

海外では、結核を含む抗酸菌症治療薬として本剤の開発が進められ、1983年から1992年にかけて、第Ⅱ相試験8試験及び第Ⅲ相試験13試験が実施された。これらの試験結果は、試験目的別に併合解析され、提出された。なお、多剤耐性結核における治療試験は6試験が実施され、非盲検非対照試験5試験（AR86606、DZ87601、FR86601、ZA86603及びES86601試験）が併合解析され、疑似無作為化された非盲検非対照試験1試験（CS87044試験）は単独で解析された。また、結核の初回治療例に対する本剤の治療効果を検討した試験として6試験が実施されたが、うち3試験（ES86602、IT86601及びIT86604試験）は安全性解析には含まれたものの、有効性評価に関する情報収集が不十分であったため、有効性評価対象から除外された。試験概略は以下の通りである。

#### 海外臨床試験の概略

対象患者 試験実施国 治験番号	試験デザイン	投与量	併用抗菌薬	投与期間	試験実施 期間	投与例数
HIV感染患者における播種性MAC症発症抑制試験						
HIV感染患者 MAC症発症抑制 米国 CS87023	二重盲検 プラセボ対照比 較試験	本剤：300mg プラセボ	なし	12カ月	1990年2月1日～ 1991年10月8日	本剤群：292例 プラセボ群：298例
HIV感染患者 MAC症発症抑制 米国、カナダ CS87027	二重盲検 プラセボ対照比 較試験	本剤：300mg プラセボ	なし	12カ月	1990年7月26日～ 1992年1月8日	本剤群：274例 プラセボ群：282例
<p>&lt;有効性の概略&gt; 合計1146例が組み入れられ、発症頻度の解析は、ベースライン時にMAC陽性であった26例を除いた1120例を対象とした。 播種性MAC症発症頻度：本剤群が8.7%（48/549例）、プラセボ群が17.9%（102/571例）であり、本剤群で有意に抑制された（<math>p&lt;0.001</math>、<math>\chi^2</math>検定）。 播種性MAC症発症時間：本剤群がプラセボ群より有意に延長した（ハザード比：2.22、Log-rank検定、<math>p&lt;0.001</math>）。（ベースラインのCD4陽性リンパ球数別の解析では、CD4陽性リンパ球数<math>&lt;75</math>個/<math>\mu</math>lの場合に発症頻度及び発症時間とも本剤群とプラセボ群との間に有意差を認めた。） 播種性MAC症非発症生存率：本剤群がプラセボ群より有意に高かった（ハザード比：1.99、Log-rank検定、<math>p&lt;0.001</math>）。</p>						
HIV感染患者を対象としたNTM症治療試験						
NTM症 フランス（GETIM） FR86603	非盲検試験	本剤：300、450又は600mg	INH EB クロファジ ミン	6カ月+細菌学的消失又は臨床兆候の消失から12カ月間	1986年4月～1988年11月	投与例：51例
NTM症 ベルギー（EORTC） CS87041	非盲検試験	本剤：150、300、450又は600mg	EB INH	6カ月以上	1987年3月～1988年5月	投与例：30例
MAC症 オーストラリア AU87610	非盲検試験	本剤：300、450又は600mg	INH EB クロファジ ミン	特定されず	1985年5月～1989年5月	投与例：70例
MAC症 米国（CDC） CS87033	非盲検試験	本剤：150～1200mg	感受性試験の結果、使用可能な抗結核薬	6～24カ月	1985年2月～1989年3月	投与例：467例
MAC症 米国（CDC） CS87042	非盲検試験 （疑似無作為化）	本剤：150又は300mg		6～24カ月	1983年2月～1985年2月	投与例：551例

<b>&lt;有効性の概略&gt;</b> 合計 1163 例が組み入れられ、有効性評価対象例は 262 例であった。 細菌学的効果（菌消失率）：本剤投与量別に、150mg 群 7% (7/103)、300mg 群 16% (15/93 例)、450mg 群 54% (19/35 例)、600mg 群 55% (17/31 例) であった。						
<b>HIV 非感染者を対象とした NTM 症治療試験</b>						
RFP 耐性 NTM 症 フランス FR86602	非盲検試験	本剤：300、 450 又は 600mg	INH EB クロファジ ミン OFLX	12 カ月	1986 年 4 月～1989 年 8 月	投与例：50 例
MAC 症 米国 (CDC) CS87043	非盲検試験 (疑似無作為 化)	本剤：150、 300 又は 450mg	INH EB CS	6～24 カ月	1983 年 3 月～1988 年 1 月	投与例：465 例
<b>&lt;有効性の概略&gt;</b> FR86602 試験は合計 60 例が組み入れられ、有効性評価対象例は 40 例であった (MAC22 例、 <i>M. xenopi</i> 18 例)。 CS87043 試験は合計 513 例が組み入れられ、有効性評価対象例は 270 例であった。 細菌学的効果（菌消失率）：FR86602 試験 60% (24/40 例；MAC64%<14/22 例>、 <i>M. xenopi</i> 56%<10/18 例>)、CS87043 試験 13% (36/270 例) であった。本剤投与量別には、FR86602 試験では MAC 症が 300mg 群 100% (4/4 例)、450mg 群 50% (8/16 例)、600mg 群 100% (2/2 例)、 <i>M. xenopi</i> 症が 300mg 群 100% (2/2 例)、450mg 群 50% (5/10 例)、600mg 群 50% (3/6 例)、CS87043 試験では 300mg 群 12% (11/93 例)、450mg 群 14% (18/133 例)、600mg 群 16% (7/44 例) であった。						
<b>結核初回治療例を対象とした治療試験</b>						
肺結核初回治療 アルゼンチン AR86601	RFP を対照とし た非盲検用量比 較試験 単施設	RFP：450 又は 600mg <sup>1)</sup> 本剤： 150mg 又は 300mg	INH EB ピラジナミ ド (PZA)	6 カ月	1986 年 12 月～1988 年 10 月	RFP：54 例 本剤 150mg：51 例 本剤 300mg：52 例
肺結核初回治療 ブラジル BR86601	RFP を対照とし た非盲検用量比 較試験 多施設共同	RFP：450 又は 600mg <sup>1)</sup> 本剤： 150mg 又は 300mg		6 カ月	1987 年 9 月～1989 年 1 月	RFP：54 例 本剤 150mg：53 例 本剤 300mg：55 例
肺結核初回治療 タイ TH86601	RFP を対照とし た非盲検用量比 較試験 多施設共同	RFP：450 又は 600mg <sup>1)</sup> 本剤： 150mg 又は 300mg		6 カ月	1986 年 7 月～1988 年 12 月	RFP：67 例 本剤 150mg：70 例 本剤 300mg：64 例
<b>&lt;有効性の概略&gt;</b> 合計 520 例が組み入れられ、有効性評価対象例は 513 例であった。 細菌学的効果（菌消失率）：本剤 150mg 群 94% (162/173 例)、本剤 300mg 群 92% (156/169 例)、RFP 群 89% (153/171 例) であった。						
<b>多剤耐性結核を対象とした治療試験（非盲検非対照試験）</b>						
多剤耐性慢性結核 アルゼンチン AR86606	非盲検試験 単施設	本剤：300 又 は 450mg <sup>2)</sup>	感受性試験 の結果、使 用可能な抗 結核薬	12 カ月	1987 年 1 月～1989 年 7 月	投与例：68 例
多剤耐性慢性結核 スペイン ES86601	非盲検試験 単施設	本剤：300 又 は 450mg <sup>2)</sup>		12 カ月	1986 年 6 月～1988 年 8 月	投与例：37 例
多剤耐性慢性結核 アルジェリア DZ87601	非盲検試験 多施設共同	本剤：300 又 は 450mg <sup>2)</sup>		12 カ月	1987 年 6 月～1989 年 12 月	投与例：69 例
RFP 耐性肺結核 フランス FR86601	非盲検試験 多施設共同	本剤：300、 450 又は 600mg <sup>3)</sup>		12 カ月	1986 年 5 月～1989 年 7 月	投与例：39 例
多剤耐性慢性結核 南アフリカ ZA86603	非盲検試験 多施設共同	本剤：300 又 は 450mg <sup>2)</sup>		6～12 カ月	1986 年 6 月～1989 年 12 月	投与例：57 例

<b>&lt;有効性の概略&gt;</b> 合計 300 例が組み入れられ、有効性評価対象例は、投与終了時が 123 例、最終観察日が 220 例であった。 細菌学的効果（菌消失率）：投与終了時 37%（46/123 例）、最終観察日 34%（74/220 例）						
多剤耐性結核 米国（CDC） CS87044	非盲検試験 （疑似無作為化 4)）	本剤:150、 300、又は 450mg	感受性試験 の結果、使 用可能な抗 結核薬	6～24 カ月	1983 年 9 月～1987 年 12 月	投与例：105 例
<b>&lt;有効性の概略&gt;</b> 合計 109 例が組み入れられ、有効性評価対象例は、投与終了時または最終観察日に細菌学的評価が行われた症例で、 最終観察日の有効性評価対象例は 87 例であった。 細菌学的効果（菌消失率）：本剤投与量別に、150mg 群 11%（3/28 例）、300mg 群 35%（16/46 例）、450mg 群 46%、（6/13 例）であった。						

- 1) 体重 45 kg 未満の場合：450mg、体重 45 kg 以上の場合：600mg  
 2) 体重 50 kg 未満の場合：300mg、体重 50 kg 以上の場合：450mg  
 3) 1987 年 8 月まで 体重 50kg 未満の場合：300mg、体重 50 kg 以上の場合：450mg、1987 年 9 月以降 体重 50 kg 未満の場合：450mg、体重 50 kg 以上の場合：600mg  
 4) この試験では、組み入れられた患者を疑似無作為化して本剤 150mg、300mg 又は 450mg 群に割り付け、用量探索が行われた。  
 GETIM: Groupe d'Etude et de Traitement des Infections à Mycobacteries Résistantes (Group for the Study and Treatment of Resistant Mycobacterial Infection)  
 EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer  
 CDC: Centers for Disease Control and Prevention

個々の対象疾患別の発現頻度 0.5%以上の有害事象は以下の通りである。

本剤の臨床試験で得られた有害事象一覧表

有害事象名	本剤の臨床試験				合計	%	
	播種性 MAC 症 発症予防試験 HIV 感染患者 <sup>1)</sup>	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者 <sup>2)</sup>	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者 <sup>3)</sup>	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例 <sup>4)</sup>			
評価対象例数	566	1,163	510	977	3,216		
有害事象発現例数	368	342	118	259	1,087	33.8	
有害事象発現件数	773	893	299	437	2,402		
有害事象による投与中止 例数	29	133	51	46	259	8.05	
全身	発熱	13	26	3	28	70	2.18
	疲労		16	3	2	21	0.65
消化管	悪心	36	52	15	24	127	3.95
	嘔吐	7	32		28	67	2.08
	腹痛	22	23	7	5	57	1.77
	肝機能異常		28	6	12	46	1.43
	下痢	18	23	2	1	44	1.37
	血清 AST 増加	7	14	7	8	36	1.12
	食欲不振	14	7	1	13	35	1.09
	血清 ALT 増加	11	3		5	19	0.59
	消化不良	16				16	0.5
	胃炎	1			15	16	0.5
	悪心・嘔吐	16			16	0.5	
血液及 びリン パ系	白血球減少症	69	60	9	55	193	6
	血小板減少症	4	32	4	11	51	1.59
	貧血	13	30	3	3	49	1.52
皮膚・ 皮膚付 属器	発疹	44	30	9	11	94	2.92
	そう痒症	7	9	2	7	25	0.78
神経系	頭痛	16	6		4	26	0.81
代謝及 び栄養	ALP 増加	4	24	11	2	41	1.27

有害事象名	本剤の臨床試験				合計	%
	播種性 MAC 症 発症予防試験 HIV 感染患者 <sup>1)</sup>	NTM 症 治療試験 HIV 感染患者 <sup>2)</sup>	NTM 症 治療試験 HIV 非感染者 <sup>3)</sup>	結核治療試験 初回治療例 多剤耐性例 <sup>4)</sup>		
泌尿及び生殖器	尿異常	172			172	5.35
筋・骨格	筋痛	13	2		17	1
	関節痛	5	1		17	0.72

1) CS87023 及び CS87027 試験

2) FR86603、CS87041、AU87610、CS87033 及び CS87042 試験

3) FR86602 及び CS87043 試験

4) AR86601、BR86601、TH86601、AR86606、ES86601、DZ87601、FR86601、ZA86603 及び CS87044 試験

#### (4) 市販後安全性成績

本剤の最新の市販後安全性成績として、Periodic Safety Update Report (PSUR) 補遺にまとめられている 2001 年 11 月 1 日から 2005 年 4 月 15 日までに報告された安全性情報が提出された。本報告期間に、合計 97 例 (216 件) の有害事象が報告された。重篤な有害事象は 73/97 例 (75%) であった。器官別に分類した有害事象では、血液及びリンパ系障害 (43 件)、全身障害及び投与局所様態 (33 件)、筋骨格系及び結合組織障害 (32 件)、眼疾患 (24 件)、皮膚及び皮下組織障害 (21 件) の順で頻度が高かった (下表)。

PSUR 補遺にまとめられた有害事象

器官別大分類	高位グループ用語	有害事象発現件数
血液及びリンパ系障害	件数 (計)	43
	非溶血性貧血と骨髄抑制	8
	血小板障害	9
	白血球障害	26
眼障害	件数 (計)	24
	眼前方部構造変化、沈着及び変性	1
	眼の障害 NEC	1
	眼部感染、刺激症状及び炎症	18
	視覚障害	4
全身障害及び投与局所様態	件数 (計)	33
	体温異常	8
	全身障害 NEC	10
	治療的効果及び非治療的効果 (毒性を除く)	15
筋骨格系及び結合組織障害	件数 (計)	32
	結合組織障害 (先天性障害を除く)	1
	関節障害	20
	筋障害	7
	筋骨格系及び結合組織障害 NEC	2
	滑膜及び滑液包障害	1
	腱、靭帯及び軟骨障害	1

器官別大分類	高位グループ用語	有害事象発現件数
皮膚及び皮下組織障害	件数 (計)	21
	血管浮腫及び蕁麻疹	1
	表皮及び皮膚異常	16
	皮膚付属器状態	3
	皮膚血管異常	1

NEC : Not Elsewhere Classified

PSUR 補遺 (2001/11/1~2005/4/15) より抜粋。

最も報告頻度の高い器官別大分類 (SOC) 内の高位グループ用語 (HLGT) の集計報告期間 : 2001 年 11 月 1 日~2005 年 4 月 15 日

高頻度 (3%以上) に報告された有害事象は、薬物相互作用、関節痛及びぶどう膜炎が各々6% (13/216 件)、好中球減少症及び血小板減少症が各々4.2% (9/216 件)、発熱及び白血球減少症が各々3.2% (7/216 件) であった。

重篤な有害事象は 73 例 149 件あり、詳細は下表の通りである。なお、PSUR には、重篤な有害事象の発現例数別集計結果、事象別の転帰及び本剤との因果関係に関する情報は記載されていなかった。

#### 重篤な有害事象

器官別	事象名	件数	器官別	事象名	件数
血液及びリンパ系障害	無顆粒球症	4	感染症及び寄生虫症	後天性免疫不全症候群	1
	貧血	2		前房蓄膿	2
	大球性貧血	1		MAC 感染	1
	骨髄抑制	1		口腔カンジダ症	1
	好酸球増加症	2		件数 (計)	5
	顆粒球減少症	3	臨床検査	血中 ALP 増加	1
	白血球減少症	7		サイトメガロウイルス検査陽性	1
	リンパ球減少症	1		薬物濃度減少	1
	好中球減少症	9		薬物濃度増加	1
	汎血球減少症	4		肝酵素上昇	3
	血小板減少症	9		膵酵素増加	1
件数 (計)	43	トランスアミナーゼ上昇		1	
心臓障害	不整脈	1		白血球数減少	2
	件数 (計)	1		件数 (計)	11
眼障害	虹彩毛様体炎	2		代謝及び栄養障害	代謝性アシドーシス
	虹彩炎	1	件数 (計)		1
	網膜血管炎	1	筋骨格系及び結合組織障害	関節痛	8
	ブドウ膜炎	13		関節炎	3
	霧視	2		筋痛	3
	件数 (計)	19		筋炎	1
胃腸障害	腹痛	1		多発性関節炎	2
	下痢	2		全身性エリテマトーデス	1
	胃腸障害	1	件数 (計)	18	
	口腔内潰瘍形成	1	ホジキン病	1	
	悪心	2	件数 (計)	1	
			良性、悪性及び詳細不明の新生物 (嚢胞及びポリープを含む)		

器官別	事象名	件数	器官別	事象名	件数
	レッチング	1	神経系障害	視神経炎	1
	舌潰瘍	1		件数 (計)	1
	嘔吐	2	精神障害	気分変動	1
	件数 (計)	11		件数 (計)	1
全身障害及び 投与局所様態	無力症	1	腎及び尿路 障害	腎不全	1
	状態悪化	1		件数 (計)	1
	薬物相互作用	10	皮膚及び 皮下組織障 害	点状出血	1
	全身健康状態低 下	1		そう痒症	1
	異常高熱	1		発疹	2
	発熱	3		斑状皮疹	1
	件数 (計)	17		斑状丘疹状皮疹	2
肝胆道系障害	肝不全	2	そう痒性皮疹	1	
	肝炎	2	皮膚変色	1	
	胆汁うっ滞性黄 疸	1	ステイブンス・ ジョンソン症候群	2	
	件数 (計)	5	蕁麻疹	1	
免疫系障害	過敏症	2	件数 (計)	12	
	件数 (計)	2			

重篤な有害事象の発現例数：73 例、重篤な有害事象の発現件数：149 件

報告された重篤な有害事象のうち、高頻度（10%以上）に認められた器官別の有害事象は、血液及びリンパ系障害 43 件が最も多く、次いで眼障害 19 件、筋骨格系及び結合組織障害 18 件、全身性障害及び投与局所様態 17 件であった。事象別では、ぶどう膜炎 13 件が最も多く、次いで薬物相互作用が 10 件、好中球減少症及び血小板減少症が各々9 件、関節痛 8 件、白血球減少症 7 件であった。

なお、有害事象報告例 97 例の転帰は、「回復した/回復しつつある」と報告されたものが 56/97 例（58%）、「報告時点で回復していない」が 15/97 例（15%）、「回復したが後遺症が残った」及び「致命的転帰」が各々2/97 例（2%）であり、転帰不明は 22/97 例（23%）であった。

「致命的転帰」と報告された症例 2 例の詳細を以下に示す。

#### 有害事象報告例 97 例中致命的転帰であった 2 例

症例 1	35 歳男性で、HIV 感染治療のため NFV が投与されていたが、細菌感染が認められスルファメトキサゾール・トリメトプリム（ST 合剤）が投与された後、汎血球減少症を発現した。併用薬はジドブジン/ラミブジン（AZT/3TC）、EB、アセトアミノフェン、プレノルフィン、CAM 及び本剤であった。これらの薬剤投与中止後も、汎血球減少症は改善しなかった。その後、鼠径リンパ節生検により、ホジキン病と診断され、ABVD 療法（ドキソルピシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン及びダカルバジン）が行われたが、第一サイクル終了後死亡した。
症例 2	エイズにおける播種性 MAC 症の治療効果を検討する本剤、CAM 及びクロファジミン併用投与時の有効性と忍容性を評価する臨床試験 <sup>19)</sup> において報告された症例で、エイズの進行により死亡した。

注) エイズ患者における播種性 MAC 症に対する本剤 450mg、CAM 及びクロファジミンを併用投与した場合の有効性と忍容性を検討するための非盲検非無作為化臨床試験（Clin Drug Invest 17: 171 - 178, 1999.）。

#### <機構における審査の概略>

##### (1) 医学薬学上公知とすることについて

機構は、海外の承認状況、ガイドライン及び国際的に評価されている教科書における記載等から、本申請を医学薬学上公知とすることの妥当性について検討した。

海外における本剤の承認状況は、2008年3月現在、米国及び欧州を含む35カ国・地域で承認を取得している。効能・効果は承認取得国ごとに異なっている。

主要国における効能・効果

米国	HIV 感染患者における MAC 症予防
イギリス	CD4 陽性 T リンパ球が 75 個/μL 未満の HIV 感染患者の MAC 症予防 HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症 (MAC 及び <i>M. xenopi</i> に起因する) の治療 肺結核症
ドイツ	CD4 陽性 T リンパ球が 200 個/μL 未満の AIDS 患者における MAC 症予防 AIDS 患者の MAC 症の治療 結核症

なお、イタリアにおいて、MAC 症及び *M. xenopi* 以外の NTM 症が適応症とされていることを機構は確認した (イタリアにおける効能・効果: CD4 陽性 T リンパ球が 200 個/μL 以下の免疫抑制患者における MAC 症予防、NTM 症の治療、慢性の多剤耐性結核症の治療、新規診断された肺結核症の治療)。

機構は、提出された (「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要」提出された資料の概略) (1) 国内外の成書における記載」に記載) 資料より、① HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制に関しては、ガイドライン及び国際的に評価された教科書において、第一選択薬であるマクロライド系薬の代替薬として本薬が推奨されていること、② MAC 症を含む NTM 症に関しては、ガイドライン及び国際的に評価された教科書において、本薬が推奨薬の 1 つとされていること、③ 結核症に関しては、ガイドライン及び成書において抗 HIV 薬を併用している HIV 感染合併例に対して本薬が推奨薬の 1 つとされていること、また、多剤耐性結核症に関しては、本薬の感受性が認められるものについては本薬の使用も考慮される旨の記載を確認した。

海外においては 1992 年に承認されて以来 10 年以上にわたる使用経験があり、PSUR<1996 年 11 月 1 日~2001 年 10 月 31 日>からは、38,852,078 カプセル (推定使用患者数 114,564 例)<sup>1</sup>の使用が確認されている。また、国内においても HIV 感染患者における NTM 症又は結核症に対する使用経験があることから、本剤は、国内外における相当の使用実績があるものと判断できる。

上記の国内外の成書、ガイドライン及び公表文献等の記載、国内外での使用実績に加え、①本邦においては本剤の投与対象となる患者数は少なく、臨床試験を実施することが困難であると考えられること、②本薬の薬物動態については、国内外における民族差に特段の懸念が予測されていない (4.臨床に関する資料 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要 (機構における審査の概略)、参照) こと、及び、③本薬の感受性について国内外で大きな相違がないと考えられること等を踏まえ、総合的に判断すると、本申請に関して、医学薬学上公知とすることに特段大きな問題ないとする。

<sup>1</sup> 播種性 MAC 症発症抑制には本剤 300mg (2 カプセル) を 6 カ月、MAC 症治療には 450mg (3 カプセル) を 3 カ月、結核治療には 150mg (1 カプセル) を 6 カ月使用したと想定し、この期間での対象疾患別推定使用患者比とその患者数を推定した。

## (2) 安全性について

### 1) 国内外の成書における本剤の安全性に関する記載

ガイドライン及び教科書には、本剤の副作用として、血液毒性（白血球減少、好中球減少、血小板減少）、胃腸障害、肝障害、体液の着色（オレンジ色）、偽黄疸、過敏症（発疹、発熱）、多発関節痛、多発筋肉痛、インフルエンザ様症候群、ぶどう膜炎などが知られており、ほか、① 本薬より RFP の方が毒性は少ないと考えている専門家が多いこと、② 高齢者では忍容性が低いこと、③ 副作用は用量と相関し、1 日 300mg を超える用量で発現しやすいこと、④ マクロライド系抗菌剤等、本薬の代謝を阻害する薬剤との併用で副作用が出現しやすいこと、血液障害、多発関節痛の他、特にぶどう膜炎の発現に関しては、CAM との併用時や本薬の用量依存的に増加すること（ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.）などが記載されている。

以上より、機構は、併用薬によっては本薬の血中濃度を上昇させ、その結果、本薬の副作用を増強させる危険性があることを確認した。

### 2) 海外臨床試験における安全性成績

機構は、海外臨床試験成績より、本剤の有害事象プロファイルについて説明するとともに、製造販売後の調査項目について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。海外臨床試験 21 試験の統合解析では、本剤で有害事象は 34%（1087/3216 例）に発現し、主な有害事象（発現頻度 1%以上）は、白血球減少症 193 件、尿異常 172 件、悪心 127 件、発疹 94 件、嘔吐 83 件、発熱 70 件、腹痛 57 件、肝機能異常 57 件、血小板減少症 51 件及び貧血 49 件であった。また、RFP を対照とした結核治療試験（AR86601、BR86601、TH86601、ES86602、IT86601 及び IT86604 試験）結果から、本剤群と RFP 群（450 又は 600mg QD）<sup>2</sup>の有害事象発現頻度は、本剤（150mg 群 8%（14/177 例）、300mg 群 20%（88/442 例）、450mg 群 28%（33/119 例）、600mg 群 25%（1/4 例）、合計 18%（136/743 例）、RFP 群 11%（51/452 例）であり、本剤群は用量に依存して有害事象の発現頻度が増加する傾向を示した【機構注：結核初回治療試験における有害事象及び器官別有害事象について下表に示す】。

結核初回治療試験における有害事象<sup>1)</sup>の要約（器官別）

		本剤投与量 (mg)					RFP 600 mg
		150	300	450	600	合計	
評価対象例数		177	442	119	4	743 <sup>2)</sup>	452
有害事象発現例数		14 (8%)	88 (20%)	33 (28%)	1 (25%)	136 (18%)	51 (11%)
有害事象発現件数		23	162	57	1	243	75
器官別有害事象 <sup>3)</sup> 発現例数	消化管	5 (3%)	28 (6%)	16 (13%)	0	49 (7%)	26 (6%)
	全身	2 (1%)	30 (7%)	13 (11%)	0	45 <sup>4)</sup> (6%)	3 (1%)
	血液・リンパ系	5 (3%)	22 (5%)	3 (3%)	0	30 (4%)	5 (1%)
	筋・骨格	1 (1%)	23 (5%)	3 (3%)	0	27 (4%)	6 (1%)

<sup>2)</sup> 体重 45 kg 未満の場合：450mg、体重 45 kg 以上の場合：600mg



皮膚・皮膚付属器	3 (2%)	15 (3%)	4 (3%)	0	22 (3%)	10 (2%)
神経	1 (1%)	2 (<1%)	3 (3%)	0	6 (1%)	3 (1%)
代謝・栄養	0	2 (<1%)	0	0	2 (<1%)	3 (1%)

- 1) 合計の発現頻度が1%以上の器官別有害事象を抽出した。
- 2) 投与量が不明の患者1例は、有害事象を発現しなかった。
- 3) 不明として報告された症例数を除く。
- 4) うち8件は死亡例

また、海外臨床試験成績とは別に、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. には、CAM との併用で本薬を 450mg 又は 600mg と大量に投与すると、ぶどう膜炎、皮膚への過度の色素沈着、多発性筋痛/関節痛などの副作用が出現することが記載されている。

以上から、本薬について重要な懸念される副作用としては、血液障害（白血球減少症、血小板減少症など）、ぶどう膜炎が示唆されるとともに、現時点で不足している情報として、本薬に対する耐性の発現や薬物相互作用が検討されていない薬剤を併用した場合の影響などが考えられる。したがって、製造販売後の安全対策上の観点から、血液障害及びぶどう膜炎、また併用薬による影響については使用成績調査において情報収集を行い、本薬に対する耐性発現については特定使用成績調査による検討を予定している。

機構は、上記の申請者の回答を了承した。

### 3) 国内における本剤の使用経験について

国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターが学会に報告した本剤の使用経験2報（J AIDS Res 8 : 447, 2006、感染症誌 79 : 206, 2005）において、64例に本剤が投与された。副作用により投与中止に至った症例は13/64例（20%）であり、内訳は汎血球減少症が6/64例（9.4%）、虹彩炎及び発熱が各3/64例（4.7%）、発疹が2/64例（3.1%）、肝機能異常が1/64例（1.6%）であった。

機構は、国立国際医療センターエイズ治療・開発センターの使用経験の報告以外に、本剤の国内使用に関するデータがあれば提示するよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の申請に際し、厚生労働省エイズ治療薬研究班で集積されている安全性情報に関する論文等の有無を確認したが、現時点で公表された論文等のデータはなかった。

機構は、国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センターの使用経験において報告された本剤の安全性に関する情報からは、日本人における本剤の副作用プロファイルは外国人と特段の差異はなく、臨床上忍容可能であると判断した。

機構は、さらに、日本人での少ない使用経験を補完する目的で、海外臨床試験での人種別に解析した成績の提出を求めたところ、申請者は、本剤の開発時臨床試験及び市販後安全性成績をもとに調査したが、安全性を人種別に検討した成績はなかったと回答した。

機構は、日本人の使用経験が少ないこと、日本人においては外国人と比較して高い

曝露量となる可能性が否定できないことなどから、現段階で日本人においては安全性により一層の注意を払う必要があると考える。したがって、製造販売後には、注意すべき副作用についての情報提供を積極的に行う必要があると考える。

以上より、機構は、提出された資料及び申請者の回答においては、日本人と外国人において副作用プロファイルに特段の差はないものと判断する。しかし、日本人を対象とした臨床試験が実施されていないこと、海外において人種別の副作用発現率を検討した試験成績がないことから、日本人における本剤の安全性については不明であると考え。本剤の安全性については、医師及び患者に対する注意喚起並びに使用成績調査等における積極的な情報収集に努める必要があり、定期的に臨床現場に得られた情報を提供すべきであると考えが、その他、必要な安全性上の注意点については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

### (3) 臨床的位置付けについて

#### 1) HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制について

機構は、HIV 感染患者の播種性 MAC 症発症抑制における本薬の臨床的位置付けについて、ガイドライン及び教科書の記載を以下のように確認した。

ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版 及び Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. は AZM を第一選択薬として推奨し、代替薬として CAM 又は本薬を推奨しているが、本薬はマクロライド系薬と比較して有効性がやや劣ることから、マクロライド系薬に不耐容である場合に限り使用されるべきである旨が記載されている。Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. では AZM 又は CAM を推奨している。The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed. には、第一選択薬は AZM 又は CAM、第二選択薬に本薬を推奨している。

以上より、機構は、HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制に対する治療においてはマクロライド系薬が第一選択薬であり、本薬はマクロライド系薬に不耐容である場合の代替薬として選択される治療薬であると考え。

#### 2) MAC 症を含む NTM 症の治療について

##### ① MAC 症について

MAC 症は、肺 MAC 症として発症するほか、HIV 感染合併例においては、多くの場合、播種性 MAC 症という特殊な病型で発症することが知られている (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.)。また、HIV 感染合併例の場合、抗 HIV 薬等の併用薬にも薬物相互作用の点で注意を払う必要がある (ATS 非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版)。機構は、HIV 感染合併例と非合併例 (免疫正常者) とを分けた上で、本邦における MAC 症等を含む NTM 症での本薬の位置付けについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下の旨を回答した。HIV 感染合併例の MAC 症においては、多く

の抗 HIV 薬と RFP とは併用禁忌であるにもかかわらず、ガイドライン等で推奨されている本剤が未承認であることから、やむなく RFP が CAM と併用されている。これに対して、本薬は RFP と比較して薬物相互作用が少なく、用量調節により抗 HIV 薬と併用可能である。したがって、HIV 感染合併 MAC 症の治療において、本薬は臨床使用上有意義なものとする。一方、HIV 感染非合併例の MAC 症においては、進行（重症）例及び既治療例において本薬が推奨されており（ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版）、本邦においても、本剤は同様の症例に対して使用される可能性があるとする。

機構は、HIV 感染合併例で見られる MAC 症についてガイドライン及び教科書の記載内容を以下のように確認した。

Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.には、CAM+EB に本薬を追加する意義は明確ではないと記載されている。また、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版における推奨治療法のなかでも、CAM+EB に本薬を追加する意義は明確ではないと記載されているが、マクロライド系薬耐性株による MAC 症の再燃が少ないとする報告もあることが記載されており、リファマイシン系薬の中では、特に抗 HIV 薬と薬物相互作用の少ない本薬が推奨されており、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.にも、CAM+EB に本薬を追加することを考慮する旨が記載されている。The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed.では、CAM 又は AZM に EB と本薬を加える 3 剤併用投与が推奨されており、CAM+EB に本薬を追加することで、CAM 耐性出現及び再発率が減少し、生存率が上昇するといった報告（Clin Infect Dis 37：1234-1243, 2003）が引用されている。

また、HIV 感染非合併 MAC 症の治療については、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版以外のガイドライン及び教科書の記載内容を以下のように確認した。

Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed.及び Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.には、肺 MAC 症の推奨治療方法として、CAM+EB+本薬の併用投与が、The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed.には、CAM（又は AZM）+EB+RFP（又は本薬）の併用投与が推奨されている。

以上の記載内容を踏まえ、機構は以下のように考える。

HIV 感染非合併例における MAC 症に対する推奨治療方法におけるリファマイシン系薬の選択は本薬の副作用に関する懸念があり、忍容性においては RFP の方が優れている（ATS 非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版）ことを踏まえると、RFP が第一選択薬であるとする。一方で、有害事象や薬物相互作用などにより、RFP に代わって本薬を選択する場合には、リスク・ベネフィットを十分に検討し、慎重に判断する必要があるとする。

HIV 感染合併例については、抗 HIV 薬を併用する場合にリファマイシン系薬と

の薬物相互作用が問題となり、RFP が最も薬物相互作用が強く、RFP と併用すべきではないとされる抗 HIV 薬が多い。CDC ガイドライン「Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis」(2008 年 1 月版) ([http://www.cdc.gov/tb/TB\\_HIV\\_Drugs/default.htm](http://www.cdc.gov/tb/TB_HIV_Drugs/default.htm)、<2008 年 4 月>)において、RFP と併用すべきではないとされる抗 HIV 薬は、DLV、エトラピリン(本邦未承認薬)、ホスアンプレナビル(f-APV)、ATV、IDV、NFV、SQV であるが、本薬と併用すべきではないとされる抗 HIV 薬は、DLV のみである。したがって、HIV 感染合併例においては、薬物相互作用が少ない本薬を選択することにより、HAART (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) 療法を実施する上で、併用を制限される抗 HIV 薬が少なくなり、臨床的に有益であると考えられる。しかし、HIV 感染合併播種性 MAC 症の治療における本薬の臨床的位置付けは、CAM+EB に本剤を追加する意義が明確ではないとする成書(ATIS 非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版及び Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.) もあり、本薬をどのような場合に追加すべきかという臨床的位置付けについては今後検討されるべき課題であると考えられる。

## ② MAC 以外の NTM 症について

機構は、MAC 症以外の NTM 症について、ガイドライン及び教科書の記載内容を確認した。

MAC 症に次いで頻度の高い *M. kansasii* 症については、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.、Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. 及び The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed. のいずれにおいても、通常、治療方法として RFP+INH+EB が推奨されている。ただし、患者が HIV 感染合併例でありプロテアーゼ阻害剤(PI)を併用している場合においては、薬物相互作用の観点から RFP より本薬を使用することが推奨されている。

*M. kansasii* 症以外の NTM 症に関しては、ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版において、*M. gordonae*、*M. haemophilum*、*M. marinum* 及び *M. xenopi* については本薬が有効又は感受性が認められる旨の記載が認められた。また、*M. genavense* はリファマイシン系薬に感受性があること、*M. szulgai* はほとんど(原文は、most isolates are susceptible と記載)の抗結核薬に感受性があるとの記載があった。Principles and Practice of Infectious Disease 6th ed. には、*M. malmoense*、*M. simiae*、*M. szulgai*、*M. xenopi* について本薬を含む多剤併用療法が妥当な(原文は reasonable と記載)治療である旨の記載があった。The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed. には、本薬を含む多剤併用療法が推奨されている菌種として、*M. celatum*、*M. haemophilum*、*M. genavense* 及び *M. xenopi* があった。

以上より機構は、*M. kansasii* 症の治療における本剤の主たる臨床的位置付けは、HIV 感染合併例で抗 HIV 薬(特に PI)を併用する場合に薬物相互作用が問題とな

る RFP の代替薬として推奨される薬剤と考えるが、その他の稀な NTM 症の治療においては、本薬の臨床的位置付けは現時点では不明と考える。

### 3) 結核症について

機構は、結核症における本剤の位置付けについて、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は RFP と併用した場合に薬物相互作用を示す薬剤を服用している患者及び RFP に不耐容を示す患者に対して使用することが可能な薬剤である〔ATS/CDC/IDSA の結核治療ガイドライン（以下、ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版）〕と考える。

機構は、上記以外の成書の記載内容を確認した。肺結核症治療における本剤のコクラン・レビュー「Rifabutin for treating pulmonary tuberculosis (Review)」(Cochrane Database Syst Rev 17 : CD005159, 2007) では、肺結核症患者を対象とし、本剤を含む併用療法と RFP を含む (RFP 以外は同一の) 併用療法とを比較した無作為化又は擬似無作為化比較試験成績 (Tuber Lung Dis 75 : 341-347, 1994, Tuber Lung Dis 73 : 59-67, 1992, Am J Respir Crit Care Med 154 : 1462-1467, 1996, Pneumonol Alergol Pol 60 : 81-88, 1992, Tuber Lung Dis 76 : 210-218, 1995) が評価された (計 924 例)。その結果、RFP 群と本剤群の治癒割合及び再燃割合に有意差は認められなかった (各々相対危険度 [95%信頼区間 (CI)] 1.00 [0.96-1.04], 1.23 [0.45-3.35])。また、副作用発現率に有意差は認められなかった (相対危険度 [95%CI] 1.42 [0.88-2.31])。ただし、本剤の用量別の副作用発現率の相対危険度は本剤 150mg 群 (相対危険度 [95%CI] 0.98 [0.45-2.12]) より 300mg 群 (相対危険度 [95%CI] 1.78 [0.94-3.34]) の方が高かった。

以上から、肺結核症の治療において、本薬は未治療患者に対する RFP に代わる治療薬としてのエビデンスは現時点ではない。ただし、HIV 感染患者においては、抗 HIV 薬との薬物相互作用が少ない本薬の方が有用と考えられるが、併用時の比較臨床試験がなされていないため現時点では本薬の有用性については明確ではない。また、肺結核症の治療原則は肺外結核症にも適用されることから (ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版)、本薬の位置付けについては結核症全般に共通のものと考えられる。

以上より、機構は、結核症の治療においては、PI 等の抗 HIV 薬を服用する HIV 感染合併結核患者又は RFP に不耐容等の特別な状況にない限り本薬が RFP に代わって第一選択とされることはないと考ええる。

### 4) 多剤耐性結核症について

申請者は、申請適応症に多剤耐性結核症 (INH 及び RFP の両薬に耐性を示す) を含めている。本薬は RFP と同じリファマイシン系薬であるため、RFP 耐性菌の多くが本薬に対しても耐性であるとされている (ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版) が、Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed. 及び The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2007 37th ed. には、RFP 耐性結核菌の一部が本薬に感受性を有し、

治療においては本薬も考慮する旨が記載されていることから、多剤耐性結核症において、本薬の感受性がある場合には本薬を使用することは否定されないと考えられる。なお、RFP 耐性株に対する本薬の感受性（本薬の耐性率）は、50～80%であることが報告されている（3.非臨床に関する資料（i）薬理試験成績の概要〈機構における審査の概略 参照〉）。

機構は、申請者が提示した資料から、RFP と本薬との交叉耐性の頻度は 50～88% であるものの、RFP 耐性菌のなかでも本薬に感受性を有する菌が存在することを確認した。したがって、多剤耐性結核症は医療現場において治療に難渋している感染症であり、本薬の感受性を有する菌である場合には有効性が期待できることから、本剤は治療の選択肢としての臨床的意義があるものとする。

以上 1)～4) より、機構は提出された資料から、申請された適応症に関する成書等の記載を確認し、臨床的位置付けに関しては、HIV 感染患者における播種性 MAC 症発症抑制については第一選択薬であるマクロライド系薬に不耐容な場合の代替薬と判断できるものの、MAC 症を含む NTM 症の治療、結核症の治療における本剤の臨床的位置付けは不明であるとする。また、製造販売後の臨床現場における使用実態等により臨床的位置付けが明確にされるべきであるとする。

以上の各適応症における臨床的位置付けに関する機構見解については、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したい。

#### (4) 用法・用量について

##### 1) 本剤の用法・用量について

機構は、用法・用量の適切性及び設定根拠について説明を求めたところ、申請者は申請時には、臨床試験成績及び CCDS の記載を踏まえて、用法・用量を設定したが、再度検討した結果、現在の国内外ガイドラインにおける本剤の推奨用量に合わせるべきと考え、以下のように変更したいと述べた。

##### [用法・用量]

- ・ HIV 陽性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  
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。
- ・ MAC 症等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。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日最高投与量は 450mg までとする。
- ・ 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 300～450mg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状に応じて適宜増減するが、1 日最高投与量は 450mg までとする。

また、変更後の用法・用量の適切性及び設定根拠について以下のように説明した。

### ① HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制

ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版及び海外臨床試験ともに 300mg QD であったため、同様に設定した。

### ② MAC 症等を含む NTM 症の治療

ATS の非結核性抗酸菌症ガイドライン 2007 年版及び日本結核病学会の非結核性抗酸菌症の治療に関する見解—1998 年における推奨用量は 300mg QD である。一方、海外臨床試験成績から 450～600mg QD が至適用量と考えられたが、試験実施当時は現在の標準的治療に用いられる CAM が使用されていなかった。CAM と併用した場合、本薬の AUC は 77% 増加する【機構注：4. 臨床に関する資料 (ii) 臨床薬物動態及び臨床薬力学試験成績の概要〈提出された試験成績の概要〉 (6) 薬物相互作用 15) 本薬と CAM 併用時の薬物動態の項、参照】。また、本薬 300mg 以上を投与した場合やマクロライド系薬と併用した場合、ぶどう膜炎の発現頻度が高くなること【機構注：300mg まで 0.01% 未満、600mg 投与時 8%〈Clin Infect Dis 21: 594-598, 1995】、本薬 450～600mg QD を CAM と併用した場合、前部ぶどう膜炎の発現頻度は 40% に達すること (Harrison's Principles of Internal Medicine 16th ed.) などから、CAM との併用が必須となる MAC 症等を含む NTM 症の治療における本薬の用量を 300mg QD とし、症状に応じて適宜増減するが、本薬の血中濃度を低下させる EFV が併用されることも想定し、1 日最高投与量は 450mg までとした。

### ③ 結核症

結核初回治療例を対象とした海外臨床試験 (AR86601、BR86601 及び TH86601 試験) では、本剤 150mg QD 群、300mg QD 群及び RFP 群 (450 又は 600mg QD) <sup>3</sup> による比較試験が実施され、細菌学的効果 (菌消失率) は、本剤 150mg QD 群 94% (162/173 例)、300mg QD 群 92% (156/169 例)、RFP 群 (450 又は 600mg QD) 89% (153/171 例) と、3 群とも同程度であった。ATS の結核治療ガイドライン 2003 年版では RFP 450 又は 600mg QD 投与時と同程度の効果が得られた本剤 300mg QD を標準治療用量として推奨している。同ガイドラインにおける推奨用量 (300mg QD) が、Core Data Sheet で推奨する用量 (150mg QD) と異なった理由については、結核菌には薬剤耐性菌が存在することから、複数の感受性のある薬剤を十分量で使用することが基本であり、海外臨床試験成績において本剤 300mg QD 投与時の忍容性は比較的良好であったことなどから同ガイドラインでは 300mg QD が選択されたものと推測される。

また、多剤耐性結核の治療については、同ガイドラインは本剤を推奨していないが、多剤耐性結核患者を対象とした海外臨床試験 (CS87044 試験) では、本剤 300

<sup>3</sup> 体重 45kg 未満の場合 RFP450mg、体重 45kg 以上の場合 600mg。