

1.8.1 添付文書（案）

ミコブテイン[®]カプセル 150mg の添付文書（案）を示す。

200●年●月作成（第1版）

日本標準商品分類番号

876169

抗酸菌症治療薬

指定医薬品、処方せん医薬品[※]ミコブテイン[®]カプセル 150mgMYCOBUTIN[®]Capsules

リファブチンカプセル

貯法：室温保存

使用期限：4年（最終年月をラベル・外箱等に記載）

注）注意—医師等の処方せんにより使用すること

承認番号	●●
薬価収載	200●年●月
販売開始	200●年●月
国際誕生	1992年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

- 本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤（リファンピシン）に対し過敏症の既往歴のある患者
- 次の薬剤を投与中の患者：ポリコナゾール〔「相互作用」（1）の項参照〕


【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中

販売名	ミコブテインカプセル 150mg
成分	
有効成分 （含量）	リファブチン（150 mg）
添加物	結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素（カプセル本体）酸化チタン、三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 性状

外形（mm）	識別コード	色調等
 0号カプセル （長さ：22mm、外径：7.6mm）	Pharmacia & Upjohn MYCOBUTIN	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

【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>

- 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
- HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用すること。

【用法・用量】

結核症

通常、成人にはリファブチンとして150 mg～300 mgを1日1回経口投与する。

多剤耐性結核症にはリファブチンとして300 mg～450 mgを1日1回経口投与する。

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の治療

通常、成人にはリファブチンとして300 mgを1日1回経口投与する。

HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制

通常、成人にはリファブチンとして300 mgを1日1回経口投与する。

【用法・用量に関連する使用上の注意】

- 本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会のガイドライン^{1), 2), 3), 4)}等、最新の情報を参考にし、投与すること。
- 「相互作用」（2）併用注意の表に示された薬剤を投与中の患者に使用する場合、本剤の用量を従って調節すること。エファビレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量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こと。〔「薬物動態」の項参照〕
- 1日投与量が300mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。
- 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。
- 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症並びに結核症の治療に使用するには、抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。
- 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に使用の場合は、本剤の用量を半量にすること。〔「慎重投与」〕、〔「薬物動態」〕の項参照〕

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

- 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能を悪化させるおそれがあるので、本剤の用量の減量を考慮すること。〕〔「重要な基本的注意」〕、〔「薬物動態」〕の項参照〕
- 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）〔「薬物動態」〕の項参照〕

2. 重要な基本的注意

- 白血球減少症、血小板減少症などの血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」（1）の項参照〕
- ブドウ膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うなど注意すること。また、ブドウ膜炎が疑われる場合には、患者に眼科医の診察を受けさせ、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。

〔副作用〕(1)の項参照

(3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の項参照

3. 相互作用

本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝され、また、CYP3A をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照

(1) 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ポリコナゾール (ピフェンド)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	ポリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ポリコナゾールの代謝を促進し、ポリコナゾールの血中濃度を低下させる。

(2) 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビルを、1回 600 mg 1日 2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にして、リトナビル及び本剤の用量調節を行うこと。	リトナビルは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
ロピナビル・リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも 1/4 に減量することを考慮する。	ロピナビル・リトナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
ホスアンブレナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。	ホスアンブレナビルの活性本体のアンブレナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
ダルナビル	本剤の作用が増強するおそれがあるため、本剤の投与量を減量すること。	ダルナビルとリトナビルの併用は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ・インジナビル ・ネルフィナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
イトラコナゾール	また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
フルコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。	フルコナゾールは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
アタザナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を 1/4 に減量することを考慮する。	アタザナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
デラビルジン	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、デラビルジンの作用が著しく減弱するおそれがあることから、他の薬剤への変更を考慮する。	デラビルジンは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
ジアフェニルスルホン	ジアフェニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素誘導作用により、ジアフェニルスルホンの代謝を促進し、ジアフェニルスルホンの血中濃度を低下させる。
サキナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を 1/4 に減量することを考慮する。	サキナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、サキナビルの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
ネビラピン	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
エファビレンツ	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エファビレンツの肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。

4. 副作用

外国臨床試験の第2相試験8試験及び第3相試験13試験で得られた安全性成績を評価した。総症例3,216例（肺結核症の治療：977例、HIV感染患者における非結核性抗酸菌症の治療：1,163例、HIV非感染者における非結核性抗酸菌症の治療：510例、エイズに伴うMAC症の発症抑制：566例）中、1087例（33.8%）に有害事象が認められた。主なものは、白血球減少症195件（6.06%）、尿変色172件（5.35%）、悪心127件（3.95%）、発疹110件（3.42%）、嘔吐83件（2.58%）、発熱70件（2.18%）、肝機能異常62件（1.93%）、腹痛57件（1.77%）、貧血56件（1.74%）、血小板減少症51件（1.59%）、下痢44件（1.37%）、Al-P増加41件（1.27%）等であった。（承認時までの調査における有害事象の集計）

(1) 重大な副作用^{注1)}

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 白血球減少症（6.06%）、貧血（1.74%）、血小板減少症（1.59%）、汎血球減少症（0.16%）
- 2) 肝機能異常（1.93%）、黄疸（0.72%）、肝炎（頻度不明）^{注2)}
- 3) ショック（0.09%）
- 4) 心停止（0.06%）、心室細動（0.03%）、不整脈（0.03%）
- 5) 脳出血（0.03%）
- 6) 溶血性貧血（0.03%）
- 7) 消化管出血（吐血、メレナ、胃腸出血）（0.12%）
- 8) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注2)注3)}
- 9) 深部静脈血栓症（0.09%）、血栓性血小板減少性紫斑病（0.03%）
- 10) 腎機能障害（0.53%）
- 11) 筋痙縮（0.09%）
- 12) 痙攣（0.37%）
- 13) 精神病性障害（0.09%）
- 14) 歩行障害（0.09%）
- 15) ブドウ膜炎（頻度不明）^{注2)}

注1：本項における頻度は、有害事象の頻度である。

注2：自発報告のため頻度不明

注3：偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用^{注1)}

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液及びリンパ系		好酸球増加症、溶血、血小板障害	
肝胆道系		Al-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、肝腫大、Al-P減少	
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、肺炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症	
循環器		起立性低血圧、心電図での非特異的T波変化	
皮膚及び皮下組織	発疹	そう痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾癬、ざ瘡	
筋骨格系及び結合組織		筋痛、関節痛、筋炎	
神経系		頭痛、錯感覚、ニューロパシー、	

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注2)}
精神		浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症	
代謝及び栄養		食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症	
泌尿・生殖器	尿変色	頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿	
呼吸器、胸郭及び縦隔		呼吸困難、咳嗽、肺炎、咯血、鼻出血、気胸、気管支痙攣	
感覚器障害		味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎	角膜沈着物
その他	発熱	疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状	

注1：本項における頻度は、有害事象の頻度である。

注2：自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラット胎児で、骨格変異（過剰肋骨の発生頻度増加）及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅延が認められたが、ラット及びウサギともに催奇形性は示さなかった。]

(2) 授乳婦

本剤のヒト母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

8. 過量投与

胃洗浄及び利尿薬療法を実施するなど、支持療法及び対症療法を行うこと。

9. その他の注意

本剤の投与により、尿、糞、皮膚、唾液、痰、汗、涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズは着色することがある。

【薬物動態】

外国で実施した試験について、国内承認用法・用量の範囲外の用量についても試験成績を記載した。

1. 血中濃度^{5),6),7)}

健康成人（男性4例、女性5例）にリファブチン300、450及び600mgを単回経口投与した後、3.1～3.5時間で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に到達し（375～724ng/mL）、終末相の半減期（ $t_{1/2}$ ）は、17～20時間であった。リファブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} は投与量に比例して増加した。また、リファブチンの活性代謝物である25脱アセチル体は、3.8～4.2時間で最高血漿中濃度に達した（53～103ng/mL）（図）。

男性HIV感染患者（5例）にリファブチンを経口及び静脈内投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは20%であった。

健康成人男性（12例）にリファブチンを高脂肪食摂取直後に投与したとき、リファブチンの最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）は有意に遅れ、空腹時及び食後投与時の平均値はそれぞれ、3.0及び5.4時間であった。AUC及び C_{max} に有意差は認められなかった。

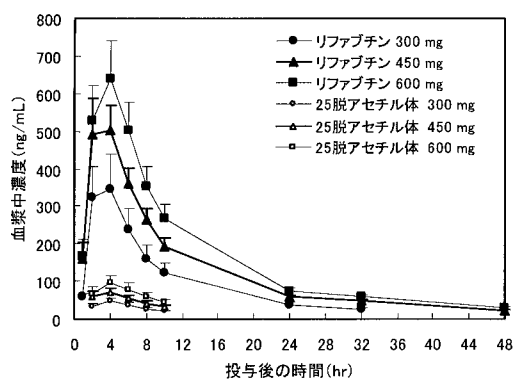


図 健康成人における単回経口投与後のリファブチン及び25脱アセチル体の平均血漿中濃度推移 (n=9, 平均値±標準誤差)

2. 分布

リファブチンの肺及び胆嚢組織中濃度は、血漿中濃度の2～10倍であり、ヒト好中球及び単球における細胞内濃度は細胞外濃度のそれぞれ9及び15倍であった。リファブチンの血漿蛋白結合率は100～10000 ng/mLの範囲で一定値を示し、平均値は93%であった。

(参考) リファブチンは、ラットにおいて広範囲な組織に分布し、特に、肝臓、肺、腎臓及び脾臓等に高濃度に分布したが、脳内濃度は低かった。

3. 代謝・排泄

ヒトにおける血漿中及び尿中の主要な代謝物として、リファブチンと同程度の抗菌活性を示す25脱アセチル体及び抗菌活性を示さない31水酸化体が検出された。健康成人男性(3例)に¹⁴C-リファブチン約300 mgを単回経口投与後、尿中及び糞中にそれぞれ53%及び29%の放射能が回収された。未変化体の尿中排泄率は8.3%であった。

4. 腎機能障害患者

腎機能障害患者(男性12例、女性6例)にリファブチン300 mgを単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}はクレアチニンクリアランスの低下に伴い、増加傾向を示した。

表. 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ (n=18, 平均値±標準誤差)

腎機能障害 (CLcr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
軽度 (>50-80 mL/min)	386±42	3710±462	3.3±0.7	11±2.7
中等度 (30-50 mL/min)	471±78	5236±974	2.8±0.7	26±7.2
重度 (<30 mL/min)	470±64	6328±635	2.3±0.3	23±4.1

5. 肝機能障害患者

アルコール性肝機能障害患者(男性8例、女性4例)にリファブチン300 mgを単回経口投与したときのAUC(8159 ng·hr/mL)及びC_{max}(472 ng/mL)は、健康成人のAUC(4298～8851 ng·hr/mL)及びC_{max}(375～577 ng/mL)と大きく異ならなかった。

6. 高齢者

健康高齢者(71～80歳、男性5例、女性7例)にリファブチン300 mgを単回経口投与したときのAUC及びC_{max}は、健康非高齢者(健康成人、25～60歳)に比べてそれぞれ1.0～2.1倍及び0.9～1.4倍高値を示した。

7. 薬物相互作用

(1) ポリコナゾール

健康成人男性にポリコナゾール400 mgを1日2回及びリファブチン300 mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ331%及び195%増加した。また、健康成人男性にポリコナゾール200 mgを1日2回

及びリファブチン300 mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、ポリコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ78%及び69%減少した。

(2) リトナビル

健康成人に、リトナビル500 mgを1日2回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ約300%及び約150%増加した。

(3) ロピナビル・リトナビル

健康成人に、ロピナビル400 mg/リトナビル100 mgを1日2回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時(リファブチン300 mg)と比べてリファブチンのAUC及びC_{max}は203%及び112%増加した。

(4) ホスアンブレナビル

ホスアンブレナビルは、経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンブレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンブレナビルにおいては、健康成人男性に1200 mgを1日2回及びリファブチン300 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ193%及び119%増加した。アンブレナビルのAUC及びC_{max}は、それぞれ15%及び7%減少した。

(5) インジナビル

健康成人に、インジナビル800 mgを1日3回及びリファブチン300 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、インジナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ34%及び25%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ173%及び134%増加した。

(6) ネルフィナビル

ネルフィナビル750 mgを1日3回及びリファブチン300 mgを1日1回7～8日間反復併用経口投与したとき、ネルフィナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び24%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ207%及び146%増加した。

(7) イトラコナゾール

HIV感染患者に、イトラコナゾール200 mgを1日1回及びリファブチン300 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、イトラコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べていずれも70%～75%減少した。

また、イトラコナゾール900 mgを1日1回及びリファブチン300 mgを1日1回、反復併用経口投与したとき、リファブチンのトラフ濃度が約200%増加したという報告がある。

(8) フルコナゾール

ジドブジン100 mg、1日5回投与による維持療法を受けているHIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びフルコナゾール200 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて約80%増加した。

リファブチンは、フルコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(9) アタザナビル

健康成人に、アタザナビル400 mgを1日1回及びリファブチン150 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、アタザナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて15%及び34%増加した。また、アタザナビル600 mgを1日1回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて110%及び18%増加した。

(10) デラビルジン

HIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びデラビルジン400 mgを1日3回15日間反復併用経口投与したとき、デラビルジンの経口クリアランスは、

非併用投与時と比べて約400%上昇した。また、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて100%以上増加した。

(11) クラリスロマイシン^{30),31)}

HIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びクラリスロマイシン500mgを1日2回28日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは非併用投与時と比べて77%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCは非併用投与時と比べて55%減少した。

(12) サキナビル³²⁾

HIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びサキナビル1200mgを1日3回10日間反復併用経口投与したとき、サキナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ47%及び39%減少し、一方、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ44%及び45%増加した。

(13) ネビラピン

リファブチン300mg（又は150mg）を1日1回及びネビラピン200mgを1日1回14日間反復併用経口投与し、その後、リファブチン300mg（又は150mg）を1日1回及びネビラピン200mgを1日2回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ17%及び28%増加した。

また、ネビラピンの全身クリアランスが9%増加したという報告がある。

(14) エファビレンツ

リファブチン300mgを1日1回及びエファビレンツ600mgを1日1回2週間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ38%及び32%減少した。リファブチンは、エファビレンツの薬物動態には、影響を及ぼさなかった。

(15) 経口避妊薬³³⁾

少なくとも2ヵ月間経口避妊薬（1日あたり35µgのエチニルエストラジオールと1mgのノルエチステロン）を服用していた健康成人女性に、リファブチン300mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時と比べてエチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%及び20%減少し、ノルエチステロンでは、それぞれ46%及び32%減少した。

(16) タクロリムス³⁴⁾

リファブチンによりタクロリムスの血中トラフ濃度が低下するとの報告がある。

(17) ジアフェニルスルホン³⁵⁾

HIV感染患者（アセチル代謝亢進者及び低下者）にリファブチン300mgを1日1回及びジアフェニルスルホン50mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、ジアフェニルスルホンのAUCは、非併用投与時と比べて約27%～40%減少した。

(18) ジドブジン^{36),37)}

少なくとも6週間ジドブジンを服用していたHIV感染患者にジドブジン200mg又は100mgを1日6回及びリファブチン450mg又は300mgを1日1回12日間反復併用経口投与したとき、ジドブジンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び48%減少した。ジドブジンは、リファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった。

(19) スルファメトキサゾールトリメトプリム^{38),39)}

HIV感染患者にリファブチン300mgを1日1回及びスルファメトキサゾールトリメトプリム1日2回14日間反復併用経口投与したとき、トリメトプリムのAUCは非併用投与時と比べて14%、C_{max}は6%減少したが、臨床的意義はないと考えられた。スルファメトキサゾールトリメトプリムはリファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

外国で実施した試験について、国内承認用法・用量の範囲外の用量についても試験成績を記載した。

1. 肺結核症の治療（多剤耐性結核症を含む）

(1) 初回治療例⁴⁰⁾

肺結核症と診断された初回治療患者を対象とした非盲検比較試験3試験において、リファブチン150mg又は300mg、対照群にはリファンピシン600mgを1日1回6ヵ月間経口投与した。いずれにおいてもイソニアジド（INH）、エタンブトール（EB）及びピラジナミドを併用した。リファブチンの細菌学的効果（菌消失率）は、150mg投与群で94%、300mg投与群で92%であり、対照群の89%と同程度であった。

	リファブチン (mg)		リファンピシン (mg)
	150	300	600
菌消失率 ^{註1)}	94% (162/173)	92% (156/169)	89% (153/171)

%（菌を消失した患者/評価患者総数）

注1：最終観察日における菌消失率

(2) 多剤耐性例⁴¹⁾

肺結核症でリファンピシン又は他の抗結核薬（INH、ストレプトマイシン、EB）に耐性を示す結核菌に罹患した患者を対象に下記の①、②の試験を実施した。

- ① 非盲検非対照試験5試験において、リファブチン300～600mg（1日1回6～12ヵ月間経口投与）と各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	投与12週目	投与期間終了時	最終観察日
	菌消失率 ^{註)}	34% (76/221)	21% (46/221)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）

注：ベースライン時の培養結果が陽性であり、かつ各評価時における細菌学的評価が行われた症例

- ② 非盲検無作為化用量比較試験1試験において、リファブチン150～450mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）と各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	リファブチン投与量 (mg)		
	150	300	450
菌消失率 ^{註)}	11% (3/28)	35% (16/46)	46% (6/13)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）

注：ベースライン時の培養結果が陽性であり、各投与量に割り付けられた症例

2. 非結核性抗酸菌(NTM症)の治療

(1) HIV非感染者におけるNTM症⁴²⁾

HIV非感染者を対象とした非盲検試験1試験において、リファブチン150～450mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）、INH、EB及びサイクロセリンの併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消失率）は高くなる傾向を示した。

	リファブチン投与量 (mg)			合計
	150	300	450	
菌消失率 ^{註)}	12% (11/93)	14% (18/133)	16% (7/44)	13% (36/270)

%（NTM菌が消失した患者/評価患者総数）

注：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

(2) HIV感染（エイズ）に伴うNTM症⁴³⁾

HIV感染（エイズ）患者を対象とした非盲検試験5試験において、リファブチン150～600mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）、INH、EB等を含む併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消

失率は)は高くなる傾向を示した。

	リファブチン投与量(mg)				合計
	150	300	450	600	
菌消失率 ^{1b)}	7% (7/103)	16% (15/93)	54% (19/35)	55% (17/31)	22% (58/262)

% (菌が消失した患者/評価患者総数)

注：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

3. HIV 感染患者における播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症の発症抑制⁴⁴⁾

HIV 感染 (エイズ) 患者を対象とした二重盲検比較2試験 (リファブチン 300 mg を1日1回12ヵ月間経口投与) における播種性 MAC 症の発現頻度は表のとおりであった。

	リファブチン群	プラセボ群	P 値 ^{注)}
播種性 MAC 症発現頻度	8.7% (48/549)	17.9% (102/571)	<0.001

% (MAC 陽性の患者数/評価患者総数)

注： χ^2 検定

播種性 MAC 症が発現するまでの期間及び播種性 MAC 非発症生存率 (MAC 陰性の患者数/評価した患者総数) は表のとおりであった。

	ハザード比 ^{注1)}	P 値 ^{注2)}
播種性 MAC 症発現までの期間	2.22 (1.58~3.13)	<0.001
播種性 MAC 症非発症生存率	1.99 (1.50~2.65)	<0.001

注1：ハザード比 プラセボ：リファブチン (95% 信頼限界)。

注2：Log-Rank 検定

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{45), 46)}

- リファブチンは、*Mycobacterium tuberculosis* 及び *Mycobacterium avium complex* (MAC) の臨床分離株に対してリファンピシンより強い *in vitro* 抗菌活性を示した。
- リファブチンは、マウスの *M. tuberculosis* 及び MAC 全身感染モデルに対してリファンピシンより強い治療効果を示した。

2. 作用機序^{47), 48)}

リファブチンは、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに作用し、RNA 合成を阻害する。さらに、リファブチンはリファンピシン耐性 *M. tuberculosis* の DNA へのチミジンの取り込みを阻害した。このことから、リファブチンは DNA 合成も阻害し、リファンピシン耐性菌に対しても有効であることが示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リファブチン (Rifabutin)

化学名：

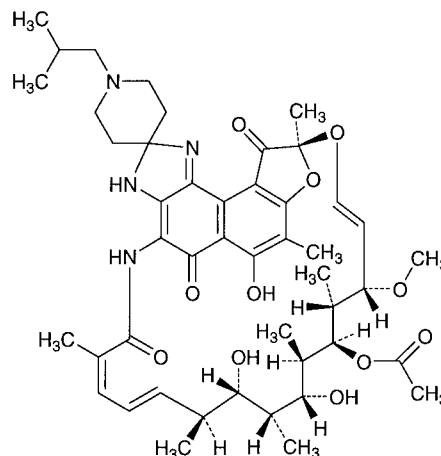
(9S,12E,14S,15R,16S,17R,18R,19R,20S,21S,22E,24Z)-6,18,20-Trihydroxy-14-methoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptamethyl-1'-(2-methylpropyl)-5,10,26-trioxo-3,5,9,10-tetrahydrospiro[9.4-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-2H-furo[2',3':7,8]naphtho[1,2-d]imidazole-2,4'-piperidine]-16-yl acetate

略号：RBT

分子式：C₄₆H₆₂N₄O₁₁

分子量：847.00

構造式：



性状：本品は赤紫色の粉末である。本品はメタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

【包装】

ミコブテイン®カプセル 150mg：100 カプセル (瓶)

【主要文献】

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. : American Thoracic Society Documents: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 367-416, 2007.
- American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America: Treatment of Tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 167: 603-662, 2003.
- 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. *結核* 73 : 599-605, 1998 (<http://www.kekkaku.gr.jp/ga/ga-10.htm>)
- Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent (成人及び青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン), Department of Health and Human Services
- 社内資料：健康成人における単回投与による用量比例性試験
- 社内資料：HIV 感染患者における経口及び静脈内投与後の薬物動態
- 社内資料：食事の影響
- Mozzi E. et al. : 13th International Congress on Chemotherapy - Vienna : Abst. AX0006, 1983
- Ungheri D. et al. : Recent Advances in Chemotherapy. Kyoto : Univ Tokyo Press 1919, 1985
- Van der Auwera P. et al. : *J Antimicrob Chemother* 22 (2) : 185, 1988
- 社内資料：*In vitro* 蛋白結合
- Battaglia R. et al. : *Antimicrob Agents Chemother* 35 (7) : 1391, 1991
- Ungheri D. et al. : Recent Advances in Chemotherapy. Kyoto : Univ Tokyo Press 1917, 1985
- 社内資料：健康成人における放射性標識体投与時の薬物動態
- 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：アルコール性肝機能障害患者における薬物動態
- 社内資料：30 歳から 60 歳の健康人における単回投与時の薬物動態
- 社内資料：健康成人における単回及び反復投与時の薬

- 物動態
- 19) 社内資料：高齢者における薬物動態
 - 20) 社内資料：ポリコナゾールとの薬物相互作用
 - 21) Cato A. III et al. : Clin Pharmacol Ther 63 (4) : 414, 1998
 - 22) Polk R.E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 45 (2) : 502, 2001
 - 23) Kraft W.K. et al. : J Clin Pharmacol 44 (3) : 305, 2004
 - 24) Smith J.A. et al. : 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 126, 1995
 - 25) Lefort A. et al. : Ann Intern Med 125 (11) : 939, 1996
 - 26) Trapnell C.B. et al. : Ann Intern Med 124 (6) : 573, 1996
 - 27) Trapnell C.B. et al. : Clin Pharmacol and Ther 53 (2) : 196 (Abst. PII-106) , 1993
 - 28) Agarwala S. et al. : 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle : Abst. 445-W, 2002
 - 29) Borin M.T. et al. : Antiviral Research 35 (1) : 53, 1997
 - 30) DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group : 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 291, 1993
 - 31) DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group : 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando : Abst. A2, 1994
 - 32) Moyle G.J. et al. : Br J Clin Pharmacol 54 (2) : 178, 2002
 - 33) LeBel M. et al. : J Clin Pharmacol 38 (11) : 1042, 1998
 - 34) Busuttill R.W. et al. : Transplantation 61 (5) : 845, 1996
 - 35) Salcedo J. et al. : Clin Pharmacol Ther 59 (2) : 158 (Abst. OI-B-3) , 1996
 - 36) Narang P.K. et al. : 8th International Conference on AIDS / 3rd STD World Congress, Amsterdam : Abst. PO-B3888, 1992
 - 37) Li R.C. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (6) : 1397, 1996
 - 38) Lee B.L. et al. : 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco : Abst. A36, 1995
 - 39) Colborn D. et al. : Clin Pharmacol Ther 59 (2) : 141 (Abst. PI-49) , 1996
 - 40) Gonzales Montaner LJ, Youngchaiyud P, Olliaro P and the Rifabutin Study Group. Rifabutin for the treatment of newly diagnosed tuberculosis: A multinational, randomized, comparative study versus rifampicin. Tuber Lung Dis 75(5):341-347, 1994
 - 41) 社内資料：結核治療効果（多剤耐性結核症）
 - 42) 社内資料：HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症（NTM 症）の治療効果
 - 43) 社内資料：HIV 感染患者における非結核性抗酸菌症（NTM 症）の治療効果
 - 44) 社内資料：HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制効果
 - 45) Saito H. et al. : Tubercle 69 : 187, 1988
 - 46) 社内資料：マウス *M. tuberculosis* 感染モデルに対する効果
 - 47) Ungheri D. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna : Abst. PS 4.6/6-15, 1983
 - 48) Ungheri D. et al. : Drugs Exp Clin Res 10 : 681, 1984

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
 〒151-8589 東京都渋谷区代々木 3-22-7
 学術情報ダイヤル 0120-664-467
 FAX 03-3379-3053

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号（平成 18 年 3 月 6 日付）に基づき、平成●年●月末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされています。



【製造販売】

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木 3-22-7

1.8.2 効能・効果、用量・用量設定根拠

リファブチンは、リファマイシン系抗菌薬であり、結核菌 (*Mycobacterium tuberculosis*) を含む各種抗酸菌 (*Mycobacterium* spp.) に対し、殺菌的に作用し、抗菌活性を示す。薬物動態学的には、組織移行性および細胞内移行性に優れることから、抗酸菌に対する持続的な抗菌活性が期待できる (2.4 非臨床に関する概括評価)。さらに、類薬のリファンピシン (RFP) に比べると、CYP3A4 に対する誘導作用および阻害作用は弱く、ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus, HIV) 感染患者において行われている Highly active anti-retroviral therapy (HAART) に広く用いられるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬に対する薬物相互作用も弱く (2.5.3.6 薬物相互作用)、併用が可能である。

これらの特長を踏まえ、外国ではリファブチンは、HIV 感染患者における MAC (*Mycobacterium avium* complex) 症の発症抑制効果、非結核性抗酸菌 (Non-tuberculous mycobacteriosis, NTM) 症および結核に対する治療効果 (初回治療例および多剤耐性結核) を有する薬剤として開発された。リファブチンは、1992 年にイタリアで承認されたのを皮切りに、世界 35 カ国・地域 (2008 年 4 月現在) で承認されており、その有効性、安全性および治療上の位置づけについては、各種臨床医学および感染症領域の標準的教科書 (ハリソン内科学^{参考文献1)}、資料番号 臨床 2, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases^{参考文献2)}、資料番号 臨床 4) および国内外治療ガイドライン [米国胸部学会 (American Thoracic Society: ATS), 米国感染症学会 (Infectious Diseases Society of America: IDSA) および米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC) による結核治療ガイドライン^{参考文献3)} (ATS ガイドライン 2003, 資料番号 臨床 8), ATS と IDSA による非結核性抗酸菌症の診断・治療および予防ガイドライン^{参考文献4)} (ATS ガイドライン 2007, 資料番号 臨床 9), ATS 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン^{参考文献5)} (資料番号 臨床 7), 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^{参考文献6)} (資料番号 臨床 10) に記載されており、医学および薬学上、公知となっている。

リファブチンの効能・効果および用法・用量は、上記の成書にまとめられた情報およびリファブチン開発時に得られた臨床試験成績、市販後調査成績を基に、以下のように設定した。

1.8.2.1 効能・効果および用量・用量

<p><適応菌種> 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p><適応症></p> <ul style="list-style-type: none"> ・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 ・HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制
<p><用法・用量></p> <p>結核症 通常、成人にはリファブチンとして 150 mg～300 mg を 1 日 1 回経口投与する。 多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300 mg～450 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>MAC症を含む非結核性抗酸菌症の治療 通常、成人にはリファブチンとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する</p>

HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制
通常、成人にはリファブチンとして300 mgを1日1回経口投与する。

1.8.2.2 適応菌種の設定根拠

抗酸菌の中でも、公衆衛生上の観点から、特に重要な菌種は結核菌である。また NTM では、比較的高頻度検出され、かつ播種性感染、肺感染などを惹起する *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* などが臨床上重要な菌種である^{参考文献 1)} (表 1)。本邦における NTM 症の発現頻度は、MAC^{注1)} 症が 70%程度であり、それに続き *M. kansasii* (カンサシ) 症が、約 8%程度である^{参考文献 4, 7, 8)}。そこで、リファブチンの適応菌種は、結核菌, *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. kansasii* を対象として、医学教科書および治療ガイドラインにおけるリファブチンの抗菌活性の記載を基に、リファブチン開発時に得られた試験成績も併せて、設定した。

表 1 臨床上、最も重要な非結核性抗酸菌症

菌種	疾病パターン ¹⁾			
	皮膚	肺	播種性	その他
<i>M. avium</i>	—	++	+++	リンパ節炎
<i>M. intracellulare</i>	—	+++	+	リンパ節炎
<i>M. kansasii</i>	—	+++	++	—

Part 6, Section 8 マイコバクテリア症, 表 152-1 おもな非結核性抗酸菌 (NTM) と疾病パターン, ハリソン内科学第 2 版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition), p.1017 より抜粋した。

1) 記号は表示された非結核性抗酸菌感染症を生じる菌種間での相対的罹患率と疾病のパターンを示す。
+++：非常に多い, ++：ふつう, +：報告はあるが多くない, —：まれあるいは報告なし。

1.8.2.2.1 成書における記載

以下にハリソン内科学^{参考文献 1)} にまとめられたリファブチンの抗菌活性に関する記載をまとめた。

ハリソン内科学のリファブチンの抗菌活性に関する記載

リファブチンは、半合成の rifamycin spiroperidyl の誘導体であり、*M. tuberculosis* (結核菌) に対する活性など多くの性状は RFP に類似する。リファブチンは、一部の RFP 耐性結核菌にも有効であり、MAC や他の NTM に対しても RFP より強い活性を示す。現在、リファブチンは播種性 MAC 感染の予防や薬剤耐性の結核菌感染の治療に最も有用な薬である。

Part 6, Section 8 マイコバクテリア症, Rifabutin, ハリソン内科学第 2 版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition), pp.994, より抜粋した。

M. kansasii による NTM 症は、*M. avium*, *M. intracellulare* についで多い。*M. kansasii* の治療には、RFP が推奨されているが、リファブチンは RFP と同様の抗菌活性を示すことから (表 2)、HIV 感染患者における *M. kansasii* による感染症に用いられている。

一方、MAC 症と *M. kansasii* 症以外の NTM 症は極めてまれである。MAC 症と *M. kansasii* 症以

注1) 以前は、*M. avium* と *M. intracellulare* を併せて、MAC (*Mycobacterium avium* complex) と呼ばれていたが、診断技術の向上により、*M. avium* と *M. intracellulare* を区別できるようになり、微生物学的には MAC という名称は用いられていない。しかし、臨床的には、通常、MAC が用いられている。

外の NTM 症のうち、*M. gordonae* および *M. haemophilum* に対してはリファブチンが、*M. genavense* および *M. szulgai* などについてはリファマイシン系薬剤が有効であると、ATS ガイドライン 2007^{参考文献 4)} に記載されている。

1.8.2.2.2 *Mycobacterium* 属に対する *in vitro* 抗菌活性 (2.4.2.1.2 項)

結核菌に対するリファブチンの MIC は、リファンピシン感受性株に対して 0.025~0.05 µg/mL (MIC₉₀ 値：0.05 µg/mL) であり、リファンピシン耐性株 (リファンピシン MIC=50~100 µg/mL) に対して 6.25~12.5 µg/mL であった (表 2)。その他の *Mycobacterium* 属に対するリファブチンの MIC₉₀ 値は、*M. kansasii* および *M. marinum* に対して 0.1 µg/mL、MAC に対して 1.56 µg/mL であった。

表 2 *Mycobacterium* 属に対するリファブチンの MIC (2.4.2.1.2.2 表 2 を抜粋)

菌種 (株数)	MIC (µg/mL)		
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i> (22)			
リファンピシン感受性 (16)	0.025-0.05	0.025	0.05
リファンピシン耐性 (6)	6.25-12.5	-	-
<i>M. kansasii</i> (19)	≤0.0125-0.2	0.025	0.1
<i>M. marinum</i> (10)	0.025-0.2	0.1	0.1
<i>M. avium</i> complex (52)	0.025-100	0.39	1.56

資料番号：MAA-77, Table 1

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。

1.8.2.2.3 適応菌種の設定に関する考察

(1) *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. kansasii*

開発時に得られた各種試験成績から、リファブチンは RFP と同様、*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. kansasii* に対し、抗菌活性を示しており、その評価結果は、成書 (ハリソン内科学^{参考文献 1)}, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases^{参考文献 2)} にもまとめられている。

なお、ATS ガイドライン 2007^{参考文献 4)} では、リファブチンは、迅速発育抗酸菌^{注 1)} 以外の NTM に対して感受性を示すことが確認されている。MAC および *M. kansasii* 症以外の NTM 症に対する各種抗酸菌治療薬 (リファブチンを含む) の有効性を確認した臨床試験成績はないが、リファブチンを投与した場合のこれらの NTM 症に対する有効性が期待されることから、ATS ガイドライン 2007^{参考文献 4)} では治療選択肢の一つとしてリファブチンを取り上げている。

本邦では、現在免疫機能が正常な患者における NTM 症に用いることが出来る薬剤は 1 剤もない状況下、リファブチンをこのような稀な NTM 症に対する治療選択肢として、医療現場に提供

注 1) *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. chelonae* が迅速発育抗酸菌に分類され、迅速発育抗酸菌による感染症の 80% がこれら 3 種類によるものである (ハリソン内科学, 資料番号 臨床 2)。なお、迅速発育抗酸菌に対しては、リファブチンを含むリファマイシン系薬剤は効果を持たず、CAM, イミペネム, フルオロキノロン系薬などが使用されている (ATS ガイドライン 2007)^{参考文献 4)} (資料番号 臨床 9)。

する必要性はあると判断し、リファブチンの適応菌株として、MAC や *M. kansasii* 以外の NTM も含めるべきと判断した。

(2) 多剤耐性結核菌 (Multiple-drug resistant *M. tuberculosis*)

リファブチンは、RFP と交叉耐性を示すが、完全ではなく、RFP 耐性結核菌の DNA 合成を阻害することが示されており、一部の RFP 耐性結核菌株に対し、リファブチンは感受性を示すが示されている。

また、ハリソン内科学には、リファブチンは多剤耐性結核に有用な薬剤である旨、記載されている(参考文献1)。

ハリソン内科学におけるリファブチンの多剤耐性結核の有用性に関する記載

リファブチンは一部の RFP 耐性 *M. tuberculosis* にも有効であり、MAC や他の非結核性抗酸菌に対して、RFP より強い活性を示す。現在リファブチンは播種性の MAC 感染症や薬剤耐性 *M. tuberculosis* 感染の治療に最も有用な薬である。

2.5.4.2(4)の記載を再掲した。

Part 6, Section 8 マイコバクテリア症, Rifabutin, pp.994, ハリソン内科学第 2 版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition) (参考文献1) より抜粋した。

なお、リファブチン開発時の臨床試験成績には HIV 感染患者を対象とした結核治療効果を検討した成績はない^{注1)}が、結核の治療は HIV 感染の有無に関わらず同じであることから、HIV 感染患者におけるリファブチンの結核治療効果の評価に際し、免疫機能正常者におけるリファブチンの結核治療効果の試験成績は利用可能であると考え、多剤耐性結核菌も適応菌株に含めた。

1.8.2.2.4 適応菌種のまとめ

上記を踏まえ、*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* および結核菌 (多剤耐性株を含む) をリファブチンの適応菌種とすることとし、これらを併せて「マイコバクテリウム属」を申請適応菌種とした。

注1) CDCによるエイズ診断基準には、当初、肺外結核のみエイズ指標疾患とされており、肺結核は含まれていなかった。CDCは、その後、エイズと結核を合併症例が高頻度認められたことから、1993年に肺結核をエイズ指標疾患に加えた(永井英明, A. AIDS 指標疾患としての抗酸菌感染症とわが国での状況, 6. HIV 感染症と抗酸菌症, p.365, 結核, 第4版(2006)監修 泉孝英, 編集 富岡洋海, 医学書院)。これらの理由から、リファブチン開発時(1985~1989年)には HIV 感染患者またはエイズ患者に合併する結核症例における成績が得られなかったと考えられる。

1.8.2.3 適応症および用量・用量の設定根拠

リファブチンの外国における用法・用量は、適応症ごとに異なる。そこで、成書（治療ガイドライン）におけるリファブチンの位置づけおよび開発時に得られた臨床試験成績に基づき、適応症および用法・用量をまとめて設定した。

なお、用法・用量設定に際し、リファブチン投与時の安全性については、成書（ハリソン内科学^{参考文献 1)}におけるリファブチン投与時の安全性の記載を基に、開発時に行ったリファブチン 150～600 mg 投与時の臨床試験成績および市販後安全性情報、日本人患者における使用経験も併せて、検討した。

1.8.2.3.1 治療ガイドラインにおけるリファブチンの位置づけ

(1) NTM 症

1) 米国（ATS ガイドライン 2007^{参考文献 4)}）

(a) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制と治療

HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制には AZM（1200 mg，経口，週 1 回投与）が推奨カテゴリー A，推奨グレード I として^{注1)}，その代替として CAM（500 mg，経口，1 日 2 回）またはリファブチン（300 mg，経口，1 日 1 回）が推奨カテゴリー B，推奨グレード I として推奨されている。また，治療にあたっては，CAM（500 mg，経口，1 日 2 回）+EB（15 mg/kg，経口，1 日 1 回）±リファブチン（300 mg，経口，1 日 1 回）が推奨カテゴリー A，推奨グレード I として，AZM（500 mg，経口，1 日 1 回）+EB（15 mg/kg，経口，1 日 1 回）+リファブチン（300～450 mg，経口，1 日 1 回）が推奨カテゴリー B，推奨グレード I として推奨されている。

注1) エビデンスの質に基づく推奨レベルの強さ（Infectious Diseases Society of America (IDSA)/United States Public Health Service Rating System (USPHSRS)による格付け）

Categories reflecting the strength of each recommendation for or against its use	Grades reflecting the quality of evidence on which recommendations are based
A: Good evidence to support a recommendation for use	I: Evidence from at least one properly randomized, controlled trial
B: Moderate evidence to support a recommendation for use	II: Evidence from at least one well-designed clinical trial without randomization, from cohort or case-controlled analytic studies (preferably from more than one center), from multiple time-series studies or from dramatic results in uncontrolled experiments
C: Poor evidence to support a recommendation for or against use	III: Evidence from opinion of respected authorities, based on clinical experience, descriptive studies, or reports of expert committees
D: Moderate evidence to support a recommendation against use	
E: Good evidence to support a recommendation against use	

表 3 HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制および治療における推奨処方 (2.5.1.3(1)1)(a)表 1 を再掲)

	推奨 (A, I) ²⁾	代替 (B, I) ²⁾
発症抑制 ¹⁾	AZM (1200 mg, 経口, 週 1 回)	CAM (500 mg, 経口, 1 日 2 回) または RBT (300 mg, 経口, 1 日 1 回) ³⁾
治療	CAM (500 mg, 経口, 1 日 2 回) + EB (15 mg/kg, 経口, 1 日 1 回) ± RBT (300 mg, 経口, 1 日 1 回) ³⁾	AZM (500 mg, 1 日 1 回) + EB (15 mg/kg, 1 日 1 回) + RBT (300~450 mg, 経口, 1 日 1 回) ³⁾

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. American Thoracic Society Documents: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am Respir Crit Care Med (2007); 175: 367-416. Table 7 (参考文献 4, 資料番号 臨床 9) を引用した。

AZM: アジスロマイシン, CAM: クラリスロマイシン, EB: エタンプトール, RBT: リファブチン

1) 発症抑制は CD4 陽性リンパ球数が $50 /\text{mm}^3$ 未満となった場合。ただし, CD4 陽性リンパ球数が $100 /\text{mm}^3$ を上回った場合は中止を考慮すること。

2) エビデンスの質に基づく推奨レベルの強さ (詳細は 5 ページ脚注)

3) リファブチンの投与量は, 併用薬との間の薬物相互作用に基づき, 調整すること。

(b) MAC による肺疾患の初期治療 (表 4)

MAC による肺疾患の初期治療は, マクロライド系抗菌薬 (CAM または AZM) + EB + リファマイシン系抗菌薬 ± アミノグリコシド系抗菌薬 (ストレプトマイシン: SM またはアミカシン: AMK) の多剤併用療法であり, リファマイシン系抗菌薬は RFP が選択されている。一方, 進行性 (重症) 症例または既治療例ではリファブチンまたは RFP が推奨されている。リファブチンの投与量は 1 日 150~300 mg が推奨されている。

表 4 MAC による肺疾患の推奨治療 (2.5.1.3(1)1)(b)表 2 を再掲)

	初期治療		進行性 (重症) または既治療疾患
	結節性または気管支拡張性疾患 ¹⁾	空洞性疾患	
マクロライド系	CAM 1000 mg, TIW または AZM 500 - 600 mg TIW	CAM 500 ²⁾ - 1000 mg/日 または AZM 250 - 300 mg/日	CAM 500 ²⁾ - 1000 mg/日 または AZM 250 - 300 mg/日
エタンプトール	25 mg/kg, TIW	15 mg/kg/日	15 mg/kg/日
リファマイシン	RFP 600 mg TIW	RFP 450 ²⁾ - 600 mg/日	RBT 150 ²⁾ - 300 mg/日または RFP 450 ²⁾ - 600 mg/日
アミノグリコシド系 (静脈内投与)	なし	SM または AMK または なし	SM または AMK
エビデンスの質 ³⁾	B, II	A, II	B, II

Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. American Thoracic Society Documents: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am Respir Crit Care Med (2007); 175: 367-416. Table 5 (参考文献 4, 資料番号 臨床 9) を引用した。

AMK: アミカシン, AZM: アジスロマイシン, CAM: クラリスロマイシン, RBT: リファブチン, RFP: リファンピシン, SM: ストレプトマイシン, TIW: 週 3 回

1) 重症または既治療例では推奨されていない。

2) 体重 50 kg 未満の場合

3) 多剤併用としての格付けであり, 単剤としてのものではない (詳細は 5 ページ脚注)。

2) 日本（非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年）

日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会のまとめた治療に関する見解（1998年）^{参考文献6)}では、CAM+RFP+EBを含む処方に SM, KM または EVM を加えた処方を推奨している（表5）。なお、本治療の見解では、ATS ガイドライン 1997 ^{参考文献9)}を元に、CAM（500 mg, 1日2回）+RFP（600 mg）+EB（最初2カ月は25 mg/kg, 以後15 mg/kg）の基準処方に、患者が耐えられれば SM（最初の8週間は2~3回）を加えることを推奨している。

なお、リファブチンに関しては、RFP の代わりに使用してもよいとしている。

表 5 日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会報告における MAC 症治療の推奨治療¹⁾
(2.5.1.3(1)2)表 3 を再掲)

SM/KM/EVM のうちの1剤+EB+RFP±(INH) SM/KM/EVM のうちの1剤+EB+RFP±(INH)±CAM リファブチンに関しては、「RFP の代わりにリファブチンを使用してもよいとしている」との米国 ATS ガイドラインの引用の記載がある。

非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998年, 日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会報告, 5.非定型抗酸菌症の治療より抜粋した(参考文献6, 資料番号 臨床10)。

CAM: クラリスロマイシン, EB: エタンプトール, EVM: エンピオマイシン, INH: イソニアジド, KM: カナマイシン, RFP: リファンピシン, SM: ストレプトマイシン

1) 投与量については、特に触れられていない。

(2) 結核

1) 米国 (ATS ガイドライン 2003)

ATS ガイドライン 2003 ^{参考文献3)}によると、リファブチンは、*in vitro* では RFP と同等の抗菌活性を示すことから、結核治療の第一選択薬として位置づけており、抗レトロウイルス薬などの併用薬が投与されている場合や、RFP に不耐容を示す場合、リファブチンの使用が推奨されている（表6）。

表 6 結核治療における推奨処方 (2.5.1.3(2)1)表 5 を再掲)

	導入期	継続期	ガイドラインにおける推奨レベル ¹⁾	
			HIV 陰性	HIV 陽性
1	INH+RFP+PZA+EB 週 7 日 8 週間：56 回投与 または 週 5 日 8 週間：40 回投与	INH+RFP 週 7 日 18 週間：126 回投与 または 週 5 日 18 週間：90 回投与	A (I)	A (II)
		INH+RFP 週 2 回 18 週間：36 回投与	A (I)	A(II)
		INH+RPT 週 1 回 18 週間：18 回投与	B (I)	E (I)
2	INH+RFP+PZA+EB 週 7 日 2 週間：14 回投与 または 週 5 回 2 週間：10 回投与 その後週 2 回 6 週間：12 回投与	INH+RFP 週 2 回 18 週間：36 回投与	A (II)	B (II)
		INH+RPT 週 1 回 18 週間：18 回投与	B (I)	E (I)
3	INH+RFP+PZA+EB 週 3 日 8 週間：24 回投与	INH+RFP 週 3 回 18 週間：54 回投与	B (I)	B (II)
4	INH+RFP+EB 週 7 日 8 週間：56 回投与 または 週 5 日 8 週間：40 回投与	INH+RFP 週 7 日 31 週間：217 回投与 または 週 5 日 31 週間：155 回投与	C (I)	C (II)
		INH+RFP 週 2 回 31 週間：62 回投与	C (I)	C (II)

HIV 感染患者における結核治療は、基本的には HIV 非感染者のそれと同様である^{注1)}。
リファブチンは、RFP と同様の抗結核作用を有しており、薬物代謝酵素誘導作用が弱いことから、RFP の代替薬として使用可能である。

EB：エタンブトール、INH：イソニアジド、PZA：ピラジナミド、RFP：リファンピシン、RPT：Rifapentin（本邦未承認）

ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603 – 662（参考文献 3，資料番号臨床 8）より抜粋した。

1) IDSA および USPHSRs（United States Public Health Service Rating System）によって格付けされた推奨の強さ（A～E）と推奨内容を裏付けるエビデンスの質（I～III）を示す（詳細は 5 ページ脚注）。

表 7 結核治療に際してのリファブチン推奨投与量 (2.5.1.3(2)1)表 6 を再掲)

		投与量		
		毎日	1 回/週	2 回/週または 3 回/週
リファブチン カプセル (150 mg)	成人	5 mg/kg (300 mg)	—	5 mg/kg (300 mg)
	小児	小児における至適用量は 検討されていない	小児における至適用量は 検討されていない	小児における至適用量は 検討されていない

ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603 – 662（参考文献 3，資料番号臨床 8）より抜粋した。

2) 日本（結核医療の基準）

本邦では、結核医療の基準（厚生労働省告示第 121 号，平成 19（2007）年 3 月 30 日告示）

注1) HIV 感染患者と HIV 非感染者の NTM 症治療の差異

- ・ HIV 感染患者の間では RFP 耐性化が進んでいることから、CD4 陽性リンパ球数が 100 / μ L を下回る患者においては、INH+RFP または INH+リファブチンの週 2 回投与は避けること。
- ・ 高い再発率が認められること、および RFP 耐性菌が報告されていることから、HIV 感染患者における継続期では、INH+rifapentin の週 1 回投与は避けること。

注1) において、結核の標準治療法がまとめられている。肺結核の初回治療における標準的薬学療法は INH (H) +RFP (R) +PZA (Z) に SM (S) または EB (E) を加えた 4 剤併用療法を 2 ヶ月行い、その後 INH+RFP の 2 剤併用療法 (2HRZE→4HR) 又は INH+RFP+EB (2HRZE→4HRE) の 3 剤併用療法を 4 ヶ月行う治療か、INH+RFP に SM または EB を加えた 3 剤併用療法を 6 ヶ月行い、その後 INH+RFP による 2 剤併用療法または INH+RFP+EB の 3 剤併用療法を 3 ヶ月行う治療が推奨されている (表 8)。

このように、本邦でも、米国と同様、結核の初回治療における標準的処方を中心は INH と RFP とされている。なお、RFP の投与量は 1 日当たり 450 mg である (表 9)。本邦ではリファブチンは未承認薬であることから、現時点では「結核医療の基準」にリファブチンの記載はない。

表 8 「結核医療の基準」における肺結核の化学療法 (2.5.1.3(2)表 7 を再掲)

<p>(1) 初回治療</p> <p>ア 初回治療における標準的な化学療法は、次のとおりである。</p> <p>(ア) まず、INH, RFP 及び PZA に SM 又は EB を加えた 4 剤併用療法を 2 ヶ月間行い、その後 INH 及び RFP の 2 剤併用療法又は INH, RFP 及び EB の 3 剤併用療法を 4 ヶ月間行う。</p> <p>(イ) まず、INH 及び RFP の 2 剤に SM 又は EB を加えた 3 剤併用療法を 6 ヶ月間行い、その後 INH 及び RFP の 2 剤併用療法又は INH, RFP 及び EB の 3 剤併用療法を 3 ヶ月間行う。</p> <p>イ ア) に掲げる化学療法の適用については、次のとおりである。</p> <p>(ア) PZA 投与不可の場合を除き、原則として、全症例について、アの (ア) に掲げる化学療法を行う。</p> <p>(イ) PZA 投与不可の症例に限っては、アの (イ) に掲げる化学療法を行う。</p> <p>ウ ア) に掲げる化学療法剤の使用法については、次の例外的な取扱いを考慮する。</p> <p>(ア) 潜在結核感染で特に軽度の症例については、INH の単独療法を行ってもよい。ただし、INH に耐性を有する結核菌によるものであるとき又は INH による著しい副作用が発現したときは、RFP の単独療法を行う。</p> <p>(イ) INH 又は RFP のいずれかに対し結核菌の耐性が認められる場合、又はその副作用のため使用ができない場合には、当該抗結核薬に替えて、原則として別表に掲げる順に従い有効な抗結核薬を選定し、4 剤を併用する。この場合には、副作用の発現に特に注意を要する。ただし、SM、カナマイシン (KM) 及びエンビオマイシン (EVM) のうち 2 剤以上の併用は、禁忌である。なお、KM 及び EVM の間には交叉耐性があるが、その発現特性から、EVM の使用前に KM を使用することを原則とする。</p> <p>エ 化学療法の治療効果の判定は、結核菌培養検査の成績を重視する。この場合において、治療開始から 3 ヶ月以内の間にエックス線陰影の拡大、胸膜炎の合併、縦隔リンパ節腫脹等が認められるとしても、結核菌培養検査の成績が好転しているときは、当該化学療法の変更は要しない。</p> <p>オ 治療期間については、アの (ア) 及び (イ) によるほか、次の点に留意する。</p> <p>(ア) 結核菌の耐性の状況等から RFP を使用することができない場合の治療期間は、おおむね 2 年ないし 3 年間とする。</p> <p>また、RFP を使用することができる場合であって、INH を使用することができない場合の治療期間は、おおむね 9 月ないし 12 月間とする。</p> <p>(イ) 症状が著しく重い場合、治療開始から 3 ヶ月を経ても結核菌培養検査の成績が陰転しない場合、糖尿病、じん肺等、結核の経過に影響を及ぼす疾患を合併する場合又は副腎皮質ホルモン剤若しくは免疫抑制剤を長期にわたり使用している場合には、患者の病状及び経過を考慮して 3 ヶ月間延長できる。</p>

注1) 「結核医療の基準」, 平成 19 年 3 月 30 日, 厚生労働省告示第 121 号, 第 2 化学療法, 3.肺結核の化学療法

表 8 「結核医療の基準」における肺結核の化学療法（続き）

(2) 再治療	
ア	再治療においては、患者の従前の化学療法歴を把握し、原則として別表に掲げる順に従い、未使用の抗結核薬を3剤以上選んで併用療法を開始し、薬剤感受性検査の結果が判明した時点で、必要に応じ使用する薬剤を変更する。
イ	INH 及び RFP のいずれもが患者の治療に有効である場合には、(1) 初回治療のアに準ずる化学療法を行う。
ウ	多くの抗結核薬に耐性を有する結核菌によるものである場合には、(1) 初回治療のウの(イ)に基づいて治療する。 なお、KM 及び EVM の間には交叉耐性があるが、KM と EVM との間の交叉耐性の発現特性から、EVM の使用前に KM を使用することを原則とする。
エ	別表に掲げるすべての抗結核薬に耐性を有する結核菌を持続的に排菌している患者については、INH の単独療法の適用を考慮する。
オ	再治療における治療効果の判定は、(1) 初回治療のウに準ずるが、治療期間は、結核の再発の防止の観点から、初回治療の場合に比べやや長期を要する。

「結核医療の基準」、平成 19 年 3 月 30 日、厚生労働省告示第 121 号、第 2 化学療法、3.肺結核の化学療法より抜粋した。

表 9 「結核医療の基準」別表 (2.5.1.3(2)2)表 8 を再掲

抗結核薬の種類	成人の基準投与量及び投与方法 ¹⁾	耐性判定薬剤濃度 ²⁾ (単位 µg/mL)
INH	1日当たり 0.2～0.5 g (誘導体の場合にはこれに相当する量) を連日投与する。 1日 1回又は 2回内服する。必要に応じ筋肉内注射、静脈内注射又は局所注射とする。	0.2
RFP	1日当たり 0.45 g を連日投与する。 1日 1回、原則として早朝の空腹時に内服する。必要に応じ局所注射とする。	40
PZA	1日当たり 1.5～2.0 g を連日投与する。 1日 1回又は 2回内服する。	—
SM	1日当たり 1.0 g を週 2日投与する。連日投与の場合は、1日当たり 0.5～0.75 g とする。 1日 1回筋肉内に注射する。必要に応じ局所注射とする。	10
EB	1日当たり 0.75～1.0 g を連日投与する。 1日 1回又は 2回内服する。	2.5
KM	1日当たり 2.0 g を週 2日、又は 1日当たり 1.0 g を週 3日、投与する。 1日 2.0 g 投与の場合は朝夕 2回、1日 1.0g 投与の場合は 1回、筋肉内に注射する。 必要に応じ局所注射とする。	20
TH	始めは 1日当たり 0.3 g、その後漸次増量して 0.5～0.75 g を、連日投与する。 1日 2回又は 3回内服する。必要に応じ坐薬とする。	20
EVM	1日当たり 1.0g を、始めの 3月間は連日、その後は週 2日又は 3日、投与する。 1日 1回筋肉内に注射する。必要に応じ局所注射とする。	20
PAS	1日当たり 10～15 g を連日投与する。 1日 2回又は 3回内服する。必要に応じ局所注射とする。	0.5
CS	1日当たり 0.5 g を連日投与する。 1日 2回内服する。	30

「結核医療の基準」、平成 19 年 3 月 30 日、厚生労働省告示第 121 号より抜粋した。

INH：イソニアジド、RFP：リファンピシン、PZA：ピラジナミド、SM：ストレプトマイシン、EB：エタンブトール、KM：カナマイシン、TH：エチオナミド又はプロチオナミド、EVM：エンビオマイシン、PAS：パラアミノサリチル酸塩、CS：サイクロセリン

- 1) 抗結核薬の投与薬は、この表に掲げる成人の基準投与量を参考とし、患者の年齢、体重等の条件を考慮して決定する。
- 2) この表に掲げる耐性判定薬剤濃度において結核菌が完全耐性を示す場合には、原則としてこの表に掲げる順に従い、使用する抗結核薬の種類を変更する。ただし、TH 及び CS については、耐性検査の成績と治療効果とが必ずしも一致しないことに留意する。

1.8.2.3.2 開発時試験成績

(1) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制試験 (2.5.4.3.1 項)

リファブチン 300 mg を 1 日 1 回経口投与 (12 ヶ月間) した場合、HIV 感染患者における MAC 症の発症をプラセボ投与に比べ、有意に抑制した^{注1)}。HIV 感染患者における MAC 菌血症発症率はリファブチン 300 mg 投与時で 8.7% (48/549)、プラセボ投与時で 17.9% (102/571) であり、リファブチンは有意に MAC 症の発症頻度を抑制した (χ^2 検定, $p < 0.001$, 表 10)。

表 10 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症頻度
(ITT 群¹⁾: 2.5.4.3.1(4)1)表 66 再掲)

試験番号	リファブチン群	プラセボ群	合計
CS87023	8.4% (24/287)	17.4% (51/293)	12.9% (75/580)
CS87027	9.2% (24/262)	18.3% (51/278)	13.9% (75/540)
合計	8.7% (48/549)	17.9% (102/571)	13.4% (150/1,120)

MAA 資料, Integrated Efficacy Summary for Prophylaxis of MAC in patients with AIDS, Written Summary (p. 1-0478) より抜粋した。

1) ベースラインで MAC 陽性であった 26 例 (リファブチン群 17 例, プラセボ群 9 例) を除く。
 $\chi^2=20.07$, $p < 0.001$ (両側)

HIV 感染患者における MAC 菌血症発症までの時間および MAC 症非発症生存率をプラセボと比較した結果、リファブチンはプラセボに比べ、MAC 菌血症発症時間を有意に延長すること (ハザード比: 2.22, Log-rank 検定, $p < 0.001$) および MAC 症非発症生存率を有意に高くすること (ハザード比: 1.99, Log-rank 検定, $p < 0.001$) が確認された (図 1, 図 2)。

これらの結果より、リファブチン 300 mg (1 日 1 回, 経口投与) は HIV 感染患者における MAC 症の発症を抑制することが確認された。

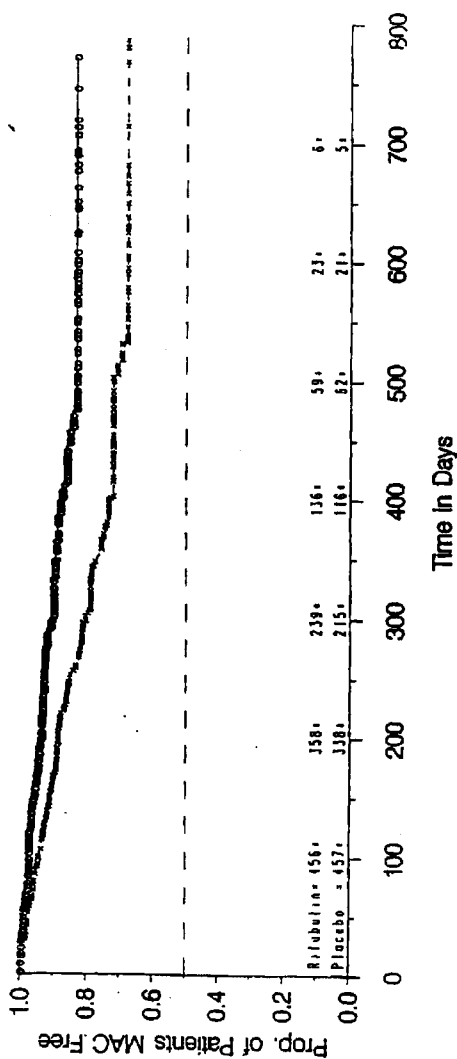
注1) ジドブジン (AZT), ジダノシン (ddI) またはザルシタピン (ddC) および抗ニューモシスチス肺炎薬の併用は認められた。

Figure TD37-1.1 . Time to MAC Infection
To Date Analysis - All Subjects - Intent to Treat
 Clinical Study INTEGRATED
 All Subjects Randomized through 6 January 1992
 Data through 13 August 1992

Hazard Ratio (X.O) = 2.22
 95% C.I. of (X.O) = [1.575,3.126]

Logrank p-value < 0.001
 Wilcoxon p-value < 0.001

• = Number of Subjects Still at Risk



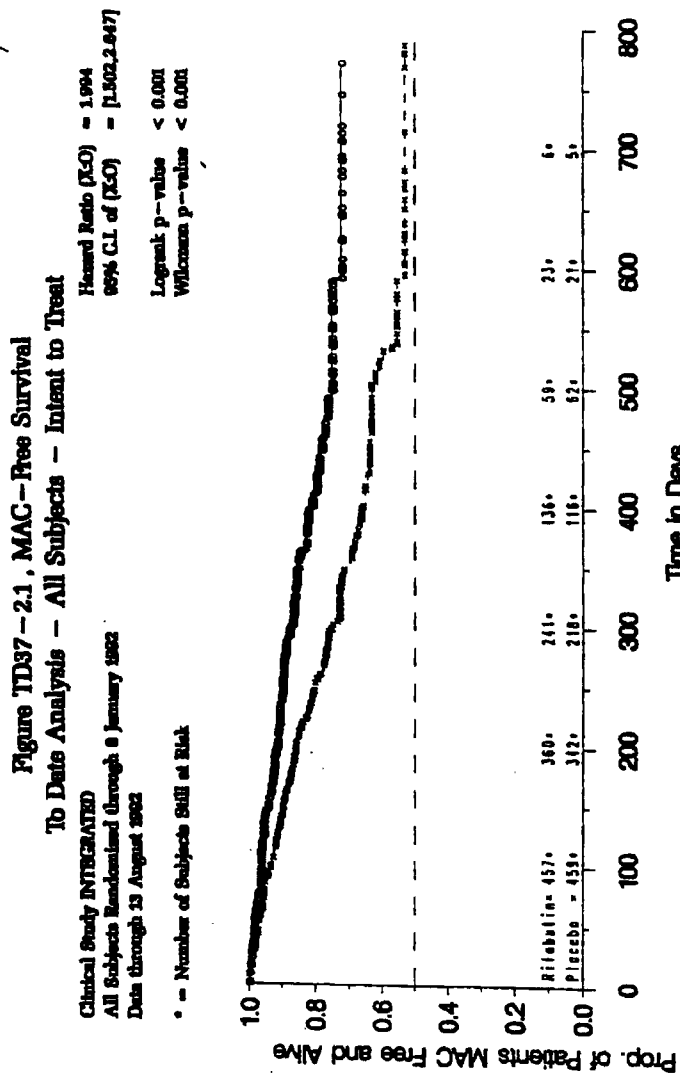
OOO = Rifabutin (N = 566) XXX = Placebo (N = 580)

投与群	試験薬投与後 (日付)						ハザード比 ²⁾	95% CI	P 値 ¹⁾
	100	200	300	400	500	700			
リファブチン群 (n=566)	456	358	239	136	59	6	2.22	1.58 - 3.13	<0.001
プラセボ群 (n=580)	457	338	215	116	52	5			

図 1 播種性 MAC 症発症までの期間 (ITT 群 : 2.5.4.3.1(4)2) 図 8 再掲)

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for prophylaxis studies, Figure TD37-1.1 (p.1-0663) より抜粋した。

1) Log-rank 検定, 2) ハザード比 プラセボ: リファブチン



投与群	試験薬投与後 (日数)							ハザード比 ²⁾	95% CI	P 値 ¹⁾
	100	200	300	400	500	600	700			
リファブチン群 (n=566)	457	360	241	136	59	23	6	1.99	1.50 - 2.65	<0.001
プラセボ群 (n=580)	459	342	218	116	62	21	5			

図 2 播種性 MAC 非発症生存率 (ITT 群 : 2.5.4.3.1(4)2) 図 9 再掲

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for prophylaxis studies, Figure TD37-2.2 (p.1-0666) より抜粋した。

1) Log-rank 検定, 2) ハザード比 プラセボ : リファブチン

(2) NTM 症治療試験

リファブチンの NTM 症治療効果は、HIV 感染患者と HIV 非感染者に分けて検討し、その結果を合わせて、適応症および用法・用量を設定した。

1) HIV 感染患者における NTM 症治療試験 (2.5.4.3.2.1 項)

HIV 感染患者における NTM 症に対し、リファブチン (150~600 mg, 1 日 1 回)、イソニアジド (INH), クロファジミン^{注1)} および EB の 4 剤併用療法^{注2)} (12 ヶ月間投与) を行った結果、用量依存的な細菌学的効果が認められ、リファブチン 450 mg 投与時で 54% (19/35), 600 mg 投与時で 55% (17/31) であった (表 11)。

表 11 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における
リファブチンの投与量別細菌学的効果 (2.5.4.3.2.1(4)1)表 71 再掲)

試験番号	リファブチン投与量 (mg)				合計
	150	300	450	600	
FR86603	—	1/4	8/18	7/14	44% (16/36)
CS87041	—	1/1	4/5 ¹⁾	7/11	71% (12/17)
AU87610	—	6/16	7/12	3/6	47% (16/34)
CS87033	5/45	7/60	—	—	11% (12/105)
CS87042	2/58	0/12	—	—	3% (2/70)
合計	7% (7/103)	16% (15/93)	54% (19/35)	55% (17/31)	22% (58/262)

MAA 資料, Integrated efficacy summary, Table 1.2, 1.3 (p.1-0692,1-0693) より抜粋した。

併用薬: FR86603 (INH, クロファジミン, EB), CS87041 (EB 1200 mg/日, INH 300 mg/日), AU87610 (INH, クロファジミン, EB), CS87033 および CS87042 (感受性試験の結果, 使用可能な抗結核薬)

—: 該当なし

1) 播種性疾患だけでなく、局所性疾患における消失例を含む。

また、上記リファブチン (150~600 mg, 1 日 1 回) を含む 4 剤併用療法 (12 ヶ月間投与) を行った場合の HIV 感染患者における生存期間は、リファブチンの用量に依存して延長した (表 12)。

注1) 本邦ではハンセン病治療薬として承認されているが、結核に対しては承認されていない。

注2) FR86603 (INH, クロファジミン, EB), CS87041 (EB 1200 mg/日, INH 300 mg/日), AU87610 (INH, クロファジミン, EB), CS87033 および CS87042 (感受性試験の結果, 使用可能な抗結核薬)

表 12 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における投与量別生存日数
(中央値：2.5.4.3.2.1(4)2)表 72 再掲)

試験番号	リファブチン投与量 (mg)				合計
	150	300	450	600	
FR86603	—	112.5	160.0	193.0	165.0
AU87610	—	247.0	247.5	440.0	253.0
CS87033	172.0	207.0	—	—	192.0
CS87042 ¹⁾	108.0	144.0	—	—	117.0

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 1.4 (p.1-0694) より抜粋した。

併用薬：FR86603 (INH, クロファジミン, EB), AU87610 (INH, クロファジミン, EB), CS87033 および CS87042 (感受性試験の結果, 使用可能な抗結核薬)

CS87041 は生存に関するデータを収集しなかったため, 除外した。

—: 該当なし

1) 無作為化症例のみ

2) HIV 非感染者における NTM 症治療試験 (2.5.4.3.2.2 項)

HIV 非感染者における NTM 症に対し, リファブチン (150~600 mg, 1 日 1 回), INH, EB 等を含む 3 剤併用療法^{注1)} (12 ヶ月間投与) を行った結果, 用量依存的な細菌学的効果が認められ, リファブチン 450 mg 投与時では 16% (7/44) であった (表 13)。

表 13 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験におけるリファブチンの細菌学的効果
(2.5.4.3.2.2(4)表 76 再掲)

試験番号	リファブチン投与量 (mg)			合計
	150	300	450	
FR86602				60% (24/40)
CS87043	12% (11/93)	14% (18/133)	16% (7/44)	13% (36/270)

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 2.1 (p.1-0698), Table 2.2 (p.1-0699) より抜粋した。

併用薬：FR86602 (INH, クロファジミン, EB, OLFX), CS87043 (INH, EB, CS)

これらの試験の結果, リファブチン 450~600 mg は, HIV 感染の如何に関わらず, NTM 症治療効果を示すと判断した。

注1) HIV 非感染者における NTM 症を対象とした臨床試験 2 試験における併用薬は, FR86602 では, INH, EB, クロファジミン, OFLX であり, CS87043 では INH, EB, CS であった。

(3) 結核治療試験

リファブチンの結核に対する適応症および用法・用量の設定は、初回治療例と多剤耐性例に分けて設定した。なお、前述のとおり、リファブチン開発時の試験成績には、HIV 感染患者における結核治療試験成績はない。しかし、結核の治療は HIV 感染の有無に関わらず同じであることから、HIV 感染患者における結核の評価に際し、免疫機能正常者におけるリファブチンの試験成績は利用可能であると考えた。

1) 初回治療例における治療試験 (2.5.4.3.3.1 項)

結核の初回治療例に対し、リファブチン 150, 300 mg またはリファンピシン 600 mg を含む抗結核薬併用療法^{注1)} (6 ヶ月) を行った場合の細菌学的効果 (菌消失率) は、リファブチン 150 mg で 94% (162/173)、リファブチン 300 mg で 92% (155/169)、リファンピシン 600 mg で 89% (153/171) であり、リファブチン 150, 300 mg は、リファンピシン 600 mg 投与時と同様、有効であることが確認された (表 14)。

表 14 結核初回治療試験 (3 群間比較試験) における細菌学的効果
(全症例：2.5.4.3.3.1(4)表 81 再掲)

試験番号	リファブチン投与量 (mg)						RFP 600 mg		
	150			300			W12	W24	LVO
	W12	W24	LVO	W12	W24	LVO			
AR86601	76% (39/51)	75% (38/51)	100% (51/51)	75% (39/52)	71% (37/52)	94% (49/52)	80% (43/54)	63% (34/54)	87% (47/54)
BR86601	85% (44/52)	46% (24/52)	81% (42/52)	87% (46/53)	58% (31/53)	92% (49/53)	78% (39/50)	50% (25/50)	82% (41/50)
TH86601	96% (67/70)	89% (62/70)	99% (69/70)	86% (55/64)	80% (51/64)	89% (57/64)	97% (65/67)	90% (60/67)	97% (65/67)
合計	86% (150/173)	72% (124/173)	94% (162/173)	83% (140/169)	70% (119/169)	92% (155/169)	86% (147/171)	70% (119/171)	89% (153/171)

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 4.2 (p.1-0716) より抜粋した。

W12：投与 12 週目, W24：投与 24 週目, LVO：最終観察日

細菌学的効果：ベースラインにおいて培養陽性を示した症例のうち、各治療薬投与中の最終観察日培養陰性を示した症例の比率

併用薬：AR86601, BR86601, TH86601 (INH；投与開始から 24 週間, EB+PZA；投与開始から 8 週間)

注1) 併用薬は試験によって異なるが、2~3 剤の併用投与とした。併用薬は以下のとおり。

AR86601, BR86601, TH86601 (INH；24 週間, EB+PZA；8 週間)

(4) 多剤耐性結核における治療試験 (2.5.4.3.3.2 項)

RFP および／または INH に耐性を示す多剤耐性結核に対し、リファブチン (150~600 mg) を含む各種抗結核薬^{注1)}の併用投与 (6~12 ヶ月) を行った結果、細菌学的効果 (菌消失) が認められ、有効性評価例における細菌学的効果は、投与終了時には 37% (46/123) であり、多剤耐性結核に対しても、有効であることが確認された (表 15)。

表 15 結核多剤耐性例を対象とした治療試験 (非対照試験¹⁾) における細菌学的効果
(2.5.4.3.3.2(4)表 86 再掲)

試験番号	リファブチン投与例 ²⁾			有効性評価症例 ³⁾		
	12 週	EOT	LVO	12 週	EOT	LVO
AR86606	35% (24/68)	13% (9/68)	37% (25/68)	51% (24/47)	53% (9/17)	37% (25/68)
ES86601	35% (12/34)	24% (8/34)	38% (13/34)	80% (12/15)	100% (8/8)	39% (13/33)
DZ87601	34% (13/38)	24% (9/38)	24% (9/38)	48% (13/27)	24% (9/38)	24% (9/38)
FR86601	37% (13/35)	34% (12/35)	43% (15/35)	41% (13/32)	50% (12/24)	43% (15/35)
ZA86603	30% (14/46)	17% (8/46)	26% (12/46)	38% (14/37)	22% (8/36)	26% (12/46)
合計	34% (76/221)	21% (46/221)	33% (74/221)	48% (76/158)	37% (46/123)	34% (74/220)

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 3.1.4 (p.1-0707) より抜粋した。

感受性試験の結果に基づき、症例ごとに使用可能な抗結核薬を併用した。

1) 非対照試験: AR86606, ES86601, DZ87601, FR86601, ZA86603

2) ベースライン時の培養結果が陽性であった症例

3) ベースライン時の培養結果が陽性であり、かつ投与終了時または最終観察日に細菌学的評価が行われた症例
EOT: 投与終了時, LVO: 最終観察日

これら結核を対象とした臨床試験の結果、リファブチンは、結核の初回治療例に対しては、150 mg/日で、多剤耐性結核に対しては 300~450 mg/日で有効であると判断された。

注1) 併用薬は、試験、症例により異なり、感受性検査結果を基に、感受性を有する薬剤を使用した。

1.8.2.3.3 安全性成績

(1) 成書における安全性評価 (2.5.5.2 項)

以下にハリソン内科学のリファブチンの副作用の項に記載された副作用に関する記載を抜粋する。

ハリソン内科学の副作用に関する記載 (2.5.5.2(1)を再掲)

リファブチン投与時に認められる副作用のほとんどが用量に依存し、300 mg/日以上を投与された患者に最も頻繁に起こる。副作用のため治療を中止せざるを得ない患者の頻度は16%で、プラセボの8%に比べて高い。最も一般的な副作用は胃腸障害である。その他としては発疹、頭痛、無力症、胸痛、筋肉痛および不眠症などがある。RFPを服用している患者同様、ほとんどの患者は尿や他の体液の着色がおこる(オレンジから黄褐色)。また、まれだが発熱、悪寒、インフルエンザ様症状、肝炎、*Clostridium difficile*が原因の下痢、びまん性の多発筋痛、皮膚の黄変(偽性黄疸)などがみられる場合がある。CAMとの併用で、リファブチンの用量を450もしくは600 mgにすると、前部ぶどう膜炎の発生が40%にも到達する。このような大量投与においては、皮膚への過度の色素沈着、多発性筋痛/関節痛などもみられる。これらの異常は可逆的であり、治療を中止すれば消失する。検査所見の異常としては、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、および肝酵素レベルの上昇などがある。

Part 6 感染症, Section 8 マイコバクテリア症, rifabutin, ハリソン内科学 第2版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition), pp.994 参考文献¹⁾ (資料番号 臨床2) より抜粋した。

(2) 開発時に実施した臨床試験成績の概要 (2.5.5.3 項)

リファブチンの開発時臨床試験では、HIV感染患者における播種性MAC症発症抑制試験2試験、NTM症治療試験(HIV感染患者:5試験, HIV非感染者:2試験)7試験および結核治療試験(初回治療例:6試験, 多剤耐性例:6試験)12試験が実施され、計21試験、3,216例^{注1)}にリファブチン150~600 mg(1日1回, 経口投与)が投与された。開発時臨床試験では、安全性成績として因果関係を問わない有害事象が、いずれの試験においても集積され、評価された(2.5.5.3.2 個々の対象疾患別にみた開発時臨床試験における安全性評価)。

リファブチン150~600 mg投与時に、因果関係を問わない有害事象は、リファブチン投与例3,216例中1,087例(34%)に見られた。有害事象による投与中止例数は3,216例中259例(8%)であった。主な有害事象は、白血球減少症が193件、尿異常172件、悪心127件、発疹94件、嘔吐83件、発熱70件、腹痛57件、肝機能異常57件、血小板減少症51件、貧血49件などであった。

注1) 症例数と投与量の内訳 (2.5.5.3.1 表 90) :

- ・ HIV感染患者におけるMAC症発症予防(566例, 300 mg/日)
- ・ HIV感染患者におけるNTM症治療(1,163例, 150~1200 mg/日)
- ・ HIV非感染者におけるNTM症治療(510例, 150~600 mg/日)
- ・ 肺結核症治療(977例, 初回治療例:150~600 mg, 多剤耐性例:300~600 mg)

表 16 リファブチンの開発時臨床試験で得られた有害事象一覧表¹⁾ (2.5.5.3.4 表 123 再掲)

有害事象名	リファブチンの開発時臨床試験				合計	
	HIV 感染患者 播種性 MAC 症 発症抑制試験	HIV 感染患者 NTM 症治療試験	HIV 非感染者 NTM 症治療試験	結核治療試験 (初回治療例, 多剤耐性例)		
評価対象例数	566	1,163	510	977 ²⁾	3,216	
有害事象発現例数	368 (65%)	342 (29%)	118 (23%)	259 (27%)	1,087 (34%)	
有害事象発現件数	773	613 ³⁾	148 ³⁾	437	2,402 ⁴⁾	
有害事象による 投与中止例数	29 (5%)	133 (11%)	51 (10%)	46 (5%)	259 (8%)	
有害事象発現件数	尿異常 ⁵⁾	172	—	—	—	172
	白血球減少症	69	60	9	55	193
	悪心	36	52	15	24	127
	発疹	44	30	9	11	94
	嘔吐	23 ⁶⁾	32	0	28	83
	発熱	13	26	3	28	70
	腹痛	22	23	7	5	57
	肝機能異常	11 ⁷⁾	28	6	12	57
	血小板減少症	4	32	4	11	51
	貧血	13	30	3	3	49
	下痢	18	23	2	1	44
	ALP 増加	4	24	11	2	41
	AST 増加	7	14	7	8	36
	食欲不振	14	7	1	13	35
	筋痛	13	2	0	17	32

以下の MAA 資料, Integrated safety summary tables から抜粋した。

- ・ HIV 感染患者播種性 MAC 症発症抑制試験: Tables AE37-1.2 (p.1-0755~0762)
- ・ HIV 感染患者 NTM 症治療試験: Tables 4.0A (p.1-0927~0936)
- ・ HIV 非感染者 NTM 症治療試験: Tables 4.0B (p.1-0937~0943)
- ・ 結核治療試験 (初回治療例, 多剤耐性例): Tables 4.0C (p.1-1362~1369)
- ・ 有害事象による投与中止例: MAA 資料, p.1-0512, p.1-0513, p.1-0529

抜粋した項目は有害事象名 (疾患名) とその件数 (合計) である。なお, 死亡例数および不明は除いた。

—: 該当なし

- 1) 合計の有害事象の発現頻度が 1%以上の有害事象を抽出した。
- 2) IT86601 試験における非結核患者 108 例を除いた。
- 3) NTM 症治療試験における有害事象発現件数 (HIV 感染患者の NTM 症治療試験: 613 件, HIV 非感染者の NTM 症治療試験: 148 件) は, 死亡 (HIV 感染患者: 280 件, HIV 非感染者: 151 件) が含まず集計されていたため, それを記載した。
- 4) 合計の有害事象発現件数は死亡を含む発現件数で集計されていたため, 死亡を含む有害事象発現件数とした (死亡例: 計 431 例; HIV 感染患者における NTM 症治療試験: 280 件, HIV 非感染者における NTM 症治療試験: 151 件)。
- 5) 尿異常とはオレンジ色の変色尿のことであり, 本剤を服用した場合には一般的に認められる。尿異常 (変色尿) の記録は「HIV 感染患者播種性 MAC 症発症抑制試験」においてのみ認められ, 他の試験では記録されていないので頻度不明。
- 6) 「HIV 感染患者播種性 MAC 症発症抑制試験」の嘔吐は, 「嘔吐 7 件」と「悪心および嘔吐 11 件」を合わせて集計した。
- 7) 肝機能検査異常は肝機能異常と合わせて集計した。

(3) 市販後安全性成績 (2.5.5.4 項)

リファブチンの最新の市販後安全性成績としては、2001年11月1日から2005年4月15日までに報告された安全性情報が、PSUR補遺にまとめられている。本報告期間に、合計97例(216件)の有害事象が報告された。重篤な有害事象は97例中73例(75%)に報告された。報告された有害事象を器官別に分類した結果、血液およびリンパ系障害(43件)、全身障害および投与局所様態(33件)、筋骨格系および結合組織障害(32件)、眼障害(24件)、皮膚および皮下組織障害(21件)の順で、報告頻度が高かった(表17)。

高頻度に報告された有害事象は、無顆粒球症、貧血、好酸球増加症、顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減少症、血小板減少症、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、霧視、悪心、嘔吐、発熱、過敏症、前房蓄膿、肝酵素増加、白血球数減少、関節痛、筋痛、そう痒症、発疹、皮膚変色などである。また、これとは別に、無力症、薬効欠如、疼痛、肝不全、肝炎、食欲不振、関節炎、多発性関節炎、脱毛症、およびスティーブンス・ジョンソン症候群などが報告されている。

表 17 PSUR 補遺にまとめられた有害事象 (2.5.5.4 表 124 再掲)

器官別大分類	高位グループ用語	有害事象発現件数
血液およびリンパ系障害		43
	非溶血性貧血と骨髄抑制	8
	血小板障害	9
	白血球障害	26
眼障害		24
	眼前方部構造変化、沈着および変性	1
	眼の障害 NEC	1
	眼部感染、刺激症状および炎症	18
	視覚障害	4
全身障害および投与局所様態		33
	体温異常	8
	全身障害 NEC	10
	治療的効果および非治療的効果(毒性を除く)	15
筋骨格系および結合組織障害		32
	結合組織障害(先天性障害を除く)	1
	関節障害	20
	筋障害	7
	筋骨格系および結合組織障害 NEC	2
	滑膜および滑液包障害	1
	腱、靭帯および軟骨障害	1
皮膚および皮下組織障害		21
	血管浮腫および蕁麻疹	1
	表皮および皮膚異常	16
	皮膚付属器状態	3
	皮膚血管異常	1

PSUR 補遺 (2001/11/1~2005/4/15) より抜粋した (資料番号 臨床 14)。

最も報告頻度の高い器官別大分類 (SOC) 内の高位グループ用語 (HLGT) の集計報告期間: 2001/11/1~2005/4/15

(4) 本邦における使用経験 (2.5.5.5 項)

本項では、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターにおける使用経験を示す。

リファブチンは NTM 症 35 例 (1996 年 1 月～2006 年 6 月)、結核 29 例 (1996 年 1 月～2005 年 3 月) に投与され、安全性情報が得られている (表 18)。リファブチン投与時の投与中止に至った副作用発現頻度は、NTM 症では 35 例中 6 例 (17%)、結核では 29 例中 7 例 (24%) であった。投与中止に至った副作用の内訳^{注1)}は、汎血球減少症 (血球減少) 13 例中 6 例 (46%)、虹彩炎 13 例中 3 例 (23%)、発熱および/または発疹が 13 例中 3 例 (23%)、肝機能異常 (肝機能障害) が 13 例中 1 例 (8%) であった^{注2)}。なお、これらの副作用は、いずれも外国で経験されているものであり、新たなものは認められなかった。

表 18 日本人患者におけるリファブチン投与時の安全性情報 (2.5.5.5 表 125 再掲)

	データ 集積期間	該当 症例数	リファブチン 使用例数	投与中止に 至った 副作用 発現例数	副作用 ³⁾
HIV 感染者に おける NTM 症 ¹⁾	1996/1～ 2006/6	47	35 (74%)	6 (17%)	汎血球減少症：4 例 虹彩炎：1 例 発熱：1 例
HIV 感染者に おける結核 ²⁾	1996/1～ 2005/3	66	29 (44%)	7 (24%)	虹彩炎：2 例 発熱および発疹：2 例 汎血球減少症：2 例 肝機能異常：1 例
合計		113	64 (57%)	13 (20%)	汎血球減少症：6 例 (46%) 虹彩炎：3 例 (23%) 発熱および/または発疹：3 例 (23%) 肝機能異常：1 例 (8%)

1) 田沼順子, 近江恭子, 松村次郎, 神村麻穂子, 渡辺恒二, 渡辺珠代他 (国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター)。当センターの HIV 感染者における非定型抗酸菌症例の検討。J AIDS Res (2006); 8: 447 (資料番号 臨床 5)

2) 田沼順子, 恩田順子, 福島篤仁, 原田壮平, 阿部泰尚, 横田恭子他 (国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター)。当センターの HIV 感染者における結核症例の検討。感染症誌 (2005); 79: 206 (資料番号 臨床 6)。

3) 投与中止に至った副作用のみ, WHO 用語

(5) 薬物相互作用

リファブチンは、RFP と同様、HIV 感染症治療薬 (プロテアーゼ阻害薬および一部の非核酸系逆転写酵素阻害薬) や抗菌薬や抗真菌薬と高頻度で併用される。そこで、リファブチンとこれらの薬剤との併用の可否について表 19 にまとめた (2.5.3.6.2 薬物相互作用試験の結果および 2.5.3.6.3 文献および添付文書からの引用)。

注1) WHO 用語へ変換した用語を示した。() 内に医師報告用語。なお、医師報告用語と WHO 用語が同一の場合、WHO 用語は割愛した。

注2) いずれの副作用も投与中止後、回復した ()。

表 19 リファブチンまたはリファンピシンと結核を含む抗酸菌症治療に汎用される
主な治療薬との併用の可否

		治療薬	RBT	RFP
HIV 感染症治療薬	PI	硫酸インジナビルエタノール水和物 (IDV)	△	×
		サキナビル, メシル酸サキナビル (SQV)	△	×
		リトナビル (RTV)	△	△
		ロピナビル (LPV) ・リトナビル (RTV)	△	△
		メシル酸ネルフィナビル (NFV)	△	×
		ホスアンプレナビル	△	×
		硫酸アタザナビル	△	×
		ダルナビルエタノール付和物 (DRV)	△	△
	NNRTI	ネビラピン (NVP)	△	△
		エファビレンツ (EFV)	△	△
		メシル酸デラビルジン (DLV)	△	×
NRTI	ジドブジン (AZT)	○	△	
抗真菌薬	ポリコナゾール (VRCZ)	×	×	
	イトラコナゾール (ITCZ)	△	△	
	フルコナゾール (FLCZ)	△	△	
抗結核薬	エタンブトール (EB)	○	△	
	イソニアジド (INH)	○	△	
マクロライド系抗菌薬	クラリスロマイシン (CAM)	△	△	

RBT：リファブチン，RFP：リファンピシン

PI：プロテアーゼ阻害薬，NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬，NRTI：核酸系逆転写酵素阻害薬

○：併用可能，△：併用注意（併用時の用量調節を必要とする），×：併用禁忌

リファンピシンの薬物相互作用情報は添付文書^{注1)}の記載を基にした。

なお、上記の薬剤のほか、経口避妊薬およびタクロリムスについても、リファブチンの肝代謝酵素（CYP3A4 等）誘導作用により、代謝が促進され、経口避妊薬やタクロリムスの血中濃度が低下する。したがって、リファブチンとこれらの薬剤を併用する場合においても、注意が必要である。

(6) 安全性のまとめ

リファブチン 150～600 mg（1 日 1 回，経口投与）投与時の副作用は消化器系症状，血液・リンパ系症状で，類薬の RFP 投与時と同様であり，忍容できるものであった。リファブチンは CYP3A4 を介して代謝される薬剤であり，CYP3A4 を初めとする肝代謝酵素の誘導作用がある。外国ではリファブチンの市販後，CAM との併用例を中心に，ぶどう膜炎が報告された。そこで，リファブチンとの間の薬物相互作用に関する情報について，添付文書中「薬物相互作用」の項にまとめ，注意喚起することとした。

注1) X[®]添付文書 20 年 月改訂（第 版）：
Y[®]添付文書 20 年 月改訂（第 版）：

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

1.8.2.3.4 HIV 感染患者またはエイズ患者に合併する MAC 症を含む NTM 症または結核治療におけるリファブチン投与量

リファブチンは HAART が導入される前に開発された (2.5.4.3.(1)表 62 リファブチンの第 2 相および第 3 相試験一覧表)。従って、開発時臨床試験で用いたリファブチンの用法・用量 (2.5.1.4(2)表 9 Core Data Sheet で設定しているリファブチンの効能・効果) 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かった。一方、リファブチンは RFP に比べると、CYP3A4 で代謝される薬剤との間の相互作用は弱い (2.5.3.3 代謝) ことから、エイズ患者に合併する結核または NTM 症の治療に際し、HAART と併せて結核または NTM 症の治療を行う場合、リファブチンが選択されると考えられる (2.5.1.3 結核および非結核性抗酸菌症治療ガイドライン)。

外国ではリファブチンの発売後、リファブチンを各種抗 HIV 薬と併用した場合の薬物動態や、リファブチンと併用される抗 HIV 薬の用量について、各種の検討が行われ、その結果が DHHS ガイドライン^{注1)} にまとめられている (表 20)。すなわち、リファブチンをプロテアーゼ阻害薬 (Protease Inhibitor: PI) と併用する場合、リファブチンの血中濃度または AUC は増加し、PI の血中濃度は減少することが、非核酸系逆転写酵素阻害薬 (Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitor: NNRTI) であるエファビレンツ (EFV) と併用した場合には、リファブチンの血中濃度が減少することが確認されている。そこで、リファブチンの投与量は、PI と併用する場合、「150 mg 隔日または週 3 回」、または「150 mg, 1 日 1 回または 300 mg, 週 3 回投与」、EFV と併用する場合、「450~600 mg, 1 日 1 回または 600 mg, 週 3 回」とされている。

表 20 各種抗 HIV 薬 (PI, マラビロック^{注2)}, NNRTI) 併用時の併用薬またはリファブチンの薬物動態とリファブチンの投与量

	影響を受ける薬剤	用量変更または慎重な使用が必要な薬物相互作用 ¹⁾
プロテアーゼ阻害薬 (PI)	アタザナビル (ATV)	濃度: リファブチンの AUC が 2.5 倍 ^{a)} 用量: リファブチンの用量は 150 mg 隔日または週 3 回まで ²⁾
	ホスアンプレナビル (f-APV)	濃度: リファブチン 150 mg 隔日+f-APV 700/100 mg, 1 日 2 回投与の場合、リファブチンに変化はない ^{b)} 。f-APV の濃度のデータはない。 用量: f-APV の用量は変化なし。リファブチンの用量は 150 mg, 1 日 1 回または 300 mg, 週 3 回まで ²⁾ RTV でブーストした f-APV の場合、リファブチンの用量は 150 mg 隔日または週 3 回まで
	ダルナビル (DRV) + リトナビル (RTV)	濃度: データなし 用量: リファブチン 150 mg 隔日まで減量
	インジナビル (IDV)	濃度: IDV は 32% ↓, リファブチンは 2 倍 ^{c)} ↑ 用量: リファブチン 150 mg, 1 日 1 回または 300 mg, 週 3 回まで ²⁾ IDV は 1000 mg, 8 時間毎 RTV でブーストした場合、リファブチン 150 mg 隔日または週 3 回まで。ブーストした IDV は現行用量を維持する。

注1) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent (成人および青少年 HIV-1 感染者における抗レトロウイルス薬の使用に関するガイドライン), Department of Health and Human Services (DHHS: 米国保険福祉省)

注2) 本邦未承認

	影響を受ける薬剤	用量変更または慎重な使用が必要な薬物相互作用 ¹⁾
	ロピナビル (LPV) + リトナビル (RTV) : LPV/r	濃度：リファブチンの AUC は 3 倍↑。25-O-desacetyl 代謝産物は 47.5 倍↑ 用量：リファブチン 150 mg 隔日または週 3 回まで減量 ²⁾ LPV/r は標準用量
	ネルフィナビル (NFV)	濃度：750 mg, 8 時間毎の場合, NFV は 32% ↓。1250 mg, 12 時間毎の場合 は変化なし。リファブチンは 2 倍 ^{d)} ↑ 用量：リファブチン 150 mg, 1 日 1 回または 300 mg, 週 3 回まで NFV は 1250 mg, 1 日 2 回
	リトナビル (RTV)	濃度：リファブチン 4 倍↑ 用量：リファブチン 150 mg, 隔日または週 3 回まで ²⁾ RTV は現行用量を維持
	サキナビル (SQV)	濃度：SQV 40% ↓ 用量：リファブチン 150 mg, 隔日または週 3 回まで ²⁾
	Tipranavir ^{注1)} (TPV) + リトナビル (RTV)	濃度：リファブチンの AUC は 2.9 倍↑, 25-O-desacetyl 代謝産物は 20.7 倍↑ 用量：リファブチン 150 mg 隔日または週 3 回まで ²⁾ リファブチン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 ^{注1)}		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薬 (NNRTI)	デラビルジン (DLV)	濃度：DLV は 80% ↓, リファブチンは 100% ^{e)} ↑ 用量：併用は推奨されない
	エファビレンツ (EFV)	濃度：EFV は不変, リファブチンは 35% ^{d)} ↓ 用量：リファブチンは 450~600 mg, 1 日 1 回または 600 mg, 週 3 回まで, EFV は標準用量 ³⁾
	Etravirine (ETV) ^{注1)}	濃度：ETV の AUC は 37% ↓, Cmin は 35% ↓ リファブチンの AUC は 17% ↓, Cmin は 24% ↓ 25-O-desacetylirifabutin AUC は 17% ↓, Cmin は 22% ↓ 用量：リファブチンは 300 mg, 1 日 1 回 (ETV をリトナビルでブーストした PI と併用しない場合)
	ネビラピン (NVP)	濃度：NVP は 16% ↓ ^{e)} 用量：用量調節不要 ³⁾

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (January 29, 2008)^{注1)}, 表 22a および 22b より抜粋した。

- 1) ここでまとめられているリファブチンと各種抗 HIV 薬併用時のリファブチンまたは各種抗 HIV 薬の薬物動態の変化が、以下に示すとおり、申請時資料概要 (CTD) 2.5.3.6.1 表 29 および表 30 の結果と異なる場合があるが、これは CTD と DHHS ガイドラインの引用元の違いに基づくものである。
 - a) CTD では 110% ↑ (2.1 倍 ↑)
 - b) CTD では併用注意, AUC 193% ↑ (CTD には示していない)
 - c) CTD では AUC は 173% ↑ (2.7 倍 ↑), リファブチン濃度は不明
 - d) CTD では AUC は 207% ↑ (3 倍 ↑), リファブチン濃度は不明
 - e) CTD では 100% 以上 ↑
 - f) CTD では 38% ↓
 - g) CTD では 17% ↑
- 2) リファブチンは CD4 陽性リンパ球数が 100/mm³ 未満の場合、週 3 回投与が推奨されている
- 3) これらの推奨事項については、PI がリファブチン濃度を大幅に上昇させる可能性があることから、PI を含まない処方を用いる。

注1) Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), <http://www.aidsinfo.nih.gov/>

1.8.2.3.5 適応症および用法・用量の設定根拠のまとめ

上記の検討結果を以下にまとめた。

<HIV 陽性者における播種性 MAC 症発症抑制>

ATS ガイドライン 2007 および開発時臨床試験成績とも 300 mg, 1 日 1 回であった (1.8.2.3.1(1)1(a)HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制と治療, 1.8.2.3.2(1)HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験)。

そこで, HIV 陽性者における播種性 MAC 症発症抑制におけるリファブチンの投与量を 300 mg, 1 日 1 回とした。

<MAC 症を含む NTM 症治療 (HIV 感染患者, HIV 非感染者) >

ATS ガイドライン 2007 および非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年における投与量は 300 mg, 1 日 1 回であった (1.8.2.3.1(1)NTM 症)。一方, 開発時臨床試験成績 (HIV 感染患者, HIV 非感染者) では, 450~600 mg, 1 日 1 回が至適用量と考えられた (1.8.2.3.2(2) NTM 症治療試験, 2.5.1.4(2)表 9 Core Data Sheet で設定しているリファブチンの効能・効果)。しかし開発時臨床試験では, 現在 NTM 症治療に標準的に用いられている CAM との併用は行われていなかった (主に併用された薬剤は INH, クロファジミン, EB など, 2.5.4.3.2 NTM 症治療試験)。CAM と併用した場合, リファブチンの AUC は CAM を併用しない場合に比べ, 77%増加 (併用時の AUC 値は 177%) することが確認されている (2.5.3.6.3.10 クラリスロマイシンがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響およびリファブチンがクラリスロマイシンの薬物動態に及ぼす影響)。また, リファブチン 300 mg 以上が投与された場合や, マクロライド系薬剤と併用した場合, ぶどう膜炎の発現頻度が高くなることも確認されている (300 mg まで: 0.01%未満, 高用量投与時: 8%, 2.5.5.2(2) 表 89 リファブチンの安全性情報)。さらにリファブチン 450~600 mg を CAM と併用した場合, 前部ぶどう膜炎が発現し, その発現頻度は 40%に達することも確認されている (2.5.5.2(1)ハリソン内科学第 2 版)。

そこで, CAM との併用が必須となる MAC 症を含む NTM 症の治療におけるリファブチンの投与量を 300 mg, 1 日 1 回とした。

<結核 (多剤耐性結核を含む) >

ATS ガイドライン 2003 ではリファブチン 300 mg, 1 日 1 回が推奨されている (1.8.2.3.1(2)1) 米国 (ATS ガイドライン 2003))。開発時臨床試験^{注1)}では結核初回治療例を対象にリファブチン 150 mg 群, 300 mg 群と RFP 600 mg を用いた 3 群間比較試験が実施され, 細菌学的効果 (菌消失率) は, リファブチン 150 mg 群が 94% (162/173), 300 mg 群が 92% (155/169), RFP 群が 89% (153/171) と, 3 群とも同程度の細菌学的効果を示した (1.8.2.3.2(3)結核治療試験)。一方, ATS ガイドライン 2003 では RFP 600 mg/日投与時と同等の効果が得られた 300 mg/日を標準治療用量として推奨している^{注2)}。

注1) 投与レジメン: INH+RBT/RFP+EB+PZA, 8 週間→INH+RBT/RFP, 16 週間

注2) ATS ガイドライン 2003 における推奨用量 (1 日 300 mg) が, Core Data Sheet で推奨する用量 (1 日 150

多剤耐性結核に対しては、ATS ガイドライン 2003 ではリファブチンによる治療を推奨していない。しかし、開発時臨床試験では INH, RFP, SM または EB^{注1)} に対し耐性を示す結核患者を対象にした試験で、300～450 mg, 1 日 1 回で治療した場合、有効例が見られている(1.8.2.3.2(4)多剤耐性結核における治療試験)。また、多剤耐性結核の一部がリファブチンに対する感受性を有することが知られている(1.8.2.2.2 *Mycobacterium* 属に対する *in vitro* 抗菌活性)。現在、多剤耐性結核の治療選択肢は非常に限られており、その治療には難渋している中、1 剤でも多剤耐性結核に対する治療選択肢を増やすことは臨床的意義が高いと考えた。

これらを踏まえ、結核治療におけるリファブチンの投与量を、初回治療例には 150～300 mg, 1 日 1 回、多剤耐性例には 300～450 mg, 1 日 1 回とした。

<エイズ合併非結核性抗酸菌症またはエイズ合併結核で PI または EFV を併用する場合>

DHHS ガイドライン^{注2)} では、リファブチンの投与量は、PI と併用する場合、「150 mg 隔日または週 3 回」、または「150 mg, 1 日 1 回または 300 mg, 週 3 回投与」、EFV と併用する場合、「450～600 mg, 1 日 1 回または 600 mg, 週 3 回」とされている(1.8.2.3.4 HIV 感染患者またはエイズ患者に合併する MAC 症を含む NTM 症または結核治療におけるリファブチン投与量)。リファブチン 150 mg 投与は、用法・用量中の適宜増減の範疇と解釈できるが、用法・用量で規定した上限 450 mg を越える用量 600 mg については、用法・用量に関連する使用上の注意(2)として、「エファビレンツ等の CYP3A を誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量が低下する可能性があるので、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮すること。」を追記した。

なお、結核症の治療において 450 mg までの用量を設定したことから、用法・用量に関連する使用上の注意(3)に、「1 日投与量が 300 mg を超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。」を追記した。

これらを踏まえ、1.8.2.1 効能・効果および用法・用量に示す効能・効果、用法・用量を設定した。

mg) と異なった理由は不明であった。

なお、以下にその理由を考察した。すなわち、結核菌には薬剤耐性菌が存在することから、結核の治療の基本は、複数の感受性のある薬剤を十分量で併用し、病巣内の結核菌を撲滅し、体内から駆逐することにある。リファブチン 300 mg 投与時の忍容性は比較的良好であったこと(2.5.5.3.3 結核治療試験, 2.5.5.2(1)ハリソン内科学)などから、リファブチンの投与量として、1 日 300 mg が選択されたものと考えた。

注1) いずれも一次抗結核薬

注2) Developed by the Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS), <http://www.aidsinfo.nih.gov/>

参考文献

- 1) Wallace Jr, RJ and Griffith D. Part 6, Section 8 マイコバクテリア症, ハリソン内科学 第2版, Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, p.990 – 1020. 福井次矢, 黒川清 日本語版監修 (東京, メディカル・サイエンス・インターナショナル社, 2006), (資料番号 臨床 2)
- 2) Fitzgerald D and Haas DW. Chapter 248 Mycobacterium tuberculosis, p. 2852 – 2886, Gordin FM and Horsburgh Jr CR. Chapter 250 Mycobacterium avium complex, p. 2897 – 2908, Brawn-Elliot BA, and Wallace Jr RJ. Chapter 251 Infections caused by nontuberculous mycobacteria, p. 2909 – 2916, Part III Infectious diseases and their etiologic agents, Mandell Bennett Dolin, Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, Sixth edition, (Pennsylvania USA, ELSEVIER CHURCHILL LIVINGSTONE, 2005, 資料番号 臨床 4).
- 3) American Thoracic Society / Centers for Disease Control and Prevention / Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603 – 662 (資料番号 臨床 8) .
- 4) Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliot BA, et al. American Thoracic Society Documents: An official ATS/IDSA statement: Diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. Am J Respir Crit Care Med (2007): 175; 367 – 416 (資料番号 臨床 9) .
- 5) 米国胸部学会ガイドライン, 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン 第2版, 泉孝英 監訳, (東京, 発行者 医学書院, 2006, 資料番号 臨床 7).
- 6) 非定型抗酸菌症対策委員会報告. 非定型抗酸菌症の治療に関する見解 – 1998年, Kekkaku (1998): 73; 599-605 (資料番号 臨床 10) .
- 7) 杉田博宣, 第2章 非結核性抗酸菌症総論, 非結核性抗酸菌症 (非定型抗酸菌症), p16, JATA ブックス No. 11 (1996) 小山 明 編, (東京, 発行財団法人結核予防会, 1996).
- 8) 鈴木克洋, 吉田志緒美, 露口一成ら. 非結核性抗酸菌症の治療 肺カンサシ症の治療, 結核 (2006) : 81 ; 41 – 43.
- 9) American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of diseases caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med, (1997): 156; s1-s25.

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

1.8.3.1 使用上の注意（案）およびその設定根拠

使用上の注意（案）は、平成9年4月25日付薬発第606号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品添付文書の記載要領について」、同日付薬発第607号厚生省薬務局長通知「医療用医薬品の使用上の注意記載要領について」に準拠し、本剤のCore Data Sheet (CDS)、米国添付文書及び英国の製品情報概要、同種同効品の添付文書、国内外のガイドライン等を参考に設定した。なお、関連する詳細なデータ及び情報については、「使用上の注意の解説」に記載し、注意喚起を図る予定である。

使用上の注意（案）	設定根拠
<p>【禁忌(次の患者には投与しないこと)】</p> <p>(1) 本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤（リファンピシン）に対し過敏症の既往歴のある患者</p> <p>(2) 次の薬剤を投与中の患者：ポリコナゾール [「相互作用」(1)の項参照]</p>	<p>(1) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p> <p>(2) リファブチンが禁忌に設定されている薬剤の添付文書の記載を参考に設定した。</p>
<p>[効能・効果に関連する使用上の注意]</p> <p>本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用すること。</p>	<p>国内外のガイドラインを参考に設定した。</p>
<p>[用法・用量に関連する使用上の注意]</p> <p>(1) 本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等につ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し、投与すること。</p> <p>(2) 「相互作用」(2)併用注意の表に示された薬剤を投与中の患者に使用する場合は、本剤の用量を表に従って調節すること。エファピレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量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こと。[「薬物動態」の項参照]</p> <p>(3) 1日投与量が300mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。</p> <p>(4) 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。</p> <p>(5) 本剤をMAC症等を含む非結核性抗酸菌症並びに結核症の治療に使用する際には、抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。</p> <p>(6) 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に使用する場合は、本剤の用量を半量にすること。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照]</p>	<p>(1) 同種同効品の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤のCDS、同種同効品の添付文書及び米国の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(3) 外国臨床試験成績を参考に設定した。</p> <p>(4) 同種同効品の添付文書の記載を参考に設定した。</p> <p>(5) 同種同効品の添付文書の記載及び国内外ガイドラインを参考に設定した。</p> <p>(6) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p>
<p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、本剤の用量の減量を考慮すること。[「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照]</p> <p>(2) 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満） [「薬物動態」の項参照]</p>	<p>(1) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）		設定根拠															
<p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 白血球減少症、血小板減少症などの血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の項参照]</p> <p>(2) ブドウ膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うなど注意すること。また、ブドウ膜炎が疑われる場合には、患者に眼科医の診察を受けさせ、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の項参照]</p> <p>(3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔副作用〕(1)の項参照]</p>		<p>(1) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p> <p>(3) 本剤のCDSの記載を参考に設定した。</p>															
<p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝され、また、CYP3A をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。〔薬物動態〕の項参照]</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ボリコナゾール (ブイフェンド)</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ボリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。</td> <td>ボリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ボリコナゾールの代謝を促進し、ボリコナゾールの血中濃度を低下させる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>(2) 併用注意（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>リトナビル</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビンを、1回 600 mg 1日 2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にして、リトナビル及び本剤の用量調節を行うこと。</td> <td>リトナビルは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。</td> </tr> <tr> <td>ロピナビル・リトナビル</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも 1/4 に減量することを考慮する。</td> <td>ロピナビル・リトナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。</td> </tr> </tbody> </table>		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	ボリコナゾール (ブイフェンド)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ボリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ボリコナゾールの代謝を促進し、ボリコナゾールの血中濃度を低下させる。	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビンを、1回 600 mg 1日 2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にして、リトナビル及び本剤の用量調節を行うこと。	リトナビルは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	ロピナビル・リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも 1/4 に減量することを考慮する。	ロピナビル・リトナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	<p>本剤のCDS、同種同効品の添付文書、米国添付文書の記載及び国内外ガイドラインを参考に設定した。</p>
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
ボリコナゾール (ブイフェンド)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ボリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	ボリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、ボリコナゾールの代謝を促進し、ボリコナゾールの血中濃度を低下させる。															
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子															
リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビンを、1回 600 mg 1日 2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、国内外のガイドラインを参考にして、リトナビル及び本剤の用量調節を行うこと。	リトナビルは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。															
ロピナビル・リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも 1/4 に減量することを考慮する。	ロピナビル・リトナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。															

使用上の注意（案）			設定根拠
(つづき)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
ホスアンプレナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。	ホスアンプレナビルの活性本体のアンプレナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	
ダルナビル	本剤の作用が増強するおそれがあるため、本剤の投与量を減量すること。	ダルナビルとリトナビルの併用は、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	
HIV プロテアーゼ阻害剤 ・インジナビル ・ネルフィナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	
イトラコナゾール	また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	また、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
フルコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。	フルコナゾールは、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	
アタザナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を1/4に減量することを考慮する。	アタザナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。	
デラビルジン	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、デラビルジンの作用が著しく減弱することからおそれがあることから、他の薬剤への変更を考慮する。	デラビルジンは、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	

使用上の注意（案）			設定根拠
(つづき)			
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	
マクロライド系 抗生物質 (クラリスロマイシン等)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
ジアフェニルスルホン	ジアフェニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素誘導作用により、ジアフェニルスルホンの代謝を促進し、ジアフェニルスルホンの血中濃度を低下させる。	
サキナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を1/4に減量することを考慮する。	サキナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、サキナビルの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
ネビラピン	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
エファビレンツ	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エファビレンツの肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	

使用上の注意（案）			設定根拠									
<p>(つづき)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール</td> <td>経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。</td> <td>本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。</td> </tr> <tr> <td>タクロリムス</td> <td>タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</td> <td>本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。</td> </tr> </tbody> </table>			薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。	タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。	
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子										
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニルエストラジオール	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。										
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。										
<p>4. 副作用 外国臨床試験の第2相試験8試験及び第3相試験13試験で得られた安全性成績を評価した。総症例 3,216 例（肺結核症の治療：977例、HIV感染患者における非結核性抗酸菌症の治療：1,163例、HIV非感染者における非結核性抗酸菌症の治療：510例、エイズに伴うMAC症の発症抑制：566例）中、1087例（33.8%）に有害事象が認められた。主なものは、白血球減少症 195 件(6.06%)、尿変色 172 件 (5.35%)、悪心 127 件(3.95%)、発疹 110 件(3.42%)、嘔吐 83 件 (2.58%)、発熱 70 件(2.18%)、肝機能異常 62 件(1.93%)、腹痛 57 件 (1.77%)、貧血 56 件(1.74%)、血小板減少症 51 件(1.59%)、下痢 44 件 (1.37%)、Al-P 増加 41 件(1.27%)等であった。（承認時までの調査における有害事象の集計）</p>			<p>海外における臨床試験で発現した有害事象に基づいて記載した。</p> <p>2.5.5 付録参照</p>									
<p>(1) 重大な副作用^{注1)} 以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 白血球減少症 (6.06%)、貧血 (1.74%)、血小板減少症 (1.59%)、汎血球減少症 (0.16%) 2) 肝機能異常 (1.93%)、黄疸 (0.72%)、肝炎 (頻度不明)^{注2)} 3) ショック (0.09%) 4) 心停止 (0.06%)、心室細動 (0.03%)、不整脈 (0.03%) 5) 脳出血 (0.03%) 6) 溶血性貧血 (0.03%) 7) 消化管出血 (吐血、メレナ、胃腸出血) (0.12%) 8) 偽膜性大腸炎(頻度不明)^{注2),注3)} 9) 深部静脈血栓症 (0.09%)、血栓性血小板減少性紫斑病 (0.03%) 10) 腎機能障害 (0.53%) 11) 筋痙縮 (0.09%) 12) 痙攣 (0.37%) 13) 精神病性障害 (0.09%) 14) 歩行障害 (0.09%) 15) ブドウ膜炎 (頻度不明)^{注2)} <p>注1：本項における頻度は、有害事象の頻度である。 注2：自発報告のため頻度不明 注3：偽膜性大腸炎、クロストリジウム・デファイシル性下痢等</p>			<p>(1) 海外における臨床試験で発現した有害事象及び市販後調査で報告された有害事象に基づいて記載した。</p> <p>2.5.5 付録参照</p>									

使用上の注意（案）				設定根拠
<p>の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p>				
(2) その他の副作用^{注1)}				<p>(2) 海外における臨床試験で発現した有害事象及び市販後調査で報告された有害事象に基づいて記載した。</p> <p>2.5.5 付録参照</p>
	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注2)}	
血液及びリンパ系		好酸球増加症、溶血、血小板障害		
肝胆道系		Al-P 増加、AST(GOT) 増加、ALT(GPT) 増加、肝腫大、Al-P 減少		
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、膵炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症		
循環器		起立性低血圧、心電図での非特異的 T 波変化		
皮膚及び皮下組織	発疹	そう痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾癬、ざ瘡		
筋骨格系及び結合組織		筋痛、関節痛、筋炎		
神経系		頭痛、錯感覚、ニューロパシー、浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症		
精神		不眠症、錯乱状態、不安、うつ病、会話障害、思考異常、感情不安定		
代謝及び栄養		食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症		
泌尿・生殖器	尿変色	頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿		
呼吸器、胸郭及び縦隔		呼吸困難、咳嗽、肺炎、喀血、鼻出血、気胸、気管支痙攣		
感覚器障害		味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎	角膜沈着物	
その他	発熱	疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状		
<p>注1：本項における頻度は、有害事象の頻度である。</p> <p>注2：自発報告のため頻度不明</p>				
<p>5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。</p>				<p>本剤の CDS の記載を参考に設定した。</p>
<p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラット胎児で、骨格変異（過剰肋骨の発生頻度増加）及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅延が認められたが、ラット及びウサギともに催奇形性は示さなかった。]</p> <p>(2) 授乳婦 本剤のヒト母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には</p>				<p>(1) 本剤の CDS の記載を参考に設定した。</p> <p>(2) 本剤の CDS の記載を参考に設定した。</p>

使用上の注意（案）	設定根拠
授乳を避けさせること。	
7. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。	本剤の CDS の記載を参考に設定した。
8. 過量投与 胃洗浄及び利尿薬療法を実施するなど、支持療法及び対症療法を行うこと。	本剤の CDS の記載を参考に設定した。
9. その他の注意 本剤の投与により、尿、糞、皮膚、唾液、痰、汗、涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズは着色することがある。	本剤の CDS の記載を参考に設定した。