

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の I F 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

難吸収性リファマイシン系抗菌薬
リファキシミン製剤

リフキシマ[®]錠 200mg
RIFXIMA[®] TABLETS

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・ 販売開始年月日	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 販売開始年月日：2016 年 11 月 29 日
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 元：武田薬品工業株式会社 提 携 先：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 https://www.aska-pharma.co.jp/medical/index.html

本 IF は 2024 年 3 月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）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り、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、I Fと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がI Fの位置付け、I F記載様式、I F記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がI F記載要領の改訂を行ってきた。

I F記載要領2008以降、I FはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したI Fが速やかに提供されることとなった。最新版のI Fは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のI Fの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のI Fが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、I F記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. I Fとは

I Fは「添付文書等の情報を補完し、医師・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造販売又は販売に携わる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。

I Fに記載する項目配列は日病薬が策定したI F記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はI F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I Fは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、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。

I Fの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. I Fの利用にあたって

電子媒体のI Fは、PMDAの医療用医薬品情報検索の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I Fを作成・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MR等へのインタビューにより利用者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、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供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PMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り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いただきたい。I Fは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがI Fの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、I Fを活用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目	1	VI. 薬効薬理に関する項目	33
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	33
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	33
3. 製品の製剤学的特性	1	VII. 薬物動態に関する項目	38
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	1. 血中濃度の推移	38
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	2. 薬物速度論的パラメータ	42
6. RMPの概要	2	3. 母集団（ポピュレーション）解析	44
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	44
1. 販売名	3	5. 分布	44
2. 一般名	3	6. 代謝	45
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	46
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	46
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	47
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	47
III. 有効成分に関する項目	4	11. その他	47
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 ..	48
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	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4	2. 禁忌内容とその理由	48
IV. 製剤に関する項目	5	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	48
1. 剤形	5	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	48
2. 製剤の組成	5	5. 重要な基本的注意とその理由	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	5	6. 特定の背景を有する患者に関する注意 ..	48
4. 力価	6	7. 相互作用	50
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	8. 副作用	51
6. 製剤の各種条件下における安定性	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
7. 調製法及び溶解後の安定性	6	10. 過量投与	53
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	6	11. 適用上の注意	53
9. 溶出性	6	12. その他の注意	53
10. 容器・包装	6	IX. 非臨床試験に関する項目	54
11. 別途提供される資材類	7	2. 毒性試験	55
12. その他	7	X. 管理的事項に関する項目	58
V. 治療に関する項目	8	1. 規制区分	58
1. 効能又は効果	8	2. 有効期間	58
2. 効能又は効果に関連する注意	8	3. 包装状態での貯法	58
3. 用法及び用量	8		
4. 用法及び用量に関連する注意	8		
5. 臨床成績	9		

4. 取扱い上の注意点.....	58
5. 患者向け資材.....	58
6. 同一成分・同効薬.....	58
7. 国際誕生年月日.....	58
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価 基準収載年月日、販売開始年月日.....	58
9. 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.....	58
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容.....	58
11. 再審査期間.....	59
12. 投薬期間制限に関する情報.....	59
13. 各種コード.....	59
14. 保険給付上の注意.....	59
X I. 文献.....	60
1. 引用文献.....	60
2. その他の参考文献.....	61
X II. 参考資料.....	62
1. 主な外国での発売状況.....	62
2. 海外における臨床支援情報.....	64
X III. 備考.....	65
1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を 行うにあたっての参考情報.....	65
2. その他の関連資料.....	65

略語表

略語	スペル	略語の内容
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク質
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸塩排出ポンプ
BTR	Branched chain amino acid and Tyrosine Ratio	総分岐鎖アミノ酸/チロシンモル比
EE	Ethinylestradiol	エチニルエストラジオール
HE	Hepatic encephalopathy	肝性脳症
HEK	Human Embryonic Kidney cells	ヒト胎児腎臓〔がん細胞株〕
MIC	Minimum Inhibitory Concentration	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50% Minimum Inhibitory Concentration	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90% Minimum Inhibitory Concentration	90%最小発育阻止濃度
MRP	Multidrug resistance-associated Protein	多剤耐性関連タンパク質
NCT	Number connection tests	ナンバーコネクションテスト
NGM	Norgestimate	ノルゲスチメート
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
PPK	Population Pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSE	Portal systemic encephalopathy	門脈大循環性脳症
SF-8	—	Short. Form-8 (健康関連 QOL 尺度)

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。

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」の効能又は効果で製造販売承認を取得した。

その後、小児肝性脳症患者に対するリファキシミンの適応取得は医療上高い意義を持つということに加えて、日本小児栄養消化器肝臓学会から厚生労働大臣へ提出された早期承認要望書（2012 年 1 月）にて小児での開発要請がなされていることから、リファキシミンの小児適応に対する開発を行い、2024 年 3 月に承認を取得した。

リファキシミン製剤は 2023 年 6 月時点で、米国、EU 加盟国等世界 76 の国又は地域で承認されている。

* 日本消化器病学会「肝硬変診療ガイドライン 2020（改訂第 3 版）」では、腸管非吸収性抗菌薬は「推奨の強さ：強」、「エビデンスレベル：A」と記載されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 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. 2. 薬理作用」の項参照）
- (2) 成人の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. 5. 臨床成績」の項参照）
* 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
- (3) 小児の肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験において、血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）の低下が認められている。（「V. 5. 臨床成績」の項参照）
- (4) 重大な副作用として、偽膜性大腸炎（クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症）が報告されている。（「VIII. 8. 副作用」の項参照）

3. 製品の製剤学的特性

特になし

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無
RMP	有 (「I.6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

＜条件が付された経緯及び解除された経過＞

成人の用法及び用量に係る製造販売承認に際して、以下の条件が付されたが、使用成績調査（全例調査）の実施により 2,594 例のデータを集積したことから、2019 年 8 月承認条件が解除となった。（「V.5. (6) 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

「日本人での投与経験が極めて限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤の使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。」

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMPの概要

1.1.安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
偽膜性大腸炎（クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症）	なし	なし
1.2.有効性に関する検討事項		
薬剤耐性		

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動 特定使用成績調査（小児）
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査（小児）

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

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）

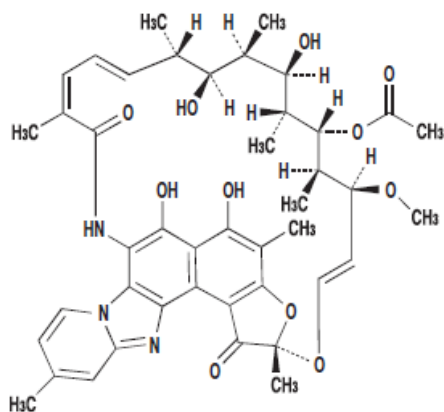
(2) 洋名（命名法）

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：C₄₃H₅₁N₃O₁₁

分子量：785.88

5. 化学名（命名法）又は本質

(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 (IUPAC)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード：L-105

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 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

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）	48 ヶ月	規格内
加速試験	40°C	75%RH		二次包装；高密度高分子量ポリエチレンドラム	6 ヶ月	規格内
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 200 W・hr/m ² 以上	曝光（無色ガラスシャーレ；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（アルミ箔）	120 万 lx・hr	規格内

測定項目：性状、確認試験、粉末 X 線回析、旋光度、純度試験、水分、強熱残分、粒子径、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験方法

- ①紫外可視吸光度測定法
- ②赤外吸収スペクトル測定法

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

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販 売 名	リフキシマ錠 200mg		
剤 形	淡赤色フィルムコーティング錠		
外 形	表	側面	裏
			
	直径約 10.2mm 厚さ約 5.2mm 質量約 356mg		
製 剤 表 示	リフキシマ		

(3) 識別コード

該当しない

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販 売 名	リフキシマ錠 200mg
有 効 成 分	1 錠中 リファキシミン 200mg
添 加 剤	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

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

4. 力価

該当資料なし

5. 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。

6. 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℃	60%RH		PTP/アルミピロー	36 ヶ月	規格内
					瓶（密栓）	36 ヶ月	規格内
加速試験		40℃	75%RH		PTP/アルミピロー	6 ヶ月	規格内
					瓶（密栓）	6 ヶ月	規格内
苛酷試験	温度	50℃			無包装	3 ヶ月	規格内
	湿度	25℃	90%RH		無包装	1 ヶ月	規格外 (水分の増大)
					PTP/アルミピロー	3 ヶ月	規格内
					瓶（密栓）	3 ヶ月	規格内
光安定性試験		25℃		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	規格内

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

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

9. 溶出性

日局「溶出試験法のパドル法」により試験を行うとき、これに適合する（本品の 60 分間の溶出率は 70%以上である）。

条 件：回転数 100rpm

試験液：ラウリル硫酸ナトリウムの pH7.4 のリン酸塩緩衝液（9→2000）1000mL

分析法：紫外可視吸光度測定法

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

リフキシマ錠 200mg : 100 錠 [10 錠 (PTP) ×10]
: 100 錠 [瓶、バラ、乾燥剤入り]
: 500 錠 [10 錠 (PTP) ×50]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装	PTP シート	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
	キャップ	ポリエチレン [乾燥剤 (シリカゲル又は塩化カルシウム) 付]

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. 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. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

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。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人及び小児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) 用法及び用量の設定経緯・根拠

海外においては、肝性脳症を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験及び海外第Ⅲ相臨床試験（「V. 5. 臨床成績」の項参照）の成績に基づき、本剤1回 400mg 1日3回の用法及び用量で、肝性脳症の治療に対して承認されている。本剤の有効成分は腸管からほとんど吸収されず、投与後は標的部位である腸管に存在すると推察され、個体差や人種差などの内因的要因（生物学的要因）によって標的部位局所での暴露量に差異を生じる可能性は小さいと考えられる。このことから、成人の国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験及び第Ⅲ相臨床試験（「V. 5. 臨床成績」の項参照）における本剤の用法及び用量として、1回 400mg 1日3回と設定し、臨床試験を実施したところ、有効性が示され、安全性に特段の問題がないことが確認された。以上の点及び食事の影響に関する検討（「VII. 1. 血中濃度の推移」の項参照）を踏まえ、本剤の用法及び用量が設定された。

また、18歳未満の小児肝性脳症患者を対象とした小児の国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（「V. 5. 臨床成績」の項参照）で、成人と同じ用法及び用量（1回 400mg 1日3回）で12週間投与した結果、小児においても成人と同様の有効性及び安全性が確認された。

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

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。

5. 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（成人）

	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 （成人） 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
	国内第Ⅲ相 ⁴⁾	有効性 安全性	多施設共同 非盲検	肝性脳症患者	142 例
	海外第Ⅱ相 ⁵⁾	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 ⁶⁾	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

表 V-2 臨床データパッケージの概要（小児）

	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Ⅱ／Ⅲ相 （小児） ⁷⁾	有効性 安全性 薬物動態	多施設共同 非盲検	小児肝性脳症患者	21 例

(2) 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 400mg 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。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

[成人]

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、ラクチトールを対照薬として、本剤 400mg (200mg×2錠) を 1 日 3 回 14 日間食後経口投与した際の有効性及び安全性を検討した。本試験の概要を表 V-3 に示す。

表 V-3 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 1,200mg/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、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験
用法及び用量	被験薬：本剤 200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、14 日間、毎食後経口投与。 対照薬：ラクチトール 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	有効性 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] 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) QOL 安全性 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）
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 119.94μg/dL、ラクチトール群が 124.94μg/dL で、平均値の差は-4.99μg/dL (95%信頼区間：-21.25～11.26μg/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)。

表 V-3 試験デザイン及び概略 (続き)

項 目	内 容									
結果	(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±標準偏差）を比較した結果、本剤群では 134.89±49.24 から 119.46±59.45μg/dL（p=0.0204；t 検定）へ、ラクチトール群では 136.44±42.72 から 125.40±56.63μg/dL（p=0.1201；t 検定）へ減少し、本剤群でのみ有意であった。									
	(FAS) (μg/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±標準偏差）は本剤群が 38.575±38.635%、ラクチトール群が 33.000±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。										

表 V-3 試験デザイン及び概略（続き）

項 目	内 容									
結果	(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（大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）。										

表 V-3 試験デザイン及び概略 (続き)

項 目	内 容										
結果	(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。											

表 V-3 試験デザイン及び概略（続き）

項 目	内 容									
結果	(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）。										

表 V-3 試験デザイン及び概略（続き）

項 目	内 容									
結果	(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：身体的サマリスコア										
SF-8：身体的サマリ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。										

表 V-3 試験デザイン及び概略（続き）

項 目	内 容									
結果	(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国内第Ⅲ相臨床試験⁴⁾

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、各有効性評価項目で一貫した本剤の効果が示された。安全性の面では、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。

以上より、本剤が肝性脳症を有する日本人患者に対する治療法として有効と判断した。

表 V-4 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海外第Ⅱ相臨床試験⁵⁾

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-5 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 2,400mg 群では有意で、同程度であった。

表 V-6 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)

④海外第Ⅲ相臨床試験⁶⁾

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症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 1200mg/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
用法及び用量	被験薬：本剤 200mg 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

表 V-7 試験デザイン及び概略(続き)

項 目	内 容																																																										
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><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><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></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（ $p=0.0083$ ）。																																																											
<table><tr><th>要約統計量</th><th>本剤群（%）</th><th>ラクチトール群（%）</th><th>p 値^a</th></tr><tr><td>平均値</td><td>67.27</td><td>52.70</td><td rowspan="3">0.0083</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>23.52</td><td>27.89</td></tr><tr><td>例数</td><td>38</td><td>29</td></tr></table>	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																																													
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																																																									
a：Wilcoxon 順位和検定																																																											

表 V-7 試験デザイン及び概略(続き)

項 目	内 容							
結果	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	0.0490	-
	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	0.0378	-
	n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）							
a：Wilcoxon 符号付順位検定によるベースラインとの比較								
b：Wilcoxon 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）								

表 V-7 試験デザイン及び概略(続き)

項 目	内 容																																
結果	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）。																																
	<table><tr><th>投与群</th><th>時期</th><th>例数</th><th>羽ばたき振戦 グレード（平均）</th><th>標準偏差</th><th>p 値^a</th></tr><tr><td rowspan="2">本剤</td><td>ベースライン</td><td>49</td><td>2.51</td><td>1.24</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>49</td><td>0.51</td><td>1.06</td></tr><tr><td rowspan="2">ラクチトール</td><td>ベースライン</td><td>52</td><td>2.54</td><td>1.07</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>52</td><td>0.65</td><td>1.10</td></tr><tr><td colspan="5">最終評価時の群間比較</td><td>0.3177^b</td></tr></table>	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
	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）。																																
	<table><tr><th>投与群</th><th>時期</th><th>例数</th><th>Number connection test グレード（平均）</th><th>標準偏差</th><th>p 値^a</th></tr><tr><td rowspan="2">本剤</td><td>ベースライン</td><td>47</td><td>3.98</td><td>0.15</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>46</td><td>3.00</td><td>1.15</td></tr><tr><td rowspan="2">ラクチトール</td><td>ベースライン</td><td>44</td><td>3.82</td><td>0.49</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>43</td><td>3.14</td><td>1.06</td></tr><tr><td colspan="5">最終評価時の群間比較</td><td>0.6168^b</td></tr></table>	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
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）。																																	
<table><tr><th>投与群</th><th>時期</th><th>例数</th><th>Number connection test（平均）</th><th>標準偏差</th><th>p 値^a</th></tr><tr><td rowspan="2">本剤</td><td>ベースライン</td><td>41</td><td>158.9</td><td>78.5</td><td rowspan="2">0.0002</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>40</td><td>105.6</td><td>61.3</td></tr><tr><td rowspan="2">ラクチトール</td><td>ベースライン</td><td>37</td><td>179.6</td><td>238.2</td><td rowspan="2">0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>39</td><td>107.9</td><td>50.8</td></tr><tr><td colspan="5">最終評価時の群間比較</td><td>0.7810^b</td></tr></table>	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	
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																																	

表 V-7 試験デザイン及び概略(続き)

項 目	内 容																																																																																	
結果	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）。 <table><tr><th>投与群</th><th>時期</th><th>例数</th><th>脳波グレード (平均)</th><th>標準偏差</th><th>p 値^a</th></tr><tr><td rowspan="2">本剤</td><td>ベースライン</td><td>46</td><td>2.67</td><td>0.89</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>42</td><td>0.59</td><td>0.91</td></tr><tr><td rowspan="2">ラクチトール</td><td>ベースライン</td><td>48</td><td>2.35</td><td>1.19</td><td rowspan="2"><0.0001</td></tr><tr><td>最終評価</td><td>39</td><td>0.89</td><td>0.88</td></tr><tr><td colspan="5">最終評価時の群間比較</td><td>0.0830^b</td></tr></table> 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（$p=0.0103$）。 <table><tr><th rowspan="2">時期</th><th rowspan="2">要約統計量</th><th colspan="3">PSE の合計</th></tr><tr><th>本剤群</th><th>ラクチトール群</th><th>p 値</th></tr><tr><td rowspan="3">ベースライン</td><td>平均値</td><td>15.60</td><td>15.63</td><td rowspan="3">n.s.</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>3.59</td><td>4.48</td></tr><tr><td>例数</td><td>43</td><td>38</td></tr><tr><td rowspan="4">Day 5</td><td>平均値</td><td>5.31</td><td>6.48</td><td rowspan="3">n.s.</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>4.15</td><td>4.73</td></tr><tr><td>例数</td><td>32</td><td>35</td></tr><tr><td>p 値（ベースラインとの比較）</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td><td>-</td></tr><tr><td rowspan="4">投与終了後</td><td>平均値</td><td>5.13</td><td>7.03</td><td rowspan="3">0.0103</td></tr><tr><td>標準偏差</td><td>4.09</td><td>4.07</td></tr><tr><td>例数</td><td>39</td><td>31</td></tr><tr><td>p 値（ベースラインとの比較）</td><td><0.0001</td><td><0.0001</td><td>-</td></tr></table> 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。	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	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	-
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																																																																													
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	-																																																																														

[小児]

①国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験^{7)、8)}

肝性脳症患者 21 例を対象とし、本剤 400mg (200mg×2 錠) を 1 日 3 回 12 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。本試験の概要を表 V-8 に示す。

表 V-8 試験デザイン及び概略

項 目	内 容
対象	18 歳未満の小児肝性脳症患者〔肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson 病、尿素サイクル異常症（慢性期）、リジン尿性蛋白不耐症のいずれかを有する者〕
目的	本剤 1,200mg/日を 12 週間経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
試験デザイン	多施設共同、非盲検試験
用法及び用量	本剤 200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、12 週間、毎食後経口投与
評価項目	有効性 主要評価項目： 血中アンモニア濃度 その他の評価項目： 肝性脳症昏睡度 精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B） 安全性 有害事象 臨床検査 心電図検査 糞便検査 薬物動態 血漿中リファキシミン濃度、薬物動態パラメータ（AUC、C _{max} ）

表 V-8 試験デザイン及び概略(続き)

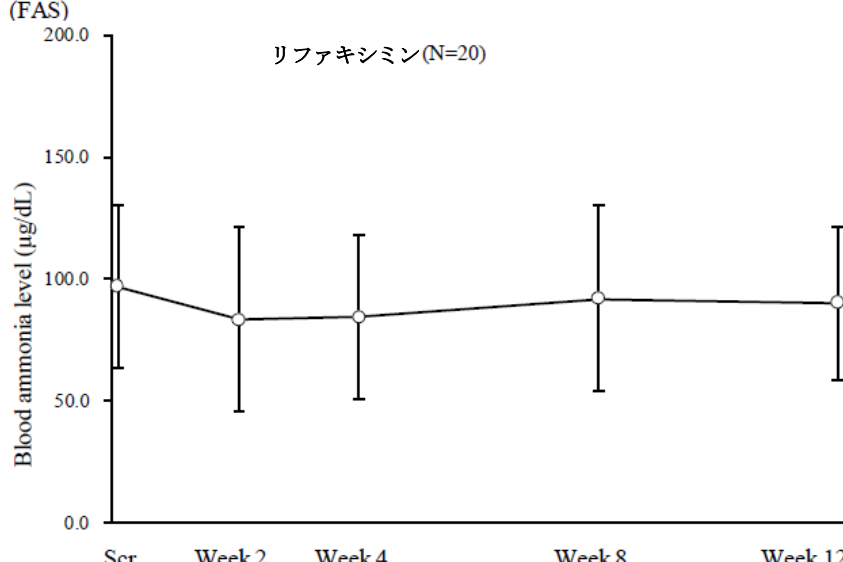
項 目	内 容																										
結果	有効性 主要評価項目： 血中アンモニア濃度 平均値及び標準偏差の経時推移図を作成した。また、ベースラインから各測定時期及び最終評価時の変化量とその 95%信頼区間を算出した。 血中アンモニア濃度は、スクリーニング検査時に 96.99±33.40μg/dL（平均値±標準偏差）であったが、Week2 時点では 83.33±37.65μg/dL へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week12 時点では 90.10±31.77μg/dL であった。なお、最終評価時は 86.04±30.82μg/dL であった。 (FAS)  血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量は、Week2 時点で-13.66μg/dL（95%信頼区間：-32.24～4.93μg/dL）であり、Week12 時点では-10.30μg/dL（-30.22～9.62 μg/dL）であった。なお、最終評価時は-10.95μg/dL（-27.64～5.73 μg/dL）であった。いずれの時点においても、ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化量は有意ではなかった。 (FAS) <table><tr><th></th><th>測定時期</th><th>例数</th><th>変化量</th><th>変化量の 95%信頼区間</th></tr><tr><td rowspan="5">血中アンモニア 濃度 (μg/dL)</td><td>Week2</td><td>20</td><td>-13.66</td><td>(-32.24, 4.93)</td></tr><tr><td>Week4</td><td>19</td><td>-13.67</td><td>(-31.11, 3.78)</td></tr><tr><td>Week8</td><td>17</td><td>- 6.62</td><td>(-27.92,14.69)</td></tr><tr><td>Week12</td><td>17</td><td>-10.30</td><td>(-30.22, 9.62)</td></tr><tr><td>最終評価時</td><td>20</td><td>-10.95</td><td>(-27.64, 5.73)</td></tr></table>		測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間	血中アンモニア 濃度 (μg/dL)	Week2	20	-13.66	(-32.24, 4.93)	Week4	19	-13.67	(-31.11, 3.78)	Week8	17	- 6.62	(-27.92,14.69)	Week12	17	-10.30	(-30.22, 9.62)	最終評価時	20	-10.95	(-27.64, 5.73)
	測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間																							
血中アンモニア 濃度 (μg/dL)	Week2	20	-13.66	(-32.24, 4.93)																							
	Week4	19	-13.67	(-31.11, 3.78)																							
	Week8	17	- 6.62	(-27.92,14.69)																							
	Week12	17	-10.30	(-30.22, 9.62)																							
	最終評価時	20	-10.95	(-27.64, 5.73)																							

表 V-8 試験デザイン及び概略(続き)

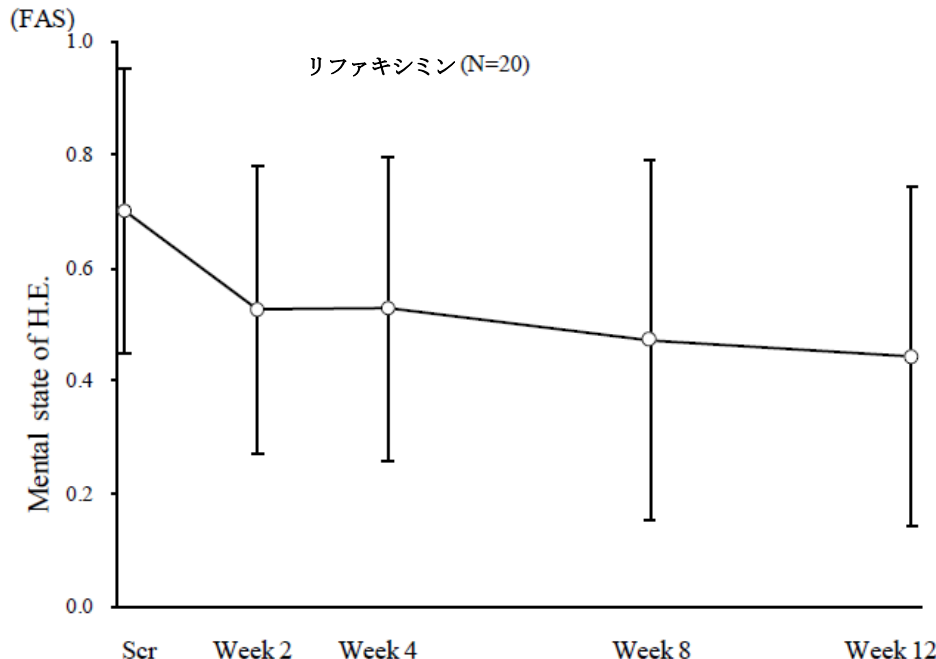
項 目	内 容																																												
結果	その他の評価項目： 肝性脳症昏睡度 平均値及び標準偏差の経時推移図を作成した。また、ベースラインから各測定時期及び最終評価時の変化量とその 95%信頼区間を算出した。 肝性脳症昏睡度はスクリーニング検査時に 0.70 ± 0.25（平均値±標準偏差）であったが、Week2 時点では 0.53 ± 0.26 へ減少し、その後も減少は続き、Week12 時点では 0.44 ± 0.30 であった。なお、最終評価時は 0.45 ± 0.32 であった。ただし、本試験においては「肝性脳症疑い」を昏睡度 0.5 として取り扱い、要約統計量の算出に用いた。 (FAS)  リファキシミン (N=20) <table border="1"><caption>Data for Mental state of H.E. (FAS) graph</caption><thead><tr><th>Time Point</th><th>Mental state of H.E. (FAS)</th><th>95% CI</th></tr></thead><tbody><tr><td>Scr</td><td>0.70</td><td>(0.45, 0.95)</td></tr><tr><td>Week 2</td><td>0.53</td><td>(0.27, 0.79)</td></tr><tr><td>Week 4</td><td>0.53</td><td>(0.26, 0.80)</td></tr><tr><td>Week 8</td><td>0.47</td><td>(0.16, 0.79)</td></tr><tr><td>Week 12</td><td>0.44</td><td>(0.15, 0.74)</td></tr></tbody></table> 肝性脳症昏睡度のベースラインからの変化量は、Week2 時点で-0.18（95%信頼区間：-0.33~-0.02）であり、Week12 時点では-0.24（-0.42~-0.05）であった。なお、最終評価時は-0.25（-0.43~-0.07）であった。いずれの時点でもベースラインからの変化量は有意であった。 (FAS) <table><tr><th></th><th>測定時期</th><th>例数</th><th>変化量</th><th>変化量の 95%信頼区間</th></tr><tr><td rowspan="5">肝性脳症昏睡度</td><td>Week2</td><td>20</td><td>-0.18</td><td>(-0.33,-0.02)</td></tr><tr><td>Week4</td><td>18</td><td>-0.17</td><td>(-0.31,-0.02)</td></tr><tr><td>Week8</td><td>18</td><td>-0.22</td><td>(-0.40,-0.05)</td></tr><tr><td>Week12</td><td>17</td><td>-0.24</td><td>(-0.42,-0.05)</td></tr><tr><td>最終評価時</td><td>20</td><td>-0.25</td><td>(-0.43,-0.07)</td></tr></table>	Time Point	Mental state of H.E. (FAS)	95% CI	Scr	0.70	(0.45, 0.95)	Week 2	0.53	(0.27, 0.79)	Week 4	0.53	(0.26, 0.80)	Week 8	0.47	(0.16, 0.79)	Week 12	0.44	(0.15, 0.74)		測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間	肝性脳症昏睡度	Week2	20	-0.18	(-0.33,-0.02)	Week4	18	-0.17	(-0.31,-0.02)	Week8	18	-0.22	(-0.40,-0.05)	Week12	17	-0.24	(-0.42,-0.05)	最終評価時	20	-0.25	(-0.43,-0.07)
Time Point	Mental state of H.E. (FAS)	95% CI																																											
Scr	0.70	(0.45, 0.95)																																											
Week 2	0.53	(0.27, 0.79)																																											
Week 4	0.53	(0.26, 0.80)																																											
Week 8	0.47	(0.16, 0.79)																																											
Week 12	0.44	(0.15, 0.74)																																											
	測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間																																									
肝性脳症昏睡度	Week2	20	-0.18	(-0.33,-0.02)																																									
	Week4	18	-0.17	(-0.31,-0.02)																																									
	Week8	18	-0.22	(-0.40,-0.05)																																									
	Week12	17	-0.24	(-0.42,-0.05)																																									
	最終評価時	20	-0.25	(-0.43,-0.07)																																									

表 V-8 試験デザイン及び概略(続き)

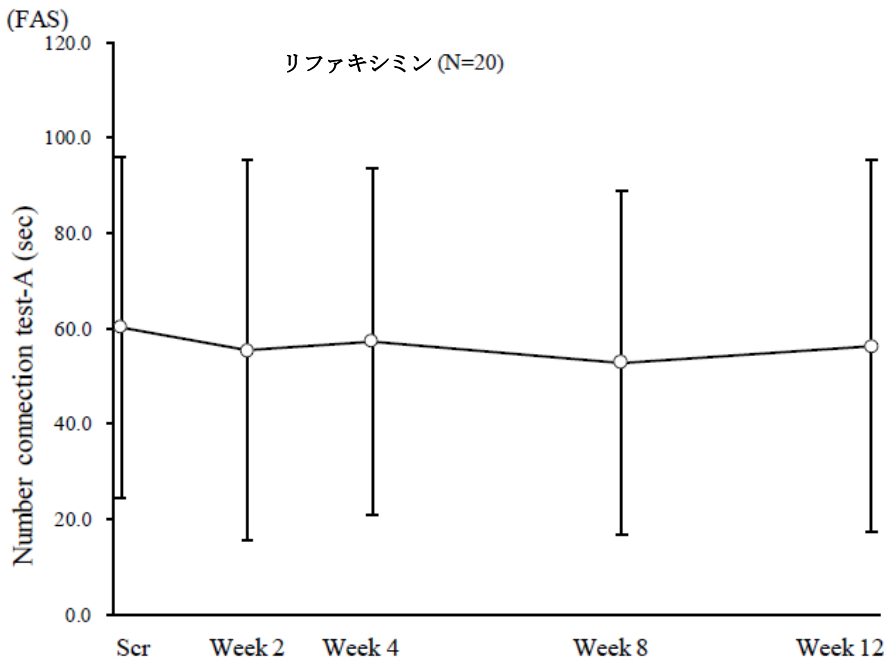
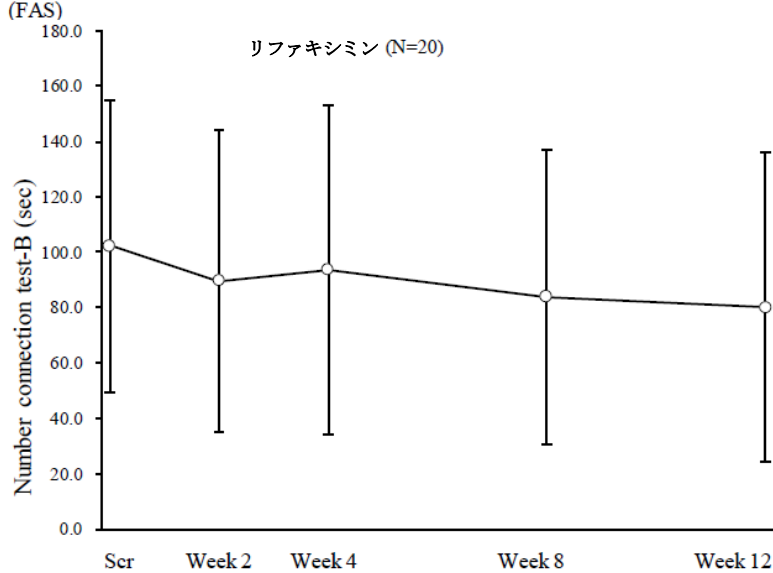
項 目	内 容																										
結果	精神神経機能(Number connection test-A 及び Number connection test-B) 平均値及び標準偏差の経時推移図を作成した。また、ベースラインから各測定時期及び最終評価時の変化量とその 95%信頼区間を算出した。 Number connection test-A の所要時間については、スクリーニング検査時に 60.23 ± 35.61 秒であったが、Week2 時点では 55.44 ± 39.76 秒へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week12 時点では 56.24 ± 38.94 秒であった。なお、最終評価時は 52.74 ± 38.18 秒であった。 (FAS)  Number connection test-A のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で-5.65 秒 (95%信頼区間：-13.77～2.47 秒) であり、Week12 時点では-3.76 秒 (-13.30～5.78 秒) であった。なお、最終評価時は-4.34 秒 (-12.97～4.29 秒) であった。いずれの時点においてもベースラインからの変化は有意でなかった。 (FAS) <table><tr><th></th><th>測定時期</th><th>例数</th><th>変化量</th><th>変化量の 95%信頼区間</th></tr><tr><td rowspan="5">Number connection test-A (sec)</td><td>Week2</td><td>19</td><td>-5.65</td><td>(-13.77,2.47)</td></tr><tr><td>Week4</td><td>19</td><td>-4.22</td><td>(-12.33,3.89)</td></tr><tr><td>Week8</td><td>18</td><td>-5.75</td><td>(-14.32,2.82)</td></tr><tr><td>Week12</td><td>17</td><td>-3.76</td><td>(-13.30,5.78)</td></tr><tr><td>最終評価時</td><td>19</td><td>-4.34</td><td>(-12.97,4.29)</td></tr></table>		測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間	Number connection test-A (sec)	Week2	19	-5.65	(-13.77,2.47)	Week4	19	-4.22	(-12.33,3.89)	Week8	18	-5.75	(-14.32,2.82)	Week12	17	-3.76	(-13.30,5.78)	最終評価時	19	-4.34	(-12.97,4.29)
	測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間																							
Number connection test-A (sec)	Week2	19	-5.65	(-13.77,2.47)																							
	Week4	19	-4.22	(-12.33,3.89)																							
	Week8	18	-5.75	(-14.32,2.82)																							
	Week12	17	-3.76	(-13.30,5.78)																							
	最終評価時	19	-4.34	(-12.97,4.29)																							

表 V-8 試験デザイン及び概略(続き)

項 目	内 容																																																																																					
結果	Number connection test-B の所要時間については、スクリーニング検査時に 102.26 ±52.86 秒であったが、Week2 時点では 89.67±54.60 秒へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week12 時点では 80.00±55.78 秒であった。なお、最終評価時は 76.27 ±53.86 秒であった。 (FAS)  Number connection test-B のベースラインからの変化量は、Week2 時点で-14.76 秒（-26.58~-2.94 秒）であり、Week12 時点では-18.40 秒（-31.86~-4.94 秒）であった。なお、最終評価時は-21.89 秒（-35.35~-8.44 秒）であった。投与期間の多くの時点（Week2 時点、Week12 時点及び最終評価時）においてベースラインからの変化量は有意であった。 (FAS) <table><tr><th></th><th>測定時期</th><th>例数</th><th>変化量</th><th>変化量の 95%信頼区間</th></tr><tr><td rowspan="5">Number connection test-B (sec)</td><td>Week2</td><td>19</td><td>-14.76</td><td>(-26.58,-2.94)</td></tr><tr><td>Week4</td><td>19</td><td>- 8.16</td><td>(-23.13, 6.82)</td></tr><tr><td>Week8</td><td>18</td><td>-13.67</td><td>(-28.25, 0.92)</td></tr><tr><td>Week12</td><td>17</td><td>-18.40</td><td>(-31.86,-4.94)</td></tr><tr><td>最終評価時</td><td>19</td><td>-21.89</td><td>(-35.35,-8.44)</td></tr></table> 有効性の評価項目に設定した血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能において、いずれも成人と同様の一貫した減少とその維持が認められたことから、本剤は小児においても成人と同様の有効性が期待されるものと推測した。 <table><tr><th>項目</th><th>試験</th><th>ベースライン</th><th>Day 15</th><th>Day 29</th><th>Day 57</th><th>Day 85</th></tr><tr><td rowspan="2">血中アンモニア濃度（μg/dL）</td><td>成人</td><td>134.47 ± 49.95</td><td>122.22 ± 62.42*</td><td>113.23 ± 53.36*</td><td>104.75 ± 45.63*</td><td>102.80 ± 43.63*</td></tr><tr><td>小児</td><td>96.99 ± 33.40</td><td>83.33 ± 37.65</td><td>84.37 ± 33.54</td><td>91.84 ± 38.07</td><td>90.10 ± 31.77</td></tr><tr><td rowspan="2">肝性脳症昏睡度</td><td>成人</td><td>1.2 ± 0.4</td><td>0.5 ± 0.6*</td><td>0.4 ± 0.6*</td><td>0.4 ± 0.5*</td><td>0.4 ± 0.6*</td></tr><tr><td>小児</td><td>0.70 ± 0.25</td><td>0.53 ± 0.26*</td><td>0.53 ± 0.27*</td><td>0.47 ± 0.32*</td><td>0.44 ± 0.30*</td></tr><tr><td rowspan="2">精神神経機能 NCT-A（秒）</td><td>成人</td><td>52.69 ± 22.28*</td><td>42.82 ± 20.67*</td><td>41.19 ± 17.45*</td><td>39.02 ± 15.24*</td><td>38.47 ± 16.07*</td></tr><tr><td>小児</td><td>60.23 ± 35.61</td><td>55.44 ± 39.76</td><td>57.3 ± 36.37</td><td>52.9 ± 36.03</td><td>56.24 ± 38.94</td></tr><tr><td rowspan="2">精神神経機能 NCT-B（秒）</td><td>成人</td><td>111.44 ± 48.71</td><td>89.52 ± 45.52*</td><td>84.93 ± 44.43*</td><td>82.86 ± 47.78*</td><td>76.64 ± 42.30*</td></tr><tr><td>小児</td><td>102.26 ± 52.86</td><td>89.67 ± 54.60*</td><td>93.69 ± 59.53</td><td>83.84 ± 53.18</td><td>80.00 ± 55.78*</td></tr></table> 成人：成人 L-105/3-A（n=61~69、先行する成人 L-105/2-A 部分も含む）、 小児：小児 L-105/2-B（n=17~20） * ベースラインに対して有意（成人：t 検定、小児：95%信頼区間） 安全性 21 例中 3 例に副作用が発現した。副作用は、腹痛、悪心及び血中ビリルビン増加が各 1 件（4.8%）であった。		測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間	Number connection test-B (sec)	Week2	19	-14.76	(-26.58,-2.94)	Week4	19	- 8.16	(-23.13, 6.82)	Week8	18	-13.67	(-28.25, 0.92)	Week12	17	-18.40	(-31.86,-4.94)	最終評価時	19	-21.89	(-35.35,-8.44)	項目	試験	ベースライン	Day 15	Day 29	Day 57	Day 85	血中アンモニア濃度（μg/dL）	成人	134.47 ± 49.95	122.22 ± 62.42*	113.23 ± 53.36*	104.75 ± 45.63*	102.80 ± 43.63*	小児	96.99 ± 33.40	83.33 ± 37.65	84.37 ± 33.54	91.84 ± 38.07	90.10 ± 31.77	肝性脳症昏睡度	成人	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.4 ± 0.5*	0.4 ± 0.6*	小児	0.70 ± 0.25	0.53 ± 0.26*	0.53 ± 0.27*	0.47 ± 0.32*	0.44 ± 0.30*	精神神経機能 NCT-A（秒）	成人	52.69 ± 22.28*	42.82 ± 20.67*	41.19 ± 17.45*	39.02 ± 15.24*	38.47 ± 16.07*	小児	60.23 ± 35.61	55.44 ± 39.76	57.3 ± 36.37	52.9 ± 36.03	56.24 ± 38.94	精神神経機能 NCT-B（秒）	成人	111.44 ± 48.71	89.52 ± 45.52*	84.93 ± 44.43*	82.86 ± 47.78*	76.64 ± 42.30*	小児	102.26 ± 52.86	89.67 ± 54.60*	93.69 ± 59.53	83.84 ± 53.18	80.00 ± 55.78*
	測定時期	例数	変化量	変化量の 95%信頼区間																																																																																		
Number connection test-B (sec)	Week2	19	-14.76	(-26.58,-2.94)																																																																																		
	Week4	19	- 8.16	(-23.13, 6.82)																																																																																		
	Week8	18	-13.67	(-28.25, 0.92)																																																																																		
	Week12	17	-18.40	(-31.86,-4.94)																																																																																		
	最終評価時	19	-21.89	(-35.35,-8.44)																																																																																		
項目	試験	ベースライン	Day 15	Day 29	Day 57	Day 85																																																																																
血中アンモニア濃度（μg/dL）	成人	134.47 ± 49.95	122.22 ± 62.42*	113.23 ± 53.36*	104.75 ± 45.63*	102.80 ± 43.63*																																																																																
	小児	96.99 ± 33.40	83.33 ± 37.65	84.37 ± 33.54	91.84 ± 38.07	90.10 ± 31.77																																																																																
肝性脳症昏睡度	成人	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.4 ± 0.5*	0.4 ± 0.6*																																																																																
	小児	0.70 ± 0.25	0.53 ± 0.26*	0.53 ± 0.27*	0.47 ± 0.32*	0.44 ± 0.30*																																																																																
精神神経機能 NCT-A（秒）	成人	52.69 ± 22.28*	42.82 ± 20.67*	41.19 ± 17.45*	39.02 ± 15.24*	38.47 ± 16.07*																																																																																
	小児	60.23 ± 35.61	55.44 ± 39.76	57.3 ± 36.37	52.9 ± 36.03	56.24 ± 38.94																																																																																
精神神経機能 NCT-B（秒）	成人	111.44 ± 48.71	89.52 ± 45.52*	84.93 ± 44.43*	82.86 ± 47.78*	76.64 ± 42.30*																																																																																
	小児	102.26 ± 52.86	89.67 ± 54.60*	93.69 ± 59.53	83.84 ± 53.18	80.00 ± 55.78*																																																																																

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 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（一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査）、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

[成人]

使用成績調査終了

（「Ⅴ.5.(6)2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照）

[小児]

該当資料なし（特定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調査・試験の概要

[成人]

＜使用成績調査（全例調査）最終集計結果の概略＞

（注意）—本剤は再審査期間中であり、再審査終了後に記載内容が変更になることがあります。

①調査の概要

本調査は、本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討すること等を目的として、本剤が投与された全症例を対象に、調査予定症例数を 1,000 例、観察期間を本剤投与開始後 12 週間として、中央登録方式で実施した。

②症例構成

調査票回収症例	2,594 例
安全性解析対象症例	2,160 例
安全性解析除外症例	434 例
除外理由	
・ 初回以降来院なし	14 例
・ 本剤の使用歴あり	43 例
・ 解析対象期間外の処方	381 例
・ 有害事象の有無が確認できず	2 例
有効性解析対象症例	2,135 例
有効性解析除外症例	459 例
除外理由	
・ 初回以降来院なし	14 例
・ 本剤の使用歴あり	43 例
・ 解析対象期間外の処方	381 例
・ 適応外使用	30 例

③患者背景

安全性解析対象集団における患者背景別の例数及び割合

患者背景要因			症例数	割合(%)	
全体			2,160	100.0	
性別	男		1,173	54.3	
	女		987	45.7	
年齢	15 歳未満		0	0.0	
	15 歳以上、65 歳未満		661	30.6	
	65 歳以上		1,499	69.4	
	不明・未記載		0	0.0	
	平均値±SD		68.6±11.8 歳		
原疾患	肝硬変		2,066	95.6	
	成因	アルコール性	669	31.0	
		B 型肝炎	154	7.1	
		C 型肝炎	716	33.1	
		肝疾患	170	7.9	
		その他	463	21.4	
		不明・未記載	2	0.1	
		Grade A	212	9.8	
		Grade B	941	43.6	
		Grade C	894	41.4	
		不明・未記載	18	0.8	

患者背景要因			症例数	割合(%)
原疾患	門脈大循環短絡		603	27.9
	TIPS の 概要	有	29	1.3
		無	572	26.5
		不明・未記載	2	0.1
	その他		316	14.6
不明・未記載		1	0.0	
本剤投 与期間	4 週間以下		372	17.2
	4 週間超、8 週間以下		265	12.3
	8 週間超、12 週間以下		304	14.1
	12 週間超、16 週間以下		932	43.1
	16 週間超、20 週間以下		166	7.7
	20 週間超、24 週間以下		54	2.5
	24 週間超		57	2.6
	不明・未記載		10	0.5
	平均値±SD		78.62±48.65 日	
	本剤投与期 間中の合成 二糖製剤の 投与	なし		
あり		1,695	78.5	
不明・未記載		1	0.0	

④安全性について

④-1 副作用発現状況

安全性解析対象症例 2,160 例における副作用発現率は 4.03% (87/2,160 例) であった。

安全性解析対象集団における患者背景別の例数及び割合

安全性解析対象症例数	2,160 例
副作用等の発現症例数	87 例
副作用等の発現割合	4.03%

副作用等の種類	症例数 (割合)
感染症および寄生虫症	3 (0.14%)
偽膜性大腸炎	2 (0.09%)
敗血症	1 (0.05%)
血液およびリンパ系障害	2 (0.09%)
貧血	2 (0.09%)
代謝および栄養障害	3 (0.14%)
高アンモニア血症	1 (0.05%)
低血糖	1 (0.05%)
食欲減退	1 (0.05%)
神経系障害	5 (0.23%)
浮動性めまい	3 (0.14%)
肝性脳症	1 (0.05%)
神経痛	1 (0.05%)
血管障害	1 (0.05%)
高血圧	1 (0.05%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.05%)
間質性肺疾患	1 (0.05%)
胃腸障害	42 (1.94%)
腹部不快感	3 (0.14%)
腹部膨満	1 (0.05%)
腹痛	3 (0.14%)
便秘	12 (0.56%)
下痢	20 (0.93%)
消化不良	1 (0.05%)
腸炎	1 (0.05%)
悪心	5 (0.23%)
肝胆道系障害	10 (0.46%)
肝機能異常	4 (0.19%)
急性肝炎	1 (0.05%)
高ビリルビン血症	2 (0.09%)
肝障害	3 (0.14%)

副作用等の種類	症例数 (割合)
皮膚および皮下組織障害	10 (0.46%)
薬疹	2 (0.09%)
湿疹	1 (0.05%)
紅斑	1 (0.05%)
そう痒症	1 (0.05%)
発疹	4 (0.19%)
蕁麻疹	1 (0.05%)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.05%)
横紋筋融解症	1 (0.05%)
腎および尿路障害	4 (0.19%)
腎障害	1 (0.05%)
腎機能障害	2 (0.09%)
急性腎障害	1 (0.05%)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (0.28%)
死亡	2 (0.09%)
異常感	2 (0.09%)
倦怠感	2 (0.09%)
臨床検査	13 (0.60%)
アミラーゼ増加	1 (0.05%)
血中アルブミン減少	1 (0.05%)
血中ビリルビン増加	3 (0.14%)
血中コレステロール減少	1 (0.05%)
血中クレアチニン増加	2 (0.09%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 (0.09%)
血中カリウム増加	1 (0.05%)
血中尿素増加	1 (0.05%)
国際標準比増加	1 (0.05%)
血小板数減少	1 (0.05%)
白血球数増加	1 (0.05%)
血中アルカリホスファターゼ増加	3 (0.14%)

④-2 重篤な副作用一覧

	副作用種類	年齢	性別	原疾患	本剤投与日数	因果関係評価	転帰
1	下痢	50代	男	肝硬変（成因：アルコール性、C型肝炎）門脈大循環短絡、肝細胞癌、C型肝炎硬変、アルコール性肝障害	15日	関連あり	回復
2	死亡	40代	男	肝硬変（成因：アルコール性）、門脈血栓症	89日	評価材料不足	死亡
3	敗血症	60代	男	肝硬変（成因：肝疾患）	不明	評価材料不足	死亡
4	高アンモニア血症	40代	女	肝硬変（成因：アルコール性）、門脈大循環短絡	27日	評価材料不足	死亡
5	薬疹	80代	女	肝硬変（成因：不明）	7日	関連あり	軽快
6	血中カリウム増加	80代	女	肝硬変（成因：不明）、慢性肝炎	55日	評価材料不足	不明
7	死亡	60代	男	肝硬変（成因：非アルコール性脂肪肝炎〔NASH疑い〕）、門脈大循環短絡	1日	評価材料不足	死亡
8	偽膜性大腸炎	80代	女	肝硬変（成因：C型肝炎）	27日	関連あり	軽快
9	低血糖	50代	男	肝硬変（成因：アルコール性）	88日	関連あり	死亡
	急性肝炎					関連あり	
	急性腎障害					関連あり	
	アミラーゼ増加					関連あり	
10	肝性脳症	60代	男	肝硬変（成因：アルコール性）	92日	関連あり	回復
11	間質性肺疾患	60代	女	肝硬変（成因：B型肝炎）	75日	関連あり	死亡
12	横紋筋融解症	60代	女	肝硬変（成因：自己免疫性肝炎）、門脈大循環短絡	15日	関連あり	軽快

④-3 重要な特定されたリスク

医薬品リスク管理計画で「重要な特定されたリスク」に設定した「偽膜性大腸炎（クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症）」に関連する副作用として「偽膜性大腸炎」が2例（重篤1例、非重篤1例）報告された。

④-4 肝機能障害を有する患者

安全性解析対象症例2,160例から肝硬変患者（2,066例）を抽出し、Child-Pugh分類別に副作用発現率を検討した結果、Grade Aが10例（4.7%）、Grade Bが40例（4.3%）、Grade Cが33例（3.7%）であり、Grade間に有意差はなかった。

⑤有効性について

⑤-1 全般改善度

有効性解析対象症例2,135例から全般改善度評価が「判定不能」及び「不明・未記載」の293例を除く1,842例を対象として、「効果あり」と判定された症例を有効とした。本剤投与終了・中止時点の全体の有効率、合成二糖類製剤の併用投与有無別の有効率及びChild-Pugh分類別の有効率は以下のとおりであった。

患者背景別有効率

患者背景要因		症例数	有効症例数（有効率）
全体		1,842	1,475（80.1%）
本剤投与期間中の合成二糖類製剤	なし	382	293（76.7%）
	あり	1,459	1,181（80.9%）
	不明・未記載	1	1（100.0%）
Child-Pugh分類	Grade A	190	151（79.5%）
	Grade B	847	688（81.2%）
	Grade C	732	573（78.3%）
	不明・未記載	15	15（100.0%）

⑤-2 血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能

有効性解析対象症例 2,135 例について血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能の集計結果は以下のとおりであった。

肝性脳症に関する評価項目の変化量（最終評価時）

肝性脳症に関する評価	症例数	投与前 (28日前～1日)	最終評価時※	変化量	
		平均値±SD	平均値±SD	平均値±SD	95%信頼区間
血中アンモニア濃度 (μg /dL)	1,627	147.2 ± 70.2	116.2 ± 72.5	-30.9 ± 79.6	-34.8 ~ -27.0
肝性脳症昏睡度 (犬山シボシム昏睡度分類)	1,498	1.7 ± 0.8	1.3 ± 0.8	-0.3 ± 1.0	-0.4 ~ -0.3
羽ばたき振戦 (グレード)	1,439	0.8 ± 0.9	0.3 ± 0.6	-0.5 ± 0.9	-0.6 ~ -0.5
精神神経機能 (秒) Number connectiontest-A	37	86.5 ± 68.4	64.8 ± 41.0	-21.7 ± 44.0	-36.4 ~ -7.0

※本剤の投与が継続中の場合は、投与開始日+84日に最も近い検査日の値を採用した。

[小児]

該当資料なし（特定使用成績調査実施中）

(7) その他

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学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

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

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⁹⁾。
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¹⁰⁾。

(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*）¹¹⁾

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 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/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) 旅行者下痢の原因として分離された腸内病原体に対する抗菌活性 (*in vitro*)¹²⁾

旅行者下痢の原因として分離された 177 種類の腸内病原体に対するリファキシミンの抗菌活性は以下のとおりであった。

表 VI-2 旅行者下痢の原因として分離された腸内病原体に対する抗菌活性

微生物	分離された 病原体数	MIC ₅₀ (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)
EaggEC	28	8	16
ETEC	38	8	16
<i>Salmonella</i> spp.	14	4	4
<i>C.jejuni</i>	12	256	512
<i>Aeromonas hydrophila</i>	11	8	8
<i>Y.enterocolitica</i>	10	64	128
<i>Shigella flexneri</i>	28	4	16
<i>Shigella sonnei</i>	36	8	16

MIC₅₀ : 50%最小発育阻止濃度MIC₉₀ : 90%最小発育阻止濃度

EaggEC : enteroaggregative E. coli

ETEC : enterotoxigenic E. coli

3) 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 *Clostridioides* 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¹³⁾。

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¹⁴⁾。

表 VI-3 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 (μg/mL)	MIC ₉₀ (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/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
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 b</i>	14	0.5	1	0.12 - 2
	<i>Clostridioides 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*

4) ラット肝性脳症モデルに対する作用¹⁵⁾

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。

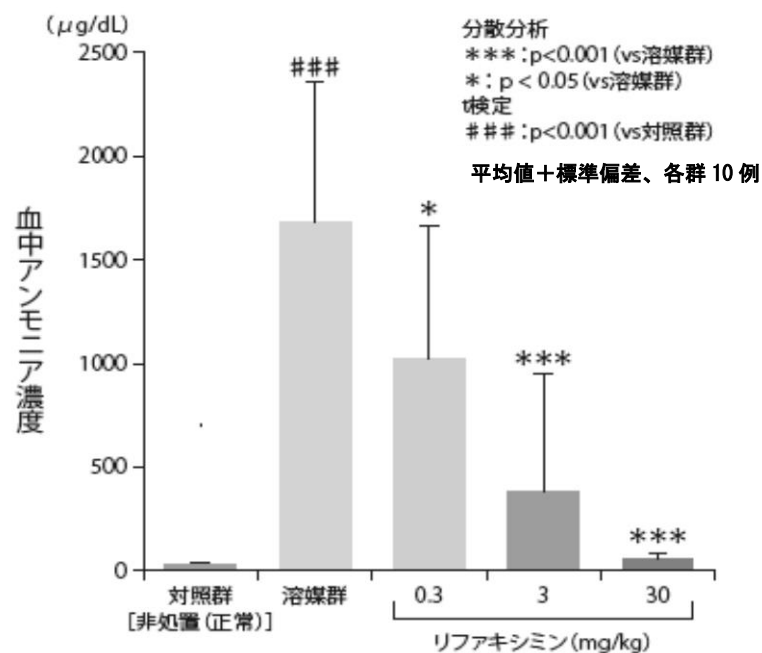


図 VI-1 血中アンモニア濃度に対する効果

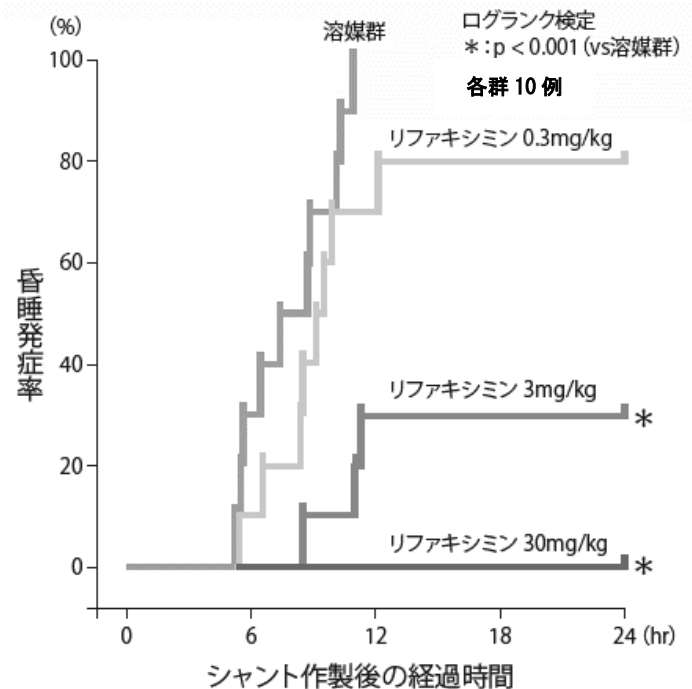


図 VI-2 昏睡発症に対する効果

5) 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¹⁶⁾。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¹⁷⁾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^{18)、19)}。

(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

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

[成人]

1) 単回投与での血漿中濃度

国内第 I 相臨床試験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 (0.25ng/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)

(平均値±標準偏差、8例)

(注2): 7例

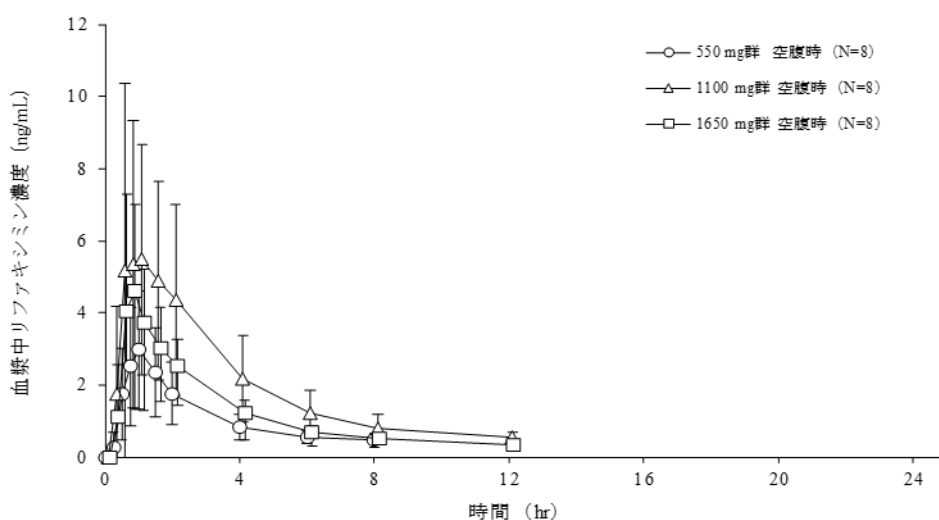


図 VII-1 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値±標準偏差)(単回投与:空腹時)

2) 反復投与での血漿中濃度

国内第Ⅰ相臨床試験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 (0.25ng/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)

(平均値 ± 標準偏差、8 例)

(注2)：6 例

(注3)：7 例

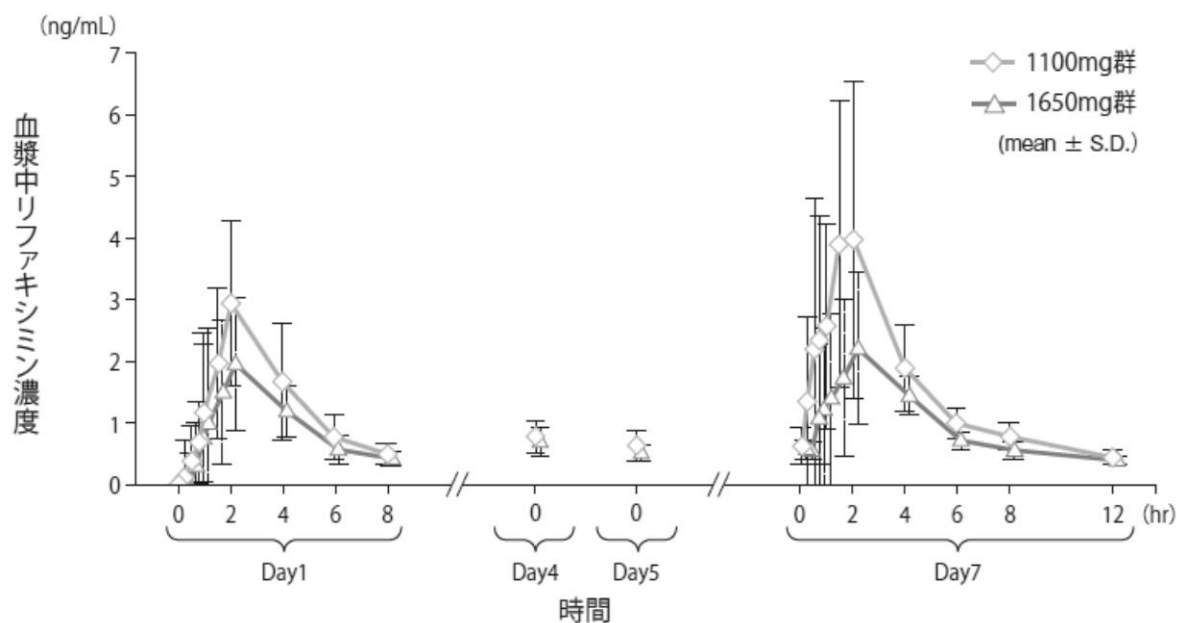


図 VII-2 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値 ± 標準偏差)(反復投与トラフ値)

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)

[小児]

4) 小児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²⁰⁾

日本人小児肝性脳症患者 21 例に、本剤 400mg を 1 日 3 回 12 週間投与し、得られた 103 点の血漿中リファキシミン濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、薬物動態に影響を及ぼす共変量はなく、1 回 400mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態のシミュレーションにより推定された 1 日のうちの 1 回目投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表 VII-4 リファキシミンの薬物動態パラメータ(反復投与:小児肝性脳症患者)

例数	AUC ₀₋₄ (ng・hr/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^{注)} (hr)
21	75.7±33.7	21.4±9.5	2.0 (1.8-2.0)

注)：中央値（範囲）

(平均値±標準偏差)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

国内第 I 相臨床試験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 550mg の食後（高脂肪食：900kcal 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（0.25ng/mL）未満となった。

表 VII-5 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	$AUC_{0-\infty}$ (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)

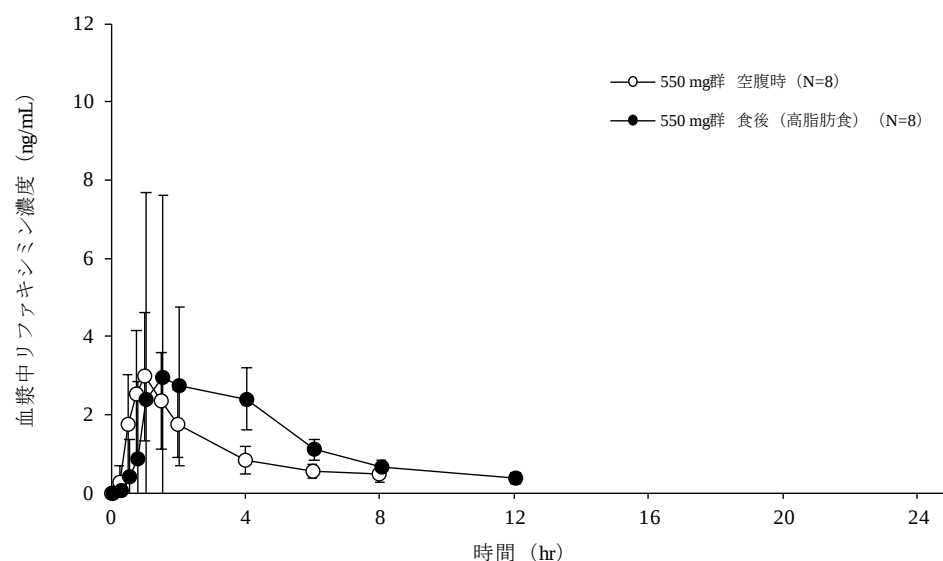


図 VII-3 血漿中リファキシミン濃度推移(平均値±標準偏差)(単回投与:食事の影響)

2) 併用薬の影響

①リファキシミンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

[シクロスポリン²¹⁾] (外国人データ)

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 $AUC_{0-\infty}$ 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

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]

注) 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。

②併用薬の薬物動態に及ぼすリファキシミンの影響

[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・ノルゲスチメート；国内未承認)²²⁾] (外国人データ)

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・ノルゲスチメート 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、ノルゲスチメートの活性代謝物である 17-デアセチルノルゲスチ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

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)・ ノルゲスチメート (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チメート*	
				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]

* : ノルゲスチメートの活性代謝物

注) 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。

[ミタゾラム²³⁾] (外国人データ)

健康男女 24 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 14 日間の経口投与中に、ミタゾラム 2mg を単回併用投与したとき、ミタゾラム単独経口投与時に比べ $C_{\max}$ は 94.8%に、AUC は 91.3%に低下した。

併用薬の薬物動態に及ぼすリファキシミンの影響

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	$C_{\max}$
ミタゾラム	2mg単回	550mg 1日3回 14日間	24	0.913 [0.750～1.11]	0.948 [0.800～1.12]

注) 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。

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) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当しない

3. 母集団（ポピュレーション）解析

（1）解析方法²⁰⁾

18歳未満の日本人小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験から得られた血漿中リファキシミンの PK データ（21 例、103 測定点）から、一次吸収相のある線形 1-コンパートメントモデルを用いた PPK 解析を実施した。

（2）パラメータ変動要因²⁰⁾

小児肝性脳症患者に本剤 400mg を 1 日 3 回（0、5 及び 11 時間）食後に反復経口投与したときの PK データについて、小児における成長の影響を考慮し、CL/F 及び V/F に対して体重を共変量として PPK モデルを構築した。最終モデルに基づき算出した小児肝性脳症患者に本剤 400mg を 1 日 3 回（0、5 及び 11 時間）食後に反復経口投与したときの定常状態の 1 日における血漿中濃度の C_{max} 、 T_{max} （中央値 [範囲]）及び $AUC_{0-\tau}$ は、それぞれ $29.3 \pm 13.3 \text{ ng/mL}$ 、12.8 [6.5, 12.8] 時間、 $157 \pm 72.2 \text{ ng} \cdot \text{h/mL}$ であった。なお、 τ は 8 時間とした。

4. 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。

5. 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

（3）乳汁への移行性

該当資料なし

（4）髄液への移行性

該当資料なし

（5）その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットにおける組織分布²⁴⁾

雄性 SD 系ラットに ^{14}C 標識したリファキシミン 24 mg/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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

<参考>

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²⁵⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路²⁶⁾

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。

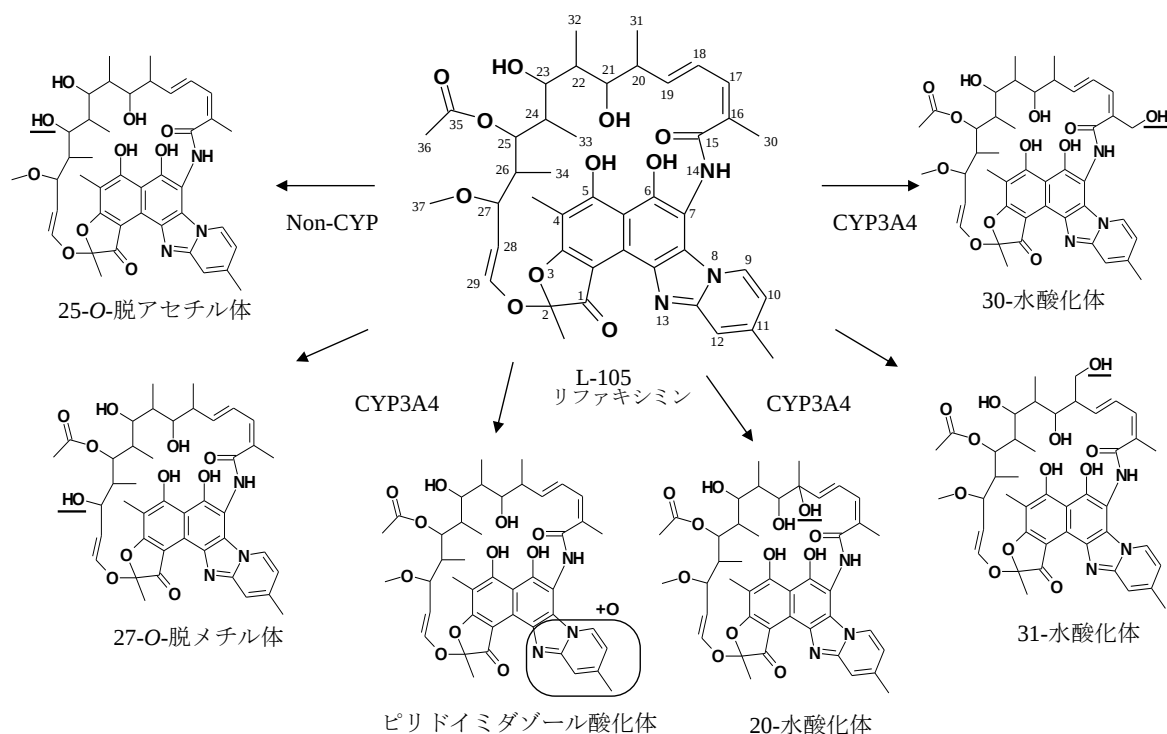


図 VII-4. リファキシミンのヒト肝ミクロソームにおける推定代謝経路

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（CYP等）の分子種、寄与率

ヒト肝ミクロソーム及びCYP分子種発現系を用いた *in vitro* 試験において、リファキシミンの代謝を評価した結果、リファキシミンは主にCYP3A4で代謝された²⁶⁾。

<参考> [*in vitro*]

CYP誘導作用

肝代謝酵素誘導試験において、リファキシミンはCYP1A2を誘導しなかったが、CYP2B6及びCYP3A4に対して弱い誘導作用を示した²⁷⁾。

CYP阻害作用

リファキシミンはCYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4を阻害しなかった²⁸⁾。

(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活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

(1) 排泄部位及び経路²⁹⁾

主に糞中に排泄される。

(2) 排泄率

該当資料なし

＜参考＞（外国人データ）

健康被験者へ ^{14}C 標識した本剤 400mg 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²⁹⁾。

肝性脳症患者に本剤 600、1,200 及び 2,400mg/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³⁾。

注) 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

8. トランスポーターに関する情報

(1) Caco-2 細胞膜透過性³⁰⁾

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³¹⁾

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 (0.14～100 $\mu\text{mol/L}$) 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 (IC_{50} : $39.5 \pm 27.6 \mu\text{mol/L}$)。

(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^{32)、33)}

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 $\mu\text{mol/L}$) 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、 IC_{50} 値は $\text{P-gp} < \text{MRP2} < \text{MRP4} < \text{BSEP} < \text{BCRP}$ 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 (100ng/mL、0.127 $\mu\text{mol/L}$ 相当) は各排出トランスポーターの IC_{50} (2.0～108 $\mu\text{mol/L}$) 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³²⁾

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³⁴⁾

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 (IC_{50} : 1.20~9.11 μ mol/L) が、OATP2B1 の阻害剤ではないと考えられた。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

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

2. 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注意とその理由

「Ⅴ. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「Ⅴ. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

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。

（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。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴等のある患者

設定されていない

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 重度の肝機能障害患者

本剤は主に肝で代謝されるため、AUCが増大することがある。[16.1.2参照]

(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成人の国内第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)

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性^{35)、36)}及び胎児の骨格異常^{37)、38)}（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。

(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、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^{35)、36)}及び胎児の骨格異常^{37)、38)}（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。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
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³⁹⁾。

(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、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³⁹⁾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。

(7) 小児等

9.7 小児等

9.7.1 本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。

9.7.2 5歳未満の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。これらの患者に投与した臨床試験は実施していない。

(解説)

9.7.2 小児の国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験において、投与された患者の最低年齢は5歳であり、5歳未満の患者における本剤の安全性、有効性は確立していない。使用に際しては十分注意すること。

(8) 高齢者

設定されていない

7. 相互作用

10. 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〕の基質である。[16.4、16.7.1参照]

(解説)

本剤は、CYP3A4により代謝され、CYP3A4を誘導する作用がある^{26)、27)}。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^{30)、31)、34)}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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン [16.7.2 参照]	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 [16.7.3 参照]	エチニルエストラジオール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の代謝を促進し、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。（「Ⅶ. 1. (4) 2) 併用薬の影響」の項参照）

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 偽膜性大腸炎（クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明）

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。

(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、クロストリディオイデス・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。

なお、使用成績調査で偽膜性大腸炎が、2例（重篤1例、非重篤1例）報告されている。

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。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	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	高ビリルビン血症	ALP上昇
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

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

[成人]

国内臨床試験^{3)、4)}

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

使用成績調査（全例調査）

承認条件として実施した使用成績調査（全例調査）最終集計報告の概略による。

「V. 5. (6) 2 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要」の項参照

[小児]

18歳未満の小児肝性脳症患者 21 例を対象とした国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験において、21 例中 3 例に副作用が発現した。副作用は、腹痛、悪心及び血中ビリルビン増加が各 1 件（4.8%）であった。これらは成人で既知の事象であり、新たな臨床的に重要な安全性上の問題はなく、本剤の忍容性は良好であると考えられた。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当資料なし

10. 過量投与

該当資料なし

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

（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。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

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」の項参照

(2) 安全性薬理試験⁴⁰⁾

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、1,000mg/kg	経口	なし
	ICR CD-1 マウス (雄 1 群 4 例)	Irwin 法	0、100、300、1,000mg/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、1,000mg/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、1,000mg/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、1,000mg/kg	経口	1,000mg/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、300mg/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、1,000mg/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、1,000mg/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、1,000mg/kg	経口	1,000mg/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、300mg/kg：なし
自律神経系	ネコ (雄 3 例)	自律神経機能	1,000mg/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、1,000mg/kg	経口	なし
	Wistar ラット (雄 1 群 10 例)	胃腸障害作用	0、100、300、1,000mg/kg	経口	なし
	Wistar ラット (雄 1 群 10 例)	胃液分泌作用	0、100、300、1,000mg/kg	十二指腸内	なし

(3) 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³²⁾

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 300～2,000mg/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、2,000mg/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³²⁾

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 2,000mg/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 2,000mg/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 300mg/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 150mg/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 1,000mg/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) 遺伝毒性試験

*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髓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。

(4) がん原性試験

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、1,500mg/kg (雄) 又は 0、250、750、2,000mg/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 2,000mg/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 150mg/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 150mg/kg から 200mg/kg に、39 週目以降は 250mg/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。

(5) 生殖発生毒性試験

1) ラット受胎能及び胚・胎児発生毒性試験³²⁾

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 300mg/kg の用量で反復経口投与した結果、300mg/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 300mg/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 150mg/kg、生殖能・受胎能に関する無毒性量は 300mg/kg、胎児への影響に関する無毒性量は 300mg/kg であった。

2) ウサギ胚・胎児発生毒性試験³³⁾

ウサギの器官形成期にリファキシミンを 0、62.5、250 及び 1,000mg/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³²⁾

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 300mg/kg の用量で反復経口投与した結果、150 及び 300mg/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 50mg/kg、胎児が 300mg/kg であった。

(6) 局所刺激性試験

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。

(7) その他の特殊毒性

該当資料なし

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

3 年

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意点

20. 取扱い上の注意

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

6. 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

7. 国際誕生年月日

1985 年 4 月 23 日

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
2016 年 9 月 28 日	22800AMX00701000	2016 年 11 月 18 日	2016 年 11 月 29 日

9. 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

2024 年 3 月 26 日：小児に係る用法及び用量追加

10. 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

11. 再審査期間

[成人]

10年：2016年9月28日～2026年9月27日

[小児]

6年1日：2024年3月26日～2030年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

厚生労働省 薬価基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJ コード)	HOT (9桁) 番号	レセプト電算処理 システム用コード
6199001F1026	6199001F1026	125177701	622517701

14. 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：国内薬物動態試験、健康成人男性単回投与（2016年9月28日承認、D2.7.6.2.1）
- 2) 社内資料：海外バイオアベイラビリティ試験、健康成人単回投与（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.2）
- 3) 社内資料：国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.1）
- 4) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.4.4）
- 5) 社内資料：海外臨床試験：肝性脳症患者、多施設二重盲検用量設定試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.3）
- 6) 社内資料：海外第Ⅲ相臨床試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.4.1）
- 7) 社内資料：小児国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験（2024年3月26日承認、CTD2.7.6.3.2）
- 8) 社内資料：全有効性試験の結果の比較検討（2024年3月26日承認、CTD2.7.3.3.2）
- 9) 社内資料：細菌におけるリファキシミンのRNA合成阻害（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.1（1））
- 10) Villain-Guillot,P.et al.: Antimicrob.Agents.Chemother.2007 ; 51（9）：3117-3121（PMID: 17606690）
- 11) Hoover,W.W.et al. : Diagn.Microbiol.Infect.Dis.1993 ; 16（2）：111-118（PMID: 8385592）
- 12) Sierra,J.M.et al. : Antimicrob.Agents Chemother.2001 ; 45（2）：643-644（PMID: 11269233）
- 13) Vince,AJ.et al. : J.Med.Microbial.1980 ; 13（2）：177-191（PMID: 7381915）
- 14) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.2.2）
- 15) Tamaoki,S.et al. : Eur.J.Pharmacol.2016 ; 779 : 168-176（PMID: 26980242）
- 16) Vitali,B.et al. : Res.Microbiol.2007 ; 158（4）：355-362（PMID: 17408927）
- 17) Telenti,A.et al. : Lancet.1993 ; 341（8846）：647-650（PMID: 8095569）
- 18) Lucchesi,M.et al. : Chemioterapia.1984 ; 3（6）：371-372（PMID: 6442216）
- 19) Malvisi Stracciari,J.et al. : Chemioterapia.1987 ; 6（2）：82-84（PMID: 3109750）
- 20) 社内資料：小児国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 母集団薬物動態解析報告書（2024年3月26日承認、CTD2.7.2.2.1）
- 21) 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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.8）
- 22) 社内資料：海外薬物動態試験：健康女性、本剤550mg反復投与、経口避妊薬との薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.6）
- 23) 社内資料：海外薬物動態試験：健康被験者、本剤550mg反復投与、ミダゾラムとの薬物相互作用（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.4）
- 24) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.1）

- 25) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
- 26) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.1（3）、（4））
- 27) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.3（2））
- 28) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおけるリファキシミンによるCYP代謝酵素に対する阻害試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.3（1））
- 29) 社内資料：海外薬物動態試験：健康被験者男性、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（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.5）
- 30) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.1、2.6.4.7.2）
- 31) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.2）
- 32) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.3）
- 33) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.3）
- 34) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.4）
- 35) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3）
- 36) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.4）
- 37) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生毒性に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.3）
- 38) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.5）
- 39) 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（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.6.4）
- 40) 社内資料：安全性薬理試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.2.4）

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 76 の国又は地域で承認されている（2023 年 6 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、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。

表 X II-1 主要国での承認状況（2023 年 6 月現在）

国名	販売名 ^a	剤形	初回承認年月	小児への適応と年齢 ^b
イタリア	FLONORM NORMIX RIFACOL	200mg 錠剤 2g/100mL 懸濁用顆粒	1985 年 4 月	≥ 12
	TIXTAR TIXTELLER	550mg 錠剤		≥ 18
米国	XIFAXAN	200mg 錠剤	2004 年 5 月 ^c	≥ 12 (TD ^d)
		550mg 錠剤		≥ 18 (HE ^e , IBS-D)
ドイツ	RIFAXAN-AW XIFAXAN TABLETTEN	200mg 錠剤	2008 年 1 月	≥ 18 (TD)
	TIXTELLER XIFAXAN	550mg 錠剤		≥ 18
英国	NORMICRON XIFAXANTA	200mg 錠剤	2010 年 12 月	≥ 18
	TARGAXAN	550mg 錠剤		≥ 18
カナダ	ZAXINE	550mg 錠剤	2013 年 8 月	≥ 18
フランス	TARGAXAN TIXTAR	550mg 錠剤	2015 年 2 月	≥ 18

a: 現在販売中の販売名のみ記載した。

b: 20 歳未満の適応がある場合、最低年齢を示した。

c: 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 5 月）

d: 旅行者下痢症

e: 肝性脳症の寛解維持

海外における小児への適応については、18 歳未満とする国は計 51 カ国あるが、大半となる 48 カ国で「12 歳以上」となっており、「6 歳以上」は 1 カ国、「2～6 歳以上」は 2 カ国である。

表 X II-2 米国における添付文書の概要

剤形	200mg 錠、550mg 錠
効能又は効果	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
用法及び用量	●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。

(2022 年 9 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
効能又は効果	・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ディオイデス・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	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。
用法及び用量	●下痢止め治療 ・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 ・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 ・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 ・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 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。	550mg 錠を 1 日 2 回。 本剤は食事の摂取に関わらず投与できる。

(2021 年 3 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、成人及び小児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

XⅢ. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドラインに関する Q&A について (その 3)」令和元年 9 月 6 日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

(1) 粉碎

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

参考情報については、表紙に記載の「問い合わせ窓口」に個別に照会すること。

2. その他の関連資料

該当資料なし