

リファブチン

ミコブティン[®]カプセル 150 mg

医薬品製造販売承認申請資料

第2部（モジュール2）

概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

ファイザー株式会社

目 次

2.5 臨床に関する概括評価	9
2.5.1 製品開発の根拠	9
2.5.1.1 結核および非結核性抗酸菌症の病態と標準治療.....	9
2.5.1.2 結核および非結核性抗酸菌症治療の問題点.....	10
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.....	13
2.5.1.4 リファブチン.....	20
2.5.1.5 日本における開発の経緯.....	22
2.5.1.6 本邦における結核を含む抗酸菌症の標準治療薬の必要性.....	23
2.5.1.7 提出する資料の構成.....	24
2.5.1.8 申請効能・効果、用法・用量.....	27
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	28
2.5.2.1 臨床薬理試験に用いた製剤.....	28
2.5.2.2 溶液に対するバイオアベイラビリティ試験（623i）.....	29
2.5.2.3 欧米人 HIV 感染患者における反復経口投与時の 1 日目および 28 日目投与後の薬物動態および絶対的バイオアベイラビリティ（618i）.....	30
2.5.2.4 食事の影響（623i）.....	30
2.5.2.5 生体試料の分析法.....	31
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	33
2.5.3.1 健康被験者における薬物動態.....	34
2.5.3.1.1 単回経口投与時の薬物動態（610i）.....	34
2.5.3.1.2 欧米人における反復経口投与時の薬物動態（617i）.....	35
2.5.3.1.3 日本人患者の薬物動態.....	37
2.5.3.2 分布.....	37
2.5.3.2.1 分布容積（609i, 618i）.....	37
2.5.3.2.2 組織内移行（参考文献 20, 21, 22, 23）.....	38
2.5.3.2.3 血漿蛋白結合率（813i, 614i, 615i, 616i, 613i, 621i）.....	38
2.5.3.3 代謝.....	39
2.5.3.3.1 血漿中代謝物の薬物動態（609i）.....	39
2.5.3.3.2 ヒトにおける酵素誘導（AX0128）.....	40
2.5.3.4 排泄.....	41
2.5.3.4.1 尿中排泄.....	41
2.5.3.4.1.1 リファブチン単回経口投与時の尿、糞中回収率（609i）.....	41
2.5.3.5 特殊集団における薬物動態.....	42
2.5.3.5.1 欧米人 HIV 感染患者における反復経口投与時の 1 日目および 28 日目投与後の薬物動態およびバイオアベイラビリティ（618i）.....	42

2.5.3.5.2	腎機能障害患者における薬物動態 (621i)	45
2.5.3.5.3	肝機能障害患者における薬物動態 (613i)	45
2.5.3.5.4	高齢者における薬物動態 (615i, 616i)	45
2.5.3.6	薬物相互作用	47
2.5.3.6.1	リファブチンの薬物代謝における相互作用	47
2.5.3.6.2	薬物相互作用試験の結果	50
2.5.3.6.2.1	ボリコナゾール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ボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響	50
2.5.3.6.2.2	ジドブジ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ジドブジンの薬物動態に及ぼす影響 (625i, 622i)	52
2.5.3.6.2.3	リファブチンがイソニアジドの薬物動態に及ぼす影響 (620i)	54
2.5.3.6.2.4	リファブチンがジダノシンの薬物動態に及ぼす影響 (626i)	55
2.5.3.6.3	文献および添付文書からの引用	56
2.5.3.6.3.1	リトナビルがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響	56
2.5.3.6.3.2	ロピナビル・リトナビルがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響	56
2.5.3.6.3.3	ホスアンプレナビル (アンプレナビル) 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ホスアンプレナビル (アンプレナビル) の薬物動態に及ぼす影響	57
2.5.3.6.3.4	インジナビル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インジナビルの薬物動態に及ぼす影響	58
2.5.3.6.3.5	ネルフィナビル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ネルフィナビルの薬物動態に及ぼす影響	59
2.5.3.6.3.6	イトラコナゾール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イトラコナゾールの薬物動態に及ぼす影響	59
2.5.3.6.3.7	フルコナゾール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フルコナゾールの薬物動態に及ぼす影響	60
2.5.3.6.3.8	アタザナビル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アタザナビルの薬物動態に及ぼす影響	61
2.5.3.6.3.9	デラビルジ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デラビルジンの薬物動態に及ぼす影響	61
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	62
2.5.3.6.3.11	サキナビル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サキナビルの薬物動態に及ぼす影響	62
2.5.3.6.3.12	ネビラピ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ネビラピンの薬物動態に及ぼす影響	63
2.5.3.6.3.13	エファビレンツ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エファビレンツの薬物動態に及ぼす影響	64

2.5.3.6.3.14	リファブチンが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響	64
2.5.3.6.3.15	リファブチンがタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響	65
2.5.3.6.3.16	リファブチンがジアフェニルスルホンの薬物動態に及ぼす影響	65
2.5.3.6.3.17	スルファメトキサゾールトリメトプリム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スルファメトキサゾールトリメトプ リムの薬物動態に及ぼす影響	66
2.5.3.6.3.18	ダルナビル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 がダルナビルの薬物動態に及ぼす影響	67
2.5.3.6.4	リファブチンと主要な併用薬との相互作用のまとめ	67
2.5.4	有効性の概括評価	69
2.5.4.1	有効性評価の根拠となるデータ	69
2.5.4.2	医学および薬学上の公知の事実（有効性）	70
2.5.4.3	開発時臨床試験成績	77
2.5.4.3.1	HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験	81
2.5.4.3.2	NTM 症治療試験	89
2.5.4.3.2.1	HIV 感染患者における NTM 症治療試験	89
2.5.4.3.2.2	HIV 非感染者における NTM 症治療試験	93
2.5.4.3.2.3	NTM 症治療効果（HIV 感染患者、HIV 非感染者）のまとめ	96
2.5.4.3.3	結核治療試験	97
2.5.4.3.3.1	初回治療例における治療試験	97
2.5.4.3.3.2	多剤耐性結核における治療試験	100
2.5.4.3.3.3	結核治療効果のまとめ	105
2.5.4.4	まとめ	105
2.5.5	安全性の概括評価	106
2.5.5.1	安全性評価の根拠となるデータ	106
2.5.5.2	医学薬学上の公知の事実（安全性）	107
2.5.5.3	開発時に実施した臨床試験成績の概要	109
2.5.5.3.1	臨床試験の概要	109
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	112
2.5.5.3.2.1	HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験	112
2.5.5.3.2.2	NTM 症治療試験	119
2.5.5.3.3	結核治療試験	128
2.5.5.3.4	開発時臨床試験における安全性成績（有害事象）のまとめ	144
2.5.5.4	市販後安全性成績	146
2.5.5.5	本邦における使用経験	147
2.5.5.6	安全性評価のまとめ	148
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論	169

2.5.6.1	ベネフィット.....	170
2.5.6.1.1	エイズ患者に合併する結核を含む抗酸菌症治療におけるベネフィット.....	170
2.5.6.1.2	免疫機能正常者における結核を含む抗酸菌症におけるベネフィット	178
2.5.6.2	リスク.....	182
2.5.6.3	まとめ.....	186
2.5.6.3.1	ベネフィットとリスクに基づくリファブチンの臨床的位置付け.....	186
2.5.6.3.2	結論.....	186
2.5.7	参考文献.....	187

略語一覧表

AIDS	エイズ： Acquired immuno-deficiency syndrome	HIV	ヒト免疫不全ウイルス： Human immunodeficiency virus
ALP	アルカリホスファターゼ	IDSA	米国感染症学会： Infectious Diseases Society of America
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	INH	イソニアジド
ARC	エイズ関連疾患： AIDS-related complex	結核菌	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	KM	カナマイシン
ATS	米国胸部学会：American Thoracic Society	LDH	乳酸脱水素酵素
AZM	アジスロマイシン	MAA	Application for Marketing Application
AZT	ジドブジン	MAC	<i>Mycobacterium avium</i> complex
BID	bis in die (1 日 2 回)	MAI	<i>Mycobacterium avium intraceullulare</i>
BUN	尿素窒素 (Blood urea nitrogen)	MBC	最小殺菌濃度
CAM	クラリスロマイシン	MIC	最小発育阻止濃度
CDC	米国疾病予防管理センター： Centers for Disease Control and Prevention	NIH	National Institute of Health
CLM	クリンダマイシン	NTM	非結核性抗酸菌症： Non-tuberculous mycobacteriosis
CS	サイクロセリン	OLFX	オフロキサシン
ddI	ジダノシン	PAS	パラアミノサリチル酸
ddC	ザルシタビル	PLB	プラセボ
DHHS	Department of Health and Human Service	PSUR	Periodic safety update report
DOTS	直接監視下短期化学療法 Directly observed therapy, short-course	PZA	ピラジナミド
EB	エタンプトール	q24hr	24 時間ごとに 1 回
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer	QD	quaque die (1 日 1 回)
EVM	エンビオマイシン	RBT	リファブチン
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ	RFP	リファンピシン
GETIM	Groupe d'Étude et de Traitement des Infecions à Mycobacteries Résistantes (Group for the Study and Treatment of Resistant Mycobacterial Infection)	SM	ストレプトマイシン
HAART	Highly active anti-retroviral therapy	TH	エチオナミドまたはプロチオナミド

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 結核および非結核性抗酸菌症の病態と標準治療

Mycobacterium spp. (抗酸菌) には、ヒトに病原性を示すものから、病原性を示さないものまで多種存在するが、本邦で抗酸菌症として問題となる病原菌は、*Mycobacterium tuberculosis* (結核菌)、*Mycobacterium avium* (*M. avium*)、*Mycobacterium intracellulare* (*M. intracellulare*)、*Mycobacterium kansasii* (*M. kansasii*) と、培養が困難な *Mycobacterium leprae* (らい菌) である。特に、公衆衛生上の重要性から、結核^{注1)} は、らい菌を除くその他の抗酸菌による感染症と分けられており、後者は非結核性抗酸菌 (Non-Tuberculous *Mycobacterium*: NTM) 症と呼ばれている参考文献1)。

以下に、本邦における結核を含む抗酸菌症の現状をまとめた。

(1) 結核および非結核性抗酸菌症の病態、疫学、標準治療

1) 結核

結核は、かつて亡国病と言われた時代があったが、国民の生活水準の向上、分子生物学の進歩による迅速かつ正確な結核菌の検出方法の確立、標準的結核治療法の確立などにより、罹患率は1960年代より減少してきた。2005年における罹患率は人口10万人対22.2人である^{注2, 3)}。しかし、国際的に見ると、欧米先進国の罹患率は10万人対10人以下である。本邦における罹患率を欧米諸国のそれと比較すると、米国の5倍、欧米諸国の中でも比較的高い英国の2倍に相当しており、米国の1960年代の水準にある。このように、本邦は依然として結核中進国に位置付けられる参考文献2)。また、近年、結核による死亡率は年々増加しており、この10年で死亡率は倍増していることも報じられており参考文献3)、結核治療の必要性は依然として高い。

2) 非結核性抗酸菌症

NTM 症は、結核菌以外の抗酸菌のいずれかが起炎菌となり、主に肺・気管支を冒す慢性呼吸器感染症である。主に MAC^{注4)} と *M. kansasii* による肺感染が NTM 症の典型である。通常、NTM は結核菌に比べると病原性は低く、進行は非常に遅い。しかし、肺組織を徐々に荒廃しつ

注1) 疾患名は「結核症」が正式だが、広く「結核」が用いられていることから、本資料では「結核」と表記した。

注2) 平成17年結核発生動向調査年報集計結果(概況, <http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou03/05sankou.html/>)

注3) 結核罹患率の減少経過は、決して順調ではなく、1980年代には緩やかになり、1997年から3年間は増加に転じる時期もあった。旧厚生省(現厚生労働省)は、1999年7月に「結核緊急事態宣言」を発令し、結核対策機能の強化、結核診断技術の向上、結核の診断、治療研究の推進などを打ち立てる事態に至った(財団法人結核予防会、日本の統計 発生動向調査プロジェクト 結核の統計2006, http://www.jata.or.jp/rit/rj/data_tp.html)。

注4) 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、臨床的には用いられていることから、本資料でもMACを用いることにした。なお、MAC症と限定される場合、MAC症とし、それ以外の抗酸菌による感染症も含む場合、NTM症と表記した。

つ、次第に播種する予後不良性の疾患である。特にエイズ（Acquired immunodeficiency syndrome：AIDS）^{注1)}患者で MAC 症に対する処置を施さないと、40%程度の発現頻度で播種性感染を引き起こす。

本邦では、NTM 症は年間約 8,000 例発症していると推定され、このうち起炎菌の内訳としては、MAC が 70%程度、*M. kansasii* が 20%程度と推定される。

NTM 症の病型には、大きく分けて 2 つのタイプがある。すなわち、以前、結核に罹患し、肺に空洞などの壊れた部分がある場合に発症する従来の肺結核に類似した病型がある。これとは別に、近年、理由は不明だが、特別な病歴もなかった中高年の女性に多く発症する中葉・舌区に多発性小結節や気管支拡張を示す症例が増えている^{参考文献4)}。

(2) 結核および非結核性抗酸菌症の標準治療とリファンピシン

現在、本邦において使用可能な結核治療薬は、一次抗結核薬^{注2)}としてリファンピシン（RFP）、イソニアジド（INH）、ピラジナミド（PZA）、エタンブトール（EB）、ストレプトマイシン（SM）の 5 剤が、二次抗結核薬^{注2)}としてサイクロセリン（CS）、エンビオマイシン（EVM）、カナマイシン（KM）、パラアミノサリチル酸（PAS）、エチオナミド（TH）の 5 剤である。現在、実施されている結核標準治療は、一次抗結核薬と二次抗結核薬を 3～4 剤組み合わせた併用療法であり、リファマイシン系薬剤はこの標準治療に際し、欠くことのできない薬剤である^{参考文献 1,5)}。

リファマイシン系薬剤の代表である RFP は、幅広い抗菌活性を有しており、結核菌、*M. kansasii*、*M. marinum* などの各種抗酸菌、レジオネラ属（*Legionella* spp.）、各種グラム陽性菌およびグラム陰性菌にも有効である^{参考文献 1,4)}。また、RFP は経口投与後の吸収は良好であり、組織移行性にも優れること、主な副作用としては胃腸障害、肝障害などがあるが、全般的に忍容性にも優れることが知られている。本邦では、RFP（X*[®]、Y*[®]）は肺結核およびその他の感染症とハンセン病に対し、承認されている^{注3)}が、それ以外のリファマイシン系薬剤（例、リファブチン、rifapentin）は本邦では承認されていない。

2.5.1.2 結核および非結核性抗酸菌症治療の問題点

近年、欧米諸国と同様、本邦でもヒト免疫不全ウイルス（Human immunodeficiency virus：HIV）感染患者数、エイズ患者数は増加しており、結核を含む抗酸菌症の治療環境が大きく変化してきた。それに伴い、以下に示すいくつかの問題点が指摘されている。

注1) HIV 感染患者が 23 種類の指定された日和見感染症（エイズ指標疾患）のいずれかを発症した場合、エイズ発症とされている（Q1 エイズとは何ですか？ p.12-13. HIV Q&A（2002），編集：岡 慎一，監修：島田 馨，医薬ジャーナル）。

本資料では、上記の基準に準じてエイズと特定される場合、「エイズ」または「エイズ患者」としたが、それ以外は「HIV 感染患者」とした。

注2) 一次抗結核薬：結核の初回治療薬として用いられる。

二次抗結核薬：耐性結核や再治療例、薬物アレルギーなどで一次治療薬が使用できない場合の治療に必要な薬剤である（第一章 結核診療の基礎知識，E.結核の化学療法，3.抗結核薬，p.61，結核 第4版（2006），監修：泉 孝英，編集：富岡洋海，医学書院）。

注3) X*[®]添付文書 20 年 月改訂（第 版）：

Y*[®]添付文書 20 年 月改訂（第 版）：

(1) エイズに合併する結核を含む抗酸菌症における問題点

1) エイズ合併結核またはエイズ合併抗酸菌症が増加している

結核は、米国を含む先進国では、消滅しつつある疾患と考えられていたが、HIV 感染の流行により復活している。近年報告される結核は、HIV 感染患者に集中する傾向があり、HIV 感染患者は結核の潜在的な発生源となっている。厚生労働省研究班「日和見感染症の治療に関する研究」、分担研究課題「HIV 陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究」^{注1)}によると、1990 年初めには、HIV 感染に結核または NTM 症を合併する症例数は極めて少なかったが、年々増加し、2001 年までに 303 例（結核：222 例、NTM 症：81 例）が報告された^{参考文献6)}。

2) HAART と併用可能な抗酸菌症治療薬はない

HIV に感染すると、患者は徐々に免疫機能を抑制され、CD4 陽性リンパ球の減少に伴い、細菌感染、結核、ニューモシスチス肺炎、真菌症、NTM 症、サイトメガロウイルス感染症などの日和見感染症（エイズ指標疾患）を引き起こす。しかし、1998 年にプロテアーゼ阻害薬が導入されて以来、HIV 感染に対する治療は一変し、種々の抗レトロウイルス薬を組み合わせた Highly active anti-retroviral therapy (HAART) が行われるようになった。HAART は、血中 HIV 量を著明に減少させ、免疫能を回復させることにより、エイズ患者の予後は大幅に改善する。しかし、HAART の実施に伴い、いくつかの問題が認められてきた。

HIV 感染時にみられる日和見感染症の中でも、結核は病原性が高く、免疫機能が正常な患者であっても発症する疾患であり、CD4 陽性リンパ球数が比較的保たれた免疫不全の早期にも発症する。結核の発症頻度は、免疫機能が正常な場合、結核菌曝露症例の 5%程度^{注2)}であるが、HIV に感染すると、免疫機能が正常な場合の 3～6 倍増加する。本邦では、エイズと診断された患者の 10%が結核を合併しており、全エイズ関連死亡例の 1/3 が活動性結核を合併していたことが確認されている^{参考文献7)}。

エイズ合併結核患者は、全身状態が不良の場合が多い。また、併用薬も多く、副作用が好発するため、その治療は容易ではない。さらに、結核治療は長期にわたることから、その間に別の日和見感染症が合併する可能性も高い。これに加え、エイズ合併結核は、急性感染症のように菌の吸入後 1～2 週間といった、通常の結核では考えられない短い期間での活動性結核の発症を特徴とし、結核菌を市中に拡散させる危険性を有している^{参考文献8)}。したがって、HIV 感染患者が結核菌に感染していることが判明した場合、結核による死亡を防ぐのと同時に、公衆衛生上の目的から、速やかな結核治療が必要とされる。

結核治療の標準的薬剤である RFP には、肝ミクロゾーム酵素の誘導作用があり、CYP3A4 で代謝される薬剤との併用に際しては、注意を必要とし、HIV 感染症治療薬（プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写系酵素阻害薬）などとの併用は禁忌とされている^{注3)}。リファマイシン系薬剤は、

注1) 森 亨, 中田 光, 永井英明, 藤田 明, 野内英樹. HIV 陽性抗酸菌症の動向と診療のあり方に関する研究 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 日和見感染症の治療に関する研究, 主任研究者 木村 哲, 平成 12～14 年度 総合研究報告書 (平成 15 年 3 月), p.24～34.

注2) 一次結核および二次結核を含む (四元秀毅. II 結核はどんな病気か, 医療者のための結核の知識 第 2 版, p.13, 四元秀毅, 山岸文雄. 発行 医学書院 (2005))

注3) X*添付文書 20 年 月改訂 (第 版):
Y*添付文書 20 年 月改訂 (第 版):

結核治療に欠くことのできない薬剤であるが、HIV 感染患者やエイズ患者では RFP の使用は制限される^{参考文献9)}。

3) HAART 導入により免疫再構築症候群として、結核を含む抗酸菌症が惹起される場合がある

HAART の導入により、エイズ治療は劇的に改善しているが、HAART 開始後の免疫不全の改善過程で、CD4 陽性リンパ球数の回復に伴い、炎症反応が惹起され、NTM 症や結核を発症する例が認められるようになってきた（免疫再構築症候群：Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS）^{注1)}。IRIS で認められる日和見感染症のうち、MAC 症が最も治療に難渋することが多く、MAC 症が認められた場合、約 1/3 の症例でステロイド剤の併用、または HAART の中止が余儀なくされる^{参考文献10)}。そこで、アジスロマイシン（AZM）またはクラリスロマイシン（CAM）による MAC 症発症の予防投与が行われるが、マクロライド系抗菌薬は、しばしば下痢の副作用を惹起し、患者の体力維持の観点から、服薬継続が困難となる場合がある。HIV 感染患者の予後改善のため、継続的かつ確実な HAART は必要であり、リファブチンを MAC 症発症予防の選択肢とする必要性は高い。

(2) 免疫機能正常者における結核を含む抗酸菌症治療上の問題点

1) 免疫機能正常者の NTM 症は増加しているが、治療に用いることのできる薬剤はない

近年、エイズ患者における MAC 症に加えて、免疫機能正常者における NTM 症も増加傾向にある。NTM 症の罹患率は、1980 年代には人口 10 万人対約 2.0 人前後程度であったが、今日では人口 10 万人対 6.7 人程度であり、毎年約 8,000 例の新たな患者が発生していると考えられる^{参考文献11)}。

現在使用可能な NTM 症治療薬は、わずかに MAC 症発症抑制に 1 剤（AZM）、MAC 症治療に 2 剤（AZM, CAM）であるが、いずれもその適応は HIV 感染患者／エイズ患者に限られており、免疫機能正常者における NTM 症治療薬は承認されていない。そこで、やむなく抗結核薬（RFP, EB）が用いられている。また、NTM 症の中には、これら既存抗結核薬が無効な場合も決して少なくないことから、新たな NTM 症治療薬への要望は強い。

2) 多剤耐性結核に対する治療選択肢がない

現在、本邦でも諸外国と同様、多剤耐性結核の発症が報告されつつある。結核療法研究協議会が実施した結核菌薬剤耐性菌サーベイランス（1997 年）によると、本邦における結核菌の主要抗結核薬 4 剤の耐性化率は、いずれも増加しており、INH には 4.4%、RFP には 1.4%、EB には 0.4%、SM には 7.5%であった（1997 年）^{参考文献12)}。このうち、INH に対し 0.2 µg/mL、RFP に対し 40 µg/mL の耐性濃度を示す結核菌が多剤耐性結核であり、年間 80 例程度、これまでに累計で 1,500～2,000 例に認められている（1997 年）^{参考文献13)}。

注1) 安岡 彰, 源河いくみ, 田沼順子, 照屋勝治, 立川夏夫, 菊池 嘉, 岡 慎一, 木村 哲. エイズ治療・研究開発センターにおける日和見感染症の年次推移 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 日和見感染症の治療に関する研究 平成 14 年度研究報告書 平成 12 年～14 年度総合研究報告書 主任研究者 木村 哲 (2003) : p.17-23.

多剤耐性結核は、治療の中断や不規則な服薬（患者の自己中断、脱落）、不適切な処方（感受性試験未実施、単剤治療、治療遷延例や難治例に対する頻繁な薬剤変更）などによりもたらされる。本邦における多剤耐性結核は、初回治療例で多剤耐性株が認められる頻度は1%に満たないが、再治療例ではその頻度は高く（20%程度）、大きな社会問題となっている。また、多剤耐性結核の治療は困難であることに加え、一旦治療に失敗すると、大半の抗結核薬に耐性を示すようになるなど、治療の失敗、耐性の拡大、更なる難治化といった悪循環を招くこととなる（参考文献1,14）。

現在、国内外とも、多剤耐性結核の治療に有効な薬剤はほとんどなく、キノロン系抗菌薬^{注1)}を用いるなど、様々な工夫が施されている（参考文献1）が、十分な治療効果を得ることができず、治療選択肢を広げる要望は強い。

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、結核およびNTM症治療に関するガイドライン（参考文献15,16,17,18,19）を作成し、標準的治療を普及させてきた。これらガイドラインでは、HIV感染患者における結核およびNTM症の治療に際しては、本邦未承認のリファブチンを用いた治療が推奨されている。国内でも結核については、「結核医療の基準」^{注2)}（厚生労働省告示第121号、平成19（2007）年3月30日告示）が、NTM症については、日本結核病学会によるNTM症の標準治療方法に標準的治療法に関する見解がまとめられている。なお、国内でもNTM症の標準的治療法に関する見解では、リファブチンの使用が記載されている。

(1) NTM症（国内および外国治療ガイドライン）

米国では、米国胸部学会（American Thoracic Society：ATS）と米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）が合同でHIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制およびMAC症を含むNTM症の治療における標準的治療方法を、「非結核性抗酸菌症の診断・治療および予防ガイドライン2007」^{参考文献20)}（資料番号 臨床9, ATSガイドライン2007）にまとめている。一方、本邦では、日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会（現非結核性抗酸菌対策委員会）がNTM症の標準的治療方法を非定型抗酸菌症の治療に関する見解（1998年）^{参考文献21)}（資料番号 臨床10）にまとめている^{注3)}。

注1) 結核の効能・効果を有するキノロン系抗菌薬はない。

注2) 「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
日本結核病学会等の専門家の意見をもとに、適切な公費負担を行うという観点から、厚生労働大臣が告示する感染症の予防及び感染症の患者に対する医療に関する法律（感染症法、平成19年4月1日に結核予防法が本法に統合された）に基づく結核の適正医療の指針

注3) 日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会（現非結核性抗酸菌症対策委員会）はATSガイドライン1997^{参考文献20)}に併せて、「非定型抗酸菌症の治療に関する見解-1998年」^{参考文献21)}を発表した。本見解では、NTM症治療の標準化を目指すべく、本邦ではNTM症治療薬は1剤も承認されていなかったにも関わらず、ATSガイドライン1997に準じ、INH, RFP, EB, SM, KM, EVM, CAM およびリファブチンを標準治療薬と位置づけた。その後、ATSガイドラインは2002年に改訂され、同対策委員会は2003年に「肺非定型抗酸菌症診断に関する見解^{参考文献4)}」をまとめた。しかし、治療に関する見解については、当時、CAM, EB, RFP, KM, SMをNTM症治療薬として使用可能とする要望（国内承認要請）をまとめる作業を進めており、その承認に合わせて、NTM症の治療に関する見解を改訂することとしたため、今日まで治療に関する見解は改定されていない。

1) 米国 (ATS ガイドライン 2007)

(a) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制と治療 (表 1)

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。

表 1 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

	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, 経口, 1 日 1 回) + EB (15 mg/kg, 経口, 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 (参考文献 20, 資料番号 臨床 9). Table 7 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: エタンブトール, RBT: リファブチン

1) 発症抑制は CD4 陽性リンパ球数が 50 /mm³ 未満となった場合。ただし, CD4 陽性リンパ球数が 100 /mm³ 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 (脚注参照)

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 2)

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:

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	

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 2 MAC による肺疾患の推奨治療

	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
エタンブトール	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（参考文献 20, 資料番号 臨床 9）。Table 5 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 14 ページ脚注）。

2) 日本（日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会，非定型抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年）

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）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 3）。なお，本治療の見解では，NTM 症の治療 ATS ガイドライン 1997^{参考文献 18)} を元に，CAM（500 mg，1 日 2 回）+RFP（600 mg）+EB（最初 2 ヶ月は 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 3 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⁾

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 21，資料番号 臨床 10）。

CAM：クラリスロマイシン，EB：エタンブトール，EVM：エンビオマイシン，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

結核の標準治療法をまとめたガイドラインは，米国では，ATS，IDSA および米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が，2003 年に合同で，結核治療ガイドライン（ATS ガイドライン 2003）^{参考文献 16)}（資料番号 臨床 8）をまとめている。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）において，標準治療法がまとめられている。

1) 米国（ATS ガイドライン 2003）

結核の標準治療法をまとめた ATS ガイドライン 2003 では，*in vitro* で，RFP と同等の抗菌活性を示すリファブチンを，RFP と同様に，結核治療の第一選択薬として位置づけ（表 4），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などで，リファブチンの使用を推奨している（表 5）。リファブチンの投与量は 300 mg，1 日 1 回，または 300 mg，週 2 回または週 3 回投与としている（表 6）。

表 4 米国における抗結核薬

第 1 選択薬	第 2 選択薬
イソニアジド (INH)	サイクロセリン (CS)
リファンピシン (RFP)	エチオナミド (TH)
Rifapentin ¹⁾	レボフロキサシン (LVFX) ²⁾
リファブチン ¹⁾	モキシフロキサシン (MFLX) ²⁾
エタンブトール (EB)	ガチフロキサシン (GFLX) ²⁾
ピラジナミド (PZA)	パラアミノサリチル酸 (PAS)
	ストレプトマイシン (SM) ³⁾
	アミカシン ²⁾ /カナマイシン (AMK/KM)
	カプレオマイシン ⁴⁾ (CPM)

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（2006），監訳 泉孝英，医学書院，II.結核-治療・感染への対応，1.結核の治療，3.現在使用されている薬剤，表 II-3 現在米国で使用されている抗結核薬を抜粋した（参考文献 19，資料番号 臨床 7）。

1) 本邦では未承認

2) 本邦では承認されているが，抗結核薬としては未承認

3) 本邦では一次治療薬とされているが，米国では第 2 選択薬とされている。

4) 本邦では二次治療薬には位置づけられていないが，かつて「結核医療の基準」に記載されていた。

表 5 結核治療における推奨処方

	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 16，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 14 ページ脚注）。

表 6 結核治療に際してのリファブチン推奨投与量

		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 16，資料番号 臨床 8），Table 3 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）に

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。

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化学療法は 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 7)。

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 8)。なお、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 7 「結核医療の基準」における肺結核の化学療法

(1) 初回治療	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。 (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。 (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。 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。 (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。 (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。 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。 (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。 (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。 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。
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。 (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。 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。

表 7 「結核医療の基準」における肺結核の化学療法（続き）

(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。	
(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 8 「結核医療の基準」別表

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、最初の 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) 抗結核薬の投与量は、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。

このように、リファブチンは、国内外のガイドラインにおいて、結核を含む抗酸菌症の治療に際し、HIV 感染患者／エイズ患者では第一選択薬として、HIV 非感染者においては、RFP の代替薬として、位置づけられている。

2.5.1.4 リファブチン

旧ファルミタリア・カルロ・エルバ (Farmitalia Carlo Erba : FICE, ミラノ) 社 (現ファイザー社) は、RFP を改良し、優れた抗菌活性のみならず、理想的な薬物動態および組織分布を有する化合物として、リファブチン (Mycobutin[®], 開発コード : LM427) を開発した。

(1) 非臨床および臨床的特徴

以下に、リファブチンの開発時および市販後に得られた非臨床および臨床上的特徴を示す。

1) 非臨床的特徴

- 抗菌活性：リファブチンの結核菌に対する抗菌活性は、RFP 感受性株に対しては 0.025～0.05 µg/mL, RFP 耐性株 (RFP の MIC=50～100 µg/mL) に対しては 6.25～12.5 µg/mL, その他の *Mycobacterium* 属に対する MIC₉₀ 値は 0.1 µg/mL (*M. kansasii*), 1.56 µg/mL (MAC) であった。リファブチンは、RFP とは異なり、細胞内増殖 RFP 耐性菌に対しては、その DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害に加えて、DNA 合成も阻害する可能性があることが示唆された。
- 細胞内移行性、組織移行性：リファブチンの細胞内移行性は良好であり、細胞内濃度／細胞外濃度比は、ヒト好中球では 9 倍、ヒト単球では 15 倍であった。また、リファブチンの組織移行性も良好であり、脾臓、肝臓、肺および骨髄における *M. avium* の増殖を抑制した。

2) 臨床的特徴

(a) 薬物動態

- リファブチン経口投与後の薬物動態的特徴は以下のとおりであった。
 - 健康成人にリファブチン 300～600 mg を経口投与した場合の C_{max} は 0.4～0.7 µg/mL, t_{1/2} は 35～40 時間であった。
 - リファブチンは、脳を除く種々の組織に広範に移行し、肺、胆汁、胆嚢、小腸壁では、血漿中濃度を上回る組織内濃度を示した。
 - 5 種類の代謝体が認められるが、主なものは、25-O-deacetyl 誘導体と 31-hydroxyl 誘導体である。特に 25-O-deacetyl 誘導体はリファブチンと同程度の抗菌活性を示した。
 - リファブチンおよびその代謝体は、尿から排泄された。

(b) 有効性

- HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制：リファブチン 300 mg は、CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下の HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制作用を示した。
- NTM 症（HIV 感染患者，HIV 非感染者）：リファブチン（450～600 mg）を含む 2～3 剤併用療法（INH，クロファジミン^{注1)}，EB）は，HIV 感染患者および HIV 非感染者における NTM 症に対し，治療効果を示した。
- 結核
 - 初回治療例：リファブチン（150～300 mg）を含む 2～3 剤併用療法（INH，EB，PZA）は，結核初回治療例に対し，治療効果を示した。
 - 多剤耐性例：抗結核第一選択薬に対して耐性を示す多剤耐性結核に対し，リファブチン（300，450 mg）を含む 2～3 剤併用療法は有効であった。

(c) 安全性

- リファブチン 150～600 mg 投与時の副作用は消化器系，血液およびリンパ系障害であり，RFP 投与時と同様であった。いずれも忍容できるものであった。

(d) 耐性誘導

- HIV 感染患者を対象にリファブチン 300 mg を 1 年間投与しても，抗酸菌に対する耐性誘導はなかった。

(2) 外国におけるリファブチンの承認状況

リファブチンは，イタリアにおいて，1992 年 10 月 19 日に承認されたのを皮切りに，米国では，1992 年 12 月 23 日に HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制に承認された。その後，英国では，1993 年 10 月 15 日に上記に加え，HIV 感染患者における MAC 症の治療，HIV 非感染者における NTM 症または結核治療に承認されている。2008 年 4 月現在，リファブチンは，世界 35 カ国・地域において承認されている。リファブチンの Core Data Sheet で設定している効能・効果を表 9 に示す。

表 9 Core Data Sheet で設定しているリファブチンの効能・効果

リファブチンは，毎日，食事に関係なく，経口投与すること。	
成人	
• CD4 数が 200 /μL 以下の免疫抑制患者における MAC の発症予防	単剤投与：300 mg（2 カプセル）
• AIDS 患者における播種性 MAC 症の治療	NTM 症（併用処方） 培養結果が陰性に転じてから 6 ヶ月間，450～600 mg（3～4 カプセル） MAC 症（併用処方） Mycobutin [®] をクラリスロマイシンと併用する場合，治療開始 1 ヶ月後より，Mycobutin [®] の用量を 300 mg に減じること。

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，抗結核薬としては承認されていない。

肺結核の治療	併用処方 毎日 150 mg (1 カプセル), 6～9 ヶ月または培養結果が陰性に転じてから 6 ヶ月間 他の抗結核薬による治療歴のある患者では 300～450 mg に増量すること。
抗酸菌症治療として公知の基準に準じ、Mycobutin®は、リファマイシン系を含まない他の抗酸菌症治療薬と常に併用すること。	
小児 現時点で、小児における Mycobutin®の使用を支持する成績はない。	
高齢者 高齢者で、特に用量調整を必要としない。	
用法・用量に関する使用上の注意¹⁾ - 重度の肝障害者の場合、用量を減じること。軽度の肝障害者の場合、用量調節の必要はない。 - 重度の腎障害者 (CCr<30 mL/min) の場合、用量を半減すること。軽度～中等度の腎障害者の場合、用量調節の必要はない。	

1) Special Warning & Special Precautions for Use (資料番号 臨床 13) より抜粋した。

CCr: クレアチニンクリアランス

2.5.1.5 日本における開発の経緯

本邦では、リファブチンは未承認薬であるが、厚生労働省エイズ治療薬研究班^{注1)} (班長 東京医科大学 臨床検査医学科 主任教授 福武 勝幸) において、エイズ治療研究を目的に、個人輸入され、エイズ治療を専門とする様々な国内医療機関に提供されている^{注2)}。また、国内では屈指のエイズ患者数の治療を取り扱う国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターなどにおいても、エイズ治療薬研究班とは別に個人輸入しており、リファブチンを HIV 感染患者に合併する結核や MAC 症の治療手段の一つとして用いている^{注3)}。

2005 年 10 月 31 日、第 6 回 未承認薬使用問題検討委員会において、HIV 感染患者における MAC 症の治療、および結核 (初回治療例、多剤耐性例) 治療を目的とするリファブチンの製造販売承認申請が要請された。さらに 2006 年 6 月 8 日、厚生労働省 医薬食品局 審査管理課および独立行政法人 医薬品医療機器総合機構より、上記の効能に加え、HIV 感染患者における MAC 症発症抑制および HIV 非感染者における NTM 症の治療も含めた承認申請が要請された。

ファイザー株式会社は、これらの要請を受け、リファブチンの本邦における承認申請の可能性について検討した。その結果、本邦における結核を含む抗酸菌症治療の現状には、多くの解決すべき問題点があり (2.5.1.2 結核および非結核性抗酸菌症治療の問題点)、リファブチンはこれらの問題点を解決できる一助になると考えた (2.5.1.4 リファブチン)。また、リファブチンは、本邦では未承認薬でありながらも、エイズ合併結核やエイズ合併 MAC 症の標準治療薬として取り扱われており (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)、リファブチンの安全性や薬物相互作用に関する情報は、CYP3A4 で代謝される各種薬剤の添付文書に記載されている。

注1) 厚生労働省エイズ治療薬研究班 (<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmhw/org.html/>): 日本で未承認もしくは該当する適応症が未承認であるが、海外では目的とする疾患の治療のために既に承認されている薬剤を、主任研究者 (班長) が医師個人輸入として輸入し、当該薬剤を必要とする患者の担当医師の要請に応じて、治療研究のために無償で交付し、治療効果、安全性、副作用などを明確にするとともに、将来、国内での薬剤の入手難を緩和することを目的としている。

注2) 厚生労働省エイズ治療薬研究班では、1996 年 4 月から 2007 年 2 月末までで、326 例にリファブチンを提供している。

注3) リファブチンカプセルを年間平均 3300 カプセル輸入している。当院における 1 ヶ月あたりのリファブチン投与例は 15 例である (2007 年 12 月末現在)。

また、「HIV 感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック」^{注1)} や「HIV 感染症治療の手引き」^{注2)} などにも、上記の情報はまとめられ、エイズ治療専門医へ情報提供されている。

これらを踏まえ、リファブチンは「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 4、医薬審第 104 号）」に該当するものであり、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく、本邦において申請可能であると判断した。

2.5.1.6 本邦における結核を含む抗酸菌症の標準治療薬の必要性

欧米各国では、リファブチン開発時に実施した種々の臨床試験成績に加え、市販後、数多くの臨床研究が行われ、リファブチンの有効性および安全性は確認されてきた。リファブチンは、2008 年 4 月現在、世界 35 カ国・地域において発売されており、1997 年 1 月～2001 年 10 月で、およそ 110,000 例^{注3)} に用いられている（PSUR：Periodic Safety Update Report, 2002 年 7 月報告）^{注4)}。外国では、上述のリファブチンの持つ臨床の有効性および安全性を踏まえ、HIV に感染した成人および若年者における日和見感染症の治療ガイドライン^{注5)} や結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドラインなどにおいて、リファブチンを「結核を含む抗酸菌感染症における主要な治療薬の一つ」と位置づけている。さらに、臨床医学または感染症領域において国際的に認められた標準的な教科書（ハリソン内科学^{注6)}、Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease^{注7)}）においても、リファブチンは、結核を含む抗酸菌感染症における標準的治療薬として収載されている。

一方、結核を含む抗酸菌感染症の国際的な標準治療薬としてリファブチンを本邦に導入することに、学会や医療現場からの要求は強い。本邦で現在使用可能なリファマイシン系抗菌薬は RFP のみである。しかし、RFP には肝ミクロゾーム酵素誘導作用があり、HIV 感染症治療薬（プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬）などとの併用は禁忌とされている。リファマイシン系薬剤は、結核または抗酸菌治療に際しては、欠くことのできない薬剤であり、HIV 感染症治療薬との薬物相互作用の少ないリファブチンは HAART と併用可能な抗酸菌症治療薬として、医療ニーズを満たす有益な薬剤である。また、免疫機能正常者における NTM 症治療薬は承認されておらず、やむなく抗結核薬（RFP、EB）が用いられている状況にあり、新たな治療薬への強い要望に、リファブチンは応えるものといえる。さらに、リファブチンは、有効な薬剤がほとんどない多剤耐性結核の治療選択肢を広げるものでもある。

注1) 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター 編集 照屋 勝治, 厚生労働省科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の医療体制の整備に関する研究 (主任研究者 木村 哲)

(http://www.acc.go.jp/clinic/clinic_frame.htm)

注2) HIV 感染症「治療の手引き」第 11 版, 2007 年 12 月発行, HIV 感染症治療研究会 (<http://www.hivjp.org/>)

注3) リファブチン使用カプセル数 (150 mg カプセルとして, 38,852,078 カプセル), 疾患別推定使用量 (MAC 症発症予防: 86%, MAC 症治療: 10%, 結核治療: 4%) および推奨される使用カプセル数 [MAC 症発症予防: 2 カプセル (300 mg), MAC 症治療: 3 カプセル (450 mg), 結核治療: 1 カプセル (150 mg)] を基に, 推定した (PSUR, 1996/11/1～2001/10/31)。

注4) 販売後 5 年間の安全性定期報告, 対象期間: 1996 年 11 月 1 日～2001 年 10 月 31 日

注5) Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (January 29, 2008), Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC), (資料番号 臨床 15) (<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>).

注6) 資料番号 臨床 2, 3

注7) 資料番号 臨床 4

以上述べたように、本邦でリファブチンを早期に医療現場に提供する必要性は極めて高いといえる。

2.5.1.7 提出する資料の構成

今回の申請は、2005 年 10 月 31 日に実施された第 6 回未承認薬使用問題検討委員会における検討結果およびその後実施された厚生労働省 医薬食品局 審査管理課および医薬品医療機器総合機構との協議に基づき、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り扱いについて」に基づいて行うものである。

リファブチンの有効性、安全性および臨床上の位置づけについては、以下に示す臨床医学または感染症領域において国際的に認められた標準的な教科書、国内外の治療ガイドラインから、医学および薬学上公知であると判断した（表 10）。

表 10 国内外の教科書および治療ガイドライン

		医学教科書	ガイドライン
外国	HIV 感染患者における MAC 症発症抑制および治療	ハリソン内科学，第 2 版（Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th edition）：資料番号 臨床 2	ATS ガイドライン 2007 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 (2007); 175: 367 – 416（参考文献 20，資料番号 臨床 9）。
	結核・非結核性抗酸菌症	Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition (2005), Section 8 Mycobacterial diseases, p. 946 – 976, Editors Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, and Jameson JL. McGraw- Hill, Medical Publishing Division：資料番号 臨床 3	ATS ガイドライン 2003 ATS, CDC, and IDSA. Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603 – 662（参考文献 16，資料番号 臨床 8）。
	結核		DHHS ガイドライン Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (January 29, 2008) ^{注1)} （資料番号 臨床 15）
	HIV 感染患者における抗レトロウイルス薬を用いた治療	Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease 6 th Edition (2005)：資料番号 臨床 4	
日本	HIV 感染患者における MAC 症抑制および治療	ハリソン内科学，第 2 版（Harrison's Principles of Internal Medicine 16 th edition）：資料番号 臨床 2	厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HIV 感染症の治療体制の整備に関する研究（主任研究者 木村 哲）国立国際医療センター エイズ治療・研究センター
	非結核性抗酸菌症	Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition (2005), Section 8 Mycobacterial diseases, p. 946 – 976, Editors Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, and Jameson JL. McGraw- Hill, Medical Publishing Division：資料番号 臨床 3	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（1998）；73: 599 – 605（参考文献 21，資料番号 臨床 10）。

リファブチン開発時の臨床試験の内訳は、HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験として、第 3 相二重盲検試験 2 試験（対照薬：プラセボ）、NTM 症治療試験として、HIV 感染患

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://AIDSinfo.nih.gov/>

者における第 2 相非盲検非対照試験 5 試験, HIV 非感染者における第 2 相非盲検非対照試験 2 試験, 結核治療試験として, 初回治療例を対象とした第 3 相非盲検比較試験 6 試験 (対照薬: RFP), 多剤耐性例を対象とした非盲検試験 6 試験^{注1)}, 合計 21 試験である。また, 市販後安全性情報として, PSUR (1996 年 11 月 1 日～2001 年 10 月 31 日) およびその補遺 (2001 年 11 月 1 日～2005 年 4 月 15 日) がある。開発時の臨床試験成績は, いずれも 15～25 年前に実施された試験成績であり, リファブチン開発後, エイズ治療への HAART の導入に伴い, 結核を含む抗酸菌症の治療環境は大きく変化した。その結果, エイズ患者に合併する結核や非結核性抗酸菌症の治療に際し, RFP より薬物相互作用の少ないリファブチンを必要とする場合が多くなり, リファブチンの必要性はいっそう高まってきた。

一方, リファブチンの効能・効果 (表 11) は, 承認国により異なり, 比較的早期に承認された米国での効能・効果は, HIV 感染患者における MAC 症の発症抑制のみであるのに対し, 英国では, 米国で承認された効能・効果に加え, HIV 非感染者における MAC 症および結核治療についても認められている。

表 11 諸外国におけるリファブチンの効能・効果

	米国	英国	フランス
承認年月日	1992 年 12 月 23 日	1993 年 10 月 15 日	1993 年 2 月 26 日
承認効能	MAC 症抑制 (HIV 感染患者)	MAC 症抑制 (HIV 感染患者) 非結核性抗酸菌症 肺結核	MAC 症抑制 (HIV 感染患者) MAC 症治療 (HIV 感染患者) 多剤耐性結核

これらを踏まえ, 本申請資料は, 以下に示す資料構成で作成した。

[非臨床試験]

<CMC>

英国における申請パッケージ (MAA) を基に, 更新情報を反映させ編纂された CTD 第 3 部を主要な資料として利用し, 第 2 部を作成した。原薬及び製剤の安定性については, 安定性評価を補完するため, 一部 MAA の安定性試験成績も提示した。

<薬理試験, 毒性試験および動物における薬物動態試験>

MAA を基に, 第 2 部を作成した。

[臨床試験]

<臨床薬理および薬物相互作用>

臨床薬理試験成績は, 米国での申請パッケージ (NDA) の FDA 要約を基にまとめた。なお, 薬物相互作用については, 欧米での承認取得後に実施した試験成績, 文献および添付文書上の知見も含めて記述した。

注1) 内訳: 第 3 相非盲検非対照試験 5 試験および第 2 相一部無作為化非盲検非対照試験 1 試験

＜有効性評価＞

医学教科書および国内外の治療ガイドライン（表 10）における記載内容を主要資料とし、これを補完する目的で開発時臨床試験成績として MAA を利用し、各申請効能別に有効性成績を提示した。また、各種公表文献を参考資料として添付した。

＜安全性評価＞

医学教科書および国内外の治療ガイドライン（表 10）における記載内容、開発時臨床試験成績として MAA、最新の市販後安全性情報として最新の PSUR である補遺（2001 年 11 月 1 日～2005 年 4 月 15 日）、加えて日本人患者における使用経験を提示した。また、各種公表文献を参考資料として添付した。

2.5.1.8 申請効能・効果、用法・用量

申請効能・効果および用法・用量を表 12 に示した。

表 12 リファブチンの申請効能・効果および用法・用量

申請区分	新有効成分含有医薬品
申請品目	ミコブティン TM カプセル 150 mg
効能・効果	<適応菌種> 本剤に感性の抗酸菌 <適応症> • HIV陽性患者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）症の発症抑制 • MAC 症等を含む非結核性抗酸菌症 • 結核症
用法・用量	HIV陽性患者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。 MAC症等を含む非結核性抗酸菌症 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。 なお，症状に応じて適宜増減するが，1日最高用量は450 mgまでとする。 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。 なお，症状に応じて適宜増減するが，1日最高用量は 450 mg までとする。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

本項では、実施した臨床薬理試験のうち、リファブチンの薬物動態を評価した試験で用いた試験製剤のロット番号、リファブチンカプセル剤の溶液に対する相対的バイオアベイラビリティ、絶対的バイオアベイラビリティ、食事の影響および分析法について記載する。

2.5.2.1 臨床薬理試験に用いた製剤

リファブチンのカプセル剤として LM427/HC5, LM427/HC4, LM427/HC11 の 3 種の製剤処方 が臨床試験に用いられた (2.3.P.2.2.1, 製剤設計の項参照)。LM427/HC5 は 19 年～19 年に実施された臨床試験に用いられ、その後、製造スケールの拡大に伴い %の を追加配合した処方 (LM427/HC4) が 19 年まで用いられた。19 年以降は、カプセルの色のみを白色から濃赤褐色に変更した市販用製剤処方 (LM427/HC11, 国内申請製剤処方) が臨床試験に用いられた。LM427/HC5, LM427/HC4 および LM427/HC11 は規格試験法の溶出試験の結果、生物学的に同等と判断された。

表 13 に、実施した臨床薬理試験および実施時期を示した。また、2.5.2 および 2.5.3 項にて要約を示した試験については、該当する項番号を示した。

表 13 リファブチンに関する臨床薬理試験の一覧

被験者	試験番号 実施国	試験 ¹⁾	プロトコール 作成 ²⁾	被験者数	記載した 項番号
健康被験者	609i 米国/英国	単回投与 [¹⁴ C]標識体溶液 約 300 mg (266, 272, 274 mg), 100 µCi	1986/5	3 例	2.5.3.2.1 2.5.3.3.1 2.5.3.4.1.1
	610i 米国/英国	単回投与, 用量漸増試験 (クロスオーバー法) 300, 450, 600 mg	1986/12 ³⁾	9 例	2.5.3.1.1
	614i 米国/英国	単回投与, 300 mg	1987/10	12 例	2.5.3.2.3
	617i 米国/英国	単回および反復投与 (10 日間) 1 日目: 450 mg, 6~15 日目: 450 mg	1988/2	7 例	2.5.3.1.2
	620i 米国/英国	薬物相互作用 INH 300 mg RBT 300 mg	1990/2	6 例	2.5.3.6.2.3
	622i 米国/英国	薬物相互作用, RFP との比較試験 AZT 200 mg RBT 300 mg or RFP 600 mg	1990/1	20 例	2.5.3.6.2.2
	623i 米国/英国	食事の影響 (クロスオーバー法) 150 mg 溶液 vs 150 mg カプセル	1990/2	12 例	2.5.2.2 2.5.2.4
	A1501024 米国/英国	薬物相互作用 VRCZ 400 mg BID+RBT 300 mg QD	2000/10	19 例	2.5.3.6.2.1
	150-228 米国/英国	薬物相互作用 VRCZ 200 mg BID +RBT 300 mg QD or RIF 600 mg QD	1995/2	22 例	2.5.3.6.2.1
高齢者	615i 米国/英国	単回投与, 150 mg	1987/12	12 例	2.5.3.2.3 2.5.3.5.4
	616i 米国/英国	単回投与, 300 mg	1987/12	12 例	2.5.3.2.3 2.5.3.5.4
肝機能障害 患者	613i 米国/英国	単回投与, 300 mg	1987/10	12 例	2.5.3.2.3 2.5.3.5.3
腎機能障害 患者	621i 米国/英国	単回投与, 300 mg	1987/12	18 例	2.5.3.2.3 2.5.3.5.2
HIV 感染患 者	618i ⁴⁾ 米国/英国	反復投与, 用量漸増試験 300~1200 mg (28 日)	1987/1	15 例	2.5.2.3 2.5.3.2.1 2.5.3.5.1
	626i 英国	薬物相互作用 RBT: 300, 600 mg QD ddI: 167, 250, 375 mg BID	1991/2	15 例	2.5.3.6.2.4
	625i (087039) 米国/英国	薬物相互作用 AZT 100 mg q4hr + RBT 300 mg QD AZT 200 mg q4hr + RBT 450 mg QD	1989/10	16 例	2.5.3.6.2.2

1) INH: イソニアジド, RBT: リファブチン, RFP: リファンピシン, AZT: ジドブジン, VRCZ: ポリコナゾール, ddI: ジダノシン, BID: 1 日 2 回, QD: 1 日 1 回

2) プロトコール作成又は承認年月

3) レポート作成年月

4) 英国 MAA では当該試験の公表論文 (Skinner M.H. et al., Antimicrob Agents Chemother (1989): 33; 1237-1241.) を使用

2.5.2.2 溶液に対するバイオアベイラビリティ試験 (623i)

欧米人健康成人男性 12 例にリファブチン 150 mg を空腹時に溶液およびカプセル剤として単回経口投与し, リファブチンおよび活性代謝物である 25 脱アセチル体 (2.4.2.1.4, 代謝物の抗菌活性の項参照) の相対的バイオアベイラビリティについて検討した。薬物動態パラメータを表 14 に示した。

リファブチンを溶液またはカプセル剤にて投与したとき, 投与後約 2.5~3.0 時間で最高血漿中濃度 (C_{max}) に達し, 溶液の C_{max} はカプセル剤と比較して約 26% 高値を示した。また, 25 脱アセチル体においても, 最高血漿中濃度到達時間 (T_{max}) の平均値は, 約 2.4~3.7 時間と類似して

おり、溶液の $C_{\max}$ はカプセル剤と比較して約 27% 高値を示した。

リファブチンの溶液に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約 85% であり、25 脱アセチル体から算出した相対的バイオアベイラビリティは約 75% であった。

表 14 欧米人健康成人男性にリファブチン 150 mg を空腹時に溶液およびカプセル剤として単回経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ (n=12, 平均値±標準偏差)

	リファブチン				
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	F_{rel} (%)
溶液	237.5±64.5	2988.6±725.9	2.46±0.4	0.686±0.187	n.a.
カプセル剤	187.9±50.0	2515.6±601.0	3.00±1.11	0.814±0.218	84.79±18.47
	25 脱アセチル体				
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	F_{rel} (%)
溶液	34.5±10.2	399.8±184.2	2.42±0.47	n.a.	n.a.
カプセル剤	27.2±8.5	298.4±101.6	3.71±1.66	n.a.	74.71±36.50

F_{rel} : 溶液に対する相対的バイオアベイラビリティ

n.a.: 該当せず

2.5.2.3 欧米人 HIV 感染患者における反復経口投与時の 1 日目および 28 日目投与後の薬物動態および絶対的バイオアベイラビリティ (618i)

欧米人 HIV 感染患者にリファブチンカプセル剤を反復経口投与したとき、経口投与に加えて 1 日目 (5 例) および 28 日目 (7 例) に ^{14}C -リファブチンを静脈内投与し、リファブチンの絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

1 日目投与後のリファブチンの CL_T および経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 10.2 L/hr および 20% を示し、28 日目投与後では、それぞれ 18.5 L/hr および 12% であった。詳細は 2.5.3.5.1 の項に示した。

2.5.2.4 食事の影響 (623i)

欧米人健康成人男性 12 例にリファブチン 150 mg を空腹時または食後 [投与 15 分前に高脂肪朝食 (ゆで卵 2 個, ベーコン 2 切れ, バター付きトースト 1 枚, ハッシュポテト 約 110 g, 牛乳 約 240 mL) を摂取] にカプセル剤として単回経口投与し、クロスオーバー法により食事の影響について検討した。空腹時および食後単回経口投与後のリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移を図 1 に示した。また、リファブチンおよび 25 脱アセチル体の薬物動態パラメータを表 15 に示した。

リファブチンを高脂肪食摂取直後に投与したとき、 $T_{\max}$ は統計的に有意に遅れ、空腹時および食後投与時の平均値はそれぞれ、3.0 時間および 5.4 時間であった。 $AUC_{0-\infty}$ では、空腹時および食後投与の値は類似し、 $C_{\max}$ においても統計的に有意な差は認められなかった (表 15)。

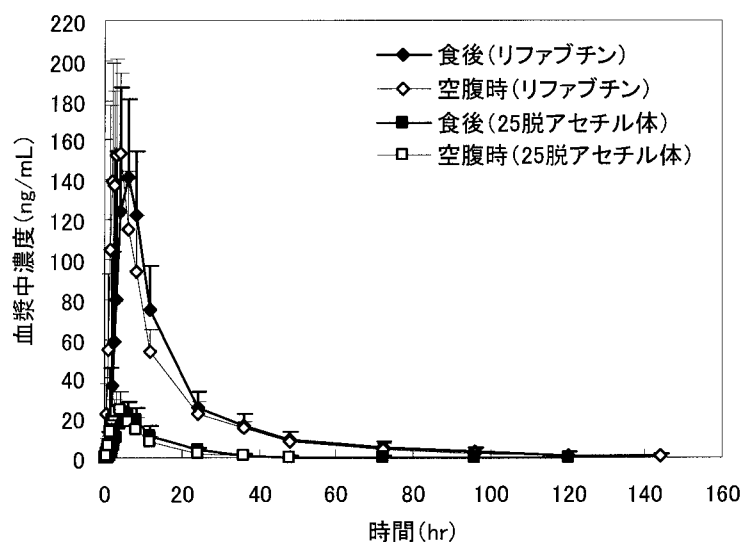


図 1 欧米人健康成人男性にリファブチン 150 mg をカプセル剤として空腹時または食後に単回経口投与したときのリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移 (n=12, 平均値±標準偏差)

表 15 欧米人健康成人男性にリファブチン 150 mg をカプセル剤として空腹時または食後に単回経口投与したときのリファブチンおよび 25 脱アセチル体の薬物動態パラメータ (n=12, 平均値±標準偏差)

	リファブチン			
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
食後	156.2±51.7	2640.0±890.5	5.42±1.61	0.823±0.298
空腹時	187.9±50.0	2515.6±601.0	3.00±1.11	0.814±0.218
	25 脱アセチル体			
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	T_{max} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
食後	23.3±7.7	384.9±187.4	5.83±1.34	n.a.
空腹時	27.2±8.5	298.4±101.6	3.71±1.66	n.a.

n.a.: 該当せず

2.5.2.5 生体試料の分析法

血液および尿中濃度の測定は、バリデートされた手法を用いて実施した。各臨床薬理試験に用いた測定法および定量限界下限値を表 16 に示した。

表 16 臨床薬理試験に用いられた血漿中および尿中濃度測定法

試験 番号	試料の 種類 ¹⁾	方法 ²⁾	1 mL あたりの定量範囲(ng/mL)		定量限界下限値(ng/mL)	
			p ³⁾	m ⁴⁾	p ³⁾	m ⁴⁾
623 i	P,U	HPLC	P-(5-800) U-(100-5000)	P-(2.5-400) U-(100-5000)	P-5 U-100	P-2.5 U-100
617 i	P,U,B	HPLC	P-(11-1150) U-(10-455)	P-(5-1200) U-(10-320)	P-11 U-10	P-5 U-10
618 i	P,U	HPLC	P,U-(30-800)	P,U-(16-400)	P,U-30	P,U-16
610 i	P,U	HPLC	P,U-(15-600)	P,U-(13-500)	P,U-15	P,U-13
609 i	P,U	HPLC	P-(15-600) U-(60-600)	P-(14-560) U-(56-560)	P-15 U-60	P-14 U-56
613 i	P,U	HPLC	P-(25-900) U-(100-20000)	P-(25-600) U-(100-20000)	P-25 U-100	P-25 U-100
621 i	P,U	HPLC	P-(25-900) U-(100-20000)	P-(25-600) U-(100-20000)	P-25 U-100	P-25 U-100
614 i	P,U	HPLC	P-(25-900) U-(100-20000)	P-(25-600) U-(100-20000)	P-25 U-100	P-25 U-100
615 i	P,U	HPLC	P-(25-900) U-(100-20000)	P-(25-600) U-(100-20000)	P-25 U-100	P-25 U-100
616 i	P,U	HPLC	P-(25-900) U-(100-20000)	P-(25-600) U-(100-20000)	P-25 U-100	P-25 U-100
以下、相互作用試験						
087039 (625i)	P,U	RIA	ジドブジン P-(0.2-263) U-(6.4-625)		ジドブジン P-0.2 U-6.4	
622 i	P,U	HPLC	ジドブジン P-(50-12000) U-(100-5000)		ジドブジン P-50 U-100	
620 i	P,U	HPLC	イソニアジド P-(50-10000) U-(1000- 1000000)	アセチル化体 P-(50-7500) U-(1000- 1000000)	イソニアジド P-50 U-1000	アセチル化体 P-50 U-1000
626 i	P,U	HPLC	ジダノシン P-(25-10000) U-(750-300000)		ジダノシン P-25 U-750	
A1501024	P	HPLC	P-(5-800)		P-5	
150-228	P	HPLC	ボリコナゾール P-(10-3000)		ボリコナゾール P-10	

米国リファブチン NDA Section 6.C.3. Summary Table of Analytical Methods からの要約 (A1501024 および 150-228 は各総括報告書からの要約)

1) P：血漿, U：尿, Bi：胆汁, B：全血

2) HPLC：高速液体クロマトグラフィー, RIA：ラジオイムノアッセイ

3) p：未変化体

4) m：代謝物 (25 脱アセチル体)

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

リファブチン開発後、HIV 感染症治療薬をはじめとして、リファブチンと併用される可能性のある薬剤が多く市販され、これらの中には CYP3A4 の基質または阻害薬となる薬剤が多く含まれている。

本項では、開発時に実施した臨床薬理試験成績のまとめを示し、薬物相互作用については、開発後に実施した試験成績、文献および添付文書上の知見も含めて記述した。

以下にリファブチンの薬物動態の概括を示す。

リファブチンは経口投与後、消化管から速やかに吸収され、約 2～4 時間で C_{max} に到達し、その後、血漿中濃度は見かけ上 2 相性の減少を示し、終末相の半減期は平均 45 時間（範囲：16～69 時間）であった。リファブチンの AUC および C_{max} は 300～600 mg の用量範囲で、用量に比例して増加した。HIV 感染患者で評価したリファブチンの経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは平均 20%であり、定常状態における平均トラフ濃度は約 60 ng/mL であった。食事の影響を検討するために、リファブチンを高脂肪食摂取直後に投与した時、 T_{max} は有意に遅れたものの、AUC_{0-∞}および C_{max} において有意な差は認められなかった。

リファブチンは、脂溶性が高く、広く分布し、細胞内組織に移行しやすいと考えられている。HIV 感染患者に静脈内投与したときの定常状態での分布容積の平均値は 8～9 L/kg であり、総体内水分量（0.6 L/kg）の 10 倍以上であった。手術患者 4 例にリファブチンを経口投与後、12 時間の肺組織中濃度を測定した結果、肺－血漿濃度比は約 6.5 と、肺組織中に高濃度に分布することが示された。リファブチンのヒト血漿蛋白結合率（91～94%）は他の動物種と同様に高い値を示したが、加齢、腎機能障害および肝機能障害による影響を受けないことが示唆された。

リファブチンを健康成人に投与後、主代謝物として、25 脱アセチル体および 31 水酸化体が同定され（2.4.3.3、代謝の項参照）、血漿中の AUC において未変化体に対する比率はそれぞれ、0.10 および 0.07 であった。前者は、親化合物と同等の活性を示した（参考文献22）。

リファブチンの酵素誘導能を検討するためにアンチピリンと反復併用経口投与した結果、アンチピリンのクリアランス、尿中 6-β-hydroxycortisol (6-β-OHC) 排泄量、6-β-OHC/ 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS)比は反復投与前後で変化した。これらのパラメータをリファンピシンとアンチピリンの反復併用経口投与時のものと比較した結果、変化率はリファンピシンの方が高値を示し、酵素誘導能はリファンピシンの方が強いものと考えられた。

¹⁴C-リファブチンを用いたマスバランス試験においては、経口投与後、投与量の 53%および 29%が代謝物として、それぞれ尿中および糞中に排泄された。健康成人に単回経口投与した後の未変化体の尿中排泄率は、約 5～10%を示した。

高齢者（>70 歳）の AUC および C_{max} は非高齢者に比べ、それぞれ 1.0～2.1 倍および 0.9～1.4 倍と大きく異ならず、用量の調節の必要はないものと考えられた。

腎機能障害患者では、AUC および 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。

アルコール性肝機能障害患者にて肝機能低下の影響を検討した結果、肝機能の低下に伴う、曝

露量の明らかな上昇は認められなかった。

リファブチンは、チトクローム P450 3A (CYP3A) 等の代謝酵素を誘導するため、次に示す薬物の AUC を約 20~80%減少させた (括弧内に減少の割合を示す)：ボリコナゾール (78%)、サキナビル (47%)、ジアフェニルスルホン (27~40%)、イトラコナゾール (74%)、クラリスロマイシン (55%)、インジナビル (34%)、ジドブジン (32%)、ネルフィナビル (32%)、デラビルジン (80%) 参考文献⁵²⁾、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 35%、ノルエチステロン 46%)。また、リファンピシンと誘導能を比較した結果、アンチピリン、ボリコナゾール、ジドブジン、アンプレナビル、経口避妊薬はリファンピシンと比較して CYP3A 等の代謝酵素の誘導能は低いことが示された。一方、リファブチンは、CYP3A4 によって代謝されるため、ボリコナゾールおよびリトナビルの併用投与によりリファブチンの AUC は約 300%上昇し、ロピナビル・リトナビル、ホスアンプレナビル、イトラコナゾール、インジナビル、ネルフィナビルでは約 200%、アタザナビル、フルコナゾール、クラリスロマイシン、デラビルジンでは約 100%、さらに、サキナビルでは 40%程度の CYP3A4 阻害による AUC の上昇が認められた。

2.5.3.1 健康被験者における薬物動態

2.5.3.1.1 単回経口投与時の薬物動態 (610i)

欧米人健康成人男女 9 例 (男性 4 例、女性 5 例) にリファブチン 300, 450, 600 mg を空腹時単回経口投与し、薬物動態について検討した。単回経口投与後のリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移を図 2 に示した。

単回経口投与後、全ての投与量で血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し (図 2)、3.1~3.5 時間で $C_{\max}$ に達した (表 17)。 $C_{\max}$ 以降、血漿中濃度は減少し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 17~20 時間であった。用量比例性について、リファブチンでは 300, 450, 600 mg 単回経口投与後の $C_{\max}$ の平均値は 374.8, 568.4, 724.3 ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は 4298, 6755, 8555 ng·hr/mL であり、投与量に比例して増加した。また、リファブチンの CL/F は 1.20~1.47 L/hr/kg で、投与量による変化は認められなかった。

25 脱アセチル体では、3.8~4.2 時間で $C_{\max}$ (52.9~103.4 ng/mL) に達し (表 17)、以後リファブチンと同様に減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は 5~6 時間であった。 $C_{\max}$ および $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。

また、リファブチンのばらつきを、個体間変動と個体内変動に分けて非線形混合効果解析プログラム NONMEM を用いて検討した。その結果、個体間変動は、 $C_{\max}$ 、AUC および CL/F で、34%、32%、32%、個体内変動は、34%、26%、25% と算出され、それらを合わせた総変動は、48%、41%、41% となった。

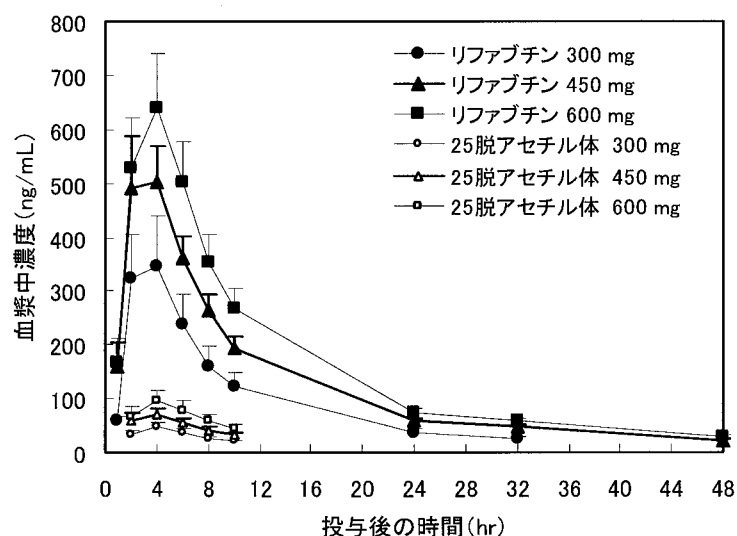


図 2 欧米人健康成人男女にリファブチン 300, 450, 600 mg を空腹時単回経口投与したときのリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移 (n=9, 平均値+標準誤差)

表 17 欧米人健康成人男女にリファブチン 300, 450, 600 mg を空腹時単回経口投与したときのリファブチンおよび 25 脱アセチル体の薬物動態パラメータ (n=9, 平均値±標準誤差)

投与量 (mg)	リファブチン				
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
300	374.8±88.8	4298±903	3.3±0.3	19.5±2.4	1.47±0.24
450	568.4±87.3	6755±686	3.1±0.4	18.8±1.2	1.20±0.17
600	724.3±102.8	8555±965	3.5±0.5	17.3±1.5	1.33±0.20
投与量 (mg)	25 脱アセチル体				
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
300	52.9±9.5	500±66	4.2±0.5	5.1±1.2	—
450	78.7±13.3	758±65	3.8±0.4	5.0±0.8	—
600	103.4±19.4	1008±173	4.0±0.5	6.0±1.4	—

—: 該当せず

2.5.3.1.2 欧米人における反復経口投与時の薬物動態 (617i)

欧米人健康成人男性 7 例にリファブチン 450 mg を 1 日目に単回経口投与し、4 日間の休薬後、リファブチン 450 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、単回および反復経口投与後のリファブチンおよび 25 脱アセチル体の血漿中薬物動態について検討した。単回経口投与後と反復経口投与後のリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移を図 3 に示した。また、それぞれの薬物動態パラメータを表 18 に示した。

単回および反復経口投与後、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し (図 3)、2.3~2.7 時

間で $C_{\max}$ (613~691 ng/mL) に達し (表 18), $C_{\max}$ 以降, 血漿中濃度は初期は速やかに, 続いて緩慢な減少を示した。終末相における $t_{1/2}$ の平均値は, 単回および反復経口投与後, それぞれ約 45 および 58 時間であった。単回および反復経口投与後のトラフ値 (平均値 $\pm$ 標準誤差) はそれぞれ, 73.7 ± 4.4 および 96.4 ± 15.7 ng/mL であった。

25 脱アセチル体は, リファブチン単回および反復経口投与後, 共に約 3.0 時間で $C_{\max}$ に達した (それぞれの平均値 $\pm$ 標準誤差: 85.7 ± 9.6 および 47.3 ± 7.0 ng/mL)。

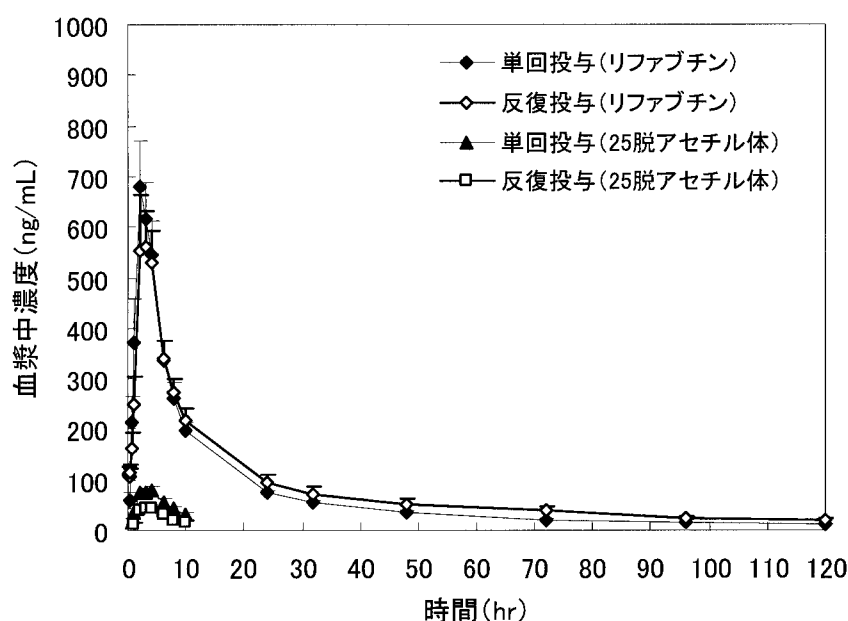


図 3 欧米人健康成人男性にリファブチン 450 mg を単回経口投与したときと, 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのリファブチンおよび 25 脱アセチル体の平均血漿中濃度推移 (n=7, 平均値+標準誤差)

表 18 欧米人健康成人男性にリファブチン 450 mg を単回経口投与したときと, 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ (n=7, 平均値 $\pm$ 標準誤差)

	リファブチン			
	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-t}^{1)}$ (ng $\cdot$ hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
単回経口投与 (1 日目)	691 $\pm$ 89	9287 $\pm$ 1001	2.3 $\pm$ 0.2	45.05 $\pm$ 6.40
反復経口投与 (10 日目)	613 $\pm$ 91	5803 $\pm$ 713	2.7 $\pm$ 0.3	57.93 $\pm$ 7.21

1) t : 単回経口投与時は無限時間 (∞), 反復経口投与時は 24 時間

2.5.3.1.3 日本人患者の薬物動態

日本人 HIV 合併結核患者を対象にリファブチンを反復投与したときの、投与 1 日目の血中濃度が測定され、表 19 に示すような成績が得られた^{参考文献23)}。

表 19 日本人 HIV 合併結核患者にリファブチンを投与したときのリファブチン血中濃度

	リファブチン投与量 併用抗 HIV 薬の種類	リファブチン 投与後時間	反復投与 1 日目の リファブチン血中濃度
症例 1	300 mg, 1 日 1 回連日投与	24 時間後	136 ng/mL
	なし		
症例 2	150 mg, 1 日 1 回隔日投与	25 時間後	398 ng/mL
	ロピナビル／リトナビル		
症例 3	300 mg, 1 日 1 回連日投与	4 時間後 ^{注)}	301 ng/mL
	なし		

欧米人健康成人にリファブチン 300 mg を単回投与したとき、投与 4 時間の血中濃度は 347.5 ± 89.9 ng/mL (平均値 $\pm$ 標準誤差, n=9), 24 時間後の血中濃度は 36.4 ± 6.4 ng/mL であった (610i 試験総括報告書)。これに対し、日本人 HIV 合併結核患者にリファブチン 300 mg を単回投与した場合の血中濃度は、投与 4 時間後で 301 ng/mL, 投与 24 時間後で 136 ng/mL であった。このように、リファブチン投与 4 時間後では欧米人とほぼ同程度の血中濃度が得られたが、投与 24 時間後では欧米人のそれに比べると、やや高値を示した。

次に、ロピナビル／リトナビルを併用した場合の血中濃度を比較した。外国試験成績によると、ロピナビル／リトナビル投与中に、リファブチン 150 mg を 1 日 1 回、10 日間反復併用投与したとき、リファブチン 300 mg 投与時（ロピナビル／リトナビル非併用）に比べて、リファブチンの AUC は 203%, C_{max} は 112% 増加することが報告されている (2.5.3.6.3.2 参照)。一方、日本人 HIV 合併結核患者にロピナビル／リトナビル投与中にリファブチン 150 mg を単回投与したときの投与 25 時間後の血中濃度は 398 ng/mL (症例 1 の 300 mg 単回投与 24 時間時の血中濃度の 193% 上昇) であり、欧米人健康成人での AUC の上昇率とほぼ同様であった。

2.5.3.2 分布

2.5.3.2.1 分布容積 (609i, 618i)

リファブチンの分布容積については 618i (2.5.3.5.1 参照) および 609i 試験 (2.5.3.3.1 参照) にて検討した。リファブチンの血漿中濃度は見かけ上 2 相性の減少を示し、分布相の半減期は健康

注) 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 平成 19 年度総括・分担研究報告書中の HIV 感染者における免疫再構築症候群 (サイトメガロウイルス網膜炎) 発症予防に関する研究 (分担研究者: 照屋勝治, 研究協力者: 田沼順子, 立川夏夫) では、症例 3 のリファブチン投与後時間は「測定時刻不明」とされている。しかし、XXXXXXXXXXより、本症例の採血時間は、「リファブチン投与 4 時間後」であることを確認した。なお、症例 3 の採血時間が異なった理由は、班会議および研究報告書提出時点では、投与時間が分からなかったため、「測定時刻不明」としたことを確認した。そこで症例 3 の採血時間をリファブチン投与 4 時間後とした。

成人で 3.5～4.5 時間 (609i), HIV 感染患者で 1.7～3.3 時間を示し (618i), 終末相の半減期 (45 時間) の 1/10 以下であった。618i 試験において, 定常状態の分布容積は 8～9 L/kg を示し, 体内水分量 (0.6 L/kg) よりも 10 倍以上の高値を示し, リファブチンは生体内で広く分布することが予想された。

2.5.3.2.2 組織内移行 (参考文献 24, 25, 26, 27)

手術患者にリファブチンを投与し, リファブチンの組織内への移行について検討した結果^{参考文献24)}, 抗菌活性は, 肺, 胆嚢, 腸, 筋肉に認められた。動物試験の結果 (2.4.3.2, 分布の項参照) と同様に^{参考文献25)}, 組織中濃度 (微生物学的測定法) は血漿中濃度よりも高値を示し, 肺では投与後約 6 時間で血漿中濃度の 1.4～8.6 倍, 12 時間で 5.6～6.8 倍高値を示した。回腸, 空腸, 胆汁中濃度は肺よりも高値を示し, 胆汁は, リファブチンの主排泄経路の一つと考えられた。筋肉中濃度は血漿中濃度よりも低値であった。

ヒト好中球および単球における細胞内濃度は細胞外濃度のそれぞれ 9 および 15 倍であった^{参考文献26)}, ^{参考文献27)}。

MAC 臨床分離株の 83%は 0.25 µg/mL のリファブチンにて阻害され, 96%は 0.5 µg/mL で阻害される。したがって, 300 mg のリファブチン投与後, C_{max} は 0.4～0.5 µg/mL, 投与後 24 時間値は 0.06 µg/mL を示し, 上述の血漿中に対する組織中濃度の比率を考慮すると, 特に肺では MIC をすべての時点で上回っている (5～8 倍) と考えられた。^{注)}

表 20 リファブチンのヒト組織移行性

組織または体液	投与量 (mg)	組織/血漿中濃度比	
		6 hr	12 hr
肺	150	1.4～8.6 ^{a)}	5.6～6.8
筋肉	150	0.22～0.43 ^{a)}	0.27～0.3
胆汁	150	320～505	n.a.
胆嚢	150	2～4.3	n.a.
回腸	300	54 ^{b)}	n.a.
空腸	300	93 ^{c)}	n.a.

a) 投与後 5～7 時間値, b) 投与後 8 時間値, c) 投与後 9 時間値

n.a.: 組織中濃度は検出されているが, 血漿中濃度が定量限界以下のため算出できなかった。
組織中濃度は 48 時間でも測定可能であった。

2.5.3.2.3 血漿蛋白結合率 (813i, 614i, 615i, 616i, 613i, 621i)

リファブチンの血漿蛋白結合率は, 平衡透析法により, 0.1, 1.0, 10 および 20 µg/mL において, それぞれ 93.1, 93.8, 93.2 および 90.5%であった (813i)。臨床推奨用量 (150～600 mg) を反復経口投与したとき, リファブチンの C_{max} が 20 µg/mL を超えることはないと考えられ, 臨床推奨用量の範囲では蛋白結合率は大きく変化しないものと考えられた。

さらに, 特殊集団における血漿蛋白結合率について, 高齢者, アルコール性肝機能障害患者,

注) 米国リファブチン NDA Section 6.A.Overview からの要約

腎機能障害患者の血漿を用いて 20 µg/mL にて平衡透析法により検討し、健康成人の値と比較した。健康成人、高齢者、アルコール性肝機能障害患者および腎機能障害患者の平均血漿蛋白結合率はそれぞれ 95, 91~92, 90 および 92~94%であり、蛋白結合率に違いは認められなかった (614i, 615i, 616i, 613i, 621i)。

2.5.3.3 代謝

2.5.3.3.1 血漿中代謝物の薬物動態 (609i)

欧米人健康成人男性 3 例に ^{14}C -リファブチンをそれぞれ約 300 mg (266, 272, 274 mg) を単回経口投与したときのリファブチンおよび代謝物の薬物動態について検討した。単回経口投与後のリファブチンおよび代謝物の平均血漿中濃度推移を図 4 に、リファブチン、25 脱アセチル体および 31 水酸化体の薬物動態パラメータを表 21 に示した。

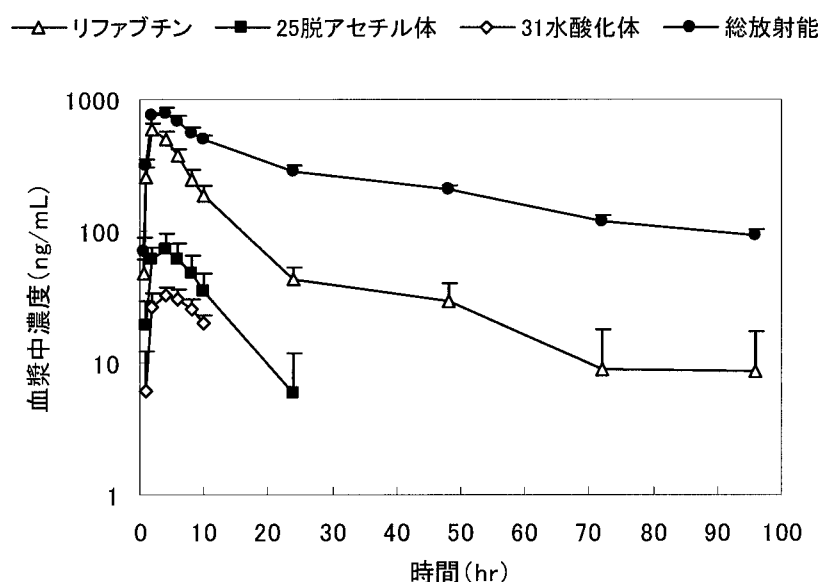


図 4 欧米人健康成人男性にリファブチンを約 300 mg 単回経口投与したときのリファブチンおよび代謝物の平均血漿中濃度推移 (n=3, 平均値+標準誤差)

表 21 欧米人健康成人男性にリファブチンを単回経口投与したときのリファブチンおよび代謝物の薬物動態パラメータ (n=3, 平均値±標準誤差)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$T_{\max}$ (hr)	$t_{1/2}$ ¹⁾ (hr)	CL/F (L/hr/kg)	$\frac{AUC_m}{AUC_p}$
リファブチン	591.8 ±77.6	7792 ±1896	2.0 -	37.0 ±7.1	0.539 ±0.118	n.a.
25 脱アセチル体	75.4 ±23.1	803 ±312	3.3 ±0.7	5.2 ±0.6	n.a.	0.100 ±0.019
31 水酸化体	33.2 ±5.0	454 ±46	4.6 ±0.6	7.6 ±1.3	n.a.	0.065 ±0.015

n.a.: 該当せず

1) リファブチンについては 24~48 時間のデータから、代謝物については 4~10 時間のデータから算出したものである。

血漿中には、リファブチンの他に 25 脱アセチル体および 31 水酸化体が検出された (2.4.3.3, 代謝の項参照)。25 脱アセチル体および 31 水酸化体については、リファブチン投与後、それぞれ 3.3 および 4.6 時間で C_{max} (平均値 $\pm$ 標準誤差: 75.4 $\pm$ 23.1 および 33.2 $\pm$ 5.0 ng/mL) に達し、 C_{max} 以後血漿中濃度は速やかに減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は、5.2 および 7.6 時間であった。また、これらの血漿中代謝物の親化合物曲線下面積 (リファブチンの AUC) に対する割合はそれぞれ (平均値 $\pm$ 標準誤差), 0.100 $\pm$ 0.019 および 0.065 $\pm$ 0.015 であった。

2.5.3.3.2 ヒトにおける酵素誘導 (AX0128)

リファブチンの酵素誘導能をリファンピシンと比較した。臨床推奨用量または臨床用量として、リファブチンは 300 mg を 1 日 1 回、リファンピシンは 600 mg を 1 日 1 回 7 日間、健康成人に反復経口投与し、アンチピリンを併用投与したときのアンチピリンの薬物動態、尿中 6- β -hydroxycortisol (6- β -OHC)/ 17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) 比、血漿中 γ -glutamyl-transpeptidase (γ -GTP) の 3 種を指標として酵素誘導能を評価した。

リファンピシンによるアンチピリンの全身 CL の変化率はリファブチンの約 3 倍を示し、6- β -OHC/17-OHCS においても 7 倍の高値を示した。

これらの結果から、リファブチンおよびリファンピシンはどちらも薬物代謝酵素を誘導するものの、リファンピシンの酵素誘導能はリファブチンよりも大きいものと考えられた。

表 22 リファブチンとリファンピシンの肝酵素誘導能の比較

誘導剤	投与前値に対する変化率 (%)				
	アンチピリン $t_{1/2}$ (hr)	アンチピリン ¹⁾ CL _T (mL/hr/kg)	血漿中 γ -GTP (IU/mL)	尿中 6- β -OHC (μ g/day)	尿中 6- β -OHC 17-OHCS
リファンピシン	39	90	40	274	320
リファブチン	18	29	11	31	65

米国リファブチン NDA Section 6.A.Overview Table 11 からの引用

1) ノルアンチピリン、4-水酸化アンチピリン、3-水酸化メチルアンチピリンの尿中排泄率は、リファンピシン投与後、それぞれ 177%, 91%, 70% 増加したが、リファブチン投与後ではノルアンチピリンのみに 53% の増加が認められた。

なお、リファブチンとリファンピシンの酵素誘導能の比較については、ポリコナゾール (2.5.3.6.2.1 参照)、ジドブジン (2.5.3.6.2.2 参照)、アンプレナビル (2.5.3.6.3.3 参照)、経口避妊薬との薬物相互作用 (2.5.3.6.3.14 参照) においても検討され、リファンピシンがリファブチンよりも強い酵素誘導能を示すことが示唆されている。

2.5.3.4 排泄

2.5.3.4.1 尿中排泄

2.5.3.4.1.1 リファブチン単回経口投与時の尿、糞中回収率（609i）

^{14}C -リファブチンを欧米人健康成人男性 3 例にそれぞれ約 300 mg（266, 272, 274 mg）を単回経口投与し、リファブチンおよびその代謝物の尿中および糞中の排泄率を検討した。投与後 120 時間の尿中および投与後 96 時間の糞中の放射能回収率を表 23 に示した。

投与後 120 時間までに、投与した放射能の 52.9%が尿中に、投与後 96 時間までに 29.4%が糞中に回収された。尿中には、リファブチンとして 8.3%回収され、回収された代謝物としては、すでに同定されている 5 種類の代謝物のうち、2.8%が 25 脱アセチル体、1.9%が 31 水酸化体で、構造が同定されていない極性代謝物（polar metabolites）が 35.8%（72 時間まで）、および未知代謝物（unknown metabolites）が 0.2%（72 時間まで）であった（表 24）。

表 23 欧米人健康成人男性にリファブチンを単回経口投与したときのリファブチンおよび代謝物の尿および糞中にへ排泄された放射能の投与量に対する割合（n=3, 平均値±標準誤差）

尿 ¹⁾ (%)	糞 ²⁾ (%)	合計 (%)
52.9±1.6	29.4±2.5	82.3

1) 120 時間までの回収率（96 時間までの尿中回収率は、50.2±1.8）

2) 96 時間までの回収率

表 24 欧米人健康成人男性にリファブチンを単回経口投与したときの尿中に排泄されたリファブチンおよび代謝物の尿中排泄率および腎クリアランス（n=3, 平均値±標準誤差）

	Ae (0-120) (% dose)	CL _r (mL/min)
リファブチン	8.3±0.5	53.2±6.9
25 脱アセチル体	2.8±1.0	85.0±11.2
31 水酸化体	1.9±0.3	104.6±14.7
Polar metabolites	35.8*±1.9	n.a.
Unknown Metabolites	0.2*±0.1	n.a.
放射能の尿中回収率	52.9±1.6	n.a.

*：72 時間まで，n.a.：該当せず

2.5.3.5 特殊集団における薬物動態

特殊集団の薬物動態については、HIV 感染患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者および高齢者について検討した。薬物動態パラメータの一覧を表 25 に示し、以下に各試験の詳細を述べる。

表 25 健康成人、HIV 感染患者、腎機能障害患者、肝機能障害患者、高齢者にリファブチンを 300 mg 単回経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

試験番号	610i	617i	614i	618i	621i			613i	616i
	健康成人 ¹⁾ 27-34 歳	健康成人 ²⁾ 25-37 歳	健康成人 33-59 歳	HIV 感染患者	腎機能障害患者			肝機能障害患者	高齢者 70-80 歳
					軽度 CL _{cr} 60-90 ³⁾ (mL/min)	中等度 CL _{cr} 30-59 ⁴⁾ (mL/min)	重度 CL _{cr} 8-29 (mL/min)		
被験者数	9	7	12	6	6	6	6	12	12
C _{max} (ng/mL)	375 ±266	461 ±156	577 ±165	381 ±284	386 ±103	471 ±191	470 ±157	472 ±212	525 ±190
AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	4298 ±2709	6191 ±1766	8851 ±4399	5324 ±1568	3710 ±1132	5236 ±2386	6328 ±1553	8159 ±4178	8844 ±3790
CL _{T/F} (L/hr/kg)	1.47 ±0.71	0.69 ±0.32	0.71 ±0.62	0.84 ±0.23	1.37 ±0.34	1.02 ±0.76	0.90 ±0.47	0.76 ±0.42	0.88 ±1.04
t _{1/2} (hr)	20 ±7	45 ±16	67 ±52	n.d.	11 ±7	26 ±17	23 ±10	52 ±31	45 ±17

米国リファブチン NDA Section 6.A.OverviewTable 15 からの要約

1) 標準偏差は、個々のデータより算出した。

2) 450 mg 投与時の結果を 300 mg 投与時に補正した。

3) 患者における実際の CL_{cr} 値の範囲は、61-74 mL/min

4) 患者における実際の CL_{cr} 値の範囲は、30-42 mL/min

n.d.: 検討せず

2.5.3.5.1 欧米人 HIV 感染患者における反復経口投与時の 1 日目および 28 日目投与後の薬物動態およびバイオアベイラビリティ (618i)

欧米人男性 HIV 感染患者各群 6 例にリファブチン 300, 600 および 900 mg を 1 日 1 回 28 日間及びリファブチン 600 mg を 1 日 2 回 (1200 mg) 28 日間反復経口投与したときの 1 日目および 28 日目の薬物動態について検討した。1 日目および 28 日目のリファブチンの平均血漿中濃度推移を図 5 および図 6 に示した。

1 日経口投与後、全ての投与量で、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し (図 5), 1.3 ~1.8 時間で C_{max} に達した (表 26)。

用量比例性について、リファブチンでは、300, 600, 900 mg 単回経口投与後、C_{max} の平均値は 381, 579, 877 ng/mL であり、リファブチンの投与量に比例して増加した。一方、AUC_{0-∞} (100 mg 投与時の値に換算した値^{注)}) の平均値は 1.8, 1.7, 1.3 hr/L であり、用量比例性から予測される値よりも低値を示した。

注) AUC (hr/L)=[AUC (ng·hr/mL)÷1000÷投与量 (mg)]×100

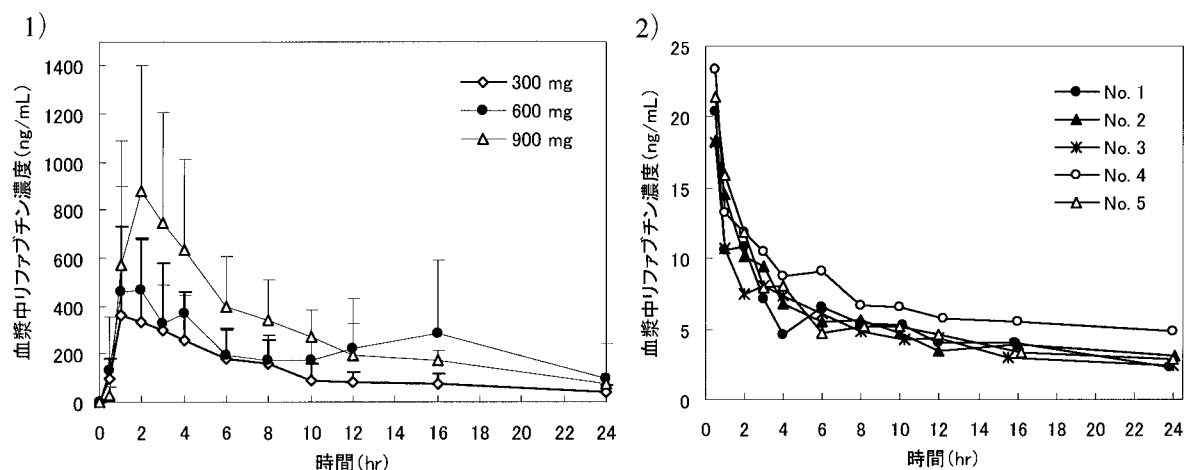


図 5 欧米人男性 HIV 感染患者にリファブチンを反復投与したときの 1 日目のリファブチンの血漿中濃度推移：1) リファブチン 300, 600, 900 mg を経口投与 (n=6 : 300 mg, 900 mg, n=5 : 600 mg, 平均値±標準偏差),
2) ^{14}C -リファブチン ($\sim 200 \mu\text{Ci}$) を静脈内に持続注入 (n=5, 各被験者の値)

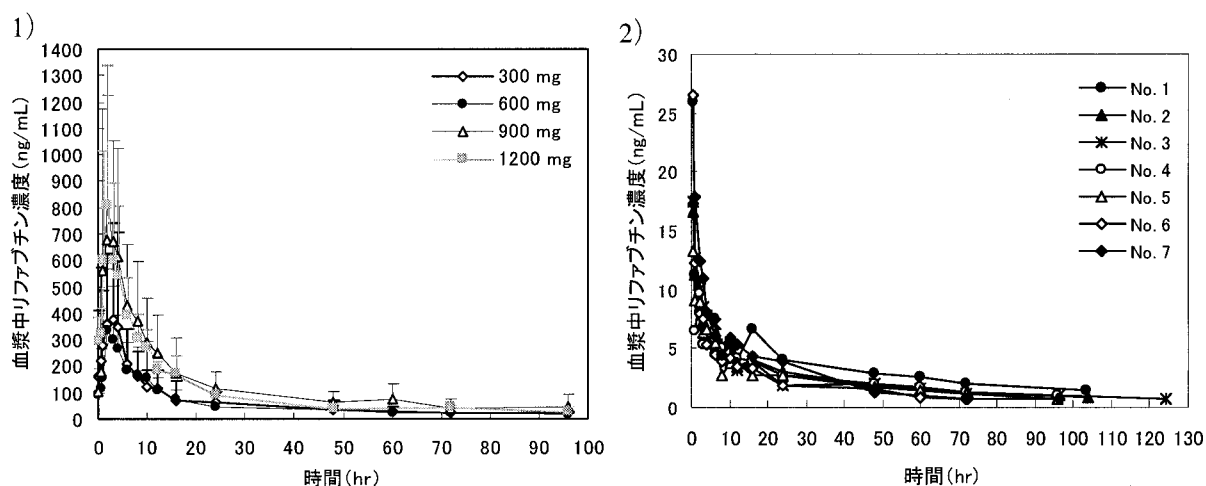


図 6 欧米人男性 HIV 感染患者に反復投与したときの 28 日目のリファブチンの血漿中濃度推移：

- 1) リファブチン 300, 600, 900, 1200 mg を反復経口投与 (n=6 : 300 mg, 600 mg, n=5 : 900 mg, 1200 mg, 平均値±標準偏差),
- 2) ^{14}C -リファブチン ($\sim 200 \mu\text{Ci}$) を静脈内に持続注入 (n=7, 各被験者の値)

表 26 欧米人男性 HIV 感染患者にリファブチンを 300, 600, 900, 1200 mg 反復経口投与ときの 1 日目および 28 日目のリファブチンの薬物動態パラメータ (平均値±標準誤差)

1 日目				28 日目			
投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ²⁾ (hr/L)	T _{max} (hr)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ²⁾ (hr/L)	T _{max} (hr)
300 (n=6)	381 ¹⁾ ±127	1.8±0.2	3.2±0.6	300 (n=6)	494±169	1.3±0.3	1.9±0.4
600 (n=5)	579±171	1.7±0.2	2.4±0.5	600 (n=6)	378±88	0.5±0.1	2.3±0.2
900 (n=6)	877±216	1.3±0.4	2.2±0.2	900 (n=5)	770±220	0.8±0.3	2.4±0.5
1200	n.a.			1200 (n=5)	907±234	0.8±0.1	1.8±0.4

n.a.: 該当せず

1) 見かけ上, 集団からはずれて高値を示した 1 例を除く

2) 100 mg 投与時の値に換算

表 27 欧米人男性 HIV 感染患者に静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ (平均値±標準誤差)

	CL _T (L/hr)	CL _r (L/hr)	V _{ss} (L/kg)	F _{oral}
1 日目 (n=5)	10.2±1.7	1.4±0.2	9.3±0.6	0.20±0.07
28 日目 (n=7)	18.5±2.4	1.1±0.2	8.2±0.9	0.12±0.02

F_{oral}: 経口投与時のバイオアベイラビリティ (表 18 参照)

28 日目経口投与後においても, 血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し (図 6), 1.8~2.4 時間で C_{max} (378~907 ng/mL) に達し (表 26), その後, 血漿中濃度は速やかに減少した。

また, 618i 試験では, 12 例 (1 日目: 5 例, 28 日目: 7 例) に経口投与後 1 時間に ¹⁴C-リファブチン (~200 μCi: 200 μCi/4.9 mg) を 20~25 分かけて静脈内に持続注入し, リファブチン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティについても検討した。1 日目および 28 日目の投与後のリファブチンの平均血漿中濃度推移を図 5 および図 6 に経口投与後の濃度推移と合わせて示した (それぞれ右図 2))。

1 日目投与後のリファブチンの CL_T および経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは, それぞれ 10.2 L/hr および 20%を示し, 28 日目投与後では, それぞれ 18.5 L/hr および 12%であった (表 27)。

1 日目に 300, 600, 900 mg 投与後 24 時間のリファブチン血漿中濃度 (トラフ値, 平均値 ± 標準偏差) はそれぞれ, 43.0 ± 24.9, 101.0 ± 146.1 および 75.6 ± 44.4 ng/mL を示し, 28 日目ではそれぞれ, 61.8 ± 42.6, 46.8 ± 15.6 および 114.2 ± 64.9 ng/mL であった。

一方, HIV 感染患者および健康成人の薬物動態を比較した結果 (表 25), リファブチン 300 mg を単回経口投与したときのリファブチンの AUC_{0-∞}の平均値は, それぞれ 1.8, 1.4~3.0 hr/L (表 25 の値を 100 mg 投与時に換算), C_{max}の平均値は, それぞれ 381, 375~577 ng/mL で

あり、HIV 感染患者の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の値は健康成人の値の範囲内にあり、HIV 感染患者と健康成人の薬物動態に大きな差はないものと考えられた。

2.5.3.5.2 腎機能障害患者における薬物動態 (621i)

軽度から重度（クレアチニンクリアランス 8~74 mL/min）の欧米人腎機能障害患者男女 18 例（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、薬物動態について検討した。クレアチニンクリアランス 60~90（軽度）、30~59（中等度）、8~29（重度） mL/min で分類した腎機能障害患者^{注)}にて、 $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の平均値は、それぞれ 3710, 5236, 6328 ng・hr/mL および 386, 471, 470 ng/mL とクレアチニンクリアランスの低下に伴い増加する傾向を示した。

また、比較的若年齢層の健康成人の 2 試験（25~37 歳：610i, 617i）の $AUC_{0-\infty}$ （4298~6191 ng・hr/mL）および C_{max} （375~461 ng/mL）と比較した結果、明確な差は認められなかった（表 25）。本試験（35~60 歳）と同様の年齢層の健康成人の試験（33~59 歳：614i）の $AUC_{0-\infty}$ （8851 ng・hr/mL）および C_{max} （577 ng/mL）と比較した結果、健康成人は腎機能障害患者と比較して高値を示し、腎機能障害による曝露量の増加は認められなかった（表 25）。

2.5.3.5.3 肝機能障害患者における薬物動態 (613i)

欧米人のアルコール性肝機能障害患者 12 例（男性 8 例、女性 4 例、Child-Pugh 分類、Grade A）にリファブチン 300 mg を単回経口投与し、肝機能障害患者における薬物動態について検討した。

肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ および C_{max} の平均値は、それぞれ 8159 ng・hr/mL および 472 ng/mL であり、比較的若年齢層の健康成人に投与を行った 2 試験（25~37 歳：610i, 617i）の $AUC_{0-\infty}$ （4298~6191 ng・hr/mL）および C_{max} （375~461 ng/mL）と比較して高値を示したが、本試験（38~60 歳）と同様の年齢層の健康成人の試験（33~59 歳：614i）の $AUC_{0-\infty}$ （8851 ng・hr/mL）および C_{max} （577 ng/mL）と比較した結果、明確な差は認められなかった（表 25）。

2.5.3.5.4 高齢者における薬物動態 (615i, 616i)

欧米人健康高齢者男女（71-80 歳）12 例（男性 5 例、女性 7 例）にリファブチン 150 mg（615i）および 300 mg（616i）を単回経口投与し、高齢者の薬物動態について検討した。150 mg および 300 mg 単回経口投与時のリファブチンの血漿中濃度推移を図 7 に示し、薬物動態パラメータを表 28 に示した。

単回経口投与後、全ての投与量で、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し（図 7）、3.00~3.33 時間で C_{max} に達し（表 28）、 C_{max} 以降血漿中濃度は減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は約 45~47 時間であった。用量比例性については、150 および 300 mg 単回経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれ

注) クレアチニンクリアランス 60~90, 30~59, 8~29 mL/min で分類した患者における実際のクレアチニンクリアランス値の範囲は、それぞれ 61~74, 30~42, 8~29 mL/min。

ぞれ 3635 および 8844 ng·hr/mL を示し、 $C_{\max}$ の平均値はそれぞれ 319.00 および 525.42 ng/mL であり、リファブチンの投与量に比例して増加した。また、リファブチンの CL/F は、0.88 ~ 0.94 L/hr/kg であり、投与量によって変化しなかった。

リファブチン 300 mg 経口投与時の 25 脱アセチル体の $C_{\max}$ および $T_{\max}$ の平均値は、93.00 ng/mL および 4 時間であった。

上述の高齢者の結果 (616i) と非高齢者である健康成人 (25~60 歳) の結果 (617i, 610i, 614i) を比較し (表 25), リファブチン経口投与時の薬物動態における年齢の影響について検討した。

高齢者および非高齢者において、リファブチン 300 mg を単回経口投与したときのリファブチンの $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ の平均値は、それぞれ 8844, 4298~8851 ng·hr/mL および 525, 375~577 ng/mL であり、高齢者における $AUC_{0-\infty}$ および $C_{\max}$ は、非高齢者に比べてそれぞれ 1.0~2.1 倍および 0.9~1.4 倍の値を示した。また、 $t_{1/2}$ の平均値は、高齢者および非高齢者において、それぞれ約 45 および 20~67 時間であった。以上の結果から、高齢者と非高齢者のリファブチンの薬物動態に大きな差はないものと考えられた。

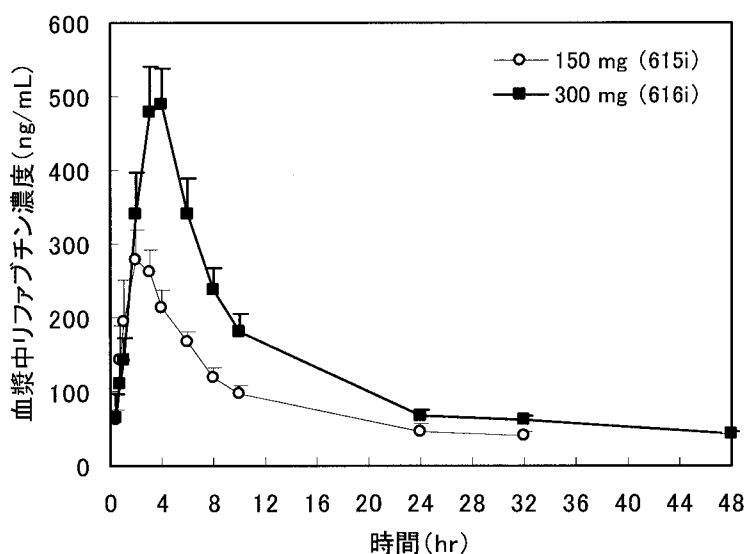


図 7 欧米人健康高齢者男女にリファブチン 150 または 300 mg を単回経口投与したときのリファブチンの平均血漿中濃度推移 (n=12, 平均値±標準誤差)

表 28 欧米人健康高齢者男女にリファブチン 150 または 300 mg を単回経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ (n=12, 平均値±標準誤差)

投与量 (mg)	リファブチン				
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	CL/F (L/hr/kg)
150	319.00±39.83	3635±573	3.00±0.49	46.98±19.74 (n=4)	0.94±0.18
300	525.42±54.86	8844±1094	3.33±0.26	44.81±5.39 (n=11)	0.88±0.30

2.5.3.6 薬物相互作用

リファブチンの薬物相互作用に関する情報は、開発時に実施した臨床試験成績だけではなく、開発後実施した試験成績および文献、添付文書情報も含めて評価した。

2.5.3.6.1 リファブチンの薬物代謝における相互作用

リファブチンは CYP3A 等の薬物代謝酵素を誘導するため、これら酵素群により代謝される併用薬剤の曝露量を減少させる可能性がある。また、リファブチンは CYP3A4 により主に代謝され、CYP3A4 阻害剤を併用することにより、リファブチンの血漿中濃度は増加する。

リファブチンが他剤の薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果および文献または他剤の添付文書に示されている情報を表 29 に、CYP3A4 阻害剤等がリファブチンの薬物動態に及ぼす影響を検討した試験の結果および文献または他剤の添付文書に示されている情報を表 30 に示した。また、試験および情報の詳細を 2.5.3.6.2 以降に示し、該当する項番号を表中に示した。

上述のように、本章では、実施した試験の成績と文献または他剤の添付文書の情報を示すが、これらの情報量が異なるため、実施した試験を「2.5.3.6.2 薬物相互作用試験の結果」に、文献または他剤の添付文書の情報に基づく結果を「2.5.3.6.3 文献および添付文書からの引用」に分けて記載した。

表 29 リファブチンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（健康成人および患者）

薬剤・投与量	リファブチン 投与量	結果		引用 文献	記載した項
		C _{max}	AUC		
ポリコナゾール 200 mg 1日2回	300 mg 1日1回	69% ↓	78% ↓	参考文献28)	2.5.3.6.2.1
ジドブジン 100 mg 1日6回	300 mg 1日1回	48% ↓	32% ↓	625i 参考文献29)	2.5.3.6.2.2
ジドブジン 200 mg 1日1回 単回投与	300 mg 1日1回	38% ↓	32% ↓	622i	2.5.3.6.2.2
イソニアジド 300 mg 1日1回 単回投与	300 mg 1日1回	⇔	⇔	620i	2.5.3.6.2.3
ジダノシン 167～375 mg 1日2回	300 または 600 mg 1日1回	⇔	⇔	626i	2.5.3.6.2.4
アンプレナビル 1200 mg 1日2回	300 mg 1日1回	7% ↓	15% ↓	参考文献30)	2.5.3.6.3.3
インジナビル 800 mg 1日3回	300 mg 1日1回	25% ↓	34% ↓	参考文献31)	2.5.3.6.3.4
ネルフィナビル 750 mg 1日3回	300 mg 1日1回	24% ↓	32% ↓	参考文献32)	2.5.3.6.3.5
イトラコナゾール 200 mg 1日1回	300 mg 1日1回	71% ↓	74% ↓	参考文献33)	2.5.3.6.3.6
フルコナゾール 200 mg 1日1回	300 mg 1日1回	⇔	⇔	参考文献34)	2.5.3.6.3.7
アタザナビル 400 mg 1日1回	150 mg 1日1回	34% ↑	15% ↑	参考文献35)	2.5.3.6.3.8
デラビルジン 400 mg 1日3回	300 mg 1日1回	経口クリアランス 約 400% ↑		参考文献36)	2.5.3.6.3.9
クラリスロマイシン 500 mg 1日2回	300 mg 1日1回	-	55% ↓	参考文献37)	2.5.3.6.3.10
サキナビル 1200 mg 1日3回	300 mg 1日1回	39% ↓	47% ↓	参考文献38)	2.5.3.6.3.11
ネビラピン	-	全身クリアランス 9% ↑		参考文献39)	2.5.3.6.3.12
エファビレンツ 600 mg 1日1回	300 mg 1日1回	⇔	⇔	参考文献40)	2.5.3.6.3.13
経口避妊薬 ¹⁾ 1日1回 (エチニルエストラジオール)	300 mg 1日1回	20% ↓	35% ↓	参考文献41)	2.5.3.6.3.14
経口避妊薬 ¹⁾ 1日1回 (ノルエチステロン)	300 mg 1日1回	32% ↓	46% ↓	参考文献41)	2.5.3.6.3.14
タクロリムス	-	血中トラフ濃度 ↓		参考文献42)	2.5.3.6.3.15
ジアフェニルスルホン 50 mg 1日1回	300 mg 1日1回	-	27～40% ↓	参考文献43)	2.5.3.6.3.16
スルファメトキサゾール - トリメトプリム 1日2回 (トリメトプリム)	300 mg 1日1回	6% ↓	14% ↓	参考文献44)	2.5.3.6.3.17

1) 1日あたり 35 µg のエチニルエストラジオールと 1 mg のノルエチステロン

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

-：引用文献中に記載なし

表 30 併用薬剤がリファブチンの薬物動態に及ぼす影響（健康成人）

薬剤・投与量	リファブチン 投与量	結果		引用 文献	記載した項
		C _{max}	AUC		
ポリコナゾール 400 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 1 回	195% ↑	331% ↑	参考文献(45)	2.5.3.6.2.1
ジドブジン 200 または 100 mg 1 日 6 回	450 または 300 mg 1 日 1 回	⇔	⇔	参考文献(46)	2.5.3.6.2.2
リトナビル 500 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 1 回	約 150% ↑	約 300% ↑	参考文献(47)	2.5.3.6.3.1
ロピナビル・リトナビル 400 mg / 100 mg 1 日 2 回	150 mg 1 日 1 回	112% ↑	203% ↑	参考文献(48)	2.5.3.6.3.2
アンプレナビル 1200 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 1 回	119% ↑	193% ↑	参考文献(30)	2.5.3.6.3.3
インジナビル 800 mg 1 日 3 回	300 mg 1 日 1 回	134% ↑	173% ↑	参考文献(31)	2.5.3.6.3.4
ネルフィナビル 750 mg 1 日 3 回	300 mg 1 日 1 回	146% ↑	207% ↑	参考文献(32)	2.5.3.6.3.5
イトラコナゾール 900 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 1 回	トラフ濃度 200% ↑		参考文献(49)	2.5.3.6.3.6
フルコナゾール 200 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 1 回	-	約 80% ↑	参考文献(50)	2.5.3.6.3.7
アタザナビル 600 mg 1 日 1 回	150 mg 1 日 1 回	18% ↑	110% ↑	参考文献(51)	2.5.3.6.3.8
デラビルジン 400 mg 1 日 3 回	300 mg 1 日 1 回	-	100% 以上 ↑	参考文献(52)	2.5.3.6.3.9
クラリスロマイシン 500 mg 1 日 2 回	300 mg 1 日 1 回	-	77% ↑	参考文献(53)	2.5.3.6.3.10
サキナビル 1200 mg 1 日 3 回	300 mg 1 日 1 回	45% ↑	44% ↑	参考文献(38)	2.5.3.6.3.11
ネビラピン 200 mg 1 日 1～2 回	300 または 150 mg 1 日 1 回	28% ↑	17% ↑	参考文献(54)	2.5.3.6.3.12
エファビレンツ 600 mg 1 日 1 回	300 mg 1 日 1 回	32% ↓	38% ↓	参考文献(40)	2.5.3.6.3.13
スルファメトキサゾール 800 mg トリメトプリム 160 mg	300 mg	⇔	⇔	参考文献(55)	2.5.3.6.3.17

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

-：引用文献中に記載なし

2.5.3.6.2 薬物相互作用試験の結果

2.5.3.6.2.1 ボリコナゾール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ボリコナゾールの薬物動態に及ぼす影響（参考文献 28, 45）

ボリコナゾールとリファブチンの薬物相互作用試験として、2 試験（A1501024 試験および 150-228 試験）が実施された。

A1501024 試験は、プラセボを対照とした単盲検、並行群間比較試験として実施された。

試験は次に示す、併用投与群とボリコナゾールのプラセボ群の 2 群で実施した（表 31）。併用投与群では、欧米人健康成人男性 12 例に、1 日目にボリコナゾール 400 mg を 1 日 2 回、2 日目からボリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（7 日目は 1 日 1 回）6 日間反復経口投与、8 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、15 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回およびボリコナゾール 400 mg を 1 日 2 回（21 日目は 1 日 1 回）7 日間反復併用経口投与した。ボリコナゾールのプラセボ群では、欧米人健康成人男性 12 例に、ボリコナゾールに替えてボリコナゾールのプラセボを同様に投与した。リファブチンの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも 14 日目と 21 日目に行った。薬物動態解析は、19 例（併用投与群：10 例、ボリコナゾールのプラセボ群：9 例）を対象に実施した。

表 31 試験デザイン（A1501024 試験）

	1～7 日目 ^{a)}	8～14 日目	15～21 日目 ^{a)}	投与終了後 7～10 日
ボリコナゾール +リファブチン	ボリコナゾール 200 mg 1 日 2 回 ^{b)}	リファブチン 300 mg 1 日 1 回	ボリコナゾール 400 mg 1 日 2 回 +リファブチン 300 mg 1 日 1 回	事後検診
プラセボ +リファブチン	プラセボ 1 日 2 回	リファブチン 300 mg 1 日 1 回	プラセボ 1 日 2 回 +リファブチン 300 mg 1 日 1 回	事後検診

a) 7 日目と 21 日目は朝のみ投与した。

b) 1 日目はボリコナゾール 400 mg を 1 日 2 回投与した。

リファブチンとボリコナゾールの併用投与時およびリファブチンの単独（ボリコナゾールのプラセボと併用）投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 32 に示した。

ボリコナゾールを併用経口投与したとき、リファブチンの AUC および C_{max} は、非併用投与時（プラセボ投与群）と比べてそれぞれ、331%および 195%増加した（幾何平均値より算出、A1501024 参照）。

表 32 欧米人健康成人男性にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回とポリコナゾール 400 mg を 1 日 2 回併用経口投与およびリファブチン 300 mg を単独経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

	ポリコナゾール+リファブチン		プラセボ+リファブチン	
	14 日目 (n=12)	21 日目 (n=10)	14 日目 (n=11)	21 日目 (n=9)
C_{max} (ng/mL)	290.7±73.56	626.4±151.59	288.8±103.16	245.8±136.63
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	2498.8±630.24	8467.9±2356.67	2738.7±731.09	2247.3±804.76
T_{max} (hr)	2.67±0.862	3.70±1.567	2.73±0.876	2.39±0.601

150-228 試験は、リファブチンとリファンピシンの代謝酵素誘導能について検討し、プラセボを対照とした非盲検、無作為化、並行群間比較試験として実施された。

試験は次に示す、リファブチンおよびリファンピシンそれぞれとポリコナゾールとの併用投与群、リファブチンまたはリファンピシンの代わりにプラセボを用いたプラセボ群の 3 群で実施した（表 33）。併用投与群では、欧米人健康成人男性 8 例に、ポリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（7 日目は 1 日 1 回）7 日間反復経口投与し、8 日目からリファブチン 300 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、15 日目からリファブチン 300 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回およびポリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回（21 日目は 1 日 1 回）7 日間反復併用経口投与した。プラセボ群では、欧米人健康成人男性 7 例に、リファブチンまたはリファンピシンに替えてプラセボを同様に投与した。ポリコナゾールの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも 7 日目と 21 日目に行った。薬物動態解析は、22 例（リファブチン併用投与群：7 例、リファンピシン併用投与群：8 例プラセボ群：7 例）を対象に実施した。

表 33 治験デザイン（150-228 試験）

	ポリコナゾール 単独投与期	併用薬 単独投与期	併用投与期	用量調節期	
	1～7 日目	8～14 日目	15～21 日目	22～23 日目	24～30 日目
ポリコナゾール +リファンピシン	ポリコナゾール 200 mg 1 日 2 回 (7 日目は 1 日 1 回)	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	ポリコナゾール +リファンピシン	リファンピシン 600 mg 1 日 1 回	$C_{min15-21}$ 、 C_{min1-7} を比較し
ポリコナゾール +リファブチン		リファブチン 300 mg 1 日 1 回	ポリコナゾール +リファブチン	リファブチン 300 mg 1 日 1 回	ポリコナゾールの 用量を調節
ポリコナゾール +プラセボ		プラセボ 1 日 1 回	ポリコナゾール +プラセボ	投与せず	

C_{min} ：最小血漿中濃度， C_{min1-7} ：ポリコナゾール単独投与期の C_{min} ， $C_{min15-21}$ ：併用投与期の C_{min}

リファブチンまたはリファンピシンとポリコナゾールの併用投与時およびポリコナゾールの単独（プラセボと併用）投与時のポリコナゾールの薬物動態パラメータを表 34 に示した。リファブチンまたはリファンピシンとポリコナゾールの併用投与時の AUC および C_{max} は、ポリコナゾール単独投与群の変化量で補正した値で示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、ポリコナゾールの AUC および C_{max} は、非併用投与時（プラセボ群）と比べて、78%および 69%減少、リファンピシンとの併用では、それぞれ、96%および 93%減少し（幾何平均値より算出、150-228 試験参照）、リファブチン 300 mg を 1 日

1 回とリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回併用投与時ではリファンピシンの方がボリコナゾールの薬物動態に与える影響は大きいものと判断された。

表 34 欧米人健康成人男性にリファブチン 300 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回とボリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回併用経口投与およびボリコナゾール 200 mg を 1 日 2 回単独経口投与したときのボリコナゾールの薬物動態パラメータ（算術平均値±標準偏差）

	ボリコナゾール +リファブチン		ボリコナゾール +リファンピシン		ボリコナゾール +プラセボ	
	7 日目 (n=8)	21 日目 (n=7)	7 日目 (n=8)	21 日目 (n=8)	7 日目 (n=7)	21 日目 (n=7)
C_{max} (ng/mL)	2437±1061	792±335	2328±959	199±99	3219±534	3470±718
AUC_T (ng·hr/mL)	15676±12497	2945±1989	12680±10828	484±197	25227±7253	25196±9443
T_{max} (hr)	1.4±0.7	1.3±0.3	1.1±0.2	0.9±0.5	1.4±0.3	1.2±0.4

2.5.3.6.2.2 ジドブジ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ジドブジンの薬物動態に及ぼす影響（625i, 参考文献 29）, 622i, 参考文献 46）

リファブチンがジドブジンに及ぼす薬物相互作用について、2 試験（625i 試験および 622i 試験）が実施された。

625i 試験では、試験開始前に少なくとも 6 週間ジドブジンを服用していた欧米人 HIV 感染患者 16 例を 2 群に分けて実施した。高用量群（8 例）では、ジドブジン 200 mg を 1 日 6 回およびリファブチン 450 mg を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与し、低用量群（8 例）では、ジドブジン 100 mg を 1 日 6 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与した。ジドブジンの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも、併用投与開始前日（前日のジドブジン 1 回投与量は併用時と同一）と併用投与最終日に行った。薬物動態解析は、12 例（高用量群：4 例、低用量群：8 例）を対象に実施した。

リファブチンとジドブジンの併用投与時およびジドブジン単独投与時のジドブジンの薬物動態パラメータを表 35 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、ジドブジンの C_{max} および AUC は、非併用投与時に比べてそれぞれ、48%および 32%減少した。

622i 試験では、次に示す、リファブチン群とリファンピシン群の 2 群を設定し、実施した。リファブチン群では、欧米人健康成人 10 例に、1 日目にジドブジン 200 mg を 1 日 1 回経口投与し、2 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、12 日目にジドブジン 200 mg を 1 日 1 回経口投与した。リファンピシン群では、欧米人健康成人 10 例に、リファブチンに替えてリファンピシン 600 mg を同様に投与した。ジドブジンの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも 1 日目と 12 日目に行った。薬物動態解析は、20 例（リファブチン群：10 例、リファンピシン群：10 例）を対象に実施した。

リファブチンまたはリファンピシン投与前後のジドブジンの薬物動態パラメータを表 35 に示した。

リファブチンの経口投与によって、ジドブジンの C_{max} および AUC は、1 日目に比べてそれぞれ、38%および 32%減少した。また、リファンピシンの経口投与によって、ジドブジンの C_{max} および AUC は、1 日目に比べてそれぞれ、65%および 52 %減少した。

表 35 リファブチンまたはリファンピシンがジドブジンの薬物動態に及ぼす影響（平均値±標準誤差；625i, 622i）

625i 試験 ¹⁾	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\tau}$ (ng・hr/mL)	
	ジドブジンのみ	ジドブジン +リファブチン	ジドブジンのみ	ジドブジン +リファブチン
ジドブジン 200 mg +リファブチン 450 mg (n=4)	1281±386	1929±365	1258±106	1356±191
ジドブジン 100 mg +リファブチン 300 mg (n=8)	695±114	362±73	612±62	415±53
622i 試験 ²⁾	C_{max} (ng/mL)		$AUC_{0-\infty}$ (ng・hr/mL)	
	1 日目	12 日目	1 日目	12 日目
リファンピシン投与時 (n=10)	1345±236	476±75	1220±111	586±102
リファブチン投与時 (n=10)	1285±149	803±163	1395±157	953±125

1) 欧米人 HIV 感染患者に、ジドブジン 200 または 100 mg を 1 日 6 回およびリファブチン 450 または 300 mg を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与したときの併用投与開始前日（前日のジドブジン 1 回投与量は併用時と同一）と併用投与最終日のジドブジンの薬物動態パラメータ

2) 欧米人健康成人に、1 日目にジドブジン 200 mg を 1 日 1 回経口投与し、2 日目からリファブチン 300 mg またはリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、12 日目にジドブジン 200 mg を 1 日 1 回経口投与したときの 1 日目と 12 日目のジドブジンの薬物動態パラメータ

ジドブジンがリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、Li らの報告（参考文献 46）があり、以下に要約を示す。

試験は、試験開始前に少なくとも 6 週間ジドブジンを服用していた欧米人 HIV 感染患者 16 例を対象に、次に示す 2 群を設定し、実施した。高用量群（8 例）では、試験開始 2 日目から 13 日目に、ジドブジン 200 mg を 1 日 6 回およびリファブチン 450 mg を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与し、14 日目から 16 日目はリファブチン 450 mg のみを 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した。低用量群（8 例）では、試験開始 2 日目から 13 日目に、ジドブジン 100 mg を 1 日 6 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与し、14 日目から 16 日目はリファブチン 300 mg のみを 1 日 1 回 3 日間反復経口投与した。リファブチンの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも 13 日目と 16 日目に行った。薬物動態解析は、12 例（高用量群：4 例、低用量群：8 例）を対象に実施した。

リファブチンとジドブジンの併用投与時およびリファブチン単独投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 36 に示した。

リファブチンおよびジドブジンを反復併用経口投与したときの高用量群では症例数が少なかったため明確ではなかったが、低用量群ではリファブチンの C_{max} および AUC は変化しないものと判断された。

表 36 欧米人 HIV 感染患者にリファブチン 300 または 450 mg を 1 日 1 回とジドブジン 200 mg を 1 日 6 回併用経口投与およびリファブチン単独反復経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	CL _s /F (L/hr/kg)	CL _r (L/hr/kg)
低用量群 (n=8)	13 日目	250.1±124.8	2.9±1.2	2366.1±888.8	1.77±0.66	0.06±0.02
高用量群 (n=4)		430.7±166.1	2.6±0.8	3618.3±752.8	1.71±0.39	0.05±0.01
低用量群 (n=8)	16 日目	244.7±90.2	2.6±0.9	2595.8±802.0	1.62±0.65	0.05±0.01
高用量群 (n=4)		457.9±219.1	2.6±0.8	3639.2±1158.5	1.77±0.54	0.04±0.00

2.5.3.6.2.3 リファブチンがイソニアジドの薬物動態に及ぼす影響 (620i)

欧米人健康成人男性 6 例に、1 日目にイソニアジド 300 mg を 1 日 1 回経口投与し、2 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与し、9 日目にイソニアジド 300 mg を 1 日 1 回経口投与した。イソニアジドの薬物動態を検討するための採血は各群とも 1 日目と 9 日目に行った。

リファブチン反復投与前後のイソニアジドの薬物動態パラメータを表 37 に、イソニアジドおよびアセチル化体の 24 時間尿中排泄率および腎クリアランスを表 38 に示した。

イソニアジドの主代謝反応はアセチル化反応であり、この反応には、遺伝的多様性（ラピッドアセチレーターおよびスローアセチレーター）が報告されている^{注)}。このため、イソニアジドおよびアセチル化体の見かけの薬物動態より（表 37 および表 38）、ラピッドアセチレーター（2 例）およびスローアセチレーター（4 例）に分けて検討した。

リファブチンの反復経口投与の前後にて、ラピッドアセチレーターおよびスローアセチレーターのそれぞれで、イソニアジドの薬物動態に明らかな変化は認められず、リファブチンはイソニアジドの薬物動態に大きな影響は及ぼさないものと考えられた。

表 37 健康成人男性にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回反復経口投与したときの投与開始前および反復投与後のイソニアジドの薬物動態パラメータ（平均値±標準誤差）

		C _{max} (μg/mL)	AUC _{0-∞, p} (μg·hr/mL)	T _{max} (hr)	CL/F (L/hr/kg)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞, m} (μg·hr/mL)	AUC _{0-∞, m} /AUC _{0-∞, p}
ラピッド (n=2)	1 日目	5.13±0.66	9.64±1.38	0.75±0.25	0.45±0.04	1.36±0.06	47.74±3.70	3.83±0.26
スロー (n=4)		6.76±0.40	23.16±1.43	0.63±0.13	0.17±0.02	2.51±0.20	29.59±2.58	0.99±0.15
ラピッド (n=2)	9 日目	5.22±2.13	12.32±2.58	1.25±0.75	0.36±0.06	1.48±0.05	46.53±4.55	2.96±0.34
スロー (n=4)		6.42±0.49	25.14±3.42	0.88±0.13	0.16±0.02	2.64±0.32	28.43±2.02	0.94±0.26

AUC_{0-∞, p}：未変化体の AUC

AUC_{0-∞, m}：アセチル化体の AUC

AUC_{0-∞, m}/AUC_{0-∞, p}：未変化体に対するアセチル化体の AUC の比率の平均値

注) 加藤隆一．臨床薬物動態学 ―臨床薬理学・薬物療法の基礎として―（改訂第 3 版）南江堂（2003）pp. 123 -125.

表 38 イソニアジドおよびアセチル化体の 24 時間尿中排泄率および腎クリアランス (平均値±標準誤差)

		イソニアジドの 24 時間尿中排泄率 (投与量に対する割合(%))	CL _r (L/hr)	アセチル化体の 24 時間尿中排泄率 (投与量に対する割合(%))	CL _{r, m} (L/hr)
ラピッド (n=2)	1 日目	6.43±1.66	1.97±0.24	27.56±1.09	2.29±0.27
スロー (n=4)		14.40±1.49	1.87±0.16	19.50±2.96	2.55±0.20
ラピッド (n=2)	9 日目	8.77±0.50	2.21±0.34	34.11±1.43	3.03±0.29
スロー (n=4)		18.45±2.11	2.24±0.18	24.88±1.64	3.44±0.19

CL_{r, m}: アセチル化体の腎クリアランス

2.5.3.6.2.4 リファブチンがジダノシンの薬物動態に及ぼす影響 (626i)

試験開始の少なくとも 4 週間前よりジダノシンを服用していた欧米人 HIV 感染患者 15 例に、試験開始 1 日目から 13 日目に、ジダノシン 167~375 mg [11 例: 250 mg, 2 例 (被験者番号 1 および 7): 167 mg, 2 例 (被験者番号 3 および 104): 375 mg] を 1 日 2 回 (13 日目は、1 日 1 回)、および 2 日目から 16 日目に、リファブチン 300 または 600 mg [9 例: 300 mg, 6 例 (被験者番号 1, 2, 3, 103, 4, 104): 600 mg] を 1 日 1 回 12 日間反復併用経口投与 (14 日目から 16 日目はリファブチン単独投与) した。薬物動態解析は、被験者番号 3, 4, 104 の 3 例を除く 12 例で行われた。ただし、12 例のうち、11 例は白人、1 例 (被験者番号 12) は黒人であり、この黒人 1 例の薬物動態パラメータが他の 11 例とは異なったため、以下の表中では分けて示した。

ジダノシンとリファブチンの併用投与時 (13 日目) およびジダノシンの単独投与時 (1 日目) のジダノシンの薬物動態パラメータを表 39 に示した。

1 日目と 13 日目の値を比較した結果、大きな差は認められず、リファブチンはジダノシンの薬物動態に影響を及ぼさないものと判断された。

表 39 欧米人 HIV 感染患者にリファブチン 300 または 600 mg を 1 日 1 回とジダノシン 167~375 mg を 1 日 2 回併用経口投与 (13 日目) およびジダノシン 167~375 mg 1 日 2 回単独経口投与 (1 日目) したときのジダノシンの薬物動態パラメータ

		C _{max} ¹⁾ (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ¹⁾ (μg·hr/mL)	t _{1/2} (hr)	CL _s /F (L/hr/kg)	CL _r (L/hr/kg)	A _{e(0-τ)} (% Dose)
1 日目	11 例 ²⁾	1.47±0.46	0.75±0.22	2.44±0.64	1.46±0.31	1.58±0.37	0.33±0.10	21.6±7.4
	1 例 ³⁾	0.32	0.75	1.77	5.84	2.58	0.29	11.3
13 日目	11 例 ²⁾	1.33±0.53	0.70±0.19	2.17±0.56	1.65±0.40	1.75±0.59	0.32±0.09	19.5±7.5
	1 例 ³⁾	0.31	0.75	1.06	3.97	3.51	0.32	9.2

1) 表中のパラメータは、250 mg に換算した時の値を示す。1 日目は AUC_{0-∞} を 13 日目は AUC_{0-t} を示す。

2) 白人 11 例のパラメータの平均値±標準偏差

3) 黒人 1 例のパラメータ

A_e: 未変化体の投与量に対する尿中排泄率

2.5.3.6.3 文献および添付文書からの引用

2.5.3.6.3.1 リトナビルがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 47)

本試験は、プラセボを対照とした二重盲検、無作為化、並行群間比較試験として実施した。

試験は次に示す、リトナビルとリファブチンの併用投与群、リトナビルに替えてプラセボを投与したプラセボ群の 2 群で実施した。併用投与群では、欧米人健康成人男性 12 例にリファブチン 150 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、15 日目からリファブチン 150 mg を 1 日 1 回およびリトナビル 500 mg を 1 日 2 回 10 日間（15 日目は 300 mg、16 日目は 400 mg）反復併用経口投与した。プラセボ群では、欧米人健康成人男女 12 例（男性 10 例、女性 2 例）に、リトナビルに替えて、リトナビルのプラセボを同様に投与した。リファブチンの薬物動態を検討するための採血は各投与群とも 14 日目と 24 日目に行った。薬物動態解析は、16 例（併用投与群：5 例、プラセボ群：11 例）を対象に実施した。

リファブチンとリトナビルの併用投与時およびリファブチンの単独（リトナビルのプラセボと併用）投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 40 に示した。

リトナビルとの反復併用経口投与によって、投与量補正後のリファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時（プラセボ投与群）と比べて、約 300% および約 150% 増加した。

表 40 欧米人健康成人男女にリファブチン 150 mg を 1 日 1 回とリトナビル 500 mg を 1 日 2 回併用経口投与およびリファブチン 150 mg を 1 日 1 回単独経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差）

	14 日目		24 日目			
	リファブチン +プラセボ (n=11)	リファブチン +リトナビル (n=5)	リファブチン+プラセボ (n=11)		リファブチン+リトナビル (n=5)	
				調整済み 平均値		調整済み 平均値
$C_{\max}$ (ng/mL)	159.0±31.5	185.5±34.0	209.4±44.7	227.3	599.7±184.1	560.3
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1612±432	1843±392	1938±483	2059	8362±2229	8069
T _{max} (hr)	4.2±1.0	3.8±1.3	4.2±1.0	4.1	5.0±1.4	5.1

2.5.3.6.3.2 ロピナビル・リトナビルがリファブチンの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 48)

健康成人に、ロピナビル 400 mg/リトナビル 100 mg を 1 日 2 回およびリファブチン 150 mg を 1 日 1 回 10 日間反復併用経口投与した。薬物動態解析は、12 例を対象に実施した。

ロピナビル・リトナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時（リファブチン 300 mg）に比べてそれぞれ、203% および 112% 増加した。

2.5.3.6.3.3 ホスアンプレナビル（アンプレナビル）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ホスアンプレナビル（アンプレナビル）の薬物動態に及ぼす影響（参考文献 30）

ホスアンプレナビルは、経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンプレナビルと無機リン酸に加水分解される。このため、ホスアンプレナビルの添付文書にはアンプレナビルとリファブチンの併用投与時の影響について記載されており、ここでは、同様にアンプレナビルと表記して当該試験の要約を示す。

本試験は、非盲検、並行群間比較試験として実施した。

試験は次に示す、リファブチン併用投与群とリファンピシン併用投与群の 2 群で実施した。リファブチン併用投与群では、健康成人男性 12 例に、アンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回 4 日（3.5 日）間反復経口投与し、7 日間の休薬期間を経て、12 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、26 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回およびアンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回 10 日間反復併用経口投与した。リファンピシン併用投与群では、リファブチンに替えて、リファンピシン 600 mg を 1 日 1 回同様に投与し、26 日目からは、4 日間反復併用経口投与した。アンプレナビルの薬物動態の検討のための採血は 4 日目と 35 日目に行い、リファブチンの薬物動態を検討するための採血は 25 日目と 35 日目に行った。薬物動態解析は 6～24 例で行った。

アンプレナビル単独投与時、リファブチンとアンプレナビルの併用投与時および、リファンピシンとアンプレナビルの併用投与時のアンプレナビルの薬物動態パラメータを表 41 に示した。また、リファブチン単独投与時およびリファブチンとアンプレナビルの併用投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 42 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、アンプレナビルの AUC および C_{max} は、非併用投与時に比べてそれぞれ、わずかに減少し、減少率は 15% および 7% 程度であった。リファンピシンでは、反復経口投与により、アンプレナビルの AUC および C_{max} は、それぞれ 70% および 82% 減少した。

一方、アンプレナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および C_{max} は、それぞれ、193% および 119% 増加した。

表 41 健康成人男性にアンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回単独経口投与、リファブチン 300 mg を 1 日 1 回とアンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回併用経口投与およびリファンピシン 600 mg を 1 日 1 回とアンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回併用経口投与したときのアンプレナビルの薬物動態パラメータ（幾何平均値）

	アンプレナビルのみ (n=24) [95%信頼区間]	リファブチン併用投与群		リファンピシン併用投与群	
		アンプレナビル +リファブチン (n=6) [95%信頼区間]	比 [90%信頼区間]	アンプレナビル +リファンピシン (n=11) [95%信頼区間]	比 [90%信頼区間]
C _{max, ss} (μg/mL)	9.20 [7.89, 10.74]	8.56 [7.17, 10.23]	0.93 [0.75-1.10]	2.78 [2.07, 3.72]	0.30 [0.24-0.38]
AUC _{t, ss} (hr・μg/mL)	27.32 [24.01, 31.08]	29.12 [17.05, 28.69]	0.85 [0.72-1.00]	4.99 [3.96, 6.28]	0.18 [0.16-0.22]
T _{max, ss} (hr) ¹⁾	1.00 [0.87, 1.38]	1.12 [0.73, 1.50]	0.00 [-0.64-0.38]	0.75 [0.62, 1.00]	-0.25 [-0.76-0.00]

1) 中央値および中央値の差

表 42 健康成人男性にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回単独経口投与およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回とアンプレナビル 1200 mg を 1 日 2 回併用投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（幾何平均値）

	リファブチン		
	リファブチンのみ (n=11) [95%信頼区間]	アンプレナビル +リファブチン(n=6) [95%信頼区間]	比 (n=6) [90%信頼区間]
C _{max, ss} (μg/mL)	0.38 [0.30, 0.48]	0.84 [0.64, 1.10]	2.19 [1.82-2.64]
AUC _{t, ss} (hr・μg/mL)	3.39 [2.84, 4.03]	9.92 [8.07, 12.20]	2.93 [2.56-3.35]
T _{max, ss} (hr) ¹⁾	2.01 [1.00, 3.00]	3.74 [2.48, 5.00]	1.00 [0.24-2.50]

1) 中央値および中央値の差

2.5.3.6.3.4 インジナビル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インジナビルの薬物動態に及ぼす影響（参考文献 31）

本試験は、プラセボを対照とした無作為化、3 期クロスオーバー試験（以下に示す処置 A～C）として実施した。

健康成人男性 13 例に、処置 A では、インジナビル 800 mg を 1 日 3 回およびリファブチンのプラセボを 10 日間反復経口投与した。処置 B では、インジナビルのプラセボおよびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。処置 C では、インジナビル 800 mg を 1 日 3 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した。休薬期間は、少なくとも 10 日間とした。薬物動態を検討するための採血は各薬剤投与後 10 日目に行った。薬物動態解析は、10 例を対象に実施した。

リファブチンとインジナビルの併用投与時およびインジナビルの単独（リファブチンのプラセボと併用）投与時のインジナビルの薬物動態パラメータを表 43 に、リファブチンとインジナビルの併用投与時およびリファブチンの単独（インジナビルのプラセボと併用）投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 44 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、インジナビルの AUC および $C_{\max}$ は、単独投与時と比べてそれぞれ、34%および 25%減少し、一方、インジナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、それぞれ、173%および 134%増加した。

表 43 健康成人男性にインジナビル 800 mg を 1 日 3 回単独経口投与およびインジナビル 800 mg を 1 日 3 回とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのインジナビルの薬物動態パラメータ (n=10, 幾何平均値)

	インジナビル		
	インジナビル +プラセボ	インジナビル +リファブチン	比 [90%信頼区間]
$C_{\max}$ (nM)	14438.9	10764.6	0.75 [0.61, 0.91]
AUC ₀₋₈ (nM・h)	27231.4	17984.9	0.66 [0.56, 0.77]

表 44 健康成人男性にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回単独経口投与およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回とインジナビル 800 mg を 1 日 3 回併用経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ (n=10, 幾何平均値)

	リファブチン		
	リファブチン +プラセボ	リファブチン +インジナビル	比 [90%信頼区間]
$C_{\max}$ (ng/mL)	292.8	686.2	2.34 [1.64, 3.35]
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	2562.8	7006.7	2.73 [1.99, 3.77]

2.5.3.6.3.5 ネルフィナビル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ネルフィナビルの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 32)

ネルフィナビル 750 mg を 1 日 3 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 7~8 日間反復併用経口投与した。薬物動態解析は、10 例を対象に実施した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、ネルフィナビルの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時と比べてそれぞれ、32%および 24%減少し、一方、ネルフィナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、それぞれ、207%および 146%増加した。

2.5.3.6.3.6 イトラコナゾール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イトラコナゾールの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 33, 49)

リファブチンがイトラコナゾールに及ぼす影響については、文献報告が、イトラコナゾールがリファブチンに及ぼす影響については、1 例の症例報告があり、それぞれ以下に示す。

文献報告では、HIV 感染患者 6 例に、リファブチンがイトラコナゾールの薬物動態に及ぼす影響について検討された。

本試験では、イトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、10 日間の休薬期間後、25 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、35 日目からイトラコナゾール 200 mg を 1 日 1 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与

した。イトラコナゾール単独投与時および、イトラコナゾールとリファブチン併用投与時のイトラコナゾールの薬物動態パラメータを表 45 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、イトラコナゾールの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時に比べてそれぞれ、74%および71%減少した。

表 45 HIV 感染患者にイトラコナゾール 200 mg 単独経口投与およびイトラコナゾール 200 mg とリファブチン 300 mg を併用経口投与したときのイトラコナゾールの薬物動態パラメータ (n=6, 平均値±標準偏差)

	$C_{\max}$ (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$)	$T_{\max}$ (hr)
イトラコナゾールのみ	782±373	9.6±5.4	3.67±0.8
イトラコナゾール+リファブチン	223±174	2.5±2.2	4.0±1.1

以下に症例報告 (49 歳の男性) を要約する。

リファブチン 300 mg を 1 日 1 回 6 ヶ月間反復経口投与し、その後リファブチン 300 mg を 1 日 1 回およびイトラコナゾール 600 mg を 1 日 1 回 3 週間反復併用経口投与後、リファブチン 300 mg を 1 日 1 回およびイトラコナゾール 900 mg を 1 日 1 回 1 週間反復併用経口投与した結果、リファブチンのトラフ濃度は約 200%増加した。

2.5.3.6.3.7 フルコナゾール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フルコナゾールの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 34, 50)

フルコナゾールがリファブチンに及ぼす薬物相互作用およびリファブチンがフルコナゾールに及ぼす薬物相互作用については、それぞれ Trapnell らの報告があり (参考文献 34, 50)、以下に要約を示す。

フルコナゾールがリファブチンに及ぼす薬物相互作用 (参考文献 50) については、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 13 例に、3 日目からフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、17 日目からフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与し、31 日目からリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。薬物動態を検討するための採血は、16 日目、30 日目、44 日目に行った。薬物動態解析は、12 例を対象に実施した。

フルコナゾールとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC は、非併用投与時に比べて約 80 %増加した (30 日目 (平均値±標準偏差): 5442±2404 ng·hr/mL, 44 日目: 3025±1117 ng·hr/mL)。

リファブチンがフルコナゾールに及ぼす薬物相互作用についても (参考文献 34)、ジドブジンを 1 日の総用量として 500 mg 投与され維持療法を受けている HIV 感染患者 (薬物動態評価例: 12 例) で検討を行った。試験 3~30 日にフルコナゾール 200 mg を 1 日 1 回および試験 17~44 日にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回反復併用経口投与した結果、リファブチン併用時 (30 日目) および非併用時 (16 日目) におけるフルコナゾールの $C_{\max}$, $T_{\max}$ および AUC₀₋₂₄ に有意な差は認め

られず、リファブチンはフルコナゾールの薬物動態に影響は及ぼさないものと判断された。

2.5.3.6.3.8 アタザナビル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アタザナビルの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 35, 51)

リファブチンがアタザナビルに及ぼす薬物相互作用については、Agarwala らの (参考文献 35)、アタザナビルがリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、REYATAZ®米国添付文書中に記載があり、以下に要約を示す。

Agarwala らの (参考文献 35) 報告では、健康成人 10 例に、アタザナビル 400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、15 日目からリファブチン 150 mg を 1 日 1 回およびアタザナビル 400 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与した。アタザナビルの薬物動態を検討するための採血は 14 日目と 28 日目に行った。

アタザナビル単独投与時およびアタザナビルとリファブチン併用投与時のアタザナビルの薬物動態パラメータを表 46 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、アタザナビルの AUC および C_{max} は、非併用投与時に比べてそれぞれ、15%および 34%増加したが、臨床的意義はないと考えられた。

REYATAZ®米国添付文書内の記載では、リファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、11 日目からリファブチン 150 mg を 1 日 1 回およびアタザナビル 600 mg を 1 日 1 回 10 日間反復併用経口投与した。薬物動態解析は、3 例を対象に実施した。

アタザナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および C_{max} は、非併用投与時に比べてそれぞれ、110%および 18%増加した。

表 46 健康成人にアタザナビル 400 mg を 1 日 1 回単独経口投与およびアタザナビル 400 mg を 1 日 1 回とリファブチン 150 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのアタザナビルの薬物動態パラメータ (n=10, 幾何平均値)

	アタザナビル		
	アタザナビル (14 日目)	アタザナビル+リファブチン (28 日目)	比 [90%信頼区間]
C_{max} (ng/mL)	3551.27	4770.30	1.34 [1.14, 1.60]
AUC _{0-τ} (ng・hr/mL)	22107.25	25368.58	1.15 [0.98, 1.34]

2.5.3.6.3.9 デラビルジ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デラビルジンの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 36, 52)

リファブチンがデラビルジンに及ぼす薬物相互作用については、Borin らの (参考文献 36)、デラビルジンがリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、レスクリプター®錠 200 mg 国内添付文書内に記載があり、以下に要約を示す。

Borin らの (参考文献 36) 報告では、試験は、非盲検、無作為化、並行群間比較試験として実施した。

試験は次に示す併用投与群とデラビルジン単独投与群の 2 群で実施した。併用投与群では、

HIV 感染患者に、デラビルジン 400 mg を 1 日 3 回 15 日間反復経口投与し、16 日目からデラビルジン 400 mg を 1 日 3 回（30 日目は 1 日 1 回）およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 15 日間反復併用経口投与した。デラビルジン単独投与群では、HIV 感染患者に、デラビルジン 400 mg を 1 日 3 回 30 日間（30 日目は 1 日 1 回）反復経口投与した。デラビルジンの薬物動態を検討するための採血は 15 日目と 30 日目に行った。薬物動態解析は、12 例〔デラビルジン単独投与群：5 例（男性 4 例，女性 1 例），併用投与群：7 例（男性 6 例，女性 1 例）〕で行った。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、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。

レスクリプター®錠 200 mg 国内添付文書内の記載では、HIV 感染患者に、デラビルジン 400 mg を 1 日 3 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回反復併用経口投与した。薬物動態解析は、7 例を対象に実施した。

デラビルジンとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC は、非併用投与時に比べて、100%以上増加した。

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（参考文献 37, 53）

本試験は、次に示す 2 群で実施した。投与群 1 では、HIV 感染患者にクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回 14 日間反復経口投与し、15 日目からクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 28 日間反復併用経口投与した。投与群 2 では、HIV 感染患者にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与し、15 日目からクラリスロマイシン 500 mg を 1 日 2 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 28 日間反復併用経口投与した。薬物動態を検討するための採血は 14 日目と 42 日目に行った。薬物動態解析は、26 例（投与群 1：12 例，投与群 2：14 例）を対象に実施した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、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〔14 日目（平均値±標準偏差）：36.1±15.9 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ ，42 日目：16.1±7.5 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 〕。

また、クラリスロマイシンとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC は、非併用投与時と比べて 77%増加した〔14 日目（平均値±標準偏差）：3984.7±1498.2 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ ，42 日目：7096.4±2586.4 $\text{ng}\cdot\text{hr/mL}$ 〕。

2.5.3.6.3.11 サキナビル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サキナビルの薬物動態に及ぼす影響（参考文献 38）

本試験は、非盲検、3 期クロスオーバー試験（以下に示す処置 A～C）として実施した。

欧米人 HIV 感染患者男性 16 例に、処置 A では、リファブチン 300 mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与し、14 日間休薬した。処置 B では、サキナビル 1200 mg を 1 日 3 回 10 日間反復経口投与した。また、処置 C では、サキナビル 1200 mg を 1 日 3 回およびリファブチン 300 mg を 1 日

1 回 10 日間反復併用経口投与した。薬物動態解析は、14 例を対象に実施した。

リファブチンとサキナビル併用投与時およびサキナビル単独投与時のサキナビルの薬物動態パラメータを表 47 に、リファブチンとサキナビルの併用投与時およびリファブチン単独投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 48 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、サキナビルの AUC および $C_{\max}$ は、併用投与前と比べてそれぞれ、47%および 39%減少し、一方、サキナビルとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、それぞれ、44%および 45%増加した。

表 47 欧米人 HIV 感染患者男性にサキナビル 1200 mg を 1 日 3 回単独経口投与およびサキナビル 1200 mg を 1 日 3 回とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのサキナビルの薬物動態パラメータ (n=14, 幾何平均値)

	サキナビル		
	サキナビル	サキナビル +リファブチン	減少率 [95%信頼区間]
$C_{\max}$ (ng/mL)	950	594	39% [11%, 59%]
AUC ₀₋₈ (ng・hr/mL)	2447	1276	47% [30%, 60%]

表 48 欧米人 HIV 感染患者男性にリファブチン 300 mg を 1 日 1 回単独経口投与およびサキナビル 1200 mg を 1 日 3 回とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ (n=14, 幾何平均値)

	リファブチン		
	リファブチン	リファブチン +サキナビル	増加率 [95%信頼区間]
$C_{\max}$ (ng/mL)	308	445	45% [14%, 85%]
AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	3007	4337	44% [17%, 78%]

2.5.3.6.3.12 ネビラピ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ネビラピンの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 39, 54)

ネビラピン (ビラミューン[®]) がリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、ビラミューン[®]米国添付文書内に、リファブチンがネビラピンに及ぼす薬物相互作用については、ビラミューン[®]錠 200 国内添付文書内に記載があり、以下に要約を示す。

ビラミューン[®]米国添付文書内の記載では、リファブチン 300 mg (または 150 mg) を 1 日 1 回反復経口投与したときの定常状態において、ネビラピン 200 mg を 28 日間反復併用経口投与 (200 mg を 1 日 1 回 14 日間反復投与した後、200 mg を 1 日 2 回 14 日間反復投与) した。

ネビラピンとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時と比べてそれぞれ 17%および 28%増加した。

ビラミューン[®]錠 200 国内添付文書内の記載では、リファブチンとの併用投与によりネビラピンの全身クリアランスは 9%増加した。

2.5.3.6.3.13 エファビレンツ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エファビレンツの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 40)

エファビレンツがリファブチンに及ぼす薬物相互作用と、リファブチンがエファビレンツに及ぼす薬物相互作用について、SUSTIVA®米国添付文書内に記載があり、以下に要約を示す。

エファビレンツがリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、リファブチン 300 mg を 1 日 1 回およびエファビレンツ 600 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与した。薬物動態解析は、9 例を対象に実施した。

エファビレンツとの反復併用経口投与によって、リファブチンの AUC および C_{max} は、非併用投与時と比べてそれぞれ 38% および 32% 減少した。

リファブチンがエファビレンツに及ぼす薬物相互作用については、上記の試験方法と同様に投与し、薬物動態解析は、11 例で行った。

リファブチンは、エファビレンツの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

2.5.3.6.3.14 リファブチンが経口避妊薬の薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 41)

本試験は、非盲検、無作為化、2 期クロスオーバー試験として実施した。

少なくとも治験開始前 2 ヶ月間経口避妊薬（1 日あたり 35 µg のエチニルエストラジオールと 1 mg のノルエチステロン）を服用していた健康成人女性 28 例に、最初に経口避妊薬のみを 1 日 1 回 21 日間反復経口投与した。その後、経口避妊薬を 1 日 1 回 21 日間反復経口投与し、その 1 日目から 10 日目までリファブチンまたはリファンピシン 300 mg（クロスオーバーデザイン）を 1 日 1 回反復併用経口投与した。薬物動態を検討するための採血は各薬剤投与開始後 10 日目に行った。薬物動態解析は、22 例を対象に実施した。

経口避妊薬単独投与時、リファブチン併用投与時およびリファンピシン併用投与時のエチニルエストラジオールとノルエチステロンの薬物動態パラメータを表 49 に示した。

リファブチンと経口避妊薬を反復併用経口投与時は、経口避妊薬単独時と比べて、エチニルエストラジオールの AUC および C_{max} はそれぞれ 35% および 20% 減少し、ノルエチステロンでは、それぞれ 46% および 32% 減少し、リファンピシンでは、エチニルエストラジオールの AUC および C_{max} はそれぞれ 64% および 42% 減少し、ノルエチステロンでは、それぞれ 60% および 27% 減少した。

表 49 欧米人健康成人女性に経口避妊薬単独反復経口投与、経口避妊薬とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回反復併用経口投与、および経口避妊薬とリファンピシン 300 mg を 1 日 1 回反復併用経口投与したときのエチニルエストラジオールおよびノルエチステロンの薬物動態パラメータ (n=22, 平均値±標準偏差)

エチニルエストラジオール					
	C _{max} (pg/mL)	AUC ₀₋₂₄ (pg·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Cl _{oral} (L/hr)
経口避妊薬単独	416.1±125.2	3362.0±1035.5	1.36±0.49	14.6±6.0	10.4±3.2
リファブチン併用	333.4±128.8	2192.6±743.1	1.42±0.50	9.8±3.6	16.0±5.4
リファンピシン併用	243.1±73.5	1220.7±678.4	1.64±1.53	8.4±4.4	28.7±16.0
ノルエチステロン					
	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	Cl _{oral} (L/hr)
経口避妊薬単独	22.61±8.22	159.09±80.50	1.32±0.48	9.51±2.82	6.29±3.18
リファブチン併用	15.37±5.82	86.19±34.06	1.47±0.50	6.16±1.85	11.60±4.60
リファンピシン併用	16.50±7.07	65.08±34.62	1.12±0.30	4.00±0.80	15.37±8.18

2.5.3.6.3.15 リファブチンがタクロリムスの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献⁴²⁾)

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論文報告がある。

2.5.3.6.3.16 リファブチンがジアフェニルスルホンの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献⁴³⁾)

本試験は、2 期クロスオーバー試験として実施した。

HIV 感染患者に、ジアフェニルスルホン 50 mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与またはジアフェニルスルホン 50 mg を 1 日 1 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与した。ジアフェニルスルホンの薬物動態を検討するための採血は、14 日目と 28 日目に行った。薬物動態解析は、16 例（ラピッドアセチレーター 8 例、スローアセチレーター 8 例）を対象に実施した。

リファブチンとジアフェニルスルホンの併用投与時およびジアフェニルスルホン単独投与時のジアフェニルスルホンの薬物動態パラメータを表 50 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、ラピッドおよびスローアセチレーターのジアフェニルスルホンの AUC は、非併用投与時に比べてそれぞれ、約 40% および約 27% 減少した。

表 50 HIV 感染患者にジアフェニルスルホン 50 mg を 1 日 1 回単独経口投与およびジアフェニルスルホン 50 mg を 1 日 1 回とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのジアフェニルスルホンの薬物動態パラメータ (n=8, 平均値±標準偏差)

	ジアフェニルスルホン			
	ラピッドアセチレーター		スローアセチレーター	
	ジアフェニルスルホン	ジアフェニルスルホン +リファブチン	ジアフェニルスルホン	ジアフェニルスルホン +リファブチン
AUC (μg·hr/mL)	25.21±9.5	15.2±7.5	18.59±5.1	13.63±3.4

2.5.3.6.3.17 スルファメトキサゾールトリメトプリム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スルファメトキサゾールトリメトプリムの薬物動態に及ぼす影響 (参考文献 44, 55)

リファブチンがスルファメトキサゾールトリメトプリムに及ぼす薬物相互作用については、Lee らの (参考文献 44) 報告が、スルファメトキサゾールトリメトプリムがリファブチンに及ぼす薬物相互作用については、Colbom らの (参考文献 55) 報告があり、以下に要約を示す。

Lee らの (参考文献 44) 報告については、HIV 感染患者に、スルファメトキサゾールトリメトプリムを 1 日 2 回 7 日間反復経口投与し、8 日目からスルファメトキサゾールトリメトプリムを 1 日 2 回およびリファブチン 300 mg を 1 日 1 回 14 日間反復併用経口投与した。トリメトプリムの薬物動態を検討するための採血は 7 日目と 21 日目に行った。薬物動態解析は、12 例を対象に実施した。

リファブチンとスルファメトキサゾールトリメトプリムの併用投与時およびスルファメトキサゾールトリメトプリム単独投与時のトリメトプリムの薬物動態パラメータを表 51 に示した。

リファブチンとの反復併用経口投与によって、トリメトプリムの AUC および $C_{\max}$ は、非併用投与時と比べてそれぞれ 14% および 6% 減少したが、臨床的意義はないと考えられた。

Colbom らの (参考文献 55) 報告については、HIV 感染患者に、スルファメトキサゾールトリメトプリム (スルファメトキサゾール 800 mg, トリメトプリム 160 mg) およびリファブチン 300 mg を 14 日間反復併用経口投与し、15 日目からリファブチン 300 mg を 14 日間反復経口投与した。リファブチンの薬物動態を検討するための採血は 14 日目と 28 日目に行った。薬物動態解析は、12 例を対象に実施した。

リファブチンとスルファメトキサゾールトリメトプリムの併用投与時および、リファブチン単独投与時のリファブチンの薬物動態パラメータを表 52 に示した。

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影響を及ぼさなかった。

表 51 HIV 感染患者にスルファメトキサゾールトリメトプリム 1 日 2 回単独経口投与およびスルファメトキサゾールトリメトプリム 1 日 2 回とリファブチン 300 mg を 1 日 1 回併用経口投与したときのトリメトプリムの薬物動態パラメータ (n=12, 平均値±標準偏差)

	トリメトプリム		
	スルファメトキサゾール トリメトプリムのみ	スルファメトキサゾール トリメトプリム+リファブチン	比 [95%信頼区間]
$C_{\max}$ (μg/mL)	2.84±0.50	2.54±0.45	0.94 [0.8, 1.08]
AUC (μg·hr/mL)	23.5±6.7	18.4±3.0	0.86 [0.73, 0.98]
$T_{\max}$ (hr)	0.9±0.5	0.9±0.5	1.1 [0.8, 1.39]

表 52 HIV 感染患者にリファブチン 300 mg 単独経口投与およびスルファメトキサゾールトリメトプリム（スルファメトキサゾール 800 mg, トリメトプリム 160 mg）とリファブチン 300 mg 併用経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ（n=12, 平均値±標準偏差）

	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	T _{max} (hr)
リファブチンのみ	352±202	2663±808	3.0±1.9
スルファメトキサゾール ートリメトプリム+リファブチン	329±81	2744±780	2.2±1.3

2.5.3.6.3.18 ダルナビル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ダルナビルの薬物動態に及ぼす影響

リファブチンがダルナビルに及ぼす薬物相互作用およびダルナビルがリファブチンに及ぼす薬物相互作用についての薬物動態データは報告されていない。しかし、代謝過程において主に肝臓または小腸において CYP3A4 により代謝され、また、ダルナビルは薬物動態増強因子（ブースター）としてリトナビルとの併用投与が必須とされている^{参考文献56}。そのため、リファブチンが併用された場合、ダルナビルの CYP3A4 酵素阻害作用によりリファブチンの血中濃度が上昇する可能性が考えられる。従って、リファブチンとダルナビルを併用した場合の血中濃度データはまだないが、DHHS ガイドライン^{参考文献57}の記載に準じ、リファブチンの投与量を減量すべきとの注意喚起を行なう必要があると考えた。

2.5.3.6.4 リファブチンと主要な併用薬との相互作用のまとめ

リファブチンはリファンピシンと同様に、HIV 感染症治療薬および抗菌・抗真菌薬と多く併用される。これらの薬剤とリファブチンとの併用の可否について、前項（2.5.3.6.2 および 2.5.3.6.3）に示した知見から表 53 に要約した。

表 53 リファブチ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			リファブチン
HIV 感染症治療薬	PI	硫酸インジナビル エタノール付加物 (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カルシウム水和物 (FPV)	△
		硫酸アタザナビル (ATV)	△
		ダルナビルエタノール付加物 (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)	△ ¹⁾
	NRTI	ジドブジン (AZT)	○
抗真菌薬	ボリコナゾール (VRCZ)		×
	イトラコナゾール (ITCZ)		△
	フルコナゾール (FLCZ)		△
抗結核薬	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)		△

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，×：併用禁忌

1) リファブチン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こと。

また，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）誘導作用により経口避妊薬およびタクロリムスの代謝が促進され，これら薬剤の血中濃度を低下させる。このため，経口避妊薬およびタクロリムスの効果が低下する恐れがあり，リファブチンとの併用には注意が必要である。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性評価の根拠となるデータ

リファブチンの有効性は、表 54 に示す医学および薬学上、公知と判断した資料と、開発時に得られた臨床試験成績を基に評価した。なお、いずれの資料も参考資料として取り扱った。

表 54 リファブチンの有効性評価に用いた資料

医学および薬学上公知と判断した資料	• 米国胸部疾患学会（ATS：American Thoracic Society）結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン第2版（2006）、監訳 泉孝英、発行 医学書院（資料番号 臨床7） ➢ American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med (2000); 161: 1376 – 1395. (参考文献 15) ➢ 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. (参考文献 16, 資料番号 臨床8) ➢ American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med (1994); 149: 1359 – 1374. (参考文献 17) ➢ American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med (1997); 156: s1 – s25. (参考文献 18) • 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. (参考文献 20, 資料番号 臨床9) • 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, 2003）, p.990 – 1020, 日本語版監修 福井次矢, 黒川 清, 発行メディカル・サイエンス・インターナショナル（資料番号 臨床2） • Section 8 Mycobacterial diseases, Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th edition (2005), p. 946 – 976, Editors Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, and Jameson JL. McGraw- Hill, Medical Publishing Division（資料番号 臨床3） • 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 非定型抗酸菌症候群の治療に関する見解, 結核（1998）; 73: 599 – 605. (http://www.kekkaku.gr.jp/ga/ga-10.htm, 資料番号 臨床10)		
開発時に得られた臨床試験成績	<table border="1"> <tr> <td data-bbox="579 1413 715 1442">MAA 資料</td><td data-bbox="722 1413 1402 1870"> • HIV（ヒト免疫不全ウイルス：Human immunodeficiency virus）感染患者における播種性 <i>Mycobacterium avium</i> complex（MAC）症発症抑制効果：第3相二重盲検試験（2試験, プラセボ対照） • 非結核性抗酸菌症（NTM：Non Tuberculous Mycobacteriosis）治療効果 ➢ HIV感染患者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（5試験）¹⁾ ➢ HIV非感染者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（2試験）¹⁾ • 結核治療効果 ➢ 初回治療例：第3相非盲検比較試験（3試験²⁾, リファンピシン：RFP対照） ➢ 多剤耐性例：第3相非盲検試験（6試験）¹⁾ </td></tr> </table>	MAA 資料	• HIV（ヒト免疫不全ウイルス：Human immunodeficiency virus）感染患者における播種性 <i>Mycobacterium avium</i> complex（MAC）症発症抑制効果：第3相二重盲検試験（2試験, プラセボ対照） • 非結核性抗酸菌症（NTM：Non Tuberculous Mycobacteriosis）治療効果 ➢ HIV感染患者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（5試験）¹⁾ ➢ HIV非感染者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（2試験）¹⁾ • 結核治療効果 ➢ 初回治療例：第3相非盲検比較試験（3試験²⁾, リファンピシン：RFP対照） ➢ 多剤耐性例：第3相非盲検試験（6試験）¹⁾
MAA 資料	• HIV（ヒト免疫不全ウイルス：Human immunodeficiency virus）感染患者における播種性 <i>Mycobacterium avium</i> complex（MAC）症発症抑制効果：第3相二重盲検試験（2試験, プラセボ対照） • 非結核性抗酸菌症（NTM：Non Tuberculous Mycobacteriosis）治療効果 ➢ HIV感染患者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（5試験）¹⁾ ➢ HIV非感染者におけるNTM症治療試験：第2相非盲検非対照試験（2試験）¹⁾ • 結核治療効果 ➢ 初回治療例：第3相非盲検比較試験（3試験²⁾, リファンピシン：RFP対照） ➢ 多剤耐性例：第3相非盲検試験（6試験）¹⁾		

1) 一部無作為化された試験として、CS87042（HIV感染患者を対象としたNTM症治療試験）試験およびCS87043（HIV非感染者を対象としたNTM症治療試験）、CS87044（多剤耐性結核治療試験）がある。

2) これとは別にES86602, IT86601およびIT87604がある。

2.5.4.2 医学および薬学上の公知の事実（有効性）

リファブチンの結核を含む抗酸菌症治療における位置づけは、非結核性抗酸菌（Non-Tuberculous Mycobacteriosis：NTM）症（エイズ患者^{注1）}、非エイズ患者）に関しては、米国胸部学会（American Thoracic Society：ATS）および米国感染症学会（Infectious Diseases Society of America：IDSA）が合同で作成した非結核性抗酸菌症の診療・治療および予防ガイドライン（2007 年，ATS ガイドライン 2007，資料番号 臨床 9）および日本結核病学会 非定型抗酸菌症候群の治療に関する見解（1998 年，資料番号 臨床 10）において、結核に関しては、ATS，IDSA および米国疾病予防管理センター（Centers for Disease Control and Prevention：CDC）が作成した結核治療ガイドライン（2003 年，ATS ガイドライン 2003，資料番号 臨床 8）および結核医療の基準（厚生労働省告示第 121 号，平成 19（2007）年 3 月 30 日告示）においてまとめられている。米国のガイドラインでは、リファブチンを含む処方が推奨されている。

(1) NTM 症

1) 米国（ATS ガイドライン 2007）

(a) HIV 感染患者における播種性 *Mycobacterium avium*（MAC）感染症の発症抑制および治療

HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制にはアジスロマイシン（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2）}，その代替としてクラリスロマイシン（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（表 55）。また，治療にあたっては，CAM（500 mg，経口，1 日 2 回）＋エタンブトール（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) HIV 感染患者が 23 種類の指定された日和見感染症（エイズ指標疾患）のいずれかを発症した場合，エイズ発症とされている（Q1 エイズとは何ですか？ p.12–13. HIV Q&A（2002），編集：岡 慎一，監修：島田 馨，医薬ジャーナル）。

本書では，上記の基準に準じてエイズと特定される場合，「エイズ」または「エイズ患者」としたが，それ以外は「HIV 感染患者」とした。

注2) 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）（詳細は 14 ページ脚注）

表 55 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 20, 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: エタンブトール, RBT: リファブチン

1) 発症抑制は CD4 陽性リンパ球数が 50 /mm³ 未満となった場合。ただし, CD4 陽性リンパ球数が 100 /mm³ 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 14 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

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リファンピシン (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 56 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
エタンブトール	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 20, 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 14 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「非定型抗酸菌症の治療に関する見解（1998 年）」^{参考文献 21)}（資料番号 臨床 10）では、CAM+RFP+EB を含む処方に SM, KM またはエンビオマイシン（EVM）を加えた処方を推奨している。なお、本治療の見解では、ATS ガイドライン 1997^{参考文献 18)}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 57 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 21, 資料番号 臨床 10）。

CAM: クラリスロマイシン, EB: エタンブトール, EVM: エンビオマイシン, 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 16)}（資料番号 臨床 8）によると、*in vitro* では RFP と同等の抗菌活性を示すリファブチンを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 58）。

表 58 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 16、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 14 ページ脚注）。

表 59 結核治療における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 16、資料番号臨床 8）より抜粋した。

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 /μL 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。

2) 日本（結核医療の基準）

本邦では、結核医療の基準^{注1)}に、結核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化学療法は 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 60）。

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 61）。なお、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 60 「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）

(1) 初回治療 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。 (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。 (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。 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。 (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。 (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。 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。 (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。 (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。 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。 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。 (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。 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。
--

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 60 「結核医療の基準」における肺結核の化学療法（続き）

(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。	
(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 61 「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 1.0 g 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 1.0 g 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。

(3) 多剤耐性結核

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。

また、ハリソン内科学およびサンフォード感染症治療ガイドには、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。

ハリソン内科学の記載

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 ^{注1)} 感染の予防や薬剤耐性 *M. tuberculosis* 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, pp.994, ハリソン内科学第 2 版 (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition, 資料番号 臨床 2) より抜粋した。

サンフォード感染症治療ガイドの記載

多剤耐性結核 (Multiple drug resistant-*M. tuberculosis*) にはリファブチンを考慮する (RFP 耐性株の約 30%はリファブチンに感受性をもつ)。

サンフォード感染症治療ガイド (2007) 第 37 版, 表 12A(3) [結核] p.181 (資料番号 臨床 11) より抜粋した。

注1) 原著では *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI) と記載されている。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 が用いられており、本資料でもこれを使用した。

2.5.4.3 開発時臨床試験成績

本項は、1993年に英国において提出された MAA 資料、Part 1 を基に作成した。以下に示すように、MAA 資料にまとめられた臨床試験には、患者救済試験（Compassionate use study）や、開発企業以外の公的機関が主体となって実施された試験が含まれている。さらに、データ集計上の取り扱いが試験間で異なり、まとめられたデータの一貫性が十分保たれていない部分がある。そこで、本資料では、リファブチンの有効性を評価する上で、有益と思われる情報を可能な限り MAA 資料から加工せずに抽出し、提示できる情報が少ない試験成績や集計した結果は、評価対象から除外した。

(1) 開発時に実施した臨床試験の概略

リファブチンは、結核を含む抗酸菌症用薬（予防効果、治療効果）として開発が進められ、第 2 相試験は 8 試験、第 3 相試験は 13 試験実施された（表 62）。

HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制効果を検討した試験としては、第 3 相二重盲検試験（プラセボ対照）が 2 試験実施された。NTM 症に対する治療効果を検討した臨床試験としては、HIV 感染患者を対象にした非盲検非対照試験が 5 試験^{注1)}、HIV 非感染者を対象にした非盲検非対照試験が 2 試験^{注2)}、結核治療試験としては、初回治療例を対象にした非盲検無作為化試験（RFP 対照）が 6 試験、多剤耐性結核を対象にした非盲検非対照試験が 6 試験^{注3)}、それぞれ実施された。なお、NTM 症治療試験のうち、HIV 感染患者を対象にした 3 試験（AU87610, CS87033, CS87042）、HIV 非感染者を対象にした 1 試験（CS87043）、および多剤耐性結核を対象とした 1 試験（CS87044）は、患者救済試験であった。また、NTM 症および結核治療試験 19 試験のうち、6 試験は GETIM（Groupe d'Étude et de Traitement des Infections à Mycobacteries Résistantes: Group for the Study and Treatment of Resistant Mycobacterial Infection）、EORTC（European Organization for Research and Treatment of Cancer）、および CDC が支援した試験であった。

なお、HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験は、旧ファルミタリア・カルロエルバ社が実施した二重盲検試験であり、患者背景などの情報も十分集められているが、NTM 症治療試験（HIV 感染患者、HIV 非感染者）、結核治療試験（初回治療例、多剤耐性例）には、前述のとおり旧ファルミタリア・カルロエルバ社以外の機関が支援した試験や患者救済試験成績も含まれており、NTM 症治療試験および結核治療試験に関する人口統計学的特性情報や評価情報が十分得られていないものもある。そこで、本資料では、リファブチンの開発時に得られた臨床試験成績のうち、結核初回治療例を対象とした 3 試験（ES86602, IT86601, IT86604）^{注4)}を除く試験を用い、有効性評価を行った。

用量検索のため投与量を固定した試験以外では、リファブチンの投与量は変更可能としたため、

注1) 一部無作為化非盲検試験として CS87042 がある。

注2) 一部無作為化非盲検試験として CS87043 がある。

注3) 第 2 相一部無作為化非盲検試験（CS87044）を含む。

注4) これらの試験では、有効性評価に際し、十分な情報が集められていないことから、有効性評価から除外した。

投与量別の集計は、初期投与量に従った。また、NTM 症治療効果および結核治療効果を検討した一部の試験では、リファブチンの投与量を体重で補正して投与しているため、一部の集計では、リファブチンの投与量を、以下のように低用量、中用量、高用量と表記した。

リファブチン投与量の表記

- 低用量：<5.0 mg/kg (<300 mg)
- 中用量：5.0～7.5 mg/kg (300～450 mg)
- 高用量：>7.5 mg/kg (>450 mg)

また、HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 症発症抑制試験以外では、有効性評価用に人口統計学的特性やベースライン特性をまとめた結果がない。そこで、NTM 症治療試験（HIV 感染患者、HIV 非感染者）および結核治療試験（初回治療例、多剤耐性例）における人口統計学的特性に関するデータは、安全性評価用に集計した結果を用い、まとめた。

表 62 リファブチンの第 2 相および第 3 相試験一覧表

対象患者 試験実施国 治験番号	試験デザイン	投与量	試験実施期間	組み入れ例数 投与例数
第 2 相試験（エイズ患者/HIV 感染患者）				
NTM 症 フランス（GETIM） CS87053/FR86603	非盲検試験	300, 450, 600 mg	1986/4～1988/11	組み入れ例：97 例 投与例：51 例
NTM 症 ベルギー（EORTC） CS87041	非盲検試験	300, 450, 600 mg	1987/3～1988/5	組み入れ例：39 例 投与例：30 例
MAC 症 オーストラリア CS87054/AU87610	非盲検試験	300, 450, 600 mg	1985/5～1989/5	投与例：70 例
MAC 症 米国（CDC） CS87033	非盲検試験	150～1200 mg	1985/2～1989/3	投与例：464 例
MAC 症 米国（CDC） CS87042	非盲検試験 （一部無作為化）	150, 300 mg	1983/2～1985/2	組み入れ例：608 例 投与例：548 例
第 2 相試験（HIV 非感染者）				
RFP 耐性非定型抗酸 菌症 フランス FR86602	非盲検試験	300, 450, 600 mg	1986/4～1989/8	投与例：50 例
MAC 症 米国（CDC） CS87043	非盲検試験 （一部無作為化）	150, 300, 450 mg	1983/3～1988/1	組み入れ例：513 例 投与例：460 例
第 2 相試験（結核：多剤耐性）				
多剤耐性結核 米国（CDC） CS87044	非盲検試験 （一部無作為化）	150, 300, 450 mg	1983/9～1987/12	組み入れ例：109 例 投与例：105 例
第 3 相試験（HIV 感染患者）				
HIV 感染患者 MAC 症発症抑制 米国 CS87023	二重盲検 プラセボ比較試験	プラセボ 300 mg	1990/2/1～1991/10/8	投与例：590 例 RBT：292 例 PLB：298 例
HIV 感染患者 MAC 症発症抑制 米国、カナダ CS87027	二重盲検 プラセボ比較試験	プラセボ 300 mg	1990/7/26～1992/1/8	投与例：556 例 RBT：274 例 PLB：282 例

対象患者 試験実施国 治験番号	試験デザイン	投与量	試験実施期間	組み入れ例数 投与例数
第3相試験（結核：初回治療）				
肺結核初回治療 アルゼンチン AR86601	RFPを対照とした 非盲検用量比較試験 単施設	RFP：450 または 600 mg ¹⁾ RBT：150 mg 300 mg	1986/12～1988/10	組み入れ例：157 例 RFP：54 例 RBT 150 mg：51 例 RBT 300 mg：52 例
肺結核初回治療 ブラジル BR86601	RFPを対照とした 非盲検用量比較試験 多施設共同	RFP：450 または 600 mg ¹⁾ RBT：150 mg 300 mg	1987/9～1989/1	組み入れ例：162 例 RFP：54 例 RBT 150 mg：53 例 RBT 300 mg：55 例
肺結核初回治療 タイ TH86601	RFPを対照とした 非盲検用量比較試験 多施設共同	RFP：450 または 600 mg ¹⁾ RBT：150 mg 300 mg	1986/7～1988/12	組み入れ例：201 例 RFP：67 例 RBT 150 mg：70 例 RBT 300 mg：64 例
肺結核初回治療 スペイン ES86602	RFPを対照とした 非盲検比較試験 多施設共同	RFP：600 mg RBT：300 mg	1986/5～1988/7	組み入れ例：117 例 RFP：58 例 RBT：59 例
肺結核初回治療 イタリア IT86601	RFPを対照とした 非盲検比較試験 多施設共同	RFP：600 mg RBT ²⁾ ：300, 450 または 600 mg ³⁾	1986/2～1988/8	組み入れ例：523 ⁸⁾ 例 RFP：202 例 RBT：321 例 ⁹⁾
肺結核初回治療 （外来患者） イタリア IT86604	RFPを対照とした 非盲検比較試験 単施設	RFP ⁴⁾ ：600, 900 mg RBT ⁵⁾ ：300, 450 mg	1986/7～1988/4	組み入れ例：40 例 RFP：19 例 RBT：21 例
第3相試験（結核：多剤耐性）				
多剤耐性慢性結核 アルゼンチン AR86606	非盲検試験 単施設	300 または 450 mg ⁶⁾	1987/1～1989/7	組み入れ例：68 例 投与例：68 例
多剤耐性慢性結核 スペイン ES86601	非盲検試験 単施設	300 または 450 mg ⁶⁾	1986/6～1988/8	組み入れ例：37 例 投与例：37 例
多剤耐性慢性結核 アルジェリア DZ87601	非盲検試験 多施設共同	300 または 450 mg ⁶⁾	1987/6～1989/12	組み入れ例：88 例 投与例：69 例
RFP 耐性肺結核 フランス FR86601	非盲検試験 多施設共同	300, 450, 600 mg ⁷⁾	1986/5～1989/7	組み入れ例：46 例 投与例：39 例
多剤耐性慢性結核 南アフリカ ZA86603	非盲検試験 多施設共同	300 または 450 mg ⁶⁾	1986/6～1989/12	組み入れ例：61 例 投与例：57 例

MAA 資料, Expert report on the clinical documentation, Appendix A Summary of clinical trials (p.1-362 – 1-373) および Appendix B Individual study table, B/18 – B/40 (p.1-0411 – 1-0461) より抜粋した。

RBT：リファブチン，RFP：リファンピシン，PLB：プラセボ

- 1) 体重 45 kg 未満の場合：450 mg，体重 45 kg 以上の場合：600 mg
- 2) 肺結核の有無に関わらず，治療経験のある患者では体重 50 kg 未満ではリファブチン 300 mg，体重 50 kg 以上では 450 mg が投与された。
- 3) うち 3 例には 600 mg/日が投与された。
- 4) 体重 50 kg 未満の場合：600 mg，体重 50 kg 以上の場合：900 mg
- 5) 体重 50 kg 未満の場合：300 mg，体重 50 kg 以上の場合：450 mg
- 6) 体重 50 kg 未満の場合：300 mg，体重 50 kg 以上の場合：450 mg
- 7) 1987 年 9 月 14 日まで 体重 50 kg 未満の場合：300 mg，体重 50 kg 以上の場合：450 mg
1987 年 9 月 15 日以降 体重 50 kg 未満の場合：450 mg，体重 50 kg 以上の場合：600 mg
- 8) リファブチンと RFP の両者が投与された症例 2 例（結核 1 例，非結核 1 例）を含む。
- 9) リファブチン群 321 例には結核 212 例と非結核 109 例を含む。

GETIM: Groupe d'Étude et de Traitement des Infections à Mycobacteries Résistantes (Group for the Study and Treatment of Resistant Mycobacterial Infection)

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

(2) 開発時に実施した臨床試験における有効性評価方法

リファブチンの有効性は、臨床効果（播種性 MAC 症発症抑制効果、NTM 症治療効果、結核治療効果）ごとに、臨床試験成績を併合解析して、評価した。

HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験では、CD4 陽性リンパ球数 200 / μ L 以下を示す HIV 感染患者を対象患者としてリファブチンを投与し、投与中または投与終了時に実施した血液培養の結果、MAC 菌血症が認められた場合、播種性 MAC 症の発症抑制に失敗したとみなした。主要評価項目は、投与終了時の MAC 菌血症発症頻度、MAC 菌血症発症までの時間および MAC 症非発症生存率とした。

NTM 症治療試験および結核治療試験では、投与開始（ベースライン）時の培養検査で、起炎菌（NTM または結核菌）が同定された症例を対象患者とし、投与終了時と最終観察時（Last valid observation : LVO）^{注1)} の 2 回の連続して実施した培養検査で、起炎菌を認めなかった場合、菌消失とした。主要評価項目は、細菌学的効果（菌消失率）とした。

いずれの場合においても、有効性評価対象集団は、リファブチン投与例（Intent-to-treat : ITT）とした。

注1) 投与終了日直前の観察日の成績

2.5.4.3.1 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験

(1) 試験の概略

HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 症の発症抑制効果を検討した試験は、CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下を示す HIV 感染患者を対象に実施した多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化試験 2 試験（CS87023, CS87027）である（表 63）。リファブチン 300 mg を 1 日 1 回、12 ヶ月間経口投与した。

対象患者は、18 歳以上の CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下を示す HIV 感染患者（性別を問わず）で、投与開始前の血液または便培養で MAC を認めず、ジドブジン（AZT）、ザルシタビル（ddC）またはジダノシン（ddI）および抗ニューモシスチス肺炎薬を、割付 4 週間前より投与されていることとした。

表 63 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験の概略

試験目的	CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下を示す HIV 感染患者におけるリファブチン投与時の MAC 菌血症の発症抑制効果または発症遅延効果をプラセボ投与時と比較する。
試験方法	多施設共同、二重盲検、プラセボ対照、無作為化試験
試験番号：実施国	CS87023：米国 CS87027：米国およびカナダ
選択基準	CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下の HIV 感染患者で、MAC 症を発症していない患者
被験薬	リファブチン 300 mg、1 日 1 回経口投与 プラセボ、1 日 1 回経口投与
併用薬	ジドブジン（AZT）、ジダノシン（ddI）またはザルシタビル（ddC）および抗ニューモシスチス肺炎薬
エンドポイント	血液培養で MAC 感染が確定診断されるかどうか （MAC 症発症時間、MAC 症非発症生存率）
投与期間	12 ヶ月
試験実施期間	CS87023：1990/2/1～1991/10/8 CS87027：1990/7/26～1992/1/8
症例数	投与例数 合計 1,146 例（リファブチン群：566 例、プラセボ群：580 例） CS87023：合計 590 例（リファブチン群 292 例、プラセボ群 298 例） CS87027：合計 556 例（リファブチン群 274 例、プラセボ群 282 例）

MAA 資料, Expert report on the clinical documentation, Appendix B: Individual Study Summary, AppendixB/20 および B/21 (p.1-0415-1-0418) より抜粋した。

(2) 対象例数とその人口統計学的特性およびベースライン時の特性

2 試験併せて 1,146 例が組み入れられ、リファブチン群に 566 例、プラセボ群に 580 例が割り付けられた（表 64）。平均年齢は、リファブチン群 38.0 $\pm$ 8.2 歳（22～68 歳）、プラセボ群 37.7 $\pm$ 8.1 歳（21～65 歳）、平均体重は、リファブチン群 71.4 kg（46.5～123.3 kg）、プラセボ群 71.4 kg（44.7～126.0 kg）であり、両群間に差はなかった。

表 64 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験における人口統計的特性
(CS87023 および CS87027 の併合)

		リファブチン群	プラセボ群	p 値
組み入れ例数		566	580	
年齢 (歳)		38.0 ± 8.2 (22.0~68.0)	37.7 ± 8.1 (21.0~65.0)	p=0.53 ¹⁾
性別	男性	548 (97.0%)	563 (97.0%)	p=0.86 ²⁾
	女性	18 (3.0%)	17 (3.0%)	
平均体重 (kg) (最小~最大)		71.4 (46.5~123.3)	71.4 (44.7~126.0)	p=0.82 ¹⁾
前治療抗ウイルス薬	ddI	55 (10%)	57 (10%)	p=0.80 ³⁾
	AZT	492 (87%)	509 (88%)	
	ddI+AZT	14 (2%)	11 (2%)	
	特定されず	4 (1%)	2 (<1%)	
HIV 感染診断後、治験組み入れまでの日数		891.5 ± 708.9 (5.0~4052)	859.8 ± 678.5 (2.0~4842)	p=0.59 ¹⁾
エイズ診断後、治験組み入れまでの日数		411.8 ± 364.8 (4.0~2964)	390.6 ± 338.1 (5.0~2355)	p=0.50 ¹⁾
CD4 陽性リンパ球数 (μL)		63.6 ± 56.0 (0.0~286.0)	55.7 ± 52.3 (0.0~240.0)	p=0.01 ¹⁾

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for prophylaxis studies, Table BC37-1.1 (p. 1-0738), BC37-2.1 (p. 1-0739) および Table BC37-2.2 (p. 1-0742) より抜粋した。

平均値 ± 標準偏差 (最小~最大)

1) Wilcoxon Rank Sum 検定, 2) Fisher's Exact 検定, 3) Pearson's χ^2 検定

ddI: ジダノシン, AZT: ジドブジン

(3) 治験薬投与状況

HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 症発症抑制試験における投与期間別症例数および平均投与期間を表 65 に示す。投与期間が長くなるに従い、症例数は少なくなり、360 日を超えて投与された症例数は、リファブチン群で 566 例中 96 例 (17%)、プラセボ群で 580 例中 84 例 (14%) であった。

平均投与期間^{注1)}は、リファブチン群で 208 日 (1~595 日間)、プラセボ群で 202 日 (2~621 日間) であり、両群間に投与期間の差はなかった。

注1) 無作為割付後、治験薬が投与されなかった 15 例を除く (リファブチン群: 9 例, プラセボ群: 6 例)

表 65 投与期間別症例数と平均投与期間（CS87023 および CS87027 の併合）

	治験薬投与期間（日）									
	0～29	30～59	60～89	90～119	120～149	150～179	180～209	210～239	240～269	270～299
リファブチン群	566	482	439	400	364	327	294	266	220	193
プラセボ群	580	525	479	428	375	330	283	249	205	177
	治験薬投与期間（日）									
	300～329	330～359	360～389	390～419	420～449	450～479	480～509	510～539	≥540	平均投与期間（日）
リファブチン群	164	132	96	73	58	44	31	16	9	208 1～595
プラセボ群	139	107	84	64	50	37	27	18	9	202 2～621

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for prophylaxis studies, Table DE 37-1.1 (p. 1-0752, p.1-0500) より抜粋した。

平均投与期間（日）：最小～最大

(4) 有効性成績

1) 播種性 MAC 症発症頻度

HIV 感染患者にリファブチン 300 mg（1 日 1 回）を 1 年間経口投与した場合、播種性 MAC 症（血液培養で MAC を同定）の発症頻度は 8.7%（48/549）であり、プラセボ群（17.9%，102/571）に比べ、有意に低かった（ χ^2 検定, $p<0.001$, 表 66）。

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

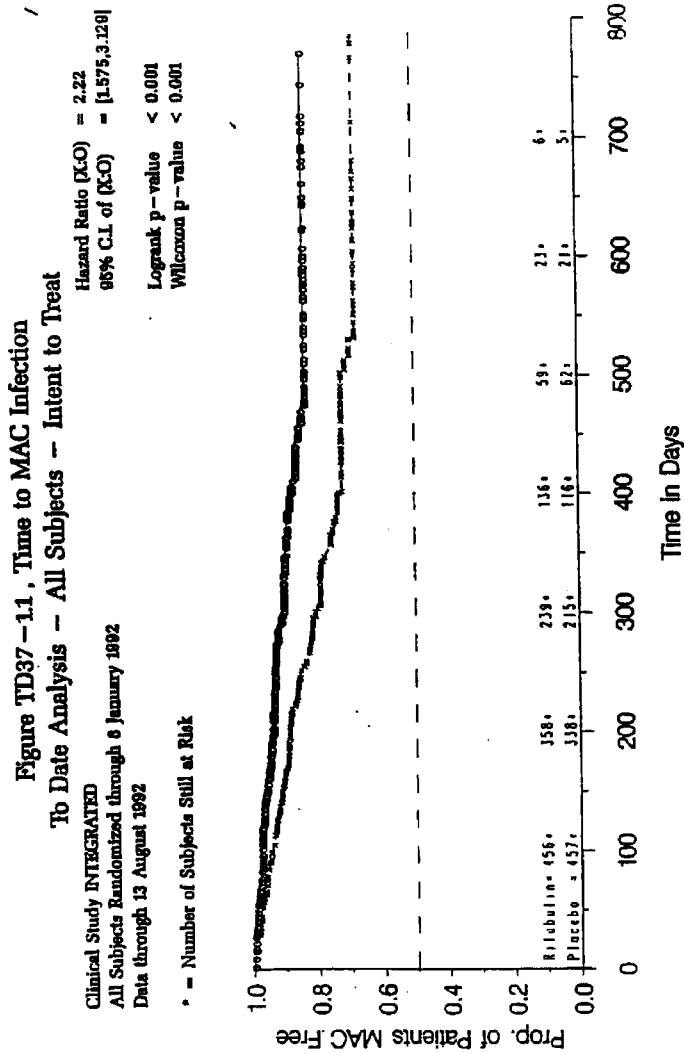
試験番号	リファブチン群	プラセボ群	合計
CS87023	8.4% (24/287)	17.4% (51/293)	12.9% (75/580)
CS87027	9.2% (24/262)	18.3% (51/278)	13.9% (75/540)
合計	8.7% (48/549)	17.9% (102/571)	13.4% (150/1,120)

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）

2) 播種性 MAC 症発症時間および MAC 非発症生存率

播種性 MAC 症発症時間をプラセボと比較した結果、リファブチン群では治験薬投与開始から MAC 症発症までの時間を有意に延長させることが確認された（ハザード比：2.22, Log-rank 検定, $p<0.001$, 図 8）。また、MAC 症非発症生存率もプラセボ群に比べ、リファブチン群の方が高値を示した（ハザード比：1.99, Log-rank 検定, $p<0.001$, 図 9）。



投与群	治験薬投与後 (日目)						ハザード比 ²⁾	95% CI	P 値 ¹⁾
	100	200	300	400	500	600			
リファブチン群 (n=566)	456	358	239	136	59	23	2.22	1.58 - 3.13	<0.001
プラセボ群 (n=580)	457	338	215	116	52	21			

図 8 播種性 MAC 症発症までの期間 (ITT 群)

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

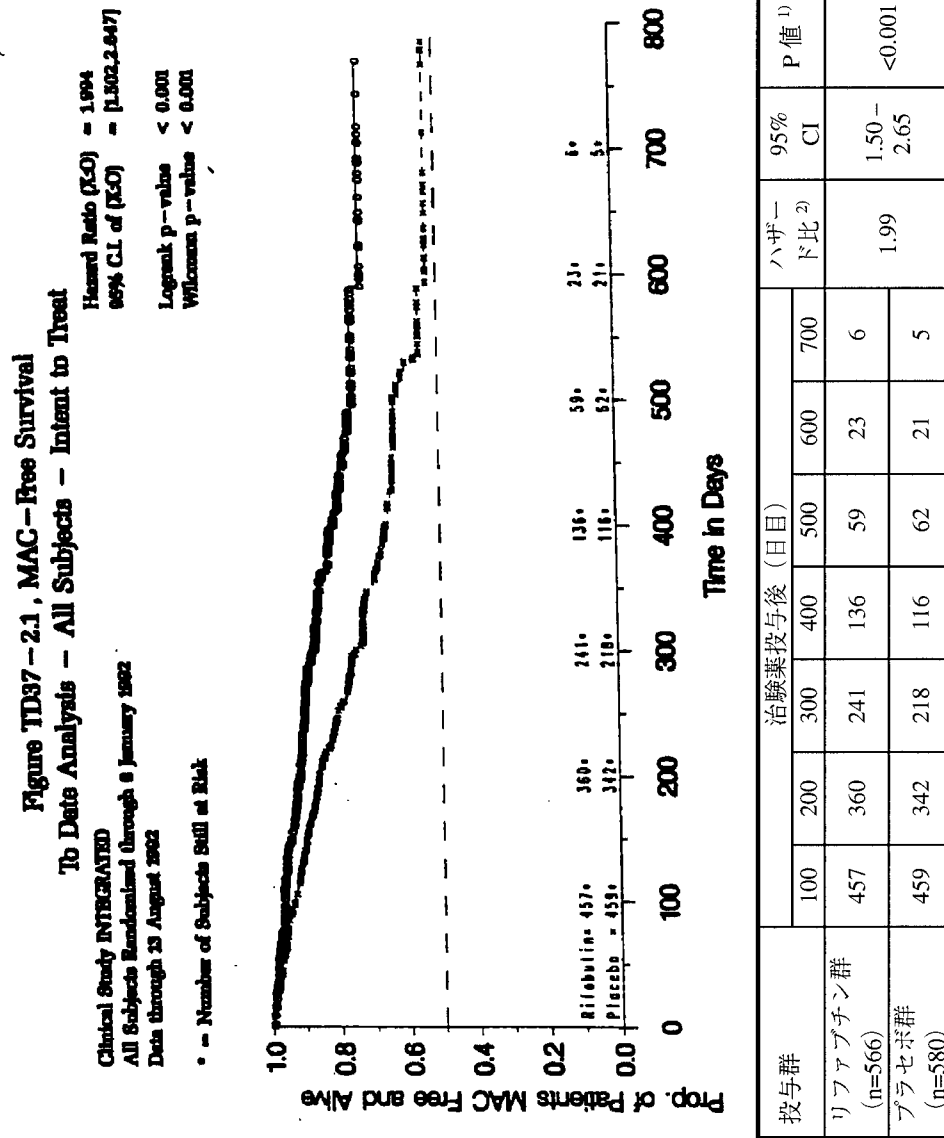


図 9 播種性 MAC 非発症生存率 (ITT 群)

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

ベースラインの CD4 陽性リンパ球数別に、MAC 症発症頻度および MAC 症発症までの時間をプラセボ投与時と比較した。その結果、リファブチン群は、ベースラインの CD4 陽性リンパ球数が 75 /μL 未満の場合、MAC 症発症頻度および MAC 症発症までの時間のいずれも、プラセボ群との間に有意な差を認め、リファブチンを投与した場合、MAC 菌血症発症のリスクは低くなることが確認された（表 67）。

表 67 CD4 陽性リンパ球数別 MAC 菌血症発症頻度および MAC 菌血症発症時間

ベースラインの CD4 陽性リンパ 球数 (μL)	MAC 菌血症発症頻度			MAC 菌血症発症時間		
	リファブチン群	プラセボ群	p 値 ¹⁾	ハザード比	95% CI	p 値 ²⁾
0 - 24	13.7% (25/182)	24.3% (54/222)	0.008	1.73	1.08 - 2.78	0.022
25 - 49	7.3% (9/123)	17.2% (20/116)	0.019	2.79	1.27 - 6.13	0.008
50 - 74	5.5% (4/73)	22.5% (20/89)	0.002	4.46	1.63 - 13.9	0.002
≥ 75	5.3% (10/188)	5.2% (8/153)	0.970	0.98	0.39 - 2.49	0.972

MAA 資料, Integrated efficacy summary for prophylaxis of MAC in patients with AIDS (p.1-0479, 1-0480) より抜粋した。

1) χ^2 検定, 2) Log-rank 検定

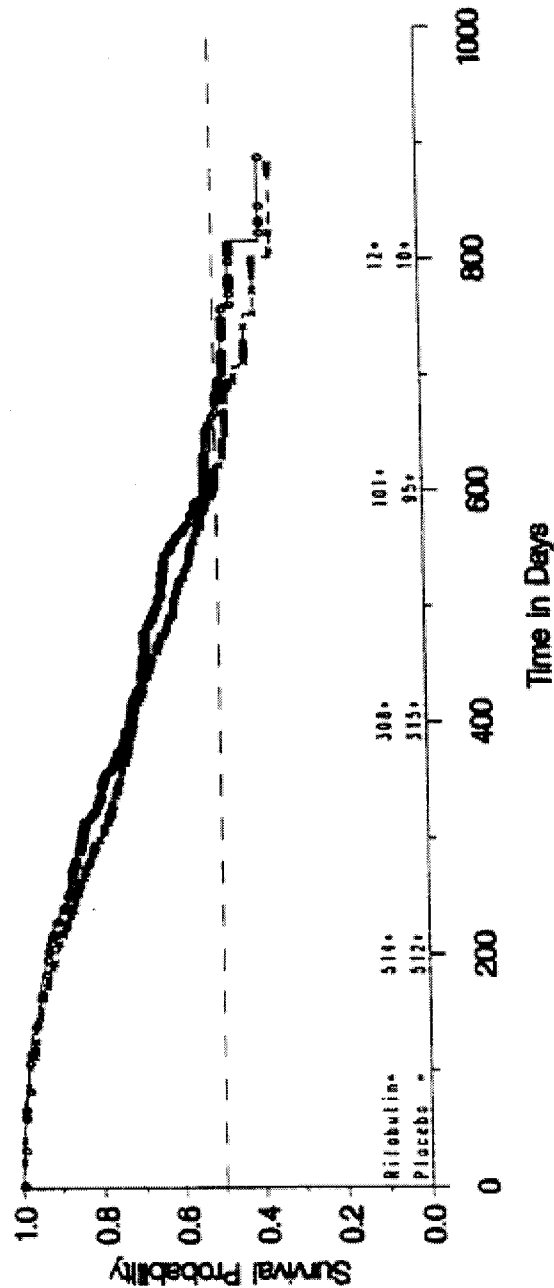
ハザード比 プラセボ：リファブチン

3) 生存率

全生存率の解析は、治験薬投与終了後 30 日時点での生存率（On-study survival）^{注1)}と、データカットオフ日^{注2)}時点での生存率（To date survival）の両者を評価した（図 10）。リファブチンを投与した場合、プラセボ投与時に比べ、統計的には有意な差は認めなかったが、生存率は高くなる傾向を示した。

注1) 症例組み入れは 1992/1/8 まで行った。

注2) データカットオフ日：1992/8/13, 症例組み入れは 1992/1/8 まで行った。



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

生存率		投与開始後（日）								ハザード比	95% CI	p 値
		100	200	300	400	500	600	800				
On Study survival	リファブチン群 (n=566)	424	298	191	85	32	5		1.47	0.94 – 2.30	0.086	
	プラセボ群 (n=580)	454	291	172	78	31	5					
To date survival	リファブチン群 (n=566)		514		308		101	12	1.16	0.96 – 1.4	0.137	
	プラセボ群 (n=580)		512		315		95	10				

図 10 HIV 感染者における生存率 (ITT 群)

上段：To date survival (治験薬投与終了後 30 日時点での生存率，症例組み入れは 1992/1/8 まで行った)
下段：On-study survival [データカットオフ日 (1992/8/13) 時点での生存率]
MAA 資料，Integrated efficacy summary tables for prophylaxis studies, Figure TD37-3.1 (p.1-0668) および Figure TD37-3.3 (p.1-0670)，Written summary, Integrated efficacy summary for prophylaxis of MAC in patients with AIDS, 4. Survival (p.1-0481) より抜粋した。

(5) まとめ

リファブチン 300 mg（1 日 1 回経口投与）は、CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下の HIV 感染患者において、播種性 MAC 症の発症抑制効果を示した。特に CD4 陽性リンパ球数が 75 / μ L を下回るような高度免疫機能低下状態にある患者では、MAC 症発症頻度を低下させること、MAC 症発症までの時間を遅延させること、MAC 症非発症時間を有意に延長させることが確認された。

2.5.4.3.2 NTM 症治療試験

リファブチンの NTM 症における治療効果は、HIV 感染患者および HIV 非感染者を対象に、それぞれ検討した。

2.5.4.3.2.1 HIV 感染患者における NTM 症治療試験

(1) 試験の概略

リファブチンの HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療効果を検討した試験は 5 試験実施された（表 68）。内訳は、多施設共同非盲検試験が 2 試験（FR86603, CS87041）、一部無作為化した多施設共同非盲検試験 2 試験（CS87033, CS87042）および単施設非盲検試験 1 試験（AU87610）である。なお、HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験のうち 3 試験は患者救済試験（AU87610, CS87033, CS87042）である。

対象患者は、いずれの試験においても、組み入れ時の培養結果に基づき、NTM 症と確定診断されたか、または疑診例と判定された HIV 感染患者とした。

リファブチンの投与期間は 6～24 ヶ月で、投与量は FR86603, CS87041 および AU87610 では 300, 450, 600 mg, CS87033 では 1200 mg まで、CS87042 では 150, 300 mg であった。

表 68 HIV 感染患者における NTM 症治療試験の概略

試験目的	FR86603：RFP 耐性 NTM 症を罹患するエイズ患者におけるリファブチンを含む多剤併用療法時の有効性および安全性を検討する。 CS87041：エイズ患者またはエイズ関連症候群（AIDS-related complex：ARC） ^{注1)} 患者における NTM 症におけるリファブチン投与時の有効性および安全性を検討する。 AU87610：HIV 感染患者における MAC 症におけるリファブチンを含む多剤併用療法時の有効性および安全性を検討する（患者救済使用）。 CS87033：HIV 感染患者におけるリファブチンによる MAC 症治療における有効性および安全性を検討する（患者救済使用）。 CS87042：エイズ患者におけるリファブチンを含む多剤併用療法による MAC 症治療における有効性および安全性の検討（患者救済使用）。
試験方法	FR86603, CS87041：第 2 相多施設共同、非盲検、非対照試験 AU87610：単施設、非盲検、非対照試験 CS87033, CS87042：多施設、非盲検、非対照（一部無作為化）試験
試験番号および実施国	FR86603：フランス（GETIM） CS87041：ベルギー（EORTC） AU87610：オーストラリア CS87033, CS87042：米国（CDC）
選択基準	FR86603：エイズ患者で RFP 耐性 NTM 症に罹患する患者 CS87041：エイズ患者または ARC 患者で局所性または播種性 NTM 症を罹患する患者 AU87610：エイズ患者で抗酸菌症を罹患する患者 CS87033：エイズ患者で MAC 症確定診断例または ARC 患者 ^{注1)} で MAC 症の疑診例 CS87042：エイズ患者における播種性 MAC 症患者またはブレエイズ患者 ^{注1)} における MAC 症患者（疑診例）

注1) HIV 感染からエイズを発症するまでの HIV 感染症の 1 段階。HIV 感染後、急性症状を示すことがあるが、ほとんどの場合、何ら症状が見られない無症候状態のまま長期間を経過する。その後、発熱、下痢、体重減少等のエイズ前駆症状（ブレエイズ：Pre AIDS）の持続する ARC へと進み、さらに免疫不全状態が進行してエイズを発症する。

被験薬 (リファブチン)	FR86603：300 mg, 450 mg, 600 mg (体重に応じて), 1 日 1 回経口投与 CS87041：局所性疾患の場合, 300 mg (体重<50 kg), 450 mg (体重≥50 kg), 播種性疾患の場合, 450 mg (体重<50 kg), 600 mg (体重≥50 kg), 1 日 1 回経口投与 AU87610：300 mg, 450 mg, 600 mg, 1 日 1 回経口投与 CS87033：1 日 1200 mg まで, 経口投与 CS87042：無作為化症例 150 mg, 300 mg, 1 日 1 回経口投与, 非無作為化症例 150 mg, 1 日 1 回経口投与
併用薬	FR86603：INH, クロファジミン ^{注1)} , EB CS87041：EB 1200 mg/日, INH 300 mg/日 AU87610：INH, クロファジミン, EB CS87033, CS87042：感受性試験の結果, 使用可能な抗結核薬
エンドポイント	細菌学的効果 (菌消失率)
投与期間	FR86603：6 ヶ月 + 細菌学的消失または臨床徴候の消失が認められてから 12 ヶ月間 CS87041：少なくとも 6 ヶ月間 AU87610：特定されず CS87033, CS87042：6～24 ヶ月
試験実施期間	FR86603：1986/4～1988/11 CS87041：1987/3～1988/5 AU87610：1985/5～1989/5 CS87033：1985/2～1989/3 CS87042：1983/2～1985/2
症例数	投与例数合計：1,163 例 (有効性評価対象例合計：262 例) FR86603：投与例数 51 例, 有効性評価対象例 36 例 CS87041：投与例数 30 例, 有効性評価対象例 17 例 AU87610：投与例数 70 例, 有効性評価対象例 34 例 CS87033：投与例数 464 例, 有効性評価対象例 105 例 CS87042：投与例数 548 例, 有効性評価対象例 70 例

MAA 資料, Individual Study Summary, AppendixB/22～B/26 (p.1-0419-1-0430) および Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 1.0 (p.1-0690), Table 1.2 (p.1-0692) より抜粋した。

EB：エタンブトール, INH：イソニアジド

(2) 対象症例とその人口統計学的特性

表 69 に HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験に組み入れられた症例の人口統計学的特性を示した。5 試験で, 合計 1,163 例が組み入れられた。性別を比較した場合, 男性被験者が多く組み入れられた (男性：93%, 1,085/1,163)。平均年齢は 35.0 ± 8.4 歳, 平均体重は 59.0 ± 11.3 kg であった。

有効性評価可能例は 262 例であった。なお, ベースライン時に見られた起炎菌は, *M. xenopi* が 5 例, *M. goodii* が 1 例であり, それ以外は MAC であった。

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, 結核や NTM 症治療薬としては承認されていない。

表 69 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験に組み入れられた症例の
人口統計学的特性

		リファブチン投与量				合計
		低用量	中用量	高用量	不明	
組み入れ例数		784	221	101	57	1,163
性別	男性	734	200	95	56	1,085
	女性	49	21	6	1	77
	不明	1	0	0	0	1
年齢 (歳)		35.4±7.8 1～62	33.7±10.3 1～62	33.5±9.0 5～58	36.8±6.4 26～52	35.0±8.4 1～62
体重 (kg)		61.1±10.6 6～94	53.4±11.4 8～90	54.7±11.3 11～78	67.0±13.7 43～86	59.0±11.3 6～94

MAA 資料, Integrated safety summary for non-tuberculous studies, Table 3.0.A (p.1-0919)より抜粋した。

平均値±標準偏差 最小～最大

リファブチン投与量：低用量：リファブチン<5.0 mg/kg (<300 mg), 中用量：リファブチン 5.0～7.5 mg/kg (300～450 mg), 高用量：リファブチン>7.5 mg/kg (>450 mg)

(3) 治験薬投与状況

HIV 感染患者を対象とした NTM 治療試験に組み入れられた症例の投与期間別症例数の推移を表 70 に示した。投与期間が長くなるに従い、症例数は少なくなり、リファブチン投与例 1,163 例中、25 週間 (6 ヶ月) 以上投与された例数は 292 例 (25%), 48 週を超えて投与された症例数は 100 例 (9%) であった。

表 70 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における投与期間別症例数

		リファブチン投与期間 (週)						
		ベースライン	<2	3～4	5～12	13～24	25～48	>48
症例数		1,163	1,084	936	807	538	292	100
リファブチン 投与量	低用量	784	746	629	545	359	198	59
	中用量	221	203	185	161	107	58	22
	高用量	101	86	83	71	54	30	16
	不明	57	49	39	30	18	6	3

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 2.0.A (p. 1-0907) より抜粋した。

リファブチン投与量：低用量；リファブチン<5.0 mg/kg (<300 mg), 中用量；リファブチン 5.0～7.5 mg/kg (300～450 mg), 高用量；リファブチン>7.5 mg/kg (>450 mg)

(4) 有効性成績

1) 細菌学的効果 (菌消失率)

HIV 感染患者における NTM 症に対し、リファブチン 150, 300, 450, 600 mg を含む多剤併用療法 (INH, EB, クロファジミンなど) を行った結果、リファブチンの投与量に依存して細菌学

的効果が認められた（表 71）^{注1)}。細菌学的効果は、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 71 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

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。

2) 生存期間

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投与後の生存期間（中央値）を検討した（表 72）^{注2)}。その結果、リファブチンの投与量が高くなるにつれて、NTM 症患者の生存期間は延長する傾向を示した。

注1) HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験では、合計 1,163 例がリファブチンの投与を受けたが、患者救済試験が 2 試験含まれており、投与後の細菌学的検査未実施などの理由から、有効性評価可能例は少なかった。

注2) CS87041 では患者生存に関するデータを収集しなかったことから、生存期間に関する集計から CS87041 を除いた。

表 72 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）

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

2.5.4.3.2.2 HIV 非感染者における NTM 症治療試験

(1) 試験の概略

リファブチンの HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療効果を検討した試験は 2 試験実施された（表 73）。内訳は，多施設共同非盲検非対照試験が 1 試験（FR86602），一部無作為化された多施設共同非盲検非対照試験が 1 試験（CS87043）である。なお，CS87043 は CDC が支援した患者救済試験である。

対象患者は，組み入れ時の培養結果に基づき，NTM 症（播種性または肺疾患）と確定診断された症例とした。リファブチンの投与期間は 6～24 カ月であり，投与量は 150～600 mg とした。

表 73 HIV 非感染者における NTM 症治療試験の概略

試験目的	FR86602：RFP 耐性肺 NTM 症におけるリファブチンを含む多剤併用療法の有効性および安全性を検討する。 CS87043：非エイズ患者の NTM 症におけるリファブチンを含む多剤併用療法の有効性および安全性を検討する（患者救済使用）。
試験方法	FR86602：多施設共同，非盲検，非対照試験 CS87043：多施設共同，非盲検，非対照試験（一部無作為化：用量割付）
試験番号および実施国	FR86602：フランス CS87043：米国（CDC）
選択基準	FR86602：MAC または <i>M. xenopi</i> による肺 NTM 症 CS87043：HIV 非感染者における播種性，肺または他の局在性 MAC 症
被験薬 （リファブチン）	FR86602 ^{注1)} ：300 mg または 450 mg（体重< 50 kg），450 mg または 600 mg（体重≥50 kg），1 日 1 回経口投与 CS87043：無作為化症例 150，300，450 mg，1 日 1 回経口投与 非無作為化症例 150，300 mg，1 日 1 回経口投与
併用薬	感受性試験の結果，使用可能な抗結核薬 併用薬：FR86602（INH，クロファジミン，EB，OLFX） CS87043（INH，EB，CS）

注1) 本試験では，1987 年 9 月 14 日より前に組み入れられた症例（合計 29 例）では，体重<50 kg で 300 mg（9 例），体重≥50 kg で 450 mg（20 例）が投与された。しかし，1987 年 9 月 15 日以降に組み入れられた症例（21 例）では，体重<50 kg で 450 mg（8 例），体重≥50 kg で 600 mg（13 例）が投与された。

エンドポイント	細菌学的効果（菌消失率）
投与期間	FR86602：12 ヶ月 CS87043：6～24 ヶ月
試験実施期間	FR86602：1986/4～1989/8 CS87043：1983/3～1988/1
症例数	投与例数合計：510 例（有効性評価対象例合計：310 例） FR86602：投与例数 50 例，有効性評価対象例 40 例 CS87043：投与例数 460 例，有効性評価対象例 270 例

MAA 資料，Individual study summary, AppendixB/27 および B/28（p.1-0431-1-0435）および Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 2.0（p.1-0697），Table 2.1（p.1-0698）より抜粋した。

(2) 対象症例とその人口統計学的特性

HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験に組み入れられた症例の人口統計学的特性を表 74 に示した。2 試験で，合計 510 例が組み入れられた。HIV 非感染者を対象とした試験においても，男性被験者の組み入れが多く，その割合は 60%（307/510）であった。平均年齢は 55.4 ± 15.7 歳，平均体重は 54 ± 13.1 kg であった。

FR86602 では，ベースライン時の起炎菌別内訳は MAC 症が 26 例，*M. xenopi* 症が 24 例であったが，有効性評価対象例数はベースライン以降の培養成績がない 10 例を除く 40 例であり，起炎菌は MAC が 22 例および *M. xenopi* は 18 例であった。CS87043 試験では，有効性評価対象例数が 270 例^{注1)}であり，全例で MAC が検出された^{注2)}。

表 74 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験で組み入れられた症例の人口統計学的特性

		リファブチン投与量				合計
		低用量	中用量	高用量	不明	
組み入れ例数		231	204	74	1	510
性別	男性	141	125	41	0	307
	女性	90	79	33	1	203
年齢（歳）		56.1 ± 13.8 6～84	53.7 ± 17.6 0～86	57.7 ± 15.6 2～91	71.0 71	55.4 ± 15.7 0～91
体重（kg）		57.3 ± 13.6 17～99	52.3 ± 12.4 8～84	48.5 ± 10.6 12～70	—	54.0 ± 13.1 8～99

MAA 資料，Integrated safety summary table for non-tuberculous studies, Table 3.0.A（p.1-0920）より抜粋した。

平均値±標準偏差 最小～最大

リファブチン投与量：低用量；リファブチン<5.0 mg/kg（<300 mg），中用量；リファブチン 5.0～7.5 mg/kg（300～450 mg），高用量；リファブチン>7.5 mg/kg（>450 mg）

(3) 治験薬投与状況

HIV 非感染者を対象とした NTM 治療試験で組み入れられた症例の投与期間別症例数の推移を表 75 に示す。投与期間が長くなるに従い，症例数は少なくなり，リファブチン投与例 510 例中，25 週間（6 ヶ月）以上投与された症例数は 331 例（65%），48 週を超えて投与された症例数は

注1) ベースライン時に起炎菌が認められた症例は，465 例中 462 例であったが，リファブチン投与後，少なくとも 1 回以上の培養成績が得られた例数（有効性評価対象例）は 270 例であった。

注2) 重複感染を含む。

228 例（45%）であった。

表 75 HIV 非感染者における NTM 症治療試験における投与期間別症例数

		リファブチン投与期間（週間）						
		ベースライン	<2	3～4	5～12	13～24	25～48	>48
症例数		510	510	469	434	382	331	228
リファブチン投与量	低用量	231	231	207	190	168	142	102
	中用量	204	204	193	180	158	142	94
	高用量	74	74	68	63	55	46	32
	不明	1	1	1	1	1	1	0

MAA 資料, Integrated Safety Summary Tables for Non-tuberculous studies, Table 2.0.B (p. 1-0908) より抜粋した。
 リファブチン投与量：低用量；リファブチン<5.0 mg/kg (<300 mg), 中用量；リファブチン 5.0～7.5 mg/kg (300～450 mg), 高用量；リファブチン>7.5 mg/kg (>450 mg)

(4) 細菌学的効果（菌消失率）

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を表 76 に示した。FR86602 における細菌学的効果は 60% (24/40) であり, MAC 症例では 64% (14/22), *M. xenopi* 症例では 56% (10/18) であった。また, 投与量別起炎菌別細菌学的効果（表 77）は, MAC では, 300 mg 投与群で 4 例中 4 例消失, 450 mg 投与群で 50% (8/16), 600 mg 投与群で 2 例中 2 例消失, *M. xenopi* では, 300 mg 投与群で 2 例中 2 例消失, 450 mg 投与群で 50% (5/10), 600 mg 投与群で 6 例中 3 例消失であった。

表 76 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

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)

表 77 FR86602 における起炎菌別投与量別細菌学的効果

投与量 (mg/日)	起因菌	評価例数	細菌学的効果	
			消失	存続
300	MAC	4	4 (100%)	0
	<i>M. xenopi</i>	2	2 (100%)	0
450	MAC	16	8 (50%)	8
	<i>M. xenopi</i>	10	5 (50%)	5
600	MAC	2	2 (100%)	0
	<i>M. xenopi</i>	6	3 (50%)	3
計	MAC	22	14 (64%)	8
	<i>M. xenopi</i>	18	10 (56%)	8
	合計	40	24 (60%)	16

MAA 資料 Listing 2.3 Bacteriology Part 1: General (4-48892 – 4-18902), Listing 2.3 Bacteriology Part 2: In vitro bacterial sensitivity at baseline (4-18903 – 4-18906), 症例別投与量 (4-18906)を集計した。

併用薬：INH, クロファジミン, EB, OLFX

CS87043 における細菌学的効果（表 76）は，13%（36/270）であり，リファブチンの投与量が高くなるにつれ，細菌学的効果は高くなる傾向を示したが，統計的には有意差は認められなかった。

2.5.4.3.2.3 NTM 症治療効果（HIV 感染患者，HIV 非感染者）のまとめ

リファブチン（450，600 mg）を含む 2～3 剤併用療法（INH，クロファジミン，EB など）は，HIV 感染患者または HIV 非感染者における NTM 症に対し，治療効果を示すことが確認された。

2.5.4.3.3 結核治療試験

リファブチンの結核に対する治療効果は、初回治療例と多剤耐性例において検討された。

2.5.4.3.3.1 初回治療例における治療試験

結核の初回治療例に対する治療効果を検討した試験は合計 6 試験実施されたが、対象患者や投与方法が異なることから、同一の治験実施計画書で実施された RFP を対照とした 3 群間比較試験 3 試験 (AR86601, BR86601 および TH86601) を用い、評価した。なお、RFP を対照とした 2 群間比較試験 3 試験 (ES86602, IT86601 および IT86604) は、治験実施計画書は試験ごとに異なり、さらに投与量も試験によって異なることから、参考資料とした。なお、人口統計学的特性に関するデータは、安全性評価用に集計した結果を用いたことから、初回治療例を対象とした試験 6 試験の合計としてまとめられている。

(1) 試験の概略

RFP を対照とする 3 群間比較試験では、対象患者を肺結核の初回治療例とし、投与開始前の培養成績で結核菌が検出された症例とした。組み入れられた症例は、リファブチン 150 mg 群、300 mg 群または RFP 群に割り付け、各薬剤を 1 日 1 回、24 週間経口投与した (表 78)。

表 78 結核初回治療例における治療試験の概略

試験目的	肺結核の初回治療例および多剤併用療法におけるリファブチンと RFP 投与時の有効性および安全性を比較する。
試験方法	AR86601：単施設、非盲検、無作為化、RFP 対照、平行群間試験 BR86601, TH86601：多施設、非盲検、無作為化、RFP 対照、平行群間試験
試験番号および実施国	AR86601：アルゼンチン BR86601：ブラジル TH86601：タイ
選択基準	肺結核の初回治療例
被験薬 (リファブチン)	AR86601, BR86601, TH86601：150 mg, 300 mg, 1 日 1 回経口投与
対照薬 (RFP)	AR86601, BR86601, TH86601：600 mg/日 (体重 ≥ 45 kg), 450 mg/日 (体重 < 45 kg)
併用薬	AR86601, BR86601, TH86601：INH (投与開始から 24 週間), EB および PZA (投与開始から 8 週間)
エンドポイント	細菌学的効果 (菌消失率)
投与期間	AR86601, BR86601, TH86601：24 週間
試験実施期間	AR86601：1986/12～1988/10 BR86601：1987/9～1989/1 TH86601：1986/7～1988/12
症例数	投与例数：計 520 例 リファブチン 150 mg 群 174 例, リファブチン 300 mg 群：171 例, RFP 群：175 例 AR86601：計 157 例 リファブチン 150 mg 群 51 例, リファブチン 300 mg 群 52 例, RFP 群：54 例 BR86601：計 162 例 リファブチン 150 mg 群 53 例, リファブチン 300 mg 群 55 例, RFP 群：54 例 TH86601：計 201 例 リファブチン 150 mg 群 70 例, リファブチン 300 mg 群 64 例, RFP 群：67 例

MAA 資料, Individual Study Summary, AppendixB/35～B/40 (p.1-0449-1-0461), Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 4.0 (p.1-0714), Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 1.0.A (p.1-1310) より抜粋した。

(2) 対象症例とその人口統計学的特性およびベースライン時の特性

結核初回治療例を対象とした臨床試験 6 試験には、合計 1,195 例^{注1)} が組み入れられ、743 例がリファブチンの投与を、452 例が RFP の投与を受けた (表 79)。

組み入れられた症例の性別は、リファブチン群では 743 例中 507 例 (68%)、RFP 群では 452 例中 300 例 (66%) が男性であり、いずれの投与群においても、男性の方が多かった。平均年齢は、リファブチン群で 37.4 ± 15.4 歳、RFP 群で 36.8 ± 15.5 歳であった。平均体重は、リファブチン群で 56.3 ± 11.0 kg、RFP 群で 56.5 ± 10.6 kg と、両群間で同様であった。

表 79 結核初回治療試験における人口統計学的特性

		リファブチン投与量 (mg)					RFP 600 mg
		150	300	450	600	合計	
組み入れ例数		177	442	119	4	743	452
性別	男性	117	292	94	3	507 ¹⁾	300
	女性	60	148	25	1	234	152
	不明	-	2	-	-	2	-
年齢 (歳)		32.9 ± 11.9 15~65	37.1 ± 15.9 15~81	44.9 ± 15.4 16~76	42.3 ± 14.5 27~59	37.4 ± 15.4 15~81	36.8 ± 15.5 13~79
体重 (kg)		51.0 ± 9.1 35~87	56.3 ± 10.4 32~98	64.1 ± 9.9 41~88	74.8 ± 47.0 42~108	56.3 ± 11.0 32~108	56.5 ± 10.6 33~102

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 3.0.A (p.1-1335) より抜粋した。

平均値±標準偏差 最小~最大

1) リファブチンの投与量不明症例 1 例を含む

一方、有効性評価の対象とした 3 群間比較試験 3 試験には、合計 520 例が組み入れられ、リファブチン 150 mg 群 174 例、リファブチン 300 mg 群 171 例および RFP 群 175 例が割り付けられた (表 78)。3 群間比較試験に組み入れられた症例の結核進行度を胸部 X 線所見に基づいて分類した結果、いずれの群においても結核進行度は同程度であった^{注2)}。

(3) 治験薬投与状況

結核初回治療例を対象とした臨床試験 6 試験に組み入れられた症例の投与期間別症例数を表 80 に示した。3 群間比較試験の投与期間は 24 週間としたことから、1,195 例中 1,106 例 (93%) が、投与 13~24 週目までの投与であった。

注1) リファブチン群 3 例および RFP 群 2 例は、投与後のデータがないため、除外した [MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 1.1A (p.1-1312)]。

注2) MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 4.1 (p.1-0715)

表 80 結核初回治療試験における投与期間別症例数

		リファブチン投与期間 (週)						
		ベースライン	<2	3~4	5~12	13~24	25~48	>48
症例数		1,195	1,195	1,183	1,168	1,106	514	343
リファブチン 投与量	低用量	316	316	315	311	299	95	59
	中用量	348	348	342	334	313	167	115
	高用量	58	58	55	54	46	18	12
	不明	21	21	21	21	21	11	8
	合計	743	743	733	720	679	291	194
RFP 600 mg		452	452	450	448	427	223	149

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 2.0.A (p. 1-1318) より抜粋した。

リファブチン投与量：低用量；リファブチン<5.0 mg/kg (<300 mg)，中用量；リファブチン 5.0~7.5 mg/kg (300~450 mg)，高用量；リファブチン>7.5 mg/kg (>450 mg)

(4) 細菌学的効果（菌消失率）

3 群間無作為化比較試験における最終観察日における細菌学的効果は、リファブチン 150 mg 投与時で 94% (162/173)，300 mg 投与時で 92% (155/169)，RFP 600 mg 投与時で 89% (153/171) であり、リファブチンは 150, 300 mg 投与時で、RFP 600 mg 投与時と同程度の細菌学的効果（菌消失率）が得られた（表 81）。

表 81 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）

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)

なお、RFP を対照とした 2 群間比較試験（ES86602，IT86601 および IT86604）においても，同様の成績が得られている^{注1)}。

注1) MAA 資料, Written summary, Integrated efficacy summary for non-tuberculous and tuberculous studies (p.1-493 – 1-0499)

2.5.4.3.3.2 多剤耐性結核における治療試験

(1) 試験の概略

多剤耐性結核治療効果を検討した試験は 6 試験であった。このうち 5 試験（AR86606, DZ87601, FR86601, ZA86603 および ES86601）が非盲検非対照試験であり、残る 1 試験が一部無作為化された非盲検非対照試験であった（CS87044）。

非対照試験 5 試験におけるリファブチンの投与量は、体重に応じて、300 または 450 mg^{注1)} とし、投与期間は 12 ヶ月間とした。一部無作為化試験（CS87044）では、組み入れられた患者をリファブチン 150 mg, 300 mg, 450 mg に割り付けた。また、症例毎に、*in vitro* での感受性成績を基に、各種抗結核薬を併用した。

表 82 結核多剤耐性例における治療試験の概略

試験目的	CS87044：抗結核第一選択薬に対して耐性を示す結核患者（非エイズ患者）におけるリファブチン投与時の有効性および安全性を検討する（患者救済使用）。 AR86606, ES86601, FR86601, ZA86603：慢性多剤耐性肺結核患者におけるリファブチン投与時の有効性および安全性を検討する。 DZ87601：少なくとも INH および RFP に耐性を示す結核菌による慢性肺結核におけるリファブチンを含む併用療法時の有効性および安全性を検討する。
試験方法	CS87044：多施設共同、非盲検、非対照試験（一部無作為化） AR86606, ES86601, DZ87601：単施設、非盲検、非対照試験 FR86601, ZA86603：多施設共同、非盲検、非対照試験
試験番号および実施国	CS87044：米国（CDC） AR86606：アルゼンチン ES86601：スペイン DZ87601：アルジェリア FR86601：フランス ZA86603：南アフリカ
選択基準	CS87044：抗結核第一選択薬に対して耐性を示す結核患者（非エイズ患者） AR86606, ES86601, DZ87601, FR86601, ZA86603：慢性多剤耐性肺結核患者
被験薬 （リファブチン）	CS87044：無作為化症例 150, 300, 450 mg, 1 日 1 回経口投与、非無作為化症例 150, 300 mg, 1 日 1 回経口投与 AR86606, ES86601, DZ87601, ZA86603：300 mg（体重<50 kg）、450 mg（体重≥50 kg）、1 日 1 回経口投与 FR86601：1987 年 9 月 14 日以前 300 mg（体重<50 kg）、450 mg（体重≥50 kg） 1987 年 9 月 15 日以降 450 mg（体重<50 kg）、600 mg（体重≥50 kg）
併用薬	感受性試験の結果、使用可能な抗結核薬
エンドポイント	細菌学的効果（菌消失率）
投与期間	CS87044：6～24 ヶ月 AR86606, ES86601：12 ヶ月 DZ87601, FR86601：12 ヶ月 ZA86603：少なくとも 6 ヶ月以上、12 ヶ月を超えない
試験実施期間	CS87044：1983/9～1987/12 AR86606：1987/1～1989/7 ES86601：1986/6～1988/8 DZ87601：1987/6～1989/12 FR86601：1986/5～1989/7 ZA86603：1986/6～1989/12
投与例数	投与例数：計 375 例 AR86606：投与例数 68 例 ES86601：投与例数 37 例

注1) 本試験では、1987 年 9 月 14 日より前に組み入れられた症例（合計 26 例）では、体重<50 kg で 300 mg（2 例）、体重≥50 kg で 450 mg（24 例）が投与された。しかし、1987 年 9 月 15 日以降に組み入れられた症例（13 例）では、体重<50 kg で 450 mg（4 例）、体重≥50 kg で 600 mg（9 例）が投与された。

	DZ87601：投与例数 69 例 FR86601：投与例数 39 例 ZA86603：投与例数 57 例 CS87044：投与例数 105 例
--	---

MAA 資料, Individual Study Summary, AppendixB/29～B/34 (p.1-0436-1-0448) および Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 3.1.1 (p.1-704) より抜粋した。

(2) 対象症例とその人口統計学的特性およびベースライン時の特性

多剤耐性結核治療試験で組み入れられた症例の人口統計学的特性を表 83 に示した。合計 342 例^{注1)} がリファブチンの投与を受けた。リファブチン投与例 342 例中、男性は 226 例 (66%) であり、女性に比較して、男性の組み入れが多かった。平均年齢は 41.4 ± 13.8 歳、平均体重は 54.9 ± 12.1 kg であった。

表 83 結核多剤耐性例における治療試験の人口統計学的特性

	リファブチン投与量				合計
	低用量	中用量	高用量	不明	
組み入れ例数	64	162	106	10	342
性別	男性	111	64	5	226
	女性	18	51	42	116
年齢 (歳)	45.2 ± 15.0 21～85	42.6 ± 14.1 18～82	37.9 ± 12.1 20～69	34.1 ± 11.2 19～46	41.4 ± 13.8 18～85
体重 (kg)	63.1 ± 15.3 31～115	55.2 ± 10.8 40～90	50.0 ± 8.4 30～59	41.6 ± 10.4 27～50	54.9 ± 12.1 27～115

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 3.0.B (p.1-1336) より抜粋した。

平均値±標準偏差 最小～最大

リファブチン投与量：低用量；リファブチン<5.0 mg/kg (<300 mg), 中用量；リファブチン 5.0～7.5 mg/kg (300～450 mg), 高用量；リファブチン>7.5 mg/kg (>450 mg)

非対照試験 5 試験に組み入れられた症例の結核進行度の内訳は、中等度進行例 37% (77/208), 極度に進行した症例 58% (121/208) であり^{注2)}, ほとんどの症例が中等度または極度に進行した症例であった。

ベースラインで検出された起炎菌の各種抗結核薬に対する *in vitro* での耐性化率を表 84 に示した。RFP に対し 88% (203/230), INH に対し 89% (204/230) の耐性化を示しており, 結核治療の第一選択基本薬として用いられる RFP および INH に対し, ほぼ 90%の耐性化を示した。

注1) リファブチン投与後, 安全性評価が出来なかった 33 例を除く。

注2) MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 3.1.2 (p.1-0705)

表 84 多剤耐性結核患者から得られた結核菌の *in vitro* 耐性

試験番号	抗結核薬に対する <i>in vitro</i> 耐性 ¹⁾			
	RFP	INH	SM	EB
AR86606	87% (59/68)	93% (63/68)	76% (50/66)	60% (40/67)
ES86601	75% (24/32)	72% (23/32)	41% (13/32)	25% (8/32)
DZ87601	79% (30/38)	74% (28/38)	68% (26/38)	34% (13/38)
FR86601	100% (39/39)	100% (39/39)	64% (25/39)	59% (23/39)
ZA86603	96% (51/53)	96% (51/53)	100% (47/47)	100% (21/21)
合計	88% (203/230)	89% (204/230)	73% (161/222)	53% (105/197)

RFP：リファンピシン，INH：イソニアジド，SM：ストレプトマイシン，EB：エタンブートール

1) 各抗結核薬に対する耐性濃度は，実施国により異なる。

MAA 資料，Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies，Table 3.1.3 (p.1-0706) より抜粋した。

(3) 治験薬投与状況

多剤耐性結核を対象とした臨床試験 5 試験（AR86606，ES86601，DZ87601，FR86601 および ZA86603）におけるリファブチンの投与期間別症例数の推移を表 85 に示した。投与期間が長くなるに従い，症例数は少なくなり，リファブチン投与例 270 例中 151 例（56%）が 36～38 週の投与を，115 例（43%）は 48～52 週間の投与を受けた。

CS87044 は一部無作為化した試験であり，リファブチンの用量探索が行われた。合計 99 例^{注1)}にリファブチンが投与され，その内訳はリファブチン 150 mg 群 34 例，300 mg 群 50 例，450 mg 群 15 例であり，有効性評価例数は，150 mg 群 16 例，300 mg 群 26 例，450 mg 群 8 例であった。

表 85 結核多剤耐性例を対象とした試験における投与期間別症例数¹⁾

試験番号	投与例数	投与期間			
		12 週	24～25 週	36～38 週	48～52 週
AR86606	68	58	45	35	24
ES86601	37	19	16	11	9
DZ87601	69	58	52	49	39
FR86601	39	37	32	27	24
ZA86603	57	47	44	29	19
合計	270	219 (81%)	189 (70%)	151 (56%)	115 (43%)

MAA 資料，Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies，Table 3.1.1 (p. 1-0704) より抜粋した。

目標とした治療期間：AR86606 および ES86601；48 週間，DZ87601；52 週間，FR86601；51 週間，ZA86603；24～48 週間

1) 一部無作為化試験（CS87044）は除く。

注1) 総投与例数は 105 例だが，起炎菌が同定されなかった 6 例は除いた。

(4) 細菌学的効果（菌消失率）

非対照試験 5 試験（AR86606, ES86601, DZ87601, FR86601, ZA86603）で得られた細菌学的効果（菌消失率）を表 86 に示した。リファブチン投与例における細菌学的効果は、投与終了時では 21%（46/221）、最終観察日では 33%（74/221）であり、有効性評価対象例に限ると、投与終了時では 37%（46/123）、最終観察日では 34%（74/220）であった。これらの試験の投与期間は試験によって異なるが、投与終了時、最終観察日とも投与期間に係らず、ほぼ同程度の細菌学的効果が得られた。

表 86 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

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

一部無作為化試験における最終観察日における細菌学的効果は、リファブチン投与例では 150 mg 群で 9%（3/34）、300 mg 群で 32%（16/50）、450 mg 群で 40%（6/15）であり、有効性評価例では、150 mg 群で 11%（3/28）、300 mg 群で 35%（16/46）、450 mg 群で 46%（6/13）であった。このように、リファブチンの用量に依存して細菌学的効果は高くなることが確認された（表 87）。

表 87 結核多剤耐性例を対象とした治療試験（CS87044）での
各評価対象群における細菌学的効果

	リファブチン					
	150 mg	300 mg	450 mg	150 mg	300 mg	450 mg
	24 週目			最終観察日		
リファブチン 投与例 ¹⁾	15% (5/34)	32% (16/50)	33% (5/15)	9% (3/34)	32% (16/50)	40% (6/15)
有効性評価例 ²⁾	31% (5/16)	62% (16/26)	62% (5/8)	11% (3/28)	35% (16/46)	46% (6/13)

MAA 資料, Integrated efficacy summary tables for tuberculous and non-tuberculous studies, Table 3.2.3 (p.1-0711) 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) ベースライン時の培養結果が陽性であった症例

2) 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

2.5.4.3.3 結核治療効果のまとめ

リファブチン 150 mg または 300 mg は、肺結核症と診断された初回治療の患者において、RFP 600 mg と同程度の有効性を示すことが確認された。また、多剤耐性結核例は高度進行した症例であり、抗結核第一選択薬に対し、ほぼ耐性を示す難治性例であるが、このような症例においても、リファブチン 300 mg または 450 mg は、有効性を示すことが確認された。

2.5.4.4 まとめ

国内外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臨床試験成績より、以下に示すリファブチンの有効性が期待される。

- リファブチン 300 mg（1 日 1 回，経口投与）は、CD4 陽性リンパ球数が 200 / μ L 以下の HIV 感染患者において、播種性 MAC 症発症抑制効果が期待される。
- リファブチン 450, 600 mg（1 日 1 回，経口投与）を含む 2～3 剤併用療法（INH, クロファジミン, EB など）は、HIV 感染患者または HIV 非感染者における NTM 症治療効果が期待される。
- リファブチン 150, 300 mg（1 日 1 回，経口投与）を含む 4 剤併用療法（INH, EB, PZA）は、結核初回治療例において、RFP 600 mg 投与時と同等の治療効果が期待される。
- リファブチン 300～450 mg（1 日 1 回，経口投与）を含む多剤併用療法は、抗結核第一選択薬に対し、ほぼ耐性を示す多剤耐性結核例において、治療効果が期待できる。