

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性評価の根拠となるデータ

リファブチンの安全性は、表 88 に示す医学および薬学上、公知と判断した資料、開発時に得られた臨床試験成績、外国での市販後安全性報告および国内臨床使用経験を基に評価した。なお、いずれの資料も参考資料として取り扱った。

表 88 リファブチンの安全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="391 1227 542 1630">MAA 資料</td><td data-bbox="542 1227 1407 1630"> - 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⁾		
外国での市販後 安全性報告	- Periodic Safety Update 補遺（2001 年 11 月 1 日～2005 年 4 月 15 日）（資料番号 臨床 14） - Periodic Safety Update Report（1996 年 11 月 1 日～2001 年 10 月 31 日）（資料番号 臨床 13）		
国内臨床使用経験 （参考資料）	- 田沼順子, 近江恭子, 松村次郎, 神村麻穂子, 渡辺恒二, 渡辺珠代他（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）. 当センターの HIV 感染者における非定型抗酸菌症例の検討. J AIDS Res (2006); 8: 447（資料番号 臨床 5）. - 田沼順子, 恩田順子, 福島篤仁, 原田壮平, 阿部泰尚, 横田恭子他（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）. 当センターの HIV 感染者における結核症例の検討. 感染症誌 (2005) ; 79: 206（資料番号 臨床 6）.		

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。

2.5.5.2 医学薬学上の公知の事実（安全性）

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、世界 35 カ国・地域において承認されている（2008 年 3 月現在）。PSUR（Periodic Safety Update Report, 2002 年 7 月報告）^{注1)}によると、リファブチンは 1997 年 1 月～2001 年 10 月で約 110,000 例^{注2)}を超える患者に用いられている。

リファブチンの安全性に関し、医学および薬学上公知と判断した情報は、臨床医学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，資料番号 臨床 2）および結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン（資料番号 臨床 7）でのにおける記載である。以下にその内容をまとめた。

(1) ハリソン内科学第 2 版（Harrison's Principles of Internal Medicine 16th edition）

ハリソン内科学には、リファブチンの安全性は以下のようにまとめられている。

ハリソン内科学の記載

リファブチン投与時に認められる副作用のほとんどが用量に依存し、300 mg/日以上を投与された患者に最も頻繁に起こる。副作用のため治療を中止せざるを得ない患者の頻度は 16%で、プラセボの 8%に比べて高い。最も一般的な副作用は胃腸障害である。その他としては発疹、頭痛、無力症、胸痛、筋肉痛および不眠症などがある。RFP を服用している患者同様、ほとんどの患者は尿や他の体液の着色がおこる（オレンジから黄褐色）。また、まれだが発熱、悪寒、インフルエンザ様症状、肝炎、*Clostridium difficile* が原因の下痢、びまん性の多発筋痛、皮膚の黄変（偽性黄疸）などがみられる場合がある。CAM との併用で、リファブチンの用量を 450 もしくは 600 mg にすると、前部ぶどう膜炎の発生が 40%にも到達する。このような大量投与においては、皮膚への過度の色素沈着、多発性筋痛／関節痛などもみられる。これらの異常は可逆的であり、治療を中止すれば消失する。検査所見の異常としては、好中球減少症、白血球減少症、血小板減少症、および肝酵素レベルの上昇などがある。リファブチンは肝チトクローム P450 酵素を誘導するが、リファンピシンほど著明ではない。リファブチン投与によって代謝が増強される薬剤として、抗凝固薬、キニジン、経口避妊薬、スルホニル尿素薬、鎮痛薬、dapsons、麻薬、グルココルチコイド、クラリスロマイシン、ジドブジン、プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬および強心配糖体がある。

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），pp.994 より抜粋した（資料番号 臨床 2）。

注1) 直近の 5 年間の安全性レポート，対象期間：1996 年 11 月 1 日～2001 年 10 月 31 日

注2) 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，資料番号 臨床 13）。

(2) 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン

結核を含む抗酸菌症の標準治療法をまとめた米国 ATS 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン（資料番号 臨床 7）には、米国におけるリファブチンの添付文書情報を基に、副作用・毒性あるいは使用上の注意が、表 89 のようにまとめられている。

表 89 リファブチンの安全性情報

主な副作用・毒性		モニタリング方法
血液毒性	白血球減少症（好中球減少などを含む）、血小板減少	白血球数を定期的にチェック
ぶどう膜炎	単剤（300 mg）で内服したときの副作用は、0.01%未満とまれであった。リファブチンは、高用量投与時、薬剤排泄を低下させるマクロライド系と併用投与されたときに副作用発現頻度が 8%と高くなる。プロテアーゼ阻害薬やアゾール系抗真菌薬のように薬剤排泄を低下させる薬剤と併用すると、ぶどう膜炎を発症することがある。	
消化器症状	連日 300 mg の内服投与を行った進行した HIV 患者の 3%で認められた。しかし、その後の研究をみると、リファブチンを内服している患者で消化器症状の発生頻度には問題はないようである。	臨床症状
多発性関節炎	300 mg 標準量を内服している患者の 1～2%でみられる。高用量投与でよくみられる。	臨床症状
肝障害	リファンピシンと同様に、無症候性酵素上昇の報告が多い。薬剤性肝炎は内服患者の 1%未満である。	臨床症状、症状に応じて AST、ALT 測定
偽胆汁うっ滞（ビリルビン正常での色素沈着）	一般的に自然寛解し、内服中止に至ることはない。	
皮疹	当初、進行した HIV 患者の 4%に発生すると報告されたが、その後の研究ではリファブチンに関係するものはほとんどない（0.1%未満）。	
感冒様症状	リファブチン内服にて発現することはほとんどない（0.1%未満）。	
体液のオレンジ色変色（喀痰、尿、汗、涙）	本剤では一般的に認められるものであり、患者には治療開始の際に説明すべきである。ソフトコンタクトレンズと衣類の着色は落ちないこともある。	
使用上の注意		
妊婦への投与	妊婦への使用が推奨できるほど十分なデータはない。したがって、妊婦への使用は注意して行う。	
中枢神経系への移行性	髄膜の炎症部位に移行する。	
腎疾患患者への投与	リファブチンは腎不全や腎疾患の末期患者に対して投与量を調整する必要はない。	
肝疾患患者への投与	肝臓に基礎疾患がある場合は、臨床的、生化学的モニタリングの頻度を増加すべきである。重度の肝機能障害患者では投与量の減量が必要である。	
モニタリング	リファンピシンと同様、定期的なモニタリングは必要ない。リファブチンの薬剤相互作用は少ないが、起こることもあり、モニタリングは必要である。	

〔副作用〕、③リファブチン、3. 現在使用されている薬剤、p.51、表Ⅲ-5 非結核性抗酸菌症の治療・予防に使用される薬剤の一般的な副作用・毒性、p. 176、ATS 結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン第 2 版（2006）より抜粋した（資料番号 臨床 7）。

2.5.5.3 開発時に実施した臨床試験成績の概要

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っており、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。

2.5.5.3.1 臨床試験の概要

開発時に実施した第2相試験8試験、第3相試験13試験、計21試験において、3,216例にリファブチンが投与された。その内訳は、HIV感染患者における播種性 *Mycobacterium-avium* complex（MAC）症の発症抑制試験で566例、HIV感染患者におけるMAC症治療試験で1,163例、HIV非感染者におけるMAC症治療試験で510例、結核治療試験（初回治療例、多剤耐性例）で977例^{注1)}である。リファブチン開発時に実施した臨床試験の一覧を表90に示した。

リファブチンの外国臨床試験成績で得られた安全性は、対象疾患（HIV陽性MAC症発症抑制、NTM症治療、結核治療）ごとに併合解析し、投与中に認められた有害事象、死亡および臨床検査値異常に基づいて評価した。なお、有害事象は、医師報告用語を COSTART 基本語に読み替え、その後、WHO 用語に変換した（米国の試験を除く）。今回用いた COSTART 基本語（英語）と WHO 用語（日本語）の対訳表を付録表1に示す。安全性評価に際し、死に至るまたは生命を脅かす有害事象、障害または機能不全に陥る有害事象、または患者の入院を要する有害事象を、重篤な有害事象と定義した。

試験中または投与終了後の追跡期間中に報告された死亡は、有害事象、重篤な有害事象および（または）予測できない有害事象として報告されている場合、あるいは死亡の日付が記録されている場合、すべて評価対象とした。患者が詳細不明の有害事象のため、死亡した場合には、その詳細不明の有害事象を死亡と分類した。

リファブチンの治療対象は、HIV感染患者や結核患者であり、多くの症例において、随伴症状が認められ、また複数の併用薬が投与されており、認められた有害事象の治験薬との因果関係の評価は困難であると判断された。そこで、開発時臨床試験で得られた安全性は、因果関係を問わない有害事象で評価が行われた。なお、有害事象は、器官別は発現例数として、事象名別は発現件数で示した。

臨床検査は、投与開始時および投与期間中に実施した。検査値は、基準範囲内の値（正常）、または基準範囲を上回る値（高値）あるいは基準範囲を下回る値（低値）に分類した。

NTM症治療効果や結核治療効果を検討した臨床試験には、旧ファルミタリア・カルロエルバ社以外の公的機関が支援した試験や患者救済を目的とした試験が含まれており、MAA資料中の情報には、人口統計学的特性情報や評価情報などが十分得られていない部分があるが、本資料には

注1) IT86601試験に組み入れられた非結核症例108例を除く。

可能な限り、安全性評価に有益と思われる情報を抽出し、記載した。なお、有効性評価と同様、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、投与したことから、一部の人口統計学的特性のまとめの項では、リファブチンの投与量を、以下のように表記した。

リファブチン投与量の表記

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

表 90 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
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

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
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) 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

7) 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

2.5.5.3.2 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

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

(1) 試験の概略

HIV 感染患者を対象に播種性 MAC 症発症抑制効果を検討した外国第 3 相試験 2 試験 (CS87023, CS87027) で得られた安全性情報を併合し、解析した。治験薬投与例数は、CS87023 で 590 例 (リファブチン群：292 例, プラセボ群：298 例), CS87027 で 556 例 (リファブチン群：274 例, プラセボ群：282 例) であり、合計 1,146 例 (リファブチン群：566 例, プラセボ群：580 例) が集積された (表 91)。リファブチンは 300 mg, 1 日 1 回, 12 ヶ月間経口投与された。

なお、本試験に組み入れられた被験者の人口統計学的特性、ベースライン特性および治験薬投与状況は、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 (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の特性、(3)治験薬投与状況にまとめた。

表 91 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験の内訳

試験番号	実施国	デザイン	対象患者	用量 (mg)	投与期間 (月)	被験者数		平均年齢 (歳) (範囲)	性別	
						組み入れ例	投与例		男性	女性
CS87023	米国	プラセボ対照 二重盲検	HIV 陽性	300	6～12	590	RBT:292	37.2	275	17
							PLB:298	37.5	291	7
CS87027	米国 カナダ	プラセボ対照 二重盲検	HIV 陽性	300	6～12	556	RBT:274	38.7	271	3
							PLB:282	37.8	272	10
合計		プラセボ対照 二重盲検	HIV 陽性	300	6～12	1,146	RBT:566	38.0 (22～68)	548 (97%)	20 (3%)
							PLB:580	37.7 (21～65)	563 (67%)	17 (3%)

MAA 資料, Expert report on the clinical documentation, Appendix A Summary of clinical trials, Appendix A1 (p.1-0363), Appendix B Individual study tables, Appendix B/20 (p.1-0415), B/21 (p.1-0417), Integrated efficacy summary for prophylaxis of MAC in patients with AIDS, Overall study design (p.1-0473), 2. Assessment of compatibility (p.1-0475 – 1-0477) より抜粋した。

RBT：リファブチン, PLB：プラセボ

(2) 投与中止例およびその理由

HIV 感染患者を対象とした MAC 発症抑制試験における投与中止例およびその理由を示した (表 92)。投与中, MAC 症を発症したため投与中止に至った被験者は, リファブチン群 28 例 (5%), プラセボ群 70 例 (12%) であった。その他の投与中止理由は, 死亡 [リファブチン群：29 例 (5%), プラセボ群：54 例 (9%)], 治験からの離脱 [リファブチン群：34 例 (6%), プラセボ群：38 例 (7%)], 同意撤回 [リファブチン群：51 例 (9%), プラセボ群：46 例 (8%)], および有害事象の発現 [リファブチン：88 例 (16%), プラセボ群：47 例 (8%)] などであった。

表 92 投与中止例とその理由

投与群		リファブチン	プラセボ
評価対象例数		566	580
投与中止例数		566 (100%)	580 (100%)
試験中止 理由	未投薬	9 (2%)	6 (1%)
	ベースラインで MAC 症が認められた	14 (2%)	6 (1%)
	MAC 症発症	28 (5%)	70 (12%)
	結核発症	3 (1%)	3 (1%)
	その他の非結核性抗酸菌症発症	1 (<1%)	4 (1%)
	未承認薬投与	18 (3%)	25 (4%)
	有害事象の発現	88 (16%)	47 (8%)
	治験からの離脱	34 (6%)	38 (7%)
	死亡	29 (5%)	54 (9%)
	同意撤回	51 (9%)	46 (8%)
	その他の理由	28 (5%)	41 (7%)
	治験依頼者が試験を終了したため	263 (46%)	240 (41%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table SA37-3.1 (p.1-0728) より抜粋した。

(3) 安全性成績

1) 死亡

HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 症発症抑制試験において、リファブチン群で 566 例中 200 例 (35%)、プラセボ群で 580 例中 226 例 (39%)、合計 1,146 例中 426 例 (37%) が死亡した (表 93)。報告された死因はエイズやその進行に伴い続発する各種の疾患 (直腸がん、敗血症、心停止、サイトメガロウイルス感染など) であり^{注1)}、両群間に大きな差は認められなかった。

表 93 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験における死亡例数

	リファブチン	プラセボ
評価例数	566	580
治験中または投与中止後に死亡した症例数	200 (35%)	226 (39%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table TD37-4.2 (p.1-0862) より抜粋した。

2) 重篤な有害事象

重篤な有害事象は、リファブチン群で 566 例中 21 例 (4%) に 35 件、プラセボ群で 580 例中 30 例 (5%) に 37 件認められた (表 94)。主な重篤な有害事象は、いずれの群においても、肝機能検査値の異常 (AST 上昇: リファブチン群 3 件, プラセボ群 4 件; ALT 上昇: リファブチン群 4 件, プラセボ群 5 件; 肝機能検査値異常: リファブチン群 2 件, プラセボ群 2 件) および白血球減少症 (リファブチン群 7 件, プラセボ群 8 件) であった。

注1) MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table TD-37-4.2 (p.1-0862)

表 94 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験における
重篤な有害事象一覧表

投与群		リファブチン	プラセボ
評価対象例数		566	580
重篤な有害事象発現例数		21 (4%)	30 (5%)
重篤な有害事象発現件数		35	37
有害事象名 (COSTART 器官分類, 基本語)		発現件数	
全身	腹痛	0	1
	クリプトコッカス症	1	0
	死亡	0	1
	発熱	1	0
	感染症	0	1
	敗血症	1	0
	自殺企図	1	0
心臓血管	静脈血栓症	1	0
消化管	ALP 増加	1	5
	腸炎	0	1
	胃腸出血	1	0
	腸閉塞	1	0
	肝機能検査値異常	2	2
	すい炎	0	1
	AST 上昇	3	4
	ALT 上昇	4	5
血液・リンパ系	貧血	1	0
	溶血	0	1
	溶血性貧血	0	1
	低色素性貧血	1	0
	白血球減少症	7	8
	リンパ腫様反応	0	1
	汎血球減少症	1	0
	血小板減少症	0	1
	血栓性血小板減少性紫斑	1	0
代謝・栄養	ケトーシス	1	0
	体重減少	0	1
神経	錯乱	1	0
	末梢神経炎	1	0
呼吸器	呼吸困難	1	0
	肺炎	2	2
	気胸	1	0
泌尿生殖器	腎不全	0	1

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table AE37-1.4
(p.1-0768 – 10-0769) より抜粋した。

3) 有害事象

HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 発症抑制試験において認められた有害事象を要約した (表 95)。有害事象は、リファブチン群で 566 例中 368 例 (65%)、プラセボ群で 580 例中 299 例 (52%) に認められ、有害事象発現頻度は、プラセボ群と比較してリファブチン群で統計的に有意に高かった ($p < 0.0001$, Fisher's Exact 検定)。「尿異常」(尿変色：リファマイシン系薬剤でよく見られる副作用) 発現件数は、リファブチン群では 172 件であったのに対し、プラセボ群では 32 件であった。尿変色を除いた有害事象発現頻度は、リファブチン群で 566 例中 289 例 (51%)、プ

ラセボ群で 580 例中 285 例（49%）であり、両群間に有意な差はなかった。

器官別有害事象発現件数は、筋・骨格（ $p=0.0092$, Fisher's Exact 検定）および泌尿生殖器（ $p<0.0001$ ）では、プラセボ群に比べリファブチン群で有意に高かった。

比較的高頻度認められた有害事象は、白血球減少症と肝機能検査値異常であり、白血球減少症はリファブチン群で 69 件、プラセボ群で 58 件、肝機能検査値異常はリファブチン群で 11 件、プラセボ群で 16 件に見られた。

表 95 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験における有害事象
(器官別および事象別)

投与群		リファブチン	プラセボ
評価対象例数		566	580
有害事象発現例数 ¹⁾		368 (65%) 289 (51%)	299 (52%) ²⁾ 285 (49%)
有害事象発現件数		773	551
重篤な有害事象発現例数		21 (4%)	30 (5%)
重篤な有害事象発現件数		35	37
有害事象による投与中止例数		29 (5%)	54 (9%)
全身		66 (12%)	75 (13%)
	腹痛	22	19
	頭痛	16	27
	疼痛	8	9
心臓血管		7 (1%)	5 (1%)
消化管		135 (24%)	110 (19%)
	ALP 増加	4	16
	食欲不振	14	9
	下痢	18	16
	消化不良	16	8
	おくび ³⁾	15	3
	鼓腸	13	6
	肝機能検査値異常	11	16
	悪心	36	28
	悪心、嘔吐	16	10
	AST 増加	7	13
	ALT 増加	11	17
内分泌		1 (<1%)	0
血液・リンパ系		87 (15%)	85 (15%)
	貧血	13	15
	白血球減少症	69	58
代謝・栄養		14 (2%)	16 (3%)
筋・骨格		17 (3%)	5 (1%) ³⁾
	筋痛	13	3
神経		37 (7%)	34 (6%)
呼吸器		12 (2%)	11 (2%)
皮膚・皮膚付属器		71 (13%)	55 (9%)
	斑状丘疹状皮疹	14	16
	発疹	44	28
特殊感覚器		24 (4%)	16 (3%)
	味覚倒錯	15	3
泌尿生殖器 ¹⁾		177 (31%)	41 (7%) ⁴⁾
	尿異常	8 (1%)	10 (2%)
その他		172	32
		4	4

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table AE37-1.1 (p.1-0753), Table AE37-1.1a (p.1-0754), Table AE37-1.4 (p.1-0768 – 1-0769), 3 件以上の有害事象: Table AE37-1.2 (p.1-0755 – 1-0762) より抜粋した。

1) 上段はすべての有害事象を含む場合, 下段は尿変色の有害事象を除いた場合

2) Fisher's Exact 検定 (p<0.0001)

3) Fisher's Exact 検定 (p=0.0092)

4) Fisher's Exact 検定 (p<0.0001)

リファブチン群またはプラセボ群で 3 件以上の発現件数を示した有害事象を抽出した。

4) 臨床検査値異常変動

HIV 感染患者における MAC 症発症抑制試験において、グレード 3 またはグレード 4^{注1)}を示した臨床検査値異常（血液学的検査値および肝機能検査値）の概要を表 96 に示した。

表 96 HIV 感染患者における MAC 症発症抑制試験における臨床検査値異常

臨床検査値の異常変動 ¹⁾		リファブチン	プラセボ	p 値		95% CI
				Log-rank 検定	Wilcoxon 検定	
臨床検査値異常評価例数		566	580			
血液学的 検査値	Hb 量減少 ²⁾	25 (4%)	30 (5%)	0.416	0.117	0.733, 2.121
	白血球数減少 ³⁾	80 (14%)	78 (13%)	0.822	0.849	0.706, 1.318
	好中球数減少 ⁴⁾	131 (23%)	106 (18%)	0.032	0.022	0.585, 0.977
	血小板数減少 ⁵⁾	25 (4%)	20 (3%)	0.446	0.711	0.442, 1.433
肝機能 検査値	ALP 上昇 ⁶⁾	19 (3%)	38 (7%)	0.007	0.035	1.203, 3.624
	AST 上昇 ⁷⁾	40 (7%)	61 (11%)	0.031	0.104	1.038, 2.307
	ALT 上昇 ⁷⁾	48 (8%)	54 (9%)	0.533	0.385	0.767, 1.670
	総ビリルビン上昇 ⁸⁾	4 (1%)	3 (1%)	0.700	0.557	0.167, 3.333

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Hb 量; Tables: HT37-4.4 (p.1-0861), 白血球数; HT37-1.4 (p.1-0828), 好中球数; HT37-2.4 (p.1-0839), 血小板数; HT37-3.4 (p.1-0850), ALP; Tables: LT37-3.4 (p.1-0806), AST; LT37-1.4 (p.1-0784), ALT; LT37-2.4 (p.1-0795), 総ビリルビン; LT37-4.4 (p.1-0817), より抜粋した。

1) グレード 3 または 4 の変化（以下 2）～8）の基準による）

2) ヘモグロビン値<8.0 mg/dL, 3) 白血球数<1,500 /μL, 4) 好中球数<750 /μL, 5) 血小板数<50,000 /μL

6) ALP>450 U/L, 7) AST・ALT>150 U/L, 8) 総ビリルビン値>3.0 mg/dL,

(a) 血液学的検査

好中球数減少は、リファブチン群 566 例中 131 例（23%）、プラセボ群 580 例中 106 例（18%）に認められ、プラセボ群に比べ、リファブチン群の発現頻度は高かった（表 96）。白血球数減少 [リファブチン群 566 例中 80 例（14%）、プラセボ群 580 例中 78 例（13%）]、血小板数減少 [リファブチン群 566 例中 25 例（4%）プラセボ群 580 例中 20 例（3%）]、Hb 量減少 [リファブチン群 566 例中 25 例（4%）、プラセボ群 580 例中 30 例（5%）] に、両群間の差は認められなかった。

(b) 肝機能検査値

ALP 上昇は、リファブチン群 566 例中 19 例（3%）、プラセボ群 580 例中 38 例（7%）に、AST 上昇は、リファブチン群 566 例中 40 例（7%）、プラセボ群 580 例中 61 例（11%）に認められ、これらの発現頻度は、プラセボ群に比べ、リファブチン群の方が低かった（表 96）。また、ALT 上昇 [リファブチン群 566 例中 48 例（8%）、プラセボ群 580 例中 54 例（9%）]、総ビリルビン上昇 [リファブチン群 566 例中 4 例（1%）、プラセボ群 580 例中 3 例（1%）] では、両群間に差は認められなかった。

注1) グレード 3 または 4: ALP>450 U/L, AST または ALT>150 U/L, 総ビリルビン値>3.0 mg/dL, ヘモグロビン値<8.0/dL, WBC<1,500 /μL, 好中球数<750 /μL, 血小板数<50,000 /μL (MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, Table LC37-1.1 (p.1-0773))

(4) HIV 感染患者に対する播種性 MAC 症発症抑制試験における安全性成績のまとめ

HIV 感染患者に対する MAC 症発症抑制試験において、リファブチンの安全性をプラセボと比較した。

有害事象発現頻度は、リファブチン群で 566 例中 368 例 (65%)、プラセボ群で 580 例中 299 例 (52%) であった。リファブチンは RFP と同様、リファンピシン系薬剤 (有色化合物) であり、投与後、尿や皮膚などが変色する可能性がある。報告された有害事象を尿変色を除外して集計した場合の有害事象発現頻度は、リファブチン群で 566 例中 289 例 (51%)、プラセボ群で 580 例中 285 例 (49%) であり、両群間差に差はなかった ($p=0.5164$, Fisher's Exact 検定)。主に認められた有害事象は、白血球減少症と肝機能検査値異常であり、白血球減少症はリファブチン群で 69 件、プラセボ群で 58 件、肝機能検査値異常はリファブチン群で 11 件、プラセボ群で 16 件に見られた。

臨床検査値異常発現頻度は、好中球数減少はリファブチン群のほうが有意に高かった ($p=0.022$, Wilcoxon 検定)。それ以外では、AST 上昇と ALP 上昇で、プラセボ群と比較してリファブチン群で低かったが、有意な差ではなかった。

2.5.5.3.2.2 NTM 症治療試験

リファブチンの NTM 症治療試験における安全性は、HIV 感染患者および HIV 非感染者に分けて評価した。

(1) 試験の概略

リファブチンの NTM 症治療試験における安全性は、HIV 感染患者における 5 試験と、HIV 非感染者における 2 試験の安全性データに基づいて評価した（表 97）。

表 97 HIV 感染患者および HIV 非感染者における NTM 症治療試験一覧表

試験番号	実施国	デザイン	対象患者	用量 (mg)	投与期間 (月)	被験者数		年齢範囲 (歳)	性別	
						組み入れ例	投与例		男性	女性
HIV 感染患者										
FR86603	フランス	多施設共同 非盲検	NTM	300～600	6+	97	51	25～58	51	0
CS87041	欧州	多施設共同 非盲検	NTM	300～600	6+	39	30	23～55	25	5
AU87610	豪州	非盲検	NTM	300～600	特定されず	70	70	22～56	67	3
CS87033	米国	多施設共同 非盲検	NTM	25 ¹⁾ ～ 1200	6～24	467 ³⁾	464	5～62	446	20
CS87042	米国	多施設共同 一部無作為化	NTM	25 ¹⁾ ～300	6～24	608	548	1～62	553	55
HIV 非感染患者										
FR86602 注1)	フランス	多施設共同 非盲検	NTM	300～600	12	50	50	25～82	34	16
CS87043	米国	多施設共同 一部無作為化	NTM	40～450	6～24	513	460	0～91	305 ²⁾	208 ²⁾

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 1.0.A (p.1-0896) および Table 1.0.B (p.1-0897) より抜粋した。

- 1) 小児が組み入れられたため
- 2) 組み入れ例数を対象とした内訳
- 3) 性別不明 1 例を含む

なお、本試験に組み入れられた症例の人口統計学的特性、ベースライン特性および治験薬投与状況は、2.5.4.3.2.1 HIV 感染患者における NTM 症治療試験 (2)対象例数とその人口統計学的特性、(3)治験薬投与状況、2.5.4.3.2.2 HIV 非感染者における NTM 症治療試験 (2)対象例数とその人口統計学的特性、(3)治験薬投与状況にまとめた。

また、NTM 症治療試験（HIV 感染患者、HIV 非感染者）における臨床検査値異常は、原資料（MAA 資料）に集計されていないため、本項では記載しなかった。

(2) 投与中止例

HIV 感染患者を対象とした NTM 治療試験における中止例数は、リファブチン投与例 1,163 例中、

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。

投与 5～12 週目では 356 例 (31%)、投与 13～24 週目では 625 例 (54%) であった (表 98)。また、投与量別中止例数は、低用量群では、784 例中、投与 5～12 週目で 239 例 (30%)、投与 13～24 週目で 425 例 (54%)、中用量群では、221 例中、投与 5～12 週目で 60 例 (27%)、投与 13～24 週目で 114 例 (52%)、高用量群では、101 例中、投与 5～12 週目で 30 例 (30%)、投与 13～24 週目で 47 例 (47%) であり、用量の増加に伴う中止率の増加は認められなかった。

リファブチン投与例 1,163 例のうち、有害事象による投与中止例数は 133 例 (11%) であった^{注1)}。中止に至った有害事象の主なものは、消化管に分類される有害事象が 59 例、83 件 (嘔気 22 件、嘔吐 14 件、肝機能検査値異常 13 件など)、血液・リンパ系有害事象が 46 例、53 件 (白血球減少症 29 件、血小板減少症 15 件など) などであった^{注2)}。

表 98 HIV 感染患者における NTM 症治療試験における投与
5～12 週目および 13～24 週目の用量別中止症例数

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
ベースライン時症例数		784	221	101	57	1,163
中止例数 (累積値)	投与 5～12 週	239 (30%)	60 (27%)	30 (30%)	27 (47%)	356 (31%)
	投与 13～24 週	425 (54%)	114 (52%)	47 (47%)	39 (68%)	625 (54%)

MAA 資料, Integrated safety summary for studies on non-tuberculous mycobacterial diseases, Table A (p.1-0509) より抜粋した。

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

HIV 非感染者における NTM 治療試験における中止例数は、リファブチン投与例 510 例中、投与 5～12 週目では 76 例 (15%)、投与 13～24 週目では 128 例 (25%) であった (表 99)。また、投与量別中止例数は、低用量群では 231 例中、投与 5～12 週目で 41 例 (18%)、投与 13～24 週目で 63 例 (27%)、中用量群では 204 例中、投与 5～12 週目で 24 例 (12%)、投与 13～24 週目で 46 例 (23%)、高用量群では 74 例中、投与 5～12 週目で 11 例 (15%)、投与 13～24 週目で 19 例 (26%) であり、用量の増加に伴う中止率の増加は認められなかった。

リファブチン投与例 510 例のうち、有害事象による投与中止例数は 51 例 (10%) であった^{注3)}。中止に至った有害事象の主なものは、消化管に分類される有害事象が 26 例、27 件 (嘔気 10 件、AST 増加 4 件など)、血液・リンパ系有害事象が 14 例、14 件 (白血球減少症 4 件、血小板減少症 4 件など) などであった^{注4)}。

HIV 感染患者における NTM 症治療試験に比べると、HIV 非感染者における NTM 症治療試験の方が、中止頻度は低かったが、中止に至った有害事象は同様であった。

注1) 死亡による投与中止を除く。HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における投与中止理由のうち、有害事象以外は、原資料に記載がない。

注2) MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.7A (p.1-1143 – 1-1169)

注3) 死亡による投与中止を除く。HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験における投与中止理由のうち、有害事象以外は、原資料に記載がない。

注4) MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.7B (p.1-1170 – 1-1183)

表 99 HIV 非感染者における NTM 症治療試験における投与
5～12 週および 13～24 週の用量別中止例数

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
ベースライン時症例数		231	204	74	1	510
中止例数 (累積値)	投与 5～12 週	41 (18%)	24 (12%)	11 (15%)	0	76 (15%)
	投与 13～24 週	63 (27%)	46 (23%)	19 (26%)	0	128 (25%)

MAA 資料, Integrated safety summary for studies on non-tuberculous mycobacterial diseases, Table C (p.1-0510) より抜粋した。

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

(3) 安全性成績

1) 死亡

NTM 症治療試験における用量別死亡例を表 100 に示した。

HIV 感染患者を対象とした試験では、試験期間中、1,163 例中 893 例 (77%)^{注1)} の死亡が報告された。リファブチンの投与量別死亡率は、高用量群では 101 例中 68 例 (67%) であったのに対し、低用量群では 784 例中 606 例 (77%)、中用量群では 221 例中 172 例 (78%) と、高用量群で低く、用量依存性は認められなかった。これら死亡例のうち、脳疾患を死因とする 1 例 (36 歳、投与量不明) は、因果関係を否定できないと判断された^{注2)}。なお、本症例は、他の有害事象として、疲労が 1 件報告されている。

HIV 非感染者を対象とした試験では、試験期間中、510 例中 151 例 (30%)^{注3)} の死亡が報告された (表 100)。リファブチンの投与量別死亡率は、高用量群では 74 例中 17 例 (23%)、中用量群では 204 例中 51 例 (25%)、低用量群では 231 例中 83 例 (36%) であり、用量依存性は認められなかった。

なお、HIV 感染患者を対象とした試験の死亡率は高く、HIV 非感染者を対象とした試験との間に差が認められた。HIV 感染患者は、HIV 非感染者とは異なり、免疫不全状態にあり、より重篤な状態にあったためと考えられた。

注1) AU87610 および CS87033 では、死因は報告されたが、FR86603 および CS87041 では抗酸菌症に関連する場合にのみ報告され、CS87042 では死因は報告されなかった (MAA 資料, Written Summary, Integrated safety summary for studies on non-tuberculous mycobacterial diseases, 3.2.9 Deaths (p.1-0518))。したがって、本資料では HIV 感染患者における NTM 症治療試験における死因はまとめられていない。

注2) HIV 感染患者を対象とした試験で報告された死亡のうち、ほとんどが因果関係について評価されていない。MAA 資料, Written summary, Integrated safety summary for studies on non-tuberculous mycobacterial diseases, 3.2.9 Death (p.1-0518)

注3) FR86602 では抗酸菌症に関連する場合にのみ報告され、CS87043 では死因は報告されなかった (MAA 資料, Written Summary, Integrated safety summary for studies on non-tuberculous mycobacterial diseases, 3.2.9 Deaths (p.1-0518))。本資料では HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験における死因はまとめられていない。

表 100 NTM 症治療試験における死亡例

	リファブチン投与量				
	低用量群	中用量群	高用量群	不明	合計
HIV 感染患者					
評価例数	784	221	101	57	1,163
死亡数	606 (77%)	172 (78%)	68 (67%)	47 (82%)	893 (77%)
HIV 非感染者					
評価例数	231	204	74	1	510
死亡数	83 (36%)	51 (25%)	17 (23%)	0	151 (30%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0.A (HIV 感染患者, p.1-0927) および Table 4.0.B (HIV 非感染者, p.1-0937) より抜粋した。

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

2) 有害事象

HIV 感染患者を対象とした試験では、リファブチン投与例 1,163 例中 342 例 (29%)、613 件の有害事象が報告された (表 101)。投与量別有害事象発現率は、低用量群では 784 例中 213 例 (27%)、359 件、中用量群では 221 例中 63 例 (29%)、114 件、高用量群では 101 例中 44 例 (44%)、99 件であり、リファブチンの用量が高くなるに従い、発現頻度は高くなった。

主な器官別有害事象は、消化管、血液・リンパ系の有害事象であり、消化管に分類される有害事象は 147 例 (13%)、血液・リンパ系有害事象は 107 例 (9%) に認められた。これらのリファブチンの投与量別発現頻度は、消化管に分類される有害事象では、低用量群で 784 例中 89 例 (11%)、中用量群では 221 例中 27 例 (12%)、高用量群では 101 例中 21 例 (21%)、血液・リンパ系有害事象は、低用量群では 784 例中 64 例 (8%)、中用量群では 221 例中 18 例 (8%)、高用量群では 101 例中 19 例 (19%) であり、いずれにおいても、リファブチンの用量が高くなるにつれて、発現頻度は高くなった。

表 101 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における有害事象（器官別）

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		784	221	101	57	1,163
有害事象発現例数		213 (27%)	63 (29%)	44 (44%)	22 (39%)	342 (29%)
有害事象発現件数		359	114	99	41	613
器官別有害事象発現例数	消化管	89 (11%)	27 (12%)	21 (21%)	10 (18%)	147 (13%)
	血液・リンパ系	64 (8%)	18 (8%)	19 (19%)	6 (11%)	107 (9%)
	全身	29 (4%)	10 (5%)	10 (10%)	6 (11%)	55 (5%)
	皮膚・皮膚付属器	29 (4%)	13 (6%)	7 (7%)	2 (4%)	51 (4%)
	神経	21 (3%)	5 (2%)	5 (5%)	1 (2%)	32 (3%)
	代謝・栄養	21 (3%)	3 (1%)	1 (1%)	1 (2%)	26 (2%)
	呼吸器	14 (2%)	3 (1%)	0	1 (2%)	18 (2%)
	泌尿生殖器	7 (<1%)	3 (1%)	2 (2%)	3 (5%)	15 (1%)
	特殊感覚器	8 (1%)	2 (<1%)	1 (1%)	1 (2%)	12 (1%)
	筋・骨格	4 (<1%)	2 (<1%)	3 (3%)	0	9 (<1%)
	心臓血管	2 (<1%)	3 (1%)	0	2 (4%)	7 (<1%)
	内分泌系	0	0	0	1 (2%)	1 (<1%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0.1.A (p.1-0944 – 1-0954)より抜粋した。ただし、死亡例数は除く。

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

不明として報告された症例数を除く。

HIV 非感染者を対象とした試験では、510 例中 118 例 (23%)、148 件の有害事象が報告された (表 102)。投与量別有害事象発現率は、低用量群では 231 例中 37 例 (16%)、47 件、中用量群では 204 例中 45 例 (22%)、60 件、高用量群では 74 例中 35 例 (47%)、40 件であり、リファブチンの用量が高くなるにつれて、発現頻度は高くなった。

主な器官別有害事象は、消化管、血液・リンパ系の有害事象であり、消化管に分類される有害事象は 41 例 (8%)、血液・リンパ系の有害事象は 21 例 (4%) に認められた。これらの発現頻度をリファブチンの投与量別に比較した場合、消化管に分類される有害事象では、低用量群で 231 例中 17 例 (7%)、中用量群で 204 例中 15 例 (7%)、高用量群で 74 例中 9 例 (12%)、血液・リンパ系の有害事象は、低用量群で 231 例中 8 例 (3%)、中用量群で 204 例中 11 例 (5%)、高用量群で 74 例中 2 例 (3%) であり、明らかな用量依存性は認められなかった。

表 102 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験における有害事象（器官別）

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		231	204	74	1	510
有害事象発現例数		37 (16%)	45 (22%)	35 (47%)	1 (100%)	118 (23%)
有害事象発現件数		47	60	40	1	148
器官別有害事象発現例数	消化管	17 (7%)	15 (7%)	9 (12%)	0	41 (8%)
	血液・リンパ系	8 (3%)	11 (5%)	2 (3%)	0	21 (4%)
	全身	4 (2%)	3 (1%)	2 (3%)	0	9 (2%)
	皮膚・皮膚付属器	3 (1%)	8 (4%)	2 (3%)	0	13 (3%)
	神経	4 (2%)	4 (2%)	1 (1%)	0	9 (2%)
	代謝・栄養	5 (2%)	6 (3%)	1 (1%)	0	12 (2%)
	泌尿生殖器	1 (<1%)	0	2 (3%)	0	3 (1%)
	特殊感覚器	2 (1%)	0	0	1 (100%)	3 (1%)
	心臓血管	0	2 (1%)	0	0	2 (<1%)
	内分泌系	1 (<1%)	0	0	0	1 (<1%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0.1.B (p.1-0955 – 1-0961)より抜粋した。

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

3) 器官別有害事象

リファブチン投与時の有害事象として、高頻度に認められた消化管および血液・リンパ系の有害事象について、以下にまとめた。

(a) 消化管に分類される有害事象

HIV 感染患者を対象とした試験では、消化管に分類される有害事象は 1,163 例中 147 例 (13%), 214 件に認められた (表 103)。主な有害事象は、悪心 52 件、嘔吐 32 件、肝機能異常 28 件、下痢 23 件、腹痛 23 件などであった。

表 103 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における消化管に分類される有害事象
(事象別)

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		784	221	101	57	1,163
消化管に分類される有害事象 発現頻度		89 (11%)	27 (12%)	21 (21%)	10 (18%)	147 (13%)
消化管に分類される有害事象 発現件数		131	38	31	14	214
有害事象 発現件数	悪心	30	11	9	2	52
	嘔吐	19	8	3	2	32
	肝機能異常	18	1	9	0	28
	下痢	12	4	5	2	23
	腹痛	14	4	2	3	23
	AST 増加	13	0	0	1	14

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0A (p.1-0927~0928) より抜粋した。

リファブチン投与量 低用量群：<5.0 mg/kg, 中用量群：5.0~7.5 mg/kg, 高用量群：>7.5 mg/kg
主な有害事象（合計の発現件数が 10 件以上）を抽出した。

HIV 非感染者を対象とした試験では、消化管に分類される有害事象は 510 例中 41 例（8%）、44 件認められた。比較的高頻度認められた有害事象は、悪心 15 件、腹痛 7 件、AST 上昇 7 件、肝機能異常 6 件などであった（表 104）。

表 104 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験における消化管に分類される有害事象
(事象別)

		リファブチン投与量				合 計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		231	204	74	1	510
消化管に分類される 有害事象発現例数		17 (7%)	15 (7%)	9 (12%)	0	41 (8%)
消化管に分類される 有害事象発現件数		19	16	9	0	44
有害事象 発現件数	悪心	8	6	1	0	15
	腹痛	4	1	2	0	7
	AST 増加	2	4	1	0	7
	肝機能異常	2	3	1	0	6

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0 B (p.1-0937~0938) より抜粋した。

リファブチン投与量 低用量群：<5.0 mg/kg, 中用量群：5.0~7.5 mg/kg, 高用量群：>7.5 mg/kg
主な有害事象（合計の発現件数が 5 件以上）を抽出した。

(b) 血液・リンパ系有害事象

HIV 感染患者を対象とした試験では、血液・リンパ系有害事象は 1,163 例中 107 例（9%）、133 件認められた。主な事象は、白血球減少症が 60 件、血小板減少症が 32 件、貧血が 30 件に認められた（表 105）。

表 105 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における血液およびリンパ系有害事象
(事象別)

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		784	221	101	57	1,163
血液およびリンパ系有害事象発現例数		64 (8%)	18 (8%)	19 (19%)	6 (11%)	107 (9%)
血液およびリンパ系有害事象発現件数		72	22	32	7	133
有害事象発現件数	白血球減少症	36	10	12	2	60
	血小板減少症	16	4	9	3	32
	貧血	14	5	10	1	30

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0.A (p.1-0929) より抜粋した。

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

主な有害事象 (合計の発現件数が 30 件以上) を抽出した。

HIV 非感染者における NTM 症を対象とした臨床試験で、血液・リンパ系有害事象は、510 例中 21 例 (4%), 21 件に認められた (表 106)。

HIV 感染患者を対象とした臨床試験における成績と同様、主な有害事象は白血球減少症 9 件、血小板減少症 4 件、貧血 3 件であった。

表 106 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験における血液・リンパ系有害事象
(事象別)

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
評価例数		231	204	74	1	510
血液およびリンパ系有害事象発現例数		8 (3%)	11 (5%)	2 (3%)	0	21 (4%)
血液およびリンパ系有害事象発現件数		8	11	2	0	21
有害事象発現件数	白血球減少症	4	4	1	0	9
	血小板減少症	2	2	0	0	4
	貧血	1	2	0	0	3
	好酸球増多症	1	0	0	0	1

MAA 資料, Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0 B (p.1-0939) より抜粋した。

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

不明として報告された件数を除く。

(4) NTM 症治療試験における安全性のまとめ

HIV 感染患者または HIV 非感染者における NTM 症治療効果を検討した試験で得られた安全性を評価した。

HIV 感染患者を対象とした試験では、死亡が最も発現頻度の高かった有害事象であり、死亡例は 1,163 例中 893 例 (77%) であった。それに続く有害事象は、消化管に分類される有害事象が 1,163 例中 147 例 (13%), 血液・リンパ系有害事象が 1,163 例中 107 例 (9%) であった。消化管に分類される有害事象では、悪心が 52 件、血液・リンパ系有害事象では、白血球減少症が 60 件

と、比較的多くみられた。

HIV 非感染者を対象とした試験でも、有害事象の種類および頻度は HIV 感染患者と同様の傾向が認められたが、死亡例は 510 例中 151 例（30%）であり、HIV 感染患者を対象とした試験に比べ低かった。死亡以外の有害事象として比較的高頻度に認められた有害事象は、消化管に分類される有害事象が 510 例中 41 例（8%）、血液・リンパ系有害事象が 510 例中 21 例（4%）であった。消化管に分類される有害事象では悪心が、血液・リンパ系有害事象では白血球減少症が多く認められた。

HIV 感染患者における死亡率および有害事象発現頻度は、HIV 非感染者の場合に比べ、高かったが、これは HIV 感染患者の多くが、免疫不全状態にあることを反映したと考えられた。

2.5.5.3.3 結核治療試験

リファブチンの結核治療試験における安全性は、初回治療例と多剤耐性例を分けて評価した。

(1) 試験の概略

結核治療効果を検討した臨床試験では、初回治療例を対象とした第 3 相比較試験 6 試験、1,200 例（リファブチン群：746 例^{注1)}、RFP 群：454 例、表 107）と、多剤耐性結核を対象とした第 3 相非比較試験 6 試験、374 例（表 108）、計 1,574 例（リファブチン群：1,120 例、RFP 群：454 例）に治験薬が投与された。このうち、治験薬投与後に安全性が評価された症例として、初回治療例を対象とした治療試験では、リファブチン群 743 ^{注2)} 例、RFP 群 452 例、多剤耐性結核治療試験では、リファブチン投与例 342 例が、安全性評価対象例^{注3)} となった。

注1) 性別不明 4 例を含む

注2) 非結核症例 108 例を含む。

注3) 結核における安全性評価例：リファブチン投与例 977 例、RFP 投与例 452 例（非結核症例 108 例を除く）

表 107 結核初回治療例を対象とした治療試験

試験番号	実施国	試験デザイン	投与量 (mg)	投与期間 (月)	投与例数 合計	投与群別 投与例数	性別	年齢範囲 (歳)
AR86601	アルゼンチン	多施設共同 非盲検 平行群 無作為化	RBT: 150～300	6	157	103	M: 55 F: 48	15～67
			RFP: 450～600 ¹⁾			54	M: 33 F: 21	15～63
BR86601	ブラジル	多施設共同 非盲検 平行群 無作為化	RBT: 150～300	6	162	108	M: 69 F: 39	16～67
			RFP: 450～600 ¹⁾			54	M: 34 F: 20	15～67
TH86601	タイ	多施設共同 非盲検 平行群 無作為化	RBT: 150～300	6	201	134	M: 105 F: 29	15～60
			RFP: 450～600 ¹⁾			67	M: 44 F: 23	18～66
ES86602	スペイン	多施設共同 非盲検 平行群 無作為化	RBT: 300	9	117	59	M: 42 F: 17	18～76
			RFP: 600			58	M: 39 F: 19	14～79
IT86601	イタリア	多施設共同 非盲検 平行群 一部無作為化	RBT ²⁾ : 300～ 600 ³⁾	6 (24 ヶ月 まで)	523 ^{6,8)}	321 ^{7,8)}	M: 228 F: 89	15～82
			RFP: 600			202	M: 142 F: 60	13～79
IT86604	イタリア	単施設 非盲検 平行群 無作為化	RBT: 300～ 450 ⁴⁾	6	40	21	M: 11 F: 10	20～56
			RFP: 600～ 900 ⁵⁾			19	M: 8 F: 11	17～55
合計			RBT: 150～600	6～24	1,200 ⁸⁾	746 ⁸⁾	M: 510 F: 232	15～82
			RFP: 450～900			454	M: 300 F: 154	13～79

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 1.0.A (p. 1-1310) より抜粋した。

- 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 300 mg，体重 50 kg 以上の場合 450 mg
- 5) 体重 50 kg 未満の場合 600 mg，体重 50 kg 以上の場合 900 mg
- 6) 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。
- 7) リファブチン群 321 例には結核 212 例と非結核 109 例を含む。
- 8) 性別不明 4 例を含む。

RBT：リファブチン，RFP：リファンピシン，M：男性，F：女性

表 108 多剤耐性結核を対象とした治療試験

試験番号	実施国	試験デザイン	投与量 (mg)	投与期間 (月)	投与 例数	性別	年齢範囲 (歳)
CS87044	米国	一部無作為化	150～450	6～24	104	M: 72 F: 32	19～85
AR86606	アルゼンチン	単施設 非盲検	300～450 ¹⁾	12	68	M: 47 F: 21	22～69
ES86601	スペイン	単施設 非盲検	300～450 ¹⁾	12	37	M: 32 F: 5	24～73
DZ87601	アルジェリア	多施設共同 非盲検	300～450 ¹⁾	12	69	M: 44 F: 25	18～79
FR86601	フランス	多施設共同 非盲検	300～600 ^{2,3)}	12	39	M: 28 F: 11	22～99
ZA86603	南アフリカ	多施設共同 非盲検	300～450 ¹⁾	6 (12 ヶ月を超えない)	57	M: 31 ⁴⁾ F: 30 ⁴⁾	18～64
合計			300～600	12	374	M: 254 F: 124	18～99

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 1.0.B (p. 1-1311) より抜粋した。

1) 300 mg (体重<50 kg), 450 mg (体重≥50 kg)

2) 9 例が 600 mg 投与を受けた。患者の体重を考慮し, 8 例は 450 mg, 1 例は 300 mg 投与と見なした。

3) 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)

4) 組み入れ数 61 例の性別の内訳

M: 男性, F: 女性

なお, 本試験に組み入れられた症例の人口統計学的特性, ベースライン特性および治験薬投与状況は, 2.5.4.3.3.1 初回治療例における治療試験 (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の特性, (3)治験薬投与状況, 2.5.4.3.3.2 多剤耐性結核における治療試験 (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の特性, (3)治験薬投与状況にまとめた。

(2) 投与中止例

結核初回治療例を対象とした治療試験においてリファブチン投与例 743 例中, 投与 5～12 週目では 23 例 (3%), 投与 13～24 週目では 64 例 (9%) が投与を中止した (表 109)。また, 投与量別中止例数は, 150 mg 群 (177 例) では, 投与 5～12 週目で 1 例 (1%), 投与 13～24 週目で 7 例 (4%), 300 mg 群 (442 例) では, 投与 5～12 週目で 11 例 (2%), 投与 13～24 週目で 31 例 (7%), 450 mg 群 (119 例) では, 投与 5～12 週目で 11 例 (9%), 投与 13～24 週目で 26 例 (22%) であった。一方, RFP 群 (452 例) では, 投与 5～12 週目で 4 例 (1%), 投与 13～24 週目で 25 例 (6%) であった。

リファブチン投与例 743 例のうち, 有害事象により 30 例 (4%) が投与を中止した^{注1)}。投与中止に至った有害事象のうち, 主なものは, 消化管に分類される有害事象が 21 件 (肝機能検査値異常 6 件, 嘔吐 4 件など), 血液・リンパ系有害事象が 16 件 (白血球減少症 13 件, 血小板減少症 3 件など) であった^{注2)}。RFP 投与例 452 例のうち, 有害事象による投与中止例数は 4 例 (<1%) であり, いずれも消化管に分類される有害事象であった。

注1) 死亡による投与中止を除く。結核初回治療試験における投与中止理由のうち, 有害事象以外は, 原資料に記載がない。

注2) MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 4.8A (p.1-1470 – 1-1479)

これらのことから、投与 13～24 週目の投与中止率は、リファブチンの用量に依存して高くなり、リファブチン群および RFP 群のいずれにおいても、治療期間に比例して投与中止例数が増加する傾向が認められた。

表 109 結核初回治療例を対象とした試験における投与 5～12 週目
および投与 13～24 週目の投与量別中止例数

		リファブチン投与量 (mg)					RFP ²⁾
		150	300	450	600	合計	
ベースライン時症例数		177	442	119	4	743 ¹⁾	452
中止例数 (累積値)	投与 5～12 週	1 (1%)	11 (2%)	11 (9%)	0	23 (3%)	4 (1%)
	投与 13～24 週	7 (4%)	31 (7%)	26 (22%)	0	64 (9%)	25 (6%)

MAA 資料, Integrated safety summary for studies of tuberculosis, Table A.2 (p.1-0525) より抜粋した。

1) リファブチン群の患者 1 例については 1 日投与量が不明であった。

2) RFP: 450～900 mg

多剤耐性結核を対象とした治療試験においてリファブチン投与例 342 例中、投与 5～12 週目では 16 例 (5%)、投与 13～24 週目では 51 例 (15%) が投与を中止した (表 110)。投与量別中止例数は、低用量群 (64 例) では、投与 5～12 週目で 4 例 (6%)、投与 13～24 週目で 10 例 (16%)、中用量群 (162 例) では、投与 5～12 週目で 6 例 (4%)、投与 13～24 週目で 19 例 (12%)、高用量群 (106 例) では、投与 5～12 週目で 5 例 (5%)、投与 13～24 週目で 17 例 (16%) であり、投与 13～24 週目の投与中止率は、リファブチンの用量に依存して高くなった。

リファブチン投与例 342 例のうち、有害事象により 16 例 (5%) が投与を中止した^{注1)}。投与中止に至った有害事象のうち、主なものは、消化管に分類される有害事象が 11 件 (黄疸 3 件, AST 増加 2 件, 肝機能検査値異常 2 件など)、血液・リンパ系有害事象が 9 件 (白血球減少症 7 件など) であった^{注2)}。

表 110 多剤耐性結核を対象とした治療試験における投与 5～12 週目
および投与 13～24 週目の投与量別中止例数

		リファブチン投与量				合計
		低用量群	中用量群	高用量群	不明	
ベースライン時症例数		64	162	106	10	342
中止例数 (累積値)	投与 5～12 週	4 (6%)	6 (4%)	5 (5%)	1 (10%)	16 (5%)
	投与 13～24 週	10 (16%)	19 (12%)	17 (16%)	5 (50%)	51 (15%)

MAA 資料, Integrated safety summary for studies of tuberculosis, Table C (p.1-0526) より抜粋した。

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

(3) 安全性成績

1) 死 亡

結核初回治療例を対象とした臨床試験では、死亡が 9 例報告された (表 111)。内訳は、リファ

注1) 死亡による投与中止を除く。多剤耐性結核治療試験における投与中止理由のうち、有害事象以外は、原資料に記載がない。

注2) MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 4.87B (p.1-1480 – 1-1484)

ブチン投与例 743 例中 8 例 (1%), RFP 投与例 452 例中 1 例 (<1%) であった。リファブチン群における内訳は, 150 mg 群で 1 例, 300 mg 群で 6 例, 450 mg 群で 1 例であった。4 例は死因が報告され, 内訳は 3 例が肺結核 (150 mg 群 1 例, 300 mg 群 2 例), 1 例 (300 mg 群) が脳出血のための死亡であった。

RFP 群では 1 例が死亡した。死因は記録されていないが, この患者は重度の紫斑, 嘔吐, 悪心および紅斑性皮疹を認めた。

表 111 結核初回治療試験における死亡例

		症例数	例数	死因
リファブチン	150 mg	177	1	肺結核+悪液質+粟粒結核
	300 mg	442	3	不明
			1	脳出血
			1	呼吸不全+悪液質+肺結核
			1	重症肺結核+悪液質
	450 mg	119	1	不明
	600 mg	4	0	
	合計	743	8 (1%)	
RFP		452	1	不明

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 4.10.A (p.1-1490) より抜粋した。

RFP: リファンピシン

多剤耐性結核を対象とした治療試験では, リファブチン投与例 342 例中, 42 例 (12%) が死亡した (表 112)。投与量別死亡例数は, 低用量群で 14 例 (22%), 中用量群で 16 例 (10%), 高用量群で 11 例 (10%) であり, 1 例は用量不明であった。死因はほとんどが不明であったが, 高用量群 1 例で死因 (大量咯血) が報告された。

表 112 多剤耐性結核治療試験における死亡例

		症例数	例数	死因
リファブチン投与量	低用量群	64	14 (22%)	不明
	中用量群	162	16 (10%)	不明
	高用量群	106	10 (9%)	不明
			1 (<1%)	大量咯血
	不明	10	1 (10%)	不明
合計		342	42 (12%)	

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous studies, Table 4.10.B (p.1-1491) より抜粋した。

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

2) 有害事象

結核初回治療例を対象とした治療試験で認められた有害事象の要約を表 113 に示した。有害事象は, リファブチン群で 743 例中 136 例 (18%) に 243 件認められた。投与量別の有害事象発現例数は, 150 mg 群で 177 例中 14 例 (8%), 300 mg 群で 442 例中 88 例 (20%), 450 mg 群で 119 例中 33 例 (28%) であり, 有害事象発現頻度は投与量の増加に伴い, 高くなった。RFP 投与時の有害事象発現頻度は 11% (452 例中 51 例, 75 件) であり, リファブチン 150 mg 群におけるそれ

と同程度であった。

リファブチン投与時に比較的高頻度に認められた器官別有害事象は、消化管に分類される有害事象（49 例、7%）、全身に分類される有害事象（45 例、6%）、血液・リンパ系有害事象（30 例、4%）であった。これらをリファブチンの投与量別に見た場合、リファブチンの投与量別の有害事象発現頻度は、消化管に分類される有害事象では、150 mg 群では 177 例中 5 例（3%）、300 mg 群で 442 例中 28 例（6%）、450 mg 群で 119 例中 16 例（13%）、全身に分類される有害事象では、150 mg 群では 177 例中 2 例（1%）、300 mg 群で 442 例中 30 例（7%）、450 mg 群で 119 例中 13 例（11%）、血液・リンパ系有害事象では、150 mg 群では 177 例中 5 例（3%）、300 mg 群で 442 例中 22 例（5%）、450 mg 群で 119 例中 3 例（3%）であり、消化管および全身に分類される有害事象で、リファブチンの投与量に依存して有害事象発現頻度が高くなる傾向を示した。一方、RFP 群でも、消化管に分類される有害事象の発現頻度は高く、RFP 投与例 452 例中 26 例（6%）に認められた。

表 113 結核初回治療試験における有害事象¹⁾（器官別）

		リファブチン投与量 (mg)					RFP 600 mg
		150	300	450	600	合 計	
評価対象例数		177	442	119	4	743 ²⁾	452
有害事象発現例数		14 (8%)	88 (20%)	33 (28%)	1 (25%)	136 (18%)	51 (11%)
有害事象発現件数		23	162	57	1	243	75
器官別有害事象 ³⁾ 発現例数	消化管	5 (3%)	28 (6%)	16 (13%)	0	49 (7%)	26 (6%)
	全身	2 (1%)	30 (7%)	13 (11%)	0	45 ⁴⁾ (6%)	3 (1%)
	血液・リンパ系	5 (3%)	22 (5%)	3 (3%)	0	30 (4%)	5 (1%)
	筋・骨格	1 (1%)	23 (5%)	3 (3%)	0	27 (4%)	6 (1%)
	皮膚・皮膚付属器	3 (2%)	15 (3%)	4 (3%)	0	22 (3%)	10 (2%)
	神経	1 (1%)	2 (<1%)	3 (3%)	0	6 (1%)	3 (1%)
	代謝・栄養	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	3 (1%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0A (p.1-1349 – 1-1353)より抜粋した。

- 1) 合計の発現頻度が1%以上の器官別有害事象を抽出した。
- 2) 投与量が不明の患者1例は、有害事象を発現しなかった。
- 3) 不明として報告された症例数を除く。
- 4) うち8件は死亡例

多剤耐性結核を対象とした治療試験における有害事象の要約を表 114 に示した。有害事象は、リファブチン投与例 342 例中 142 例（42%）に 223 件認められた。投与量別有害事象発現例数は、低用量群では 64 例中 24 例（38%）、中用量群では 162 例中 65 例（40%）、高用量群では 106 例中 50 例（47%）であり、投与量の増加に伴い、高くなる傾向を示した。

リファブチン投与時に比較的高頻度認められた器官別有害事象は、消化管に分類される有害事象（42 例、12%）、全身に分類される有害事象（51 例、15%）、血液・リンパ系有害事象（26 例、8%）であった。これらをリファブチンの投与量別に見た場合、消化管に分類される有害事象では、低用量群で 64 例中 5 例（8%）、中用量群で 162 例中 20 例（12%）、高用量群で 106 例中 15 例（14%）であり、全身に分類される有害事象では、低用量群で 64 例中 14 例（22%）、中用量群で 162 例中 18 例（11%）、高用量群で 106 例中 17 例（16%）、血液・リンパ系有害事象では、低用量群で 64 例中 3 例（5%）、中用量群で 162 例中 13 例（8%）、高用量群で 106 例中 10 例（9%）であ

り、いずれもリファブチンの投与量に依存して、有害事象発現頻度が高くなる傾向を示した。

表 114 多剤耐性結核治療試験における有害事象¹⁾ (器官別)

		リファブチン投与量				合 計
		低用量群	中用量群	高用量群	不 明	
評価対象例数		64	162	106	10	342
有害事象発現例数		24 (38%)	65 (40%)	50 (47%)	3 (30%)	142 (42%)
有害事象発現件数		31	98	82	12	223
器官別有害事象 ²⁾ 発現例数	消化管	5 (8%)	20 (12%)	15 (14%)	2 (20%)	42 (12%)
	全身	14 (22%)	18 (11%)	17 (16%)	2 (20%)	51 ³⁾ (15%)
	血液・リンパ系	3 (5%)	13 (8%)	10 (9%)	0	26 (8%)
	神経	0	3 (2%)	5 (5%)	2 (20%)	10 (3%)
	皮膚・皮膚付属器	3 (5%)	4 (2%)	1 (1%)	0	8 (2%)
	筋・骨格	0	1 (1%)	0	1 (10%)	2 (1%)
	代謝・栄養	2 (3%)	1 (1%)	0	0	3 (1%)
	呼吸器	1 (2%)	1 (1%)	0	0	2 (1%)

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0 B (p.1-1356 – 1-1360)より抜粋した。

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

1) 合計の発現頻度が1%以上の器官別有害事象を抽出した。

2) 不明として報告された症例数を除く。

3) このうち42例は死亡例

3) 器官別有害事象

リファブチン投与時の有害事象として、消化管、全身および血液・リンパ系に分類される有害事象が高頻度に認められた。全身に分類される有害事象の多くは死亡例^{注1)}であることから、これを除く、高頻度に認められた消化管に分類される有害事象および血液・リンパ系有害事象について、以下にまとめた。

(a) 消化管に分類される有害事象

結核初回治療例を対象とした治療試験で、リファブチン投与時に最も高頻度に認められた器官別有害事象は、消化管に分類される有害事象であり、743 例中 49 例 (7%)、73 件に認められた。主な有害事象は、悪心 (14 件)、肝機能異常 (14 件)、嘔吐 (12 件)、胃炎 (12 件) であった (表 115)。

RFP 投与時に高頻度に認められた有害事象も、リファブチン投与時と同様、消化管に分類される有害事象であり、有害事象発現頻度は 6% (452 例中 26 例、40 件) であり、リファブチン 300 mg 投与時と同程度であった。RFP 群でもリファブチン群と同様、悪心 (5 件) および嘔吐 (6 件) が多く認められた。

注1) 結核初回治療例を対象とした試験では 8 例 (表 111)、多剤耐性結核治療試験では 42 例 (表 112) が死亡した。

表 115 結核初回治療試験における消化管に分類される有害事象¹⁾ (事象別)

		リファブチン投与量 (mg)					RFP 600 mg
		150	300	450	600	合 計	
評価対象例数		177	442	119	4	743	452
有害事象発現例数		5 (3%)	28 (7%)	16 (13%)	0	49 (7%)	26 (6%)
有害事象発現件数		8	41	24	0	73	40
有害事象 発現件数	悪心	2	8	4	0	14	5
	嘔吐	1	8	3	0	12	6
	肝機能異常	2	6	6	0	14	4
	胃炎	0	5	7	0	12	4
	ALT 増加	1	4	1	0	6	4
	AST 増加	1	2	2	0	5	4

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0 (p.1-1349) より抜粋した。

1) 主な有害事象 (合計の発現件数が 5 件以上) を抽出した。

多剤耐性結核を対象とした臨床試験で最も多く認められた有害事象も消化管に分類されるものであり, 342 例中 42 例 (12%), 72 件に認められ, 主なものは, 嘔吐 (16 件), 悪心 (12 件), 食欲不振 (12 件), 胃炎 (9 件) であった (表 116)。

表 116 多剤耐性結核治療試験における消化管に分類される有害事象¹⁾ (事象別)

		リファブチン投与量				合 計
		低用量群	中用量群	高用量群	不 明	
評価対象例数		64	162	106	10	342
有害事象発現例数		5 (8%)	20 (12%)	15 (14%)	2 (20%)	42 (12%)
有害事象発現件数		6	32	28	6	72
有害事象 発現件数	嘔吐	0	9	6	1	16
	悪心	1	5	5	1	12
	食欲不振	1	5	4	2	12
	胃炎	1	3	3	2	9
	AST 増加	2	2	0	0	4
	黄疸	0	2	2	0	4

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0B (p.1-1356) より抜粋した。

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

1) 主な有害事象 (合計の発現件数が 4 件以上) を抽出した。

(b) 血液・リンパ系有害事象

結核初回治療例を対象とした治療試験で, 血液・リンパ系有害事象は 743 例中 30 例 (4%), 44 件に認められ, 主なものは, 白血球減少症 36 件, 血小板減少症 7 件であった (表 117)。

表 117 結核初回治療試験における血液・リンパ系の有害事象（事象別）

		リファブチン投与量 (mg)					RFP 600 mg
		150	300	450	600	合 計	
評価対象例数		177	442	119	4	743	452
有害事象発現例数		5 (3%)	22 (5%)	3 (3%)	0	30 (4%)	5 (1%)
有害事象発現件数		8	31	5	0	44	5
有害事象 発現件数	白血球減少症	7	25	4	0	36	3
	血小板減少症	1	5	1	0	7	1
	紫斑	0	1	0	0	1	0
	プロトロンビン時間増加	0	0	0	0	0	1

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0A (p.1-1350) より抜粋した。

多剤耐性結核においても、消化管に分類される有害事象に続いて、血液・リンパ系の有害事象が多く、342 例中 26 例（8%）に 30 件認められた。主な有害事象は白血球減少症（20 件）であった（表 118）。

表 118 多剤耐性結核治療試験における血液・リンパ系有害事象（事象別）

		リファブチン投与量				合 計
		低用量群	中用量群	高用量群	不 明	
評価例数		64	162	106	10	342
有害事象発現例数		3 (5%)	13 (8%)	10 (9%)	0	26 (8%)
有害事象発現件数		4	14	12	0	30
有害事象 発現件数 ¹⁾	白血球減少症	3	10	7	0	20
	血小板減少症	0	2	2	0	4
	貧血	1	2	0	0	3

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 4.0.B (p.1-1358) より抜粋した。

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

1) 不明として報告された症例数を除く。

4) 臨床検査値異常

前述の安全性成績（HIV 感染患者を対象とした播種性 MAC 症発症抑制試験および NTM 症治療試験）の結果、リファブチン投与時に高頻度に認められる有害事象として、白血球減少症と肝機能検査値異常が報告された。結核治療試験（初回治療例、多剤耐性例）では、臨床検査値異常変動の成績が集積されていることから、リファブチン投与時の臨床検査値異常変動として、血液学的検査値および肝機能検査値の異常変動を中心に検討した。なお、結核治療試験における臨床検査値異常変動の評価は、各検査値の基準範囲を基に、ベースライン時の検査値を基準範囲を上回る値（高値）、基準範囲内の値（正常）、基準範囲を下回る値（低値）のいずれかに分類し、最終評価時（投与終了日またはその直近日）に、高値、正常、低値のいずれへ変動したのかをまとめ、ベースライン時の検査値が高値または正常であった症例が、最終評価時に低値になった場合を異常変動とみなした。

なお、結核治療試験（初回治療例、多剤耐性例）における各臨床検査値のベースライン値と最終観察日における検査値のシフト表を MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculous

studies (p.1-1716～1-1756) に、各臨床検査値の基準範囲からの変化量の経時変化を MAA 資料、Integrated safety summary tables for tuberculous studies (p.1-1757～1-1791) に示した。

(a) 血液学的検査

初回治療例を対象とした治療試験（表 119）、多剤耐性例を対象とした治療試験（表 120）とも、白血球数、好中球数は減少した。

結核初回治療例を対象とした治療試験では、白血球数減少はリファブチン 150 mg 群で 1 例（高値→低値）^{注1)}、300 mg 群で 4 例（正常→低値）に、好中球数減少は、リファブチン 150 mg 群で 40 例（高値→低値：15 例、正常→低値：25 例）、300 mg 群で 68 例（高値→低値：23 例、正常→低値：45 例）、450 mg 群で 7 例（高値→低値：1 例、正常→低値：6 例）、600 mg 群で 2 例（正常→低値：2 例）に認められた。一方、RFP 群でも同様の変化は認められており、白血球数減少は、1 例（正常→低値）、好中球数減少は 51 例（高値→低値：12 例、正常→低値：39 例）に認められた。

多剤耐性結核治療試験では、白血球数減少は、低用量群で 1 例（正常→低値）、中用量群で 1 例（正常→低値）、高用量群で 2 例（正常→低値）に、好中球数減少は、中用量群で 8 例（高値→低値：1 例、正常→低値：7 例）、高用量群で 7 例（高値→低値：2 例、正常→低値：5 例）に認められた。このように、白血球数減少および好中球数減少は、リファブチン投与時だけでなく、RFP 投与時においても認められており、感染症状の改善に伴う白血球数および好中球数の減少、またはリファマイシン系薬剤で共通して認められる影響であると考えられた。

注1) ベースライン値→最終評価時として表した。

表 119 結核初回治療試験における臨床検査値異常（血液学的検査）

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RBT	150 mg	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	3	42	1
				正常	5	123	0
				低値	1	0	0
		好中球	50～70%	高値	16	53	15
				正常	7	56	25
				低値	1	0	2
	300 mg	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	7	75	0
				正常	4	302	4
				低値	0	0	0
		好中球	50～70%	高値	28	95	23
				正常	17	154	45
				低値	2	9	1
	450 mg	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	1	8	0
				正常	2	76	0
				低値	0	0	0
		好中球	50～70%	高値	8	14	1
				正常	6	42	6
				低値	0	5	3
	600 mg	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	0	0	0
				正常	0	3	0
				低値	0	0	0
		好中球	50～70%	高値	0	0	0
				正常	0	1	2
				低値	0	0	0
RFP 600 mg		白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	5	70	0
				正常	7	314	1
				低値	0	2	0
		好中球	50～70%	高値	14	107	12
				正常	15	180	39
				低値	1	7	4

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.A.5 (p.1-1627 – 1,1631) より抜粋した。

RBT: リファブチン, RFP: リファンピシン

1) 各検査値を評価基準に従い, 正常または基準範囲外 (高値・低値) に分類したときの被験者数

表 120 多剤耐性結核治療試験における臨床検査値異常（血液学的検査）

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RBT	低用量群	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	5	8	0
				正常	5	39	1
				低値	0	1	0
		好中球	50～70%	高値	0	1	0
				正常	0	5	0
				低値	0	0	0
	中用量群	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	0	14	0
				正常	7	80	1
				低値	0	0	0
		好中球	50～70%	高値	6	14	1
				正常	7	24	7
				低値	0	1	0
	高用量群	白血球数	2.8～11.2 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	高値	1	6	0
				正常	5	60	2
				低値	0	0	0
		好中球	50～70%	高値	6	11	2
				正常	6	23	5
				低値	1	2	6

MAA 資料，Integrated safety summary tables for tuberculosis studies，Table 5.1.B.5 (p.1-1654 – 1-1656)より抜粋した。

RBT：リファブチン

1) 各検査値を評価基準に従い，正常または基準範囲外（高値・低値）に分類したときの被験者数

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

(b) 肝機能検査

結核初回治療試験（表 121）および結核多剤耐性例治療試験（表 122）とも，肝機能検査値に異常変動は認められなかった。

表 121 結核初回治療試験における臨床検査値異常（肝機能検査）

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RBT	150 mg	総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	0	-
				正常	3	172	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	88	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	175	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	175	-
				低値	-	-	-
	300 mg	総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	1	-
				正常	1	389	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	1	-
				正常	2	266	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	391	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	391	-
				低値	-	-	-
	450 mg	総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	85	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	1	-
				正常	2	84	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	86	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	87	-
				低値	-	-	-
	600 mg	総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	3	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	2	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	3	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	3	-
				低値	-	-	-

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RFP 600 mg		総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	1	-
				正常	3	395	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	1	1	-
				正常	1	266	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	398	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	1	-
				正常	1	397	-
				低値	-	-	-

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.A.2 (p.1-1612 – 1-1616)より抜粋した。

RBT：リファブチン, RFP：リファンピシン

1) 各検査値を評価基準に従い, 正常または基準範囲外 (高値・低値) に分類したときの被験者数

-: 該当なし

表 122 結核多剤耐性例治療試験における臨床検査値異常（肝機能検査）

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RBT	低用量群	ALP	1,244 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	6	-
				低値	-	-	-
		ALP	600 U/L 以上	高値	0	0	-
				正常	1	53	-
				低値	-	-	-
		LDH	560 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	5	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	1	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	8	-
				低値	-	-	-
		AST	120 U/L 以上	高値	0	2	-
				正常	0	52	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	8	-
				低値	-	-	-
		総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	1	1	-
				正常	0	50	-
				低値	-	-	-
	中用量群	ALP	1,244 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	61	-
				低値	-	-	-
		ALP	600 U/L 以上	高値	0	0	-
				正常	0	33	-
				低値	-	-	-
		LDH	560 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	43	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	46	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	85	-
				低値	-	-	-
		AST	120 U/L 以上	高値	0	1	-
				正常	0	31	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	85	-
				低値	-	-	-
		総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	86	-
				低値	-	-	-

治験薬	投与量	検査項目	基準範囲	ベースライン	最終評価時 ¹⁾		
					高値	正常	低値
RBT	高用量群	ALP	1,244 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	63	-
				低値	-	-	-
		ALP	600 U/L 以上	高値	0	0	-
				正常	0	9	-
				低値	-	-	-
		LDH	560 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	40	-
				低値	-	-	-
		γ-GTP	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	55	-
				低値	-	-	-
		AST	240 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	73	-
				低値	-	-	-
		AST	120 U/L 以上	高値	0	0	-
				正常	0	9	-
				低値	-	-	-
		ALT	249 U/mL 以上	高値	0	0	-
				正常	0	72	-
				低値	-	-	-
		総ビリルビン	2 mg/dL 以上	高値	0	0	-
				正常	1	68	-
				低値	-	-	-

MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.B.2 (p.1-1640 – 1-1645)より抜粋した。
RBT：リファブチン

1) 各検査値を評価基準に従い、正常または基準範囲外（高値・低値）に分類したときの被験者数
リファブチン投与量 低用量群：<5.0 mg/kg, 中用量群：5.0～7.5 mg/kg, 高用量群：>7.5 mg/kg
-：該当なし

(c) その他

総蛋白、アルブミン、腎機能検査値（BUN、クレアチニン）に異常変動は認められなかった^{注1)}。

(4) 結核治療試験における安全性のまとめ

結核初回治療例および多剤耐性結核患者に対するリファブチンの安全性を検討した。死亡例は、結核初回治療例を対象とした試験では、リファブチン群 743 例中 8 例（1%）、RFP 群 452 例中 1 例（<1%）で死亡が認められた。多剤耐性結核を対象とした試験では、リファブチン投与時に、342 例中 42 例（12%）で死亡が認められ、多剤耐性結核を対象とした試験の方が死亡率は高かった。有害事象発現頻度は、結核初回治療例を対象とした試験では、リファブチン群 743 例中 136 例（18%）、RFP 群 452 例中 51 例（11%）に、多剤耐性結核を対象とした試験ではリファブチン

注1) 総蛋白、アルブミン：MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.A.3 (p.1-1617-1621, 結核初回治療例), MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.B.3 (p.1-1647 – 1649, 多剤耐性結核例)

腎機能検査値：MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.A.4 (p. 1-1622 – 1-1626, 結核初回治療例), MAA 資料, Integrated safety summary tables for tuberculosis studies, Table 5.1.B.4 (p. 1-1650 – 1-1652, 多剤耐性結核例)

群で 342 例中 142 例（42%）に有害事象が発現した。有害事象発現頻度は、結核初回治療例を対象とした試験より、多剤耐性結核を対象とした試験の方が高かった。投与量別有害事象発現頻度および主な有害事象は、結核初回治療例を対象とした試験、多剤耐性結核を対象とした試験とも、リファブチンの投与量が高くなるにつれ、有害事象の発現頻度は高くなった。主な有害事象は、いずれの試験においても消化管に分類される有害事象（悪心、嘔吐、肝機能異常）と血液・リンパ系の有害事象（白血球減少症）であった。臨床検査値異常は、白血球数減少および好中球数減少を除き、血液学的検査値、血液生化学的検査値、肝機能検査値、総蛋白および腎機能検査値にリファブチン投与の影響は認められなかった。白血球数減少および好中球数減少は、リファブチン投与時だけではなく、RFP 投与時にも認められており、感染症症状の改善に伴う白血球数および好中球数の減少またはリファマイシン系薬剤に共通して認められる影響と考えられた。

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

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

リファブチン 150～600 mg 投与時に、因果関係を問わない有害事象は、リファブチン投与例 3,216 例中 1,087 例（34%）に見られた（表 123）。有害事象による投与中止例数は 3,216 例中 259 例（8%）であった。主な有害事象は、白血球減少症が 193 件、尿異常 172 件、悪心 127 件、発疹 94 件、嘔吐 83 件、発熱 70 件、腹痛 57 件、肝機能異常 57 件、血小板減少症 51 件、貧血 49 件などであった。

注1) 症例数と投与量の内訳（2.5.5.3.1 表 90）：

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

表 123 リファブチンの開発時臨床試験で得られた有害事象一覧表¹⁾

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

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

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

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

—: 該当なし

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

2.5.5.4 市販後安全性成績

リファブチンの最新の市販後安全性成績としては、2001年11月1日から2005年4月15日までに報告された安全性情報が、PSUR補遺にまとめられている。本報告期間に、合計97例（216件）の有害事象が報告された。重篤な有害事象は97例中73例（75%）に報告された。報告された有害事象を器官別に分類した結果、血液およびリンパ系障害（43件）、全身障害および投与局所様態（33件）、筋骨格系および結合組織障害（32件）、眼障害（24件）、皮膚および皮下組織障害（21件）の順で、報告頻度が高かった（表124）。

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

表 124 PSUR 補遺にまとめられた有害事象

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

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

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

2.5.5.5 本邦における使用経験

本項では、国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターにおける使用経験^{注1)}を示す。

リファブチンはNTM症35例（1996年1月～2006年6月）、結核29例（1996年1月～2005年3月）に投与され、安全性情報が得られている（表125）。リファブチン投与時の投与中止に至った副作用発現頻度は、NTM症では35例中6例（17%）、結核では29例中7例（24%）であった。投与中止に至った副作用の内訳^{注2)}は、汎血球減少症（血球減少）13例中6例（46%）、虹彩炎13例中3例（23%）、発熱および／または発疹が13例中3例（23%）、肝機能異常（肝機能障害）が13例中1例（8%）であった^{注3)}。なお、これらの副作用は、いずれも外国で経験されているものであり、新たなものは認められなかった。

表 125 日本人患者におけるリファブチン投与時の安全性情報

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

- 1) 田沼順子，近江恭子，松村次郎，神村麻穂子，渡辺恒二，渡辺珠代他（国立国際医療センター エイズ治療研究開発センター）．当センターのHIV感染者における非定型抗酸菌症例の検討．J AIDS Res (2006); 8: 447（資料番号 臨床5）
- 2) 田沼順子，恩田順子，福島篤仁，原田壮平，阿部泰尚，横田恭子他（国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター）．当センターのHIV感染者における結核症例の検討．感染症誌（2005）；79: 206（資料番号 臨床6）．
- 3) 投与中止に至った副作用のみ，WHO用語

注1) 当センターは、エイズ治療を専門とする国内医療機関であり、HIV感染患者またはエイズ患者以外のNTM症または結核にリファブチンを投与した経験は集積されていない。

注2) WHO用語へ変換した用語を示した。() 内に医師報告用語。なお、医師報告用語とWHO用語が同一の場合、WHO用語は割愛した。

注3) いずれの副作用も投与中止後、回復した ()。

2.5.5.6 安全性評価のまとめ

リファブチン 150～600 mg（1 日 1 回，経口投与）投与時に認められた副作用は，消化器系症状，血液・リンパ系症状で，類薬の RFP 投与時に認められるものと同様であり，いずれも忍容できるものであった。なお，外国ではリファブチンの市販後，CAM との併用例を中心に，ぶどう膜炎が報告され，現在，Core Data Sheet においても，CAM を含むマクロライド系抗菌薬との併用に際しては，ぶどう膜炎の発現について，注意喚起されている。

表 1 有害事象用語対訳表 (MedDRA)

COSTART 用語	有害事象用語
abdomen enlarged	腹部腫脹
abdominal pain	腹痛
abnormal stools	異常便
abnormal vision	視覚異常
acne	ざ瘡
acute brain syndrome	急性脳症候群
Adrenal insufficiency	副腎機能不全
albuminuria	アルブミン尿
Alk. Phosph. Decreased	アルカリホスファターゼ減少
alkaline phosphatase increased	アルカリホスファターゼ増加
allergic reaction	アレルギー反応
alopecia	脱毛症
amblyopia	弱視
amnesia	健忘
amylase increased	アミラーゼ増加
anaemia	貧血
anaemia haemolytic	溶血性貧血
anaphylactic shock	アナフィラキシーショック
anaphylactoid reaction	アナフィラキシー様反応
anorexia	食欲不振
anxiety	不安
aphasia	失語症
arrhythmia	不整脈
arthralgia	関節痛
arthritis rheumatoid	関節リウマチ
aspiration	誤嚥
asthenia	無力症
ataxia	失調
back pain	背部痛
bilirubinemia	ビリルビン血症
body odor	体臭
bone disorder	骨障害
bronchospasm	気管支痙攣
bun increased	BUN 増加
cachexia	悪液質
cardiac arrest	心停止
cellulitis	蜂巣炎
cerebral haemorrhage	脳出血
chest pain	胸痛
chills	悪寒
chills and fever	悪寒および発熱
circulatory failure	循環不全
coagulation disorder	凝固障害
colitis	大腸炎
coma	昏睡
confusion	錯乱
conjunctivitis	結膜炎
constipation	便秘

COSTART 用語	有害事象用語
contact dermatitis	接触性皮膚炎
convulsion	痙攣
corneal lesion	角膜病変
cough increased	咳嗽増加
coughing	咳嗽
cramps legs	両下肢痙攣
creatinine clearance decreased	クレアチニン・クリアランス減少
creatinine decreased	クレアチニン減少
cryptococcosis	クリプトコッカス症
cutaneous moniliasis	皮膚モニリア症
deafness	難聴
death	死亡
deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎
dehydration	脱水
dementia	認知症
depression	うつ病
dermatitis	皮膚炎
diabetes mellitus	糖尿病
diarrhea	下痢
diplopia	複視
dizziness	浮動性めまい
dry mouth	口内乾燥
dry skin	皮膚乾燥
dyspepsia	消化不良
dysphagia	嚥下障害
dyspnoea	呼吸困難
dysuria	排尿困難
ear pain	耳痛
eczema	湿疹
edema	浮腫
electrocardiogram abnormal	心電図異常
emotional lability	情動不安定
encephalopathy	脳症
enteritis	小腸炎
enzymatic abnormality	酵素異常
eosinophilia	好酸球増加症
epididymitis	精巣上体炎
epistaxis	鼻出血
eructation	おくび
eye disorder	眼の障害
eye pain	眼痛
facial paralysis	顔面麻痺
fatigue	疲労
fertility decreased male	男性生殖能低下
fever	発熱
fibrillation cardiac	心細動
fibrillation ventricular	心室細動
flatulence	鼓腸
flu syndrome	インフルエンザ症候群

COSTART 用語	有害事象用語
gait abnormal	歩行異常
gastritis	胃炎
gastroenteritis	胃腸炎
gastrointestinal disorder	胃腸障害
gastro-intestinal disorder NOS	消化管障害 NOS
gastrointestinal hemorrhage	胃腸出血
gi haemorrhage	胃腸出血
grand mal convulsion	大発作痙攣
granulocytopenia	顆粒球減少症
granulocytosis	顆粒球増加症
gum hemorrhage	歯肉出血
haematemesis	吐血
haematuria	血尿
haemoptysis	喀血
headache	頭痛
hematuria	血尿
hemolysis	溶血
hemolytic anemia	溶血性貧血
hemorrhage	出血
hepatic function abnormal	肝機能異常
hepatocellular damage	肝細胞障害
hepatomegaly	肝腫大
herpes simplex	単純ヘルペス
hiccup	しゃっくり
hostility	敵意
hyperkalaemia	高カリウム血症
hyperlipemia	高脂血症
hypertension	高血圧
hypertonia	筋緊張亢進
hyperuricemia	高尿酸血症
hypochromic anemia	低色素性貧血
hypoglycaemia	低血糖症
hypokalemia	低カリウム血症
hypovolemia	血液量減少症
hypoxia	低酸素症
impotence	インポテンス
infection	感染
infection bacterial	細菌感染
insomnia	不眠症
intestinal obstruction	腸管閉塞
jaundice	黄疸
ketosis	ケトーシス
kidney failure	腎不全
kidney pain	腎臓痛
lab test abnormal	臨床検査異常
lactic dehydrogenase increased	乳酸脱水素酵素増加
LDH increased	LDH 増加
leucopenia	白血球減少症
leukocytosis	白血球増加症

COSTART 用語	有害事象用語
leukopenia	白血球減少症
liver damage	肝細胞障害
liver function tests abnormal	肝機能検査異常
lung disorder	肺障害
lymphocytosis	リンパ球増加症
lymphoma like reaction	リンパ腫様反応
maculopapular rash	斑状丘疹状皮疹
malaise	倦怠感
melaena	メレナ
metrorrhagia	不正子宮出血
myalgia	筋痛
myopathy	ミオパシー
myositis	筋炎
nail disorder	爪の障害
nausea	悪心
nausea and vomiting	悪心、嘔吐
neck pain	頸部痛
nervousness	神経過敏
neuralgia	神経痛
neuritis	神経炎
neuropathy	ニューロパシー
nocturia	夜間頻尿
oedema	浮腫
oesophageal stricture	食道狭窄
oesophagitis	食道炎
optic neuritis	視神経炎
oral moniliasis	口腔モニリア症
pain	疼痛
palpitation	動悸
pancreatitis	膵炎
pancytopenia	汎血球減少症
paraesthesia	錯感覚
parosmia	嗅覚錯誤
peripheral edema	末梢性浮腫
peripheral neuritis	末梢神経炎
peripheral vascular disorder	末梢血管障害
peritonitis	腹膜炎
pharyngitis	咽頭炎
phlebitis	静脈炎
photophobia	羞明
photosensitivity reaction	光線過敏性反応
Pigmentation abnormal	異常色素沈着
platelets abnormal	血小板異常
pneumonia	肺炎
pneumonia eosinophilic	好酸球性肺炎
pneumothorax	気胸
porphyria	ポルフィリン症
postural hypotension	体位性低血圧
prothrombin increased	プロトロンビン増加

COSTART 用語	有害事象用語
pruritus	そう痒症
psoriasis aggravated	乾癬増悪
psychosis	精神病
pulmonary embolus	肺塞栓症
purpura	紫斑
rash	発疹
rash erythematous	紅斑性皮疹
rash maculo-papular	斑状丘疹状皮疹
rectal disorder	直腸障害
rectal hemorrhage	直腸出血
renal calculus	腎結石
renal function abnormal	腎機能異常
renal pain	腎臓痛
respiratory disorder	呼吸障害
retinal degeneration	網膜変性
retinitis	網膜炎
rhinitis	鼻炎
rigors	悪寒
scrotal edema	陰嚢浮腫
seborrhea	脂漏
sepsis	敗血症
sgot increased	血清 GOT (AST) 増加
sgpt increased	血清 GPT (ALT) 増加
sinusitis	副鼻腔炎
skin discoloration	皮膚変色
skin disorder	皮膚障害
skin ulcer	皮膚潰瘍
somnolence	傾眠
spasm generalized	全身痙攣
speech disorder	会話障害
splenomegaly	脾腫
sputum increased	喀痰増加
stomatitis aphthous	アフタ性口内炎
suicide attempt	自殺企図
sweating	発汗
syncope	失神
tachycardia	頻脈
taste perversion	味覚倒錯
thinking abnormal	思考異常
thrombocytopenia	血小板減少症
thrombophlebitis	血栓性静脈炎
thrombotic thrombocytopenic purpura	血栓性血小板減少性紫斑病
tinnitus	耳鳴
twitching	攣縮
uraemia	尿毒症
urethral disorder	尿道障害
urinary frequency	頻尿
urinary incontinence	尿失禁
urinary tract infection	尿路感染

COSTART 用語	有害事象用語
urine abnormality	尿異常
urticaria	蕁麻疹
vertigo	回転性めまい
vesiculobullous rash	小水疱水疱性皮疹
vision abnormal	視覚異常
visual field defect	視野欠損
vomiting	嘔吐
weight decrease	体重減少
weight loss	体重減少

MAA 資料, Integrated safety summary tables for prophylaxis studies, TableAE37-1.2 (HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制, p.1-0755 – 1-0762), Integrated safety summary tables for non-tuberculous studies, Table 4.0.A (HIV 感染患者における NTM 症治療, p.1-0927 – 1-0936), Table 4.0.B (HIV 非感染者における NTM 症治療, p.1-0937 – 1-0943), Integrated safety summary tables for tuberculous studies, (結核治療, p.1-1362 – 1-1369)

表 2 リファブチンの開発時臨床試験で得られた有害事象一覧表

有害事象名		リファブチンの開発時臨床試験				合計	%
		播種性 MAC 症 発症抑制試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例		
評価対象例数		566	1,163	510	977	3,216	
有害事象発現例数		368	342	118	259	1,087	33.8
有害事象発現件数		773	893	299	437	2,402	
有害事象による投与中止例数		29	133	51	46	259	8.05
全身	発熱	13	26	3	28	70	2.18
	疲労		16	3	2	21	0.65
	無力症	8	1		4	13	0.4
	胸痛	8	1		2	11	0.34
	疼痛	8	1			9	0.28
	体重減少		2		7	9	0.28
	悪液質		4	2	3	9	0.28
	浮腫	1	3	1	1	6	0.19
	腹部腫脹	1	2			3	0.09
	背部痛	2	1			3	0.09
	倦怠感	1	2			3	0.09
	悪寒		3			3	0.09
	アフタ性口内炎		3			3	0.09
	単純ヘルペス		2			2	0.06
	悪寒	2				2	0.06
	アレルギー反応	1	1			2	0.06
	アナフィラキシーショック	1	1			2	0.06
	敗血症	1				1	0.03
	体臭	1				1	0.03
	自殺企図	1				1	0.03
	光線過敏性反応	1				1	0.03
	頸部痛	1				1	0.03
	感染		1			1	0.03
	細菌感染		1			1	0.03
	クリプトコッカス症	1				1	0.03
	感情減退				1	1	0.03
	インフルエンザ症候群	1				1	0.03
消化管	悪心	36	52	15	24	127	3.95
	嘔吐	7	32		28	67	2.08
	腹痛	22	23	7	5	57	1.77
	肝機能異常		28	6	12	46	1.43
	下痢	18	23	2	1	44	1.37
	血清 AST 増加	7	14	7	8	36	1.12
	食欲不振	14	7	1	13	35	1.09
	血清 ALT 増加	11	3		5	19	0.59
	消化不良	16				16	0.5
	胃炎	1			15	16	0.5
	悪心・嘔吐	16				16	0.5
	おくび	15				15	0.47
	鼓腸	13				13	0.4
	黄疸	1	6		6	13	0.4
	肝機能検査異常	11				11	0.34
	ビリルビン血症	2	7	1		10	0.31
	便秘	2	6			8	0.25
	膵炎	3	3			6	0.19

有害事象名	リファブチンの開発時臨床試験				合計	%
	播種性 MAC 症 発症抑制試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例		
肝細胞障害				5	5	0.16
肝腫大	2	2			4	0.12
嚥下障害	2	1			3	0.09
口腔モニリア症	2				2	0.06
胃腸出血	1	1			2	0.06
腹膜炎		1			1	0.03
吐血				1	1	0.03
直腸障害		1			1	0.03
直腸出血	1				1	0.03
腸管閉塞	1				1	0.03
大腸炎	1				1	0.03
食道狭窄		1			1	0.03
食道炎				1	1	0.03
消化管障害 NOS				1	1	0.03
歯肉出血	1				1	0.03
胃腸障害	1				1	0.03
胃腸炎		1			1	0.03
異常便	1				1	0.03
メレナ				1	1	0.03
ポルフィリン症		1			1	0.03
しゃっくり		1			1	0.03
血液およびリンパ系						
白血球減少症	69	60	9	55	193	6
血小板減少症	4	32	4	11	51	1.59
貧血	13	30	3	3	49	1.52
低色素性貧血	7				7	0.22
汎白血球減少症	3	2			5	0.16
好酸球増加症	2	2	1		5	0.16
溶血	3				3	0.09
顆粒球減少症				2	2	0.06
血小板異常		2			2	0.06
顆粒球増加症		1			1	0.03
溶血性貧血		1			1	0.03
白血球増加症	1				1	0.03
紫斑		1			1	0.03
血栓性血小板減少性紫斑病	1				1	0.03
凝固障害		1			1	0.03
リンパ腫様反応	1				1	0.03
リンパ球増加症		1			1	0.03
プロトロンビン増加				1	1	0.03
皮膚・皮膚付属器						
発疹	44	30	9	11	94	2.92
そう痒症	7	9	2	7	25	0.78
斑状丘疹状皮疹	14				14	0.44
皮膚変色	4	6	3		13	0.4
脱毛症	3		1	6	10	0.31
異常色素沈着		4		2	6	0.19
蕁麻疹	2	1			3	0.09
皮膚炎		1		2	3	0.09
斑状丘疹状皮疹		2			2	0.06
紅斑性皮疹				2	2	0.06
乾癬増悪				2	2	0.06

有害事象名	リファブチンの開発時臨床試験				合計	%
	播種性 MAC 症 発症抑制試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例		
皮膚障害	ざ瘡	2			2	0.06
	皮膚障害		1		1	0.03
	皮膚モニリア症	1			1	0.03
	多毛症		1		1	0.03
	接触性皮膚炎	1			1	0.03
	脂漏	1			1	0.03
	湿疹	1			1	0.03
神経系	頭痛	16	6	4	26	0.81
	錯感覚	4	4	2	11	0.34
	浮動性めまい	5	1	3	10	0.31
	不眠症	8	2		10	0.31
	痙攣	1	6	1	9	0.28
	錯乱	4	2	1	9	0.28
	不安	2	2	1	6	0.19
	ニューロパシー	1	4		5	0.16
	末梢神経炎	3			3	0.09
	大発作痙攣	3			3	0.09
	精神病			3	3	0.09
	筋緊張亢進	3			3	0.09
	歩行異常		2		2	0.06
	全身痙攣		2		2	0.06
	神経炎		1	1	2	0.06
	情動不安定	2			2	0.06
	思考異常	1	1		2	0.06
	昏睡		2		2	0.06
	口内乾燥	2			2	0.06
	回転性めまい			2	2	0.06
	会話障害	2			2	0.06
	うつ病			2	2	0.06
	攣縮	1			1	0.03
	脳症		1		1	0.03
	認知症		1		1	0.03
	失調			1	1	0.03
	失語症	1			1	0.03
	健忘	1			1	0.03
	傾眠	1			1	0.03
	顔面麻痺	1			1	0.03
	歩行困難		1		1	0.03
	頻呼吸		1		1	0.03
	神経痛			1	1	0.03
	神経過敏			1	1	0.03
代謝および栄養	ALP 増加	4	24	11	41	1.27
	アミラーゼ増加	3			3	0.09
	体重減少	2			2	0.06
	高尿酸血症		1	1	2	0.06
	ALP 減少			2	2	0.06
	末梢性浮腫	1			1	0.03
	糖尿病		1		1	0.03
	低血糖症			1	1	0.03
	低カリウム血症	1			1	0.03

有害事象名	リファブチンの開発時臨床試験				合計	%
	播種性 MAC 症 発症抑制試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例		
脱水	1				1	0.03
高カリウム血症		1			1	0.03
血液量減少症	1				1	0.03
ケトーシス	1				1	0.03
LDH 増加				1	1	0.03
呼吸器						
呼吸困難	4	9			13	0.4
咳嗽		5			5	0.16
肺炎	3	1			4	0.12
咯血				3	3	0.09
呼吸障害		3			3	0.09
鼻出血		1		1	2	0.06
気胸	1	1			2	0.06
喀痰増加	1				1	0.03
肺障害	1				1	0.03
肺塞栓症	1				1	0.03
低酸素症		1			1	0.03
好酸球性肺炎		1			1	0.03
誤嚥		1			1	0.03
気管支痙攣		1			1	0.03
咳嗽増加	1				1	0.03
咽頭炎	1				1	0.03
泌尿および生殖器						
尿異常	172				172	5.35
腎機能異常		6	1		7	0.22
クレアチニンクリアランス 減少		3	2		5	0.16
BUN 増加		2	2	1	5	0.16
頻尿	3				3	0.09
尿毒症		2			2	0.06
腎臓痛		1		1	2	0.06
血尿	1			1	2	0.06
インポテンス	2				2	0.06
夜間頻尿	1				1	0.03
排尿困難		1			1	0.03
尿路感染	1				1	0.03
尿道障害		1			1	0.03
尿失禁		1			1	0.03
腎結石				1	1	0.03
尿酸増加			1		1	0.03
クレアチニン減少				1	1	0.03
アルブミン尿	1				1	0.03
感覚器						
味覚倒錯	15				15	0.47
難聴	1	5			6	0.19
視覚異常		3		1	4	0.12
網膜炎	1	1	1		3	0.09
弱視	3				3	0.09
耳鳴			2	1	3	0.09
視野欠損	2				2	0.06
結膜炎	1	1			2	0.06
眼の障害	2				2	0.06
嗅覚錯誤	1				1	0.03

有害事象名	リファブチンの開発時臨床試験				合計	%
	播種性 MAC 症 発症抑制試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例		
有害事象名	複視	1			1	0.03
	視神経炎	1			1	0.03
	角膜病変	1			1	0.03
筋・骨格	筋痛	13	2	17	32	1
	関節痛	5	1	17	23	0.72
	骨障害		4		4	0.12
	筋炎	1			1	0.03
	関節リウマチ		1		1	0.03
	ミオパシー		1		1	0.03
心臓および血管	体位性低血圧	2			2	0.06
	心停止		2		2	0.06
	両下肢痙攣		1		1	0.03
	末梢血管障害	1			1	0.03
	頻脈		1		1	0.03
	脳出血			1	1	0.03
	動悸		1		1	0.03
	静脈炎		1		1	0.03
	深部血栓性静脈炎	1			1	0.03
	心電図異常	1			1	0.03
	心室細動		1		1	0.03
	心細動			1	1	0.03
	出血	1			1	0.03
	失神		1		1	0.03
	高血圧			1	1	0.03
	血栓性静脈炎	1			1	0.03
	循環不全			1	1	0.03
内分泌系	副腎機能不全		1	1	2	0.06
	男性生殖能低下	1			1	0.03
その他	臨床検査異常	4			4	0.12

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

HIV 感染患者播種性 MAC 症発症抑制試験：Tables AE37-1.2 (p.1-0755～0762)

HIV 感染患者 NTM 症治療試験：Tables 4.0A (p.1-0927～0936)

HIV 非感染者 NTM 症治療試験：Tables 4.0B (p.1-0937～0943)

結核治療試験（初回治療例，多剤耐性例）：Tables 4.0C (p.1-1362～1369)

有害事象による投与中止例：MAA 資料，p.1-0512, p.1-0513, p.1-0529

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

表 3 リファブチンの開発時臨床試験で得られた有害事象を添付文書（案）に記載するための読み替え一覧表

MAA	日本語訳	器官分類	添付文書（案） 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
Adverse event	有害事象									
Body system	器官分類									
Overall summary										
No. of subjects exposed	評価対象例数				566	1,163	510	977	3,216	
No. of patients with adverse events	有害事象発現例数				368	342	118	259	1,087	33.8
No. of adverse events	有害事象発現件数				773	893	299	437	2,402	
No. of patients discontinuing due to AEs	有害事象による 投与中止例数				29	133	51	46	259	8.05
1 ^{a)} Body as a whole	全身									
1 Fever	発熱	その他	発熱		13	26	3	28	70	2.18
1 Fatigue	疲労	その他	疲労			16	3	2	21	0.65
1 Cachexia	悪液質	代謝および栄養	悪液質			4	2	3	9	0.28
1 Edema	浮腫	その他	浮腫	13	1	3	1	1	6	0.19
1 Peripheral edema	末梢性浮腫	その他	浮腫	13	1				1	0.03
1 Rigors	悪寒	その他	悪寒	8		3			3	0.09
1 Chills	悪寒	その他	悪寒	8	2				2	0.06
1 Stomatitis aphthous	アフタ性口内炎	胃腸障害	アフタ性口内炎			3			3	0.09
1 Weight decrease	体重減少	代謝および栄養	体重減少	10		2		7	9	0.28
1 Weight loss	体重減少	代謝および栄養	体重減少	10	2				2	0.06
1 Abdomen enlarged	腹部腫脹	胃腸障害	腹部膨満	5	1	2			3	0.09
1 Malaise	倦怠感	その他	倦怠感		1	2			3	0.09
1 Herpes simplex	単純ヘルペス	その他	単純ヘルペス			2			2	0.06
1 Allergic reaction	アレルギー反応	その他	過敏症		1	1			2	0.06
1 Anaphylactic reaction	アナフィラキシーショック	重大	ショック	15	1	1			2	0.06
1 Asthenia	無力症	その他	無力症		8	1		4	13	0.40
1 Back pain	背部痛	その他	背部痛		2	1			3	0.09
1 Chest pain	胸痛	その他	胸痛		8	1		2	11	0.34
1 Pain	疼痛	その他	疼痛		8	1			9	0.28
1 Infection	感染	その他	感染			1			1	0.03
1 Infection bacterial	細菌感染	その他	細菌感染			1			1	0.03

MAA	日本語訳	器官分類	添付文書(案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ⁽¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
1 Hypothyria	感情減退	精神	うつ病	7				1	1	0.03
1 Body odor	体臭	その他	体臭		1				1	0.03
1 Cryptococcosis	クリプトкокカス症	その他	クリプトкокカス症		1				1	0.03
1 Flu syndrome	インフルエンザ症候群	その他	インフルエンザ症候群		1				1	0.03
1 Neck pain	頸部痛	その他	頸部痛		1				1	0.03
1 Photosensitivity reaction	光線過敏性反応	その他	光線過敏性反応		1				1	0.03
1 Sepsis	敗血症	その他	敗血症		1				1	0.03
1 Suicide attempt	自殺企図	その他	自殺企図		1				1	0.03
2 Gastro-intestinal system	消化管									
2 Nausea	悪心	胃腸障害	悪心		36	52	15	24	127	3.95
2 Vomiting	嘔吐	胃腸障害	嘔吐	17	7	32		28	67	2.08
2 Nausea and vomiting	悪心・嘔吐	胃腸障害	嘔吐	17	16				16	0.50
2 Hepatic function abnormal	肝機能異常	重大	肝機能異常	12		28	6	12	46	1.43
2 Liver function tests abnormal	肝機能検査異常	重大	肝機能異常	12	11				11	0.34
2 Diarrhoea	下痢	胃腸障害	下痢		18	23	2	1	44	1.37
2 Abdominal pain	腹痛	胃腸障害	腹痛		22	23	7	5	57	1.77
2 sGOT increased	血清 GOT 増加	肝胆道系	AST(GOT)増加		7	14	7	8	36	1.12
2 Anorexia	食欲不振	代謝および栄養	食欲不振		14	7	1	13	35	1.09
2 Bilirubinaemia	ビリルビン血症	重大	黄疸	18	2	7	1		10	0.31
2 Constipation	便秘	胃腸障害	便秘		2	6			8	0.25
2 Jaundice	黄疸	重大	黄疸	18	1	6		6	13	0.40
2 Pancreatitis	膵炎	胃腸障害	膵炎		3	3			6	0.19
2 sGPT increased	血清 GPT 増加	肝胆道系	ALT(GPT)増加		11	3		5	19	0.59
2 Hepatomegaly	肝腫大	肝胆道系	肝腫大		2	2			4	0.12
2 Dysphagia	嚥下障害	胃腸障害	嚥下障害		2	1			3	0.09
2 Gastroenteritis	胃腸炎	胃腸障害	胃腸炎	4		1			1	0.03
2 Gastrointestinal haemorrhage	胃腸出血	重大	消化管出血	1	1	1			2	0.06
2 Hiccup	しゃっくり	呼吸器、胸郭および縦隔	しゃっくり			1			1	0.03
2 Peritonitis	腹膜炎	胃腸障害	腹膜炎			1			1	0.03
2 Rectal disorder	直腸障害	胃腸障害	直腸障害			1			1	0.03
2 Porphyria	ポルフィリン症	代謝および栄養	ポルフィリン症			1			1	0.03
2 Oesophageal stricture	食道狭窄	胃腸障害	食道狭窄			1			1	0.03

MAA	日本語訳	器官分類	添付文書 (案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
2	Gastritis	胃炎	胃腸炎	4	1			15	16	0.50
2	Hepatocellular damage	肝細胞障害	肝機能異常	12				5	5	0.16
2	Gastro-intestinal disorder NOS	消化管障害 NOS	胃腸障害	28				1	1	0.03
2	Haematemesis	吐血	消化管出血	2				1	1	0.03
2	Melaena	メレナ	消化管出血	3				1	1	0.03
2	Oesophagitis	食道炎	食道炎					1	1	0.03
2	Abnormal stools	異常便	異常便		1			1	1	0.03
2	Colitis	大腸炎	大腸炎		1				1	0.03
2	Dyspepsia	消化不良	消化不良		16				16	0.50
2	Oral moniliasis	口腔モニリア症	口腔カンジダ症		2				2	0.06
2	Rectal hemorrhage	直腸出血	直腸出血		1				1	0.03
2	Erectation	おくび	おくび		15				15	0.47
2	Flatulence	鼓腸	腹部膨満	5	13				13	0.40
2	Gastrointestinal disorder	胃腸障害	胃腸障害	28	1				1	0.03
2	Gum hemorrhage	歯肉出血	歯肉出血		1				1	0.03
2	Intestinal obstruction	腸管閉塞	腸閉塞		1				1	0.03
3	Blood and lymphatic system	血液およびリンパ系								
3	Leucopenia	白血球減少症	白血球減少症	19	69	60	9	55	193	6.00
3	Thrombocytopenia	血小板減少症	血小板減少症		4	32	4	11	51	1.59
3	Anemia	貧血	貧血	20	13	30	3	3	49	1.52
3	Pancytopenia	汎血球減少症	汎血球減少症		3	2			5	0.16
3	Eosinophilia	好酸球増加症	好酸球増加症		2	2	1		5	0.16
3	Hemolysis	溶血	溶血		3				3	0.09
3	Platelets abnormal	血小板異常	血小板障害			2			2	0.06
3	Purpura	紫斑	紫斑			1			1	0.03
3	Anaemia haemolytic	溶血性貧血	溶血性貧血			1			1	0.03
3	Coagulation disorder	凝固障害	凝固障害			1			1	0.03
3	Lymphocytosis	リンパ球増加症	リンパ球増加症			1			1	0.03
3	Granulocytosis	顆粒球増加症	顆粒球増加症			1			1	0.03
3	Granulocytopenia	顆粒球減少症	顆粒球減少症	19					2	0.06
3	Prothrombin increased	プロトロンビン増加	プロトロンビン増加					1	1	0.03
3	Hypochromic anemia	低色素性貧血	貧血	20	7				7	0.22

MAA	日本語記	器官分類	添付文書(案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ⁽¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
3	Leukocytosis	血液およびリンパ系	白血球増加症		1				1	0.03
3	Lymphoma like reaction	血液およびリンパ系	リンパ腫様反応		1				1	0.03
3	Thrombotic thrombocytopenic purpura	血液およびリンパ系	血栓性血小板減少性紫斑病		1				1	0.03
5	Skin and appendages									
5	Rash	皮膚および皮下組織	発疹	11	44	30	9	11	94	2.92
5	Pruritus	皮膚および皮下組織	そう痒症		7	9	2	7	25	0.78
5	Skin discolouration	皮膚および皮下組織	皮膚変色		4	6	3		13	0.40
5	Pigmentation abnormal	皮膚および皮下組織	色素沈着障害			4		2	6	0.19
5	Rash maculo-papular	皮膚および皮下組織	発疹	11		2			2	0.06
5	Maculopapular rash	皮膚および皮下組織	発疹	11	14				14	0.44
5	Dermatitis	皮膚および皮下組織	皮膚炎			1		2	3	0.09
5	Skin disorder	皮膚および皮下組織	皮膚障害			1			1	0.03
5	Urticaria	皮膚および皮下組織	蕁麻疹		2	1			3	0.09
5	Increase of facial hair	皮膚および皮下組織	多毛症			1			1	0.03
5	Alopecia	皮膚および皮下組織	脱毛症		3		1	6	10	0.31
5	Rash erythematous	皮膚および皮下組織	紅斑性発疹					2	2	0.06
5	Psoriasis aggravated	皮膚および皮下組織	乾癬増悪					2	2	0.06
5	Acne	皮膚および皮下組織	ざ瘡		2				2	0.06
5	Contact dermatitis	皮膚および皮下組織	接触性皮膚炎		1				1	0.03
5	Cutaneous moniliasis	皮膚および皮下組織	皮膚モニリア症		1				1	0.03
5	Eczema	皮膚および皮下組織	湿疹		1				1	0.03
5	Seborrhea	皮膚および皮下組織	脂漏		1				1	0.03
6	Nervous system		神経系							
6	Convulsions	重大	痙攣	26	1	6	1	1	9	0.28
6	Headache	神経系	頭痛		16	6		4	26	0.81
6	Neuropathy	神経系	ニューロパシー	6	1	4			5	0.16
6	Paraesthesia	神経系	錯感覚		4	4	2	1	11	0.34
6	Coma	神経系	昏睡			2			2	0.06
6	Confusion	精神	錯乱状態		4	2	1	2	9	0.28
6	Gait abnormal	重大	歩行障害	22		2			2	0.06
6	Spasm generalized	重大	筋痙縮	16		2			2	0.06
6	Anxiety	精神	不安		2	2	1	1	6	0.19

MAA	日本語記	器官分類	添付文書 (案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
6	Insomnia	精神	不眠症		8	2			10	0.31
6	Dementia	神経系	認知症			1			1	0.03
6	Dizziness	神経系	浮動性めまい		5	1	3	1	10	0.31
6	Encephalopathy	神経系	脳症			1			1	0.03
6	Neuritis	神経系	神経炎			1		1	2	0.06
6	Thinking abnormal	精神	思考異常		1	1			2	0.06
6	Tachypneic (tachypnea)	呼吸器, 胸郭および縦隔	頻呼吸			1			1	0.03
6	Difficulty walking	重大	歩行困難	22		1			1	0.03
6	Ataxia	神経系	失調				1		1	0.03
6	Nervousness	精神	神経過敏				1		1	0.03
6	Psychosis	重大	精神病					3	3	0.09
6	Vertigo	神経系	回転性めまい					2	2	0.06
6	Depression	精神	うつ病	7				2	2	0.06
6	Neuralgia	神経系	神経痛					1	1	0.03
6	Cerebral haemorrhage	重大	脳出血					1	1	0.03
6	Amnesia	神経系	健忘		1				1	0.03
6	Aphasia	神経系	失語症		1				1	0.03
6	Dry mouth	その他	口内乾燥		2				2	0.06
6	Emotional lability	精神	感情不安定		2				2	0.06
6	Facial paralysis	神経系	顔面麻痺		1				1	0.03
6	Grand mal convulsion	重大	大発作痙攣	26	3				3	0.09
6	Hypertonia	神経系	筋緊張亢進		3				3	0.09
6	Peripheral neuritis	神経系	末梢神経炎		3				3	0.09
6	Somnolence	精神	傾眠		1				1	0.03
6	Speech disorder	精神	会話障害		2				2	0.06
6	Twitching	神経系	攣縮		1				1	0.03
7	Metabolism and nutrition		代謝および栄養							
7	Alp. phosph. increased	肝胆道系	Al-P 増加		4	24	11	2	41	1.27
7	Alp. phosph. decreased	肝胆道系	Al-P 減少					2	2	0.06
7	Diabetes mellitus	代謝および栄養	糖尿病			1			1	0.03
7	Hyperkalaemia	代謝および栄養	高カリウム血症			1			1	0.03
7	Hyperuricaemia	代謝および栄養	高尿酸血症	9		1		1	2	0.06

MAA	日本語訳	器官分類	添付文書 (案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ⁽¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
7	Hypoglycaemia	代謝および栄養	低血糖				1		1	0.03
7	LDH increased	肝胆道系障害	LDH 増加					1	1	0.03
7	Amylase increased	代謝および栄養	アミラーゼ増加		3				3	0.09
7	Dehydration	代謝および栄養	脱水		1				1	0.03
7	Hypokalemia	代謝および栄養	低カリウム血症		1				1	0.03
7	Hypovolemia	代謝および栄養	血液量減少症		1				1	0.03
7	Ketosis	代謝および栄養	ケトシス		1				1	0.03
9	Respiratory system	呼吸器								
9	Dyspnoea	呼吸器, 胸郭および縦隔	呼吸困難	27	4	9			13	0.40
9	Coughing	呼吸器, 胸郭および縦隔	咳嗽			5			5	0.16
9	Cough increased	呼吸器, 胸郭および縦隔	咳嗽増加		1				1	0.03
9	Respiratory disorder	呼吸器, 胸郭および縦隔	呼吸障害	27		3			3	0.09
9	Bronchospasm	呼吸器, 胸郭および縦隔	気管支痙攣			1			1	0.03
9	Epistaxis	呼吸器, 胸郭および縦隔	鼻出血			1		1	2	0.06
9	Hypoxia	呼吸器, 胸郭および縦隔	低酸素症			1			1	0.03
9	Pneumonia	呼吸器, 胸郭および縦隔	肺炎		3	1			4	0.12
9	Pneumonia eosinophilic	呼吸器, 胸郭および縦隔	好酸球性肺炎			1			1	0.03
9	Pneumothorax	呼吸器, 胸郭および縦隔	気胸		1	1			2	0.06
9	Aspiration	呼吸器, 胸郭および縦隔	誤嚥			1			1	0.03
9	Haemoptysis	呼吸器, 胸郭および縦隔	咯血					3	3	0.09
9	Lung disorder	呼吸器, 胸郭および縦隔	肺障害		1				1	0.03
9	Pharyngitis	呼吸器, 胸郭および縦隔	咽頭炎		1				1	0.03
9	Pulmonary embolus	重大	深部静脈血栓症	21	1				1	0.03
9	Sputum increased	呼吸器, 胸郭および縦隔	喀痰増加		1				1	0.03
8	Urogenital system	泌尿および生殖器								
8	Renal function abnormal	重大	腎機能障害	14		6	1		7	0.22
8	Creatinine clearance decreased	重大	腎機能障害	14		3	2		5	0.16
8	Creatinine decreased	泌尿・生殖器	血清クレアチニン減少					1	1	0.03
8	BUN increased	重大	腎機能障害	14		2	2		5	0.16
8	Uraemia	泌尿・生殖器	尿毒症			2			2	0.06
8	Urinary incontinence	泌尿・生殖器	尿失禁			1			1	0.03
8	Dysuria	泌尿・生殖器	排尿困難			1			1	0.03

MAA	日本語訳	器官分類	添付文書 (案) 読み替え (注)	リファブチンの開発時臨床試験 ¹⁾				合計	%
				MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
8 Renal pain	腎臓痛	泌尿・生殖器	腎臓痛		1		1	2	0.06
8 Urethral disorder	尿道障害	泌尿・生殖器	尿道障害		1			1	0.03
8 Elevated uric acid	尿酸増加	代謝および栄養	高尿酸血症			1		1	0.03
8 Hematuria	血尿	泌尿・生殖器	血尿					2	0.06
8 Renal calculus	腎結石	泌尿・生殖器	腎結石				1	1	0.03
8 Albuminuria	アルブミン尿	泌尿・生殖器	アルブミン尿					1	0.03
8 Impotence	インポテンス	泌尿・生殖器	勃起不全	2				2	0.06
8 Nocturia	夜間頻尿	泌尿・生殖器	頻尿	24				1	0.03
8 Urinary frequency	頻尿	泌尿・生殖器	頻尿	24				3	0.09
8 Urinary tract infection	尿路感染	泌尿・生殖器	尿路感染					1	0.03
8 Urine abnormality	尿異常	泌尿・生殖器	変色尿	23				172	5.35
10 Senses	感覚器								
10 Deafness	難聴	感覚器	難聴	1	5			6	0.19
10 Vision abnormal	視覚異常	感覚器	視覚障害		3		1	4	0.12
10 Optic neuritis	視神経炎	感覚器	視神経炎		1			1	0.03
10 Conjunctivitis	結膜炎	感覚器	結膜炎	1	1			2	0.06
10 Diplopia	複視	感覚器	複視		1			1	0.03
10 Retinitis	網膜炎	感覚器	網膜炎	1	1	1		3	0.09
10 Tinnitus	耳鳴	感覚器	耳鳴			2	1	3	0.09
10 Amblyopia	弱視	感覚器	弱視					3	0.09
10 Corneal lesion	角膜病変	感覚器	角膜病変	3				1	0.03
10 Eye disorder	眼の障害	感覚器	眼の障害	1				2	0.06
10 Parosmia	嗅覚錯認	感覚器	嗅覚異常	15				15	0.47
10 Taste perversion	味覚倒錯	感覚器	味覚異常	2				2	0.06
10 Visual field defect	視野欠損	感覚器	視野欠損						
11 Musculo-skeletal systems	筋および骨格								
11 Bone disorder	骨障害	筋骨格系および結合組織	骨障害		4			4	0.12
11 Myalgia	筋痛	筋骨格系および結合組織	筋痛	13	2		17	32	1.00
11 Arthralgia	関節痛	筋骨格系および結合組織	関節痛	5	1		17	23	0.72
11 Myositis	筋炎	筋骨格系および結合組織	筋炎	1				1	0.03
11 Myopathy	ミオパシー	筋骨格系および結合組織	ミオパシー		1			1	0.03
11 Arthritis rheumatoid	関節リウマチ	筋骨格系および結合組織	関節リウマチ		1			1	0.03

MAA	日本語記	器官分類	添付文書 (案) 用語	読み替え ^(注)	リファブチンの開発時臨床試験 ¹⁾				合計	%
					MAC 発症抑制	NTM HIV	NTM Non- HIV	TB		
12 Cardiovascular system	心臓および血管									
12 Cardiac arrest	心停止	重大	心停止						2	0.06
12 Palpitation	動悸	循環器	動悸			1			1	0.03
12 Syncope	失神	神経系	失神			1			1	0.03
12 Tachycardia	頻脈	循環器	頻脈			1			1	0.03
12 Fibrillation ventricular	心室細動	重大	心室細動			1			1	0.03
12 Phlebitis	静脈炎	重大	深部静脈血栓症	21	1				1	0.03
12 Cramps legs	両下肢痙攣	重大	筋痙攣	16	1				1	0.03
12 Hypertension	高血圧	循環器	高血圧				1		1	0.03
12 Fibrillation cardiac	心細動	重大	不整脈				1		1	0.03
12 Circulatory failure	循環不全	重大	ショック	15				1	1	0.03
12 Deep thrombophlebitis	深部血栓性静脈炎	重大	深部静脈血栓症	21	1				1	0.03
12 Electrocardiogram abnormal	心電図異常	循環器	心電図異常	29	1				1	0.03
12 Hemorrhage	出血	循環器	出血		1				1	0.03
12 Peripheral vascular disorder	末梢血管障害	循環器	末梢血管障害		1				1	0.03
12 Postural hypotension	体位性低血圧	循環器	起立性低血圧		2				2	0.06
12 Thrombophlebitis	血栓性静脈炎	循環器	血栓性静脈炎		1				1	0.03
13 Endocrine system	内分泌系									
13 Adrenal insufficiency	副腎機能不全	その他	副腎機能不全							
13 Fertility decreased male	男性生殖能低下	泌尿・生殖器	男性生殖能低下		1				1	0.03
14 Other	その他									
14 Lab test abnormal	臨床検査異常	その他	臨床検査異常		4				4	0.12

次記の MAA 資料, Integrated safety summary tables から抜粋した。

発症抑制: AE37-1.2 (p.1-0755~0762), HIV: 4.0A (p.1-0927~0936), Non-HIV: 4.0B (p.1-0937~0943), 結核: 4.0C (p.1-1362~1369)

抜粋した項目は有害事象名とその件数 (Total) を抜粋した。ただし, 死亡例数, Unknown は使用しなかった。

MAC 発症抑制: HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制試験, NTM HIV: HIV 感染患者における NTM 症治療試験, NTM Non-HIV: HIV 非感染者における NTM 症治療試験, TB: 結核治療試験 (初回治療例, 多剤耐性例)

a) 左欄の数字は MAA 資料における器官分類を示す。

以下の注は, リファブチン開発時臨床試験で得られた有害事象を添付文書 (案) に記載するための「用語の読み替え」の説明である。

注 1: 胃腸出血は, 「消化管出血」で集計し, 「胃腸出血」を併記する。

注 2: 吐血は, 「消化管出血」で集計し, 「吐血」を併記する。

注 3: メレナは, 「消化管出血」で集計し, 「メレナ」を併記する。

- 注 4：胃腸炎と胃炎は合わせ、「胃腸炎」と記載。
- 注 5：腹部腫脹と鼓腸は合わせ、「腹部膨満」と記載。
- 注 6：ニューロバシシー、神経炎、および末梢神経炎は合わせ、「ニューロバシシー」と記載。
- 注 7：感情減退はうつ病と合わせ、「うつ病」と記載。
- 注 8：Rigors と Chills は「悪寒」と訳し、合わせる。
- 注 9：高尿酸血症と尿酸増加は合わせ、「高尿酸血症」と記載。
- 注 10：Weight decrease, Weight loss は「体重減少」と訳し、合わせ記載。
- 注 11：Rash は「発疹」、Rash maculo-papular と Maculopapular rash は「斑状丘疹状発疹」と訳し、これらを合わせ「発疹」と記載。
- 注 12：肝機能異常、肝機能検査異常、肝細胞障害は「肝機能異常」と記載し、合わせて「肝機能異常」と記載。
- 注 13：浮腫と末梢性浮腫は合わせ、「浮腫」と記載。
- 注 14：腎機能異常、クレアチニン・クリアランス減少、BUN 増加を合わせ、「腎機能障害」と記載。
- 注 15：アナフィラキシーショックと循環不全は合わせ、「ショック」と記載。
- 注 16：全身痙縮と両下肢痙攣は合わせ、「筋痙縮」と記載。
- 注 17：悪心・嘔吐は「嘔吐」に合わせ、「嘔吐」と記載。
- 注 18：ビリルビン血症は黄疸と合わせ、「黄疸」と記載。
- 注 19：顆粒球減少症は白血球減少症と合わせ、「白血球減少症」と記載。
- 注 20：低色素性貧血は貧血と合わせ、「貧血」と記載。
- 注 21：静脈炎、肺塞栓症は深部血栓性静脈炎と合わせ、「深部静脈血栓症」と記載。
- 注 22：歩行異常と歩行困難は合わせ、「歩行障害」と記載。
- 注 23：尿異常は変色尿である「発症抑制」以外では報告がないが、頻度 2% 以上で記載。
- 注 24：夜間頻尿と頻尿は合わせ、「頻尿」と記載。
- 注 26：痙攣と大発作痙攣は合わせ、「痙攣」と記載。
- 注 27：呼吸障害は呼吸困難と合わせ、「呼吸困難」と記載。
- 注 28：消化管障害 NOS と胃腸障害は合わせて、「胃腸障害」と記載。
- 注 29：「心電図異常」については、米国添付文書に記載のある用語「心電図での非特異的 T 波変化」を記載。
- 添付文書（案）への記載は MedNav12（バージョン MedDRA J91）の PT を優先した。
- インポテンスは、男性生殖能低下と合算しない。
 - 骨障害、眼の障害、臨床検査異常は、具体的な事象でないので記載しない。
 - Oral moniliasis、口腔モニリア症は、添付文書（案）に口腔カンジダ症（PT）と記載。
 - Postural hypotension、体位性低血圧は添付文書（案）に起立性低血圧（PT）と記載。
 - Impotence およびインポテンスは勃起不全（PT）と記載。
 - Amylase increased はアミラーゼ増加（LLT）と記載。
 - Taste perversion および味覚倒錯は味覚異常（PT）と記載。
 - 有害事象の発現頻度（%）は評価対象総例数（3,216 例）に対する百分率。
 - 添付文書（案）用語の欄において、1 件しか発現していない事象で、海外の添付文書（案）にも記載のないものは削除されて空欄とされる。
 - 海外の添付文書（案）（USPL, UK）および Core data sheet にすでに記載されている有害事象は、原則として本添付文書（案）にも記載した。ただし、英国製品情報概要にある「好中球減少症」は添付文書（案）の「汎血球減少症、白血球減少症」に、「無症候性の角膜炎」は「ブドウ膜炎、角膜沈着物」に含まれると考え記載しなかった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

リファブチンは、2008 年 4 月現在、世界 35 カ国・地域において、結核を含む抗酸菌症治療薬 [ヒト免疫不全ウイルス (Human immunodeficiency virus : HIV) 感染患者における播種性 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症発症抑制を含む] として承認されている。リファブチンは、薬理的には RNA ポリメラーゼ阻害作用により、MAC を含む各種抗酸菌に対し、殺菌的に作用し、リファンピシン (RFP) に比べると、その抗菌活性は強力である (MIC₉₀ 値で 4~32 倍、2.4.2.1.2.2 *Mycobacterium* 属に対する MIC)。薬物動態学的には、細胞内移行性 (好中球 : 9 倍、単球 : 15 倍^{注1)}) および組織移行性 (肺組織内濃度 : 5~10 倍^{注1)}) は良好で、RFP に比べると、CYP3A4 に対する誘導作用および阻害作用は弱く、HIV 感染患者において行われる Highly active anti-retroviral therapy (HAART) で用いられるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬などとの薬物相互作用は少ない (2.5.3 臨床薬理に関する概括評価)。

リファブチンは、結核を含む抗酸菌症の標準治療薬であり、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教科書 (ハリソン内科学^{注2)}、Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Disease^{注3)}) や国内外の治療ガイドラインに収載されている。また、リファブチンは、本邦では未承認薬ではあるものの、医療上の必要性から、厚生労働省エイズ治療薬研究班 (班長 東京医科大学 臨床検査医学科 主任教授 福武勝幸)^{注4)} や国内では最大のエイズ治療医療機関である国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センターにおいても「個人輸入」され、使用されてきた^{注5)}。

このような状況下、未承認薬使用問題検討委員会の提言を受け、審査当局からリファブチンの承認申請が要請された。結核を含む抗酸菌症治療における国内外の状況 (2.5.1 製品開発の根拠) を踏まえ、リファブチンのベネフィットとリスクは、医学および薬学上、公知であると判断される。

本項では、臨床医学の教科書あるいは治療ガイドラインにまとめられたリファブチンの位置づけ、開発時に得られた約 3,200 例の臨床試験成績、承認後 10 年以上にわたる市販後調査成績および本邦における臨床使用経験を基に、本邦における結核を含む抗酸菌症治療における現時点での問題点 (2.5.1.2 結核および非結核性抗酸菌症の問題点) に対するリファブチンのベネフィットとリスクを整理した。以下にその詳細を示す。

注1) 血中濃度比

注2) 資料番号 臨床 2, 3

注3) 資料番号 臨床 4

注4) 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5) リファブチンカプセルを年間平均 3,300 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)。

2.5.6.1 ベネフィット

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

リファブチンは、HAART との併用が可能なリファマイシン系薬剤であり、HIV 感染患者における結核や非結核性抗酸菌（Non-tuberculous mycobacteriosis：NTM）症の治療に有用である。

(1) 国内外ガイドラインにおける位置づけ

1) HIV 感染患者における NTM 症

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。HIV 感染患者における播種性 MAC 症の治療には、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 A, 推奨グレード I^{注1)}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 B, 推奨グレード I として推奨されている。

表 126 HIV 感染患者における播種性 MAC 症の治療における推奨処方
(2.5.1.3(1)1)(a)表 1 より抜粋)

	推奨 (A, I) ¹⁾	代替 (B, I) ¹⁾
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） ²⁾	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） ²⁾

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) 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）

2) 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。

2) 結核

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）^{参考資料 16)}（資料番号 臨床 8）によると、エイズ合併結核における治療と、免疫機能正常者における治療はほぼ同様であるが、HAART が行われている場合や、RFP に不耐容を示す場合、リファブチンを結核治療の第一選択薬として位置づけ、その使用を推奨している（表 127）。

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）：詳細は 14 ページ脚注

表 127 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 USPHS（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 128 結核治療に際してのリファブチン推奨投与量 (2.5.1.3(2)1)表 6 を再掲)

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

ATS/CDC/IDSA. Treatment of tuberculosis, Am J Respir Crit Care Med (2003); 167: 603 – 662（参考文献 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 / 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。

(2) 薬物相互作用に関する試験成績

リファブチンは、RFPと同様、HIV感染症治療薬（プロテアーゼ阻害薬および一部の非核酸系逆転写酵素阻害薬）や抗菌薬や抗真菌薬と高頻度で併用される。そこで、リファブチンとこれらの薬剤との併用の可否について表 129 にまとめた（2.5.3.6.2 薬物相互作用試験の結果および2.5.3.6.3 文献および添付文書からの引用）。

表 129 リファブチンまたはリファンピシンと結核を含む抗酸菌症治療に汎用される
主な治療薬との併用の可否

治療薬			RBT	RFP
HIV 感染症治療薬	PI	硫酸インジナビルエタノール水和物 (IDV)	△	×
		サキナビル, メシル酸サキナビル (SQV)	△	×
		リトナビル (RTV)	△	△
		ロピナビル (LPV) ・リトナビル (RTV)	△	△
		メシル酸ネルフィナビル (NFV)	△	×
		ホスアンプレナビルカルシウム水和物 (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	エタンブトール (EB)		○	△
	イソニアジド (INH)		○	△
マクロライド系抗菌薬	クラリスロマイシン (CAM)		△	△

RBT：リファブチン，RFP：リファンピシン

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

○：併用可能，△：併用注意（併用時の用量調節を必要とする），×：併用禁忌

リファンピシンの薬物相互作用情報は添付文書^{注1)}の記載を基にした。

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。

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

注1) X*添付文書 20 年 月改訂（第 版）：

Y*添付文書 20 年 月改訂（第 版）：

(3) ガイドラインにおける位置づけを裏付ける臨床試験成績

HIV 感染患者における NTM 症に対し、リファブチン（150～600 mg、1 日 1 回）、イソニアジド（INH）、クロファジミン^{注1)} および EB の 4 剤併用療法^{注2)}（12 ヶ月間投与）を行った結果、用量依存的な細菌学的効果が認められ、リファブチン 450 mg 投与時で 54%（19/35）、600 mg 投与時で 55%（17/31）であった（表 130）。

表 130 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における
リファブチンの投与量別細菌学的効果（2.5.4.3.2.1(4)1表 71 再掲）

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

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

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

—：該当なし

1) 播種性疾患だけでなく、局所性疾患における消失例を含む。

また、上記リファブチン（150～600 mg、1 日 1 回）を含む 4 剤併用療法（12 ヶ月間投与）を行った場合の HIV 感染患者における生存期間は、リファブチンの用量に依存して延長した（表 131）。

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

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

表 131 HIV 感染患者を対象とした NTM 症治療試験における投与量別生存日数
(中央値：2.5.4.3.2.1(4)2)表 72 再掲)

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

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

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

CS87041 は生存に関するデータを収集しなかったため, 除外した。

—：該当なし

1) 無作為化症例のみ

リファブチンは、HIV 感染患者における MAC 症発症抑制効果を有しており、さらに HAART との併用が可能であることから、免疫再構築症候群にみられる結核を含む抗酸菌症の発症抑制に有用である。

HIV 感染患者／エイズ患者の予後は、HAART により劇的に改善されてきた。HAART により、HIV 増殖は抑制され、CD4 陽性リンパ球数は回復するが、その過程でしばしば炎症を伴う日和見感染症を発症する（免疫再構築症候群：Immune reconstitution inflammatory syndrome, IRIS）。一方、HAART 実施中に発現する結核を含む抗酸菌症の発症抑制に対するリファブチンの効果を直接検討した臨床試験成績はなく、またその標準的予防投与法は確立されていない。しかし、リファブチンは、HAART との併用が可能なりファマイシン系薬剤であり、以下にまとめた HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制の標準薬物療法に関するガイドラインの記載や、播種性 MAC 症に対するリファブチンの抑制効果を示した試験成績から、IRIS で結核を含む抗酸菌症の発症抑制にも有用であると考えられる。

(1) 外国ガイドラインにおける位置づけ

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。

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）：詳細は 14 ページ脚注

表 132 HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制における推奨処方
(2.5.1.3(1)1)(a)表 1 を抜粋)

	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⁾

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。

(2) ガイドラインにおける位置づけを裏付ける臨床試験成績

リファブチン 300 mg を 1 日 1 回経口投与 (12 ヶ月間) した場合, HIV 感染患者における MAC 症の発症をプラセボ投与に比べ, 有意に抑制した^{注1)}。HIV 感染患者における MAC 菌血症発症率はリファブチン 300 mg 投与時で 8.7% (48/549), プラセボ投与時で 17.9% (102/571) であり, リファブチンは有意に MAC 症の発症頻度を抑制した (χ^2 検定, $p < 0.001$, 表 133)。

表 133 HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症頻度
(ITT 群 ¹⁾: 2.5.4.3.1(4)1)表 66 再掲)

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

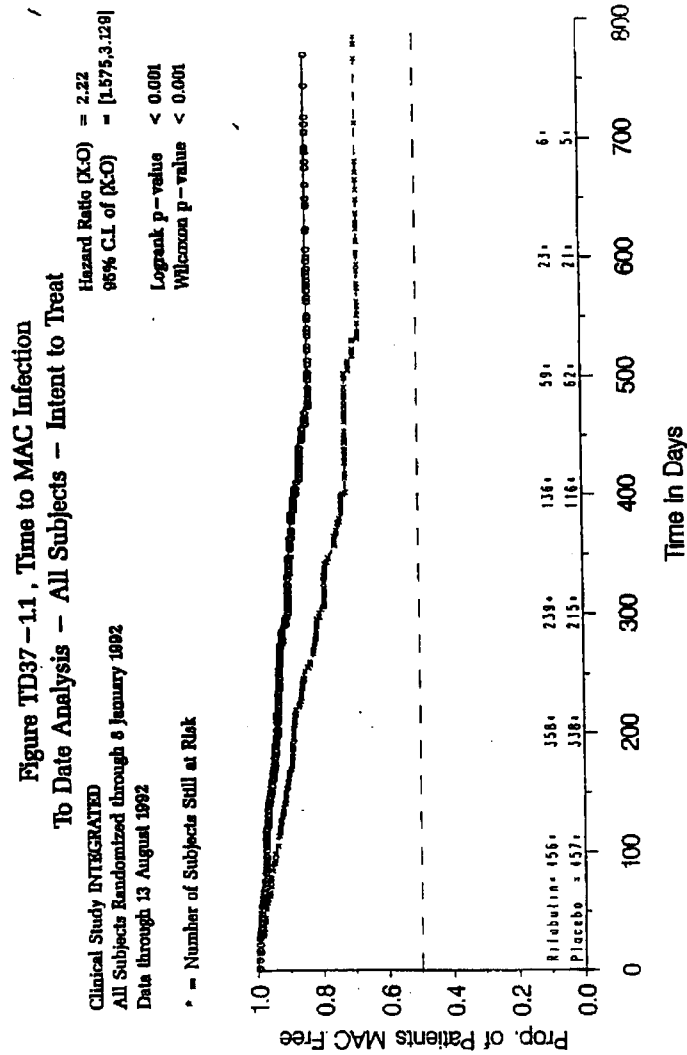
MAA 資料, Integrated efficacy summary for prophylaxis of MAC in patients with AIDS, Written Summary (p. 1-0478) より抜粋した。

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

HIV 感染患者における MAC 菌血症発症までの時間および MAC 症非発症生存率をプラセボと比較した結果, リファブチンはプラセボに比べ, MAC 菌血症発症時間を有意に延長すること (ハザード比: 2.22, Log-rank 検定, $p < 0.001$) および MAC 症非発症生存率を有意に高くすること (ハザード比: 1.99, Log-rank 検定, $p < 0.001$) が確認された (図 11, 図 12)。

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

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



000 = Rifaximin (N = 566) XXX = Placebo (N = 580)

投与群	試験薬投与後 (日数)						ハザード比 ²⁾	95% CI	P 値 ¹⁾
	100	200	300	400	500	600			
リファブチン群 (n=566)	456	358	239	136	59	23	6	1.58 – 3.13	<0.001
プラセボ群 (n=580)	457	338	215	116	52	21	5		

図 11 播種性 MAC 症発症までの期間 (ITT 群: 2.5.4.3.1(4)2)図 8 再掲)

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

1) Log-rank 検定, 2) ハザード比 プラセボ: リファブチン

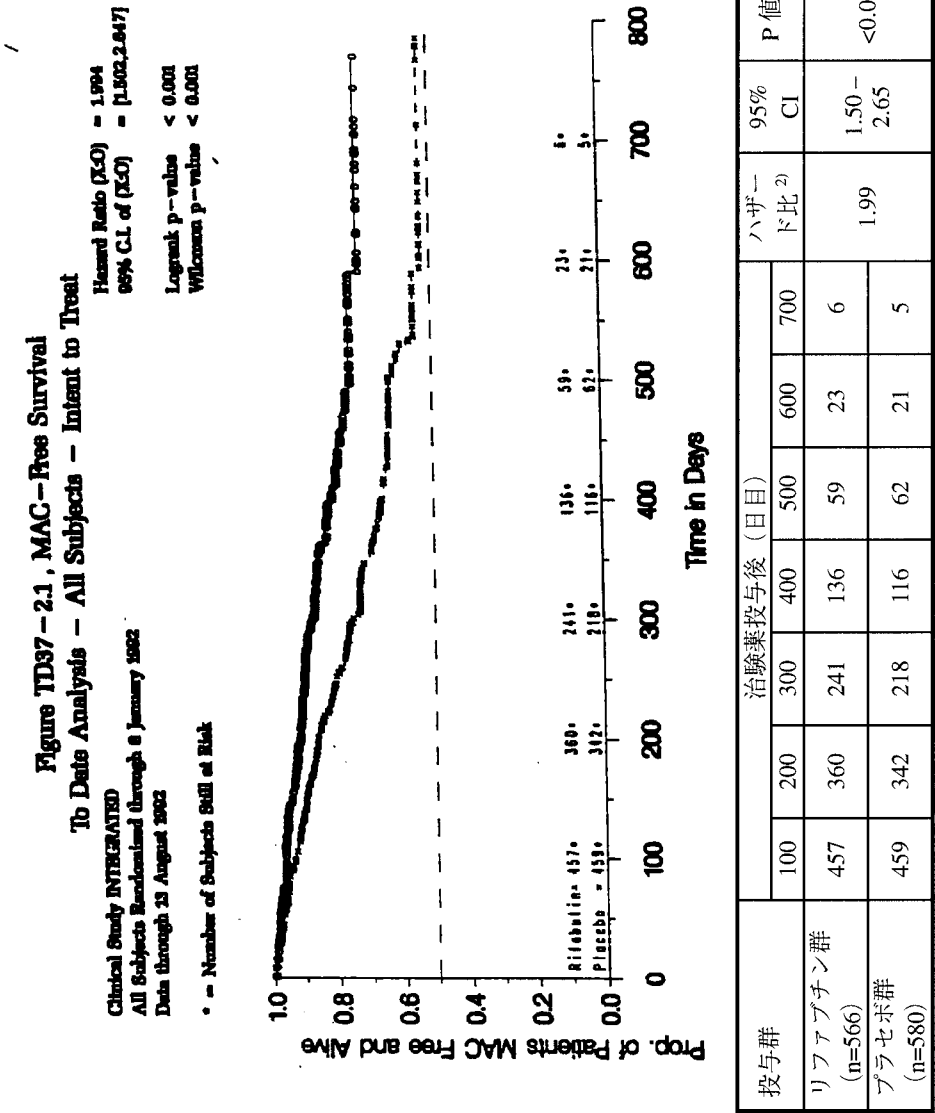


図 12 播種性 MAC 非発症生存率 (ITT 群：2.5.4.3.1(4)2)図 9 再掲)

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

1) Log-rank 検定, 2) ハザード比 プラセボ：リファブチン

2.5.6.1.2 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

現在、国内で免疫機能正常者の NTM 症に用いることのできる既承認薬剤はない。リファブチンは、承認を有する初めての治療手段となる。

(1) 国内外ガイドラインにおける位置づけ

1) 米国 (ATS ガイドライン 2007)

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

表 134 MAC による肺疾患の推奨治療 (2.5.1.3(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 (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 135)。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 135 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) 国内外ガイドラインにおける位置づけを裏付ける臨床試験成績

HIV 非感染者における NTM 症に対し、リファブチン (150~600 mg^{注1)}, 1 日 1 回), INH, EB 等を含む 3 剤併用療法^{注2)} (12 ヶ月間投与) を行った結果、用量依存的な細菌学的効果が認められ、リファブチン 450 mg 投与時では 16% (7/44) であった (表 136)。

表 136 HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験におけるリファブチンの細菌学的効果
(2.5.4.3.2.2(4)表 76 を再掲)

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

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

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

リファブチンは、治療選択肢の少ない多剤耐性結核に対する、有効な選択肢の一つとなる。

(1) 国内外ガイドラインにおける位置づけ

ハリソン内科学には、リファブチンは多剤耐性結核に対し有用な薬剤であることが記載されている。また、サンフォード感染症治療ガイドには、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) 旨、記載されている。

注1) FR86602 のリファブチン投与量は以下のとおりであった。

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

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

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 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。

2.5.4.2(4)の記載を再掲した。

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

2.5.4.2(4)の記載を再掲した。

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。

(2) 臨床試験成績

RFP および／または INH に耐性を示す多剤耐性結核に対し、リファブチン (150～600 mg) を含む各種抗結核薬^{注1)}の併用投与 (6～12 ヶ月) を行った結果、細菌学的効果 (菌消失) が認められ、有効性評価例における細菌学的効果は、投与終了時には 37% (46/123) であり、多剤耐性結核に対しても、有効であることが確認された (表 137)。

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

表 137 結核多剤耐性例を対象とした治療試験（非対照試験¹⁾）における細菌学的効果
 (2.5.4.3.3.2(4)表 86 再掲)

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

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

感受性試験の結果に基づき、症例ごとに使用可能な抗結核薬を併用した。

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

2) ベースライン時の培養結果が陽性であった症例

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

2.5.6.2 リスク

リファブチン投与時に想定されるリスクを、安全性、薬物相互作用および耐性発現の観点から、以下にまとめた。

(1) 安全性

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

ハリソン内科学の副作用に関する記載

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

Part 6, 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), pp.994 (添付資料 臨床2) より抜粋した。

このハリソン内科学におけるリファブチンの副作用の記載は、開発時に得られた安全性成績（2.5.5.3 開発時に実施した臨床試験成績の概要）および外国市販後安全性成績（PSUR 補遺）と一致するものである（2.5.5.4 市販後安全性成績）。また、日本人患者における使用経験でも問題となる新たな副作用は認められていない（2.5.5.5 本邦における使用経験）。

これらを踏まえ、なんら安全性のモニタリングもせず、漫然とリファブチンが投与され、上記の副作用が発現することを防ぐ目的に、Core Data Sheet の記載を参考に、血液学的検査、肝機能検査、眼科検査などの定期的な実施を注意喚起することとし、添付文書の【使用上の注意】の項に、以下の記載を設けた。これにより、リファブチン投与時の副作用発現を早期に把握することが可能であると考えている。

【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）	(1) 重度の肝機能障害のある患者 [肝機能を悪化させるおそれがあるので、本剤の用量の減量を考慮すること。]
2. 重要な基本的注意	(1) 白血球減少症、血小板減少症などの血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投

	与を中止し、適切な処置を行うこと。
	(2) ブドウ膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うなど注意すること。また、ブドウ膜炎が疑われる場合には、患者に眼科医の診察を受けさせ、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
	(3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2) 薬物相互作用

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

ハリソン内科学の薬物相互作用に関する記載

リファブチンは、肝のシトクロム P450 酵素を誘導するが、RFP ほど著明ではない。リファブチンの投与によって代謝が増強される薬物としては、抗凝固薬、キニジン、経口避妊薬、スルホニル尿素薬、鎮痛薬、dapsone、麻薬、グルココルチコイド、CAM、ジドブジン、プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬、および強心配糖体がある。

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), pp.994 (添付資料 臨床 2) より抜粋した。

リファブチンの相互作用は、CYP3A4 が代謝に関する多くの薬剤との間で検討されている。リファブチンが他剤の薬物動態におよぼす影響あるいは他剤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成績、公表文献および他剤の添付文書に示されている情報を基に、リファブチン投与時の薬物相互作用を評価した (2.5.3.6 薬物相互作用)。

リファブチンとボリコナゾールまたはリトナビルを併用した場合、リファブチンの血中濃度が3倍程度増加することから、併用禁忌とし、添付文書上の相互作用の項に示した (下表参照)。また、その他の薬剤についても、リファブチンの血中濃度が高くなる場合や併用薬の血中濃度が高くなる場合があることから、リファブチンの血中濃度または併用した他剤の血中濃度が1.5~2倍程度増加する場合、添付文書上、併用注意とし、注意喚起を図った。

(1) 併用禁忌 (併用しないこと)

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

(2) 併用注意 (併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ロピナビル・リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも1/4に減量することを考慮する。	ロピナビル・リトナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
ホスアンプレナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。また、本剤とホスアンプレナビル/リトナビルを併用する場合には、本剤の投与量を少なくとも1/4に減量することを考慮し、患者の臨床症状等を十分に観察すること。	ホスアンプレナビルの活性本体のアンプレナビルは、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
ダルナビル	本剤の作用が増強するおそれがあるため、本剤の投与量を減量すること。	ダルナビルとリトナビルの併用は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
HIV プロテアーゼ阻害剤 ・インジナビル ・ネルフィナビル イトラコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
フルコナゾール アタザナビル	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
デラビルジン マクロライド系抗生物質 (クラリスロマイシン等)	本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
サキナビル ネビラピン	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
エファビレンツ	本剤の作用が減弱するおそれがある。	エファビレンツの肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。
経口避妊薬 ノルエチステロン・エチニル エストラジオール	経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が增大するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。
タクロリムス	タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4 等) 誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。

(3) 耐性発現

以下にハリソン内科学のリファブチンの耐性の項に記載された内容を抜粋する。

ハリソン内科学のリファブチンの耐性に関する記載

リファブチン耐性は RFP 耐性と同じ機序による。すなわち *rpoB* 遺伝子に生じる変異による。しかし RFP に耐性を示す 14 の変異のうち、9 つのみがリファブチンに高度耐性を示し、残りの 5 つはリファブチンの MIC にわずかな変化しかもたらさず、このような菌の MIC は 0.5 µg/mL 以下である。

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), pp.994 (添付資料 臨床 2) より抜粋した。

このように、リファブチンは、完全ではないが、RFP との間に交叉耐性を示すことから、リファブチンの耐性発現に関して、添付文書の用法・用量に関連する使用上の注意に、以下の記載を加え、注意喚起を図ることにした。

用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。
	(4) 耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

2.5.6.3 まとめ

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

リファブチンのベネフィットとリスクを踏まえ、結核を含む抗酸菌症治療における位置づけを以下にまとめた。

- HIV 感染患者における結核および抗酸菌症治療での位置づけ
 - リファブチンは、HIV 感染患者における結核および NTM 症の治療を目的に、その使用が推奨される。
 - リファブチンは、HIV 感染患者における結核および播種性 MAC 症の発症抑制を目的に、その使用が推奨される。
- 免疫機能正常者における結核および抗酸菌症治療での位置づけ
 - リファブチンは、MAC 症を含む NTM 症治療薬として推奨される。
 - リファブチンは、治療に難渋する多剤耐性結核に対する治療選択肢の一つである。

2.5.6.3.2 結論

MAC 症を含む NTM 症は予後不良性の疾患であるが、現在使用可能な MAC 症を含む NTM 症治療薬は、わずかに MAC 症発症予防に 1 剤（AZM）、MAC 症治療に 2 剤（AZM, CAM）であるが、いずれも 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 1 剤も承認されていない。一方、結核においては、年々結核罹患率は減少しているが、近年では、多剤耐性化が進行しており、社会的に問題となっている。現在使用可能な結核治療薬は、30 年以上前に開発された薬剤であり、多剤耐性結核に対して使用可能な治療薬は今のところ 1 剤もない。

リファブチンは、国内外のガイドラインにおいて、HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症予防および NTM 症治療、HIV 非感染者における NTM 症治療および結核治療における標準的治療薬として位置づけられており、さらに多剤耐性結核に対する治療効果を有する薬剤である。これらを踏まえ、リファブチンは、結核を含む抗酸菌症治療薬として必要性の高い薬であると判断される。リファブチン投与時の安全性上のリスクは、添付文書のみならず、各種ガイドライン等により、情報提供することにより、コントロール可能であることを踏まえ、リファブチンを臨床使用の場に供されるべき薬剤であると考えた。

2.5.7 参考文献

- 1) 泉 孝英 監修. 第1章 結核診療の基礎知識, 結核 第4版, 富岡洋海 編集. 東京, 医学書院 (2006), p.3-92.
- 2) 森 亨. 新しい結核対策. 感染症誌 (2006) ;80: 345-352.
- 3) 朝日新聞東京版, 2006年11月6日(月), 夕刊.
- 4) 日本結核病学会 非定型抗酸菌症対策委員会. 肺非結核性抗酸菌症診断に関する見解-2003年. 結核 (2003) ;78: 569-572.
- 5) 四元秀毅, 山岸文雄. IV. 結核の治療, 医療者のための結核の知識 第2版. 東京, 医学書院 (2005), p.61-94.
- 6) 森 亨, 和田雅子, 川辺芳子, 岸不盡彌, 古賀宏延, 斉藤武文他. 日本における HIV 感染結核の実態. 結核 (1997) ;72: 649-657.
- 7) 吉山 崇, 森 亨, 中田 光, 藤田 明, 永井英明. 3. 感染・発病・進展の病理, エイズ合併結核—その臨床と対策— 財団法人結核予防会 結核研究所 森 亨 製作. 東京, 株式会社 新企画出版社 (2003), p. 36-77.
- 8) 吉山 崇, 森 亨, 中田 光, 藤田 明, 永井英明. 2. 疫学, エイズ合併結核—その臨床と対策— 財団法人結核予防会 結核研究所 森 亨 製作. 東京, 株式会社 新企画出版社 (2003), p. 16-35.
- 9) 吉山 崇, 森 亨, 中田 光, 藤田 明, 永井英明. 5. 治療と予後, エイズ合併結核—その臨床と対策— 財団法人結核予防会 結核研究所 森 亨 製作. 東京, 株式会社 新企画出版社 (2003), p. 106-125.
- 10) 古西 満, 源河いくみ, 中村哲也. 免疫再構築症候群に関する調査と冊子作成. 厚生労働科学研究費補助金エイズ対策研究事業 HAART 時代の日和見合併症に関する研究 平成15~17年度総合研究報告書, 主任研究者 安岡 彰 (2006), p.68-73.
- 11) 倉島篤行, 長山直弘. 肺 MAC 症の治療—再排菌例の検討—. 結核 (2006) ;81: 38-41.
- 12) Abe C, Hirano K, Wada M, Aoyagi T. Resistance of *Mycobacterium tuberculosis* to four first-line anti-tuberculosis drugs in Japan, 1997. *Int J Tuberc Lung Dis* (2001); 5, 46-52.
- 13) メディカル カンファレンス シリーズ. 多剤耐性結核の動向, 多剤耐性結核の治療と予防 No. 62, 発行 財団法人 結核予防会 (2001), p.2-9.
- 14) 高嶋哲也, 川辺芳子. 多剤耐性結核の治療. 結核 (2004) ;79: 669-670.
- 15) American Thoracic Society. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* (2000); 161: 1376-1395.
- 16) 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.
- 17) American Thoracic Society. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* (1994); 149: 1359-1374.
- 18) American Thoracic Society. Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* (1997); 156: s1-s25.
- 19) 泉 孝英 監訳. 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), 医学書院
- 20) 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.
 - 21) 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. 結核 (1998) : 73; 599 – 605 (<http://www.kekkaku.gr.jp/ga/ga-10.htm>) .
 - 22) Ungheri D, Franceschi G and Bruna CD. Main human urinary metabolites of the spiriopiperidyl rifamycin LM 427: isolation and biological properties. *Recent Advances in Chemotherapy*. Kyoto: University of Tokyo Press (1985); 1917 – 1918.
 - 23) 照屋勝治, 田沼順子, 立川夏夫. 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. 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 (2008): 10 - 14.
 - 24) Mozzi E, Germiniani R, Cantaluppi G, et al. Human pharmacokinetics of LM 427, a new antimycobacterial agent: tissue distribution and excretion. 13th International Congress on Chemotherapy, Vienna: Abst. AX0006, (1983).
 - 25) Battaglia R, Salgarollo G, Zini G, et al. Absorption, disposition, and urinary metabolism of ¹⁴C-rifabutin in rats. *Antimicrob Agents Chemother* (1991); 35: 1391 – 1396.
 - 26) Ungheri D and Sanfilippo A. Activity of LM 427 on *legionella* spp.: *in vitro* study and intracellular killing. *Recent Advances in Chemotherapy*. Kyoto: University of Tokyo Press (1985); 1919 - 1920.
 - 27) Van der Auwera P, Matsumoto T and Husson M. Intraphagocytic penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother* (1988); 22: 185 - 192.
 - 28) 社内資料：150–228 試験
 - 29) Narang P, Nightingale S, Manzone C, et al. Dose rifabutin (RIF) affect zidovudine (ZDV) disposition in HIV (+) patients? 8th International Conference on AIDS/3rd STD World Congress, Amsterdam: Abst. PO-B3888, (1992).
 - 30) Polk RE, Brophy DF, Israel DS, et al. Pharmacokinetic Interaction between Amprenavir and Rifabutin or Rifampin in Healthy Males. *Antimicrob Agents Chemother* (2001); 45: 502 - 508.
 - 31) Kraft WK, McCrea JB, Winchell GA, et al. Indinavir and rifabutin drug interactions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* (2004); 44: 305 - 313.
 - 32) ビラセプト®米国添付文書 Physician's Desk Reference 61: 2577-2583, 2007
 - 33) Smith JA, Hardin TC, Patterson TF, et al. Rifabutin (RIF) decreases itraconazole (ITRA) plasma levels in patients with HIV-infection. 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 126, (1995).
 - 34) Trapnell CB, Lavelle JP, O'Leary CR, et al. Rifabutin dose not alter fluconazole pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* (1993); 53: 196 (Abst. PII-106).
 - 35) Agarwala S., Mummaneni V, Randall D, et al. Pharmacokinetic (PK) effect of rifabutin (RIF) on atazanavir (ATV) with and without ritonavir (RTV) in healthy subjects. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle : Abst. 445-W, (2002).

- 36) Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, et al. Pharmacokinetic study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. *Antiviral Res* (1997); 35: 53 - 63.
- 37) DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group, Clarithromycin (CL) plus rifabutin (RFB) for MAC prophylaxis: evidence for a drug interaction. 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington : Abst. 291, (1993).
- 38) Moyle GJ, Buss NE, Goggin T, et al. Interaction between saquinavir soft-gel and rifabutin in patients infected with HIV. *Br J Clin Pharmacol* (2002); 54: 178 - 182.
- 39) ビラミューン®錠 200 国内添付文書 医療用医薬品集 2007 年版 日本医薬情報センター : 1685-1689, 2006
- 40) SUSTIVA®米国添付文書 Physician's Desk Reference 61: 930-938, 2007
- 41) LeBel M, Masson E, Guilbert E, et al. Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol* (1998); 38: 1042 - 1050.
- 42) Busuttil RW, Klintmalm GB, Lake JR, et al. General guidelines for the use of tacrolimus in adult liver transplant patients. *Transplantation* (1996); 61: 845 - 847.
- 43) Salcedo J, Narang PK, Sweeny J, et al. Alteration of dapsone metabolism by rifabutin in HIV (+) subjects. *Clin Pharmacol Ther* (1996); 59: 158 (Abst. OI-B-3).
- 44) Lee BL, Lampiris H, Colborn DC, et al. The effect of rifabutin (RFB) on the pharmacokinetics (PK) of trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX) in HIV-infected patients. 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco : Abst. A36, (1995).
- 45) 社内資料 : A1501024 試験
- 46) Li RC, Nightingale S, Lewis RC, et al. Lack of effect of concomitant zidovudine on rifabutin kinetics in patients with AIDS-related complex. *Antimicrob Agents Chemother* (1996); 40: 1397 - 1402.
- 47) Cato A III, Cavanaugh J, Shi H, et al. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther* (1998); 63: 414 - 421.
- 48) カレトラ®錠国内添付文書 医療用医薬品集 2007 年版 日本医薬情報センター : 2671-2676, 2006
- 49) Lefort A, Launay O and Carbon C. Uveitis associated with rifabutin prophylaxis and itraconazole therapy. *Ann Intern Med* (1996); 125: 939 - 940.
- 50) Trapnell CB, Narang PK, Li R, et al. Increased plasma rifabutin levels with concomitant fluconazole therapy in HIV-infected patients. *Ann Intern Med* (1996); 124: 573 - 576.
- 51) REYATAZ®米国添付文書 Physician's Desk Reference 61: 921-930, 2007
- 52) レスクリプター®錠 200 mg 国内添付文書 医療用医薬品集 2007 年版 日本医薬情報センター : 1494-1498, 2006
- 53) DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group. Coadministration of clarithromycin (CL) alters the concentration-time profile of rifabutin (RFB). 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando : Abst. A2, (1994).
- 54) VIRAMUNE®米国添付文書 Physician's Desk Reference 61:873-878, 2007

- 55) Colbom D, Lampiris H, Lee B, et al. Concomitant cotrimoxazole (CTX) does not affect rifabutin (RBT) kinetics in HIV+ patients. Clin Pharmacol Ther (1996); 59: 141 (Abst. PI-49).
- 56) プリジスタ錠 300 mg 国内添付文書 2007 年 12 月作成 (第 1 版)
http://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6250030F1027_1_02/
- 57) 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).