

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	Meiji Seika ファルマ株式会社	
要望された医薬品	要望番号	II-107.2
	成分名 (一般名)	ストレプトマイシン硫酸塩
	販売名	硫酸ストレプトマイシン 1g「明治」
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input type="checkbox"/> 未承認薬 <input checked="" type="checkbox"/> 適応外薬
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	<適応菌種> 非結核性抗酸菌 <適応症> 非結核性抗酸菌症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	<用法・用量> ストレプトマイシンとして、通常成人 1日 15 mg/kg 以下を週 2回または週 3回筋肉内投与する。ただし、原則としてリファンピシン (300 mg～600 mg/日、分 1)、エタンブトール (500 mg～750 mg/日、分 1)、クラリスロマシン (600 mg～800 mg/日、分 1 または分 2) と併用する。
	備考 (該当する場合はチェックする。)	<input type="checkbox"/> 小児に関する要望 (特記事項等)
現在の国内の開発状況	<input type="checkbox"/> 現在開発中 <input type="checkbox"/> 治験実施中 <input type="checkbox"/> 承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/> 現在開発していない <input type="checkbox"/> 承認済み <input type="checkbox"/> 国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/> 国内開発なし) (特記事項等)	
企業としての開発の意思	<input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし (開発が <u>困難</u> とする場合、その <u>特段</u> の理由)	

「医療上の必要性に係る基準」への該当性
(該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)

1. 適応疾病の重篤性
- ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)
 - イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患
 - エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)
- 1) 非結核性抗酸菌症 (Nontuberculous mycobacteriosis: NTM)、特に肺 *Mycobacterium avium complex* 症 (MAC 症) は、年々患者数が増加しており、現在も研究途上の難治性感染症である¹⁾。
- 2) 本疾患の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。本疾患は難治性疾患であり、早期の治療開始が必要である。
- 3) 1970年代から80年代には、北欧の学童のMAC症が約10-12%、米国一般住民では約11-16%、2006年のフロリダの一般住民では平均して32.9%との報告がある¹⁾。さらに、MAC症は、年代が進むにつれ、また高齢になるほど陽性率が高くなる傾向にある。
- 4) 本邦においても、概ね40代以降の成人では約30%程度が *M. avium* に感染していると推定されている¹⁾。しかし、結核症と異なり、感染と発病の関係は全く解明されていないのが現状であり、治療上大きな問題と考えられる。

以上(1-4)の非結核性抗酸菌症の疫学情報、病態、難治性感染症の位置づけを考慮して、本疾患は「適応疾病の重篤性」に関して(イ)に相当するものと考えた。

2. 医療上の有用性
- ア 既存の療法が国内にない
 - イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている
 - ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる
 - エ 上記の基準に該当しない
(上記に分類した根拠)
- 1) 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²⁾において、肺MAC症(空洞病変、進行性(重症)または既治療)に対して、クラリスロマイシン (CAM) またはアジスロマイシン (AZM) +エタンブトール (EB) +リファンピシン (RFP) の3剤にストレプトマイシン (SM) の追加併用が推

	<p>奨されている。</p> <p>2) サンフォード抗菌薬ガイド³⁾においても、ATS/IDSA 公式宣言（上記）と同様の推奨が記載されている。さらに、<i>M. scrofulaceum</i> に対して、決まった処方はないものの、CAM+クロファミジンに SM+サイクロセリン（CS）の併用が推奨され、<i>M. xenopi</i> に対しても、マクロライド+RFP またはリファブチン（RBT）+EB に SM を追加併用することが推奨されている。</p> <p>3) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice⁴⁾では、肺 MAC 症（空洞病変、進行性（重症）または既治療）に対して、CAM または AZM+EB+RFP の 3 剤に SM の追加併用が記載されている。</p> <p>4) Cecil medicine (23rd edition)⁵⁾では、肺 MAC 症、<i>M. kansasii</i> に対して aminoglycosides（具体的な物質名の記載はない）が推奨されている。</p> <p>5) Red book 2009 (28th edition)⁶⁾では、MAC による Pulmonary infection および <i>M. ulcerans</i> による cutaneous infection に対して SM が推奨されている。</p> <p>以上（1-5）の各種ガイドライン、教書書での推奨、記載を踏まえ、非結核性抗酸菌症に対して、SM は海外において標準的療法として位置づけられており、既に幅広く使用されていると考えられることから、「医療上の有用性」に関しては、（ウ）に相当するものと考えた。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

（下線部はチェック削除または追加記載）

<p>欧米等 6 개국での承認状況 （該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。）</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州	
	<p>[欧米等 6 개국での承認内容]</p>	
	<p>欧米各国での承認内容（要望内容に関連する箇所を下線）</p>	
<p>米国</p>	<p>販売名（企業名）</p>	<p>米国薬局方注射用ストレプトマイシン (X-Gen Pharmaceuticals INC)</p>
	<p>効能・効果</p>	<p>ストレプトマイシンは、以下に列挙する特異的条件下で感受性菌種によって引き起こされる中等度～重度感染症の患者の治療を適応症とする。</p>

			<p>1.結核菌：結核撲滅対策委員会（Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis）、米国胸部学会（American Thoracic Society）、および疾病管理センター（Center for Disease Control）は、イソニアジド（INH）またはリファンピシン耐性の可能性がきわめて低い場合を除き、結核の初期治療としてINH、リファンピシン、およびピラジナミドからなる投与計画に4種類目の薬剤としてストレプトマイシンまたはエタンブトールのどちらか一方を追加するよう推奨している。感受性試験の結果を把握している場合には、4種類目の薬剤が必要かどうかを再評価すること。過去に、イソニアジドに対する国内の主な薬剤耐性率が4%未満であることがわかり、その数値が横ばいまたは減少を示した際には、2剤ないし3剤による投与計画の治療が妥当であると考えられた。当該コミュニティのINH耐性率が現在も4%未満であれば、4種類目の薬剤を使用しない初期治療投与計画を検討することができる。</p> <p>ストレプトマイシンは、毒性または不耐性のため上記薬剤のうち1種類ないし数種類に対して禁忌がある場合の結核治療も適応症とする。薬剤耐性率の増加およびHIV感染の合併により、結核の管理がますます複雑化している。このような状況下では、結核治療に関して専門家からさらにアドバイスを求めることが望ましいと考えられる。</p> <p>2. 結核以外の感染症：ストレプトマイシンの使用は、ストレプトマイシンの抗菌効果に感受性を示すことが確認されており、潜在的毒性がより低い薬剤での治療対象とならない細菌が原因で生じる感染症の治療に限定すべきである。</p> <p>a. <i>Pasteurella pestis</i>（ペスト）、 b. <i>Francisella tularensis</i>（野兎病）、 c. <i>Brucella</i>、</p>
--	--	--	--

			<p>d. <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (ドノヴァン症、鼠径肉芽腫)、 e. <i>H. ducreyi</i> (軟性下疳)、 f. <i>H. influenzae</i> (呼吸器、心内膜、および髄膜感染症－他の抗菌薬と併用)、 g. <i>K. pneumoniae pneumonia</i> (他の抗菌薬と併用)、 h. <i>E. coli</i>、<i>Proteus</i>、<i>A. aerogenes</i>、<i>K. pneumoniae</i>、 および <i>Enterococcus faecalis</i> (尿路感染)、 i. <i>Streptococcus viridans</i>、<i>Enterococcus faecalis</i> (心内膜感染症－ペニシリンと併用)、 j. グラム陰性桿菌性菌血症 (他の抗菌薬と併用)</p>
		<p>用法・用量</p>	<p>1. 結核 (1日1回) 小児：20-40 mg/kg (最大量 1g) 成人：15 mg/kg (最大量 1g) (週2回) 小児：25-30 mg/kg (最大量 1.5g) 成人：25-30 mg/kg (最大量 1.5g) (週3回) 小児：25-30 mg/kg (最大量 1.5g) 成人：25-30 mg/kg (最大量 1.5g) 通常、ストレプトマイシンは1日1回筋肉内注射として単回投与する。ほかに治療オプションがない場合を除き、治療コース全体における総投与量を 120 g 以下とする。60歳以上の患者では毒性が増大するリスクがあるため、本剤の投与量を減じて使用すること</p> <p>2. 野兔病 5～7日間にわたり無熱の状態が続くまで、7～14日間のあいだ1日量1～2 gを分割投与する。</p> <p>3. ペスト 1日量 2 g のストレプトマイシンを2回に分割して筋肉内投与する。最低 10 日間の治療が推奨される。</p> <p>4. 細菌性心内膜炎： a. レンサ球菌性心内膜炎：ペニシリン感受性</p>

		<p>αおよび非溶血性レンサ球菌性心内膜炎（ペニシリン MIC ≤ 0.1 μg/mL）の場合、ペニシリン併用下でストレプトマイシンを 2 週間投与することができる。ストレプトマイシンの投与計画は、第 1 週が 1 g 1 日 2 回、第 2 週が 500 mg 1 日 2 回とする。患者が 60 歳以上の場合には、2 週間全体を通して投与量を 500 mg 1 日 2 回とすること。</p> <p>b.腸球菌性心内膜炎：ペニシリン併用下でストレプトマイシン 1 g 1 日 2 回を 2 週間投与し、その後 4 週間にわたり 500 mg 1 日 2 回を投与する。聴器毒性が認められた場合には、6 週間の治療コースが完了する前にストレプトマイシン投与を中止しなければならない。</p> <p>5.他剤との併用：感染微生物が感受性を示す他剤との併用について：ストレプトマイシンは、グラム陰性桿菌性菌血症、髄膜炎、および肺炎；ブルセラ症；単径肉芽腫；軟性下疳および尿路感染の治療を目的とするセカンドライン治療薬とみなされている。</p> <p>成人：中等度～重度感染症の場合、6～12 時間おきに 1～2 g を分割投与。一般に、投与量が 1 日 2 g を超えないようにする。</p> <p>小児：6～12 時間おきに 20～40 mg/kg/日（8～20 mg/lb/日）を分割投与。（特に、小児への過量投与を避けるように慎重を期すこと。）</p>
	備考	要望内容に係る承認はない
英国	販売名（企業名）	添付文書の入手不可および MIMS での記載がなかったため、Summary of product characteristics からの記載を下記項目に抜粋する
	効能・効果	結核菌 (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) 及び結核菌以外の菌種の感受性株による、中等度から重度の感染症の治療。
	用法・用量	結核 成人 15 mg/kg/日（最大 1 g）又は 25～30 mg/kg を

		<p>週 2 又は 3 回（最大 1.5 g）を筋肉内注射。</p> <p>小児 20～40 mg/kg/日（最大 1 g）又は 25～30 mg/kg を週 2 又は 3 回（最大 1.5 g）を筋肉内注射。</p> <p>野兎病 1～2 g/日を患者が 5～7 日間無熱となるま で、7～14 日間に分割用量を筋肉内注射。</p> <p>ペスト 2 g/日を 2 分割用量で最低 10 日間の筋肉内注 射。</p> <p>細菌性心内膜炎 連鎖球菌性 1 g 日 2 回を 1 週間、次いで第 2 週に 0.5 g、 1 日 2 回をペニシリンと併用して筋肉内注 射。60 歳以上の患者においては 0.5 g、1 日 2 回を全 2 週間全体にわたり投与。</p> <p>腸球菌性 1 g、1 日 2 回を 2 週間、次いで 0.5 g、1 日 2 回をペニシリンと併用して 4 週間の筋肉内 注射。</p> <p>他の薬剤との併用 成人 中等度から重度の感染症に対し、1～2 g を 6 ～12 時間ごとの分割用量で筋肉内注射（最 大 2 g/日）。</p> <p>小児 20～40 mg/kg/日 6～12 時間ごとの分割用量 で筋肉内注射、過剰の用量を避ける。</p>
	備考	要望内容に係る承認はない
独国	販売名（企業名）	STREPTO-Fatol（Fatol）
	効能・効果	<p>ストレプトマイシン感受性病原菌による下 記の感染</p> <ul style="list-style-type: none"> －他の適当な抗結核薬と併用で肺結核及び 肺以外の結核 －ペニシリン G との併用でレンサ球菌性又 は腸球菌性心内膜炎 －テトラサイクリンとの併用でブルセラ症 及び野兎病

		<p>用法・用量</p>	<p>(12歳以上の小児及び50歳以下の成人) 成人及び12歳以上の小児におけるストレプトマイシンの通常1日量は、腎機能が正常な場合は15 mg/kg 体重である。 ストレプトマイシンの標準1日量は、腎機能が正常な成人では1 g である 腸球菌性心内膜炎の治療では、ストレプトマイシンの1日量を2 g まで増量して10～14日間投与できる。</p> <p>(50歳以上の成人) 50歳以上の患者ではストレプトマイシンの1日量を0.5 g に制限する。</p> <p>(12歳未満の小児) 3カ月齢未満の乳児には1日に10 mg/kg 体重(最大1日50 mg) のストレプトマイシンを投与し、3～6カ月齢では1日に15～25 mg/kg 体重を投与する。 0.5歳～12歳の小児には20～30 mg/kg 体重の1日量(最大1日1 g) を投与する。</p> <p>(1回用量の投与回数) 結核患者の治療では所定の1日量を1回で投与する。抗結核併用療法の種類に応じて1日量の週2～3回投与で十分である。急速増殖病原菌による感染の治療では1日量を2又は3回に分割できる。</p> <p>(腎機能不全) 糸球体ろ過速度が60 mL/min 未満の腎機能障害の場合は蓄積を考慮する。したがって、ストレプトマイシン15 mg/kg 体重(1日約1 g に相当) の同じ初期量でも、成人の維持量は下記のように減量することが望ましい： ークレアチニンクリアランスが50～60 mL/min の場合は0.54g のストレプトマイシンの24時間間隔(又は通常量の40時間間隔)投与 ークレアチニンクリアランスが40～50 mL/min の場合は0.45 g のストレプトマイシンの24時間間隔(又は通常量の60時間間隔)投与</p>
--	--	--------------	--

		<p>ークレアチニンクリアランスが 30～40 mL/min の場合は 0.36 g のストレプトマイシンの 24 時間間隔(又は通常量の 72 時間間隔)投与</p> <p>腎機能障害の患者でも、STREPTO-Fatol は、ストレプトマイシン 0.7～1 g の通常量で週 2～3 回断続的に投与できる。</p> <p>血液透析を受けている患者では毎回の血液透析終了時に 3.5～5 mg/kg 体重のストレプトマイシンを単回投与する。</p> <p>(総投与量)</p> <p>ストレプトマイシンの治療期間(腎機能が正常な場合)あたり総投与量は、聴器毒性を考慮して、成人では 30～60 g、小児では 15～20 g、乳児では 10 g を超えてはならない。</p> <p>(使用法及び使用期間)</p> <p>STREPTO-Fatol は筋肉内注射するか又は持続点滴静注として投与する。ボラス注射としての静脈内投与は不適切である。その理由は、この場合、用量依存的に 50 µg/mL 以上の濃度に達する可能性があるからである。</p> <p>投与期間は基礎疾患及び疾患経過に従う。</p>
	備考	要望内容に係る承認はない
仏国	販売名(企業名)	ストレプトマイシン PANPHARMA 1g 筋肉内・静脈内注射用粉末 (PANPHARMA)
	効能・効果	<p>本剤の適応は、ストレプトマイシンの抗菌作用および薬物動態の特徴による。また、本剤について実施された臨床試験と現在販売されている一連の抗菌薬における本剤の位置を考慮したものである。</p> <p>本剤の適応は、以下に限られる：</p> <ul style="list-style-type: none"> -排菌量が多い結核または他の抗結核薬のいずれかに耐性がある結核(必ず多剤併用療法として使用する) -ブルセラ症、野兔病、ペスト <p>細菌学データにより、ストレプトマイシンと他の抗菌薬との併用は、特に敗血症および心内膜炎など、本剤に感受性のある微生物による感染症の場合に妥当であると判断される。</p>

			<p>抗菌薬の適切な使用に関する公的な勧告を考慮すること。</p>
		用法・用量	<p>(筋肉内投与)</p> <p>-腎機能が正常な患者：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 大人：0.5～1.5 g/日 ・ 小児・乳幼児：30～50 mg/kg/日、総量で 1 g を超えないこと <p>-腎不全の患者：</p> <p>用量を補正し、腎機能と蝸牛前庭機能を定期的に監視し、可能な限り血清中濃度を測定することが不可欠である。血清クレアチニンまたは内因性クレアチンクリアランスの値は、腎機能の評価やストレプトマイシンの用量調節を行うのに最も優れた検査法である。最初に 15 mg/kg を、続いて 7.5 mg/kg を以下の間隔で注射する：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 24 時間：クレアチンクリアランスが 50～80 mL/分の場合 ・ 48 時間：クレアチンクリアランスが 10～50 mL/分の場合 ・ 48～72 時間：クレアチンクリアランスが 10 mL/分以下の場合 <p>(静脈内投与)</p> <p>30～60 分間かけて、ゆっくり点滴投与することが可能である。</p> <p>用量は、筋肉内注射の場合と同じとする。</p> <p>(くも膜下腔内投与)</p> <p>例外的な投与経路であり、非常に薄い溶液 (10 mg/mL) を用いて非常にゆっくりと注射すれば可能である。</p> <ul style="list-style-type: none"> -大人：20 mg～50 mg/日 -小児・乳幼児：1 mg/kg、総量で 20 mg /24 時間を超えないこと。
		備考	要望内容に係る承認はない
加国		販売名 (企業名)	販売なし
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
豪国		販売名 (企業名)	不明

		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
欧米等 6 か国での標準的使用状況 (欧米等 6 か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についての みを、該当国にチェックし、 該当国の標準的使用内容を 記載する。)	■米国 ■英国 □独国 □仏国 □加国 □豪州 [欧米等 6 か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容 (要望内容に関連する箇所を下線)	
	米国	ガイドライ ン名	1. American Thoracic Society Documents An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease ²⁾
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	・肺 MAC (<i>M. avium-intracellulare</i> complex) 症 の空洞病変、進行性 (重症) または既治療症例 ・ <i>M. xenopi</i> による感染症
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	特定の用法・用量の記載はない。ただし、治療 早期に週 3 回の SM 又は AMK の投与を検討する ことが推奨されている。
		ガイドライン の根拠論文	1. David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, et al. Am J Crit Care Med. 2007; 175: 367-416 ²⁾ 2. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. Respir Med. 2007; 101: 130-138 ⁷⁾
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	1. <u>Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society</u> Management of opportunist mycobacterial infection: Joint Tuberculosis Committee guideline 1999 追加 1)
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連のあ る記載箇所)	・肺 MAC 感染症 ・肺 <i>M. kansasii</i> 感染症
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連のあ る記載箇所)	(肺 MAC 感染症) 標準療法として EB+RFP±イソニアジドが記載 されているが、標準療法が無効の場合あるいは 再発した場合の抗菌治療法の選択肢の一つとし て、SM 0.75-1 g/日 IM を追加投与することが推 奨されている。 (肺 <i>M. kansasii</i> 感染症) 標準療法として EB+RFP が記載されているが、 標準療法が無効の場合、プロチオナミドとともに

			にSM 0.75-1 g/日 IMを追加投与することが推奨されている。
		ガイドラインの根拠論文	根拠となる臨床試験等に関する論文は不明
		備考	
独国		ガイドライン名	ガイドラインの有無が不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
仏国		ガイドライン名	ガイドラインの有無が不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
加国		ガイドライン名	ガイドラインの有無が不明
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	

		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	
	豪州	ガイドライ ン名	ガイドラインの有無が不明
		効能・効果 (または効 能・効果に関連 のある記載箇 所)	
		用法・用量 (または用 法・用量に関連 のある記載箇 所)	
		ガイドライ ンの根拠論 文	
		備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

(下線部追加記載)

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

1. 国内外の無作為化比較試験の公表文献について

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 を用い、下記の検索式を用いて論文を検索した結果、4 報の文献がヒットした。その中で、肺 MAC 感染症に対して、SM 併用の有無による有効性について二重盲検比較試験（日本における臨床試験）で検討している論文が 1 件、副作用発現率に関する論文（海外論文）が 1 件得られた。この論文を無作為化比較試験の公表論文として記載する。

[検索式]

(randomized trial) AND ((nontuberculous mycobacterium) OR (mycobacterium avium complex) OR (mycobacterium avium) OR (mycobacterium intracellulare) OR (mycobacterium kansasii)) AND (streptomycin)

（検索日：2011 年 7 月 1 日）

検索結果：4 件

<海外における臨床試験等>

1) Charries A. Peloquin, Shaun E. Berning, Annette T. Nitta, et. al. Aminoglycoside toxicity: Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial disease. Clin Infect Dis 2004; 38: 1538-1544⁸⁾

対象疾患：結核及び非結核性抗酸菌感染症

安全性評価例数：87 例

治験デザイン：無作為化非盲検比較試験

(薬剤投与群)

A 群：15 mg/kg/day

B 群：25 mg/kg/3 times/week

SM、カナマイシン (KM) 又はアミカシン (AMK) を異なる用法・用量で投与した場合の副作用発現率を比較した。その結果、いずれの薬剤および用法・用量で副作用発現率に差がないことを確認した。

<日本における臨床試験等>

1) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infection with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir Med. 2007; 101: 130-138.⁷⁾

対象疾患：肺 MAC 感染症

有効性評価例数：146 例

治験デザイン：二重盲検比較試験

(薬剤投与群)

A 群: RFP 10 mg/kg/day+EB 15 mg/kg/day+CAM 15 mg/kg/day+SM 15 mg/kg/3 times/week 73 例

B 群: RFP 10 mg/kg/day+EB 15 mg/kg/day+CAM 15 mg/kg/day+(placebo)/3 times/week 73 例

SM 及び placebo は最初の 3 ヶ月のみ投与し、以後はその他 3 剤併用で治療を継続した。治療完了時の喀痰培養陰性率を有効性評価項目として、A 群と B 群で有効性を比較した結果、A 群が有意に治療完了時の喀痰培養陰性率が高かった。なお、副作用発現率には、両群間で差はなかった。

2. 薬物動態試験について

PubMed を用いて下記の条件で検索した結果、20 報の文献が得られた。その中で、結核患者（小児も含む）での薬物動態を検討している文献について紹介する。

【検索語】

streptomycin and pharmacokinetics

【Limit】

Humans

(検索日：2011 年 7 月 19 日)

検索結果：20 件

1) Zhu M, Burman WJ, Jaresko GS, et al Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. *Pharmacotherapy* 2001; 21(9): 1037-1045.⁹⁾

30名の結核患者にSMを静注又は筋注した時の薬物動態を検討した論文である。詳細は記載しないが、SMを静注又は筋注した時の母集団薬物動態パラメータを求め、それに基づいて各種投与条件における各種PK/PDパラメータの値をシミュレーションしたものである。

2) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1984; 9(6): 511-544.^{追加 2)}

抗結核薬の12薬剤について、薬物動態をレビューした論文である。

3) Boime P, Eriksson M, Habte D, et al. Pharmacokinetics of streptomycin in Ethiopian children with tuberculosis and of different nutritional status. 1988; 33(6): 647-649.^{追加 3)}

栄養状態の異なる56名の結核に罹患した小児（栄養状態で4グループに分けられた）に対して、SMを20又は30 mg/kg筋注した時の薬物動態について、栄養状態の違いの薬物動態に及ぼす影響を検討した論文である。

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

(下線部追加記載)

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): 569-576.¹⁰⁾

(肺MAC感染症)

空洞性病変および重症/既治療を有する場合には、CAM又はAZM+EB+RFP又はRBTの3剤併用治療と同時に、最初の2~3ヶ月にAMK又はSM(15 mg/kg, IV/IM)を投与することを推奨している。

• Glassroth J. : Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest*. 2008; 133(1): 243-251.^{追加 4)}

(*M. kansasii* 又は *M. szulgai* による感染症)

M. kansasii 及び *M. szulgai* は一般的に治療に対する効果が良く、*M. kansasii* による感染症の中で、重篤/広範囲に病変が見られる場合には、RFP+EB+INHの3剤併用に加え、最初の2~3ヶ月のの治療には、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可能。

(MAC, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense* による感染症)

MAC, *M. simiae*, *M. xenopi*, *M. malmoense* 等は症状が広範囲に及ぶ場合、*M. kansasii* に比較して治療が困難である。さらに、病状が進み、空洞性病変のある患者又は塗抹標本で強度陽性の場合には、現在の基本的治療法(CAM又はAZM+RFP又はRBT+EBの3剤併用)に加え、最初の2~3ヶ月にアミノグリコシド系薬(SM又はAMK)を投与すべきである。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況 (下線部追加記載)

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease (7th edition) ⁴⁾
(肺 MAC 症)

空洞性病変の初期治療として、3 剤併用 (CAM+EB+RFP) に加えて、SM 又は AMK の投与が推奨されている。また、重症又は既治療例に対しても、3 剤併用 (CAM+EB+RBT 又は RFP) に加えて、SM 又は AMK の投与が推奨されている。なお、SM の用法・用量は、15 mg/kg IM (最大で週 3 回、1 g) である。

2) Red book 2009 (23rd edition) ⁶⁾

(肺 MAC 症：小児)

重症例に対して CAM 又は AZM+RFP 又は RBT+EB の 3 剤併用に加えて SM 又は AMK の投与が推奨されている。

(*M. ulcerans* 感染症)

皮膚及び骨感染に対して、SM+RFP の併用が推奨されている。

3) Harrison's principles of internal medicine (17th edition) 追加 ⁵⁾

(肺 MAC 症)

進行性で重篤な患者には、標準的治療法である CAM+EB+RFP に加え、SM 又は AMK を加えた 4 剤併用療法を考慮するべきである。

(*M. ulcerans* 感染症)

SM 又は AMK は、*M. ulcerans* に対して *in vitro* で感受性を示すが、抗菌薬治療の有効性は確認されていない。

4) Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infection (6th edition) 2011 対か ⁶⁾

(肺 MAC 症)

一般的治療法として CAM 又は AZM+EB+RBT の 3 剤併用が実施されるが、場合により (空洞病変、重症又は前治療症例)、初期の 2 ヶ月間に追加で SM (500-1000 mg、週 2~3 回) 又は AMK (15 mg/kg、週 2~3 回) の間歇投与又は連日投与が推奨されている。

<日本における教科書等>

1) 佐々木結花、小川賢二 編著 非結核性抗酸菌症の臨床 新興医学出版社 (第 1 版発行：2010 年 10 月 5 日) ¹⁾

(肺 MAC 症)

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 または KM の併用を行う。各薬剤の用法・用量は下記の通り。

RFP:300~600 mg/日、分 1

EB:500~750 mg/日、分 1

CAM:600～800 mg/日、分1又は分2処方

SM又はKMの各々15 mg/kg以下を週2回又は週3回の筋注

(肺 *Mycobacterium kansasii* 症)

RFP、EB、SMをはじめとするアミノ配糖体、CAMとAZM、LVFXなどのニューキノロン剤は、すべて基本的に有効であると考えられている。

(*M. szulgai* 感染症)

日本結核病学会では1998年に発表した治療に関する見解では、*M. szulgai* 感染症と *M. xenopi* 感染症に関しては「これらの菌種にはRFP、ethionamide (TH)、EB及びSM、KM、enviomycin (EVM)の感受性を示すものが多く、RFP、EBにSM又はTHを加えて治療すれば、菌陰性化を期待しうる」としている。

(*M. xenopi* 感染症)

ATSはCAM+RFP+EBの併用療法(重症例では初期にSMを追加)を基本的治療と位置づけられている。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況(下線部追加記載)

<海外におけるガイドライン等>

1) David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, et al.; An official ATD/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Crit Care Med. 2007; 175: 367-416²⁾

(肺MAC症の治療)

・肺MAC症の中でも、繊維性空洞病変を有する患者や、重篤な結節性/気管支拡張症の患者では、CAM(1000 mg、又は500 mg 1日2回)又はAZM(250 mg)+RFP(10 mg/kg、最大600 mg)又はRBT(150-300 mg)+EB(15 mg/kg)を連日投与し、さらに治療早期に週3回のSM又はAMKの投与が推奨されている。

(*M. xenopi* 感染症)

・治療として、INH+RBT又はRFP+EB+CAMが基本であるが、場合によっては、初期にSMを使用することが適正なレジメかもしれないとの記載がある。

2) The sanford guide to antimicrobial therapy (40th edition) 2010.³⁾

(免疫正常患者におけるMAC症)

・空洞病変を伴う場合は、CAM 500～1000 mg(体重が50 kg以下の場合は低用量)又はAZM 250～300 mg+EB 15 mg/kg+RFP 450～600 mg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)又は既治療の場合は、CAM 500～1000 mg(体重が50 kg以下の場合は低用量)又はAZM 250～300 mg+EB 15 mg/kgをそれぞれ連日投与し、さらにSM又はAMKを投与する。

(*M. scrofulaceum* 感染症)

・化学療法の適用はまれで、決まった処方はないが、CAM+クロファジミン±EB、INH、RFP、SM+CSが使用される。

(*M. ulcetans* (Buruli 潰瘍) 感染症)

・RFP+AMK (7.5 mg/kg 筋注 1日2回) 又は EB+ST (800/160 mg 経口 1日3回) を4～6週。外科的切除が最も重要。WHOはRFP+SMの8週間投与を推奨しているが、薬剤治療の全体的な価値は不明。

(*M. xenopi* 感染症)

・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。

<日本におけるガイドライン等>

1) 日本結核病学会非結核性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.^{追加7)}

(*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+SM又はETHの3剤併用で治療する。

2) 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; 83:731-733.¹¹⁾

(肺MAC症)

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、必要に応じて、さらにSM又はKMの併用を行う。本委員会が推奨するわが国成人の標準的用量、用法は以下の通りである。

RFP：300 mg～600 mg/日、分1

EB：500 mg～750 mg/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：600 mg～800 mg/日、分1又は分2処方

SM又はKM：各々15 mg/kg/日以下を週2回又は週3回の筋注

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記(1)以外) について (追加記載なし)

1) 本邦での臨床試験又は臨床研究成績

・Y. Kobashi, T. Matsushima 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: 25-30.¹²⁾

(要約)

1998年JSTガイドライン制定前後MAC治療について、疾患の状況と治療効果を検討した。

1993年4月～1998年3月：105例

1998年4月～2003年3月：115例 (RFP+EB+CAM+SMの4剤併用が主)

喀痰陰性化率や臨床効果でガイドライン制定後の治療が有意に優れていた。

2) 臨床使用実態について

・非結核性抗酸菌症に対して **SM** を使用している症例報告があり、既に、非結核性抗酸菌症に対して **SM** が使用されている実態が明らかである。

(6) 上記の(1)から(5)を踏まえた要望の妥当性について (追加記載なし)

<要望効能・効果について>

臨床試験に係る公表論文、及び各種ガイドライン、教科書での記載状況から、**SM** が既に「非結核性抗酸菌症」に対して国内外で幅広く臨床使用されている実態にあり、今回の効能・効果に関する要望は妥当と考えられる。

<要望用法・用量について>

併用治療に要する各薬剤の用法・用量に関しては、必ずしも一定ではない。しかし、**SM** の用法・用量については、本邦で行われた二重盲検比較試験で有用性が検証された用法・用量等を中心としたものである。

<臨床的位置づけについて>

非結核性抗酸菌症に対する **CAM+RFP+EB** による3剤併用による治療開始初期の **SM** 併用は、種々ガイドライン、教科書で推奨されていること、及び多くの症例報告の中で **SM** が治療薬の一つとして用いられている実態が明らかである。これらの情報、実態により、非結核性抗酸菌症に対して **SM** を併用使用する治療法が臨床現場で確立しており、非結核性抗酸菌症に対する治療法の一つとしての臨床的位置づけにあるものとする。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

実施すべき試験はない

5. 備考

<その他>

特になし

6. 参考文献一覧 (下線部追加記載)

1) 佐々木結花、小川賢二 編著 非結核性抗酸菌症の臨床 新興医学出版社 (第1版発行: 2010年10月15日)

2) David E. Griffith, Timothy Aksamit, Barbara A. Brown-Elliott, et al.; An official ATD/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial disease. Am J Crit Care Med. 2007; 175: 367-416

3) The sanford guide to antimicrobial therapy (40th edition) 2010.

4) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease (7th edition)

- 5) Cecil medicine (23rd edition)
 - 6) Red Book 2009 (28th edition)
 - 7) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infection with combined therapy for pulmonary Mycobacterium avium complex disease. Respir Med. 2007; 101: 130-138.
 - 8) Charries A. Peloquin, Shaun E. Berning, Annette T. Nitta, et. al. Aminoglycoside toxicity: Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial disease. Clin Infect Dis 2004; 38: 1538-1544
 - 9) Zhu M, Burman WJ, Jaresko GS, et al Population pharmacokinetics of intravenous and intramuscular streptomycin in patients with tuberculosis. Pharmacotherapy 2001; 21(9): 1037-1045..
 - 10) Kasperbauer SH, Daley CL. : Diagnosis and treatment of infections due to Mycobacterium avium complex. Semin Respir Crit Care Med. 2008; 29(5): 569-576.
 - 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; 83:731-733.
 - 12) Y. Kobashi, T. Matsushima 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.
- 追加 1) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guideline 1999. Thorax 2000; 55: 210-218
- 追加 2) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1984; 9(6): 511-544.
- 追加 3) Boime P, Eriksson M, Habte D, et al. Pharmacokinetics of streptomycin in Ethiopian children with tuberculosis and of different nutritional status. 1988; 33(6): 647-649.
- 追加 4) Glassroth J. : Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133(1): 243-251.
- 追加 5) Harrison's principles of internal medicine (17th edition)
- 追加 6) Tuberculosis & nontuberculous mycobacterial infection (6th edition) 2011
- 追加 7) 日本結核病学会非結核性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.

