

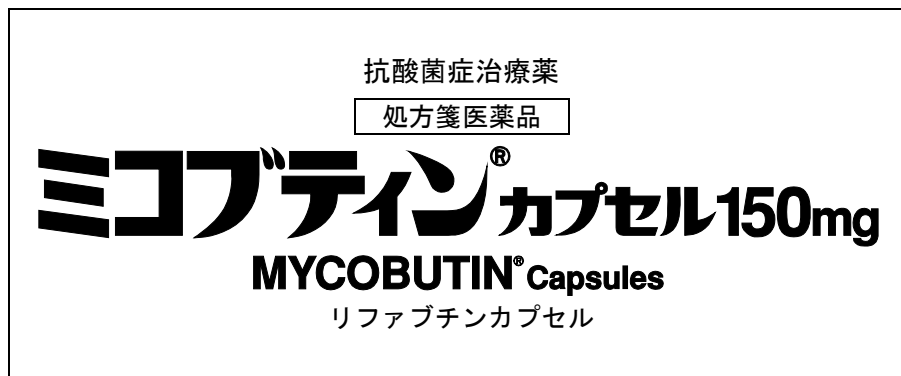
2018年11月改訂（第6版）

日本標準商品分類番号

876169

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成



剤形	硬カプセル剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1カプセル中 リファブチン150mg
一般名	和名：リファブチン（JAN） 洋名：Rifabutin（JAN）
製造販売承認年月日 薬価基準収載・発売年月日	製造販売承認年月日：2008年 7月16日 薬価基準収載年月日：2008年 9月12日 発売年月日：2008年10月 7日
開発・製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売：ファイザー株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ファイザー株式会社 製品情報センター 学術情報ダイヤル 0120-664-467 FAX 03-3379-3053 医療用製品情報 http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo

本IFは2018年9月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。最新の添付文書情報は、PMDAホームページ「医薬品に関する情報」<http://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/0001.html>にてご確認ください。

IF 利用の手引きの概要 — 日本病院薬剤師会 —

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.info.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討することとした。

平成20年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IF とは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

[IF の様式]

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

[IF の作成]

- ① IF は原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ② IF に記載する項目及び配列は日病薬が策定した IF 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの IF の主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④ 製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤ 「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体(PDF)から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

[IF の発行]

- ① 「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ② 上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③ 使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IF の利用にあたって

「IF 記載要領 2013」においては、PDF ファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体の IF については、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IF を薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IF は日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IF があくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013 年 4 月改訂)

目次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
II. 名称に関する項目	3
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	4
5. 化学名（命名法）	4
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	4
7. CAS登録番号	4
III. 有効成分に関する項目	5
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	7
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8
7. 溶出性	8
8. 生物学的試験法	8
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	8
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
V. 治療に関する項目	10
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	11
3. 臨床成績	12
VI. 薬効薬理に関する項目	20
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
VII. 薬物動態に関する項目	27
1. 血中濃度の推移・測定法	27
2. 薬物速度論的パラメータ	38
3. 吸収	40
4. 分布	40
5. 代謝	42
6. 排泄	43
7. トランスポーターに関する情報	44
8. 透析等による除去率	44

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	45
1. 警告内容とその理由	45
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	45
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由.....	45
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由.....	45
5. 慎重投与内容とその理由	46
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	46
7. 相互作用	47
8. 副作用	53
9. 高齢者への投与	60
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	60
11. 小児等への投与	61
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	61
13. 過量投与	61
14. 適用上の注意	61
15. その他の注意	61
16. その他	61
IX. 非臨床試験に関する項目	62
1. 薬理試験	62
2. 毒性試験	63
X. 管理的事項に関する項目	69
1. 規制区分	69
2. 有効期間又は使用期限	69
3. 貯法・保存条件	69
4. 薬剤取扱い上の注意点	69
5. 承認条件等	69
6. 包装	70
7. 容器の材質	70
8. 同一成分・同効薬	70
9. 国際誕生年月日	70
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	70
11. 薬価基準収載年月日	70
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容.....	70
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容.....	70
14. 再審査期間	71
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	71
16. 各種コード	71
17. 保険給付上の注意	71
XI. 文献	72
1. 引用文献	72
2. その他の参考文献	74
XII. 参考資料	75
1. 主な外国での発売状況	75
2. 海外における臨床支援情報	77
XIII. 備考	79
その他の関連資料	79

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

本邦において結核の罹患率は減少傾向にあるとはいえ、人口 10 万人あたり 20.6 人、年間発症患者数 2 万 6 千人以上（2006 年）と米国の 5 倍、欧米諸国の中でも比較的罹患率の高いとされる英国の 1.5 倍と、依然として結核中進国に位置づけられている。米国では HIV の流行により結核が増加に転じ、近年報告される結核は、HIV 感染者に集中する傾向がある。HIV 感染症の治療は種々の抗レトロウイルス薬を組み合わせた Highly Active Anti-Retroviral Therapy (HAART) が行われるようになり、予後は著しく改善した一方、免疫再構築症候群として結核を含む抗酸菌症の発症が問題となっている。代表的な抗酸菌症であるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症の発症予防に用いられるマクロライド系抗菌薬は、副作用として下痢がみられることから、HIV 感染患者では体力維持の観点からしばしば服薬継続が困難となる。さらに、近年報告されつつある多剤耐性結核に対して有効な薬剤はほとんどないことから、新たな抗菌薬が求められている。また、近年、免疫機能正常者における非結核性抗酸菌 (NTM) 症も本邦では増加傾向にあるが、現在使用可能な NTM 症治療薬の適応は HIV 感染者／エイズ患者に限られており、新たな NTM 症治療薬の承認が待たれていた。

ミコブティン（一般名リファブチン）は、リファンピシンを改良し、優れた抗菌活性及び組織分布を有する化合物として、旧ファルミタリア・カルロ・エルバ (Farmitalia Carlo Erba : FICE、ミラノ) 社（現ファイザー社）により開発されたリファマイシン系抗菌薬である。海外では 1992 年にイタリアで承認されて以降、HIV 感染者における MAC 症の治療、HIV 非感染者における NTM 症又は結核症治療薬として、2008 年 4 月現在、世界 35 ヶ国・地域において承認されている。

本邦でミコブティンは、承認以前より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）において、エイズ治療研究を目的に個人輸入され、エイズ治療を専門とする様々な国内医療機関に提供されてきた。2005 年 10 月に開催された第 6 回未承認薬使用問題検討委員会において、HIV 感染患者における MAC 症の治療、及び結核（初回治療例、多剤耐性例）治療を目的とするミコブティンの製造販売承認申請が要請された。さらに 2006 年 6 月に厚生労働省医薬食品局審査管理課及び独立行政法人医薬品医療機器総合機構より、上記の効能に加え、HIV 感染患者における MAC 症発症抑制及び HIV 非感染者における NTM 症の治療も含めた承認申請が要請された。

ファイザー株式会社は、これらの要請を受け、ミコブティンの本邦における承認申請の可能性について検討し、「適応外使用に係る医療用医薬品の取り扱いについて（平成 11 年 2 月 1 日、研 4、医薬審第 104 号）」に準じて、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく、本邦において申請可能であると判断し、海外臨床データに基づき 2007 年 6 月に承認申請を行い、2008 年 7 月に承認された。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) HIV 非感染者の非結核性抗酸菌症に適応を取得した国内初の抗菌薬である。(2008年7月)
(「I-1. 開発の経緯」の項参照)
- (2) リファンピシン耐性結核菌の約30%に効果が期待できる。
(「V-3. (2) 臨床効果1) ②」の項参照)
- (3) HIV 感染患者の播種性MAC症に対し、発症抑制及び治療効果が得られる。
(「V-3. (2) 臨床効果3)」の項参照)
- (4) 抗HIV薬との併用が可能^{*}なりファマイシン系抗菌薬である。(2008年7月現在)
※併用注意薬剤を含む
(「VIII-7. 相互作用」の項参照)

(5) 安全性

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、1,087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例(6.06%)、尿変色172例(5.35%)、悪心127例(3.95%)、発疹110例(3.42%)、嘔吐83例(2.58%)、発熱70例(2.18%)、肝機能異常62例(1.93%)、腹痛57例(1.77%)、貧血56例(1.74%)、血小板減少症51例(1.59%)、下痢44例(1.37%)、Al-P増加41例(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%)、ぶどう膜炎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)

なお、重大な副作用として、白血球減少症、貧血、血小板減少症、汎血球減少症、肝機能異常、黄疸、肝炎、ショック、心停止、心室細動、不整脈、脳出血、溶血性貧血、消化管出血(吐血、メレナ、胃腸出血)、偽膜性大腸炎、深部静脈血栓症、血栓性血小板減少性紫斑病、腎機能障害、筋痙縮、痙攣、精神病性障害、歩行障害、ぶどう膜炎が報告されている。

(「VIII-8. 副作用」の項参照)

Ⅱ. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ミコブティンカプセル 150mg

(2) 洋名

MYCOBUTIN Capsules

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リファブチン (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

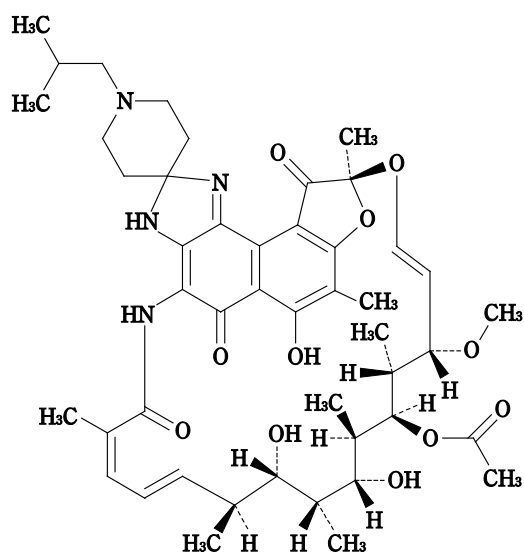
Rifabutin (JAN)

rifabutin (INN)

(3) ステム

リファマイシン系抗生物質 : rifa-

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : $C_{46}H_{62}N_4O_{11}$

分子量 : 847.00

5. 化学名 (命名法)

英名 : (9*S*, 12*E*, 14*S*, 15*R*, 16*S*, 17*R*, 18*R*, 19*R*, 20*S*, 21*S*, 22*E*, 24*Z*)-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)-2*H*-furo[2', 3':7, 8]naphtho[1, 2-*d*]imidazole-2, 4'-piperidine]-16-yl acetate (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

別名 : ansamycin

略号 : RBT

開発コード : LM427

7. CAS 登録番号

72559-06-9

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤紫色の粉末

(2) 溶解性

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。

(3) 吸湿性

40℃/75%RH で 30 日間保存したところ、乾燥減量においては 1.5%の増加が認められた。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：148～156℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

pKa：6.9 [水/メタノール混液（1：1）]

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

2. 有効成分の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、含量

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃/60%RH	ポリエチレン袋 (二重) ^{a)}	36 ヶ月	変化なし	
苛酷試験	温度	60℃	—	15 日	類縁物質の増加と含量の低下が認められたものの、品質上影響を与える変化は認められなかった。
	湿度	40℃/75%RH	開栓	30 日	類縁物質のわずかな増加と乾燥重量の 1.5%の増加が認められたものの、品質上影響を与える変化は認められなかった。
	光	500 フットカンデラ ^{b)}	—	30 日	類縁物質の増加と含量の低下が認められた。
250 フットカンデラ ^{c)}		—	90 日		

a) ポリエチレン袋（二重）に入れ、ファイバードラムに詰めた

b) 30 日間照射時の理論総照度は約 390 万 lx・hr

c) 90 日間照射時の理論総照度は約 580 万 lx・hr

3. 有効成分の確認試験法

赤外吸収スペクトル測定法（臭化カリウム錠剤法）

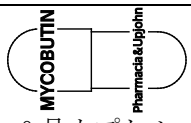
4. 有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

外形	色調等	重量
 <p>0号カプセル (長さ: 22mm、外径: 7.6mm)</p>	キャップ: 濃赤褐色 ボディ: 濃赤褐色	336mg

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

Pharmacia & Upjohn MYCOBUTIN

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 領域等

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量

1カプセル中 リファブチン 150mg を含有する。

(2) 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

(3) その他

該当資料なし

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

測定項目：性状（外観）、類縁物質、溶出性、崩壊性^{a)}、含量

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25°C/60%RH	ポリエチレン瓶	36 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。	
加速試験	40°C/75%RH	PTP 包装 ^{b)}	3 ヶ月	性状及び溶出性で規格を逸脱した。	
中間的試験	30°C/60%RH	PTP 包装 ^{b)}	12 ヶ月	明確な品質の変化は認められなかった。	
苛酷試験	温度	45°C	褐色ガラス瓶 ^{c)}	6 ヶ月	カプセル外皮がわずかに割れやすくなり、類縁物質は増加傾向を示した。
			PTP 包装 ^{b)}	6 ヶ月	
	温湿度	35°C/75%RH	褐色ガラス瓶 ^{c)}	3 ヶ月	類縁物質は増加傾向を示した。
			PTP 包装 ^{b)}	3 ヶ月	
	光	250 フットカンデラ (28°C) ^{d)}	褐色ガラス瓶 ^{c)}	3 ヶ月	カプセル外皮がわずかに割れやすくなり、類縁物質は増加傾向を示した。
			PTP 包装 ^{b)}	3 ヶ月	

a) 苛酷試験においてのみ測定

b) ポリ塩化ビニルフィルムとアルミ箔からなる。

c) アルミキャップ／褐色ガラス瓶からなる。

d) 3 ヶ月照射時の理論総照度は約 590 万 lx・hr となる。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

7. 溶出性

日局一般試験法溶出試験法（回転バスケット法）

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

紫外可視吸光度測定法

10. 製剤中の有効成分の定量法

液体クロマトグラフィー

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

N-イソブチル-4-ピペリドン、3-アミノリファマイシン S、3-アミノ-4-デオキソ-4-イミノリファマイシン S、デスアセチル体、ジデヒドロ体及び *N*-オキシド体が混入する可能性がある。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

14. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<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。

<解説>

医学教科書及び治療ガイドラインにおける本剤の抗菌活性の記載を基に、開発時の試験成績も併せて設定した。

結核症の治療における第一選択薬はリファンピシン (RFP) と考えられており¹⁾、また、非結核性抗酸菌症の治療においてもガイドラインでは RFP が推奨されている²⁾ことから設定した。

本剤は RFP と比較して抗 HIV 薬との薬物相互作用が少ないため、HIV 感染患者においては RFP の使用が困難であっても本剤を使用可能な場合があると考えられる。

「RFP の使用が困難な場合」として、以下のような場合が考えられる。

- ・ RFP による治療が無効の場合
- ・ RFP に対して不耐容を示す場合
- ・ RFP と併用した場合に薬物相互作用を示す薬剤 (アタザナビル、インジナビル、サキナビル、ネルフィナビル等) を服用している場合
- ・ RFP が適応を有しない疾患の場合

2. 用法及び用量

結核症

通常、成人にはリファブチンとして 150mg～300mg 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 300mg～450mg 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 300mg 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 300mg 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)、2)、3)、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 300mg 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 30mL/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]

<解説>

適応症及び用法・用量は、外国臨床試験の結果も勘案した上で、既に医療現場で受け入れられている国内外ガイドラインの推奨用量に沿うことを基本方針として設定した。

なお、外国臨床試験成績の中には、国内承認用法・用量の範囲外での成績も含まれている。

1. 本剤の「効能・効果」とした疾患の治療法については、研究が進むにつれて新しい知見が得られている。治療にあたっては、国内外の学会ガイドライン^{1)、2)、3)、4)}等、最新情報を参考にする必要があり、本項を設定した。投与開始時期、投与期間、併用薬等については、最新のガイドラインを参考にすること。
2. 本剤の薬物相互作用に基づいて設定した。
本剤との併用によって、本剤又は相手薬の体内動態に影響がみられ、その結果、本剤又は相手薬の作用が増強あるいは減弱するなどの影響があらわれるおそれがある。そのため、併用にあたっては、本剤の用量を調節する必要がある(「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)。
3. 本剤投与時の副作用のほとんどは用量依存的に発現するとされており、300mg/日を超えると発現頻度が高まる可能性がある⁵⁾ことから設定した。
本剤を 300mg/日を超える用量で使用する場合のみならず、併用薬との相互作用により本剤の血中濃度が高くなることが考えられる場合を含めて、投与中は観察を十分に行い、副作用の発現に十分に注意すること(「VIII-7. (2) 併用注意とその理由」の項参照)。

4. 平成5年1月19日付薬安第5号に基づいて、抗菌薬に共通の注意事項として、耐性菌の発現に関する注意を設定した。
 抗菌薬の投与は、薬剤耐性菌の発現を抑制する意味で漫然と継続すべきではなく、適切な治療のためには起炎菌の薬剤感受性を確認する必要がある。
 ただし、本剤の「効能・効果」である結核症及びNTM症の治療においては、より確実な臨床効果を得るために、十分な期間の継続投与が必要となる。国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、必要な期間は投与を継続すること。
5. 結核症及び非結核性抗酸菌症の治療にあたっては多剤併用療法が主流であることから、本剤と非結核性抗酸菌又は結核菌に有効性をもつ薬剤との併用が必要となる。国内外の学会のガイドライン等、最新の情報も参考にし、必ず他剤を併用すること。また、併用薬の有効性・安全性については、併用薬の最新添付文書等の適正使用情報を熟読し、投与中は各薬剤の「使用上の注意」に従って十分に注意すること。
6. 腎機能障害患者における薬物動態に基づいて設定した。
 重度の腎機能障害患者においては血中濃度が高くなる傾向が見られるので、このような患者に対しては、本剤の用量を半量にすること（「VII-1. (3) 6」腎機能障害患者における薬物動態（外国人データ）」の項参照）。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

2009年4月より前の承認であるため、該当しない。

(2) 臨床効果

海外臨床試験（外国人データ）

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⁶⁾

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150mg又は300mg、対照群にはリファンピシン600mg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（PZA）を併用した。リファブチンの細菌学的効果（菌消失率）は、150mg投与群で94%、300mg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

6) Gonzales-Montaner, L. J. et al. : Tuber Lung Dis 75 (5) : 341, 1994 [L20080508042]

*承認された用法・用量

多剤耐性結核症にはリファブチンとして300mg～450mgを1日1回経口投与する。

②多剤耐性例⁷⁾

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

- a. 非盲検非対照試験 5 試験において、リファブチン 300～600mg（1 日 1 回 6～12 ヶ月間経口投与）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

- b. 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 150～450mg（1 日 1 回 6～24 ヶ月間経口投与）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

7) 社内資料：結核治療効果（多剤耐性結核症） [L20080425021]

2) 非結核性抗酸菌症（NTM 症）の治療

①HIV 非感染者における NTM 症⁸⁾

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 150～450mg（1 日 1 回 6～24 ヶ月間経口投与）、INH、EB 及びサイクロセリン（CS）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。

8) 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]

*承認された用法・用量

多剤耐性結核症にはリファブチンとして 300mg～450mg を 1 日 1 回経口投与する。

MAC 症を含む非結核性抗酸菌症の治療

リファブチンとして 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

②HIV 感染（エイズ）に伴う NTM 症⁹⁾

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 150～600mg（1 日 1 回 6～24 ヶ月間経口投与）、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。

9) 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]

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¹⁰⁾

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 300mg を 1 日 1 回 12 ヶ月間経口投与）における播種性 MAC 症の発現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 症発現頻度	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

10) 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]

*承認された用法・用量

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 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

(4) 探索的試験

「V-3. (2) 1) ②多剤耐性例」の項参照

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

「V-3. (2) 1) ①初回治療例」の項参照

3) 安全性試験

該当資料なし

4) 患者・病態別試験

該当資料なし

(5) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査（特別調査）・製造販売後臨床試験（市販後臨床試験）

再審査期間中に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。

①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	HRD(HIV related drugs)共同調査 ^{a)}
対象症例	目標例数/収集例数（施設数）：全例/72例（17施設） 安全性解析対象症例：72例 有効性解析対象症例：72例（細菌学的効果評価対象症例：62例 ^{b)} ）
調査実施期間	平成20年10月から平成27年3月まで
評価項目	<u>安全性</u> 副作用発現状況、重点調査項目：血液障害、ぶどう膜炎 <u>有効性</u> 臨床効果（有効率 ^{c)} ）、細菌学的効果（菌消失率 ^{d)} ）

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

b) 有効性解析対象症例のうち、細菌学的効果は評価されていも、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6例、細菌学的効果未評価4例を除く

c) 「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

d) 「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

<結果>

安全性

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 (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候群各 2 例であった (「Ⅷ-8 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照)。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は併用薬 (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。

重点調査項目：

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。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。

特別な背景を有する患者：

高齢者 (65 歳以上)、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び長期投与 (1 年超) 患者における本剤の安全性及び有効性について、特段問題となる事項は認められないと考えられた。

有効性

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、下表のとおりであった。

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、リファンピシ耐性結核例は 3 例であり、有効例は 3/3 例であった。

公開資料 (医薬品医療機器総合機構 HP) : 再審査報告書 (平成 30 年 2 月 15 日)

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180328004/671450000_22000AMX01767_A100_1.pdf

②特定使用成績調査

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
対象症例	目標例数／収集例数（施設数）：500 例／594 例（186 施設） 安全性解析対象症例：588例 有効性解析対象症例：588例（細菌学的効果評価対象症例：507例 ^{a)} ）
調査実施期間	平成 20 年 10 月から平成 27 年 2 月まで
評価項目	<u>安全性</u> 副作用発現状況、重点調査項目：血液障害、ぶどう膜炎 <u>有効性</u> 臨床効果（有効率 ^{b)} ）、細菌学的効果 ^{c)}

a) 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

b) 「有効」と評価された症例／「判定不能」を除く有効性解析対象症例

c) 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

<結果>

安全性

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γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加 各 11 例、倦怠感 10 例であった（「VIII-8 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

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、喀血及び薬効欠如 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。また、リファンピシ不耐容例 67 例の副作用発現割合は 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は、下表のとおりであった。

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	225	123	54.7
	女	363	264	72.7
使用理由	複数感染	5	4	80.0
	MAC 症	428	312	72.9
	結核症	134	60	44.8
	MAC 症以外の NTM 症	19	11	57.9
腎機能障害	有	27	12	44.4
	無	558	374	67.0
	不明	3	1	33.3
自己免疫性疾患の合併症	有	5	1	20.0
	無	583	386	66.2
投与期間	1 週以下	16	11	68.8
	1 週超 2 週以下	72	61	84.7
	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	150mg 未満	78	67	85.9
	150mg	236	157	66.5
	150mg 超 300mg 未満	102	64	62.7
	300mg	154	90	58.4
	300mg 超 450mg 未満	4	2	50.0
	450mg	14	7	50.0
1 日最高投与量	150mg 未満	8	7	87.5
	150mg	284	197	69.4
	300mg	269	165	61.3
	450mg	23	14	60.9
	その他 ^{a)}	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) 200mg (1 例)、225mg (2 例)、250mg (1 例)

重点調査項目：

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。

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。

特別な背景を有する患者：

小児（15歳未満）、高齢者（65歳以上）、妊産婦、腎機能障害患者、肝機能障害患者及び長期投与（52週超）患者における本剤の安全性及び有効性について、特段問題となる事項は認められないと考えられた。

有効性

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、有効率は62.7%（208/322例）〔結核症82.3%（79/96例）、MAC症53.9%（118/219例）、MAC症以外の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。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、下表のとおりであった。

原因菌種別の菌消失

菌種	菌消失 ^{a)}
<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 ^{b)}	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. goodii*、*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。

公開資料（医薬品医療機器総合機構HP）：再審査報告書（平成30年2月15日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180328004/671450000_22000AMX01767_A100_1.pdf

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

承認条件に基づき、使用成績調査（HRD 共同調査）及び特定使用成績調査（全例調査）を実施した。また、国内承認後に得られた国内及び海外の薬物動態試験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。すでに再審査期間を終了し、その結果を踏まえ、付された以下の承認条件は解除された。

【承認条件】（解除済み）

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。

公開資料（医薬品医療機器総合機構HP）：再審査報告書（平成30年2月15日）

http://www.pmda.go.jp/drugs_reexam/2018/P20180328004/671450000_22000AMX01767_A100_1.pdf

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

リファンピシン (RFP)、イソニアジド (INH)、ピラジナミド (PZA)、エタンブトール (EB)、ストレプトマイシン (SM)、サイクロセリン (CS)、エンビオマイシン (EVM)、カナマイシン (KM)、パラアミノサリチル酸 (PAS)、エチオナミド (ETH)

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序^{11)、12)、13)}

in vitro 試験において、リファブチンは *Escherichia coli* のウリジン取り込みを抑制し、*E. coli* 及び *Bacillus subtilis* から抽出した DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの活性を阻害した。このことから、リファブチンはリファンピシンと同様に RNA ポリメラーゼに作用し、RNA 合成を阻害することで抗菌活性を発揮すると考えられる。

さらに、リファブチンは $5\mu\text{g/mL}$ で、リファンピシン耐性 *Mycobacterium tuberculosis* の DNA へのチミジンの取り込みを阻害した。細胞内移行性及び C_{max} を考慮すると、リファブチンは、標準的な臨床用量において、細胞内増殖リファンピシン耐性 *Mycobacterium tuberculosis* に対しては、その DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害に加えて、DNA 合成も阻害する可能性があることが示唆された。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) *in vitro* 抗菌活性

① 標準株に対する MIC¹⁴⁾

各種グラム陽性菌及び陰性菌に対するリファブチンの抗菌活性を寒天平板希釈法又は液体希釈法で測定した。

グラム陽性菌に対するリファブチンの MIC は、*Staphylococcus aureus* に対して 0.005~0.06 μ g/mL、*Streptococcus faecalis* ATCC 8043 に対して 0.5 μ g/mL であった。また、グラム陰性菌に対する MIC は 1.25~>20 μ g/mL であり、リファブチンはグラム陰性菌と比較してグラム陽性菌に対して強い抗菌活性を示した。

標準株に対する MIC

菌株	MIC (μ g/mL)	
	リファブチン	リファンピシン
グラム陽性菌		
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P*	0.005	0.0025
<i>Staphylococcus aureus</i> Smith*	0.03	0.015
<i>Staphylococcus aureus</i> PV1*	0.06	0.03
<i>Streptococcus faecalis</i> ATCC 8043*	0.5	0.25
グラム陰性菌		
<i>Escherichia coli</i> B*	2.5	2.5
<i>Escherichia coli</i> Ginetta*	5	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 2598*	>20	2.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> RH09*	5	5
<i>Proteus mirabilis</i> 525*	5	1.25
<i>Proteus vulgaris</i> *	1.25	1.25
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 10031*	2.5	2.5
<i>Salmonella typhimurium</i> F7*	2.5	2.5

*: リファブチン及びリファンピシン適応外菌種

② *Mycobacterium* 属に対する MIC (臨床分離株)¹⁵⁾

リファンピシン感受性 *M. tuberculosis* に対するリファブチンの MIC は、0.025~0.05 μ g/mL であり、MIC₅₀ は 0.025 μ g/mL、MIC₉₀ は 0.05 μ g/mL であった。

Mycobacterium avium complex に対するリファブチンの MIC は、0.025~100 μ g/mL であり、MIC₅₀ は 0.39 μ g/mL、MIC₉₀ は 1.56 μ g/mL であった。

その他の *Mycobacterium* 属 (*Mycobacterium kansasii*、*Mycobacterium marinum*、*Mycobacterium scrofulaceum*、*Mycobacterium fortuitum*、*Mycobacterium abscessus* 及び *Mycobacterium chelonae*) に対してもリファブチンは強い抗菌活性を示した。

Mycobacterium 属に対するリファブチンの MIC

菌種 (株数)	薬物	MIC (μ g/mL)		
		範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀
<i>M. tuberculosis</i> (22)	リファンピシン感受性 (16)	0.025 ~ 0.05	0.025	0.05
	リファンピシン	0.025 ~ 0.2	0.1	0.2
	リファンピシン耐性 (6)	6.25 ~ 12.5	—	—
	リファンピシン	50 ~ 100	—	—
<i>M. kansasii</i> (19)	リファブチン	≤0.0125 ~ 0.2	0.025	0.1
	リファンピシン	0.025 ~ 3.13	0.2	3.13
<i>M. marinum</i> (10)	リファブチン	0.025 ~ 0.2	0.1	0.1
	リファンピシン	0.1 ~ 0.39	0.2	0.39
<i>M. scrofulaceum</i> (19)	リファブチン	0.025 ~ 1.56	0.2	1.56
	リファンピシン	0.1 ~ 6.25	0.78	6.25
<i>M. avium</i> complex (52)	リファブチン	0.025 ~ 100	0.39	1.56
	リファンピシン	0.78 ~ >100	6.25	50
<i>M. fortuitum</i> (20)	リファブチン	1.56 ~ 6.25	3.13	6.25
	リファンピシン	12.5 ~ 100	50	100
<i>M. abscessus</i> (20)	リファブチン	3.13 ~ 25	12.5	25
	リファンピシン	50 ~ >100	>100	>100
<i>M. chelonae</i> (20)	リファブチン	3.13 ~ 50	12.5	50
	リファンピシン	25 ~ >100	>100	>100

測定方法：寒天平板希釈法 (7H10 寒天)

—：10 株未満のため算出せず。

③ MIC/MBC¹⁶⁾

M. tuberculosis に対する MBC (99%殺菌) を液体希釈法で検討した。

リファブチンの *M. tuberculosis* に対する MBC は 0.125~32 μ g/mL であり、ほとんどの菌株に対して MIC の 4 倍の濃度で殺菌的に作用した。

M. tuberculosis に対するリファブチンの MIC/MBC

菌株	MIC (μ g/mL)	MBC (μ g/mL)	MIC/MBC
3181-5	0.03	0.125	1 : 4
1620-6	0.03	0.125	1 : 4
H37Rv	0.06	0.25	1 : 4
2356-5	1	4	1 : 4
510-3	2	32	1 : 16

測定方法：液体希釈法

④国内外のリファンピシン耐性株（臨床分離株）におけるリファブチン耐性率^{17)、18)、19)}

リファマイシン系薬剤に対する *M. tuberculosis* の耐性発現には、共通して DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ β サブユニット遺伝子 (*rpoB* 遺伝子) の変異が関与することが確認されており、リファンピシンとリファブチン間の交差耐性は、このメカニズムによるものと考えられている。

文献報告を基に、国内外のリファンピシン耐性株（臨床分離株）におけるリファブチン耐性率を表にまとめた。国内のリファンピシン耐性株におけるリファブチン耐性率は 50%であった。しかしながら、リファンピシン耐性株におけるリファブチン耐性率が明確でない場合でも、リファンピシンとリファブチン間に完全な交差耐性は成立せず、リファブチンの抗菌活性はリファンピシンのそれを上回るとの報告もある。

これに対し、海外の臨床分離株でのリファンピシン耐性株におけるリファブチン耐性率は、約 70~90%であった。サンフォード感染症治療ガイドには、*M. tuberculosis* のリファンピシン耐性株の約 30%はリファブチンに感受性を持つと記載されており、リファブチン耐性の判断基準の違いなどを考慮すると、これと同様の傾向を示していると考えられる。

国内外のリファンピシン耐性株（臨床分離株）におけるリファブチン耐性率

臨床分離株の国内、海外の別	リファンピシン耐性株数	リファンピシン耐性株におけるリファブチン耐性株数	リファンピシン耐性株におけるリファブチン耐性率 (%)	リファブチン耐性の基準	参考文献
国内	8	4	50	MIC > 40 μ g/mL	20)
海外	92	—	88	MIC > 0.5 μ g/mL	21)
海外	23	20	87	MIC \geq 2.5 μ g/mL	22)
海外	25	22	88	MIC \geq 8 μ g/mL	23)
海外	52	38	73	MIC \geq 1 μ g/mL	24)
海外	29	21	72	MIC \geq 2 μ g/mL*	25)
海外	30	24	80	MIC > 2 μ g/mL	26)
海外	21	17	81	MIC > 1 μ g/mL	27)
海外	41	35	85	MIC \geq 1 μ g/mL	28)

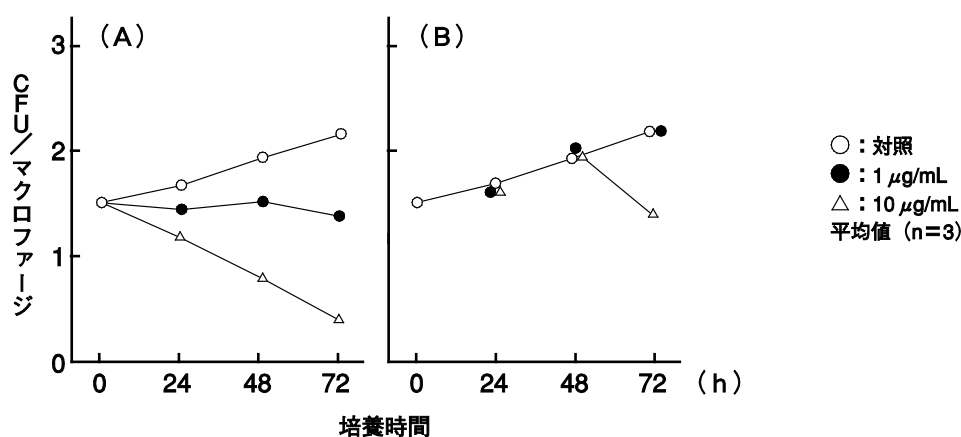
—：記載なし

*：参考文献中のリファンピシン耐性の基準

⑤細胞内増殖菌に対する抗菌活性と細胞内移行性^{29)、30)、31)}

マウスからマクロファージを調製後、このマクロファージの培養液に *M. avium* complex を接種し 37°C で 1 時間培養することで、マクロファージに菌を貪食させ、非貪食菌を除いた後に、リファブチン又はリファンピシンを 1 μg/mL 又は 10 μg/mL になるように培地に加え、37°C で 3 日間培養し、経時的にマクロファージ内の生菌数を測定したところ、リファブチンは 24 時間後から抗菌活性を示し、1 μg/mL で静菌的に、10 μg/mL で殺菌的に作用した。リファブチンは、マウスマクロファージ、ヒト単球及びヒト好中球に対して高い細胞内移行性を示し、細胞内薬物濃度は細胞外薬物濃度と比較してそれぞれ 11 倍、14.6 倍及び 9.4 倍であった。

マウスマクロファージ内 *M. avium* complex に対する
リファブチン (A) 及びリファンピシン (B) の抗菌作用



リファブチンの細胞内移行性

薬物	細胞内移行性* (細胞内薬物濃度/細胞外薬物濃度)		
	マウスマクロファージ ²⁹⁾	ヒト単球 ²⁹⁾	ヒト好中球 ³⁰⁾
リファブチン	11	14.6	9.4
リファンピシン	3.75	5	4.5

*: リファブチン又はリファンピシン 10 μg/mL を作用させた。

2) *in vivo* 抗菌活性¹⁵⁾

① *Mycobacterium avium* complex 感染モデルに対する治療効果

ddY マウスに *M. avium* complex N-260 (1.6×10^7 CFU/マウス) 又は N-276 (7.8×10^6 CFU/マウス) を静脈内接種して全身感染モデルを作製し、感染 24 時間後から 4 週間 (1 日 1 回週 6 回) に薬物を投与し、薬効を肺及び脾臓内生菌数に基づいて評価した。

リファブチン投与群では、いずれの群においても肺内生菌数の有意な減少が認められ、N-260 株感染モデルにおけるリファブチン投与群の感染 4 週間後の肺内生菌数は、対照群と比較して 1/100 に減少した。

マウス *M. avium* complex 全身感染モデルに対する治療効果

感染菌株	感染後 期間 (週)	薬物	MIC (μ g/mL)	用量 (mg/kg)	組織内生菌数 (Log CFU/組織)	
					肺	脾臓
N-260 (各群 n=6)	4	対照		0	4.53	5.58
		リファブチン	0.2	80	2.54**	4.93*
		リファンピシ	3.13	80	2.83**	5.38
	8	対照		0	5.81	5.70
		リファブチン	0.2	80	4.43**	5.37
		リファンピシ	3.13	80	4.30**	5.36
N-276 (各群 n=5)	4	対照		0	3.82	4.43
		リファブチン	0.05	20	3.12*	4.00
		リファンピシ	1.56	20	3.23	4.33
	8	対照		0	4.51	3.81
		リファブチン	0.05	20	3.57*	3.58
		リファンピシ	1.56	20	4.10	3.80

幾何平均値、* : $p < 0.05$ 、** : $p < 0.01$ (Student の t 検定)

② *Mycobacterium tuberculosis* 感染モデルに対する治療効果³²⁾

CD-1 マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 3LD₅₀ を静脈内接種して全身感染モデルを作製し、薬物は感染 3 日 (1 日 1 回週 2 回) 又は 10 日 (1 日 1 回週 5 回) 後から 5 週間投与し、薬効の指標として、感染動物の生存数に基づいて 50%有効用量 (ED₅₀) を算出した。リファブチンの ED₅₀ 値は、感染 3 日後投与開始で 0.94mg/kg、感染 10 日後投与開始で 0.76mg/kg であった。

マウス *M. tuberculosis* 全身感染モデルに対する治療効果

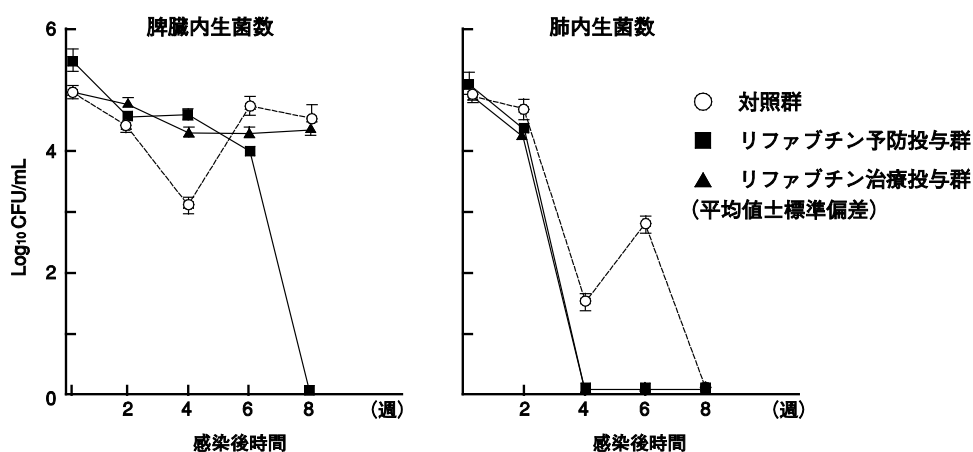
薬物投与開始時期	薬物	ED ₅₀ (mg/kg)
感染 3 日後 (n=7)	リファブチン	0.94
	リファンピシ	3.57
感染 10 日後 (n=10)	リファブチン	0.76
	リファンピシ	5.35

③ *Mycobacterium intracellulare* 感染モデルに対する予防効果^{33)、34)}

Swiss Webster マウスに *M. intracellulare* 571-8 の $10^6 \sim 10^7$ CFU を静脈内接種して全身感染モデルを作製した。リファブチン 10mg/kg を、感染直後から 3 週間（治療投与）又は感染 3 週間前に 3 週間（予防投与）経口投与した。

脾臓内生菌数を比較したとき、リファブチン 10mg/kg の予防投与は、感染 8 週間後で治療投与と比較して高い除菌効果を示した。リファブチンはマクロファージに取り込まれ、マクロファージ内増殖菌に対しても有効に作用するため（「VI-2. (2) 1」⑤細胞内増殖菌に対する抗菌活性と細胞内移行性」の項参照）、感染時のマクロファージ内リファブチン濃度は、予防投与の場合の方が治療投与の場合と比較して高いと考えられる。その結果、マクロファージ内増殖菌に対する作用発現時間に差が生じ、脾臓での予防投与と治療投与における効果の差異として反映されていると推察される。

マウス *M. intracellulare* 全身感染モデルに対するリファブチンの治療及び予防効果



これに対し、肺内生菌数では、予防投与と治療投与で同程度の除菌効果を示した。正常マウスに非定型抗酸菌を経静脈感染させたマウス持続感染モデルでは、脾臓内生菌数はほぼ一定を保つものの、肺内生菌数は感染直後より減少し感染が自然治癒する例が報告されている。対照群の肺内生菌数の変化から、本実験においても、肺における感染が自然治癒したと考えられる。したがって、肺におけるリファブチンの薬効は、治療投与と予防投与の間で生じる感染時のマクロファージ内リファブチン濃度差の影響をほとんど受けず、その結果、治療投与と予防投与における効果に明確な差異が認められなかったものと推察される。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 最高血中濃度到達時間

「VII-1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

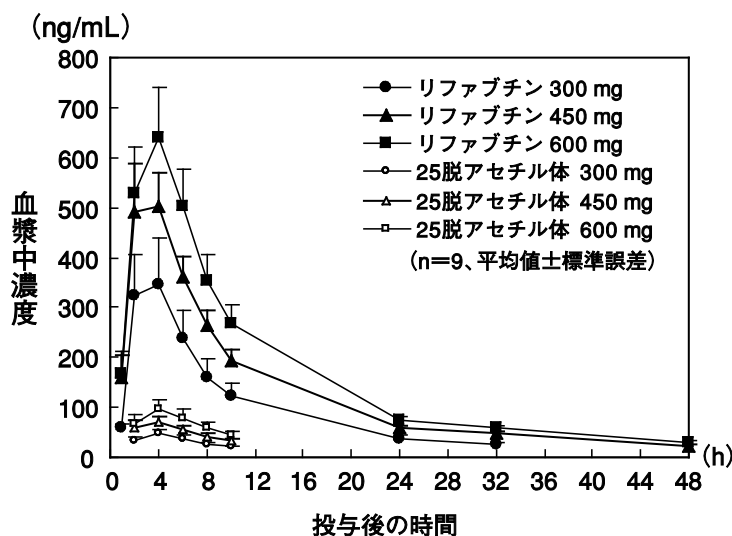
1) 単回投与（外国人データ）¹³⁾

欧米人健康成人男女9例（男性4例、女性5例）にリファブチン 300、450、600mg を空腹時単回経口投与し、薬物動態について検討した。

単回経口投与後、全ての投与量で血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、3.1～3.5時間で C_{max} に達した。以後、血漿中濃度は減少し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は17～20時間であった。用量比例性について、リファブチンでは300、450、600mg単回経口投与後の C_{max} の平均値は374.8、568.4、724.3ng/mL、 $AUC_{0-\infty}$ の平均値は4298、6755、8555ng・h/mLであり、投与量に比例して増加した。また、リファブチンのCL/Fは1.20～1.47L/h/kgで、投与量による変化は認められなかった。

活性代謝物である25脱アセチル体（後述）では、3.8～4.2時間で C_{max} （52.9～103.4ng/mL）に達し、以後リファブチンと同様に減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は5～6時間であった。 C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は投与量に比例して増加した。

欧米人健康成人男女にリファブチン 300、450、600mg を空腹時単回経口投与したときの
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



欧米人健康成人男女にリファブチン 300、450、600mg を空腹時単回経口投与したときの
リファブチン及び 25 脱アセチル体の薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	リファブチン				
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
300	374.8 ± 88.8	4298 ± 903	3.3 ± 0.3	19.5 ± 2.4	1.47 ± 0.24
450	568.4 ± 87.3	6755 ± 686	3.1 ± 0.4	18.8 ± 1.2	1.20 ± 0.17
600	724.3 ± 102.8	8555 ± 965	3.5 ± 0.5	17.3 ± 1.5	1.33 ± 0.20
投与量 (mg)	25 脱アセチル体				
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
300	52.9 ± 9.5	500 ± 66	4.2 ± 0.5	5.1 ± 1.2	—
450	78.7 ± 13.3	758 ± 65	3.8 ± 0.4	5.0 ± 0.8	—
600	103.4 ± 19.4	1008 ± 173	4.0 ± 0.5	6.0 ± 1.4	—

— : 該当せず

(n=9、平均値±標準誤差)

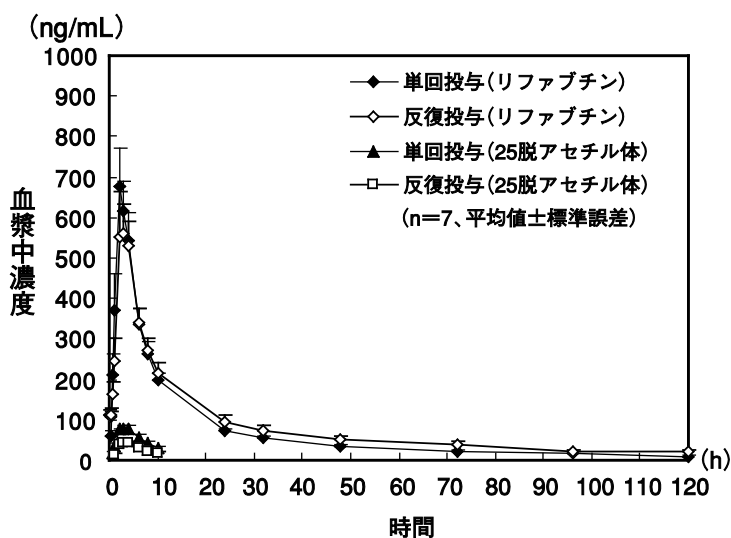
2) 反復投与 (外国人データ) ³⁵⁾

欧米人健康成人男性 7 例にリファブチン 450mg を 1 日目に単回経口投与し、4 日間の休薬後、リファブチン 450mg を 1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときの、単回及び反復経口投与後のリファブチン及び 25 脱アセチル体の血漿中薬物動態について検討した。

単回及び反復経口投与後、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、2.3~2.7 時間で C_{max} (613~691ng/mL) に達し、以後、血漿中濃度は初期は速やかに、続いて緩慢な減少を示した。終末相における $t_{1/2}$ の平均値は、単回及び反復経口投与後、それぞれ 45 及び 58 時間であった。単回及び反復経口投与後のトラフ値 (平均値±標準誤差) はそれぞれ 73.7 ± 4.4 及び 96.4 ± 15.7ng/mL であった。

25 脱アセチル体は、リファブチン単回及び反復経口投与後、共に約 3.0 時間で C_{max} に達した (それぞれの平均値±標準誤差 : 85.7 ± 9.6 及び 47.3 ± 7.0ng/mL)。

欧米人健康成人男性にリファブチン 450mg を単回経口投与したときと、1 日 1 回 10 日間反復経口投与したとき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



欧米人健康成人男性にリファブチン 450mg を単回経口投与したとき、
1 日 1 回 10 日間反復経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ

	リファブチン			
	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} ^{注1)} (ng・h/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)
単回経口投与 (1 日目)	691±89	9287±1001	2.3±0.2	45.05±6.40
反復経口投与 (10 日目)	613±91	5803±713	2.7±0.3	57.93±7.21

注 1) t: 単回経口投与時は無限時間 (∞)、反復経口投与時は 24 時間

(n=7、平均値±標準誤差)

<参考：日本人患者の薬物動態^{36)、37)}>

日本人 HIV 合併結核患者を対象にリファブチンを反復投与したときの、投与 1 日目の血中濃度が測定され、表に示すような成績が得られた。

日本人 HIV 合併結核患者にリファブチンを投与したときのリファブチン血中濃度

	リファブチン投与量	リファブチン 投与後時間	反復投与 1 日目の リファブチン血中濃度
	併用抗 HIV 薬の種類		
症例 1	300mg, 1 日 1 回連日投与	24 時間後	136ng/mL
	なし		
症例 2	150mg, 1 日 1 回隔日投与	25 時間後	398ng/mL
	ロピナビル/リトナビル		
症例 3	300mg, 1 日 1 回連日投与	4 時間後*	301ng/mL
	なし		

*: 研究報告書では「測定時期不明」であったが、その後、国立国際医療センター エイズ治療研究開発センターにて「4 時間」であることが確認された。

欧米人健康成人にリファブチン 300mg を単回投与したとき、投与 4 時間の血中濃度は 347.5±89.9ng/mL (平均値±標準誤差、n=9)、24 時間後の血中濃度は 36.4±6.4ng/mL であった (「VII-1. (3) 1) 単回投与 (外国人データ)」の項参照)。これに対し、日本人 HIV 合併結核患者にリファブチン 300mg を単回投与した場合の血中濃度は、投与 4 時間後で 301ng/mL、投与 24 時間後で 136ng/mL であった。このように、リファブチン投与 4 時間後では欧米人とほぼ同程度の血中濃度が得られたが、投与 24 時間後では欧米人のそれに比べると、やや高値を示した。

次に、ロピナビル/リトナビルを併用した場合の血中濃度を比較した。外国試験成績によると、ロピナビル/リトナビル投与中に、リファブチン 150mg を 1 日 1 回、10 日間反復併用投与したとき、リファブチン 300mg 投与時 (ロピナビル/リトナビル非併用) に比べて、リファブチンの AUC は 203%、C_{max} は 112% 増加することが報告されている (「VII-1. (5) 2) 薬物相互作用」の項参照)。一方、日本人 HIV 合併結核患者にロピナビル/リトナビル投与中にリファブチン 150mg を単回投与したときの投与 25 時間後の血中濃度は 398ng/mL (症例 1 の 300mg 単回投与 24 時間時の血中濃度の 193% 上昇) であり、欧米人健康成人での AUC の上昇率とほぼ同様であった。

3) HIV 感染患者における薬物動態 (外国人データ) ^{38), 39)}

欧米人男性 HIV 感染患者各群 6 例にリファブチン 300、600 及び 900mg を 1 日 1 回 28 日間及びリファブチン 600mg を 1 日 2 回 (1200mg) 28 日間反復経口投与したときの 1 日目及び 28 日目の薬物動態について検討したところ、1 日目経口投与後、全ての投与量で血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、1.3~1.8 時間で C_{max} に達した。

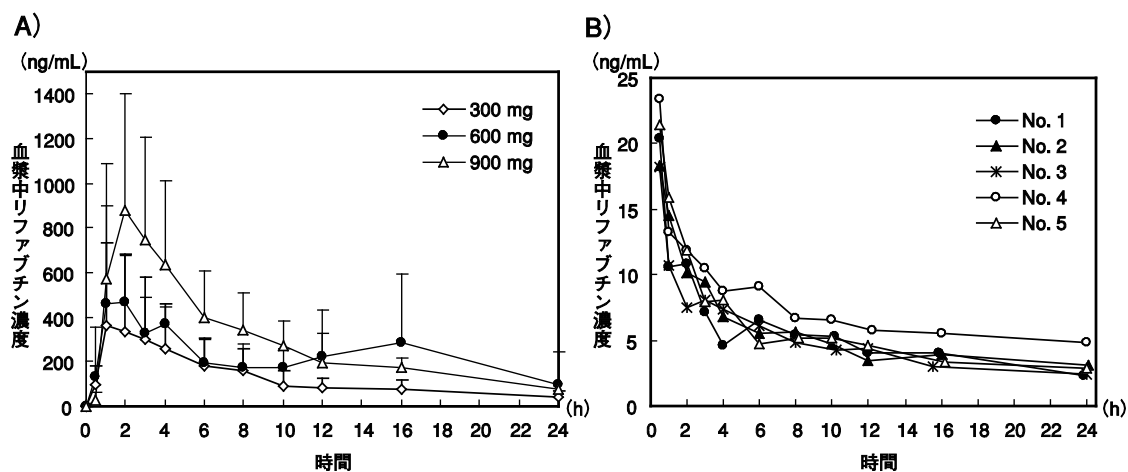
用量比例性について、リファブチンでは、300、600、900mg 単回経口投与後、 C_{max} の平均値は 381、579、877ng/mL であり、リファブチンの投与量に比例して増加した。一方、 $AUC_{0-\infty}$ (100mg 投与時の値に換算した値[※]) の平均値は 1.8、1.7、1.3h/L であり、用量比例性から予測される値よりも低値を示した。

28 日目経口投与後においても、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、1.8~2.4 時間で C_{max} (378~907ng/mL) に達し、その後、血漿中濃度は速やかに減少した。

また、12 例 (1 日目: 5 例、28 日目: 7 例) に経口投与後 1 時間に ^{14}C -リファブチン ($\sim 200 \mu Ci$: $200 \mu Ci/4.9mg$) を 20~25 分かけて静脈内に持続注入し、リファブチン経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティについても検討したところ、1 日目投与後のリファブチンの CL_T 及び経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 10.2L/h 及び 20% を示し、28 日目投与後では、それぞれ 18.5L/h 及び 12% であった。

1 日目に 300、600、900mg 投与後 24 時間のリファブチン血漿中濃度 (トラフ値、平均値 \pm 標準偏差) はそれぞれ 43.0 ± 24.9 、 101.0 ± 146.1 及び 75.6 ± 44.4 ng/mL を示し、28 日目ではそれぞれ 61.8 ± 42.6 、 46.8 ± 15.6 及び 114.2 ± 64.9 ng/mL であった。

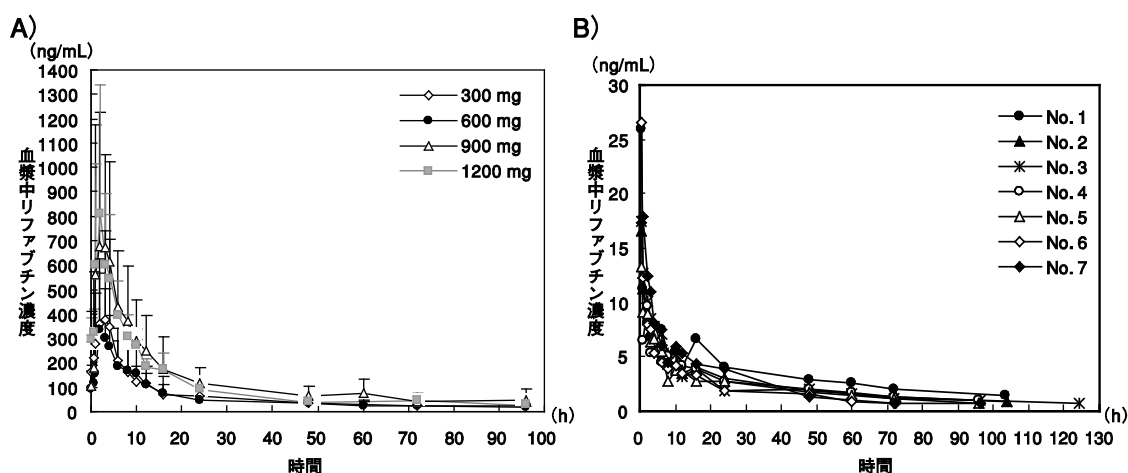
欧米人男性 HIV 感染患者にリファブチンを反復投与したときの
1 日目のリファブチンの血漿中濃度推移



A) リファブチン 300、600、900mg を経口投与 (n=6: 300mg、900mg、n=5: 600mg、平均値 \pm 標準偏差)
B) ^{14}C -リファブチン ($\sim 200 \mu Ci$) を静脈内に持続注入 (n=5、各被験者の値)

※) $AUC (h/L) = [AUC (ng \cdot h/mL) \div 1000 \div 投与量 (mg)] \times 100$ (100mg 投与時の値に換算)

欧米人男性 HIV 感染患者に反復投与したときの
28 日目のリファブチンの血漿中濃度推移



- A) リファブチン 300、600、900、1200mg を反復経口投与 (n=6 : 300mg、600mg、n=5 : 900mg、1200mg、
平均値±標準偏差)
B) ¹⁴C-リファブチン (～200 μCi) を静脈内に持続注入 (n=7、各被験者の値)

欧米人男性 HIV 感染患者にリファブチン 300、600、900、1200mg 反復経口投与後
1 日目及び 28 日目のリファブチンの薬物動態パラメータ

1 日目				28 日目			
投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} ^{注2)} (h/L)	T _{max} (h)	投与量 (mg)	C _{max} (ng/mL)	AUC ₀₋₂₄ ^{注2)} (h/L)	T _{max} (h)
300 (n=6)	381 ^{注1)} ± 127	1.8 ± 0.2	3.2 ± 0.6	300 (n=6)	494 ± 169	1.3 ± 0.3	1.9 ± 0.4
600 (n=5)	579 ± 171	1.7 ± 0.2	2.4 ± 0.5	600 (n=6)	378 ± 88	0.5 ± 0.1	2.3 ± 0.2
900 (n=6)	877 ± 216	1.3 ± 0.4	2.2 ± 0.2	900 (n=5)	770 ± 220	0.8 ± 0.3	2.4 ± 0.5
1200	n. a.			1200 (n=5)	907 ± 234	0.8 ± 0.1	1.8 ± 0.4

n. a. : 該当せず (平均値±標準誤差)

注 1) 見かけ上、集団からはずれて高値を示した 1 例を除く

注 2) AUC (h/L) = [AUC (ng · h/mL) ÷ 1000 ÷ 投与量 (mg)] × 100 (100mg 投与時の値に換算)

欧米人男性 HIV 感染患者に静脈内持続投与したときの薬物動態パラメータ

	CL _T (L/h)	CL _r (L/h)	V _{ss} (L/kg)	F _{oral}
1 日目 (n=5)	10.2 ± 1.7	1.4 ± 0.2	9.3 ± 0.6	0.20 ± 0.07
28 日目 (n=7)	18.5 ± 2.4	1.1 ± 0.2	8.2 ± 0.9	0.12 ± 0.02

F_{oral} : 経口投与時のバイオアベイラビリティ

(平均値±標準誤差)

一方、HIV 感染患者及び健康成人の薬物動態を比較した結果、リファブチン 300mg を単回経口投与時のリファブチンの AUC_{0-∞}の平均値は、それぞれ 1.8、1.4～3.0h/L、C_{max}の平均値は、それぞれ 381、375～577ng/mL であり、HIV 感染患者の AUC_{0-∞}及び C_{max}の値は健康成人の値の範囲内にあり、HIV 感染患者と健康成人の薬物動態に大きな差はないものと考えられた。

<参考：外国人データ>

健康成人、HIV 感染患者、肝機能障害患者、高齢者に
リファブチンを 300mg 単回経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ

引用文献	13)	35)	40)	38)	41)	42)
	健康成人* 27-34 歳	健康成人** 25-37 歳	健康成人 33-59 歳	HIV 感染 患者	肝機能障害 患者	高齢者 70-80 歳
被験者数	9	7	12	6	12	12
C_{max} (ng/mL)	375±266	461±156	577±165	381±284	472±212	525±190
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4298±2709	6191±1766	8851±4399	5324±1568	8159±4178	8844±3790
CL_T/F (L/h/kg)	1.47±0.71	0.69±0.32	0.71±0.62	0.84±0.23	0.76±0.42	0.88±1.04
$t_{1/2}$ (h)	20±7	45±16	67±52	n. d.	52±31	45±17

*：標準偏差は、個々のデータより算出した。(平均値±標準偏差)

**：450mg 投与時の結果を 300mg 投与時に補正した。

n. d.：検討せず

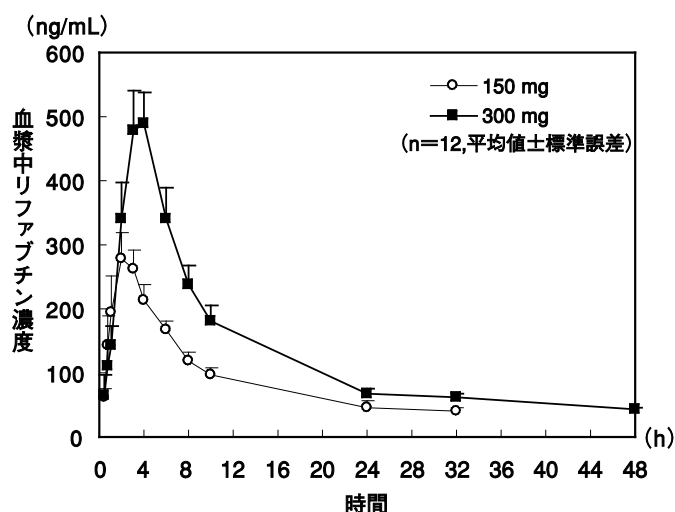
4) 高齢者における薬物動態 (外国人データ) ^{13)、35)、40)、42)}

欧米人健康高齢者男女 (71~80 歳) 12 例 (男性 5 例、女性 7 例) にリファブチン 150mg 及び 300mg を単回経口投与し、高齢者の薬物動態について検討した。

単回経口投与後、全ての投与量で、血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、3.00~3.33 時間で C_{max} に達し、以降血漿中濃度は減少し、 $t_{1/2}$ の平均値は約 45~47 時間であった。用量比例性については、150 及び 300mg 単回経口投与後の $AUC_{0-\infty}$ の平均値はそれぞれ 3635 及び 8844ng·hr/mL を示し、 C_{max} の平均値はそれぞれ 319.00 及び 525.42ng/mL であり、リファブチンの投与量に比例して増加した。また、リファブチンの CL/F は、0.88~0.94L/h/kg であり、投与量によって変化しなかった。

リファブチン 300mg 経口投与時の 25 脱アセチル体の C_{max} 及び T_{max} の平均値は、93.00ng/mL 及び 4 時間であった。

欧米人健康高齢者男女にリファブチン 150 又は 300mg を単回経口投与したときの
リファブチンの平均血漿中濃度推移



欧米人健康高齢者男女にリファブチン 150 又は 300mg を単回経口投与したときの
リファブチンの薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	リファブチン				
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)	CL/F (L/h/kg)
150	319.00 ± 39.83	3635 ± 573	3.00 ± 0.49	46.98 ± 19.74 (n=4)	0.94 ± 0.18
300	525.42 ± 54.86	8844 ± 1094	3.33 ± 0.26	44.81 ± 5.39 (n=11)	0.88 ± 0.30

(n=12、平均値 ± 標準誤差)

高齢者の結果と非高齢者である健康成人 (25~60 歳) の結果を比較し、リファブチン経口投与時の薬物動態における年齢の影響について検討した。

高齢者及び非高齢者において、リファブチン 300mg を単回経口投与時のリファブチンの $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、高齢者及び非高齢者において、それぞれ 8844、4298~8851ng · h/mL 及び 525、375~577ng/mL であり、高齢者における $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} は、非高齢者に比べてそれぞれ 1.0~2.1 倍及び 0.9~1.4 倍の値を示した。また、 $t_{1/2}$ の平均値は、高齢者及び非高齢者において、それぞれ約 45 及び 20~67 時間であったことから、高齢者と非高齢者のリファブチンの薬物動態に大きな差はないものと考えられた。

6) 腎機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) ⁴³⁾

欧米人腎機能障害患者 18 例 (男性 12 例、女性 6 例) にリファブチン 300mg を単回経口投与し、薬物動態について検討した。

クレアチニンクリアランスで分類した腎機能障害患者において、 AUC 及び C_{max} の平均値は、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。

腎機能障害患者におけるリファブチンの薬物動態パラメータ

腎機能障害 (CL_{cr})	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · h/mL)	T_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
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

CL_{cr} : クレアチニンクリアランス

(n=18、平均値 ± 標準誤差)

6) 肝機能障害患者における薬物動態 (外国人データ) ^{13)、35)、40)、41)}

欧米人のアルコール性肝機能障害患者 12 例 (男性 8 例、女性 4 例) にリファブチン 300mg を単回経口投与し、肝機能障害患者における薬物動態について検討した。

肝機能障害患者の $AUC_{0-\infty}$ 及び C_{max} の平均値は、それぞれ 8159ng · h/mL 及び 472ng/mL であり、比較的若年層の健康成人に投与を行った 2 試験 (25~37 歳) の $AUC_{0-\infty}$ (4298~6191ng · h/mL) 及び C_{max} (375~461ng/mL) と比較して高値を示したが、本試験 (38~60 歳) と同様の年齢層の健康成人の試験 (33~59 歳) の $AUC_{0-\infty}$ (8851ng · h/mL) 及び C_{max} (577ng/mL) と比較した結果、明確な差は認められなかった。

(「VII-3. (3) 3) HIV 感染患者における薬物動態<参考：外国人データ>」の項参照)

(4) 中毒域

該当資料なし

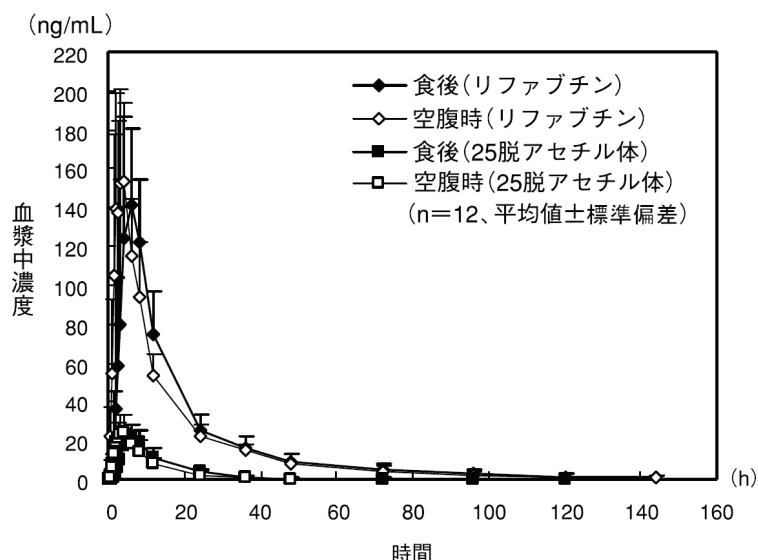
(5) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響 (外国人データ) ⁴⁴⁾

欧米人健康成人男性 12 例にリファブチン 150mg を空腹時又は食後 [投与 15 分前に高脂肪朝食 (ゆで卵 2 個、ベーコン 2 切れ、バター付きトースト 1 枚、ハッシュポテト約 110g、牛乳約 240mL) を摂取] にカプセル剤として単回経口投与し、クロスオーバー法により食事の影響について検討した。

リファブチンを高脂肪食摂取直後に投与したとき、空腹時の T_{max} の平均値は 3.0 時間、食後投与時の T_{max} の平均値は 5.4 時間であった。AUC_{0-∞} では、空腹時及び食後投与の値は類似した。

欧米人健康成人男性にリファブチン 150mg をカプセル剤として空腹時又は食後に単回経口投与したとき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



欧米人健康成人男性にリファブチン 150mg をカプセル剤として空腹時又は食後に単回経口投与したときのリファブチン及び 25 脱アセチル体の薬物動態パラメータ

	リファブチン			
	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)
食後	156.2 ± 51.7	2640.0 ± 890.5	5.42 ± 1.61	0.823 ± 0.298
空腹時	187.9 ± 50.0	2515.6 ± 601.0	3.00 ± 1.11	0.814 ± 0.218
	25 脱アセチル体			
	C_{max} (ng/mL)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)
食後	23.3 ± 7.7	384.9 ± 187.4	5.83 ± 1.34	n. a.
空腹時	27.2 ± 8.5	298.4 ± 101.6	3.71 ± 1.66	n. a.

n. a. : 該当せず

(n=12、平均値±標準偏差)

2) 薬物相互作用

リファブチンは CYP3A 等の薬物代謝酵素を誘導するため、これら酵素群により代謝される併用薬剤の曝露量を減少させる可能性がある。また、リファブチンは CYP3A4 により主に代謝され、CYP3A4 阻害剤を併用することにより、リファブチンの血漿中濃度は増加する。

リファブチンは HIV 感染症治療薬及び抗菌・抗真菌薬と多く併用される。

○ボリコナゾール⁴⁵⁾

健康成人男性にボリコナゾール 400mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300mg 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、健康成人男性にボリコナゾール 200mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用経口投与したとき、ボリコナゾールの 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。

○リトナビル⁴⁶⁾

健康成人に、リトナビル 500mg を 1 日 2 回及びリファブチン 150mg 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。

○ロピナビル・リトナビル³⁷⁾

健康成人に、ロピナビル 400mg/リトナビル 100mg を 1 日 2 回及びリファブチン 150mg 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 300mg）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。

○ホスアンプレナビル⁴⁷⁾

ホスアンプレナビルは、経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンプレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンプレナビルにおいては、健康成人男性に 1200mg を 1 日 2 回及びリファブチン 300mg 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。アンプレナビルの AUC 及び C_{max} は、それぞれ 15% 及び 7% 減少した。

○インジナビル⁴⁸⁾

健康成人に、インジナビル 800mg を 1 日 3 回及びリファブチン 300mg 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。

○ネルフィナビル⁴⁹⁾

ネルフィナビル 750mg を 1 日 3 回及びリファブチン 300mg 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。

○イトラコナゾール^{50)、51)}

HIV 感染患者に、イトラコナゾール 200mg を 1 日 1 回及びリファブチン 300mg 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 900mg を 1 日 1 回及びリファブチン 300mg 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。

○フルコナゾール^{52)、53)}

ジドブジン 100mg、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 300mg を 1 日 1 回及びフルコナゾール 200mg 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。

○アタザナビル^{54)、55)}

健康成人に、アタザナビル 400mg を 1 日 1 回及びリファブチン 150mg 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 600mg を 1 日 1 回及びリファブチン 150mg 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。

○デラビルジン^{56)、57)}

HIV 感染患者に、リファブチン 300mg を 1 日 1 回及びデラビルジン 400mg 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。

○クラリスロマイシン^{58)、59)}

HIV 感染患者に、リファブチン 300mg を 1 日 1 回及びクラリスロマイシン 500mg 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。

○サキナビル⁶⁰⁾

HIV 感染患者に、リファブチン 300mg を 1 日 1 回及びサキナビル 1200mg 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。

○ネビラピン^{61)、62)}

リファブチン 300mg (又は 150mg) を 1 日 1 回及びネビラピン 200mg 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 300mg (又は 150mg) を 1 日 1 回及びネビラピン 200mg 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。

○エファビレンツ⁶³⁾

リファブチン 300mg を 1 日 1 回及びエファビレンツ 600mg 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。

○経口避妊薬⁶⁴⁾

少なくとも 2 ヶ月間経口避妊薬 (1 日あたり 35 μ g のエチニルエストラジオールと 1mg 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 300mg 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。

○タクロリムス⁶⁵⁾

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。

○ジアフェニルスルホン⁶⁶⁾

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 300mg を 1 日 1 回及びジアフェニルスルホン 50mg 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。

○ジドブジン^{67)、68)}

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 200mg 又は 100mg を 1 日 6 回及びリファブチン 450mg 又は 300mg 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。

○スルファメトキサゾールトリメトプリム^{69)、70)}

HIV 感染患者にリファブチン 300mg 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。

○Tipranavir・リトナビル⁷¹⁾

健康成人に、Tipranavir 500mg/リトナビル 200mg を 1 日 2 回 8 日間反復併用経口投与時に、リファブチン 150mg を単回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 190%及び 70%増加した。リファブチンは、Tipranavir の薬物動態には影響を及ぼさなかった。(Tipranavir は国内未承認)

○Posaconazole⁷²⁾

健康成人男性に、リファブチン 300mg を 1 日 1 回 17 日間及びPosaconazole 200mg 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 72%及び 31%増加した。Posaconazole の AUC 及び C_{max} は、非併用投与群と比べてそれぞれ 49%及び 43%減少した。(Posaconazole は国内未承認)

○エトラビルン

エトラビルンは CYP3A4 の誘導作用を示すことが明らかにされており⁷³⁾、ミコブチンを併用すると CYP3A4 の誘導作用が増強される可能性が考えられたため、DHHS ガイドライン⁷⁴⁾ の記述に基づいて記載した。

○マラビロク

マラビロクは CYP3A4 の基質であり⁷⁵⁾、ミコブティンの CYP3A4 の誘導作用によりマラビロクの代謝が促進され、マラビロクの血中濃度が低下する可能性が考えられたため、DHHS ガイドライン⁷⁴⁾ の記述に基づいて記載した。

○エリスロマイシン、ロキシスロマイシン

マクロライド系抗生剤のうち、汎用される可能性があり CYP3A4 で代謝されることが明らかにされていることから注意喚起することとした。

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

1) 溶液に対するバイオアベイラビリティ（外国人データ）⁴⁴⁾

欧米人健康成人男性12例にリファブチン150mgを空腹時にカプセル剤及び溶液として単回経口投与し、リファブチン及び活性代謝物である25脱アセチル体の相対的バイオアベイラビリティについて検討したところ、リファブチンは、投与後約2.5～3.0時間で最高血漿中濃度（ C_{max} ）に達し、溶液の C_{max} はカプセル剤と比較して約26%高値を示した。また、25脱アセチル体においても、最高血漿中濃度到達時間（ T_{max} ）の平均値は、約2.4～3.7時間と類似しており、溶液の C_{max} はカプセル剤と比較して約27%高値を示した。

リファブチンの溶液に対するカプセル剤の相対的バイオアベイラビリティは約85%であり、25脱アセチル体から算出した相対的バイオアベイラビリティは約75%であった。

欧米人健康成人男性にリファブチン150mgを空腹時にカプセル剤及び溶液として単回経口投与したときのリファブチンの薬物動態パラメータ

	リファブチン				
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)	F_{rel} (%)
溶液	237.5±64.5	2988.6±725.9	2.46±0.4	0.686±0.187	n. a.
カプセル剤	187.9±50.0	2515.6±601.0	3.00±1.11	0.814±0.218	84.79±18.47
	25脱アセチル体				
	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng・h/mL)	T_{max} (h)	CL/F (L/h/kg)	F_{rel} (%)
溶液	34.5±10.2	399.8±184.2	2.42±0.47	n. a.	n. a.
カプセル剤	27.2±8.5	298.4±101.6	3.71±1.66	n. a.	74.71±36.50

F_{rel} ：溶液に対する相対的バイオアベイラビリティ（n=12、平均値±標準偏差）

n. a.：該当せず

2) 欧米人 HIV 感染患者における反復経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティ (外国人データ)³⁸⁾

欧米人 HIV 感染患者にリファブチンカプセル剤を反復経口投与したとき、1 日目 (5 例) 及び 28 日目 (7 例) に ^{14}C -リファブチンを静脈内投与し、リファブチンの絶対的バイオアベイラビリティを算出した。

1 日目投与後のリファブチンの CL_T 及び経口投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 10.2L/hr 及び 20% を示し、28 日目投与後では、それぞれ 18.5L/hr 及び 12% であった。

(「VII-1. (3) 3) HIV 感染患者における薬物動態 (外国人データ)」の項参照)

(4) 消失速度定数¹³⁾

<参考：外国人データ>

欧米人健康成人男女 9 例 (男性 4 例、女性 5 例) にリファブチン 300、450、600mg を空腹時単回経口投与し、薬物動態について検討したところ、単回経口投与後、全ての投与量で血漿中リファブチン濃度は速やかに上昇し、3.1~3.5 時間で C_{max} に達した。 C_{max} 以降、血漿中濃度は減少し、終末相の $t_{1/2}$ の平均値は 17~20 時間であった。

(5) クリアランス⁴⁴⁾

欧米人健康成人男性 12 例にリファブチン 150mg を空腹時にカプセル剤として単回経口投与したときの CL/F (L/hr/kg) は 0.814 ± 0.218 であった。

(6) 分布容積

(外国人データ)³⁸⁾

HIV 陽性患者に静脈内投与したときの定常状態での分布容積の平均値は 8~9L/kg であり、総体内水分量 (0.6L/kg) の 10 倍以上であった。

(7) 血漿蛋白結合率

(外国人データ)⁷⁶⁾

リファブチンの血漿蛋白結合率は 100~10000ng/mL の範囲で一定値を示し、平均値は 93% であった。

リファブチンの血漿蛋白結合率は、平衡透析法により、0.1、1.0、10 及び $20 \mu\text{g/mL}$ において、それぞれ 93.1、93.8、93.2 及び 90.5% であった。臨床推奨用量 (150~600mg) を反復経口投与したとき、リファブチンの C_{max} が $20 \mu\text{g/mL}$ を超えることはないものと考えられ、臨床推奨用量の範囲では蛋白結合率は大きく変化しないものと考えられた。

さらに、特殊集団における血漿蛋白結合率について、高齢者、アルコール性肝機能障害患者、腎機能障害患者の血漿を用いて $20 \mu\text{g/mL}$ にて平衡透析法により検討し、健康成人の値と比較した。健康成人、高齢者、アルコール性肝機能障害患者及び腎機能障害患者の平均血漿蛋白結合率はそれぞれ 95、91~92、90 及び 92~94% であり、蛋白結合率に違いは認められなかった。

3. 吸収

リファブチンは経口投与後、消化管から速やかに吸収される。

<参考：ラット、ウサギ、サル>⁷⁷⁾

ラット、ウサギ及びサルに ¹⁴C-リファブチン 25mg/kg を単回経口投与又は 10mg/kg を単回静脈内投与したとき、経口投与時の放射能の尿中排泄率が静脈内投与時のそれとほぼ同程度の値を示したことから、経口投与されたリファブチンは、いずれの動物種においても、ほぼ完全に吸収されることが示された。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII-4. (5) その他の組織への移行性<参考：ラット>」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

<参考：ラット>⁷⁸⁾

妊娠ラットに ¹⁴C-リファブチン 10mg/kg を単回静脈内投与した全身オートラジオグラフィーにおいて、胎盤及び胎児にわずかではあるが放射能が検出され、リファブチンの胎盤通過性が示された。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

(外国人データ) ³⁰⁾、³¹⁾、⁷⁹⁾、⁸⁰⁾、⁸¹⁾

リファブチンは脂溶性が高く、広く分布し、組織に移行しやすいと考えられている。手術患者にリファブチンを投与し、リファブチンの組織内への移行について検討した結果、抗菌活性は、肺、胆嚢、腸、筋肉に認められた。動物試験の結果と同様に、組織中濃度（微生物学的測定法）は血漿中濃度よりも高値を示し、肺では投与後約 6 時間で血漿中濃度の 1.4~8.6 倍、12 時間で 5.6~6.8 倍高値を示した。回腸、空腸、胆汁中濃度は肺よりも高値を示し、胆汁は、リファブチンの主排泄経路の一つと考えられた。筋肉中濃度は血漿中濃度よりも低値であった。

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（「VI-2. (2) 1) ⑤細胞内増殖菌に対する抗菌活性と細胞内移行性」の項参照）。

MAC 臨床分離株の 83% は 0.25 μ g/mL のリファブチンにて阻害され、96% は 0.5 μ g/mL で阻害される。したがって、300mg のリファブチン投与後、 C_{max} は 0.4~0.5 μ g/mL、投与後 24 時間値は 0.06 μ g/mL を示し、上述の血漿中に対する組織中濃度の比率を考慮すると、特に肺では MIC をすべての時点で上回っている（5~8 倍）と考えられた。

リファブチンのヒト組織移行性

組織又は体液	投与量 (mg)	組織/血漿中濃度比	
		6h	12h
肺	150	1.4~8.6 ^{a)}	5.6~6.8
筋肉	150	0.22~0.43 ^{a)}	0.27~0.3
胆汁	150	320~505	n. a.
胆嚢	150	2~4.3	n. a.
回腸	300	54 ^{b)}	n. a.
空腸	300	93 ^{c)}	n. a.

a) 投与後 5~7 時間値、b) 投与後 8 時間値、c) 投与後 9 時間値

n. a. : 組織中濃度は検出されているが、血漿中濃度が定量限界以下のため算出できなかった。
組織中濃度は 48 時間でも測定可能であった。

<参考：ラット ⁷⁸⁾、⁸¹⁾>

ラットに ¹⁴C-リファブチン 25mg/kg を単回経口投与して放射能の組織分布を検討したところ、すべての組織で放射能が検出され、投与 2 時間後の血漿中放射能濃度に対する組織内放射能濃度比は、肝臓、肺、腹部脂肪、脾臓及び腎臓の順に高かった。一方、脳の放射能濃度は血漿の 1/2 であった。投与 72 時間後でも、上記組織には血漿中濃度より高い濃度の放射能が認められた。

¹⁴C-リファブチン 25mg/kg 経口投与後の組織内/血漿中放射能濃度比（雌性ラット）

投与後時間 (h)	肺	肝臓	脾臓	腹部脂肪	腎臓	脳
2	20.2±3.6	28.7±2.3	13.4±2.6	15.4±4.1	9.6±1.2	0.5±0.2
24	12.6±3.2	17.6±1.9	12.8±1.5	45.9±10.8	8.0±2.4	1.1±0.5
72	6.4±0.7	12.0±0.7	11.8±1.7	14.7±6.6	6.8±0.6	0.7±0.2

平均値±標準偏差、n=4

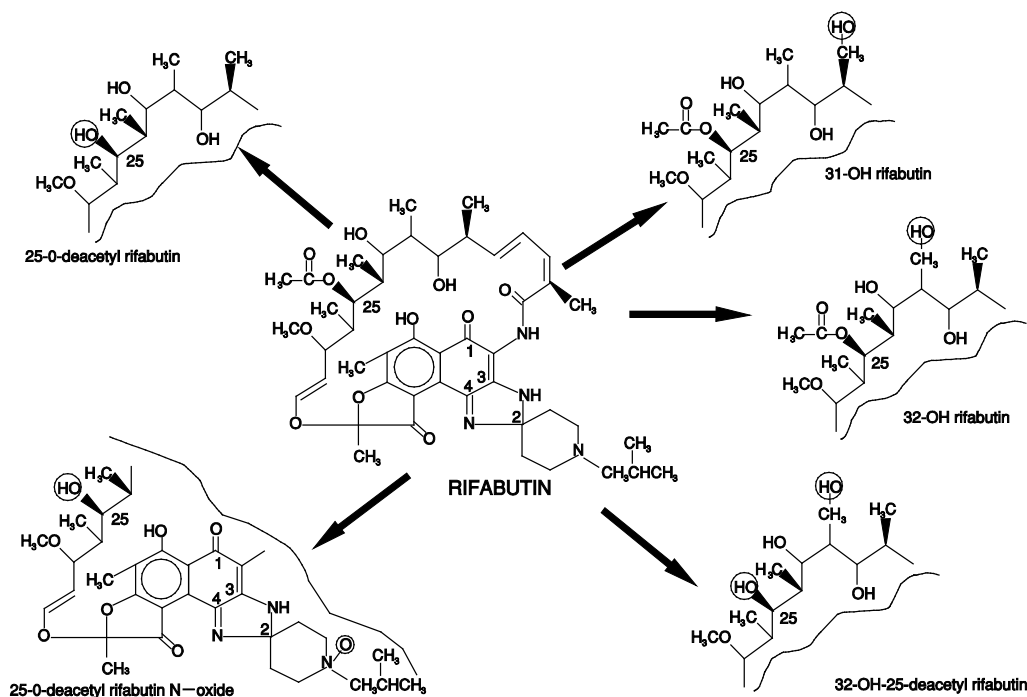
2、24 及び 72 時間後の血漿中放射能濃度は、それぞれ、1.48、1.01 及び 0.17 μ g eq./mL であった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{82)、83)、84)}

欧米人健康成人男性 3 例に ¹⁴C-リファブチンをそれぞれ約 300mg (266、272、274mg) を単回経口投与したときのリファブチン及び代謝物の薬物動態について検討したところ、血漿中には、リファブチンの他に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(「VII-5. (4) 代謝物の活性の有無及び比率」の項参照)。また、ヒトでの尿中代謝物の解析結果から、リファブチンの推定代謝経路は以下の通りと考えられる。

リファブチンの推定代謝経路⁸⁴⁾



Cocchiara, G. et al. : Xenobiotica 19 : 769, 1989 より改変

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種⁸⁵⁾

本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。

<参考：ラット>

ラットにリファブチン 150、250、300 及び 400mg/kg を 9 日又は 21 日間反復経口投与したとき、肝臓重量の増加及び CYP3A の誘導が認められた。一方、CYP1A 及び CYP2A の誘導は軽度であった。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率^{35)、83)、86)}

リファブチンの主要代謝物である、25 脱アセチル体及び 31 水酸化体の抗菌活性を液体希釈法で測定したところ、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ったが、31 水酸化体の抗菌活性は、リファブチンの 1/16 であった。

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、25 脱アセチル体は薬効にほとんど寄与しないと考えられる（「VII-1. (3) 2) 反復投与（外国人データ）」の項参照）。

また、単回経口投与時の 31 水酸化体のヒト C_{max} はリファブチンの約 1/18 であり、その消失パターンはリファブチンのそれと平行であると推察されることから、31 水酸化体も薬効にはほとんど寄与しないと考えられる。

リファブチン及びその主要代謝物の抗菌活性

菌株	MIC (μ g/mL)		
	リファブチン	25 脱アセチル体	31 水酸化体
<i>M. tuberculosis</i> H37Rv	0.01	0.01	0.16

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当せず

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

「VII-6. (2) 排泄率」の項参照

(2) 排泄率

(外国人データ)⁸³⁾

¹⁴C-リファブチンを欧米人健康成人男性 3 例にそれぞれ約 300mg (266、272、274mg) を単回経口投与し、リファブチン及びその代謝物の尿中及び糞中の排泄率を検討した。

投与後 120 時間までに、投与した放射能の 52.9% が尿中に、投与後 96 時間までに 29.4% が糞中に回収された。尿中には、リファブチンとして 8.3% 回収され、回収された代謝物としては、すでに同定されている 5 種類の代謝物のうち、2.8% が 25 脱アセチル体、1.9% が 31 水酸化体で、構造が同定されていない極性代謝物 (polar metabolites) が 35.8% (72 時間まで)、及び未知代謝物 (unknown metabolites) が 0.2% (72 時間まで) であった。

欧米人健康成人男性にリファブチンを単回経口投与したときの
リファブチン及び代謝物の尿及び糞中に排泄された放射能の投与量に対する割合

尿 ^{注1)} (%)	糞 ^{注2)} (%)	合計 (%)
52.9 ± 1.6	29.4 ± 2.5	82.3

(n=3、平均値±標準誤差)

注 1) : 120 時間までの回収率 (96 時間までの尿中回収率は、50.2 ± 1.8)

注 2) : 96 時間までの回収率

欧米人健康成人男性にリファブチンを単回経口投与したときの
尿中に排泄されたリファブチン及び代謝物の尿中排泄率及び腎クリアランス

	Ae (0-120) (% dose)	CL _r (mL/min)
リファブチン	8.3±0.5	53.2±6.9
25 脱アセチル体	2.8±1.0	85.0±11.2
31 水酸化体	1.9±0.3	104.6±14.7
Polar metabolites	35.8*±1.9	n. a.
Unknown metabolites	0.2*±0.1	n. a.
放射能の尿中回収率	52.9±1.6	n. a.

* : 72 時間まで、n. a. : 該当せず

(n=3、平均値±標準誤差)

(3) 排泄速度

「VII-6. (2) 排泄率」の項参照

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

該当しない

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【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

<解説>

一般的な注意事項として設定した。

本剤成分に過敏症の既往歴のある場合、再投与により過敏症を発現する可能性が高いと考えられる。また、他のリファマイシン系薬剤に関しても、本剤と化学構造が類似していることから同様のことが考えられる。よって、これらの薬剤に対して過敏症の既往歴のある患者に対しては禁忌とした。問診等によってこれらの薬剤に対する過敏症の既往歴を事前に確認し、該当する患者に対しては本剤の投与を避けること。

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]

<解説>

本剤の薬物相互作用に基づいて設定した。

本剤とポリコナゾールを併用することによって、本剤の血中濃度が上昇し（単剤投与時と比較してAUCで300%以上）、本剤の作用が増強するおそれがある。また、ポリコナゾールの血中濃度が低下し、ポリコナゾールの作用が減弱するおそれもある。

また、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、チカグレロルについては、これらの薬剤の「禁忌」の項に本剤が記載されていることから、本剤においても「禁忌」の項にこれらの薬剤を追記し、注意喚起を行うこととした。本剤の肝代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。

（「VIII-7. (1) 併用禁忌とその理由」の項参照）

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

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〕

<解説>

本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがある。本剤の投与前から肝機能障害のある患者においては、本剤投与により症状が悪化するおそれがある。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした（「VIII-6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」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 30mL/分未満）〔「薬物動態」の項参照〕

<解説>

重度の腎機能障害患者においては、そうでない患者と比較して血中濃度が高くなる傾向が見られる。また、血中濃度の上昇に伴い、副作用発現のリスクが上昇することが考えられる。そのため、このような患者に対する本剤の投与は慎重に行うよう、注意喚起することとした。重度の腎機能障害患者に対しては、本剤の用量を半量にすること（「V-2. 用法及び用量」の項参照）。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

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〕

<解説>

本剤の投与により、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。本剤投与中は定期的に血液検査を実施し、十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。異常が認められた場合には、本剤を減量あるいは投与中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

なお、他剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある場合には、血液障害を含む本剤による副作用の発現に特に注意して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること。

(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]

<解説>

本剤の投与により、ぶどう膜炎があらわれることがある。本剤投与中は十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。ぶどう膜炎が疑われる場合には、患者を眼科医に紹介し、必要に応じて本剤を投与中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

なお、他剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある場合には、ぶどう膜炎を含む本剤による副作用の発現に特に注意して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること。

(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。[「副作用」(1)の項参照]

<解説>

本剤の投与により、肝機能障害があらわれることがある。本剤投与中は定期的に肝機能検査を実施し、十分に観察を行いながら、慎重に投与するよう、注意喚起することとした。異常が認められた場合には、本剤を減量あるいは投与中止し、適切な処置を行うこと（「VIII-8. (2) 重大な副作用と初期症状」の項参照）。

なお、他剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある場合には、肝機能障害を含む本剤による副作用の発現に特に注意して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること。

7. 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]

<解説>

本剤は、主に CYP3A4 で代謝される。一方で、CYP3A をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用を有している。CYP3A4 の活性に影響を及ぼす薬剤や、CYP3A によって代謝される薬剤と併用する際は、薬物動態が変化する可能性があることに注意し、患者の状態を観察しながら慎重に投与するよう注意喚起することとした。

(1) 併用禁忌とその理由

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。
グラゾプレビル水和物 （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 （ブリリンタ）	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。

<解説>

ボリコナゾール

併用によって、ボリコナゾールと本剤の両方の薬物動態に影響があらわれる。本剤の作用増強及びボリコナゾールの作用減弱の可能性があるため、ボリコナゾールとは併用しないこと。

■ボリコナゾール併用時の薬物動態（外国人データ）⁴⁵⁾

健康成人男性にボリコナゾール 400mg を 1 日 2 回及び本剤 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用経口投与したとき、本剤の 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、健康成人男性にボリコナゾール 200mg を 1 日 2 回及び本剤 300mg を 1 日 1 回 7 日間反復併用経口投与したとき、ボリコナゾールの 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。

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
これらの薬剤の「併用禁忌」の項に本剤が記載されていることから、本剤においても「併用禁忌」の項にこれらの薬剤を追記し、注意喚起を行うこととした。本剤の肝代謝酵素誘導作用により、これらの薬剤の血中濃度が低下し、作用減弱の可能性があるため、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、チカグレロルとは併用しないこと。

(2) 併用注意とその理由

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 Tipranavir・リトナビル ホスアンプレナビル・リトナビル ロピナビル・リトナビル	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（CYP3A4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プ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600mg1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、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（ホスアンプレナビルの場合、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。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。
エトラビリン	本剤及びエトラビリンの作用が減弱するおそれがある。	本剤又はエトラビリンの主たる肝代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、本剤又はエトラビリ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リンが併用された場合、リファブチンは使用すべきでない。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
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。
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。	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。
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（CYP3A4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。 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 （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。
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。

<解説>

併用時の本剤投与量の目安は、Department of Health and Human Services (DHHS) ガイドライン⁴⁾を参考にして設定した。用量調節の目安についてまとめて表1に示した。

なお、他剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある場合には、血液障害、肝機能障害、ぶどう膜炎等の本剤による副作用の発現に特に注意して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること（「VIII-8. 副作用」の項参照）。

表1 結核を含む抗酸菌症治療に汎用される主な薬剤とリファブチンを併用した場合のリファブチンの投与量の目安

	薬剤	DHHS ガイドラインにおける推奨投与量	リファブチンの薬物動態 (AUC)	リファブチン推奨投与量 ^{注1)}		
				目安	投与量	
抗 H I V 薬	硫酸アタザナビル (ATV)		1/4	250% ↑ ^{注2)}	1/4	150mg、隔日又は週3回
		RTV ブースト	1/4		1/4	150mg、隔日又は週3回
	ホスアンプレナビル (f-APV)		1/2	193% ↑ ^{注3)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回
		RTV ブースト	1/4		1/4	150mg 隔日又は150mg、週3回
	ダルナビルエタノール付加物 (DRV) (RTV 100mg との併用のみ)		1/4	データなし	1/4	150mg、隔日
	硫酸インジナビル エタノール水和物 (IDV)		1/2	204% ↑ ^{注4)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回
		RTV ブースト	1/4		1/4	150mg 隔日又は150mg、週3回
	ロピナビル (LPV) / リトナビル (RTV)		1/4	303% ↑ ^{注4)}	1/4	150mg、隔日又は週3回
	メシル酸ネルフィナビル (NFV)		1/2	207% ↑ ^{注4)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回
	リトナビル (RTV)		1/4	430% ↑ ^{注4)}	RTV1回 600mg、1日2回とは併用しないこと ^{注5)}	
	サキナビル、メシル酸サキナビル (SQV)		1/4	44% ↑ ^{注3)}	1/4	150mg 隔日又は150mg、週3回
RTV ブースト		1/4		1/4	150mg 隔日又は150mg、週3回	
Tipranavir* (TPV) / リトナビル (RTV)		1/4	290% ↑ ^{注2)}	1/4	150mg 隔日又は150mg、週3回	
N N R T I	メシル酸デラビルジン (DLV)		推奨されない	100%以上 ↑ ^{注3)}	推奨されない ^{注6)}	
	エファビレンツ (EFV)		1.5~2	38% ↓ ^{注3)}	1.5~2	450~600mg、1日1回又は600mg、週3回
	ネビラピン (NVP)		用量調節不要		用量調節不要	300mg、1日1回
そ の 他	ポリコナゾール (VRCZ)			331% ↑ ^{注3)}	併用禁忌 ^{注7)}	
	イトラコナゾール (ITCZ)			200% ↑ ^{注3,8)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回
	フルコナゾール (FLCZ)			約80% ↑ ^{注3)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回
	クラリスロマイシン (CAM)			77% ↑ ^{注3)}	1/2	150mg、1日1回又は300mg、週3回

PI：プロテアーゼ阻害薬、NNRTI：非核酸系逆転写酵素阻害薬、*：国内未承認

注1)：抗レトロウイルス薬と本剤とを併用した場合の本剤投与量の目安は、DHHS ガイドライン⁴⁾における推奨投与量を参考に設定した。

注2)：DHHS ガイドライン⁴⁾

注3)：表3（併用薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響）参照

注4)：HIV感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック⁸⁷⁾

注5)：DHHS ガイドラインでは本剤の投与量を1/4量としているが、RTVは本剤のAUCを430%増加させるため、「RTV1回600mg、1日2回」とは併用しないこととした。ただし、RTVブーストの場合（ATV、f-APV、DRV、IDV、LPV、SQV、Tipranavirとの併用）を除く。

注6)：DHHS ガイドラインでは推奨していないが、薬物動態上の相互作用データ及び併用薬の添付文書における取扱いから併用注意とした。

注7)：ポリコナゾールは本剤のAUCを300%以上（331%）増加させるため併用禁忌とした。

注8)：リファブチンのトラフ濃度

■併用による薬物動態への影響

本剤が併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響を表2に、併用薬剤が本剤の薬物動態に及ぼす影響を表3に示す。

表2 リファブチンが併用薬剤の薬物動態に及ぼす影響（健康成人及び患者）

併用薬剤	併用薬剤 投与量	リファブチン 投与量	PKパラメータの変化	
			C _{max}	AUC
ポリコナゾール ⁴⁵⁾	200mg 1日2回	300mg 1日1回	69% ↓	78% ↓
アンブレナビル ⁴⁷⁾	1200mg 1日2回	300mg 1日1回	7% ↓	15% ↓
インジナビル ⁴⁸⁾	800mg 1日3回	300mg 1日1回	25% ↓	34% ↓
ネルフィナビル ⁴⁹⁾	750mg 1日3回	300mg 1日1回	24% ↓	32% ↓
イトラコナゾール ⁵⁰⁾	200mg 1日1回	300mg 1日1回	71% ↓	74% ↓
フルコナゾール ⁵²⁾	200mg 1日1回	300mg 1日1回	⇔	⇔
アタザナビル ⁵⁴⁾	400mg 1日1回	150mg 1日1回	34% ↑	15% ↑
デラビルジン ⁵⁶⁾	400mg 1日3回	300mg 1日1回	経口クリアランス 約400% ↑	
クラリスロマイシン ⁵⁸⁾	500mg 1日2回	300mg 1日1回	—	55% ↓
サキナビル ⁶⁰⁾	1200mg 1日3回	300mg 1日1回	39% ↓	47% ↓
ネビラピン ⁶¹⁾	—	—	全身クリアランス 9% ↑	
エファビレンツ ⁶³⁾	600mg 1日1回	300mg 1日1回	⇔	⇔
経口避妊薬 ^{注)} (エチニルエストラジオール) ⁶⁴⁾	1日1回	300mg 1日1回	20% ↓	35% ↓
経口避妊薬 ^{注)} (ノルエチステロン) ⁶⁴⁾	1日1回	300mg 1日1回	32% ↓	46% ↓
タクロリムス ⁶⁵⁾	—	—	血中トラフ濃度 ↓	
ジアフェニルスルホン ⁶⁶⁾	50mg 1日1回	300mg 1日1回	—	27~40% ↓

注)：1日あたり 35 μg のエチニルエストラジオールと 1mg のノルエチステロン

⇔：併用による変化が 20%以下又は引用文献に臨床的意義はないとの記載があったもの

—：引用文献中に記載なし

表3 併用薬剤がリファブチンの薬物動態に及ぼす影響（健康成人及び患者）

併用薬剤	併用薬剤 投与量	リファブチン 投与量	PKパラメータの変化	
			C _{max}	AUC
ポリコナゾール ⁴⁵⁾	400mg 1日2回	300mg 1日1回	195% ↑	331% ↑
リトナビル ⁴⁶⁾	500mg 1日2回	150mg 1日1回	約150% ↑	約300% ↑
ロピナビル・リトナビル ³⁷⁾	400mg/100mg 1日2回	150mg 1日1回	112% ↑	203% ↑
アンブレナビル ⁴⁷⁾	1200mg 1日2回	300mg 1日1回	119% ↑	193% ↑
インジナビル ⁴⁸⁾	800mg 1日3回	300mg 1日1回	134% ↑	173% ↑
ネルフィナビル ⁴⁹⁾	750mg 1日3回	300mg 1日1回	146% ↑	207% ↑
イトラコナゾール ⁵¹⁾	900mg 1日1回	300mg 1日1回	トラフ濃度 200% ↑	
フルコナゾール ⁵³⁾	200mg 1日1回	300mg 1日1回	—	約80% ↑
アタザナビル ⁵⁵⁾	600mg 1日1回	150mg 1日1回	18% ↑	110% ↑
デラビルジン ⁵⁷⁾	400mg 1日3回	300mg 1日1回	—	100%以上 ↑
クラリスロマイシン ⁵⁹⁾	500mg 1日2回	300mg 1日1回	—	77% ↑
サキナビル ⁶⁰⁾	1200mg 1日3回	300mg 1日1回	45% ↑	44% ↑
ネビラピン ⁶²⁾	200mg 1日1~2回	300 又は 150mg 1日1回	28% ↑	17% ↑
エファビレンツ ⁶³⁾	600mg 1日1回	300mg 1日1回	32% ↓	38% ↓

—：引用文献中に記載なし

8. 副作用

(1) 副作用の概要

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、1,087 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%）、免疫再構築炎症反応症候群 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%）、ぶどう膜炎 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）

<解説>

開発時の外国臨床試験で発現した有害事象の情報に基づいて記載した。

なお、外国臨床試験で発現した各事象の因果関係を確認することはできなかったため、因果関係を問わない有害事象として集計した結果を示している。

また、再審査終了に伴い使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を反映させ、副作用頻度を記載した（「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

(2) 重大な副作用と初期症状

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。

<解説>

開発時の外国臨床試験で発現した有害事象の情報に基づいて記載した。

開発時臨床試験において発現した各事象については、本剤との因果関係を含めて詳細情報を見出すことができなかつたため、事象名から重篤な事象と判断したものを「重大な副作用」として注意喚起することとした。本剤投与にあたっては、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。

他剤との併用により本剤の血中濃度が上昇する可能性がある場合には、血液障害、肝機能障害、ぶどう膜炎等の本剤による副作用の発現に特に注意して、十分に観察を行いながら慎重に投与すること。

なお、本剤投与との因果関係を確認することはできなかつたため、因果関係を問わない有害事象として集計した頻度を示している。

また、再審査終了に伴う使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を反映させ、副作用頻度を記載した（「Ⅷ-8. (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項参照）。

(3) その他の副作用

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		Al-P 増加、AST (GOT) 増加、ALT (GPT) 増加、肝腫大、Al-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、膵炎、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、喀血、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

<解説>

開発時の外国臨床試験及び市販後情報に基づいて設定した。

なお、外国臨床試験において発現した各事象の因果関係を確認することはできなかったため、因果関係を問わない有害事象として集計した結果を示している。

また、再審査終了に伴う使用成績調査及び特定使用成績調査の結果を反映させ、副作用頻度を記載した。詳細な情報については、「Ⅷ-8 (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧」の項を参照のこと。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<参考：有害事象発現状況一覧表>

		例数 /件数	%
評価対象例数		3,216	
有害事象発現例数		1,087	33.80
有害事象発現件数		2,402	
器官分類	有害事象	発現 件数	発現率 (%) *
血液及び リンパ系	白血球減少症	195	6.06
	貧血	56	1.74
	血小板減少症	51	1.59
	汎血球減少症	5	0.16
	好酸球増加症	5	0.16
	溶血	3	0.09
	血小板障害	2	0.06
	血栓性血小板減少性紫斑病	1	0.03
	白血球増加症	1	0.03
	リンパ腫様反応	1	0.03
	溶血性貧血	1	0.03
	リンパ球増加症	1	0.03
	顆粒球増加症	1	0.03
	凝固障害	1	0.03
プロトロンビン増加	1	0.03	
肝胆道系	肝機能異常	62	1.93
	Al-P 増加	41	1.27
	AST (GOT) 増加	36	1.12
	黄疸	23	0.72
	ALT (GPT) 増加	19	0.59
	肝腫大	4	0.12
	Al-P 減少	2	0.06
	LDH 増加	1	0.03
胃腸障害	悪心	127	3.95
	嘔吐	83	2.58
	腹痛	57	1.77
	下痢	44	1.37
	胃腸炎	17	0.53
	消化不良	16	0.50
	腹部膨満	16	0.50
	おくび	15	0.47
	便秘	8	0.25
	膵炎	6	0.19
	消化管出血	4	0.12
	嚥下障害	3	0.09
	アフタ性口内炎	3	0.09
	胃腸障害	2	0.06
	口腔カンジダ症	2	0.06
	歯肉出血	1	0.03
	直腸出血	1	0.03
	腸閉塞	1	0.03
	大腸炎	1	0.03
	異常便	1	0.03
	食道狭窄	1	0.03
	腹膜炎	1	0.03
	直腸障害	1	0.03
	食道炎	1	0.03
循環器	心停止	2	0.06
	起立性低血圧	2	0.06
	心室細動	1	0.03
	不整脈	1	0.03
	心電図異常	1	0.03
	血栓性静脈炎	1	0.03
	末梢血管障害	1	0.03
	出血	1	0.03

器官分類	有害事象	発現 件数	発現率 (%) *
循環器	動悸	1	0.03
	頻脈	1	0.03
	高血圧	1	0.03
皮膚及び 皮下組織	発疹	110	3.42
	そう痒症	25	0.78
	皮膚変色	13	0.40
	脱毛症	10	0.31
	色素沈着障害	6	0.19
	皮膚炎	3	0.09
	蕁麻疹	3	0.09
	紅斑性皮膚疹	2	0.06
	乾癬	2	0.06
	ざ瘡	2	0.06
	接触性皮膚炎	1	0.03
	皮膚モニリア症	1	0.03
	湿疹	1	0.03
	脂漏	1	0.03
紫斑	1	0.03	
多毛症	1	0.03	
皮膚障害	1	0.03	
筋骨格系 及び 結合組織	筋痛	32	1.00
	関節痛	23	0.72
	骨障害	4	0.12
	筋痙縮	3	0.09
	筋炎	1	0.03
	ミオパシー 関節リウマチ	1	0.03
神経系	頭痛	26	0.81
	痙攣	12	0.37
	錯感覚	11	0.34
	ニューロパシー	10	0.31
	浮動性めまい	10	0.31
	筋緊張亢進	3	0.09
	昏睡	2	0.06
	回転性めまい	2	0.06
	脳出血	1	0.03
	失語症	1	0.03
	健忘	1	0.03
	顔面麻痺	1	0.03
	攣縮	1	0.03
	失神	1	0.03
脳症	1	0.03	
認知症	1	0.03	
運動失調	1	0.03	
神経痛	1	0.03	
精神	不眠症	10	0.31
	錯乱状態	9	0.28
	不安	6	0.19
	うつ病	3	0.09
	精神病的障害	3	0.09
	会話障害	2	0.06
	思考異常	2	0.06
	感情不安定	2	0.06
	傾眠	1	0.03
	神経過敏	1	0.03

器官分類	有害事象	発現 件数	発現率 (%) *	器官分類	有害事象	発現 件数	発現率 (%) *
代謝及び 栄養	食欲不振	35	1.09	感覚器障害	味覚異常	15	0.47
	体重減少	11	0.34		難聴	6	0.19
	悪液質	9	0.28		視覚障害	4	0.12
	アミラーゼ増加	3	0.09		網膜炎	3	0.09
	高尿酸血症	3	0.09		弱視	3	0.09
	ケトーシス	1	0.03		耳鳴	3	0.09
	脱水	1	0.03		視野欠損	2	0.06
	血液量減少症	1	0.03		結膜炎	2	0.06
	低カリウム血症	1	0.03		眼の障害	2	0.06
	高カリウム血症	1	0.03		角膜病変	1	0.03
	糖尿病	1	0.03		嗅覚異常	1	0.03
	ポルフィリン症	1	0.03		視神経炎	1	0.03
	低血糖	1	0.03		複視	1	0.03
泌尿・ 生殖器	尿変色	172	5.35	その他	発熱	70	2.18
	腎機能障害	17	0.53		疲労	21	0.65
	頻尿	4	0.12		無力症	13	0.40
	勃起不全	2	0.06		胸痛	11	0.34
	尿毒症	2	0.06		疼痛	9	0.28
	腎臓痛	2	0.06		浮腫	7	0.22
	血尿	2	0.06		悪寒	5	0.16
	尿路感染	1	0.03		臨床検査異常	4	0.12
	男性生殖能低下	1	0.03		ショック	3	0.09
	アルブミン尿	1	0.03		深部静脈血栓症	3	0.09
	尿道障害	1	0.03		歩行障害	3	0.09
	排尿困難	1	0.03		背部痛	3	0.09
	尿失禁	1	0.03		倦怠感	3	0.09
	腎結石	1	0.03		副腎機能不全	2	0.06
	血清クレアチニン減少	1	0.03		単純ヘルペス	2	0.06
呼吸器、 胸郭及び 縦隔	呼吸困難	16	0.50	過敏症	2	0.06	
	咳嗽	5	0.16	口内乾燥	2	0.06	
	肺炎	4	0.12	インフルエンザ症候群	1	0.03	
	喀血	3	0.09	クリプトコッカス症	1	0.03	
	鼻出血	2	0.06	体臭	1	0.03	
	気胸	2	0.06	頸部痛	1	0.03	
	肺障害	1	0.03	光線過敏性反応	1	0.03	
	咽頭炎	1	0.03	自殺企図	1	0.03	
	咳嗽増加	1	0.03	敗血症	1	0.03	
	喀痰増加	1	0.03	細菌感染	1	0.03	
	好酸球性肺炎	1	0.03	感染	1	0.03	
	頻呼吸	1	0.03				
	気管支痙攣	1	0.03				
	低酸素症	1	0.03				
	誤嚥	1	0.03				
	しゃっくり	1	0.03				

*：発現件数/評価対象例数

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*
 (* HIV 感染治療薬及び HIV 関連疾患治療薬の共同調査)

安全性評価対象例数	72
副作用等の発現症例数 (%)	16 (22.22)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
胃腸障害	
悪心	3 (4.17)
嘔吐	1 (1.39)
感染症および寄生虫症	
肺感染	1 (1.39)
偽膜性大腸炎	1 (1.39)
マイコプラズマ・アピウムコンプレックス感染	1 (1.39)
帯状疱疹	1 (1.39)
眼障害	
ぶどう膜炎	1 (1.39)
腎および尿路障害	
腎機能障害	1 (1.39)
代謝および栄養障害	
高トリグリセリド血症	1 (1.39)
食欲減退	1 (1.39)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
皮膚および皮下組織障害	
薬疹	1 (1.39)
血液およびリンパ系障害	
汎血球減少症	2 (2.78)
免疫系障害	
免疫再構築炎症反応症候群	2 (2.78)
一般・全身障害および投与部位の状態	
薬剤耐性	1 (1.39)
精神障害	
抑うつ症状	1 (1.39)
臨床検査	
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (1.39)
血小板減少	1 (1.39)
好中球数減少	1 (1.39)
白血球数減少	1 (1.39)
血中トリグリセリド増加	1 (1.39)

MedDRA/J19.0 の PT で集計した

HIV 非感染者に対する特定使用成績調査

安全性評価対象例数	588
副作用等の発現症例数 (%)	387 (65.82)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
胃腸障害	
口内炎	4 (0.68)
悪心	14 (2.38)
下痢	17 (2.89)
腹痛	1 (0.17)
胃炎	1 (0.17)
胃腸障害	2 (0.34)
腹部不快感	4 (0.68)
胃潰瘍	1 (0.17)
萎縮性舌炎	1 (0.17)
口腔内痛	1 (0.17)
腸閉塞	1 (0.17)
上腹部痛	4 (0.68)
便秘	1 (0.17)
嘔吐	2 (0.34)
一般・全身障害および投与部位の状態	
薬効欠如	1 (0.17)
悪寒	1 (0.17)
異常感	1 (0.17)
胸痛	1 (0.17)
胸部不快感	1 (0.17)
倦怠感	10 (1.70)
口渇	1 (0.17)
高熱	2 (0.34)
発熱	67 (11.39)
末梢性浮腫	1 (0.17)
無力症	1 (0.17)
薬物相互作用	1 (0.17)
疼痛	1 (0.17)
肝胆道系障害	
黄疸	2 (0.34)
肝機能異常	58 (9.86)
肝細胞損傷	1 (0.17)
肝障害	44 (7.48)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
胆汁うっ滞	1 (0.17)
薬物性肝障害	3 (0.51)
筋骨格系および結合組織障害	
横紋筋融解症	2 (0.34)
関節炎	2 (0.34)
関節痛	16 (2.72)
筋肉痛	6 (1.02)
頸部痛	1 (0.17)
背部痛	1 (0.17)
筋力低下	1 (0.17)
血管障害	
高血圧	2 (0.34)
呼吸器、胸部および縦隔障害	
間質性肺疾患	1 (0.17)
窒息	1 (0.17)
肺障害	1 (0.17)
咯血	1 (0.17)
神経系障害	
味覚異常	3 (0.51)
末梢性ニューロパチー	1 (0.17)
意識消失	1 (0.17)
意識変容状態	1 (0.17)
錯感覚	1 (0.17)
振戦	1 (0.17)
頭痛	3 (0.51)
体位性めまい	1 (0.17)
浮動性めまい	3 (0.51)
傾眠	1 (0.17)
代謝および栄養障害	
高アルカリホスファターゼ血症	1 (0.17)
食欲減退	53 (9.01)
低ナトリウム血症	1 (0.17)
皮膚および皮下組織障害	
そう痒症	8 (1.36)
環状紅斑	1 (0.17)
紅斑	1 (0.17)
多形紅斑	1 (0.17)

副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)	副作用等の種類	副作用等の種類別 発現例数 (%)
色素沈着障害	6 (1.02)	血小板数減少	55 (9.35)
多汗症	1 (0.17)	好中球数減少	4 (0.68)
脱毛症	3 (0.51)	白血球数減少	68 (11.56)
湿疹	2 (0.34)	顆粒球数減少	1 (0.17)
全身性皮疹	2 (0.34)	赤血球数減少	2 (0.34)
中毒性皮疹	3 (0.51)	アミラーゼ増加	1 (0.17)
発疹	22 (3.74)	血中マグネシウム減少	1 (0.17)
皮脂欠乏性湿疹	2 (0.34)	臨床検査異常	1 (0.17)
薬疹	25 (4.25)	感染症および寄生虫症	
皮膚変色	2 (0.34)	胃腸炎	1 (0.17)
蕁麻疹	5 (0.85)	肺炎	3 (0.51)
皮膚疼痛	1 (0.17)	腎および尿路障害	
血液およびリンパ系障害		腎機能障害	4 (0.68)
リンパ節症	1 (0.17)	腎障害	1 (0.17)
好酸球増加症	1 (0.17)	心臓障害	
播種性血管内凝固	1 (0.17)	急性心不全	1 (0.17)
血小板減少症	16 (2.72)	心原性ショック	1 (0.17)
好中球減少症	4 (0.68)	動悸	1 (0.17)
白血球減少症	20 (3.40)	精神障害	
顆粒球減少症	1 (0.17)	うつ病	1 (0.17)
骨髄機能不全	4 (0.68)	不安	1 (0.17)
汎血球減少症	3 (0.51)	眼障害	
貧血	11 (1.87)	角膜混濁	1 (0.17)
臨床検査		眼の異常感	1 (0.17)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.85)	眼痛	1 (0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	9 (1.53)	光視症	1 (0.17)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.34)	視力低下	1 (0.17)
好酸球数増加	1 (0.17)	霧視	1 (0.17)
国際標準比増加	1 (0.17)	羞明	1 (0.17)
トランスアミナーゼ上昇	2 (0.34)	ぶどう膜炎	16 (2.72)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	11 (1.87)	耳および迷路障害	
肝機能検査異常	1 (0.17)	耳鳴	1 (0.17)
肝機能検査値上昇	3 (0.51)	妊娠、産褥および周産期の状態	
肝酵素異常	1 (0.17)	流産	1 (0.17)
肝酵素上昇	3 (0.51)	免疫系障害	
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.17)	過敏症	2 (0.34)
		薬物過敏症	2 (0.34)

MedDRA/J19.0のPTで集計した

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

「V-5. (5) 1) ②特定使用成績調査」の項参照

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

該当資料なし

9. 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ので、慎重に投与すること。

<解説>

「高齢者への投与に関する医療用医薬品の使用上の注意の記載について」（平成9年4月25日、薬発第607号）に従って設定した。

10. 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。]

<解説>

雌ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験において、交配前14日から離乳まで本剤を経口投与したところ、160mg/kgで着床数の減少、吸収胚数の増加及び胎盤重量の増加がみられた。胎児では40mg/kg以上で過剰肋骨の発生頻度増加、160mg/kgで胎児数の減少、腎盂拡張、尿管の拡張及び蛇行がみられた。また、出生児では160mg/kgで出生児数が減少した。

ラット胎児器官形成期投与試験において、妊娠ラットに本剤を妊娠6日から妊娠15日まで経口投与したところ、40mg/kg以上で過剰肋骨の頻度増加がみられたが、催奇形性はみられなかった。

ウサギ胎児器官形成期投与試験において、妊娠ウサギに本剤を妊娠6日から妊娠18日まで経口投与したところ、80mg/kgで母体の体重減少、流産、吸収胚数の増加、着床後胚死亡率の増加がみられ、胎児への影響としては胎児重量の減少、骨化遅延がみられた。

動物実験において、胎児への影響が認められていることから、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。

(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。

<解説>

ヒトの母乳中への移行性は検討されていない。乳児に重篤な副作用が生じる可能性を否定できないため、授乳中の婦人に本剤を投与する場合は、授乳を避けさせること。

11. 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）。

<解説>

本剤の小児患者における安全性及び有効性を検討した臨床試験は実施されておらず、小児に対する安全性は確立していない。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 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。

<解説>

開発時臨床試験においては、本剤の過量投与に関する情報は得られていない。過量投与時の対症療法の例として、胃洗浄、利尿薬療法を記載した。

14. 適用上の注意

該当しない

15. 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。

<解説>

リファブチン及びその代謝物が移行することにより、体液等が橙赤色に着色することがある。本剤投与前に、患者に対してこのことを説明すること。

コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズも同様に着色する可能性があるので、本剤投与中のソフトコンタクトレンズの使用は控えること。

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験⁸⁸⁾

中枢神経系、呼吸・心血管系、消化器系、水及び電解質代謝に及ぼすリファブチンの影響を検討した結果を以下に示す。

一般薬理試験においてリファブチンの経口投与により、マウス及びラットの高用量（それぞれ200mg/kg及び100mg/kg）で一般症状に影響がみられたが、ラット又はイヌの呼吸・心血管系、ラットの消化器系及び腎機能に対して特記すべき作用はなかった。

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg)	性別/例数	試験成績
(1) 中枢神経系に及ぼす影響					
一般症状・行動 (Irwin 法の変法)	マウス	経口	25	雄性/n=3	作用なし
			≥50		皮膚温上昇
			≥200		自発運動及び筋緊張の低下、縮瞳、緩徐呼吸、皮膚紅潮、驚愕反応の鈍化
			≥400		振戦、警戒行動及び屈筋反射の低下、痛覚鈍麻
			800		正向反射の低下、運動失調
	ラット	経口	25	雄性/n=3	作用なし
			≥50		散瞳
			≥100		自発運動、警戒行動及び常同運動の増加
			≥400		緊張、立毛、驚愕反応の増加
	体温 (直腸温)	マウス	経口	25、100	雄性/n=5
ラット		経口	25、100	雄性/n=5	作用なし
イヌ		経口	100	雄性/n=2	作用なし
協調運動 (ロータロッド法)	ラット	経口	50	雄性/n=10	作用なし
(2) 呼吸・心血管系に及ぼす影響					
血圧、心拍数、自律神経作用薬 (ノルエピネフリン、アセチルコリン、ヒスタミン、イソプレナリン、アンギオテンシンII) による血圧変化*	ラット	経口	4、36	雄性/n=6	作用なし
			40、200 (4日間反復)	雄性/n=5	作用なし
平均、拡張期及び収縮期血圧、最大左心室圧、dP/dt、心拍数、PQ間隔、QRS間隔、呼吸数、呼吸流量、1回換気量、肺内外圧差、呼吸抵抗、肺コンプライアンス	麻酔イヌ	十二指腸内	50	雄性/n=4	心血管系に対して作用なし 呼吸数の増加 (45%)

(続き)

試験項目	動物種	適用経路	投与量 (mg/kg)	性別/例数	試験成績
(3) 消化器系に及ぼす影響					
胃排出 (フェノールレッド法)	ラット	経口	0.8、4、20	雄性/n=6	作用なし
(4) 水及び電解質代謝に及ぼす影響					
尿量、尿 pH、電解質排泄	ラット	経口	4	雌性/n=8	作用なし
			20	雌性/n=8	Na ⁺ 排出量増加 (15%)
			100	雌性/n=8	K ⁺ 排出量増加 (50%)

* : 自律神経作動薬による血圧変化に対する検討は、4 及び 36mg/kg の単回投与でのみ実施した。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験⁸⁹⁾

各動物における経口単回投与による概略の致死量は下表のとおりである。

動物種/系統/動物数/群	投与量 (mg/kg/日)	成績
マウス/NMRI/雌雄各 10	0 (対照)、2000、3000、4000、5000	<u>LD₅₀ (mg/kg)</u> 雄 : 4801 雌 : 3322 2000mg/kg 以上 : 自発運動の減少、歩行失調、体重増加抑制及びリファブチン又は代謝物の色によると考えられる皮膚の紫色化がみられた。剖検及び病理組織学的検査において薬物投与に関連した変化はみられなかった。
ラット/SD/雌雄各 10 イヌ/ピーグル犬/雌雄各 1 サル/カニクイ/雌雄各 1	0 (対照)、5000 2000、4000 2000、4000	<u>概略の致死量 (mg/kg)</u> > 5000 > 4000 > 4000

(2) 反復投与毒性試験⁹⁰⁾

各動物における経口 13 週及び 52 週の反復経口投与による試験結果は下表のとおりである。

動物種/系統 / 動物数/群	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
マウス/ CD-1/ 雌雄各 40	52 週間	0 (対照) 、 8、32、128	8	8mg/kg 以上で色素沈着マクロファージ、肺に色素沈着マクロファージに伴う限局性リンパ球浸潤の増加。32mg/kg 以上で網状赤血球内にハインツ小体、コレステロールの増加。128mg/kg で、白血球数の増加、ビリルビンの増加、ALT の上昇、凝固腺、精巣上体及び各リンパ節の褐色化、肺、肝臓、脾臓及び副腎重量の増加、精巣重量の減少。
ラット/ SD/ 雌雄各 15	13 週間	0 (対照) 、 25、50、100、 200	<25 ^{注1)}	25mg/kg 以上で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、尿量の増加、尿比重の低下、Na 排泄量の増加、肝臓及び脾臓重量の増加、近位尿細管の色素沈着、多核肝細胞。50mg/kg 以上で網状赤血球数の増加、ビリルビンの増加、ALT の上昇、腎臓及び甲状腺重量の増加、組織の着色、胃腺胃部粘膜の過形成。100mg/kg 以上で K 排泄量の増加、胸腺重量の減少、色素沈着マクロファージ。200mg/kg で体重増加抑制、血中尿素の増加、胸腺萎縮、精巣の精子形成低下、子宮腺の過形成。
ラット/ Wistar/ 雌雄各 33	52 週間	0 (対照) 、 10、28、80	<10 ^{注2)}	10mg/kg 以上で着色尿、赤血球数の減少、網状赤血球数の増加、血清中無機リン及びγグロブリンの増加、尿量及びNa 排泄量の増加、色素沈着マクロファージ、胆管上皮細胞の色素沈着、多核肝細胞。28mg/kg 以上でヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、ビリルビンの増加、A/G 比及びアルブミンの減少、肝細胞の色素沈着、肺に色素沈着マクロファージに伴う炎症、脂肪組織の着色。80mg/kg で体重増加抑制、AST 及び ALT の上昇、βグロブリンの増加、細胞質内色素沈着、脾臓腫大、肝臓及び脾臓重量の増加、精巣の小型化、限局性又はびまん性精細管萎縮を伴う精巣重量の減少、肝臓に色素沈着マクロファージに伴う炎症、胃粘膜の肥厚及び過形成、肺の変色。
サル/ カニクイ/ 雌雄各 3	13 週間	0 (対照) 、 10、20、40、 80	20	10mg/kg 以上で白血球数の減少、肝臓の脂肪浸潤の頻度増加。40mg/kg 以上で赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少。80mg/kg でビリルビンの増加。
サル/ カニクイ/ 雌雄各 7	52 週間	0 (対照) 、 8、24、72	8	8mg/kg 以上で色素沈着マクロファージ、細網内皮系及び肝細胞の色素沈着。24mg/kg 以上で流涎、嘔吐、皮膚の黄色化、トリグリセリドの増加。72mg/kg で赤褐色便、ビリルビンの増加、肝臓重量の増加、小葉中心性及び小葉中間帯に肝細胞の脂肪化。
ヒヒ/ 雌雄各 4 (対照は 雌雄各 8)	13 週間	0 (対照) 、 10、20、40、 80	10	10mg/kg 以上で、嘔吐、軟便、糞及び尿の着色、精巣重量の減少。20mg/kg 以上で肝臓重量の増加、肝細胞の脂肪変性の程度増加。40mg/kg 以上でコレステロールの減少、白血球数の減少。

注 1) 25mg/kg で赤血球関連への影響、肝臓及び脾臓重量の増加並びに多核肝細胞などがみられたため、本試験における無毒性量は得られなかった。

注 2) 10mg/kg で多核肝細胞などがみられたため、本試験における無毒性量は得られなかった。

(3) 生殖発生毒性試験⁹¹⁾

1) 雄ラットを用いた授胎能及び生殖能試験

Sprague-Dawley ラット (雄 n=30/群) にリファブチンを 0 (対照)、10、40、160mg/kg/日の用量で 63 日間経口投与し、無処置の雌と交配させた。雌親動物の半数を妊娠 20 日に帝王切開し、卵巣、子宮及び胎児について調べた。残り半数の動物は自然分娩させ、出生児 (F₁) の成長、発達及び生殖能を観察し、さらにその出生児 (F₂) の成長及び発達を観察した。

雄親動物に薬物投与に関連した死亡はなく、一般状態、体重及び摂餌量に変化はみられなかった。10 及び 40mg/kg では、生殖器及び生殖能に変化はみられなかった。160mg/kg の親動物で精巣重量の軽微減少、精巣の軽微から高度萎縮、精子形成の低下、精子運動能の減少、精子の未成熟/形成異常、精細管に巨細胞、未成熟細胞及び多核細胞がみられた。160mg/kg の自然分娩では、着床数及び出生児数の減少がみられた。F₁ 及び F₂ 動物に変化はなかった。以上より、本試験における無毒性量は、雄親動物の一般毒性及び生殖能に対してそれぞれ 160 及び 40mg/kg/日、F₁ 胎児及び出生児では 160mg/kg/日、F₂ 胎児及び出生児では 160mg/kg/日と考えられた。

2) 雌ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験

Sprague-Dawley ラット (雌 n=30/群) にリファブチンを 0 (対照)、10、40、160mg/kg/日の用量で、交配前 14 日から離乳まで経口投与した。雌親動物の半数を、妊娠 20 日に帝王切開し、卵巣、子宮及び胎児について調べた。残り半数の動物は、自然分娩させ、出生児 (F₁) の成長、発達及び生殖能を観察し、さらにその出生児 (F₂) の成長及び発達を観察した。

雌親動物に薬物投与に関連した死亡はなく、一般状態に変化はみられなかった。160mg/kg で一過性の体重及び摂餌量の減少がみられた。また、生殖能に関連した変化として 160mg/kg では着床数の減少、吸収胚数の増加及び胎盤重量の増加がみられた。10 及び 40mg/kg では母体への影響はなかった。

F₁ 胎児では 40mg/kg 以上で過剰助骨の発生頻度増加、160mg/kg で胎児数の減少、腎盂拡張、尿管の拡張及び蛇行がみられた。F₁ 出生児では、160mg/kg で出生児数が減少した。F₂ 動物に変化はなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、F₀ 雌親動物の一般毒性及び生殖能に対して 40mg/kg/日、F₁ 胎児及び出生児ではそれぞれ 10 及び 40mg/kg/日、F₂ 胎児及び出生児では 160mg/kg と考えられた。

3) ラット胎児器官形成期投与試験

Sprague-Dawley 妊娠ラット (n=24~26/群) にリファブチンを 0 (対照)、20、40、80mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から妊娠 15 日まで経口投与した。

薬物投与に関連した死亡はなく、40mg/kg まで母体に対する影響はみられなかったが、80mg/kg で体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられた。また、40mg/kg 以上で過剰助骨の頻度増加がみられたが、催奇形性はなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能に対してそれぞれ 40 及び 80mg/kg/日、胎児では 20mg/kg/日と考えられた。

4) ウサギ胎児器官形成期投与試験

New Zealand White 妊娠ウサギ (n=13~20/群) にリファブチンを 0 (対照)、20、40、80mg/kg/日の用量で、妊娠 6 日から妊娠 18 日まで経口投与した。

薬物投与に関連した死亡はなく、40mg/kg まで母体及び胎児に対する影響はみられなかった。80mg/kg で母体の体重減少、流産 (2 例)、吸収胚数の増加、着床後胚死亡率の増加がみられ、胎児への影響として胎児重量の減少、骨化遅延がみられた。

催奇形性は認められなかった。

以上より、本試験におけるリファブチンの無毒性量は、母体の一般毒性及び生殖能並びに胎児ともに 40mg/kg/日と考えられた。

5) ラット周産期及び授乳期投与試験

Sprague-Dawley 妊娠ラット (n=24/群) にリファブチンを 0 (対照)、12.5、50、200mg/kg/日の用量で、妊娠 16 日から離乳まで経口投与した。生後 21 日に出生児を離乳させ、母体は剖検した。出生児は、成長、発達及び生殖能を調べた。

50mg/kg まで変化はなかった。200mg/kg では、母体の体重増加抑制及び摂餌量の減少がみられ、出生児で出生児数の減少、体重の減少、生存率の低下、眼瞼開裂の遅延及び協調運動 (回転棒法) の低下がみられた。出生児の生殖能に影響はみられなかった。

以上より、本試験における無毒性量は、母体及び出生児ともに 50mg/kg/日と考えられた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性⁹²⁾

in vitro 試験として、*Salmonella typhimurium* を用いた復帰突然変異試験、*Saccharomyces cerevisiae* 及び *Schizosaccharomyces pombe* を用いた突然変異試験、チャイニーズハムスター肺細胞を用いた突然変異試験、並びにヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を実施した。また、マウスにリファブチンを 2000mg/kg の用量で単回経口投与し、小核試験を実施したところ、いずれの試験においても結果は陰性で、リファブチンの遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性⁹³⁾

①マウスがん原性試験

CD-1 マウス（雌雄 n=50/群）にリファブチンを 0（対照）、20、60、180/100mg/kg/日の用量で 2 年間混餌投与した。対照群は 2 群設けた。また、雌雄 n=6/群を別途に設け、投与 6 ヶ月後に血液学的検査及び血液生化学的検査を実施した。

本試験の高用量は、マウス混餌 13 週間用量設定試験（投与量：50、100、200mg/kg/日）における 200mg/kg でビリルビンの増加、ALT 及び AST の上昇がみられたことから、180mg/kg を選択した。

血漿中薬物濃度（雄/雌）は、20mg/kg で 0.29/0.34 μ g/mL、60mg/kg で 1.19/1.34 μ g/mL、180/100mg/kg で 1.77/2.62 μ g/mL であり^{注1)}、投与量に応じて上昇した。

高用量群（180mg/kg）では、雄で一般状態の悪化がみられ、死亡率が高くなったため、投与 561 日目から投与量を 100mg/kg に減量した。死因の多くは、心筋の空胞化及び線維化と考えられる。高用量群では雄で死亡率が 76%に達したため、投与を 21 ヶ月間で中止し剖検した。対照群、20 及び 60mg/kg の死亡率は約 50%であり、20 及び 60mg/kg で体重、摂餌量及び一般状態に変化はなかった。

腫瘍の発生頻度は、対照群と投与群で差がなかった。

20mg/kg 以上でトリグリセリドの減少、組織の色素沈着がみられた。

180/100mg/kg で、体重及び摂餌量の減少、一般状態の悪化、皮膚の赤褐色化、赤色尿、ALT 及び AST の上昇、総蛋白及びビリルビンの増加、肝臓の腫大、肝臓に色素沈着に伴う慢性炎症、小葉中心性肝細胞肥大、尿細管上皮細胞及び肝細胞の空胞化、心筋の空胞化及び線維化、脂肪浸潤（脾臓、下垂体、副甲状腺）、精細管の萎縮がみられた。

以上より、リファブチンはマウスに対してがん原性を示さなかった。

注 1) 20 及び 60mg/kg 群は、24 ヶ月間投与後の平均血漿中濃度（n=5）。180/100mg/kg 群は、21 ヶ月間投与後の平均血漿中濃度（n=5）。

②ラットがん原性試験

Sprague-Dawley ラット（雌雄 n=50/群）にリファブチンを 0（対照）、15、30、60mg/kg/日の用量で 2 年間混餌投与した。対照群は 2 群設けた。

本試験の高用量は、ラット混餌 13 週間用量設定試験（投与量：50、100、200mg/kg/日）において 100mg/kg で ALT の上昇、ビリルビンの増加及び多核肝細胞が確認されたことから、60mg/kg を選択した。

血漿中薬物濃度（雄/雌）は、15mg/kg で 1.55/1.59 μ g/mL、30mg/kg で 4.50/3.43 μ g/mL、60mg/kg で 9.22/7.08 μ g/mL であり^{注2)}、投与量に応じて上昇した。

死亡率は、すべての投与群（32～58%）で対照群（48～56%）と同程度であり、腫瘍の発生頻度は対照群と投与群で差がなかった。

15mg/kg 以上で、体重増加抑制、皮膚、被毛及び尿の赤褐色化、組織の色素沈着、肝臓の変色、胃粘膜の線維化及び過形成、肝臓に色素沈着に伴う慢性炎症、多核肝細胞がみられた。

30mg/kg 以上で、腸間膜リンパ節のリンパ球減少、小葉中心性肝細胞肥大、筋線維の空胞化（骨格筋）、脾臓の髄外造血がみられた。

60mg/kg で、一般状態の悪化、摂餌量の減少、赤血球数、ヘモグロビン量及びヘマトクリット値の減少、肺に色素沈着に伴う炎症性反応、筋線維の空胞化（舌、心臓）、精細管の萎縮がみられた。

以上より、リファブチンはラットに対してがん原性を示さなかった。

注 2) 24 ヶ月間投与後の平均血漿中濃度（n=5）。

3) 細胞免疫に及ぼす影響⁹⁴⁾

①ヒツジ赤血球に対する遅延型過敏反応

リファブチンの細胞性免疫に対する影響を BDFI マウスのヒツジ赤血球 (抗原) 誘発遅延型過敏反応を指標に検討した。

雌マウスにリファブチンを 150mg/kg の用量で腹腔内投与及び 50mg/kg の用量で経口投与した。リファブチンは抗原の前感作 3 日前から前感作 6 日後まで週 5 回投与し、2 度目の感作は前感作 5 日後に行った。

リファブチンは、150mg/kg の腹腔内投与で遅延型過敏反応を抑制 (55%) したが、50mg/kg の経口投与では影響がみられなかった。

同様に、リファンピシンでは 150mg/kg の腹腔内投与で 73% の抑制がみられ、50mg/kg の経口投与で影響がみられなかった。

②ツベルクリン反応

リファブチンの細胞性免疫に対する影響を CD-1 マウス及びモルモットにおけるツベルクリン反応を指標に検討した。

雄マウス及び雌モルモットにリファブチンをそれぞれ 10mg/kg (前感作 3 日後から 38 日後まで週 5 回) 及び 10、25mg/kg (前感作 1 日後から 21 日後まで週 5 回) の用量で経口投与した。マウス及びモルモットへのツベルクリン接種は、前感作のそれぞれ 56 日及び 21 日後に行った。リファブチンは、10mg/kg でマウスのツベルクリン反応を抑制 (81%) したが、モルモットでは 25mg/kg まで影響がみられなかった。

一方、リファンピシンの投与では、マウスにおいて 10mg/kg でツベルクリン反応が 72% 抑制され、モルモットでは 25mg/kg で 68% 抑制がみられた。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：ミコブティンカプセル 150mg 処方箋医薬品^{注)}
注意－医師等の処方箋により使用すること
有効成分：リファブチン

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（最終年月を外箱等に記載）
（「IV-4. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照）

3. 貯法・保存条件

室温保存

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

(2) 薬剤交付時の取り扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

くすりのしおり：有り

(3) 調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

<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。

<解除された承認条件>

「V-3. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要」の項参照

6. 包装

ミコブテインカプセル 150mg : 100 カプセル (瓶)

7. 容器の材質

包装材料	仕様	
	材質	
ポリエチレン瓶	材質	ポリエチレン
	色	白色
キャップ (内側)	材質	ポリプロピレン
	色	白色

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：リファンピシン

9. 国際誕生年月日

1992年10月19日

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：2008年7月16日

承認番号：22000AMX01767

11. 薬価基準記載年月日

2008年9月12日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知日：2018年3月29日

再審査結果：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号イからハのいずれにも該当しない。

14. 再審査期間

「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治療」：8年（2008年7月16日～2016年7月15日）（終了）

「HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制」：10年（2008年7月16日～2018年7月15日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等（平成18年厚生労働省告示第107号）の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号（平成20年3月19日付）の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

16. 各種コード

販売名	HOT (9桁) 番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ミコブティンカプセル 150mg	118808001	6169001M1026	620008440

17. 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。

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Blumberg, H. M. et al. : Am J Respir Crit Care Med 167 (4) : 603, 2003 [L20030403162]
- 2) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med 175 (4) : 367, 2007 [L20070420014]
- 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) 水口 康雄ほか訳 : "Part6 感染症 Section 8 マイコバクテリア症"ハリソン内科学 福井 次矢
ほか監修 第2版 (原著第16版) メディカル・サイエンス・インターナショナル : 990, 2006 [L20070629001]
- 6) Gonzales-Montaner, L. J. et al. : Tuber Lung Dis 75 (5) : 341, 1994 [L20080508042]
- 7) 社内資料 : 結核治療効果 (多剤耐性結核症) [L20080425021]
- 8) 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]
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) Ungheri, D. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy, Vienna : 53, 1983 [L20080516074]
- 12) Ungheri, D. et al. : Drugs Exp Clin Res 10 (10) : 681, 1984 [L20080516075]
- 13) 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]
- 14) 社内資料 : *In vitro* 抗菌活性 標準株に対する MIC [L20080625061]
- 15) Saito, H. et al. : Tubercle 69 (3) : 187, 1988 [L20080508114]
- 16) Heifets, L. B. et al. : Am Rev Respir Dis 137 (3) : 719, 1988 [L20080508125]
- 17) Ramaswamy, S. et al. : Tuber Lung Dis 79 (1) : 3, 1998 [L20080630011]
- 18) 斎藤 肇ほか : 結核 63 (3) : 167, 1988 [L20080508123]
- 19) サンプル感染症治療ガイド 2008 日本語版 戸塚 恭一ほか監修 第38版 ライフサイ
エンス出版 : 185, 2008 [L20080630117]
- 20) 東村 道雄ほか : 結核 61 (10) : 497, 1986 [L20080508140]
- 21) Heifets, L. B. et al. : Am Rev Respir Dis 132 (3) : 710, 1985 [L20080508145]
- 22) Chien, H-P. et al. : J Formos Med Assoc 99 (5) : 408, 2000 [L20080507235]
- 23) Uzun, M. et al. : Int J Tuberc Lung Dis 6 (2) : 164, 2002 [L20080507206]
- 24) Senol, G. et al. : J Chemother 17 (4) : 380, 2005 [L20080507160]
- 25) Williams, D. L. et al. : Antimicrob Agents Chemother 42 (7) : 1853, 1998 [L20080507281]
- 26) Yuen, L. K. W. et al. : J Clin Microbiol 37 (12) : 3844, 1999 [L20080507265]
- 27) Sintchenko, V. et al. : Pathology 31 (3) : 257, 1999 [L20080507244]
- 28) Cavusoglu, C. et al. : Clin Microbiol Infect 10 (7) : 662, 2004 [L20080507183]
- 29) 斎藤 肇ほか : 結核 63 (3) : 173, 1988 [L20080508122]
- 30) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto : 1919, 1985 [L20080516055]
- 31) Van der Auwera, P. et al. : J Antimicrob Chemother 22 (2) : 185, 1988 [L20000718005]
- 32) 社内資料 : マウス *M. tuberculosis* 感染モデルに対する効果 [L20080425022]

- 33) Gangadharam, P. R. J. et al. : Am Rev Respir Dis 136 (2) : 329, 1987 [L20080508135]
- 34) Orme, I. M. : Am Rev Respir Dis 138 (5) : 1254, 1988 [L20080508117]
- 35) 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]
- 36) 照屋 勝治ほか：“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 重篤な日和見感染症の早期発見と最適治療に関する研究 平成19年度総括・分担研究報告書：34, 2008 [L20080626018]
- 37) 医療用医薬品集 2008年版 日本医薬情報センター：2810, 2007 [L20080627018]
- 38) 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]
- 39) Skinner, M. H. et al. : Antimicrob Agents Chemother 33 (8) : 1237, 1989 [L20080626001]
- 40) 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]
- 41) 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]
- 42) 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20080425016]
- 43) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20080425012]
- 44) 社内資料：食事の影響 [L20080425009]
- 45) 社内資料：ポリコナゾールとの薬物相互作用 [L20080425017]
- 46) Cato, A. III et al. : Clin Pharmacol Ther 63 (4) : 414, 1998 [L20080516056]
- 47) Polk, R. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother 45 (2) : 502, 2001 [L20080516057]
- 48) Kraft, W. K. et al. : J Clin Pharmacol 44 (3) : 305, 2004 [L20080516058]
- 49) Physicians' Desk Reference 62ed. 2008 : 2566, 2007 [L20080627015]
- 50) 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 Session 21 : 77 (Abst. 126) , 1995 [L20080516059]
- 51) Lefort, A. et al. : Ann Intern Med 125 (11) : 939, 1996 [L20080516060]
- 52) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med 124 (6) : 573, 1996 [L19971020086]
- 53) Trapnell, C. B. et al. : Clin Pharmacol and Ther 53 (2) : 196 (Abst. P. II-106) , 1993 [L20080516061]
- 54) Agarwala, S. et al. : 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle Session 63 : 221 (Abst. 445-W) , 2002 [L20080516062]
- 55) Physicians' Desk Reference 62ed. 2008 : 910, 2007 [L20080627019]
- 56) Borin, M. T. et al. : Antiviral Res 35 (1) : 53, 1997 [L20000830012]
- 57) 医療用医薬品集 2008年版 日本医薬情報センター：1575, 2007 [L20080627020]
- 58) DATRI 001 Study Group : 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections Washington Session 43 : 106 (Abst. 291) , 1993 [L20070629030]
- 59) DATRI 001 Study Group : 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando Session 5 : 3 (Abst. A2) , 1994 [L20080516064]
- 60) Moyle, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol 54 (2) : 178, 2002 [L20080516065]
- 61) 医療用医薬品集 2008年版 日本医薬情報センター：1768, 2007 [L20080627016]
- 62) Physicians' Desk Reference 62ed. 2008 : 866, 2007 [L20080627021]
- 63) Physicians' Desk Reference 62ed. 2008 : 924, 2007 [L20080627017]
- 64) LeBel, M. et al. : J Clin Pharmacol 38 (11) : 1042, 1998 [L20080516066]
- 65) Busuttil, R. W. et al. : Transplantation 61 (5) : 845, 1996 [L20080516067]
- 66) Salcedo, J. et al. : Clin Pharmacol Ther 59 (2) : 158 (Abst. OI-B-3) , 1996 [L20080516068]

- 67) Narang, P. et al. : 8th International Conference on AIDS / 3rd STD World Congress, Amsterdam : B239 (Abst. PoB3888) , 1992 [L20080516069]
- 68) Li, R. C. et al. : Antimicrob Agents Chemother 40 (6) : 1397, 1996 [L20080516070]
- 69) Lee, B. L. et al. : 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco Session23 : 7 (Abst. A36) , 1995A36, 1995 [L20080516071]
- 70) Colbom, D. et al. : Clin Pharmacol Ther 59 (2) : 141 (Abst. PI-49) , 1996 [L20080516072]
- 71) La Porte, C. J. L. et al. : Antimicrob Agents Chemother 53 (1) : 162, 2009 [L20090127150]
- 72) Krishna, G . et al. : Curr Med Res Opin 23 (3) : 545, 2007 [L20081111062]
- 73) BIOLOGICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN 33 (8) : 1426~1429 [L20101007013]
- 74) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent Dec : 1, 2009
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf> (2017年3月参照)
[L20101014062]
- 75) Hyland, R. et al. : Br J Clin Pharmacol 66 (4) : 498, 2008 [L20081006006]
- 76) 社内資料 : *In vitro* 蛋白結合 [L20080425010]
- 77) 社内資料 : ラット、ウサギ及びサルにおける尿中排泄率 (吸収) [L20080625058]
- 78) 社内資料 : ラットにおける分布 (胎児移行性を含む) [L20080625060]
- 79) 社内資料 : ヒト組織内移行 [L20080625059]
- 80) Mozzi, E. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy-Vienna : 48 Abst. AX0006, 1983 [L20080516052]
- 81) Battaglia, R. et al. : Antimicrob Agents Chemother 35 (7) : 1391, 1991 [L20080516054]
- 82) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto : 1917, 1985 [L20080516053]
- 83) 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]
- 84) Cocchiara, G. et al. : Xenobiotica 19 (7) : 769, 1989 [L20080626002]
- 85) 社内資料 : 代謝に関与する酵素 [L20080625070]
- 86) 社内資料 : 代謝物の抗菌活性 [L20080625062]
- 87) 木村 哲 : "Part1 参考図表 リファブチンとPIの併用" HIV感染症とその合併症 診断と治療ハンドブック 照屋 勝治編 第2版 国立国際医療センター エイズ治療・研究開発センター : 30, 2005 [L20080611004]
- 88) 社内資料 : 安全性薬理試験 [L20080625063]
- 89) 社内資料 : 単回投与毒性試験 [L20080625064]
- 90) 社内資料 : 反復投与毒性試験 [L20080625065]
- 91) 社内資料 : 生殖発生毒性試験 [L20080625068]
- 92) 社内資料 : 遺伝毒性試験 [L20080625067]
- 93) 社内資料 : がん原性試験 [L20080625066]
- 94) 社内資料 : 細胞免疫に及ぼす影響 [L20080625069]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

リファブチンは、1992年10月、イタリアにおいて最初の承認を取得して以来、2008年4月現在、米国、英国をはじめとするヨーロッパ諸国を含む35カ国・地域でMycobutin等の名称で承認を取得している。海外での承認国一覧を表に示す。

海外での承認状況（2008年4月調査）

国名	販売名	承認日	国名	販売名	承認日
イタリア	Mycobutin	1992年10月19日	香港	Mycobutin Cap 150mg	1995年3月1日
米国	Mycobutin	1992年12月23日	デンマーク	Rifabutin Pfizer	1995年6月16日
ルーマニア	Mycobutin	1993年3月2日	オランダ	Mycobutin	1995年7月17日
カナダ	Mycobutin	1993年3月23日	台湾	Mycobutin	1995年7月24日
ニュージーランド	Mycobutin	1993年4月1日	イスラエル	Mycobutin	1995年9月1日
アラブ首長国連邦	Mycobutin	1993年10月11日	ポルトガル	Mycobutin	1995年11月25日
英国	Mycobutin Cap 150mg	1993年10月15日	ヨルダン	Mycobutin	1995年12月25日
スウェーデン	Ansatispin	1993年12月3日	ベルギー	Mycobutin	1996年1月30日
南アフリカ	Mycobutin	1994年1月28日	マレーシア	Mycobutin	1996年4月2日
スイス	Mycobutin	1993年12月8日	チェコ	Mycobutin	1996年9月25日
フィンランド	Ansatispin	1994年3月7日	ルクセンブルグ	Mycobutin	1996年11月6日
オーストリア	Mycobutin 150mg -Kapseln	1994年5月18日	ロシア	Mycobutin	1997年1月21日
カタール	Mycobutin	1994年7月21日	レバノン	Mycobutin	1997年4月2日
オーストラリア	Mycobutin	1994年7月29日	ベラルーシ	Mycobutin	1997年12月23日
ドイツ	Mycobutin	1994年11月1日	ウクライナ	Mycobutin	1998年12月4日
クウェート	Mycobutin	1994年12月15日	トルコ	Mycobutin	1999年7月20日
スペイン	Ansatispin	1994年12月23日	アイルランド	Mycobutin 150mg Hard Capsules	2001年1月12日
モーリシャス	Mycobutin	1994年12月29日			

本邦における効能・効果、用法・用量は以下のとおりである。

【効能・効果】

＜適応菌種＞

本剤に感性的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

【用法・用量】

結核症

通常、成人にはリファブチンとして 150mg～300mg 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 300mg～450mg 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 300mg 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 300mg を 1 日 1 回経口投与する。

米国の添付文書

国名	米国
会社名	Pfizer Inc
販売名	Mycobutin
承認年月	1992 年 12 月
効能・効果	進行性 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）症の予防
用法・用量	1 日 1 回 300mg の用量を投与することが推奨される。悪心、嘔吐又は他の胃腸障害を呈する恐れのある患者に対し、1 日 2 回 150mg の用量を食事と共に投与することが有用である。 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 30mL/分未満）では、毒性が疑われる場合、本剤の用量を 50%に減量することを検討する。軽度から中等度の腎機能障害のある患者では、投与量の調整は必要ない。本剤の減量は他剤との併用療法を受けている患者で必要になる可能性がある。 軽度の肝機能障害患者では、投与量の変更は必要ない。中等度から重度の肝機能障害患者におけるリファブチンの薬物動態は不明である。
改訂年月	2018 年 4 月

英国の添付文書

国名	英国
会社名	Pfizer Limited
販売名	Mycobutin
承認年月	1993年10月
効能・効果	<ul style="list-style-type: none"> ・ CD4 細胞数が 75cells/μL 未満の HIV 感染患者におけるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症の予防 ・ 非結核性抗酸菌症 (例, MAC 及び <i>M. xenopi</i> により引き起こされる感染症) ・ 肺結核症
用法・用量	<p>本剤は、日常的に、食事とは無関係に、単回経口投与できる。</p> <p>成人</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ CD4 細胞数が 75cells/μL 未満の HIV 感染患者におけるマイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症の予防： 300mg を単回投与 ・ 非結核性抗酸菌症 (例, MAC 及び <i>M. xenopi</i> により引き起こされる感染症)： 併用療法と共に 450～600mg を細菌培養陰性となった後 6 カ月まで投与 本剤をクラリスロマイシン (又はその他のマクロライド系薬剤) 及び/又はフルコナゾール (及び関連化合物) と併用する場合には、本剤の用量を 300mg まで減量すること ・ 肺結核症： 併用療法と共に 150～450mg を少なくとも 6 カ月間投与 <p>抗酸菌症の治療についての公知の基準に従い、本剤は常に、リファマイシン系以外の抗酸菌薬との併用により投与すること</p>
改訂年月	2015年12月

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する情報

妊婦に関する海外情報 (米国の添付文書、オーストラリアの分類)

本邦における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、オーストラリアの分類とは異なる。

【使用上の注意】「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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<p>Pregnancy Rifabutin should be used in pregnant women only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant or breastfeeding women.</p> <p>Reproduction studies have been carried out in rats and rabbits given rifabutin using dose levels up to 200 mg/kg (about 6 to 13 times the recommended human daily dose based on body surface area comparisons). No teratogenicity was observed in either species. In rats, given 200 mg/kg/day, (about 6 times the recommended human daily dose based on body surface area comparisons), there was a decrease in fetal viability. In rats, at 40 mg/kg/day (approximately equivalent to the recommended human daily dose based on body surface area comparisons), rifabutin caused an increase in fetal skeletal variants. In rabbits, at 80 mg/kg/day (about 5 times the recommended human daily dose based on body surface area comparisons), rifabutin caused maternotoxicity and increase in fetal skeletal anomalies. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, rifabutin should be used in pregnant women only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.</p> <p>Nursing Mothers It is not known whether rifabutin is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, a decision should be made whether to discontinue nursing or discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.</p>
オーストラリアの分類 (An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy)	<p>分類 : C (2018年6月)</p> <p><参考 : 分類の概要></p> <p>C : Drugs which, owing to their pharmacological effects, have caused or may be suspected of causing, harmful effects on the human fetus or neonate without causing malformations. These effects may be reversible.</p>

(2) 小児への投与に関する情報

本邦における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書及び英国の添付文書とは異なる。

【使用上の注意】「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）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年4月)	<p>Pediatric Use Safety and effectiveness of rifabutin for prophylaxis of MAC in children have not been established. Limited safety data are available from treatment use in 22 HIV-positive children with MAC who received MYCOBUTIN in combination with at least two other antimycobacterials for periods from 1 to 183 weeks. Mean doses (mg/kg) for these children were: 18.5 (range 15.0 to 25.0) for infants 1 year of age, 8.6 (range 4.4 to 18.8) for children 2 to 10 years of age, and 4.0 (range 2.8 to 5.4) for adolescents 14 to 16 years of age. There is no evidence that doses greater than 5 mg/kg daily are useful. Adverse experiences were similar to those observed in the adult population, and included leukopenia, neutropenia, and rash. In addition, corneal deposits have been observed in some patients during routine ophthalmologic surveillance of HIV-positive pediatric patients receiving MYCOBUTIN as part of a multiple-drug regimen for MAC prophylaxis. These are tiny, almost transparent, asymptomatic peripheral and central corneal deposits which do not impair vision. Doses of MYCOBUTIN may be administered mixed with foods such as applesauce.</p>
英国の添付文書 (2015年12月)	<p>Paediatric population There are inadequate data to support the use of Mycobutin in children at the present time.</p>

XⅢ. 備考

その他の関連資料

該当資料なし

文献請求先・製品情報お問い合わせ先

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
〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7

