

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

難吸収性リファマイシン系抗菌薬

リフキシマ[®]錠200mg

RIFXIMA[®] TABLETS

リファキシミン製剤

| | |
|--|---|
| 剤 形 | フィルムコーティング錠 |
| 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錠中 リファキシミン 200mg |
| 一 般 名 | 和 名：リファキシミン（JAN） 洋 名：Rifaximin（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：2016年9月28日 薬価基準収載年月日：2016年11月18日 発 売 年 月 日：2016年11月29日 |
| 開 発 ・ 製 造 販 売 （ 輸 入 ） ・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名 | 製造販売元：あすか製薬株式会社 販 売：武田薬品工業株式会社 提 携： Alfasigma S.p.A. |
| 医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先 | |
| 問 い 合 わ せ 窓 口 | あすか製薬株式会社 くすり相談室 TEL 0120-848-339 FAX 03-5484-8358 医療関係者向けホームページ http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html |

本IFは2019年2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>）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 を掲載する医薬品医療機器総合機構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、医薬品医療機器法・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 A 4 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。

【 I F の作成】

- ① I F 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 I F に記載する項目及び配列は日病薬が策定した I F 記載要領に準拠する。
- ③ 添付文書の内容を補完するとの I F 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、「 I F 記載要領 2013」と略す）により作成された I F 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（ P D F ）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【 I F の発行】

- ① 「 I F 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、「 I F 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 I F が改訂される。

3. I F の利用にあたって

「 I F 記載要領 2013」においては、 P D F 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 I F については、医薬品医療機器総合機構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、 I F の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や I F 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の M R 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、 I F 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、 I F 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、 I F の使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器総合機構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

I F 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、医薬品医療機器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。 I F 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、 I F 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、医薬品医療機器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・一部変更)

目 次

| | | | |
|-----------------------------|----|---------------------------|----|
| I. 概要に関する項目 | 1 | VI. 薬効薬理に関する項目 | 26 |
| 1. 開発の経緯 | 1 | 1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群 | 26 |
| 2. 製品の治療学的・製剤学的特性 | 1 | 2. 薬理作用 | 26 |
| II. 名称に関する項目 | 2 | VII. 薬物動態に関する項目 | 30 |
| 1. 販売名 | 2 | 1. 血中濃度の推移・測定法 | 30 |
| 2. 一般名 | 2 | 2. 薬物速度論的パラメータ | 33 |
| 3. 構造式又は示性式 | 2 | 3. 吸収 | 34 |
| 4. 分子式及び分子量 | 3 | 4. 分布 | 34 |
| 5. 化学名（命名法） | 3 | 5. 代謝 | 35 |
| 6. 慣用名、別名、略号、記号番号 | 3 | 6. 排泄 | 36 |
| 7. CAS登録番号 | 3 | 7. トランスポーターに関する情報 | 36 |
| III. 有効成分に関する項目 | 4 | 8. 透析等による除去率 | 37 |
| 1. 物理化学的性質 | 4 | VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 | 38 |
| 2. 有効成分の各種条件下における安定性 | 4 | 1. 警告内容とその理由 | 38 |
| 3. 有効成分の確認試験法 | 5 | 2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） | 38 |
| 4. 有効成分の定量法 | 5 | 3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由 | 38 |
| IV. 製剤に関する項目 | 6 | 4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由 | 38 |
| 1. 剤形 | 6 | 5. 慎重投与内容とその理由 | 38 |
| 2. 製剤の組成 | 6 | 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 | 39 |
| 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意 | 6 | 7. 相互作用 | 39 |
| 4. 製剤の各種条件下における安定性 | 7 | 8. 副作用 | 41 |
| 5. 調製法及び溶解後の安定性 | 7 | 9. 高齢者への投与 | 43 |
| 6. 他剤との配合変化（物理化学的変化） | 7 | 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 | 43 |
| 7. 溶出性 | 7 | 11. 小児等への投与 | 44 |
| 8. 生物学的試験法 | 7 | 12. 臨床検査結果に及ぼす影響 | 44 |
| 9. 製剤中の有効成分の確認試験法 | 7 | 13. 過量投与 | 44 |
| 10. 製剤中の有効成分の定量法 | 8 | 14. 適用上の注意 | 44 |
| 11. 力価 | 8 | 15. その他の注意 | 44 |
| 12. 混入する可能性のある夾雑物 | 8 | 16. その他 | 44 |
| 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報 | 8 | IX. 非臨床試験に関する項目 | 45 |
| 14. その他 | 8 | 1. 薬理試験 | 45 |
| V. 治療に関する項目 | 9 | 2. 毒性試験 | 46 |
| 1. 効能又は効果 | 9 | | |
| 2. 用法及び用量 | 9 | | |
| 3. 臨床成績 | 10 | | |

| | |
|--|----|
| X. 管理的事項に関する項目 | 49 |
| 1. 規制区分 | 49 |
| 2. 有効期間又は使用期限 | 49 |
| 3. 貯法・保存条件 | 49 |
| 4. 薬剤取扱い上の注意点 | 49 |
| 5. 承認条件等..... | 49 |
| 6. 包装..... | 49 |
| 7. 容器の材質..... | 50 |
| 8. 同一成分・同効薬..... | 50 |
| 9. 国際誕生年月日 | 50 |
| 10. 製造販売承認年月日及び承認番号 | 50 |
| 11. 薬価基準収載年月日 | 50 |
| 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 | 50 |
| 13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びそ の内容 | 50 |
| 14. 再審査期間..... | 50 |
| 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報 | 51 |
| 16. 各種コード..... | 51 |
| 17. 保険給付上の注意..... | 51 |
| X I . 文献..... | 52 |
| 1. 引用文献 | 52 |
| 2. その他の参考文献..... | 53 |
| X II . 参考資料..... | 54 |
| 1. 主な外国での発売状況 | 54 |
| 2. 海外における臨床支援情報 | 56 |
| X III . 備考 | 57 |

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

肝性脳症は、劇症肝炎や肝硬変等に伴う重篤な合併症の1つであり、意識障害、人格変化、異常行動及び神経筋活動の変化（羽ばたき振戦）等から昏睡に至る精神神経症状を呈し、発症後の予後は不良であり再発率も高い。肝性脳症の主な発症要因としては、肝細胞障害や門脈―大循環短絡路（シャント）形成による血中アンモニア上昇が考えられており、従来、肝性脳症の治療には、腸管におけるアンモニアの産生・吸収抑制作用等を有する合成二糖類や、アンモニア代謝促進作用等を有する分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤が用いられてきた。

一方、難吸収性抗菌薬の一つであるリファキシミンは、腸内のアンモニア産生菌を抑制し血中アンモニアを低下させる肝性脳症治療薬であり、2015年10月に改訂された日本消化器病学会「肝硬変診療ガイドライン2015（改訂第2版）」では、難吸収性抗菌薬は肝性脳症の治療において「推奨の強さ 2」、「エビデンスレベル A」と記載されている。また、リファキシミン製剤は2016年5月現在、肝性脳症関連の適応としては米国、EU加盟国等世界68の国又は地域で承認されている。

このような状況のなか、あすか製薬は肝性脳症の治療において新たな選択肢を提供することは社会的にも意義があることと考え、リファキシミンをAlfa Wassermann社（現Alfasigma社；イタリア）より導入し、開発を開始し、2013年5月に希少疾病用医薬品として厚生労働省の指定を受け、2015年12月に製造販売承認申請を行い、2016年9月に「リフキシマ錠200mg」の販売名にて「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」の効能・効果で製造販売承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) グラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌及び嫌気性菌に対して抗菌活性（*in vitro*）を示す、難吸収性のリファマイシン系抗菌薬である。
- (2) 難吸収性抗菌薬のなかで、本邦で初めて「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能・効果とする薬剤である。
- (3) 主として腸管内のアンモニア産生菌に作用することで、アンモニア産生を抑制し、血中アンモニア濃度を低下させる。〔「VI. 薬効薬理に関する項目 2. 薬理作用」参照〕
- (4) 肝性脳症患者を対象とした国内及び海外の臨床試験において、血中アンモニア濃度、PSE指数*及び肝性脳症昏睡度の低下が認められている。〔「V. 治療に関する項目 3. 臨床成績」参照〕
*肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能（Number connection test-A）の結果を一元化した指数
- (5) 承認時までの国内臨床試験において認められた主な副作用は、便秘、下痢等であった。
重大な副作用として、偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）が報告されている。〔「VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目 8. 副作用」参照〕
- (6) 1985年にイタリアで最初に承認されて以来、44カ国で肝性脳症に係る効能・効果、24カ国で高アンモニア血症に係る効能・効果が承認されている。（2016年5月現在）

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

リフキシマ[®]錠 200mg

(2) 洋名

RIFXIMA[®] TABLETS

(3) 名称の由来

Rifaximin (一般名) に由来し、Intestinal flora-Modulating Agent (腸内細菌叢を調整する薬剤) をイメージして命名した。

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

リファキシミン (JAN)

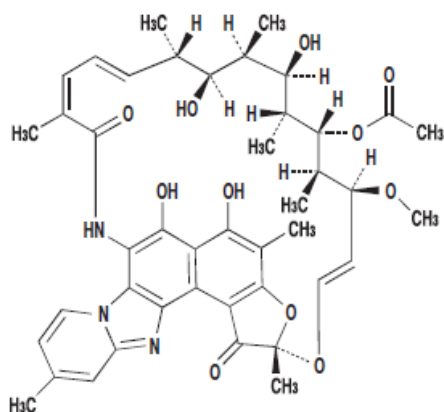
(2) 洋名 (命名法)

Rifaximin (JAN)

(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 : $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

分子量 : 785.88

5. 化学名 (命名法)

(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*) -5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7- (epoxypentadeca[1,11,13]-trienoimino) furo[2",3":7',8']naphtho[1',2':4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード : L-105

7. CAS登録番号

80621-81-4

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

赤橙色の結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール (99.5) にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比旋光度 $[\alpha]_D^{20}$: +200~+218° (脱水物に換算したものの 0.1g、アセトニトリル、20mL、100mm)

結晶多形：結晶多形が認められる。

2. 有効成分の各種条件下における安定性

表 Ⅲ-1 安定性試験結果の概略

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|-------|---|---|-------------|------------------|
| 長期保存試験 | 25°C | 60%RH | / | 一次包装；低密度ポリエチレン袋 (二重) 二次包装；高密度高分子量ポリエチレンドラム | 48 ヶ月 (継続中) | 変化なし (36 ヶ月まで安定) |
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | | 6 ヶ月 | 変化なし | |
| 光安定性試験 | 25°C | / | / | 曝光 (無色ガラスシヤール；ガラス製の蓋でカバー) | 120 万 lx·hr | 赤橙色がわずかに暗く変化 |
| | | | | 遮光 (アルミ箱) | 120 万 lx·hr | 変化なし |

3. 有効成分の確認試験法

(1) 紫外可視吸光度測定法

(2) 赤外吸収スペクトル測定法

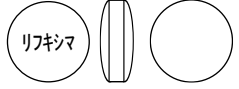
4. 有効成分の定量法

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

| 剤形 | 錠剤の色 | 形状 | 直径 (mm) | 厚さ (mm) | 重量 (mg) | 製剤表示 |
|-----------------|------|---|------------|------------|------------|-------|
| フィルム コーティング錠 | 淡赤色 |  | 約 10.2 | 約 5.2 | 約 356 | リフキシマ |

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

該当しない

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 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 錠中 リファキシミンを 200mg 含有

(2) 添加物

結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、グリセリン脂肪酸エステル、
軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコール、三二酸化鉄

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

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|-------|---|------------|-------|------|
| 長期保存試験 | 25°C | 60%RH | / | PTP/アルミピロー | 36 ヶ月 | 変化なし |
| | | | | ボトル (密栓) | 36 ヶ月 | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|------|------|-------|---|------------|------|------|
| 加速試験 | 40°C | 75%RH | / | PTP/アルミピロー | 6 ヶ月 | 変化なし |
| | | | | ボトル (密栓) | 6 ヶ月 | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 | |
|------|----|------|---|------------|------|------|-------|
| 苛酷試験 | 温度 | 50°C | / | 無包装 | 3 ヶ月 | 変化なし | |
| | 湿度 | 25°C | | 90%RH | 無包装 | 1 ヶ月 | 水分の増大 |
| | | | | PTP/アルミピロー | 3 ヶ月 | 変化なし | |
| | | | | ボトル (密栓) | 3 ヶ月 | 変化なし | |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量

| 試験 | 温度 | 湿度 | 光 | 保存形態 | 保存期間 | 結果 |
|--------|------|----|---|-----------|-------------|---------------------|
| 光安定性試験 | 25°C | / | 総照度 120 万 lx・hr 以上及び総近紫外放射エネルギー 200W・hr/m ² 以上 | 無包装 | 120 万 lx・hr | 性状 (色調) が規格内でわずかに変化 |
| | | | | アルミ箔 (遮光) | 120 万 lx・hr | 変化なし |

測定項目：性状、確認試験、純度試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量

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

方法：溶出試験法パドル法、紫外可視吸光度測定法

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

- (1) 紫外可視吸光度測定法
- (2) 液体クロマトグラフィー

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

該当資料なし

12. 混入する可能性のある夾雑物

混入する可能性のある夾雑物は、いずれも原薬由来の化合物であり、製造工程において新たな生成物は認められなかった。また、安定性試験においても新たな不純物の生成は認められなかった。

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

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

2. 用法及び用量

通常、成人にはリファキシミンとして1回400mgを1日3回食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- (1) 本剤は難吸収性製剤であるが、耐性菌の発現等を防ぐため、治療に際しては効果を十分に確認し、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。
- (2) 国内臨床試験において、本剤の12週間を超える使用経験はないため、12週間を超えて投与する際はその必要性を慎重に判断すること。

(解説)

- (1) 本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するため、全身性に作用する可能性は極めて低いと考えられるが、耐性菌の発現は否定できない。耐性菌の発現等を防ぐために、本剤による肝性脳症の治療に際しては効果を十分に確認し、必要な最小限の期間での投与とすること。
- (2) 本剤の開発時の国内臨床試験では、最長12週間を最終評価時としており、12週間を超える使用経験はない。このため、12週間を超えて本剤を投与する場合には、その必要性を慎重に判断したうえで行うこと。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 臨床データパッケージの概要(申請時に使用した試験)

| | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数 |
|------|-----------------------|-------------|--|--------|--|
| 評価資料 | 国内第Ⅰ相 ¹⁾ | 薬物動態 安全性 | 550mg 群：非盲検、ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー、単回 (空腹時又は食後) 試験 1,100mg 群、1,650mg 群：非盲 検、単回 (空腹時) 及び反復 (食後) 投与試験 | 健康成人男性 | 550mg 群：8 例 1,100mg 群：8 例 1,650mg 群：8 例 |
| | 海外第Ⅰ相 ²⁾ | 薬物動態 安全性 | 非盲検 ランダム化 2 群 2 期クロスオーバー | 健康被験者 | 単回：14 例 |
| | 国内第Ⅱ／Ⅲ相 ³⁾ | 有効性 安全性 | 多施設共同 ランダム化 評価者盲検 実薬対照 並行群間 | 肝性脳症患者 | 被験薬群：84 例 対照薬群：87 例 |
| | 海外第Ⅱ相 ⁴⁾ | 有効性 安全性 | 多施設共同 ランダム化 二重盲検 並行群間 用量設定 | 肝性脳症患者 | 600mg 群：18 例 1,200mg 群：19 例 2,400mg 群：17 例 |
| | 海外第Ⅲ相 ⁵⁾ | 有効性 安全性 | 多施設共同 ランダム化 二重盲検 ダブルダミー 実薬対照 並行群間 | 肝性脳症患者 | 被験薬群：50 例 対照薬群：53 例 |
| | 国内第Ⅲ相 ⁶⁾ | 有効性 安全性 | 多施設共同 非盲検 | 肝性脳症患者 | 142 例 |

表 V-1 臨床データパッケージの概要(申請時に使用した試験)(続き)

| | 試験の種類 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数 |
|------------------|---------|-----------------------|--|----------|------------------------|
| 参 考 資 料 | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 | 非盲検 ランダム化 クロスオーバー | 健康被験者 | 16例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 | 非盲検 ランダム化 2群2期クロスオーバー | 健康被験者 | BID群：14例 TID群：14例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 | 単回投与 薬物動態試験 | 健康被験者 | 4例 |
| | 海外第I相 | 崩壊性 安全性 | 非盲検 ランダム化 2群2期クロスオーバー | 健康被験者 | 19例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 薬物相互作用 | 非盲検 単一群 | 健康被験者 | 24例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 薬物相互作用 | 非盲検 ランダム化 2群2期クロスオーバー | 健康被験者 | 27例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 薬物相互作用 | 非盲検 単一群 | 健康被験者 | 42例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 薬物相互作用 | 非盲検 クロスオーバー | 健康被験者 | 28例 |
| | 海外第I相 | 薬物動態 安全性 薬物相互作用 | 非盲検 ランダム化 2群2期クロスオーバー | 健康被験者 | 30例 |
| | 海外第III相 | 薬物動態 安全性 | 多施設共同 非盲検 | 肝機能障害患者 | 25例 |
| | 海外第III相 | 有効性 安全性 | 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 | 肝性脳症患者 | 被験薬群：48例 対照薬群：45例 |
| | 海外第III相 | 有効性 安全性 | 多施設共同 ランダム化 二重盲検 プラセボ対照 並行群間 | 肝性脳症既往患者 | 被験薬群：140例 対照薬群：159例 |
| | 海外第III相 | 有効性 安全性 | 多施設共同 非盲検 | 肝性脳症既往患者 | 322例 |

(2) 臨床効果

1) 国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験³⁾

肝性脳症患者 171 例を対象として、本剤 400mg (200mg 錠×2) を 1 日 3 回 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性をラクチツールと比較した。血中アンモニア濃度、PSE 指数等の変化は以下のとおりであった。

表 V-2 有効性評価(国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験)

| | ベースライン 平均値±標準偏差 (例数) | 最終評価時 平均値±標準偏差 (例数) |
|---|-------------------------|------------------------|
| 血中アンモニア濃度 ($\mu\text{g/dL}$) | 134.89±49.24 (84) | 119.46±59.45 (81) |
| PSE指数 (注) | 0.33±0.11 (84) | 0.20±0.14 (80) |
| 肝性脳症昏睡度 (犬山シンポジウム昏睡度分類) | 1.2±0.4 (84) | 0.6±0.6 (80) |
| 血中アンモニア (グレード) | 2.3±1.1 (84) | 1.9±1.3 (81) |
| 羽ばたき振戦 (グレード) | 0.6±0.7 (84) | 0.3±0.5 (80) |
| 精神神経機能 (グレード) Number connection test-A | 1.5±0.9 (84) | 1.1±0.9 (80) |
| 精神神経機能 (秒) Number connection test-A | 52.23±22.57 (84) | 42.19±19.95 (80) |
| 精神神経機能 (秒) Number connection test-B | 111.02±48.28 (84) | 89.33±47.44 (80) |
| QOL [SF-8] (%) 身体的サマリースコア | 44.24±8.58 (84) | 47.62±7.32 (80) |
| QOL [SF-8] (%) 精神的サマリースコア | 47.88±7.44 (84) | 49.46±7.47 (80) |

(注) PSE指数：肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能 (Number connection test-A) の結果を一元化した指数

2) 国内第Ⅲ相臨床試験⁶⁾

国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 (本剤 400mg を 1 日 3 回 14 日間投与) を完了し本試験を実施した肝性脳症患者 69 例を対象に、本剤 400mg を 1 日 3 回 70 日間経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。両試験 (合計 84 日間投与) を通じた血中アンモニア濃度、PSE 指数等の変化は以下のとおりであった。

表 V-3 有効性評価(国内第Ⅲ相臨床試験)

| | ベースライン ^(注1) 平均値±標準偏差 (例数) | 最終評価時 平均値±標準偏差 (例数) |
|---|---|------------------------|
| 血中アンモニア濃度 ($\mu\text{g/dL}$) | 134.47±49.95 (69) | 111.94±53.08 (69) |
| PSE指数 ^(注2) | 0.33±0.11 (69) | 0.16±0.12 (69) |
| 肝性脳症昏睡度 (犬山シンポジウム昏睡度分類) | 1.2±0.4 (69) | 0.3±0.5 (69) |
| 血中アンモニア (グレード) | 2.3±1.1 (69) | 1.7±1.3 (69) |
| 羽ばたき振戦 (グレード) | 0.6±0.7 (69) | 0.2±0.4 (69) |
| 精神神経機能 (グレード) Number connection test-A | 1.5±0.9 (69) | 0.9±0.9 (69) |
| 精神神経機能 (秒) Number connection test-A | 52.69±22.28 (69) | 39.20±19.42 (69) |
| 精神神経機能 (秒) Number connection test-B | 111.44±48.71 (69) | 83.31±44.88 (69) |
| QOL [SF-8] (%) 身体的サマリースコア | 44.29±8.65 (69) | 46.99±8.59 (69) |
| QOL [SF-8] (%) 精神的サマリースコア | 48.50±7.43 (69) | 49.23±6.54 (69) |

(注1) 国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（先行試験）における本剤投与開始時点で集計

(注2) PSE 指数：肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能（Number connection test-A）の結果を一元化した指数

(3) 臨床薬理試験

1) 国内第Ⅰ相臨床試験¹⁾

① 単回投与

健康成人男性 24 例を対象とし、本剤 275mg 錠を用いて、単回経口投与(550、1,100、1,650mg)した際の結果、副作用は認められなかった。また、QT 間隔に及ぼす影響も認められず、その他、臨床検査、内科的診察、身体所見、心電図検査及び糞便検査(腸内細菌叢検索を含む)で臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

② 反復投与

健康成人男性 16 例を対象とし、本剤 275mg 錠を用いて、反復経口投与(1,100mg : 550mg を 1 日 2 回、1,650mg : 550mg を 1 日 3 回それぞれ 7 日間投与)した結果、1 例に好酸球百分率増加の副作用が発現した。程度は軽度で、無処置で消失した。また、QT 間隔に及ぼす影響は認められず、その他、臨床検査、内科的診察、身体所見、心電図検査及び糞便検査(腸内細菌叢検索を含む)で臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

2) 海外第Ⅰ相臨床試験²⁾

① 忍容性

健康被験者 14 例を対象に、本剤 400mg を空腹時及び食後(高脂肪食)単回投与した結果、食後投与で腹痛、下痢、硬便、錯感覚の副作用が発現したが、いずれも軽度であった。

空腹時投与では副作用は発現しなかった。また、臨床上問題となる臨床検査値、一般所見

及びバイタルサインの変化はなかった。安全性の結果から本剤の良好な忍容性が示された。

② 薬力学的作用

健康被験者 14 例を対象に、本剤 400 mg を食後（高脂肪食）単回経口投与したとき、空腹時単回投与時と比較して C_{max} 、 T_{max} 及び AUC はそれぞれ 253.6%、156.5% 及び 219.9% に増加した。

本剤の尿中排泄率は食後投与で上昇したが、尿中代謝物（25-O-脱アセチル体）の排泄率は変化しなかった。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

海外第 II 相臨床試験⁴⁾

肝性脳症患者 54 例を対象として、本剤 600、1,200、2,400mg/day を 7 日間経口投与し、主要評価項目を PSE 指数として有効性及び安全性を評価した。PSE 指数の改善は用量依存的な傾向を示さなかった。

表 V-4 PSE 指数の要約統計量並びに調整済み平均値及びその信頼区間

| 投与群 | 時期 | PSE 指数 (%) | | | PSE 指数 (%、共分散分析による調整済み平均値) | |
|----------|--------|------------|------|------|----------------------------|-------------|
| | | 例数 | 平均 | 標準偏差 | 平均 | 95%信頼区間 |
| 600 mg | ベースライン | 14 | 37.8 | 11.4 | | |
| | 最終評価時 | 17 | 31.9 | 16.9 | 32.4 | 22.9 - 42.7 |
| 1,200 mg | ベースライン | 16 | 38.4 | 13.8 | | |
| | 最終評価時 | 18 | 28.2 | 18.9 | 30.8 | 22.7 - 39.2 |
| 2,400 mg | ベースライン | 16 | 41.7 | 8.5 | | |
| | 最終評価時 | 16 | 31.0 | 14.2 | 25.8 | 18.8 - 34.4 |

最終評価時：欠測の場合は、Day 1（ベースライン）、3 又は 5 のスコアを使用した

全ての投与群でベースラインと比べて、最終評価時の PSE 指数は明らかに改善し、1,200 mg 及び 2,400 mg 群では有意で、同程度であった。

表 V-5 ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量

| 投与群 | 例数 | PSE 指数の変化量 (平均) (%) | 95%信頼区間 |
|----------|----|------------------------|----------------|
| 600 mg | 14 | -6.4 | -14.0 - 1.2 |
| 1,200 mg | 16 | -10.3 | -17.4 - (-3.1) |
| 2,400 mg | 16 | -10.7 | -17.8 - (-3.6) |

2) 比較試験

① 国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験³⁾

肝性脳症患者 171 例を対象として、本剤 400 mg (200 mg×2 錠) を 1 日 3 回 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性をラクチオールと比較した。本試験の概要を表 V-6 に示す。

表 V-6 試験デザイン及び概略

| 項目 | 内容 |
|--------|---|
| 対象 | 肝性脳症患者 |
| 目的 | 本剤 1,200 mg/日を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチオールと比較・評価する。 |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験 |
| 用法・用量 | 被験薬：本剤 200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、14 日間、毎食後経口投与。 対照薬：ラクチオール 1～2 包を 1 日 3 回、14 日間、毎食後経口投与。なお、便通状態として 1 日 2～3 回程度の軟便がみられるように用量を調整する。 |
| 評価項目 | <p>有効性</p> <p>主要評価項目： 血中アンモニア濃度 (実測値) PSE 指数 [肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能 (Number connection test-A) の結果を一元化]</p> <p>副次評価項目： 肝性脳症昏睡度 (犬山シンポジウム昏睡度分類) 羽ばたき振戦 (グレード) 精神神経機能 (Number connection test-A、Number connection test-B)</p> <p>QOL</p> <p>安全性</p> <p>有害事象 臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査)、BTR 心電図検査 排便回数 薬物濃度 (血漿中リファキシミン濃度) 糞便検査 (腸内細菌叢、分離菌の薬剤感受性)</p> |

結果

有効性

主要評価項目：

血中アンモニア濃度

ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて、本剤のラクチトールに対する優越性を検証した。

ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は、本剤群が 119.94 μ g/dL、ラクチトール群が 124.94 μ g/dL で、平均値の差は-4.99 μ g/dL (95%信頼区間：-21.25~11.26 μ g/dL) と本剤群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった (p=0.5449)。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|------------|-----|---------|----------|
| 薬剤 | 1034.2381 | 1 | 0.3679 | 0.5449 |
| ベースライン | 93930.8801 | 1 | 33.4158 | p<0.0001 |
| 誤差 | 2810.9720 | 163 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の95%信頼区間 |
|--------|----|---------|-------|----------------|
| 本剤 | 81 | 119.94 | -4.99 | (-21.25,11.26) |
| ラクチトール | 85 | 124.94 | | |

一方、投与前後で血中アンモニア濃度 (平均値 \pm 標準偏差) を比較した結果、本剤群では 134.89 \pm 49.24 から 119.46 \pm 59.45 μ g/dL (p=0.0204 ; t 検定) へ、ラクチトール群では 136.44 \pm 42.72 から 125.40 \pm 56.63 μ g/dL (p=0.1201 ; t 検定) へ減少し、本剤群でのみ有意であった。

(FAS)

(μ g/dL)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|--------|-------|--------|------|-------|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 134.89 | 49.24 | 118.00 | 80.0 | 268.0 | - | - |
| | Day 4 | 81 | 112.29 | 53.58 | 100.00 | 18.0 | 241.8 | 4.8025 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 80 | 117.98 | 56.19 | 104.00 | 31.0 | 320.2 | 2.8911 | 0.0049 |
| | Day 15 | 78 | 119.87 | 60.07 | 104.50 | 28.0 | 325.3 | 2.3164 | 0.0231 |
| | 最終評価時 | 81 | 119.46 | 59.45 | 105.00 | 28.0 | 325.3 | 2.3648 | 0.0204 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 136.44 | 42.72 | 126.00 | 81.0 | 271.0 | - | - |
| | Day 4 | 85 | 115.33 | 50.74 | 108.00 | 33.0 | 274.0 | 3.9395 | 0.0001 |
| | Day 8 | 83 | 122.53 | 51.27 | 107.00 | 30.0 | 267.0 | 2.4312 | 0.0172 |
| | Day 15 | 82 | 123.25 | 56.50 | 111.15 | 27.0 | 302.0 | 1.7134 | 0.0904 |
| | 最終評価時 | 85 | 125.40 | 56.63 | 112.00 | 27.0 | 302.0 | 1.5702 | 0.1201 |

PSE 指数 (参考)

血中アンモニア濃度の優越性を検証した後、PSE 指数の変化率の優越性を証明することとしていたが、血中アンモニア濃度の優越性が検証されなかったため、PSE 指数 (変化率) の検討には至らなかった。参考として、最終評価時とベースラインにおける PSE 指数の変化率について、FAS での本剤のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較した。

FAS での PSE 指数の変化率 (平均値 \pm 標準偏差) は本剤群が 38.575 \pm 38.635%、ラクチトール群が 33.000 \pm 43.992% で、平均値の差は 5.575% (95%信頼区間：-7.217~18.367%) と本剤の方が肝性脳症に対して効果を示したものの、投与群間で有意ではなかった (p=0.3906)。

(FAS)

| 薬剤 | 例数 | 平均値 ^a | 標準偏差 | t 値 p 値 | 平均値の差 | 平均値の差の95%信頼区間 |
|--------|----|------------------|--------|------------------|-------|-----------------|
| 本剤 | 80 | 38.575 | 38.635 | 0.8607 0.3906 | 5.575 | (-7.217,18.367) |
| ラクチトール | 84 | 33.000 | 43.992 | | | |

^a ベースラインに対する最終評価時とベースラインの差の変化率

一方、投与前後で PSE 指数（平均値±標準偏差）を比較した結果、本剤群では 0.33±0.11 から 0.20±0.14（p<0.0001；t 検定）へ、ラクチトール群では 0.33±0.10 から 0.23±0.17（p<0.0001；t 検定）へ両群で有意に減少した。

(FAS)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|------|------|------|------|------|---------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 0.33 | 0.11 | 0.29 | 0.17 | 0.67 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 0.24 | 0.13 | 0.25 | 0.00 | 0.67 | 8.0484 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 80 | 0.20 | 0.12 | 0.17 | 0.00 | 0.67 | 10.8707 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 78 | 0.20 | 0.14 | 0.19 | 0.00 | 0.67 | 8.8799 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 0.20 | 0.14 | 0.19 | 0.00 | 0.67 | 8.9337 | p<0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 0.33 | 0.10 | 0.29 | 0.17 | 0.58 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 0.25 | 0.16 | 0.25 | 0.00 | 0.67 | 6.0426 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 83 | 0.23 | 0.16 | 0.21 | 0.00 | 0.71 | 7.2940 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 80 | 0.23 | 0.17 | 0.21 | 0.00 | 0.67 | 7.5387 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 84 | 0.23 | 0.17 | 0.21 | 0.00 | 0.67 | 6.8240 | p<0.0001 |

副次評価項目：

肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

本剤のラクチトールに対する群間差について、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。

ベースラインで調整した最終評価時の肝性脳症昏睡度の平均値は各投与群共に 0.6 [平均値の差は-0.1 (95%信頼区間：-0.3~0.1)] で、投与群間で有意ではなかった（p=0.3284）。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|---------|-----|---------|----------|
| 薬剤 | 0.3425 | 1 | 0.9610 | 0.3284 |
| ベースライン | 17.7064 | 1 | 49.6822 | p<0.0001 |
| 誤差 | 0.3564 | 161 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95% 信頼区間 |
|--------|----|---------|-------|--------------------|
| 本剤 | 80 | 0.6 | -0.1 | (-0.3,0.1) |
| ラクチトール | 84 | 0.6 | | |

一方、投与前後で肝性脳症昏睡度（平均値±標準偏差）を比較した結果、本剤群では 1.2±0.4 から 0.6±0.6（p<0.0001；t 検定）へ、ラクチトール群では 1.2±0.4 から 0.6±0.7（p<0.0001；t 検定）へ両群で有意に減少した。

(FAS)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-----|------|-----|-----|-----|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 1.2 | 0.4 | 1.0 | 1 | 2 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 0.8 | 0.6 | 1.0 | 0 | 2 | 7.3330 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 80 | 0.5 | 0.6 | 0.0 | 0 | 2 | 9.9530 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 78 | 0.6 | 0.6 | 0.0 | 0 | 2 | 9.8822 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 0.6 | 0.6 | 0.0 | 0 | 2 | 9.9733 | p<0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 1.2 | 0.4 | 1.0 | 1 | 2 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 0.8 | 0.7 | 1.0 | 0 | 2 | 6.1626 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 83 | 0.6 | 0.7 | 0.0 | 0 | 2 | 8.8814 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 82 | 0.6 | 0.7 | 0.0 | 0 | 2 | 9.2499 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 84 | 0.6 | 0.7 | 0.0 | 0 | 2 | 8.6294 | p<0.0001 |

羽ばたき振戦（グレード）

本剤のラクチトールに対する群間差について、ベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。

ベースラインで調整した最終評価時の羽ばたき振戦（グレード）の平均値は本剤群が 0.3、ラクチトール群が 0.4 で、平均値の差は-0.1 (95%信頼区間：-0.3~0.0) と本剤群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.1688）。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|--------|-----|---------|----------|
| 薬剤 | 0.4741 | 1 | 1.9105 | 0.1688 |
| ベースライン | 9.8107 | 1 | 39.5385 | p<0.0001 |
| 誤差 | 0.2481 | 161 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|---------|-------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 0.3 | -0.1 | (-0.3,0.0) |
| ラクチトール | 84 | 0.4 | | |

一方、投与前後で羽ばたき振戦グレード（平均値±標準偏差）を比較した結果、本剤群では 0.6 ± 0.7 から 0.3 ± 0.5 ($p < 0.0001$; t 検定) へ、ラクチトール群では 0.6 ± 0.6 から 0.4 ± 0.6 ($p = 0.0034$; t 検定) へ両群で有意に減少した。

(FAS)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-----|------|-----|-----|-----|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 0.6 | 0.7 | 0.5 | 0 | 2 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 0.4 | 0.6 | 0.0 | 0 | 3 | 3.2685 | 0.0016 |
| | Day 8 | 80 | 0.3 | 0.6 | 0.0 | 0 | 3 | 3.8677 | 0.0002 |
| | Day 15 | 78 | 0.3 | 0.5 | 0.0 | 0 | 2 | 4.3248 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 0.3 | 0.5 | 0.0 | 0 | 2 | 4.3124 | p<0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 0.6 | 0.6 | 1.0 | 0 | 2 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 0.5 | 0.8 | 0.0 | 0 | 3 | 0.9035 | 0.3688 |
| | Day 8 | 83 | 0.4 | 0.7 | 0.0 | 0 | 3 | 2.9186 | 0.0045 |
| | Day 15 | 81 | 0.4 | 0.6 | 0.0 | 0 | 2 | 3.5343 | 0.0006 |
| | 最終評価時 | 84 | 0.4 | 0.6 | 0.0 | 0 | 2 | 3.0080 | 0.0034 |

精神神経機能

1) Number connection test-A (グレード)

最終評価時の Number connection test-A (グレード) について、本剤のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。

ベースラインで調整した最終評価時の Number connection test-A (グレード) の平均値は本剤群が 1.0、ラクチトール群が 1.1 で、平均値の差は -0.1 (95%信頼区間: -0.3~0.2) と本剤群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった ($p = 0.5113$)。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|---------|-----|---------|----------|
| 薬剤 | 0.2538 | 1 | 0.4332 | 0.5113 |
| ベースライン | 48.7159 | 1 | 83.1538 | p<0.0001 |
| 誤差 | 0.5859 | 161 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|---------|-------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 1.0 | -0.1 | (-0.3,0.2) |
| ラクチトール | 84 | 1.1 | | |

一方、投与前後で Number connection test-A グレード（平均値±標準偏差）を比較した結果、本剤群では 1.5 ± 0.9 から 1.1 ± 0.9 ($p = 0.0001$; t 検定) へ、ラクチトール群では 1.3 ± 0.9 から 1.1 ± 1.0 ($p = 0.0118$; t 検定) へ両群で有意に減少した。

(FAS)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-----|------|-----|-----|-----|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 1.5 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 1.3 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | 1.4511 | 0.1507 |
| | Day 8 | 80 | 1.1 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | 3.8710 | 0.0002 |
| | Day 15 | 78 | 1.1 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | 4.2383 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 1.1 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | 4.0078 | 0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 1.3 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 1.3 | 1.0 | 1.0 | 0 | 4 | 1.1824 | 0.2404 |
| | Day 8 | 83 | 1.1 | 0.9 | 1.0 | 0 | 4 | 3.0377 | 0.0031 |
| | Day 15 | 81 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0 | 4 | 2.7324 | 0.0077 |
| | 最終評価時 | 84 | 1.1 | 1.0 | 1.0 | 0 | 4 | 2.5744 | 0.0118 |

2) Number connection test-A

最終評価時の Number connection test-A について、本剤のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。

ベースラインで調整した最終評価時の Number connection test-A の平均値は本剤群が 41.67 秒、ラクチトール群が 45.81 秒で、平均値の差は-4.14 秒 (95%信頼区間: -9.38~1.10 秒) と本剤群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった (p=0.1203)。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|------------|-----|----------|----------|
| 薬剤 | 701.3778 | 1 | 2.4384 | 0.1203 |
| ベースライン | 31603.9868 | 1 | 109.8747 | p<0.0001 |
| 誤差 | 287.6366 | 161 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|---------|-------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 41.67 | -4.14 | (-9.38,1.10) |
| ラクチトール | 84 | 45.81 | | |

一方、投与前後で Number connection test-A (平均値±標準偏差) を比較した結果、本剤群では 52.23±22.57 秒から 42.19±19.95 秒 (p<0.0001 ; t 検定) へ、ラクチトール群では 49.37±22.07 秒から 45.32±23.66 秒 (p=0.0804 ; t 検定) へ減少し、本剤群でのみ有意であった。

(FAS)

(秒)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-------|-------|-------|------|-------|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 52.23 | 22.57 | 45.60 | 21.7 | 120.0 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 46.88 | 20.88 | 41.85 | 18.5 | 120.0 | 2.6746 | 0.0090 |
| | Day 8 | 80 | 43.66 | 21.97 | 37.80 | 20.1 | 120.0 | 4.4934 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 78 | 42.40 | 20.16 | 35.60 | 16.1 | 120.0 | 4.7525 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 42.19 | 19.95 | 35.30 | 16.1 | 120.0 | 4.7352 | p<0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 49.37 | 22.07 | 43.10 | 21.8 | 120.0 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 47.17 | 23.49 | 40.40 | 18.1 | 120.0 | 1.1087 | 0.2708 |
| | Day 8 | 83 | 43.45 | 21.69 | 39.30 | 17.5 | 120.0 | 3.1443 | 0.0023 |
| | Day 15 | 81 | 45.13 | 23.78 | 39.00 | 17.4 | 120.0 | 1.8661 | 0.0656 |
| | 最終評価時 | 84 | 45.32 | 23.66 | 39.05 | 17.4 | 120.0 | 1.7698 | 0.0804 |

3) Number connection test-B

最終評価時の Number connection test-B について、本剤のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。

ベースラインで調整した最終評価時の Number connection test-B は、ラクチトール群と比べて本剤群で有意に改善し、その平均値は本剤群が 87.08 秒、ラクチトール群が 99.13 秒で、平均値の差は-12.05 秒 (95%信頼区間: -22.40~-1.70 秒) であった (p=0.0228)。

(FAS)

| 要因 | 平均平方和 | 自由度 | F 値 | p 値 |
|--------|-------------|-----|----------|----------|
| 薬剤 | 5924.6758 | 1 | 5.2842 | 0.0228 |
| ベースライン | 214145.7382 | 1 | 190.9970 | p<0.0001 |
| 誤差 | 1121.1997 | 161 | | |

| 薬剤 | 例数 | 調整済み平均値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|---------|--------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 87.08 | -12.05 | (-22.40,-1.70) |
| ラクチトール | 84 | 99.13 | | |

さらに、投与前後で Number connection test-B (平均値±標準偏差) を比較した結果、本剤群では 111.02±48.28 秒から 89.33±47.44 秒 (p<0.0001 ; t 検定) へ、ラクチトール群では 104.17±47.54 秒から 96.99±51.12 秒 (p=0.1245 ; t 検定) へ減少し、本剤群でのみ有意であった。

(FAS) (秒)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|--------|-------|-------|------|-------|--------|----------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 111.02 | 48.28 | 94.50 | 44.5 | 180.0 | - | - |
| | Day 4 | 80 | 96.51 | 46.46 | 83.55 | 35.2 | 180.0 | 4.3894 | p<0.0001 |
| | Day 8 | 80 | 90.71 | 48.31 | 72.85 | 29.5 | 180.0 | 4.6404 | p<0.0001 |
| | Day 15 | 78 | 90.46 | 47.51 | 76.15 | 25.3 | 180.1 | 4.6020 | p<0.0001 |
| | 最終評価時 | 80 | 89.33 | 47.44 | 74.15 | 25.3 | 180.1 | 4.9053 | p<0.0001 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 104.17 | 47.54 | 92.50 | 39.2 | 180.0 | - | - |
| | Day 4 | 83 | 100.54 | 48.84 | 85.70 | 30.1 | 180.0 | 0.6004 | 0.5498 |
| | Day 8 | 83 | 93.33 | 45.80 | 83.40 | 33.1 | 180.0 | 2.6241 | 0.0103 |
| | Day 15 | 81 | 95.49 | 50.11 | 89.10 | 29.4 | 180.0 | 1.9999 | 0.0488 |
| | 最終評価時 | 84 | 96.99 | 51.12 | 89.75 | 29.4 | 180.0 | 1.5517 | 0.1245 |

QOL

1) SF-8 : 身体的サマリースコア

SF-8 : 身体的サマリースコアの最終評価時とベースラインの変化量について、本剤のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較した。

SF-8 : 身体的サマリースコアの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群が 3.145±8.743%、ラクチトール群が 2.844±8.363% で、平均値の差は 0.300% (95%信頼区間: -2.346~2.946%) と本剤の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった (p=0.8229)。

(FAS)

| 薬剤 | 例数 | 平均値 ^a | 標準偏差 | t 値 p 値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|------------------|-------|------------|-------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 3.145 | 8.743 | 0.2241 | 0.300 | (-2.346, 2.946) |
| ラクチトール | 83 | 2.844 | 8.363 | 0.8229 | | |

^a ベースラインから最終評価時の変化量

一方、投与前後で QOL (SF-8 : 身体的サマリースコア) (平均値±標準偏差) を比較した結果、本剤群では 44.24±8.58% から 47.62±7.32% (p=0.0018 ; t 検定) へ、ラクチトール群では 44.11±8.90% から 47.32±7.25% (p=0.0026 ; t 検定) へ両群で有意に増加した。

(FAS) (%)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-------|------|-------|-------|-------|--------|--------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 44.24 | 8.58 | 46.07 | 20.31 | 60.27 | - | - |
| | Day 8 | 80 | 46.61 | 8.33 | 47.96 | 17.17 | 56.62 | 2.3633 | 0.0205 |
| | Day 15 | 78 | 47.74 | 7.21 | 49.60 | 24.08 | 57.09 | 3.2635 | 0.0016 |
| | 最終評価時 | 80 | 47.62 | 7.32 | 49.60 | 24.08 | 57.09 | 3.2171 | 0.0018 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 44.11 | 8.90 | 45.03 | 21.35 | 57.21 | - | - |
| | Day 8 | 83 | 47.12 | 7.17 | 47.38 | 24.97 | 58.91 | 2.8185 | 0.0060 |
| | Day 15 | 82 | 47.59 | 6.85 | 49.15 | 28.28 | 58.72 | 3.4566 | 0.0008 |
| | 最終評価時 | 83 | 47.32 | 7.25 | 48.66 | 24.97 | 58.72 | 3.0987 | 0.0026 |

2) SF-8 : 精神的サマリースコア

SF-8 : 精神的サマリースコア) の最終評価時とベースラインの変化量について、本剤のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較した。

SF-8 : 精神的サマリースコアの変化量 (平均値±標準偏差) は本剤群が 1.319±5.328%、ラクチトール群が -0.025±8.589% で、平均値の差は 1.344% (95%信頼区間: -0.876~3.565%) と本剤の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった (p=0.2336)。

(FAS)

| 薬剤 | 例数 | 平均値 ^a | 標準偏差 | t 値 p 値 | 平均値の差 | 平均値の差の 95%信頼区間 |
|--------|----|------------------|-------|------------|-------|-------------------|
| 本剤 | 80 | 1.319 | 5.328 | 1.1955 | 1.344 | (-0.876,3.565) |
| ラクチトール | 83 | -0.025 | 8.589 | 0.2336 | | |

^a ベースラインから最終評価時の変化量

一方、投与前後で QOL (SF-8 : 精神的サマリースコア) (平均値±標準偏差) を比較した結果、本剤群では 47.88±7.44%から 49.46±7.47% (p=0.0297 ; t 検定) へ、ラクチトール群では 48.60±6.88%から 48.65±7.12% (p=0.9785 ; t 検定) へ増加し、本剤群でのみ有意であった。

(FAS) (%)

| 投与群 | 測定時期 | 例数 | 平均値 | 標準偏差 | 中央値 | 最小値 | 最大値 | 統計量 | p値 |
|--------|--------|----|-------|------|-------|-------|-------|---------|--------|
| 本剤 | ベースライン | 84 | 47.88 | 7.44 | 50.06 | 26.47 | 59.57 | - | - |
| | Day 8 | 80 | 50.21 | 6.47 | 52.49 | 26.01 | 61.97 | 3.0410 | 0.0031 |
| | Day 15 | 78 | 49.42 | 7.55 | 51.97 | 26.07 | 61.15 | 2.4414 | 0.0169 |
| | 最終評価時 | 80 | 49.46 | 7.47 | 51.97 | 26.07 | 61.15 | 2.2137 | 0.0297 |
| ラクチトール | ベースライン | 87 | 48.60 | 6.88 | 49.34 | 27.19 | 58.66 | - | - |
| | Day 8 | 83 | 49.94 | 6.38 | 51.57 | 26.91 | 59.57 | 1.5911 | 0.1154 |
| | Day 15 | 82 | 48.80 | 7.04 | 49.18 | 22.40 | 58.63 | 0.2418 | 0.8095 |
| | 最終評価時 | 83 | 48.65 | 7.12 | 48.81 | 22.40 | 58.63 | -0.0269 | 0.9785 |

安全性

本剤群 84 例中 5 例、ラクチトール群 87 例中 12 例に副作用が発現した。本剤群の副作用は、肝性脳症、声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛各 1 件 (1.2%) であり、ラクチトール群の副作用は、下痢 4 件 (4.6%)、脱水、体位性めまい、動悸、腹部不快感、悪心、口内炎、嘔吐、肛門出血、倦怠感及び発熱各 1 件 (1.1%) であった。

本剤の特徴 (難吸収性) から懸念される胃腸障害及び類薬で懸念される副作用 (腎機能障害、聴覚障害等) を含めて問題はなく、本剤の忍容性は良好であった。

② 海外第Ⅲ相臨床試験⁵⁾

高アンモニア血症を伴い肝性脳症昏睡度 (Conn スコア) I~IIIの急性又は再発肝性脳症を発生している肝硬変患者 103 例を対象として、本剤の有効性と安全性をラクチトール標準療法との比較により評価した。本試験の概要を表V-7に示す。

表 V-7 試験デザイン及び概略

| 項目 | 内容 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------|---------|------------------|--|--|-----|---------|------------------|--------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|----|-------|-----|------|------|------|------|------|------|----|----|----|-------------------------------|---------|---------|-------|-----|------|------|--------|------|------|------|----|----|----|-------------------------------|---------|---------|---------------------|----------|----|----|------|--------------|------|------|----|----|----|
| 対象 | 肝性脳症患者 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 目的 | 本剤 1200 mg/日を 5~10 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチトールと比較・評価する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 試験デザイン | 多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・用量 | 被験薬：本剤 200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、5~10 日間、経口投与。 対照薬：ラクチトール 10g 分包 2 包を 1 日 3 回、5~10 日間、経口投与 ^{注)} 。 注) ラクチトールの用法及び用量は、1 日量 18~36g を 3 回に分けて用時、水に溶解後経口投与である | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 評価項目 | 有効性 主要評価項目： 肝性脳症昏睡度 (Conn スコア) PSE 指数の変化率 血中アンモニア濃度 PSE 指数 副次評価項目： 羽ばたき振戦 (グレード) Number connection test (NCT) (グレード) 脳波 (グレード) PSE の合計 排便回数 全般的有効性評価 安全性 有害事象 血液学的検査及び血液生化学的検査 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 結果 | 有効性 主要評価項目： 肝性脳症昏睡度 (Conn スコア) 両群で大きく改善し、ベースラインと比較して各来院時に認められた差は統計学的に有意であった。投与終了後の昏睡度グレードは、本剤群では 1.82 から 0.58 へ (p<0.0001)、ラクチトール群では 1.81 から 0.66 へ (p<0.0001) それぞれ減少した。 昏睡度の改善は本剤群でやや良好であったが、各評価時点での Conn スコアには群間で有意な差はなかった。肝性脳症症状の消失又は改善 (Conn スコアの減少) は、ITT 患者 103 例のうち 84 例 (81.6%) にみられ、本剤群が 40 例 (80%)、ラクチトール群が 44 例 (83%) であった。この 2 群間での差は統計学的に有意ではなかった。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">時期</th> <th rowspan="2">要約統計量</th> <th colspan="3">グレード</th> </tr> <tr> <th>本剤群</th> <th>ラクチトール群</th> <th>p 値^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="3">ベースライン</td> <td>平均値</td> <td>1.82</td> <td>1.81</td> <td rowspan="3">n.s.</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>0.63</td> <td>0.81</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>50</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Day 5</td> <td>平均値</td> <td>0.68</td> <td>0.69</td> <td rowspan="4">n.s.</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>0.91</td> <td>1.08</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>44</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td>p 値 (ベースラインとの比較)^a</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">投与終了後</td> <td>平均値</td> <td>0.58</td> <td>0.66</td> <td rowspan="4">0.9110</td> </tr> <tr> <td>標準偏差</td> <td>0.99</td> <td>1.16</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>50</td> <td>53</td> </tr> <tr> <td>p 値 (ベースラインとの比較)^a</td> <td><0.0001</td> <td><0.0001</td> </tr> <tr> <td rowspan="3">昏睡度の改善 (グレードの低下)</td> <td>グレード低下例数</td> <td>40</td> <td>44</td> <td rowspan="3">n.s.</td> </tr> <tr> <td>グレード低下例数 (%)</td> <td>80.0</td> <td>83.0</td> </tr> <tr> <td>例数</td> <td>50</td> <td>53</td> </tr> </tbody> </table> | | 時期 | 要約統計量 | グレード | | | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 ^b | ベースライン | 平均値 | 1.82 | 1.81 | n.s. | 標準偏差 | 0.63 | 0.81 | 例数 | 50 | 53 | Day 5 | 平均値 | 0.68 | 0.69 | n.s. | 標準偏差 | 0.91 | 1.08 | 例数 | 44 | 49 | p 値 (ベースラインとの比較) ^a | <0.0001 | <0.0001 | 投与終了後 | 平均値 | 0.58 | 0.66 | 0.9110 | 標準偏差 | 0.99 | 1.16 | 例数 | 50 | 53 | p 値 (ベースラインとの比較) ^a | <0.0001 | <0.0001 | 昏睡度の改善 (グレードの低下) | グレード低下例数 | 40 | 44 | n.s. | グレード低下例数 (%) | 80.0 | 83.0 | 例数 | 50 | 53 |
| 時期 | 要約統計量 | | | グレード | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 ^b | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ベースライン | 平均値 | 1.82 | 1.81 | n.s. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 標準偏差 | 0.63 | 0.81 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 50 | 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Day 5 | 平均値 | 0.68 | 0.69 | n.s. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 標準偏差 | 0.91 | 1.08 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 44 | 49 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | p 値 (ベースラインとの比較) ^a | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 投与終了後 | 平均値 | 0.58 | 0.66 | 0.9110 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 標準偏差 | 0.99 | 1.16 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 50 | 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | p 値 (ベースラインとの比較) ^a | <0.0001 | <0.0001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 昏睡度の改善 (グレードの低下) | グレード低下例数 | 40 | 44 | n.s. | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | グレード低下例数 (%) | 80.0 | 83.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 例数 | 50 | 53 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| n.s. : 有意差なし (有意水準 0.05)、 ^a Wilcoxon 符号付順位検定、 ^b Wilcoxon 順位和検定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

PSE 指数の変化率

NCT を含めた場合の治療効果（PSE 指数の変化率）は以下のとおりであった。ラクチトール群（52.70%）と比較して本剤群（67.27%）がより良好であり、群間で統計学的に有意であった（ $p=0.0083$ ）。

| 要約統計量 | 本剤群 (%) | ラクチトール群 (%) | p 値 ^a |
|-------|---------|-------------|------------------|
| 平均値 | 67.27 | 52.70 | 0.0083 |
| 標準偏差 | 23.52 | 27.89 | |
| 例数 | 38 | 29 | |

^aWilcoxon 順位和検定

血中アンモニア濃度

両群共に投与開始後に明らかに低下し、投与開始 5 日後にはほぼ正常範囲内となった。血中アンモニア濃度に対してはラクチトール群と比較して本剤群がより有効性が高く、投与終了後の比較ではその違いはより明らかであった（ $p=0.0084$ ）。

| 時期 | 要約統計量 | グレード | | | μg/dL | | |
|--------|------------------|--------|---------|------------------|-------|---------|------------------|
| | | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 ^b | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 ^b |
| ベースライン | 平均値 | 1.24 | 1.31 | n.s. | 131.5 | 150.7 | n.s. |
| | 標準偏差 | 1.25 | 1.29 | | 68.9 | 104.0 | |
| | 例数 | 50 | 51 | | 50 | 51 | |
| Day 5 | 平均値 | 0.60 | 1.04 | n.s. | 96.6 | 125.7 | n.s. |
| | 標準偏差 | 0.94 | 1.26 | | 55.7 | 108.9 | |
| | 例数 | 35 | 45 | | 35 | 45 | |
| | p 値 ^a | 0.0005 | n.s. | | - | 0.0024 | |
| 投与終了後 | 平均値 | 0.50 | 1.11 | 0.0068 | 85.7 | 126.0 | 0.0084 |
| | 標準偏差 | 0.90 | 1.22 | | 54.1 | 83.1 | |
| | 例数 | 44 | 47 | | 43 | 46 | |
| | p 値 ^a | 0.0002 | 0.1036 | | - | 0.000 | |

n.s. : 有意差なし（有意水準 0.05）、^aWilcoxon 符号付順位検定によるベースラインとの比較、^bWilcoxon 順位和検定

PSE 指数

NCT を含めた場合の PSE 指数は、ベースラインは両群で同等であったが、投与終了後ではラクチトール群と比較して本剤群では統計学的に有意に減少した（ $p=0.0103$ ）。

| 時期 | 要約統計量 | PSE 指数 | | |
|--------|-----------------|---------|---------|--------|
| | | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 |
| ベースライン | 平均値 | 0.56 | 0.56 | n.s. |
| | 標準偏差 | 0.13 | 0.16 | |
| | 例数 | 43 | 38 | |
| Day 5 | 平均値 | 0.22 | 0.27 | n.s. |
| | 標準偏差 | 0.17 | 0.19 | |
| | 例数 | 32 | 35 | |
| | p 値（ベースラインとの比較） | <0.0001 | <0.0001 | |
| 投与終了後 | 平均値 | 0.18 | 0.25 | 0.0103 |
| | 標準偏差 | 0.15 | 0.14 | |
| | 例数 | 39 | 31 | |
| | p 値（ベースラインとの比較） | <0.0001 | <0.0001 | |

n.s. : 有意差なし（有意水準 0.05）

副次評価項目

羽ばたき振戦（グレード）

ベースラインに対する最終評価時の羽ばたき振戦（グレード）は、両群で有意に減少した（本剤群及びラクチトール群で、それぞれ $p < 0.0001$; Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の羽ばたき振戦（グレード）は、両群で有意差はなかった ($p = 0.3177$; Wilcoxon 順位和検定)。

| 投与群 | 時期 | 例数 | 羽ばたき振戦 グレード (平均) | 標準偏差 | p 値 ^a |
|------------|--------|----|---------------------|------|---------------------|
| 本剤 | ベースライン | 49 | 2.51 | 1.24 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 49 | 0.51 | 1.06 | |
| ラクチトール | ベースライン | 52 | 2.54 | 1.07 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 52 | 0.65 | 1.10 | |
| 最終評価時の群間比較 | | | | | 0.3177 ^b |

^a : Wilcoxon 符号付順位検定、^b : Wilcoxon 順位和検定

Number connection test（グレード）

ベースラインに対する最終評価時の Number connection test（グレード）は、両群で有意に減少した（本剤群及びラクチトール群で、それぞれ $p < 0.0001$; Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の Number connection test（グレード）は、両群で有意差はなかった ($p = 0.6168$; Wilcoxon 順位和検定)。

| 投与群 | 時期 | 例数 | Number connection test グレード (平均) | 標準偏差 | p 値 ^a |
|------------|--------|----|--|------|---------------------|
| 本剤 | ベースライン | 47 | 3.98 | 0.15 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 46 | 3.00 | 1.15 | |
| ラクチトール | ベースライン | 44 | 3.82 | 0.49 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 43 | 3.14 | 1.06 | |
| 最終評価時の群間比較 | | | | | 0.6168 ^b |

^a : Wilcoxon 符号付順位検定、^b : Wilcoxon 順位和検定

Number connection test

ベースラインに対する最終評価時の Number connection test は、両群で有意に減少した（本剤群で $p = 0.0002$ 、ラクチトール群で $p = 0.0001$; Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の Number connection test は、両群で有意差はなかった ($p = 0.7810$; Wilcoxon 順位和検定)。

| 投与群 | 時期 | 例数 | Number connection test (平均) | 標準偏差 | p 値 ^a |
|------------|--------|----|--------------------------------|-------|---------------------|
| 本剤 | ベースライン | 41 | 158.9 | 78.5 | 0.0002 |
| | 最終評価 | 40 | 105.6 | 61.3 | |
| ラクチトール | ベースライン | 37 | 179.6 | 238.2 | 0.0001 |
| | 最終評価 | 39 | 107.9 | 50.8 | |
| 最終評価時の群間比較 | | | | | 0.7810 ^b |

^a : Wilcoxon 符号付順位検定、^b : Wilcoxon 順位和検定

脳波（グレード）

ベースラインに対する最終評価時の脳波（グレード）は、両群で有意に減少した（本剤群及びラクチトール群で、それぞれ $p < 0.0001$; Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の脳波（グレード）は、両群で有意差はなかった ($p = 0.0830$; Wilcoxon 順位和検定)。

| 投与群 | 時期 | 例数 | 脳波グレード (平均) | 標準偏差 | p 値 ^a |
|------------|--------|----|----------------|------|---------------------|
| 本剤 | ベースライン | 46 | 2.67 | 0.89 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 42 | 0.59 | 0.91 | |
| ラクチトール | ベースライン | 48 | 2.35 | 1.19 | <0.0001 |
| | 最終評価 | 39 | 0.89 | 0.88 | |
| 最終評価時の群間比較 | | | | | 0.0830 ^b |

^a : Wilcoxon 符号付順位検定、^b : Wilcoxon 順位和検定

PSE の合計

NCT を含めた場合の PSE の合計は、ベースラインは両群で同等であったが、投与終了後ではラクチトール群と比較して本剤群では統計学的に有意に減少した (p=0.0103)。

| 時期 | 要約統計量 | PSE の合計 | | |
|--------|------------------|---------|---------|--------|
| | | 本剤群 | ラクチトール群 | p 値 |
| ベースライン | 平均値 | 15.60 | 15.63 | n.s. |
| | 標準偏差 | 3.59 | 4.48 | |
| | 例数 | 43 | 38 | |
| Day 5 | 平均値 | 5.31 | 6.48 | n.s. |
| | 標準偏差 | 4.15 | 4.73 | |
| | 例数 | 32 | 35 | |
| | p 値 (ベースラインとの比較) | <0.0001 | <0.0001 | - |
| 投与終了後 | 平均値 | 5.13 | 7.03 | 0.0103 |
| | 標準偏差 | 4.09 | 4.07 | |
| | 例数 | 39 | 31 | |
| | p 値 (ベースラインとの比較) | <0.0001 | <0.0001 | - |

n.s. : 有意差なし (有意水準 0.05)

排便回数

排便回数に群間差はみられなかった。

全般的有効性評価

回復及び改善を示した割合が本剤群で 81.6%、ラクチトール群で 80.4%であった。さらに、回復とされた割合が本剤群の 53.1%に対しラクチトール群では 39.2%であった。

安全性

本剤群 50 例中 2 例、ラクチトール群 53 例中 3 例に副作用が発現した。本剤群の副作用は下痢 2 件 (4.0%)、ラクチトール群の副作用は上腹部痛、消化不良及び下痢各 1 件 (1.9%) であった。

以上より、本剤は短期治療においてラクチトールと同様の有効性を示し、ラクチトールと比較して、血中アンモニア濃度及び PSE 指数の変化率を統計学的に有意に改善したことから、肝性脳症の治療に適した難吸収性抗菌薬と考えられた。

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

(6) 治療的使用

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)

該当資料なし (使用成績調査実施中)

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

使用成績調査を実施している。

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、リファブチン等のリファマイシン系抗菌薬

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

リファキシミンの抗菌作用の機序は、大腸菌における³H]-ウリジンの取り込みを阻害したことから、リファンピシンと同様に RNA 合成阻害によることが確認された⁷⁾。*Staphylococcus epidermidis* (*S.epidermidis*) を用い、リファマイシン系抗菌薬 3 種 (リファキシミン、リファンピシン及びリファペンチン) の最小発育阻止濃度 (MIC) 及び最小殺菌濃度 (MBC) を検討したところ、いずれの抗菌薬も作用様式は殺菌的であった⁸⁾。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 好気性菌及び通性嫌気性菌に対する抗菌活性 (*in vitro*)⁹⁾

海外臨床分離株を用いたリファキシミンの好気性グラム陽性菌、通性嫌気性グラム陰性菌などに対する抗菌活性は以下のとおりであった。

表 VI-1 臨床分離株に対するリファキシミンの抗菌活性

| 菌種 | 株数 | MIC ₅₀ (µg/mL) | MIC ₉₀ (µg/mL) | MIC 範囲 (µg/mL) | |
|------------|---|------------------------------|------------------------------|-------------------|-------------|
| 好気性グラム陽性球菌 | <i>Staphylococcus aureus</i> オキサシリン感受性 | 40 | 0.015 | ≤0.015 | ≤0.015-0.03 |
| | <i>Staphylococcus aureus</i> オキサシリン耐性 | 11 | ≤0.015 | >8 | 0.015->8 |
| | Coagulase-negative staphylococci | 20 | ≤0.015 | ≤0.015 | ≤0.015 |
| | <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 20 | ≤0.015 | ≤0.015 | ≤0.015 |
| | <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 10 | ≤0.015 | ≤0.015 | ≤0.015->8 |
| | <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 30 | ≤0.03 | 0.06 | ≤0.03->4 |
| | <i>Streptococcus</i> A 群 | 19 | 0.12 | 0.25 | ≤0.03-0.25 |
| | <i>Streptococcus</i> B 群 | 20 | 0.12 | 0.25 | 0.06-0.25 |
| | <i>Streptococcus</i> C・F・G 群 | 14 | ≤0.03 | 0.06 | ≤0.03-0.5 |
| | <i>Enterococcus faecalis</i> | 21 | 2 | 8 | 0.5->8 |
| | <i>Enterococcus faecium</i> | 11 | 2 | >8 | ≤0.015->8 |
| | <i>Enterococcus</i> spp. | 10 | 0.25 | 2 | ≤0.015->4 |
| 好気性グラム陰性球菌 | <i>Neisseria</i> spp. | 16 | 0.5 | 2 | ≤0.03-2 |
| | <i>Moraxella catarrhalis</i> | 20 | ≤0.03 | ≤0.03 | ≤0.03-0.06 |
| 好気性グラム陽性桿菌 | <i>Bacillus cereus</i> | 7 | 0.06 | – | 0.03-0.12 |

表 VI-1 臨床分離株に対するリファキシミンの抗菌活性(続き)

| | 菌種 | 株数 | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) |
|-------------------------------|---------------------------------|------|---|---|--------------------------------|
| 通性嫌気性グラム陰性桿菌 | <i>Escherichia coli</i> | 20 | 8 | >8 | 2->8 |
| | <i>Shigella</i> spp. | 10 | 4 | 8 | 2->8 |
| | <i>Salmonella enteritidis</i> | 10 | 2 | 8 | 2->8 |
| | <i>Citrobacter freundii</i> | 20 | >8 | >8 | >8 |
| | <i>Citrobacter diversus</i> | 10 | >8 | >8 | 4->8 |
| | <i>Klebsiella oxytoca</i> | 10 | >8 | >8 | 8->8 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 20 | >8 | >8 | 8->8 |
| | <i>Enterobacter aerogenes</i> | 20 | >8 | >8 | 4->8 |
| | <i>Enterobacter agglomerans</i> | 10 | 4 | 8 | 1-8 |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | 20 | >8 | >8 | 0.25->8 |
| | <i>Serratia marcescens</i> | 20 | >8 | >8 | 4->8 |
| | <i>Proteus mirabilis</i> | 20 | 4 | 4 | 1-4 |
| | <i>Proteus vulgaris</i> | 10 | 4 | 4 | 2->8 |
| | <i>Morganella morganii</i> | 10 | >8 | >8 | 4->8 |
| | <i>Providencia rettgeri</i> | 10 | 8 | >8 | 2->8 |
| | <i>Providencia stuartii</i> | 10 | 4 | 4 | 2-4 |
| | <i>Yersinia enterocolitica</i> | 10 | 8 | >8 | 4->8 |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | 58 | 0.25 | 2 | ≤ 0.03 -2 | |
| 好気性グラム陰性桿菌 | <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 28 | 8 | >8 | 4->8 |
| | <i>Xanthomonas maltophilia</i> | 10 | 8 | <8 | ≤ 0.015 -<8 |
| | <i>Acinetobacter</i> spp. | 10 | 2 | 4 | 0.06-4 |

MIC₅₀ : 50%最小発育阻止濃度

MIC₉₀ : 90%最小発育阻止濃度

2) アンモニア産生菌に対する抗菌活性 (in vitro)

肝性脳症における高アンモニア血症の原因菌については特定されていないが、腸内細菌群では *Clostridium* 属菌、*Bacillus* 属菌、*Streptococcus* 属菌、*Bacteroides* 属菌、*Escherichia coli* (*E.coli*)、*Proteus mirabilis* (*P.mirabilis*) 等がアンモニア産生菌として報告されている¹⁰⁾。

国内臨床試験における臨床分離株のうち、アンモニア産生菌と考えられる菌についてのリファキシミンの抗菌活性は以下のとおりであった¹¹⁾。

表 VI-2 国内臨床分離株(アンモニア産生菌)に対するリファキシミンの抗菌活性

| | 菌種 | 株数 | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) |
|--------------|--|----|---|---|--------------------------------|
| 好気性菌及び通性嫌気性菌 | α -hemolytic <i>Streptococcus</i> | 7 | 0.5 | 2 | 0.12 - 2 |
| | β -hemolytic <i>Streptococcus</i> | 2 | 0.03 | 0.12 | 0.03 - 0.12 |
| | γ -hemolytic <i>Streptococcus</i> | 10 | 1 | 8 | 0.5 - 32 |
| | <i>Escherichia coli</i> | 15 | 32 | 32 | 8 - 32 |
| | <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 10 | 128 | 128 | 64 - 128 |
| | <i>Klebsiella oxytoca</i> | 4 | 64 | 64 | 32 - 64 |
| | <i>Citrobacter freundii</i> | 10 | 64 | 128 | 16 - 128 |
| | <i>Enterobacter cloacae</i> | 3 | 128 | 128 | 32 - 128 |
| | <i>Enterobacter aerogenes</i> | 1 | 64 | 64 | – |
| | <i>Proteus mirabilis</i> | 1 | 0.25 | 0.25 | – |
| | <i>Proteus vulgaris</i> | 1 | 1 | 1 | – |
| | <i>Enterobacteriaceae</i> ^a | 3 | 32 | 32 | 32 |

表 VI-2 国内臨床分離株(アンモニア産生菌)に対するリファキシミンの抗菌活性(続き)

| | 菌種 | 株数 | MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$) | MIC 範囲 ($\mu\text{g/mL}$) |
|------------|--|----|---|---|--------------------------------|
| 偏性嫌気 性菌 | <i>Bacteroides fragilis</i> | 3 | 0.5 | 0.5 | 0.5 |
| | <i>Bacteroides vulgatus</i> | 8 | 0.5 | 0.5 | 0.06 - 0.5 |
| | <i>Bacteroides ovatus</i> | 1 | 0.5 | 0.5 | - |
| | <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> | 2 | 2 | 2 | 2 |
| | <i>Bacteroides eggerthii</i> | 2 | 0.25 | 0.25 | 0.25 |
| | <i>Bacteroides distasonis</i> | 4 | 0.5 | 1 | 0.25 - 1 |
| | <i>Bacteroides fragilis group</i> ^b | 14 | 0.5 | 1 | 0.12 - 2 |
| | <i>Clostridium difficile</i> | 2 | 0.015 | 0.015 | 0.015 |
| | <i>Clostridium perfringens</i> | 8 | 0.03 | 0.12 | 0.03 - 0.12 |

a *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* 以外の *Enterobacteriaceae*

b *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides distasonis* 以外の *Bacteroides*

3) ラット肝性脳症モデルに対する作用¹²⁾

門脈-大循環短絡路(シャント)を作製したラット肝性脳症モデルにおいて、リファキシミンを各用量 3 日間投与した結果、リファキシミンは後大静脈血中アンモニア濃度の上昇及び昏睡発症率を用量依存的に抑制することが確認された。

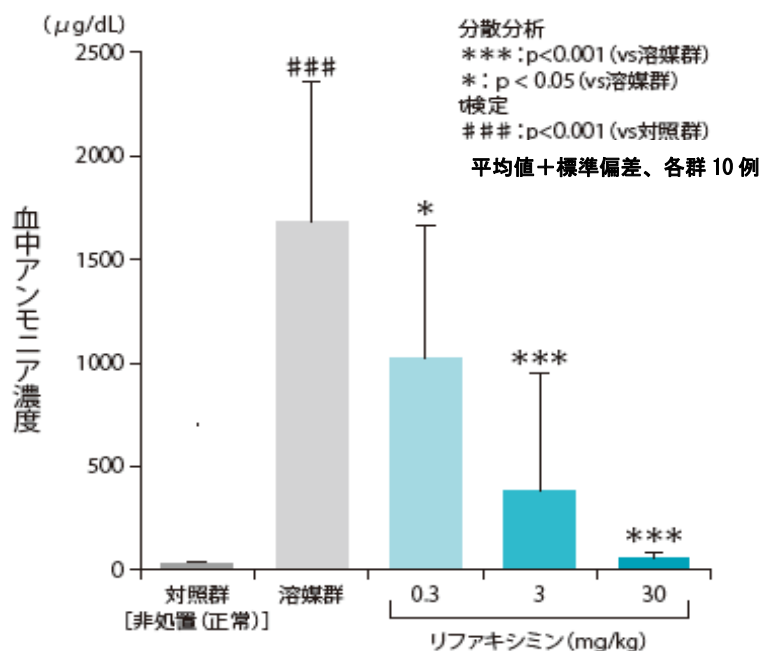


図 VI-1 血中アンモニア濃度に対する効果

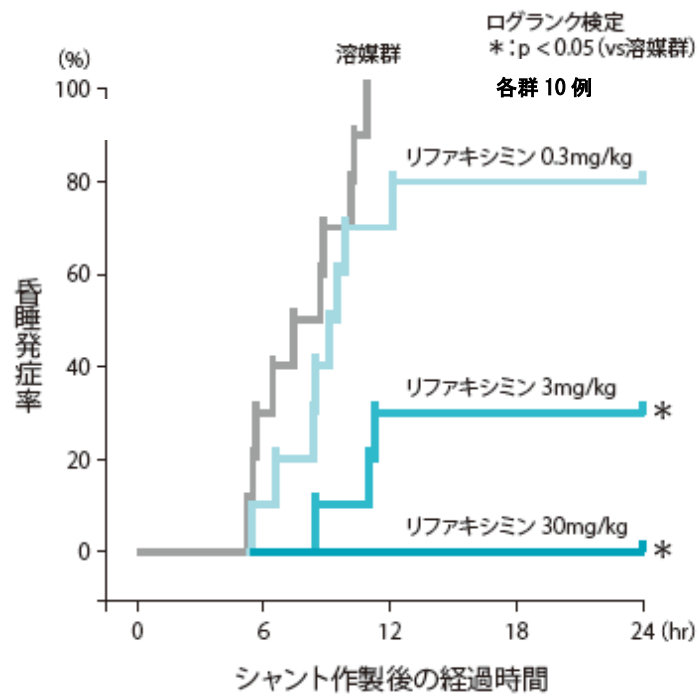


図 VI-2 昏睡発症に対する効果

4) 耐性

リファキシミンに対する耐性は、主に DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子の点突然変異により発生することが示唆されている¹³⁾。他のリファマイシン系抗菌薬であるリファンピシンについても、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ遺伝子の点突然変異が耐性に寄与している¹⁴⁾が、*in vivo* 試験において、リファキシミン投与後における結核菌のリファキシミン及びリファンピシンに対する感受性低下は認められなかった^{15)、16)}。

(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

「(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) 単回投与での血漿中濃度

国内第 I 相試験¹⁾

健康成人男性を対象として本剤 550mg、1,100mg、1,650mg を各群 8 例に空腹時単回経口投与した。各投与群の血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。

本剤の単回経口投与時の血漿中リファキシミン濃度の平均値は、投与群間でほぼ同様のパターンで推移し、ほとんどの被験者で投与後 12~24 時間に定量下限 (0.25 ng/mL) 未満となった。

表 VII-1 血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ(単回投与:空腹時)

| 投与量 | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^(注1) (hr) | t _{1/2} (hr) |
|---------|----------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| 550mg | 11.32±5.32 | 3.055±1.631 | 1.0 (0.5-1.5) | 4.21±2.12 |
| 1,100mg | 29.47±12.87 ^(注2) | 7.09±4.25 | 1.5 (0.5-4) | 4.73±1.53 ^(注2) |
| 1,650mg | 16.08±3.52 | 5.521±2.746 | 0.8 (0.5-4) | 4.20±1.56 |

(注1) 中央値 (範囲)、(注2) 7例

(平均値±標準偏差、8例)

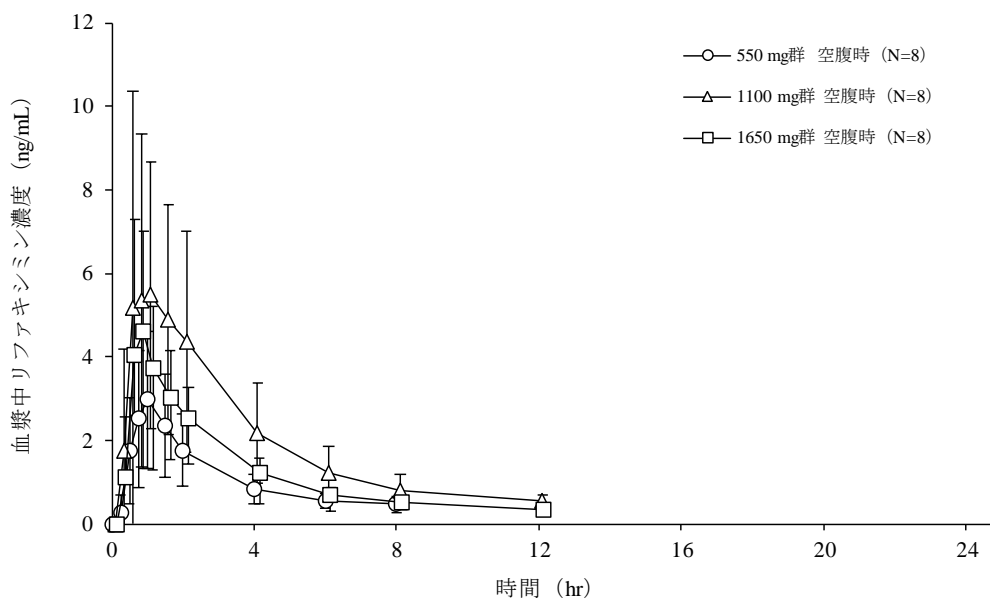


図 VII-1 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値±標準偏差)(単回投与:空腹時)

2) 反復投与での血漿中濃度

国内第 I 相試験¹⁾

健康成人男性を対象として本剤 1,100mg、1,650mg を各群 8 例に 7 日間反復投与した。各投与群の血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。本剤の反復経口投与時の血漿中リファキシミン濃度の平均値は、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でそれぞれ同様のパターンで推移し、ほとんどの被験者で各投与の 24 時間後には定量下限 (0.25 ng/mL) 未満となった。

表 VII-2 血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ(反復投与)

| 投与量 | | AUC _{0-τ} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^(注1) (hr) | t _{1/2} (hr) |
|---------|-----|----------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| 1,100mg | 1日目 | 12.02±4.58 | 3.333±1.032 | 2.0 (0.5-4) | 3.54±1.25 |
| | 7日目 | 18.36±7.35 | 4.660±2.611 | 1.8 (0.5-4) | 6.24±2.61 |
| 1,650mg | 1日目 | 7.62±3.90 | 2.294±1.463 | 2.0 (0.75-4) | 3.22±1.62 ^(注2) |
| | 7日目 | 9.75±3.46 | 2.449±1.407 | 2.0 (1-4) | 5.74±2.05 ^(注3) |

(注1) 中央値 (範囲)、(注2) 6例、(注3) 7例

(平均値±標準偏差、8例)

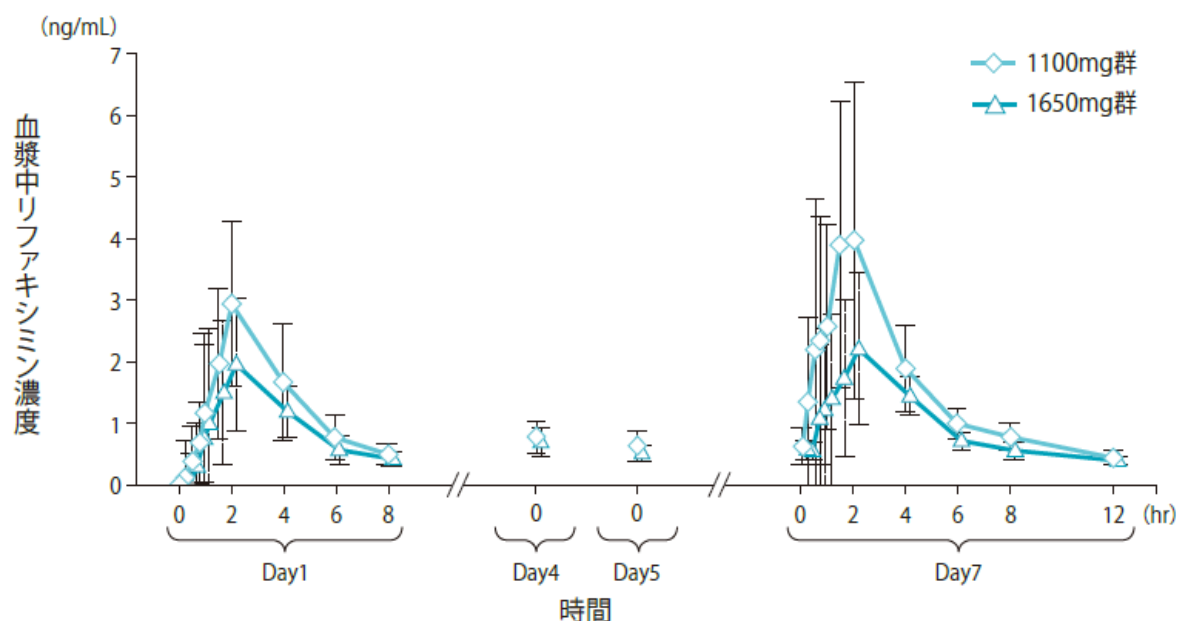


図 VII-2 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値±標準偏差)(反復投与トラフ値)

3) 肝性脳症患者における血漿中濃度

国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験³⁾

日本人肝性脳症患者に本剤 400mg を 1 日 3 回 14 日間食後経口投与した結果、Child-Pugh 分類別の薬物動態パラメータ(投与 Day8～14 に採血)は以下のとおりであった。

表 VII-3 リファキシミンの薬物動態パラメータ(反復投与:肝性脳症患者)

| Child-Pugh | 例数 | AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^(注) (hr) |
|------------|----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| A | 4 | 73.12±55.27 | 27.04±17.36 | 2.5 (1-4) |
| B | 25 | 82.41±44.62 | 32.3±21.0 | 2.0 (0-4) |
| C | 9 | 110.52±80.64 | 37.36±22.18 | 4.0 (0-4) |

(注) 中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

(4) 中毒域

該当資料なし

(5) 食事・併用薬の影響

国内第Ⅰ相試験¹⁾

健康成人男性を対象として本剤 550mg を空腹時又は食後各群 8 例に単回経口投与した。各投与群の血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ及び濃度推移は以下のとおりであった。本剤 550 mg の食後(高脂肪食: 900 kcal 以上、脂質 35%以上)投与では、空腹時投与に比べ薬剤の消化管吸収の開始が遅く、T_{max} 到達後の血漿中リファキシミン濃度の平均値は高く推移した。いずれも、血漿中リファキシミン濃度の平均値はほとんどの被験者で投与後 12～24 時間に定量下限(0.25 ng/mL)未満となった。

表 VII-4 血漿中リファキシミンの薬物動態パラメータ(単回投与:食事の影響)

| 投与量 | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^(注) (hr) | t _{1/2} (hr) |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------------|---|--------------------------|
| 550mg 空腹時 | 11.32±5.32 | 3.055±1.631 | 1.0 (0.5-1.5) | 4.21±2.12 |
| 550mg 食後 (高脂肪食) | 17.73±9.29 | 4.44±4.49 | 3.0 (1-4) | 3.59±0.97 |

(注) 中央値 (範囲)

(平均値±標準偏差、8例)

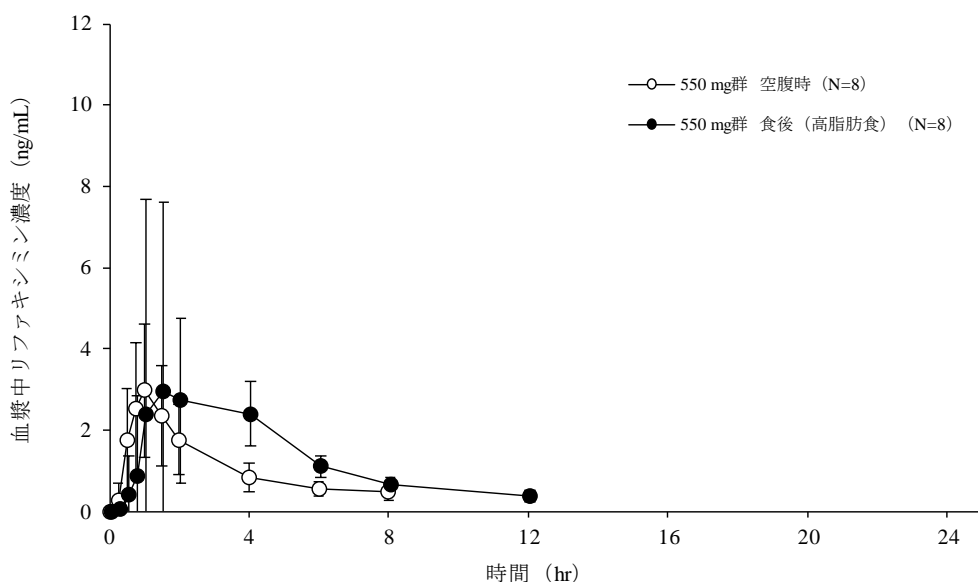


図 VII-3 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値±標準偏差)(単回投与:食事の影響)

(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

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率<参考>¹⁷⁾

健康被験者及び肝機能障害患者におけるリファキシミンの血漿蛋白結合率を限外ろ過法により *ex vivo* にて測定した結果、健康被験者で $67.5 \pm 3.7\%$ 、肝機能障害患者で $62.0 \pm 4.4\%$ であった。

3. 吸収

リファキシミンを経口投与した結果、血漿中リファキシミン濃度は低値であり、本剤は経口投与ではほとんど吸収されないと考えられた。

4. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 安全性に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

「Ⅷ. 安全性に関する項目 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

(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

<参考>

ラットにおける組織分布¹⁸⁾

雄性 SD 系ラットに ¹⁴C 標識したリファキシミン 24mg/kg を単回経口投与した後の放射能の組織分布を測定したところ、放射能の大部分は消化管内に存在しており、吸収された少量の放射能は全身に広く分布していた。投与後 72 時間以後では消化管を除いた全ての組織で検出限界未満となった。消化管以外で投与量の 0.01%以上の放射能が検出された組織は、腎臓（投与後 1 時間で 0.0159%）及び肝臓（投与後 0.5 時間で 0.609%）のみであり、それぞれ投与後 24 時間及び投与後 72 時間には検出限界未満となった。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路¹⁹⁾

代謝部位：肝

代謝経路：推定された代謝経路は図 VII-4のとおりである。

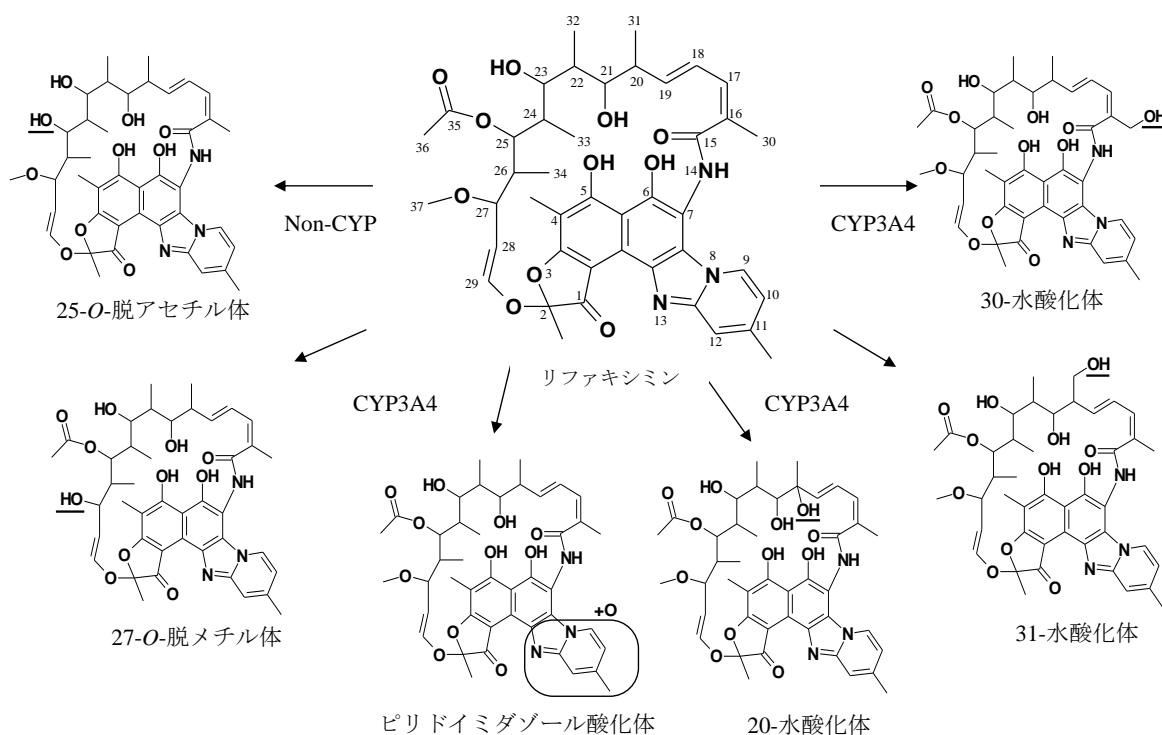


図 VII-4. リファキシミンのヒト肝マイクロソームにおける推定代謝経路

図中の下線部は推定された代謝位置を示している

(2) 代謝に関与する酵素（CYP450 等）の分子種<参考>

主に CYP3A4 で代謝される¹⁹⁾。

(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

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

主に糞中に排泄される²⁰⁾。

(2) 排泄率

(外国人データ)

健康被験者へ¹⁴C標識した本剤400 mgを単回経口投与した場合、総放射能の回収率は96.94%であった。そのうち、96.62%が糞便中からほぼ未変化体として回収され、0.32%は経口投与後48時間以内に尿中から回収された²⁰⁾。

肝性脳症患者に本剤600, 1,200及び2,400 mg/dayを7日間反復経口投与した場合、最終投与後24時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の0.06~0.10%であった⁴⁾。

本剤の承認された用法及び用量は、「リファキシミンとして1回 400mg を1日3回食後に経口投与」である。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

(1) Caco-2 細胞膜透過性²¹⁾

Caco-2 細胞における膜透過性試験の結果、リファキシミンはP-糖タンパク質 (P-gp) の基質であり、また Caco-2 細胞における排出には他の排出トランスポーターも関与していることが示唆された。

(2) P-gp に対する阻害作用²²⁾

Caco-2 細胞におけるジゴキシンの経細胞輸送に対するリファキシミン (0.14~100µmol/L) の阻害作用を検討した結果、リファキシミンは3回の試験のいずれにおいても濃度依存的にジゴキシンの排出比を低下させた (IC₅₀ : 39.5±27.6µmol/L)。

(3) 排出トランスポーターに対する影響

1) P-gp、多剤耐性関連タンパク質 2 (MRP2)、MRP4、乳癌耐性タンパク質 (BCRP) 及び胆汁酸塩排出ポンプ (BSEP) に対する阻害作用^{23)、24)}

ヒト排出トランスポーター (P-gp、MRP2、MRP4、BCRP 及び BSEP) に対するリファキシミン (0.41~300 μ mol/L) の阻害作用を検討した。

リファキシミンはいずれのトランスポーターに対しても濃度依存的な阻害作用を示し、IC₅₀ 値は P-gp < MRP2 < MRP4 < BSEP < BCRP の順であった。ヒトで認められた最も高い血漿中リファキシミン濃度 (100 ng/mL、0.127 μ mol/L 相当) は各排出トランスポーターの IC₅₀ (2.0~108 μ mol/L) に比べて十分小さいことから、トランスポーターの阻害により全身において併用薬との薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

2) MRP2 に対する基質特異性²³⁾

MRP2 発現膜小胞へのリファキシミンの ATP 依存的な取込みを検討した結果、リファキシミンは MRP2 の基質ではないと考えられた。

(4) 有機アニオン輸送ポリペプチド (OATP) に対する基質特異性及び阻害作用²⁵⁾

1) OATP に対する基質特異性

リファキシミンの OATP1A2 発現 oocyte (アフリカツメガエル卵母細胞) 並びに OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 発現 HEK293 細胞への取込みを測定した結果、リファキシミンは OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるが、OATP2B1 の基質ではないと考えられた。

2) OATP 発現細胞への基質の取込みに対する阻害作用

OATP 発現細胞を用いて OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 に対するリファキシミンの阻害作用 (3~200 又は 300 μ mol/L) について検討した結果、リファキシミンは OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の阻害剤である (IC₅₀ : 1.20~9.11 μ mol/L) が、OATP2B1 の阻害剤ではないと考えられた。

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)
本剤の成分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記載した。

国内臨床試験において、過敏症に関連すると思われる重篤な副作用はみられていない。
過敏症に関連する副作用として「湿疹」及び「発疹」が各1例みられている。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

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)
重度の肝機能障害を有する患者
[本剤は主に肝で代謝されるため、重度の肝機能障害患者ではAUCが増大することがある。]
(「Ⅶ. 薬物動態に関する項目」の項参照)

(解説)

本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するが、体内に吸収された後は主に肝臓で代謝される。重度の肝機能障害患者においては、AUC(血中濃度-時間曲線下面積)が増大することがあるので慎重投与とした。

日本人肝性脳症患者に、本剤400mgを1日3回14日間食後経口投与した国内第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験において、第8日目以後の治療期に薬物濃度を測定した38例のChild-Pugh分類別薬物動態パラメータは以下のとおりであった³⁾。

| Child-Pugh | 例数 | AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max} ^(注) (hr) |
|------------|----|----------------------------------|-----------------------------|---|
| A | 4 | 73.12±55.27 | 27.04±17.36 | 2.5 (1-4) |
| B | 25 | 82.41±44.62 | 32.3±21.0 | 2.0 (0-4) |
| C | 9 | 110.52±80.64 | 37.36±22.18 | 4.0 (0-4) |

(注) 中央値(範囲)

(平均値±標準偏差)

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

本剤は抗酸菌に対しても抗菌活性を示し、他のリファマイシン系抗菌薬と交差耐性を示す可能性がある。他のリファマイシン系抗菌薬に対する結核菌の耐性化を防ぐため、肺結核及びその他の結核症を合併している肝性脳症患者における高アンモニア血症に対しては、他の治療法を選択すること。

(解説)

本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するため、全身性に作用する可能性は極めて低いと考えられるが、抗酸菌に対して他のリファマイシン系抗菌薬（リファンピシン、リファブチン）と交差耐性を示す可能性は否定できない。

他のリファマイシン系抗菌薬に対する結核菌の耐性化を防ぐため、肺結核及びその他の結核症を合併している患者に対しては、他の治療法を選択すること。

7. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A4（CYP3A4）により代謝され、CYP3A4を誘導する作用がある。本剤は各種トランスポーター [P-糖タンパク（P-gp）、有機アニオン輸送ポリペプチド1A2（OATP1A2）、OATP1B1及びOATP1B3] の基質であり、またこれらに対する阻害作用を有するので、CYP3A4及びこれらの各種トランスポーターに影響を及ぼす、又は基質となる他の薬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（「VII. 薬物動態に関する項目」の項参照）。

(解説)

本剤は、CYP3A4により代謝され、CYP3A4を誘導する作用がある^{19)、26)}。また、本剤は、P-gp、OATP1A2、OATP1B1及びOATP1B3等の各種トランスポーターの基質であると同時にこれらに対する阻害作用を有する^{21)、22)、25)}ため、CYP3A4及びこれら各種トランスポーターに影響を及ぼす、又は基質となる他の薬剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与する必要がある。

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(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 |
| シクロスポリン | 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の効果が増強するおそれがある。 | シクロスポリンのP-gp、CYP3A4、OATP阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。 |
| エチニルエストラジオール含有製剤 〔エチニルエストラジオール・ノルゲステメート（国内未承認）等〕 | これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 | 本剤のCYP3A4誘導作用により、エチニルエストラジオール及びノルゲステメートの代謝を促進し、これらの血中濃度を低下させると考えられる。 |

(解説)

シクロスポリン及びエチニルエストラジオール含有製剤については、本剤若しくは併用薬の薬物動態に影響を及ぼすことが報告されていることから、併用に際して注意が必要であるので、併用注意とした。

[シクロスポリン²⁷⁾]

海外臨床試験において、健康被験者に本剤 550mg と P-gp の強い阻害剤であるシクロスポリン 600mg を単回併用投与したとき、リファキシミンの AUC_{0-∞}及び C_{max} は単独投与時に比べてそれぞれ 149 倍及び 88 倍増加したとの報告がある。

リファキシミンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響 (外国人データ)

| 併用薬 | 併用薬の投与量 | 本剤の投与量 | 例数 | リファキシミンの薬物動態パラメータ比 (併用時/単独投与時) [90%信頼区間] | |
|---------|----------|----------|----|--|--------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| シクロスポリン | 600mg 単回 | 550mg 単回 | 27 | 149 [119~187] | 88.3 [76.2~102] |

本剤の承認された用法及び用量は、「リファキシミンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後に経口投与」である。

[エチニルエストラジオール含有製剤 (エチニルエストラジオール・ノルゲステメート ; 国内未承認)²⁸⁾]

健康女性 39 例を対象とした海外臨床薬物相互作用試験 (非盲検) において、本剤 550mg を 1 日 3 回 7 日間の経口投与中に、経口避妊薬 (エチニルエストラジオール 0.025mg・ノルゲステメート 0.25mg 含有) を単回併用投与したとき、エチニルエストラジオールの C_{max} は、経口避妊薬単独経口投与時の 75% に低下したが、AUC は変化しなかった。また、ノルゲステメートの活性代謝物である 17-デアセチルノルゲステメート及びノルゲストレルの C_{max} は 87% 及び 86% に低下したとの報告がある。

併用薬の薬物動態に及ぼすリファキシミンの影響 (外国人データ)

| 併用薬 | 併用薬の投与量 | 本剤の投与量 | 例数 | 併用薬の薬物動態パラメータ比 (併用時/単独投与時) [90%信頼区間] | |
|---|--|-----------------------|------------------------|--------------------------------------|------------------------|
| | | | | AUC | C _{max} |
| 経口避妊薬 エチニルエストラ ジオール (EE) ・ ノルゲステメート (NGM) | EE : 0.025mg 単回 NGM : 0.25mg 単回 | 550mg 1日3回 7日間 | 39 | エチニルエストラジオール | |
| | | | | 1.02 [0.915~1.13] | 0.753 [0.671~0.843] |
| | | | | 17-デアセチルノルゲステメート* | |
| | | | | 0.930 [0.856~1.01] | 0.869 [0.784~0.963] |
| ノルゲストレル* | | 0.890 [0.747~1.06] | 0.858 [0.744~0.988] | | |

*ノルゲステメートの活性代謝物

本剤の承認された用法及び用量は、「リファキシミンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後に経口投与」である。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

承認時までの国内臨床試験157例中21例（13.4%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、便秘4例（2.5%）、下痢2例（1.3%）等であった。

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明）^注：偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）があらわれることがあるので、腹痛、頻回な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）海外臨床試験及び海外自発報告のため頻度不明

（解説）

本剤の国内臨床試験において発現はみられていないが、海外臨床試験及び海外自発報告において、クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症がみられていることから、「重大な副作用」の項に記載し、注意喚起を行うこととした。

本剤の投与中に、腹痛、頻回な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。

(3) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

| | 1～5%未満 | 1%未満 |
|-------|--------|-------------------------|
| 過 敏 症 | | 発疹、湿疹 |
| 消 化 器 | 便秘、下痢 | 悪心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血 |
| 肝 臓 | | ALP 上昇、高ビリルビン血症 |
| 精神神経系 | | めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤 |
| 循 環 器 | | 高血圧、動悸 |
| そ の 他 | | 声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性 |

発現頻度は国内臨床試験に基づき算出した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内臨床試験^{3)、6)}

臨床試験 副作用一覧

| | |
|-----------|-------|
| 対象症例 | 157 例 |
| 副作用発現 症例数 | 21 例 |
| 副作用発現 件数 | 26 件 |
| 副作用発現 症例率 | 13.4% |

| 副作用 | 件数 | 発現率 |
|--------------------------|-----------|-------------|
| 胃腸障害 | 10 | 6.4% |
| 悪心 | 1 | 0.6% |
| 下痢 | 2 | 1.3% |
| 痔出血 | 1 | 0.6% |
| 上腹部痛 | 1 | 0.6% |
| 腹痛 | 1 | 0.6% |
| 腹部不快感 | 1 | 0.6% |
| 便秘 | 4 | 2.5% |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | 0.6% |
| 発熱 | 1 | 0.6% |
| 感染症および寄生虫症 | 1 | 0.6% |
| 敗血症 | 1 | 0.6% |
| 肝胆道系障害 | 1 | 0.6% |
| 高ビリルビン血症 | 1 | 0.6% |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | 0.6% |
| 背部痛 | 1 | 0.6% |
| 血管障害 | 1 | 0.6% |
| 高血圧 | 1 | 0.6% |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 1 | 0.6% |
| 声帯の炎症 | 1 | 0.6% |
| 耳および迷路障害 | 1 | 0.6% |
| 回転性めまい | 1 | 0.6% |
| 心臓障害 | 1 | 0.6% |
| 動悸 | 1 | 0.6% |
| 神経系障害 | 3 | 1.9% |
| 肝性脳症* | 1 | 0.6% |
| 頭蓋内動脈瘤 | 1 | 0.6% |
| 味覚異常 | 1 | 0.6% |
| 皮膚および皮下組織障害 | 2 | 1.3% |
| 湿疹 | 1 | 0.6% |
| 発疹 | 1 | 0.6% |
| 臨床検査 | 2 | 1.3% |
| 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 | 0.6% |
| 尿中血陽性 | 1 | 0.6% |

*：肝性脳症の悪化として報告

MedDRA/J (version18.0)
太字ゴシックは症例数を示す

(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

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。
発疹、湿疹等の過敏症があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

9. 高齢者への投与

一般的に、高齢者においては生理機能が低下しているため、注意すること。

(解説)

高齢者は生理機能が低下していることが多く、本剤の吸収、代謝及び排泄の変化が有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があることから、一般的な注意事項として記載した。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性及び胎児の骨格異常（不完全骨化、過剰肋骨の発生頻度増加等）が認められている。]

(2) 授乳婦

授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。

[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている。]

(解説)

(1) 本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するため、全身性に作用する可能性は極めて低いと考えられるが、動物実験（ラット及びウサギ；経口投与）において、胎盤通過性²⁹⁾、³⁰⁾及び胎児の骨格異常³¹⁾（不完全骨化、過剰肋骨の発生頻度増加等）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女性については、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

本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するため、全身性に作用する可能性は極めて低いと考えられるが、動物実験（ラット；経口投与）において、乳汁中に移行することが報告されている³²⁾ことから、授乳中の女性には、本剤投与中は授乳をしないよう指導すること。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

（解説）

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する使用経験はなく、安全性は確立していない。使用に際しては十分注意すること。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

13. 過量投与

該当資料なし

14. 適用上の注意

薬剤交付時

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。

（解説）

本剤は PTP 包装があるので、「PTP の誤飲対策について」（平成 8 年 3 月 27 日付 日薬連発第 240 号）に基づき、誤飲に対する注意を記載した。

15. その他の注意

本剤の投与により、尿が橙赤色となることがある。

（解説）

本剤は難吸収性製剤で、経口投与によりほとんど吸収されることなく消化管内に局在するため、全身性に作用する可能性は極めて低いと考えられる。尿の着色は国内の臨床試験ではみられていないが、本剤の海外添付文書にリファマイシン系抗菌薬の一般的注意として記載されていることから、注意喚起することとした。

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³³⁾

中枢神経系、心血管系、呼吸器系、腎／泌尿器系、自律神経系及び胃腸管系に及ぼす影響を検討した結果、リファキシミン投与による明らかな影響は認められなかった。各試験成績の概要を表Ⅸ-1に示す。

表 Ⅸ-1 リファキシミンの安全性薬理試験結果

| 項目 | 試験系 | 評価項目・方法等 | 投与量 | 投与経路 | 特記所見 |
|---------------|--------------------------|---|---------------------------|-----------------|--|
| 中枢神経系 | ICR CD-1マウス (雄1群10例) | 自発運動 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | ICR CD-1マウス (雄1群4例) | Irwin 法 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | ICR CD-1マウス (雄1群10例) | 加速ロータロ ッド試験 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | ICR CD-1マウス (雄1群10例) | 痙攣誘発作用 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | ICR CD-1マウス (雌雄1群各5例) | ヘキソバルビ タール誘発性 睡眠時間 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | 1,000 mg/kg：雌で、ヘキソバ ルビタール誘発性睡眠時間が 延長。雄で、影響なし 100、300 mg/kg：なし |
| | ICR CD-1マウス (雄1群20例) | ジアゼパムの 抗痙攣効果に 対する作用 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| 心血管系 | HEK293細胞 (各濃度3標本) | hERG 電流 | 0、10、30、 100、300µmol/L | <i>in vitro</i> | IC ₅₀ ：100µmol/L (78.6µg/mL) 以上 |
| 心血管系・ 呼吸器系 | ビーグル犬 (雌3例) | 血圧、心拍数、 左室収縮期圧、 第Ⅱ誘導心電 図、呼吸数、換 気量 | 0、1,000 mg/kg | 十二指腸内 | なし |
| 腎／ 泌尿器系 | Wistarラット (雄1群8例) | 尿量及び尿中 電解質排泄 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | 1,000 mg/kg：尿量（投与1～5 時間後まで）及び電解質排泄 （K ⁺ 及びCl ⁻ ）（投与5時間後） が増加。 100、300 mg/kg：なし |
| 自律神経系 | ネコ（雄3例） | 自律神経機能 | 1,000 mg/kg | 十二指腸内 | なし |
| 胃腸管系 | ICR CD-1マウス (雄1群10例) | 消化管運動 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | Wistarラット (雄1群10例) | 胃腸障害作用 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 経口 | なし |
| | Wistarラット (雄1群10例) | 胃液分泌作用 | 0、100、300、 1,000 mg/kg | 十二指腸内 | なし |

(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³¹⁾

雌雄マウス及び雌雄ラットにリファキシミンの懸濁液を 300～2,000 mg/kg の用量範囲で単回経口投与した結果、立毛や着色便が認められた以外に明らかな影響は認められなかった。概略の致死量は、2,000 mg/kg 超であった。

表 IX-2 リファキシミンのマウスとラットにおける致死量

| 動物種 | 投与経路 | |
|-----|------------|--------|
| | 経口 (mg/kg) | |
| マウス | ♂ | >2,000 |
| | ♀ | >2,000 |
| ラット | ♂ | >2,000 |
| | ♀ | >2,000 |

(2) 反復投与毒性試験³¹⁾

① マウス反復投与毒性試験

雌雄マウスにリファキシミンの懸濁液を 0、250、1,000 及び 2,000 mg/kg の用量で 4 週間反復経口投与した結果、一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査結果や器官重量にリファキシミン投与による明らかな影響は認められず、剖検及び病理組織学的検査でも特記所見は認められなかった。無毒性量は、雌雄とも 2,000 mg/kg であった。

② ラット反復投与毒性試験

雌雄ラットにリファキシミンの懸濁液を 0、50、150 及び 300 mg/kg の用量で 26 週間反復経口投与した結果、体重増加抑制以外にリファキシミン投与による明らかな影響は認められず、白血球数の減少や血液生化学的変化はリファキシミンの抗菌活性に基づく二次的な影響と推察された。影響の程度や回復性から無毒性量は雌雄とも 150 mg/kg と判断され、認められた変化にはほぼ回復性が認められた。

③ イヌ反復投与毒性試験

雌雄ビーグル犬にリファキシミン（ゼラチンカプセルに充填）を 0、100、300 及び 1,000 mg/kg の用量で 39 週間反復経口投与した結果、胸腺萎縮／退縮が認められた以外に明らかな影響は認められなかった。胸腺萎縮／退縮により無毒性量を求められなかったが、胸腺の萎縮／退縮には回復傾向が認められた。

表 IX-3 リファキシミンの反復投与毒性試験における無毒性量

| 動物種 | | 投与経路 | 投与期間 | 投与量 (mg/kg) | 無毒性量 (mg/kg) |
|-----|---|------|--------------|----------------------|--------------|
| マウス | ♂ | 経口 | 4 週間 | 0, 250, 1,000, 2,000 | 2,000 |
| | ♀ | 経口 | 4 週間 | 0, 250, 1,000, 2,000 | 2,000 |
| ラット | ♂ | 経口 | 26 週間+4 週間回復 | 0, 50, 150, 300 | 150 |
| | ♀ | 経口 | 26 週間+4 週間回復 | 0, 50, 150, 300 | 150 |
| イヌ | ♂ | 経口 | 39 週間+4 週間回復 | 0, 100, 300, 1,000 | — |
| | ♀ | 経口 | 39 週間+4 週間回復 | 0, 100, 300, 1,000 | — |

(3) 生殖発生毒性試験³¹⁾

① ラット受胎能及び胚・胎児発生毒性試験

ラットの交配前から器官形成期にリファキシミンを 0、50、150 及び 300 mg/kg の用量で反復経口投与した結果、300 mg/kg 投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、性周期、交配数、受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、同腹児数、同腹児体重、胎児体重及び性比にリファキシミン投与の影響は認められなかった。150 及び 300 mg/kg 群の胎児で頭蓋骨及び骨盤骨の不完全骨化が認められたが、リファキシミンの抗菌活性に基づく軽微な発達遅延によると考えられ、その発生頻度は試験実施施設の背景データの範囲にあった。その他、外表、内臓及び骨格検査において、リファキシミン投与の影響は認められなかった。親動物への影響に関する無毒性量は 150 mg/kg、生殖能・受胎能に関する無毒性量は 300 mg/kg、胎児への影響に関する無毒性量は 300 mg/kg であった。

② ウサギ胚・胎児発生毒性試験

ウサギの器官形成期にリファキシミンを 0、62.5、250 及び 1,000 mg/kg の用量で反復経口投与した結果、各用量投与群の母動物で体重、体重増加量及び摂餌量の減少が認められ、胎児で第 13 肋骨、20 胸腰椎体、過剰胸骨核及び骨盤帯接合部の離隔が認められたが、用量反応性はなかった。胎児の外表及び内臓の検査では、リファキシミン投与の影響が認められなかった。全ての用量投与群で母動物への影響と胎児の骨格異常が認められたため、無毒性量は求められなかった。

③ ラット出生前及び出生後発生毒性試験

ラットの妊娠 6 日～授乳 20 日にリファキシミンを 0、50、150 及び 300 mg/kg の用量で反復経口投与した結果、150 及び 300 mg/kg 群で母動物の体重増加抑制と摂餌量の減少が認められた。妊娠期間、分娩の状況、同腹児数並びに出生児の体重、成長、成熟度及び生殖能については、リファキシミン投与の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物が 50 mg/kg、胎児が 300 mg/kg であった。

(4) その他の特殊毒性³¹⁾

1) 遺伝毒性

in vitro 試験として細菌 (*Salmonella typhimurium*) 及び酵母を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いたヒポキサンチン - グアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (HGPRT) 遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験を実施した結果、代謝活性化系の存在下及び非存在下のいずれにおいてもリファキシミンの遺伝毒性は認められなかった。また、*in vivo* 試験としてラット骨髄細胞を用いた小核試験、ラット初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、ラットの胃粘膜細胞を用いたコメットアッセイを実施した結果でも、リファキシミンの遺伝毒性は認められなかった。

2) がん原性

① マウスがん原性試験

マウスを用いたがん原性試験では、rasH2 トランスジェニックマウスにリファキシミンの懸濁液を 0、150、500、1,500 mg/kg (雄) 又は 0、250、750、2,000 mg/kg (雌) の用量で、それぞれ 26 週間反復経口投与した。雌の 750 及び 2,000 mg/kg 群で一過性の体重増加又は散発的な体重減少が認められたが、雌雄とも摂餌量に明らかな影響は認められなかった。鼻腔に滲出性炎症が認められた以外にリファキシミン投与による病変は認められず、いずれの器官・組織にも腫瘍性病変の増加は認められなかった。以上のことから、リファキシミンは、rasH2 トランスジェニックマウスで腫瘍の発生率を増加させないと判断された。

② ラットがん原性試験

ラットを用いたがん原性試験では、雌雄ラットにリファキシミンの懸濁液を 0、20、50 及び 150 mg/kg の用量で 2 年間反復経口投与した。ただし、高用量投与群では、28 週目以降は 150 mg/kg から 200 mg/kg に、39 週目以降は 250 mg/kg に、それぞれ投与量を増加させて反復経口投与した。生存率、一般状態、体重、摂餌量、触知腫瘍、肉眼所見及び非腫瘍性病変にリファキシミン投与と関連する明らかな影響は認められず、いずれの器官・組織にも腫瘍発生率の増加は認められなかった。雄の心臓で悪性シュワン細胞腫の増加傾向が認められたが、対照群との比較で有意差は認められなかった。リファキシミンは、ラットで腫瘍の発生率を増加させないと判断された。

3) 局所刺激性

モルモット皮膚感作性試験

雌性モルモットを用い、Magnusson and Kligman 法により皮膚感作性試験を評価した結果、リファキシミン投与による皮膚感作性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リフキシマ錠 200mg 処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

有効成分：リファキシミン 該当しない

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：3年（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存

（開封後は湿気、光を避けて保存すること。）

4. 薬剤取扱い上の注意点

(1) 薬局での取扱い上の留意点について

該当資料なし

(2) 薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

くすりのしおり：あり

(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>

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

100錠（10錠×10、バラ）、500錠（10錠×50）

7. 容器の材質

PTP包装：PTP（ポリプロピレン、アルミニウム）、ピロー（アルミニウム・ポリエチレンラミネート）

バラ包装：ボトル（ポリエチレンビン、ポリエチレンキャップ [乾燥剤（シリカゲル又は酸化マグネシウム・塩化マグネシウム）付]）

8. 同一成分・同効薬

同一成分：なし

同効薬：ラクチトール水和物

9. 国際誕生年月日

1985年4月23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：2016年9月28日

承認番号：22800AMX00701000

11. 薬価基準収載年月日

2016年11月18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

該当しない

14. 再審査期間

10年：2016年9月28日～2026年9月27日

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は投薬期間に関する制限は定められていない。

16. 各種コード

| 薬価基準収載医薬品コード | HOT (9桁) コード | レセプト電算コード |
|--------------|--------------|-----------|
| 6199001F1026 | 125177701 | 622517701 |

17. 保険給付上の注意

該当しない

X I . 文献

1. 引用文献

- 1) 社内資料 (リフキシマ錠 国内第 I 相臨床試験)
- 2) 社内資料 (リフキシマ錠 海外第 I 相臨床試験)
- 3) 社内資料 (リフキシマ錠 国内第 II / III 相臨床試験)
- 4) 社内資料 (リフキシマ錠 海外第 II 相臨床試験)
- 5) 社内資料 (リフキシマ錠 海外第 III 相臨床試験)
- 6) 社内資料 (リフキシマ錠 国内第 III 相臨床試験)
- 7) 社内資料 (細菌におけるリファキシミンの RNA 合成阻害)
- 8) Villain-Guillot P et al.: Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep; 51 (9) : 3117-3121
- 9) Hoover WW et al.: Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 Feb; 16 (2) : 111-118
- 10) Vince AJ et al.: J Med Microbiol. 1980 May; 13 (2) : 177-191
- 11) 社内資料 (臨床分離株に対するリファキシミンの抗菌活性)
- 12) Tamaoki S et al.: Eur J Pharmacol. 2016 May 15; 779: 168-176
- 13) Vitali B et al.: Res Microbiol. 2007 May; 158 (4) : 355-362
- 14) Telenti A et al.: Lancet. 1993 Mar 13; 341 (8846) : 647-650
- 15) Lucchesi M et al.: Chemioterapia. 1984 Dec; 3 (6) : 371-372
- 16) Malvisi Stracciari J et al.: Chemioterapia. 1987 Apr; 6 (2) : 82-84
- 17) 社内資料 (限外ろ過法によるリファキシミンのヒト血漿中タンパク結合)
- 18) 社内資料 (ラットに ¹⁴C 標識リファキシミンを単回経口投与した後の組織分布)
- 19) 社内資料 (ヒト肝ミクロソームにおけるリファキシミンの CYP 代謝酵素の同定)
- 20) 社内資料 (海外薬物動態試験: 健康男性被験者、¹⁴C 標識リファキシミン単回経口投与、血漿中濃度、代謝及び排泄)
- 21) 社内資料 (Caco-2 細胞を用いた P-糖タンパク質に対するリファキシミンの基質特異性及び阻害能評価)
- 22) 社内資料 (排出トランスポーター: ヒト P-糖タンパク質におけるリファキシミンの相互作用試験)
- 23) 社内資料 (排出トランスポーター: ヒト P-糖タンパク質、MRP2、MRP4 及び BCRP を用いたリファキシミンの相互作用試験)
- 24) 社内資料 (排出トランスポーター: ヒト BSEP におけるリファキシミン及びリファンピシンの相互作用試験)
- 25) 社内資料 (OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 に対するリファキシミンの基質特異性及び阻害能評価)
- 26) 社内資料 (ヒト初代培養肝細胞におけるリファキシミン及びリファンピシンの酵素誘導能評価)
- 27) 社内資料 (海外薬物動態試験: 健康被験者、本剤 550mg 単回投与、シクロスポリンとの薬物相互作用)
- 28) 社内資料 (海外薬物動態試験: 健康女性被験者、本剤 550mg 反復投与、経口避妊薬との薬物相互作用)
- 29) 社内資料 (妊娠ラットに ¹⁴C 標識リファキシミンを経口投与後の胎盤通過性)
- 30) 社内資料 (ウサギにリファキシミンを反復経口投与後の胎盤通過性試験)
- 31) 社内資料 (リファキシミンの毒性試験)
- 32) 社内資料 (ラットに ¹⁴C 標識リファキシミンを単回経口投与した時の乳汁移行性)
- 33) 社内資料 (安全性薬理試験)

2. その他の参考文献

該当資料なし

X II . 参考資料

1. 主な外国での発売状況

イタリアをはじめとした 71 の国又は地域で承認されている (2016 年 5 月現在)。その適応症は、グラム陽性又はグラム陰性菌により持続する急性又は慢性の腸内感染症、夏季下痢症、旅行者下痢症、腸炎、消化管手術時の術前及び術後の感染症予防、高アンモニア血症治療の補助療法、肝性脳症^{注)}、リファキシミン感受性細菌による胃腸感染症の重症例、憩室炎、及び抗生物質起因性大腸炎などである。さらに米国において、2015 年 5 月に下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D) の適応症で承認された。

^{注)} チリ、香港及びセルビアを除く 68 の国又は地域で肝性脳症関連の適応を取得している (肝性脳症で 44 カ国、高アンモニア血症治療の補助療法で 24 カ国)。

表 X II-1 主要国での承認状況 (2016 年 5 月現在)

| 国名 | 販売名 ^a | 剤形 | 初回承認年月 |
|------|--|------------------------------|-------------------------|
| イタリア | NORMIX RIFACOL (XIMINORM) (REDARY) (FLONORM) | 200mg 錠剤 2 g/100 mL 懸濁用顆粒 | 1985 年 4 月 |
| | (TIXTELLER) (TIXTAR) | 550mg 錠剤 | |
| 米国 | XIFAXAN | 200mg 錠剤 550mg 錠剤 | 2004 年 5 月 ^b |
| ドイツ | XIFAXAN TABLETTEN RIFAX-AW RIFAXAN-AW | 200mg 錠剤 | 2008 年 1 月 |
| | (TIXTELLER) XIFAXAN | 550mg 錠剤 | |
| 英国 | XIFAXANTA (NORMICRON) | 200mg 錠剤 | 2010 年 12 月 |
| | TARGAXAN (REFERO) | 550mg 錠剤 | |
| カナダ | ZAXINE | 550mg 錠剤 | 2013 年 8 月 |
| フランス | (TIXTAR) (TARGAXAN) | 550mg 錠剤 | 2015 年 2 月 |

^a 販売名にカッコ付きのものは、未発売若しくは現在発売されていないもの

^b 肝性脳症に関する適応追加(2010 年 3 月)、IBS-D に関する適応追加(2015 年 4 月)

表 X II-2 米国における添付文書の概要

| 剤形 | 200mg 錠、550mg 錠 |
|-------|---|
| 効能・効果 | 本剤は以下を適応とするリファマイシン系抗菌薬である ●成人及び 12 歳以上の小児患者における非侵襲性大腸菌株を原因とする旅行者下痢症 (TD) の治療 ●成人における顕性肝性脳症 (HE) の再発リスクの軽減 ●成人における下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D) の治療 |
| 用法・用量 | ●TD : 200mg 錠 1 錠を 1 日 3 回、3 日間経口投与する。 ●HE : 550mg 錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与する。 ●IBS-D : 550mg 錠 1 錠を 1 日 3 回、14 日間経口投与する。症状が再発した患者には、同じ投与レジメンを 2 回まで繰り返すことができる。 本剤は食後、空腹時のいずれも投与可能である。 |

(2015 年 11 月改訂)

表 X II-3 欧州における添付文書の概要

| 剤形 | 200mg フィルムコーティング錠 2g/100mL 経口懸濁液用顆粒 | 550mg フィルムコーティング錠 |
|-------|---|--|
| 効能・効果 | <ul style="list-style-type: none"> ・非侵襲性の大腸菌株により引き起こされる旅行者下痢を含むリファキシミン感受性細菌による持続性の腸感染症 ・非合併性の急性大腸憩室炎 ・内在性の正常細菌叢の腸の異常増殖によって引き起こされる下痢 ・バンコマイシン耐性のクロストリジウム・ディフィシルによって引き起こされる偽膜性大腸炎 ・消化管手術における術前及び術後の感染性合併症の予防 ・肝性脳症における高アンモニア血症の緩和 ・細菌の異常増殖に伴う過敏性腸症候群 | <p>本剤は、18歳以上の患者における顕性肝性脳症（HE）の再発リスクの軽減に適応を有する。</p> |
| 用法・用量 | <ul style="list-style-type: none"> ●下痢止め治療 <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び12歳以上の小児 200mg 錠1錠を6時間ごとに投与、若しくは200mg 錠1錠を8時間ごとに投与 経口懸濁液 10mL（リファキシミン 200mg 相当）を6時間ごとに投与 ・6歳から12歳の小児 200mg 錠 1/2錠～1錠を6時間ごとに投与 経口懸濁液 5～10mL（リファキシミン 100～200mg 相当）を6時間ごとに投与 ・2歳から6歳の小児 経口懸濁液 5mL（リファキシミン 100mg 相当）を6時間ごとに投与 ●消化管手術における術前及び術後の感染性合併症の予防 <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び12歳以上の小児 200mg 錠2錠を12時間ごとに投与 経口懸濁液 20mL（リファキシミン 400mg 相当）を12時間ごとに投与 ●肝性脳症の治療 <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び12歳以上の小児 200mg 錠2錠を8時間ごとに投与 経口懸濁液 20mL（リファキシミン 400mg 相当）を8時間ごとに投与 ●過敏性腸症候群 <ul style="list-style-type: none"> ・成人及び12歳以上の小児 200mg 錠2錠を8～12時間ごとに投与 <p>医師の助言に応じ、1日分の合計用量と投与回数を変更することができる。 旅行者下痢症の治療は、他で処方されない限り3日を超えてはいけない。 症状が3日以上続く場合は医師に相談すること。</p> | <p>550mg 錠を1日2回。 6ヵ月を超えて治療をする場合は、肝機能障害の進行に関連するものを含め、利益とリスクとの間の個々のバランスを考慮する必要がある。 本剤は食事の摂取に関わらず投与できる。</p> |

(2014年6月改訂)

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国の承認状況とは異なる。

効能又は効果

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

用法及び用量

通常、成人にはリファキシミンとして1回400mgを1日3回食後に経口投与する。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

X Ⅲ . 備考

その他の関連資料

該当資料なし

あすか製薬株式会社ホームページ

弊社ホームページに医療用医薬品の添付文書、インタビューフォーム、製剤写真、各種お知らせ文書等の製品情報を掲載しています。下記 URL にアクセスの上、ご利用ください。

ホームページ URL <http://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html>