

## 再審査報告書

平成 30 年 2 月 15 日  
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ミコブティンカプセル 150 mg
有 効 成 分 名	リファブチン
申 請 者 名	ファイザー株式会社
承認の効能・効果	<p>〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p>〈適応症〉 結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制</p>
承認の用法・用量	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ <u>結核症</u> 通常、成人にはリファブチンとして 150 mg～300 mg を 1 日 1 回経口投与する。多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300 mg～450 mg を 1 日 1 回経口投与する。</li> <li>・ <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の治療</u> 通常、成人にはリファブチンとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。</li> <li>・ <u>HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制</u> 通常、成人にはリファブチンとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。</li> </ul>
承 認 年 月 日	平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	<u>結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス症を含む非結核性抗酸菌症：8 年</u> 上記以外：10 年

下線部：今回の再審査対象

### 1. 製造販売後調査等全般について

ミコブティンカプセル 150 mg（以下、「本剤」）の再審査期間中に表 1 に示す使用成績調査及び特定使用成績調査が実施された。なお、製造販売後臨床試験は実施されていない。

表 1 使用成績調査、特定使用成績調査の概要

使用成績調査	
目 的	HIV 感染患者における、未知の副作用、使用実態下における副作用発生状況、本剤の安全性・有効性に影響を与える要因の把握等
調査方法	HRD 共同調査 <sup>a)</sup>
目標例数/収集例数 (施設数)	全例/72 例 (17 施設)
調査実施期間	平成 20 年 10 月から平成 27 年 3 月まで
特定使用成績調査 (HIV 非感染者)	
目 的	HIV 非感染患者における、未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、本剤の安全性・有効性に影響を与える要因の把握等
調査方法	全例調査
目標例数/収集例数 (施設数)	500 例/594 例 (186 施設)
調査実施期間	平成 20 年 10 月から平成 24 年 2 月まで

a) HIV 感染症治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の承認を有する企業により、HIV 感染症治療薬の処方数の多い医療機関において、対象薬剤を投与された全症例を対象に実施される共同調査

本剤は、承認時に以下の承認条件が付された。

[承認条件]

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集中であること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 製造販売後、それぞれの効能ごとに、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間（再審査期間中に限る）は、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・安全性を含む）及び薬物相互作用のデータ等）を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

## 2. 使用成績調査の概要

使用成績調査の結果について、申請者は以下のとおり説明している。

### 2-1. 安全性

データとして収集された 72 例全例が安全性解析対象とされた。副作用発現割合は 22.2% (16/72 例) [結核症 26.7% (8/30 例)、MAC 症 22.6% (7/31 例)、MAC 症以外の非結核性抗酸菌症 (Non-Tuberculous Mycobacterium : NTM。以下、「NTM 症」) 0/8 例、複数感染 50.0% (1/2 例)、その他 0/1 例] であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、感染症および寄生虫症、臨床検査各 5.6% (各 4 例)、胃腸障害 4.2% (3 例)、血液およびリンパ系障害、免疫系障害、代謝および栄養障害各 2.8% (各 2 例) であった。主な副作用（基本語）は、悪心 3 例、汎血球減少症及び免疫再構築炎症反応症候群各 2 例であった。重篤な副作用は、汎血球減少症及び悪心各 2 例、MAC 感染、肺感染、免疫再構築炎症反応症候群、抑うつ症状、嘔吐、薬剤耐性及び白血球数減少各 1 例であり、死亡は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性、妊娠、年齢、原疾患、人種、合併症（肝機能障害、肝炎、腎機能障害）、既往歴、MAC を除く合併症、眼に関する合併症、投与開始前の HIV RNA コピー数、投与開始前の CD4 数、投与前の CDC 分類<sup>1)</sup>、1 日平均投与量、1 日最高投与量、投与期間、1 回当たりの治療期間、併用薬（抗 HIV 薬、抗 MAC 薬、スルファメトキサゾール・トリメトプリム）、使用理由について部分集団解析を行った。その結果、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子はスルファメトキサゾール・トリメトプリムとの併用 [有 41.2% (7/17 例)、無 16.4% (9/55 例)] であった。

以上の結果を踏まえ、本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

<sup>1)</sup> CDC [Centers for Disease Control and Prevention (米国疾病管理予防センター)] における分類に基づき HIV 感染症病期分類の A~C の 3 段階に分類される

使用成績調査における副作用発現割合は、承認時までの海外臨床試験<sup>2)</sup>における副作用発現割合 33.8% (1,087/3,216 例) を上回ることとはなく、発現した副作用についても特段問題となる新たな事象は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性がある背景因子を検討した結果、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、副作用発現割合が高かった集団で認められた副作用は、その補集団でも認められており、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考える。

## 2-2. 有効性

安全性解析対象 72 例全例が有効性解析対象とされた。このうち、10 例 (細菌学的効果判定の妥当性なし<sup>3)</sup> 6 例、細菌学的効果未評価 4 例) を除く 62 例が細菌学的効果評価対象とされた。臨床効果は、担当医師により「著明改善」、「改善」、「やや改善」、「不変」、「悪化」及び「判定不能」で評価され、有効率<sup>4)</sup> は 80.6% (50/62 例) [結核症 89.7% (26/29 例)、MAC 症 78.3% (18/23 例)、MAC 症以外の NTM 症 57.1% (4/7 例)、複数感染 50.0% (1/2 例)、その他 1/1 例] であった。細菌学的効果は、投与開始前に検出された原因菌について、担当医師により投与終了又は中止時に「消失」、「減少」、「不変」、「増加」及び「不明」で判定され、使用理由別の菌消失率<sup>5)</sup> は結核症 70.0% (7/10 例)、MAC 症 50.0% (4/8 例)、MAC 症以外の NTM 症 1/1 例、複数感染 0/2 例、その他 0/0 例であった。原因菌種別の菌消失効果は、細菌学的検査の結果により「消失」、「存続」の 2 段階及び「判定不能」で判定され、表 2 のとおりであった。

表 2 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失 a)
結核菌	7/7 株
<i>Mycobacterium avium</i>	4/7 株
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	1/1 株
<i>Mycobacterium kansasii</i>	2/2 株
MAC	0/0 株

a) 「判定不能」を除く細菌学的効果が評価された株数が分母

また、リファンピシン耐性結核例は 3 例であり、有効例は 3/3 例であった。

以上の結果を踏まえ、本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効率について、直接比較は困難であるが、承認時までの海外臨床試験<sup>6)</sup>における有効率と同程度であり、使用成績調査の結果について特段問題は認められていないと考える。また、

<sup>2)</sup> HIV 感染症患者を対象とした播種性 MAC 症発症抑制試験 (023、027 試験)、HIV 感染症患者を対象とした非結核性抗酸菌症治療試験 (FR86603、CS87041、CS87033、CS87042、AU87610 試験)、非 HIV 感染症患者を対象とした非結核性抗酸菌症治療試験 (FR86602、CS87043 試験)、初回治療患者を対象とした結核治療試験 (AR86601、BR86601、TH86601、ES86602、IT86601、IT86604 試験)、多剤耐性結核患者を対象とした結核治療試験 (AR86606、DZ87601、FR86601、ZA86603、ES86601、CS87044 試験) 計 21 試験

<sup>3)</sup> 有効性解析対象集団のうち、細菌学的効果は評価されていても、細菌学的検査の結果から妥当性がない場合とされた症例

<sup>4)</sup> 「著明改善」及び「改善」と評価された症例／「判定不能」を除く有効性解析対象症例

<sup>5)</sup> 「消失」と判定された症例／「不明」を除く細菌学的効果評価対象症例

<sup>6)</sup> HIV 感染症患者を対象とした非結核性抗酸菌症治療試験 (FR86603、CS87041、CS87033、CS87042、AU87610 試験)、

原因菌種別の菌消失率については、海外臨床試験成績と比べ低値を示している集団もあるが、例数が少ないことが一因となった可能性もある。結核菌については、菌消失率 70.0% (7/10 例) であったことを勘案すると、本剤の有効性を否定する結果ではないと考えた。NTM 症については、承認時までの海外臨床試験<sup>6)</sup>と比較しても低率ではなく、特記すべき事項はなかった。また、リファンピシン耐性結核菌については、一定の臨床効果が認められた。以上より、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

### 2-3. 重点調査項目

重点調査項目として、診療ガイドライン及び成書等の記載内容から本剤の特徴的な副作用と考えられた血液障害及びぶどう膜炎が設定されている。血液障害は MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「血液およびリンパ系障害」、又は、高位グループ用語 (HLGT) 「血液学的検査 (血液型検査を含む)」に該当する事象を、ぶどう膜炎は MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「眼障害」に該当する事象を抽出し、その発現状況について検討した。

**血液障害**：血液障害関連の副作用は 5.6% (4/72 例) に認められ、内訳は、汎血球減少症 2 例、白血球数減少 1 例、好中球数減少及び血小板数減少 1 例 (同一症例) であった。重篤な副作用は、汎血球減少症 2 例、白血球数減少 1 例であり、転帰は軽快又は回復で、死亡は認められなかった。血液障害に関連する副作用を認めた症例はいずれもプロテアーゼ阻害剤等と併用されており、これらの薬剤との併用は既に併用注意として注意喚起していること、及び血液障害関連の副作用の発現については、添付文書の使用上の注意で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

**ぶどう膜炎**：眼障害関連の副作用はぶどう膜炎 1.4% (1/72 例) のみであり、非重篤かつ転帰は回復であった。本症例はアタザナビル及びリトナビルが併用されており、これら薬剤との併用は既に併用注意として注意喚起していること、及びぶどう膜炎の発現については、添付文書の使用上の注意で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

以上より、重点調査項目、血液障害、ぶどう膜炎について、新たな問題点は確認されなかったことから、特段の対応は不要と考える。

### 2-4. 特別な背景を有する患者

使用成績調査で収集された症例データのうち、特別な背景を有する患者 (小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者) 及び長期投与患者における本剤の安全性及び有効性について検討した。なお、小児、妊産婦のデータは収集されなかった。

---

非 HIV 感染症患者を対象とした非結核性抗酸菌症治療試験 (FR86602、CS87043 試験)、初回治療患者を対象とした結核治療試験 (AR86601、BR86601、TH86601 試験)、多剤耐性結核患者を対象とした結核治療試験 (AR86606、DZ87601、FR86601、ZA86603、ES86601、CS87044 試験) 計 16 試験

**高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象は3例であり、副作用は認められなかった。有効性解析対象は3例、有効率（判定不能を除く）は2/2例であり、非高齢者患者（15歳以上65歳未満）では80.0%（48/60例）であった。

**腎機能障害者**：安全性解析対象は6例であり、副作用は認められなかった。有効性解析対象は6例、有効率（判定不能を除く）は60.0%（3/5例）であり、腎機能障害を有さない患者では82.5%（47/57例）であった。

**肝機能障害者**：安全性解析対象は17例、副作用発現割合は29.4%（5/17例）であり、内訳は、偽膜性大腸炎、肺感染、悪心、高トリグリセリド血症各1例、白血球数減少及び血中トリグリセリド増加1例（同一症例）であった。肝機能障害を有さない患者における副作用発現割合は20.0%（11/55例）であり、肝機能障害者と肝機能障害を有さない患者の副作用発現状況とを比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象は17例、有効率（判定不能を除く）は66.7%（10/15例）であり、肝機能障害を有さない患者では85.1%（40/47例）であった。

**長期投与（1年超）患者**：1回ごとの治療投与期間が1年を超えて投与された安全性解析対象は18例、副作用発現割合は11.1%（2/18例）であり、内訳は、汎血球減少症1例、白血球減少症及び高トリグリセリド血症1例（同一症例）であった。これより短い投与期間の患者より低かった。有効性解析対象は18例、有効率（判定不能を除く）は81.3%（13/16例）であり、投与期間2週超4週以下の患者では、42.9%（3/7例）、4週超8週以下50.0%（1/2例）、12週超24週以下83.3%（5/6例）、24週超36週以下85.7%（12/14例）、36週超1年以下93.8%（15/16例）であった。

以上より、高齢者、腎機能障害者、肝機能障害者、長期投与患者について、特段問題となる事項は認められていないと考える。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）は、2-1～2-4項における申請者の説明を了承し、使用成績調査の結果から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

### 3. 特定使用成績調査（HIV非感染者）の概要

特定使用成績調査の結果について、申請者は以下のとおり説明している。

#### 3-1. 安全性

データとして収集された594例から6例（契約違反及び初回処方日以降未来院各3例）を除いた588例が安全性解析対象とされた。副作用発現割合は65.8%（387/588例）〔結核症44.8%（60/134例）、MAC症72.9%（312/428例）、MAC症以外のNTM症57.9%（11/19例）、複数感染80.0%（4/5例）、その他0/2例〕であった。主な器官別大分類別の副作用及びその発現割合は、臨床検査19.9%（117例）、肝胆道系障害18.2%（107例）、一般・全身障害および投与部位の状態14.1%（83例）、皮膚および皮下組織障害13.6%（80例）、血液およびリ

ンパ系障害 9.2% (54 例)、代謝および栄養障害 9.0% (53 例)、胃腸障害 8.0% (47 例) であった。主な副作用 [10 例以上 (基本語)] は、白血球数減少 68 例、発熱 67 例、肝機能異常 58 例、血小板数減少 55 例、食欲減退 53 例、肝障害 44 例、薬疹 25 例、発疹 22 例、白血球減少症 20 例、下痢 17 例、血小板減少症、ぶどう膜炎及び関節痛各 16 例、悪心 14 例、貧血及び $\gamma$ -グロブリントランスフェラーゼ増加各 11 例、倦怠感 10 例であった。重篤な副作用 [5 例以上 (基本語)] は、肝障害 20 例、発熱 18 例、ぶどう膜炎 12 例、食欲減退及び血小板数減少各 10 例、白血球数減少 9 例、肝機能異常及び薬疹各 8 例、血小板減少症 6 例、白血球減少症 5 例であった。転帰は肺炎、播種性血管内凝固、間質性肺疾患各 1 例、窒息、咯血及び薬効欠如 1 例 (同一症例) が死亡、血小板数減少 2 例、血小板数減少/白血球数減少 1 例が未回復、関節痛/筋肉痛 1 例が後遺症、これら以外は消失・回復又は軽快であった。安全性解析対象除外例に認められた副作用は、肝障害 2 例及び間質性肺疾患 1 例であり、同一症例に認められた肝障害及び間質性肺疾患は重篤な副作用であったが、転帰は消失・回復及び軽快であった。

また、リファンピシン不耐容例として、67 例が収集された。副作用発現割合は 53.7% (36/67 例) であり、主な副作用 [5 例以上 (基本語)] は、血小板数減少 9 例、肝障害 8 例、白血球数減少 7 例、肝機能異常 6 例であった。重篤な副作用は、肝障害 2 例、好中球減少症、過敏症、薬物過敏症、高血圧、発疹、流産、発熱、肝機能異常、白血球数減少の各 1 例であり、死亡は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性のある背景因子について検討するため、性、年齢、体重、BMI、使用理由、重症度、罹患期間、人種、肝機能障害、腎機能障害、既往歴、合併症、血液障害の合併症、自己免疫性疾患の合併症、感染症疾患の合併症、眼に関する既往・合併症、前治療抗菌薬、本剤投与前の腎機能障害 (クレアチニンクリアランスに基づく)、投与期間、1 日平均投与量、1 日最高投与量、併用抗菌薬、プロテアーゼ阻害剤の併用、アゾール系抗真菌薬の併用について部分集団解析を行った。

その結果、副作用発現割合に異なる傾向が認められた背景因子は、表 3 のとおりであった。

表 3 患者背景別の副作用発現状況

患者背景因子	症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
安全性解析対象	588	387	65.8
性別	男	123	54.7
	女	264	72.7
使用理由	複数感染	4	80.0
	MAC 症	312	72.9
	結核症	60	44.8
	MAC 症以外の NTM 症	11	57.9
腎機能障害	有	12	44.4
	無	374	67.0
	不明	1	33.3
自己免疫性疾患の合併症	有	1	20.0
	無	386	66.2
投与期間	1 週以下	11	68.8
	1 週超 2 週以下	61	84.7

患者背景因子		症例数	副作用発現症例数	副作用発現割合 (%)
	2 週超 4 週以下	91	82	90.1
	4 週超 8 週以下	71	56	78.9
	8 週超 12 週以下	34	26	76.5
	12 週超 24 週以下	71	45	63.4
	24 週超 36 週以下	53	24	45.3
	36 週超 52 週以下	68	34	50.0
	52 週超	112	48	42.9
1 日平均投与量	150 mg 未満	78	67	85.9
	150 mg	236	157	66.5
	150 mg 超 300 mg 未満	102	64	62.7
	300 mg	154	90	58.4
	300 mg 超 450 mg 未満	4	2	50.0
	450 mg	14	7	50.0
1 日最高投与量	150 mg 未満	8	7	87.5
	150 mg	284	197	69.4
	300 mg	269	165	61.3
	450 mg	23	14	60.9
	その他 <sup>a)</sup>	4	4	100
併用抗菌薬 (βラクタム系)	有	63	23	36.5
	無	525	364	69.3
併用抗菌薬 (マクロライド系)	有	416	309	74.3
	無	172	78	45.3
併用抗菌薬(キノロン系)	有	268	155	57.8
	無	320	232	72.5
併用抗菌薬(その他)	有	39	11	28.2
	無	549	376	68.5

a) 200 mg (1 例)、225 mg (2 例)、250 mg (1 例)

以上の結果を踏まえ、本剤の安全性について、申請者は以下のとおり説明している。

特定使用成績調査 (HIV 非感染者) における副作用発現割合は、承認時までの海外臨床試験<sup>1)</sup>における副作用発現割合 33.8% (1,087/3,216 例) を上回ったが、患者背景や併用薬剤の違いが影響した可能性が考えられ、直接比較は困難であるが、発現した副作用の種類については特段問題となる事象は認められなかった。また、リファンピシン不耐容例についても、特段問題となる事象は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす可能性がある背景因子を検討した結果、副作用発現割合に異なる傾向が認められた因子について、副作用発現割合が高かった集団で認められた副作用は、その補集団でも認められており、副作用の種類や重篤性に特徴的な傾向は認められなかった。以上より、本剤の安全性について、特段の問題は認められていないと考える。

### 3-2. 有効性

安全性解析対象 588 例全例が有効性解析対象とされた。このうち、81 例 (細菌学的検査未実施 21 例、原因菌検出不能又は陰性 45 例、投与開始時の検査データなし 12 例、投与開始時の菌種未同定、投与開始時の菌種名未記載、投与開始時の菌量測定限界未満各 1 例) を除く 507 例が細菌学的効果評価対象とされた。臨床効果は、担当医師により「有効」、「無効」及び「判定不能」で評価され、有効率 (「判定不能」を除く有効性解析対象に対する「有効」と評価された症例の割合) は 62.7% (208/332 例) [結核症 82.3% (79/96 例)、MAC 症 53.9% (118/219 例)、MAC 以外の NTM 症 58.3% (7/12 例)、複数感染 100% (4/4 例)、その

他 0/1 例] であった。細菌学的効果は、細菌学的検査の結果により「消失」、「存続」の 2 段階及び「判定不能」で判定され、原因菌種別の菌消失効果は表 4 のとおりであった。

表 4 原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失 <sup>a)</sup>
<i>Mycobacterium avium</i>	18/105 株
<i>Mycobacterium intracellulare</i>	12/50 株
<i>Mycobacterium kansasii</i>	1/1 株
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1/3 株
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	40/61 株
MAC	7/18 株
その他 <sup>b)</sup>	0/1 株

a) 「判定不能」を除く細菌学的効果が評価された株数が分母

b) *M.chelonae*、*M.conspicuum*、*M.gordonae*、*M.shimoidei*、非結核性抗酸菌であったが、菌種が特定できず不明。

また、リファンピシン耐性結核例は 37 例であり、有効率(判定不能を除く)は 41.7% (10/24 例) であった。

多剤耐性結核例は 34 例であり、有効率(判定不能を除く)は 39.1% (9/23 例) であった。

以上の結果を踏まえ、本剤の有効性について、申請者は以下のとおり説明している。

有効率について、直接比較することは困難であるが、承認時までの海外臨床試験<sup>6)</sup>における有効率と同程度であり特段問題は認められていないと考える。また、原因菌種別の菌消失率については、海外臨床試験<sup>6)</sup>成績と比べ低値を示したが、本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用する二次治療としての位置付けの薬剤であるが、一定の臨床効果は認められており、本剤の有効性を否定する結果ではないと考えた。また、NTM 症については、承認時までの海外臨床試験<sup>6)</sup>における有効率と比較しても低率ではなく、本剤が HIV 非感染に伴う NTM 症の治療薬として一定の意義はあると考えた。以上より、本剤の有効性について特段の問題はないと考える。

### 3-3. 重点調査項目

重点調査項目として、診療ガイドライン及び成書等の記載内容から本剤の特徴的な副作用と考えられた血液障害及びぶどう膜炎が設定されている。血液障害は MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「血液およびリンパ系障害」又は、高位グループ用語 (HLGT) 「血液学的検査(血液型検査を含む)」に該当する事象を、ぶどう膜炎は MedDRA の器官別大分類 (SOC) の「眼障害」に該当する事象を抽出し、その発現状況について検討した。

**血液障害：**血液障害関連の副作用は 23.0% (135/588 例) 認められ、内訳は、白血球数減少 68 例、血小板数減少 55 例、白血球減少症 20 例、血小板減少症 16 例、貧血 11 例、好中球減少症、骨髄機能不全、好中球数減少各 4 例、汎血球減少症 3 例、赤血球数減少 2 例、リンパ節症、好酸球増加症、播種性血管内凝固、顆粒球減少症、国際標準比増加、好酸球数増加、顆粒球数減少各 1 例であった。重篤な副作用は、血小板数減少 10 例、白血球数減少 9 例、血小板減少症 6 例、白血球減少症 5 例、骨髄機能不全、汎血球減少症、好中球数減少各 2 例、好中球減少症、播種性血管内凝固、顆粒球減少症、国際標準比増加各 1 例であった。



このうち死亡は1例（播種性血管内凝固）認められ、本剤との因果関係は否定できないものの、原疾患であるMAC症の増悪が影響していると考えられる症例であった。血液障害に関連する副作用を認めた症例では、マクロライド系抗菌薬及びアゾール系抗真菌薬と併用されており、これらの薬剤との併用は既に併用注意として注意喚起していること、及び血液障害関連の副作用の発現については、添付文書の使用上の注意で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

**ぶどう膜炎**：眼障害関連の副作用は3.7%（22/588例）認められ、内訳（重複例含む）は、ぶどう膜炎16例、角膜混濁、眼の異常感、眼痛、光視症、視力低下、霧視、羞明各1例であった。重篤な副作用はぶどう膜炎12例であり、転帰はいずれも消失・回復又は軽快であった。ぶどう膜炎を認めた症例では、いずれもクラリスロマイシンやイトラコナゾールと併用されており、これらの薬剤との併用は既に併用注意として注意喚起していること、及びぶどう膜炎の発現については、添付文書の使用上の注意で注意喚起していることから、現時点で追加の対応は不要と考える。

以上より、重点調査項目、血液障害、ぶどう膜炎について、新たな問題点は確認されなかったことから、特段の対応は不要と考える。

### 3-4. 特別な背景を有する患者

特定使用成績調査で収集された症例データのうち、特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者）及び長期投与患者における本剤の安全性及び有効性について検討した。

**小児（15歳未満）**：安全性解析対象は1例であり、アミラーゼ増加、肝機能検査値上昇の副作用が認められ、転帰は消失・回復であった。有効性は「無効」と判定された。

**高齢者（65歳以上）**：安全性解析対象は349例、副作用発現割合は67.3%（235/349例）であり、主な副作用（10例以上）は、食欲減退40例、白血球数減少38例、発熱37例、肝機能異常34例、血小板数減少33例、肝障害28例、薬疹15例、発疹12例、白血球減少症及びぶどう膜炎各11例等であった。非高齢者の副作用発現割合は63.7%（150/235例）であり、高齢者と非高齢者の副作用発現状況とを比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象は349例、有効率（判定不能を除く）は57.1%（112/196例）であり、非高齢者では71.2%（94/132例）であった。高齢者では、非高齢者と比べて有効率が低い傾向にあったが、一般的に高齢者では免疫力が低下しており、感染症の治療効果に影響を及ぼしていると考えた。

**妊産婦**：安全性解析対象は1例であり、重篤な副作用として流産が認められたが、併用薬としてヒドロキシジンプモ酸塩、エピナスチン塩酸塩、イソニアジド、エタンブトール塩酸塩及びピリドキサルリン酸エステル水和物が投与されていたため、本剤との因果関係は明らかではないと評価された。有効性は「有効」と判定された。

**腎機能障害者**：安全性解析対象は 27 例、副作用発現割合は 44.4% (12/27 例) であり、主な副作用 (重複例含む) は、血小板数減少 3 例、汎血球減少症、高血圧、肝機能異常、腎機能障害、発熱、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加及び白血球数減少各 2 例であった。腎機能障害を有さない患者における副作用発現割合は 67.0% (374/558 例) であり、腎機能障害者と腎機能障害を有さない患者の副作用発現状況とを比較し、留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象は 27 例、有効率 (判定不能を除く) は 94.7% (18/19 例) であり、腎機能障害を有さない患者では 60.9% (190/312 例) であった。

**肝機能障害者**：安全性解析対象は 54 例、副作用発現割合は 53.7% (29/54 例) であり、主な副作用 (重複例含む) は、白血球数減少 7 例、血小板数減少 6 例、肝障害及び発熱各 4 例、発疹 3 例、白血球減少症、下痢、肝機能異常、薬疹及び $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ増加各 2 例であった。肝機能障害を有さない患者における副作用発現割合は 67.0% (355/530 例) であり、肝機能障害者と肝機能障害を有さない患者の副作用発現状況とを比較し留意すべき事象は認められなかった。有効性解析対象は 54 例、有効率 (判定不能を除く) は 63.9% (23/36 例) であり、肝機能障害を有さない患者では 62.8% (184/293 例) であった。

**長期投与 (52 週超) 患者**：安全性解析対象は 112 例、副作用発現割合は 42.9% (48/112 例) であり、これより短い投与期間の患者より低かった。有効性解析対象は 112 例、有効率 (判定不能を除く) は 68.0% (70/103 例) であり、投与期間 1 週以下の患者では 0/2 例、1 週超 2 週以下 16.7% (2/12 例)、2 週超 4 週以下 41.2% (7/17 例)、4 週超 8 週以下 50.0% (10/20 例)、8 週超 12 週以下 55.6% (10/18 例)、12 週超 24 週以下 60.7% (34/56 例)、24 週超 36 週以下 76.2% (32/42 例)、36 週超 52 週以下 69.4% (43/62 例) であった。

以上より、小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害者、肝機能障害者、長期投与患者について、特段問題となる事項は認められていないと考える。

機構は、3-1～3-4 項における申請者の説明を了承し、特定使用成績調査の結果から、本剤の安全性及び有効性について、現時点で追加の対応が必要となるような事項は認められていないと判断した。

#### 4. 製造販売後に得られた薬物動態試験の概要

承認時に、日本人での薬物動態に関する情報が得られておらず、本承認条件に示された薬物動態試験成績として、国内 1 施設で実施された臨床研究の報告書を入手した。

国内において、日本人 HIV 感染症男性 16 例を対象に、ミコブティンカプセルを 300 mg 単回投与した時のリファブチンの薬物動態の検討を目的とした臨床研究<sup>7)</sup> が実施され、(実施期間：平成 20 年 2 月～平成 21 年 3 月) 血漿中リファブチンとその代謝物<sup>8)</sup> の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。

<sup>7)</sup> PLoS One 2013; 5;8; e70611

<sup>8)</sup> 25-脱アセチル体の抗菌活性は、リファブチンと同程度であることが確認されており、反復経口投与時の 25-脱アセチル体のヒト  $C_{max}$  は、リファブチンの約 1/10 であることから、薬効にほとんど寄与しないと説明されている。

表 5 日本人 HIV 感染症患者の血漿中リファブチン及び 25-脱アセチル体濃度

薬物動態パラメータ	リファブチン	25-脱アセチル体
C <sub>max</sub> (ng/mL)	440 [390, 490]	50 [30, 80]
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	4860 [3830, 5900]	820 [450, 1200]

9 例、平均値 [90%信頼区間]

本邦承認後、海外健康成人 17 例を対象に、ミコブティンカプセルを 300 mg 反復投与した時のリファブチンの薬物動態の検討を目的とした試験<sup>9)</sup>が実施され、血漿中リファブチンとその代謝物の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

表 6 海外健康成人の血漿中リファブチン及び 25-脱アセチル体濃度

薬物動態パラメータ	リファブチン	25-脱アセチル体
C <sub>max</sub> (ng/mL)	544±170	31.9±13.9
AUC <sub>0-24</sub> (ng·h/mL)	5111±932	301±119

17 例、平均値±標準偏差

また、承認時の海外臨床試験<sup>10)</sup>では、リファブチンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>の値はそれぞれ 375～577 ng/mL 及び 3710～8851 ng·h/mL であり、本邦承認後に得られた国内成績と海外成績を比較して、日本人患者のパラメータが明らかに逸脱することはなかった。承認時の海外臨床試験<sup>11)</sup>の 25-脱アセチル体の C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-∞</sub>の値はそれぞれ 52.9 ng/mL 及び 500 ng·h/mL としていた。

以上より、対象患者や評価時間が異なることから海外臨床試験成績との比較については留意する必要があるが、リファブチンの C<sub>max</sub> 及び AUC<sub>0-24</sub> について、いずれのパラメータについても日本人と外国人の薬物動態に明らかな違いは認められないと考える。

機構は、国内で申請者自らが実施した研究ではないものの、国内及び海外のこれらの成績をもって本剤の薬物動態に対して明らかな民族差は認められていないことが確認されたものと判断した。

## 5. 副作用及び感染症

再審査期間中に、機構に報告された重篤な副作用は 155 例 225 件 [使用成績調査：7 例 10 件、特定使用成績調査：115 例 168 件、本剤以外の特定使用成績調査：1 例 1 件、他社臨床試験：1 例 2 件、自発報告（文献・学会報告等含む）：31 例 44 件] であり、感染症に係る報告はなかった。転帰は、回復 61 件、軽快 18 件、未回復 6 件、回復したが後遺症あり 2 件、死亡 6 件、不明 8 件であった。このうち未知重篤として報告した副作用は 101 件（発熱 20 件、食欲減退 11 件、薬疹 8 件、発疹 5 件等）であり、未知重篤な副作用のうち死亡例は 6 件（肺炎、播種性血管内凝固、間質性肺疾患、窒息、喀血、死亡各 1 件）であったが、死因

<sup>9)</sup> J Antimicrob Chemother 2012; 56 (8) :4303-9

<sup>10)</sup> 健康成人、HIV 感染者、腎機能障害者、肝機能障害者、高齢者にリファブチンを 300 mg 単回経口投与したときの薬物動態試験 (610i、617i、614i、618i、621i、613i、616i 試験) 計 7 試験

<sup>11)</sup> 健康成人にリファブチンを 300 mg 単回経口投与したときの薬物動態試験 (610i 試験)

と副作用との関連については情報不足のため評価が困難、或いは原疾患や合併症の影響も考えられる症例であった。

再審査期間中に収集した副作用について、申請者は以下のとおり説明している。

再審査申請時点において未知の副作用については、情報不足や明確な因果関係を認める症例が少ないことから現時点では対応せず今後も関連情報の収集に努め、適切に対応する。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 6. 薬物相互作用

再審査期間中に、薬物相互作用により副作用が発現したと疑われた報告は24件あり、申請者は以下のとおり説明している。

相互作用が疑われた併用薬剤の内訳は、フェンタニルクエン酸塩7件、クラリスロマイシン4件、アジスロマイシン水和物、ワルファリンカリウム各3件、クラリスロマイシン/レボフロキサシン水和物、ダルナビルエタノール付加物/リトナビル、タクロリムス水和物各2件、シクロスポリン1件であった。

ワルファリンカリウム、アジスロマイシン水和物、レボフロキサシン水和物については、認められた副作用が、症例の経過等から本剤との薬物相互作用によるものかが明確でないこと、フェンタニルクエン酸塩、クラリスロマイシン、ダルナビルエタノール付加物/リトナビル、タクロリムス水和物、シクロスポリンについては、添付文書の「使用上の注意」の「相互作用」の項で注意喚起されていることから、現時点で追加の対応は不要と考える。なお、承認時に、製造販売後も引き続き検討するよう機構より指示された本剤とスルファメトキサゾール・トリメトプリムとの薬物相互作用については、当該薬物相互作用が疑われた症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 7. 措置報告

本剤は平成29年10月時点で本邦を含め海外32カ国で承認・販売されている。再審査期間中に、緊急安全性情報の配布、出荷停止等の重大な措置はなかったが、海外における措置報告として機構に4件報告されており、申請者は以下のとおり説明している。

1件目は、米国における本剤の回収に関する報告であった。回収の明確な理由は不明であるが、本剤以外にも多数の医薬品が回収されており、薬剤自体の有効性、安全性に係る回収であるとは考えにくく、米国内製品のみ実施している製造工程にてGMP不適合となり、回収されたものと推測された。回収は米国のみ限定されていることから、国内製造品への影響はないと判断し、安全措置等の対応は不要とした。

2 件目は、平成 21 年 12 月に本剤の企業中核データシート (CCDS) が改訂され、Undesirable effects の血液およびリンパ系障害の項において血液関連系事象の追記が行われ、相互作用の項へアンプレナビル、ホスアンプレナビル／リトナビル、ロピナビル／リトナビル、Tiplranavir／リトナビル、Posaconazole、ボリコナゾールが追記されたとの報告であった。国内においては、ロピナビル／リトナビル及びボリコナゾールについては、既に添付文書に記載済みである。ホスアンプレナビル／リトナビル、Tiplranavir／リトナビル、Posaconazole については、併用した場合に本剤の血中濃度が上昇し、副作用の発現割合が上昇する可能性があることから、平成 22 年 11 月に「使用上の注意」の「相互作用」の項に追記し注意喚起を行った。Undesirable effects への国内対応は、既に添付文書の「重大な副作用」の項に血液関連系事象が注意喚起されていることから、対応は不要と判断した。

3 件目は、平成 21 年 12 月に改訂した本剤の企業中核データシート [CCDS (2 件目の報告)] との整合性に基づき、平成 22 年 1 月に本剤の米国添付文書 (USPI) が改訂され、警告、相互作用及び副作用の項が変更されたとの報告であった。

4 件目は、平成 26 年 5 月に本剤の企業中核データシート (CCDS) が改訂され、Undesirable effects から、class event の発熱、皮疹、好酸球増加症等の過敏症反応、気管支痙攣、ショックが発現する可能性に関する記載を削除し、アナフィラキシーショックに関する記述の追記を行ったとの報告であった。国内においては、ショックは添付文書の「使用上の注意」の「重大な副作用」の項において注意喚起済みであり、アナフィラキシーの国内副作用報告がないことから、対応は不要と判断した。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

## 8. 研究報告

再審査期間中に、機構に報告された研究報告はなかった。

## 9. 承認条件

本剤は、承認時に以下の承認条件及び指示事項が付された。

1. 本剤については、我が国において薬物動態試験が実施されることから、使用に当たっては、患者に対して本剤に関して更なる有効性・安全性のデータを引き続き収集すること等を十分に説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に要請すること。
2. 我が国における薬物動態試験については、進捗状況を定期的に報告するとともに、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。また、海外において現在実施中又は計画中の臨床試験についても、終了後速やかに試験成績及び解析結果を提出すること。
3. 製造販売後、それぞれの効能ごとに、一定数の症例に係るデータが蓄積されるまでの間（再審査期間中に限る）は、原則として国内の全投与症例を対象とした市販後調査を実施し、本剤の使用実態に関する情報（患者背景、有効性・安全性（他剤併用時の有効性・

安全性を含む) 及び薬物相互作用のデータ等) を収集して定期的に報告するとともに、調査の結果を再審査申請時に申請書添付資料として提出すること。

[指示事項]

製造販売後において以下の情報を収集すること。

- ・日本人における薬物動態及び安全性（特に、血液障害やぶどう膜炎等）について
- ・本剤と併用する薬剤について
- ・各適応症で用いられる本剤の用法・用量について
- ・MAC 症以外の非結核性抗酸菌症に対する有効性及び安全性について
- ・リファンピシン耐性結核菌又は多剤耐性結核菌に対する本薬の有効性について
- ・リファンピシンに不耐容の患者における安全性について
- ・本薬に対する感受性の推移について
- ・小児における使用実態について

これらの承認条件への対応について、申請者は以下のとおり説明している。

承認条件 1 については、本剤投与に際して、本剤の有効性及び安全性について引き続き情報収集中であること等を患者に十分説明し、インフォームドコンセントを得るよう、医師に依頼した。

承認条件 2 については、日本人 HIV 患者を対象とした薬物動態研究成績、海外健康成人を対象とした臨床試験成績を再審査申請時に添付資料として提出した〔「4.製造販売後に得られた薬物動態試験の概要」参照〕。

承認条件 3 については、製造販売後に、HIV 感染者を対象とした使用成績調査（HRD 共同調査）及び HIV 非感染者を対象とした特定使用成績調査（全例調査）を実施し、その情報は機構に定期的に報告した。結果について、再審査申請時に添付資料として提出した〔「2.使用成績調査の概要」及び「3. 特定使用成績調査（HIV 非感染者）の概要」参照〕。

なお、指示事項への対応については、以下のとおりである。

指示事項への対応として承認条件と併せて対応したもの及び使用成績調査、特定使用成績調査にて情報収集を行った。本剤の適応菌種における薬剤感受性調査は、承認時より試験方法が確立していなかったため、調査開始まで時間を要していたが、調査実施可能な検査施設を選定し、平成 29 年 6 月以降、半年毎に計 3 回実施予定である。調査結果は、「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」の再審査申請資料（平成 30 年 7 月 15 日再審査期間満了）として提出予定である。

機構は、以上の申請者の説明について、以下のように考える。

承認条件 1 及び 2 については、提出された資料及び申請者の説明により、承認条件を満たしたものとする。また、承認条件 3 については、今回の再審査対象である結核症及び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に限り、提出された資料及び申請者の説明により、本剤の安全性及び有効性について、現時点で新たな措置を講じる必要のある問題はないと判断し、承認条件を満たしたものとする。指示事項 (薬剤感受性調査以外) については、提出された資料及び申請者の説明より、適切に対応されたものとする。なお、薬剤感受性調査については、結核症及びマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症の再審査期間満了時点 (平成 28 年 10 月) においては、実施されていなかったが、「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」の再審査期間満了にて報告されることと理解した。

### 総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリー 1 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない) と判断した。

以上