

審査報告書

平成 23 年 4 月 5 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	①リファジンカプセル 150mg、②リファンピシカプセル 150mg 「サンド」
[一 般 名]	リファンピシン
[申 請 者 名]	①第一三共株式会社、②サンド株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 14 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にリファンピシン 150mg を含有するカプセル剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 22 年 11 月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 3 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第四部

審査結果

平成 23 年 4 月 5 日

[販 売 名] ①リファジンカプセル 150mg、②リファンピシンカプセル 150mg
「サンド」
[一 般 名] リファンピシン
[申 請 者 名] ①第一三共株式会社、②サンド株式会社
[申請年月日] 平成 22 年 12 月 14 日
[審査結果]

平成 22 年 11 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リファンピシン（非結核性抗酸菌症の適応追加）」に関する事前評価及び提出された資料から本剤の MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

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

[効能・効果] <適応菌種>
本剤に感性のマイコバクテリウム属
<適応症>
肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病
(下線部追加)

[用法・用量] [肺結核及びその他の結核症]
通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg（力価）を 1 日 1 回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週 2 日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]

通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg（力価）を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600mg（力価）を超えない。

[ハンセン病]

通常成人には、リファンピシンとして 1 回 600mg（力価）を 1 カ

月に1～2回または1回450mg（力価）を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

（下線部追加）

審査報告

平成 23 年 4 月 5 日

I. 申請品目

[販 売 名]	①リファジンカプセル 150mg、②リファンピシンカプセル 150mg 「サンド」
[一 般 名]	リファンピシン
[申 請 者 名]	①第一三共株式会社、②サンド株式会社
[申請年月日]	平成 22 年 12 月 14 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にリファンピシン 150mg を含有するカプセル剤
[申請時効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性の <u>マイコバクテリウム属</u> <適応症> 肺結核及びその他の結核症、 <u>マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病</u> (下線部追加)
[申請時用法・用量]	[肺結核及びその他の結核症] 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週 2 日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。 <u>[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]</u> <u>通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。</u> [ハンセン病] 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 600mg (力価) を 1 カ月に 1~2 回または 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。 (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）

における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

リファンピシン（以下、「本薬」）は、放線菌 *Streptomyces mediterranei* から得られたリファンマイシン SV の誘導体で、Ciba-Geigy 社（スイス）及び Lepetit 社（イタリア）の共同研究により合成された半合成抗生物質である。本薬の作用機序は細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの選択的な阻害とされており、抗酸菌、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して抗菌活性を示す。また、本薬は、結核菌に対しても活性を示し、その作用の強さはイソニアジドと同程度であるとされている。

海外では、本薬は 1968 年にスイス及びイタリアで販売された後、87 の国又は地域で承認されている。

本邦では 1971 年 6 月に肺結核の効能・効果で承認され、その後、1996 年 8 月にハンセン病の効能・効果が承認されている。

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

その後、平成 22 年 11 月 10 日開催の第 6 回検討会議において「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：リファンピシン（非結核性抗酸菌症の適応追加）」（以下、公知申請の該当性報告書）が取り纏められた。当該報告書に基づき、平成 22 年 11 月 29 日開催の薬事・食品衛生審議会 医薬品第二部会において、リファジンカプセル 150mg、リマクタンカプセル 150mg 及びリファンピシンカプセル 150mg 「サンド」に対する事前評価がなされ、一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 11 月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 3 号）、「『薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について』に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

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

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

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

<審査の概略>

(1) 審査方針について

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

(2) 添付文書（案）について

1) 用法及び用量に関連する使用上の注意について

現行の添付文書の用法及び用量に関連する使用上の注意の項には、本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認することの旨が記載されている。一方、今回申請された非結核性抗酸菌症に関しては、*in vitro*での感受性と臨床効果は必ずしも相関せず、試験管内での感受性と臨床効果の関係が確認されているものは、MACに対するクラリスロマイシン（CAM）、*M. kansasii*に対する本薬、迅速発育群における一般の抗菌薬に限られており、一般の感受性検査実施はこれらの菌種・抗菌薬の組み合わせの場合のみで推奨されている¹。

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

【変更後】

- 1) 肺結核及びその他の結核症に対する本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。
- 2) 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。

2) 薬物相互作用の項について

機構は、本申請に際して、これまでに得られている情報を基に、添付文書の改訂の必要性について、申請者に確認するよう求めた。

申請者は、併用注意薬剤として2種類の成分（トルバプタン、デフェラシロクス）を追加する旨を回答し、機構はこれを了承した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、非結核性抗酸菌症に対する治療は、結核症に比べて長期間に及ぶこと、さらに、結核症に対する治療とは併用薬剤の種類が異なることから、期間累積的に有害事象の発現率が高くなる可能性など、新たな安全性の懸念が生じる可能性を否定できないこ

¹ Am J Respir Crit Care Med. 2007; 175:367-416.

とから、本剤を非結核性抗酸菌症に対して投与する際には、安全性について注意深く観察する必要があり、医療現場にも改めて注意喚起をすべきと考える。したがって、今回の非結核性抗酸菌症の追加に際して、懸念される安全性上のリスクについて、医療現場へどのように注意喚起を行う予定であるのか、また関連学会との協力体制などについて具体的に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

非結核性抗酸菌症の治療に関しては注意深い観察を要すると考える。したがって、自発報告及び文献報告における情報収集を行うこととし、期間累積的な副作用収集数の著しい増加が認められた場合には、添付文書に適切に反映し、関連学会及び医療現場への情報提供を行う予定である。情報提供資料として、インタビューフォームや患者向医薬品ガイドの改訂を行い、長期使用に関する注意喚起を促すことを計画している。また、関連学会との協力体制については、本剤の使用時に注意深い観察が必要であることを共通の理解とし、適正使用に関する重要な情報については、その内容を関連学会にも伝え、学会ガイドラインの改定時に安全性について必要な情報が反映されるようにする。

機構は、上記の申請者の対応にて特段問題ないと考える。

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

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 22 年 11 月 29 日付薬食審査発 1129 第 1 号及び同第 3 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、調査すべき資料はない。

Ⅳ. 総合評価

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

[効能・効果]	<適応菌種> 本剤に感性の <u>マイコバクテリウム属</u>
	<適応症> 肺結核及びその他の結核症、 <u>マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病</u> (下線部追加)
[用法・用量]	[肺結核及びその他の結核症] 通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日

1 回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週 2 日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。

[MAC症を含む非結核性抗酸菌症]

通常成人には、リファンピシンとして 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1 日最大量は 600mg (力価) を超えない。

[ハンセン病]

通常成人には、リファンピシンとして 1 回 600mg (力価) を 1 カ月に 1~2 回または 1 回 450mg (力価) を 1 日 1 回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。

(下線部追加)