

審査報告書

平成 23 年 4 月 5 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エサンプトール錠 125mg、②同錠 250mg、③エプトール 125mg 錠、④同 250mg 錠
[一 般 名]	エタンプトール塩酸塩
[申 請 者 名]	①、②サンド株式会社、③、④科研製薬株式会社
[申 請 年 月 日]	平成 22 年 12 月 14 日
[剤 形 ・ 含 量]	①、③1 錠中にエタンプトール塩酸塩 125mg を含有する錠剤 ②、④1 錠中にエタンプトール塩酸塩 250mg を含有する錠剤
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 11 月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 2 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 4 月 5 日

[販 売 名] ①エサンブトール錠 125mg、②同錠 250mg、③エブトール 125mg
錠、④同 250mg 錠

[一 般 名] エタンブトール塩酸塩

[申 請 者 名] ①、②サンド株式会社、③、④科研製薬株式会社

[申請年月日] 平成 22 年 12 月 14 日

[審査結果]

平成 22 年 11 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「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：エタンブトール塩酸塩（非結核性抗酸菌症の適応追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の 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確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[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>

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

（下線部追加）

[用法・用量]

[肺結核及びその他の結核症]

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

年齢、体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]

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

年齢、体重、症状により適宜増減するが 1 日量として 1g を超えない。

（下線部追加）

審査報告

平成 23 年 4 月 5 日

I. 申請品目

[販売名]	①エサンブトール錠 125mg、②同錠 250mg、③エブトール 125mg 錠、④同 250mg 錠
[一般名]	エタンブトール塩酸塩
[申請者名]	①、②サンド株式会社、③、④科研製薬株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 14 日
[剤形・含量]	①、③1 錠中にエタンブトール塩酸塩 125mg を含有する錠剤 ②、④1 錠中にエタンブトール塩酸塩 250mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性の <u>マイコバクテリウム属</u> <適応症> 肺結核及びその他の結核症、 <u>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</u> (下線部追加)

[申請時用法・用量]	<u>[肺結核及びその他の結核症]</u> 通常成人は、エタンブトール塩酸塩として 1 日量 0.75～1g を 1～2 回に分けて経口投与する。 年齢、体重により適宜減量する。 なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。 <u>[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]</u> <u>通常成人は、エタンブトール塩酸塩として 0.5～0.75g を 1 日 1 回経口投与する。</u> <u>年齢、体重、症状により適宜増減するが 1 日量として 1g を超えない。</u> (下線部追加)
------------	--

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

エタンブトール塩酸塩（以下、「本薬」）は、2つの不斉炭素を有する化合物 2,2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol のラセミ化合物のうち、優れた抗結核作用を有する右旋性化合物である。本薬の作用機序は、結核菌の核酸合成経路を阻害することとされており、結核菌に対して抗菌活性を示す。また、イソニアジド及びストレプトマイシン耐性菌にも抗菌活性を示すとされている。

海外では、本薬を主成分とする製剤として、現在 40 以上の国又は地域で承認されている¹。

本邦において、1962 年より日本結核化学療法研究会、結核療法研究協議会、国立療養所化学療法共同研究班などで基礎的、臨床的研究が行われ、結核化学療法剤として極めて有効な薬剤であることが確認された。その後、日本レダリー株式会社及び科研化学株式会社（現：科研製薬株式会社）によって製剤化され、1966 年 10 月に肺結核症の効能・効果として承認された。また、2004 年 2 月に、エサンブトール錠 125mg、同 250mg の承認は、日本レダリー株式会社（承継当時社名：ワイズ株式会社）よりサンド株式会社（承継当時社名：日本ヘキサール株式会社）へと承継されている。

また、厚生労働省にて第3回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議（以下、「検討会議」）が行われ、非結核性抗酸菌症に対する本薬の必要性が認められたため、「未承認薬・適応外薬の開発の要請について」（平成22年5月21日付医政研発0521第1号・薬食審査発0521第1号）により開発要請がなされた。

その後、平成 22 年 11 月 10 日開催の第 6 回検討会議において「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：エタンブトール塩酸塩（非結核性抗酸菌症の適応追加）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 22 年 11 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、エサンブトール錠 125mg、同錠 250mg、エブトール 125mg 錠、同 250mg 錠に対して事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 11 月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 2 号）、「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会での事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成22年9月15日付薬食審査発0915第3号）に基づき、専門協議を開催せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、申請資料として検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が提出された。

¹ 本薬又はエタンブトールを主成分とする製剤での合計

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追加・修正すべき点の検討を行った。

(2) 添付文書（案）について

1) 体重別 1 日投与量の表について

添付文書案の用法・用量の項に、「肺結核及びその他の結核症」及び「MAC 症を含む非結核性抗酸菌症」への使用に際して、体重別 1 日投与量の目安について表が提示されている。機構は、当該表については、用法及び用量に関連する使用上の注意の項にて情報提供するよう申請者に指示したところ、申請者により適切に対応がなされた。

2) 用法及び用量に関連する使用上の注意について

添付文書（案）の用法及び用量に関連する使用上の注意の項には、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する旨が記載されている。一方、今回申請された非結核性抗酸菌症に関しては、*in vitro*での感受性と臨床効果は必ずしも相関せず、試験管内での感受性と臨床効果の関係が確認されているものは少なく、MAC に対するクラリスロマイシン、*Mycobacterium kansasii* に対する本薬等の組み合わせを挙げるにとどまり、多くの菌種・抗菌薬の組み合わせにおける感受性と臨床効果の関係は明らかにされていない²。

上記を踏まえ、機構は、用法及び用量に関する使用上の注意の項を以下のように変更するよう、申請者に指示したところ、申請者はこれを了解した。

【変更後】

- 1) 肺結核及びその他の結核症に対する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) 製造販売後における留意点について

機構は、非結核性抗酸菌症に対する治療は、結核症に比べて長期間に及ぶことから、本剤の重篤な副作用として既に知られている視神経炎（不可逆性の視力障害）の発現頻

² Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.

度が増加することが懸念されると考える。したがって、本剤を非結核性抗酸菌症に使用
する場合には、視神経炎の発症回避及び早期発見をすべきと考えることから、患者自身
よる視力障害の早期発見手法の日常化や、視力及び外眼部検査のために眼科を定期受診
する必要性について、医療現場に改めて注意喚起を促すべきと考える。以上より、今回
の非結核性抗酸菌症の追加に際して、懸念される安全性上のリスクについて、医療現場
へどのように注意喚起及び情報提供を行う予定であるのか、また関連学会との協力体制
などについて具体的に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

視力障害等に対する注意深い観察の必要性を患者へ説明するよう、関連学会及び医療
従事者へ情報提供を行う。また、視力障害等に関する自発報告及び文献報告における情
報収集を行うこととし、収集された副作用情報については、添付文書に適切に反映し、
関連学会及び医療現場への情報提供を行う。情報提供資材としては、医療機関向けに作
成している適正使用を促す文書や患者向医薬品ガイドに添付文書の内容を反映させ、長
期使用に関する注意喚起を促すことを計画している。また、患者へ配布する資材はこれ
までにも作成しているが、非結核性抗酸菌症に対して長期服用する際も、継続して視力
障害等の副作用に注意する旨を継続して注意喚起する予定である。

機構は、上記の申請者の対応にて特段問題ないと考える。

Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 11
月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 2 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとし
て新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

平成 22 年 11 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における公知申請の該
当性報告書に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、以下の効能・効果、用法・
用量を承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

<適応菌種>

本剤に感性的のマイコバクテリウム属

<適応症>

肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコン
プレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症

(下線部追加)

[用法・用量]

[肺結核及びその他の結核症]

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

年齢、体重により適宜減量する。

なお、他の抗結核薬と併用することが望ましい。

[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]

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

年齢、体重、症状により適宜増減するが1日量として1gを超えない。

(下線部追加)