

審議結果報告書

平成 28 年 8 月 17 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販売名] リフキシマ錠200 mg
[一般名] リファキシミン
[申請者名] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日

[審議結果]

平成 28 年 8 月 5 日に開催された医薬品第二部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 10 年、原体及び製剤は、毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

該当箇所	訂正後	訂正前
45 頁、下から 1 行目	本品目は <u>希少疾病用医薬品</u> であることから、	本品目は新有効成分含有医薬品であることから、 (下線部変更)

以上

審査報告書

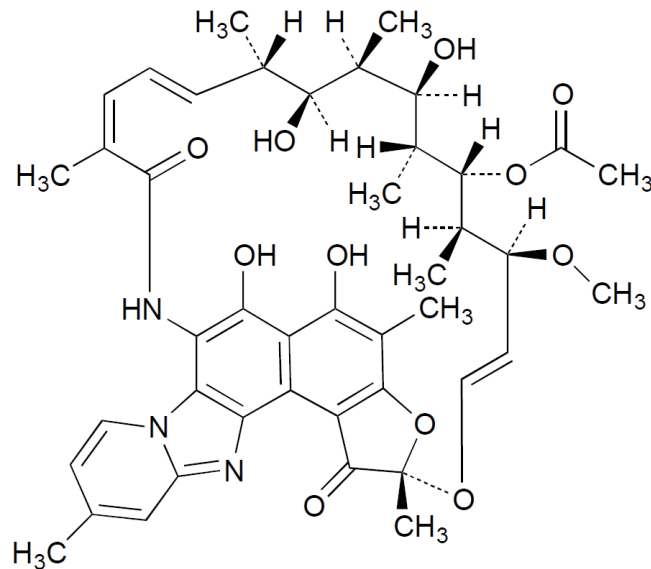
平成 28 年 5 月 18 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] リフキシマ錠 200 mg
[一 般 名] リファキシミン
[申 請 者] あすか製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日
[剤形・含量] 1 錠中にリファキシミン 200 mg を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式 : C₄₃H₅₁N₃O₁₁

分子量 : 785.88

化学名 :

(日本名)

酢酸(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-テトラヒドロキシ-27-メトキシ-2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-1,15-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-2,7-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエノイミノ)フロ[2'',3'':7',8']ナフト[1',2':4,5]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-25-イル

(英名)

(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

[特記事項] 希少疾病用医薬品（指定番号：（25薬）第302号、平成25年5月13日付け薬食審査発0513第4号

医薬品事前評価相談実施品目（品質）

[審査担当部] 新薬審査第四部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の肝性脳症における高アンモニア血症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[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。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。

審査報告 (1)

平成 28 年 4 月 7 日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

[販 売 名] ノルミックス錠 200 mg (申請時)

[一 般 名] リファキシミン

[申 請 者] あすか製薬株式会社

[申請年月日] 平成 27 年 12 月 24 日

[剤形・含量] 1 錠中にリファキシミン 200 mg を含有する錠剤

[申請時の効能又は効果] 肝性脳症

[申請時の用法及び用量] 通常、成人にはリファキシミンとして 400 mg を 1 日 3 回経口投与する。

[目 次]

申請品目	3
1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	6
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	6
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	8
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	17
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	22
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	29
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	32
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	43
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	43

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC _{inf}	Area under the plasma concentration versus time curve extrapolated to infinite time	投与開始時から投与後無限大時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{tau}	Area under the plasma concentration versus time curve over the dosing interval	投与間隔における血漿中濃度—時間曲線下面積
AUC _{0-t}	Area under the plasma concentration versus time curve from 0 to the time t	投与開始から t 時間までの血漿中濃度—時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性タンパク
BID	bis in die	1 日 2 回
BSEP	Bile salt export pump	胆汁酸トランスポーター
<i>C. difficile</i>	<i>Clostridium difficile</i>	クロストリジウム・ディフィシル
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute	米国臨床検査標準協会
C _{max}	Maximum observed plasma concentration of drug	最高血漿中濃度
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	大腸菌
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
FCA	Complete Freund's adjuvant	フロインド完全アジュバント
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
<i>H. pylori</i>	<i>Helicobacter pylori</i>	ヘリコバクターピロリ
IC ₅₀	50% inhibitory concentration	50%阻害濃度
MIC	minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MBC	minimum bactericidal concentration	最小殺菌濃度
MF	Master file	原薬等登録原簿
MRP	Multidrug resistance-associated protein	多剤耐性関連タンパク質
<i>M. tuberculosis</i>	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	結核菌
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオントランスポーターポリペプチド
P-gp	P-glycoprotein	P-糖タンパク質
<i>P. mirabilis</i>	<i>Proteus mirabilis</i>	プロテウスミラビリス

略語	英語	日本語
PSE 指数	Portal-Systemic Encephalopathy index	門脈体循環性脳障害指数
RFP	Rifampicin	リファンピシン
QD	quaque die	1 日 1 回
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	黄色ブドウ球菌
TID	ter in die	1 日 3 回
$t_{1/2}$	Estimate of the terminal elimination half-life of the drug in plasma	血漿中濃度における最終相の消失半減期
T_{max}	Time (observed time point) of C_{max}	最高血漿中濃度到達時間
<i>T. vaginalis</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	腔トリコモナス
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤		リフキシマ錠 200 mg
本薬		リファキシミン

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

本剤は、Alfa Wassermann 社により見出された、リファマイシン系抗菌薬であるリファキシミンを有効成分として含有する製剤である。リファマイシン系抗菌薬は、細菌の RNA 合成を阻害することでグラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌及び嫌気性菌に対する抗菌スペクトルを示し、本薬は他のリファマイシン系抗菌薬とは異なり、経口投与してもほとんど吸収されないことを特徴としている。

肝性脳症は、肝硬変等の重篤な肝障害あるいは門脈体循環シャント形成に起因する重篤な疾患であり、意識障害、再発性の精神神経症状等が誘発される。肝硬変患者の 30～45%が肝性脳症を合併し (Aliment Pharmacol Ther 2007; suppl. 1: 3-9)、脳症発現後の予後は不良であり、初回発症後の 1 年生存率は 50%程度とされている (肝臓病学. 朝倉書店; 2006. p149-154 等)。

肝性脳症の治療法は、①誘因の除去・増悪因子の是正、②一般療法 (栄養管理)、③薬物療法、④特殊療法 (血漿交換等)、⑤肝移植等がある。薬物療法としては、循環血中アンモニア濃度の上昇が肝性脳症の発症機序の一つとされていることから、アンモニアの産生・吸収抑制又は代謝・排泄促進を目的とした薬剤が投与される。本邦では、アンモニアの吸収抑制及び排泄促進作用を有する合成二糖類 (ラクツロース又はラクチトール) 等が使用されている。

本邦において、一般財団法人 日本消化器病学会及び日本小児栄養消化器肝臓学会より、2012 年 1 月に厚生労働省へ本薬の早期承認を希望する要望書が提出された。申請者は、肝性脳症患者を対象とした本剤の国内臨床試験成績が得られたこと等から、今般、本剤の製造販売承認申請を行った。

海外では、本薬を含有する製剤は、1985 年にイタリアで承認されて以来、2015 年 5 月時点において 58 カ国で肝性脳症に係る効能・効果、6 カ国で高アンモニア血症に係る効能・効果として承認されている。

なお、本申請の審査過程において、本邦における販売名が「ノルミックス錠 200 mg」から「リフキシマ錠 200 mg」に変更された。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬は、SANOFI S.P.A.及び ZaCh System S.p.A.により、それぞれ MF 登録番号 226MF10147 及び 226MF10165 として MF に登録されている。

2.1.1 特性

原薬は赤橙色の結晶性の粉末であり、性状、溶解性、融点、旋光度、立体化学、結晶多形、解離定数及び分配係数が検討されている。原薬の開発段階では、少なくとも 5 種類の結晶形 (■、■、■、■及び■) が認められていたが、実生産における製造方法では結晶形■のみ生成することが確認されている。

原薬の化学構造は、赤外吸収スペクトル、紫外可視吸収スペクトル、核磁気共鳴スペクトル (^1H -及び ^{13}C -NMR)、質量スペクトル、元素分析及び X 線結晶構造解析により確認されている。なお、原薬には、9 つの不斉炭素原子が存在する。

2.1.2 製造方法

別添 1 及び別添 2 のとおりである。

2.1.3. 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（紫外可視吸収スペクトル及び赤外吸収スペクトル）、粉末 X 線回折、旋光度、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）及び残留溶媒（ガスクロマトグラフィー）〕、水分、強熱残分、粒子径及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	低密度ポリエチレン袋（二重）	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	+高密度ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、二重の低密度ポリエチレン袋に入れ、これを高密度ポリエチレンドラムで室温保存するとき、24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方

製剤は、1 錠中に原薬 200 mg を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、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及び三二酸化鉄が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、XXXX、XXXXXXXXXX、打錠、フィルムコーティング、試験・保管、包装・表示及び試験・保管の工程により製造される。なお、XXXXXXXXXX
XXXXXXXXXX及びXXXXXXXXXX工程が重要工程と設定され、それぞれ工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験〔紫外可視吸収スペクトル、液体クロマトグラフィー〕、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、XXXXXXXXXX、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3 ロット	25℃	60%RH	PTP 包装+アルミピロー	36 カ月
				ポリエチレンボトル	24 カ月
加速試験	実生産 3 ロット	40℃	75%RH	PTP 包装+アルミピロー	6 カ月
				ポリエチレンボトル	6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）及びアルミピローに包装し室温保存するとき 36 カ月、ポリエチレンボトルに包装し、室温保存するとき 24 カ月と設定された。なお、ポリエチレンボトル包装品の長期保存試験は 36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の薬理作用については、効力を裏付ける試験、副次的薬理試験及び安全性薬理試験にて評価した。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 作用機序に関する試験

3.1.1.1 RNA 合成阻害作用（参考 CTD 4.2.1.1-1）

本薬又はリファマイシン系抗菌薬の一つである RFP の存在下で *E. coli* ATCC8739 株を培養し、放射性標識化合物（ $[^{35}\text{S}]$ メチオニン、 $[^3\text{H}]$ ウリジン及び $[^3\text{H}]$ チミジン）¹⁾ の取込み量が測定された。本薬及び RFP とともに、 $[^3\text{H}]$ ウリジンの取込みを 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で部分的に阻害、60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ で完全に阻害し、 $[^3\text{H}]$ チミジン及び $[^{35}\text{S}]$ メチオニンの取込みに対する抑制作用は認められなかった。

3.1.1.2 殺菌作用 [参考 CTD 4.2.1.1-2、4.3-12 (Antimicrob Agents Chemother 2007; 51: 3117-21)]

E. coli 0124 K221 株及び *S. aureus* FDA 209 P 株に対して、本薬又は RFP (0~25 $\mu\text{g}/\text{mL}$) を 0~4 時間曝露後の生菌数が測定された。本薬及び RFP は濃度依存的に同程度の殺菌作用を示した。

また、*Staphylococcus epidermidis* RP62A 株に対する本薬及び RFP の MIC 及び MBC が CLSI に準じた微量液体希釈法により測定された。本薬の MIC 及び MBC は、それぞれ 0.012 及び 0.025 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、RFP はともに 0.006 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であり、本薬及び RFP とともに抗菌作用は殺菌的であった。

3.1.2 抗菌活性に関する試験

3.1.2.1 標準菌株に対する抗菌活性（参考 CTD 4.2.1.1-6~4.2.1.1-8）

標準菌株に対する本薬の抗菌活性が寒天平板希釈法により測定された。結果は表 3 のとおりであった。

表 3 標準菌株に対する本薬の抗菌活性

菌株	MIC ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
通性嫌気性 グラム陽性球菌	<i>S. aureus</i> ATCC29213 <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC29212
通性嫌気性グラム陰性桿菌	<i>E. coli</i> ATCC25922
好気性グラム陰性桿菌	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC27853
偏性嫌気性 グラム陽性球菌	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i> ATCC27337 <i>Peptostreptococcus productus</i> ATCC27340 <i>Parvimonas micra</i> ATCC 33270
偏性嫌気性 グラム陰性桿菌	<i>Bacteroides fragilis</i> ATCC25285 <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> ATCC29741 <i>Prevotella bivia</i> ATCC29303 <i>Fusobacterium necrophorum</i> ATCC25286
偏性嫌気性グラム陽性桿菌	<i>Clostridium perfringens</i> ATCC13124

a) MIC 範囲

¹⁾ $[^{35}\text{S}]$ メチオニン、 $[^3\text{H}]$ ウリジン及び $[^3\text{H}]$ チミジンの取込み量は、それぞれ細菌のタンパク質合成、RNA 合成及び DNA 合成に対する阻害作用の指標として測定された。

3.1.2.2 臨床分離株に対する抗菌活性 [参考 CTD4.2.1.1-9~4.2.1.1-11 (Diagn microbiol Infect Dis 1993; 16: 111-8、 Drugs Exptl Clin Res 1987; 13: 483-8 等)]

海外臨床分離株 (717 株) に対する本薬の抗菌活性が寒天平板希釈法²⁾ 又は微量液体希釈法により測定された。結果は表 4 のとおりであった。

表 4 臨床分離株に対する本薬の抗菌活性

菌種	株数	MIC (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 範囲
オキサシリン感性 <i>S. aureus</i>	40	0.015	≤ 0.015	≤ 0.015 - 0.03
オキサシリン耐性 <i>S. aureus</i>	11	≤ 0.015	> 8	0.015 - > 8
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	20	≤ 0.015	≤ 0.015	≤ 0.015
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	30	≤ 0.03	0.06	≤ 0.03 - > 4
<i>Enterococcus faecalis</i>	21	2	8	0.5 - > 8
<i>Enterococcus faecium</i>	11	2	> 8	≤ 0.015 - > 8
<i>Neisseria</i> spp.	16	0.5	2	≤ 0.03 - 2
<i>Moraxella catarrhalis</i>	20	≤ 0.03	≤ 0.03	≤ 0.03 - 0.06
<i>Bacillus cereus</i>	7	—	—	0.03 - 0.12
<i>E. 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>Enterobacter aerogenes</i>	20	> 8	> 8	4 - > 8
<i>Enterobacter cloacae</i>	20	> 8	> 8	0.25 - > 8
<i>Serratia marcescens</i>	20	> 8	> 8	4 - > 8
<i>P. mirabilis</i>	20	4	4	1 - 4
<i>Proteus vulgaris</i>	10	4	4	2 - > 8
<i>Providencia rettgeri</i>	10	8	> 8	2 - > 8
<i>Providencia stuartii</i>	10	4	4	2 - 4
<i>Yersinia enterocolitica</i>	74	6.25	12.5	0.2 - 12.5
<i>Haemophilus influenzae</i>	58	0.25	2	≤ 0.03 - 2
<i>Xanthomonas maltophilia</i>	10	8	< 8	≤ 0.015 - > 8
<i>Acinetobacter</i> spp.	10	2	4	0.06 - 4
<i>Campylobacter jejuni</i>	54	12.5	> 100	0.78 - > 100
<i>H. pylori</i>	40	4	8	4 - 16
<i>Bacteroides</i> spp.	32	0.2	1	0.1 - > 256
<i>C. difficile</i>	93	0.004	128	0.004 - 128

— : 10 株未満は記載せず

3.1.2.3 国内臨床試験における臨床分離株に対する抗菌活性 (CTD 5.3.5.1-4)

20 年～20 年に実施された国内第 II/III 相試験 (L-105/2-A 試験) において、スクリーニング時に肝性脳症患者の糞便から分離された臨床分離株 (好気性菌 122 株及び偏性嫌気性菌 51 株) に対する本薬の抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法で測定された。結果は表 5 のとおりであった。

表 5 国内臨床分離株 (L-105/2-A 試験) に対する本薬の抗菌活性

	菌種	株数	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 ^{a)} (µg/mL)
好気性菌	<i>S. aureus</i>	7	—	—	≤ 0.001
	Coagulase negative <i>Staphylococcus</i>	9	—	—	≤ 0.001
	α-hemolytic <i>Streptococcus</i>	7	—	—	0.12 - 2
	β-hemolytic <i>Streptococcus</i>	2	—	—	0.03, 0.12
	γ-hemolytic <i>Streptococcus</i>	10	1	8	0.5 - 32
	<i>Enterococcus faecalis</i>	7	—	—	≤ 0.001
	<i>Enterococcus faecium</i>	9	—	—	≤ 0.001
	<i>Enterococcus avium</i>	7	—	—	≤ 0.001
	<i>Enterococcus</i> spp. ^{b)}	13	≤ 0.001	≤ 0.001	≤ 0.001
	<i>E. coli</i>	15	32	32	8 - 32
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	10	128	128	64 - 128
	<i>Klebsiella oxytoca</i>	4	—	—	32 - 64
	<i>Citrobacter freundii</i>	10	64	128	16 - 128
	<i>Enterobacter cloacae</i>	3	—	—	32 - 128
	<i>Enterobacter aerogenes</i>	1	—	—	64

²⁾ *Yersinia enterocolitica*、*Campylobacter jejuni*、*H. pylori* 及び *Bacteroides* spp. は寒天平板希釈法で測定された。

	菌種	株数	MIC ₅₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC ₉₀ ($\mu\text{g/mL}$)	MIC 範囲 ^{a)} ($\mu\text{g/mL}$)
	<i>P. mirabilis</i>	1	—	—	0.25
	<i>Proteus vulgaris</i>	1	—	—	1
	<i>Morganella morganii</i>	3	—	—	4 - 8
	Enterobacteriaceae ^{c)}	3	—	—	32
偏性嫌気性菌	<i>Bacteroides fragilis</i>	3	—	—	0.5
	<i>Bacteroides vulgatus</i>	8	—	—	0.06 - 0.5
	<i>Bacteroides ovatus</i>	1	—	—	0.5
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	2	—	—	2
	<i>Bacteroides eggerthii</i>	2	—	—	0.25
	<i>Bacteroides distasonis</i>	4	—	—	0.25 - 1
	<i>Bacteroides fragilis group</i> ^{d)}	14	0.5	1	0.12 - 2
	<i>Fusobacterium spp.</i>	7	—	—	4 - > 256
	<i>C. difficile</i>	2	—	—	0.015
	<i>Clostridium perfringens</i>	8	—	—	0.03 - 0.12

— : 10 株未満は記載せず。

a) 検討された全菌株で同一の MIC 値の場合はその MIC 値のみを記載し、2 株の検討で MIC 値が異なる場合はそれぞれの MIC 値を記載。

b) *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus avium* 以外の *Enterococcus* 属

c) *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *P. mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Morganella morganii* 以外の *Enterobacteriaceae*

d) *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides distasonis* 以外の *Bacteroides* 属

3.1.2.4 臨床分離株に対する抗菌活性

3.1.2.4.1 好気性菌及び通性嫌気性菌 [参考 CTD 4.2.1.1-13 (Antimicrob Agents Chemother 2001; 45: 643-4)]

旅行者下痢症患者由来の海外臨床分離株 177 株に対する本薬及び各種抗菌薬の抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法により測定された。結果は表 6 のとおりであった。

表 6 好気性菌及び通性嫌気性菌に対する本薬及び各種抗菌薬の抗菌活性

菌種	株数	本薬		RFP		アンピシリン		テトラサイクリン		シプロフロキサシン	
		MIC ($\mu\text{g/mL}$)									
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Enteroaggregative <i>E. coli</i>	28	8	16	8	16	> 128	> 128	> 128	> 128	< 0.06	< 0.06
Enterotoxigenic <i>E. coli</i>	38	8	16	8	16	> 128	> 128	> 128	> 128	< 0.06	< 0.06
<i>Shigella flexneri</i>	28	4	16	8	8	> 128	> 128	128	> 128	< 0.06	< 0.06
<i>Shigella sonnei</i>	36	8	16	8	16	32	> 128	> 128	> 128	< 0.06	< 0.06
<i>Salmonella spp.</i>	14	4	4	16	16	16	> 128	≤ 4	128	< 0.06	< 0.06
<i>Yersinia enterocolitica</i>	10	64	128	16	32	> 128	> 128	16	64	< 0.06	< 0.06
<i>Aeromonas hydrophila</i>	11	8	8	4	16	> 128	> 128	8	> 128	< 0.06	< 0.06
<i>Campylobacter jejuni</i>	12	256	512	> 64	> 64	32	> 128	≤ 4	16	0.06	32

3.1.2.4.2 偏性嫌気性菌 (参考 CTD 4.2.1.1-7, 4.2.1.1-12)

C. difficile の海外臨床分離株 93 株に対する本薬、メトロニダゾール及びバンコマイシンの抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法により測定された。結果は表 7 のとおりであった。

表 7 *C. difficile* に対する本薬、メトロニダゾール及びバンコマイシンの抗菌活性

被験薬	MIC ($\mu\text{g/mL}$)		
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 範囲
本薬	0.004	128	0.004 - 128
メトロニダゾール	0.125	0.25	0.06 - 0.25
バンコマイシン	1	2	0.25 - 4

Bacteroides 属菌等の海外臨床分離株 98 株に対する本薬及び RFP の抗菌活性が寒天平板希釈法により測定された。結果は表 8 のとおりであった。

表 8 偏性嫌気性菌に対する本薬及び RFP の抗菌活性

菌種	株数	本薬			RFP		
		MIC (µg/mL)			MIC (µg/mL)		
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	MIC 範囲
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	4	2	256	2 - 256	2	256	0.5 - 256
<i>Bacteroides</i> spp.	32	0.2	1	0.1 - > 256	0.2	1	0.02 - > 256
<i>Prevotella</i> spp.	3	2	4	1 - 4	0.5	1	0.05 - 2
<i>Fusobacterium</i> spp.	3	2	16	2 - 16	1	4	0.5 - 4
<i>Clostridium</i> spp.	38	0.001	0.005	< 0.0001 - 2	< 0.0001	0.0002	< 0.0001 - 1
<i>Bifidobacterium</i> spp.	18	2	4	0.2 - 8	0.2	2	0.1 - 4

3.1.2.5 真菌、ウイルス及び原虫に対する活性 [参考 CTD 4.2.1.1-9 (Diagn microbiol Infect Dis 1993; 16: 111-8)]

Candida 属菌、単純ヘルペスウイルス及び *T. vaginalis*³⁾ に対する本薬の活性が検討された。*Candida* 属菌に対する活性は、寒天平板希釈法により、単純ヘルペスウイルスに対する活性は、単純ヘルペスウイルスを感染させたヒト肺線維芽細胞 (MRC-5 細胞) の細胞変性を指標として、*T. vaginalis* に対する活性は、原虫の運動性、形態及び増殖の程度を指標として評価された。*Candida* 属菌、単純ヘルペスウイルス及び *T. vaginalis* に対して、それぞれ本薬 5,000、512 及び 256 µg/mL まで活性を示さなかった。

3.1.2.6 接種菌量が抗菌活性に及ぼす影響 (参考 CTD 4.2.1.1-2)

腸管病原性 *E. coli* 0124 K221 株、*Salmonella wien* LP 株及び *P. mirabilis* Galleri II 株を用いて、本薬及び RFP の抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響が、微量液体希釈法により検討された。結果は表 9 のとおりであった。

表 9 本薬及び RFP の抗菌活性に及ぼす接種菌量の影響

接種菌量 (cells/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)					
	腸管病原性 <i>E. coli</i> 0124 K221		<i>Salmonella wien</i> LP		<i>P. mirabilis</i> Galleri II	
	本薬	RFP	本薬	RFP	本薬	RFP
10 ⁵	12 - 25	6	6 - 12	6 - 12	3 - 6	1.5 - 3
10 ⁷	12 - 25	3 - 6	6 - 12	6 - 12	6 - 12	3 - 6
10 ⁹	> 50	> 50	25 - 50	> 50	> 50	> 50

3.1.2.7 代謝物の抗菌活性 (参考 CTD 4.2.1.1-15)

通性嫌気性菌 (*Enterobacteriaceae* 134 株、*Staphylococcus* spp. 39 株及び *Enterococcus* spp. 52 株) における本薬及びその代謝物である 25-O-脱アセチル体の抗菌活性が CLSI に準じた微量液体希釈法により検討された。結果は表 10 のとおりであった。

表 10 通性嫌気性菌に対する本薬及び 25-O-脱アセチル体の抗菌活性

菌種	株数	化合物	MIC ₅₀ (µg/mL)	MIC ₉₀ (µg/mL)	MIC 範囲 (µg/mL)
<i>Enterobacteriaceae</i>	134	本薬	32	32	8 - 32
		25-O-脱アセチル体	128	256	128 - 256
<i>Staphylococcus</i> spp.	39	本薬	0.25	1	0.03 - 1
		25-O-脱アセチル体	2	16	0.12 - > 16
<i>Enterococcus</i> spp.	52	本薬	8	> 16	2 - > 16
		25-O-脱アセチル体	> 16	> 16	4 - > 16

3.1.3 in vivo 試験

3.1.3.1 ラット糞便細菌叢に及ぼす影響 (参考 CTD 4.2.1.1-16)

SD ラット (各群 6 例) に溶媒、本薬又は RFP (それぞれ 1、10、30 又は 100 mg/kg/日) が 7 日間経口投与された。投与 2 及び 7 日目の糞便を回収し、糞便中の菌種同定及び菌数測定が実施された。結果は

³⁾ カンジダ属菌 23 株 (*Candida albicans* 5 株、*Candida glabrata* 5 株、*Candida krusei* 2 株、*Candida parapsilosis* 5 株、*Candida tropicalis* 6 株)、単純ヘルペスウイルス 10 株 (1 型 4 株、2 型 6 株)、*T. vaginalis* 10 株で検討された。

表 11 のとおりであり、糞便中の好気性桿菌、好気性球菌、総偏性嫌気性菌及び偏性嫌気性球菌の菌数は、本薬 1~30 mg/kg/日群において、溶媒群と比較して減少傾向が認められた。*Bacteroides* に対してはいずれの用量においても菌数の変化は認められなかった。

表 11 本薬投与におけるラット糞便中の細菌数

薬剤	用量	菌量 [log CFU/g (平均値)] (2日目, 7日目)					
		好気性菌			偏性嫌気性菌		
		総菌数	桿菌	球菌	総菌数	<i>Bacteroides</i>	球菌
溶媒	1 mg/kg/日	5.50, 6.00	4.00, 5.00	4.83, 4.50	6.50, 9.83	3.83, 7.33	5.17, 9.33
本薬		7.83, 4.83	3.33, 1.50	5.17, 2.50	4.00, 6.33	5.67, 4.50	1.67, 6.00
RFP		5.17, 4.50	3.50, 3.67	2.83, 3.50	7.50, 6.50	7.67, 7.83	3.67, 6.33
溶媒	10 mg/kg/日	6.00, 4.50	4.00, 2.17	6.50, 4.17	5.00, 7.33	2.33, 3.50	3.00, 7.67
本薬		9.00, 5.40	8.00, 1.00	3.80, 2.60	5.00, 4.20	3.80, 3.40	4.80, 3.00
RFP		6.67, 6.00	4.17, 1.83	2.67, 2.50	5.00, 5.00	5.83, 5.17	2.17, 4.00
溶媒	30 mg/kg/日	8.00, 9.67	5.33, 9.17	6.50, 9.17	3.50, 6.50	2.67, 2.67	1.83, 4.00
本薬		6.00, 4.50	5.17, 3.17	4.17, 2.83	2.25, 3.75	2.17, 5.83	2.17, 4.00
RFP		5.00, 7.67	1.33, 3.83	2.00, 3.00	3.00, 2.50	2.50, 2.00	2.00, 4.00
溶媒	100 mg/kg/日	7.33, 8.30	4.17, 6.33	5.17, 6.50	6.83, 6.83	3.67, 7.33	4.50, 6.50
本薬		8.67, 9.00	4.67, 4.67	5.83, 3.67	3.00, 9.67	4.50, 6.50	4.33, 6.00
RFP		2.67, 4.50	0.83, 3.67	0.50, 3.00	1.33, 5.25	2.83, 6.33	0.83, 4.67

3.1.3.2 マウス全身性感染モデルに対する作用 (参考 CTD 4.2.1.1-2)

Swiss マウスに *S. aureus* *Colliva* 株を腹腔内に接種したマウス全身性感染モデル (各群 10 例) に、本薬、RFP 若しくはゲンタマイシンが経口投与、又は本薬が皮下投与された (いずれも 0.1~10 mg/kg)。非処置群は、接種後 48~72 時間で全例死亡した。本薬 (経口)、本薬 (皮下)、RFP 及びゲンタマイシンの 50%有効量は、それぞれ 10 mg/kg 超、0.46 mg/kg、0.15 mg/kg 及び 10 mg/kg 超であった。

3.1.3.3 ラット血中アンモニア濃度に対する作用 (CTD 4.2.1.1-18)

SD ラットに溶媒 (0.5%Tween80) 又は本薬 (1~30 mg/kg/日) が 3 日間経口投与され (各群 10 例)、最終投与 3 時間後に腸間膜静脈、後大動脈及び腹大動脈の血中アンモニア濃度が測定された。

溶媒、本薬 1、3、10 及び 30 mg/kg 群の腸間膜静脈血中アンモニア濃度 (平均値) は、それぞれ 1,145.6、772.1、545.0、528.5 及び 622.7 µg/dL であった。後大動脈及び腹大動脈では、溶媒群と本薬群における血中アンモニア濃度について、差は認められなかった。

3.1.3.4 ラット肝性脳症モデルに対する効果 (CTD 4.2.1.1-19)

門脈体循環シャントを作製した SD ラットに対し、溶媒 (0.5%Tween80) 又は本薬 (0.3~30 mg/kg/日) が 3 日間経口投与された (各群 10 例)。最終投与の直後に、部分肝切除及び門脈狭窄術を実施して脳症を誘発させた後、昏睡発症時又は 24 時間経過時に後大静脈の血中アンモニア濃度が測定された。溶媒群では術後 11 時間までに全例で昏睡が認められた。本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg 群で脳症誘発術後 24 時間までにそれぞれ 8、3 及び 0 例で昏睡が認められた。また、非手術群、溶媒群、並びに本薬 0.3、3 及び 30 mg/kg 群における昏睡発症時又は 24 時間経過時の血中アンモニア濃度 (平均値) は、それぞれ 31.1、1681.5、1026.0、387.8 及び 60.2 µg/dL であった。

3.1.4 薬剤耐性に及ぼす影響

3.1.4.1 耐性機序[参考 CTD 4.2.1.1-20 (Res Microbiol 2007; 158: 355-62)、参考 4.2.1.1-21 (Int J Antimicrob Ag 2008; 31: 555-60)]

Bifidobacterium 属菌 (*B. longum* biovar *infatis* ATCC15697 株、*B. breve* ATCC15700 株、*B. longum* ATVV15707 株、*B. adolescentis* ATCC15703 株、*B. longum* biovar *infantis* BI07 株、*B. breve* BBSF 株、*B. longum* BL04 株) 及び耐性株⁴⁾ を用いて、RNA ポリメラーゼ β-サブユニットをコードする *rpoB* 遺伝子の点突然変異の有無が検討された。*rpoB* 遺伝子のコア領域 (コドン 508~550)⁵⁾ を解析した結果、コドン 513、516、522 及び 529 上に計 5 種類のミスセンス変異が認められた。

申請者は、本剤に対する主な耐性機序は、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードする *rpoB* 遺伝子の点突然変異であり、RFP 耐性の耐性機序 (J Mol Biol 1988; 202: 45-58、Lancet 1993; 341: 647-50) と同様であると説明している。

3.1.4.2 耐性獲得性 (参考 CTD 4.2.1.1-8)

臨床分離株 46 株 (好気性菌 28 株及び偏性嫌気性菌 18 株) の本薬に対する耐性変異の獲得について検討された。本薬 2、4 及び 8MIC を含有する Wilkins-Chalgren 寒天培地で各菌株を培養した後にコロニー数が測定された。抗菌薬に対する耐性変異の発現割合は、接種菌数に対する生存菌数の割合として算出された。好気性菌 (好气的条件) では 2MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 10^{-5}$ 超、4MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 2.3 \times 10^{-6}$ (1 菌種は発育せず)、8MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 9 \times 10^{-8}$ (1 菌種は発育せず) であり、偏性嫌気性菌の本薬に対する耐性変異の発現割合は、2MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 10^{-6}$ 超 (2 菌種は発育せず)、4MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 7.2 \times 10^{-6}$ (3 菌種は発育せず)、8MIC で $1 \times 10^{-8} \sim 1.3 \times 10^{-7}$ (3 菌種は発育せず) であった。

3.1.4.3 各種臨床分離株の耐性獲得性 (参考 CTD 4.2.1.1-2)

臨床分離株 [腸管病原性 *E. coli* 0124 K221 株、*E. coli* ML/35 株、*E. coli* Galleri 株、*Salmonella wien* LP 株、*Salmonella* p.t.A. 0243K 株、*Klebsiella pneumoniae* Barboni II 株、*Klebsiella pneumoniae* Ottaviani 株、*Serratia* Galleri II 株、*Protesu vulgaris* LP 株] を本薬又は RFP の存在下で 2~6 回継代培養した結果、いずれの菌株も本薬又は RFP に耐性 (MIC 100 µg/mL 超) を示した。

3.1.4.4 腸球菌に対する抗菌活性及び耐性 [参考 CTD 4.2.1.1-22 (Clin Microbiol Infect 2004; 10: 1009-11)]

旅行者下痢症患者を対象に、本薬 600 mg/日、1,200 mg/日又はプラセボが投与され、投与前及び投与 3 日後の糞便から分離された腸球菌に対する本薬及び RFP の抗菌活性が、CLSI に準じた寒天平板希釈法により測定された。結果は表 12 のとおりであった。

⁴⁾ 本薬 0.031~32µg/mL を含有する MRS 寒天培地を用いて、本薬 100 µg/mL に耐性を示す菌株が選択された (Chemotherapy 2000; 46:253-66)。

⁵⁾ 大腸菌又は結核菌の RFP 耐性に関連する遺伝子変異の大部分が存在する領域を含む (J Mol Biol 1988; 202: 45-58、Lancet 1993; 341: 647-50)。

表 12 旅行者下痢症患者から分離された腸球菌に対する本薬及び RFP の抗菌活性

本薬		600 mg/日		1,200 mg/日		プラセボ	
株数		9		10		8	
MIC (µg/mL)		0 日目	3 日目	0 日目	3 日目	0 日目	3 日目
本薬	MIC ₅₀	16	16	32	32	16	32
	MIC ₉₀	64	64	64	64	64	64
	MIC 範囲	8 - 64	8 - 64	8 - 64	8 - 64	8 - 64	4 - 64
RFP	MIC ₅₀	2	2	2	2	4	4
	MIC ₉₀	16	16	2	2	8	8
	MIC 範囲	1 - 16	1 - 16	0.25 - 8	0.5 - 8	0.25 - 8	0.25 - 8

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 *H. pylori* に対する抗菌活性及び耐性 [参考 CTD 4.2.1.2-1 (Eur J Clin Microbial Infect Dis 1994; 13: 184-6) 、参考 4.2.1.1-11]

外国人胃炎患者から分離された *H. pylori* 43 株に対する本薬、RFP 及びアモキシシリンの抗菌活性が寒天平板希釈法により測定された。本薬 (pH7.2) 、本薬 (pH6) 、RFP 及びアモキシシリンの MIC₉₀ (MIC 範囲) は、それぞれ 2 (0.25-4) 、4 (0.5-8) 、4 (0.25-4) 及び 0.015 (<0.008-0.06) µg/mL であった。また、本薬 0~20 µg/mL の濃度勾配を設定した培地プレートに *H. pylori* 5 株をそれぞれ接種し、継代培養したところ、3 回継代培養後に全株で耐性獲得が認められた。

H. pylori NCTC11638 株及び臨床分離株 39 株に対する本薬、アンピシリン及びメトロニダゾールの抗菌活性が寒天平板希釈法により pH7.0 の条件下で測定された。本薬、アンピシリン及びメトロニダゾールの MIC₉₀ (MIC 範囲) はそれぞれ 8 (4-16) 、0.25 (0.03-0.5) 及び 4 (0.12-4) µg/mL であった。

3.2.2 *C. difficile* に対する抗菌活性及び RFP 交差耐性 [参考 CTD 4.2.1.2-2 (Antimicrob Agents Chemother 2008; 52: 2813-7) 、参考 4.2.1.2-3 (J Clin Pathol 2010; 63: 355-8)]

C. difficile の海外臨床分離株 80 株に対する本薬及び RFP の抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法により測定された。本薬及び RFP の MIC₉₀ (MIC 範囲) は、それぞれ 256< (0.0019-256<) µg/mL 及び 256< (0.00006-256<) µg/mL であり、このうち 14 株では本薬及び RFP に対する耐性⁶⁾ が認められた。また、耐性が認められた 14 株において、RNA ポリメラーゼ β サブユニットをコードする *rpoB* 遺伝子が解析された結果、5 種類のアミノ酸置換が認められた。

C. difficile 由来トキシシン B が検出された院内下痢症患者 324 例の糞便試料から 2006 年~2007 年に分離された *C. difficile* 359 株に対する本薬及び RFP の抗菌活性が CLSI に準じた寒天平板希釈法又は E-test⁷⁾ により測定された。本薬及び RFP の MIC₉₀ (MIC 範囲) は、それぞれ 0.25 (<0.01-1024<) µg/mL 及び 4 (<0.002-32<) µg/mL であった。RFP に対する耐性株⁶⁾ は 28 株であり、そのうち 6 株は本薬及び RFP に耐性を示した。また、本薬のみに対する耐性株は 11 株であった。

3.2.3 *M. tuberculosis* に対する抗菌活性及び RFP 交差耐性 [参考 CTD 4.2.1.2-4、参考 4.2.1.2-5 (CHEMIOTERAPIA 1984; 3: 371-2) 、参考 4.2.1.2-6 (CHEMIOTERAPIA 1987; 6: 82-4)]

in vitro における検討として、本薬 0、6、20、90 及び 270 ng/mL 添加時における、*M. tuberculosis* の臨床分離株 (肺結核由来 3 株及び腎結核由来 2 株) の増殖速度について、ラジオメトリック法⁸⁾ により経日的に検討された。本薬 6 及び 20 ng/mL 添加時における *M. tuberculosis* 増殖速度は、本薬非添加時の増殖

⁶⁾ 嫌気性菌に対する本薬及び RFP のブレイクポイントは設定されていないことから、他の抗菌薬のブレイクポイントも参考に、MIC が 32 µg/mL 以上の場合に耐性と定義された。

⁷⁾ AB Biodisk 社で開発された MIC 測定法。

⁸⁾ ¹⁴C 標識パルミチン酸含有 7H12 培地中で菌の増殖に伴って生じる ¹⁴CO₂ が測定された。

速度と同様であり、本薬 90 及び 270 ng/mL 添加時では、増殖が遅延する、又は増殖が認められなかった。また、*M. tuberculosis* (5 株) に対して本薬が添加され、添加前後における本薬及び RFP の抗菌活性が CLSI に準じたラジオメトリック法⁸⁾により測定された。本薬の添加前後における本薬及び RFP の MIC 範囲は、それぞれ 0.5–1 及び 0.25–0.5 µg/mL であり、耐性菌の出現は認められなかった。

リファマイシン系抗菌薬未使用歴の結核患者の喀痰から分離された *M. tuberculosis* 又は *M. tuberculosis* H37RV 株をモルモットに皮下投与して感染させた後、本薬 30 若しくは 60 mg/kg/日又は RFP 30 mg/kg/日 が 3 又は 4 カ月間経口投与された (1 群 10~15 例)。剖検の結果、無処置群及び本薬投与群では結核性病変が認められ、RFP 投与群では結核性病変は認められなかった。なお、組織試料 (肺、肝、脾臓等) をホモジナイズし、単離した結核菌の薬剤感受性を測定したところ、本薬投与後の *M. tuberculosis* H37RV 株に対する本薬及び RFP の MIC は接種前の値から変化はなかった (MIC : 0.5 µg/mL)。

3.3 安全性薬理試験 (CTD 4.2.1.3-1~4.2.1.3-13)

中枢神経系、心血管系、呼吸系、腎・泌尿器系、自律神経系及び胃腸管系に対する本薬の影響が検討された (表 13)。

表 13 安全性薬理試験成績の概要

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	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 (雌 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、300 µmol/L	<i>in vitro</i>	IC ₅₀ : 100 µmol/L (78.6 µg/mL) 以上
心血管系・呼吸系	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

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 作用機序について

申請者は、本薬の作用機序について、以下のように説明している。

本薬は、他のリファマイシン系抗菌薬と同様に、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼに結合し、RNA 合成を阻害することで抗菌活性を示す (3.1.1.1 参照)。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、主にアンモニア産生菌が関与しているとされており、腸内細菌群では *Clostridium* 属菌、*Bacillus* 属菌、*Streptococcus* 属菌、*Bacteroides* 属菌、*E. coli*、*P. mirabilis* 等がアンモニア産生菌として報告されている (J Med. Microbiol 1980; 13: 177-91)。in vitro 試験において、本薬はこれらのアンモニア産生菌に対して一定の抗菌活性を示した (3.1.2 参照)。また、ラットを用いた in vivo 試験において、本薬投与により腸間膜静脈血中アンモニア濃度を低下させ、肝性脳症モデルで誘発される昏睡の発症を抑制したことから、肝性脳症に対する本薬の作用機序として、アンモニア産生菌に対する本薬の抗菌活性が寄与していると考えられる。本薬はラット糞便細菌叢の一部の細菌に影響を及ぼす (3.1.3.1 参照) 一方で、国内第 I 相試験 (L-105/1-A 試験) における糞便検査において、腸内細菌叢に大きな変化が認められていないことから⁹⁾、抗菌活性とは異なる作用機序を有する可能性もあるが、その詳細は明らかになっていない。

機構は、以下のように考える。

in vitro 試験成績より、本薬はアンモニア産生菌に対する一定の抗菌活性は期待できると判断した。また、in vivo 試験より、本薬投与により腸間膜静脈血中アンモニア濃度を低下させ、肝性脳症モデルラットにおいて、昏睡発症を抑制したことから、その作用機序として、アンモニア産生菌に対する本薬の抗菌活性が寄与しているとの申請者の説明は受入れ可能と考える。しかしながら、現時点で本薬の抗菌活性以外の詳細な作用機序は明らかでないことから、引き続き情報収集する必要があると考える。

3.R.2 細菌の本薬に対する耐性化及び交差耐性について

申請者は、本薬の耐性及び交差耐性について、以下のように説明している。

in vitro において、本薬曝露により複数の菌種で本薬に対する耐性化が確認されていることから (3.1.4 参照)、腸内細菌叢における耐性菌の発現リスクは否定できない。一方、本剤は腸管非吸収性薬剤であり、消化管内に作用が限局することから、全身的に耐性菌が発現する可能性は低いと考える。

M. tuberculosis については、結核の標準療法として RFP が使用されることから、RFP 交差耐性の出現が懸念されるが、*M. tuberculosis* 感染モルモットを用いた試験において、本薬投与後の *M. tuberculosis* に対する本薬及び RFP の MIC は接種前の値から変化は認められていない (3.2.3 参照)。また、欧州結核サーベイランスネットワーク及び欧州抗菌剤耐性サーベイランスネットワーク (EARS-Net) における報告 (ECDC Tuberculosis surveillance in Europe 2009 2011; 56 等) の結果は表 14 のとおりであり、2001 年～2010 年にリファキシミン製剤が承認された国において、2000 年～2011 年の間で RFP 耐性及び多剤耐性の発現割合に増加傾向は認められないことから、本剤の臨床使用による RFP との交差耐性のリスクは低いと考える。

⁹⁾ 健康被験者を対象とした国内第 I 相試験 (L-105/1-A 試験) において、本薬投与前、投与 5～7 日後、最終投与 15～17 日後に糞便検査が実施され、培養法により腸内細菌叢が解析された。総菌数及び腸内細菌叢の中で多数を占める菌種 (*Bacteroides* 属菌、*Bifidobacterium* 属菌、*Eubacterium* 属菌) は試験期間中に明らかな変動はなかった。他方、*Enterococcus* 属菌、*Bacillus* 属菌及び *Lactobacillus* 属菌は、本薬投与前と比較し、投与中に低値で推移した (CTD5.3.1.1-1)。

表 14 欧州における *M. tuberculosis* に対する RFP 耐性及び多剤耐性の発現割合

国名	RFP 耐性の発現割合 (%)				多剤耐性の発現割合 (%)			
	2000 年	2006 年	2009 年	2011 年	2000 年	2006 年	2009 年	2011 年
オーストリア	0.8	2.0	5.0	0.9	0.5	2.0	5.0	0
デンマーク	0.7	1.0	0.8	0	0.5	1.0	0.8	0
ドイツ	1.9	2.4	2.4	0.9	1.7	2.2	2.1	0.6
ギリシャ	4.4 ^{a)}	3.6	8.6	1.4	3.7 ^{a)}	2.6	8.0	0
ポルトガル	3.5	1.5	1.5	1.3	3.0	1.4	1.4	1.1
イギリス	1.5	1.5	1.4	0.5	1.1	1.1	1.2	0.3

a) 2002 年のデータを記載 (European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2002 2004; 42)

機構は、以下のように考える。

本剤の臨床使用時に、全身及び腸内細菌叢における耐性菌の発現の有無について、*in vivo* では本薬投与による全身における *M. tuberculosis* に対する本薬の耐性獲得は認められていないものの (3.2.3 参照)、*in vitro* では、本薬曝露により複数の菌種で本薬に対する耐性化が確認されている (3.1.4 参照)。また、リファマイシン系抗菌薬と本薬の交差耐性について、耐性機序が *rpoB* 遺伝子変異に起因している点が共通していること、現時点で得られている情報は限られていることから、本薬に対する耐性発現状況及び耐性の有無が本剤の臨床効果に及ぼす影響、並びにリファマイシン系抗菌薬と本薬の交差耐性について、引き続き情報を収集し、得られた情報は医療現場に適切に提供する必要がある。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

マウス、ラット、イヌ及びウサギに本薬 (¹⁴C 標識体又は非標識体) を静脈内又は経口投与したときの薬物動態が検討された。生体試料中の本薬濃度の測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法¹⁰⁾、生体試料中の放射能の測定には液体シンチレーション計測法、代謝物分析には HPLC フローシンチレーション検出器及び液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3)

ラット及びイヌに本薬の ¹⁴C 標識体を単回静脈内又は経口投与したときの、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。

表 15 本薬単回静脈内又は経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	投与経路	用量	例数	C _{max} (µg eq./mL)	T _{max} (h)	AUC _{0-t} (µg eq.·h/mL)
ラット	静脈内	2.4 mg/kg	雄 3/時点	1.12	—	0.9
			雌 3/時点	0.958	—	0.8
	経口	24 mg/kg	雄 3/時点	0.0792	0.3	0.2 ^{a)}
			雌 3/時点	0.0891	0.5	0.2 ^{a)}
イヌ	静脈内	2.4 mg/kg	雄 2	1.31, 1.36	0.2, 0.1	3.1, 1.7 ^{b)}
			雌 2	1.40, 1.47	0.1, 0.1	2.5, 2.7 ^{b)}
	経口	24 mg/kg	雄 2	0.0369, 0.0409	1, 3	0.1, 0.1 ^{b)}
			雌 2	0.0496, 0.0436	1, 1	0.1, 0.1 ^{b)}

平均値 (2 例の検討では個別の値)、—: 算出せず

a) 定量下限 (約 0.04 µg eq./mL) 未満の値を、0.04 µg eq./mL とみなし算出。

b) 定量下限 (静脈内: 約 0.009 µg eq./mL、経口: 約 0.015 µg eq./mL) 未満の値を、0 とみなし算出。

¹⁰⁾ 定量下限: マウス 1 ng/mL、ラット 2.5 ng/mL、イヌ 1 ng/mL 並びにウサギ 0.5 ng/mL (血漿) 及び 0.5 ng/g (組織)

4.1.2 反復投与 (CTD 4.2.2.2-6、トキシコキネティクス : CTD 4.2.3.2-1、4.2.3.2-5、4.2.3.2-10、4.2.3.7.7-3)

マウス、ラット、イヌ及びウサギに対し、本薬を反復経口投与したときの、本薬の血漿中薬物動態パラメータは表 16 のとおりであった。本薬の C_{max} 及び AUC について、線形性は認められなかった。マウスでは雄よりも雌で AUC が約 2.5 倍高かったが、ラット及びイヌでは性差に一貫した傾向は認められなかった。ラットでは、反復投与により C_{max} が低下する傾向が認められたが、イヌ及びウサギでは蓄積性について、一貫した傾向は認められなかった。

表 16 本薬反復経口投与時の薬物動態パラメータ

動物種	用量 (mg/kg/日)	例数	試料採取時期	C_{max} (ng/mL)		AUC ^{a)} (ng·h/mL)	
				雄	雌	雄	雌
マウス	250	雌雄各 3	27 日目	10.2	15.0	95.9	117
	1,000	雌雄各 3	27 日目	9.78	13.1	69.6	176
	2,000	雌雄各 3	27 日目	11.8	25.8	88.4	215
ラット	50	雌雄各 3/時点	1 日目	14.9	13.6	59.2	42.1
			26 週目	6.11	10.1	—	—
	150	雌雄各 3/時点	1 日目	23.1	18.6	100	84.6
			26 週目	9.54	5.59	—	—
	300	雌雄各 3/時点	1 日目	30.3	19.8	138	116
			26 週目	5.75	6.97	—	—
イヌ	100	雌雄各 4	1 日目	2.84 ± 0.89	15.7 ± 11.0	6.8 ± 2.7	76.7 ± 48.2
			39 週目	25.4 ± 23.7	8.53 ± 4.45	80.0 ± 58.8	42.7 ± 23.0
	300	雌雄各 4	1 日目	19.3 ± 7.48	20.9 ± 18.0	93.8 ± 32.8	110 ± 92.7
			39 週目	33.7 ± 47.2	9.94 ± 5.05	103 ± 126	48.4 ± 29.3
	1,000	雌雄各 4	1 日目	14.5 ± 4.84	11.2 ± 3.71	70.8 ± 23.7	61.3 ± 23.3
			39 週目	19.4 ± 9.25	24.4 ± 8.53	103 ± 39.9	109 ± 35.3
	1,000	雌雄各 3	1 日目	2,568 ± 2,213	2,490 ± 1,142	19,622 ± 23,484	13,763 ± 6,413
			28 日目	2,922 ± 1,942	2,226 ± 2,488	12,423 ± 11,662	7,155 ± 7,136
ウサギ	250	雌各 3	1 日目	—	2.15 ± 0.56	—	23.6 ± 10.1
			14 日目	—	1.95 ± 0.80	—	21.6 ± 10.8
	1,000	雌各 3	1 日目	—	3.36 ± 1.30	—	70.4 ^{b)}
			14 日目	—	2.87 ± 0.51	—	27.8 ± 7.2
ウサギ (妊娠 6 日)	250	雌各 3	1 日目	—	1.88 ± 0.83	—	23.2 ± 15.9
			14 日目	—	2.51 ± 1.24	—	14.7 ± 7.8
	1,000	雌各 3	1 日目	—	4.48 ± 0.92	—	63.3 ± 17.2
			14 日目	—	3.30 ± 0.82	—	39.6 ± 5.8

平均値又は平均値 ± 標準偏差、— : 未検討又は算出不能

a) マウス及びウサギ : 投与開始から 24 時間後までの AUC、ラット : 投与開始から 8 時間後までの AUC、イヌ : 投与開始から 8 時間後までの AUC 又は AUC₀₋₄

b) 1 例で投与後 8 時間以降の試料が得られなかったため、2 例の平均値。

4.2 分布

4.2.1 血漿タンパク結合及び赤血球への分布 (CTD 4.2.2.2-2、参考 CTD 5.3.2.1-1)

ヒト血漿に本薬を 5 又は 10 ng/mL 添加し、本薬のタンパク結合が検討され、血漿タンパク非結合型分率は 30.2~38.1%であった。また、本薬を投与した健康被験者及び肝性脳症患者の血漿試料におけるタンパク非結合型分率は 32.5 及び 38.0%であった¹¹⁾。ラットにおける本薬の ¹⁴C 標識体の血液/血漿中濃度比は、0.6~0.8 であった。

¹¹⁾ 本薬が投与された健康成人被験者 [RFPK1007 試験 (CTD 5.3.1.1-4)] 及び肝性脳症患者 [RFHE3002PK 試験 (CTD 5.3.3.2-2)] において、血漿中本薬濃度がそれぞれ 1 ng/mL 以上及び 10 ng/mL 以上の血漿試料を用いて検討された。

4.2.2 組織内分布 (CTD 4.2.2.2-2)

アルビノラット及び有色ラット (雄 1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したときの組織内放射能が測定された。アルビノラットでは、ほとんどの組織において投与 2 時間以内に最高値を示し、投与 72 時間後には消化管を除く、全ての組織で検出されなかった¹²⁾。組織中放射能濃度は消化管で高く、消化管以外の組織では肝臓、甲状腺及び大動脈 (最高値はそれぞれ 3.22、1.47 及び 1.12 $\mu\text{g eq./g}$) を除き、放射能濃度は 1 $\mu\text{g eq./g}$ 未満であった。有色ラットでは、有色部皮膚及び非有色部皮膚の放射能濃度は、それぞれ 0.0650 及び 0.0333 $\mu\text{g eq./g}$ であり、メラニン含有組織で高かったが、いずれも血漿中放射能濃度 (0.0942 $\mu\text{g eq./g}$) よりも低値であった。

4.2.3 胎盤通過性 (CTD 4.2.2.2-6、4.2.2.3-1)

妊娠 18 日目のラット (3 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したときの母動物及び胎児における組織内放射能が測定された。母動物の胎盤、卵巣及び子宮では、投与 4 時間後に最高値 (0.0387、0.0378 及び 0.0508 $\mu\text{g eq./g}$) を示し、胎盤では投与 24 時間後にも放射能が検出された。母動物の羊水及び胎児では、投与 4 時間後の胎児肝臓 1 例で放射能が検出された以外は、投与 24 時間後までいずれの個体及び測定時点においても、検出されなかった¹²⁾。

妊娠 6 日目のウサギ (3 例/時点) に本薬 250 及び 1,000 mg/kg を 14 日間反復経口投与したときの母動物並びに胎児の肝臓及び脳における本薬の組織内濃度が測定された。母動物の胎盤では、投与 4 時間後に最高値 (250 mg/kg/日群 : 0.00179 $\mu\text{g/g}$ 、1,000 mg/kg/日群 : 0.00325 $\mu\text{g/g}$) を示し、投与 24 時間後にも検出された。胎児では 1,000 mg/kg/日投与群の投与 2 時間後において脳中濃度が 0.00125 $\mu\text{g/g}$ であったが、それ以外は投与 24 時間後まで定量下限 (0.0005 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。

4.3 代謝

4.3.1 推定代謝経路

4.3.2 における検討結果より、推定された本薬の代謝経路は図 1 のとおりである。

¹²⁾ 検出限界はバックグラウンド値の 2 倍とされた。

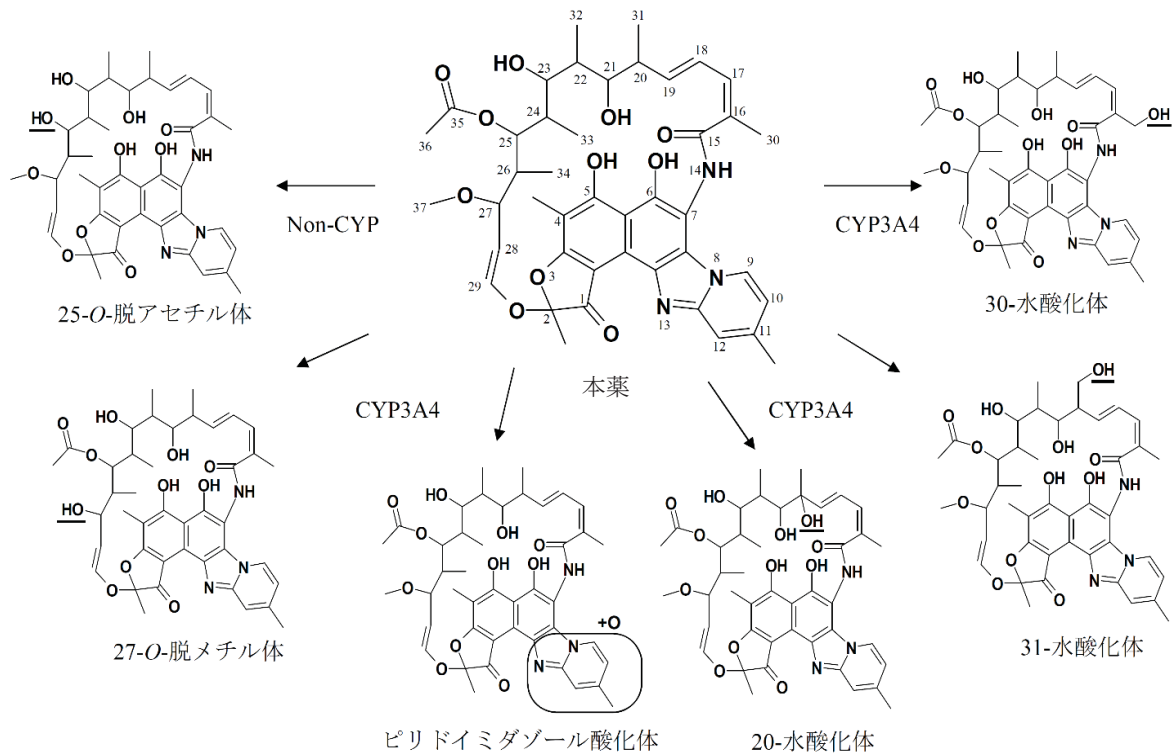


図1 本薬の推定代謝経路

4.3.2 *in vitro* 代謝 (CTD 4.2.2.4-1、5.3.2.2-2、参考 CTD 5.3.2.2-3)

ラット、イヌ、ウサギ及びヒトの凍結肝細胞並びにヒト肝ミクロソーム又はヒト CYP 発現系での本薬の ^{14}C 標識体を用いた本薬の代謝が検討された。

凍結肝細胞における検討の結果、本薬の代謝速度（インキュベーション 3 時間後）はラット、イヌ、ウサギ及びヒトでそれぞれ 203、509、874 及び 173 pmol/h/mg protein であった。また、未変化体由来の放射能の減少割合（インキュベーション 3 時間後）は、ラット、イヌ、ウサギ及びヒトでそれぞれ 11.3、16.0、43.2 及び 5.2% であった。ヒトでの主な代謝物は 25-O-脱アセチル体（インキュベーション 3 及び 6 時間後の放射能の割合は 7.7 及び 15.5%）であった。25-O-脱アセチル体はラットでは検出されず、イヌ及びウサギではいずれも 1% 以下であった。また、ヒトのみで認められた代謝物はなかった。

ヒト肝ミクロソームにおける検討の結果、15 種類の代謝物のピーク（31-水酸化体、25-O-脱アセチル体、ピリドイミダゾール酸化体、20-水酸化体、30-水酸化体及び 27-O-脱メチル体の共溶出ピーク等）が認められた。また、CYP3A4 阻害作用を有するケトコナゾールの存在下で、25-O-脱アセチル体を除く代謝物の生成がほぼ阻害されたこと¹³⁾、ヒト CYP 発現系（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）を用いた検討の結果から、主に CYP3A4 が本薬の代謝に関与することが示唆された。

¹³⁾ 本薬と同じリファマイシン系抗菌薬である RFP 及びリファブチンは、同様にヒト肝ミクロソームにおいて NADPH 非依存的に 25-O-脱アセチル体が生成することが報告されていること、リファンピシ及びリファブチンの脱アセチル化反応には、arylacetamide deacetylase が関与していると示唆されていること、リファマイシン系抗菌薬の化学構造の差異はナフトヒドロキノン構造の置換基によるものであることから、本薬の 25-O-脱アセチル体への代謝には arylacetamide deacetylase が関与すると推察される、と申請者は説明している。

4.3.3 *in vivo* 代謝

本薬は腸管非吸収性であり、本薬投与時の生体試料中の本薬濃度は低値であったことから、*in vivo* 代謝の検討は実施されていない。

4.4 排泄

4.4.1 尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.2-2、4.2.2.2-3)

ラット (雄 1 例/時点) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの糞中及び尿中排泄率は、それぞれ投与放射能の 96.0 及び 0.65% であった。

胆管カニューレが挿入されたラット (雌雄各 3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 48 時間後までの胆汁中、糞中及び尿中排泄率は、雄でそれぞれ投与放射能の 1.72、92.4 及び 0.72%、雌でそれぞれ投与放射能の 0.50、96.6 及び 1.18% であった。

イヌ (雌雄各 2 例) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したとき、投与 168 時間後までの糞中及び尿中累積排泄率は、雄でそれぞれ投与放射能の 88.5 及び 0.50% であり、雌でも同程度であった。

4.4.2 乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-1)

分娩後 14~15 日のラット (3 例) に本薬の ^{14}C 標識体 24 mg/kg を単回経口投与したとき、乳汁中の本薬濃度は投与 1 時間後に最高値 (0.568 $\mu\text{g eq./mL}$) を示し、投与 24 時間後においても検出された。投与 1 時間後の乳汁/血漿中放射能濃度比は 1.45 であった。

4.5 薬物動態学的相互作用

4.5.1 酵素阻害及び酵素誘導作用 (参考 CTD 5.3.2.2-4、参考 5.3.2.2-5)

ヒト肝ミクロソームを用いて、本薬のヒト CYP 分子種 (CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4) に対する阻害作用が検討された。その結果、CYP3A4 に対する IC_{50} は、テストステロンを基質とした場合は 50 $\mu\text{mol/L}$ 超であったが、ミダゾラムの場合は 25 $\mu\text{mol/L}$ であり、阻害作用が示された。CYP3A4 以外の CYP 分子種に対する阻害作用は示さなかった (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。また、いずれの CYP 分子種に対しても、時間依存的な阻害作用は示さなかった (IC_{50} 50 $\mu\text{mol/L}$ 超)。

ヒト初代培養肝細胞を用いて本薬 (0.005~5 $\mu\text{mol/L}$) の CYP 分子種 (CYP1A2、2B6 及び 3A4) に対する誘導作用が検討された。その結果、本薬 0.5 $\mu\text{mol/L}$ 以上の濃度で、濃度依存的な CYP2B6 及び 3A4 の酵素活性の上昇及び mRNA 量の増加が認められたことから、本薬は CYP2B6 及び 3A4 に対する誘導作用を有することが示唆された。

本薬の CYP3A4 阻害作用並びに CYP2B6 及び 3A4 誘導作用について、臨床試験における血漿中本薬濃度の最高値は 100 ng/mL (0.127 $\mu\text{mol/L}$) (6.2.2.1 参照) であることから、臨床使用において本薬が CYP3A4 阻害作用並びに CYP2B6 及び 3A4 誘導作用を示す可能性は低いと考える、と申請者は説明している。

4.5.2 薬物トランスポーターの基質性及び阻害作用 (参考 CTD 5.3.2.2-6、参考 5.3.2.2-8~5.3.2.2-10)

Caco-2 細胞単層膜を用いて、本薬の見かけの透過係数が測定された結果、本薬 5 $\mu\text{mol/L}$ を単独又は P-gp 阻害作用を有するベラパミル又は GF120918 とともに添加したとき、頂側膜側から側底膜側方向に対する側底膜側から頂側膜側方向の見かけの透過係数の比は、それぞれ 135、11 及び 16 であり、本薬は P-gp の基質であることが示唆された。OATP1A2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞及び

OATP1B1、1B3 又は 2B1 を発現させた HEK293 細胞を用いて、これらのトランスポーターによる本薬の細胞内への取込みについて検討された。その結果、OATP1A2、1B1 及び 1B3 発現細胞への本薬の取込み量は、最大で野生型細胞よりも 4.0、2.5 及び 2.8 倍に増加し、OATP2B1 発現細胞では 0.9 倍であった¹⁴⁾ ことから、本薬は OATP1A2、1B1 及び 1B3 の基質であることが示唆された。MRP2 発現膜小胞への本薬の取込みを検討したところ、ATP 依存的な膜小胞への取込みは認められず、MRP2 の基質ではないことが示唆された。

OATP1A2 を発現させたアフリカツメガエル卵母細胞、OATP1B1、1B3 又は 2B1 を発現させた HEK293 細胞、並びに P-gp、MRP2、MRP4、BCRP 及び BSEP を発現させた膜小胞を用いて、OATP1A2、1B1、1B3、2B1、P-gp、MRP2、MRP4、BCRP 及び BSEP に対する本薬の阻害作用が検討され、IC₅₀ はそれぞれ 9.11、1.52、1.20、算出されず¹⁵⁾、2.0、4.5、35.8、108 及び 83 µmol/L であった。各トランスポーターの IC₅₀ と臨床試験における血漿中本薬濃度の最高値 100 ng/mL (0.127 µmol/L) (6.2.2.1 参照) を踏まえ、臨床使用において本薬が OATP1B3 に対する阻害作用を示す可能性は否定できない、と申請者は説明している。

4.R 機構における審査の概略

機構は、提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬は経口投与では全身にほとんど吸収されないことを確認し (4.1.1 参照)、本薬の吸収、分布、代謝、排泄及び薬物動態学的相互作用について、特段の問題はないものと判断した。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験 (免疫毒性試験、皮膚感作性試験等) の成績が提出された。なお、特に記載のない限り、溶媒は 1%メチルセルロースが用いられた。

5.1 単回投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1、4.2.3.1-2、4.2.3.1-4~4.2.3.1-6)

マウス (雌雄各 5 例) に本薬 2,000 mg/kg 又はマウス (各群雌雄各 3 例) に本薬 300、1,000、1,500 及び 2,000 mg/kg が経口投与され、2,000 mg/kg 群の 1 例に投与 11 日目における死亡¹⁶⁾ が認められた。

ラット (雌雄各 5 例) に本薬 2,000 mg/kg が経口投与され、死亡は認められなかった。

マウス (各群雌雄各 2 又は 5 例) に本薬 0 (溶媒¹⁷⁾) 及び 40 mg/kg が静脈内投与され、40 mg/kg 群の 1 例に投与後 1 時間以内における死亡が認められた。

ラット (各群雌雄各 2 又は 5 例) に本薬 0 (溶媒¹⁷⁾) 及び 40 mg/kg が静脈内投与され、溶媒群及び 40 mg/kg 群の各 1 例に投与後 1 時間以内における死亡が認められた。

以上より、概略の致死量はマウスにおいて経口投与で 2,000 mg/kg 超、静脈内投与で 40 mg/kg、ラットにおいて経口投与で 2,000 mg/kg 超、静脈内投与で 40 mg/kg と判断された。

¹⁴⁾ OATP1A2 は 100 µmol/L、120 分間、OATP1B1 及び 1B3 は 100 µmol/L、5 分間、OATP2B1 は 100 µmol/L、10 分間インキュベートされたときの結果。

¹⁵⁾ 検討された濃度範囲 (3~200 µmol/L) で、阻害作用を示さなかった。

¹⁶⁾ 2,000mg/kg 群の生存例 (2/3 例) では異常が認められず、マウス 4 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9) においても死亡は認められなかったことから、偶発的な死亡であると申請者は説明している。

¹⁷⁾ 50% PEG400 生理食塩水。

5.2 反復投与毒性試験

主な試験としてマウス（4週間）、ラット（26週間）、イヌ（4週間及び39週間）の経口投与試験が実施された。ラット及びイヌにおいてリンパ系組織への影響を示唆する所見（胸腺の萎縮、脾臓重量の減少等）が認められた。また、本薬は腸管からほとんど吸収されず、投与量に応じた血漿中曝露量の増加が認められなかったことから（4.1.2 参照）、XXXXXXXXXXの本薬を被験物質としてイヌを用いた反復投与毒性試験（最長26週間）が実施され、毒性学的標的は認められなかった。無毒性量（マウス：2,000 mg/kg/日、ラット：150 mg/kg/日、イヌ：100 mg/kg/日未満）投与時における本薬の血漿中曝露量¹⁸⁾（AUC）はマウスでは雄雌でそれぞれ88.4及び215 ng・h/mL、ラットでは雄雌でそれぞれ100.1及び84.6 ng・h/mL、イヌでは雄雌でそれぞれ80.0及び42.7 ng・h/mLであった。臨床用量（本薬1,200 mg/日）投与時のヒトにおける血漿中曝露量¹⁹⁾（AUC）と比較していずれも等倍未満であった。

5.2.1 マウス4週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-9）

マウス（各群雌雄各10例）に本薬0（溶媒）、250、1,000及び2,000 mg/kg/日が4週間経口投与された。2,000 mg/kg群で認められた着色便²⁰⁾以外に異常は認められず、無毒性量は2,000 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット4週間経口投与毒性試験（参考CTD 4.2.3.2-2）

ラット（各群雌雄各5例）に本薬0（溶媒）、100、300及び1,000 mg/kg/日が4週間経口投与された。100 mg/kg以上の群で血小板数の減少、血液生化学的検査値の異常（血清中グルコースの増加等）、脾臓重量及び胸腺重量の減少、300 mg/kg以上の群では体重増加抑制及び摂餌量の減少、1,000 mg/kg群では着色便²⁰⁾、血液学的検査値の異常（赤血球数及びヘモグロビン濃度の増加、白血球数及びリンパ球数の減少等）が認められた。以上より、無毒性量は100 mg/kg/日未満と判断された。

5.2.3 ラット26週間経口投与毒性試験（CTD 4.2.3.2-5）

ラット（各群雌雄各20又は26例）に本薬0（溶媒）、50、150及び300 mg/kg/日が26週間経口投与された（4週間休薬による回復性評価を含む）。50 mg/kg以上の群で白血球数及びリンパ球数の減少、血液生化学的検査値の異常（血清中グルコースの増加等）、300 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められたが、回復性が認められた。白血球数及びリンパ球数の減少については、程度が軽度であり、免疫系組織に対する影響が認められていないことから、本薬の直接作用である可能性は低く、本薬の抗菌作用に基づく腸内細菌叢への影響を介したビタミン類の欠乏等の二次的作用²¹⁾である可能性が高いこと、血液生化学検査値の異常については関連する病理組織学的所見が認められず、いずれの所見も回復性が認められていることから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。以上より、無毒性量は150 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 イヌ4週間経口投与毒性試験（参考CTD 4.2.3.2-7）

イヌ（各群雌雄各1例）に本薬100、300及び1,000 mg/kg/日が4週間経口投与された。300 mg/kg以

¹⁸⁾ ラットでは投与期間の延長に伴う曝露量の低下が認められたことから、投与1日目の曝露量を、イヌでは無毒性量が求められなかったことから最低用量の100 mg/kg/日投与時の曝露量と比較された。

¹⁹⁾ 肝性脳症患者に1回400 mg TID 14日間経口投与したときの血漿中曝露量（AUC：331.56 ng・h/mL、C_{max}：37.36 ng/mL）。

²⁰⁾ 被験物質による着色であり、毒性ではないと判断されている。

²¹⁾ ビタミン類の欠乏や摂餌制限によるリンパ球数の減少等が報告されている（J Allergy Clin Immunol 2005; 115: 1119-28, Toxicol Sci 2008; 33: 537-47）

上の群で被験物質の色調によると考えられる着色便²⁰⁾が認められた以外に異常は認められず、無毒性量は1,000 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 39 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10)

イヌ (各群雌雄各 4 例又は 6 例) に本薬 0 (ゼラチンカプセル)、100、300 及び 1,000 mg/kg/日が 39 週間経口投与された (4 週間休薬による回復性評価を含む)。100 mg/kg/日以上群では被験物質の色調によると考えられる着色便²⁰⁾、被毛の着色、胸腺への影響 (重量減少、萎縮及び小型化)、1,000 mg/kg/日群では体重増加抑制が認められた。いずれの所見も回復性が認められた。1,000 mg/kg/日群で認められた体重増加抑制は軽度であり、XXXXXXXXXXの本薬 1,000 mg/kg/日を投与したイヌ 26 週間反復経口投与毒性試験において、体重増加抑制が認められなかったことから、本薬の直接作用に起因する可能性は低く毒性的意義の低い変化である、と申請者は説明している。以上より、無毒性量は 100 mg/kg/日未満と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-6、4.2.3.3.2-1~4.2.3.3.2-3)

ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラットの不定期 DNA 合成試験、骨髓細胞を用いる小核試験及び胃粘膜のコメットアッセイ試験が実施され、いずれも陰性であった。なお、細菌を用いた復帰突然変異試験等の遺伝子突然変異誘発性を検討する試験成績が参考資料 (4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2、4.2.3.3.1-3 及び 4.2.3.3.1-4) として提出されており、いずれも陰性と判断されている。以上より、本薬は遺伝毒性を有しないと判断された。なお、ラット小核試験及びラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験における推定血漿中曝露量²²⁾ (C_{max} : 19.76 ng/mL、AUC: 115.5 ng·h/mL) は、臨床用量 (本薬 1,200 mg/日) 投与時のヒトにおける血漿中曝露量¹⁹⁾ と比較して等倍未満であった。

5.4 がん原性試験

ラット 2 年間経口投与がん原性試験及び rasH2 トランスジェニックマウスを用いた 26 週間経口投与がん原性試験が実施され、本薬投与による腫瘍発生の増加は認められなかった。本薬の血漿中曝露量について、ラットでは投与期間の長期化に伴い曝露量の低下が認められ、投与 26 週時における曝露量は各群で同程度であること、及びマウスでは 4 週間反復投与時、用量依存的な血漿中曝露量の増加は認められなかったことから (4.1.2 参照)、がん原性試験において、ラット、マウスともに各群の血漿中曝露量は同程度であった可能性があり、最高用量 (ラット: 150/200/250 mg/kg/日²³⁾、マウス: 雄では 1,500 mg/kg/日、雌では 2,000 mg/kg/日) 投与時の本薬の推定血漿中曝露量²⁴⁾ (AUC) は臨床用量 (本薬 1,200 mg/日) 投与時の本薬の血漿中曝露量¹⁹⁾ と比較していずれも等倍未満であった可能性が高い、と申請者は説明している。

5.4.1 rasH2 トランスジェニックマウス 26 週間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.2-1)

rasH2 トランスジェニックマウス (各群雌雄各 25 例) に雄には本薬 0 (溶媒) 150、500 及び 1,500 mg/kg/日、

²²⁾ ラット 26 週間反復投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5) の初回投与時の血漿中曝露量を踏まえ、血漿中曝露量が推定された。

²³⁾ ラット 26 週間反復投与毒性試験の無毒性量である 150 mg/kg/日が最高用量として設定されたが、被験物質による影響が認められなかったことから、投与 28 週目から 200 mg/kg/日に、投与 39 週目から 250 mg/kg/日に投与量が変更された。

²⁴⁾ ラット 26 週間反復経口投与毒性試験の投与終了時の血漿中曝露量 (AUC) は算出不能であり、投与期間の延長に伴う曝露量の低下が認められていることから、2 年間がん原性試験の投与終了時の血漿中曝露量は臨床曝露量を下回ると考えられた。マウスについては、マウス 4 週間経口投与毒性試験の投与終了時における各群の血漿中曝露量の平均値 (AUC: 雄で 85 ng·h/mL、雌で 170 ng·h/mL) との比較。

雌には本薬 0 (溶媒)、250、750 及び 2,000 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。また、陽性対照群 (雌雄各 25 例) としてウレタン 1,000 mg/kg が投与 1 週目に 3 回腹腔内投与された。生存率への影響は認められず、150 mg/kg/日以上以上の群では一般状態への影響 (反応性亢進等) が認められたが一過性の変化であった。腫瘍発生の増加は認められず、非腫瘍性病変として 1,500 及び 2,000 mg/kg/日群では鼻腔における炎症性変化が認められた。

5.4.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4-1)

ラット (各群雌雄各 60 例) に本薬 0 (溶媒)、20、50 及び 150/200/250 mg/kg/日²³⁾ が 2 年間経口投与された。生存率、一般状態及び体重に影響は認められず、腫瘍性病変の発生及び非腫瘍性病変の発現増加は認められなかった。

5.5 生殖発生毒性試験

ラットを用いた雌雄受胎能、胚・胎児発生、出生前及び出生後の発達に対する毒性、並びにウサギを用いた胚・胎児発生に関する試験が実施された。ラットでは雌雄親動物及び母動物で体重増加抑制、ウサギでは母動物に摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。胚・胎児に対する影響として、ラットでは不完全骨化、ウサギでは骨格異常が認められた。ラットで認められた不完全骨化については試験実施施設における背景値の範囲内であったことから毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。ラットの胚・胎児発生に対する無毒性量 (300 mg/kg/日) 投与時の本薬の推定血漿中曝露量²⁵⁾ (C_{max} 及び AUC) は、臨床用量 (本薬 1,200 mg/日) 投与時のヒトにおける血漿中曝露量¹⁹⁾ と比較して等倍未満であった可能性が高い、と申請者は説明している。ウサギの胚・胎児発生に対する無毒性量は 62.5 mg/kg/日未満であり、最低用量の 62.5 mg/kg/日投与時の血漿中曝露量は定量限界 (0.5 ng/mL) 未満であった。なお、最低用量に対するヒト等価用量²⁶⁾ (20 mg/kg/日) は臨床用量²⁷⁾ (24 mg/kg/日) と比較して等倍未満であった。

5.5.1 ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.1-3)

ラット (各群雌雄各 22 例) に本薬 0 (溶媒)、50、150 及び 300 mg/kg/日が雄には交配 29 日前から約 7 週間、雌には交配 15 日前から妊娠 17 日目まで経口投与された。雄では 300 mg/kg/日群に体重増加抑制、雌では 150 mg/kg/日群で体重増加抑制が認められた。雌雄受胎能への影響及び胚・胎児では 150 mg/kg/日以上以上の群で不完全骨化が認められた。150 mg/kg/日群で認められた体重増加抑制については一過性であること、胚・胎児に認められた不完全骨化は試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。以上より、無毒性量は親動物の一般状態に対して 150 mg/kg/日、生殖能及び受胎能に対して 300 mg/kg/日、胚・胎児に対して 300 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験 (CTD 4.2.3.5.2-2)

妊娠ウサギ (各群 22 例) に本薬 0 (溶媒)、62.5、250 及び 1,000 mg/kg/日が妊娠 6 日～19 日目まで経

²⁵⁾ ラット 26 週間反復経口投与試験の投与 1 日目及び投与終了時の血漿中曝露量から推定された血漿中曝露量 (C_{max} : 7.3 ng/mL、AUC: 30 ng·h/mL) との比較。

²⁶⁾ ウサギのヒト等価用量への換算値として 0.32 が使用された (Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, 2005)。

²⁷⁾ 体重 50 kg として算出。

口投与された。母動物では 62.5 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少及び体重増加抑制、1,000 mg/kg/日群では蒼白が認められた。胎児では 62.5 mg/kg 以上の群で、骨格異常（第 13 肋骨等）が認められた。以上より、母動物及び胚・胎児に対する無毒性量は 62.5 mg/kg/日未満と判断された。

5.5.3 ラットを用いた出生前及び出生後の発達に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-2）

妊娠ラット（各群 22 例）に本薬 0（溶媒）、50、150 及び 300 mg/kg/日が妊娠 6 日～授乳 20 日目まで経口投与された。母動物では 150 mg/kg/日以上以上の群で摂餌量の減少及び体重増加抑制が認められた。出生児の一般状態、機能発達等への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物に対して 50 mg/kg/日、出生児に対して 300 mg/kg/日と判断された。

5.6 局所刺激性試験

本薬の局所刺激性試験は実施されていない。

5.7 その他の試験

ラット 4 週間経口投与毒性試験及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験において、リンパ系組織への影響を示唆する所見（白血球数減少、脾臓重量及び胸腺重量の減少等）が認められたことから、ラットを用いた 4 週間経口投与免疫毒性試験が実施された。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験が実施された。反復経口投与毒性試験において、血漿中曝露量が限定的であったことから、XXXXXXXXXXの本薬を被験物質としてイヌを用いた反復投与毒性試験が実施された。XXXXXXXXXXの本薬を投与した場合のイヌにおける血漿中曝露量²⁸⁾は、同用量の本薬投与時と比較して、C_{max}について雄雌でそれぞれ 121～143 倍、及び 38～59 倍、AUC_{0-24h}について雄雌でそれぞれ 72～125 倍、及び 42～114 倍であった。

5.7.1 ラットを用いた 4 週間経口投与免疫毒性試験（CTD 4.2.3.7.2-1）

ラット（各群雌雄各 10 例）に本薬 0（溶媒）、50、150 及び 500 mg/kg/日が 4 週間経口投与又はラット（雌雄各 5 例）に陽性対照²⁹⁾としてシクロホスファミド 50 mg/kg が単回腹腔内投与された。一般状態等への影響は認められなかった。リンパ球サブセット分析の結果、150 mg/kg 以上の雄で T リンパ球数の増加が認められたが、リンパ系組織における器官重量及び病理組織学的所見、血液学的検査値並びに Plaque Forming Cell 試験で異常は認められず、雌では同様の変化が認められなかったこと、雄では投与 4 週における曝露量が飽和していた可能性があること等を踏まえ、T リンパ球数増加の毒性学的意義は低い、と申請者は説明している。以上より、本薬は免疫毒性を有しないと判断された。

5.7.2 モルモットを用いた皮膚感作性試験（CTD 4.2.3.7.7-1）

モルモット（雌 20 例）の頸背部に FCA、本薬 20%としてコーンオイル又は FCA に懸濁した液が各 2 箇所、合計 6 箇所に皮内投与され（感作処理）、翌週に本薬 50%コーンオイル懸濁液を塗布したガーゼが同部位に 48 時間貼付された（追加感作）³⁰⁾。追加感作の 2 週間後に本薬 20%コーンオイル懸濁液又はコーンオイルを塗布したガーゼを各動物の左右頸背部にそれぞれ 24 時間貼付（惹起処理）し、惹起 24 時間及び 48 時間後の皮膚を観察したところ、発赤や浮腫等は認められず、本薬は皮膚感作性を有さない

²⁸⁾ 本薬又はXXXXXXXXXXの本薬 1,000 mg/kg/日を投与した場合の投与 26 週目における血漿中曝露量の比較。

²⁹⁾ ブラーク形成細胞試験のための陽性対照。

³⁰⁾ 対照群（雌 10 例）には FCA、コーンオイル、FCA 及びコーンオイルの混合液を皮内投与することで感作処理され、コーンオイルが追加感作処理として貼付された。

と判断された。

5.7.3 〇〇〇の本薬を用いたイヌにおける単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-2)

イヌ (雌雄各 4 例) に〇〇〇の本薬 0 (ゼラチンカプセル)、100、300 及び 1,000 mg/kg が単回経口投与された。1,000 mg/kg 群で唾液の分泌過剰が認められた。

5.7.4 〇〇〇の本薬を用いたイヌにおける 4 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-3)

イヌ (雌雄各群 4 又は 6 例) に〇〇〇の本薬 0 (ゼラチンカプセル)、300 及び 1,000 mg/kg/日又は本薬 1,000 mg/kg/日が 4 週間経口投与された。異常は認められず、〇〇〇の本薬投与時の無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。

5.7.5 〇〇〇の本薬を用いたイヌにおける 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.7.7-4)

イヌ (雌雄各群 4 例) に〇〇〇の本薬 0 (ゼラチンカプセル)、100 及び 1,000 mg/kg/日又は本薬 1,000 mg/kg/日が 26 週間経口投与された。〇〇〇の本薬 100 mg/kg 以上又は本薬 1,000 mg/kg/日群では胸腺の萎縮、本薬 1,000 mg/kg/日群では軽度な体重増加抑制が認められた。胸腺重量や他の免疫系組織に対する影響等は認められなかったことから毒性学的意義の低い変化である、と申請者は説明している。以上より、〇〇〇の本薬投与時の無毒性量は 1,000 mg/kg/日と判断された。

5.R 機構における審査の概略

5.R.1 毒性評価の充足性について

機構は、本薬の毒性試験における曝露量と臨床使用時の曝露量との比較を踏まえ、全身毒性、遺伝毒性及びがん原性評価の充足性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のマウス、ラット及びイヌの反復投与毒性試験、*in vivo* 遺伝毒性試験、並びにラット及びマウスがん原性試験における血漿中曝露量 (C_{max} 又は AUC) の推定値は肝性脳症患者における血漿中曝露量¹⁹⁾を下回っていた。そのため、本薬の全身毒性、*in vivo* 遺伝毒性及びがん原性に関する評価は限定的である。しかしながら、〇〇〇の本薬 1,000 mg/kg をイヌに 26 週間経口投与したとき、投与終了時の AUC は雄で 9,760 ng·h/mL 及び雌で 24,300 ng·h/mL であり、ヒトにおける血漿中曝露量¹⁹⁾と比較して 37 倍以上であったが毒性学的標的器官は認められていない。また、本薬のラット 4 週間経口投与毒性試験、及びイヌ 39 週間経口投与毒性試験ではリンパ系組織への影響を示唆する所見 (白血球数減少、脾臓重量及び胸腺重量の減少等) が認められているが、リンパ球サブセット分析等の詳細な検討を実施したラット 4 週間経口投与免疫毒性試験では本薬投与の影響は認められていない。なお、肝性脳症患者を対象として国内で実施した第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-A 試験) 及び第Ⅲ相試験 (L-105/3-A 試験) で認められた主な有害事象は便秘、下痢等の消化管症状であり、リンパ系組織への影響と関連する可能性のある有害事象は敗血症及び菌血症 (各 1/226 例) のみであった。また、海外の定期的安全性最新報告 (PSUR) において、直近 1 年間 (2014 年 5 月 13 日～2015 年 5 月 12 日) で本薬を使用した患者数は 1,000 万人以上と推定されており、集積された重篤な副作用のうち、リンパ系組織への影響との関連が推察される所見は、敗血症 10 例、菌血症 2 例、白血球減少症及び免疫不全症各 1 例であったことから、これらの所見の発現頻度は極めて低いと考える。

以上より、本薬投与と関連する可能性のある所見（リンパ系組織への影響）を含め、臨床使用時に本薬の全身毒性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

遺伝毒性については、本薬 100 mg/mL 懸濁液を用いたラット胃粘膜のコメットアッセイ試験（CTD 4.2.3.3.2-3）が陰性であったが、本薬は酸性条件下で溶解度が低いため（CTD 2.3.S1.3）、胃内において本薬は未溶解に近い状態であったと推測される。一方、「医薬品の遺伝毒性試験及び解釈に関するガイダンスについて」（平成 24 年 9 月 20 日付け薬食審査発 0920 第 2 号）では「標的臓器が十分に曝露されず、最も曝露される組織において適切な遺伝毒性試験が実施できない場合には、*in vitro* 試験系のみでの評価が基本的に適切であるかもしれない」との記載がある。本薬の *in vitro* 遺伝毒性試験（4.2.3.3.1-5 及び 4.2.3.3.1-6）では少なくとも 62.6 µg/mL 以上の濃度で検討されており、ヒト血漿中曝露量¹⁹⁾（C_{max} : 37.36 ng/mL）と比較して高濃度の条件下でも遺伝毒性は認められていない。さらに、本薬及びヒトの代謝物 25-*O*-脱アセチル体の遺伝毒性について 2 種類の解析ソフト（Derek Nexus. Ver. 5.0.1 及び Sarah Nexus. Ver. 2.0.1）を用いて評価したところ陰性であった。また、ラット及びマウスのがん原性試験では消化管を含む全身諸臓器に腫瘍性病変は認められず、公表文献等³¹⁾の情報から本薬のがん原性を示唆する情報は得られていない。

以上より、本薬が遺伝毒性及びがん原性を有する可能性並びに臨床使用時に本薬の遺伝毒性及びがん原性が安全性上の懸念となる可能性は低いと考える。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

5.R.2 生殖発生毒性について

機構はラット及びウサギの胚・胎児発生毒性試験において、骨格形成に対する影響（不完全骨化及び骨格異常）が認められていることを踏まえ、発現機序及びヒトへの外挿性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

げっ歯類やウサギでは脂質、アミノ酸、ビタミン等の一部栄養素を腸内細菌からの供給に依存していることが知られており（Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach 2nd ed, CRC Press; 2006, p93-124、現代実験動物学、朝倉書店; 2009, p140）、制限摂餌したラットとウサギで同様な骨格異常が認められるとの報告（Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 442-9、Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol 2005; 74: 424-30）、及びビタミン K は血液凝固や骨の発達にも影響を及ぼすとの報告（Thromb Haemost 2005; 100: 530-47）を踏まえると、胚・胎児に認められた骨格形成に対する影響は、本薬の消化管細菌叢に対する影響及びその二次的影響に起因すると考える。ラット反復投与毒性試験で認められた血液生化学的検査値の変化のうち、栄養状態と関連して変動することが推察される血清中グルコース、血清中トリグリセリド及び血清中アルブミンの検査値について各試験で減少の有無を検討した結果、本薬投与に関連して各パラメータが減少する傾向は認められず、反復投与毒性試験の血液生化学検査値から本薬の胚・胎児発生に対する影響の機序を説明することはできなかった。しかしながら、本薬と同様にリファマイシン系抗菌薬に分類される薬剤の胚・胎児発生への影響を検討したところ、RFP では催奇形作用が認められるとの報告（医薬品インタビューフォーム「リファジンカプセル 150 mg」）、リファブチンでは過剰肋骨や骨化遅延が認められるとの報告（医薬品インタビューフォーム「ミコブテ

³¹⁾ PubMed、EMBASE、医中誌 web 及び iyakuSearch に収録されている rifaximin に関する文献（それぞれ 741 件、2640 件、125 件及び 37 件）

インカプセル 150 mg)) があるが、これらの胚・胎児発生に対する影響についてはヒトへの外挿性が低いとする報告 (West J Med 1977; 127: 195-8, Obstet Gynecol 2006; 107: 1120-38) がある。そのため、本薬を含め、リファマイシン系抗菌薬で認められている胚・胎児発生に対する影響は、通常の血液生化学的検査では測定されないビタミン等の摂取不足に起因した可能性が高く、ヒトへの外挿性は低いと考える。ただし、本薬の妊婦に対する投与の安全性は確立されていないことから、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とし、ラット及びウサギの胚・胎児で認められた骨格形成に対する影響について添付文書で注意喚起する。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

生物薬剤学試験として、食事の影響試験の成績が提出された。

本薬の臨床開発においては、製剤 1 (L-105-275 mg 錠) 及び製剤 2 (L-105-200 mg 錠) が主に使用され、製剤 2 が市販用製剤とされた³²⁾。

ヒト血漿中及び尿中の本薬濃度測定には液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法 (定量下限は、血漿中 : 0.25 又は 0.5 ng/mL、尿中 : 0.2 又は 0.5 ng/mL) が用いられた。

6.1.1 食事の影響試験 (CTD 5.3.1.1-1 : L-105/1-A 試験 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

日本人健康成人 (薬物動態評価例数 8 例) を対象に、製剤 1 を 2 錠 (本薬 550 mg)、空腹時又は高脂肪食 (900 kcal、脂質 35%以上) 摂取後 10 分以内に、単回経口投与したときの食事の影響が検討された³³⁾。結果は表 17 のとおりであり、本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} は空腹時投与よりも食後投与で高値であった。

表 17 空腹時又は食後における本薬投与時の薬物動態パラメータ

	空腹時 (8 例)	食後 (高脂肪食) (8 例)	最小二乗平均比 [90%信頼区間] (食後/空腹時)
C_{max} (ng/mL)	3.06 ± 1.63	4.44 ± 4.49	1.28 [0.848, 1.92]
AUC_{inf} (ng·h/mL)	11.3 ± 5.32	17.7 ± 9.29	1.58 [1.19, 2.10]
T_{max} (h) ^{a)}	1.0 [0.5 - 1.5]	3.0 [1.0 - 4.0]	—
$t_{1/2}$ (h)	4.21 ± 2.12	3.59 ± 0.97	—

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]

6.2 臨床薬理試験

健康成人を対象とした第 I 相試験、肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験及び第 III 相試験の成績が提出された。ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験は 4.2、4.3 及び 4.5 に記載した。なお、以下の理由から、綿密な QT/QTc 試験は実施されていない。

- 本薬の血漿中曝露量が低いこと
- 非臨床試験で本薬が hERG 電流に及ぼす影響について検討したところ、 IC_{50} は 100 μ mol/L 以上と推定され、麻酔イヌにおける検討では本薬による心血管系への影響は認められていないこと (3.3 参照)

³²⁾ 製剤 1 (L-105-275 mg 錠) が L-105/1-A 試験で、製剤 2 (L-105-200 mg 錠) が L-105/2-A 試験及び L-105/3-A 試験で用いられ、海外臨床試験では本薬 550 mg 製剤や海外市販用製剤等が用いられた。

³³⁾ 2 処置 2 期クロスオーバー試験として実施された。各投与期の間には 7 日間以上のウォッシュアウト期間が設けられた。

- 用法・用量が異なるものの、国内外の肝性脳症患者における薬物動態を比較したところ、 C_{max} は同程度であり（6.2.2.1 及び 6.2.2.2 参照）、海外臨床試験及び市販後の安全性報告において心臓関連事象はほとんど認められていないこと
- 日本人肝性脳症患者を対象とした臨床試験 [L-105/2-A 試験及び L-105/3-A 試験（7.1.1 及び 7.1.2 参照）] において、洞性徐脈 2 例、第二度房室ブロック及び動悸各 1 例が認められているものの、本薬との関連はない又は不明と判断されていること

6.2.1 健康成人における検討

6.2.1.1 第 I 相試験（CTD 5.3.1.1-1 : L-105/1-A 試験 <20 年 月～20 年 月>）

日本人健康成人（薬物動態評価例数 8 例）を対象に、本薬 550、1,100 及び 1,650 mg を単回経口投与（空腹時）、並びに本薬 550 mg を BID 又は TID 7 日間反復経口投与（食後）したときの薬物動態が検討された³⁴⁾。結果は表 18 のとおりであった。

表 18 本薬投与時の薬物動態パラメータ

	用法・用量	例数	測定日	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL) ^{a)}	T_{max} (h) ^{b)}	$t_{1/2}$ (h)
単回 (空腹時)	550 mg	8	—	3.06 ± 1.63	11.3 ± 5.32	1.0 [0.5 - 1.5]	4.21 ± 2.12
	1,100 mg	8	—	7.09 ± 4.25	29.5 ± 12.9	1.5 [0.5 - 4.0]	4.73 ± 1.53
	1,650 mg	8	—	5.52 ± 2.75	16.1 ± 3.52	0.8 [0.5 - 4.0]	4.20 ± 1.56
反復 (食後)	550 mg BID	8	1 日目	3.33 ± 1.03	12.0 ± 4.58	2.0 [0.5 - 4.0]	3.54 ± 1.25
			7 日目	4.66 ± 2.61	18.4 ± 7.35	1.8 [0.5 - 4.0]	6.24 ± 2.61
	550 mg TID	8	1 日目	2.29 ± 1.46	7.62 ± 3.90	2.0 [0.8 - 4.0]	3.22 ± 1.62
			7 日目	2.45 ± 1.41	9.75 ± 3.46	2.0 [1.0 - 4.0]	5.74 ± 2.05

平均値 ± 標準偏差、a) 単回投与は AUC_{inf} 、反復投与は AUC_{tau} 、b) 中央値 [範囲]

6.2.1.1 マスバランス試験（参考 CTD 5.3.1.1-5 : RFPK9801 試験 <19 年 月～19 年 月>）

外国人健康成人（薬物動態評価例数 4 例）を対象に本薬の ¹⁴C 標識体 1.85 MBq 以下を含む本薬 400 mg を単回経口投与したときのマスバランスが検討された。4 例中 3 例で投与 168 時間後までに投与放射能の 90%以上が回収され [平均値：96.9%（尿中 0.32%及び糞中 96.6%）]、残り 1 例の回収率は 79.1%（尿中 0.29%及び糞中 78.9%）であった。血漿中放射能濃度が低値であり、代謝物が検出された検体数が少なかったため、代謝物に関する有用な情報は得られなかった。

6.2.2 患者における検討

6.2.2.1 国内臨床試験（CTD 5.3.5.1-4 : L-105/2-A 試験 <2013 年 月～2015 年 月>）

肝性脳症患者 [薬物動態評価例数 38 例] を対象に、本剤 400 mg を TID 14 日間反復経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。結果は表 19 のとおりであった。

表 19 日本人肝性脳症患者に本剤を反復経口投与したときの Child-Pugh 分類別の本薬の薬物動態パラメータ

Child-Pugh 分類	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·h/mL)	T_{max} (h) ^{a)}
クラス A	4	27.0 ± 17.4	73.1 ± 55.3	2.5 [1.0 - 4.0]
クラス B	25	32.3 ± 21.0	82.4 ± 44.6	2.0 [0 - 4.0]
クラス C	9	37.4 ± 22.2	111 ± 80.6	4.0 [0 - 4.0]

平均値 ± 標準偏差、a) 中央値 [範囲]

³⁴⁾ 本薬 1,100 mg 又は 1,650 mg 単回経口投与後、7 日間以上のウォッシュアウト期間の後に、本薬 550 mg をそれぞれ BID 又は TID 7 日間反復経口投与された。

6.2.2.2 海外臨床試験（参考 CTD 5.3.3.2-2 : RFHE3002PK 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

肝性脳症患者〔薬物動態評価例数 29 例〕を対象に、本薬 550 mg BID 7 日間以上、反復経口投与したときの本薬の薬物動態が検討された。結果は表 20 のとおりであった。肝性脳症患者における本薬の曝露量は、肝機能正常被験者と比較して、 C_{max} は 5.7～10.4 倍、AUC は 9.6～20.0 倍高値であった。

申請者は、肝性脳症患者で肝機能正常被験者よりも本薬の曝露量が高値であった要因について、以下のように説明している。

本薬は、主に肝臓での CYP3A4 による代謝、OATP1B1/1B3 を介した肝臓への取込みや P-gp を介した排泄により循環血中より消失すると推察される。肝性脳症患者では、肝機能の低下により肝臓での CYP3A4、OATP 及び P-gp の mRNA 量の減少又は活性低下が認められ（Drug Metab Dispos 2008; 36: 1786-93、Mol Med 2002; 8: 318-25、Br J Clin Pharmacol 2014; 77: 160-9）、これが肝性脳症患者で肝機能正常被験者よりも本薬の曝露量が高値となった要因と考えられる。また、多くの肝性脳症患者では門脈体循環シャントが形成されることから（Hepatology 2005; 42: 1158-65）、消化管から吸収された本薬が肝臓を経由しなくなり、本薬の全身クリアランスが低下することも、本薬の曝露量が高値となる一因になると考える。

表 20 外国人肝性脳症患者に本剤を反復経口投与したときの Child-Pugh 分類別の本薬の薬物動態パラメータ

Child-Pugh 分類	例数	C_{max} (ng/mL)	AUC _{tau} (ng·h/mL)	T _{max} (h) ^{b)}
クラス A	18	19.5 ± 11.4	118 ± 67.8	1.0 [0.9 - 1.0]
クラス B	7	25.1 ± 12.6	161 ± 101	1.0 [0.97 - 1.0]
クラス C	4	35.5 ± 12.5	246 ± 119	1.0 [0 - 2.0]
(参考) 肝機能正常 ^{a)}	14	3.41 ± 1.62	12.3 ± 4.76	0.8 [0.5 - 4.0]

調和平均値 ± 擬似標準偏差

a) 第 I 相試験（外国人健康被験者に本薬 550 mg BID 7 日間反復経口投与）における薬物動態パラメータ

b) 中央値〔範囲〕

6.2.3 薬物相互作用の検討（参考 CTD 5.3.3.4-1 : RFDI1008 試験<2008 年 8 月～2008 年 10 月>、参考 CTD 5.3.3.4-3 : RFDI1009 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>、参考 CTD 5.3.3.4-5 : RFDI1045 試験<20■■年■■月～20■■年■■月>）

本剤と併用薬との薬物相互作用を検討することを目的として、健康成人を対象とした臨床試験が実施された。本薬又は併用薬の C_{max} 及び AUC について、非併用時に対する併用時の最小二乗幾何平均比〔90%信頼区間〕は、それぞれ表 21 及び表 22 のとおりであった。

表 21 本薬の薬物動態パラメータに及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	幾何平均比〔90%信頼区間〕	
				C_{max}	AUC _{inf}
シクロスポリン	600 mg 単回経口	550 mg 単回	24	88.3 [76.2, 102]	149 [119, 187]

表 22 併用薬の薬物動態パラメータに及ぼす本剤の影響

測定対象	併用薬の用法・用量	本剤の用法・用量	例数	幾何平均比〔90%信頼区間〕	
				C_{max}	AUC _{inf}
ミダゾラム	2 mg 単回経口	550 mg TID	27	0.95 [0.80, 1.12]	0.91 [0.75, 1.11]
エチニルエストラジオール	エチニルエストラジオール 0.025 mg/ノルゲスチメート 0.25 mg 単回経口	550 mg TID	39	0.75 [0.67, 0.84]	1.02 [0.91, 1.13]
17-デアセチルノルゲスチメート ノルゲストレル				0.87 [0.78, 0.96]	0.93 [0.86, 1.01]
				0.86 [0.74, 0.99]	0.89 [0.75, 1.06]

6.R 機構における審査の概略

食事の規定について

機構は、肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験において、本剤は食後投与と設定されていることから、本剤の用法・用量における食事の規定の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

食事の影響試験における、食後投与時の本薬の C_{max} 及び AUC_{inf} の空腹時投与に対する最小二乗平均比は 1.28 及び 1.58 であり（6.1.1 参照）、全身曝露量に対する食事の影響は大きくないと考える。ただし、本剤の肝性脳症に対する作用機序として、腸管内のアンモニア産生菌に対する本薬の抗菌活性が寄与していると考えていること、及び標的部位である消化管内における本剤の挙動等に対する食事の影響は明らかでないことから、本剤の有効性及び安全性に及ぼす食事の影響は否定できないと考える。肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験では食後投与において本剤の有効性及び安全性を検討していることから、本剤の用法・用量における食事の規定は、国内臨床試験の設定と同様に「食後投与」と設定する。

機構は、本剤の用法・用量における食事の規定を「食後投与」と設定することは受入れ可能と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本剤の有効性及び安全性に係る評価資料として、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験、国内第Ⅲ相試験、海外第Ⅱ相試験及び海外第Ⅲ相試験各 1 試験の成績が提出された。提出された臨床試験の概要は、表 23 のとおりである。

表 23 本剤の有効性及び安全性に関する主な臨床試験の概要

	試験名 (相)	対象	試験デザイン	解析対象例数	用法・用量
国内	L-105/2-A (Ⅱ/Ⅲ)	犬山昏睡度分類Ⅰ又はⅡの肝性脳症患者	無作為化並行群間比較試験 (評価者盲検)	本剤群 84 例 ラクチトール群 87 例	本剤 400 mg TID、又はラクチトール 6~12 g TID、14 日間経口投与
	L-105/3-A (Ⅲ)	肝性脳症患者 (L-105/2-A 試験が完了した患者)	非盲検非対照試験	142 例	本剤 400 mg TID 10 週間経口投与
海外	RFHE9702 (Ⅱ)	Conn スコア ³⁵⁾ グレード 1~3 の肝性脳症患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	54 例	本剤 200、400 又は 800 mg TID 7 日間経口投与
	RFHE9701 (Ⅲ)	Conn スコアグレード 1~3 の肝性脳症患者	無作為化二重盲検並行群間比較試験	本剤群 50 例 ラクチトール群 53 例	本剤 400 mg TID、又はラクチトール 20 g TID、5~10 日間経口投与

7.1 国内臨床試験

7.1.1 第Ⅱ/Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.1-4 : L-105/2-A 試験<2013 年 ■月~2015 年 ■月>)

肝硬変と診断された犬山分類の昏睡度Ⅰ又はⅡの肝性脳症患者³⁶⁾ [目標例数 180 例 (各群 90 例)] を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、ラクチトールを対照とした無作為化並行群間比較試験 (評価者盲検) が国内 37 施設で実施された。

用法・用量は、本剤群では本剤 1 回 400 mg TID、ラクチトール群ではラクチトール水和物 1 回 6~12 g TID をいずれも食後に 14 日間、経口投与することと設定された。

無作為化された 172 例のうち、治験薬が投与された 171 例 (本剤群 84 例及びラクチトール群 87 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

主要評価項目である投与 14 日後の血中アンモニア濃度推移については、表 24 のとおりであり、本剤群とラクチトール群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった ($p=0.5449$ 、ベースライン値を共変量とした共分散分析)。また、PSE 指数³⁷⁾ の変化率 (平均値±標準偏差) は、本剤群 38.6

³⁵⁾ 犬山分類の昏睡度Ⅰから昏睡度Ⅲは Conn スコアのグレード 1 からグレード 3、Conn スコアのグレード 4 は、犬山分類の昏睡度Ⅳ及び昏睡度Ⅴに相当。

³⁶⁾ 登録時の血中アンモニア濃度 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上

³⁷⁾ PSE 指数は、5 項目 (肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦、Number connection test、脳波) から構成される。各項目には程度の軽い順に 0~4 のグレードが割り当てられる。PSE 指数は、全項目のグレードの合計点 (肝性脳症昏睡度グレードのみ 3 倍とする) を、全項目の最大グレードの合計点である 28 で除すことで算出される。評価できなかった項目がある場合、同項目のスコアを分子及び分母から除いて算出される。

±38.6%、ラクチトール群 33.0±44.0%であった³⁸⁾。

表 24 血中アンモニア濃度の推移 (µg/dL、FAS、LOCF)

	本剤群	ラクチトール群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
ベースライン	134.89 ± 49.24 (84)	136.44 ± 42.72 (87)	
投与 14 日後	119.46 ± 59.45 (81)	125.40 ± 56.63 (85)	-4.99 [-21.25, 11.26]

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル

有害事象は本剤群 34.5% (29/84 例)、ラクチトール群で 27.6% (24/87 例)、副作用³⁹⁾ は本剤群 6.0% (5/84 例)、ラクチトール群 13.8% (12/87 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 25 のとおりであった。

副作用は本剤群では肝性脳症、声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛各 1 例、並びにラクチトール群では下痢 4 例、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 例認められた。

表 25 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象 (安全性解析対象集団)

事象名	本剤群 (84 例)	ラクチトール群 (87 例)
全体	19 (22.6)	13 (14.9)
鼻咽頭炎	1 (1.2)	2 (2.3)
脱水	1 (1.2)	2 (2.3)
不眠症	2 (2.4)	1 (1.1)
肝性脳症	3 (3.6)	1 (1.1)
便秘	5 (6.0)	0
下痢	2 (2.4)	4 (4.6)
悪心	3 (3.6)	2 (2.3)
背部痛	2 (2.4)	1 (1.1)

例数 (%)

死亡は認められなかった。重篤な有害事象は本剤群 3 例、ラクチトール群 1 例であった (いずれも肝性脳症)。このうち本剤群 1 例は治験薬との因果関係は否定されず、中止された。重篤な有害事象の転帰はいずれも回復であった。中止に至った有害事象 (重篤な有害事象を除く) は本剤群 2 例 [声帯の炎症、便秘 (各 1 例)] に認められた。このうち声帯の炎症は、治験薬との因果関係は不明とされ、便秘については、因果関係は否定された。転帰はいずれも回復であった。

7.1.2 第Ⅲ相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : L-105/3-A 試験<2013 年■月~2015 年■月>)

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-A 試験) を完了した肝性脳症患者 (目標例数最大 180 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、非盲検非対照試験が国内 37 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 回 400 mg TID 食後に 10 週間、経口投与することと設定された。

本剤が投与された 142 例全例 (L-105/2-A 試験からの本剤群継続 69 例、L-105/2-A 試験のラクチトール群からの切替え 73 例) が FAS 及び安全性解析対象集団であり、FAS が有効性解析対象集団であった。

有効性について、血中アンモニア濃度、PSE 指数³⁷⁾ 及び肝性脳症昏睡度の推移は、表 26 のとおりであった。

³⁸⁾ PSE 指数の変化率が主要評価項目として設定されており、開検定手順により、検定することが計画されていたが、血中アンモニア濃度に関する対比較において、統計学的に有意な差が示されなかったため、検定は実施されなかった。

³⁹⁾ 治験薬との因果関係が否定されなかった事象

表 26 主な有効性評価項目の推移 (FAS、LOCF)

		本剤群継続例	ラクチトール群からの切替え例
血中アンモニア濃度 (µg/dL)	ベースライン ^{a)}	134.47 ± 49.95 (69)	123.91 ± 57.12 (73)
	投与 10 週後	111.94 ± 53.08 (69)	104.11 ± 48.83 (71)
PSE 指数	ベースライン ^{a)}	0.33 ± 0.11 (69)	0.24 ± 0.17 (71)
	投与 10 週後	0.16 ± 0.12 (69)	0.16 ± 0.14 (71)
肝性脳症昏睡度	ベースライン ^{a)}	1.2 ± 0.4 (69)	0.8 ± 0.7 (73)
	投与 10 週後	0.3 ± 0.5 (69)	0.5 ± 0.6 (71)

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) L-105/2-A 試験からの本剤群継続例では、L-105/2-A 試験の本剤投与開始時点、L-105/2-A 試験のラクチトール群からの切替え例では、本試験の本剤投与開始時点がベースラインとされた。

有害事象は 63.4% (90/142 例) に認められ、副作用は 13.4% (19/142 例) に認められた。2%以上に発現が認められた有害事象は鼻咽頭炎 11.3% (16/142 例)、下痢 8.5% (12/142 例)、便秘 7.7% (11/142 例)、挫傷 4.2% (6/142 例)、そう痒症及び背部痛各 3.5% (5/142 例)、発熱 2.8% (4/142 例)、脱水、高尿酸血症、不眠症、腹部不快感、腹痛、腹水、悪心、皮膚炎及び末梢性浮腫各 2.1% (3/142 例) であった。副作用は、便秘 2.8% (4/142 例)、下痢 1.4% (2/142 例)、敗血症、味覚異常、頭蓋内動脈瘤、回転性めまい、動悸、高血圧、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、悪心、痔出血、高ビリルビン血症、湿疹、発疹、背部痛、発熱、尿中血陽性及び血中アルカリホスファターゼ増加各 0.7% (1/142 例) であった。

死亡は、治験期間中に肝硬変 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は 13 例に認められ、肝細胞癌が 2 例、並びに喉頭腫瘤、大腿骨頸部骨折、高ビリルビン血症、敗血症、菌血症、腹水、食道静脈瘤出血、筋肉内出血、臍ヘルニア、尿路感染及び胃腸炎各 1 例であった。治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は、高ビリルビン血症及び敗血症各 1 例であった。13 例中 8 例の被験者で中止され、転帰はいずれも軽快又は回復であった。中止に至った有害事象 (重篤な有害事象を除く) は尿路感染 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤を国内に導入する意義について、以下のように説明している。

肝性脳症は、肝硬変等の重篤な肝障害あるいは門脈体循環シャント形成に起因する重篤な疾患であり、意識障害、再発性の精神神経症状等が誘発され、肝硬変患者の約 30~45%が肝性脳症を合併し (Aliment Pharmacol Ther 2007; suppl. 1: 3-9)、脳症発現後は予後不良であり、初回発症後の 1 年生存率は 50%前後とされている (肝臓病学. 朝倉書店; 2006)。また、脳症を惹起する因子であるアンモニア、低級脂肪酸、メルカプタン等のうち、アンモニアが脳症発症の中心的な役割を担っているとされている (Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd ed. Oxford University Press; 1999、Curr Treat Options Gastroenterol 2006; 9: 464-74)。

肝性脳症に対する薬物療法として、国内診療ガイドライン (肝硬変診療ガイドライン 2015 改訂第 2 版, 南江堂 2015, 136-51) では、表 27 のとおり、合成二糖類、分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤、腸管非吸収性抗菌薬、亜鉛製剤、カルニチンについて記載されている。通常、BCAA 輸液製剤、合成二糖類を主とした治療が行われ、これらの治療で改善しない場合には、腸管非吸収性抗菌薬の投与が考慮されるが、肝性脳症の症状改善の効能を有する抗菌薬は未承認である。

表 27 肝性脳症に対する国内診療ガイドラインの記載

	合成二糖類	BCAA 製剤（輸液、経口）	腸管非吸収性抗菌薬	亜鉛製剤	カルニチン
成分名	ラクツロース、ラクチトール	ロイシン、イソロイシン、バリン	本薬等	硫酸亜鉛	レボカルニチン
概要	合成二糖類は、肝性脳症患者の脳症パラメータを改善し、肝性脳症に有効であることから、投与することを推奨する。	[輸液] 昏睡を含む肝性脳症の意識障害に対して分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤の投与は有効であり、投与することを推奨する。 [経口] 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) 製剤の長期経口投与は、肝性脳症、栄養状態を改善させるので投与することを推奨する。	腸管非吸収性抗菌薬投与は、初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症パラメータを改善するため、行うことを提案する。	亜鉛欠乏を合併する肝性脳症には、亜鉛製剤の補充を考慮してもよいと考える。	カルニチン欠乏を伴う肝性脳症に対しては、カルニチンの投与を行うことを考慮する。

海外診療ガイドライン (Hepatology 2014; 60; 715-35) においては、表 28 のとおり、本薬は肝性脳症の再発予防の目的でラクツロースとの併用が推奨されている。

表 28 肝性脳症に対する海外診療ガイドラインの記載

	合成二糖類	腸管非吸収性抗菌薬	BCAA 製剤（経口）	LOLA（静注）	抗菌薬
成分名	ラクツロース	本薬	ロイシン、イソロイシン、バリン	L-オルニチン L-アスパラギン酸	ネオマイシン、メトロニダゾール
概要	ラクツロースは顕性肝性脳症の治療の第一選択である。ラクツロースは肝性脳症の初回発症後の再発予防に推奨される。	本薬はラクツロースとの併用で顕性肝性脳症の再発予防に有効である。 本薬はラクツロースの併用で発症 2 回目以降の肝性脳症の再発予防に推奨される。	BCAA 製剤（経口）は通常治療で効果が無い症例に対し、代替又は追加で使用される。	LOLA（静注）は通常治療で効果が無い症例に対し、代替又は追加で使用される。	顕性肝性脳症の代替選択である。

以上のように、アンモニアの産生・吸収抑制、排泄促進等により、血中アンモニア濃度を低下させることが試みられており (日消誌 2010; 107: 14-21)、最初に合成二糖類が用いられるが、下痢等の副作用や味の問題、携行性や服薬の手間等により長期アドヒアランスが困難な場合がある (Aliment Pharmacol Ther 2010; 31: 1012-7)。

本薬はリファマイシン系の腸管非吸収性抗菌薬であり、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スペクトルを有し、国内外における診療ガイドラインで使用が推奨されている。本薬は合成二糖類と比較して、患者自身による用量調節が不要であり、副作用の面からも服薬アドヒアランス低下を回避できることが期待され、長期にわたる肝性脳症の管理が可能となることが期待されると考える。

また、合成二糖類は腸管内 pH を低下及び浸透圧性の作用機序により血中アンモニア濃度低下作用を示すが (治療学 2007; 41: 39-43)、本薬は合成二糖類とは作用機序が異なり、合成二糖類をはじめとした既存治療が難渋する肝性脳症患者に対しても治療効果が期待できると考える。

以上より、本剤を国内に導入する意義は高いと考える。

機構は、以下のように考える。

本邦においては肝性脳症に対する効能を有する腸管非吸収性抗菌薬は未承認であり、国内外診療ガイドライン等において、肝性脳症に対して本薬の使用が推奨されていることを確認した。合成二糖類は、下痢等の副作用や味の問題、携行性や服薬の手間等により長期アドヒアランスが困難である可能性もあることから、本剤は肝性脳症患者に対する治療薬として選択肢の一つになり得る薬剤である。

7.R.2 有効性について

機構は、以下の検討から、肝性脳症患者に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

ただし、得られた情報は限定的であることから、本剤の有効性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、本剤と合成二糖類は作用機序が異なり、医療現場において併用投与されることが想定されることから、本剤と合成二糖類の併用投与時の有効性についても、製造販売後に情報収集する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.2.1 主要評価項目について

申請者は、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）における主要評価項目を血中アンモニア濃度及び PSE 指数と設定した経緯について、以下のように説明している。

肝性脳症の発現機序の中で、循環血中アンモニア濃度の上昇が中心的な役割を担っているとされている（Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd ed, Oxford University Press; 1999, 765-83、Curr Treat Options Gastroenterol 2006; 9: 464-74）。肝性脳症に対する薬物療法として、アンモニアの産生・吸収抑制又は代謝・排泄促進のいずれかによる血中アンモニア濃度の抑制が試みられており（7.R.1 参照）、合成二糖類は腸管内 pH を低下させ、浸透圧性の機序により血中アンモニア濃度低下作用を示すこと、本剤は、消化管内におけるアンモニア産生菌を抑制し、血中アンモニア濃度の低下作用を発揮すると考えられていることから、肝性脳症に対する治療効果の指標として適切と考えた。

PSE 指数（Portal-Systemic Encephalopathy index）は、精神状態スコア（Conn スコア）、血中アンモニア濃度、羽ばたき振戦グレード、EEG（脳波）グレード及び Number connection test-A（NCT-A）グレードを組み合わせた指標により、肝性脳症の症状の改善を数値的に評価できる（Gastroenterology 1977: 72(4 Pt 1); 573-83、Hepatic Encephalopathy: Syndromes and Therapies, Medi-Ed Press; 1994, 13-26）。また、海外臨床試験における肝性脳症の治療に関する薬効評価の指標として用いられており、本薬の海外臨床試験における主要評価項目として設定されている。このことから、肝性脳症の症状の全般的改善を評価するための指標として、PSE 指数は適切であると考えた。

機構は、申請者の説明を受入れ可能と判断した。

7.R.2.2 本剤の有効性について

機構は、本剤の有効性について、以下のように考える。

ラクチトールは国内外の診療ガイドラインで肝性脳症に対して推奨されている薬剤であり、腸管内 pH を低下させ、浸透圧性の機序により血中アンモニア濃度低下作用を示すとされている（7.R.1 参照）。L-105/2-A 試験における血中アンモニア濃度、PSE 指数及び肝性脳症昏睡度の推移は表 29 のとおりであり、主要評価項目である血中アンモニア濃度については、本剤群とラクチトール群との対比較において、統計学的に有意な差は認められなかった（ $p=0.5449$ 、ベースラインを共変量とした共分散分析）。しかしながら、血中アンモニア濃度の推移において、本剤群とラクチトール群では同様の推移を示したことから、ラクチトール群と同様に本剤の血中アンモニア濃度の低下効果が示されたと判断できる。また、本薬を含め、腸管非吸収性抗菌薬は既に国内外の診療ガイドラインで肝性脳症に対して使用が推奨されているが、本邦の医療現場において肝性脳症の症状改善の効能を有する抗菌薬は未承認であることを踏まえる

と（7.R.1 参照）、本剤を医療現場に提供することに意義がある。

表 29 治験薬投与前後における有効性 (FAS、LOCF)

		本剤群	ラクチトール群	群間差 [95%信頼区間] ^{a)}
血中アンモニア濃度 (µg/dL)	ベースライン	134.89 ± 49.24 (84)	136.44 ± 42.72 (87)	
	投与 14 日後	119.46 ± 59.45 (81)	125.40 ± 56.63 (85)	-4.99 [-21.25, 11.26]
PSE 指数	ベースライン	0.33 ± 0.11 (84)	0.33 ± 0.10 (87)	
	投与 14 日後	0.20 ± 0.14 (80)	0.23 ± 0.17 (84)	
肝性脳症昏睡度 ^{b)}	ベースライン	1.2 ± 0.4 (84)	1.2 ± 0.4 (87)	
	投与 14 日後	0.6 ± 0.6 (80)	0.6 ± 0.7 (84)	

平均値 ± 標準偏差 (例数)

a) ベースライン値を共変量とした共分散分析モデル、b) 犬山シンポジウム昏睡度分類

7.R.2.3 合成二糖類と併用時の有効性について

機構は、本剤と合成二糖類の併用時の有効性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験 (L-105/3-A 試験) において、本剤と合成二糖類が併用された被験者の割合は、L-105/2-A 試験の本剤群及びラクチトール群の順に、34.8% (24/69 例) 及び 41.1% (30/73 例) であった。これらの被験者における血中アンモニア濃度、PSE 指数は表 30 のとおりであった。本剤群に合成二糖類を併用した集団では、改善傾向が認められたが、本剤単独投与した被験者集団より最終評価時の血中アンモニア濃度が高い傾向であった。PSE 指数についても、L-105/3-A 試験開始前後の比較では改善傾向が認められた。

表 30 L-105/3-A 試験開始前後の有効性評価の結果 (合成二糖類併用別)

	L105/2-A 試験	L105/3-A 試験	例数	合成二糖類併用期間 ^{a)}	L105/3-A 試験開始時 ^{b)}	投与 10 週後 ^{b)}	差 ^{c)}
							[95%信頼区間]
血中アンモニア濃度	本剤群	本剤単独	45	—	102.4 ± 52.62	99.88 ± 48.87	-34.68 [-60.3, -9.07]
		本剤及び合成二糖類併用	24	71 (2 - 77)	159.3 ± 63.40	134.6 ± 54.24	
	ラクチトール群	本剤単独	43	—	112.3 ± 55.34	105.8 ± 44.74	2.01 [-21.25, 25.27]
		本剤及び合成二糖類併用	30	69.5 (9 - 78)	140.5 ± 56.39	103.8 ± 54.68	
PSE 指数	本剤群	本剤単独	45	—	0.16 ± 0.12	0.14 ± 0.11	-0.07 [-0.13, -0.01]
		本剤及び合成二糖類併用	24	71 (2 - 77)	0.28 ± 0.14	0.21 ± 0.12	
	ラクチトール群	本剤単独	43	—	0.20 ± 0.16	0.15 ± 0.13	-0.05 [-0.12, 0.02]
		本剤及び合成二糖類併用	28	69.5 (9 - 78)	0.31 ± 0.15	0.20 ± 0.15	

a) 中央値 (範囲)、b) 平均値 ± 標準偏差、c) 本剤単独被験者と本剤及び合成二糖類併用被験者の差

機構は、以下のように考える。

本剤と合成二糖類は作用機序が異なり、医療現場において併用投与されることが想定されるが (7.R.1 参照)、本剤と合成二糖類の併用投与時の有効性について、L-105/3-A 試験において得られた情報は限定的であることから、製造販売後も引き続き情報収集する必要がある。

7.R.3 安全性について

機構は、以下の検討から、肝性脳症患者に対する本剤の安全性に特段の懸念はないと判断した。

ただし、得られた情報は限定的であることから、本剤の安全性について、製造販売後に引き続き情報収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、肝機能障害の程度別の安全性及び *C. difficile* 関連下痢症の発現状況についても、製造販売後に情報収集する必要があると判断した。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.3.1 本剤の安全性について

申請者は、肝性脳症患者における本剤の安全性について、以下のように説明している。

日本人肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験における安全性の概要は表 31 のとおりであった。本剤との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象として、L-105/2-A 試験において肝性脳症が 1 例⁴⁰⁾、L-105/3-A 試験において高ビリルビン血症⁴¹⁾、敗血症⁴²⁾ が各 1 例に認められたが、治験薬投与の中止によりいずれも軽快した。また、本剤との因果関係が否定されなかった死亡は認められなかった。

表 31 国内臨床試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	L-105/2-A 試験		L-105/3-A 試験
	本剤群	ラクチトール群	
例数	84	87	142
有害事象	29 (34.5)	24 (27.6)	90 (63.4)
副作用	5 (6.0)	12 (13.8)	19 (13.4)
重篤な有害事象	3 (3.6)	1 (1.1)	13 (9.2)
死亡	0	0	1 (0.7)
中止に至った有害事象	2 (2.4)	0	2 (1.4)

例数 (%)

外国人肝性脳症患者を対象とした海外臨床試験における安全性の概要は表 32 のとおりであった。

海外第Ⅱ相試験 (RFHE9702 試験) において、死亡は 2 例 [本薬 400 mg TID 群 1 例 (胃腸出血、急性腎不全及び播種性血管内凝固)、本薬 800 mg TID 群 1 例 (急性腎不全及び細菌性腹膜炎)] に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。治験薬との因果関係が否定されなかった重篤な有害事象は、本薬 200 mg TID 群 1 例の体重増加であり、転帰は継続であった。治験薬との因果関係が否定されず、中止に至った有害事象は、本薬 200 mg TID 群 1 例 (腹水及び関節腫脹) であり、転帰は治療中であった。海外第Ⅲ相試験 (RFHE9701 試験) において、本剤群の死亡は、8 例 [胃腸出血 3 例、肝性脳症及び肝不全各 2 例、多臓器不全、敗血症性ショック、敗血症、門脈圧亢進症、気管支肺炎、黄疸、腹水及び急性肺水腫各 1 例 (重複含む)]、ラクチトール群の死亡は 4 例 [肝性脳症 2 例、多臓器不全、敗血症性ショック、肺炎及び細菌性腹膜炎各 1 例 (重複含む)] に認められたが、治験薬との因果関係ありと判定された事象はなかった⁴³⁾。治験薬との因果関係ありと判定された重篤な有害事象は認められなかった。治験薬との因果関係ありと判定され、中止に至った有害事象は、ラクチトール群の 1 例 (消化不良及び上腹部痛) であり、転帰は回復であった。

表 32 海外臨床試験における安全性の概要 (安全性解析対象集団)

	RFHE9702 試験			RFHE9701 試験	
	本薬 200 mg TID 群	本薬 400 mg TID 群	本薬 800 mg TID 群	本薬群	ラクチトール群
例数	18	19	17	50	53
有害事象	10 (55.6)	7 (36.8)	7 (41.2)	10 (20.0)	15 (28.3)
副作用	4 (22.2)	1 (5.3)	2 (11.8)	2 (4.0)	3 (5.7)
重篤な有害事象	1 (5.6)	0	0	1 (2.0)	1 (1.9)
死亡	0	1 (5.3)	1 (5.9)	8 (16.0)	4 (7.5)
中止に至った有害事象	1 (5.6)	1 (5.3)	0	0	4 (7.5)

例数 (%)

⁴⁰⁾ 60 歳男性、Child-Pugh C の B 型肝硬変に伴う肝性脳症 (昏睡度 I、再発) に使用。本剤投与開始 4 日目に肝性脳症の増悪がみられたが、投与中止により 6 日後に回復した。

⁴¹⁾ 52 歳男性、Child-Pugh B の NASH による肝硬変に伴う肝性脳症 (昏睡度 I、初発) に使用。本剤投与開始 77 日目に高ビリルビン血症 (T-Bil 7.12 mg/dL) を発症し、治験薬中止。各種検査において明らかな高ビリルビン血症の要因は認められなかった。その後 90 日目に T-Bil 18.33 mg/dL とピーク値を呈したが、肝機能の増悪は軽度であり (AST : 116 IU/L、ALT : 58 IU/L)、ビリルビン吸着療法・血漿交換療法等の処置により改善し、転帰は軽快と判断された。

⁴²⁾ 67 歳男性、Child-Pugh C の肝硬変に伴う肝性脳症 (昏睡度 II、再発) に使用。本剤投与開始 4 日目に敗血症を発症 (血液培養は陰性)。治験薬中止、抗菌薬・抗真菌薬投与により 26 日後に軽快と判断された。

⁴³⁾ 治験薬との関連についての報告がない事象も含まれていた。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）、第Ⅲ相試験（L-105/3-A 試験）で認められた有害事象を踏まえると、現時点では本剤の忍容性に問題は認められていないが、本剤は肝機能障害を有する患者に投与されることから、肝機能の増悪等には十分注意する必要がある。また、海外臨床試験においても特段の問題となる安全性プロファイルは認められていない。ただし、現時点では本邦において本剤が投与された症例に関する情報は限定的であり、製造販売後調査において引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場へ提供する必要がある。

7.R.3.2 肝機能障害の程度別の安全性について

機構は、肝性脳症患者における、肝機能障害の程度別の安全性及び注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

肝機能障害の程度別の安全性は、表 33 のとおりであった。

表 33 肝機能障害の程度（Child-Pugh 分類）別の安全性

Child-Pugh 分類	投与群	L-105/2-A 試験			L-105/3-A 試験		
		有害事象	副作用	重篤な有害事象	有害事象	副作用	重篤な有害事象
クラス A	本剤群	8.3 (1/12)	8.3 (1/12)	0 (0/12)	60.7 (17/28)	3.6 (1/28)	10.7 (3/28)
	ラクチトール群	40.0 (4/10)	30.0 (3/10)	0 (0/10)	—	—	—
クラス B	本剤群	34.5 (19/55)	5.5 (3/55)	1.8 (1/55)	63.2 (55/87)	16.1 (14/87)	5.7 (5/87)
	ラクチトール群	22.8 (13/57)	12.3 (7/57)	0 (0/57)	—	—	—
クラス C	本剤群	52.9 (9/17)	5.9 (1/17)	11.8 (2/17)	66.7 (18/27)	14.8 (4/27)	22.2 (6/27)
	ラクチトール群	35.0 (7/20)	10.0 (2/20)	5.0 (1/20)	—	—	—

% (例数)

L-105/2-A 試験における有害事象の発現割合は、肝機能障害の程度に応じて上昇したが、L-105/3-A 試験における有害事象の発現割合は、肝機能障害の程度によらず同程度であった。重篤な有害事象の発現割合は、両試験共に Child-Pugh 分類クラス C での発現割合がクラス A 及び B よりも高かった。認められた有害事象の多くは、肝機能障害の重症化に伴う原疾患の悪化や併用薬等によるものと判断され、本剤との因果関係は否定されていることから、肝機能障害の程度と有害事象の発現が関連する可能性は低いと考える。しかしながら、米国添付文書においては、以下の理由から、重度の肝機能障害者への本剤の投与について注意喚起されている。

- 肝機能障害者の程度別の本剤の曝露量は、健康成人よりも、クラス A で約 10 倍、クラス B で約 13 倍、クラス C で約 20 倍高値であり、クラス C ではクラス A の約 2 倍高値であったこと（6.2.2.2 参照）
- 海外第Ⅲ相試験（RFHE3001 試験）における重篤な有害事象の発現割合は、クラス A では本剤群 28.3%（13/46 例）及びプラセボ群 41.1%（23/56 例）（以下同順）、クラス B では 38.5%（25/65 例）及び 36.1%（26/72 例）、クラス C では 47.1%（8/17 例）及び 50.0%（7/14 例）であり、肝機能障害の程度と本剤投与による重篤な有害事象の発現に関連は認められなかったが、クラス C の患者に対する安全性データが十分ではないこと

以上より、肝機能障害の程度と有害事象の発現が関連する可能性は低いと考えるものの、米国の状況も踏まえ、本邦の添付文書において、重度の肝機能障害者に対しては慎重に投与する旨を注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験における肝機能障害の程度別の安全性データは限定的であること、米国においては、重度の肝機能障害者に対する本剤の使用について、添付文書において、慎重に投与する旨が注意喚起されていることから、重度の肝機能障害者に対して注意喚起を行うことは適切である。

また、製造販売後には、肝機能障害の程度別の安全性について情報収集し、得られた情報は、医療現場に提供する必要がある。

7.R.3.3 *C. difficile* 関連下痢症の発症リスクについて

機構は、本剤の投与による、菌交代現象に伴う *C. difficile* に関連する下痢の発現リスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

C. difficile に関連する下痢は、抗菌薬の継続的投与による菌交代現象に伴い発現することから、本剤 1,200 mg/日を 10 週間投与した L-105/3-A 試験、本薬 1,100 mg/日を 6 カ月及び 2 年間投与した海外臨床試験（それぞれ RFHE3001 試験及び RFHE3002 試験）における *C. difficile* に関連する下痢の発現状況を検討した。*C. difficile* に関連する下痢は、L-105/3-A 試験 0/142 例、RFHE3001 試験 2/140 例、RFHE3002 試験 4/322 例に認められた。RFHE3001 試験の 2 例について、いずれも重篤であり、治験薬と関連ありとされ、1 例は投与中止し、1 例は投与継続し、転帰はいずれも軽快であった。RFHE3002 試験の 4 例について、3 例は重篤であり、1 例は投与終了後に発現し、1 例は投与中止し、1 例は投与継続し、治験薬との関連なしとされ、転帰はいずれも軽快であった。1985 年 4 月～2010 年 11 月及び 2011 年 5 月～2014 年 5 月の期間に、海外の定期的安全性最新報告（PSUR）において、これまでに 19 例の *C. difficile* に関連する下痢が報告されているが、*C. difficile* に関連する下痢の発現が増加しているとの報告はない。

以上より、本剤は海外では永年にわたり多数の患者に対して使用されているが、*C. difficile* に関連する下痢の原因となることはほとんどなく、菌交代現象に伴う *C. difficile* に関連する下痢の発現リスクは高くないと考える。ただし、少数ながらも海外で *C. difficile* に関連する下痢が報告されており、米国の添付文書において *C. difficile* に関連する下痢の発現については注意喚起されていることから、本邦でも注意喚起することが適切と考える。

機構は、以下のように考える。

菌交代現象に伴う *C. difficile* に関連する下痢の発現リスクは高くないとする申請者の説明を受入れ可能であるが、日本人における *C. difficile* に関連する下痢の発現状況について、製造販売後に情報収集する必要がある。

7.R.4 効能・効果について

申請者は、申請効能・効果を「肝性脳症」と設定した根拠について、以下のように説明している。

本薬は、海外では肝性脳症関連の適応（肝性脳症、高アンモニア血症治療の補助療法、肝性脳症の再発リスクの軽減）で承認されている。国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）において、肝性脳症に対す

る有効性の評価項目として血中アンモニア濃度、PSE 指数等を設定し有効性を検討したところ、本剤の投与前後の比較において、全ての評価項目で改善効果が認められ、日本人肝性脳症患者に対する本剤の有効性が示された。安全性についても、特段の懸念はなく、忍容性は良好であった。

以上より、日本人の肝性脳症患者における効能・効果を海外と同様に、「肝性脳症」と設定することは可能と判断した。

機構は、ラクチトールと同様の血中アンモニア濃度の低下作用であったことを踏まえ、本邦における本剤の効能・効果について、再度検討するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内診療ガイドラインにおいて、肝性脳症に使用される薬剤の効能・効果及びこれら薬剤の臨床試験における対象患者は表 34 のとおりである。

表 34 本邦で肝性脳症に使用される薬剤の効能・効果及び臨床試験における対象患者

薬剤名	効能・効果	臨床試験の対象患者
ラクツロース	高アンモニア血症に伴う下記症状の改善 精神神経障害、脳波異常、手指振戦	肝障害による高アンモニア血症又はそれに伴う精神神経障害、羽ばたき振戦、脳波異常を呈する症例
ラクチトール	非代償性肝硬変に伴う高アンモニア血症	高アンモニア血症に伴う肝性脳症及び各種肝疾患に伴う高アンモニア血症の患者
BCAA 製剤（点滴静注）	慢性肝障害時における脳症の改善	肝性脳症を伴う慢性肝障害患者

本剤の国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）は肝性脳症患者を対象に実施したが、ラクツロース及びラクチトールの臨床試験では高アンモニア血症の患者が対象とされていた。肝性脳症を発症していない高アンモニア血症の患者では、血中アンモニア濃度の改善による脳症発症リスクを低下させることが薬物治療の主な目的となるが、本剤の臨床試験で対象とした肝性脳症患者では、脳症に伴う精神神経症状を改善することが投与の第一義的な目的であるため、合成二糖類と本剤の臨床的位置付けは同様でなく、この差異を踏まえた効能・効果を設定することが適切と考える。L-105/2-A 試験において、主要評価項目として設定した血中アンモニア濃度について、ラクチトールに対する本剤の優越性は示されなかったものの、同様の推移を示し、肝性脳症の各種症状の改善を検討したところ、本剤投与前後の比較で症状の改善効果が示されたと考える。

以上より、本邦における本剤の効能・効果を「肝性脳症における精神神経症状の改善」と変更することが適切と判断した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）において、投与前後の比較結果のみより脳症に伴う精神神経症状の改善が示されたと判断することは困難である。本剤の臨床的位置付け、有効性及び安全性に関する議論、及び L-105/2-A 試験において、本剤は対照薬であるラクチトールと同様の血中アンモニア濃度の低下作用を示したこと、並びにラクチトールの効能・効果が「非代償性肝硬変に伴う高アンモニア血症」であることを踏まえると、本剤の効能・効果は「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」とすることが適切である。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

海外においては、肝性脳症患者を対象とした海外第Ⅱ相試験（RFHE9702 試験）及び海外第Ⅲ相試験（RFHE9701 試験）の成績に基づき、本薬 1 回 400 mg TID の用法・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は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曝露量に差異を生じる可能性は小さいと考えた。このことから、国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）及び第Ⅲ相試験（L-105/3-A 試験）における本剤の用法・用量として、1 回 400 mg TID 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（6.R 参照）を踏まえ、本剤の用法・用量は以下のとおりとすることが適切と考えた。

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

機構は、肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験では本剤の投与期間（最大）は 12 週間として実施されており、日本人患者に対して、本剤を 12 週間以上、投与した経験はないこと、また本剤は抗菌薬であり、交差耐性も含めた耐性化も否定できないことを踏まえ、本剤の投与期間に関する注意喚起を行う必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦では、本剤を 12 週間以上投与時のデータは得られていないこと、及び腸管非吸収性の抗菌薬であっても耐性化の懸念も否定できないことから、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旨及び国内臨床試験において本剤の 12 週を超え使用経験はない旨を注意喚起する。

機構は、申請者の説明は受入れ可能であり、本剤の用法・用量は「通常、成人にはリファキシミンとして 1 回 400 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。」とし、本剤の投与期間に関する注意喚起を行うことが適切と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、本剤の使用成績調査について、以下のように計画している。

- 目的：使用実態下における安全性及び有効性を検討する。
- 調査予定症例数：1,000 例

【例数の設定根拠】

国内臨床試験における最小発現率の副作用（悪心、腹痛、発熱等）は発現率 0.64%であり、また、国内臨床試験では発現しなかった *C. difficile* 性下痢の海外臨床試験における発現頻度は 1.4%であることから、使用実態下において、これら 0.5%以上の頻度で発現する副作用を 95%の検出力で検出できる症例数として 1,000 例と設定した。

- 観察期間：本剤投与開始から 12 週間
- 登録期間：販売開始日より本剤が投与された全症例を対象に調査を開始し、目標例数が達成されるまで実施する（予定期間：1 年 6 カ月）。

機構は、以下のように考える。

使用成績調査において、以下の点について、情報収集する必要がある。また、製造販売後には本薬に対する耐性発現状況及び耐性の有無が本剤の臨床効果に及ぼす影響、並びにリファマイシン系抗菌薬と本薬の交差耐性について、引き続き情報収集する必要がある。

- 本剤と合成二糖類との併用時の安全性及び有効性
- 肝機能障害の程度別の安全性及び有効性
- *C. difficile* 感染症の発現状況

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の肝性脳症における高アンモニア血症に対する有効性は期待され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本邦において肝性脳症患者に対する腸管非吸収性抗菌薬は未承認であることを踏まえると、本品目は肝性脳症患者に対して、新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

機構は、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 5 月 17 日

申請品目

[販 売 名]	リフキシマ錠 200 mg
[一 般 名]	リファキシミン
[申 請 者]	あすか製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 12 月 24 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

1.1 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項における機構の判断は支持され、専門委員からの意見を踏まえ、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討すべきと考える。また、製造販売後にはリファキシミンに対する耐性発現状況及び耐性の有無がリフキシマ錠 200 mg の臨床効果に及ぼす影響、並びにリファマイシン系抗菌薬とリファキシミンの交差耐性について、引き続き情報収集する必要があると考える。

- リフキシマ錠 200 mg と合成二糖類との併用時の安全性及び有効性
- 肝機能障害の程度別の安全性及び有効性
- クロストリジウム・ディフィシル感染症の発現状況

機構は、以上の点について製造販売後調査で検討するよう申請者に指示し、申請者は了解した。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点におけるリフキシマ錠 200 mg の医薬品リスク管理計画（案）について、表 35 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 36 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施することが適切と判断し、表 37 に示す使用成績調査計画の骨子（案）について了承した。

表 35 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性 ・薬剤耐性		

表 36 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査 ・使用成績調査	・市販直後調査

表 37 使用成績調査計画の骨子（案）

目的	使用実態下における安全性及び有効性に関する情報収集
調査方法	中央登録方式による全例調査
対象患者	肝性脳症患者
調査期間（観察期間）	予定症例数が収集されるまでの期間（3カ月）
予定症例数	1,000例
主な調査項目	患者背景、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）の発現状況、合成二糖類併用時の安全性及び有効性、リファマイシン系抗菌薬が投与された患者における安全性及び有効性等

2. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-4、5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、全体としては治験が GCP に従って行われていたと認められたことから、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。なお、試験全体の評価には大きな影響を与えないものの、一部の実施医療機関において以下の事項が認められたため、当該実施医療機関の長に改善すべき事項として通知した。

〈改善すべき事項〉

実施医療機関

- 治験責任医師の交代に係る説明文書の作成が行われず、一部の被験者となるべき者から治験への参加について前任の治験責任医師が作成した説明文書を用いて同意が得られていた
- 治験責任医師の交代に係る説明文書の改訂が行われず、治験継続中の一部の被験者から治験の参加の継続について改めて文書により同意が得られていなかった

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は

10年とし、原体及び製剤は、毒薬、劇薬、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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400 mgを1日3回食後に経口投与する。

[承認条件]

1. 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
2. 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。