

## 再審査報告書

令和元年 12 月 12 日

独立行政法人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>&lt;適応菌種&gt; 本剤に感性のマイコバクテリウム属</p> <p>&lt;適応症&gt;</p> <p>a. 結核症</p> <p>b. 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</p> <p>c. 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	<p>a. 結核症 通常、成人にはリファブチンとして 150 mg～300 mg を 1 日 1 回経口投与する。多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300 mg～450 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>b. マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症の治療 通常、成人にはリファブチンとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p> <p>c. HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制 通常、成人にはリファブチンとして 300 mg を 1 日 1 回経口投与する。</p>
承 認 年 月 日	平成 20 年 7 月 16 日
再 審 査 期 間	<p>a. b. : 8 年</p> <p>c. : 10 年</p>
承 認 条 件 *	<p><u>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。</u></p>
備 考	<p>* 承認時に付された他の承認条件「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。」及び「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。」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に係る再審査時に、満たしたものと判断されている (平成 30 年 3 月 29 日付け薬生薬審発 0329 第 26 号)。</p>

下線部：今回の再審査対象

提出された資料から、本品目の再審査対象の効能・効果について、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(別紙参照)。

HIV 感染患者の播種性 MAC 症の発症抑制において、本剤はマクロライド系薬剤に不耐容である場合の代替薬(第二選択薬)であることから、使用成績調査で本剤投与症例は確認されなかったものの、本剤の製造販売後においては、結核症及び MAC 症を含む非結核性抗酸菌症に係る製造販売後調査(使用成績調査、特定使用成績調査)及び自発報告等において安全性情報は収集されており、日本人における本剤の安全性に特段の問題はないことが確認されている[ミコブティンカプセル 150mg 再審査報告書(平成 30 年 2 月 15 日付け)]。また、国内外の関係ガイドライン等による、HIV 感染患者の播種性 MAC 症の発症抑制における本剤の位置付けは承認時より変わっていないこと、適応菌種に対する薬剤感受性調査において、適応菌種の本剤に対する感受性に問題は認められていないこと、及び製造販売後調査等の実施状況並びに申請者の説明等を踏まえ、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ミコブティンカプセル 150 mg (以下、「本剤」) については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 1 に示す使用成績調査及び表 2 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 1 使用成績調査の概要

使用成績調査 (HRD 共同調査 <sup>※1</sup> )	
目的	以下の事項を把握するとともに、特定使用成績調査、製造販売後臨床試験の必要性の有無を検討する。 ・未知の副作用 ・使用実態下における副作用発生状況 ・安全性、有効性等に影響を与えられ得る要因
調査方法	中央登録方式による全例調査
重点調査事項	血液障害 (貧血、血小板減少、白血球減少、汎血球減少等)、ブドウ膜炎の発現状況
対象患者	HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制のために本剤が処方された患者 (レトロスペクティブな症例も含む)
実施期間	平成 20 年 10 月～平成 29 年 3 月 <sup>※2</sup>
目標症例数	対象施設において本剤が処方される全対象患者
観察期間	本剤の投与を開始した日より投与を終了又は中止するまで
実施施設数	0 施設 <sup>※2</sup>
収集症例数	0 例 <sup>※2</sup>
安全性解析対象症例数	0 例 <sup>※2</sup>
有効性解析対象症例数	0 例 <sup>※2</sup>
備考	<sup>※1</sup> HIV 感染症治療薬製造・販売会社が共同で実施する製造販売後調査 <sup>※2</sup> 今回の再審査対象である「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」に対して本剤が投与された症例の登録期間は満 8 年目の年度末までであり、当該期間中に登録された症例はなかった。

表 2 特定使用成績調査の概要

特定使用成績調査 (適応菌種に対する薬剤感受性調査)	
目的	感染症患者由来の臨床分離された結核菌及び非結核性抗酸菌の本剤に対する感受性を測定し、薬剤感受性の経時変化を把握すること。
調査方法	結核菌又は非結核性抗酸菌感染症由来の臨床分離株の保管及びそれらの薬剤感受性測定が可能である検査会社と委託契約を締結し、検査会社にて収集された該当細菌株の感受性を測定する。 <測定薬剤> 結核菌：ストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EB)、カナマイシン (KM)、イソニアジド (INH)、リファンピシン (RFP)、リファブチン (RBT)、レボフロキサシン (LVFX)、シプロフロキサシン (CPFX) 非結核性抗酸菌：ストレプトマイシン (SM)、エタンブトール (EB)、カナマイシン (KM)、リファンピシン (RFP)、リファブチン (RBT)、レボフロキサシン (LVFX)、クラリスロマイシン (CAM)、エチオナミド (TH)、アミカシン (AMK)
実施期間	第 1 回：調査菌株の収集期間 平成 28 年 9 月～平成 29 年 2 月 (測定期間 平成 29 年 8 月～10 月) 第 2 回：調査菌株の収集期間 平成 29 年 4 月～9 月 (測定期間 平成 30 年 1 月～2 月) 第 3 回：調査菌株の収集期間 平成 29 年 10 月～平成 30 年 3 月 (測定期間 平成 30 年 6 月～7 月)

目標収集株数	<i>M.tuberculosis</i> complex（結核菌）：30 株×3 回 <i>M.avium</i> ：30 株×3 回 <i>M.intracellulare</i> ：30 株×3 回 <i>M.kansasii</i> ：30 株×3 回 その他非結核性抗酸菌：合わせて 30 株×3 回
収集株数	<i>M.tuberculosis</i> complex（結核菌）： 第 1 回 25 株、第 2 回 30 株、第 3 回 30 株 <i>M.avium</i> ： 第 1 回 30 株、第 2 回 30 株、第 3 回 30 株 <i>M.intracellulare</i> ： 第 1 回 30 株、第 2 回 30 株、第 3 回 30 株 <i>M.kansasii</i> ： 第 1 回 11 株、第 2 回 16 株、第 3 回 9 株 その他非結核性抗酸菌： 第 1 回 7 株、第 2 回 30 株（うち判定不能 5 株）第 3 回 30 株（うち判定不能 1 株）

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

本剤については、医薬品リスク管理計画は策定されていない。

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1. 使用成績調査

使用成績調査では、本剤が「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」に対して投与された症例が登録されず、本剤投与時の安全性情報は得られなかった。

#### 4.2. 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した重篤な副作用のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できる重篤な副作用は 118 例 141 件、予測できない重篤な副作用は 75 例 113 件であり、予測できない非重篤な副作用は 47 例 56 件であった。いずれも「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」に本剤が使用された症例での副作用ではなかった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、基本語別で総数 3 件以上収集された副作用は表 3 のとおりであった。発熱、食欲減退、薬疹及び発疹等については、原疾患である MAC 症や非結核性抗酸菌の臨床症状である可能性、併用薬剤が関与した可能性、併発事象の随伴症状・前駆症状であった可能性も考えられ、更なる注意喚起を必要とするものではないと考えた。また、薬物相互作用については、血中濃度が測定されていない等、薬物相互作用の根拠を示す情報がない症例もあったこと、本剤を他剤と併用する場合には慎重に投与することと既に注意喚起していることから、新たな対応は必要ないと考えた。以上のことから、現時点で特段の対応は不要と判断した。

表 3 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	118	169	75	113	47	56

代謝および栄養障害	15	17	14	16	1	1
食欲減退	12	13	12	13	0	0
胃腸障害	15	18	11	14	4	4
悪心	4	4	4	4	0	0
下痢	3	3	3	3	0	0
腸閉塞	1	3	1	3	0	0
皮膚および皮下組織障害	17	18	15	16	2	2
発疹	4	5	4	5	0	0
薬疹	9	9	9	9	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	37	41	26	29	12	12
発熱	18	20	18	20	0	0
薬物相互作用	11	11	5	5	6	6

MedDRA/J version 21.0

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1. 使用成績調査

使用成績調査では、本剤が「HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制」に対して投与された症例が登録されず、有効性に関する情報は得られなかった。承認時と変わらず、本剤の位置付けは国内外の関係ガイドライン等により、予防投与の選択肢の一つとして必要とされているものの、第二選択薬（代替薬）であることから、使用実績は得られなかったものとする。

### 5.2. 特定使用成績調査（適応菌種に対する薬剤感受性調査）

結核菌 (*M. tuberculosis complex*)、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii* 及びその他の非結核性抗酸菌の本剤に対する感受性は表 4 のとおりであった。結核菌について、最小発育阻止濃度（以下、「MIC」）は低値であり、1 回目から 3 回目のいずれの測定でも耐性株はみられなかった。*M. avium* 及び *M. intracellulare* について、1 回目から 3 回目の測定を通して MIC range の大きな変化はなく、感受性に経年変化はみられない結果であった。*M. kansasii* について、2 回目及び 3 回目の測定では MIC が 1 µg/mL を示した菌株もみられたが、毎回測定株数が少なく、当該結果から感受性が低下していると結論づけることはできないと考えた。その他の非結核性抗酸菌について、1 回目の測定株数は少なかったが、いずれの測定時期でも本剤に対する MIC 値は他の薬剤と比較して全般的に低値であり、感受性に経年変化はみられない結果であった。以上の結果から、適応菌種の本剤に対する感受性に問題はみられず、現時点で新たな措置は必要ないとする。

表 4 適応菌種の本剤に対する感受性

菌種		測定株数	MIC range (µg/mL)	MIC <sub>50</sub> (µg/mL)	MIC <sub>90</sub> (µg/mL)
<i>M. tuberculosis complex</i>	1 回目	25	≤0.004-0.125	≤0.004	0.008
	2 回目	30	≤0.004-0.015	≤0.004	≤0.004
	3 回目	30	≤0.004-0.03	0.008	0.015
<i>M. avium</i>	1 回目	30	0.015-1	0.125	0.5
	2 回目	30	0.015-2	0.25	1
	3 回目	30	0.015-1	0.125	1

<i>M.intracellulare</i>	1回目	30	0.03-0.5	0.125	0.25
	2回目	30	0.015-0.5	0.125	0.25
	3回目	30	≤0.008-0.5	0.125	0.25
<i>M.kansasii</i>	1回目	11	≤0.008-0.125	0.015	0.03
	2回目	16	≤0.008-1	≤0.008	0.25
	3回目	9	≤0.008-1	0.03	1
その他の非結核性抗酸菌	1回目	7	≤0.008-1	0.5	1
	2回目	25	≤0.008-2	0.25	1
	3回目	29	≤0.008-2	1	2

MIC<sub>50</sub> : 50%の分離菌の発育を阻止する濃度、MIC<sub>90</sub> : 90%の分離菌の発育を阻止する濃度

## 6. 措置報告及び研究報告

申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）へ報告した研究報告はなく、外国の措置報告は4件であった（表5）。いずれも情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表5 措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① 米国において、米国内で製造しているリファブチン製剤の回収報告（平成21年7月）</li> <li>② 企業中核データシート（以下、「CCDS」）が改訂され、相互作用の項にアンプレナビル等が、副作用の項に血液系事象が追記されたとの報告（平成21年12月）</li> <li>③ ②のCCDSの改訂を踏まえ、米国添付文書が改訂されたとの報告（平成22年6月）</li> <li>④ CCDSの記載形式等に変更があったとの報告（平成26年6月）</li> </ul>
------	---

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

本剤の承認審査において、承認の効能・効果すべてについて医学薬学上公知と判断されたものの、国内における使用実績は少なく、日本人における本剤の安全性情報等は限られていたことから、承認条件が付された[ミコブティンカプセル 150 mg 審査報告書(平成20年5月15日付け)]。

HIV感染患者の播種性MAC症の発症抑制において、本剤はマクロライド系薬剤に不耐容である場合の代替薬（第二選択薬）であることから、使用成績調査で本剤投与症例は確認されなかったものの、本剤の製造販売後においては、結核症及びMAC症を含む非結核性抗酸菌症に係る製造販売後調査（使用成績調査、特定使用成績調査）及び自発報告等において安全性情報は収集されており、日本人における本剤の安全性に特段の問題はないことが確認されている[ミコブティンカプセル 150 mg 再審査報告書(平成30年2月15日付け)]。また、国内外の関係ガイドライン等による、HIV感染患者の播種性MAC症の発症抑制における本剤の位置付けは承認時より変わっていないこと、適応菌種に対する薬剤感受性調査において、適応菌種の本剤に対する感受性に

問題は認められていないこと、及び製造販売後調査等の実施状況並びに申請者の説明等を踏まえ、承認条件について更なる特段の対応は必要ないと判断した。

以上