

ミコブテイン[®]カプセル150mg

MYCOBUTIN[®] Capsules

リファブチンカプセル

貯法：室温保存
使用期限：最終年月を外箱等に記載

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22000AMX01767
薬価収載	2008年9月
販売開始	2008年10月
※再審査結果	2018年3月
国際誕生	1992年10月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤（リファンピシン）に対し過敏症の既往歴のある患者
- ※ 2. 次の薬剤を投与中の患者：ポリコナゾール、グラゾプレビル水和物、エルバスビル、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル、チカグレロル〔「相互作用」(1)の項参照〕

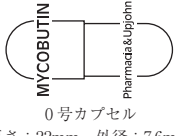
【組成・性状】

1. 組成

1 カプセル中：

販売名	ミコブテインカプセル150 mg
成分	
有効成分	リファブチン 150 mg
添加物	結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素（カプセル本体）酸化チタン、三酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

2. 性状

外形	識別コード	色調等
 <p>0号カプセル (長さ：22mm、外径：7.6mm)</p>	Pharmacia & Upjohn MYCOBUTIN	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

【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>

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

【効能・効果に関連する使用上の注意】

本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用すること。

【用法・用量】

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。

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。

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。

【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^{1)～4)}等、最新の情報を参考にし、投与すること。
2. 「相互作用」(2)併用注意の表に示された薬剤を投与中の患者に使用する場合は、本剤の用量を表に従って調節すること。エファビレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量が低下する可能性があるため、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮すること。〔「薬物動態」の項参照〕
3. 1日投与量が300 mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。
4. 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。
5. 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症並びに結核症の治療に使用する際には、抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。
6. 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）に使用する場合は、本剤の用量を半量にすること。〔「慎重投与」、「薬物動態」の項参照〕

【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。〔「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照〕

(2) 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満）〔「薬物動態」の項参照〕

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。〔「副作用」(1)の項参照〕

(2) ぶどう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、ぶどう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。〔「副作用」(1)の項参照〕

(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。〔「副作用」(1)の項参照〕

3. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝され、また、CYP3Aをはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕

(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
ポリコナゾール (ブイフェンド)	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ポリコナゾールの作用が 減弱するおそれがある。	ポ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 (CYP 3A4等) 誘導作用により、ポリ コナゾールの代謝を促進し、ポ リコナゾールの血中濃度を低下 させる。
※ グラズプレビル水 和物 (グラジナ) エルバスビル (エレルサ) ダクラタスビル塩 酸塩 (ダクルインザ、ジ メンシー配合錠) アスナプレビル (スンベプラ、ジ メンシー配合錠) チカグレロル (プリリント)	これらの薬剤の作用が減弱する おそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により、これらの薬剤 の代謝を促進し、これらの薬剤 の血中濃度を低下させるおそれ がある。

(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
プロテアーゼ阻害 薬+リトナビル アタザナビル・ リトナビル インジナビル・ リトナビル サキナビル・リ トナビル ダルナビル・リ トナビル Tiplranavir・リ トナビル ホスアンブレナ ビル・リトナビル 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。	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、本剤又は活性代 謝物の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP 3A4等) 誘導作用により、イン ジナビル、サキナビル及びホス アンブレナビルの代謝を促進 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。
プロテアーゼ阻害 薬 リトナビル	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビルを、1回600mg 1日 2回の用法・用量で使用する場 合には、本剤との併用を避ける こと。 他の抗レトロウイルス薬とリト ナビルと本剤を併用する場 合には、国内外のガイドラインを参 考にして、リトナビル及び本剤 の用量調節を行うこと〔「プロ テアーゼ阻害薬+リトナビル」 の項を参照〕。	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。
プロテアーゼ阻害 薬 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1/4に減 量することを考慮する。	
プロテアーゼ阻害 薬 インジナビル ネルフィナビル ホスアンブレナ 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、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 (ホスアンブレナ ビルの場合、活性本体のアンブ 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。 また、本剤の肝代謝酵素 (CYP 3A4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。
エトラビルン	本剤及びエトラビルンの作用が 減弱するおそれがある。	本剤又はエトラビルンの主たる 肝代謝酵素 (CYP3A4) 誘導作 用により、本剤又はエトラビル ンの血中濃度を低下させる。 プロテアーゼ阻害薬+リトナ ビルとエトラビルンが併用され た場合、リファブチンは使用す べきでない。
デラビルジン	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、これらの薬剤の作 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 (CYP 3A4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。
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。	

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
マラビロク	マラビロクの作用が減弱するお それがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により、マラビロクの 代謝を促進し、マラビロクの血 中濃度を低下させる。
アゾール系抗真菌 薬 イトラコナゾール フルコナゾール Posaconazole等	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 (フルコナ ゾールを除く) 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 (CYP 3A4等) 誘導作用により、これ らの薬剤 (フルコナゾールを除 く) 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。
マクロライド系抗 生剤 エリスロマイシ ン クラリスロマイ シン ロキシシロマイ 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。 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 の血中濃度を低下させる。
経口避妊薬	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 血中濃度を低下させる。
ジアフェニルスル ホン	ジアフェニルスルホンの作用が 減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素 (CYP3A4等) 誘導作用により、ジアフェニル スルホンの代謝を促進し、ジ アフェニルスルホンの血中濃度 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。

※4.副作用

外国臨床試験の第Ⅱ相試験8試験及び第Ⅲ相試験13試験で得られた安全性成績を評価した。総症例3,216例 (肺結核症の治療: 977例、HIV感染患者における非結核性抗酸菌症の治療: 1,163例、HIV非感染者における非結核性抗酸菌症の治療: 510例、エイズに伴うMAC症の発症抑制: 566例) 中、1087例 (33.8%) に有害事象が認められた。主なものは、白血球減少症195件 (6.06%)、尿変色172件 (5.35%)、悪心127件 (3.95%)、発疹110件 (3.42%)、嘔吐83件 (2.58%)、発熱70件 (2.18%)、肝機能異常62件 (1.93%)、腹痛57件 (1.77%)、貧血56件 (1.74%)、血小板減少症51件 (1.59%)、下痢44件 (1.37%)、Al-P増加41件 (1.27%) 等であった。(承認時までの有害事象の集計)

結核症及びMAC症を含む非結核性抗酸菌症患者に対する使用成績調査*における安全性評価対象例72例中、16例 (22.2%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主なものは、悪心3例 (4.17%)、白血球減少症2例 (2.78%)、汎血球減少症2例 (2.78%)、高トリグリセリド血症2例 (2.78%)、免疫再構築炎反応症候群2例 (2.78%) 等であった。(再審査終了時)

*HIV感染治療薬及びHIV関連疾患治療薬の共同調査

HIV非感染者に対する特定使用成績調査における安全性評価対象例588例中、387例 (65.8%) に副作用又は臨床検査値異常が認められた。

主なものは、肝機能異常129例 (21.9%)、白血球減少症97例 (16.5%)、血小板減少症71例 (12.1%)、発熱69例 (11.7%)、発疹56例 (9.52%)、食欲不振53例 (9.01%)、下痢17例 (2.89%)、おどろ膜炎16例 (2.72%)、関節痛16例 (2.72%)、悪心14例 (2.38%)、貧血13例 (2.21%)、倦怠感10例 (1.70%)、そう痒症8例 (1.36%)、AST (GOT) 増加8例 (1.36%)、汎血球減少症7例 (1.19%) 等であった。(再審査終了時)

(1)重大な副作用^{注1)}

以下のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

- 1) 白血球減少症 (6.06%)、貧血 (1.74%)、血小板減少症 (1.59%)、汎血球減少症 (0.16%)
- 2) 肝機能異常 (1.93%)、黄疸 (0.72%)、肝炎 (頻度不明)^{注2)}
- 3) ショック (0.09%)
- 4) 心停止 (0.06%)、心室細動 (0.03%)、不整脈 (0.03%)
- 5) 脳出血 (0.03%)
- 6) 溶血性貧血 (0.03%)
- 7) 消化管出血 (吐血、メレナ、胃腸出血) (0.12%)

※※8) 偽膜性大腸炎 (1.39%)^{注3)、注4)}

- 9) 深部静脈血栓症 (0.09%)、血栓性血小板減少性紫斑病 (0.03%)
- 10) 腎機能障害 (0.53%)
- 11) 筋痙縮 (0.09%)
- 12) 痙攣 (0.37%)
- 13) 精神病性障害 (0.09%)
- 14) 歩行障害 (0.09%)

※※15) ぶどう膜炎 (2.72%)^{注5)}

※※注1：承認時までの有害事象の頻度である。

注2：自発報告のため頻度不明

注3：偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の下痢があらわれた場合には直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

※※注4：使用成績調査における副作用の頻度である。

※※注5：特定使用成績調査における副作用の頻度である。

(2)その他の副作用^{注1)}

	2%以上	2%未満	頻度不明 ^{注2)}
血液及びリンパ系		好酸球増加症、溶血、血小板障害	
肝胆道系		AI-P増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、肝腫大、AI-P減少	
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、痔炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症	
循環器		起立性低血圧、心電図での非特異的T波変化	
皮膚及び皮下組織	発疹	そう痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾癬、ざ瘡	
筋骨格系及び結合組織		筋痛、関節痛、筋炎	
神経系		頭痛、錯感覚、ニューロパシー、浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症	
精神		不眠症、錯乱状態、不安、うつ病、会話障害、思考異常、感情不安定	
代謝及び栄養		食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症	
泌尿・生殖器	尿変色	頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿	
呼吸器、胸郭及び縦隔		呼吸困難、咳嗽、肺炎、咯血、鼻出血、気胸、気管支痙攣	
感覚器障害		味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎	角膜沈着物
その他	発熱	疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状	

※※注1：承認時までの有害事象の頻度である。

注2：自発報告のため頻度不明

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、慎重に投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1)妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。[ラット胎児で、骨格変異(過剰肋骨の発生頻度増加)及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅延が認められたが、ラット及びウサギともに催奇形性は示さなかった。]

(2)授乳婦

本剤のヒト母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 過量投与

胃洗浄及び利尿薬療法を実施するなど、支持療法及び対症療法を行うこと。

9. その他の注意

本剤の投与により、尿、糞、皮膚、唾液、痰、汗、涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズは着色することがある。

【薬物動態】

外国で実施した試験について、国内承認用法・用量の範囲外の用量についても試験成績を記載した。

1. 血中濃度^{5)~7)}

健康成人(男性4例、女性5例)にリファブチン300、450及び600mgを単回経口投与した後、3.1~3.5時間で最高血漿中濃度(C_{max})に到達し(375~724 ng/mL)、終末相の半減期(t_{1/2})は、17~20時間であった。リファブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)及びC_{max}は投与量に比例して増加した。また、リファブチンの活性代謝物である25脱アセチル体は、3.8~4.2時間で最高血漿中濃度に達した(53~103 ng/mL)(図)。

男性HIV感染患者(5例)にリファブチンを経口及び静脈内投与したとき、絶対的バイオアベイラビリティは20%であった。

健康成人男性(12例)にリファブチンを高脂肪食摂取直後に投与したとき、リファブチンの最高血漿中濃度到達時間(T_{max})は有意に遅れ、空腹時及び食後投与時の平均値はそれぞれ、3.0及び5.4時間であった。AUC及びC_{max}に有意差は認められなかった。

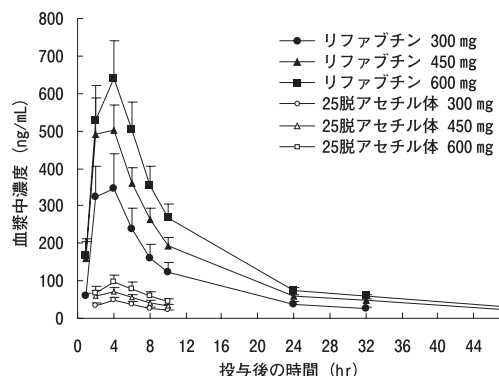


図 健康成人における単回経口投与後のリファブチン及び25脱アセチル体の平均血漿中濃度推移 (n=9、平均値+標準誤差)

2. 分布^{8)~12)}

リファブチンの肺及び胆嚢組織中濃度は、血漿中濃度の2~10倍であり、ヒト好中球及び単球における細胞内濃度は細胞外濃度のそれぞれ9及び15倍であった。リファブチンの血漿蛋白結合率は100~10000 ng/mLの範囲で一定値を示し、平均値は93%であった。

(参考) リファブチンは、ラットにおいて広範囲な組織に分布し、特に、肝臓、肺、腎臓及び脾臓等に高濃度に分布したが、脳内濃度は低かった。

3. 代謝・排泄^{13)、14)}

ヒトにおける血漿中及び尿中の主要な代謝物として、リファブチンと同程度の抗菌活性を示す25脱アセチル体及び抗菌活性を示さない31水酸化体が検出された。健康成人男性(3例)に¹⁴C-リファブチン約300mgを単回経口投与後、尿中及び糞中にそれぞれ53%及び29%の放射能が回収された。未変化体の尿中排泄率は8.3%であった。

4. 腎機能障害患者¹⁵⁾

腎機能障害患者（男性12例、女性6例）にリファブチン300 mgを単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}はクレアチニンクリアランスの低下に伴い、増加傾向を示した。

表 腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（n=18、平均値±標準誤差）

腎機能障害 (CLcr)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)
軽度 (>50-80 mL/min)	386±42	3710±462	3.3±0.7	11±2.7
中等度 (30-50 mL/min)	471±78	5236±974	2.8±0.7	26±7.2
重度 (<30 mL/min)	470±64	6328±635	2.3±0.3	23±4.1

5. 肝機能障害患者^{5),16)~18)}

アルコール性肝機能障害患者（男性8例、女性4例）にリファブチン300 mgを単回経口投与したときのAUC（8159 ng·hr/mL）及びC_{max}（472 ng/mL）は、健康成人のAUC（4298~8851 ng·hr/mL）及びC_{max}（375~577 ng/mL）と大きく異ならなかった。

6. 高齢者^{5),17)~19)}

健康高齢者（71~80歳、男性5例、女性7例）にリファブチン300 mgを単回経口投与したときのAUC及びC_{max}は、健康非高齢者（健康成人、25~60歳）に比べてそれぞれ1.0~2.1倍及び0.9~1.4倍高値を示した。

7. 薬物相互作用

(1) ポリコナゾール²⁰⁾

健康成人男性にポリコナゾール400 mgを1日2回及びリファブチン300 mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ331%及び195%増加した。また、健康成人男性にポリコナゾール200 mgを1日2回及びリファブチン300 mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、ポリコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ78%及び69%減少した。

(2) リトナビル²¹⁾

健康成人に、リトナビル500 mgを1日2回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ約300%及び約150%増加した。

(3) ロピナビル・リトナビル

健康成人に、ロピナビル400 mg/リトナビル100 mgを1日2回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時（リファブチン300 mg）と比べてリファブチンのAUC及びC_{max}は203%及び112%増加した。

(4) ホスアンブレナビル²²⁾

ホスアンブレナビルは、経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンブレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンブレナビルにおいては、健康成人男性に1200 mgを1日2回及びリファブチン300 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ193%及び119%増加した。アンブレナビルのAUC及びC_{max}は、それぞれ15%及び7%減少した。

(5) インジナビル²³⁾

健康成人に、インジナビル800 mgを1日3回及びリファブチン300 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、インジナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ34%及び25%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ173%及び134%増加した。

(6) ネルフィナビル

ネルフィナビル750 mgを1日3回及びリファブチン300 mgを1日1回7~8日間反復併用経口投与したとき、ネルフィナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び24%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ207%及び146%増加した。

(7) イトラコナゾール^{24),25)}

HIV感染患者に、イトラコナゾール200 mgを1日1回及びリファブチン300 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、イトラコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べていずれも70%~75%減少した。また、イトラコナゾール900 mgを1日1回及びリファブチン300 mgを1日1回、反復併用経口投与したとき、リファブチンのトラフ濃度が約200%増加したという報告がある。

(8) フルコナゾール^{26),27)}

ジドブジン100 mg、1日5回投与による維持療法を受けているHIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びフルコナゾール200 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて約80%増加した。

リファブチンは、フルコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

(9) アタザナビル²⁸⁾

健康成人に、アタザナビル400 mgを1日1回及びリファブチン150 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、アタザナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて15%及び34%増加した。また、アタザナビル600 mgを1日1回及びリファブチン150 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて110%及び18%増加した。

(10) デラビルジン²⁹⁾

HIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びデラビルジン400 mgを1日3回15日間反復併用経口投与したとき、デラビルジンの経口クリアランスは、非併用投与時と比べて約400%上昇した。また、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて100%以上増加した。

(11) クラリスロマイシン^{30),31)}

HIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びクラリスロマイシン500 mgを1日2回28日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは非併用投与時と比べて77%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCは非併用投与時と比べて55%減少した。

(12) サキナビル³²⁾

HIV感染患者に、リファブチン300 mgを1日1回及びサキナビル1200 mgを1日3回10日間反復併用経口投与したとき、サキナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ47%及び39%減少し、一方、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ44%及び45%増加した。

(13) ネビラピン

リファブチン300 mg（又は150 mg）を1日1回及びネビラピン200 mgを1日1回14日間反復併用経口投与し、その後、リファブチン300 mg（又は150 mg）を1日1回及びネビラピン200 mgを1日2回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ17%及び28%増加した。

また、ネビラピンの全身クリアランスが9%増加したという報告がある。

(14) エファビレンツ

リファブチン300 mgを1日1回及びエファビレンツ600 mgを1日1回2週間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ38%及び32%減少した。リファブチンは、エファビレンツの薬物動態には、影響を及ぼさなかった。

(15) 経口避妊薬³³⁾

少なくとも2ヵ月間経口避妊薬（1日あたり35 µgのエチニルエストラジオールと1 mgのノルエチステロン）を服用していた健康成人女性に、リファブチン300 mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時と比べてエチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%及び20%減少し、ノルエチステロンでは、それぞれ46%及び32%減少した。

(16) タクロリムス³⁴⁾

リファブチンによりタクロリムスの血中トラフ濃度が低下するとの報告がある。

(17) ジアフェニルスルホン³⁵⁾

HIV感染患者（アセチル代謝亢進者及び低下者）にリファブチン300 mgを1日1回及びジアフェニルスルホン50 mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、ジアフェニルスルホンのAUCは、非併用投与時と比べて約27%~40%減少した。

(18) ジドブジン^{36),37)}

少なくとも6週間ジドブジンを服用していたHIV感染患者にジドブジン200 mg又は100 mgを1日6回及びリファブチン450 mg又は300 mgを1日1回12日間反復併用経口投与したとき、ジドブジンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び48%減少した。ジドブジンは、リファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった。

(19) スルファメトキサゾール・トリメトプリム^{38),39)}

HIV感染患者にリファブチン300 mgを1日1回及びスルファメトキサゾール・トリメトプリム1日2回14日間反復併用経口投与したとき、トリメトプリムのAUCは非併用投与時と比べて14%、C_{max}は6%減少したが、臨床的意義はないと考えられた。スルファメトキサゾール・トリメトプリムはリファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった。

【臨床成績】

外国で実施した試験について、国内承認用法・用量の範囲外の用量についても試験成績を記載した。

1. 肺結核症の治療（多剤耐性結核症を含む）

(1) 初回治療例⁴⁰⁾

肺結核症と診断された初回治療患者を対象とした非盲検比較試験3試験において、リファブチン150 mg又は300 mg、対照群にはリファンピシジン600 mgを1日1回6ヵ月間経口投与した。いずれにおいてもイソニアジド（INH）、エタンブトール（EB）及びピラジナミドを併用した。リファブチンの細菌学的効果（菌消失率）は、150 mg投与群で94%、300 mg投与群で92%であり、対照群の89%と同程度であった。

	リファブチン (mg)		リファンピシジン (mg)
	150	300	600
菌消失率 ^{注)}	94% (162/173)	92% (156/169)	89% (153/171)

%（菌を消失した患者/評価患者総数）

注：最終観察日における菌消失率

(2) 多剤耐性例⁴¹⁾

肺結核症でリファンピシジン又は他の抗結核薬（INH、ストレプトマイシン、EB）に耐性を示す結核菌に罹患した患者を対象に下記の1）、2）の試験を実施した。

1) 非盲検非対照試験5試験において、リファブチン300～600 mg（1日1回6～12ヵ月間経口投与）と各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	投与12週目	投与期間終了時	最終観察日
菌消失率 ^{注)}	34% (76/221)	21% (46/221)	33% (74/221)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）

注：ベースライン時の培養結果が陽性であり、かつ各評価時における細菌学的評価が行われた症例

2) 非盲検無作為化用量比較試験1試験において、リファブチン150～450 mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）と各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	リファブチン投与量 (mg)		
	150	300	450
菌消失率 ^{注)}	11% (3/28)	35% (16/46)	46% (6/13)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）

注：ベースライン時の培養結果が陽性であり、各投与量に割り付けられた症例

2. 非結核性抗酸菌症（NTM症）の治療

(1) HIV非感染者におけるNTM症⁴²⁾

HIV非感染者を対象とした非盲検試験1試験において、リファブチン150～450 mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）、INH、EB及びサイクロセリンの併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消失率）は高くなる傾向を示した。

	リファブチン投与量 (mg)			合計
	150	300	450	
菌消失率 ^{注)}	12% (11/93)	14% (18/133)	16% (7/44)	13% (36/270)

%（NTM菌が消失した患者/評価患者総数）

注：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

(2) HIV感染（エイズ）に伴うNTM症⁴³⁾

HIV感染（エイズ）患者を対象とした非盲検試験5試験において、リファブチン150～600 mg（1日1回6～24ヵ月間経口投与）、INH、EB等を含む併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消失率）は高くなる傾向を示した。

	リファブチン投与量 (mg)				合計
	150	300	450	600	
菌消失率 ^{注)}	7% (7/103)	16% (15/93)	54% (19/35)	55% (17/31)	22% (58/262)

%（菌が消失した患者/評価患者総数）

注：最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

3. HIV感染患者における播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症の発症抑制⁴⁴⁾

HIV感染（エイズ）患者を対象とした二重盲検比較2試験（リファブチン300 mgを1日1回12ヵ月間経口投与）における播種性MAC症の発症頻度は表のとおりであった。

	リファブチン群	プラセボ群	P値 ^{注)}
播種性MAC症発症頻度	8.7% (48/549)	17.9% (102/571)	<0.001

%（MAC陽性の患者数/評価患者総数）

注： χ^2 検定

播種性MAC症が発現するまでの期間及び播種性MAC症非発症生存率（MAC陰性の患者数/評価した患者総数）は表のとおりであった。

	ハザード比 ^{注1)}	P値 ^{注2)}
播種性MAC症発現までの期間	2.22 (1.58～3.13)	<0.001
播種性MAC症非発症生存率	1.99 (1.50～2.65)	<0.001

注1：ハザード比 プラセボ：リファブチン（95%信頼限界）

注2：Log-Rank検定

【薬効薬理】

1. 抗菌作用^{45)、46)}

(1) リファブチンは、*Mycobacterium tuberculosis*及び*Mycobacterium avium* complex（MAC）の臨床分離株に対してリファンピシジンより強い*in vitro*抗菌活性を示した。

(2) リファブチンは、マウスの*M. tuberculosis*及びMAC全身感染モデルに対してリファンピシジンより強い治療効果を示した。

2. 作用機序^{47)、48)}

リファブチンは、DNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害する。さらに、リファブチンはリファンピシジン耐性*M. tuberculosis*のDNAへのチミジンの取り込みを阻害した。このことから、リファブチンはDNA合成も阻害し、リファンピシジン耐性菌に対しても有効であることが示唆された。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：リファブチン（Rifabutin）

化学名：(9S,12E,14S,15R,16S,17R,18R,19R,20S,21S,22E,24Z)-

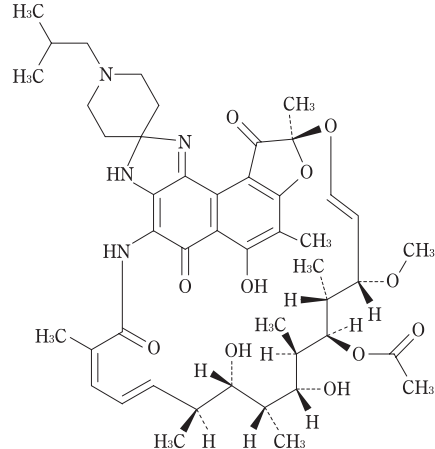
6,18,20-Trihydroxy-14-methoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptamethyl-1'-(2-methylpropyl)-5,10,26-trioxo-3,5,9,10-tetrahydrospiro[9.4-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-2H-furo[2',3':7,8]naphtho[1,2-d]imidazole-2,4'-piperidine]-16-yl acetate

略号：RBT

分子式：C₄₆H₆₂N₄O₁₁

分子量：847.00

構造式：



性状：本品は赤紫色の粉末である。本品はメタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

※※【承認条件】

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。

【包装】

ミコブティンカプセル150 mg：100カプセル（瓶）

【保険給付上の注意】

本製剤をHIV感染患者における播種性マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス（MAC）症の発症抑制及び治療のために使用した場合は、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

【主要文献】

- 1) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 175(4) : 367, 2007 [L20070420014]
- 2) Blumberg, H. M. et al. : Am J Respir Crit Care Med 167(4) : 603, 2003 [L20030403162]
- 3) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会 : 結核 73(10) : 599, 1998 [L20010516110]
- 4) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent Jan : 1, 2008 [L20080516051]
- 5) 社内資料 : 健康成人における単回投与による用量比例性試験 [L20080425008]
- 6) 社内資料 : HIV感染患者における経口及び静脈内投与後の薬物動態 [L20080425018]
- 7) 社内資料 : 食事の影響 [L20080425009]
- 8) Mozzi, E. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy-Vienna : 48 Abst. AX0006, 1983 [L20080516052]
- 9) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto : 1919, 1985 [L20080516055]
- 10) Van der Auwera, P. et al. : J Antimicrob Chemother 22(2) : 185, 1988 [L20000718005]
- 11) 社内資料 : *In vitro*蛋白結合 [L20080425010]
- 12) Battaglia, R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 35(7) : 1391, 1991 [L20080516054]
- 13) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto : 1917, 1985 [L20080516053]
- 14) 社内資料 : 健康成人における放射性標識体投与時の薬物動態 [L20080425011]
- 15) 社内資料 : 腎機能障害患者における薬物動態 [L20080425012]
- 16) 社内資料 : アルコール性肝機能障害患者における薬物動態 [L20080425013]
- 17) 社内資料 : 30歳から60歳の健康成人における単回投与時の薬物動態 [L20080425014]
- 18) 社内資料 : 健康成人における単回及び反復投与時の薬物動態 [L20080425015]
- 19) 社内資料 : 高齢者における薬物動態 [L20080425016]
- 20) 社内資料 : ポリコナゾールとの薬物相互作用 [L20080425017]
- 21) Cato, A. III et al. : Clin Pharmacol Ther 63(4) : 414, 1998 [L20080516056]
- 22) Polk, R. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 45(2) : 502, 2001 [L20080516057]
- 23) Kraft, W. K. et al. : J Clin Pharmacol 44(3) : 305, 2004 [L20080516058]
- 24) Smith, J. A. et al. : 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections Washington The American Society for Microbiology in collaboration with NIH and CDC Session21 : 77 (Abst. 126), 1995 [L20080516059]
- 25) Lefort, A. et al. : Ann Intern Med 125(11) : 939, 1996 [L20080516060]
- 26) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med 124(6) : 573, 1996 [L19971020086]
- 27) Trapnell, C. B. et al. : Clin Pharmacol and Ther 53(2) : 196 (Abst. P II-106), 1993 [L20080516061]
- 28) Agarwala, S. et al. : 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle Session63 : 221 (Abst. 445-W), 2002 [L20080516062]
- 29) Borin, M. T. et al. : Antiviral Res 35(1) : 53, 1997 [L20000830012]
- 30) DATRI 001 Study Group : 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington Session 43 : 106 (Abst. 291), 1993 [L20070629030]
- 31) DATRI 001 Study Group : 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando Session5 : 3 (Abst. A2), 1994 [L20080516064]
- 32) Moyle, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 54(2) : 178, 2002 [L20080516065]
- 33) LeBel, M. et al. : J Clin Pharmacol 38(11) : 1042, 1998 [L20080516066]
- 34) Busuttill, R. W. et al. : Transplantation 61(5) : 845, 1996 [L20080516067]
- 35) Salcedo, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 59(2) : 158 (Abst. OI-B-3), 1996 [L20080516068]
- 36) Narang, P. et al. : 8th International Conference on AIDS/3rd STD World Congress, Amsterdam : B239 (Abst. PoB3888), 1992 [L20080516069]
- 37) Li, R. C. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40(6) : 1397, 1996 [L20080516070]
- 38) Lee, B. L. et al. : 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco Session23 : 7 (Abst. A36), 1995 [L20080516071]
- 39) Colbom, D. et al. : Clin Pharmacol Ther 59(2) : 141 (Abst. PI-49), 1996 [L20080516072]
- 40) Gonzalez-Montaner, L. J. et al. : Tuber Lung Dis 75(5) : 341, 1994 [L20080508042]
- 41) 社内資料 : 結核治療効果(多剤耐性結核症) [L20080425021]
- 42) 社内資料 : HIV非感染者における非結核性抗酸菌症 (NTM症) の治療効果 [L20080425019]
- 43) 社内資料 : HIV感染患者における非結核性抗酸菌症 (NTM症) の治療効果 [L20080425020]
- 44) 社内資料 : HIV感染患者における播種性MAC症発症抑制効果 [L20080707002]
- 45) Saito, H. et al. : Tubercle 69(3) : 187, 1988 [L20080508114]
- 46) 社内資料 : マウス *M. tuberculosis* 感染モデルに対する効果 [L20080425022]
- 47) Ungheri, D. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna : 53, 1983 [L20080516074]
- 48) Ungheri, D. et al. : Drugs Exp Clin Res 10(10) : 681, 1984 [L20080516075]

【文献請求先】

「主要文献」に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

ファイザー株式会社 製品情報センター
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル 0120-664-467
FAX 03-3379-3053

【製造販売】

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

