

資料 4-1

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）
エタンブトール塩酸塩
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	要望され	一般名：エタンブトール塩酸塩
		販売名：①エサンブトール [®] 錠 125mg、同錠 250mg ②エブトール [®] 125mg 錠、同 250mg 錠
		会社名：①サンド株式会社 ②科研製薬株式会社
要望者名	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 東京 HIV 診療ネットワーク	
要望内容	効能・効果	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 非結核性抗酸菌および非結核性抗酸菌症 東京 HIV 診療ネットワーク 非結核性抗酸菌症 <適応菌種>本剤に感受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
	用法・用量	日本結核病学会 社団法人 日本呼吸器学会 体重 kg あたり 15mg を目安とし、1 日最大量 750mg 1 日 1 回 東京 HIV 診療ネットワーク 他の MAC 用薬剤と併用し、成人で 750mg/日 (15~25mg/kg)、 1 日 1 回
	効能・効果及び 用法・用量以外 の要望内容 (剤 型追加等)	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、社団法人 日本呼吸器学会及び東京HIV診療ネットワーク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。

【日本結核病学会、社団法人 日本呼吸器学会】

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、結核症と異なり治癒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。エタンブトール(EB)は、単剤では非結核性抗酸菌に対する抗菌効果は強くないが、CAMと併用するとCAM耐性出現を有意に抑制することが実証されており、CAM、リファンピシン(RFP)と共に3剤併用療法に欠かせない薬剤である。

【東京 HIV 診療ネットワーク】

1. 適応疾病の重篤性

免疫低下者における *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 症は、放置すれば死亡する疾患である。

2. 医療上の有用性

各種ガイドラインでも標準治療として記載されており、臨床現場では既に確立した治療となっている。

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、医療

上の必要性に係る基準のうち、無治療で慢性経過を辿った場合、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）¹⁾では、肺 MAC 症に対して CAM 又は AZM（アジスロマイシン）+ EB に RFP（600mg/日）を追加した処方が推奨され、*M. kansasii* 感染症に対しても 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）²⁾、ハリソン内科学第 17 版（2008 年）³⁾〔以下、ハリソン（2008）〕でも、RFP と EB 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を踏まえ、「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³⁾。ヒトに対する非結核性抗酸菌の病原性は弱いが、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免疫抑制宿主のいずれにも、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⁺ T リンパ球数が 50/mm³ 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⁴⁾。

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⁺ 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⁴⁾。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¹⁾。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¹⁾とされている¹⁾。本邦でも、肺 MAC 症が急増し、問題となっている⁵⁾。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⁶⁾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な病態と考えられる。

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¹⁾が公表されており、1997 年に公表された ATS の公式宣言⁷⁾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播種性 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⁸⁾。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)²⁾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、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¹⁾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」⁹⁾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」¹⁰⁾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」¹¹⁾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とされること」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⁴⁾。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¹⁾。倉島⁴⁾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)³⁾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¹⁾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、EB は RFP 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 (MYAMBUTOL [®] (ethambutol hcl) tablets) (文献 12)	
<p>効能・効果</p>	<p>MYAMBUTOL は肺結核の治療の効能を有する。単剤で使用すべきではなく、他の少なくとも 1 種の抗結核薬と併用して使用するべきである。併用薬の選択は、臨床経験、安全性比較及び適切な <i>in vitro</i> 感受性試験の結果に基づくべきである。以前に抗結核薬の治療 (例えば、初期治療) を受けていない患者において、最も用いられる治療法は以下のとおりである。</p> <p>MYAMBUTOL + INH MYAMBUTOL + INH + SM</p> <p>以前に抗結核薬の治療を受けた患者においては、初期治療にて使用されている他の薬剤に対する耐性が生じることもある。従って、再治療患者においては、前治療で使用していない薬剤に対する感受性を <i>in vitro</i> 試験で事前に確認し、その最低 1 種と MYAMBUTOL を併用すること。MYAMBUTOL と併用する抗結核薬としては、サイクロセリン (CS)、エチオナミド (TH)、ピラジナミド (PZA) 及びバイオマイ</p>

	<p>シン等が考えられる。また、INH、アミノサリチル酸及び SM も多剤併用療法に含まれる。更に、その他の薬剤による治療法も用いることができる。</p>
用法・用量	<p>初期治療又は再治療時には MYAMBUTOL を単独で使用すべきではない。MYAMBUTOL は 24 時間毎に 1 回の間隔で投与すべきである。吸収は食物との同時服用によっても著しい変化は認められない。一般的な治療においては、永続的かつ最大限の臨床的改善により細菌転化が起こるまで、投与は続けられるべきである。</p> <p>初期治療：以前に抗結核薬の治療を受けていない患者においては、体重換算で MYAMBUTOL 15mg/kg を 24 時間毎に 1 回経口投与する。最近の研究では、同時に INH の連日単回経口投与を行っている。</p> <p>再治療：以前に抗結核薬の治療を受けた患者においては、体重換算で MYAMBUTOL 25mg/kg を 24 時間毎に 1 回経口投与する。</p> <p><i>in vitro</i> 試験で感受性を確認した適切な抗結核薬を最低 1 種は同時に投与すること。通常、適切な薬剤は前治療に使用されなかったものとなる。</p> <p>60 日間の MYAMBUTOL の投与後は、体重換算で 15mg/kg の投与量を 24 時間毎に 1 回経口投与まで減量すること。25mg/kg を 1 日 1 回投与中の患者に対しては、月に 1 回の眼検査を推奨する。</p>
承認年月（又は米国における開発の有無）	1967 年 11 月
備考	非結核性抗酸菌症は承認されていない。〔開発状況、不明〕2010 年 6 月 2 日
2) 英国 (MYAMBUTOL [®] Tablets 400mg)(文献 13)	
効能・効果	<p>結核症の一次治療及び再発治療、及び非活動性結核あるいはツベルクリン反応が強陽性の場合の予防</p> <p>EB は、患者に反応のある他の抗結核薬と併用のみで使用すべきである。</p>
用法・用量	<p>投与経路：経口</p> <p>用量：</p> <p>EB の用量は、患者の体重に合わせ調節されなければならない。</p> <p>成人：</p> <p>一次治療及び予防：EB は、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg を投与されるべきである。</p> <p>再発治療：治療の初期 60 日間、EB は、1 日 1 回 25mg/kg を投与されるべきである。その後、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg の用量に減量されるべきである。</p>

	<p>小児：</p> <p>一次治療及び再発治療：治療の初期 60 日間、1 日 1 回 25mg/kg 経口投与。その後、併用薬がそれらの推奨用量で維持されつつ、1 日 1 回 15mg/kg の用量に減量されるべきである。</p> <p>予防：併用薬がそれらの推奨用量で使われつつ、1 日 1 回 15mg/kg。</p> <p>高齢者：成人に同じ。ただし、腎機能に低下をきたしている患者では、EB の血中濃度によって決められる用量となるよう調節が必要かもしれない。</p> <p>高い血中濃度に基づく最大の効果を得るために、薬物投与は 1 日 1 回とすべきである。</p>
承認年月（又は英国における開発の有無）	不明
備考	非結核性抗酸菌症は承認されていない。〔開発状況、不明〕2010 年 6 月 2 日
3) 独国 (Myambutol [®] 100mg/400mg)(文献 14)	
効能・効果	<p>EB 感受性菌による肺結核症及び肺外結核症の全ての形態や段階の治療に用いる。その際は、必ず抗結核効果のある化学療法剤を併用すること。</p> <p>再治療の場合もしくは耐性化が疑われた場合の結核症の標準的な治療法の初期段階における経験療法に用いる。</p> <p>標準的併用薬に対して耐性化が認められた場合の結核症治療法を変更する際に用いる。</p> <p>感受性が認められている MAC による非結核性抗酸菌症（あるいは日和見感染）に用いる。その際は、必ず抗結核効果のある化学療法剤を併用すること。</p> <p>Myambutol[®]の使用と併用する抗結核薬の適切な使用方法については、公式のガイドラインを参考にすること。</p>
用法・用量	<p>Myambutol[®]の用量は年齢と体重によって決められる。小児用量は成人の体重換算量と同じである。</p> <p>最初に十分な用量を投与すべきである。もし長期的に Myambutol[®]を用いた併用療法を行う必要があれば、副作用のリスクを最小化するために、用量は 20mg/kg もしくは 15mg/kg（最低用量）にすることができる。</p> <p>成人</p>

連日治療：

(15)-20-25mg/kg

最低 1 日用量：800mg

最高 1 日用量：2000mg

間歇治療：

連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。

3 回/週：体重あたり 30 (25-35) mg/kg

2 回/週：体重あたり 45 (40-50) mg/kg

6 歳以上の小児（視力の管理を前提とする）

連日治療：

体表面積あたり 850mg/m² あるいは体重あたり 20mg/kg

最高 1 日用量：1600mg

間歇治療：

連日投与が実現可能でない場合や、継続段階に限る。

3 回/週：体重あたり 30mg/kg

経口 1 日用量 15mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	—	3
30	1 +	0.5
40	1 +	2
50	1 +	3.5
60	2 +	1
70	2 +	2.5
80	3	

経口 1 日用量 20mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	1	—
30	1 +	2
40	2	
50	2 +	2
60	3	
70	3 +	2
80	4	

経口 1 日用量 25mg/kg

体重[kg]	フィルム錠の数	
	Myambutol 400mg	Myambutol 100mg
20	1 +	1
30	1 +	3.5
40	2 +	2
50	3 +	0.5
60	3 +	3
70	4 +	1.5
80	5	—

体重が多く 1 日最高用量が 2g になる場合は注意すること。

腎機能低下者の用量：

用量調節が必要である。

腎機能低下者（グレード ）に合わせて、用量を設定すべきである。

1 日最高用量は、以下のように血清クレアチニン値とクレアチニンクリアランスによって決められる。

血清クレアチニン値	エタンブトール塩酸塩の用量
1.3mg%まで	減量しない
1.3mg%より高い	クレアチニンクリアランスに応じて減量する

クレアチニンクリアランス	エタンブトール塩酸塩の用量
75mL/min より大きい	25mg/kg
40–75mL/min	15mg/kg

重度腎不全の場合はどんな場合も血清スピーゲル検査を行うべきである；スピーゲル検査は最小発育阻止濃度（MIC）が 2-6 μ g/mL 域になる 2-4 時間後に行うべきである。

重度腎不全及び透析患者では間歇投与（連日投与ではなく）が推奨されている。

EB は透析されやすい。

血液透析による除去（ $t_{1/2}$ =2h）は早く、腹膜透析による除去（持続携帯式腹膜透析、 $t_{1/2}$ =5h）は緩やかである。

慢性肝機能障害患者の用量：

重篤な肝障害では EB の血中濃度が上昇するため、スピーゲル検査が必要である。

投与方法

	<p>連日服用の場合、1日1回、朝の空腹時に他の併用薬と共に服用する。</p> <p>EBは結核症治療における標準薬の一つである。また、マイコバクテリウム属(5.1項参照)によって引き起こされる非結核性抗酸菌症に対しても有効であり、治療に用いられる薬剤の一つともなっている。耐性化の状態や臨床分離株の耐性化検査の結果、患者の協調性や信頼性(コンプライアンス)によっては、結核症の治療方法と使用する併用薬の選択をすぐに中止する。</p> <p>結核症の標準的治療</p> <p>連日投与において、EBは結核症に対しての標準的な薬剤として用いられている。(総投与期間:6カ月、導入期間:2カ月、安定期間:4カ月)導入期間では、EBはINH、RFP、PZAと共に用いられている。しかしながら、投与期間が長くなると、併用薬に対する耐性菌が出現しないとは限らない。</p> <p>非結核性抗酸菌症の治療</p> <p><u>M. kansasii、M. xenopi 及び MAC による非結核性抗酸菌症の治療に対して、EBは多剤併用療法の一薬剤として用いられており、長期間投与時の耐性獲得を阻害する役割を担っている。</u></p> <p>投与期間</p> <p>結核症に対する薬剤投与期間は原則として用いられた治療法によって変わる。</p> <p>耐性又は互換性を勘案すると、INH及び/又はRFPを治療期間を通じて使用することはできないが、作用機序の異なる薬剤に変更された併用療法を用いることによって、全体の治療期間を延長するべきである。</p> <p>標準療法(例えば、INH又はRFP)の中で使用している併用薬の1つに耐性菌が出現した場合、又は、多剤耐性菌(少なくともINHとRFPの両方に対する耐性)が出現した場合、EBは変更された併用療法を用い治療期間を延長することにより長く効力を発揮する。</p>
承認年月(又は独国における開発の有無)	不明
備考	
4) 仏国(MYAMBUTOL)(文献15)	

<p>効能・効果</p>	<ul style="list-style-type: none"> • 新規発症の肺結核症、肺結核症の増悪、結核症の再発、結核の初感染 • 肺外結核：結核性髄膜炎、泌尿器及び性器の結核、関節結核、リンパ節等の結核症 • <u>非結核性抗酸菌症</u> • 予防的化学療法（他の抗結核薬との併用する場合のみ） <ul style="list-style-type: none"> ・ ツベルクリン皮膚反応が陽転した者 ・ 結核患者と接触のあったツベルクリン反応陰性者 ・ 結核患者と接触したか又は結核の発症の可能性のある免疫不全の患者
<p>用法・用量</p>	<p>結核治療の原則:</p> <p>本症の治療では、細菌検査における持続陰性化を治癒の基準とする。本症の治療は、細菌学的に結核菌を証明した場合にのみ行なう。結核菌の検査には、培養と薬剤感受性試験が含まれる。しかし、緊急を要するか、病状より結核症を強く疑うものの反復した検体採取(4～6回)によっても塗抹検査が陰性の場合、培養結果の判明後に治療を組み立て直すことができる。</p> <p>治療の有効性確保には、以下の原則を踏まえる必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 他の抗結核薬と併用する： <ul style="list-style-type: none"> ・ 初回耐性の発現回避のため、薬剤感受性試験の結果が得られるまで3～4剤を併用する（いかなる場合も少なくとも2カ月間） ・ その後は耐性獲得の発現を避けるために少なくとも2剤を併用抗結核作用(殺菌的な)を十分に発揮する用量を投与する(しかし、過量投与を避けるために用量を調節する) <p>1日1回、連日、最初の2カ月間にRFP及びPZAを含む3剤又は4剤による併用療法を行った場合、EBは6カ月間投与する。また、最初の2カ月間にRFP及びPZAを含まない3剤による併用療法を行った場合にはEBを9カ月間投与する。</p> <p>用量：</p> <p>成人：</p> <p>15～20mg/kg/日1回</p> <p>毎日の治療費用：€0.09（1錠）</p> <p>用量は、25mg/kg/日まで増量可能：</p> <ul style="list-style-type: none"> • 再発の場合 • 他の抗結核薬に対して結核菌が耐性化した場合 <p>この用量は、短期間（2カ月）にしか認められず、患者の適切な管理が必要である（警告/使用上の注意を参照）</p>

	<p>小児： 25～30mg/kg/日 1回</p> <p>乳幼児： 体表面積 1.73m² の平均的成人に換算して 1,200mg/日を投与する。10kg 以下の乳幼児に換算すれば 40mg/kg/日に相当することを念頭に置いて、体表面に応じた用量を計算する。錠剤は粉砕して、食物または飲料に混ぜる。</p> <p>腎不全患者：</p> <table border="1" data-bbox="491 638 1369 817"> <thead> <tr> <th>クレアチニンクリアランス(ml/min)</th> <th>用量 (mg/kg/日)</th> <th>投与間隔</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 100</td> <td>15～20</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>70～100</td> <td>15</td> <td>24 時間</td> </tr> <tr> <td>< 70</td> <td>10</td> <td>24 時間</td> </tr> </tbody> </table> <p>必要な場合は、これらの病気に応じて血清中の EB 濃度を測定して、用量を調節する。</p> <p>血液透析中の患者の投与量は、透析日は 7mg/kg/日であり、それ以外は 5mg/kg/日である。</p> <p>予防的化学療法： 6～12カ月の併用療法 用量は、結核症の場合と同じである。</p>	クレアチニンクリアランス(ml/min)	用量 (mg/kg/日)	投与間隔	> 100	15～20	24 時間	70～100	15	24 時間	< 70	10	24 時間
クレアチニンクリアランス(ml/min)	用量 (mg/kg/日)	投与間隔											
> 100	15～20	24 時間											
70～100	15	24 時間											
< 70	10	24 時間											
承認年月(又は仏国における開発の有無)	不明												
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

独、仏にて承認されているため該当しない。

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

【PubMedでの検索】

1. 検索式

(Randomized trial) AND ((nontuberculous mycobacterium) OR (mycobacterium avium complex) OR (mycobacterium avium) OR (mycobacterium intracellulare) OR (mycobacterium kansasii))

AND (Ethambutol)

2. 検索結果 41 件

3. 上記により検索された試験より、その内容を確認し、要望書に明記された無作為化試験、本報告書の趣旨に関係無い、もしくは国内外のガイドラインに示された推奨処方以外の投与方法により試験が行われた文献は、選択対象から除外した。EB の有効性・安全性評価を主目的とした文献は 2 報確認できたが、それらは AIDS 患者における MAC 症に対する治療に関する検討のみであった。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を行うため、AIDS 患者以外において、本剤を含む薬物治療群が設定されている文献も抽出し、該当する文献 3 報を抽出した。

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 陰性患者の *M. avium intracellulare*、*M. malmoense*、*M. xenopi* による肺疾患に対して RFP と EB 併用に、INH の追加することによる効果の有無について検討することを目的とした無作為化試験である。

方法 : Mycobacterium Reference Laboratories for England, Wales and Scotland(イングランド、ウェールズ、スコットランド管轄マイコバクテリウム基準研究所) により、2 回の培養陽性が確認された症例について、調整医師が主治医に対して当該患者の臨床試験への登録を要請した。スカンジナビアでも患者を募集した。無作為化は、調整医師が事務局に保管していたリストに基づいて、2 年間の RFP + EB 投与又は RFP + EB + INH 投与に患者を割り付けた。臨床的、細菌学的、放射線学的な経過については、最長 5 年間の期間を設定して観察を行った。

(用法・用量)

RFP : 450mg (もしくは体重が 50kg を超える場合は 600mg)、1 日 1 回経口投与

EB : 15mg/kg、1 日 1 回経口投与

INH : 300mg、1 日 1 回経口投与

結果 : 1987 年 10 月から 1992 年 12 月までに、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) が登録された。試験登録時、RFP + EB 群と RFP + EB + INH 群における両群の患者背景は臨床所見を含めて同様であった。各種マイコバクテリウムについて各々検討した結果、RFP + EB 群と RFP + EB + INH 群で死亡例数に有意差は認められなかったが、マイコバクテリウム属感染症全体としては、RFP + EB 群で死亡例は少なかった (1% 対 8%、 $p = 0.018$ 、オッズ比 0.10、正確な 95% CI 0.00 ~ 0.76)。 *M. malmoense* の場合は、治療の失敗/再発率については、両群間に明らかな相違は認められなかったが、MAC の場合は、RFP + EB + INH 群で治療の失敗/再発件数が少なかった (16% 対 41%、 $p = 0.033$)。 *M. xenopi* の場合は、MAC の場合と同様の傾向を示したが、有意差は

認められなかった(5%対18%、 $p=0.41$)。マイコバクテリウム属感染症全体としては、RFP + EB + INH 群で治療の失敗/再発件数が少なく、有意差が認められた(11%対22%、 $p=0.033$)。治療の失敗/再発と *in vitro* 感受性試験において示された耐性との間に相関関係は認められなかった。また、両群併合した場合、各種マイコバクテリウムのうち、*M. xenopi* による5年後の死亡率は57%であり、最も高く、*M. malmoense* では、5年後に42%が生存又は治癒とされ、経過が最も良好であった。

結論：Modal resistance method (モード耐性法) によって実施した薬剤感受性試験の結果は、薬物療法に対する患者の治療反応性と相関を認めなかった。第2選択又は第3選択までの抗酸菌感染症治療薬を含めた過去の治療法と比べて、RFP + EB と RFP + EB + INH の忍容性は良好であった。*M. malmoense* 感染の治療に関しては、RFP + EB の2年間投与は RFP + EB + INH 投与に比べ高い有効性を示した。併用薬として INH を追加することにより、MAC 感染では治療の失敗/再発率の低下が認められ、*M. xenopi* 感染についても同様の傾向が認められた。

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 Jul;63(7):627-634 (文献17)

日和見感染として発現したマイコバクテリウム肺感染症の治療において、RFP 及び EB の併用薬として使用される CAM とシプロフロキサシン(CPFX)との比較、並びに *M. vaccae* 免疫療法についての検討を目的とした比較試験である。

方法：MAC、*M. malmoense*、*M. xenopi* による肺感染症に対して RFP 及び EB を2年間投与した後に、CAM 又は CPFX を追加投与 (REClari 群と RECipro 群) した。また、最初の2年間及びその後の3年間の治療期間中の経過について、1年毎に観察を行った。1年後に改善が認められなかった場合、前治療で使用されなかった薬剤を追加投与した。また、*M. vaccae* による免疫療法を実施した場合と実施しなかった場合についても比較検討した。

(用法・用量)

RFP：450mg/日(もしくは体重が50kgを超える場合は600mg)、1日1回経口投与

EB：15mg/kg/日、1日1回経口投与

CAM：500mg/日、1日2回

CPFX：750mg/日、1日2回

M. vaccae：2カ月毎に計4回、0.1mL を皮内投与する。

結果：本試験には、患者371例(REClari 群186例、RECipro 群185例)が登録され、各種感染症の内訳は、MAC 症170例、*M. malmoense* 感染症167例、*M. xenopi* 感染症34例であった。全死亡率は、REClari 群44%(81/186例)、RECipro 群43%(79/185例)であった。MAC 症での死亡率は、RECipro 群より REClari 群で高かった[30%(26/87例)vs. 48%(40/83例)]が、*M. malmoense* 感染症と *M. xenopi* 感染症での死亡率は、REClari 群より RECipro 群で高かった[42%(36/86例)vs. 56%(45/81例)、及び29%(5/186例)vs. 47%(8/17例)]

($p=0.006$)。罹患していたマイコバクテリア感染症により死亡した患者は、いずれの群でも 6 例であった。治療終了時に培養陽性であった患者は REClari 群で 4%、RECipro 群で 10% であった。治療終了時に培養陰性であった患者について、REClari 群で 6%、RECipro 群で 4% に再発が認められた。割り付けられた薬剤投与を完了し、5 年後に生存及び治癒が確認されたのは REClari 群で 30% (56/186 例)、RECipro 群で 21% (38/185 例) であった ($p=0.04$)。この相違は、*M. malmoense* 感染症の患者に対する 5 年後の生存及び治癒率が REClari 群で高かったこと [REClari 群 38% (33/86 例)、RECipro 群 20% (16/81 例)] が主要な原因と考えられた。*M. malmoense* 感染症患者に比べ MAC 症又は *M. xenopi* 感染症では転帰不良となる割合が高かった ($p=0.004$) が、REClari 群と RECipro 群で差は認められなかった。割り付けられた薬剤への忍容が不能であった患者の割合は、全体では両治療群とも 20% であったが、REClari 群に比べ RECipro 群で副作用発現率が高かった (9% vs 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。

結論：3 種類の非結核性抗酸菌感染症への治療比較において、REClari 群と RECipro 群の間には転帰に関して差は認められなかった。また、免疫療法を実施しても、転帰が改善されることはなかった。

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;101:130-138. (文献 18)

肺 MAC 症における RFP + EB + CAM 併用療法にアミノグリコシド系薬 (注射剤) を追加した際の有効性及び安全性を検討したプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。

本試験に登録されたのは HIV 陰性の肺 MAC 症患者 160 例であり、うち 14 例では治療の継続が困難であったため不適格となり、無作為割付後に解析対象から除外された。

RFP + EB + CAM 併用療法に SM を加えた群 (A 群) は 73 例、RFP + EB + CAM 併用療法に SM を加えない群 (B 群) は 73 例であった。SM は、試験開始直後の 3 カ月間において、15mg/kg の用量で週 3 回筋肉内投与し、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 (RFP、EB、CAM) を追加投与した。治療期間の中央値は A 群で 27.6 カ月、B 群で 28.4 カ月であった。患者背景については、両群間で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、両群間で差は認められなかったが、治療終了時における喀痰検査結果の陰性転化率は、B 群よりも A 群において有意に高かった。喀痰検査における再発率、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については、B 群よりも A 群の方が良好であった。副作用と臨床検査値異常については、両群間で有意差は認められなかった。

(用法・用量)

RFP : 10mg/kg/日

EB : 15mg/kg/日

CAM : 15mg/kg/日

SM : 15mg/kg を週 3 回、筋肉内投与 (試験開始後の 3 カ月間のみ)

- 4) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team : A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:1234-1243. (文献 19)

AIDS 患者の播種性 MAC 症治療における EB 又は RBT、及び両剤併用における CAM の有効性と安全性に関する無作為化試験である。

AIDS 患者における播種性 MAC 症に対し CAM を含む 3 通りの併用療法を行い、これらの治療法の有効性と安全性について比較検討することを目的とした無作為化非盲検多施設共同第 相試験である。対象は、AIDS 患者において MAC 症に罹患した 160 例 (CAM + EB 群が 53 例、CAM + RBT 群が 50 例、CAM + EB + RBT 群が 57 例) であった。投与期間は 48 週間であった。主要評価項目である治療開始から 12 週間後に微生物学的な完全寛解が確認された被験者の割合 (完全寛解率) は、CAM + EB 群で 40%、CAM + RBT 群で 42%、CAM + EB + RBT 群で 51% であり、3 群間に有意差は認められなかった (Fisher ' s exact test 、 $P = 0.454$)。完全寛解又は部分寛解が確認されたが、投与期間中に再発がみられた患者の割合は CAM + RBT 群で 24%、CAM + EB + RBT 群で 6%、CAM + EB 群 7% であり、CAM + EB + RBT 群に対して CAM + RBT 群で有意に高かった ($P = 0.027$)。CAM + EB + RBT 群では生存期間の改善が認められ、CAM + EB 群 [ハザード比 (HR) 0.44、95% CI 0.23 ~ 0.83] 及び CAM + RBT 群 (HR 0.49、95% CI 0.26 ~ 0.92) より良好であった。

(用法・用量)

RBT : 450mg/日、1 日 1 回

EB : 15mg/kg/日、1 日 1 回

CAM : 500mg/日、1 日 2 回

- 5) Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997 ; 176:1225-1232. (文献 20)

MAC 症を伴う AIDS 患者に対し CAM を基礎治療とする併用療法における再発及び薬物耐性発現の予防について、EB の効果を検討することを目的としたオープンラベル無作為化多施設共同試験である。

MAC 症を伴う AIDS 患者では、CAM の単剤投与中には再発リスクならびに耐性分離株の出現リスクが非常に高い。MAC 症を伴う AIDS 患者 95 例のうち、CAM + クロファジミ

ン (CLF) 群 (2 剤投与群) 46 例、CAM + CLF に EB を併用群 (3 剤投与群) 49 例であった。ベースラインの培養結果が陽性であった患者 80 例 (2 剤投与群 30 例、3 剤投与群 45 例) において、連続 2 回の血液培養で殺菌又は MAC のコロニー形成単位が $2\log_{10}$ 減少した患者の割合は、2 剤投与群で 69% (24/30 例)、3 剤投与群で 69% (31/45 例) であった。再発は、2 剤投与群で 9 例、3 剤投与群で 3 例であった。Kaplan-Meier 法で 36 週後における再発リスクを推定した結果、2 剤投与群で 68%、3 剤投与群で 12% であった (log-rank test、 $P = 0.004$)。再発した患者から臨床分離された 12 株全てが CAM 耐性発現に至るまでの期間 (中央値) は 2 剤投与群で 16 週間、3 剤投与群で 40 週間であった (log-rank test、 $P = 0.004$)。

(用法・用量)

CAM : 1000mg/日、1 日 2 回 (ただし、重篤な副作用が起こった場合は半量にする)

EB : 400mg/日、1 日 2 回

CLF : 100mg/日、1 日 1 回

< 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】

ethambutol 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、6 報の文献が検索されたが、小児における EB の有効性が確認できる文献は確認できなかった。

【検索語】

ethambutol 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、小児における薬物動態に関する情報を検索した。

医中誌 WEB を使用し、『エタンブトール』、『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、3 件の文献が該当したものの、原著論文は 0 件であった。

一方、PubMed を用いて下記の条件で検索した結果、7 報の文献が得られた。しかしながら、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。

【検索語】

ethambutol and pharmacokinetics and (child or pediatric or infant)

【Limit】

Humans, All Child:0-18 years

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

1) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008; 29(5):569-576. (文献 21)

[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、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では週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カ月にアミノグリコシド系薬(AMK又はSM)を投与することを推奨している。投与は培養陰性後も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、治療無効症例及び再発症例では、アミノグリコシド系薬の投与が推奨されているが、長期投与における有用性は未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。

Nodular/Bronchiectatic Disease	Cavitary Disease	Advanced/Previously Treated Disease
Clarithromycin 1000 mg tiw or azithromycin 500-600 mg tiw	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 tiw	Ethambutol 15 mg/kg daily	Ethambutol 15 mg/kg daily
Rifampin 600 mg tiw	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.⁶

[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つ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懸念から実施してはいけない。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。

2) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008

Jan;133(1):243-251. (文献 22)

非結核性抗酸菌治療についてはいくつかの原則がある。

MAC、*M. kansasii* など一般的な菌種に対する経験則から、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。

非結核性抗酸菌の *in vitro* 感受性試験結果の利用は議論の途上にあるが、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, cefoxitin, 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 cefoxitin (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, cefoxitin	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).

MAC による結節性気管支拡張症や 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。

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認められるために外科的治療の対象とし難い場合や、薬剤に対する反応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。肺病変が限局的である場合、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抗菌薬治療が有用である可能性がある。

非結核性抗酸菌による過敏性肺臓炎(浴室等で MAC を含んだミストの吸入によって発生する)の場合、非結核性抗酸菌の吸入曝露を回避した上で、副腎皮質ステロイド剤により治療する。

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

M. kansasii 及び *M. szulgai* は一般的に薬物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。重篤又は広範囲に肺病変が確認される場合には、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。

英国で実施された、*M. kansasii* 感染症の治療期間の短縮を目的に RFP 及び EB（15mg/kg）を 9 カ月間連日投与した臨床試験では、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 カ月の追跡調査において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* 及び *M. malmoense* 等は肺病変が広範囲に及ぶ場合、*M. kansasii* に比べて治療が困難である。

初発の肺 MAC 症に対する現在の治療法は、CAM 又は AZM、リファマイシン系薬、EB の併用であり、病態が進行し、空洞性病変のある患者又は塗抹標本が強陽性（多量の排菌）の場合は、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
Aminoglycoside		
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) ¹⁰
Macrolide		
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	
Rifamycin		
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、安易に抗結核薬を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多剤併用治療に加え、AMK/セフォキシチン（CFX）（又はイミペネム）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。

3) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007 Apr; 20 (2): 198-203. (文献 23)

Purpose of review

[肺 MAC 症に対するマクロライド系薬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、及び治療開始初期の SM 併用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、HIV 陽性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 RBT では小さい。両剤には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増加もしくはマクロライド耐性 MAC の出現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ことにある。MAC を含む多くの非結核性抗酸菌では、*in vitro* 感受性試験における感性又は耐性の cut off 値と臨床効果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) における治療薬剤選択の指標となる感受性試験は少ない。(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に相関を認めないことを報告している。(Kobashi Y et al. 2006)。

[*M. kansasii* 感染症]

15 名の患者に対して RFP、EB 及び CAM の週 3 回投与を検討した臨床試験において、*M. kansasii* 感染症に対する間歇治療法の有効性が示唆された。(Griffith DE, et al. 2003)。

4) Field SK, et al. *Mycobacterium avium* complex Pulmonary Disease in Patients Without HIV Infection. Chest 2004;126(2):566-581. (文献 24)

MAC 症治療に関する 38 報をレビューした。唯一の対照試験である英国胸部学会 (BTS) の研究を除くと、1994 年以後の報告は全てマクロライド系薬 (CAM 又は AZM) 併用療法の有効性に関するものであり、通常 EB と RFP を併用している。治療の成功を治療終了後数年の菌陰性化により評価すれば、マクロライド系薬を含む多剤による併用治療の成功率は約 55% である。治療失敗の原因は治療期間の長さ、副作用、さらにおそらく MAC の由来については内因性再発ではなく外来性再感染と考えられる。1993 年以後に公表された 12 の研究では CAM 又は AZM が併用薬に含まれている。これまで MAC 症に対する外科治療における対照試験はない。BTS の試験は 1987 年に始まった。治療 5 年後、23/75 例が生存し寛解にあった。

CAM は MAC に有効だが、単剤投与では耐性が出現しやすい。CAM 及び AZM への耐性

出現は、EB や RFP の併用で防ぐことができる可能性がある。マクロライド系薬を併用する治療の多くは、RFP と他に 1 剤であり、通常は EB を併用している。また、最初の 2 カ月は SM が併用されることが多い。高齢者では CAM の副作用が発現しやすい。AZM は CAM と効果は同等で、薬剤への忍容性が高いようだ。RBT との併用については CAM より薬物相互作用が少ない。RBT と RFP はいずれも CAM の血中濃度を低下させる。RFP は肝臓の CYP3A4 を介して、多くの薬剤の代謝に影響を与える。MAC 症例は高齢者が多く、合併疾患の治療薬の代謝が RFP により影響を受ける可能性がある。フランスにおける 2 つの治療では、比較的大量の CAM を服用できた例の 80% 以上で菌陰性化が得られている。しかし、20% 近くが治療に耐えていない。同様な脱落と菌陰性化率が CAM を併用した他の報告で認められる。AZM における初期の報告では、CAM と効果は同等でありながら忍容性の高いことが示唆された。週 3 回投与も有効と考えられるが、残念ながらどの報告も対照試験ではない。脱落例と再燃を含めると、マクロライド系薬併用例の培養検査陰性化率は約 56% であり、以前より改善している。しかし治療失敗率 45% は依然として不十分な治療成績である。CAM を AZM に変更することで治療が継続できれば、治療成功率は 15~20% 改善する可能性がある。また、フルオロキノロン系薬やリネゾリド (LZD) も MAC 等に *in vitro* において活性を示す。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

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

< 肺 MAC 症に対する治療 >

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回) + CAM (250mg ~ 500mg/日、1 日 2 回) 又は AZM (250mg/日)

の投与が推奨されている。

< 播種性 MAC 症の治療 >

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回) + CAM (500mg/日、1 日 2 回経口投与) 又は AZM (500mg/日)

の投与が推奨されている。

< 肺 *M. kansasii* 症に対する治療 >

RFP (600mg/日) + EB (15mg/kg/日) + INH (300mg/日) の併用投与を菌陰性化後、最低 12 カ月以上続けることが推奨されている。また、RFP 耐性の場合は、RFP を CAM 又は AZM に変更して服用するとの記載がある。

< 播種性 *M. kansasii* 症の治療 >

肺 *M. kansasii* 症のレジメンに RBT の使用を推奨している。

< *M. marinum* 症に対する治療 >

外傷後に生じる *M. marinum* を原因とする局所性の皮膚感染症では、CAM と EB の併用治療を病巣消退後も 1~2 カ月間継続し、一般には 3~4 カ月治療する。広範で深部まで達した場合に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 を加えて投与すべきである。

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

< 肺 MAC 症に対する治療 >

CAM 又は AZM + EB + RBT、場合により追加で SM 又は AMK を追加した間歇投与又は連日投与が推奨されている。

間歇投与：

CAM (500mg/日、1日2回投与) 又は AZM (250~500mg/日、週3回投与)

EB (15~25mg/kg/日、週3回投与)

RBT (300~600mg/日、週3回投与)

SM (500~1000mg、週2~3回投与) 又は AMK (15mg/kg、週2~3回投与) を最初の2カ月のみ使用

連日投与：

CAM (500mg/日、1日2回投与) 又は AZM (250~500mg/日、1日1回投与)

EB (最初の2カ月は25mg/kg、1日1回投与。その後は15mg/kg、1日1回投与)

RBT (150~300mg、1日1回投与)

SM (500~1000mg、週2~3回投与) 又は AMK (15mg/kg、週2~3回投与) を最初の2カ月のみ使用

< 播種性 MAC 症に対する治療 >

CAM 又は AZM + EB + RBT 又はフルオロキノロン[CPFX 又はレボフロキサシン(LVFX) 又はモキシフロキサシン (MFLX) 又はガチフロキサシン (GFLX)] の投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg/日、1日2回経口投与)

又は AZM (500~600mg/日、1日1回経口投与)

EB (15mg/kg/日、1日1回経口投与)

RBT (300~450mg/日、1日1回経口投与)

又は CPFX (750mg/日、1日2回経口投与)

又は LVFX (750mg/日、1日1回経口投与)

又は MFLX (400mg/日、1日1回経口投与)

又は GFLX (400mg/日、1日1回経口投与)

肺 *M. kansasii* 症に対する治療では、多くにおいて EB + RFP の9カ月間投与が有効とされている。9カ月間の治療で十分な有効性が得られなかった場合は、15~24カ月まで投与を継続し、菌陰性化を確認後、さらに12カ月間投与することが推奨されている。また、これ

らに反応しない場合はプロチオナミドや SM の追加投与が推奨されている。

肺以外の *M. kansasii* 症に対しては、RFP 及び EB の投与が推奨されている。

M. xenopi 症において EB の投与が推奨されている。

M. ulcerans、*M. szulgai* 症に対して EB の使用経験が記載されている。

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

US Public Health Service Task Force が 1992 年に発表した MAC 症の治療と予防に関する指針の中で、マクロライド系薬（特に、CAM）と他の抗結核薬との併用治療が推奨されている。併用薬剤の例として、推奨されているのは EB であり、その他には、CLF、CPFX、RFP、RBT、AMK などが挙げられている。

(推奨用量)

CAM : 500mg、1 日 2 回投与

EB : 15mg/kg、1 日 1 回投与

RFP : 10mg/kg、1 日 1 回投与

RBT : 300mg、1 日 1 回投与

AMK : 7.5 ~ 15mg/kg、1 日 1 回投与

AZM : 500mg、1 日 1 回投与

CPFX : 750mg/日、1 日 2 回投与

CLF : 100 ~ 200mg、1 日 1 回投与

4) Principles and practice of infectious disease : 6th ed. Mandell et al, Churchill livingstone(文献 27)

肺 MAC 症の治療には少なくとも 3 剤 (EB + CAM + RBT) に加え、症状によってはアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM) を追加投与する。治療ガイドラインでは経口剤の連日服用とアミノグリコシド系薬を週に 2~3 回使用することを推奨している。

< 肺 MAC 症の治療 >

(一次選択)

CAM (500mg/日、1 日 2 回)

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回)

RBT (300mg/日、1 日 1 回)

± 症状によりアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM)

(二次選択)

AZM (250mg、1 日 1 回)

EB (15mg/kg/日、1 日 1 回)

RBT (300mg/日、1 日 1 回)

± 症状によりアミノグリコシド系薬 (AMK 又は SM)

< 播種性肺 MAC 症の治療 >

(一次選択)

CAM (500mg/日、1日2回)

EB (15mg/kg/日、1日1回)

± 症状により RBT (300mg/日、1日1回)

(二次選択)

AZM (250mg、1日1回)

EB (15mg/kg/日、1日1回)

± 症状により RBT (300mg/日、1日1回)

患者を毎月診察し、症状の改善や治療法の遵守状況、副作用発現の確認を行う。また、喀痰の塗抹・培養検査を毎月行う。治療効果が出るまでには時間がかかると予想され、培養検査の結果が6カ月間陽性のままのことも十分に想定される。症状の変化は緩徐であり、胸部 X 線検査を頻繁に繰り返す必要は無い。6カ月経っても病状の改善が認められない患者、喀痰培養検査が陽性持続の患者は、治療法の遵守を確認する。一次選択の治療法を認容できない患者に関しては、連日投与を間歇投与にすることも一つの選択肢である。その場合、CAM (1000mg)、EB (25mg/kg) 及び RBT (300mg) を週3回投与する。間歇療法においても副作用が起こった場合は、さらに用量の減量などの調節を行う必要がある。CAM を認容できない患者の場合は AZM を含む二次選択の治療法を、連日投与もしくは間歇投与によって使用する。なお、週3回の投与を行う場合、患者に対して、治療法の遵守が重要であることを説明しておくことが必要である。

治療法の遵守にも関わらず、効果が認められない患者では、EB への耐性が考えられるため、マクロライド系薬やアザライド系薬に対する感受性試験を行う。

最適な治療期間は不明であるが、多くの専門家は喀痰培養検査の結果が陰性になってから12カ月間は投与を続けるとしている。多くの患者では、18カ月から24カ月間の治療を行うが、治療に対して感受性の高い患者や、元々軽微な症状の患者の場合では、治療期間が短くなる。再発の恐れがあるため、治療が終了してからも数カ月は患者を観察する。手術療法の役割は限られているため、基本は薬物療法で行う。

5) Cecil Textbook of Medicine : 23rd ed. W.B.Saunders Company (文献 28)

MAC 症では通常、マクロライド系薬(CAM 又は AZM)+EB+リファマイシン系薬(RFP 又は RBT)を基本とする多剤併用療法が行われる。

HIV 感染患者における播種性非結核性抗酸菌症の場合、リファマイシン系薬は HAART 療法に用いるプロテアーゼ阻害薬との薬物相互作用の懸念がある。

肺 MAC 症の場合、週3回の間歇投与がよく用いられている。治療期間は長く、培養検査が陰性になった後も12カ月、全体で少なくとも18カ月は投与を続ける。MAC 症に対して効果のある他の薬剤はアミノグリコシド系薬、フルオロキノロン系薬及び CLF である。

M. kansasii による肺疾患に用いる薬剤は、INH+RFP+EB で効果的に治療される。治療

は菌陰性化後、1年間以上は続けるようにする。又 *M. kansasii* に対して効果のある他の薬剤としては、CAM、フルオロキノロン系薬及びアミノグリコシド系薬などがある。

(推奨用量)

INH : 300mg/日

RFP : 600mg/日

EB : 15mg/kg/日

6) Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th ed. 1204 (2006)(文献 29)

MAC 症に対しては、CAM 又は AZM + EB を投与し、症状により RBT の投与が推奨されている。

M. kansasii 症に対しては、INH + RFP + EB の投与が推奨されており、HIV 感染患者においては抗 HIV 薬との相互作用の影響を少なくするために RFP を RBT に置き換えることを推奨している。

このほか、EB は *M. marinum* 症において投与が推奨されている。

7) Pharmacotherapy, 5th edition 2162 (2002) (文献 30)

HIV 感染患者における MAC 症の治療において、CAM + EB + RBT の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM : 500mg/日、1日2回経口投与

EB : 15mg/kg/日、1日1回経口投与 (最大量 1000mg/日)

RBT : 300mg/日、1日1回経口投与

8) ワシントンマニュアル 31st edition (日本語第 10 版) 423 (2005) (文献 31)

< AIDS 患者の MAC 症 >

CAM + EB を併用投与し、重症患者では RBT 又は CFX の投与を追加することが推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg、1日2回)

EB (15mg/kg、1日1回)

± RBT (300mg、1日1回)

又は CFX (500mg、1日2回)

< AIDS 患者の *M. kansasii* 症 >

RFP + EB + INH の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

RFP (600mg、1日1回)

EB (15mg/kg、1日1回)

INH (300mg、1日1回)

< AIDS 患者の *M. haemophilum* 症 >

マクロライド系薬 + RFP に加え、感受性のある薬剤 2 剤の併用を推奨している。

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

[有効性に関する記載]

< 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。空洞病変を有する患者、治療歴を有する患者、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。

・画像的に結節性気管支拡張を呈する患者では、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)又は治療歴を有する場合、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検査で陽性が判明した後の治療)

第一、第二選択薬に EB の記載あり。: AZM + EB ± RBT

・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 及び 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 カ月間持続するまで; HIV 陽性であれば 15 カ月)継続する。

< その他の菌種 >

・ *M. celatum*

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*

2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、CLF、CAM)

・ *M. gordonae*

決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CFPX 又は LZD を考慮する。

・ *M. marinum*

CAM (500mg × 2 回/日) 又はミノサイクリン (MINO) (100 ~ 200mg を 24 時間毎) 又はドキシサイクリン (DOXY) (100 ~ 200mg を 24 時間毎) 又はトリメトプリム・スルファメトキサゾール合剤 (ST 合剤) (800/160mg 経口 × 2 回/日) 又は RFP + EB を 3 カ月間投与する。

・ *M. scrofulaceum*

化学療法の適応はまれ。決まった処方はないが、CAM + CLF ± EB、INH、RFP、SM + CS も使用される。

・ *M. ulcerans* (Buruli 潰瘍)

RFP + AMK 又は EB + ST 合剤を 4 ~ 6 週投与する。外科的切除が最も重要である。世界保健機関 (World Health Organization ; 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である。WHO は RFP + CFPX を他の選択肢として推奨している。

・ *M. xenopi*

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 ; 末梢神経炎と頭痛 (1% 以下) 発疹 (まれ) 関節痛 (まれ) 高尿酸血症 (まれ) アナフィラキシー反応 (まれ)
- ・ RFP : INH 及び RFP の併用療法では副作用のため 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、薬剤による発疹 (1%) 発疹を伴うことがある掻痒 (1%) HIV 陽性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、薬剤投与開始当初に見られる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 時間ごとの用量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)

10) レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 青木眞. 1082, 1268 (2008) (文献 32)

AIDS 患者における MAC 症の治療には、CAM + EB 又は RBT の併用が推奨され、第 3 の薬剤として CFPX やスパルフロキサシン (SPFX) が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (1000mg/日)

EB (15mg/kg/日)

又は RBT (400 ~ 600mg/日)
± CFX (1500mg/日、分 1)

11) Medical Management of HIV Infection, Bartlett and Gallant Johns Hopkins Medicine HPBG (2007) (文献 33)

< HIV 感染患者における播種性 MAC 症 >

CAM + EB の併用投与に加えて、症状により RBT を追加投与することが推奨されている。代替薬としては、AZM + EB の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

CAM (500mg、1 日 2 回)

又は AZM (500 ~ 600mg/日)

EB (15mg/kg/日)

± RBT (300mg/日)

< HIV 感染患者における *M. kansasii* 症 >

INH + RFP + EB の併用投与、症状により SM (1g 筋注、週 2 回を 3 カ月) を追加投与することが推奨されている。代替薬としては、CFX + CAM の併用投与が推奨されている。

(推奨用量)

INH (300mg/日)

RFP (600mg/日)

EB (25mg/kg/日、2 カ月継続した後、15mg/kg/日で 18 カ月以上)

± SM (1g 筋注、週 2 回を 3 カ月)

[CFX (750mg、1 日 2 回) + CAM (500mg、1 日 2 回)]

この他に EB は、HIV 感染患者における *M. genavense*、*M. haemophilum*、*M. malmoense* 症に対して投与が推奨されている。

12) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 (2006) (文献 34)

< 肺 MAC 症 >

CAM + RFP + EB の併用投与が推奨されており、標準薬物療法に不応性の進行性症例においては、RBT、CFX、CLF 及び AMK の併用を推奨している。肺病変がきわめて限局性であり、他の合併症を有さない健康な若い患者に発生した例外的症例では、外科的切除が推奨される。*M. kansasii* 及び *M. xenopi* 感染症は、RFP 及び CAM が併用薬に含まれていれば標準的な結核治療に反応するとされている。

< 結核以外のマイコバクテリウム感染症 >

【肺疾患】

痰の塗抹及び培養検査が陽性の中等度症候性疾患においては、CAM (500mg/日、1 日 2 回)、RFP (600mg、1 日 1 回) 及び EB (15 ~ 25mg/kg、1 日 1 回) 12 ~ 18 カ月間、又は培養検査が 12 カ月間陰性になるまで使用するべきである。標準薬物に不応性の進行性

症例においては、RBT 300mg 1日1回、CPFX(250～500mg、1日2回) CLF(100～200mg、1日1回) AMK(10～15mg/kg、1日1回)を含む4～6剤の併用を試みてもよい。肺病変がきわめて限局性であり、他の合併症を有さない健康な若い患者に発生した例外的症例では、外科的切除が推奨される。*M. kansasii* 及び *M. xenopi* 感染症は、RFP 及び CAM が併用薬に含まれていれば標準的な結核レジメンに反応する。

【リンパ節炎】

1～5歳の小児では、慢性の下顎及び顎下顎部リンパ節炎は一般に MAC 又は *M. kansasii* に起因する。瘻孔及び外観を損なう瘢痕を避けるために、CAM、RFP 及び EB による治療が行われる。

【皮膚疾患】

M. marinum に起因する。ときに *M. ulcerans* 及び *M. kansasii* が関与する。自然治癒が起こりうるが、テトラサイクリン系薬(250～500mg、1日4回)並びに CAM、RFP 及び EB の併用、3～6カ月が *M. marinum* に対して奏効する。

【創傷感染症と異物感染症】

M. fortuitum complex が、眼及び皮膚(特に足)の穿通創及び汚染材料(ブタ心臓弁、人工乳房、骨蠟)を施されている患者において、重篤な感染症を引き起こしている。治療は通常、広範囲の壊死組織切除及び異物の除去を必要とする。有用薬物は CAM(500mg、1日2回)、スルファメトキサゾール(SMX)(20mg/kg、1日2回) DOXY(100～200mg、1日2回) CFX(1g、6～8時間毎) 及び AMK(10～15mg/kg、1日1回)であり、3～6カ月間続ける。*M. abscessus* 及び *M. chelonae* に起因する感染症は、ほとんどの抗生物質に耐性で、治癒はきわめて困難又は不可能であることが立証されており、経験を積んだ専門医に紹介するべきである。

【播種性疾患】

MAC は一般には進行した AIDS 患者において、ときに臓器移植及び有毛細胞白血病(hairy cell leukemia)など他の免疫不全状態の患者において播種性疾患を引き起こす。抗結核薬の併用(マイコバクテリウム：治療レジメンを参照)は菌血症を軽減させて症状を一時的に緩和するが治癒的ではなく、予後は不良である。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

【米国のガイドライン等】

1) Griffith DE. et al.; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 175, 367 (2007) (文献1)

MAC 症の治療には、(CAM 又は AZM) + (RFP 又は RBT) + EB の併用間歇投与が推奨されており、症状に応じて SM 又は KM を投与する。線維空洞性、又は重症結節性/気管支拡張性の MAC 症の場合は連日投与が推奨される。なお、治療期間は菌陰性化後、1年間は治療を続けることが望ましい。

	初期治療		進行性（重症）又は 既治療疾患
	結節性又は 気管支拡張性疾患 ¹⁾	空洞性疾患	
マクロライド系薬	CAM 1000mg, TIW 又は AZM 500 - 600mg TIW	CAM 500 ²⁾ - 1000mg/日 又は AZM 250 - 300mg/日	CAM 500 ²⁾ - 1000mg/日 又は AZM 250 - 300mg/日
EB	25mg/kg TIW	15mg/kg/日	15mg/kg/日
リファマイシン系薬	RFP 600mg TIW	RFP 450 ²⁾ - 600mg/日	RBT 150 ²⁾ - 300mg/日 又は RFP 450 ²⁾ - 600mg/日
アミノグリコシド系薬 （静脈内投与）	なし	SM 又は AMK 又は なし	SM 又は AMK
エビデンスの質 ³⁾	B ₁	A ₁	B ₁

TIW：週3回

1) 重症又は既治療例では推奨されていない。

2) 体重 50kg 未満の場合

3) 多剤併用としての格付けであり、単剤としてのものではない。

A：Good evidence to support a recommendation for use

B：Moderate evidence to support a recommendation for use

:Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center), from multiple time-series studies or from dramatic results in uncontrolled experiments

< 免疫不全患者における MAC 症の治療 >

CAM (1000mg/日、1日2回経口投与) 又は AZM (500mg/日、1日1回経口投与) + EB (15mg/kg/日、1日1回経口投与) + RBT (300~450mg/日、1日1回経口投与) の併用投与が推奨されている。

< *M. kansasii* による肺疾患の治療 >

INH (5mg/kg/日、最大 300mg/日) + RFP (10mg/kg/日、最大 600mg/日) + EB (15mg/kg/日) + ピリドキシン (50mg/日) を含む併用療法を菌陰性化後 1 年間継続することが推奨されている。

< HIV 感染患者における播種性の *M. kansasii* 症に対する治療 >

播種性 MAC 症と同様に、(CAM 又は AZM) + EB に、症状により RBT の投与が推奨されている。

< 肺 *M. malmoense* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が記載されている。

< *M. marinum* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が報告されている。

< *M. simiae* 症に対する治療 >

MAC 症と同様の化学療法レジメンが推奨されている。

< *M. szulgai* 症の治療 >

RFP 及び EB の使用経験が報告されている。

< *M. terrae* 症に対する治療 >

EB の使用経験が報告されている。

< *M. ulcerans* 症に対する治療 >

RFP の使用経験が報告されている。

< *M. xenopi* 症に対する治療 >

RFP 及び EB の使用が有効であると示唆されている。

EB は、*in vitro* で *M. gordonae*、*M. smegmatis* に対する感受性が確認されている。

EB の安全性

EB の眼への毒性は、結核に対する使用例よりも肺 MAC 症に対する使用例で発生件数が多くなっているが、これはおそらく結核に対する同剤の投与期間が通常 2 カ月以下であるのに対し、肺 MAC 症では曝露期間がより長くなるためであると思われる。このリスクは、EB の連日投与の方が間歇投与（週 3 回）よりも高くなるようである。229 例の患者に肺 MAC 症の治療の一環として EB を投与したところ、連日投与では患者の 6% に EB の眼毒性が発生したのに対し、週 3 回投与では 0% であった。

EB	(球後)視神経炎(赤緑識別の低下、視力の低下)	視力低下が自覚される場合は投与を速やかに中止する。症候に基づく赤緑識別検査及び視力検査を定期的実施(25mg/kg/日の場合は月に1回)、症状のある患者には眼科検査を実施する。
----	-------------------------	--

【国内のガイドライン等】

2) 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) (文献 11)

肺 MAC 症には RFP + EB + CAM の 3 剤に、症状に応じて SM 又は KM を加えた多剤併用療法が推奨されている。MAC 症の場合は、どの薬剤でも単剤投与ではほとんど有効でない上、CAM 単独で投与した場合、CAM に対する耐性菌出現の恐れがある。推奨用量は以下のとおり。

RFP :	300 ~ 600mg/日、1 日 1 回
EB :	500 ~ 750mg/日、1 日 1 回
CAM :	600 ~ 750mg/日、1 日 1 回又は 2 回
SM :	15mg/日以下、週 2 ~ 3 回筋注
(又は KM :	15mg/日以下、週 2 ~ 3 回筋注)

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 に起因するケースが多く、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に記載されている「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。BTS のガイドラインは薬剤投与期間を 2 年間としており、わが国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. (文献 35)

< *M. kansasii* 症 >

INH + RFP + EB の投与が推奨されている。

< *M. szulgai* 症 , *M. xenopi* 症 >

RFP + EB + SM 又は TH の投与が推奨されている。

< *M. scrofulaceum* 症 >

KM + RFP + EB の組み合わせ、もしくは RFP + TH + エンピオマイシンの組み合わせ投与が推奨されている。また、CAM の投与をこれらに組み合わせることも記載されている。

< *M. nonchromogenicum* 症 >

EB + RFP + TH の組み合わせで治療を行うことが推奨されている。また、CAM の投与をこれらに組み合わせることも記載されている。

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

[有効性に関する記載]

< 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、第二選択薬に EB の記載あり。：CAM + EB + RBT

・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*

最も多く報告されているのは 3 ~ 4 剤使用の例で、CAM + EB + CFX ± RBT

・ *M. genavense*

2 剤以上の併用が処方される (EB、RFP、RBT、CLF、CAM)

・ *M. gordonae*

決まった処方はないが、RFP + EB + KM 又は CFX 又は LZD を考慮する。

・ *M. marinum*

CAM (500mg × 2 回/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 回/日) 又は RFP + EB を 3 カ月間投与する。

・ *M. scrofulaceum*

化学療法の適用はまれ。決まった処方はないが、CAM + CLF ± EB、INH、RFP、SM + CS も使用される。

・ *M. ulcerans* (Buruli 潰瘍)

RFP + AMK 又は EB + ST 合剤を 4 ~ 6 週間投与する。外科的切除が最も重要である。WHO は RFP + SM 8 週投与を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明である。WHO は RFP + CFX を他の選択肢として推奨している。

・ *M. xenopi*

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 ; 末梢神経炎と頭痛 (1% 以下) 発疹 (まれ) 関節痛 (まれ) 高尿酸血症 (まれ) アナフィラキシー反応 (まれ)

・ 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、薬剤による発疹 (1%) 発疹を伴うことがある掻痒 (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（薬剤性ループス）。

【HIV 関連ガイドライン（米国）等】

4) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS) 168 (2008)

the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America ; MMWR 58 (2009) (文献 36)

米国保健福祉省（Department of Health and Human Service、DHHS）が 2009 年 4 月に発表したガイドラインであり、HIV に感染した成人もしくは 13 歳以上の若者が罹りうる日和見感染症等に対する治療法・予防法を記載したものである。

播種性 MAC 症に対しては、CAM + EB（15mg/kg/日、経口投与）の投与が推奨されている。症状により、RBT の追加投与が推奨されている。また、代替的な治療として、AZM + EB（15mg/kg/日、経口投与）の投与が推奨され、症状に応じて AMK、SM、CPFX、LVFX、MFLX の併用投与が推奨されている。

5) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-infected Children, Department of Health and Human Services (DHHS) MMWR 58 (2009) (文献 37)

DHHS が 2009 年 9 月に発表したガイドラインであり、HIV に罹患した小児が罹りうる日和見感染症等に対する治療法・予防法を記載したものである。

MAC 症に対しては、CAM + EB（15 ~ 25mg/kg/日、経口投与、最大投与量 2.5g/日）の投与を行う。また、症状によっては、RBT の追加投与も推奨されている。さらに、代替的な治療として、AZM + EB の投与が推奨され、症状に応じて RBT の併用投与が推奨されている。

なお、EB が投与される小児に副作用が起こっていないかを確認するために、毎月の視力検査と色彩識別試験の実施を行うべきとされている。

【WHO のガイドライン】

6) World Health Organization Geneva ; WHO Model Prescribing Information (1991) (文献 38)

WHO が発表したエッセンシャルドラッグのモデルリストの一つであり、マイコバクテリウム症に係る薬剤をとりあげたものである。

RFP 及び EB は、INH との併用により、*M. kansasii*、*M. malmoense*、*M. xenopi* 及び HIV 感染患者における MAC 症において投与が推奨されている。

(EBの用量・用法)

成人の場合：最初の2カ月は25mg/kg/日、その後は15mg/kg/日で計2年間服用。もしくは40mg/kgを週3回で2年間服用する。

小児の場合：15mg/kg/日で2年間服用する。

用量は体重を基に注意深く計算し、腎機能が低下している患者には減量することが推奨される。

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

平成17年7月25日付け、社団法人日本呼吸器学会及び日本結核病学会より、厚生労働大臣宛てに「非結核性抗酸菌症への抗菌薬の適応拡大のお願い」として要望書が提出され、サンド株式会社（当時会社名：日本ヘキサール株式会社）が承認を取得していたエサンプトール[®]錠及び科研製薬株式会社が承認を取得していたエプトール[®]錠に対して適応拡大の要望がなされた。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. 外国における承認状況について、独国及び仏国においては、それぞれ「非結核性抗酸菌症」又は「非定形抗酸菌症」に対する承認を取得している。一方、米国及び英国においては当該適応症に対する承認を取得しておらず、また、当該製剤が販売されているその他諸外国における取得状況が不明であった。さらに、独国及び仏国における当該適応症の申請に使用したデータが入手できていなかった。
2. 無作為化比較試験、その他臨床試験に関する公表文献が種々あるものの、用法・用量、患者背景、併用される抗菌薬の種類などに一貫性が無く、また、菌種別に見た場合、適切な用法・用量を設定し得る例数に及んでいなかった。
3. 国際的標準教科書への記載を見出すことができなかった。
4. 国内及び米国における総説的な文献はあるが、メタ・アナリシスに関する文献等を見出すことができなかった。
5. 国際的な診療ガイドラインを見出すことができなかった。
6. 国内の使用実績について、文献等で使用実態は確認できたが、承認申請に足るエビデンスが得られなかった。

(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。

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³⁵⁾ 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、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 EB 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、EB 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 症に関する本邦の結核病学会 1998 年の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 39)

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。

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 (400mg/day, 41 patients; 600mg/day, 12 patients)	CAM, 98 patients (400mg/day, 54 patients; 600mg/day, 42 patients; 800mg/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、臨床的效果ともに「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%）に改善し、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%）に上昇した。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)	P < 0.05
<i>M. intracellulare</i>	14/40 (35.0)	24/44 (54.5)	P < 0.05
MAC	3/10 (30.0)	6/10 (60.0)	P < 0.05
Infectious type			
Primary	20/54 (37.0)	43/67 (64.2)	P < 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)	P < 0.05
2	12/40 (30.0)	22/42 (52.4)	P < 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)	P < 0.05
III	13/36 (36.1)	29/47 (61.7)	P < 0.05
Total	39/89 (43.8)	57/101 (56.4)	P < 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)	P < 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 40)

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。

有効性面については、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 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) 及び発疹 (1 例) であった。副作用発現例 12 例のうち、10 例では 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 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): 779-784. (文献 41)

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」で規定され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」に沿った化学療法を 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。治療効果の判定では、菌陰性化率及び再排菌率に加え自覚症状、画像所見等を含めた臨床的改善度が評価された。菌陰性化は 54 例 (60.0%) 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。菌陰性化が得られた 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てなかった。

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って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, 也. 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): 517-523. (文献 42)

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し

トロスぺクティブに検討し、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 ± 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 年以上の経過観察が可能であった肺 MAC 症例は 22 例であり、経過観察及び治療継続中が 14 例、中断 5 例及び死亡 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 ± 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 ± 3.9 年で、観察期間が 10 年を満たない症例が多かったと報告されている。

4. 本邦での EB 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、「ethambutol」、「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（1999～2009 年）して得られた 272 報のうち、2005 年以降の文献 178 報から非結核性抗酸菌症に EB を投与した旨の記載のある症例報告 105 報を抽出した（会議録、総説・解説、結核に関する文献を除く）。そのうち、EB の投与量の記載のある症例報告 42 報（46 例）について内容を確認した。

EB を投与した症例の非結核性抗酸菌症の菌種について確認したところ、*M. avium* 及び *M. intracellulare* に関する報告（31 例）が多かったが、その他 *M. abscessus*（1 例）、*M. chelonae*（2 例）、*M. goodii*（2 例）、*M. kansasii*（3 例）、*M. marinum*（2 例）、*M. scrofulaceum*（1 例）、*M. shimoidei*（1 例）、*M. simiae*（1 例）、*M. smegmatis*（1 例）、*M. szulgai*（1 例）等に関する文献も確認できた。

EB の投与量の記載のある文献（42 報、46 例）では、用法・用量（案）に提示した範囲内である 750mg/日の記載が多く認められた。

投与量		症例数
用法・用量に 要望の 合致した 症例	500mg/日	8
	750mg/日	30
	小計	38
その他の 症例	130mg/日 ^{a)}	1
	5mg/kg/日	1
	500mg/2日(隔日投与)	1
	1000mg/日	4
	1200mg/日	1
	小計	8
合計		46

a) 小児

< 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 7 報のうち、会議録を除く症例報告は 2 報^{43、44)}であった。

【検索対象年】

1999 年～2009 年

【検索条件】

エタンプトール and 非結核性抗酸菌症 and 小児

4 件の症例報告のうち、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 件であった。

EB が投与された症例報告

表 症例報告における小児への EB 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
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)	M. avium complex	・EB 130mg ・REP 130mg ・CAM 130mg 投与6ヶ月後にCAMをAZM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、REP、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。	(記載無し)	日本小児血液血液学会雑誌22(2): 129-132. 2008.
10歳 女児	Mycobacterium avium 肺感染症	M. avium	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ヵ月後は嚢胞性病変の縮小と左上葉の斑状影が改善。 ・治療開始5ヵ月後には、右下葉の薄壁嚢胞状変化を残すのみで、左上葉の陰影は完全に消失。	(記載無し)	日本小児科学会雑誌 107(3): 495-498. 2003.

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⁴⁵⁾の文献にて引用された岡田らの文献、及び岡田らの文献にて引用されていた症例報告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 46)

自験例 5 例中 3 例に RFP を含む多剤併用療法が行われた。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(Gaffky1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)：556-563．(文献47)

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。

以上の文献ではEBが治療に使用されていない。また、小児における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ことを示していると考えられる。本邦では小児に対しEB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ごと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EB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EB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

【非結核性抗酸菌症に対する有効性の総合評価】

非結核性抗酸菌症の治療は、経験的に抗結核薬を中心とした多剤併用療法が行われている。多剤併用療法の詳細の実施方法については、「5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について」に記載したように、ハリソン内科学書を始めとする成書における推奨記載及び関係学会のガイドラインにおいて、EB は推奨又は標準的治療薬とされている。

EB は、*in vitro* における非結核性抗酸菌症に対する抗菌作用が、一部の菌種を除き小さい又は無効とされている。しかし、EB を併用することによって、CAM に対する耐性発現を抑制することが報告されており、非結核性抗酸菌症の再発抑制及び CAM に対する耐性出現の抑制の観点から有用性が示されている。

また、医療現場では、成書やガイドラインに基づき、EB を含めた治療が一般的に実施されていることから、EB の有効性は確立していると考えられる。ただし、EB 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、EB の効果を期待しう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。

【非結核性抗酸菌症に対する小児適応に関する考察】

EB の小児への適用について考察するために国内の使用実態を調査したが、十分な情報は得られず、適切な用法・用量の設定につながる情報が得られなかった。一方、ATS/IDSA 公式宣言¹⁾では、小児における MAC 症はリンパ節炎として発症することから、治療には外科手術が推奨されている。また、現在の EB 添付文書における使用上の注意では、乳児及び幼児においては視力障害の早期発見が極めて困難であることから、乳児及び幼児への投与は原則禁忌とされている。

以上を踏まえると、小児に対する用法・用量を設定する必要性は低く及び用法・用量を根拠するに足る十分な情報は得られていないと考える。

(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 EB の非結核性抗酸菌症に対する用法・用量について海外添付文書を確認したところ、結核症に対する用法・用量と同一であった。本邦における本剤の非結核性抗酸菌症に対する使用実績は「6. (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」に示したとおりであり、十分な使用経験があり、用量・用法としては、0.75g/日が主に用いられていた。

ATS/IDSA 公式宣言¹⁾において、下記のとおり EB の使用についての注意事項が記載されている。

EB の眼毒性については、結核よりも肺 MAC 症に対する使用例で発生件数が多くなっているが、これはおそらく結核に対する同剤の投与期間が通常 2 カ月以下であるのに対し、肺 MAC 症では曝露期間がより長くなるためと思われる。このリスクが、EB の連日投与では間歇投与（週 3 回）よりも高くなると考えられる。229 例の患者に肺 MAC 症の治療に際して EB を投与したところ、連日投与では患者の 6% に EB の眼毒性が発生したのに対し、週 3 回投与では 0% であった。

EB	（球後）視神経炎（赤緑識別の低下、視力の低下）	視力低下が自覚される場合は投与を速やかに中止する。症候に基づく赤緑識別検査及び視力検査を定期的実施（25mg/kg/日の場合は月に 1 回）、症状のある患者には眼科検査を実施する。
----	-------------------------	--

なお、本剤の国内添付文書においても視力障害について注意喚起されている。

「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)」においては、肺 MAC 症の治療指針において、EB の視力障害、白血球減少及び血小板減少について注意喚起がなされている。なお、これらの副作用は既に国内添付文書の使用上の注意で注意喚起がなされている。

本剤は、既に「肺結核及びその他の結核症」の適応症を取得しており、用法・用量は、1 日量 0.75～1g を 1～2 回に分けて投与することとされており、長年の使用経験がある。したがって、非結核性抗酸菌症の適応追加によって 1 日 1 回 0.5g～0.75g の用法・用量の追加に際しては、既に知られている視力障害等の副作用以外に、新たな事象が発生する可能性は高くない。しかしながら、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）及び（B）*において EB の投与期間は 2 カ月で治療は終了するのに対し、非結核性抗酸菌症では治癒が期待出来る *M. kansasii* においても培養陰性化後の 1 年間投与を必要とするため、副作用の発現頻度が増加することが予想されることから、（球後）視神経炎による視力障害について可逆性のある早期に発見するためには十分な注意喚起が必要と考える。

*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、EB は INH、PZA、RFP との併用薬として投与されるが、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、同様の薬剤による併用療法が行われる。一方、MAC 症では CAM、RFP、EB に SM、AMK 等のアミノグリコシド系薬を加えた 3 剤又は 4 剤以上による併用療法が行われる。RFP 及び EB の添付文書においては、既に他の抗結核薬との併用に関する注意喚起がなされている。

以上より、EB の非結核性抗酸菌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。

国内において、非結核性抗酸菌症の治療では EB を含む併用療法が諸外国において標準治療として採用されていることを根拠とした使用実績が多数積み上げられていること。

申請する用法・用量は、既に承認を取得している結核症の治療に対する用法・用量の範囲を超えていないこと。

国内外のガイドラインにおいて、非結核性抗酸菌症への本剤の使用による新たな副作用発現に関する注意喚起はなされていないことが確認されたこと。

(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、日、米、英の非結核性抗酸菌症の治療に対する各種学会診療ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載、いくつかの無作為化比較試験等に関する公表論文、さらに国内外での使用実績等があることから、EB 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

開発要望に基づき、非結核性抗酸菌症の適応を有する他剤の添付文書の記載を参考に、以下の_____（下線部）内容を「効能又は効果」として追加することが適切であると考えます。

適応菌種

本剤に感性的な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

- ・ 現行の適応菌種に記載のある「結核菌」はマイコバクテリウム属に含まれるため「本剤に感性的な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。
- ・ 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

開発要望に基づき、既承認の他剤の添付文書記載を参考に、以下の_____（下線部）内容を「用法又は用量」として追加することが適切であると考えます。

【エサンブトール[®]錠 125mg、同 250mg】

〔肺結核及びその他の結核症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量 0.75～1g を1～2回に分けて経口投与する。

年齢・体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

〔MAC症を含む非結核性抗酸菌症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5～0.75g を1日1回経口投与する。

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

【エブトール[®]125mg錠、同250mg錠】

〔肺結核及びその他の結核症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として1日量 0.75～1g を1～2回に分けて経口投与するが、年齢・体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

〔MAC症を含む非結核性抗酸菌症〕

通常成人は、エタンブトール塩酸塩として0.5～0.75g を1日1回経口投与する。年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

設定の根拠：

- ・ 多くの国内の症例報告では投与回数は、1日1回であり、用量は成書や海外の各種ガイドラインに記載されている 15mg/kg を目安とした 0.5～0.75g 投与であったことから、通常用法・用量を 0.5～0.75g を1日1回とした。
- ・ 非結核性抗酸菌症における治療は、疾患、原因菌、年齢及び体重による投与量の調節が必要と考えられること、また国内外のガイドラインでは、初期投与量として 15mg/kg 以上の用量が記載されていることから「適宜増減」との記載を設けることとした。ただし、EBの副作用である眼毒性が懸念されることから、既承認の結核症の1日量を超えないよう1日用量の上限を設定した。
- ・ 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及びアミノグリコシド系薬等）を含めた多剤併用療法が必要となることから、併用する抗菌薬については＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞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学会の各種ガイドライン^{1)～3)}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：

非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の添付文書及び国内外のガイドラインを参考に作成した。

(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

特になし。

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

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又は臨床使用実態が不足している点の有無について

成書や国内外の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、有効性の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・用量はまた、既承認用法・用量の範囲内である。しかし、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は否定できず、特に視力障害につながる(球後)視神経炎の発現については注意深い観察を要すこと等への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する EB の国内外における広範な使用実態を鑑みると、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、新たな臨床使用実態下における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

非結核性抗酸菌症の効能追加に際して、当該効能を有する他剤の添付文書の記載を参考に、本剤の添付文書の使用上の注意の項において、注意喚起を行う必要がある。

また、EB の非結核性抗酸菌症への投与は結核症と比べて長期間を要することから、視力障害の発生等、現在までに知られている副作用発現頻度が増加する可能性があることから、これらの副作用に対しても引き続き注意喚起することは重要と考える。

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(6): 422-435.
- 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(8): 569-572.
- 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(4): 330.
- 7) American Thoracic Society : Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156 :S1-S25.
- 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(1): 30-33.
- 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(7): 525-526.
- 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(7): 527-528.
- 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(11): 731-733.

3. (1)の引用文献

- 12) 米国の添付文書 (MYAMBUTOL® (ethambutol hcl) tablets)
- 13) 英国の添付文書 (Myambutol Tablets 400mg)
- 14) 独国の添付文書 (Myambutol® 100mg/400mg)
- 15) 仏国の添付文書 (MYAMBUTOL®)

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: 167-172.

- 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 Jul; 63(7):627-634.
- 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: 130-138.
- 19) Benson CA, Williams PL, Currier JS, et al; AIDS Clinical Trials Group 223 Protocol Team : A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. Clin Infect Dis 2003;37:1234-1243.
- 20) Dube MP, Sattler FR, Torriani FJ, et al: A randomized evaluation of ethambutol for prevention of relapse and drug resistance during treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia with clarithromycin-based combination therapy. California Collaborative Treatment Group. J Infect Dis. 1997 ; 176:1225-1232.

5. (2)の引用文献

- 21) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29(5): 569-576.
- 22) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133(1): 243-251.
- 23) Griffith DE. Therapy of nontuberculous mycobacterial disease. Curr Opin Infect Dis. 2007; 20(2): 198-203.
- 24) Field SK, et al. *Mycobacterium avium* complex Pulmonary Disease in Patients Without HIV Infection. Chest 2004;126(2):566-581.

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) Principles and practice of infectious disease : 6th ed. Mandell et al, Churchill livingstone.
- 28) Ausiello DA, Goldman L. Cecil Textbook of Medicine 23rd edition, W. B. Saunders Company; 2007.
- 29) Goodman & Gillman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th edition 1204 (2006)

- 30) Pharmacotherapy, 5th edition 2162 (2002)
- 31) ワシントンマニュアル 31st edition (日本語第 10 版) 423 (2005)
- 32) レジデントのための感染症診療マニュアル, 第 2 版, 青木眞. 1082, 1268 (2008)
- 33) Medical Management of HIV Infection, Bartlett and Gallant Johns Hopkins Medicine HPBG (2007)
- 34) メルクマニュアル 第 18 版 日本語版 (2006)

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: 731-734.
- 35) 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.

HIV 関連ガイドライン (米国)

- 36) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents, Department of Health and Human Services (DHHS) 168 (2008)
the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America ; MMWR 58 (2009)
- 37) Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-infected Children, Department of Health and Human Services (DHHS) MMWR 58 (2009)

WHO のガイドライン

- 38) World Health Organization Geneva ; WHO Model Prescribing Information (1991)

6. (2)の引用文献

国内の使用実態に関する文献

- 35) 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.
- 39) 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.
- 40) 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.

- 41) 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): 779-784.
- 42) 原田進, 原田泰子, 落合早苗, 他. 也. 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): 517-523.

国内の使用実態（小児）に関する文献

- 43) 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: 129-132.
- 44) 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: 495-498.
- 45) 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: 2395-2400.
- 46) 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.
- 47) 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(2): 556-563.

7. (2)の引用文献

- 35) 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.