧州におけるRFPの非結核性抗酸菌症に対する1日最大量は、本邦における結核症の用量の適宜増量の範囲、及びハンセン病の1日用量の範囲である。

日本人にRFP 450mgを単回経口投与したときの最高血中濃度 ( $C_{max}$ ) は7.99 $\mu$ g/mL (投与後1.9時間) であり (本邦のRFPの添付文書)、RFPの体内動態は非線形性を示し、 $C_{max}$ は用量比例性から予測されるよりも上昇することが報告されている<sup>19)</sup>。Fureszら<sup>42)</sup>は、欧米人にRFP 450mg及び600mgを経口投与した際の投与2時間後の血中濃度を、各々7.92 $\mu$ g/mL及び8.80 $\mu$ g/mLと報告しており、450mgから600mgへの増量による血中濃度の上昇比は1.1倍であった。一方、Riessら<sup>43)</sup>の報告では、RFP 450mg及び600mgの経口投与2時間後における血中濃度は、各々約6.1 $\mu$ g/mL及び9.2 $\mu$ g/mLとされ、増量による血中濃度の上昇比は約1.5倍であった。したがって、RFPの用量を450mgから600mgに増量したときの $C_{max}$ 上昇比が1.1から1.5の幅に収まると仮定すると、日本人にRFP 600mgを投与したときの $C_{max}$ は約9～12 $\mu$ g/mLと推定される。

この値は、欧米人にRFP 600mgを投与したときの $C_{max}$ である約10 $\mu$ g/mL（仏国の添付文書）と同程度であり、また、RFP 600mgをカプセル剤として単回経口投与したときの平均的な $C_{max}$ として報告された約12 $\mu$ g/mL<sup>44)</sup>と比べても大きな違いはないと判断した。ただし、海外において「1日最大量は600mgを超えない」とされていることから、本邦においても同様に1日最大量に対する規定を設ける必要があると考える。

投与期間については、ATS/IDSA 公式宣言<sup>1)</sup>において、非結核性抗酸菌症に対する投与期間は肺 *M. kansasii* 症では18カ月間（少なくとも培養菌陰性化後12カ月間投与）、肺 MAC 症では菌陰性化後12カ月間とされており、国内のガイドライン<sup>28)</sup>でも、同様に菌陰性化後約9カ月～1年以上の投与（*M. kansasii* 感染では、～18カ月とすることが望ましい）と記載されている。この投与期間は、結核症に対する標準短期治療〔ハリソン（2008）〕における初期2カ月間のINH+RFP+PZA+EBの4剤併用治療+維持期4カ月間のINH+RFPの2剤併用治療に比べると長期間となる。結核症と非結核性抗酸菌症を比較した場合、特に結核症に対する現在の標準治療（A）、（B）\*におけるRFPの投与期間は、それぞれ6カ月、9カ月までと従前に比べ短期で治療は終了するのに対し、非結核性抗酸菌症では、培養菌陰性化後1年間以上の投与を必要とするため、長期投与に伴う副作用発現には継続した注意深い観察と十分な留意が必要である。

\*結核症に対し原則として標準治療（A）が用いられ、PZA投与ができない場合、例外的に標準治療（B）が実施される。

（A）：4剤併用治療〔INH+RFP+PZA+（EB又はSM）〕初期2カ月間+2剤併用治療（INH+RFP）維持期4カ月間

（B）：3剤併用治療〔INH+RFP+（EB又はSM）〕初期2カ月間+2剤併用治療（INH+RFP）維持期7カ月間

（日本結核病学会治療委員会：「結核医療の基準」の見直し2008年。結核83：529-535, 2008）

## 2. 併用薬と安全性について

結核症に対する治療において、RFPはINH、PZA、EBとの併用が行われている。また、非結核性抗酸菌症のうち *M. kansasii* 症では、結核症の治療に準じて同様の薬剤による併用治療が行われている。一方、MAC症ではCAM、EB、アミノグリコシド系薬等との併用治療が行われる。

HIV感染患者における播種性非結核性抗酸菌症については、抗HIV薬との相互作用によりATS/IDSA公式宣言<sup>1)</sup>でもRFPの投与が推奨されていないことを考慮し、他の適切な薬剤による多剤併用療法を行うべきであると考えられる。なお、抗HIV薬については、添付文書の「禁忌」の項及び、「相互作用」の項で併用禁忌又は併用注意薬として注意喚起がなされている。

### （3）要望内容に係る公知申請の妥当性について

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ことから、RFP の MAC 症を含む非結核性抗酸菌症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

#### 効能・効果

〈適応菌種〉

本剤に感性的のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

肺結核及びその他の結核症、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、ハンセン病

設定の根拠：

- ・ 現行の適応菌種に記載のある「結核菌、らい菌」はマイコバクテリウム属に含まれるため「本剤に感性的のマイコバクテリウム属」とし包括的な記載とした。
- ・ 「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」の記載は、非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の記載を参考に設定した。
- ・ なお、非結核性抗酸菌には現在約 150 種の菌種が含まれるが、ヒトへの病原性が確認されている菌種はその一部に留まる。非結核性抗酸菌症の治療については、既存の他剤と同様に、「用法・用量に関連する使用上の注意」の中で「ガイドライン等の最新の情報を参考にする」旨を記載することで、適正使用が図られると考える。

### (2) 用法・用量について

#### 用法・用量

[MAC 症を含む非結核性抗酸菌症]

通常、成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。

設定の根拠：

- ・ RFP の 1 回用量については、国内使用実態では主に 450mg が用いられていることから、通常用量として 450mg と設定することが適切と考える。ただし、①日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会：肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定<sup>1)</sup> では、RFP の 1 回推奨用量として、300mg～600mg と幅記載がなされていること、②海外では体重換算で用量が設定されていること、③非結核性抗酸菌症においても結核症と同様に、皮疹が発生した場合には減感作療法が施行されることを踏まえると、「年齢、症状、体重により適宜増減する」と記載することが適切と考える。
- ・ RFP における「1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。」の記載については、「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」の項で説明した理由のとおりである。

- ・併用薬については、非結核性抗酸菌症の場合、抗結核薬以外の抗菌薬（CAM、アミノグリコシド系薬）を含めた多剤併用療法が必要となることから、使用する抗菌薬については＜使用上の注意＞において国内外のガイドライン等を参考にするという記載を行い注意喚起することとした。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

1. 本剤を使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン<sup>1)~3)</sup>等、最新の情報を参考にし、投与すること。
  2. 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。
- 1) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 83, 731 (2008)  
2) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 73, 599 (1998)  
3) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 175, 367 (2007)

設定の根拠：

1. の「ガイドライン等の最新の情報を参考にする」という記載については、非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の記載を参考に設定した。

#### (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

注意喚起の内容の違いについて：

仏国のみで、ポルフィリン症の患者、授乳婦への投与、ホルモン系避妊薬、及びネビラピンとの併用が禁忌とされている。ポルフィリン症については、本邦では「その他の注意」の項で、「海外において、ポルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある」と記載し、情報提供が行われている。授乳婦への投与については、本邦では「使用上の注意」の「6. 授乳婦への投与」の項において、「授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること〔ヒト母乳中へ移行することが報告されている。〕」として注意喚起が行われている。米国、英国、独国でも本邦と同様、禁忌とされていないことから、現状の記載により適正使用を図ることとする。ホルモン系避妊薬及びネビラピンについては、本邦では併用注意に記載され、注意喚起が行われている。

独国では、活動性結核以外のすべての細菌性感染において、妊娠初期における RFP 投与が禁忌とされている。本邦の添付文書では妊娠初期を禁忌とされていないが、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人全般について、投与しないことが望ましい、として注意喚起されている。また、独国ではマニジピン及び蠕動抑制薬が併用禁忌とされている。マニジピンは本邦では併用注意に記載し、注意喚起が行われている。蠕動抑制薬については、米国、英国、仏国及び本邦の添付文書では禁忌とされていない。

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

特になし

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

有効性に関しては、成書や国内外の各種ガイドラインにおいて標準的な治療薬として位置づけられており、エビデンスに不足はないと考える。

安全性に関しては、抗結核薬として長年の使用経験が集積されており、非結核性抗酸菌症に対する用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であるものの、非結核性抗酸菌症に対する治療は長期間に及ぶこと、及び併用薬剤が結核症とは異なることから、新たな安全性の懸念が生じる可能性が否定できないため注意喚起が必要と考える。しかしながら、非結核性抗酸菌症に対しても、既に国内外で広く RFP が使用されている実情を鑑みると、今回新たに調査を実施する必要はないと考えられる。

(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

上記 (1) を鑑みると、臨床使用実態下における新たな使用実態調査は不要と考える。

(3) その他、市販後における留意点について

特になし

10. 備考

特になし

11. 参考文献一覧

2 の引用文献

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.
- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 4) 倉島篤行. 結核、非結核性抗酸菌症について. 都臨技会誌. 2009; 37: 422-35.
- 5) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解 2003 年. 結核 2003; 78: 569-72.
- 6) 西内由紀子, 前倉亮治. *Mycobacterium avium* complex の感染源について. 結核. 2010; 85:

330.

- 7) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 :S1-25.
- 8) 倉島篤行. ATS/IDSA 非結核性抗酸菌症診療のガイドライン. 感染症. 2008; 38: 30-3.
- 9) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会、日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する指針—2008年. 結核. 2008; 83: 525-6.
- 10) 倉島篤行, 鈴木克洋, 網島優, 他. 肺非結核性抗酸菌症に対する外科治療の指針. 結核. 2008; 83: 527-8.
- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解—2008 暫定. 結核. 2008; 83: 731-3.

### 3 の引用文献

- 12) 米国の添付文書 (RIFADIN<sup>®</sup> (rifampin capsules USP))
- 13) 英国の添付文書 (Rifadin 150 mg capsules, Rifadin 300 mg capsules)
- 14) 独国の添付文書 (EREMFAT<sup>®</sup> 150, 300, 450, 600)
- 15) 仏国の添付文書 (RIFADINE 300 mg, gélule)

### 5. (1)の引用文献

#### 海外文献

- 16) Research Committee of the British Thoracic Society: First randomised trial of treatments for pulmonary disease caused by *M avium intracellulare*, *M malmoense*, and *M xenopi* in HIV negative patients: rifampicin, ethambutol and isoniazid versus rifampicin and ethambutol. Thorax. 2001; 56: 167-72.
- 17) Jenkins PA, Campbell IA, Banks J, et al: Clarithromycin vs ciprofloxacin as adjuncts to rifampicin and ethambutol in treating opportunist mycobacterial lung diseases and an assessment of Mycobacterium vaccae immunotherapy. Thorax. 2008; 63:627-34.
- 18) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M : A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Med. 2007; 101: 130-8.

#### 小児における薬物動態試験等の公表論文

- 19) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60.
- 20) Schaaf HS, Willemsse M, Cilliers K, et al. Rifampin pharmacokinetics in children, with and without human immunodeficiency virus infection, hospitalized for the management of severe forms of tuberculosis. BMC Med. 2009; 7:19-28.
- 21) Thee S, Detjen A, Wahn U, et al. Rifampicin serum levels in childhood tuberculosis. INT J

Tuberc Lung Dis. 2009; 13: 1106-11.

5. (2)の引用文献

- 22) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29: 569-76.
- 23) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133: 243-51.
- 24) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20: 198-203.

5. (3)の引用文献

- 3) HARRISON'S Principles of Internal Medicine 17th ed. McGraw Hill, 2008.
- 25) David Schlossberg. Tuberculosis & Nontuberculous Mycobacterial Infection Fifth edition 2005, MacGraw-Hill Medical Publishing Division.
- 26) *Mycobacterium avium*-Complex Infection. Progress in Research and Treatment. edited by Korvic JA, Benson CA. Marcel Dekker, Inc Volume 87, 1996.
- 27) Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition, W. B. Saunders Company; 2007.

5. (4)の引用文献

米国のガイドライン

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.

国内のガイドライン

- 11) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会: 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解-2008 暫定. 結核 2008; 83: 731-3.
- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」 結核. 1998; 73: 599-605.
- 2) THE SANFORD GUIDE TO ANTIMICROBIAL THERAPY, 40th ed. Antimicrobial Therapy. Inc., 2010.

6. (2)の引用文献

国内の使用実態に関する文献

- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年」 結核. 1998; 73: 599-605.
- 29) Kobashi Y, Matsushima T. Comparison of clinical features in patients with pulmonary *Mycobacterium-avium* complex (MAC) disease treated before and after proposal for guidelines.

J Infect Chemother 2004; 10: 25-30.

- 30) Kobashi Y, Yoshida K, Miyashita N, et al. Relationship between clinical efficacy of treatment of pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease and drug-sensitivity testing of *Mycobacterium avium* complex isolates. J Infect Chemother 2006; 12: 195-202.
- 31) 小橋吉博, 岡三喜男. ガイドラインに沿った治療が行われた肺 *Mycobacterium avium* complex 症の長期追跡調査. 結核 2008; 83: 779-84.
- 32) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 10年以上経過を観察した肺 *M. avium* complex 症の臨床的検討. 結核 2003; 78: 517-23.
- 33) VI. 肺非結核性抗酸菌症の外科治療 (第 84 回日本結核病学会総会ミニシンポジウム, 座長: 中島由槻, 菊池功次). 結核 2010; 85: 191-210.

#### 国内の使用実態 (小児) に関する文献

- 34) 若井公子, 嶋田明, 竹内紗耶香, 他. Omenn 症候群患児の臍帯血移植後に発症した *Mycobacterium avium* complex 感染症. 日本小児血液学会雑誌. 2008; 22: 129-32.
- 35) 坂井博之, 大坪紗和, 坂田宏, 小児の *Mycobacterium avium* 皮膚感染症の 1 例. 旭川厚生病院医誌. 2004; 14: 26-9.
- 36) 樋口重典, 福島一雄, 森永信吾. 左下顎部腫瘍の診断と治療に苦慮した非定型抗酸菌症の 1 例. 小児科臨床. 2003; 56: 2037-40.
- 37) 安藤直樹, 服部哲夫, 金原有里, 他. 多発性空洞を伴う広範囲肺非定型抗酸菌症の 1 例. 日本小児科学会雑誌. 2003; 107: 495-8.
- 38) 竹内弘毅, 辻崇, 渡邊航太, 他. インストゥルメンテーションを併用して加療した非結核性抗酸菌症による脊椎炎の 1 例. 関東整形災害外科学会雑誌. 2009; 40: 148-53.
- 39) 高松勇. [特集 細菌感染症] 結核, 非結核性抗酸菌感染症. 小児科診療. 2005, 68: 2395-400.
- 40) 岡田賢司. 非定型抗酸菌感染症—成人と小児の臨床像の違い— 感染症 2000; 30:30-4.
- 41) 片岡直樹, 稲葉淳, 湧波淳子. 非定型抗酸菌性頸部リンパ節炎の 3 小児例と文献的考察. 日本小児科学会雑誌. 1995; 99: 556-63.

#### 7. (2)の引用文献

- 19) Acocella G, Buniva G, Flauto U, et al. Absorption and elimination of the antibiotic rifampicin in newborns and children. Proceedings of the 6th International Congress of Chemotherapy University of Tokyo Press 1969; 2: 755-60.
- 42) Furesz S, Scotti R, Pallanza R et al. Rifampicin: A New Rifamycin III: Absorption, distribution, and elimination in man. Arzneimittel-Forsch. 1967; 17: 534-43.
- 43) Riess W, Schmid K, Keberle H et al. Pharmacokinetic studies in the field of rifamycins. Proceedings of the 6<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy, University of Tokyo Press. 1969; 2: 905-13.
- 44) Buniva G, Pagani V, Carozzi A. Bioavailability of rifampicin capsules. Int. J. Clin. Pharmacol.

Ther. Toxicol. 1983; 21: 404-9.

- 1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. on behalf of the ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee : An Official ATS/IDSA Statement: Diagnosis, Treatment, and Prevention of Nontuberculous Mycobacterial Diseases . Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.
- 28) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 :「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998年」結核. 1998; 73: 599-605.

項目 6. (2) の別表：RFP 投与例の概要

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過 (効果・安全性)
1	47	男	皮膚感染症	<i>M. szulgai</i>	RFP 750 EB 750 INH 300	3 カ月後潰瘍は癒痕化。
2	81	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 500 CAM 600	38 日後 HRCT は著しく改善。
3	51	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	RFP、EB、PZA ↓ INH、RFP、EB、 SM、CPFX	結核を否定できず 3 剤併用により治療開始。陰影やや改善。副作用なく治療終了。 2 カ月後悪化し、5 剤併用治療により自覚症状と画像所見が著名に改善。
4	59	男	全身感染症	<i>M. szulgai</i>	INH RFP PZA SM	胸部 X 線、CT 上陰影改善、呼吸不全改善。
5	47	男	肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH 200 RFP 450 EB 750 (PZA 1200) → CAM 600	原因菌判明後、PZA を CAM へ変更。自覚症状と画像所見は改善傾向。明らかな副作用は認められなかった。
6	80	男	膝関節炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 分 3 EB 750 分 3 CAM400 分 2	化学療法開始後 1 年 5 カ月で瘻孔は閉鎖。
7	77	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM RFP	乳頭型腺癌合併。右下葉切除。肺 NTM 症に関しても排菌を認めていなかったが、術後 10 カ月に癌性髄膜炎が再発し、死亡。
8	58	女	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400	7 日目より培養は陰性化。1 カ月後の胸部 CT 像では結節影の集簇は改善。
9	14	男	脊椎炎	MAC	RFP EB CAM	2 年 7 カ月間、炎症の再燃なし。
10	66	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 LVFX 400 CAM 800 + EB 1000(術後 2 W 後から)	術後約 1 年の現在、腫脹を認めず。
11	23	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH 300 RFP 450 EB 750	3 カ月間の治療により呼吸器症状、微熱は完全に消失。
12	21	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP、EB、 SM (3 カ月間) ↓ RFP、EB、TH (1 年間)	TB 疑いで治療開始後 1 カ月で菌陰性化、その後 NTM 治療を行い、治癒。
13	33	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH RFP EB	速やかに培養陰性化し、治療継続中。
14	70	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP、SM PZA ↓ RFP、EB、TH	原因菌、薬剤感受性結果判明後、レジメン変更。培養陰性化、治癒。
15	54	男	肺感染症	<i>M. szulgai</i>	INH、RFP ↓ OFLX ↓ LVFX ↓ INH、RFP、SM ↓ RFP、EB、TH	INH+RFP で治療するも顔面発疹により中止。原因菌、薬剤感受性判明後レジメン変更。22 カ月で培養陰性化、37 カ月で治癒。肺アスペルギルス症を発症し、肺下膿瘍を併発して死亡。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
16	42	女	肺感染症	<i>M. fortuitum</i>	INH RFP EB LVFX	症状、陰影ともに改善、菌陰性化。
17	69	男	肺感染症	<i>M. fortuitum</i>	INH RFP EB	症状、陰影ともに改善、菌陰性化。
18	46	女	脊椎炎	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 750 CAM 600 KM 1g 週 3 回 ↓ 4 週間後 RFP 300 EB 750 CAM 800 MFLX 400 ↓ 8 週間後 RFP 300 CAM 800 MFLX 400 ↓ 4 カ月後 RFP 300 CAM 800	MRI 上大きな変化なし。血沈、CRP は低下傾向。腰痛治療薬の投与を中止可能となった。
19	49	女	肺感染症 (Hot tub lung)	MAC	RFP EB CAM SM	治療 2 カ月後、粒状スリガラス影は著名に改善。治療は 6 カ月間で終了。再発なし。
20	55	男	肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH RFP CAM (EB)→LVFX	肺病変は軽快したが、皮下膿瘍は外科的処置（分層植皮術）を要した。1 年後排菌なし。
21	20	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 450 CAM 600 EB 500 ↓ RFP 450 CAM 600 KM1g(週 3 回) ↓ RFP 450 CAM 600	下腹部痛、食欲低下、嘔気などの腹部症状が出現し EB の投与中止。KM 投与開始 2 カ月後、咳嗽・喀痰が軽減し退院。RFP と CAM の外来治療へ。9 カ月後、胸部 CT で空洞ほぼ消失、一年後排菌陰性化。
22	16	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 CAM 600 SM 750 CPFX 600	右中葉切除術施行後に化学療法開始し、3 カ月後に菌陰性化。
23	64	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	1 カ月後菌陰性化、咳嗽・喀痰はほぼ消失。
24	81	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i> <i>M. tuberculosis</i>	INH RFP EB	症状、X 線像改善し、6 カ月後に退院。
25	82	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400	肺病変改善、排菌停止し、腰痛も軽減。
26	67	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	軽快。画像上病状の進行を認めなかったが、化療 2 カ月で退院。
27	64	女	脊椎炎	<i>M. avium</i>	INH 450 RFP 450 PZA 1500 ↓ RFP 450 CAM 400 EB 750	MRI 上病変の増悪を認めず。疼痛軽減し、ベッドから車椅子への移動動作が自立し、2 カ月で退院。
28	87	女	脊椎炎 感染性滑液 包炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 750 CAM 600	画像上、病状の進行を認めず。化療 2 カ月後、椎弓切除術施行、下肢痛と腰痛はやや軽減。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
29	79	女	肺感染症 脊椎炎	<i>M. intracellulare</i>	CAM EB RFP SM (週3回、3 カ月間)	肺；画像陰影は消退、自覚症状消失。 下肢；神経症状悪化、浮腫出現→椎間 板摘出術→下肢症状軽減。 副作用なし。
30	70	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i> <i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM	解熱、炎症反応は低下、陰影改善。 1カ月後、 <i>M. abscessus</i> は消失したが、 <i>M. intracellulare</i> は存続し、治療継続 中。副作用なし。
31	78	男	肺感染症	<i>M. nonchromogenicum</i>	RFP EB TH CAM	解熱、胸部 X 線陰影は徐々に改善、 全身状態も良好で治療継続中。
32	35	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB CAM +MINO (iv 1 カ月間)	滑膜切除術施行後に3カ月間化療。 腫脹、発赤改善し、機能障害を残さず 治癒。
33	70	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	EB RFP INH→MINO	滑膜切除術施行後に化療。 疼痛消失、可動域改善、腫脹軽度残存。
34	3	男	全身感染症	MAC	EB 130 RFP 130 CAM 130 ↓6 カ月後 EB 130 RFP 130 AZM	リンパ節の外科的切開排膿を継続的 に実施。 化療開始 551 日後、菌陰性化。
35	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM	滑膜切除術施行後に化療を1年間実 施。しびれ感の消失、Tinel 徴候(-)、 Phalen テスト陰性。その後再燃を認め ず。
36	65	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM RFP EB SM	入院・外泊ともない陰影が変動。環 境中からは <i>M. avium</i> 検出されず。 感染そのものではなく、過敏性肺炎類 似の <i>M. avium</i> 症。
37	80	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH 300 RFP 450 EB 750 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600 SM 2.25g/週 (8 週間)	6 週間まで培養陰性。10 週間まで副作 用なし。50 日目結節陰影・陰影縮小、 改善傾向を認める。 RFP、EB、CAM の外来治療へ変更す る。9 カ月後、抗酸菌検査は陰性を維 持していたが、誤嚥性肺炎により死 亡。
38	77	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 CPFX 400	8 週後、右 S6 は縮小するも、右 S8 は 変化なし。 右下葉切除後、化学療法実施。12 カ 月後まで再燃なし。
39	56	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB LVFX	18 カ月間化療し改善。18 カ月間フォ ローアップ。
40	66	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	3 カ月間治療し改善。3 カ月間フォ ローアップ。
41	42	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB	9 カ月間治療し改善。25. 間フォロ ーアップ。
42	53	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH RFP EB 18 カ月間	18 カ月間治療し改善。26 カ月間フォ ローアップ。
43	77	女	肺感染症	MAC ↓ <i>M. triplex</i>	RFP EB CAM	肺 MAC 症より菌交代。症状に著変な く抗菌剤継続しながら観察中である。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過 (効果・安全性)
44	84	女	胸膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB KM CAM	化療開始2カ月後、気管支鏡検査を施行したが、可視範囲には異常所見を認めず。気管支洗浄を行ったが抗酸菌の塗抹、培養及びPCRはすべて陰性。細胞診も陰性。化療開始4カ月後の胸部X線及びCTにて完全に胸水の消失。
45	74	男	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB CAM	右上葉肺 <i>M. xenopi</i> 症。副作用 (譫妄) のため投与中止。肺癌のため左肺全摘術したが、死亡。術後、 <i>M. xenopi</i> 症の感染症状は認められていない。
46	62	女	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB CAM	寛解。
47	60	女	肺感染症	<i>M. chelonae</i>	INH 300 RFP 450 EB 750 ↓ CAM 800 RFP 450 LVFX 200 ↓外科治療 CAM 800 CPFX 400	CAM に対する耐性化、画像所見が悪化し、右上・中葉切除術施行。術後、再発なし。
48	29	女	肺感染症	<i>M. chelonae</i>	INH 400 RFP 450 PZA 1000 SM 500 ↓ INH 300 RFP 300 +CAM	TB 疑いのため結核治療開始したが40℃台の発熱、全身倦怠感が出現。transaminase、γGTP、ALP、LDHの上昇を認め、薬剤アレルギー、薬剤性肝障害の可能性が強く疑われ全薬剤投与中止し、解熱、倦怠感の消失。減感作療法で、INH 300mg、RFP 300mgまで増量したが、副作用は認めず。 <i>M. chelonae</i> 同定後、CAM 追加し病変縮小し、喀痰塗抹培養検査陰性。
49	72	女	皮膚感染症	<i>M. abscessus</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 +IPM 600 ↓ CAM 600 FRPM600	3カ月間の化療で略治 (皮膚病変の痂皮) となり、3カ月半で退院。
50	54	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP EB	5カ月間化療。縮小軽度であり薬剤による発疹もあり、本人の希望により手術施行。5年経過後再発なし。
51	66	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP EB CAM 800	16カ月間化療。陰影縮小、再発なし。10年間フォローアップ。
52	74	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM 400	1年間化療。陰影縮小、4年間フォローアップ。
53	75	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	INH RFP	化療後、菌数減少、画像所見も縮小。5カ月後、血圧上昇のため投与中止。1年後、石灰化が主体の癒痕治癒、フォローアップ中。
54	75	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB SM CAM 600 SPFX	1年6カ月間の化療により、陰影縮小。増大認めず、4年間フォローアップ。
55	61	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 SM 1g (週3回)	化学療法開始1.5カ月目には病巣は著明に縮小。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
56	70	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	EB INH RFP	術後に化療、1年間副作用なく投与。 投与終了1年2カ月後に再発。再手術、 再化療。5カ月間投与継続中。
57	71	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	EB INH RFP	術後1年間内服継続。術後3年現在再 発認めず。
58	24	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP CAM +EB +CPFX	発熱、炎症ともに改善。
59	47	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM	解熱、炎症ともに改善。
60	17	男	肺感染症	<i>M. avium</i>	CAM 800 RFP 450 EB 750 SM 750（週3 回） ↓ 外科治療 ↓ CAM RFP EB	初回治療約5カ月経過で、右上葉空洞 影は残存するものの他肺葉の陰影は 改善したため、持続排菌の原因となり うる右上葉空洞を含めた右上葉切除 術施行。術後化学療法開始9カ月経過 しているが、現在排菌陰性、胸部 X 線上の増悪所見は認めていない。
61	84	女	胸膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM KM	胸水徐々に減少し経過良好。
62	68	女	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600	治療開始1年後、咳嗽・喀痰は軽減。 労作時呼吸困難は変化なし。 <i>M.</i> <i>gordonae</i> は陰性化した。新たに <i>Nocardia cyriacigerodica</i> を分離。CT 所 見は著変なし。
63	61	男	皮膚感染症	<i>M. marinum</i>	MINO 200 ↓ CAM 800 ↓ RFP 450 EB 750	MINO で治療開始したが増悪傾向の ため CAM に変更。CAM への変更後 も悪化したため、RFP、EB に切り替 え2カ月で病変は消失。
64	64	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	LVFX 300 RFP 450 ↓ CAM 400 RFP 450	術後化学療法開始後、腫脹及び炎症反 応は消失し、環指は自動伸展0°に回 復した。
65	70	男	皮膚感染症	<i>M. chelonae</i>	CAM 400 RFP 450 EB 750	1カ月間化療にて潰瘍は上皮化。化療 2カ月後、嚥下困難で服薬を中止。そ の后再発せず。
66	20	女	皮膚感染症	<i>M. shinshuense</i>	INH RFP EB	化療開始2及び3カ月後に皮膚・皮下 組織切除及び分層植皮を施行。経過良 好。
67	55	男	皮膚感染症 肺感染症	<i>M. scrofulaceum</i>	INH RFP CAM +LVFX	6カ月後に肺炎、皮下膿瘍ともにほぼ 治癒。デブリードマン施行。
68	70	男	皮膚感染症	<i>M. chelonae</i>	CAM RFP EB	潰瘍、膿瘍ともに消失。
69	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 12カ月間投与し、寛解。15カ月間フ ォローアップ。
70	72	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 10カ月間投与し寛解。33カ月間フ ォローアップ。
71	63	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	RFP EB INH	腱鞘滑膜切除後に化療（10カ月間投 与）。寛解。 10カ月間フォローアップ。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
72	75	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB INH ↓ CAM MINO	腱鞘滑膜切除後に化療。12 カ月間投与後 CAM と MINO へ変更し 12 カ月間投与し、寛解。 66 カ月間フォローアップ。
73	63	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療（5 カ月間）。 寛解。5 カ月間フォローアップ。
74	90	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. nonchromogenicum</i>	RFP INH	腱鞘滑膜切除後に化療。 7 カ月間投与後寛解。 8 カ月間フォローアップし、再発。
75	73	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 500 CAM 600 MEPM 0.5g	化療開始し数日の内に自覚症状、炎症所見、画像が改善したが、治療開始 1 週間後に下痢と食欲低下を認めた。化療中止。 検査の結果、消化管アミロイドーシスがみつかると。消化管症状は治療にて一時改善するも、肺炎とアミロイドーシスの進展により死亡。
76	76	男	皮膚感染症	<i>M. marinum</i>	MINO 200 +LVFX 300 +CAM 400 ↓ RFP 300 EB 750	RFP と EB 化療変更後 4 カ月で皮膚結節は縮小し、潰瘍部も上皮化した。
77	75	男	肺感染症	<i>M. shimoidei</i>	RFP 450 EB 750 CAM 800 SM 500（週 2 回、3 カ月間）	2 カ月後に培養陰性。検査値、胸部映と自覚症状の軽減が見られた。 EB は視力低下のため 10 カ月で投与中止。RFP と CAM でフォローアップし、11 カ月間で治療終了。
78	56	男	肺感染症 (Hot Tub Lung)	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	7 カ月後、スリガラス陰影消失。
79	49	女	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP	腱鞘滑膜切除後に化療。 10 カ月間投与し、その後 4 年間再発兆候を認めず。
80	77	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP	腱鞘滑膜切除後に化療。 9 カ月間投与し、その後 3 年間再発兆候を認めず。
81	62	男	腱鞘滑膜炎	<i>M. marinum</i>	MINO RFP →CAM	腱鞘滑膜切除後に化療。 1 カ月後、肝機能障害を認め RFP を CAM へ変更し、9 カ月間投与し、その後 1 年間再発兆候を認めず。
82	70	男	肺感染症	<i>M. gordonae</i>	INH RFP EB	化療により散布陰影が消失した後、右肺上葉切除術を施行した。その後、排菌を認めず。
83	24	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 750 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 KM 750	化学療法による効果が不十分であり、陰影が局限しているため上葉切除。
84	68	男	肺感染症	<i>M. shimoidei</i>	RFP EB CAM PZA→CPFX	治療開始後、すみやかに自覚症状及び画像所見は改善し、3 カ月で陰性化した。4 カ月目を実施した胸部 CT でも改善が認められた。6 カ月で治療を終了したが、以後再発は認められていない。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
85	61	男	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP EB CAM SM	左上葉切除後の化療により再燃を認めず。
86	81	女	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	INH 300 RFP 300 EB 500	3剤併用開始7カ月後の胸部CTで小結節縮小、気管支拡張は残存するも抗酸菌培養は陰性。
87	83	男	膿胸	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 750（週3回）	4剤併用にて感染は改善するも、高齢であり、長期の慢性炎症による衰弱のため治療開始後6カ月半後に死亡。
88	82	男	播種性感染症	<i>M. avium</i>	RFP 300 EB 750 CAM 800 SM 2g/週	頸部・縦隔リンパ節腫大に対し4剤併用にて病変消退、18カ月間で治療を終了するも、1年後に左中耳炎と左背部皮下膿瘍を認め、同一レジメンの治療により改善。
89	27	男	皮下膿瘍	<i>M. intracellulare</i>	INH200 隔日 EB 500 隔日 RFP 450 ↓ EB 500 隔日 RFP 450 CAM 200 SPFX 200	4剤併用と病巣部切開排膿、ドレナージを実施。約5カ月間で抗菌剤を中止したが、その後再発を認めず。
90	61	男	肺感染症	<i>M. kansasii</i>	RFP 450 EB 1000 CAM 400 +INH 400 ↓ RFP 450 EB 1000 CAM 400	3剤治療を開始したが、浸潤影の改善が認められずINHを追加。INHによる薬剤性肺炎疑いによりINH中止。3剤併用を1年6カ月間継続し、1年9カ月現在まで再燃は認められず。
91	74	女	膿胸	<i>M. avium</i>	RFP 450 EB 750 INH 300 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 400 SM 500	原因菌判明後4剤併用に切り替え、右側の胸水と右舌区の粒状影は残存するも、菌数減少、炎症所見の改善、肺浸潤影の縮小を認める。
92	26	男	過敏性肺炎	MAC	RFP 450 EB 750 CAM 600	ステロイド・抗菌薬の投与にて、8カ月後、胸部CTで小粒状陰影、スリガラス状陰影ともに消失。
93	71	男	滑膜炎	<i>M. avium</i>	RFP 300 分3 CAM 600 分3 LVFX 600 分3	右手関節滑膜切除術後3剤併用するも、術後4カ月に右手関節尺側痛及び腫瘤出現のため再手術し、化学療法継続。
94	51	男	滑膜炎	<i>M. intracellulare</i>	INH 400 EB 500 RFP 450 ↓ RFP 450 CAM 800 ↓ RFP 450 CAM 800 SM 400	再燃を繰り返し、10年の経過で左手関節・肘関節の滑膜切除術、固定術、左肩関節や右足関節の滑膜切除術など再々実施している。
95	56	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 450 EB 750 CAM 400	3剤併用にて画像所見改善。12カ月後、小結節影は著しく減少、新たな陰影の出現はない。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
96	74	女	肺感染症	<i>M. intracellulare</i>	RFP 300 EB 500 CAM 400 SM 500（週 2 回） ↓ RFP 300 EB 500 CAM 400 ↓ RFP 300 CAM 400 ↓ （中止） ↓ RFP 450 CAM 800 SM 750（週 2 回） GFLX 200 ↓ RFP 450 CAM 400 GFLX 200	発疹のため EB 中止。RFP と CAM の 2 剤併用を 2 カ月で中止したが、再燃のため RFP+CAM+SM+GFLX で治療。SM を 2 カ月で中止し、残る 3 剤で治療継続。化療開始 4 カ月後、胸部 CT 画像改善、自覚症状の改善、排菌量の減少。
97	60	男	肺感染症	<i>M. malmoense</i>	INH RFP EB PZA ↓ INH RFP EB ↓ RFP EB CAM	TB を疑い標準的治療開始したが、2 カ月間で PZA を中止。原因菌判明し INH を CAM に変更。化療開始から 20 カ月後、画像上著明な改善を認めた。
98	42	女	肺感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM ↓ RFP EB CAM KM	3 剤併用で血痰が改善しなかったため、左舌区摘除術施行、術後に残存した散布病巣に対して KM を追加した 4 剤を併用し、残存病巣消失。
99	67	男	皮膚感染症	<i>M. avium</i>	RFP EB CAM	右顎下部腫瘍ほぼ消失。呼吸苦改善。3 剤併用療法にて軽快。
100	66	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i>	RFP EB CAM ↓ RFP CAM	自覚症状、排菌ほぼ消失。画像所見も一部改善。視力障害の疑いのため EB 中止。

No.	年齢	性別	疾患名	菌種	用法・用量 (mg/日)	経過（効果・安全性）
101	74	男	肺感染症	<i>M. abscessus</i>	INH RFP EB PZA ↓ (休薬) ↓ INH EB PZA LVFX ↓ INH EB PZA CAM CPFX	初回治療後、皮疹のため休薬。 LVFX の追加投与により、自覚症状、 画像所見及び排菌の改善が認められ た。抗酸菌培養にて、 <i>M. abscessus</i> が 検出され CAM を追加、薬剤感受性成 績を考慮し LVFX を CPFX へ変更し た。喀痰、画像所見ともにさらに改善。 薬剤感受性検査で耐性ではあったが、 抗菌薬治療により画像所見改善。（感 受性と臨床効果が相関せず）
102	74	男	肺感染症	<i>M. xenopi</i>	INH RFP EB PZA ↓ INH RFP SM	結核疑いにて標準療法を実施。 原因菌判明後、薬剤変更した。 副作用を認めず、菌量（CFU）は減少 した。
103	61	女	肺感染症	<i>M. simiae</i>	RFP 450 EB 750 CAM 600 ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600 LVFX ↓ RFP 450 EB 750 CAM 600	喀痰からの排菌、胸部 X 線画像の陰 影は持続。 LVFX を追加したが、消化器症状の副 作用により中止し、RFP、EB、CAM の治療を継続するも悪化傾向。