

～450mg QD で治療した場合に有効例が見られた【機構注：細菌学的効果は、150mg 群 11% (3/28 例)、300mg 群 35% (16/46 例)、450mg 群 46%、(6/13 例)】。これらを踏まえ、結核治療における本剤の用量を初回治療例には 150～300mg QD、多剤耐性例には 300～450mg QD とし、症状に応じて適宜増減するが、本薬の血中濃度を低下させる EFV が併用されることも想定し、1 日最高投与量は 450mg までとした。

機構は、用法・用量について、以下のように考える。

HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制については、海外臨床試験 (CS87023 及び CS87027 試験) 成績や、ATS の非結核性抗酸菌症治療ガイドライン 2007 年版及び教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. 及び Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.) の記載を踏まえ、300mg QD とすることは差し支えないと判断する。

HIV 感染非合併例における MAC 等を含む NTM 症の治療については、ATS の非結核性抗酸菌症治療ガイドライン 2007 年版及び教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. 及び Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.) では 300mg QD が標準的な用量とされ、肺 MAC 症において CAM 併用下で本薬を 450～600mg QD 投与した場合には、本薬の副作用が発生しやすくなること、安全性 (特にぶどう膜炎) の観点から、CAM と併用の際は、本薬の用量は 300mg が適切であり、高齢者では 150mg までの減量が必要となる可能性もあると記載されている (ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版) こと、CAM と本薬との併用時に見られるぶどう膜炎、皮膚の色素沈着又は偽黄疸等の副作用は、本薬の用量が 1 日 300mg を超えなければ最小限に抑えられる (ATS の非結核性ガイドライン 1997 年版) ことから、本剤の MAC 症等を含む NTM 症における用法・用量を 300mg QD とすることは差し支えないと考える。しかしながら、用法・用量に記載されている「なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日最高投与量は 450mg までとする。」との点について、機構は、以下のように考える。HIV 感染合併例における MAC 等を含む NTM 症の治療については、申請者が説明したように、EFV 等本薬の血中濃度を低下させる薬剤と併用する場合には、米国保健福祉省 (DHHS) のガイドライン<sup>4</sup> (以下、DHHS ガイドライン) でも推奨されているとおり、本薬の用量を増量 (DHHS ガイドラインでは本薬 450～600mg 1 日 1 回又は 600mg、週 3 回まで増量を推奨) する必要性は認められるが、日本人における最高投与量の設定根拠は示されていないため、日本人の最高投与量は不明であると考え。さらに、用法・用量に、1 日最高投与量の記載があることによって、EFV 併用時以外にも本剤が 1 日 450mg の用量で使用される可能性があり、安全性の観点からも、副作用発現を増加させる可能性が懸念される。

したがって、用法・用量に「なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日最高投与

<sup>4</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent (January 29, 2008)、Department of Health and Human Services (DHHS : 米国保健福祉省)。

量は 450mg までとする。」と記載することは適切ではないと考える。しかしながら、EFV 併用時には本剤の増量を考慮する必要があること、審査時点においては、日本人における本剤増量の報告はないため、増量の際に有効性及び安全性の上で慎重に検討するべきであると考えられること、今後 EFV 以外に本剤の増量を必要とする併用薬剤が出現する可能性を考慮して、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、「EFV 等の CYP3A を誘導する薬剤と併用する場合には、本薬の血中濃度が低下する可能性があるため、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮する」旨を注意喚起することが適切であると機構は考える。

結核症については、結核初回治療例を対象とした海外臨床試験（AR86601、BR86601 及び TH86601 試験）成績から、結核治療における本薬 150mg 及び 300mg QD の細菌学的効果は、RFP 群（450mg 又は 600mg 群）<sup>5</sup>と同程度の細菌学的効果が認められたと考えられる。また、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版では、結核症の治療で本薬の推奨用量は 1 日 5mg/kg（最大 300mgQD）とされており、日本人と外国人の薬物動態の差異については明確とはなっていないこと（4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬物動態学及び臨床薬力学の概要〈機構における審査の概略 参照〉）を踏まえると、有害事象に注意する必要はあるものの、日本人において、本剤 150～300mg QD と設定することについては差し支えないと考える。ただし、最高投与量を 450mg とする点については、HIV 感染非合併例における MAC 等を含む NTM 症の治療における記載と同様に「用法・用量に関する使用上の注意」の項において注意喚起にすべきと考える。

多剤耐性結核症については、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版及び教科書（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. 及び The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed.）において、特に本薬が推奨されるとの記載はなく、本薬の多剤耐性結核症における適切な用量は不明である。しかし、治療に難渋している多剤耐性結核症の治療の現状を考慮すれば、本薬を治療薬の選択肢として臨床に供することの臨床的意義は十分あるものと考えられ、多剤耐性結核を対象とした擬似無作為化された海外非盲検非対照試験（CS87044）成績を踏まえると、当該試験で投与された 300～450mg QD とすることはやむを得ない。ただし、日本人における本薬の安全性については不明であるため、製造販売後は多剤耐性結核症における本薬の安全性に関する情報収集に努め、適切に医療現場へ情報提供する必要があると考える。

以上の各適応症における用法・用量については、専門委員の意見を踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

---

<sup>5</sup> 体重 45kg 未満の場合 RFP450mg、体重 45kg 以上の場合 600mg。

## 2) 投与期間について

機構は、本剤の投与期間について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版及び ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版では、結核症の標準的治療期間は 6 カ月間、NTM 症の推奨治療期間は喀痰培養が陰性に転じてから 12 カ月間とされていることから、本薬による治療開始後、最低 6 カ月間は投与を継続することとされている。また、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版では、空洞を有し、2 カ月治療しても培養陽性であるような菌陰性化が遅い場合は治療期間を 3 カ月間延長するといった記載があることから、細菌学的な改善（排菌陰性化又は喀痰培養陰性化）が認められた後、最低 6 カ月間投与を継続する必要があると判断した。さらに、本薬を用いた治療期間に関しては、国内外ガイドライン等、最新の情報を参考に投与する必要がある旨を、添付文書において注意喚起する。

機構は、以下のように考える。結核症の標準的治療期間については、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版では、最も推奨されている INH+RFP+EB+PZA による結核症の治療の場合、推奨治療期間は 6 カ月間（初期 2 カ月間は INH+RFP+EB+PZA、その後 4 カ月間は INH+RFP±EB）とされており、本邦でも日本結核病学会が標準的治療法として INH+RFP+SM（又は EB）+PZA による 6 カ月間の治療（初期 2 カ月間は INH+RFP+SM（又は EB）+PZA、その後 4 カ月間は INH+RFP±EB）を推奨している（Kekkaku（結核）77：537-538, 2002）。申請者の回答した「細菌学的な改善が認められた後、最低 6 カ月間投与を継続すること」に関する記載は ATS の結核治療ガイドライン 2003 年及び日本結核病学会の標準的治療法には記載がなく、ガイドラインの推奨治療期間以上の投与継続を推奨することは適切ではない。一方で、NTM 症の標準的治療期間については、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年では、菌陰性化後 12 カ月間の治療継続が推奨されている。以上から、結核症については 6 カ月間、NTM 症については、菌陰性化後 12 カ月間の治療継続が望ましいと考え、添付文書の「用法・用量における使用上の注意」の項に「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。」と記載し、適正使用に対する注意喚起が必要と機構は考える。

以上の機構見解については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

## 3) 併用薬剤による本剤の用量調節について

機構は、PI 等の本薬との薬物相互作用を有する薬剤を併用する場合の本剤の推奨用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。本薬の開発は HAART 導入前に実施されており、本薬の用法・用量は、現在用いられている各種抗 HIV 薬との併用を考慮したものではない。ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版等の記載にあるように、本薬は RFP に比べると、CYP3A4 で代謝される薬剤との間の薬物相互作用が弱いことから、HIV 感染患者に合併する結核又は NTM 症に対し、HAART 療法と併せて治療を行う場合、

本薬が選択されると考える。外国では本剤発売後、本薬を各種抗 HIV 薬と併用した場合の薬物動態や、本薬と併用される抗 HIV 薬の用量について検討が行われ、その結果が DHHS のガイドライン<sup>6</sup>に以下のようにまとめられている。本薬を PI と併用する場合、本薬の血中濃度又は AUC は増加し、PI の血中濃度は減少すること、非核酸系逆転写酵素阻害薬である EFV と併用した場合には、本薬の血中濃度が低下することが確認されている。本薬の投与量は、PI と併用する場合は、「150mg QD または 1 回 150mg 週 3 回」又は「150mg QD 又は 1 回 300mg 週 3 回投与」とされ、EFV と併用する場合は、「450～600mg QD 又は 1 回 600mg 週 3 回投与」とされている（下表）。

各種抗 HIV 剤併用時の併用薬又は本薬の薬物動態と投与量

影響を受ける薬剤		用量変更又は慎重な使用が必要な薬物相互作用 <sup>1)</sup>
プロテアーゼ阻害剤	ATV	濃度：本薬の AUC が 2.5 倍↑。 用量：本剤の用量は 150mg 隔日又は週 3 回まで <sup>2)</sup> 。
	f-APV	濃度：本剤 150mg 隔日+f-APV 700/100mg BID 投与の場合、本薬の濃度に変化はない。f-APV の濃度のデータはない。 用量：f-APV の用量は変化なし。 本剤の用量は 1 日 1 回 150mg 又は 300mg 週 3 回まで。 RTV でブーストした f-APV の場合、本薬の用量は 150mg 隔日又は週 3 回まで
	ダルナビル (DRV) + RTV	濃度：データなし。 用量：本薬 150mg 隔日まで減量。
	インジナビル (IDV)	濃度：IDV は 32% ↓、本薬は 2 倍↑。 用量：本薬 1 日 1 回 150mg 又は 300mg 週 3 回まで。 IDV は 1000mg8 時間毎。 RTV でブーストした場合、本薬 150mg 隔日又は週 3 回まで。 ブーストした IDV は現行用量を維持する。
	LPV/RTV	濃度：本薬の AUC は 3 倍↑。25-O-deoxyacetyl 代謝産物は 47.5 倍↑。 用量：本薬 150mg 隔日または週 3 回まで減量。 LPV/r は標準用量。
	NFV	濃度：750mg8 時間毎の場合、NFV は 32% ↓。1250mg12 時間毎の場合は変化なし。本薬は 2 倍↑。 用量：本薬 1 日 1 回 150mg 又は 1 回 300mg 週 3 回まで。 NFV は 1250mg BID。
	RTV	濃度：本薬 4 倍↑。 用量：本薬 150mg 隔日又は週 3 回まで。 RTV は現行用量を維持。
	SQV	濃度：SQV 40% ↓。 用量：本薬 150mg 隔日又は週 3 回まで。
	Tipravarir (TPV; 本邦未承認) + RTV	濃度：本薬の AUC は 2.9 倍↑、25-O-desacetyl 代謝産物は 20.7 倍↑。 用量：本薬 150mg 隔日又は週 3 回まで。 本薬の単回投与試験であり、複数回投与した場合の TPV/RTV の PK は評価されていない。
マラビロック (本邦未承認)		濃度：データはない。マラビロックの代謝が亢進する可能性がある。
非核酸系逆転写酵素阻害剤	DLV	濃度：DLV は 80% ↓、本薬は 100% ↑。 用量：併用は推奨されない。
	EFV	濃度：EFV は不変、本薬は 35% ↓。 用量：本薬は 1 日 1 回 450～600mg 又は 600mg 週 3 回まで。 EFV は標準用量 <sup>3)</sup> 。

<sup>6</sup> Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent (January 29, 2008)、Department of Health and Human Services.

影響を受ける薬剤		用量変更又は慎重な使用が必要な薬物相互作用 <sup>1)</sup>
	NVP	濃度：NVPは16%↓。 用量：用量調節不要 <sup>3)</sup> 。
	Etravirine <sup>3)</sup> (ETV)	濃度：ETVのAUCは37%↓、Cminは35%↓ 本薬のAUCは17%↓、Cminは24%↓ 25-O-desacetylritonavir AUCは17%↓、Cminは22%↓ 用量：本薬は300mg、1日1回（ETVをRTVでブーストしたPIと併用しない場合）

- 1) 本剤はCD4陽性リンパ球数が100/mm<sup>3</sup>未満の場合、週3回投与が推奨されている。
- 2) これらの推奨事項については、PIが本薬濃度を大幅に上昇させる可能性があることから、PIを含まない処方を使用する。
- 3) Intelence<sup>TM</sup>、非核酸系逆転写酵素阻害薬（TMC-125, Tibotec, Inc）、本邦未承認。

機構は、申請者の回答を概ね了承したが、抗HIV薬との併用に関しては、最新のガイドライン等を参照に本剤及び抗HIV剤の用量を調節する必要があると考える。

なお、米国添付文書（2006年版）には、本剤とDLVの併用は推奨しない旨の記載があり、CDCのガイドライン（Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis 2008年1月版）及びDHHSガイドラインにおいても併用すべきではないと勧告されていることを踏まえ、機構は、本邦において添付文書上の併用注意において、DLVについても、本剤の併用注意として、「本剤の作用が増強するおそれがある。また、DLVの作用が著しく減弱するおそれがあり、他の薬剤へ変更することを考慮する」旨の記載とすることが適切であると考え。

また、機構は、最近承認されたPIのDRVについても、DHHSガイドラインの記載に準じ、本剤の投与量を減量する必要があると考え、併用注意の項において、「RTVと併用されるために本剤の作用が増強するおそれがある」と追記するとの回答を了承した。

機構は、本剤の投与対象となる患者に併用されうる抗菌薬のうち、本薬との薬物相互作用を有するマクロライド系薬及びアゾール系抗真菌薬について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本薬をアゾール系抗真菌薬又はマクロライド系薬と併用した場合の薬物相互作用は種々検討されており（下表）、その結果を踏まえて添付文書中ではポリコナゾールとの併用は禁忌に、フルコナゾール、イトラコナゾール、CAM及びAZMと併用する場合は併用注意とした。

本薬が併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（健康成人及び患者）

薬剤・投与量	本薬 投与量	結果		参考文献
		C <sub>max</sub>	AUC	
ポリコナゾール 200mg BID	300mg QD	69% ↓	78% ↓	1
イトラコナゾール 200mg 1日1回	300mg QD	71% ↓	74% ↓	2

		結果		
フルコナゾール 200mg 1日1回	300mg QD	⇔	⇔	3
CAM 500mg BID	300mg QD	-	55% ↓	4

2.5.3.6.1 表 23 より抜粋した。

⇔：併用による変化が20%以下または根拠文献に臨床的意義はないとの記載があったもの

-：参考文献中に記載なし

参考文献：

- 社内資料：150-228 試験
- 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 126, 1995【機構注：旧ファルミタリア・カルロ・エルバ社の時代に実施された臨床試験であり、申請者との利益相反は不明】
- Clinical Pharmacology and Therapeutics 53 : 196 (Abst. PII-106), 1993
- DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group : 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 291, 1993【機構注：旧ファルミタリア・カルロ・エルバ社の時代に実施された臨床試験であり、申請者との利益相反は不明】

#### 併用薬剤が本薬の薬物動態に及ぼす影響（健康成人）

薬剤・投与量	本薬 投与量	結果		参考文献
		C <sub>max</sub>	AUC	
ボリコナゾール 400mg BID	300mg QD	195% ↑	331% ↑	5
イトラコナゾール 900mg 1日1回	300mg QD	トラフ濃度 200% ↑		6
フルコナゾール 200mg 1日1回	300mg QD	-	約80% ↑	7
CAM 500mg BID	300mg QD	-	77% ↑	8

2.5.3.6.1 表 24 より抜粋した。

-：参考文献中に記載なし

参考文献：

- 社内資料：A1501024 試験
- Annals of Internal Medicine 125 : 939-940, 1996
- Annals of Internal Medicine 124: 573-576, 1996
- DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group : 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando : Abst. A2, 1994【機構注：旧ファルミタリア・カルロ・エルバ社の時代に実施された臨床試験であり、申請者との利益相反は不明】

本薬とアゾール系抗真菌薬又はマクロライド系薬を併用した場合、抗真菌薬又はマクロライド系薬の血中濃度は低下するが、本薬の血中濃度は上昇することから、本薬の副作用がより強く又は高頻度に発現する可能性が考えられる。したがって、本薬の副作用は、骨髄抑制（白血球減少症、血小板減少症等）、肝障害及びぶどう膜炎が知られており、これらの副作用の発現に注意する必要がある。これらに関しては、添付文書の使用上の注意において、上記副作用の発現に注意するため、定期的な血液検査及び臨床症状に十分注意し、また、ぶどう膜炎が疑われる場合には眼科医の診察を受けさせる等、異常が認められた場合には、減量又は投与中止する等、適切な処置を行うよう注意喚起する。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

なお、機構は、米国添付文書において、本薬との薬物相互作用があると記載されているジアフェニルスルホン及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムについても、本薬又は併用薬の用量調節を行う必要については、申請者に照会中である。

以上より、機構は、併用薬剤の種類によっては薬物相互作用を考慮し、本剤又は併用薬剤の用量を調節する必要があると考える。また、用量調節が正しく行われない場合、重篤な副作用の発現が生じる可能性又は結核症又はNTM症に対する治療効果が不十分となる可能性があることから、併用注意事項の周知を徹底する必要があるとともに、製造販売後には併用時の安全性に関する情報収集を積極的に行い、速やかに情報提供することが必要であると考えます。

## (5) 効能・効果について

### 1) HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制

機構は、これまでの議論を踏まえ、「HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制」を本剤の適応症とすることは妥当であると考えます。

### 2) MAC症を含むNTM症

機構は、MAC症は多剤併用療法が推奨されており、併用する薬剤であるリファマイシン系薬剤の中で、本剤も推奨薬剤の1つとしてガイドライン及び教科書に記載されていることから、MAC症を適応症とすることは妥当であると考えます。

なお、機構は、申請者が想定しているMAC以外のNTM症について説明を求めた。

申請者は、① 開発時の感受性試験成績、② MAC及び*M. kansasii*以外の抗酸菌による感染症の疫学及び治療の現状、③ MAC症及び*M. kansasii*症以外のNTM症を効能・効果とすることに関して、以下のように説明した。

#### ①開発時の感受性試験成績について

本剤の開発時に実施した*in vitro*感受性試験において、MAC及び*M. kansasii*以外の*Mycobacterium*属に対する感受性を検討した（下表）。

*Mycobacterium* 属に対する本剤のMIC

菌種（株数）	薬物	MIC (µg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>M. tuberculosis</i> (22) RFP感受性 (16)	本剤	0.025~0.05	0.025	0.05
	RFP	0.025~0.2	0.1	0.2
RFP耐性 (6)	本剤	6.25~12.5	-	-
	RFP	50~100	-	-
<i>M. kansasii</i> (19)	本剤	≤0.0125~0.2	0.025	0.1
	RFP	0.025~3.13	0.2	3.13
<i>M. marinum</i> (10)	本剤	0.025~0.2	0.1	0.1
	RFP	0.1~0.39	0.2	0.39

菌種 (株数)	薬物	MIC (μg/mL)		
		範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>
<i>M. scrofulaceum</i> (19)	本薬	0.025~1.56	0.2	1.56
	RFP	0.1~6.25	0.78	6.25
<i>M. avium complex</i> (52)	本薬	0.025~100	0.39	1.56
	RFP	0.78~>100	6.25	50
<i>M. fortuitum</i> (20)	本薬	1.56~6.25	3.13	6.25
	RFP	12.5~100	50	100
<i>M. abscessus</i> (20)	本薬	3.13~25	12.5	25
	RFP	50~>100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (20)	本薬	3.13~50	12.5	50
	RFP	25~>100	>100	>100

測定方法：寒天平板希釈法 (7H10 寒天)  
 - : 10 株未満のため算出せず。

本剤の MIC<sub>90</sub> は、*M. marinum* に対して 0.1μg/mL、*M. scrofulaceum* に対して 1.56 μg/mL、*M. fortuitum* に対して 6.25μg/mL、*M. abscessus* に対して 25μg/mL 並びに *M. chelonae* に対して 50μg/mL であった。これら *Mycobacterium* 属に対する MIC 値を RFP と比較した場合、本剤の抗菌活性は MIC<sub>90</sub> で 4~32 倍強いことが確認された。

## ②MAC 及び *M. kansasii* 以外の抗酸菌による感染症の疫学及び治療の現状について

本邦における NTM 症は MAC 症が最も多く、次いで多いのが *M. kansasii* である。このほか、*M. gordonae*、*M. fortuitum*、*M. abscessus*、*M. chelonae* などが続くが、その頻度は低く、稀に見られる NTM 症である (下表)。

国立療養所の共同研究班に集められた菌種別 NTM 症

	1999 年	2000 年
調査総数	2,948 (100)	2,605 (100)
結核症	2,383 (80.8)	1,974 (75.8)
NTM 症	565 (19.2)	631 (24.2)
NTM 症総数	565 (100)	631 (100)
<i>M. avium</i>	213 (37.7)	280 (44.4)
<i>M. intracellulare</i>	94 (16.6)	117 (18.5)
MAC 詳細不明	61 (11.3)	75 (11.9)
MAC 合計	371 (65.7)	472 (74.8)
<i>M. kansasii</i>	105 (18.6)	93 (14.7)
<i>M. abscessus</i>	10 (1.8)	16 (2.5)
<i>M. chelonae</i>	9 (1.6)	6 (1.0)
<i>M. fortuitum</i>	15 (2.7)	9 (1.4)
<i>M. gordonae</i>	21 (3.7)	22 (3.5)



<i>M. szulgai</i>	3 (0.5)	2 (0.3)
<i>M. xenopi</i>	3 (0.5)	1 (0.2)
<i>M. scrofulaceum</i>	4 (0.7)	1 (0.2)
<i>M. nonchromogenicum</i>	1 (0.2)	0 (-)
その他・不明	23 (4.1)	9 (1.4)

出典：医師・看護職のための結核病学 青木正和 著  
第6巻 肺外結核症・非結核性抗酸菌症（財団法人結核予防会）P51（2003年）

MAC 及び *M. kansasii* 以外の NTM 症の治療は、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版において、*M. gordonae* 及び *M. haemophilum* に対しては本薬が、*M. genavense* 及び *M. szulgai* についてはリファマイシン系薬剤が有効であることが記載されている。なお、*M. abscessus*、*M. fortuitum*、*M. chelonae* などの迅速発育菌に対しては、本薬を含むリファマイシン系薬剤は効果がない。

### ③MAC 症及び *M. kansasii* 症以外の NTM 症を効能・効果とすることについて

本邦で認められる NTM 症のほとんどが MAC 症及び *M. kansasii* 症であるが、わずかながらその他の NTM 症も認められる。これら稀な NTM 症に関する臨床試験成績はないものの、有効性が期待できるものもあり、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版で治療選択肢の一つとして本薬が取り上げられている。このような稀な NTM 症に対する治療選択肢として、本剤を医療現場に提供する必要があると判断し、申請効能・効果を「MAC 症等を含む非結核性抗酸菌症」とした。なお、本剤を使用する際には、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」(1)において、国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考に投与する必要がある旨、注意喚起する。

機構は、(3) 臨床的位置付けについて 2) MAC 症を含む NTM 症の治療について  
② MAC 以外の NTM 症についての項を踏まえて、以下のように考える。

*M. kansasii* については、MIC は良好であり、ガイドライン及び教科書の記載にも、本薬の有効性が確認されるため、*M. kansasii* 症を適応症とすることは差し支えないと考える。

その他の稀な菌に起因する NTM 症は治療方法が十分に確立されていないが、ガイドライン及び教科書における記載として、*M. gordonae*、*M. szulgai*、*M. xenopi* 等本邦でも検出される NTM も本薬に感受性を示すとされていることから、これら稀な NTM 症の治療においても、本薬の感受性が認められるものに関しては、有効性が期待できるものとする。また、NTM 症が難治性で治療方法が限られていることを考慮し、MAC 症以外の稀な NTM 症にも、本薬の感受性が確認されたものであれば適応症に含めて治療の機会を与えることは意義があるものとするが、適応症の範囲に関しては専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考える。

### 3) 結核症

機構は、結核症について、結核初回治療例を対象とした海外臨床試験（AR86601、BR86601 及び TH86601 試験）結果より本剤を含む多剤併用療法が RFP を含む多剤併用療法と同等の有効性を示したこと、並びに結核症は多剤併用療法が推奨されており、併用する薬剤であるリファマイシン系薬の中で、本薬も推奨薬剤の 1 つとしてガイドライン及び教科書に記載されていることから、結核症を適応症とすることは妥当であると考えます。

また、多剤耐性結核症については、(3) 臨床的位置付けの項で述べたように、RFP 耐性菌における本薬の感受性は決して良好とは言えないものの、治療手段が限られており、治療に難渋する疾患であることを考慮すれば、本剤を治療選択肢の一つとして臨床に供する意義はあると判断できるため、多剤耐性結核症を適応症に含めることは差し支えないと考えますが、専門委員の意見も踏まえた上で判断したいと考えます。

### (6) 小児に対する本剤の使用について

機構は、小児の用法・用量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。現在までに、結核を含む抗酸菌感染患児に本剤を投与した臨床試験成績はないことから、本剤の小児における用法・用量は設定されておらず、本剤を小児に使用した場合の安全性も確立されていない。また、今後も小児に対する開発の予定はない。

機構は、以下のように、ガイドライン及び教科書の記載を確認した。結核症の治療について、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版においては、小児に対する適正用量は不明であると記載されている。Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed.には、播種性 MAC 症の場合 CAM 又は AZM に 1 又は 2 剤の 2 次抗結核薬が推奨され、2 次抗結核薬の 1 つとして本薬が記載されている。一方で、NTM 症については、Nelson Textbook of Pediatrics 17th ed.には、小児の NTM 症は頸部リンパ節炎として発症することが多く、基本的な治療は外科的切除であるが、切除不可能な場合や不完全な場合、あるいは再発又は慢性的な排膿の状態においては、CAM 又は AZM+本薬又は EB が一般的な治療法である旨の記載があるが、本薬の用量については確立されておらず、予備基準として 5~7mg/kg QD を推奨している（MAC 症の予防の場合 5mg/kg QD）。ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版においては、小児に対する適正用量は不明であると記載されている。米国小児科学会より出版されている小児感染症のガイドブックである Red book 27th ed（2006 年）においても、HAART を行っている HIV 感染合併の結核症又は播種性 MAC 症において、本薬の選択が推奨されているが、小児における使用経験が少ない旨が記載されており、適正用量の記載はない。

以上より機構は、小児に対する本剤の海外における使用実績はあるものの、適正用量及び安全性については確立されていないものと判断した。さらに、日本人小児における情報は現時点では得られていないことから、製造販売後においては、医療現場における使用の実態について情報を収集し、ニーズに応じた対応をとる必要があると考