

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  
ストレプトマイシン硫酸塩  
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	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注射用 1g「明治」	
	会社名：Meiji Seika ファルマ株式会社	
要望者名	日本結核病学会・日本呼吸器学会・日本感染症学会	
要望内容	効能・効果	<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	ストレプトマイシンとして、通常成人 1日 15mg/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（300mg～600mg/日、分1）、エタンブトール（500mg～750mg/日、分1）、クラリスロマイシン（600mg～800mg/日、分1または分2）と併用する。
	効能・効果及び用法・用量以外の要望内容（剤形追加等）	特になし
備考	特になし	

2. 要望内容における医療上の必要性について

<p>(1) 適応疾病の重篤性についての該当性</p> <p>非結核性抗酸菌症（Nontuberculous mycobacteriosis : NTM）、特に肺 <i>Mycobacterium avium complex</i> (MAC) 症は、年々患者数が増加しており、本邦の非結核性抗酸菌症の罹患率は約 5.7（人口 10 万対）以上と推定されている<sup>1)</sup>。また、新規患者は年間およそ 8000 人以上の発生が推定され、現在も研究途上の難治性感染症である<sup>2,3,4,5)</sup>。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ため、早期の治療開始が必要である。</p> <p>以上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) 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」に相当するものと考えた。</p> <p>(2) 医療上の有用性についての該当性</p> <p>非結核性抗酸菌症の治療は、肺 MAC 症では、クラリスロマイシン (CAM) 又はアジスロマイシン (AZM) +リファンピシン (RFP) 又はリファブチン (RBT) +エタンブトール (EB) の 3 剤併用療法が、<i>M. kansasii</i> 感染症に対しては RFP+イソニアジド (INH) +EB の 3 剤併用療法が一般的に行われているが、各種ガイドライン、教科書において、非結核性抗酸菌症、特に肺 MAC 症の重症例又は既治療例や MAC 症以外の感染症に対して、ストレプトマイシン (SM) を加えた 4 剤併用療法が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) 欧米等において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる」に相当するものと考えた。</p>
--

3. 欧米等6カ国の承認状況等について

(1) 欧米等6カ国の承認状況及び開発状況の有無について

1) 米国 米国薬局方注射用ストレプトマイシン (X-Gen Pharmaceuticals INC)	
<p>効能・効果</p>	<p>SM 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、INH または RFP 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、RFP、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 SM または EB 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、INH 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>SM 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：SM の使用は、SM 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)</p> <p>b. <i>Francisella tularensis</i> (野兔病)</p> <p>c. <i>Brucella</i></p> <p>d. <i>Calymmatobacterium granulomatis</i> (ドノヴァン症、鼠径肉芽腫)</p> <p>e. <i>H.ducreyi</i> (軟性下疳)</p> <p>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)</p> <p>g. <i>K.pneumoniae pneumonia</i> (他の抗菌薬と併用)</p> <p>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)</p> <p>i. <i>Streptococcus viridans</i>、<i>Enterococcus faecalis</i> (心内膜感染症—ペニシリンと併用)</p> <p>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</p> <p>(1日1回)</p> <p>小児：20～40mg/kg (最大量 1g)</p> <p>成人：15mg/kg (最大量 1g)</p> <p>(週2回)</p> <p>小児：25～30mg/kg (最大量 1.5g)</p> <p>成人：25～30mg/kg (最大量 1.5g)</p> <p>(週3回)</p> <p>小児：25～30mg/kg (最大量 1.5g)</p> <p>成人：25～30mg/kg (最大量 1.5g)</p>

	<p>通常、SM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120g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. 野兎病 5～7日間にわたり無熱の状態が続くまで、7～14日間は1日量1～2gを分割投与する。</p> <p>3. ペスト 1日量2gのSM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≤0.1mcg/mL）の場合、ペニシリン併用下でSMを2週間投与することができる。SMの投与計画は、第1週が1g1日2回、第2週が500mg1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500mg1日2回とすること。 b. 腸球菌性心内膜炎：ペニシリン併用下でSM1g1日2回を2週間投与し、その後4週間にわたり500mg1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SM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：SM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；鼠径肉芽腫；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。 成人：中等度～重度感染症の場合、6～12時間おきに1～2gを分割投与。一般に、投与量が1日2gを超えないようにする。 小児：6～12時間おきに20～40mg/kg/日（8～20mg/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>
承認年月 (または米国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない
備考	特になし
2) 英国 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>M.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	<p>1. 結核 成人：15mg/kg/日（最大1g）又は25～30mg/kgを週2又は3回（最大1.5g）を筋肉内注射 小児：20～40mg/kg/日（最大1g）又は25～30mg/kgを週2又は3回（最大1.5g）を筋肉内注射</p> <p>2. 野兎病 1～2g/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>3. ペスト 2g/日を2分割用量で最低10日間の筋肉内注射</p> <p>4. 細菌性心内膜炎 連鎖球菌性：1g、1日2回を1週間、次いで第2週に0.5g、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0.5g、1日2回を全2週間全体にわたり投与。 腸球菌性：1g、1日2回を2週間、次いで0.5g、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>5. 他の薬剤との併用 成人：中等度から重度の感染症に対し、1～2gを6～12時間ごとの分割用量で筋肉内注射（最大2g/日）。 小児：20～40mg/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>
承認年月 (または英国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない
備考	特になし
3) 独国 STREPTO-Fatol (Fatol)	
効能・効果	<p>SM感受性病原菌による下記の感染</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>－他の適当な抗結核薬と併用で肺結核及び肺以外の結核</li> <li>－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</li> <li>－テトラサイクリンとの併用でブルセラ症及び野兔病</li> </ul>
用法・用量	<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SMの通常1日量は、腎機能が正常な場合は15mg/kg体重である。 SMの標準1日量は、腎機能が正常な成人では1gである。 腸球菌性心内膜炎の治療では、SMの1日量を2g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SMの1日量を0.5g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10mg/kg体重(最大1日50mg)のSMを投与し、3～6カ月齢では1日に15～25mg/kg体重を投与する。 6カ月齢～12歳の小児には20～30mg/kg体重の1日量(最大1日1g)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60mL/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、SM15mg/kg体重(1日約1g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： －クレアチニンクリアランスが50～60mL/minの場合は0.54gのSMの24</p>

	<p>時間間隔（又は通常量の 40 時間間隔）投与          ークレアチンクリアランスが 40～50mL/min の場合は 0.45g の SM の 24 時間間隔（又は通常量の 60 時間間隔）投与          ークレアチンクリアランスが 30～40mL/min の場合は 0.36g の SM の 24 時間間隔（又は通常量の 72 時間間隔）投与          腎機能障害の患者でも、STREPTO-Fatol は、SM0.7～1g の通常量で週 2～3 回断続的に投与できる。          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 3.5～5mg/kg 体重の SM を単回投与する。</p> <p>（総投与量）          SM 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 30～60g、小児では 15～20g、乳児では 10g を超えてはならない。</p> <p>（使用法及び使用期間）          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 50µg/mL 以上の濃度に達する可能性があるからである。          投与期間は基礎疾患及び疾患経過に従う。</p>
承認年月 （または独国における開発の有無）	要望内容に係る承認はない
備考	特になし
4) 仏国 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、SM 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"> <li>ー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）</li> <li>ーブルセラ症、野兔病、ペスト</li> </ul> <p>細菌学データにより、SM 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>ー腎機能が正常な患者：             <ul style="list-style-type: none"> <li>・大人：0.5～1.5g/日</li> <li>・小児・乳幼児：30～50mg/kg/日、総量で 1g を超えないこと</li> </ul> </li> <li>ー腎不全の患者：</li> </ul> <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 SM の用量調節を行うのに最も優れた検査法である。最初に 15mg/kg を、続いて 7.5mg/kg を以下の間隔で注射する：</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・24 時間：クレアチンクリアランスが 50～80mL/分の場合</li> <li>・48 時間：クレアチンクリアランスが 10～50mL/分の場合</li> <li>・48～72 時間：クレアチンクリアランスが 10mL/分以下の場合</li> </ul>

	<p>(静脈内投与) 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。 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) 例外的な投与経路であり、非常に薄い溶液(10mg/mL)を用いて非常にゆっくりと注射すれば可能である。 ・大人：20mg～50mg/日 ・小児・乳幼児：1mg/kg、総量で20mg/24時間を超えないこと。</p>
承認年月 (または仏国における開発の有無)	要望内容に係る承認はない
備考	特になし
5) 加国	不明
6) 豪州	不明

(2) 欧米等6カ国での標準的使用状況について

1) 米国	
ガイドライン名	1. American Thoracic Society Documents An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases <sup>6)</sup>
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 又はアミカシン (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. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement : Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2007 ; 175 : 367 – 416. <sup>6)</sup> 2. Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary <i>Mycobacterium avium</i> complex disease. <i>Respir Med</i> 2007 ; 101 : 130 – 138. <sup>7)</sup>
備考	
2) 英国	
ガイドライン名	1. Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society Management of opportunist mycobacterial infections: Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999 <sup>8)</sup>
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±INH 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 0.75～1g/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 SM 0.75~1g/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	
3) 独国	ガイドラインの有無が不明
4) 仏国	ガイドラインの有無が不明
5) 加国	
ガイドライン名	Canadian Tuberculosis Standards 6th edition
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	・ MAC 感染症 ・ <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)	(MAC 感染症) CAM 又は AZM+EB+RFP 又は RBT に SM 又は AMK を併用することが推奨されているが、SM の具体的な用法・用量については記載されていない。 ( <i>M. kansasii</i> 感染症) RFP+EB+INH+CAM 又は AZM にアミノグリコシド系薬の併用が推奨されているが、具体的な薬剤名及び用法・用量は記載されていない。
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	
6) 豪州	
ガイドライン名	CDC: Guidelines for the control of nontuberculous mycobacteria in the northern territory. October 2002
効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	・ 肺 MAC 症
用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	CAM 又は AZM+EB+RFP 又は RBT に初期の 2~3 ヶ月間に SM を併用することが推奨されている。SM の用法・用量に関しては、年齢、体重により詳細に設定されている。
ガイドラインの根拠論文	・ O'Brien DP, Currie BJ, Krause VI. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia : A case series and review of the literature. Clin Infect Dis 2000 ; 31 : 958 - 968. <sup>9)</sup>
備考	

#### 4. 要望内容について企業側で実施した海外臨床試験成績について

要望内容に関して企業により実施された海外臨床試験はない。

#### 5. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

##### (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況

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、5報の文献が得られた。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 1 件、副作用発現率に関する論文（海外論文）1 件を抽出した。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。なお、残り 2 報は二重盲検比較試験ではなかったため、5.(1).3 項に記載し、もう 1 報は総説であったため、記載しなかった。

[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：2013 年 7 月 1 日)  
 検索結果：5 件

<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 infusion 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 10mg/kg/day+EB 15mg/kg/day+CAM 15mg/kg/day+SM 15mg/kg/3times/week 73 例

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

SM 及び placebo は最初の 3 ヶ月のみ筋肉内投与し、以後はその他 3 剤併用で治療継続した。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。

表 5.1 A 群及び B 群による治療終了時の肺 MAC 症の喀痰陰性化率

	A 群 (n=73)	B 群 (n=73)
細菌学的効果		
<i>M.avium</i> (n=74)	71.1%	47.2%
<i>M.intracellulare</i> (n=72)	71.4%	51.4%
基礎呼吸器疾患あり (n=56)	59.3%	41.4%
基礎呼吸器疾患なし (n=90)	78.3%	56.8%
造影所見 (病変部の拡がり)		
片側肺野の 1/3 以内	83.9%	63.6%
片側肺野以内	67.6%	49.9%
両側肺野	37.5%	12.5%
計	71.2%	50.7%

\*P<0.05、\*\*P<0.01



表 5.2 副作用及び臨床検査値異常変動

	A 群 (n=73)	B 群 (n=73)
副作用発現例	18 例 (24.7%)	15 例 (20.5%)
内容		
肝機能障害	4	肝機能障害 5
めまい	3	消化器症状 4
消化器症状	3	視覚症状 3
視覚症状	2	発疹 2
発疹	2	発熱 1
発熱	2	
発疹+消化器症状	1	
発熱+肝機能障害	1	

<海外における臨床試験等>

1) Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial disease. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1538 – 1544.<sup>10)</sup>

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：15mg/kg/day

B 群：25mg/kg/3times/week

SM、カナマイシン (KM) 又は AMK を上記の用法・用量で静脈内投与した場合の副作用発現率を比較した。その結果、いずれの薬剤及び用法・用量で副作用発現率に差がないことを確認した。

表 5.3 薬剤の投与頻度および投与量別の有害事象数

薬剤	SM		KM		AMK	
	1 日 (n=16)	3 回/週 (n=16)	1 日 (n=16)	3 回/週 (n=17)	1 日 (n=11)	3 回/週 (n=11)
用量：mg						
中央値	800	1225	1075	1600	800	1300
投与量幅	500～1150	800～1900	550～1200	1200～2600	600～1400	1100～1900
有害事象						
聴神経障害	3	3	7	7	7	5
前庭機能障害	1	2	2	2	1	0
腎臓毒性	2	4	0	3	3	1

## 2.薬物動態

下記の条件で検索した結果、37 報の文献が得られた。その中で、結核患者での薬物動態を検討している文献 4 報を記載する。

[PubMed 検索式]

streptomycin and pharmacokinetics and clinical AND (Humans[Mesh])

(検索日：2013 年 5 月 17 日)

検索結果：27 件

[iyakusearch 検索式]

Streptomycin\* (pharmacokinetics+薬物動態) [対象 : ヒト]  
 (検索日 : 2013 年 5 月 17 日)  
 検索結果 : 10 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.<sup>11)</sup>

11 名の結核患者 (中央値 : 年齢 42 歳、体重 60kg、クレアチニン・クリアランス 129mL/min) に SM を反復筋肉内注射 [週 5 回または週 2 回、投与量 : 中央値 1000mg (範囲 : 1000~1500mg)] し、127 ポイントの血清中濃度を測定した。さらに、19 名の結核患者 (中央値 : 年齢 49 歳、体重 62kg、クレアチニン・クリアランス 67mL/min) に SM を反復静脈内持続投与 (投与時間 : 30 分) [週 5 回または週 3 回、投与量 : 中央値 800mg (範囲 : 500~1800mg)] し、83 ポイントの血清中濃度を測定した。投与量を体重で補正したうえで、1-コンパートメントモデルを用いて、これらの血清中濃度の母集団薬物動態解析を行い、以下の母集団薬物動態パラメータを求めた (表 5.4)。

表 5.4 結核患者における SM 筋肉内注射または静脈内注射時の母集団薬物動態パラメータ (薬物動態モデル : 1-コンパートメントモデル)

パラメータ	筋肉内注射	静脈内持続投与
Ka (hr <sup>-1</sup> )	1.04 (0.74 - 2.29)	—
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.26 (0.07 - 0.30)	0.16 (0.048 - 0.34)
Half-life (Ka ; hr)	0.67 (0.30 - 0.94)	—
Half-life (Kel ; hr)	2.67 (2.31 - 10.3)	4.30 (2.03 - 14.3)
Vd/F (L/kg)	0.30 (0.20 - 0.34)	0.34 (0.19 - 0.52)
CL/F (L/hr/kg)	0.07 (0.02 - 0.09)	0.047 (0.019 - 0.11)

中央値 (範囲)

これらのパラメータの中央値を用い、SM (投与量は中央値) を週 5 回または週 2 回筋肉内注射、及び、週 5 回または週 3 回静脈内持続投与 (投与時間 : 30 分) にて投与したときの PK/PD パラメータを算出 (表 5.5) すると同時に、血清中濃度推移をシミュレーションした。その際、MIC は感受性及び中等度耐性結核菌に対する感受性分布 (それぞれ 1~2µg/mL 及び 8~12µg/mL) を考慮して 1 及び 10µg/mL を仮定した。

表 5.5 結核患者に SM を各種投与条件にて投与したときの PK/PD パラメータのシミュレーション値 (薬物動態モデル : 1-コンパートメントモデル)

投与経路	筋肉内注射		静脈内持続投与	
	週 5 回	週 2 回	週 5 回	週 3 回
投与頻度				
投与量 (中央値) (mg)	981	1313	741	1128
AUC (µg·hr/mL)	225	301	183	279
Tmax (hr)	1.76	1.76	0.50	0.50
First dose				
C <sub>max</sub> (µg/mL)	36.97	49.49	36.58	55.68
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	0.15	0.20	0.26	0.40
Second dose				
C <sub>max</sub> (µg/mL)	37.05	49.49	36.82	55.68
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	0.15	0.20	0.26	0.39
Third dose				
C <sub>max</sub> (µg/mL)	37.08	—	36.81	55.68
C <sub>trough</sub> (µg/mL)	0.15	—	0.27	0.39
MIC = 1µg/mL				
C <sub>max</sub> /MIC	37.1	49.5	36.8	55.7

AUC/MIC	225	301	183	279
AUC>MIC <sup>a</sup> (μg・hr/mL)	1135	942	682	732
T>MIC <sup>a</sup> (hr)	83.0	35.7	88.5	43.6
MIC = 10μg/mL				
C <sub>max</sub> /MIC	3.71	4.95	3.68	5.57
AUC/MIC	22.5	30.1	18.3	27.9
AUC>MIC <sup>a</sup> (μg・hr/mL)	312	277	185	305
T>MIC <sup>a</sup> (hr)	38.3	17.5	32.5	25.4

a AUC>MIC 及び T>MIC は、1 週間投与時の値で算出した。

2) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. Clin Pharmacokinet 1984 ; 9(6) : 511 - 544.<sup>12)</sup>

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り、その中に SM の吸収・分布・代謝・排泄の概要、及び、特殊集団における薬物動態に関して記載されている (表 5.6)。

表 5.6 SM の薬物動態の概要

項目	概要
吸収	1000mg を筋肉内注射したときの T <sub>max</sub> は 1hr、C <sub>max</sub> は 25~50μg/mL である。静脈内投与、筋肉内注射及び腹腔内投与後 2 時間の血清中濃度は同程度である。
分布	SM の分布容積は 76.4~115.5L である。投与された SM のほとんどは、血漿中及び細胞外液に分布し、赤血球にはほとんど分布しない。また、胆汁、腎臓、肺、心筋には分布するが、脳、脳脊髄液 (CSF) 及び肝臓には微量しか分布しない。ただし、髄膜炎の場合には CSF 中に高濃度が認められる。正常時の血清蛋白結合率は 35~57.3% であるが、クワシオルコル患者の血清蛋白結合率は 19% である。結合蛋白の 50% のみがアルブミンであり、その他はグロブリンである。
代謝	非経口的に投与された SM の約 50~60% は 24hr 以内に未変化体として尿中に排泄されるが、約 10~30% は排泄では説明できない。(しかし、SM の代謝物は、いまだ同定されていない。)
排泄	SM を筋肉内注射したときの消失半減期は 2~3hr であり、腎クリアランスは 30~70mL/min である。非経口的に投与された SM のうち少量は胆汁中に排泄される。
腎障害者における薬物動態	BUN が 100~150mg/100mL となったとき、SM の消失半減期は 100hr に延長する。また、腎障害時には、耳毒性の頻度が顕著に増加する。
小児における薬物動態	新生児の消失半減期は 3~4hr、生後 1~3 日の未成熟な乳児では 4.0~9.1hr である。78 人の敗血症が疑われる新生児に、7.5mg の SM を 12hr 間隔で反復筋肉内注射したところ、C <sub>max</sub> が 30μg/mL を超えることはまれで、通常は 25μg/mL 未満であった。そして、半数の新生児において、投与後 12hr の血漿中濃度は 5μg/mL 未満であった。

3) 川津泰仁, 相良眞一, 三浦雅恵 他. 蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) による肺結核患者の Streptomycin (SM) および Kanamycin (KM) 血清中, 尿中濃度測定. 基礎と臨床 1985 ; 19 (7) : 401 - 412.<sup>13)</sup>

40 名の日本人の肺結核患者 (男性 26 名、女性 14 名、平均値 : 年齢 42.88 歳、体重 52.35kg、クレアチニン・クリアランス 95mL/min) に SM を反復筋肉内注射 (毎日または週 2 回、投与量 : 平均値 15.57mg/kg (範囲 : 10.0~24.39mg/kg) ) し、投与 0.5、1、3、6 時間後に採血を行い、血清中濃度を測定した。得られた血清中濃度を、1-コンパートメントモデルを用いて、標準的な薬物動態解析法により解析した (表 5.7) 。

表 5.7 日本人の肺結核患者における SM の薬物動態パラメータ

パラメータ	解析結果
Ka (hr <sup>-1</sup> )	3.11 ± 3.82
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.27 ± 0.06
Vd/F (L/kg)	0.30 ± 0.06
CL/F (L/hr/kg)	0.08 ± 0.02

平均値±標準偏差

- 4) 岩井章洋, 上野裕和, 松川智洋 他. ストレプトマイシンの血中濃度測定とファーマコキネティクスー有効治療と副作用軽減のために-. 病院薬学 1986;12 (6) : 393 - 400.<sup>14)</sup>

29名の日本人の肺結核患者 (男性 14名、女性 15名、平均値 : 年齢 48.1歳、体重 51.3kg、クレアチニン・クリアランス 67.75mL/min) に 1g の SM を筋肉内注射し、投与直前、投与 0.083、1、2、4 時間後または投与直前、投与 0.5、1、3、6 時間後に採血を行い、血清中濃度を測定した。得られた血清中濃度を、1-コンパートメントモデルを用いて、標準的な薬物動態解析法により解析した (表 5.8)。

表 5.8 日本人の肺結核患者における SM の薬物動態パラメータ

パラメータ	解析結果
Ka (hr <sup>-1</sup> )	2.92 ± 1.82
Kel (hr <sup>-1</sup> )	0.27 ± 0.08
Half-life (Kel ; hr)	2.81 ± 1.04
Vd/F (L/kg)	0.32 ± 0.07
CL/F (L/hr/kg)	0.08 ± 0.02
T <sub>max</sub> (hr)	1.14 ± 0.33
C <sub>max</sub> (µg/mL)	48.7 ± 11.8

平均値±標準偏差

上記の 1), 3), 4)より、外国人と日本人で、Vd/F 及び CL/F はほぼ同様であることが認められた。

### 3. 臨床研究論文

無作為化比較試験の論文がほとんど検索できなかったことから、PubMed を用いて下記の検索式で、臨床試験 (無作為化比較試験ではない) 又は臨床研究に関する論文を検索し、情報として重要と思われる論文を抜粋し、論文内容の概要を記載した。

また、5.(1).1 項で二重盲検比較試験でなかったため、記載しなかった 2 報の臨床論文について、臨床研究論文として 7)、8)に論文内容の概要を記載した。

[検索式]

("mycobacterium avium complex") AND ("mycobacterium avium" OR "mycobacterium intracellulare" OR "mycobacterium kansasii") AND "streptomycin" AND (Humans[Mesh]AND jsubsetaim[text])

(検索日 : 2013 年 5 月 17 日)

検索結果 : 9 件

- 1) Griffith DE, Brown BA, Girard WM et al. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. Clin Infect Dis. 2001 ; 32: 1547 – 1553.<sup>15)</sup>

肺 MAC 症に対する AZM を含む多剤併用試験を、プロスペクティブ、非比較、オープンで単独施設にて実施し、3 種類の治療法が 92 人の患者で評価された。AZM は、A : 毎日の経口併用薬とともに 300~600mg/日、B : 毎日の経口併用薬とともに 600mg 週 3 回、C : 週 3 回の経口併用薬とともに 600mg 週 3 回投与された。全ての治療法に併用薬として RBT (または

RFP) と EB を投与し、初回の治療は SM を併用した。治療の成功は、治療期間中 12 ヶ月間、喀痰陰性と定義した。治療の失敗は、少なくとも 6 ヶ月の治療後、喀痰培養陽性と定義した。治療法 A では 59% (17/29)、治療法 B では 55% (11/20)、治療法 C では 65% (28/43) が試験終了時において治療成功となった。3 種類の治療法の結果に統計的な差はなかった。

2) Griffith DE, Brown BA, Murphy DA, et al. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis.* 1998 ; 178(1): 121 - 126.<sup>16)</sup>

HIV 非感染の肺 MAC 症患者に対して下記の 2 通りの抗菌薬併用治療を実施し、喀痰からの菌の消失を検討した。

Regimen A : AZM (600mg) 週 3 回 (TIW) +EB (15mg/kg/day) daily+RBT (300mg/day) daily+SM initial twice weekly 19 例

Regimen B : AZM (600mg) 週 3 回 (TIW) +EB (15mg/kg/day) TIW+RBT (300mg/day) TIW+SM initial twice weekly 39 例

6 ヶ月間の治療で、regimen A 群では 74% (14/19) で喀痰中の菌が陰性化を認め、regimen B 群では 62% (24/39) で喀痰中の菌の陰性化を認めた。

3) Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, et al. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex : the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153(1) : 1766 - 1772.<sup>17)</sup>

*Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI) 肺疾患に罹患した 50 人 (HIV 非感染) について、CAM による治療結果が評価された。治療前の分離株は CAM に感性であった。患者は CAM を 500mg 1 日 2 回、EB、RFP または RBT、初期治療では SM が投与され、喀痰培養の結果が陰性となるまで 1 年間投与された。対象となった 39 人のうち、36 人 (92%) で喀痰が消失し、32 人 (82%) は現在まで喀痰培養陰性の状態を継続している。また、6 人 (15%) からの分離株が CAM 耐性化した。治療期間中平均 12 ヶ月間、培養結果が陰性であった患者 23 人について、その後治療を受けずに平均 19.1 ヶ月間、培養結果が陰性であった。過去の治療法と直接比較してはいないが、この治療法の成功例は CAM を含まない過去の治療法より優れていることを強く示唆している。

4) Tsukamura M, Ichiyama S. Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest* 1988 ; 93 (4) : 821 - 823.<sup>18)</sup>

肺 MAC 症患者 123 名を対象に、種々の併用治療の有効率 (喀痰中の菌の消失率) を比較した。その結果、RFP+INH+SM 又は RFP+INH+エンビオマイシン (EVM) の 3 剤併用治療の有効率は、64.5% (20/31) 又は 100% (6/6) であり、SM+INH+p-aminosalicylate の 3 剤併用の有効率 25% (3/12)、INH 単独治療又は INH+p-aminosalicylate の 2 剤併用の有効率 12.5% (1/8) と比較して高かった。RFP+INH に SM 又は EVM の追加併用は肺 MAC 症に対して、確実に有効性を示すレジメであることが明らかになった。

5) Tsukamura M, Ichiyama S, Miyachi T. Superiority of enviomycin or streptomycin over ethambutol in initial treatment of lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest* 1989 ; 95(5) : 1056 - 1058.<sup>19)</sup>

肺 MAC 症患者 83 名を対象に、RFP+INH の 2 剤併用の 3 剤目の併用抗菌薬として EVM、SM 又は EB を使用して有効性 (喀痰中の菌の消失率) を検討した。その結果、EVM 又は SM の追加併用群の有効率は 93% (13/14) 又は 74% (20/27) であり、EB の追加併用群の有効率 50% (15/30) と比較して高かった。

6) Ahn CH, Ahn SS, Anderson RA, et al. A Four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 134(3) : 438 - 441.<sup>20)</sup>

肺 MAC 症（空洞病変）患者 46 名を対象として、INH（300mg）+RFP（600～900mg）+EB（15mg/kg）daily+SM（1g、2 回/週）の 4 剤併用治療を実施した。その結果、91.3%（42/46）の有効率（喀痰からの菌の消失）が得られた。無効であった 4 例に関しては、いずれも胃切除術が行われていた。胃切除術は、肺 MAC 症の初期治療と再発のリスク因子となる可能性が示唆された。

7) Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375(9715): 664-672.<sup>21)</sup>

*M. ulcerans* による局所（膿瘍）感染症に対して、下記の抗菌薬治療群での有効性を比較した論文である。

（抗菌薬治療群）

① SM（15 mg/kg/日：筋注）+RFP（10 mg/kg/日：経口）、8 週間投与（n=76）

② SM（15 mg/kg/日：筋注）+RFP（10 mg/kg/日：経口）、4 週間投与+CAM（7.5 mg/kg/日：経口）+RFP（10 mg/kg/日：経口）、4 週間投与（n=75）

いずれも 8 週間治療後の 1 年間で再発しなかった又は外科的処置なしで膿瘍が治癒した率を有効率として比較した。その結果、抗菌薬治療開始 1 年後の治癒率は、①群及び②群で、それぞれ 96% 及び 91% であり、いずれの抗菌薬治療群においても、高い有効率を示し、両群間で差はなかった。

8) Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Buruli ulcer in humans. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(8): 3182-3186.<sup>22)</sup>

ヒトにおける Buruli 潰瘍の早期病変中の *M. ulcerans* の増殖に及ぼす RFP と SM の併用治療の効果を検討した論文である。RFP（10 mg/kg/日：経口）+SM（15 mg/kg/日：筋注）を本感染症に対して、2、4、8 及び 12 週間投与した結果、4 週間以上の併用治療（RFP+SM）で、Buruli 潰瘍病変中の *M. ulcerans* の増殖を阻害し、病変表面積が縮小した。4、8 及び 12 週間の併用治療による病変表面積の縮小率は、それぞれ 52%、31% 及び 41% であった。Buruli 潰瘍の早期病変に対する RFP+SM の併用治療は、本感染症に対して有効であり、外科的治療に代わり得る治療法となる。

#### 4. 症例報告

臨床試験又は臨床研究に関する論文ではないが、臨床現場での SM の非結核性抗酸菌症に対する使用例を情報提供する意味で、下記の検索式を用いて、症例報告に関する論文が重複を除いて 93 件検索され、その中で適切と判断（SM の投与量が記載してあるもの等）した 17 件を選択し、経過を含めて一覧表にした。

[PubMed 検索式]

((("mycobacterium avium complex") AND ("mycobacterium avium" OR "mycobacterium intracellulare" OR "mycobacterium kansasii")) AND "streptomycin" AND (Case Reports[ptyp] AND Humans[Mesh]))

(検索日：2013 年 5 月 17 日)

検索結果：12 件

[iyakusearch 検索式]

((非定型抗酸菌症+(全身播種型非定型抗酸菌症+肺非結核性抗酸菌症+非結核性抗酸菌症+非定型抗酸菌性リンパ節炎+非定型抗酸菌症+皮膚非定型抗酸菌症))+((mycobacterium avium) + (mycobacterium intracellulare)+(mycobacterium kansasii))\*((ストレプトマイシン+streptomycin)+(硫酸ストレプトマイシン+streptomycin sulfate))\*(症例報告)

(検索日 : 2013 年 5 月 17 日)

検索結果 : 88 件

表 5.9 症例報告一覧表

	性別 (年齢)	使用薬剤	経過 (概略)	論文
1. 肺 MAC 症	男性 (55 歳)	RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +CAM (800mg/日) +SM (0.75g/週 3 回 : 初期 3 ヶ月間 のみ)	胸部 X 線検査にて空洞病変を認め、精査にて肺 MAC 症と診断 (原発性肺腺癌を合併)。肺 MAC 症に対し、左記併用治療を開始した結果、2 週間後に排菌量の低下を認めた。	日本呼吸器 学会雑誌 2011 : 49(11) ; 855 - 60. <sup>23)</sup>
2. 肺 <i>M.intracellulare</i> 症	女性 (78 歳)	CAM (600mg/日) +RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) ↓ 上記 3 薬剤+SM (750mg) ↓ 上記 3 薬剤併用治 療	喀痰検査により肺 <i>M. intracellulare</i> 症と診断され、最初に左記の 3 薬剤併用治療を行った。 <i>M. intracellulare</i> PCR が陽性であり、SM を追加併用を 2 ヶ月間続け、その後、初期の 3 薬剤併用治療とし、外来通院とした。化学療法開始後 1 年 6 ヶ月を経過した時点で、特に再発は見られていない。	感染症学雑 誌 2011 : 85(5) ; 527 - 31. <sup>24)</sup>
3. 肺 MAC 症	男性 (61 歳)	アンピシリン/ス ルバクタム (点滴、 10 日間) +RFP +ガチフロキサシ ン +AZM +SM	当初、RFP+EB+CAM+スパルフロキサシンを 2 年間投与したが、CAM 高度耐性となり、排菌が持続した。その後、左記併用治療を行った結果、排菌は陰性化し、症状も消失した。以後 3 年間経過しても、排菌陰性化が続いている。	日本呼吸器 学会雑誌 2010 : 48(11) ; 797 - 802. <sup>25)</sup>
4. 非局在性 <i>M.avium</i> 肺感染 症	男児 (17 歳)	EB (750mg/日) +RFP (450mg/日) +CAM (600mg/日) +SM (500mg 1 日 おき)	本症例に対して、左記併用治療を行い、6 ヶ月後の退院時において、患者の症状は改善し、喀痰培養でも抗酸菌は陰性となった。本症例は、肺葉切除術および化学療法の併用が効果を示したと考えられた。	Internal Medicine 2010 : 49(12) ; 1233 - 6. <sup>26)</sup>
5. MAC による 胸膜炎	女性 (68 歳)	EB (500mg/日) +RFP (300mg/日) +CAM (600mg/日) +SM (0.75g /日、 週 3 回)	本症例に対して、左記併用治療を行い、約 1 ヶ月後に退院した。SM は 2 ヶ月間の投与で終了し、EB、RFP、CAM は継続投与した。	日本呼吸器 学会雑誌 2010 : 48(2) ; 151 - 6. <sup>27)</sup>
6. 原発性皮膚 <i>M.intracellulare</i> 感染症	男性 (60 歳)	CAM (800mg/日) +RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +SM (0.5g /回、週 3 回)	左記加療開始から 1 週後、紅斑と皮下硬結が縮小傾向示した。3 週後に SM の筋注を終了。10 週後、皮下硬結が消退し紅斑も退色した。6 ヶ月後には結節も消退し、CRP は 0.71mg/dL に低下した。本症例は左記 4 剤併用の加療が有効だった。	皮膚臨床 2010 : 52(2) ; 175 - 8. <sup>28)</sup>
7. <i>M.avium</i> によ る胸膜炎	女性 (73 歳)	RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +CAM (800mg/日) +SM (900mg、週 2 回)	胸膜生検標本から <i>M. avium</i> が同定され、 <i>M. avium</i> 感染による胸膜炎とした。本症例に対して左記の併用治療を行った結果、臨床症状が徐々に改善。3 ヶ月目には無症状となり退院。CRP 上昇と赤沈亢進	Internal Medicine 2008 : 47(19) : 1727 - 31. <sup>29)</sup>

			は次第に改善した。	
8. DPB を背景とした非結核性抗酸菌感染症	女性 (16 歳)	RFP (450mg/日) +CAM (60mg/日) +SM 筋注 (750mg/日) +シプロフロキサシン (CPFX) (600mg/日)	左記加療前に右中葉切除術を先行。加療後、喀痰量は減少し、喀痰ガブキーも陰性化、胸部 CT も著明な改善をみた。手術および化学療法開始 3 ヶ月で抗酸菌培養は陰性化した。	Therapeutic Research 2008 : 29(7) ; 1136 - 7. <sup>30)</sup>
9. <i>M. avium</i> 症	女性 (80 歳)	RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +CAM (600mg/日) +SM (2.25g/週)	入院 4 日目より左記併用治療を開始。治療開始後 14 日目に喀痰の塗抹検査は陰性化。治療薬による副作用は 1 ヶ月後も発現せず退院した。転帰は改善と判断された。	日本呼吸器学会雑誌 2008 : 46(3) ; 195 - 201. <sup>31)</sup>
10. 肺癌術後に発症した <i>M. avium-intracellulare</i> complex 症	女性 (61 歳)	RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +CAM (600mg/日) +SM (1g/日筋注、週 3 回、2 ヶ月間)	左記化学療法開始 1.5 ヶ月目に胸部 X 線および HRCT 上病巣の著明縮小が認められ、化学療法の効果が認められた。	胸部外科 2007 : 60(9) ; 861 - 4. <sup>32)</sup>
11. <i>M. intracellulare</i> による急性肺炎及び膿胸	男性 (56 歳)	CAM (1000mg/日) +RFP (600mg/日) +EB (1200mg/日) +SM (1g 筋注、週 3 回)	本症例に対して左記併用治療により臨床徴候は次第に改善し、退院となった。4 剤投与による治療開始後 9 ヶ月が経過するが、経過は良好である。	Internal Medicine 2006 : 45(17) ; 1007 - 10. <sup>33)</sup>
12. <i>M. intracellulare</i> による慢性膿胸	男性 (83 歳)	RFP (450mg/日) +EB (750mg/日) +CAM (400mg/日) +SM (0.75g/日、週 3 回)	患者本人は高齢であり手術を希望しなかったため、左記化学療法による治療を開始した。治療の継続により、胸部 X 線写真上の感染巣は改善を認めたが、衰弱の為か死亡した。	結核 2006 : 81(6) ; 425 - 8. <sup>34)</sup>
13. <i>M. avium</i> による膿胸	女性 (74 歳)	RFP (450mg) +EB (750mg) +INH (300mg) ↓ RFP (450mg) +EB (750mg) +SM (0.5g) +CAM (400mg)	<i>M. avium</i> による膿胸の診断後、左記の併用治療に変更し、4 剤での治療を継続した。胸水の塗抹菌数および培養コロニー数は減少、胸水の白血球数の減少を認めた。治療開始 4 ヶ月と 8 ヶ月後の胸部単純 CT を比較すると、浸潤影の改善を認めた。本症例は、内科的治療のみで胸水中の菌数減少、胸水所見の改善、左肺浸潤影の消失を認めた症例である。	日本呼吸器学会雑誌 2006 : 44(2) ; 117 - 21. <sup>35)</sup>
14. <i>M. intracellulare</i> 肺感染症	女性 (63 歳)	INH (400mg 連日) +RFP (450mg 連日) +SM (0.75g、週 3 回) ↓ RFP (450mg 連日) +EB (1g 連日) +CAM (800mg 隔日) +SM (0.75g、週 3 回)	胸腔鏡下肺切除術 (VATS) の組織所見および画像所見から肺結核腫を疑い左記の 3 剤で治療を開始した。原因菌の検討で最終的に <i>M. intracellulare</i> と同定され、 <i>M. intracellulare</i> 肺感染症と判断された。判断後、左記の 4 剤併用治療に変更し、外来経過観察中である。	日本呼吸器学会雑誌 2004 : 42(9) ; 831 - 6. <sup>36)</sup>
15. 肺葉内肺分画症に続発した肺非結核性抗酸菌症	症例 1 女性 (28 歳) 症例 2	(症例 1) CAM (400mg/日) +EB (750mg/日) +RFP (450mg/日) +SM (1000mg/日、	(症例 1) 気管支洗浄液から <i>M. avium</i> が検出されたため、左記併用治療を 1 年間 (SM は 2 ヶ月) 行い、画像所見の著明な改善を得て、右下葉切除	日本呼吸器学会雑誌 2004 : 42(3) ; 277 - 83. <sup>37)</sup>



	女性 (25 歳)	週 2 回筋注)  (症例 2) CAM (600mg/日) +EB (750mg/日) +RFP (450mg/日) +SM (750mg/日、 週 3 回筋注)	術を施行した。術後化学療法は行わずに経過観察しているが、陰影の再発は認められない。  (症例 2) 気管支鏡検査にて <i>M. avium</i> が検出され、類上皮細胞肉芽腫を認めたため、左記併用治療を 4 ヶ月間行なった (SM は 2 ヶ月)。右下葉切除術を施行した。4 ヶ月間の化学療法で陰影は著明に改善し、右下葉切除術を施行。術後、CAM+EB+RFP3 剤併用治療を 3 ヶ月継続し、経過観察しているが、再発は認められていない。	
16. 肺 MAC 症	女性 (41 歳)	SM (1.5g/週) +RFP (450mg/日) +EB (625mg/日) +CAM (600mg/日) +CPFX (600mg/日)	X 線検査で肺右上葉に陰影、慢性の発熱、CT 検査で空洞が認められ、喀痰から MAC が認められた。MAC 感染症に対して、左記併用治療を行ったが、発熱は増悪した。薬剤誘導性の発熱を除外するため、投薬を中止したが、発熱は継続。種々検査により、全身性エリテマトーデス (SLE) と診断された。本症例は、SLE に MAC を合併した症例である。	J Infect Chemother 2004 : 10(1) ; 49 - 52. <sup>38)</sup>
17. 肺 <i>M. avium</i> 症	女性 (45 歳)	RFP+EB+SM +CAM	喀痰抗酸菌 PCR 検査で <i>M. avium</i> が陽性となったことから、肺非結核性抗酸菌症と診断し、左記の 4 剤による併用治療を開始した。抗結核薬による副作用は 1 ヶ月以上経過しても出現しなかったため、退院し、外来で経過観察。治療開始後、7 ヶ月経過した時点で右下肺野の陰影は縮小し、喀痰抗酸菌検査では塗抹、培養検査ともに陰性が持続している。	結核 2003 : 78(7) ; 487 - 90. <sup>39)</sup>

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

Peer-reviewed journal の総説として、Kasperbauer ら<sup>40)</sup>、Glassroth ら<sup>41)</sup>の報告があり、以下に論文の概要を記載した。

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.<sup>40)</sup>

(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、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 (15mg/kg, IV/IM) を投与することを推奨している。

表 5.10 肺 MAC 症の治療法

結節性/気管支拡張症	空洞性病変	進行性/既治療
CAM 1000mg 3 回/週 または	CAM 500*~1000mg/日 または	CAM 500*~1000mg/日 または

AZM 500~600mg 3回/週	AZM 250~300mg/日	AZM 250~300mg/日
EB 25mg/kg 3回/週	EB 15mg/kg/日	EB 15mg/kg/日
RFP 600mg 3回/週	RFP 450*~600mg/日	RFP 450*~600 mg/日 または RBT 150*~300mg/日
アミノグリコシド なし	<u>SM 15mg/kg 静注または筋注**</u> または AMK 15mg/kg 静注または筋注	<u>SM 15mg/kg 静注または筋注**</u> または AMK 15mg/kg 静注または筋注

\* 低用量は体重 50 kg 未満

\*\* 結節性/気管支拡張症を伴った高齢者または長期投与（例：6ヶ月以上）が必要な患者については8~10mg/kg/日の2~3回/週投与を推奨している専門家がいる（Griffithら）

2) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. Chest. 2008; 133(1) : 243 - 251.<sup>41)</sup>

(*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、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。

表 5.11 通常の NTM 肺疾患の第一選択治療法

菌種	推奨された感受性試験	提案された治療
成長の遅い NTM		
<i>M.kansasii</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 新分離 (未治療) : RFP</li> <li>• RFP が耐性の場合 : マクロライド、ニューキノロン、INH、EB、RBT、AMK、スルファメトキサゾール</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RFP、EB、INH 1日1回 (週3回がおそらく効果的)</li> <li>• RFP が耐性の場合 : INH の高用量を考慮し EB+他 1~2 剤 (サルファ剤、AMK/<u>SM</u>、マクロライド、ニューキノロン) またはマクロライド/ニューキノロンをベースにした治療法</li> </ul>
<i>M.szulgai</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INH、RFP、EB、アミノグリコシド</li> <li>• 上記に併用/非併用 : ニューキノロンおよびマクロライド</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• INH、RFP、EB</li> <li>• 上記に併用/非併用 : 第4の薬剤としてピラジナミドがおそらく効果あり</li> </ul>
MAC	<ul style="list-style-type: none"> <li>• (特に再治療の場合) CAM</li> <li>• 上記に併用/非併用 : <u>アミノグリコシド</u>、RBT、EB</li> <li>• マクロライド耐性ならば可能な限りニューキノロン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• マクロライド、RFP、EB (広範囲/空洞性の疾患には <u>アミノグリコシド</u> を追加する) を特定の疾患については週3回</li> <li>• 広範囲の疾患または COPD が共存している場合 : 上記 1日1回を繰り返す</li> <li>• マクロライド耐性 : INH、RFP (可能なならば RBT)、EB、AMK/<u>SM</u></li> </ul>

(最初の3～6ヶ月)

<i>M.malmoense</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>EB、INH、RFP、マクロライド、(予後不明と相関がある)ニューキノロン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>INH、RFP、EB</li> <li>上記に併用/非併用：マクロライド(かつ/または)ニューキノロン</li> </ul>
<i>M.xenopi</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>マクロライド、RFP、EB、INH、(予後不明と相関がある)ニューキノロン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>INH、RFP</li> <li>上記に併用/非併用：(最初の3～6ヶ月) SM (ニューキノロンもおそらく効果あり)</li> </ul>
成長の早い NTM		
<i>M.abscessus</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>マクロライド、AMK、セフォキシチン、リネゾリド、イミペネム、クロファジミン、(効果無効と相関がある)チゲサイクリン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>明確な治療法はない</li> <li>マクロライド+1～2剤を限定された病変部の切除前にまたは症状をコントロールするために数ヶ月間限定して使用</li> <li>マクロライド耐性の場合：AMK+セフォキシチン(イミペネム)</li> </ul>
<i>M.chelonae</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>トブラマイシン、AMK、マクロライド、ニューキノロン、リネゾリド、イミペネム、クロファジミン、ドキシサイクリン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CAM+1 剤または 1 剤以上の <i>in vitro</i> で感受性のある薬剤を追加</li> </ul>
<i>M.fortuitum</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>マクロライド<sup>註</sup>、ニューキノロン、ドキシサイクリン、サルファ剤、AMK、イミペネム、セフォキシチン</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><i>in vitro</i> で感受性のある薬剤を 2 剤追加(注意：耐性を誘導しやすいマクロライドは注意して使用する)</li> </ul>

\*マクロライド：CAM/AZM ニューキノロン：モキシフロキサシン

注：おそらく誤り

表 5.12 NTM に通常使用される薬剤の用量

薬剤	用量/用法(頻度)	使用上の注意
アミノグリコシド		
SM	8～25mg/kg 週3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>低用量：長期投与で使用</li> <li>AMKの低用量：50歳以上に使用</li> <li>最大用量：500mg</li> <li>優れた薬剤はない</li> </ul>
AMK	8～25mg/kg 静注 週3回	
EB	15mg/kg/day 1回 25mg/kg 週3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>25mg/kg/day は耐性の <i>M.kansasii</i> に使用できる</li> </ul>
INH	300mg/day	<ul style="list-style-type: none"> <li>900mg/day+ピリドキシンは RFP 耐性 <i>M.kansasii</i> に使用できる(マクロライド+ニューキノロンについて推奨されている)</li> </ul>
マクロライド		
CAM	500～1000mg/day 1000mg 週3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>AZM は極めて少ない胃腸の有害事象により推奨されている</li> <li>CAMの低用量範囲：体重 50kg 未満または年齢 70 歳以上に使用</li> <li>AZMの低用量範囲：患者への優れた忍容性により推奨されている</li> </ul>
AZM	250～300mg/day 500～600mg 週3回	
リファマイシン		
RFP	450～600mg/day 600mg 週3回	<ul style="list-style-type: none"> <li>RFPの低用量範囲：体重 50kg 未満に使用</li> <li>RFPの優れた忍容性により推奨されている</li> </ul>

RBT	150～300mg/day 300mg 週3回
-----	----------------------------

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

1) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease (7<sup>th</sup> edition) <sup>42)</sup>  
(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、1g) である。

表 5.13 MAC による疾患の治療に用いられる薬剤

薬剤	通常1日用量*	通常の間断的に使用する用量	一般的な副作用
CAM	500mg 1日2回	1g 3回/週	胃腸障害、苦味、発疹、難聴、薬物相互作用
AZM	250mg 1日1回	500～600mg 3回/週	胃腸障害、難聴
EB	15mg/kg 1日1回	25mg/kg 3回/週	高用量：視神経炎、胃腸障害
RBT	300mg 1日1回	300mg 3回/週	胃腸障害、肝炎、好中球減少症、薬物相互作用
RFP	600mg 1日1回	600mg 3回/週	高用量：ブドウ膜炎、関節痛
AMK	毎日の使用は推奨されていない	15mg/kg 静注 3回/週	胃腸障害、肝炎、好中球減少症、薬物相互作用 前庭と聴覚の異常、腎臓毒性
<u>SM</u>	毎日の使用は推奨されていない	15mg/kg 筋注 (最大3回/週 1g)	前庭と聴覚の異常、腎臓毒性

\*：他に指針がない限り経口投与の用量

表 5.14 MAC 肺疾患の治療法

	結節性/気管支拡張症の初回治療	空洞性疾患の初回治療	進行性(重症)または前治療のある疾患
CAM	1000mg 3回/週または	CAM 500～1000mg/日または	CAM 500～1000mg/日または
AZM	500～600mg 3回/週	AZM 250～300mg/日	AZM 250～300mg/日
	+	+	+
EB	25mg/kg 3回/週	EB 15mg/kg/日	EB 15mg/kg/日
	+	+	+
RFP	600mg 3回/週	RFP 600mg/日 (併用/非併用) <u>SM</u> または AMK	RBT 300mg/日または RFP 600mg/日 +
			<u>SM</u> または AMK

2) Harrison's principles of internal medicine (17<sup>th</sup> edition) <sup>43)</sup>  
(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。

表 5.15 *M.avium* 複合体による主要および副次的な肺疾患の典型的特長

特徴	主要	副次的
年齢	50 歳を超える	30~70 歳 (平均 60 歳)
性別	女性 > 男性	男性 > 女性
基礎疾患	特がない 細胞性免疫のわずかな欠陥と仮定される	慢性閉塞性肺疾患 嚢胞性線維症 結核の既往 肺胞性蛋白症
放射線学的特長	典型的な結節性 (5mm 未満) / 中部病変を伴う気管支拡張症	時に繊維空洞化が認められる 若干例において浸透物または小結節を認める

表 5.16 *M.avium* 複合体による疾患の予防法および治療法

疾患名	用法用量	適応および期間
肺疾患 治療法	CAM (250~500mg 1 日 2 回 <sup>a)</sup> または AZM (250mg/日 <sup>b)</sup> +EB (15mg/kg 1 日 4 回 <sup>c)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国胸部学会 (ATS) / 米国感染症学会 (IDSA) 基準に合致する患者および治療指針において副次的な MAC 疾患を有する患者または主要な MAC 疾患を有する患者</li> <li>18 ヶ月または喀痰培養陰性後 12 ヶ月まで</li> </ul>
播種性疾患 治療法	CAM (500mg 経口 1 日 2 回) または AZM (500mg/日 <sup>b)</sup> +EB (15mg/kg 1 日 4 回 <sup>d)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>MAC の血液培養が陽性または MAC が通常無菌の場所から分離された場合</li> <li>第二の予防法を継続</li> <li>CD4+T 細胞数が 50 未満の場合</li> <li>抗レトロウイルス療法の期間が 3 ヶ月を超え、CD4+T 細胞数が 100/μL を超えた場合中止する</li> </ul>
予防法	AZM (1200mg 経口/週 <sup>b)</sup> または CAM (50mg 経口 1 日 2 回)	

a : 患者体重が 50kg 未満の場合 CAM250mg 1 日 2 回。

b : 妊婦に対しては CAM より AZM を使用する。

c : 1 日 2 剤併用療法よりむしろ、RFP を入れた断続的な 3 剤併用療法が、この著者ではなく現在の ATS/IDSA ガイドラインで推薦されている (Griffith ら、2007)。SM を含む 4 剤併用療法は重症例では必要かもしれない。

d : RBT (150~300mg/日) を入れることにより CAM 耐性の進捗を予防でき、適度な臨床的利益と関係しているかもしれないが、抗レトロウイルス療法との交互作用を引き起こすかもしれない。

### 3) Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections (6<sup>th</sup> edition) 2011<sup>44)</sup>

(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 (500~1000mg、週 2~3 回) 又は AMK (15mg/kg、週 2~3 回) の投与が推奨されている。

表 5.17 推奨される MAC 症の治療法 (抜粋)

病型	推奨療法
肺 MAC 症 結節性/気管支拡張症 (軽症～中等症) の初回治療 空洞性病変の初回治療  重症または前治療あり	CAM1000mg 週 3 回*または AZM500～600mg 経口週 3 回+EB2.5mg 経口週 3 回+RBT600mg 経口週 3 回 初めの 2 ヶ月間 : CAM1000mg/日*または AZM250～300mg 経口 1 日 1 回+EB15mg/kg 経口 1 日 1 回+RFP450～600mg 経口 1 日 1 回±アミノグリコシド ( <u>SM500～1000mg</u> または AMK15mg/kg 週 2～3 回) 初めの 2 ヶ月間または 2 ヶ月以上 : CAM1000mg/日*または AZM250～300mg 経口 1 日 1 回+EB15mg 経口 1 日 1 回+RFP450～600mg 経口 1 日 1 回または RBT150～300mg 経口 1 日 1 回+アミノグリコシド ( <u>SM500～1000mg</u> または AMK15mg/kg 週 2～3 回)

\* : CAM は通常製剤の 500mg 1 日 2 回の代わりに徐放製剤の 1000mg が投与されるかもしれない

4) Cecil medicine 23<sup>rd</sup> edition<sup>45)</sup>

(MAC 感染症)

基本治療法としては (CAM 又は AZM) +EB+ (RFP 又は RBT) の 3 剤併用治療であるが、MAC に対して、aminoglycosides、fluoroquinolones、clofazimine が活性があると記載されており、aminoglycosides (具体的な物質名の記載はない) が有効であり治療として推奨されている。

(肺 *M.kansasii* 症)

基本療法として INH (300mg/日) +RFP (600mg/日) +EB (15mg/kg/日) の 3 剤併用療法が推奨されている。さらに、*M.kansasii* に対して、CAM、fluoroquinolones、aminoglycosides (具体的な物質名の記載はない) が大変強い活性を示すと記載されており、これらの抗菌薬も 4 剤目の併用薬として本感染症に対する治療薬として推奨されている。

5) Red book 2009 (28<sup>th</sup> edition)<sup>46)</sup>

(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。

<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)<sup>2)</sup>

(肺 MAC 症)

肺 MAC 症化学療法原則は 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 : 300～600mg/日、分 1

EB : 500～750mg/日、分 1

CAM : 600～800mg/日、分 1 又は分 2 処方

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

(肺 *M.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、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

<海外におけるガイドライン等>

1) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement : Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 : 367 – 416.<sup>6)</sup>

(肺 MAC 症の治療)

肺 MAC 症の中でも、線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 (1000mg、又は 500mg 1 日 2 回) 又は AZM (250mg) +RFP (10mg/kg、最大 600mg) 又は RBT (150~300mg) +EB (15mg/kg) を連日投与し、さらに治療早期に週 3 回の 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。

表 5.18 疾患の状態と重症度により推奨される肺 MAC 症の治療

	結節性/気管支拡張症 <sup>*1</sup> の初期治療	EQ <sup>*2</sup>	空洞病変の初期治療	EQ <sup>*2</sup>	進行性 (重篤) 又は前治療あり	EQ <sup>*2</sup>
マクロライド系	CAM 1000mg 週 3 回又は AZM 500~600mg 週 3 回	B, II	CAM 500 <sup>*3</sup> ~1000mg/d 又は AZM 250~300mg/d	A, II	CAM 500 <sup>*3</sup> ~1000mg/d 又は AZM 250~300mg/d	B, II
EB	25 mg/kg 週 3 回		15 mg/kg/d		15 mg/kg/d	
リファマイシン系	RFP 600mg 週 3 回		RFP 450~600mg/d		RBT 150~300mg/d 又は RFP 450~600mg/d	
アミノ配糖体系静注	なし		SM 又は AMK <sup>*4</sup> はなし		SM 又は AMK <sup>*4</sup>	

\*1 重症あるいは前治療ありには推奨されない

\*2 EQ : Evidence Quality, 個々の薬剤ではなく、複数の薬剤の組合せ全体の重要度

A : 使用のための勧告を支持する十分な証拠、B : 使用のための勧告を支持する中等度のエビデンス、II : 少なくとも一つは、ランダム化されていない well-designed 臨床試験、コホート又は case-controlled 分析的研究 (複数の施設からが望ましい)、複数の時系列研究、あるいは制御されていない試験での劇的な結果から得られた証拠

\*3 体重 50kg 未満にはより低用量

\*4 推奨投与量はテキスト (文献 6 389 ページ) 参照

表 5.19 非結核菌性抗酸菌症の治療または予防に使用される薬剤の一般的な副作用と毒性 (抜粋)

薬剤	主な副作用/毒性	モニタリングの手順
EB	眼神経炎 (赤/緑色の識別低下、視力の低下)	主観的な視力低下ですぐに薬の服用を中止; 赤/緑色の識別と視力のための定期的症候性試験 (25mg/kg/d 投与の場合、毎月); 症候性患者に対する眼科評価
RFP, RBT	分泌液や尿の変色 (オレンジ色)、ソ	なし

	フトコンタクトレンズの着色 胃腸障害 (悪心、嘔吐) 過敏症 (発熱、発疹) 肝炎	臨床症状 臨床症状 臨床症状; 症状に基づき AST 又は ALT 測定
	経口避妊薬、ケトコナゾール、 quindine、プレドニゾン、経口血糖降 下剤 (スルホニルウレア)、ジギタリ ス、メサドン、ワルファリン、CAM、 及びプロテアーゼ阻害剤を含む多数 の薬剤の肝代謝の増加 “インフルエンザ様”症候群、血小板減 少、腎不全	臨床状態及び可能であれば適切な血 清レベルのモニタリング 臨床症状; 指標として血小板数、血清 クレアチニン
SM, AMK, TOB	前庭/聴覚毒性 (ふらつき、めまい、機 能障害、耳鳴り、難聴)	聴力の変化、歩行能力、ふらつきを含 む臨床症状; 高リスク患者又は聴覚/ 前庭症状を伴う患者における定期的 な聴力テスト; 定期的な AMK 血清レ ベル
AZM, CAM	胃腸障害 (悪心、嘔吐、下痢) 聴力低下 肝炎	臨床症状 臨床症状 定期的なアルカリホスファターゼ、最 初の 3 カ月間 AST と ALT
CAM のみ	RBT、いくつかのプロテアーゼ阻害剤 を含むいくつかの薬剤の肝代謝抑制	臨床状態及び可能であれば適切な血 清レベルのモニタリング

略語の定義 : ALT : alanine aminotransferase ; AST : aspartate aminotransferase ; WBC : white blood cell

(播種性 MAC 症、播種性 *M.kansasii* 症)

播種性 MAC 症の治療においては、CAM (または AZM) +EB±RBT の投与が推奨されている。しかし、マクロライド耐性菌持つ患者で、上記の治療が奏功しなかった場合、アミノグリコシドやキノロンを含めた治療を考慮すること。

また、播種性 *M.kansasii* 症については、肺感染症の治療と同様とするべきである。

2) The sanford guide to antimicrobial therapy (42<sup>nd</sup> edition) 2012.<sup>47)</sup>

(免疫正常患者における MAC 症)

空洞病変を伴う場合は、CAM 500~1000mg (体重が 50kg 未満の場合は低用量) 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) 又は既治療の場合は、CAM 500~1000mg (体重が 50kg 未満の場合は低用量) 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。

(*M. scrofulaceum* 感染症)

化学療法の実用はまれで、決まった処方はないが、CAM+クロファジミン±EB、INH、RFP、SM+サイクロセリン (CS) が使用される。

(*M. ulcerans* (Buruli 潰瘍) 感染症)

WHO は RFP+SM の 8 週間投与を推奨している。RFP+SM での治癒率は 47% だった。

WHO は RFP+CPFX を他の選択肢として推奨している。

最近の小規模研究では、RFP+SM 4 週間・その後 RFP+CAM 4 週間と、RFP+CAM 8 週間 (30 例中再発なし) は同等の有効性。

(*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。



表 5.20 *Mycobacterium* 感染症の治療 : その他の *Mycobacterium* 疾患 (非結核菌性抗酸菌) (抜粋)

起因菌/疾患付随する状況	考えられる処方	コメント	
<p><i>M.avium-intracellulare</i> complex (MAC, MAI, 又は Battey bacillus) Clin Chest Med 23 : 633, 2002 ; ATS/IDSA コンセンサス声明 : AJRCCM175 : 367, 2007 ; その他の参考文献 : CID 42 : 1756, 2006 TNF<math>\alpha</math> 阻害薬は、MAI 及び他の非結核性抗酸菌感染症のリスクを増大させる (EID 15 : 1556, 2009)</p>	<p>免疫正常患者 結節性/気管支拡張型</p>	<p>用量及び治療期間については AJRCCM 175 : 367, 2007 参照。空洞病変の患者、既治療中の患者、中等度重症の患者では間欠的治療 (週 3 回) は推奨されない。治療の微生物学的第一目標は、12 ヶ月喀痰陰性が続くこと。 “古典的”肺 MAC : 50~75 歳男性、喫煙者、COPD。ホットタブ使用と関連している可能性あり (Clin Chest Med 23 : 675, 2002)。 “新”肺 MAC : 30~70 歳女性、脊柱側彎症、僧帽弁逸脱、(気管支拡張症)、漏斗胸 (“Lady Windermere 症候群”) 及び高齢女性の線維結節性疾患 (EID 16 : 1576, 2010)。 インターフェロン<math>\gamma</math> 欠損と関連している可能性あり (AJM 113 : 756, 2002)。 免疫機能正常小児における頸顔面リンパ節炎 (局所病変) に対しては、外科的切除の有効性は化学療法と同等 (CID 44 : 1057, 2007)。 MFLX と GFLX は in vitro, in vivo で活性あり (AAC 51 : 4071, 2007)。</p>	
	<p>空洞病変</p>		<p>[CAM 1000mg 週 3 回又は AZM 500~600mg 週 3 回]+EB 25mg/kg 週 3 回+RFP 600mg 週 3 回</p>
	<p>進行性(重症) 又は既治療</p>		<p>[CAM 500~1000mg/日 (体重 &lt;50kg なら低用量) 又は AZM 250~300mg/日] +EB 15mg/kg/日+RFP 450~600mg/日<math>\pm</math>SM 又は AMK</p>
<p><i>M.scrofulaceum</i></p>	<p>外科的切除。化学療法の適応はまれ。決まった処方はないが、CAM+クロファジミン<math>\pm</math>EB。INH, RFP, SM+CS も使用される。</p>	<p>In vitro では INH, RFP, EB, PZA, AMK, CPFX に耐性 (CID 20 : 549, 1995)。 CAM, SM, EM に感受性がある。</p>	
<p><i>M.ulcerans</i> (Buruli 潰瘍)</p>	<p>WHO は RFP+SM 8 週を推奨している (LnID 6 : 288, 2006 ; Ln 367 : 1849, 2006 ; AAC 51 : 645, 2007)。 RFP+SM での治療率は 47% だった (AAC 51 : 4029, 2007)。 WHO は RFP+CPFX を他の選択肢として推奨している (CMN 31 : 119, 2009)。 最近の小規模研究では、RFP+SM 4 週・その後 (RFP+CAM) 4 週 (Ln 375 : 664, 2010) と (RFP+CAM) 8 週 (30 例中再発なし) (CID 52 : 94, 2011) は同等の有効性。</p>	<p>In vitro で RFP, SM, クロファジミン, CAM, CPFX, OFLX, AMK, MFLX, LZD に感受性 (AAC 42 : 2070, 1998 ; JAC 45 : 231, 2000 ; AAC 46 : 3193, 2002 ; AAC 50 : 1921, 2006)。 RFP 単独療法によりマウスでの耐性の変異が出現 (AAC 47 : 1228, 2003)。 マウスでは RFP+MFLX, RFP+CAM, MFLX+CAM は RFP+SM と同等 (AAC 51 : 3737, 2007)。</p>	
<p><i>M.xenopi</i></p>	<p>決まった処方なし (CID 24 :</p>	<p>In vitro : CAM に感受性</p>	

	<p>226 &amp; 233, 1997)。マクロライド+ (RFP 又は RBT) +EB±SM (AJRCCM 156 : S1, 1997) 又は RFP+INH±EB (Resp Med 97 : 439, 2003) を推奨する者もいるが、最近の研究ではほとんどの HIV 患者で治療が不必要であることが示唆されている (CID 37 : 1250, 2003)。</p>	<p>(AAC 36 : 2841, 1992)、RBT に感受性 (JAC 39 : 567, 1997)、多くの標準的な抗抗酸菌薬に感受性。マウスにおいて、CAM を含む治療は RFP/INH/EB 療法よりも有効 (AAC 45 : 3229, 2001)。FQs, LZD も in vitro では活性あり。</p>
--	---	---

注：すべての推奨用量は成人用（別途指示のない限り）で腎機能正常の場合

表 5.21 抗 Mycobacterium 薬の用量と副作用\*1（抜粋）

薬剤	通常用量	投与方法/ 米国における一次 薬剤耐性*2	副作用、毒性、注意	サーベイランス
EB	<p>25mg/kg/日・2ヶ月、その後 15mg/kg/日・24時間毎1用量として (蛋白結合 &lt;10%) [細胞外、細胞内細菌両者に静菌的作用]</p>	<p>耐性：0.3% (0～0.7%) 400mg 経口</p>	<p>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%）、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）。コメント：主に耐性を阻害するために使用される。<i>M.avium</i> の外膜を破壊し、他の薬剤活性を上昇させる。</p>	<p>&gt;15mg/kg/日の用量では視力、赤/緑色覚を毎月チェック。≥10%の低下は有意と考える。通常は薬剤中止で正常化。</p>
RFP	<p>10mg/kg/日から600mg/日 24時間毎を1用量とする (蛋白結合 60～90%) [全ての菌に殺菌的]</p>	<p>耐性：0.2% (0～0.3%) 300mg 経口 (静注剤が利用可能、Merrell-Dow)</p>	<p>INH/RFP は毒性のため～3%の患者で投与中止となる；消化管刺激、抗菌薬起因性大腸炎、薬剤による発熱（1%）、発疹を伴うことのある痒痒（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、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）は RFP 使用が不規則か又は無治療の期間後 24 時間毎の用量が再開された場合に生じる。無色尿、流涙、発汗、コンタクトレンズをオレンジー褐色に変色させる。薬剤誘発性紅斑性狼瘡（ループス） (Ln 349 : 1521, 1997)</p>	<p>治療前の肝機能検査、症状があれば繰り返す。多くの重要な薬物相互作用は表 22 (文献 47 219 ページ) を参照。</p>

SM	15mg/kg 筋注 24 時間毎 初期に 0.75～1g/ 日を 60～90 日、その後 1g を週に 2～3 回 (15mg/kg/日) を 1 回用量として 24 時間毎	耐性：3.9% (2.7～7.6%) 筋注 (又は静注)	副作用は全体としては 8%。聴器毒性：前庭機能障害 (回転性めまい)；覚覚異常；めまいと悪心 (週に 2～3 用量の患者では、すべて発現は減少)；耳鳴と高音領域の聴力障害 (1%)；腎毒性 (まれ)、末梢神経障害 (まれ)；アレルギー性発疹 (4～5%)；薬剤による発熱。 X-Gen Pharmaceuticals 607 - 732 - 4411 より入手可能、参考文献総説：静注－CID19：1150, 1994。毒性は 1 日 1 回投与も 1 日 3 回投与も同等 (CID38：1538,2004)。	月 1 回のオーゾグラム。高齢患者では、血清クレアチニン又は BUN を治療開始時に測定し、状態が安定していれば週 1 回の測定。
----	--	---------------------------------	---	---

\*1 AIDS 腸炎患者では抗結核薬の吸収不良が起こることがある。抗結核薬の副作用についての総説：AJRCCM 167：1472, 2003 参照

\*2 耐性＝*M.tuberculosis* の耐性%、数値は平均 (範囲) (ヒスパニック系、アジア系住民あるいは 10 歳未満の小児で高値)

注：すべての推奨用量は成人用 (別途指示のない限り) で腎機能正常の場合

<日本におけるガイドライン等>

1) 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 (10) : 599 - 605.<sup>48)</sup>

(*M.avium* complex 感染症)

SM、KM、EVM のうち 1 薬の注射に、EB、RFP を加えた 3 薬、あるいはこれに INH を加えた 4 薬併用が一般的である。

(*M.szulgai* 感染症、*M.xenopi* 感染症)

RFP、ETH、EB 及び SM、KM、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 (11) : 731 - 733.<sup>49)</sup>

(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：300mg～600mg/日、分 1

EB：500mg～750mg/日、分 1

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

CAM：600mg～800mg/日、分 1 又は分 2 処方

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

3) 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－2012 年改訂. 結核 2012 ; 87(2) : 83 - 86.<sup>50)</sup>

(肺 MAC 症に対する標準化学療法)

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。

肺 MAC 症の単剤による治療は効果が弱いうえに、特に CAM 単剤投与では数ヶ月以内に CAM 耐性菌が出現することが警告されているため、決して行ってはならない。

本合同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 : 10mg/kg (600mg まで) /日 分1

EB : 15mg/kg (750mg まで) /日 分1

CAM : 600~800mg/日 (15~20mg/kg) 分1 または分2 (800mg は分2 とする)

SM または KM : 各々15mg/kg 以下 (1000mg まで) を週2回または3回筋注

(肺カンサシ症に対する標準化学療法)

肺カンサシ症は薬剤効果が最も高い肺非結核性抗酸菌症である。RFP、EB、INH、SM などのアミノグリコシド、CAM、レボフロキサシンなどの FQ 剤、ST 合剤などは基本的に有効である。

本合同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。

INH : 5mg/kg (300mg まで) /日 分1

RFP : 10mg/kg (600mg まで) /日 分1

EB : 15mg/kg (750mg まで) /日 分1

結核よりも投与期間が長いのでこの投与量でも視力障害の発生に注意を要する。

## 6. 本邦での開発状況（経緯）及び使用実態について

### (1) 要望内容に係る本邦での開発状況（経緯）等について

要望内容に係る開発は、本邦では実施されていない。

### (2) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態について

「5 (1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等の公表論文としての報告状況」に記載した論文以外の報告を以下に示す。

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.<sup>51)</sup>

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。

表 6.1 MAC による肺疾患の治療

治療	1993 年 4 月 - 1998 年 3 月 (n = 105)	1998 年 4 月 - 2003 年 3 月 (n = 115)	P 値*
RFP+EB+SM+CAM	3 (2.8)	73 (63.5)	P < 0.05
抗結核薬+CAM	42 (40.0)	19 (16.5)	P < 0.05
抗結核薬+CAM+NQs	3 (2.8)	4 (3.5)	
CAM	4 (3.8)	2 (1.7)	
抗結核薬+NQs	3 (2.8)	2 (1.7)	
CAM+NQs	1 (1.0)	1 (0.9)	
抗結核薬	33 (31.5)	0	P < 0.05
計	89 (84.8)	101 (87.8)	
無治療	16 (15.2)	14 (12.2)	
	CAM53 症例 (400mg/kg, 41 症例 ; 600mg/kg, 12 症例)	CAM98 症例 (400mg/kg, 54 症例 ; 600mg/kg, 42 症例 ; 800mg/kg ; 2 症例)	

( ) 内の数字は%  
 NQs, ニューキノロン ; RFP, リファンピシシ ; EB, エタンブトール ; SM, ストレプトマイシシ ;  
 CAM, クラリスロマイシシ  
 \*  $\chi^2$ 検定、P<0.05

表 6.2 MAC による肺疾患の喀痰改善率

	1993 年 4 月 - 1998 年 3 月 (n = 89)	1998 年 4 月 - 2003 年 3 月 (n = 101)	P 値*
原因菌			
<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
感染形態			
一次感染型	20/54 (37.0)	43/67 (64.2)	P < 0.05
二次感染型	10/35 (28.6)	14/34 (41.2)	
病変部の拡がり (造影所見)			
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)	
病型 (造影所見)			
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
計	39/89 (43.8)	57/101 (56.4)	P < 0.05

( ) 内の数字は%  
 \*  $\chi^2$ 検定、P<0.05

表 6.3 MAC による肺疾患の喀痰再発率

	1993 年 4 月 - 1998 年 3 月 (n = 89)	1998 年 4 月 - 2003 年 3 月 (n = 101)	P 値*
原因菌			
<i>M.avium</i>	7/13 (53.8)	10/25 (40.0)	
<i>M.intracellulare</i>	8/14 (57.1)	10/24 (41.7)	
MAC	1/3 (33.3)	3/6 (50.0)	
感染形態			
一次感染型	10/20 (50.0)	16/43 (37.2)	
二次感染型	6/10 (60.0)	7/14 (50.0)	
病変部の拡がり (造影所見)			
1	7/15 (46.7)	10/31 (32.3)	
2	6/12 (50.0)	10/22 (45.5)	
3	3/3 (100.0)	3/4 (75.0)	
病型 (造影所見)			
I	3/3 (100.0)	3/4 (75.0)	
II	7/14 (50.0)	10/24 (41.7)	
III	6/13 (46.2)	10/24 (41.7)	
計	16/30 (53.3)	23/57 (40.4)	

( ) 内の数字は%  
 \*  $\chi^2$ 検定、P<0.05

表 6.4 MAC による肺疾患の臨床効果

臨床効果*1	1993 年 4 月 - 1998 年 3 月 (n = 105)	1998 年 4 月 - 2003 年 3 月 (n = 115)	P 値*2
一次感染型			P < 0.05
改善	12/65 (18.5)	26/76 (34.2)	
不変	32/65 (49.2)	32/76 (42.1)	

悪化	17/65	(26.2)	18/76	(23.7)
死亡	4/65	(6.2)	0/76	(0)
二次感染型				
改善	5/42	(11.9)	9/39	(23.1)
不変	19/42	(45.2)	17/39	(43.6)
悪化	8/42	(19.0)	9/39	(23.1)
死亡	10/42	(23.8)	4/39	(10.3)

( )内の数字は%

\*1 臨床効果は胸部 X 線所見及び臨床症状により評価した。

\*2  $\chi^2$ 検定、 $P < 0.05$

表 6.5 MAC による肺疾患の治療での副作用

副作用	1993年4月 - 1998年3月 (n = 89)	1998年4月 - 2003年3月 (n = 101)
発現率	16/89 (18.0)	23/101 (22.8)
症状		
肝不全	4	6
めまい	4	5
消化器症状	3	3
発疹	3	2
視覚障害	1	2
腎不全	1	2
		2
		発熱
		発熱+肝不全
		発疹+消化器症状
		血小板減少症

( )内の数字は%

以上、前述の本邦での臨床試験、臨床研究を初め多くの症例報告及び各種ガイドライン、教科書での記載内容より、非結核性抗酸菌症に対する SM の追加併用の有効性は確認されていると同時に、各種ガイドラインに基づいて幅広く使用されていることが明らかである。

## 7. 公知申請の妥当性について

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

海外では、総説、各種教科書及び各種ガイドライン等において、要望内容である非結核性抗酸菌症（特に肺 MAC 症）の空洞性病変、進行性で重篤な場合の、初期治療として標準的治療法の一つである RFP+EB+CAM の 3 剤併用に SM の追加併用（初期 2～3 ヶ月）が推奨されている。さらに、*M.kansasii* 等その他の菌種による感染症に対しても、重篤/広範囲に病変が認められる場合において、RFP+EB+INH 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）の追加併用を行うという報告もある。

本邦においても、RFP+EB+CAM の 3 剤に SM 追加の有無による有効性及び安全性検討（二重盲検比較試験）に関する論文があり、SM 追加併用による有効性の向上と安全性が確認されている。また、昨年に出された「肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解」－2012 年改訂においては、肺 MAC 症の化学療法の原則は RFP+EB+CAM の 3 剤併用治療が基本であるものの、必要に応じて SM の追加併用を行うとしている。さらに、数多くの症例報告で非結核性抗酸菌症に対する SM 追加併用の有用性が個々の患者で確認されている。

以上のように、国内外の臨床論文（症例報告も含む）、教科書、ガイドライン等での報告及び記載を考慮すると、非結核性抗酸菌症に対する SM 追加併用は幅広く使用されており、その有効性は確認されていると考える。

(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

国内外で実施された臨床試験、臨床研究等の報告は少なく、安全性に関する情報は限られている。しかし、実施された臨床試験等<sup>7,51)</sup>で発現している副作用は肝機能障害、めまい、消化器症状、視覚障害、発疹、発熱、聴神経障害又は腎臓毒性が主であり、非結核性抗酸菌症における疾患に特異的な副作用は認められていない。

また、2012年12月までに収集した非結核性抗酸菌症に対する本剤の使用が確認されている自発報告例（文献・学会情報も含む）27例のうち、副作用として発現頻度が高いものは発熱（4例）、浮動性めまい（4例）及び口の感覚鈍麻（3例）であり、いずれも重篤ではなかった。重篤副作用としては再生不良性貧血、中毒性表皮壊死融解症、剥脱性皮膚炎、間質性肺疾患、呼吸困難、第8脳神経病変、中毒性皮疹、好中球減少症、肝機能異常各1例が認められたが、転帰は全て回復もしくは軽快であった。また、報告された副作用は、疾患に特異的なものではなかった。

以上のように、自発報告における副作用に関しては、臨床研究等で報告されている副作用と同様、疾患に特異的なものではなく、特定の副作用発現の傾向は認められなかった。従って、非結核性抗酸菌症に対する本剤の追加併用は、安全性上、特段の問題点は認められておらず、安全性は担保されていると考える。

(3) 要望内容に係る公知申請の妥当性について

国内外の論文（症例報告も含む）、教科書、各種ガイドラインでの記載内容及び自発報告例（臨床使用実態）等により、非結核性抗酸菌症に対するSM追加併用は国内外で幅広く検討又は使用されている実態が確認され、非結核性抗酸菌症に対してSM追加併用は臨床現場で確立していると考えられたため、SM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える。

<適応菌種>

ストレプトマイシンに感性的なマイコバクテリウム属、ペスト菌、野兎病菌、ワイル病レプトスピラ

<適応症>

感染性心内膜炎（ベンジルペニシリン又はアンピシリンと併用の場合に限る）、ペスト、野兎病、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、ワイル病

設定根拠

- ・ 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100種以上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」旨を記載することで、適正使用が図られると考える。

## (2) 用法・用量について

用法・用量については、SMと同様にガイドライン等で推奨されている非結核性抗酸菌症に適応を有する他剤の添付文書の記載状況等を鑑み、以下の記載が適切であると考えます。

[肺結核及びその他の結核症に対して使用する場合]

通常、成人にはストレプトマイシンとして1日1g(力価)を筋肉内注射する。週2~3日、あるいははじめの1~3ヶ月は毎日、その後週2日投与する。また必要に応じて局所に投与する。

ただし、高齢者(60歳以上)には1回0.5~0.75g(力価)とし、小児あるいは体重の著しく少ないものにあつては適宜減量する。

なお、原則として他の抗結核薬と併用する。

[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に対して使用する場合]

通常、成人にはストレプトマイシンとして1日0.75~1g(力価)を週2回または週3回筋肉内注射する。

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1g(力価)を超えない。

[その他の場合]

通常、成人にはストレプトマイシンとして1日1~2g(力価)を1~2回に分けて筋肉内注射する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

#### 用法・用量に関連する使用上の注意

- (1) 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- (2) 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。
- (3) 腎障害のある患者には、投与量を減ずるか、投与間隔をあけて使用すること。  
(「慎重投与」の項参照)

#### 設定根拠

- ・ SMの非結核性抗酸菌症(特にMAC症)に対する用法・用量は、国内のガイドラインにおいて、推奨1日投与量として15mg/kgが設定されている。また、SM併用の有無での有効性を検討した国内で実施された二重盲検比較試験<sup>7)</sup>において、SM(15mg/kg)併用群の有効率がSM非併用群に比較して高かったこと、副作用発現率は両群間で差がなかったことが示されている。

しかしながら、SMの添付文書における既存の効能・効果に対する用量は、1日投与量で記載されており、対象疾患によって1日投与量と体重換算量での記載が混在することになり、医療現場での混乱を招く恐れがある。また、症例報告や自発報告例でのSMの投与量は、0.5g~1gが1日投与量で使用されている。

これら臨床現場での使用実態及び医療現場の混乱を考慮すると、1日投与量で設定することがより適切と考え、成人体重を50~70kg未満と想定した場合の15mg/kgに相当する投与量として0.75~1gと設定し、「通常、成人にはストレプトマイシンとして1日0.75g~1g(力価)を週2回または週3回筋肉内注射する。年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1g(力価)を超えない。」とすることが適切と考えた。

- ・ 種々のガイドライン、及び教科書ではMAC症に対する治療法として、CAM+EB+RFPの標準療法に、初期の2~3ヶ月SMを週2~3回追加併用する方法が推奨されており、臨床試験、臨床研究及び数多く発表されている症例報告ではこれら4剤併用による有効性が確認されている。



- ・非結核性抗酸菌症に対する SM の安全性情報は限られているものの、上記用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であり、自発報告等より疾患特異的な副作用は認められていないことから、安全性に関する特段の懸念点はないと考えた。
- ・SM を非結核性抗酸菌症に使用する際は標準治療との併用が必要であること、国内外のガイドラインにおいて、SM は重症例の場合等必要に応じて使用することとされていること等から、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において、「本剤を MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。」を記載する必要があると考えた。

## 9. 要望内容に係る更なる使用実態調査等の必要性について

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

国内外の臨床試験及び臨床研究論文、各種ガイドライン、教科書等の記載内容、国内の症例報告等により、非結核性抗酸菌症に対する SM の追加併用治療は、既に、国内外において臨床の現場で幅広く使用されていると考えられる。

以上より、要望内容における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はないと考える。

### (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

特になし

### (3) その他、製造販売後における留意点について

特になし

## 10. 備考

特になし

## 11. 参考文献一覧

- 1) 佐藤滋樹：第 39 回非結核性抗酸菌症研究協議会報告 2007
- 2) 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)
- 3) 坂谷光則：非定型抗酸菌症の疫学と臨床. 結核 1999 ; 74(4) : 377 - 384.
- 4) 坂谷光則、倉島篤行、佐藤茂樹、鈴木克洋：肺非結核性抗酸菌症の診断と治療. 呼吸 2005 ; 24 (2): 106 - 117.

- 5) Ichikawa K, Yagi T, Moriyama M, et al. Characterization of *Mycobacterium avium* clinical isolates in Japan using subspecies-specific insertion sequences, and identification of a new insertion sequence, ISMav6. *Journal of Medical Microbiology* 2009 ; 58 : 945 - 950.
- 6) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement : Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 ; 175 : 367 - 416.
- 7) 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.
- 8) Subcommittee of the Joint Tuberculosis Committee of the British Thoracic Society. Management of opportunist mycobacterial infections : Joint Tuberculosis Committee guidelines 1999. *Thorax* 2000 ; 55 : 210 - 218.
- 9) O'Brien DP, Currie BJ, Krause VI. Nontuberculous mycobacterial disease in northern Australia : A case series and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2000 ; 31 : 958 - 968.
- 10) Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity : Daily versus thrice-weekly dosing for treatment of Mycobacterial disease. *Clin Infect Dis* 2004 ; 38 : 1538 - 1544.
- 11) 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.
- 12) Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet.* 1984 ; 9 (6) : 511 - 544.
- 13) 川津泰仁, 相良眞一, 三浦雅恵 他. 蛍光偏光免疫測定法 (FPIA 法) による肺結核患者の Streptomycin (SM) および Kanamycin (KM) 血清中、尿中濃度測定. *基礎と臨床* 1985 ; 19 (7) : 401 - 412.
- 14) 岩井章洋, 上野裕和, 松川智洋 他. ストレプトマイシンの血中濃度測定とファーマコキネティクス—有効治療と副作用軽減のために—. *病院薬学* 1986 ; 12(6) : 393 - 400.
- 15) Griffith DE, Brown BA, Girard WM et al. Azithromycin-containing regimens for treatment of *Mycobacterium avium* complex lung disease. *Clin Infect Dis.* 2001 ; 32: 1547 - 1553.
- 16) Griffith DE, Brown BA, Murphy DA, et al. Initial (6-month) results of three-times-weekly azithromycin in treatment regimens for *Mycobacterium avium* complex lung disease in human immunodeficiency virus-negative patients. *J Infect Dis.* 1998 ; 178(1): 121 - 126.
- 17) Wallace RJ, Brown BA, Griffith DE, et al. Clarithromycin regimens for pulmonary *Mycobacterium avium* complex : the first 50 patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996 ; 153(1) : 1766 - 1772.
- 18) Tsukamura M, Ichiyama S. Comparison of antituberculosis drug regimens for lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest* 1988 ; 93 (4) : 821 - 823.
- 19) Tsukamura M, Ichiyama S, Miyachi T. Superiority of enviomycin or streptomycin over ethambutol in initial treatment of lung disease caused by *Mycobacterium avium* complex. *Chest* 1989 ; 95 (5) : 1056 - 1058.
- 20) Ahn CH, Ahn SS, Anderson RA, et al. A four-drug regimen for initial treatment of cavitary disease

- caused by *Mycobacterium avium* complex. Am Rev Respir Dis. 1986 ; 134 (3) : 438 - 441.
- 21) Nienhuis WA, Stienstra Y, Thompson WA, et al. Antimicrobial treatment for early, limited *Mycobacterium ulcerans* infection: a randomised controlled trial. Lancet 2010; 375(9715): 664-672.
  - 22) Etuaful S, Carbonnelle B, Grosset J, et al. Efficacy of the combination rifampin-streptomycin in preventing growth of *Mycobacterium ulcerans* in early lesions of Burull ulcer in humans. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49(8): 3182-3186.
  - 23) 藤田雄, 石井聡, 平野聡 他. 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2011 ; 49 (11) : 855 - 860.
  - 24) 峰松明日香, 澤井豊光, 松竹豊司 他. 脊椎炎を合併した肺 *Mycobacterium intracellulare* 症の 1 例. 感染症学雑誌 2011 ; 85 (5) : 527 - 531.
  - 25) 立石善隆, 元根正晴, 好村研二 他. 肺 *Mycobacterium avium* complex 症持続排菌症例における薬剤感受性試験. 日本呼吸器学会雑誌 2010 ; 48 (11) : 797 - 802.
  - 26) Hamada N, Kawata N, Shibayama T. et al. Non-localized *Mycobacterium avium* lung disease successfully treated with lobectomy and chemotherapy. Internal Medicine 2010 ; 49 (12) : 1233-1236.
  - 27) 石黒卓, 高柳昇, 齊藤大雄 他. *Mycobacterium avium* complex による胸膜炎の 2 例. 日本呼吸器学会雑誌 2010 ; 48 (2) : 151 -156.
  - 28) 池原進, 室井栄治, 穂山雄一郎 他. 特集 抗酸菌感染症 皮膚 *Mycobacterium intracellulare* 感染症の 1 例. 皮膚臨床 2010 ; 52 (2) : 175 - 178.
  - 29) Kakugawa T, Mukae H, Kajiki S. et al. *Mycobacterium avium* pleuritis in a non-immunocompromised patient. Inter Med 2008 ; 47 (19) : 1727 - 1731.
  - 30) 松木啓, 宮城啓, 黒木麗喜 他. 若年者に発症し、*Mycobacterium intracellulare* 感染症を合併した DPB の 1 例. Therapeutic Research 2008 ; 29 (7) : 1136 - 1137.
  - 31) 宇留賀公紀, 泉信有, 放生雅章 他. 抗リウマチ薬内服中に急速に多発空洞陰影を呈した *Mycobacterium avium* 症の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2008 ; 46 (3) : 195 - 201.
  - 32) 藤原清宏. 肺癌術後に発症した肺 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex 症の 1 例. 胸部外科 2007 ; 60 (9) : 861 - 864.
  - 33) Park SU, Koh WJ, Kwon OJ. et al. Acute pneumonia and empyema caused by *Mycobacterium intracellulare*. Internal Medicine 2006 ; 45 (17) : 1007 - 1010.
  - 34) 谷口浩和, 泉三郎. *Mycobacterium intracellulare* によると思われた慢性膿胸の 1 例. 結核 2006 ; 81 (6) : 425 - 428.
  - 35) 林達哉, 高山聡, 富永慎一郎 他. *Mycobacterium avium* による膿胸の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2006 ; 44 (2) : 117 - 121.
  - 36) 小橋吉博, 吉田耕一郎, 宮下修行 他. 肺野末梢に孤立性結節影を呈した *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌 2004 ; 42 (9) : 831-836.
  - 37) 宮崎洋生, 源馬均, 小清水直樹 他. 肺葉内肺分画症に続発した若年者の肺非結核性抗酸菌症の 2 例. 日本呼吸器学会雑誌 2004 ; 42 (3) : 277 - 283.

- 38) Takada K, Suzuki K, Kataharada K. et al. A patient with *Mycobacterium avium* complex infection complicated by systemic lupus erythematosus. *J Infect Chemother* 2004 ; 10 (1) : 49 - 52.
- 39) 小橋吉博, 宮下修行, 二木芳人 他. 膠原病肺に発症した肺 *Mycobacterium avium* 症の 1 例. *結核* 2003 ; 78 (7) : 487 -490.
- 40) Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med.* 2008 ; 29 (5) : 569 -576.
- 41) Glassroth J. Pulmonary disease due to nontuberculous mycobacteria. *Chest* 2008 ; 133 (1) : 243 - 251.
- 42) Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious disease (7th edition)
- 43) Harrison's principles of internal medicine (17th edition)
- 44) Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections (6th edition)
- 45) Cecil medicine (23rd edition)
- 46) Red Book 2009 (28th edition)
- 47) The sanford guide to antimicrobial therapy (42nd edition) 2012.
- 48) 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 (10): 599 - 605.
- 49) 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.
- 50) 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－2012 年改訂. *結核* 2012 ; 87(2) : 83 - 86.
- 51) 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.