

審査報告書

平成 20 年 7 月 16 日

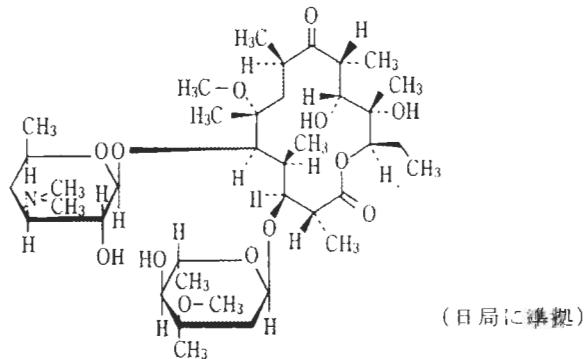
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ①クラリス錠 200
②クラリシッド錠 200mg
- [一 般 名] クラリスロマイシン
- [申 請 者 名] ①大正製薬株式会社
②アボットジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 11 月 30 日
- [剤型・含量] 1錠中に日局クラリスロマイシンを 200mg (力価) 含有する錠剤
- [申 請 区 分] (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品
- [化 学 構 造]

<クラリスロマイシン>



分子式 : C₃₈H₆₉NO₁₃

分子量 : 747.95

化学名 :

(日本名)

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-trideoxy-3-β-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyl)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl-α-L-ribo-hexofuranosyl)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxo-13-oxapentadecan-13-ol

(英名)

(2R, 3S, 4S, 5R, 6R, 8R, 10R, 11R, 12S, 13R)-5-(3, 4, 6-Trideoxy-3-dimethylamino- β -D-xylo-hexopyranosyloxy)-3-(2, 6-dideoxy-3-C-methyl-3-O-methyl- α -L-ribo-hexopyranosyloxy)-11, 12-dihydroxy-6-methoxy-2, 4, 6, 8, 10, 12-hexamethyl-9-oxopentadecan-13-olide

[特記事項] 「平成11年2月1日付 研第4号 医薬審第104号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づく用法・用量、及び効能・効果の追加申請

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 7 月 16 日作成

[販 売 名]	①クラリス錠 200 ②クラリシット錠 200mg
[一 般 名]	クラリスロマイシン
[申 請 者]	①大正製薬株式会社 ②アボットジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 11 月 30 日
[審 査 結 果]	<ul style="list-style-type: none">提出された資料から、本剤の有効性及び安全性は確認されたと判断した。本剤の長期投与時の安全性情報及び非結核性抗酸菌（NTM）に対する本薬の感受性推移に関するデータは限られていることから、製造販売後に引き続き情報収集し、適切に情報提供する必要があると考える。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、下記の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]	<p>1. 一般感染症</p> <p>〈適応菌種〉</p> <p>本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ（プランハメラ）・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属</p> <p>〈適応症〉</p> <p>表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎</p> <p>2. 非結核性抗酸菌症</p> <p>〈適応菌種〉</p> <p>本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p>〈適応症〉</p> <p>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</p> <p>3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症</p> <p>〈適応菌種〉</p>
---------	--

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

（適応症）

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

（下線部変更）

[用法・用量]

1. 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

○クラリスロマイシン、アモキシシリン及びランソプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

○クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

○クラリスロマイシン、アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

（下線部変更）

審査報告 (1)

平成 20 年 6 月 19 日

I. 申請品目

- [販売名] ① クラリス錠 200
② クラリシッド錠 200mg
- [一般名] ①②クラリスロマイシン
- [申請者] ① 大正製薬株式会社
② アボットジャパン株式会社
- [申請年月日] 平成 19 年 11 月 30 日
- [剤型・含量] 1錠中日局クラリスロマイシン 200mg (力価) を含有する錠剤
- [申請時効能・効果] 1. 一般感染症
〈適応菌種〉
本剤に感性のブドウ球菌属、レンサ球菌属、肺炎球菌、モラクセラ (ブランハメラ)・カタラーリス、インフルエンザ菌、レジオネラ属、カンピロバクター属、ペプトストレプトコッカス属、クラミジア属、マイコプラズマ属
〈適応症〉
表在性皮膚感染症、深在性皮膚感染症、リンパ管・リンパ節炎、慢性膿皮症、外傷・熱傷及び手術創等の二次感染、肛門周囲膿瘍、咽頭・喉頭炎、扁桃炎、急性気管支炎、肺炎、肺膿瘍、慢性呼吸器病変の二次感染、尿道炎、子宮頸管炎、感染性腸炎、中耳炎、副鼻腔炎、歯周組織炎、歯冠周囲炎、顎炎

2. 非結核性抗酸菌症

○肺感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性の非結核性抗酸菌

〈適応症〉

肺感染症

○後天性免疫不全症候群 (エイズ) に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC)

〈適応症〉

後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

〈適応菌種〉

本剤に感性のヘリコバクター・ピロリ

〈適応症〉

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

[申請時用法・用量]

1. 一般感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日400mg（力価）を2回に分けて経口投与する。
なお、年齢、症状により適宜増減する。

2. 非結核性抗酸菌症

○肺感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*で非結核性抗酸菌に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

○後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。また、*in vitro*でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

3. 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

○クラリスロマイシン、アモキシシリソラーゼル併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリソラーゼルとして1回750mg（力価）及びランソプラゾールとして1回30mgの3剤を同時に1日2回、7日

間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

○クラリスロマイシン、アモキシシリン及びオメプラゾール併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びオメプラゾールとして1回20mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

○クラリスロマイシン、アモキシシリン及びラベプラゾールナトリウム併用の場合

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1回200mg（力価）、アモキシシリンとして1回750mg（力価）及びラベプラゾールナトリウムとして1回10mgの3剤を同時に1日2回、7日間経口投与する。なお、クラリスロマイシンは、必要に応じて適宜增量することができる。ただし、1回400mg（力価）1日2回を上限とする。

（下線部が今回の申請箇所）

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

本剤は、エリスロマイシンの6位の水酸基を選択的にメチル化することにより酸に対する安定性を向上させたマクロライド系抗菌薬である。

本邦において、本剤は平成3年3月に一般感染症の適応症において承認を取得後、平成10年9月に後天性免疫不全症候群（AIDS）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症、平成12年9月に胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の適応症の承認を取得している。本邦では、肺NTM症に対する治療薬が未承認であったことから、日本呼吸器学会・日本結核病学会の二学会連名にてNTM症への抗菌薬の適応拡大に関する要望書（平成17年7月25日）及び日本化学療法学会・日本感染症学会・日本結核病学会・日本呼吸器学会の四学会連名にて肺NTM症に対する本剤の適応拡大に関する要望書（平成19年6月22日）が提出された。申請者は、これを踏まえ、適応拡大に係る開発の可能性について検討した結果、国内外のガイドライン及び教科書等の記載、海外での承認状況及び国内における使用実態などから、本剤は「適応外使用にかかる医療用医薬品の取り扱いについて（平成11年2月1日、研第4号、医薬審第104号）」に該当するものと判断し、今般承認申請するに至ったものである。

海外では、本剤は平成 20 年 5 月現在、112 カ国で承認されており、欧州では、ドイツを始め 6 カ国で非結核性抗酸菌症（肺など局所感染症）の適応症を有している。

2. 品質に関する資料

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

(i) 薬理試験成績の概要

＜提出された資料の概要＞

今回の申請に際し、効力を裏付ける試験として、3 報の報告書が参考資料として提出された。

(1) 効力を裏付ける試験

1) *in vitro* 抗菌活性

① 臨床分離株 【J Infect Chemother.12;195-202,2006】

微量液体希釈法により、1998 年～2005 年に臨床分離された *M.avium* (30 株) 及び *M.intracellulare* (22 株) に対する被検薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。また、*M.avium* (3 株) 及び *M.intracellulare* (1 株) が本薬に耐性であったとされている。

薬剤	<i>M.avium</i> (30 株)		<i>M.intracellulare</i> (22 株)	
	MIC ₉₀	MIC 分布 (μg/mL)	MIC ₉₀	MIC 分布 (μg/mL)
INH	128≤	16 ~ 128≤	128	16 ~ 128≤
RFP	8	≤ 0.125 ~ 8	8	≤ 0.125 ~ 8
EB	128≤	64 ~ 128≤	128≤	64 ~ 128≤
SM	64	2 ~ 128≤	32	2 ~ 64
本薬	8	0.25 ~ 16	8	0.25 ~ 16
LVFX	16	1 ~ 32	8	1 ~ 32
SPFX	8	0.5 ~ 16	8	0.5 ~ 16
GFLX	4	0.25 ~ 8	4	0.25 ~ 8

INH : Isoniazid、RFP : Rifampicin、EB : Ethambutol、SM : Streptomycin、
LVFX : Levofloxacin、SPFX : Sparfloxacin、GFLX : Gatifloxacin

② 臨床分離株 【Kekkaku Vol.81, No.4.:329-335,2006】

微量液体希釈法 (BrothMIC NTM) により、2003 年～2004 年に臨床分離【機構注：結核症及び NTM 症の未治療患者から臨床分離された株】された NTM (*M. avium* 31 株、*M. intracellulare* 44 株、*M. kansasii* 17 株) に対する被検薬の抗菌活性が検討された。結果は以下の通りである。

薬剤	<i>M. avium</i> 株数 (31)	<i>M. intracellulare</i> 株数 (44)	<i>M. kansasii</i> 株数 (17)
	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
SM	32	8	16
EB	128	128	8
KM	64	16	128
INH	32	32	8
RFP	4	0.25	0.5
本薬	2	0.25	0.25
LVFX	8	2	1
GFLX	2	1	0.5

KM : Kanamycin

③ 臨床分離株【日本臨床微生物学雑誌 Vol.16, No.2:67-73,2006】

微量液体希釈法 (BrothMIC NTM) により、2003 年～2004 年に臨床分離された *M. avium* (6 株) 及び、*M. intracellulare* (6 株) に対する本薬の MIC 分布は、各々 0.5～2 μg/mL、 ≤ 0.03 ～0.5 μg/mL であった。

<機構における審査の概略>

機構は、NTM 症の主要な 3 つの起炎菌 (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*) について、ブレイクポイントを基に、本薬の感受性について考察するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

提出された公表文献における本薬の抗菌活性は以下の通りである。

参考資料	菌種	株数	MIC (μg/mL)	
			MIC 分布	MIC ₉₀
J Infect Chemother.12; 195-202,2006	<i>M. avium</i>	30	0.25～16	8
	<i>M. intracellulare</i>	22	0.25～16	8
Kekkaku Vol.81, No.4:329-335,2006	<i>M. avium</i>	31	—	2
	<i>M. intracellulare</i>	44	—	0.25
	<i>M. kansasii</i>	17	—	0.25
日本臨床微生物学雑誌 Vol.16, No.2:67-73,2006	<i>M. avium</i>	6	0.5～2	—
	<i>M. intracellulare</i>	6	≤ 0.03 ～0.5	—

米国 CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute) の本薬のブレイクポイント MIC は、*M. avium* 及び *M. intracellulare* では、感性 ≤ 8 μg/mL、中間 16 μg/mL、耐性 ≥ 32 μg/mL (微量液体希釈法、培地 pH7.4) とされており、*M. kansasii* では耐性 ≥ 16 μg/mL とされている。したがって、これら 3 菌種における臨床分離菌の 90% は本薬に感性であることが示唆された。

また、機構は、NTM 症において、比較的稀に認められる菌種 (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. simiae*, *M. shimoidei*, *M. thermoresistible*) に対する本薬の抗菌活性について、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

2007 年に国内臨床分離された菌株 (*M. abscessus*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. xenopi*, *M. terrae*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*) に対する本薬の抗菌活性は下表のとおり

であった。なお、*M. fortuitum* (9 株) の MIC 最大値は 32 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったが、その他 8 株は、2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 3 株、4 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 2 株、16 $\mu\text{g}/\text{mL}$ が 3 株であった。

また、その他の報告として、*M. simiae* (海外臨床分離株) に対する本薬の MIC 分布について 5~10 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) と記載された文献報告 (Antimicrobial Agents and Chemotherapy 2000; 44: 2848-2852) があった。

菌種	株数	MIC 分布 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	MIC_{90} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
<i>M. abscessus</i>	10	0.12~2	1
<i>M. fortuitum</i>	9	2~32	—
<i>M. cheloneae</i>	10	≤0.06~0.12	0.12
<i>M. szulgai</i>	2	0.5	—
<i>M. xenopi</i>	3	≤0.06~0.12	—
<i>M. terrae</i>	2	0.5~1	—
<i>M. scrofulaceum</i>	4	0.12~1	—
<i>M. gordoniæ</i>	10	0.25~0.5	0.5

※10 株未満の菌は MIC 分布のみの表示
(抗菌活性は微量液体希釈法により測定)

機構は、提出された資料及び上記の申請者の回答より以下の通り考える。海外での承認用法・用量 [1 日 1000mg (500mg BID)] と本邦での申請用法・用量 [1 日 800mg (400mg BID)] が異なるものの、現行適応症である「後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症」及び「ヘルコバクター・ピロリ感染症」の承認審査の際に、日本人と外国人の薬物動態が比較された結果、同程度の曝露量になることが確認されている〔エイズ医薬品調査会調査報告書（平成 10 年 6 月 19 日）、及び審査報告書（平成 14 年 2 月 1 日、衛研発第 2129 号）〕ことから、米国 CLSI の本薬のブレイクポイント MIC に基づいて考察することは差し支えないと考える。したがって、提出された資料から、NTM 症の主たる起炎菌に対して本薬が抗菌活性を有することは確認出来たと判断する。なお、*M. nonchromogenicum*、*M. shimoidei*、*M. thermoresistible* に対する本薬の抗菌活性は検討されておらず、また、*M. fortuitum* に対する本薬の感受性分布において、MIC 値が高い菌株が認められていることから、提出された資料からこれらの菌種に対して、本薬が優れた効果を有しているとは言い難い。しかしながら、検討されている菌株数は著しく限られていること、これらの菌種の分離頻度は著しく低いことを勘案すると、このような情報しか集積されていないこともやむを得ないと考える。

本剤の申請用法・用量における有効性及び適応菌種の適切性については、II.4 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要＜機構における審査の概略＞(4) 及び(5) の項で議論する。

また、本薬の感受性推移については得られている情報が限られていることから、引き続き収集する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(iii) 毒性試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

本項では、本剤の投与量は全て活性本体である本薬換算で記載する。

(i) 生物薬剤学的試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

(ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要

<提出された試験成績の概要>

今回の申請に際し、新たな試験は実施されていないが、肺 NTM 症患者における本薬の肺への移行性に関する報告書及び本薬と RFP の相互作用に関する報告書が参考資料として提出された。

(1) 日本人肺 *Mycobacterium avium-intracellulare complex* 感染症患者におけるクラリスロマイシン及び活性代謝物 14OH の気管支鏡下マイクロサンプリング法を用いて採取した気道被覆液への移行性評価 【CTD5.3.2.3.1】

日本人結節性気管支拡張型の肺 MAC 症患者 8 例を対象に、本剤 400mg/日又は 800mg/日の 7 日間連日投与を行い、最終投与 3 時間経過後の血清中及び気道被覆液中の本薬並びにその主活性代謝物 (14 位水酸化体、以下、14OH-CAM) の濃度が測定された。その結果、気道被覆液中の本薬及び 14OH-CAM の平均濃度 (平均値土標準誤差) は、400mg/日群で各々 $7.52 \pm 2.58 \mu\text{g/mL}$ 及び $2.30 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、800mg/日群で各々 $17.24 \pm 7.64 \mu\text{g/mL}$ 及び $3.99 \pm 1.24 \mu\text{g/mL}$ であり、いずれも血清中濃度に比し 3.1~9 倍高値であった。800mg/日群の気道被覆液中の本薬濃度 ($17.24 \pm 7.64 \mu\text{g/mL}$) は、米国 CLSI ブレイクポイントにおいて、MAC に対する感性菌の MIC の上限値 ($8 \mu\text{g/mL}$) を上回る結果であったとされている。

(2) 非結核性抗酸菌症におけるクラリスロマイシンとリファンピシンの併用療法—リファンピシン併用におけるクラリスロマイシンの血中濃度の検討— 【CTD5.3.5.4.2】

日本人 NTM 症患者 19 例を対象に、本剤 400mg 又は 800mg、EB 500~750mg 及び RFP 450mg を連日併用投与した際の本薬及び 14OH-CAM 濃度が測定された。本薬の血清中濃度は RFP の併用により、併用前に比べて 400mg/日群で約 1/10、800mg/日群で約 1/5 になり、いずれの用量群においても低下することが明らかとなった ($p < 0.01$ 、t 検定)。一方、14OH-CAM の血清中濃度 (平均値土標準偏差) は、RFP の併用時には、400mg/日群で $0.72 \pm 0.48 \mu\text{g/mL}$ 、800mg/日群で $1.31 \pm 0.62 \mu\text{g/mL}$ であり、併用前 (400mg/日群: $0.92 \pm 0.32 \mu\text{g/mL}$ 、800mg/日群: $0.91 \pm 0.35 \mu\text{g/mL}$) と比較し、増加傾向を示したとされている【機構注：併用時に濃度上昇が認められた患者は 400mg/日群で 4/10 例、800 群で 7/9 例であり、残りの患

者では濃度低下（又は検出限界以下）が認められた】。

＜機構における審査の概略＞

機構は、提出された資料より、以下2点を確認した。

- ・ 本薬と RFPとの併用において、主活性代謝物(14OH-CAM)の血清中濃度が単独投与時と比較し400mg/日群で低値を示した原因については明らかでないものの、検討されたいずれの用量においても本薬の血清中濃度が低下すること
- ・ 肺 MAC症患者の気道被覆液中濃度は、申請用量である本剤800mg/日ではMACに対する米国CLSIのブレイクポイントのMICの上限値を上回ること

また、機構は、本剤の申請用量でのNTM症に対する有効性について、PK(細胞内濃度)/PDの観点から説明するよう申請者に求めた。

申請者は、本剤のNTM症に対するPK/PDに関する検討は行われていないため、一般細菌に関する文献、PKデータ及び米国CLSIのブレイクポイント等から検討し、肺NTM症に対する本剤の有効性について、以下のように説明した。

① PK(細胞内濃度)/PDの観点からの考察

本薬の薬効は、AUC_{0-24h}/MIC比が最も良く相関するとされているため(Antimicrob Agents Chemother 46: 1425-1434, 2002、42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Abstract: A-1264 (2002), American Society for Microbiology, Washington, DC.)、AUC/MIC値から考察を行なった。

マクロライド感性又は耐性の肺炎球菌を用いた本剤500mg BID投与時の薬物動態のシミュレーション結果では、血清中の本薬フリーベース濃度、気道上皮被覆液(Epithelial Lining Fluid: ELF)中の本薬総濃度及びフリーベース濃度の各AUC_{0-24h}/MIC値が30.5~38の場合、生菌数は1.2~2.0 log₁₀CFU/mL減少したとされている(Antimicrob Agents Chemother 46: 4029-4034, 2002)。これらのAUC_{0-24h}/MIC値(30.5~38)を満たす各肺炎球菌のMIC値は、血清中のフリーベース濃度で1μg/mL以下、ELF中の総濃度で16μg/mL以下、ELF中のフリーベース濃度で8μg/mL以下であった。以上より、ELF中濃度が有効性において重要である肺炎球菌感染症の場合、ヒトへの本剤500mg BID経口投与では、MICが8μg/mLまでの肺炎球菌に有効性を示すことが考察されている。

一方、NTMは細胞内増殖菌であることから、肺胞マクロファージ(AM)内濃度におけるAUC_{0-24h}/MIC値が、NTMに対する有効性を考察する上で重要であると考え、本薬の血漿中濃度、ELF中濃度及びAM内濃度との関係を、本剤1日1000mg(500mg BID)投与時における報告(Antimicrob Agents Chemother 41: 1399-1402, 1997)から引用し、以下に示した。

本剤500mg投与時における濃度

採取時間(h)	本薬の濃度(μg/mL)					
	血漿	ELF	ELF/血漿	AM	AM/血漿	AM/ELF
4	2.00±0.60	34.5±29.3	17	480±533	240	14
8	1.55±0.42	26.1±7.2	17	220±86	142	8
12	1.22±0.35	15.1±11.1	12	181±79	148	12

平均値±標準偏差

AM 内濃度は ELF 濃度の約 11 倍高値を示し、MIC 64 μ g/mL までの NTM に対する有効性が示唆された。本剤の用法・用量は国内外で異なっているが、日本人と米国人における薬物動態の相違 [CTDI.13.4 後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリア感染症、添付資料概要 p.91 参照] を踏まえると、今回の国内申請用法・用量 [800mg/日 (400mg BID)]においても、NTM に対して MIC 64 μ g/mL まで有効性は示されるものと考えた。なお、米国 CLSI で定められている耐性カテゴリーの MIC 値を考慮すると、*M.avium* 及び *M.intracellulare* では 16 μ g/mL、*M.kansasii* 及び *M.marinum* では 8 μ g/mL、*M.abscessus*、*M.fortuitum* 及び *M.chelonae* 等の rapidly growing mycobacteria (RGM) では 4 μ g/mL までの MIC 値の菌に対して、本剤の申請用法・用量は有効性を示すことが推測された。

② 国内臨床分離株に対する本薬の MIC 値からの考察

国内臨床分離株における *M.avium*、*M.intracellulare*、*M.kansasii*、*M.gordonae*、*M.abscessus* 及び *M.chelonae* の MIC₉₀ 値 [II.3 (i) 薬理試験成績の概要＜機構における審査の概略＞の項、参照] は、いずれも有効性を示すと推定 (①PK (細胞内濃度) /PD の観点からの考察の項、参照) された MIC 値の範囲内であった。また、測定菌株数が少なく (10 株未満)、MIC₉₀ 値が算出出来なかった菌株 (*M.xenopi*、*M.terrae*、*M.szulgai*、*M.scrofulaceum* 及び *M.fortuitum*) の MIC 最大値は、*M.fortuitum* を除き 1 μ g/mL であった。*M.fortuitum* (9 株) の MIC 最大値は 32 μ g/mL であったが、有効性を示すと考察した 4 μ g/mL までの MIC 値の菌株は 5/9 株であった。

以上より、本剤の申請用量である 1 日 800mg/日 (400mg BID) における PK (細胞内濃度) /PD 及び国内臨床分離株の MIC 値から考察した結果、肺 NTM 症に対する本剤の臨床用量における有効性については、NTM の菌種間に差は無いと申請者は考察している。

機構は、上記の申請者の考察について以下の通り考える。日本人における PK データ及び国内臨床分離株における本薬に対する感受性データを用いて、PK/PD 解析を行い、その結果、検討されたいずれの菌種に対しても本剤の有効性が示唆されているということについて異論はない。しかしながら、感受性分布は菌種間で異なっていること、及び同じ *Mycobacterium* 属であっても、RGM など性質の異なる菌種が存在することから、本成績のみをもって「臨床用量における有効性については、NTM の菌種間に差はない」とする申請者の考察は不十分であると考える。したがって、本剤の使用に際しては、本薬に感性であることを確認した上で使用すると共に、菌種別の NTM 症に対する本剤の有効性については、製造販売後調査等で引き続き情報収集する必要があると考える。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

＜提出された資料の概要＞

今回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外のガイドライン、教科書及び公表論文が参考資料として提出された。

(1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載

国内外のガイドライン 2 編及び教科書 3 編が参考資料として提出された。

ガイドライン及び教科書における記載

No.	書名	標題	巻	号	ページ	年
1	Am J Respir Crit Care Med	An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases	175	4	367-416	2007
2	結核	非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年	73	10	599-605	1998
3	Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill)	Chapter 160 Nontuberculous Mycobacteria			1027-1032	2008
4	Cecil Textbook of Medicine 23rd edition (W.B. Saunders Company)	Chapter 346 The Nontuberculous Mycobacteria			2307-2309	2007
5	Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition (Churchill Livingstone)	Chapter 250 <i>Mycobacterium avium</i> Complex			2897-2916	2004

1) 米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society、ATS) /米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America、IDSA) の非結核性抗酸菌症ガイドライン (Am J Respir Crit Care Med 175 : 367-416, 2007)

肺 MAC 症の推奨治療方法は、本剤又はアジスロマイシン (AZM) + EB + リファマイシン系薬を併用投与し、病状により、治療初期 2~3 カ月間アミノグリコシド系薬を併用投与する。リンパ節・皮膚・軟部組織及び骨・関節等の肺以外の MAC 症の治療においても本剤の投与が推奨されている。

M. kansasii 症には、RFP+INH+EB の併用投与が推奨されるが、本剤 + RFP+EB の週 3 回投与が有効であったという報告もある (Clin Infect Dis. 37 : 1178-1182, 2003)。また、RFP 耐性の *M. kansasii* 症にも本剤の投与が推奨されている。

その他の NTM 症について、*M. abscessus*、*M.chelonae*、*M. fortuitum*、*M. genavense*、*M. gordonaiae*、*M. haemophilum*、*M. immunogenum*、*M. marinum*、*M. mucogenicum* 及び *M. szulgai* は、本薬に感性であるとの記載があり、*M. simiae*、*M. ulcerans* 及び *M. xenopi* 症においては本剤を治療薬の一つとする旨の記載もある。

2) 日本結核病学会 非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998 年 (結核 73 : 599-605, 1998)

MAC 症に対して、本剤を含む併用療法の有効性に関する成績が得られている。

M.kansasii 症には、INH+RFP+EB の併用投与が有効であるが、本薬に対する感受性が認められており、RFP 耐性の場合は、本剤を使用するとの記載がある。また、*M.fortuitum*、*M.abscessus* 及び *M.chelonae* による感染症に対しても本剤の投与は有効であると記載されている。その他、*M.scrofulaceum* 及び *M.nonchromogenicum* による感染症に対しても本剤の投与が推奨されている。

3) Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill, 2008)

肺 MAC 症に対する治療においては、本剤又は AZM+EB の投与が推奨されている。肺 *M. kansasii* 症に対する治療には、RFP+INH+EB の併用投与が推奨されるが、RFP 耐性の

場合は、本剤又は AZM を RFP の代替薬とするとの記載がある。その他、*M. marinum*、*M. kansasii*、*M. haemophilum*、*M. genavense*、*M. xenopi*、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* は本薬に対して感性であるとされている。

4) Cecil Textbook of Medicine 23rd edition (W.B. Saunders Company, 2007)

肺 MAC 症の治療の基本は、マクロライド系薬（本剤又は AZM）、EB 及びリファマイシン系薬 [RFP 又はリファブチン (RFB)] の投与であるとされている。肺 *M. kansasii* 症の治療においては、INH+RFP+EB の併用投与が有効であるが、*M. kansasii* は、本薬に対しても高い感受性を示すとされている。肺 *M. abscessus* 症の治療は困難であるが、通常、マクロライド系薬と注射薬を 1 種（アミカシン (AMK)、カルバペネム、cefoxitin 又は tigecycline）併用投与する。その他の NTM 症に対する治療方法は明確にされていないが、通常、マクロライド系薬及びアミノグリコシド系薬の投与が有効とされている。

5) Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th edition (Churchill Livingstone, 2004)

肺 MAC 症の治療には、本剤（又は AZM）+EB+RFB±アミノグリコシド系薬（進展した症例で追加）の併用投与が推奨されている。肺 *M. kansasii* 症には RFP+INH+EB の併用投与が推奨されるが、本薬に対する感受性も認められており、RFP 耐性又は RFP 不耐容の場合は、本剤は RFP の代替薬として推奨されている。肺 *M. abscessus* 症は難治性であるが、本剤+cefoxitin（高用量）+AMK（低用量）による併用投与により臨床的改善が得られるとされている。*M. simiae*、*M. szulgai*、*M. xenopi*、及び *M. malmoense* による肺 NTM 症の治療方法は確立されていないが、現時点では肺 MAC 症と同様に、本剤、EB、RFB 及びアミノグリコシド系薬などの併用投与が適切と考えられている。

(2) 国内公表論文における記載

国内における NTM 症に対する本剤の使用経験を報告した公表論文¹64編（集積報告 19編、症例報告 45編）が参考資料として提出された。

1) 集積報告

CTD 資料番号	本剤投与 症例数	標題	出典
5.3.5.4.3	6 例	<i>Mycobacterium scrofulaceum</i> 肺感染症の 15 例	結核 82 (3) : 173-178, 2007
5.3.5.4.4	146 例	肺非結核性抗酸菌 (MAC) 症に対する治療の現状 (内科面から)	結核 81 (1) : 36-38, 2006
5.3.5.4.5	72 例	クラリスロマイシン、レボフロキサシン、およびストレプトマイシンを含む化学療法による <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> 症の治療効果の検討	結核 80 (1) : 1-7, 2005
5.3.5.4.6	129 例	肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex 感染症の予後に関する検討	日呼吸会誌 42 (10) : 875-878, 2004
5.3.5.4.7	71 例	The Effect of Combined Therapy According to the Guidelines for the Treatment of <i>Mycobacterium avium</i> complex Pulmonary Disease	Intern Med 42 (8) : 670-675, 2003
5.3.5.4.8	14 例	10 年以上経過を観察した肺 <i>M. avium</i> complex 症の臨床	結核 78 (8) : 517-523, 2003

¹ 検索データベース：JMEDPLUS（1981年～2007年）、JAPICDOC（1983年～2007年）、医学中央雑誌 web（1983年～2007年）
検索式：非結核性抗酸菌症 *クラリスロマイシン

		的検討	
5.3.5.4.9	28例	山梨県における肺 MAC 症の検討	山梨医学 30 : 226-229, 2002
5.3.5.4.10	58例	気管支洗浄で診断された肺 <i>Mycobacterium avium</i> Complex(MAC)症例の臨床的検討	気管支学 24 (7) : 500-504, 2002
5.3.5.4.11	15例	肺非定型抗酸菌症の治療成績 - 治療指針評価を中心に-	国際沖縄病院医学雑誌 22 (1) : 29-36, 2002
5.3.5.4.12	119例	ガイドラインに沿った肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex 症の治療成績	結核 77 (6) : 435-441, 2002
5.3.5.4.13	5例	肺 <i>Mycobacterium avium</i> complex(MAC)症におけるロキシスロマイシン(RXM)の使用経験	The Japanese Journal of Antibiotics 54(増刊 A):13-15, 2001
5.3.5.4.14	24例	肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex 症の化学療法の検討	結核 75 (7) : 471-476, 2000
5.3.5.4.15	25例	一般病院における非定型抗酸菌症の現状	結核 74 (2) : 107-113, 1999
5.3.5.4.16	46例	Effect of Clarithromycin Regimen for <i>Mycobacterium avium</i> Complex Pulmonary Disease	Am J Respir Crit Care Med 160 : 866-872, 1999
5.3.5.4.17	97例	<i>Mycobacterium avium-M. intracellulare</i> complex 肺感染症に対する Clarithromycin の臨床的検討	結核 72 (1) : 1-7, 1997
5.3.5.4.18	71例	肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex 症に対するニューマクロライド剤とニューキノロン剤による治療の試み (1) 持続排菌例を中心とした治療の試み	結核 71 (9) : 544-547, 1996
5.3.5.4.19	9例	肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex 症に対するニューマクロライド剤とニューキノロン剤による治療の試み (2) 初回治療例を中心とした併用化学療法の試み	結核 71 (9) : 547-549, 1996
5.3.5.4.20	28例	Combined Use of Clarithromycin and Antimycobacterial Agents in <i>Mycobacterium avium</i> complex Chronic Pulmonary Infection	J Infect Chemother 1 (1) : 66-71, 1995
5.3.5.4.21	46例	抗酸菌症に対する新しい治療の工夫 非定型抗酸菌症に対するマクロライド薬の臨床効果	結核 69 (11) : 725-732, 1994
合計 (延べ) ²	1009例		

また、公表論文以外に、以下の集積報告も参考資料として提出された。

CTD 資料番号	本剤投与 症例数	標題	出典
5.3.5.4.1	38例	肺 <i>Mycobacterium avium-intracellulare</i> complex (MAC) 症に対するクラリスロマイシン、リファンビシン、エタンブトールの3剤併用療法の日本人患者における有効性の検証	社内資料 (2007年)
5.3.5.4.2	27例	非結核性抗酸菌症におけるクラリスロマイシンとリファンビシンの併用療法 - リファンビシン併用におけるクラリスロマイシンの血中濃度の検討 -	社内資料 (2007年)

2) 症例報告

CTD 資料番号	雑誌	菌種	症例数
5.3.5.4.22	感染症誌 81(1):12-19, 2007	<i>M. shimoidei</i>	1
5.3.5.4.23	東三医学会誌 28:59-65, 2006	<i>M. avium</i> complex <i>M. avium</i> <i>M. intracellulare</i>	1 2 1
5.3.5.4.24	結核 81(8):537-541, 2006	<i>M. shimoidei</i>	1
5.3.5.4.25	医療 60(3):190-195, 2006	<i>M. kansasii</i>	1
5.3.5.4.26	日呼吸会誌 44(11):800-806, 2006	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.27	Intern Med 45(15):913-916, 2006	<i>M. szulgai</i>	1
5.3.5.4.28	日内会誌 95(6):1103-1105, 2006	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.29	日呼吸会誌 43(4) : 241-246, 2005	<i>M. abscessus</i>	1

² 集積報告のうち、重複した症例が対象に含まれると考えられた集積報告があった。

該当する報告は、資料番号 5.3.5.4.4、5.3.5.4.7 及び 5.3.5.4.12、資料番号 5.3.5.4.16 及び 5.3.5.4.19、資料番号 5.3.5.4.17 及び 5.3.5.4.18、資料番号 5.3.5.4.20 及び 5.3.5.4.21 である。

5.3.5.4.30	日呼吸会誌 43(8):454-458, 2005	<i>M. malmoense</i>	1
5.3.5.4.31	日呼吸会誌 43(1):32-36, 2005	<i>M. simiae</i>	1
5.3.5.4.32	結核 80(8):571-575, 2005	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.33	感染症誌 79(5):341-347, 2005	<i>M. avium</i>	1
		<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.34	今月の治療 13(9):27-33, 2005	<i>M. avium complex</i>	1
5.3.5.4.35	結核 80(9):601-605, 2005	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.36	福島県立病院医学研究誌 20:24-26, 2004	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.37	日呼吸会誌 42(5):424-428, 2004	<i>M. fortuitum</i>	1
5.3.5.4.38	日呼吸会誌 42(6):519-522, 2004	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.39	結核 79(4):313-320, 2004	<i>M. xenopi</i>	2
5.3.5.4.40	日呼吸会誌 42(3):277-283, 2004	<i>M. avium</i>	2
5.3.5.4.41	Progress in Medicine 24(2):487-489, 2004	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.42	日呼吸会誌 42(10):919-923, 2004	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.43	治療 86(1):179-182, 2004	<i>M. avium complex</i>	1
5.3.5.4.44	日胸 63(4):373-380, 2004	<i>M. chelonae</i>	1
5.3.5.4.45	日呼吸会誌 41(8):546-550, 2003	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.46	結核 77(11):725-728, 2002	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.47	日呼吸会誌 40(1):26-30, 2002	<i>M. gordonaee</i>	1
5.3.5.4.48	感染症誌 76(12):1025-1029, 2002	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.49	日内会誌 91(4):1317-1319, 2002	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.50	J Infect Chemother 8(3):252-255, 2002	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.51	天草医学会雑誌 15:35-41, 2001	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.52	Journal of Nara Medical association 51(1):20-23, 2001	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.53	日老会誌 37(9):749-753, 2000	<i>M. intracellulare</i>	1
5.3.5.4.54	結核 75(12):711-715, 2000	<i>M. gordonaee</i>	1
5.3.5.4.55	Intern Med 39(4):309-312, 2000	<i>M. szulgai</i>	1
5.3.5.4.56	Progress in Medicine 19(1):210-221, 1999	<i>M. intracellulare</i>	3
		<i>M. avium</i>	2
5.3.5.4.57	感染症誌 73(5):482-485, 1999	<i>M. gordonaee</i>	1
5.3.5.4.58	結核 74(5):457-461, 1999	<i>M. gordonaee</i>	1
5.3.5.4.59	神奈川県感染症研究会抄録集 7:97-98, 1998	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.60	高松市民病院雑誌 14:50-53, 1998	<i>M. fortuitum</i>	1
5.3.5.4.61	茨城県立病院医学雑誌 16(2):67-70, 1998	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.62	臨牀と研究 75(4):758-764, 1998	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.63	医療 51(12):574-578, 1997	<i>M. abscessus</i>	1
5.3.5.4.64	日胸疾会誌 34(11):1264-1270, 1996	<i>M. abscessus</i>	2
5.3.5.4.65	呼吸 14(12):1315-1318, 1995	<i>M. avium</i>	1
5.3.5.4.66	基礎と臨床 29(9):2429-2432, 1995	<i>M. avium complex</i>	1
		合計	56 例

(3) 市販後の安全性成績

本剤 1 日 800mg 投与時の安全性に関する参考資料として、国内で集積された「後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症」及び「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」を対象とした市販後安全性成績が提出された。

1) 後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

平成 10 年 9 月 30 日～平成 12 年 3 月 31 日まで実施していた 34 施設における全例調査、及び平成 12 年 4 月 1 日より実施中である 10 例以上の患者数を有する施設 25 施設、並びに地域拠点病院 3 施設（東京大学、北海道大学及び新潟大学）及び施設から申し出のあった 2 施設（川崎医科大学及び日本大学付属板橋病院）における全例調査（中央登録方式）による使用成績調査〔HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の共同使用成績調査

(HRD 共同調査)] では、合計 60 例が安全性評価対象例として調査された。

副作用発現頻度は 38.3% (23/60 例) であり、内訳は、下痢 5 件 (8.3%)、発疹 3 件 (5%)、高脂血症、血中トリグリセリド増加、恶心、貧血、白血球数減少、肝機能異常、高尿酸血症、腎機能障害及び γ -グルタミルトランスフェラーゼ (GTP) 増加が各 2 件 (3.3%)、再生不良性貧血、大球性貧血、白血球減少症、好中球減少症、骨髄機能不全、食欲不振、低カリウム血症、不眠症、味覚減退、徐脈、逆流性食道炎、嘔吐、肝障害、肝機能検査異常、急性腎不全、子宮頸部上皮異形成、及び血中アルカリホスファターゼ (ALP) 増加が各 1 件 (1.67%) の計 43 件であった。重篤な有害事象は、サイトメガロウイルス性脈絡網膜炎 3 件、恶心、貧血、白血球数減少、乳酸アシドーシス、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス感染及びニューモシスティス肺炎が各 2 件、白血球減少症、骨髄機能不全、再生不良性貧血、食欲不振、嘔吐、急性腎不全、腎機能障害、子宮頸部上皮異形成、気管支肺アスペルギルス症、陰部ヘルペス、進行性多巣性白質脳症、偽膜性大腸炎、脳トキソプラズマ症、非定型マイコバクテリア感染、リンパ腫、好中球減少症、汎血球減少症、低アルブミン血症、幻聴、躁病、意識変容状態、痙攣、記憶障害、末梢性ニューロパシー、複視、不整脈、徐脈、間質性肺疾患、気胸、食道静脈瘤出血、耐糖能障害、肝細胞障害、肝機能検査異常、壞死及び薬疹が各 1 件であった。

2) 胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症

① ランソプラゾール+アモキシシリン+本剤併用

使用成績調査（実施期間：平成 12 年 11 月 1 日～平成 16 年 6 月 30 日）では、副作用発現頻度は 9.11% (318/3491 例) であり、発現頻度 1% 以上の副作用は下痢 3.52% (123/3491 例)、軟便 2.12% (74/3491 例)、味覚異常 1.52% (53/3491 例) であった。重篤な副作用は、全身性皮疹及び全身紅斑が各 1 件であった。

平成 12 年 11 月 1 日から平成 16 年 12 月 31 日まで実施された 65 歳以上の高齢者を対象とした特別調査では、副作用発現頻度は 10.15% (33/325 例) であり、発現頻度 1% 以上の副作用は下痢 2.46% (8/325 例)、貧血 1.23% (4/325 例) 及び AST 増加 1.23% (4/325 例) であった。重篤な副作用は 1 例に認められ、症例は除菌療法終了後の貧血、状態悪化（胃潰瘍悪化）及び倦怠感による入院であった。

② オメプラゾール+アモキシシリン+本剤併用

65 歳以上の高齢者を対象とした特別調査（実施期間：平成 14 年 1 月 1 日～平成 18 年 4 月 10 日）では、副作用発現頻度は 8.46% (40/473 例) であり、発現頻度 1% 以上の副作用は下痢 4.44% (21/473 例)、味覚異常 2.11% (10/473 例) であった。重篤な副作用は、発疹 1 件であった。

<機構における審査の概略>

(1) 公知申請することの該当性について

機構は、海外の承認状況、ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記

載等から公知申請することの該当性について検討した。

1) 海外における承認状況

本剤は、2008年5月現在、海外112カ国において承認されており、欧州では、ドイツを始め6カ国で非結核性抗酸菌症（肺など局所感染症）の適応症を有している。

2) 臨床における使用実績

機構は、海外のガイドライン〔米国胸部疾患学会（ATS）/米国感染症学会（IDSA）の非結核性抗酸菌症ガイドライン、以下、ATSの非結核性抗酸菌症ガイドライン〕及び教科書の記載を確認し、また、提出された国内公表論文の記載より、NTM症に対する本剤投与例として、集積報告19編延べ1009例及び症例報告45編56例の使用実態を確認した。

機構は、提出された資料より、①海外ではドイツを始めとする欧州6カ国において*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*又は*M. kansasii*によるNTM症において、本剤が承認されていること、②国内外のガイドラインにおいて、NTM症の治療に対して本剤が推奨されていること、③提出された資料より、国内外における本剤の相当の臨床使用実績が確認されたことから、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて（平成11年2月1日付、研第4号、医薬審第104号）」の記2(2)の条件「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」に相当すると考え、NTM症に対する本剤の使用は医学薬学上公知であると判断した。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(2) 有効性について

機構は、ガイドライン及び教科書における記載から、MAC症及び*M. kansasii*症に対する本剤の有効性は確認できたと判断した。

また、機構は、申請適応菌種は、非定型抗酸菌であり、MAC及び*M. kansasii*以外の*Mycobacterium*属も含まれることから、下記の議論を行った。

機構は、MAC以外にどのような菌種が肺NTM症の起炎菌となるのか、また、それら菌種による肺NTM症に対する本剤の有効性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。肺感染症の起炎菌としては、2001年に実施された非定型抗酸菌症研究協議会の全国アンケート調査〔最新医学 61(2):74-81, 2006〕では、起炎菌種別の発現頻度は下表の通りである。

起炎菌別の発現頻度

菌種	発現頻度
<i>M. avium</i>	58%
<i>M. intracellulare</i>	25%
<i>M. kansasii</i>	8%
<i>M. gordonae</i>	2%
<i>M. abscessus</i>	2%
<i>M. fortuitum</i>	1%
<i>M. chelonae</i>	1%
その他（頻度 1%未満）	3%

当該調査では、*M. avium*、*M. intracellulare* 及び *M. kansasii* の 3 菌種で 91%を占め、残る 9%は *M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. fortuitum* 及び *M. chelonae* 等の稀な菌種であった。MAC 以外の肺 NTM 症の主な起炎菌は、*M. kansasii* であり、肺 *M. kansasii* 症に対する有効性については、日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年及び ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインにおいて、*M. kansasii* が本薬に対して感受性を有すること、日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年、抗菌薬使用のガイドライン（日本感染症学会・日本化学療法学会編、2005 年）及び ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインにおいて、本剤は RFP 耐性の肺 *M. kansasii* 症に対して使用が推奨されており、有効性は期待できると考える。

M. kansasii 以外の肺 NTM 症については、日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年では、*M. abscessus*、*M. chelonae* 及び *M. fortuitum* に対して本剤は有効であるとされ、*M. scrofulaceum* 及び *M. nonchromogenicum* に対しては本剤を併用する旨の記載がある。ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインの記載においては、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* に対して本剤の併用が有効であり、*M. fortuitum* 及び *M. gordonae* は本薬に対して感性である旨の記載がある。また、PK（細胞内濃度）/PD の観点 [II.4 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要＜機構における審査の概略＞の項、参照] 及び国内臨床分離株 (*M. gordonae*、*M. abscessus*、*M. fortuitum*、*M. chelonae*、*M. xenopi*、*M. terrae*、*M. szulgai*、*M. scrofulaceum* 及び *M. fortuitum*) に対する本薬の MIC 値からの考察 [II.3 (i) 薬理試験成績の概要＜機構における審査の概略＞の項、参照] から、本剤の有効性が期待できるものと考える。

また、機構は、以下の記載を確認した。

①ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインにおいては、*M. abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. genavense*、*M. gordonae*、*M. haemophilum*、*M. immunogenum*、*M. marinum*、*M. mucogenicum* 及び *M. szulgai* は、本薬に感受性が認められ、*M. simiae*、*M. ulcerans* 及び *M. xenopi* に対しては、本剤を治療薬の一つとする旨の記載があり、②日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年においては、*M. fortuitum*、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* による感染症に対しても本剤は有効であること、また、*M. scrofulaceum* 及び *M. nonchromogenicum* による感染症に対しても本剤を併用するとの記載があること、③Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. では、*M. marinum*、*M. haemophilum*、*M. genavense*、*M. xenopi*、*M. abscessus* 及び *M. chelonae* が本薬に感受性を認める旨の記載があること、④Cecil Textbook of Medicine 23rd ed. では、肺 *M. abscessus* 症に対して本剤が有効

であり、その他の肺 NTM 症に対しても、通常マクロライド系薬は有効であるとの記載があること、⑤Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. では、肺 *M. abscessus* 症に対して、本剤が有効であり、その他 *M. simiae*、*M. szulgai*、*M. xenopi* 及び *M. malmoense* による肺 NTM 症に対しては、治療方法は確立されていないものの、現時点では本剤を含む多剤併用療法が適切と考えられる。

機構は、以下の通り考える。MAC 及び *M. kansasii* に限らず薬剤感受性試験により本薬に感性であることが確認された Mycobacterium 属による NTM 症に対して本剤は有効であると考えられる。よって、適応菌種に MAC 及び *M. kansasii* 以外の Mycobacterium 属が含まれることに問題は無いと考える。なお、適応菌種の記載方法については、他の抗菌薬との整合性から「マイコバクテリウム属」とすることが適切であると考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(3) 安全性について

ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン及び教科書 (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. 及び Mandel, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.) において、本剤の副作用として頻度が高い事象として、胃腸障害（吐気、嘔吐、下痢）、味覚障害、肝機能障害、聴力低下等が挙げられている。

機構は、提出された集積報告及び市販後の成績を基に、本剤の安全性について以下の通り確認した。

1) 集積報告における記載

機構は、集積報告 21 編（公表論文 19 編及び社内資料 2 編）のうち、安全性情報の記載があった 13 編（公表論文 11 編及び社内資料 2 編）において本剤の用量別の副作用の種類及び発現頻度に関して、説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下の通り回答した。本剤の用量が明確に記載されている集積報告 3 編に基づき、副作用の種類及び発現頻度を確認したところ、本剤 1 日 400mg と比較して、本剤 1 日 800mg で副作用発現頻度が高くなる傾向があり、そのうち肝機能障害、消化器症状及び皮疹の発現頻度が高かった。

集積報告における本剤投与量別副作用

1日投与量					
400mg		600mg		800mg	
副作用	発現率	副作用	発現率	副作用	発現率
肝機能障害	5.19% (4/77例)	肝機能障害	6.02% (5/83例)	肝機能障害	11.76% (6/51例)
眩暈	3.90% (3/77例)	眩暈	2.41% (2/83例)	---	
発熱	2.60% (2/77例)	発熱	2.41% (2/83例)	---	
薬剤アレルギーによる発熱	1.30% (1/77例)	---		---	
皮疹	1.30% (1/77例)	皮疹	2.41% (2/83例)	皮疹	9.80% (5/51例)
視覚障害	1.30% (1/77例)	視覚障害	3.61% (3/83例)	---	
---	---	---		視神経障害	1.96% (1/51例)
消化器症状	1.30% (1/77例)	消化器症状	6.02% (5/83例)	---	
---	---	---		軟便	21.57% (11/51例)
---	---	---		食欲不振	15.69% (8/51例)
間質性肺炎	1.30% (1/77例)	---		---	
---	---	---		手指関節痛	3.92% (2/51例)

引用資料：CTD5.3.5.4.1、5.3.5.4.2 及び 5.3.5.4.4

機構は、申請者の説明を了承した。

2) 市販後の使用成績調査、特別調査及び臨床試験成績

機構は、「胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症」に対する市販後調査における安全性成績から、本剤 1 日 800mg (400mg BID) の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

① オメプラゾール+アモキシシリントン+本剤併用の市販後臨床試験（試験 GOM3541）

胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の除菌におけるオメプラゾール+アモキシシリントン+本剤の併用療法について、本剤 1 日 400mg と本剤 1 日 800mg の有効性及び安全性を検討するための市販後臨床試験（試験 GOM3541）が実施された。試験 GOM3541 における有害事象の概略を本剤の用量別に示した結果は、下表の通りである。

有害事象に関する概略

安全性解析対象集団		本剤 400mg 群 (143 例)	本剤 800mg 群 (145 例)
有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	67 46.9% [39.7~54.1%] 85	76 52.4% [45.3~59.5%] 115
死亡に至った重篤な有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	0 0.0% [0.0~2.1%] 0	0 0.0% [0.0~2.0%] 0
死亡以外の重篤な有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	0 0.0% [0.0~2.1%] 0	0 0.0% [0.0~2.0%] 0
投与中止に至った有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	1 0.7% [0.0~3.3%] 3	2 1.4% [0.2~4.3%] 2
重篤でなく軽微でない有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	1 0.7% [0.0~3.3%] 1	1 0.7% [0.0~3.2%] 1
その他の重要な有害事象	発現例数 発現率 [90%信頼区間] 発現件数	36 25.2% [19.3~31.9%] 38	60 41.4% [34.5~48.5%] 70

また、いずれかの群で発現頻度 5%以上に発現した有害事象及び副作用は下表の通りである。

発現頻度 5%以上の有害事象及び副作用

△	本剤 400mg 群		本剤 800mg 群	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用
軟便	11.2% (16/143 例)	11.2% (16/143 例)	21.4% (31/145 例)	21.4% (31/145 例)
下痢	11.9% (17/143 例)	11.9% (17/143 例)	12.4% (18/145 例)	12.4% (18/145 例)
味覚異常	2.1% (3/143 例)	1.4% (2/143 例)	12.4% (18/145 例)	12.4% (18/145 例)

② ランソプラゾール+アモキシシリントークシナム併用の使用成績調査及び特別調査

i) ランソプラゾール+アモキシシリントークシナム併用の場合の使用成績調査

ランソプラゾール+アモキシシリントークシナム併用の場合の使用成績調査において、本剤の 1 日 800mg の副作用は、1027 例中 128 例 (12.5%) に発現した。主な副作用 (発現頻度の高い順に 3 項目) は、下痢 4.67% (48/1027 例)、軟便 3.02% (31/1027 例)、味覚異常 2.53% (26/1027 例) であった。

調査対象例において、死亡例は 1 日 400mg 投与例において 3 例 (喘息 1 例、心筋梗塞 1 例、肺の悪性新生物及び食道出血 1 例) 報告されたが、いずれも因果関係は否定された。本剤 1 日 800mg 投与例における重篤な副作用は、全身性皮疹 1 例であり、転帰は軽快であった。

ii) ランソプラゾール+アモキシシリントークシナム併用の場合の特別調査

高齢者 (65 歳以上) を対象とした、ランソプラゾール+アモキシシリントークシナム併用の場合の特別調査において、本剤 1 日 800mg 投与例の副作用は、99 例中 8 例 (8.08%) に発現した。主な副作用 (発現頻度の高い順に 4 項目) は、味覚異常及び下痢が各 3.03% (3/99 例)、便秘及び AST (GOT) 増加が各 2.02% (2/99 例) であつた。

た。

調査対象例において、死亡例は1日800mg投与例において1例（胆管癌）が報告されたが、因果関係は否定された。本剤1日800mg投与例における重篤な副作用の発現は認めなかった。

iii) オメプラゾール+アモキシシリントン+本剤併用の場合の特別調査

高齢者（65歳以上）を対象とした、オメプラゾール+アモキシシリントン+本剤併用の場合の特別調査において、本剤1日800mg投与例の副作用は、408例中34例（8.33%）に発現した。主な副作用（発現頻度の高い順に3項目）は、下痢4.41%（18/408例）、味覚異常2.45%（10/408例）、口渴0.74%（3/408例）であった。

調査対象例において、死亡例は1日800mg投与例において1例（胸水）が報告されたが、因果関係は否定された。本剤1日800mg投与例における重篤な副作用は、発疹1例であり、転帰は回復であった。

以上、胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症の除菌療法の使用成績調査及び市販後臨床試験の安全性成績により、本剤1日800mgの副作用を検討した結果、主な事象は下痢、軟便及び味覚異常であり、オメプラゾール併用療法における市販後臨床試験（試験GOM3541）においては、軟便及び味覚異常の副作用発現頻度が本剤1日800mg群で高かった。

機構は、以下の通り考える。ランソプラゾール及びオメプラゾールの胃潰瘍・十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリ感染症に対する市販後の使用成績調査より、主な副作用として下痢、軟便及び味覚異常が発現している。また、市販後臨床試験（試験GOM3541）では、副作用発現頻度は本剤1日800mgの方が高い傾向が認められるものの、重篤な有害事象は発現しておらず、本剤1日800mg投与時の容忍性に大きな問題はないと考える。ただし、本剤1日800mg投与では、下痢、軟便及び味覚異常の発現頻度が高くなる傾向を認めることから、本剤の使用に当たっては医療従事者及び患者に対する注意喚起が必要であると考える。

3) 長期投与時の安全性について

機構は、ほとんどの肺NTM症の治療期間は、頻度の高い肺MAC症及び肺*M. kansasii*症で推奨されている治療（菌陰性化後12カ月間）に準じる（原文；Duration of therapy for most pulmonary NTM pathogens is based on treatment recommendations for more frequently encountered species such as MAC and *M. kansasii* (e.g., 12 mo of negative sputum cultures while on therapy)、ATSの非結核性抗酸菌症ガイドライン）とされていることから、本剤の長期投与時の安全性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。収集した文献情報では、NTM症における本剤1日800mg（400mgBID）の長期投与時の安全性について、問題があるとの報告はなかった。

また、これまでの市販後情報においても、本剤 1 日 800mg (400mg BID) 投与により、特に問題となる副作用が認められていない。したがって、肺 NTM 症に本剤 1 日 800mg (400mg BID) を長期投与することに関して、安全性上大きな問題はないと考える。しかし、収集した集積報告では、安全性を主とした検討は行われていないこと、市販後調査においても、本剤 1 日 800mg (400mg BID) の長期使用例が少ないと、及び肺 NTM 症では抗結核薬との併用療法が必要であること等から、本申請の承認取得後に長期投与時の安全性情報収集を目的とした調査が必要であると考える。

機構は、国内外での本剤 1 日 800mg (400mg BID) の長期投与として、国内では最長 1814 日までの使用経験があり、当該症例の安全性について、特段の問題がなかったことを確認し、海外では市販後調査等の安全性情報より、最長 943 日までの使用経験があり、当該症例の安全性について、特段の問題がなかったことを確認した。本剤 1 日 800mg (400mg BID) 長期投与時の日本人における安全性情報は、現時点では十分に収集されているとは言い難いことから、長期投与により新たな副作用が発現する可能性は否定できず、副作用発現に十分な注意を払うとともに、製造販売後の調査等で安全性情報について積極的に収集を行い、得られた情報を適切に臨床現場へ提供していく必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

(4) 用法・用量について

1) 申請用法・用量について

機構は、海外での承認用法・用量は、本剤 1 日 1000mg (500mg BID) であることに対して、本邦での申請用法・用量を本剤 1 日 800mg (400mg BID) と設定されていることについては、現行適応症である後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症及びヘルリコバクター・ピロリ感染症の承認審査の際に、日本人と外国人の薬物動態が比較された結果、同程度の曝露量になることを確認している〔エイズ医薬品調査会調査報告書（平成 10 年 6 月 19 日）、及び審査報告書（平成 14 年 2 月 1 日、衛研発第 2129）〕。

また、*in vitro* の試験成績〔II.3 (i) 薬理試験成績の概要＜機構における審査の概略＞の項、参照〕から、NTM 症の多くを占める MAC 及び *M. kansasii* に対して、本剤 1 日 800mg (400mg BID) 投与時に、有効な血中濃度を維持できることが期待されることから、日本人における用法・用量を本剤 1 日 800mg (400mg BID) として差し支えないと判断した。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

2) 高齢者への投与について

機構は、高齢者への本剤の投与に関して、以下のように考える。肺 NTM 症の中で最も多く予想される肺 MAC 症は中高年に多いことから、本剤の投与対象として、高齢者が多く含まれることが想定される。また、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインにお

いては、高齢者又は低体重者（50kg 未満）では、胃腸障害による不耐容のため、本剤の減量（1日 500mg）が必要となる可能性があるとの記載もあることから、本剤の副作用のため忍容性に問題がある場合には、本剤を減量することも予想される。ただし、減量時における有効性については不明であること及び不用意な減量は本薬の耐性化を誘引する可能性もあることから、原則として1日 800mg とし、有害事象発現時には他剤への変更又は休薬・中止などの適切な処置を行うとともに、製造販売後に情報を収集し、必要に応じて、高齢者への至適用法・用量の更なる検討が必要と考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 効能・効果及び臨床的位置付けについて

機構は、以下の通り考える。ATS の非結核性抗酸菌症ガイドラインなどをはじめとした成書の記載があること、及び（2）有効性についての項の議論を踏まえて、MAC 及び *M. kansasii* のみならず本薬に感性の Mycobacterium 属による NTM 症を本剤の適応症とすることに問題はない。

なお、MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による肺 NTM 症に関しては、症例数が少ないとともあり、本剤の臨床的位置付けは明確ではない。現状においては各種ガイドラインや成書の記載を参考にしながら、本剤の使用について検討を行い、これらの使用実績を基に MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による肺 NTM 症治療における本剤の臨床的位置づけを築いていく必要がある。

また、機構は、本剤の投与対象と考えている集団について、既存の抗菌薬の適応症としては、「非結核性抗酸菌症」と記載されていることから、申請された「非結核性抗酸菌症肺感染症」を「非結核性抗酸菌症」と変更することについて検討を行った。「非結核性抗酸菌症」と記載した場合、肺外非結核性抗酸菌症が含まれることになるが、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン及び Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed. では、皮膚・軟部組織、リンパ節、骨・関節の NTM 症の治療に対しても本剤を治療薬の 1 つに含める旨の記載があること、及び肺以外の NTM 症は稀な疾患であり、新たに臨床試験を実施することが困難であることから、肺以外の NTM 症を適応に含めることは差し支えないと考える。

以上より、機構は、本剤の効能・効果を以下の通りとすることが適切であると考える。

【効能・効果】

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(6) 小児について

機構は、小児において NTM 症の適応を取得する必要はないか、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下の通り回答した。

肺 NTM 症は中高年に多いとされており (Harrison's Principles of Internal Medicine 17th ed.)、集積報告においても、小児の使用実績は確認できなかったことから、小児における NTM 症の適応取得を行うに至らなかつた。

機構は、NTM 症の大部分は肺 NTM 症であり（日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年）、肺以外の NTM 症は稀と考えられること、及び小児においては、肺 NTM 症は稀であり、頸部又は顎下リンパ節炎が最も頻度が高く、その治療は外科的切除が基本的な治療であり、ほとんどの場合、完全な切除により治癒可能であること、抗菌薬（本剤又は AZM+EB+RFP 又は RFB）の使用は外科的切除が不可能な場合、切除が不完全な場合、再発又は慢性の排膿がある場合とされていること（Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.、Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed）から、小児において NTM 症の適応を取得する必要性は高くはないものと判断するが、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

(7) 製造販売後の調査について

申請者は、提出した資料から、本剤 1 日 800mg (400mg BID) の長期投与及び抗結核薬等との併用療法における情報が十分ではないため、製造販売後の検討として 15 歳以上の肺非結核性抗酸菌症を対象とした特定使用成績調査計画〔調査期間（投与期間：排菌陰性化後 1 年以上継続投与、追跡期間：6 カ月以上）、登録目標症例数：300 例、調査実施予定期間：5 年間〕を提出了。また、当該調査では、患者背景、本剤投与状況、併用薬・併用療法、臨床経過（臨床症状、胸部 X 線検査、臨床検査、細菌学的検査）及び有害事象について、調査することとされている。

機構は、症例数の設定根拠に関して、申請者に説明を求めたところ、申請者は以下の通り回答した。

1992 年の国立療養所非定型抗酸菌共同研究班の調査 [日胸疾誌 32 (増刊号) : 211-215, 1994] によると、NTM 症の年間発症率は、人口 10 万人対 2.5 人であり、新規の NTM 症発症は年間 3000 例程度と考えられる。一方で、2001 年の非定型抗酸菌症協議会が行った全国アンケート調査では、人口 10 万人対約 6.3 人の頻度で、年間 8000 人近い患者が発生しているとの疫学調査結果（呼吸 24 : 106-109, 2005）があり、患者数が増加傾向にあることを踏まえ、目標症例数を 200 例と設定する。なお、目標症例数を収集するためには、調査が日常使用実態下であり、無効による脱落（有効率：80% < 結核 73 : 599-605, 1998 >）及び投与期間を延長したことによる脱落例の増加等を考慮し、登録症例数は 300 例が必要と考える。新規発症患者を 1 年間で 100 例（調査対象施設：50 施設、症例数 2 例/施設/年）登録できると推測し、300 例登録するためには 3 年間必要であり、最終登録症例の投与終了後の追跡期間（6 カ月間）を含めると、調査期間は 5 年間必要と考える。

機構は、以上の申請者の説明を概ね了承するものの、本申請を要請した学会とも連携して情報収集に努める必要があると考える。特に、NTM の本薬感受性推移に関するデータは著しく限られていること、NTM に対する本剤投与期間は長期間に及ぶことから、本薬の感受性推移について積極的に情報収集する必要があると考える。また、製造販売後の検討として以下の点についても、検討事項とする必要があると考える。

- ・ 肺以外の NTM 症における本剤の有効性及び安全性について
- ・ MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による NTM 症における本剤の有効性
- ・ 本剤減量投与時の有効性及び安全性について
- ・ 長期投与時の安全性について
- ・ 高齢者における安全性について

なお、製造販売後の調査の実施方法、検討内容及び目標症例数については、専門協議を踏まえて最終的に判断したい。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、適合性書面調査は実施されていない。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、医学薬学上公知のため、GCP 実地調査は実施されていない。

IV. 総合評価

機構は、以上のような審査の結果、申請された効能・効果に対する有効性及び安全性は確認できたと考えるもの、本剤の長期使用時における安全性情報が限られていることから、製造販売後に情報収集する必要があると考える。また、肺以外の NTM 症（皮膚・軟部組織、リンパ節、骨・関節の NTM 症）に関してもガイドラインに本剤を治療薬の 1 つに含める旨の記載があることから、本剤の適応に含めることは差し支えないと考えるもの、この点及び下記の点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

- ・ 公知申請することの該当性について
- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 効能・効果及び臨床的位置付けについて
- ・ 小児への適応について
- ・ 製造販売後の検討内容について

審査報告（2）

平成 20 年 7 月 16 日

I. 申請品目

[販売名]	①クラリス錠 200 ②クラリシッド錠 200mg
[一般名]	クラリスロマイシン
[申請者]	①大正製薬株式会社 ②アボットジャパン株式会社
[申請年月日]	平成 19 年 11 月 30 日

II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）をもとに、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、平成 19 年 5 月 8 日付け「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2（1）各項に該当しない旨の申し出がなされている。

審査報告（1）4.（iii）<機構における審査の概略>（1）公知申請することの該当性について、（2）有効性について、（3）安全性について、（4）用法・用量について、及び（5）効能・効果及び臨床的位置付けについての項における機構の判断は、専門委員により支持された。

1. 小児への適応について

①NTM 症の大部分は肺 NTM 症であり（日本結核病学会の非定型抗酸菌症の治療に関する見解－1998 年）、肺 NTM 症以外の NTM 症は稀と考えられること、②小児では、肺 NTM 症は稀であり、頸部又は顎下リンパ節炎が最も頻度が高く、その治療は外科的切除が基本的な治療であり、ほとんどの場合、完全な切除により治癒可能であること、③抗菌薬（本剤又は AZM+EB+RFP 又は RFB）の使用は外科的切除が不可能な場合、切除が不完全な場合、再発又は慢性の排膿がある場合とされていること（Nelson Textbook of Pediatrics 18th ed.、Red Book : 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases 27th ed.）などの記載から、小児における NTM 症の適応を取得する必要性は高くないとした機構の判断は、多くの専門委員により支持された。一方で、小児においても NTM 症は稀な疾患ではあるものの、適応取得を考慮すべきであり、用法・用量は 1 日 15mg/kg が適当ではないかとの意見も述べられた。

機構は、現段階では、本薬について小児に対する用法・用量を記載しないことが適切であると判断するものの、小児における NTM 症の発現状況及び本薬の使用実績等については引き続き情報収集を行い、医療ニーズについて検討していく必要があると考える。機構は、この旨を製

造販売後の検討事項とするよう申請者に指示した。

申請者は、製造販売後調査における検討事項とする旨を回答した。

2. 製造販売後の検討内容について

製造販売後の検討内容について、申請者が提示した検討事項に加えて、下記の項目についても調査をする必要があるとした機構の判断は、専門委員に支持された。

- ・ 肺 NTM 症以外の NTM 症における本剤の有効性及び安全性について
- ・ MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による NTM 症における本剤の有効性
- ・ 減量投与時の有効性及び安全性について
- ・ 本剤長期投与時の安全性について
- ・ 高齢者における安全性について
- ・ NTM 症に対する本薬の感受性の推移について
- ・ 小児の NTM 症における本剤の使用実績について

機構は、申請者に上記の点についても、製造販売後の検討事項とするよう指示したところ、申請者は、これらを含めて検討する旨を回答した。

3. その他

①用法・用量に関する記載整備

機構は、用法・用量における「また、*in vitro* で非結核性抗酸菌に対して抗菌力を示す他の抗酸菌を併用することが望ましい。」との記載内容については、MAC 症では、治療薬の *in vitro* の感受性データと臨床効果は本剤以外の薬剤では相関しないと考えられること（J Infect Chemother (2006)12:195-202）から、「最新のガイドラインに従って、併用療法を行うこと」などの旨に変更することが適切であると考える。また、当該記載は、用法・用量に関連する使用上の注意の項において情報提供することが適切である考える。これらについて、申請者に指示したところ、用法・用量等の記載が指示の通り修正された。

②後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症の効能・効果及び用法・用量について

機構は、既承認である「後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症」の適応については、今回の一部変更承認申請における申請効能・効果及び用法・用量に包含されることから、本剤の非結核性抗酸菌症に関連する効能・効果及び用法・用量としては、下記の通りとすることが適切と考える。

（変更前）

【効能・効果】

2. 非結核性抗酸菌症

①肺感染症

〈適応菌種〉 本剤に感性の非結核性抗酸菌

〈適応症〉 肺感染症

②後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）

〈適応症〉 後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

【用法・用量】

2. 非結核性抗酸菌症

①肺感染症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。また、in vitro で非結核性抗酸菌に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

②後天性免疫不全症候群（エイズ）に伴う播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。また、in vitro でマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）に対して抗菌力を示す他の抗菌薬を併用することが望ましい。

（変更後）

【効能・効果】

2. 非結核性抗酸菌症

〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉 マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症

【用法・用量】

2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして1日 800mg（力価）を2回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

以上の機構の判断は、専門委員に支持された。よって、非結核性抗酸菌症にかかる効能・効果及び用法・用量を上記の通りとするよう申請者に指示したところ、指示の通り修正された。

III. 総合評価

機構は、以上の審査の結果、提出された資料より、NTM 症に対する本剤の有効性及び安全性は確認できしたことから、下記の指示事項を付与した上で、下記の効能・効果、用法・用量において承認して差し支えないと判断した。なお、本剤の長期投与時の安全性情報及び NTM に対する本薬の感受性データは限られていることから、製造販売後にも引き続き情報収集する必要があると考える。今般、申請された効能・効果に対する再審査期間は設定しないことが適切であると判断した。

【指示事項】

- ・ 製造販売後において以下の情報を収集すること
 - ① 肺以外の NTM 症における本剤の有効性及び安全性について
 - ② MAC 及び *M. kansasii* 以外の菌種による NTM 症における本剤の有効性及び安全性について
 - ③ 本剤減量投与時の有効性及び安全性について
 - ④ 本剤長期投与時の安全性について
 - ⑤ 高齢者における安全性について
 - ⑥ NTM 症に対する本薬の感受性の推移について
 - ⑦ 小児の NTM 症における本薬の使用実績について

[効能・効果]

2. 非結核性抗酸菌症

〈適応菌種〉

本剤に感性のマイコバクテリウム属

〈適応症〉

マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症

[用法・用量]

2. 非結核性抗酸菌症

通常、成人にはクラリスロマイシンとして 1 日 800mg (力価) を 2 回に分けて経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(下線部が申請時からの変更箇所)