

## 新規抗酸菌症治療薬リファブチン

<sup>1</sup>倉島 篤行   <sup>2</sup>森 亨   <sup>3</sup>朝野 芳郎   <sup>3</sup>阿部 貞浩  
<sup>4</sup>永岡 真   <sup>3</sup>阿部 雅秋

**要旨：**本邦で38年ぶりに新規抗酸菌症治療薬として承認されたリファブチン（ミコブティン<sup>®</sup>，RBT）の非臨床試験成績および開発時臨床試験成績をまとめた。RBTの抗酸菌に対する作用はRFPと同様であるが、その抗菌活性はより強力であり（MIC<sub>90</sub>値で4～32倍）、細胞内移行性（好中球：9倍、単球：15倍、血中濃度比）および組織移行性（肺組織内濃度：5～10倍）も良好である。臨床的には、結核症初回治療例に対し、RBT 150 mgおよび300 mgはRFP 600 mgと同程度の細菌学的有効性を、薬剤耐性結核症治療例やNTM症治療例に対しても細菌学的有効性を、それぞれ示した。さらに、プラセボ投与時に比べ、RBT 300 mgはHIV感染者における播種性MAC症の発症を抑制した。RBTの有害事象はRFP投与時と同様であるが、CYP3A4で代謝される薬剤と併用したときの相互作用はRFPに比べると弱い。特にクラリスロマイシンとRBT（450 mg以上）とを併用すると、ぶどう膜炎が発現するため、注意を要する。今後、国内でもRBTの使用経験が集積され、日本人患者における有効性および安全性の評価が進むことが望まれる。

**キーワード：**リファブチン，抗酸菌症治療薬，結核症，非結核性抗酸菌症，エイズ，HIV感染症

### はじめに

リファブチン（ミコブティン<sup>®</sup>，rifabutin: RBT）は、ファイザー社（旧ファルミタリア・カルロ・エルバ社）が開発したリファマイシン系抗菌薬で、欧米各国では1990年代前半に、ヒト免疫不全ウイルス（Human Immunodeficiency Virus: HIV）陽性患者における播種性 *Mycobacterium avium* complex（MAC）感染症の発症抑制、非結核性抗酸菌（Non-tuberculous mycobacterium: NTM）症または結核症の治療薬として承認・発売されている。

諸外国ではもとより、本邦においても近年、HIV感染者/エイズ患者数は年々増加している<sup>1)</sup>。HIV感染者/エイズ患者の治療の中心は複数の抗レトロウイルス薬を組み合わせた Highly Active Anti-Retroviral Therapy（HAART）が中心となるが、それとともに各種の日和見感染症に対する治療も重要である。HIV感染時にみられる日和見感染症の中でも、結核症は病原性が高く、免疫機能が正常であっても発症する疾患で、CD4陽性リンパ球数が比較

的保たれた免疫不全の早期段階にも発症する<sup>2)</sup>。このような結核症の治療の標準的薬剤としてリファンピシン（RFP）は欠くことのできない薬剤である。しかし、RFPは肝ミクロゾーム酵素誘導作用があることから、抗レトロウイルス薬（プロテアーゼ阻害薬、非核酸系逆転写酵素阻害薬）などとの併用は禁忌とされており、HIV感染症/エイズ患者ではRFPの使用は制限されている<sup>3)</sup>。これに対し、RBTはその特長の一つにRFPに比べ肝ミクロゾーム酵素阻害作用が弱いことがあげられ、抗レトロウイルス薬との併用が可能であることから、エイズに合併する結核症やNTM症の治療には欠くことのできない薬剤である。

本邦では、国が厚生労働省エイズ治療研究班（代表研究者：東京医科大学臨床検査医学講座教授、福武勝幸、<http://www.ijnet.or.jp/aidsdrugmh/mokuji.htm>）を介し、全国のエイズ治療専門医に、本邦での承認薬または治験中薬剤のみでは治療が困難なHIV感染症/エイズ患者の救済を目的に、RBTを含む国内未承認薬または該当す

<sup>1</sup>財団法人結核予防会複十字病院臨床研究アドバイザー、<sup>2</sup>財団法人結核予防会結核研究所名誉所長、<sup>3</sup>ファイザー株式会社臨床開発部門クリニカルリサーチ統括部、<sup>4</sup>同非臨床開発研究部

連絡先：阿部雅秋，ファイザー株式会社臨床開発部門クリニカルリサーチ統括部，〒151-8589 東京都渋谷区代々木3-22-7（E-mail: masaaki.abe@pfizer.com）

(Received 31 May 2010/Accepted 23 Jul. 2010)

る適応症が未承認の薬剤を、その患者の担当医師に提供してきた。また、国内最大規模のエイズ治療拠点である国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターにおいても、独自にRBTを入手し、エイズ患者の治療に使用してきた。このような中、本邦でもRBTの一般的な臨床使用を可能にしてほしいとする要望は高まり、ファイザー株式会社は厚生労働省未承認薬使用問題検討会<sup>4)</sup>および厚生労働省からの要請を受け、RBTの国内製造承認を申請した。その結果、2008年7月16日、結核症(薬剤耐性結核症を含む)、MAC症を含む非結核性抗酸菌症の治療およびHIV感染者における播種性MAC症発症抑制を効能として承認された。

かねてから外国では、RBTはエイズ患者に合併する結核症およびNTM症治療薬として、結核症やNTMの治療法をまとめたガイドライン<sup>5)~9)</sup>や臨床医学の教科書<sup>10)</sup>に記載されている。本総説では、これらガイドラインへの取扱いに根拠となった知見(外国開発時に実施された非臨床試験および臨床試験成績)を要約・検討した。

### 非臨床試験

#### 構造

RBTは広範囲な抗菌スペクトルを有するリファマイシン系の経口抗菌薬であり、その構造はFig. 1に示すとおりである。

#### 作用機序

*In vitro* 試験において、RBTは*Escherichia coli*のウリジン取り込みを抑制し、*E. coli*および*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する<sup>11)</sup>。このことから、RBTはRFP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。

#### 有効性

非臨床におけるRBTの有効性に関するプロファイル

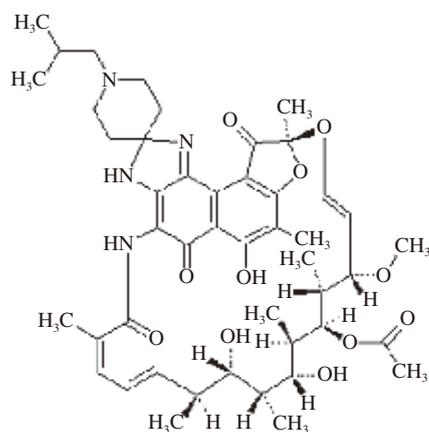


Fig. 1 Structure of RBT

を、社内データおよび公表論文に基づき概説する。

#### (1) *In vitro* 抗菌活性

##### ① *Mycobacterium* 属に対するMIC<sup>12)</sup>

*Mycobacterium* 属に対するRBTの抗菌活性を寒天平板希釈法で測定した(Table 1)。RFPに感受性の*M. tuberculosis*に対するRBTのMIC<sub>50</sub>は0.025 μg/mL、MIC<sub>90</sub>は0.05 μg/mLであった。また、RFP耐性株(RFP MIC=50~100 μg/mL)に対するRBTのMIC<sub>50</sub>およびMIC<sub>90</sub>は10株未満のため算出できなかったが、MICは6.25~12.5 μg/mLであった。一方、*M. avium* complexに対するRBTのMIC<sub>50</sub>は0.39 μg/mL、MIC<sub>90</sub>は1.56 μg/mLであった。これに対し、RFPのMIC<sub>90</sub>は50 μg/mLであった。

その他の*Mycobacterium* 属の菌種に対するRBTのMIC<sub>90</sub><sup>12)</sup>も考慮すると、*Mycobacterium* 属に対するRBTの抗菌活性は、RFPと比較してMIC<sub>90</sub>で4~32倍強いことが示された。

##### ② 国内外のRFP耐性株(臨床分離株)におけるRBT耐性率

文献報告を基に、国内外の*M. tuberculosis*のRFP耐性株(臨床分離株)におけるRBT耐性率をTable 2にまと

Table 1 Susceptibility of various mycobacteria to RBT and RFP

| Organisms<br>(number of isolates)              | Antibiotic | MIC (μg/mL)       |                   |
|--|------------|-------------------|-------------------|
|  |            | MIC <sub>50</sub> | MIC <sub>90</sub> |
| <i>M. tuberculosis</i><br>RFP-susceptible (16) | RBT        | 0.025             | 0.05              |
|  | RFP        | 0.1               | 0.2               |
| <i>M. tuberculosis</i><br>RFP-resistant (6)    | RBT        | —                 | —                 |
|  | RFP        | —                 | —                 |
| <i>M. kansasii</i> (19)                        | RBT        | 0.025             | 0.1               |
|  | RFP        | 0.2               | 3.13              |
| <i>M. avium</i> complex (52)                   | RBT        | 0.39              | 1.56              |
|  | RFP        | 6.25              | 50                |

Method: agar dilution method (7H10 agar)

—: not-determined due to a small number of isolates (less than 10)

Table 2 RBT resistance in RFP resistant clinical isolates (Japan and other countries)

|                    | RBT resistance rate<br>in RFP resistant<br>strains (%) <sup>*</sup> | Criteria for RBT<br>resistance | References |
|--------------------|---|--------------------------------|------------|
| Japan              | 50 (8)  | MIC > 40 μg/mL <sup>**</sup>   | 15)        |
| Other<br>countries | 88 (92)   | MIC > 0.5 μg/mL                | 16)        |
|                    | 87 (23)   | MIC ≥ 2.5 μg/mL                | 17)        |
|                    | 88 (25)   | MIC ≥ 8 μg/mL                  | 18)        |
|                    | 73 (52)   | MIC ≥ 1 μg/mL                  | 19)        |
|                    | 72 (29)   | MIC ≥ 2 μg/mL <sup>**</sup>    | 20)        |
|                    | 80 (30)   | MIC > 2 μg/mL                  | 21)        |
|                    | 81 (21)   | MIC > 1 μg/mL                  | 22)        |
| 85 (41)            | MIC ≥ 1 μg/mL   | 23)                            |            |

<sup>\*</sup>: Numerals in brackets indicate number of isolates tested

<sup>\*\*</sup>: The criterion for RFP resistance used in the reference

めた。国内のRFP耐性株におけるRBT耐性率は50%であった。しかしながら、RFP耐性株におけるRBT耐性率が明確でない場合でも、RFPとRBTの間に完全な交差耐性は成立せず、RBTの抗菌活性はRFPのそれを上回るとの報告もある<sup>13)</sup>。これに対し、海外の臨床分離株でのRFP耐性株におけるRBT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RFP耐性株の約30%はRBTに感受性をもつと記載されており<sup>14)</sup>、RBT耐性の判断基準の違いなどを考慮すると、上記と同様の傾向を示していると考えられる。

リファマイシン系薬剤に対する*M. tuberculosis*の耐性発現は、*rpoB*遺伝子によりコードされるDNA依存性RNAポリメラーゼ(RNAP)  $\beta$ サブユニットの変異の有無ならびにRNAP  $\beta$ サブユニットおよび $\sigma$ サブユニットとリファマイシン系薬剤との相互作用様式により説明される<sup>24)25)</sup>。一般に、リファマイシン系薬剤はRNAP  $\beta$ サブユニットの触媒部位近傍に結合し、転写されたRNAが3~4塩基長となったところで作用し、それより先の伸長反応を阻害する。上述のRNAP  $\beta$ サブユニットの変異はこの結合部位に存在するため、変異によりリファマイシン系薬剤のこの部位に対する親和性の減少や立体障害などが引き起こされる<sup>26)</sup>。このようにして、リファマイシン系薬剤のRNAPへの結合が阻害された結果、リファマイシン系薬剤に対する*M. tuberculosis*の耐性が成立する。*M. tuberculosis*のリファマイシン系薬剤に対する耐性と*rpoB*遺伝子中の変異との相関を検討した研究によれば<sup>27)</sup>、RFPおよびRBTに対する感受性に影響しない変異として、コドン515 (Met), 521 (Leu) および533 (Leu) の変異が、RFPに対する耐性形成に関わる変異として、コドン516 (Asp) および529 (Lys) の変異、コドン518 (Asn) の欠失変異ならびにコドン514 (Phe) の挿入変異が、それぞれ報告されている。また、コドン526 (His) の変異のうち、Gly, GluまたはLeuへの変異は、RFP耐性かつRBT感受性の表現型を示す一方で、Tyr, Pro, ArgまたはAspへの変異は、RFPとRBTの交差耐性につながることも確認されている。

さらに、リファマイシン系薬剤とRNAPとの相互作用には、 $\sigma$ サブユニットの関与も知られている。リファマイシン系薬剤は共通にアンサ環(脂肪族架橋を有するナフトヒドロキノロン部分)を有するが、このアンサ環のC3位にのみ置換基が導入された場合(RFPなど)にはRNAP  $\sigma$ サブユニットとの相互作用が生じないのに対し、C3およびC4位に置換基が導入された場合(RBTなど)にはRNAP  $\sigma$ サブユニットとの相互作用が生じることが報告されている。この相互作用は、RNAPとリファマイシン系薬剤との結合をより安定化すると考えられているうえに、このRNAP  $\sigma$ サブユニットには、リファマイシ

ン系薬剤の結合を阻害するような変異は報告されていない<sup>24)28)</sup>。したがって、C3位にのみ置換基が導入された場合(RFPなど)とは異なり、C3およびC4位に置換基が導入された場合(RBTなど)には、RNAP  $\beta$ サブユニットに変異が生じていても、 $\sigma$ サブユニットとの相互作用によりRNAPとの結合が維持され、その結果、抗菌作用を発現しうる場合があると考えられる。こういった理由から、RFPとRBTの間に一定の交差耐性が成立する一方で、完全な交差耐性は成立しないと考えられている。

③細胞内増殖菌に対する抗菌活性と細胞内移行性<sup>29)~31)</sup>  
C57BL/6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た。非貪食菌を除いた後に、RBTまたはRFPを1  $\mu$ g/mLまたは10  $\mu$ g/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。

RBTは24時間後から抗菌活性を示し、1  $\mu$ g/mLで静菌的に、10  $\mu$ g/mLで殺菌的に作用した(Fig. 2)。これに対して、RFPでは、1  $\mu$ g/mLで抗菌活性がみられず、10  $\mu$ g/mLで72時間後に対照群と比較して生菌数の減少がみられた。

Table 3に示すように、RBTは、マウスマクロファージ、ヒト単球およ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倍および9.4倍であった。これに対して、RFPの細胞内移行性は3.75~5倍であり、RBTと比較して2分の1程度であった。

また、Table 1に示すように、*Mycobacterium*属に対するRBTの抗菌活性は、RFPのそれと比較してMIC<sub>90</sub>を基準にした場合で4~32倍強かった。

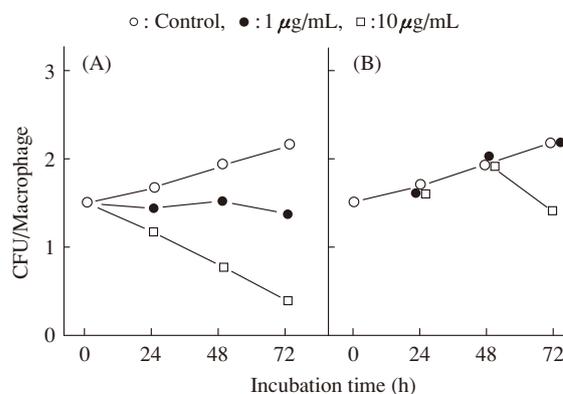


Fig. 2 Antibacterial activity of RBT (A) and RFP (B) against *M. avium* complex phagocytosed in murine peritoneal macrophages (Reference 29, Fig. 1)

以上のことから、RBTとRFPの細胞内移行性の差および *Mycobacterium* 属に対する抗菌活性の差が、細胞内増殖 *M. avium* complex に対する抗菌活性の差に寄与していると考えられる。

## (2) *In vivo* 抗菌活性

### ① *M. avium* complex 感染モデルに対する治療効果<sup>12)</sup>

ddYマウスに臨床分離株である *M. avium* complex N-260 ( $1.6 \times 10^7$  CFU/マウス) または N-276 ( $7.8 \times 10^6$  CFU/マウス) を静脈内接種して全身感染モデルを作製し、感染後24時間から4週にわたり、RBTまたはRFPを経口投与(1日1回週6回)した。薬効を肺および脾臓内生菌数に基づいて評価した (Table 4)。

RBT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RBT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100分の1に減少した。一方、RFP投与群では、N-260株感染モデルで有意な肺内生菌数の減少がみられたが、N-276株感染モデルで有意な減少がみられなかった。

### ② *M. tuberculosis* 感染モデルに対する治療効果<sup>32)</sup>

CD-1マウスに *M. tuberculosis* H37Rv の 3LD<sub>50</sub> を静脈内接種して全身感染モデルを作製し、感染後3日から5週(1日1回週2回) または10日から5週(1日1回週5回) にわたり、RBTまたはRFPを経口投与した。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 (ED<sub>50</sub>) を算出した (Table 5)。

RBTのED<sub>50</sub>値は、感染3日後投与開始で0.94 mg/kg、感染10日後投与開始で0.76 mg/kgであった。これに対して、RFPのED<sub>50</sub>値は、それぞれ3.57 mg/kgおよび5.35 mg/kgであり、RBTのED<sub>50</sub>値と比較して約4~7倍高かった。

### ③ *M. intracellulare* 感染モデルに対する予防効果<sup>33)</sup>

Swiss WebsterマウスにRBT 10 mg/kgを3週間経口投与した後、*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、RBTの予防投与の薬効を肺および脾臓内生菌数に基づいて評価した (Fig. 3)。

その結果、RBT 10 mg/kgの予防投与は、感染4~8週間で脾臓および肺において高い除菌効果を示した。RBTはマクロファージなどに対する細胞内移行性が高く、細胞内増殖菌に対しても有効に作用するため(注1)、予防投与においても十分な薬効が得られると考えられる。

(注1) 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。

## 薬物動態

RBTの薬物動態および薬物相互作用は、開発時試験、市販後試験成績およびRBTと併用される可能性の高い薬剤の添付文書または文献情報を基に、以下のとおりまとめた。

### 薬物動態

#### (1) 吸収<sup>34)</sup>

RBTは経口投与後、消化管から速やかに吸収され、その後見かけ上二相性の減少を示す。健康成人(男性4例、女性5例)にRBT 300, 450および600 mgを単回経口投与したところ、3.1~3.5時間で最高血漿中濃度 (C<sub>max</sub>) に到達し (375~724 ng/mL)、終末相の半減期 (t<sub>1/2</sub>) は、17~20時間であった。RBTの血漿中濃度-時間曲線下面積 (AUC) およびC<sub>max</sub> は投与量に比例して増加した。また、RBTの活性代謝物である25脱アセチル体は、3.8~4.2時間で最高血漿中濃度に達した (53~103 ng/mL) (Fig. 4)。

**Table 3** Ratio of intracellular to initial concentration of RBT and RFP

| Antibiotic* | Ratio of intracellular to initial concentration of RBT and RFP (intracellular / initial) |                               |   |
|-------------|--|-------------------------------|---|
|             | Mouse macrophages <sup>a)</sup>  | Human monocytes <sup>a)</sup> | Human polymorphonuclear leukocyte <sup>b)</sup> |
| RBT         | 11   | 14.6                          | 9.4   |
| RFP         | 3.75   | 5                             | 4.5   |

\*: Concentration of antibiotic is 10 μg/mL

<sup>a)</sup>Reference 30, Table 2, <sup>b)</sup>Reference 31, Table II

**Table 4** Effects of RBT and RFP on *M. avium* complex-infected mice

| Infected organism | Weeks after infection | Antibiotics | MIC (μg/mL) | Dose (mg/kg) | (Log CFU/organ) |        |
|-------------------|-----------------------|-------------|-------------|--------------|-----------------|--------|
|                   |                       |             |             |              | Lung            | Spleen |
| N-260             | 4                     | Control     | —           | —            | 4.53            | 5.58   |
|                   |                       | RBT         | 0.2         | 80           | 2.54**          | 4.93*  |
|                   |                       | RFP         | 3.13        | 80           | 2.83**          | 5.38   |
| N-276             | 4                     | Control     | —           | —            | 3.82            | 4.43   |
|                   |                       | RBT         | 0.05        | 20           | 3.12*           | 4.00   |
|                   |                       | RFP         | 1.56        | 20           | 3.23            | 4.33   |

\*: p<0.05, \*\*: p<0.01 (Student t-test)

(Reference 12, Table III)

男性 HIV 感染者（5 例）の絶対的バイオアベイラビリティは 20% であった。食事の影響を検討するために、健康成人（男性 12 例）に RBT を高脂肪食摂取直後に投与したとき、RBT の最高血漿中濃度到達時間（ $T_{max}$ ）は有意に遅れ、空腹時および食後投与時の平均値はそれぞれ、3.0 および 5.4 時間であった。しかしながら、AUC および  $C_{max}$  に有意差は認められなかった。

(2) 分布<sup>34)</sup>

RBT は脂溶性が高く、広く分布し細胞内に移行しやすい。HIV 感染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 8~9 L/kg であり、総体内水分量 (0.6 L/kg) の 10 倍以上であった。手術患者 4 例に RBT を経口投与後、12 時間の肺組織中濃度を測定した結果、肺-血漿濃度比は 5.6~6.8 と、肺組織中に高濃度に分布することが報告されている。RBT の血漿蛋白結合率は 100~10,000 ng/mL の範囲で一定値を示し、平均値は 93% であった。

(3) 代謝<sup>34)</sup>

RBT は主にチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝される。RBT を健康成人に投与後、主代謝物とし

て、25 脱アセチル体および 31 水酸化体が同定された。血漿中 AUC における未変化体に対する各代謝物の比率はそれぞれ、0.10 および 0.07 であった。前者は、親化合物と同等の活性を示した。RBT の酵素誘導能を検討するために、RBT とアンチピリンを反復併用経口投与した結果、アンチピリンのクリアランス、尿中 6- $\beta$ -hydroxycortisol (6- $\beta$ -OHC) 排泄量、6- $\beta$ -OHC/17-hydroxycorticosteroids (17-OHCS) 比は反復投与前後で変化した。これらのパラメータを RFP とアンチピリンの反復併用経口投与時のものと比較した結果、変化率は RFP のほうが高値を示し、酵素誘導能は RFP のほうが強いものと考えられた。

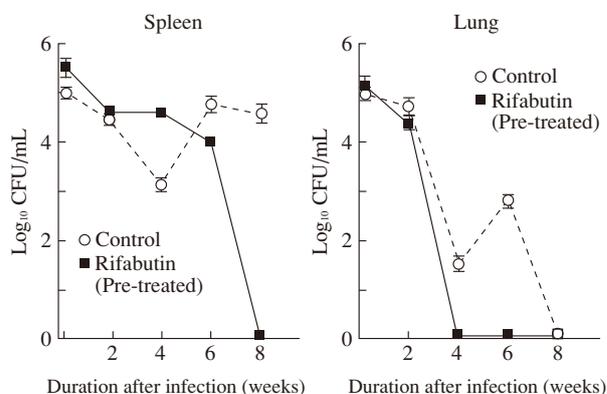
(4) 排泄<sup>34)</sup>

RBT の排泄を検討するために、健康成人男性 3 例に <sup>14</sup>C-RBT 300 mg を単回経口投与したところ、投与量の

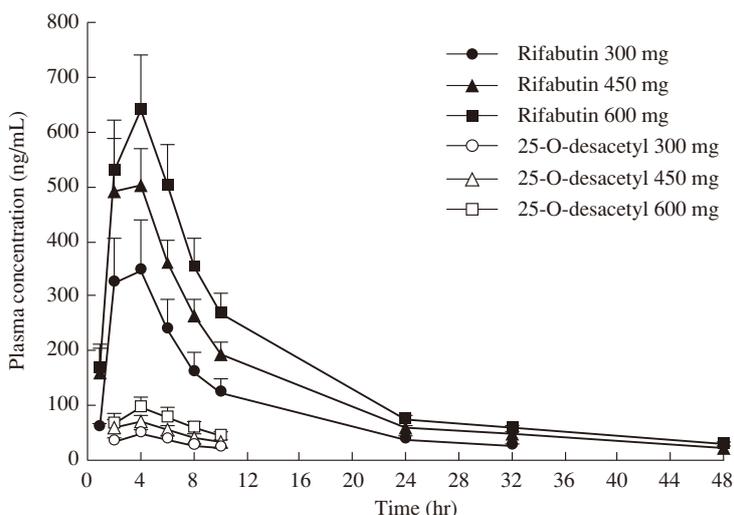
**Table 5** Therapeutic effect of RBT and RFP on *M. tuberculosis* H37Rv infection of mice

| Interval between infection and treatment | Antibiotics | ED <sub>50</sub> (mg/kg) |
|--|-------------|--------------------------|
| 3 days                                   | RBT         | 0.94                     |
|  | RFP         | 3.57                     |
| 10 days                                  | RBT         | 0.76                     |
|  | RFP         | 5.35                     |

(Reference 31)



**Fig. 3** Prophylactic effect of RBT on *M. intracellulare* infection of mice  
Pre-treated: prophylactic administration (RBT was administered before infection.) (Reference 32, Fig. 5)



**Fig. 4** Mean plasma concentration profiles of RBT and 25-O-desacetyl-rifabutin in healthy western volunteers after administration of a single oral dose of RBT 300, 450 and 600 mg under fasted condition (n=9, mean+SEM)

53%および29%がそれぞれ尿中および糞中に代謝物として排泄された。健康成人に単回経口投与した後の未変化体の尿中排泄率は約5~10%を示した。

#### 特殊集団の薬物動態<sup>34)</sup>

RBTの特殊集団の薬物動態は、高齢者、腎機能障害患者および肝機能障害患者で検討した。

- 高齢者：高齢男女（71~80歳，12例）にRBTを単回経口投与して検討したところ，AUCおよびC<sub>max</sub>は非高齢者に比べ，それぞれ1.0~2.1倍および0.9~1.4倍と顕著な差は認められなかった。
- 腎機能障害：軽度から重度（クレアチニンクリアランス8~74 mL/min）の腎機能障害患者（18例）にRBTを単回経口投与して検討したところ，AUCおよびC<sub>max</sub>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。しかし，健康成人と比較して腎機能障害によるAUCおよびC<sub>max</sub>の増加は認められなかった。
- 肝機能障害：アルコール性肝機能障害患者（Child-Pugh分類，Grade A，12例）にRBTを単回経口投与して検討したところ，肝機能の低下に伴う，曝露量の明らかな上昇は認められなかった。

#### 薬物相互作用

RBTは，CYP3A4代謝酵素により代謝を受け，またはこれを誘導する<sup>34)</sup>。下記に示す薬剤とRBTとを併用した場合の薬物相互作用結果を以下のとおりまとめた。

- CYP3A4阻害薬との併用によりRBTのAUCは増加（括弧内に増加の割合を示す）：ボリコナゾール（331%）<sup>34)</sup>，リトナビル（約300%）<sup>35)</sup>，ホスアンブレナビル（193%）<sup>36)</sup>，インジナビル（173%）<sup>37)</sup>，イトラコナゾール（トラフ濃度約200%増加）<sup>38)</sup>，ネルフィナビル（207%）<sup>39)</sup>，アタザナビル（110%）<sup>40)</sup>，デラビルジン（100%）<sup>41)</sup>，クラリスロマイシン（77%）<sup>42)</sup>，フルコナゾール（約80%）<sup>43)</sup>，サキナビル（44%）<sup>44)</sup>，ネビラピン（17%）<sup>45)</sup>。
- 併用薬のAUCを減少（括弧内に減少の割合を示す）：ボリコナゾール（78%）<sup>34)</sup>，イトラコナゾール（74%）<sup>46)</sup>，サキナビル（47%）<sup>44)</sup>，ジアフェニルスルフォン（約27~40%）<sup>47)</sup>，クラリスロマイシン（55%）<sup>42)</sup>，インジナビル（34%）<sup>37)</sup>，ジドブジン（32%）<sup>34)</sup>，ネルフィナビル（32%）<sup>39)</sup>，デラビルジン（経口クリアランス約400%上昇）<sup>48)</sup>，経口避妊薬（エチニルエストラジオール35%，ノルエチステロン46%）<sup>49)</sup>。

RBTは，欧米においてHIV感染症治療薬および抗菌・抗真菌薬と多く併用されている。その際上記の薬物相互作用を考慮した用量の調節が必要になるが，米国Department of Health and Human Services（DHHS）ガイドライン<sup>50)</sup>および文献情報を基に，これら薬剤と併用投与する場合のRBT投与量の目安をTable 6に示す。

## 臨床試験

RBTの外国臨床試験として，第2相試験8試験，第3相試験13試験が実施された。これらは，結核症またはNTM症治療効果を検討した試験成績とHIV感染者/エイズ患者における播種性MAC症発症抑制試験に分けられる。

本項では，RBTの効能別にみた有効性成績の概略と，開発時臨床試験およびRBT市販後に集積された安全性成績の概略をまとめた。

### 有効性

#### （1）結核症治療試験

##### ①初回治療試験

RBTの結核症初回治療例に対する治療効果は，RFPを対照とした3群間比較試験3試験を併合解析した成績をもとに評価した。対象患者を肺結核症初回治療例とし，投与開始前の喀痰培養で結核菌が検出された症例とした。組み入れられた症例は，RBT 150 mg群，300 mg群またはRFP群に割り付け，各薬剤を1日1回，24週間経口投与した。併用薬のイソニアジド（INH）は，投与開始から24週間，エタンブトール（EB）とピラジナミド（PZA）は投与開始から8週間併用した。なお，以下に示すNTM症治療試験においても，有効性評価は最終観察時点を含む直近2回の培養結果が陰性を示した場合「菌陰転」として，菌陰転率（細菌学的有効性）を求めた。

合計520例が治験に組み入れられ，RBT 150 mg群174例，RBT 300 mg群171例およびRFP 600 mg群175例が割り付けられた。なお，いずれの試験に組み入れられた症例の結核症病状も，胸部X線所見に基づき同程度であった。

最終観察時点（LVO）における細菌学的有効性は，RBT 150 mg投与時で94%（162/173），300 mg投与時で92%（155/169），RFP 600 mg投与時で89%（153/171）であり，RBTは150，300 mg投与時で，RFP 600 mg投与時と同程度の細菌学的有効性（菌陰転率）が得られた（Table 7）。

##### ②薬剤耐性結核症治療試験

RBTの薬剤耐性結核症治療効果は，RFPまたはINHに対して耐性を示す結核症患者を対象とした試験成績（1試験），複数の抗結核薬に耐性を示す慢性肺結核症患者を対象とした試験成績（4試験）および一次抗結核薬に耐性を示す結核症患者を対象とした試験成績（1試験）を併合解析して検討した。一次抗結核薬に耐性を示す結核症患者を対象とした試験は一部無作為化割付されたが，その他は非盲検非対照試験として実施された。

非対照試験5試験におけるRBTの投与量は体重に同じ，50 kg未満の場合300 mg，50 kg以上の場合450 mgと

**Table 6** The dosing recommendations on the concomitant use of RBT and common drugs for the treatment of mycobacterial diseases including tuberculosis

| Drugs                    |                                       | RBT pharmacokinetics (AUC)                                       | Reference dose of RBT <sup>1)</sup>  |   |                                |
|--------------------------|---------------------------------------|--|--------------------------------------|---|--------------------------------|
|                          |                                       |  | Reference                            | Dosing recommendations                                |                                |
| Anti-HIV infective drugs | Protease inhibitors                   | Atazanavir sulfate (ATV)   | 250% ↑ <sup>2)</sup> ,<br>110% ↑     | 1/4   | 150 mg QOD or 3x/week          |
|                          |                                       | RTV-boosted  |                                      | 1/4   |                                |
|                          |                                       | Fosamprenavir calcium hydrate (f-APV)                            | 193% ↑                               | 1/2   | 150 mg daily or 300 mg 3x/week |
|                          |                                       | RTV-boosted  |                                      | 1/4   | 150 mg QOD or 3x/week          |
|                          |                                       | Darunavir Ethanolate (DRV)<br>(coadministration with RTV 100 mg) | No data                              | 1/4   | 150 mg QOD                     |
|                          | NNRTI                                 | Indinavir sulfate ethanol hydrate (IDV)                          | 204% ↑ <sup>3)</sup> ,<br>173% ↑     | 1/2   | 150 mg daily or 300 mg 3x/week |
|                          |                                       | RTV-boosted  |                                      | 1/4   | 150 mg QOD or 3x/week          |
|                          |                                       | Lopinavir (LPV)/Ritonavir (RTV)                                  | 303% ↑ <sup>3)</sup>                 | 1/4   | 150 mg QOD or 3x/week          |
|                          |                                       | Nelfinavir mesilate (NFV)  | 207% ↑ <sup>3)</sup>                 | 1/2   | 150 mg daily or 300 mg 3x/week |
|                          |                                       | Ritonavir (RTV)  | 430% ↑ <sup>3)</sup> ,<br>c.a.300% ↑ | Do not coadminister with RTV 600 mg BID <sup>4)</sup> |                                |
| Others                   | Saquinavir, Saquinavir mesilate (SQV) | 44% ↑  | 1/4                                  | 150 mg QOD or 3x/week                                 |                                |
|                          |                                       | RTV-boosted  | 1/4                                  |   |                                |
|                          | Tipranavir* (TPV)/Ritonavir (RTV)     | 290% ↑ <sup>2)</sup>   | 1/4                                  | 150 mg QOD or 3x/week                                 |                                |
|                          | Delavirdine mesilate (DLV)            | Greater or equal 100% ↑  | Discouraged <sup>5)</sup>            |   |                                |
| Others                   | Efavirenz (EFV)                       | 38% ↓  | 1.5~2                                | 450~600 mg daily or 600 mg 3x/week                    |                                |
|                          | Nevirapine (NVP)                      | 17% ↑  | Dose adjustment unnecessary          | 300 mg daily  |                                |
|                          | Voriconazole (VRCZ)                   | 331% ↑   | Contraindication <sup>6)</sup>       |   |                                |
| Others                   | Itraconazole (ITCZ)                   | 200% ↑ <sup>7)</sup>   | 1/2                                  | 150 mg daily or 300 mg 3x/week                        |                                |
|                          | Fluconazole (FLCZ)                    | c.a.80% ↑  | 1/2                                  |   |                                |
|                          | Clarithromycin (CAM)                  | 77% ↑  | 1/2                                  |   |                                |

NNRTI : non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, \*: Not approved in Japan

Note<sup>1)</sup> : Dosing recommendation of RBT was decided based on the recommended dose in DHHS guidelines<sup>50)</sup>

<sup>2)</sup> : In DHHS guidelines<sup>50)</sup>

<sup>3)</sup> : HIV infection and its complicating disease, diagnosis and treatment handbook<sup>51)</sup>

<sup>4)</sup> : Although DHHS guidelines defined the reference dose as 1/4, RTV increase the AUC of RBT to 430%. Consequently, it defined that "do not coadminister with RTV 600 mg BID". Except for RTV-boosted treatment (concomitant treatment with ATV, f-APV, DRV, IDV, LPV, SQV, TPV).

<sup>5)</sup> : Although DHHS guidelines did not recommend it, it defined caution for combination use by drug interaction data based on the pharmacokinetics and management in package insert.

<sup>6)</sup> : The concomitant use of RBT and voriconazole was contraindication, because voriconazole is increase more than 300% (331%) AUC of RBT.

<sup>7)</sup> : Trough concentration of RBT

**Table 7** Antibacterial efficacy of RBT in the treatment of newly diagnosed tuberculosis

|               | RBT              |                  |                  |                  |                  |                  | RFP 600 mg       |                  |                  |
|---------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|               | 150 mg           |                  |                  | 300 mg           |                  |                  | W12              | W24              | LVO              |
|               | W12              | W24              | LVO              | W12              | W24              | LVO              |                  |                  |                  |
| Success rate* | 87%<br>(150/173) | 72%<br>(124/173) | 94%<br>(162/173) | 83%<br>(140/169) | 70%<br>(119/169) | 92%<br>(155/169) | 86%<br>(147/171) | 70%<br>(119/171) | 89%<br>(153/171) |

W12: Week 12, W24: Week 24 (End of Treatment), LVO: Last Valid Observation, RBT: Rifabutin, RFP: Rifampicin

\*Success rate (Bacteriological conversion) among all patients (patients with positive baseline culture) enrolled.

Success was defined as two consecutive negative cultures including W24 and last valid observation.

Companion drugs: Isoniazid (24 weeks), Ethambutol + Pyrazinamide (8 weeks)

し(注2), 投与期間は12カ月間とした。一部無作為化試験では, RBT 150 mg, 300 mg, 450 mg に被験者を割り付けた。いずれの試験においても, 症例ごとに *in vitro* の感受性成績を基に, 各種抗結核薬を併用した。

治験に組み入れられた症例の結核症病状の内訳は, 中等度進展例37% (77/208), 高度進展例58% (121/208) であり, ほとんどの症例が中等度または高度進展例であった。治験開始時に分離された結核菌の *in vitro* の感受性検査結果を Table 8 に示す。RFP に対し88% (203/230), INH に対し89% (204/230) の耐性を示しており, 結核症治療の第一選択基本薬として用いられる RFP および INH に対し, ほぼ90% 耐性を示した。

細菌学的有効性(菌陰転率)を Table 9 に示した。RBT 投与例における細菌学的有効性は, 投与終了時では21% (46/221), 最終観察時点では33% (74/221) であり, 有効性評価対象例に限ると, 投与終了時では37% (46/123), 最終観察時点では34% (74/220) であった。これらの試験の投与期間は試験によって異なるが, 投与終了時, 最終観察時点とも投与期間にかかわらず, ほぼ同程度の細菌学的有効性が得られた。

菌学的有効性が得られた。

(注2) 非盲検非対照試験5試験のうち1試験(フランスで実施)では, 試験開始時には50 kg 未満の場合300 mg, 50 kg 以上の場合450 mg としたが, 試験実施中にリファブチンの効果が十分ではないと判断されたことから, 50 kg 未満の場合450 mg, 50 kg 以上の場合600 mg に用量変更された。

## (2) NTM 症治療試験

### ① HIV 感染者

RBT の HIV 感染者を対象とした NTM 症治療効果を検討した試験は, 多施設共同非盲検試験が2試験, 一部無作為化した多施設共同非盲検試験2試験および単施設非盲検試験1試験の計5試験を併合解析して評価した。対象患者は, 組み入れ時の培養・同定検査結果に基づき, NTM 症と確定診断されたか, または疑診例と判定された HIV 感染者とした。RBT 投与期間は6~24カ月とした。投与量は試験により異なるが, 150~600 mg が投与された。なお, 治験開始時に検出された原因菌のほとんどが MAC で, その他として *M. xenopi* が5例, *M. goodii* が1例含まれていた。また, 併用薬は試験実施当時使用可

**Table 8** Frequency of drug resistance in *M. tuberculosis* isolated from patients with drug-resistant tuberculosis\*

|   | Resistant to;    |                  |                  |                  |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|
|   | RFP              | INH              | SM               | EB               |
| Frequency of resistance<br>(Resistant/Tested) | 88%<br>(203/230) | 89%<br>(204/230) | 73%<br>(161/222) | 53%<br>(105/197) |

RFP: Rifampicin, INH: Isoniazid, SM: Streptomycin, EB: Ethambutol

\*: The details are shown in the text.

**Table 9** Success rate\* (Bacteriological conversion) of rifabutin in patients with drug-resistant tuberculosis\* (Non-comparative study)

|                | RBT <sup>1)</sup> |                 |                 | Patients evaluable success <sup>2)</sup> |                 |                 |
|----------------|-------------------|-----------------|-----------------|--|-----------------|-----------------|
|                | W12               | EOT             | LVO             | W12                                      | EOT             | LVO             |
| Success rate** | 34%<br>(76/221)   | 21%<br>(46/221) | 33%<br>(74/221) | 48%<br>(76/158)                          | 37%<br>(46/123) | 34%<br>(74/220) |

Companion drugs: Available anti-tuberculous drugs according to susceptibility tests. RBT: Rifabutin

\*: The details are shown in the text.

\*\* Success rate (Bacteriological conversion) among all patients (patients with positive baseline culture) enrolled.

Success was defined as two consecutive negative cultures including end of treatment and last valid observation.

<sup>1)</sup> Patients with positive baseline culture

<sup>2)</sup> Patients with positive baseline culture and bacteriological assessment at the target visit

EOT: End of Treatment, LVO: Last Valid Observation

**Table 10** Success rate\* (Bacteriological conversion) by rifabutin dosage (mg/day) in non-controlled studies on non-tuberculous mycobacterial infection in AIDS patients

|               | RBT dosage (mg/day) |                |                |                |
|---------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|
|               | 150                 | 300            | 450            | 600            |
| Success rate* | 7%<br>(7/103)       | 16%<br>(15/93) | 54%<br>(19/35) | 55%<br>(17/31) |

RBT: Rifabutin, Companion drugs: Isoniazid, Clofazimine, Ethambutol

\* Success was defined as two consecutive negative cultures including last valid observation.

能であったINH, EBおよびクロファジミン (clofazimine) (注3) とした。

RBTを含む多剤併用療法 (INH, EB, クロファジミンなど) を行った結果, RBTの投与量に依存して細菌学的有効性が認められた (Table 10)。細菌学的有効性は, RBT 450 mg 投与時で54% (19/35), 600 mg 投与時で55% (17/31) であった。

(注3) いずれの薬剤も, 国内ではNTM症に対して承認されていない。

## ② HIV非感染者

HIV非感染者におけるRBTのNTM症治療効果は, 多施設共同非盲検非対照試験1試験の成績をまとめた。対象患者は, 組み入れ時の培養結果に基づき, NTM症 (播種性または肺疾患) と確定診断された症例とした。RBTの投与期間は6~24カ月であり, 投与量は150~600 mgとした。併用薬はINH, クロファジミン, EBおよびオフロキサシン (OLFX) とした。

有効性評価対象例における治験開始時の原因菌はMACが22例および*M. xenopi*は18例であった。

細菌学的有効性は, 全症例で60% (24/40) であり, MAC症例では64% (14/22), *M. xenopi*症例では56% (10/18) であった。また, 投与量別原因菌別細菌学的有効性 (Table 11) は, MACでは, 300 mg 投与群で4例中4例, 450 mg 投与群で50% (8/16), 600 mg 投与群で2例中2例がそれぞれ菌陰転化した。*M. xenopi*では, 300 mg 投与群で2例中2例, 450 mg 投与群で50% (5/10), 600 mg 投与群で6例中3例で, それぞれ菌陰転化した。

(3) HIV感染者/エイズ患者における播種性MAC症発

## 症抑制試験

HIV感染者におけるRBTの播種性MAC症の発症抑制効果は, 多施設共同二重盲検プラセボ対照無作為化試験2試験の成績を併合解析した。対象患者は, 18歳以上のCD4陽性リンパ球数が200/ $\mu$ L以下を示すHIV感染者 (性別を問わず) で, 投与開始前の血液または便培養でMACを認めず, ジドブジン (AZT), ザルシタビル (ddC) またはジダノシン (ddI) および抗ニューモシスチス肺炎薬を, 割付4週間前より投与されていることとした。被験薬は, RBT 300 mgまたはプラセボを1日1回, 12カ月間経口投与した。本試験の有効性評価は, 1年間投与後の播種性MAC症発症頻度と発症時期および播種性MAC非発症生存率によって行った。

HIV感染者にRBT 300 mg (1日1回) を1年間経口投与した場合, 播種性MAC症 (血液培養でMACを同定) の発症頻度は8.7% (48/549) であり, プラセボ群 (17.9%, 102/571) に比べ有意に低かった ( $\chi^2$ 検定,  $p < 0.001$ , Table 12)。

本剤投与群における播種性MAC症発症時期をプラセボと比較した結果, RBT群では治験薬投与開始からMAC症発症までの期間を有意に延長させることが確認された (ハザード比: 2.22, Log-rank検定,  $p < 0.001$ , Fig. 5)。また, MAC症非発症生存率もプラセボ群に比べ, RBT群のほうが高値を示した (ハザード比: 1.99, Log-rank検定,  $p < 0.001$ , Fig. 6)。

## 安全性

開発時臨床試験では, 合計3,216例にRBT 150~600 mg (1日1回, 経口投与) が投与された。因果関係を問

**Table 11** Bacteriologic response by rifabutin dosage (mg/day)

| Dosage (mg/day) | Isolated Mycobacterium | No. of subjects | Bacteriologic response |             |
|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-------------|
|                 |                        |                 | eradication            | persistence |
| 300             | MAC                    | 4               | 4 (100%)               | 0           |
|                 | <i>M. xenopi</i>       | 2               | 2 (100)                | 0           |
| 450             | MAC                    | 16              | 8 (50)                 | 8           |
|                 | <i>M. xenopi</i>       | 10              | 5 (50)                 | 5           |
| 600             | MAC                    | 2               | 2 (100)                | 0           |
|                 | <i>M. xenopi</i>       | 6               | 3 (50)                 | 3           |
| Totals          | MAC                    | 22              | 14 (64)                | 8           |
|                 | <i>M. xenopi</i>       | 18              | 10 (56)                | 8           |
|                 | Total                  | 40              | 24 (60)                | 16          |

Companion drugs: Isoniazid, Clofazimine, Ethambutol, Ofloxacin

**Table 12** Incidence of MAC bacteremia in patients with HIV

|                             | RBT              | Placebo            | Totals               |
|-----------------------------|------------------|--------------------|----------------------|
| Incidence of MAC bacteremia | 8.7%<br>(48/549) | 17.9%<br>(102/571) | 13.4%<br>(150/1,120) |

RBT: Rifabutin,  $\chi^2 = 20.07$ ,  $p < 0.001$  (two-sided)

わない有害事象（注4）は、RBT投与例3,216例中1,087例（34%）にみられた（Table 13）。有害事象による投与中止例数は3,216例中259例（8%）であった。主な有害事象は、白血球減少症が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、貧血49件などであった。

また、RBTの市販後安全性成績には、高頻度に見られた有害事象として、無顆粒球症、貧血、好酸球増加症、顆粒球減少症、白血球減少症、好中球減少症、汎血球減

少症、血小板減少症、虹彩毛様体炎、ぶどう膜炎、霧視、悪心、嘔吐、発熱、過敏症、前房蓄膿、肝酵素増加、白血球数減少、関節痛、筋痛、そう痒症、発疹、皮膚変色などが報告されている。

（注4）リファブチンの投与対象患者は、様々な合併症を有するHIV感染者/エイズ患者や薬剤耐性結核患者であること、複数の治療薬が併用されていたことなどの理由から、有害事象とリファブチンとの間の因果関係は評価せず、すべて因果関係を問わない有害事象としてまとめた。

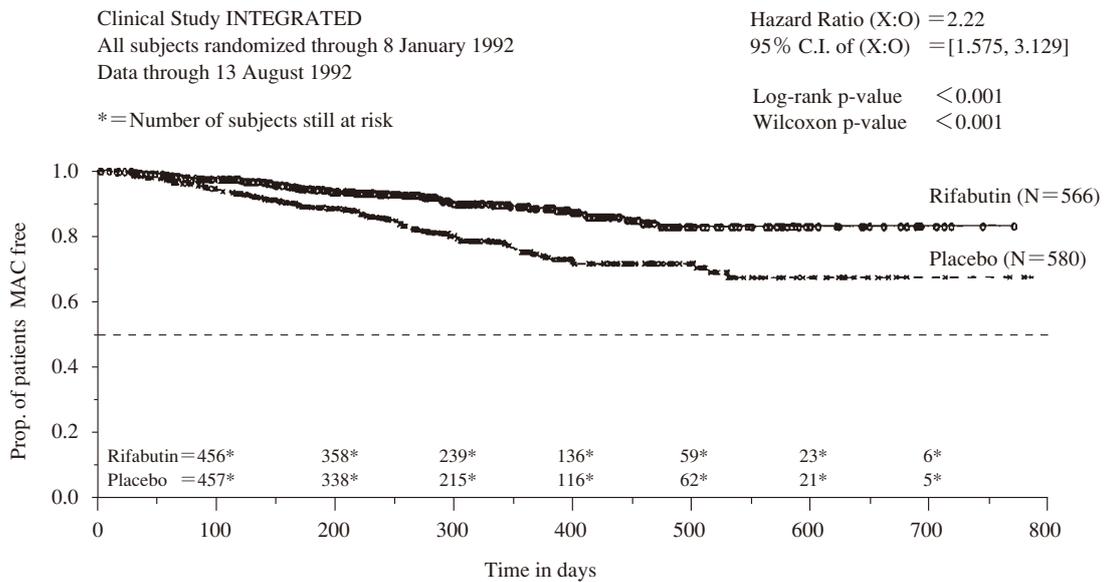


Fig. 5 Time to MAC bacteremia

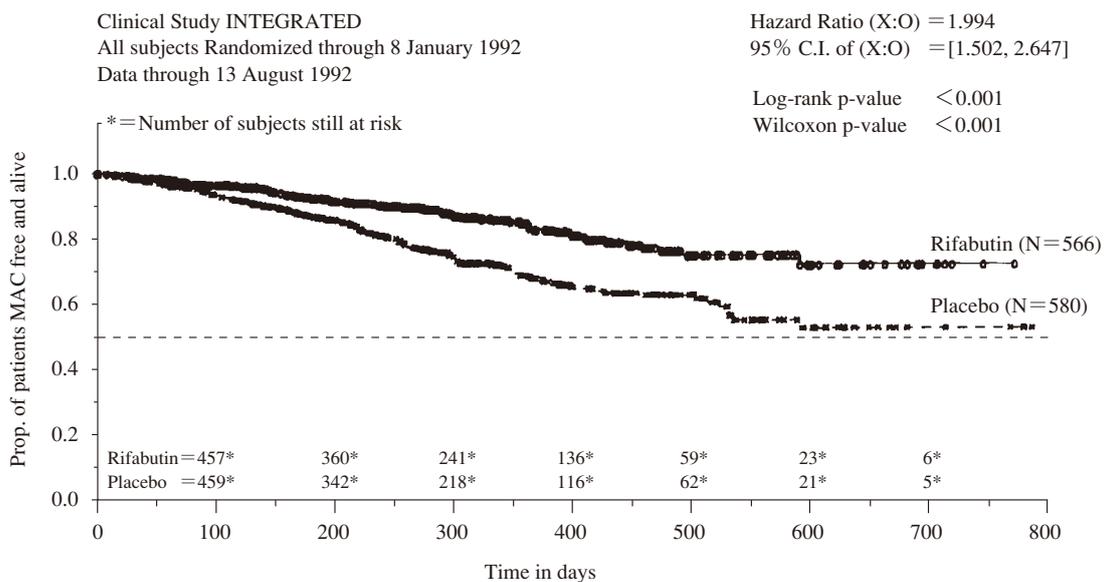


Fig. 6 MAC-free survival (Intent to treat)

**Table 13** Adverse events in the clinical trials of RBT development<sup>1)</sup>

|  | Clinical trials                 |                              |                         |  | Total       |     |
|--|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|--|-------------|-----|
|  | MAC prophylaxis                 | NTM treatment (HIV positive) | NTM treatment (non-HIV) | TB treatment (Newly diagnosed, MDR-TB) |             |     |
| No. of subjects                            | 566                             | 1,163                        | 510                     | 977                                    | 3,216       |     |
| No. of patients with AEs                   | 368 (65%)                       | 342 (29%)                    | 118 (23%)               | 259 (27%)                              | 1,087 (34%) |     |
| No. of events                              | 773                             | 613                          | 148                     | 437                                    | 1,971       |     |
| No. of patients discontinuation due to AEs | 29 (5%)                         | 133 (11%)                    | 51 (10%)                | 46 (5%)                                | 259 (8%)    |     |
| Incidence of adverse events                | Urine abnormality <sup>2)</sup> | 172                          | —                       | —                                      | —           | 172 |
|  | Leucopenia                      | 69                           | 60                      | 9                                      | 55          | 193 |
|  | Nausea                          | 36                           | 52                      | 15                                     | 24          | 127 |
|  | Rash                            | 44                           | 30                      | 9                                      | 11          | 94  |
|  | Vomiting                        | 23                           | 32                      | —                                      | 28          | 83  |
|  | Fever                           | 13                           | 26                      | 3                                      | 28          | 70  |
|  | Abdominal pain                  | 22                           | 23                      | 7                                      | 5           | 57  |
|  | Hepatic functional abnormal     | 11                           | 28                      | 6                                      | 12          | 57  |
|  | Thrombocytopenia                | 4                            | 32                      | 4                                      | 11          | 51  |
|  | Anemia                          | 13                           | 30                      | 3                                      | 3           | 49  |
|  | Diarrhoea                       | 18                           | 23                      | 2                                      | 1           | 44  |
|  | Al-P increased                  | 4                            | 24                      | 11                                     | 2           | 41  |
|  | AST increased                   | 7                            | 14                      | 7                                      | 8           | 36  |
|  | Anorexia                        | 14                           | 7                       | 1                                      | 13          | 35  |
| Myalgia                                    | 13                              | 2                            | —                       | 17                                     | 32          |     |

RBT: Rifabutin, AE: Adverse event, —: None

<sup>1)</sup> The table enumerates adverse experiences that occurred at a frequency of 1% or greater, among the patients treated with rifabutin in studies.

<sup>2)</sup> Urine may be colored brown-orange with rifabutin and some of its metabolites.

Urine abnormality is a color change of urine in orange, which is generally observed in the treatment with rifabutin.

This event was recorded in only the "Prophylaxis study of invasive MAC infection in HIV positive patients", not the others, therefore, the incidence of this event is not calculated.

## ま と め

RBTは、2008年4月現在、世界35カ国・地域において、結核症を含む抗酸菌症治療薬（HIV感染者における播種性MAC症発症抑制を含む）として承認されている。RBTは、薬理学的にはRNAポリメラーゼ阻害作用により、MACを含む各種抗酸菌に対し、殺菌的に作用し、RFPに比べると、その抗菌活性は強力である（MIC<sub>90</sub>値で4～32倍）。薬物動態学的には、細胞内移行性（好中球：9倍、単球：15倍、血中濃度比）および組織移行性（肺組織内濃度：5～10倍）は良好で、RFPに比べると、CYP3A4に対する誘導作用および阻害作用は弱く、HIV感染者において行われるHAARTで用いられるプロテアーゼ阻害薬や非核酸系逆転写酵素阻害薬などの薬物相互作用は少ない。本邦では、1971年にRFPが抗結核薬として承認されて以来、新たな治療薬は承認されておらず、さらにHIV非感染者におけるNTM症治療薬として承認されたものは1剤もなかった。RBTは、すでに1990年代から外国では結核症を含む抗酸菌症の標準治療薬とされ、臨床医学の標準的教科書（ハリソン内科学）や各種治療ガイドラインに記載されている。このようなことから、ファイザー株式会社は、RBTの結核症を含む抗酸菌症に対する有効性、安全性および臨床的位置づけ

は、医学および薬学上公知であると判断し、本剤の製造承認を申請し、2008年7月承認されたものである。結核症を含む抗酸菌症治療におけるRBTの位置づけを以下にまとめた。

- HIV感染者における結核症および抗酸菌症治療での位置づけ
  - RBTは、HIV感染者における結核症およびNTM症の治療を目的に、その使用が推奨される。
  - RBTは、HIV感染者における結核症および播種性MAC症の発症抑制を目的に、その使用が推奨される。
- 免疫機能正常者における結核症および抗酸菌症治療での位置づけ
  - RBTは、MAC症を含むNTM症治療薬として推奨される。
  - RBTは、治療に難渋する薬剤耐性結核症に対する治療選択肢の一つである。

RBTの国内開発時には、日本人患者を対象とした臨床試験を実施することなく、承認された。また、上述のとおりRBTはHIV感染者/エイズ患者に合併する結核症またはNTM症の治療薬としては使用されてきたが、HIV

非感染者における結核症またはNTM症に対しては、使用経験は集積されていない。RBTの国内承認にわずかに遅れて、クラリスロマイシン (Clarithromycin, CAM) がHIV非感染者におけるNTM症治療薬として効能が拡大されたが、開発時臨床試験でNTM症患者 (HIV感染者, 非感染者を問わず) にRBTとCAMを併用投与したものはなく、また市販後においても、その有効性および安全性を評価した成績は限定されている。本邦においても、今後RBTの使用経験が集積されるなかで、RBTの薬剤耐性結核症およびHIV非感染者におけるNTM症に対する有効性および安全性が評価され、これらの病気の治療の改善につながることを期待する。

### 謝 辞

本稿の作成に当たり、様々な助言を賜りました以下の諸先生に厚く感謝申し上げます。国立国際医療センターエイズ治療研究開発センターセンター長 岡 慎一、国立国際医療センターエイズ治療研究開発センター 田沼順子、東京医科大学臨床検査医学講座主任教授 福武勝幸 (順不同、敬称略)

### 文 献

- 厚生労働省エイズ動向委員会 (<http://api-net.jfap.or.jp/htmls/frameset-03-02.html>)
- 森 亨, 和田雅子, 川辺芳子, 他: 日本におけるHIV感染結核の実態. 結核. 1997; 72: 649-657.
- 吉山 崇, 森 亨, 中田 光, 他: 5. 治療と予後, 「エイズ合併結核—その臨床と対策—」. 結核予防会結核研究所 森亨製作. (株)新企画出版社. 東京, 2003, 106-125.
- 厚生労働省第6回未承認薬使用問題検討会議 (平成17年10月31日, <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/10/txt/s1031-1.txt>)
- American Thoracic Society: Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 2000; 161: 1376-1395.
- American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: Treatment of tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003; 167: 603-662.
- American Thoracic Society: Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. Am J Respir Crit Care Med. 1994; 149: 1359-1374.
- American Thoracic Society: Diagnosis and treatment of disease caused by nontuberculous mycobacteria. Am J Respir Crit Care Med. 1997; 156: s1-s25.
- 米国胸部学会ガイドライン (泉孝英監訳): 「結核・非結核性抗酸菌症診療ガイドライン」第2版, 医学書院, 東京, 2002.
- Part 6, Section 8, マイコバクテリア症, 「ハリソン内科学」第2版 (Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th ed.) 日本語版監修: 福井次矢, 黒川 清, メディカ
- ル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003, 990-1020.
- Ungheri D, Della Bruna C, Jabes D, et al.: LM427: further studies on the antimycobacterial activity. [abstr] 13th International Congress of Chemotherapy. Vienna, Aug 28-Sep 2, 1983.
- Saito H, Sato K, Tomioka H: Comparative *in vitro* and *in vivo* activity of rifabutin and rifampicin against *Mycobacterium avium* complex. Tubercle. 1988; 69: 187-192.
- 斉藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明: Rifabutine並びにRifampicinの諸種抗酸菌, 特に *Mycobacterium tuberculosis* と *Mycobacterium avium* complex に対する *in vitro* 抗菌作用. 結核. 1988; 63: 167-172.
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, 37th ed. Table 12A(4) [*Mycobacterium tuberculosis*], 2007, 113.
- 東村道雄, 水野松司, 外山春雄, 他: AnsamycinとRifampicinの抗 *Mycobacterium* 作用の比較. 結核. 1986; 61: 497-503.
- Heifets LB, Iseman MD: Determination of *in vitro* susceptibility of mycobacteria to ansamycin. Am Rev Respir Dis. 1985; 132: 710-711.
- Chien H-P, Yu M-C, Ong T-F, et al.: *In vitro* activity of rifabutin and rifampin against clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2000; 99: 408-411.
- Uzun M, Erturan Z, Anđ Ö: Investigation of cross-resistance between rifampin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* complex strains. Int J Tuberc Lung Dis. 2002; 6: 164-165.
- Senol G, Erbaycu A, Özsöz A: Incidence of cross resistance between rifampicin and rifabutin in *Mycobacterium tuberculosis* strains in Izmir, Turkey. J Chemother. 2005; 17: 380-384.
- Williams DL, Spring L, Collins L, et al.: Contribution of *rpoB* mutations to development of rifamycin cross-resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. Antimicrob Agents Chemother. 1998; 42: 1853-1857.
- Yuen LKW, Leslie D, Coloe PJ: Bacteriological and molecular analysis of rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. J Clin Microbiol. 1999; 37: 3844-3850.
- Sintchenko V, Chew WK, Jelfs PJ, et al.: Mutations in *rpoB* gene and rifabutin susceptibility of multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* strains isolated in Australia. Pathology. 1999; 31: 257-260.
- Cavusoglu C, Karaca-Derici Y, Bilgic A: *In-vitro* activity of rifabutin against rifampicin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates with known *rpoB* mutations. Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 662-665.
- Ramaswamy S, Musser JM: Molecular genetic basis of antimicrobial agent resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: 1998 update. Tuberc Lung Dis. 1998; 79: 3-29.
- Artsimovitch I, Vassilyev DG: Is it easy to stop RNA polymerase? Cell Cycle. 2006; 5: 399-404.

- 26) Campbell EA, Korzheva N, Mustaev A, et al.: Structural mechanism for rifampicin inhibition of bacterial RNA polymerase. *Cell*. 2001 ; 104 : 901-912.
- 27) Yang B, Koga H, Ohno H, et al.: Relationship between antimycobacterial activities of rifampicin, rifabutin and KRM-1648 and *rpoB* mutations of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Antimicrob Chemother*. 1998 ; 42 : 621-628.
- 28) Artsimovitch I, Vassylyeva MN, Svetlov D, et al.: Allosteric modulation of the RNA polymerase catalytic reaction is an essential component of transcription control by rifamycins. *Cell*. 2005 ; 122 : 351-363.
- 29) 齊藤 肇, 佐藤勝昌, 富岡治明: *Mycobacterium avium* Complex感染マウス並びに感染マクロファージ内菌動態に及ぼす Rifabutine 並びに Rifampicin の効果. *結核*. 1988 ; 63 : 173-179.
- 30) Ungheri D, Sanfilippo A: Activity of LM 427 *Legionella* spp.: *In vitro* study and intracellular killing. 14th International Congress of Chemotherapy, Kyoto, University of Tokyo Press, Tokyo, 1985, 1917-1918.
- 31) Van der Awerda T, Matsumoto T, Husson M: Intraphagocytic penetration of antibiotics. *J Antimicrob Chemother*. 1988 ; 22 : 185-192.
- 32) 社内データ
- 33) Gangadharam PRJ, Perumal VK, Jairam BT, et al.: Activity of rifabutin alone or in combination with clofazimine or ethambutol or both against acute and chronic experimental *Mycobacterium intracellulare* infections. *Am Rev Respir Dis*. 1987 ; 136 : 329-333.
- 34) ミコブデインカプセル 150mg <http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g080715/index.html>
- 35) Cato A III, Cavanaugh J, Shi H, et al.: The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin Pharmacol Ther*. 1998 ; 63 : 414-421.
- 36) Polk RE, Brophy DF, Israel DS, et al.: Pharmacokinetic Interaction between Amprenavir and Rifabutin or Rifampin in Healthy Males. *Antimicrob Agent Chemother*. 2001 ; 45 : 502-508.
- 37) Kraft WK, McCrea JB, Winchell GA, et al.: Indinavir and rifabutin drug interactions in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2004 ; 44 : 305-313.
- 38) Lefort A, Launay O, Carbon C: Uveitis associated with rifabutin prophylaxis and itraconazole therapy. *Ann Intern Med*. 1996 ; 125 : 939-940.
- 39) ビラセプト®米国添付文書.
- 40) REYATAZ®米国添付文書.
- 41) レスクリプター®錠 200 mg 国内添付文書.
- 42) DATRI (Division of AIDS Treatment Research Institute) Study Group: Coadministration of clarithromycin (CL) alters the concentration-time profile of rifabutin (RFB). 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando. 1994, Abst. A2.
- 43) Trapnell CB, Narang PK, Li R, et al.: Increased plasma rifabutin levels with concomitant fluconazole therapy in HIV-infected patients. *Ann Intern Med*. 1996 ; 124 : 573-576.
- 44) Moyle GJ, Buss NE, Goggin T, et al.: Interaction between saquinavir soft-gel and rifabutin in patients infected with HIV. *Br J Clin Pharmacol*. 2002 ; 54 : 178-182.
- 45) ビラミューン®米国添付文書.
- 46) Smith JA, Hardin TC, Patterson TF, et al.: Rifabutin (RIF) decreases itraconazole (ITRA) plasma levels in patients with HIV-infection. 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington. 1995, Abst. 126.
- 47) Salcedo J, Narang PK, Sweeny J, et al.: Alteration of dapsone metabolism by rifabutin in HIV (+) subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1996 ; 59 : 158 (Abst. OI-B-3).
- 48) Borin MT, Chambers JH, Carel BJ, et al.: Pharmacokinetic study of the interaction between rifabutin and delavirdine mesylate in HIV-1 infected patients. *Antiviral Res*. 1997 ; 35 : 53-63.
- 49) LeBel M, Masson E, Guilbert E, et al.: Effects of rifabutin and rifampicin on the pharmacokinetics of ethinylestradiol and norethindrone. *J Clin Pharmacol*. 1998 ; 38 : 1042-1050.
- 50) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents: Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent. 2008, 1.
- 51) 木村 哲: "Part 1 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」第2版, 照屋勝治編, 国立国際医療センターエイズ治療・研究開発センター, 2005, 30.

なお, RBTの承認時資料概要および承認申請中に独立行政法人医薬品医療機器総合機構がまとめた審査報告書が公開されている (<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g0807.html>)。

## Review Article

## A NEW ANTI-MYCOBACTERIAL AGENT, RIFABUTIN

<sup>1</sup>Atsuyuki KURASHIMA, <sup>2</sup>Toru MORI, <sup>3</sup>Yoshiro TOMONO, <sup>3</sup>Sadahiro ABE,  
<sup>4</sup>Makoto NAGAOKA, and <sup>3</sup>Masaaki ABE

**Abstract** This is a review of non-clinical and clinical study results of rifabutin (Mycobutin®, RBT) which was approved as a new anti-mycobacterial agent 38 years after rifampicin (RFP) was approved in Japan. The anti-bacterial actions of RBT were similar to those of RFP, but its potency was stronger (4 to 32 times in MIC<sub>90</sub>). RBT showed excellent penetration in cells (9 times in neutrophil, 15 times in monocyte, against plasma concentration) and in tissues (5 to 10 times in pulmonary tissue). Clinical efficacy of RBT (150 mg, as well as 300 mg daily) was comparable to that of RFP 600 mg daily, in the treatment of newly diagnosed tuberculosis, drug-resistant tuberculosis, and the NTM diseases. In addition, RBT 300 mg showed significant prophylactic effect on the development of disseminated MAC infection in HIV positive subjects. Most of the adverse events of RBT were the same as those of RFP, including drug-drug interactions related to the induction of CYP3A4. The concomitant use of RBT (over 450 mg) with

clarithromycin induces uveitis, which warrants special attention. It is expected that the efficacy and safety of RBT in Japanese subjects will be evaluated in Japan through the accumulation of clinical experience.

**Key words:** Rifabutin, Anti-mycobacterial agent, Tuberculosis, Non-tuberculous mycobacteriosis, AIDS, HIV infection

<sup>1</sup>Fukujuji Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association (JATA), <sup>2</sup>Research Institute of Tuberculosis, JATA, <sup>3</sup>Clinical Research, Development Japan, and, <sup>4</sup>Drug Safety Research & Development, Pfizer Japan Inc.

Correspondence to: Masaaki Abe, Clinical Research, Development Japan, Pfizer Japan, 3-22-7, Yoyogi, Shibuya-ku, Tokyo 151-8589 Japan. (E-mail: masaaki.abe@pfizer.com)