

リフキシマ錠 200 mg

に関する資料

**本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての
責任はあすか製薬株式会社にあります。
当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料
を利用することはできません。**

あすか製薬株式会社

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

あすか製薬株式会社

目次

| | |
|---------------------------------|---|
| 1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 | 3 |
| 1.5.1 製品開発の根拠及び海外での開発状況 | 3 |
| 1.5.2 本邦における L-105 の開発の経緯 | 4 |
| 1.5.2.1 製剤の開発経緯 | 4 |
| 1.5.2.2 非臨床試験の経緯 | 7 |
| 1.5.2.3 臨床試験の経緯 | 9 |

表

| | |
|-------------------------------------|---|
| 表 1.5-1. 本邦における L-105 の臨床開発状況 | 9 |
|-------------------------------------|---|

図

| | |
|----------------------------|----|
| 図 1.5-1. 原薬の品質試験の経緯図 | 5 |
| 図 1.5-2. 製剤の開発の経緯図 | 6 |
| 図 1.5-3. 非臨床試験の経緯図 | 8 |
| 図 1.5-4. 臨床開発の経緯図 | 11 |

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 製品開発の根拠及び海外での開発状況

リファキシミン（開発コード：L-105）は、イタリア Alfa Wassermann 社が開発したリファマイシン系抗菌薬の一つである。リファマイシンは放線菌 *Streptomyces mediterranei* の培養によって得られる抗生物質であり、その誘導体であるリファンピシン、リファブチンは本邦でも既承認の抗菌薬である。リファマイシン系抗菌薬に共通する特徴は、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広い抗菌スペクトルを示すこと、作用機序は細菌の RNA 合成を阻害すること及びその作用様式が殺菌的であることなどがあげられる。

L-105 は、経口投与してもほとんど吸収されずに消化管内でのみ作用する（難吸収性抗菌薬）という点でリファンピシンやリファブチンとは明確に異なっており、消化管内に局在してアンモニア産生菌を抑制し、肝性脳症の主な要因とされる血中アンモニア濃度上昇を抑制することで脳症パラメーターの改善に効果を発揮する。L-105 は、1985 年にイタリアで最初に承認されて以来、既に 66 の国又は地域で承認されている（2015 年 5 月 12 日現在）。その適応症は、グラム陽性又はグラム陰性菌により持続する急性又は慢性の腸内感染症、夏季下痢症、旅行者下痢症、腸炎、消化管手術時の術前及び術後の感染症予防、高アンモニア血症治療の補助療法、肝性脳症^注、リファキシミン感受性細菌による胃腸感染症の重症例、憩室炎、及び抗生物質起因性大腸炎などである。

^注 承認を取得している 66 の国又は地域のうち、チリ及び香港を除く 64 カ国で肝性脳症関連の適応を取得している（肝性脳症で 58 カ国、高アンモニア血症治療の補助療法で 6 カ国）。

欧米主要国のうち、米国、英国及びドイツにおいては、いずれも 200 mg 錠及び 550 mg 錠の両方で、フランスでは 550 mg 錠のみで製造販売承認を取得している。200 mg 錠の適応症は、米国で『非侵襲性の大腸菌株に起因する旅行者下痢症患者（12 歳以上）の治療』、英国で『発熱、出血性下痢、24 時間以内に 8 回以上の下痢、又は便潜血・便中白血球のいずれかに関連しない旅行者下痢症の治療』、ドイツで『成人における非侵襲性の病原菌に起因する旅行者下痢症の治療』とされている。550 mg 錠の適応症は、米国で『成人における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減』及び『成人における下痢を伴う過敏性腸症候群（IBS-D）の治療』、英国、ドイツ及びフランスで『18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減』とされている。

1.5.2 本邦における L-105 の開発の経緯

1.5.2.1 製剤の開発経緯

国内第 I 相臨床試験用製剤として、[REDACTED]、1錠当たりリファキシミンを 275 mg 含有する L-105-275mg 錠を使用した。また、国内第 II/III 相及び国内第 III 相臨床試験用製剤としては、海外での肝性脳症適応に対する用法・用量が 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与) と設定されている点を考慮して、1錠当たりリファキシミンを 200 mg 含有する L-105-200mg 錠 (リフキシマ錠 200mg) を使用した。

リフキシマ錠 200mg の [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] 「医薬品製造販売指針 20[REDACTED]」の製造販売承認申請 [REDACTED]

[REDACTED] このため、[REDACTED] 医薬品医療機器総合機構との [REDACTED] 相談 (平成 [REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施) を行ったところ、[REDACTED] L-105-200mg 錠 (リフキシマ錠 200mg) を使用して国内第 II/III 相及び国内第 III 相臨床試験を実施した。また、PTP/アルミピロー包装及びボトル包装を施したリフキシマ錠 200mg の安定性試験を実施中である。原薬の品質試験の経緯図を図 1.5-1 及び製剤の開発の経緯図を図 1.5-2 に示す。

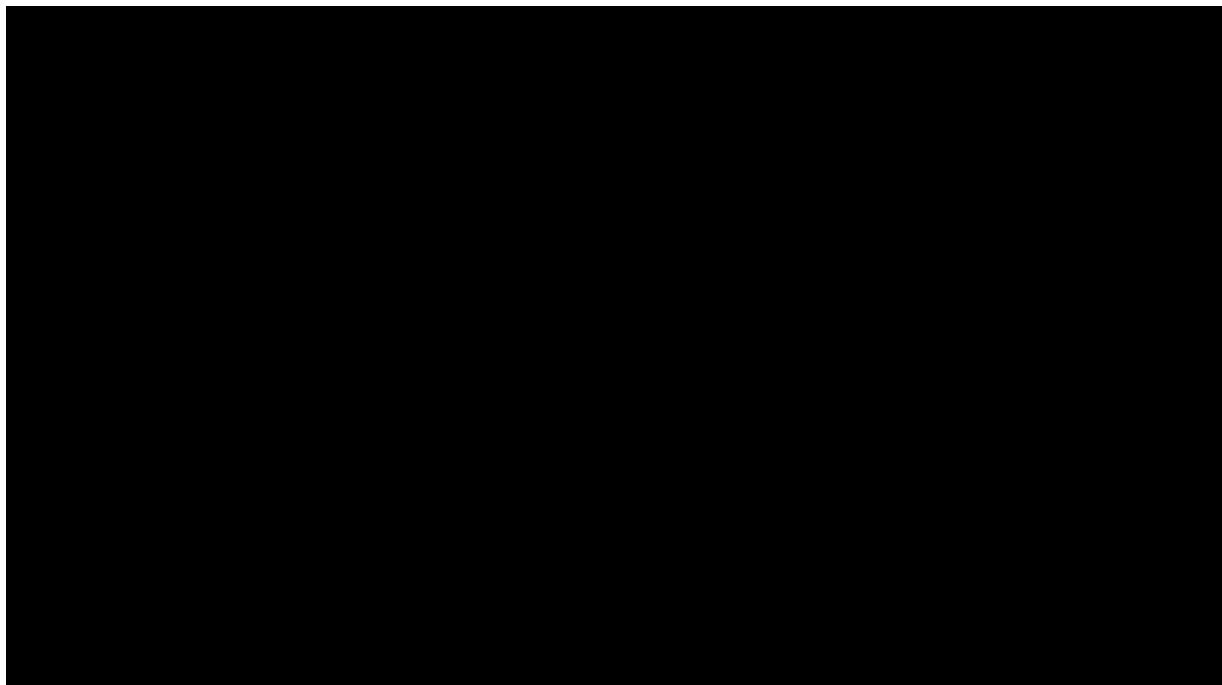


図 1.5-1. 原薬の品質試験の経緯図

| 製剤 | 用途 | 表示 |
|-------------------------------|--------------------|--------|
| | | 含量 |
| L-105-275mg錠 | 第I相臨床試験 | 275 mg |
| | 安定性試験 規格設定 | 200 mg |
| | 第II/III相臨床試験 | |
| | 第III相臨床試験 安定性試験 | 200 mg |
| L-105-200mg錠 (リフキシマ錠200mg) | 規格設定 | |
| | 安定性試験 規格設定 | 200 mg |
| | 第II/III相臨床試験 | |
| | 第III相臨床試験 | 200 mg |
| | | |
| | | |

図 1.5-2. 製剤の開発の経緯図

1.5.2.2 非臨床試験の経緯

L-105 の本邦における承認申請用の非臨床試験データパッケージは、Alfa Wassermann 社が欧州申請用に実施した一連の試験に Salix 社及び Alfa Wassermann 社が米国申請用に実施した試験を加え、更にあすか製薬が本邦承認申請用に実施した薬理試験、薬物動態試験及び遺伝毒性試験を加えて構成した（図 1.5-3）。

欧州申請用の非臨床試験データパッケージでは、Alfa Wassermann 社が 19[■] 年までに微生物学的影響に関する薬理試験、ラットに単回投与したときの吸收、分布、排泄に関する薬物動態試験を実施した。また、安全性に関する試験としてラットを用いた単回投与毒性試験、ラットとイヌを用いた反復投与毒性試験（1～26 週間投与）、遺伝毒性試験（細菌又は酵母を用いた遺伝子突然変異試験）、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（受胎能、胎児発生毒性、出生前及び出生後の発生毒性）を実施した。なお、これらデータパッケージには 1986 年の GLP 施行前に実施した試験が含まれるが、いずれも諸外国での承認申請に使用されていること、後述の追加試験によって補完されることから、本邦での申請用資料として採用可能と判断した。

米国申請用のデータパッケージでは、前述の欧州申請用データパッケージに加えて、Salix 社及び Alfa Wassermann 社が 19[■] 年以降に実施した試験結果を追加した。すなわち、薬理作用については抗菌活性を中心とした作用機序の検討や耐性菌の評価等を追加し、薬物動態については ¹⁴C 標識体又は非標識体の投与による吸收、分布及び排泄の検討、トキシコキネティクスデータを利用した反復投与時の曝露評価、*in vitro* 代謝試験、薬物代謝酵素阻害及び誘導、P-糖タンパク質を含む薬物トランスポーターへの影響評価を追加した。安全性については、一連の安全性薬理試験、マウスとラットを用いた単回投与毒性試験、マウス（4 週間投与）、ラット（26 週間投与）及びイヌ（4、39 週間投与）を用いた反復投与毒性試験、遺伝毒性試験（遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、小核試験及び UDS 試験）、ラットと rasH2 トランスジェニックマウスを用いたがん原性試験、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験（受胎能、胚・胎児発生毒性、出生前及び出生後の発生毒性）、ラットを用いた免疫毒性試験、モルモットを用いた皮膚感作性試験並びに消化管吸収性が高い[■] の L-105 をイヌに単回、4 週間及び 26 週間反復投与する毒性試験を GLP で追加実施した。

本邦申請用の非臨床データパッケージでは、20[■] 年以降にあすか製薬が信頼性基準で追加実施した肝性脳症モデル動物を用いた薬効試験、乳汁移行や胎盤通過性試験及びヒトにおける代謝プロファイルに関する試験、GLP で追加実施したラットの胃粘膜細胞を用いた *in vivo* 遺伝毒性試験（Comet Assay）を前述の米国申請用データパッケージに加えた。なお、諸外国での臨床使用実績から懸念がないと判断し、光毒性試験は実施しなかった。

| 試験項目 | | |
|------|-----------|--|
| 薬理 | 効力を裏付ける試験 | 作用機序 殺菌作用（薬物動態・吸収を含む） MIC分布（標準菌株・臨床分離株） 抗菌活性（他剤比較、代謝物比較） 糞便細菌叢に及ぼす影響 全身性感染モデルに対する活性 血中アンモニア濃度に対する作用 肝性脳症モデルに対する効果 自然耐性・臨床分離株耐性変異 |
| | 副次的薬理 | 抗菌活性とリファンピシン交差耐性 |
| | 安全性薬理 | 中枢神経・心血管・呼吸器系他 |
| | 薬物動態 | 吸収 ラット、イヌ 分布 ラット、ウサギ 代謝 ラット、イヌ、 <i>in vitro</i> 排泄 ラット、イヌ 薬物相互作用 <i>in vitro</i> |
| | 毒性 | 単回投与毒性 マウス、ラット 反復投与毒性 マウス、ラット、イヌ 遺伝毒性 <i>in vitro</i> 、 <i>in vivo</i> がん原性 ラット、Tg.rasH2マウス 生殖発生毒性 受胎能、胚胎児・出生前後の発生 その他毒性 免疫毒性、皮膚感作、████████毒性 |

■ 海外試験（AW社欧州申請用）

■ 海外試験（Salix社米国申請用）

■ 国内試験（あすか製薬実施）

図 1.5-3. 非臨床試験の経緯図

1.5.2.3 臨床試験の経緯

(1) 本邦における L-105 の臨床開発

あすか製薬株式会社は、開発元であるイタリア Alfa Wassermann 社との間で本邦における L-105 の独占的な開発及び販売に関する契約を締結し、肝性脳症の適応で開発を行った。20■年■月より国内臨床試験を開始し、2015 年 ■月に全ての試験を終了した。また、2013 年 5 月 13 日には「肝性脳症」を予定される効能又は効果とする希少疾病用医薬品指定を受けた。

本邦における L-105 の臨床開発状況を表 1.5-1 に示す。

表 1.5-1. 本邦における L-105 の臨床開発状況

| 時期 | 国内臨床試験 | 治験相談 | 希少疾病用医薬品指定 |
|-------------------------------|---|---------------------------------|--|
| 20■年■月 | Alfa Wassermann 社と本邦における開発、販売契約を締結 | | |
| 20■年■月■日 | | 医薬品第 I 相試験開始前相談 (受付番号 : ■■■) | |
| 20■年■月■日～ ■月■日 | L-105 第 I 相臨床試験（治験実施計画書番号 : L-105/1-A） | | |
| 20■年■月■日 | | 医薬品前期第 II 相試験開始前相談（受付番号 : ■■■） | |
| 20■年■月■日 | | | 希少疾病用医薬品指定申請 |
| 2013 年 ■月 ■日～ 2015 年 ■月 ■日 | L-105 第 II/III 相試験（治験実施計画書番号 : L-105/2-A） | | |
| 2013 年 ■月 ■日～ 2015 年 ■月 ■日 | L-105 第 III 相試験（治験実施計画書番号 : L-105/3-A） | | |
| 2013 年 5 月 13 日 | | | 希少疾病用医薬品指定 〔指定番号 : (25 薬) 第 302 号〕 |

1) 治験相談の経緯

L-105 の国内開発を開始するに当たり、■■■

■■■としていた。国内では■■■

■■■ (L-105-275mg 錠) を用いる国内第 I 相試験（単回投与試験、反復投与試験、食事の影響；L-105/1-A）を計画した。

医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号 : ■■■；20■年■月■日実施）にて、臨床データパッケージ、国内第 I 相臨床試験内容の妥当性（単回・反復投与及び食事の影響試験）及び■■■について相談を実施した。その結果、臨床データパッケージについては、日本人における有効性及び安全性を確認する■■■試験が必要であること、国内第 I 相臨床試験の内容は受け入れ可能であること、■■■との助言を踏まえ、国内第 I 相試験 (L-105/1-A) を実施した。

その後、医薬品前期第 II 相試験開始前相談（受付番号 : ■■■；20■年■月■日実施）及び事前面談にて、国内及び海外臨床試験データに基づく臨床データパッケージの適切性、並びに実施可能性を考慮した国内臨床試験の目標症例数及び評価方法等について協議を行った。その結果、

PMDA より日本人患者での L-105 の有効性及び安全性が海外の第 III 相試験 (RFHE9701 試験) の成績と一貫していることを示す必要があるとの助言を受け、L-105 の用法・用量を RFHE9701 と同様に 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回) と設定し、日本人の肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験 (L-105/2-A) 及び国内第 III 相臨床試験 (L-105/3-A) を実施した。

2) 希少疾病用医薬品指定

あすか製薬株式会社は、本邦における肝性脳症の患者数について約 21,000～42,000 人と推定し、当該疾患の患者数は少ないものの、その病態は重篤であり、本邦では有効性及び安全性に優れた治療薬が利用できない現状を考慮し、20■年■月■日に「肝性脳症」を予定される効能又は効果として希少疾病用医薬品指定申請を行い、年 5 月 13 日に指定を受けた。
*2013

L-105 の臨床開発の経緯図を図 1.5-4 に示す。なお、経緯図には本申請における評価資料及び参考資料以外の臨床試験（旅行者下痢症を対象とした試験等）も表示した。また、海外主要国における L-105 の開発の経緯として、イタリアの初回承認年月、米国、イギリス、ドイツ及びフランスにおける申請に用いられた主要な臨床試験の実施時期及び承認年月についても表示した。

| | | 西暦 | 1985 | 1986 | 1995 | 1996 | 1997 | 1998 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | |
|-------|--|-----------------------|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--|
| イタリア | 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 ¹⁾ | | ●承認 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 18歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減 ²⁾ | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●承認 | | | |
| 欧州主要国 | 18歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減 ²⁾ | イギリス ドイツ フランス | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | ●承認 | ●承認 | ●承認 | | |
| 米国 | 非侵襲性の大腸菌株に起因する旅行者下痢症（12歳以上）の治療 ¹⁾ | 第 I 相試験 | RFPK9801 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 第 II 相試験 | RFID9601 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 第 III 相試験 | RFID9701 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | RFID9801 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | RFID3001 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 成人における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減 ²⁾ | 第 I 相試験 | RFPK1002 RFPK9901 RFPK1007 RFPK1011 RFDI1001 RFDI1002 RFDI1008 RFDI1009 RFDI1045 | | | | | | | | | | | ●申請 | | ●承認 | | | | | | | | | | |
| | | 第 II 相試験 | RFHE9702 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 第 III 相試験 | RFHE9701 RFHE9901 RFHE3001 RFHE3002 RFHE3002PK | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | 申請● | ●承認 | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 日本 | (肝性脳症) ¹⁾ | 第 I 相試験 ³⁾ | L-105/1-A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 第 II/III 相試験 | L-105/2-A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | 第 III 相試験 | L-105/3-A | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

図 1.5-4. 臨床開発の経緯図

(2) 国内臨床試験

1) 国内第Ⅰ相試験 (L-105/1-A、評価資料)

健康成人男性 24 名を対象とし、L-105-275mg 錠を用いて、単回経口投与 (550、1100、1650 mg) 及び 7 日間反復経口投与 [1100 mg/day (275 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回)、1650 mg/day (275 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回)] したときの薬物動態を検討した。また、L-105 (550 mg) をクロスオーバー法により空腹時又は食後 (高脂肪食) に投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。その結果、血漿中 L-105 の濃度は低く L-105 の難吸収性が確認された。単回投与では投与量に対して一定の傾向は認められず、いずれの薬物動態パラメーターも投与群間でほぼ一定であった。反復投与したときの薬物動態パラメーターは各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でほぼ一定であり、反復投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ は、反復投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と比べて大きな違いは認められなかった。食事の影響については、 $AUC_{0-\tau}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ は空腹時投与と比べて食後投与で高く、 C_{max} はほぼ一定であった。 T_{max} は空腹時投与と比べて食後投与で延長した。忍容性は良好であった。

2) 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-A、評価資料)

肝性脳症患者を対象とし、L-105 を 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回)、14 日間経口投与した多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験で、L-105 の有効性及び安全性をラクチトールと比較した。その結果、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、ラクチトールに対する L-105 の優越性を検証することはできなかった。副次評価項目では、精神神経機能 (Number connection test-B) がラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した。さらに、有効性評価項目について L-105 の投与前後で比較した結果、全ての評価項目で有意な改善を示し、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が明らかとなつた。L-105 の特徴 (難吸収性) から懸念される胃腸障害、並びに他の抗菌薬で懸念される副作用 (腎機能障害及び聴覚障害など) を含めて特筆すべき問題はなく、安全性及び忍容性は良好であった。

3) 国内第Ⅲ相試験 (L-105/3-A、評価資料)

先行する L-105/2-A が完了した患者を対象とし、L-105 を 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回)、10 週間経口投与した L-105 の継続又はラクチトールからの切替え投与試験で、継続投与による L-105 の有効性及び安全性を確認した。その結果、全ての評価項目で L-105 の効果が投与期間 (3 カ月) を通じて持続しており、一貫した L-105 の効果が示された。安全性の面では、最も発現率の高い有害事象 (SOC) は胃腸障害で、その主な事象の内訳は、下痢 (8.5%) 及び便秘 (7.7%) であった。そのうち、L-105 との因果関係が否定されなかつた事象は、それぞれ 1.4% 及び 2.8% であったが、いずれも無処置又は合成二糖類、下剤若しくは制酸剤などを調整することで回復した。L-105 の特徴 (難吸収性) から懸念される胃腸障害、並びに他の抗菌薬で懸念される副作用 (腎機能障害及び聴覚障害など) を含めて特筆すべき問題はなく、L-105 の忍容性は良好であった。

(3) 主な海外臨床試験

1) 海外第Ⅰ相試験 (RFPK9901、評価資料)

健康被験者を対象とし、クロスオーバー法により L-105 (200 mg 錠 2 錠) の食事の影響（高脂肪食）を検討した。L-105 投与後 24 時間の血漿中及び尿中 L-105 濃度を測定した。また、L-105 の代謝物である 25-O-脱アセチルリファキシミンの尿中濃度についても測定した。その結果、血漿中及び尿中 L-105 濃度並びに 25-脱アセチルリファキシミンの尿中濃度は低かった。また、食後投与（高脂肪食）の C_{max} 及び AUC は空腹時投与に比べ統計学的に有意な增加が認められたが、 T_{max} に統計学的に有意な変化は認められなかった。L-105 の尿中排泄率は非常に低く、食後投与で上昇したが、代謝物（L-105 の 25-O-脱アセチル体）の尿中排泄率は変化しなかった。安全性の結果から L-105 の良好な忍容性が示された。

2) 海外第Ⅱ相試験 (RFHE9702、評価資料)

肝性脳症患者を対象とし、L-105 200 mg 錠を用い、3 用量（600、1200、2400 mg/day）を 7 日間経口投与した多施設共同、ランダム化、二重盲検、用量設定、並行群間比較試験で、L-105 の有効性及び安全性を検討した。その結果、L-105 の 600 mg/day、1200 mg/day 及び 2400 mg/day の 7 日間投与により、1200 mg/day 及び 2400 mg/day で有意な PSE 指数の改善が認められた。全ての投与群において L-105 の忍容性は良好であり、L-105 による特定の器官系への影響を示唆する有害事象の発現パターン及び徵候は見られなかった。

3) 海外第Ⅲ相試験 (RFHE9701、評価資料)

肝性脳症患者を対象とし、L-105 を 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回)、5~10 日間経口投与した多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験で、L-105 の有効性及び安全性を検討した。その結果、L-105 は血中アンモニア濃度の低下、並びに PSE 指数及び PSE 指数の変化率の改善効果においてラクチトールと比較して統計学的に有意な治療効果を示した。L-105 の忍容性は良好であった。

4) 海外第Ⅲ相試験 (RFHE3001、参考資料)

肝性脳症の既往を有する患者を対象とし、L-105 を 1100 mg/day (550 mg 錠を 1 日 2 回)、6 カ月間経口投与した多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で、L-105 の有効性及び安全性を検討した。その結果、プラセボと比較して、肝性脳症の既往歴のある患者における肝性脳症発作の発症を有意に抑制し、肝性脳症に起因する入院リスクの有意な低下が認められた。L-105 群ではプラセボ群と比較して肝性脳症症状の寛解維持又は改善が有意に多く認められ、肝性脳症症状の悪化は有意に少なかった。重度の慢性肝疾患を有する患者を対象とした本治験で、L-105 の忍容性は良好であった。有害事象の発現頻度は L-105 群とプラセボ群とで類似していた。有害事象及び臨床検査値の所見は、ラクツロース治療を受けた慢性肝疾患を有する患者で通常見られる有害事象であり、予測可能なものであった。

(4) まとめ

以上の品質、非臨床、臨床試験成績を踏まえ、L-105 を日本人の肝性脳症患者に投与したときにも、海外で実施された臨床試験の結果と同様な有効性及び安全性が示されたことから、海外で実施された主要な試験の成績を利用することは可能と判断し、国内外のデータから構築した臨床データパッケージをもって、「肝性脳症」を効能・効果とする L-105 の医療用医薬品製造販売承認申請を行うこととした（申請時）。

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.6 外国における使用状況等に関する資料

あすか製薬株式会社

目次

| | |
|---|----|
| 1.6 外国における使用状況等に関する資料 | 4 |
| 1.6.1 外国での承認状況 | 4 |
| 1.6.2 外国の添付文書 | 8 |
| 1.6.2.1 米国-添付文書（原文及び和訳） | 8 |
| 1.6.2.2 欧州-企業中核データシート（CCDS）（英文及び和訳） | 49 |

表

| | |
|--|----|
| 表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2015 年 5 月 12 日現在） | 5 |
| 表 1.6-2. 米国 Xifaxan (200 mg 及び 550 mg) の Full Prescribing Information (原文及び和訳) | 9 |
| 表 1.6-3. CCDS (Company Core Data Sheet) の英文及び和訳 [200 mg 錠] | 50 |
| 表 1.6-4. CCDS (Company Core Data Sheet) の英文及び和訳 [550 mg 錠] | 68 |

略語一覧表

| 略語 | 省略しない形 | |
|-------|------------|--|
| | 日本語 | 英語 |
| IBS-D | 下痢型過敏性腸症候群 | Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea |
| TD | 旅行者下痢症 | Travelers' Diarrhea |
| HE | 顕性肝性脳症 | Hepatic Encephalopathy |
| CCDS | 企業中核データシート | Company Core Data Sheet |

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での承認状況

リファキシミンは、Alfa Wassermann 社がイタリアで 1985 年に初めて L-105 の製造販売承認を取得して以来、既に 66 の国又は地域で承認されている（2015 年 5 月 12 日現在）。その適応症は、グラム陽性又はグラム陰性菌により持続する急性又は慢性の腸内感染症、夏季下痢症、旅行者下痢症、腸炎、消化管手術時の術前及び術後の感染症予防、高アンモニア血症治療の補助療法、肝性脳症^注、リファキシミン感受性細菌による胃腸感染症の重症例、憩室炎、及び抗生物質起因性大腸炎などである。さらに米国において、2015 年 5 月に下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）の適応症で承認された。

注 承認を取得している 66 の国又は地域のうち、チリ及び香港を除く 64 カ国で肝性脳症関連の適応を取得している（肝性脳症で 58 カ国、高アンモニア血症治療の補助療法で 6 カ国）。

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況 (2015年5月12日現在)

| 国又は地域 | 販売名 ^a | 剤形 ^b | 初回承認年月日 | 肝性脳症に関する適応の有無 | |
|--------|------------------|---|-------------------|---------------|---|
| EU 加盟国 | イタリア | Normix Rifacol (Tixteller) (Tixtar) (Ximinorm) (Redary) (Flonorm) | 錠 ^c ・顆 | 1985/4/23 | ○ |
| | ブルガリア | Normix | 錠・顆 | 1996/9/27 | ○ |
| | ルーマニア | Normix (Tixteller) | 錠 ^c ・顆 | 1998/12/17 | ○ |
| | ハンガリー | Normix (Refero) | 錠 ^c ・顆 | 1998/12/18 | ○ |
| | チエコ | Normix (Tixteller) | 錠 ^c ・顆 | 1999/5/5 | ○ |
| | スペイン | Spiraxin Zaxine (Tixteller) (Tixtar) | 錠 ^c | 1999/9/20 | ○ |
| | ギリシャ | Lormyx Rifacol (Tixteller) (Tixtar) | 錠・顆 | 2001/9/4 | ○ |
| | スロバキア | Normix (Refero) | 錠 ^c ・顆 | 2003/9/24 | ○ |
| | ポーランド | Xifaxan (Tixteller) | 錠 ^c ・顆 | 2004/4/30 | ○ |
| | オーストリア | Colidimin (Refero) | 錠 ^c ・顆 | 2005/10/18 | ○ |
| | ポルトガル | Xifaxan (Refero) | 錠 ^c | 2006/6/9 | ○ |
| | ドイツ | Rifax-AW Rifaxan-AW (Tixteller) Xifaxan | 錠 ^c | 2008/1/15 | ○ |
| | デンマーク | (Faxinorm) (Refero) Xifaxan | 錠 ^c | 2010/4/14 | ○ |
| | アイルランド | (Rifaximina AW) Targaxan | 錠 ^c | 2012/12/18 | ○ |
| | 英国 | Xifaxanta (Normicron) (Refero) Targaxan | 錠 ^c | 2010/12/2 | ○ |
| | ベルギー | (Tixteller) Targaxan | 錠 ^c | 2013/1/17 | ○ |
| | ルクセンブルク | (Refero) Targaxan | 錠 ^c | 2013/5/1 | ○ |
| | オランダ | (Tixteller) Xifaxan | 錠 ^c | 2013/1/28 | ○ |
| | フィンランド | (Refero) Targaxan | 錠 ^c | 2013/2/8 | ○ |
| | スウェーデン | (Tixteller) Xifaxan | 錠 ^c | 2013/1/10 | ○ |
| | フランス | (Tixteller) (Targaxan) | 錠 ^c | 2015/2/25 | ○ |

^a 販売名にカッコ付きのものは、未発売若しくは現在発売されていないもの^b 錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用^c 2種の錠剤 [200 mg 錠 (旅行者下痢) 及び 550 mg 錠 (肝性脳症の寛解維持)]^d 肝性脳症に関する適応追加^e 錠：550 mg 錠

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2015年5月12日現在）（続き1）

| 国又は地域 | 販売名 ^a | 剤形 ^b | 初回承認年月日 | 肝性脳症に関する適応の有無 |
|-------------------------|------------------|---------------------|----------------|---------------|
| EU 以外の欧州 | ロシア | Alfa Normix | 錠・顆 | 2006/9/15 |
| | モルドバ | Alfa Normix | 錠 | 2007/10/30 |
| | ベラルーシ | Alfa Normix | 錠 | 2008/11/6 |
| | ウクライナ | Alfa Normix | 錠・顆 | 2009/2/12 |
| | ノルウェイ | (Refero) Xifaxan | 錠 ^c | 2013/1/11 |
| | スイス | (Xifaxan) | 錠 ^c | 2015/3/19 |
| アフリカ・ 中央アジア・ 西アジア | レバノン | Normix | 錠・顆 | 2001/4/11 |
| | チュニジア | Normix | 錠・顆 | 2001/11/6 |
| | トルコ | Normix | 錠 | 2007/9/24 |
| | ウズベキスタン | Alfa Normix | 錠 | 2008/2/1 |
| | アゼルバイジャン | Alfa Normix | 錠 | 2008/2/20 |
| | アルメニア | Alfa Normix | 錠 | 2008/4/10 |
| | ジョージア | Alfa Normix | 錠 | 2008/4/11 |
| | タジキスタン | Alfa Normix | 錠 | 2008/9/23 |
| | カザフスタン | Alfa Normix | 錠 | 2008/11/24 |
| | トルクメニスタン | Alfa Normix | 錠 | 2009/3/3 |
| | イスラエル | Lormix | 錠 | 2013/4/9 |
| | モロッコ | (Normix) | 錠 | 2013/4/15 |
| | セネガル | Normix | 錠 | 2013/7/22 |
| | ベナン | Normix | 錠 | 1991/4/22 |
| | コンゴ | Normix | 錠 | 1991/6/25 |
| | コートジボワール | Normix | 錠 | 2013/8/16 |
| | トーゴ | (Normix) | 錠 | 1990/11/16 |
| | ガボン | Normix | 錠 | 1992/2/19 |
| | クウェート | Xifaxan | 錠 | 2014/3/19 |
| | カメルーン | Normix | 錠 | 2014/8/12 |
| | マリ共和国 | (Normix) | 錠 | 2014/11/28 |
| | ギニア | (Normix) | 錠 | 2015/3/5 |
| | ヨルダン | (Xifaxan) | 錠 | 2015/1/13 |

^a販売名にカッコ付きのものは、未発売若しくは現在発売されていないもの^b錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用^c2種の錠剤 [200 mg 錠（旅行者下痢）及び 550 mg 錠（肝性脳症の寛解維持）]^d肝性脳症に関する適応追加^e錠：550 mg 錠^f△：高アンモニア血症治療の補助療法

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2015年5月12日現在）（続き2）

| 国又は地域 | 販売名 ^a | 剤形 ^b | 初回承認年月日 | 肝性脳症に関する適応の有無 |
|--------------------------|------------------|-----------------------|----------------|------------------------|
| アメリカ大陸 | ベネズエラ | Normix (Flonorm) | 錠・顆 | 1995/10/5 |
| | メキシコ | Flonorm (Redactiv) | 錠・顆 | 1998/6/15 |
| | アルゼンチン | Normix | 錠・顆 | 1999/12/16 |
| | コロンビア | Flonorm | 錠・顆 | 1999/3/3 |
| | 米国 | Xifaxan | 錠 ^c | 2004/5/26 ^d |
| | チリ | Normix | 錠 | 2011/3/17 |
| | エクアドル | (Normix) | 錠 | 2012/5/9 |
| | ペルー | Normix | 錠 | 2013/7/18 |
| | カナダ | Zaxine | 錠 ^e | 2013/8/13 |
| 東アジア・ 東南アジア・ オセアニア | 韓国 | Normix | 錠・顆 | 2002/8/10 |
| | 中国 | Xifaxan | 錠 | 2002/12/23 |
| | 香港 | Xifaxan | 錠 | 2002/12/20 |
| | フィリピン | Normix | 錠 | 2012/3/2 |
| | オーストラリア | Xifaxan | 錠 ^c | 2012/5/17 |
| | ニュージーランド | Xifaxan | 錠 ^e | 2013/7/25 |
| | シンガポール | (Xifaxan) | 錠 ^e | 2015/3/23 |

^a販売名にカッコ付きのものは、未発売若しくは現在発売されていないもの^b錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用^c2種の錠剤 [200 mg 錠（旅行者下痢）及び 550 mg 錠（肝性脳症の寛解維持）]^d肝性脳症に関する適応追加(2010/3)、IBS-D に関する適応追加(2015/4)^e錠：550 mg 錠^f△：高アンモニア血症治療の補助療法

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 米国-添付文書（原文及び和訳）

表 1.6-2 に、米国での Xifaxan[®] (200 mg 及び 550 mg) の添付文書 (Prescribing Information) の原文及び和訳を示す。

表 1.6-2. 米国 Xifaxan (200 mg 及び 550 mg) の Full Prescribing Information (原文及び和訳)

| Xifaxan 添付文書の重要点 (ハイライト) | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION These highlights do not include all the information needed to use XIFAXAN safely and effectively. See full prescribing information for XIFAXAN. | 添付文書の重要点 (ハイライト) これらのハイライトには本剤を安全かつ有効に使用するために必要な全ての情報が盛り込まれているわけではない。本剤の添付文書 (全文) を確認すること。 |
| XIFAXAN® (rifaximin) Tablets, for oral use Initial U.S. Approval: 2004 | XIFAXAN® (リファキシミン) 錠、経口用 初回米国の承認日: 2004 年 |
| To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of XIFAXAN and other antibacterial drugs, XIFAXAN should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by bacteria. | 薬剤耐性菌の出現を抑え、本剤や他の抗菌薬の有効性を維持するため、本剤は細菌に起因することが立証されたか、あるいは強く疑われる感染症の治療又は予防を目的とする場合にのみ使用すること。 |
| -----RECENT MAJOR CHANGES----- | |
| Indications and Usage, Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (1.3) 5/2015 | 効能又は効果: 下痢型過敏性腸症候群 (1.3) 2015 年 5 月 |
| Dosage and Administration, Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea (2.3) 5/2015 | 用法及び用量: 下痢型過敏性腸症候群 (2.3) 2015 年 5 月 |
| -----INDICATIONS AND USAGE----- | |
| XIFAXAN is a rifamycin antibacterial indicated for: | -----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 |
| <ul style="list-style-type: none"> The treatment of travelers' diarrhea (TD) caused by noninvasive strains of <i>Escherichia coli</i> in adult and pediatric patients 12 years of age and older (1.1) Reduction in risk of overt hepatic encephalopathy (HE) recurrence in adults (1.2) Treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) in adults (1.3) | <ul style="list-style-type: none"> 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 (1.1) 成人における顕性肝性脳症 (HE) の再発リスクの軽減 (1.2) 成人における下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D) の治療 (1.3) |
| <u>Limitations of Use</u> | <u>効能又は効果に関する使用上の注意</u> |
| <ul style="list-style-type: none"> TD: Do not use in patients with diarrhea complicated by fever or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than <i>Escherichia coli</i> (1.1, 5.1) | <ul style="list-style-type: none"> 旅行者下痢症: 本剤は、発熱又は血便を伴う下痢、あるいは大腸菌以外の病原菌に起因する下痢の患者には使用すべきでない。 (1.1, 5.1) |

| Xifaxan 添付文書の要点 (ハイライト) | | | |
|---|--|---|--|
| 原文 | | 和訳 | |
| -----DOSAGE AND ADMINISTRATION----- | | -----用法及び用量----- | |
| Condition | Recommended Dosage Regimen | 適応症 | 推奨する用法・用量 |
| TD (2.1) | One 200mg tablet 3 times a day for 3 days | TD (2.1) | 200 mg 錠 1錠を 1日 3回、3日間経口投与する。 |
| HE (2.2) | One 550mg tablet 2 times a day | HE (2.1) | 550 mg 錠 1錠を 1日 2回経口投与する。 |
| IBS-D (2.3) | One 550mg tablet 3 times a day for 14 days. Patients who experience recurrence can be retreated up to two times with the same regimen. | IBS-D (2.3) | 550 mg 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。 |
| <ul style="list-style-type: none"> ● XIFAXAN can be taken with or without food. (2.4) | | <ul style="list-style-type: none"> ● 本剤は食後、空腹時のいずれにも投与可能である (2.4)。 | |
| -----DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----- | | -----剤型及び含量----- | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● 200 mg and 550mg tablets (3) | | <ul style="list-style-type: none"> ● 200mg 錠及び 550mg 錠 (3) | |
| -----CONTRAINDICATIONS----- | | -----禁忌----- | |
| <p>History of hypersensitivity to rifaximin, rifamycin antimicrobial agents, or any of the components of XIFAXAN (4)</p> | | <p>本剤は、リファキシミン、リファマイシン系抗菌薬、あるいは本剤の成分に対して過敏症のある患者には禁忌である。 (4)</p> | |
| -----WARNINGS AND PRECAUTIONS----- | | -----警告及び使用上の注意----- | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Travelers' Diarrhea Not Caused by <i>E. coli</i>: XIFAXAN was not effective in diarrhea complicated by fever and/or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than <i>E. coli</i>. If diarrhea symptoms get worse or persist for more than 24 to 48 hours, discontinue XIFAXAN and consider alternative antibiotics (5.1) ● <i>Clostridium difficile</i>-Associated Diarrhea: Evaluate if diarrhea occurs after therapy or does not improve or worsens during therapy (5.2) ● Hepatic Impairment: Use with caution in patients with severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment (5.4, 8.7) ● Concomitant P-glycoprotein inhibitor: Caution should be exercised when concomitant use of Xifaxan and a P-glycoprotein inhibitor is needed (5.5, 7.2). | | <ul style="list-style-type: none"> ● 大腸菌に起因する以外の旅行者下痢症：本剤は、発熱及び/又は血便を伴う下痢、あるいは大腸菌以外の病原菌に起因する下痢の患者には有効でない。下痢症状が悪化又は24~48時間以上持続する場合は本剤の投与を中止し、別の抗生物質療法を検討する。 (5.1) ● <i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症：投薬後に下痢が起こるかどうか、あるいは治療中に改善しないか悪化するかなどの評価が必要である(5.2) ● 肝機能不全：重度の肝機能不全 (Child-Pugh C) を有する患者への投与には注意を払う必要がある(5.4, 8.7) ● P-糖タンパク質阻害剤との併用：リファキシミンとP-糖タンパク質阻害剤との併用には注意が必要である(5.5, 7.2) | |

| Xifaxan 添付文書の要点 (ハイライト) | |
|---|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>-----ADVERSE REACTIONS-----</p> <p>Most common adverse reactions:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TD ($\geq 2\%$): Headache (6.1) ● HE ($\geq 10\%$): Peripheral edema, nausea, dizziness, fatigue, and ascites (6.1) ● IBS-D ($\geq 2\%$): ALT increased, nausea (6.1) <p>To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Salix Pharmaceuticals at 1-800-508-0024 and www.Salix.com or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch</p> <p>-----USE IN SPECIFIC POPULATIONS-----</p> <p>Pregnancy: May cause fetal harm (8.1)</p> <p>See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p>Revised: 5/2015</p> | <p>-----副作用-----</p> <p>主な副作用 :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● TD ($\geq 2\%$) : 頭痛 (6.1) ● HE ($\geq 10\%$) : 末梢性浮腫、恶心、浮動性めまい、疲労、腹水 (6.1) ● IBS-D ($\geq 2\%$) : アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、恶心 <p>副作用が疑われる場合は、Salix Pharmaceuticals 社 (1-800-508-0024、www.Salix.com) 又は FDA (1-800-FDA-1088、www.fda.gov/medwatch) に報告すること。</p> <p>-----特別な患者集団への投与-----</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 妊婦 : 胎児に悪影響を及ぼす可能性がある (8.1) <p>患者に伝えるべき情報 (17) 参照</p> <p>2015 年 5 月改訂</p> |

| FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS* | | 目次 |
|---|---|---|
| 1 | INDICATIONS AND USAGE 1.1 Travelers' Diarrhea 1.2 Hepatic Encephalopathy 1.3 Irritative Bowel Syndrome with Diarrhea | 1 効能又は効果 1.1 旅行者下痢症 1.2 肝性脳症 1.3 下痢型過敏性腸症候群 |
| 2 | DOSAGE AND ADMINISTRATION 2.1 Dosage for Travelers' Diarrhea 2.2 Dosage for Hepatic Encephalopathy 2.3 Dosage for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea 2.4 Administration | 2 用法及び用量 2.1 旅行者下痢症の場合 2.2 肝性脳症の場合 2.3 下痢型過敏性腸症候群の場合 2.4 服用 |
| 3 | DOSAGE FORMS AND STRENGTHS | 3 剂型及び規格 |
| 4 | CONTRAINDICATIONS | 4 禁忌 |
| 5 | WARNINGS AND PRECAUTIONS 5.1 Travelers' Diarrhea Not Caused by Escherichia coli 5.2 Clostridium difficile-Associated Diarrhea 5.3 Development of Drug Resistant Bacteria 5.4 Severe (Child-Pugh Class C) Hepatic Impairment 5.5 Concomitant use with P-glycoprotein Inhibitors | 5 警告及び使用上の注意 5.1 大腸菌に起因する以外の旅行者下痢症 5.2 Clostridium difficile 関連下痢症 5.3 薬剤耐性菌の出現 5.4 重度 (Child-Pugh C) の肝機能不全 5.5 P-糖タンパク質阻害剤との併用 |
| 6 | ADVERSE REACTIONS 6.1 Clinical Studies Experience 6.2 Postmarketing Experience | 6 副作用 6.1 臨床試験での有害事象 6.2 市販後使用成績 |
| 7 | DRUG INTERACTIONS 7.1 Effects of XIFAXAN on Other Drugs 7.2 Effects of Other Drugs on XIFAXAN | 7 薬物相互作用 7.1 他剤に対する XIFAXAN の影響 7.2 他剤による影響 |
| 8 | USE IN SPECIFIC POPULATIONS 8.1 Pregnancy 8.2 Lactation 8.4 Pediatric Use 8.5 Geriatric Use 8.6 Renal Impairment 8.7 Hepatic Impairment | 8 特別な患者集団への投与 8.1 妊婦 8.2 授乳 8.4 小児等への投与 8.5 高齢者への投与 8.6 腎機能不全患者 8.7 肝機能不全患者 |
| 10 | OVERDOSAGE | 10 過量投与 |
| 11 | DESCRIPTION | 11 性状 |

| | | |
|----|---|--|
| 12 | CLINICAL PHARMACOLOGY 12.1 Mechanism of Action 12.3 Pharmacokinetics 12.4 Microbiology | 12 臨床薬理 12.1 作用機序 12.3 薬物動態 12.4 微生物学的所見 |
| 13 | NONCLINICAL TOXICOLOGY 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility | 13 非臨床毒性試験 13.1 発がん性、変異原性及び生殖毒性 |
| 14 | CLINICAL STUDIES 14.1 Travelers' Diarrhea 14.2 Hepatic Encephalopathy 14.3 Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea | 14 臨床成績 14.1 旅行者下痢症 14.2 肝性脳症 14.3 下痢型過敏性腸症候群 |
| 15 | REFERENCES | 15 参考文献 |
| 16 | HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING | 16 包装／貯法 |
| 17 | PATIENT COUNSELING INFORMATION Persistent Diarrhea Clostridium difficile-Associated Diarrhea Administration with Food Antibacterial Resistance Severe Hepatic Impairment | 17 患者に伝えるべき情報 持続性下痢症 Clostridium difficile 関連下痢症 投与と食事 抗菌薬耐性 重度の肝障害 |

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

* 添付文書（全文）に記載のないセクションやサブセクションはリストに含んでいない

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| FULL PRESCRIBING INFORMATION 1 INDICATIONS AND USAGE To reduce the development of drug-resistant bacteria and maintain the effectiveness of XIFAXAN and other antibacterial drugs, XIFAXAN when used to treat infection should be used only to treat or prevent infections that are proven or strongly suspected to be caused by susceptible bacteria. When culture and susceptibility information are available, they should be considered in selecting or modifying antibacterial therapy. In the absence of such data, local epidemiology and susceptibility patterns may contribute to the empiric selection of therapy. | 添付文書（全文） 1. 効能又は効果 薬剤耐性菌の出現を抑え、本剤や他の抗菌薬の有効性を維持するため、本剤は細菌に起因することが立証されたか、あるいは強く疑われる感染症の治療又は予防を目的とする場合にのみ使用すること。培養及び感受性に関する情報が得られる場合には、抗菌薬療法を選択又は変更する際の検討材料とすること。こうしたデータがない場合には、地域の疫学及び感受性パターンが抗菌薬の経験的治療に役立つ。 |
| 1.1 Travelers' Diarrhea XIFAXAN is indicated for the treatment of travelers' diarrhea caused by noninvasive strains of <i>Escherichia coli</i> in adults and pediatric patients 12 years of age and older. | 1.1 旅行者下痢症 XIFAXAN 200mg錠は、非侵襲性大腸菌株を原因とする旅行者下痢症患者（12歳以上）の治療を適応とする。 |
| Limitations of Use XIFAXAN should not be used in patients with diarrhea complicated by fever or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than <i>Escherichia coli</i> [see Warnings and Precautions (5.1), Clinical Pharmacology (12.4) and Clinical Studies (14.1)]. | 効能又は効果に関する使用上の注意 本剤は、発熱又は血便を伴う下痢、あるいは大腸菌以外の病原菌に起因する下痢の患者には使用すべきでない（警告及び使用上の注意(5.1)、臨床薬理(12.4)、臨床試験(14.1)参照）。 |
| 1.2 Hepatic Encephalopathy XIFAXAN is indicated for reduction in risk of overt hepatic encephalopathy (HE) recurrence in adults. In the trials of XIFAXAN for HE, 91% of the patients were using lactulose concomitantly. Differences in the treatment effect of those patients not using lactulose concomitantly could not be assessed. XIFAXAN has not been studied in patients with MELD (Model for End-Stage Liver Disease) scores > 25, and only 8.6% of patients in the controlled trial had MELD scores over 19. There is increased systemic exposure in patients with more severe hepatic dysfunction [see Warnings and Precautions (5.4), Use in Specific Populations (8.7), Clinical Pharmacology (12.3)]. | 1.2 肝性脳症 本剤は、成人における顕性肝性脳症（HE）の再発リスクの軽減を適応とする。HEを対象とした本剤の臨床試験では、患者の91%がラクツロースを併用していた。ラクツロース非併用患者における治療効果の差は評価できていない。 MELD（末期肝疾患モデル）スコアが25を超える患者では、本剤は検討されておらず、比較対照試験の対象患者においてMELDスコアが19を超える患者はわずか8.6%に過ぎなかった。より重度の肝機能障害を有する患者では全身曝露量が増加する〔「警告及び使用上の注意」(5.4)、「特別な患者集団への投与」(8.7)、「臨床薬理」(12.3)参照〕。 |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>1.3 Irritative Bowel Syndrome with Diarrhea XIFAXAN is indicated for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) in adults.</p> | <p>1.3 下痢型過敏性腸症候群 本剤は、成人における下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）の治療を適応とする。</p> |
| <p>2 DOSAGE AND ADMINISTRATION</p> <p>2.1 Dosage for Travelers' Diarrhea The recommended dose of XIFAXAN is one 200mg tablet taken orally three times a day for 3 days.</p> <p>2.2 Dosage for Hepatic Encephalopathy The recommended dose of XIFAXAN is one 550mg tablet taken orally two times a day.</p> <p>2.3 Dosage for Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea The recommended dose of XIFAXAN is one 550 mg tablet taken orally three times a day for 14 days. Patients who experience a recurrence of symptoms can be retreated up to two times with the same dosage regimen.</p> <p>2.4 Administration XIFAXAN can be taken with or without food [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> | <p>2 用法及び用量</p> <p>2.1 旅行者下痢症の場合 本剤の推奨用量は、200mg錠1錠を1日3回、3日間経口投与である。</p> <p>2.2 肝性脳症の場合 本剤の推奨用量は、550mg錠1錠を1日2回経口投与である。</p> <p>2.3 下痢型過敏性腸症候群の場合 本剤の推奨用量は、550 mg錠1錠を1日3回、14日間経口投与である。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。</p> <p>2.4 服用 本剤は食事の有無によらず服用可能である〔臨床薬理(12.3)参照〕。</p> |
| <p>3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS XIFAXAN is a pink-colored biconvex tablet and is available in the following strengths: • 200 mg – a round tablet debossed with “Sx” on one side. • 550 mg – an oval tablet debossed with “rfx” on one side.</p> | <p>3 剤型及び規格 本剤は、ピンク色の両凸面の錠剤で、次の規格がある。 • 200mg一円形錠で片面に「Sx」と刻印されている。 • 550mg一楕円形錠で片面に「rfx」と刻印されている。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>4 CONTRAINDICATIONS</p> <p>XIFAXAN is contraindicated in patients with a hypersensitivity to rifaximin, any of the rifamycin antimicrobial agents, or any of the components in XIFAXAN. Hypersensitivity reactions have included exfoliative dermatitis, angioneurotic edema, and anaphylaxis [see <i>Adverse Reactions (6.2)</i>].</p> | <p>4 禁忌</p> <p>本剤は、リファキシミン、リファマイシン系抗菌薬、あるいは本剤の成分に対して過敏症のある患者には禁忌である。過敏症の症状は、剥脱性皮膚炎、血管神経性浮腫及びアナフィラキシーを含む【副作用 (6.2) 参照】。</p> |
| <p>5 WARNINGS AND PRECAUTIONS</p> <p>5.1 Travelers' Diarrhea Not Caused by <i>Escherichia coli</i></p> <p>XIFAXAN was not found to be effective in patients with diarrhea complicated by fever and/or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than <i>Escherichia coli</i>. Discontinue XIFAXAN if diarrhea symptoms get worse or persist more than 24 to 48 hours and alternative antibiotic therapy should be considered.</p> <p>XIFAXAN is not effective in cases of travelers' diarrhea due to <i>Campylobacter jejuni</i>. The effectiveness of XIFAXAN in travelers' diarrhea caused by <i>Shigella</i> spp. and <i>Salmonella</i> spp. has not been proven. XIFAXAN should not be used in patients where <i>Campylobacter jejuni</i>, <i>Shigella</i> spp., or <i>Salmonella</i> spp. may be suspected as causative pathogens [see <i>Indications and Usage (1.1)</i>].</p> | <p>5 警告及び使用上の注意</p> <p>5.1 大腸菌に起因する以外の旅行者下痢症</p> <p>本剤は、発熱及び/又は血便を伴う下痢、あるいは大腸菌以外の病原菌に起因する下痢の患者には有効でないことが判明している。</p> <p>下痢症状が悪化又は24~48時間以上持続する場合は本剤の投与を中止し、別の抗生物質療法を検討する。</p> <p>本剤は、<i>Campylobacter jejuni</i>に起因する旅行者下痢症には有効でない。赤痢菌 (<i>Shigella</i> spp.) 及びサルモネラ属 (<i>Salmonella</i> spp.) に起因する旅行者下痢症に対する本剤の有効性は証明されていない。本剤は、<i>Campylobacter jejuni</i>、赤痢菌、又はサルモネラ属が原因菌と疑われる患者には使用すべきでない【効能又は効果 (1.1) 参照】。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>5.2 Clostridium difficile-Associated Diarrhea</p> <p><i>Clostridium difficile</i>-associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including XIFAXAN, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibacterial agents alters the normal flora of the colon which may lead to overgrowth of <i>C. difficile</i>.</p> <p><i>C. difficile</i> produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of <i>C. difficile</i> cause increased morbidity and mortality, as these infections can be refractory to antimicrobial therapy and may require colectomy. CDAD must be considered in all patients who present with diarrhea following antibiotic use. Careful medical history is necessary since CDAD has been reported to occur over two months after the administration of antibacterial agents.</p> <p>If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against <i>C. difficile</i> may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of <i>C. difficile</i>, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.</p> | <p>5.2 Clostridium difficile 関連下痢症</p> <p><i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症 (CDAD) は本剤を含むほぼ全ての抗菌薬の投与において報告されており、重症度は軽度の下痢から致死的大腸炎にわたる。抗菌薬治療により結腸の正常細菌叢が変化し、<i>C. difficile</i> の過剰増殖を引き起こす可能性がある。</p> <p><i>C. difficile</i> は CDAD の発現に関する毒素 A 及び毒素 B を产生する。<i>C. difficile</i> の高毒素産生株は、その感染が抗菌薬治療に抵抗性を示す可能性があり、結腸切除を必要とする場合もあるため、罹患率及び死亡率を増加させる。CDAD は、抗生物質の投与後に下痢を呈する全ての患者において考慮に入れなければならない。CDAD は抗菌薬投与後 2 カ月にわたって発現すると報告されているため、詳細な病歴聴取が必要である。</p> <p>CDAD が疑われるか確定された場合には、実施中の抗生物質投与が <i>C. difficile</i> を対象としていない場合には、中止しなければならないこともある。臨床上の必要に応じて適切な水分・電解質管理、タンパク質補充、<i>C. difficile</i> に対する抗生物質投与及び外科的検査を開始すること。</p> |
| <p>5.3 Development of Drug Resistant Bacteria</p> <p>Prescribing XIFAXAN for travelers' diarrhea in the absence of a proven or strongly suspected bacterial infection or a prophylactic indication is unlikely to provide benefit to the patient and increases the risk of the development of drug-resistant bacteria.</p> | <p>5.3 薬剤耐性細菌の出現</p> <p>細菌に起因することが確定、あるいは強く疑われる事のないまま旅行者下痢症に対する本剤の処方や、予防的な使用は、患者に効果をもたらす可能性は低く、薬剤耐性細菌が発現するリスクを高める。</p> |
| <p>5.4 Severe (Child-Pugh Class C) Hepatic Impairment</p> <p>There is increased systemic exposure in patients with severe hepatic impairment. The clinical trials were limited to patients with MELD scores <25. Therefore, caution should be exercised when administering XIFAXAN to patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) [see Use in Specific Populations (8.7), Clinical Studies (14.2)].</p> | <p>5.4 重度 (Child-Pugh C) の肝機能不全</p> <p>重度の肝機能不全を有する患者では全身曝露量が増加する。臨床試験は MELD スコア 25 未満の患者に限定された。したがって、重度の肝機能不全 (Child-Pugh C) を有する患者に本剤を投与する場合には、注意を払う必要がある [特別な患者集団への投与 (8.7)、非臨床毒性試験 (13.2) 及び臨床試験 (14.2) 参照]。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>5.5 Concomitant use with P-glycoprotein Inhibitors</p> <p>Concomitant administration of drugs that are P-glycoprotein inhibitors with XIFAXAN can substantially increase the systemic exposure to rifaximin. Caution should be exercised when concomitant use of XIFAXAN and a P-glycoprotein inhibitor such as cyclosporine is needed.</p> <p>In patients with hepatic impairment, a potential additive effect of reduced metabolism and concomitant P-glycoprotein inhibitors may further increase the systemic exposure to rifaximin [see <i>Drug Interactions (7.2)</i> and <i>Pharmacokinetics (12.3)</i>].</p> | <p>5.5 P-糖タンパク質阻害剤との併用</p> <p>P-糖タンパク質阻害剤と本剤の併用は、リファキシミンの全身曝露を大きく増加させ得る。本剤をシクロスボリンなどのP-糖タンパク質阻害剤との併用が必要な場合には注意が必要である。</p> <p>肝障害を有する患者においては、代謝能の低下とP-糖タンパク質阻害剤の併用とが、潜在的な相加作用としてリファキシミンの全身曝露をより増加させることがある〔薬物相互作用（7.2）、薬物動態（12.3）参照〕。</p> |
| <p>6 ADVERSE REACTIONS</p> <p>6.1 Clinical Studies Experience</p> <p>Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.</p> | <p>6 副作用</p> <p>6.1 臨床試験での有害事象</p> <p>臨床試験は多種多様な条件で実施されているため、臨床試験における副作用の発現率を、他剤の臨床試験における副作用発現率と直接比較することはできない。また臨床現場で見られた発現率を反映しているとは限らない。</p> |
| <p><u>Travelers' Diarrhea</u></p> <p>The safety of XIFAXAN 200 mg taken three times a day was evaluated in patients with travelers' diarrhea consisting of 320 patients in two placebo-controlled clinical trials with 95% of patients receiving three or four days of treatment with XIFAXAN. The population studied had a mean age of 31.3 (18-79) years of which approximately 3% were \geq 65 years old, 53% were male and 84% were White, 11% were Hispanic.</p> <p>Discontinuations due to adverse reactions occurred in 0.4% of patients. The adverse reactions leading to discontinuation were taste loss, dysentery, weight decrease, anorexia, nausea and nasal passage irritation.</p> <p>The adverse reaction that occurred at a frequency \geq 2% in XIFAXAN-treated patients (n=320) at a higher rate than placebo (n=228) in the two placebo-controlled trials of TD was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • headache (10% XIFAXAN, 9% placebo) | <p>旅行者下痢症</p> <p>旅行者下痢症患者 320 例を対象にした、2 つのプラセボ対照試験において、本剤 200mg 錠 1 日 3 回 (TID) 投与の安全性が評価された（患者の 95% が本剤を 3~4 日 投与された）。患者集団は、平均年齢は 31.3 (18~79) 歳、うち約 3% が 65 歳以上で あり、53% が男性、84% が白人、11% がヒスパニック系であった。</p> <p>副作用に起因する投与中止は 0.4% であった。投与中止に至った副作用は、味覚消 失、赤痢、体重減少、食欲不振、悪心及び鼻道刺激感であった。</p> <p>旅行者下痢症に関する 2 つのプラセボ対照試験において、本剤の投与患者 (320 例) のうち 2% 以上の頻度でプラセボ (228 例) よりも高かった有害事象は次のものであ った：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・頭痛（本剤 10%、プラセボ 9%） |
| <p><u>Hepatic Encephalopathy</u></p> <p>The data described below reflect exposure to XIFAXAN in 348 patients, including 265 exposed for 6 months and 202 exposed for more than a year (mean exposure was 364 days).</p> <p>The safety of XIFAXAN 550 mg taken two times a day for reducing the risk of overt hepatic encephalopathy recurrence in adult patients was evaluated in a 6-month</p> | <p>肝性脳症</p> <p>以下のデータは、本剤を投与した患者 348 名のもので、うち 6 カ月以上が 265 例、1 年以上が 202 例である（平均投与期間 364 日）。</p> <p>顕性肝性脳症の再発リスク軽減を目的とした本剤 550 mg 錠 1 日 2 回投与の成人患</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>placebo-controlled clinical trial (n=140) and in a long term follow-up study (n=280). The population had a mean age of 56 (range: 21 to 82) years; approximately 20% of the patients were \geq 65 years old, 61% were male, 86% were White, and 4% were Black. Ninety-one percent of patients in the trial were taking lactulose concomitantly. The most common adverse reactions that occurred at an incidence \geq 5% and at a higher incidence in XIFAXAN-treated subjects than in the placebo group in the 6-month trial are provided in Table 1.</p> | <p>者における安全性を、6カ月のプラセボ対照試験（140例）及び長期フォローアップ試験（280例）で評価した。患者集団は、平均年齢56歳（21～82歳）、約20%以上が65歳以上、男性61%、白人86%、黒人4%の患者であり、91%が治験期間中ラクトロースを併用していた。6カ月の治験期間中、本剤投与群でプラセボ群より頻度が5%以上高かった最も一般的な有害事象を表1に示す。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|-------------------------|---------|--|---------------------------------|-----------------|----------|----------|---------|----------|----------|-----------|----------|----------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|---------------|---------|---------|----------|---------|---------|----------------|---------|---------|---------|---------|---------|------------|---------|---------|-----------------|---------|---------|----------------------|--------|--------|------------|--------|--------|---------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 原文 | | 和訳 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Table 1. Most Common Adverse Reactions* in HE Trial | | 表 1. 肝性脳症に関する治験において最も一般的な有害事象* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">MedDRA Preferred Term</th> <th colspan="2">Number (%) of Patients</th> </tr> <tr> <th>XIFAXAN Tablets, 550 mg TWICE DAILY N = 140</th> <th>Placebo N = 159</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Peripheral edem</td><td>21 (15%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>Nausea</td><td>20 (14%)</td><td>21 (13%)</td></tr> <tr> <td>Dizziness</td><td>18 (13%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>Fatigue</td><td>17 (12%)</td><td>18 (11%)</td></tr> <tr> <td>Ascites</td><td>16 (11%)</td><td>15 (9%)</td></tr> <tr> <td>Muscle spasms</td><td>13 (9%)</td><td>11 (7%)</td></tr> <tr> <td>Pruritus</td><td>13 (9%)</td><td>10 (6%)</td></tr> <tr> <td>Abdominal pain</td><td>12 (9%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>Anemia</td><td>11 (8%)</td><td>6 (4%)</td></tr> <tr> <td>Depression</td><td>12 (7%)</td><td>8 (5%)</td></tr> <tr> <td>Nasopharyngitis</td><td>10 (6%)</td><td>10 (6%)</td></tr> <tr> <td>Abdominal pain upper</td><td>9 (6%)</td><td>8 (5%)</td></tr> <tr> <td>Arthralgia</td><td>9 (6%)</td><td>4 (3%)</td></tr> <tr> <td>Dyspnea</td><td>9 (6%)</td><td>7 (4%)</td></tr> <tr> <td>Pyrexia</td><td>9 (6%)</td><td>5 (3%)</td></tr> <tr> <td>Rash</td><td>7 (5%)</td><td>6 (4%)</td></tr> </tbody> </table> | | MedDRA Preferred Term | Number (%) of Patients | | XIFAXAN Tablets, 550 mg TWICE DAILY N = 140 | Placebo N = 159 | Peripheral edem | 21 (15%) | 13 (8%) | Nausea | 20 (14%) | 21 (13%) | Dizziness | 18 (13%) | 13 (8%) | Fatigue | 17 (12%) | 18 (11%) | Ascites | 16 (11%) | 15 (9%) | Muscle spasms | 13 (9%) | 11 (7%) | Pruritus | 13 (9%) | 10 (6%) | Abdominal pain | 12 (9%) | 13 (8%) | Anemia | 11 (8%) | 6 (4%) | Depression | 12 (7%) | 8 (5%) | Nasopharyngitis | 10 (6%) | 10 (6%) | Abdominal pain upper | 9 (6%) | 8 (5%) | Arthralgia | 9 (6%) | 4 (3%) | Dyspnea | 9 (6%) | 7 (4%) | Pyrexia | 9 (6%) | 5 (3%) | Rash | 7 (5%) | 6 (4%) | |
| MedDRA Preferred Term | Number (%) of Patients | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | XIFAXAN Tablets, 550 mg TWICE DAILY N = 140 | Placebo N = 159 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Peripheral edem | 21 (15%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nausea | 20 (14%) | 21 (13%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dizziness | 18 (13%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Fatigue | 17 (12%) | 18 (11%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ascites | 16 (11%) | 15 (9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Muscle spasms | 13 (9%) | 11 (7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pruritus | 13 (9%) | 10 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abdominal pain | 12 (9%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Anemia | 11 (8%) | 6 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Depression | 12 (7%) | 8 (5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nasopharyngitis | 10 (6%) | 10 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Abdominal pain upper | 9 (6%) | 8 (5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Arthralgia | 9 (6%) | 4 (3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dyspnea | 9 (6%) | 7 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Pyrexia | 9 (6%) | 5 (3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Rash | 7 (5%) | 6 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| *reported in ≥5% of Patients Receiving XIFAXAN and a higher incidence than placebo | | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">MedDRA¹ 基本語</th> <th colspan="2">患者数 (%)</th> </tr> <tr> <th>本剤 550 mg 1 日 2 回 N = 140</th> <th>プラセボ N = 159</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>末梢性浮腫</td><td>21 (15%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>悪心</td><td>20 (14%)</td><td>21 (13%)</td></tr> <tr> <td>浮動性めまい</td><td>18 (13%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>疲労</td><td>17 (12%)</td><td>18 (11%)</td></tr> <tr> <td>腹水</td><td>16 (11%)</td><td>15 (9%)</td></tr> <tr> <td>筋痙攣</td><td>13 (9%)</td><td>11 (7%)</td></tr> <tr> <td>そう痒症</td><td>13 (9%)</td><td>10 (6%)</td></tr> <tr> <td>腹痛</td><td>12 (9%)</td><td>13 (8%)</td></tr> <tr> <td>貧血</td><td>11 (8%)</td><td>6 (4%)</td></tr> <tr> <td>うつ病</td><td>12 (7%)</td><td>8 (5%)</td></tr> <tr> <td>鼻咽頭炎</td><td>10 (6%)</td><td>10 (6%)</td></tr> <tr> <td>上部腹痛</td><td>9 (6%)</td><td>8 (5%)</td></tr> <tr> <td>関節痛</td><td>9 (6%)</td><td>4 (3%)</td></tr> <tr> <td>呼吸困難</td><td>9 (6%)</td><td>7 (4%)</td></tr> <tr> <td>発熱</td><td>9 (6%)</td><td>5 (3%)</td></tr> <tr> <td>発疹</td><td>7 (5%)</td><td>6 (4%)</td></tr> </tbody> </table> | MedDRA ¹ 基本語 | 患者数 (%) | | 本剤 550 mg 1 日 2 回 N = 140 | プラセボ N = 159 | 末梢性浮腫 | 21 (15%) | 13 (8%) | 悪心 | 20 (14%) | 21 (13%) | 浮動性めまい | 18 (13%) | 13 (8%) | 疲労 | 17 (12%) | 18 (11%) | 腹水 | 16 (11%) | 15 (9%) | 筋痙攣 | 13 (9%) | 11 (7%) | そう痒症 | 13 (9%) | 10 (6%) | 腹痛 | 12 (9%) | 13 (8%) | 貧血 | 11 (8%) | 6 (4%) | うつ病 | 12 (7%) | 8 (5%) | 鼻咽頭炎 | 10 (6%) | 10 (6%) | 上部腹痛 | 9 (6%) | 8 (5%) | 関節痛 | 9 (6%) | 4 (3%) | 呼吸困難 | 9 (6%) | 7 (4%) | 発熱 | 9 (6%) | 5 (3%) | 発疹 | 7 (5%) | 6 (4%) |
| MedDRA ¹ 基本語 | 患者数 (%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本剤 550 mg 1 日 2 回 N = 140 | プラセボ N = 159 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 末梢性浮腫 | 21 (15%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 悪心 | 20 (14%) | 21 (13%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 浮動性めまい | 18 (13%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 疲労 | 17 (12%) | 18 (11%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹水 | 16 (11%) | 15 (9%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋痙攣 | 13 (9%) | 11 (7%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| そう痒症 | 13 (9%) | 10 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腹痛 | 12 (9%) | 13 (8%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 貧血 | 11 (8%) | 6 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| うつ病 | 12 (7%) | 8 (5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 鼻咽頭炎 | 10 (6%) | 10 (6%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 上部腹痛 | 9 (6%) | 8 (5%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 関節痛 | 9 (6%) | 4 (3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸困難 | 9 (6%) | 7 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発熱 | 9 (6%) | 5 (3%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 発疹 | 7 (5%) | 6 (4%) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

¹ MedDRA/J バージョン 18.0 を使用

* 本剤投与患者の 5%以上及びプラセボ投与より頻度の高いもの

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p><u>Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea</u></p> <p>The safety of XIFAXAN for the treatment of IBS-D was evaluated in 3 placebo-controlled studies in which 952 patients were randomized to XIFAXAN 550 mg three times a day for 14 days. Across the 3 studies, 96% of patients received at least 14 days of treatment with XIFAXAN. In Trials 1 and 2, 624 patients received only one 14-day treatment. Trial 3 evaluated the safety of XIFAXAN in 328 patients who received 1 open-label treatment and 2 double-blind repeat treatments of 14 days each over a period of up to 46 weeks. The combined population studied had a mean age of 47 (range: 18 to 88) years of whom approximately 11% of the patients were \geq 65 years old, 72% were female, 88% were White, 9% were Black and 12% were Hispanic.</p> <p>The adverse reaction that occurred at a frequency \geq 2% in XIFAXAN-treated patients at a higher rate than placebo in Trials 1 and 2 for IBS-D was:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nausea (3% XIFAXAN, 2% placebo). <p>The adverse reactions that occurred at a frequency \geq 2% in XIFAXAN-treated patients (n=328) at a higher rate than placebo (n = 308) in Trial 3 for IBS-D during the double-blind treatment phase were:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ALT increased (XIFAXAN 2%, placebo 1%) • nausea (XIFAXAN 2%, placebo 1%) <p><u>Less Common Adverse Reactions</u></p> <p>The following adverse reactions, presented by body system, were reported in less than 2% of patients in clinical trials of TD and IBS-D and in less than 5% of patients in clinical trials of HE:</p> <p><i>Hepatobiliary disorders:</i> Clostridium colitis</p> <p><i>Investigations:</i> Increased blood creatine phosphokinase</p> <p><i>Musculoskeletal and connective tissue disorders:</i> myalgia</p> | <p><u>下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D)</u></p> <p>IBS-D 治療における本剤の安全性は、952 例の患者を対象とした本剤 550mg の 1 日 3 回、14 日間投与する 3 つのプラセボ対照ランダム化臨床試験で評価した。3 つの臨床試験において、96%の患者が本剤を少なくとも 14 日間投与された。試験 1 及び 2 では 624 例の患者が 14 日間のみ投与された。試験 3 では、1 回の非盲検投与と 2 回の二重盲検繰り返し投与によりそれぞれ 14 日間、最大 46 週間にわたって 328 例の患者に投与され、リファキシミンの安全性が評価された。総合すると患者集団は、平均年齢 47 歳（18～88 歳）、約 11%が 65 歳以上、72%が女性、88%が白人、9%が黒人、12%がヒスパニックであった。</p> <p>IBS-D の試験 1 及び 2 において、本剤投与患者の 2%以上で、プラセボよりも高頻度に認められた有害事象は以下のとおりである：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 悪心（本剤 3%、プラセボ 2%） <p>IBS-D の試験 3 において、本剤投与患者（328 例）の 2%以上で、プラセボ（308 例）よりも高頻度に認められた有害事象は以下のとおりである：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ アラニニアミノトランスフェラーゼ増加（本剤 2%、プラセボ 1%） ・ 悪心（本剤 2%、プラセボ 1%） <p><u>一般的でない有害事象</u></p> <p>以下の全身性の有害事象は、TD 及び IBS-D の臨床試験における患者の 2%未満であり、HE の臨床試験における患者の 5%未満で報告された。</p> <p>肝胆道系疾患： Clostridium 大腸炎 検査： 血液中クレアチニナーゼ増加 筋骨格系及び結合組織障害： 筋肉痛</p> |

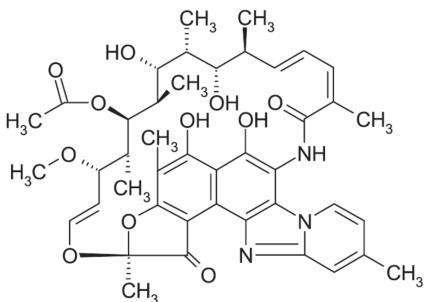
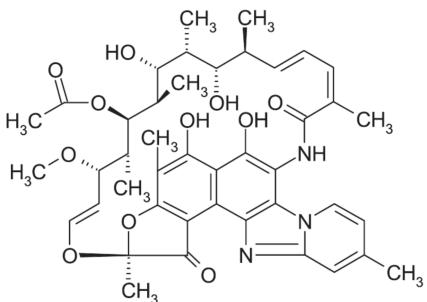
| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>6.2 Postmarketing Experience</p> <p>The following adverse reactions have been identified during post approval use of XIFAXAN. Because these reactions are reported voluntarily from a population of unknown size, estimates of frequency cannot be made. These reactions have been chosen for inclusion due to either their seriousness, frequency of reporting or causal connection to XIFAXAN.</p> <p><u>Infections and Infestations</u></p> <p>Cases of <i>C. difficile</i>-associated colitis have been reported [see Warnings and Precautions (5.2)].</p> <p><u>General</u></p> <p>Hypersensitivity reactions, including exfoliative dermatitis, rash, angioneurotic edema (swelling of face and tongue and difficulty swallowing), urticaria, flushing, pruritus and anaphylaxis have been reported. These events occurred as early as within 15 minutes of drug administration.</p> | <p>6.2 市販後使用成績</p> <p>以下の副作用が承認後使用で確認されている。これらの事象の多くは規模不明の集団から自発的に報告されたものであるので、頻度の推定はできない。これらの事象はその重篤度、報告頻度あるいは本剤との因果関係が否定できないため、ここで述べることとした。</p> <p><u>感染症及び寄生虫症</u></p> <p><i>C. difficile</i> 関連腸炎の症例が報告されている [警告及び使用上の注意 (5.2) 参照]。</p> <p><u>基本的注意</u></p> <p>剥脱性皮膚炎、発疹、血管神経性浮腫（顔面・舌腫脹及び嚥下困難）、蕁麻疹、潮紅、そう痒症及びアナフィラキシーを含む過敏症反応が報告されている。これらの事象は、薬剤投与後 15 分以内という短時間で発現した。</p> |
| <p>7 DRUG INTERACTIONS</p> <p>7.1 Effects of XIFAXAN on Other Drugs</p> <p><u>Substrates of Cytochrome P450 enzymes</u></p> <p>Rifaximin is not expected to inhibit cytochrome P450 isoenzymes 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and CYP3A4 in clinical use based on <i>in vitro</i> studies [see Clinical Pharmacology (12.3)].</p> <p>An <i>in vitro</i> study has suggested that rifaximin induces CYP3A4 [see Clinical Pharmacology (12.3)]. However, in patients with normal liver function, rifaximin at the recommended dosing regimen is not expected to induce CYP3A4. It is unknown whether rifaximin can have a significant effect on the pharmacokinetics of concomitant CYP3A4 substrates in patients with reduced liver function who have elevated rifaximin concentrations.</p> <p>7.2 Effects of Other Drugs on XIFAXAN</p> <p><i>In vitro</i> study suggested that rifaximin is a substrate of P-glycoprotein, OATP1A2, OATP1B1 and OATP1B3. Concomitant cyclosporine, an inhibitor of P-glycoprotein and OATPs, significantly increased the systemic exposure to rifaximin.</p> <p><u>Cyclosporine:</u></p> <p>Co-administration of cyclosporine, with XIFAXAN resulted in 83-fold and 124-fold</p> | <p>7. 薬物相互作用</p> <p>7.1 併用する他剤に対する本剤の影響</p> <p><u>チトクロームP450の基質</u></p> <p><i>In vitro</i> 試験の結果、リファキシミンは臨床使用において次のヒト肝チトクロームP450 (CYP) 分子種を阻害しないと考えられる： CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4 [薬物相互作用 (12.3) 参照]。</p> <p><i>In vitro</i> 肝細胞酵素誘導試験において、リファキシミンはCYP3A4を誘導することが示されている。 [臨床薬理 (12.3) 参照] しかしながら肝機能が正常な患者においては、リファキシミン推奨用量での治療時にはCYP3A4の誘導は起こらないと考えられる。肝機能が低下し血中リファキシミン濃度が上昇した患者において、CYP3A4の基質となる併用薬の薬物動態に対して、リファキシミンが顕著な影響を与えるかどうかは不明である。</p> <p>7.2 他剤による影響</p> <p><i>In vitro</i> 試験において、リファキシミンはP-糖タンパク質、OATP1A2、OATP1B1及びOATP1B3の基質であることが示唆されている。P-糖タンパク質やOATPの阻害薬であるシクロスボリンとの併用により、リファキシミンの全身曝露は顕著に増加した。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>increases in mean C_{max} and AUC_{∞} in healthy subjects. The clinical significance of this increase in systemic exposure is unknown [see <i>Clinical Pharmacology (12.3)</i>].</p> | <p><u>シクロスボリン</u> シクロスボリンと本剤との併用は、健康被験者においてリファキシミンの C_{max} 及び AUC_{∞} をそれぞれ 83 倍及び 124 倍増加させた。こうした全身曝露の増加についての臨床的意義は不明である〔臨床薬理(12.3)参照〕。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS</p> <p>8.1 Pregnancy</p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data on XIFAXAN use in pregnant women to inform any drug associated risks. Teratogenic effects were observed in animal reproduction studies following administration of rifaximin to pregnant rats and rabbits during organogenesis at doses approximately 0.9 to 5 times and 0.7 to 33 times, respectively of the recommended human doses of 600 mg to 1650 mg per day. In rabbits, ocular, oral and maxillofacial, cardiac, and lumbar spine malformations were observed. Ocular malformations were observed in both rats and rabbits at doses that caused reduced maternal body weight gain [see Data]. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2 to 4% and 15 to 20%, respectively. Advise pregnant women of the potential risk to a fetus.</p> <p><u>Data</u></p> <p><u>Animal Data</u></p> <p>Rifaximin was teratogenic in rats at doses of 150 to 300 mg/kg (approximately 2.5 to 5 times the recommended dose for TD [600 mg per day], and approximately 1.3 to 2.6 times the recommended dose for HE [1100 mg per day], and approximately 0.9 to 1.8 times the recommended dose for IBS-D [1650 mg per day] adjusted for body surface area). Rifaximin was teratogenic in rabbits at doses of 62.5 to 1000 mg/kg (approximately 2 to 33 times the recommended dose for TD [600 mg per day], and approximately 1.1 to 18 times the recommended dose for HE [1100 mg per day], and approximately 0.7 to 12 times the recommended dose for IBS-D [1650 mg per day] adjusted for body surface area). These effects include cleft palate, agnathia, jaw shortening, hemorrhage, eye partially open, small eyes, brachygnathia, incomplete ossification, and increased thoracolumbar vertebrae.</p> <p>A pre and postnatal development study in rats showed no evidence of any adverse effect on pre and postnatal development at oral doses of rifaximin up to 300 mg/kg per day (approximately 5 times the recommended dose for TD [600 mg per day], and approximately 2.6 times the recommended dose for HE [1100 mg per day], and approximately 1.8 times the recommended dose for IBS-D [1650 mg per day] adjusted for body surface area).</p> | <p>8. 特別な患者集団への投与</p> <p>8.1 妊婦</p> <p><u>リスクの概要</u></p> <p>妊娠が本剤を服用した場合、関連するリスクについての利用可能なデータはない。生殖発生毒性試験において、妊娠動物の器官形成期にリファキシミンをヒト推奨用量（1日 600～1650 mg）の 0.9～5 倍及び 0.7～33 倍を投与した結果、ラット及びウサギで催奇形性が認められた。ウサギでは、眼、口腔及び顎顔面、心臓及び胸腰椎増加の奇形が認められた。眼の奇形はラット及びウサギの両方で認められ、いずれも母体重に增加抑制が認められる用量で認められた [データ参照]。米国における一般集団では、臨床確認された妊娠における主な先天性異常及び流産の背景リスクは、それぞれ 2～4%及び 15～20%とされている。</p> <p>妊娠に対し胎児への潜在的リスクがあることをアドバイスすべきである。</p> <p><u>データ</u></p> <p><u>動物実験</u></p> <p>リファキシミンは、150～300 mg/kg の用量でラットに催奇形性を示した [この用量は、体表面積換算で TD では推奨用量（1 日 600 mg）の 2.5～5 倍、HE（1 日 1100 mg）では 1.3～2.6 倍、IBS-D（1 日 1650 mg）では 0.9～1.8 倍に相当する]。</p> <p>リファキシミンは、62.5～1000 mg/kg の用量でウサギに催奇形性を示した [この用量は、体表面積換算で TD では推奨用量（1 日 600 mg）の 2～33 倍、HE（1 日 1100 mg）では 1.1～18 倍、IBS-D（1 日 1650 mg）では 0.7～12 倍に相当する]。</p> <p>これら動物への影響としては、口蓋裂、無顎、短顎、出血、部分閉眼、小眼球、不完全骨化及び胸腰椎増加が認められた。</p> <p>ラットを用いた出生前及び出生後の発達に対する試験の結果、リファキシミンの 300 mg/kg/day までを経口投与しても、全く異常は認められなかった [この用量は体表面積換算で TD では推奨用量（1 日 600 mg）の約 5 倍、HE（1 日 1100 mg）では 2.6 倍、IBS-D（1 日 1650 mg）では 1.8 倍に相当する]。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>8.2 Lactation <u>Risk Summary</u></p> <p>There is no information regarding the presence of rifaximin in human milk, the effects of rifaximin on the breastfed infant, or the effects of rifaximin on milk production. The development and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for XIFAXAN and any potential adverse effects on the breastfed infant from XIFAXAN or from the underlying maternal condition.</p> | <p>8.2 授乳 <u>リスクの概要</u></p> <p>リファキシミンの母乳への移行や授乳又は母乳産生に対する影響は、不明である。授乳による児の発達と健康上の利益は、母親における本剤の臨床的必要性や、授乳による本剤の曝露又は母体状態の変化に基づくリスクを考慮すべきである。</p> |
| <p>8.4 Pediatric Use</p> <p>The safety and effectiveness of XIFAXAN has not been established in pediatric patients less than 12 years of age with TD or in patients less than 18 years of age for HE and IBS-D.</p> | <p>8.4 小児等への投与</p> <p>12歳未満小児での旅行者下痢症、18歳未満での肝性脳症及び下痢型過敏性腸症候群については、本剤の安全性及び有効性は確立されていない。</p> |
| <p>8.5 Geriatric Use</p> <p>Of the total number of patients in the clinical study of XIFAXAN for HE, 19% of patients were 65 and over, while 2% were 75 and over. In the clinical studies of IBS-D, 11% of patients were 65 and over, while 2% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects for either indication. Clinical studies with XIFAXAN for TD did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently than younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.</p> | <p>8.5 高齢者への投与</p> <p>本剤の肝性脳症に関する臨床試験において、19%が65歳以上、2%が75歳以上であった。下痢型過敏性腸症候群に関する臨床試験において、11%が65歳以上、2%が75歳以上であった。いずれの適応症についても、それらの患者とより低年齢の患者との間の安全性・有効性に違いはなかった。旅行者下痢症に関する本剤の臨床試験では、若年者と反応が異なるか否かを判定するのに必要な65歳以上の高齢者が十分含まれていなかった。高齢者と若年者で反応が異なるとする他の臨床報告は見つかっていないが、より高齢者で感受性が高くなる可能性は否定できない。</p> |
| <p>8.6 Renal Impairment</p> <p>The pharmacokinetics of rifaximin in patients with impaired renal function has not been studied.</p> | <p>8.6 腎機能不全患者</p> <p>腎機能不全患者におけるリファキシミンの薬物動態については検討されていない。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>8.7 Hepatic Impairment</p> <p>Following administration of XIFAXAN 550 mg twice daily to patients with a history of hepatic encephalopathy, the systemic exposure (i.e., AUC_t) of rifaximin was about 10-, 14-, and 21-fold higher in those patients with mild (Child-Pugh Class A), moderate (Child-Pugh Class B) and severe (Child-Pugh Class C) hepatic impairment, respectively, compared to that in healthy volunteers. No dosage adjustment is recommended because rifaximin is presumably acting locally. Nonetheless, caution should be exercised when XIFAXAN is administered to patients with severe hepatic impairment [see Warnings and Precautions (5.4), Clinical Pharmacology (12.3), and Clinical Studies (14.2)].</p> | <p>8.7 肝機能不全患者</p> <p>肝性脳症の既往歴を有する患者に本剤 550 mg 錠を 1 日 2 回投与したときのリファキシミンの全身曝露 (AUC_t など) は、健康なボランティアと比較して、軽度 (Child-Pugh A)、中等度 (Child-Pugh B)、重症 (Child-Pugh C) でそれぞれ 10 倍、14 倍及び 21 倍高かった。リファキシミンの作用部位は消化管内局所と考えられるため、肝機能不全患者において特別な用量調整の必要はない。しかしながら、重度の肝機能不全患者に本剤を投与する場合は注意が必要である [警告及び使用上の注意 (5.4)、臨床薬理 (12.3) 及び臨床試験 (14.2) 参照]。</p> |
| <p>10 OVERDOSAGE</p> <p>No specific information is available on the treatment of overdosage with XIFAXAN. In clinical studies at doses higher than the recommended dose (greater than 600 mg per day for TD or greater than 1100 mg/day for hepatic encephalopathy), adverse reactions were similar in subjects who received doses higher than the recommended dose and placebo. In the case of overdosage, discontinue XIFAXAN, treat symptomatically, and institute supportive measures as required.</p> | <p>10 過量投与</p> <p>本剤の過量投与に関する情報は特に得られていない。推奨用量より高用量 (旅行者下痢症の 600 mg/day 以上、肝性脳症の 1100 mg/day 以上) を用いた臨床試験での有害事象は、推奨用量より高用量若しくは placebo を投与した場合と同様であった。過量投与した場合は、本剤の投与を中止し、必要に応じて対症療法及び支持療法を実施する。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>11 DESCRIPTION</p> <p>XIFAXAN tablets contain rifaximin, a non-aminoglycoside semi-synthetic, nonsystemic antibiotic derived from rifamycin SV. Rifaximin is a structural analog of rifampin. The chemical name for rifaximin is (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]-benzimidazole-1,15(2H)-dione,25-acetate. The empirical formula is C₄₃H₅₁N₃O₁₁ and its molecular weight is 785.9. The chemical structure is represented below:</p>  <p>XIFAXAN tablets for oral administration are film-coated and contain 200 mg or 550 mg of rifaximin.</p> <p>Inactive ingredients:</p> <p>Each 200 mg tablet contains colloidal silicon dioxide, disodium edetate, glycerol palmitostearate, <u>hypromellose</u>, microcrystalline cellulose, propylene glycol, red iron oxide, sodium starch glycolate, talc, and titanium dioxide.</p> <p>Each 550 mg tablet contains colloidal silicon dioxide, disodium edetate, glycerol palmitostearate, microcrystalline cellulose, <u>polyethylene glycol/macrogol</u>, <u>polyvinyl alcohol</u>, red iron oxide, sodium starch glycolate, talc, and titanium dioxide.</p> | <p>11 性状</p> <p>本剤は、非アミノグリコシド系、リファマイシン SV 由来の半合成の非吸収性抗菌薬であるリファキシミンを含有する。リファキシミンはリファンピンの類縁物質である。リファキシミンの化学名は、(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]-benzimidazole-1,15(2H)-dione, 25-acetate である。分子式は C₄₃H₅₁N₃O₁₁、分子量は 785.9 である。構造式を以下に示す：</p>  <p>XIFAXAN®錠は、リファキシミン 200 mg 又は 550 mg を含有する経口投与用のフィルムコート錠である。</p> <p>添加剤：</p> <p>200mg 錠：軽質無水ケイ酸、エデト酸ナトリウム水和物、パルミチン酸ステアリン酸エステル、<u>ヒプロメロース</u>、結晶セルロース、プロピレングリコール、三二酸化鉄、カルボキシメチルスターーナトリウム、タルク及び酸化チタン</p> <p>550mg 錠：軽質無水ケイ酸、エデト酸ナトリウム水和物、パルミチン酸ステアリン酸エステル、結晶セルロース、<u>プロピレングリコール/マクロゴール</u>、<u>ポリビニルアルコール</u>、三二酸化鉄、カルボキシメチルスターーナトリウム、タルク及び酸化チタン</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| 12 CLINICAL PHARMACOLOGY 12.1 Mechanism of Action Rifaximin is an antibacterial drug [see <i>Clinical Pharmacology (12.4)</i>]. 12.3 Pharmacokinetics <u>Absorption</u> In healthy subjects, the mean time to reach peak rifaximin plasma concentrations was about an hour and the mean C_{max} ranged 2.4 to 4 ng/mL after a single dose and multiple doses of XIFAXAN 550 mg. <u>Travelers' Diarrhea</u> Systemic absorption of XIFAXAN (200 mg three times daily) was evaluated in 13 subjects challenged with shigellosis on Days 1 and 3 of a three-day course of treatment. Rifaximin plasma concentrations and exposures were low and variable. There was no evidence of accumulation of rifaximin following repeated administration for 3 days (9 doses). Peak plasma rifaximin concentrations after 3 and 9 consecutive doses ranged from 0.81 to 3.4 ng/mL on Day 1 and 0.68 to 2.26 ng/mL on Day 3. Similarly, AUC_{0-last} estimates were 6.95 ± 5.15 ng·hr/mL on Day 1 and 7.83 ± 4.94 ng·hr/mL on Day 3. XIFAXAN is not suitable for treating systemic bacterial infections because of limited systemic exposure after oral administration [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>]. <u>Hepatic Encephalopathy</u> Mean rifaximin exposure (AUC_{tr}) in patients with a history of HE was approximately 12-fold higher than that observed in healthy subjects. Among patients with a history of HE, the mean AUC in patients with Child-Pugh Class C hepatic impairment was 2-fold higher than in patients with Child-Pugh Class A hepatic impairment [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i> and <i>Use in Specific Populations (8.7)</i>]. <u>Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea</u> In patients with irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) treated with XIFAXAN 550 mg three times a day for 14 days, the median T_{max} was 1 hour and mean C_{max} and AUC were generally comparable with those in healthy subjects. After multiple doses, AUC_{tau} was 1.65-fold higher than that on Day 1 in IBS-D patients (Table 2). | 12 臨床薬理 12.1 作用機序 リファキシミンは抗菌薬である〔臨床薬理 (12.4) 参照〕。 12.3 薬物動態 <u>吸収</u> 健康被験者において、本剤 550 mg を単回及び反復投与したときの血漿中リファキシミン C_{max} の平均値は 2.4~4 ng/mL であり、それに到達するまでの時間は約 1 時間であった。 <u>旅行者下痢症</u> 細菌性赤痢患者 13 例を対象に、リファキシミン (200 mg を 1 日 3 回) 3 日間投与時の 1 日目及び 3 日目の全身性の吸収について検討した。リファキシミンの血漿中濃度及び曝露量は低値であり、バラツキが大きかった。3 日間反復投与 (9 回投与) 後にリファキシミンの蓄積は認められなかった。3 回及び 9 回連続投与後の最高血漿中リファキシミン濃度は、1 日目 0.81~3.4 ng/mL、3 日目 0.68~2.26 ng/mL であった。同様に、 AUC_{0-last} は、1 日目 6.95 ± 5.15 ng·hr/mL、3 日目 7.83 ± 4.94 ng·hr/mL であった。 本剤は、経口投与後の全身的曝露が限られていることから、全身性細菌感染の治療には適さない〔警告 (5.1) 参照〕。 <u>肝性脳症</u> 肝性脳症の既往歴がある患者において、リファキシミンの曝露量 (AUC_{tr}) は健康被験者の約 12 倍高かった。肝性脳症の既往患者の間で比較すると、平均 AUC は Child-Pugh 分類クラス C の患者の方がクラス A の患者の 2 倍高かった〔警告及び使用上の注意(5.4) 及び特別な患者集団への投与(8.7) 参照〕。 <u>下痢型過敏性腸症候群</u> 下痢型過敏性腸症候群 (IBS-D) 患者に本剤 550 mg を 1 日 3 回 14 日間投与した際、 T_{max} の中央値は 1 時間で、 C_{max} 及び AUC の平均値は健康被験者とほぼ同等であった。反復投与の結果、IBS-D 患者での AUC_{tau} は、初回投与時の 1.65 倍高かった (表 2)。 |

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|--|------------------|--|----------------|--|--|--|--|--|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|--|--|--|----------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|--|--|----------------------------|-------------------|----------------|------------|--------------|--|--|--|---------------------------|-------------|------------|-------------|-------------|--|--|--|---------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--|--|--|
| 原文 | | | | 和訳 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Table 2. Mean (± SD) Pharmacokinetic Parameters of Rifaximin Following XIFAXAN 550 mg Three Times a Day in IBS-D Patients and Healthy Subjects | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th colspan="2">Healthy Subjects</th><th colspan="2">IBS-D Patients</th><th></th><th></th><th></th></tr> <tr> <th></th><th>Single-Dose (Day 1) n=12</th><th>Multiple-Dose (Day 14) n=14</th><th>Single-Dose (Day 1) n=12</th><th>Multiple-Dose (Day 14) n=14</th><th></th><th></th><th></th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td><td>4.04 (1.51)</td><td>2.39 (1.28)</td><td>3.49 (1.36)</td><td>4.22 (2.66)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>T_{max} (h)^a</td><td>0.75 (0.5-2.1)</td><td>1.00 (0.5-2.0)</td><td>0.78 (0-2)</td><td>1.00 (0.5-2)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>AUC_{tau} (ng·hr/mL)</td><td>10.4 (3.47)</td><td>9.30 (2.7)</td><td>9.69 (4.16)</td><td>16.0 (9.59)</td><td></td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Half-life (h)</td><td>1.83 (1.38)</td><td>5.63 (5.27)</td><td>3.14 (1.71)</td><td>6.08 (1.68)</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table> | | | | | | | | | Healthy Subjects | | IBS-D Patients | | | | | | Single-Dose (Day 1) n=12 | Multiple-Dose (Day 14) n=14 | Single-Dose (Day 1) n=12 | Multiple-Dose (Day 14) n=14 | | | | C_{max} (ng/mL) | 4.04 (1.51) | 2.39 (1.28) | 3.49 (1.36) | 4.22 (2.66) | | | | T_{max} (h) ^a | 0.75 (0.5-2.1) | 1.00 (0.5-2.0) | 0.78 (0-2) | 1.00 (0.5-2) | | | | AUC_{tau} (ng·hr/mL) | 10.4 (3.47) | 9.30 (2.7) | 9.69 (4.16) | 16.0 (9.59) | | | | Half-life (h) | 1.83 (1.38) | 5.63 (5.27) | 3.14 (1.71) | 6.08 (1.68) | | | |
| | Healthy Subjects | | IBS-D Patients | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | Single-Dose (Day 1) n=12 | Multiple-Dose (Day 14) n=14 | Single-Dose (Day 1) n=12 | Multiple-Dose (Day 14) n=14 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C_{max} (ng/mL) | 4.04 (1.51) | 2.39 (1.28) | 3.49 (1.36) | 4.22 (2.66) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T_{max} (h) ^a | 0.75 (0.5-2.1) | 1.00 (0.5-2.0) | 0.78 (0-2) | 1.00 (0.5-2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC_{tau} (ng·hr/mL) | 10.4 (3.47) | 9.30 (2.7) | 9.69 (4.16) | 16.0 (9.59) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Half-life (h) | 1.83 (1.38) | 5.63 (5.27) | 3.14 (1.71) | 6.08 (1.68) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ^a Median (range) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Food Effect in Healthy Subjects</p> <p>A high-fat meal consumed 30 minutes prior to XIFAXAN dosing in healthy subjects delayed the mean time to peak plasma concentration from 0.75 to 1.5 hours and increased the systemic exposure (AUC) of rifaximin by 2-fold but did not significantly affect C_{max}.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Distribution</p> <p>Rifaximin is moderately bound to human plasma proteins. <i>In vivo</i>, the mean protein binding ratio was 67.5% in healthy subjects and 62% in patients with hepatic impairment when XIFAXAN 550 mg was administered.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Elimination</p> <p>The mean half-life of rifaximin in healthy subjects at steady-state was 5.6 hours and was 6 hours in IBS-D patients.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Metabolism:</p> <p>In an <i>in vitro</i> study rifaximin was metabolized mainly by CYP3A4. Rifaximin accounted for 18% of radioactivity in plasma suggesting that the absorbed rifaximin undergoes extensive metabolism.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p><i>Excretion</i></p> <p>In a mass balance study, after administration of 400 mg ¹⁴C-rifaximin orally to healthy volunteers, of the 96.94% total recovery, 96.62% of the administered radioactivity was recovered in feces almost exclusively as the unchanged drug and 0.32% was recovered in urine mostly as metabolites with 0.03% as the unchanged drug.</p> <p>Biliary excretion of rifaximin was suggested by a separate study in which rifaximin was detected in the bile after cholecystectomy in patients with intact gastrointestinal mucosa.</p> | <p>排泄</p> <p>マスバランス試験において、¹⁴C-標識リファキシミン 400 mg を健康被験者に経口投与したとき、投与した放射能の 96.94%が回収された。糞中には 96.62%が回収され、そのほとんどが未変化体であった。また、尿中には 0.32%が回収され、ほとんどが代謝物で、うち未変化体は 0.03%であった。</p> <p>別の試験において、リファキシミンは正常な胃腸粘膜を有する患者の胆嚢摘出術後の胆汁中に検出されたことから、リファキシミンは胆汁中に排泄されることが示唆された。</p> |
| <p><i>Specific Populations</i></p> <p><i>Hepatic Impairment</i></p> <p>The systemic exposure of rifaximin was markedly elevated in patients with hepatic impairment compared to healthy subjects.</p> <p>The pharmacokinetics of rifaximin in patients with a history of HE was evaluated after administration of XIFAXAN 550 mg twice a day. The pharmacokinetic parameters were associated with a high variability and mean rifaximin exposure (AUCτ) in patients with a history of HE was higher compared to those in healthy subjects. The mean AUCτ in patients with hepatic impairment of Child-Pugh Class A, B, and C was 10-, 14-, and 21-fold higher, respectively, compared to that in healthy subjects (Table 3).</p> | <p>特殊な集団</p> <p>肝機能不全患者</p> <p>健康被験者に比べ、肝機能不全患者での全身曝露は顕著に高かった。</p> <p>HE の既往歴のある患者で、本剤 550 mg 錠を 1 日 2 回投与したときの薬物動態を評価した。HE の既往患者における平均曝露量 (AUCτ) は、ばらつきが大きく、健康被験者のそれよりも高かった。平均 AUCτ は健康被験者に比べ、Child-Pugh A、B 及び C でそれぞれ 10、14 及び 21 倍高かった (表 3)。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---------------------------|------------------|-----------------|---|---------------------------|------------------|--|--|------------|------------|-----------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|----------------|-------------|--------------|----------|---|--|--|--|----------------|---------------|--|--|------------|------------|-----------|-----------------------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|--------------------------|---------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------------------------|----------------|-------------|--------------|----------|
| 原文 | | | | 和訳 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Table 3. Mean (\pm SD) Pharmacokinetic Parameters of Rifaximin at Steady-State in Patients with a History of Hepatic Encephalopathy by Child-Pugh Class¹ | | | | 表3. Child-Pugh分類クラス¹別の肝性脳症の既往歴のある患者におけるリファキシミンの薬物動態パラメーター；定常状態における平均値 (\pm SD) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">Healthy Subjects (n = 14)</th> <th colspan="3">Child-Pugh Class</th> </tr> <tr> <th>A (n = 18)</th> <th>B (n = 15)</th> <th>C (n = 6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_τ (ng·hr/mL)</td> <td>12.3 \pm 4.8</td> <td>118 \pm 67.8</td> <td>169 \pm 55.7</td> <td>257 \pm 100.2</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3.4 \pm 1.6</td> <td>19.5 \pm 11.4</td> <td>25.4 \pm 11.9</td> <td>39.7 \pm 13.4</td> </tr> <tr> <td>T_{max}² (hr)</td> <td>0.8 (0.5, 4.0)</td> <td>1 (0.9, 10)</td> <td>1 (1.0, 4.2)</td> <td>1 (0, 2)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | Healthy Subjects (n = 14) | Child-Pugh Class | | | A (n = 18) | B (n = 15) | C (n = 6) | AUC _τ (ng·hr/mL) | 12.3 \pm 4.8 | 118 \pm 67.8 | 169 \pm 55.7 | 257 \pm 100.2 | C _{max} (ng/mL) | 3.4 \pm 1.6 | 19.5 \pm 11.4 | 25.4 \pm 11.9 | 39.7 \pm 13.4 | T _{max} ² (hr) | 0.8 (0.5, 4.0) | 1 (0.9, 10) | 1 (1.0, 4.2) | 1 (0, 2) | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th rowspan="2">健康被験者 (n = 14)</th> <th colspan="3">Child-Pugh 分類</th> </tr> <tr> <th>A (n = 18)</th> <th>B (n = 15)</th> <th>C (n = 6)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>AUC_τ (ng·hr/mL)</td> <td>12.3 \pm 4.8</td> <td>118 \pm 67.8</td> <td>169 \pm 55.7</td> <td>257 \pm 100.2</td> </tr> <tr> <td>C_{max} (ng/mL)</td> <td>3.4 \pm 1.6</td> <td>19.5 \pm 11.4</td> <td>25.4 \pm 11.9</td> <td>39.7 \pm 13.4</td> </tr> <tr> <td>T_{max}² (hr)</td> <td>0.8 (0.5, 4.0)</td> <td>1 (0.9, 10)</td> <td>1 (1.0, 4.2)</td> <td>1 (0, 2)</td> </tr> </tbody> </table> | | | | 健康被験者 (n = 14) | Child-Pugh 分類 | | | A (n = 18) | B (n = 15) | C (n = 6) | AUC _τ (ng·hr/mL) | 12.3 \pm 4.8 | 118 \pm 67.8 | 169 \pm 55.7 | 257 \pm 100.2 | C _{max} (ng/mL) | 3.4 \pm 1.6 | 19.5 \pm 11.4 | 25.4 \pm 11.9 | 39.7 \pm 13.4 | T _{max} ² (hr) | 0.8 (0.5, 4.0) | 1 (0.9, 10) | 1 (1.0, 4.2) | 1 (0, 2) |
| | Healthy Subjects (n = 14) | Child-Pugh Class | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | A (n = 18) | B (n = 15) | C (n = 6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _τ (ng·hr/mL) | 12.3 \pm 4.8 | 118 \pm 67.8 | 169 \pm 55.7 | 257 \pm 100.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 3.4 \pm 1.6 | 19.5 \pm 11.4 | 25.4 \pm 11.9 | 39.7 \pm 13.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{max} ² (hr) | 0.8 (0.5, 4.0) | 1 (0.9, 10) | 1 (1.0, 4.2) | 1 (0, 2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 健康被験者 (n = 14) | Child-Pugh 分類 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | A (n = 18) | B (n = 15) | C (n = 6) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| AUC _τ (ng·hr/mL) | 12.3 \pm 4.8 | 118 \pm 67.8 | 169 \pm 55.7 | 257 \pm 100.2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C _{max} (ng/mL) | 3.4 \pm 1.6 | 19.5 \pm 11.4 | 25.4 \pm 11.9 | 39.7 \pm 13.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| T _{max} ² (hr) | 0.8 (0.5, 4.0) | 1 (0.9, 10) | 1 (1.0, 4.2) | 1 (0, 2) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 1 Cross-study comparison with PK parameters in healthy subjects | | | | ¹ 健康被験者における PK パラメーターとの試験間比較 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 2 Median (range) | | | | ² 中央値 (範囲) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Renal Impairment The pharmacokinetics of rifaximin in patients with impaired renal function has not been studied.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Drug Interaction Studies</p> <p>Effect of other drugs on rifaximin An <i>in vitro</i> study suggests that rifaximin is a substrate of CYP3A4. In <i>vitro</i> rifaximin is a substrate of P-glycoprotein, OATP1A2, OATP1B1, and OATP1B3. Rifaximin is not a substrate of OATP2B1.</p> <p>Cyclosporine In <i>vitro</i> in the presence of P-glycoprotein inhibitor, verapamil, the efflux ratio of rifaximin was reduced greater than 50%. In a clinical drug interaction study, mean C_{max} for rifaximin was increased 83-fold, from 0.48 to 40.0 ng/mL; mean AUC_τ was increased 124-fold, from 2.54 to 314 ng·h/mL following co-administration of a single dose of XIFAXAN 550 mg with a single 600 mg dose of cyclosporine, an inhibitor of P-glycoprotein [see Drug Interactions (7.2)]. Cyclosporine is also an inhibitor of OATP, breast cancer resistance protein (BCRP) and a weak inhibitor of CYP3A4. The relative contribution of inhibition of each transporter by cyclosporine to the increase in rifaximin exposure is unknown.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>腎機能不全患者 リファキシミンの腎機能不全患者における薬物動態は検討されていない。</p> <p>薬物相互作用</p> <p>他剤のリファキシミンに対する作用 In <i>vitro</i> 試験において、リファキシミンは CYP3A4 の基質であることが示唆されている。In <i>vitro</i> で、リファキシミンは P-糖タンパク質、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であるが、OATP2B1 の基質ではない。</p> <p>シクロスボリン In <i>vitro</i> 消化管膜透過試験で、P-糖タンパク質阻害剤であるベラパミルの存在下、リファキシミンの管腔側への排出が 50%以上減少した。臨床薬物相互作用試験において、P-糖タンパク質阻害剤であるシクロスボリン 600 mg と本剤 550 mg を単回併用投与したとき、非併用時と比べてリファキシミンの C_{max} は 83 倍(0.48 から 40.0 ng/mL)、平均 AUC_τ は 124 倍 (2.54 から 314 ng·hr/mL) に增加了〔薬物相互作用 (7.2) 参照〕。 シクロスボリンは OATP や乳がん耐性タンパク質 (BCRP) の阻害剤であり、CYP3A4 の弱い阻害剤である。シクロスボリンによる各種トランスポーターへの阻害がリファキシミンの全身曝露上昇にどの程度寄与しているかは不明である。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p><i>Effect of rifaximin on other drugs</i></p> <p>In <i>in vitro</i> drug interaction studies the IC₅₀ values for rifaximin was >50 micromolar (~60 mcg) for CYP isoforms 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, and 2E1. <i>In vitro</i> IC₅₀ value of rifaximin for CYP3A4 was 25 micromolar. Based on <i>in vitro</i> studies, clinically significant drug interaction via inhibition of 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 by rifaximin is not expected.</p> <p>The inhibitory effect of rifaximin on P-gp transporter was observed in an <i>in vitro</i> study. The effect of rifaximin on P-gp transporter was not evaluated <i>in vivo</i>.</p> <p>In <i>in vitro</i> studies, rifaximin at 3 micromolar inhibited the uptake of estradiol glucuronide via OATP1B1 by 64% and via OATP1B3 by 70% while the uptake of estrone sulfate via OATP1A2 was inhibited by 40%. The inhibitory potential of rifaximin on these transporters at the clinically relevant concentrations is unknown.</p> | <p>リファキシミンの他の薬物への影響</p> <p><i>In vivo</i> 薬物相互作用試験において、リファキシミンの各種 CYP 分子種 (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 及び 2E1) に対する IC₅₀ 値は 50 μmol/L (~60 μg/mL) 以上であり、CYP3A4 に対しては 25 μmol/L であった。<i>In vitro</i> 試験の結果に基づくと、リファキシミンは CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 及び 3A4 阻害による臨床上意義のある薬物相互作用は示さないと考えられる。</p> <p><i>In vitro</i> 試験において、リファキシミンの P-糖タンパク質輸送阻害作用が認められているが、<i>in vivo</i> における作用は検討されていない。</p> <p><i>In vitro</i> 試験で、リファキシミン (3 μmol/L 存在下) は、OATP1B1 及び OATP1B3 を介するエストラジオールグルクロナيدの取り込みをそれぞれ 64% 及び 70% 阻害した。また、OATP1A2 による硫酸エストロンの取り込みを 40% 阻害した。通常の臨床濃度におけるリファキシミンのこれらトランスポーターに対する阻害作用については検討されていない。</p> |
| <p><i>Midazolam</i></p> <p>In an <i>in vitro</i> study, rifaximin was shown to induce CYP3A4 at the concentration of 0.2 micromolar. No significant induction of CYP3A4 enzyme using midazolam as a substrate was observed when rifaximin was administered three times a day for 7 days at 200 mg and 550 mg doses in two clinical drug interaction studies in healthy subjects.</p> <p>The effect of XIFAXAN 200 mg administered orally every 8 hours for 3 days and for 7 days on the pharmacokinetics of a single dose of either 2 mg intravenous midazolam or 6 mg oral midazolam was evaluated in healthy subjects. No significant difference was observed in the systemic exposure or elimination of intravenous or oral midazolam or its major metabolite, 1'-hydroxymidazolam, between midazolam alone or together with XIFAXAN. Therefore, XIFAXAN was not shown to significantly affect intestinal or hepatic CYP3A4 activity for the 200 mg three times a day dosing regimen.</p> <p>When single dose of 2 mg midazolam was orally administered after administration of XIFAXAN 550 mg three times a day for 7 days and 14 days to healthy subjects, the mean AUC of midazolam was 3.8% and 8.8% lower, respectively, than when midazolam was administered alone. The mean C_{max} of midazolam was lower by 4 to 5% when XIFAXAN was administered for 7-14 days prior to midazolam administration. This degree of interaction is not considered clinically meaningful.</p> | <p>ミダゾラム</p> <p><i>In vitro</i> 試験において、リファキシミンは 0.2 μmol/L で CYP3A4 を誘導することが示されているが、健康被験者を対象とした 2 つの臨床薬物相互作用試験において、リファキシミン 200 mg 又は 550 mg を 1 日 3 回、7 日間投与したとき、ミダゾラムを基質とした CYP3A4 の誘導試験では顕著な誘導は見られなかった。</p> <p>健康被験者にリファキシミン 200 mg を経口投与 (8 時間おき 3 日間及び 7 日間) 後にミダゾラム 2 mg 単回静脈内投与あるいは 6 mg 経口投与したときの薬物動態に対する影響を評価した。ミダゾラム静脈内又は経口投与後のミダゾラム及びその主要代謝物である 1'-hydroxymidazolam の全身曝露や消失について、ミダゾラム単独投与時とリファキシミン併用時との間で有意な差は認められなかった。したがって、本剤 200 mg の 1 日 3 回投与は、小腸あるいは肝臓での CYP3A4 活性には影響しないことが示唆された。</p> <p>本剤 550 mg 錠を健康被験者に 7 日間及び 14 日間、1 日 3 回投与後にミダゾラム (2 mg) を単回経口投与したときの AUC の平均値は、単独投与時の AUC の平均値に比べてそれぞれ 3.8% 及び 8.8% 低下した。ミダゾラムの投与に先立ち本剤を 7~14 日間投与した際、ミダゾラムの C_{max} の平均値は 4~5% 低下した。この相互作用による低下の程度は小さく、臨床的な意義は低いと考えられた。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p><u>Oral Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Norgestimate</u></p> <p>The oral contraceptive study utilized an open-label, crossover design in 28 healthy female subjects to determine if XIFAXAN 200 mg orally administered three times a day for 3 days (the dosing regimen for travelers' diarrhea) altered the pharmacokinetics of a single dose of an oral contraceptive containing 0.07 mg ethinyl estradiol and 0.5 mg norgestimate. Results showed that the pharmacokinetics of single doses of ethinyl estradiol and norgestimate were not altered by XIFAXAN.</p> <p>An open-label oral contraceptive study was conducted in 39 healthy female subjects to determine if XIFAXAN 550 mg orally administered three times a day for 7 days altered the pharmacokinetics of a single dose of an oral contraceptive containing 0.025 mg of ethinyl estradiol (EE) and 0.25 mg norgestimate (NGM). Mean C_{max} of EE and NGM was lower by 25% and 13%, after the 7-day XIFAXAN regimen than when the oral contraceptive was given alone. The mean AUC values of NGM active metabolites were lower by 7% to approximately 11%, while AUC of EE was not altered in presence of rifaximin. The clinical relevance of the C_{max} and AUC reductions in the presence of rifaximin is not known.</p> | <p><u>経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート含有）</u></p> <p>健康女性 28 例を対象とした非盲検クロスオーバー試験において、本剤 200 mg の 1 日 3 回 3 日間の経口投与（旅行者下痢症に対する用法・用量）が、経口避妊薬（エチニルエストラジオール 0.07 mg 及びノルゲスチメート 0.50 mg を含有）単回投与の薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討した。その結果、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート単回投与の薬物動態は、本剤によって影響されないことが示された。</p> <p>健康女性 39 例を対象とした経口避妊薬を用いた非盲検の臨床薬物相互作用試験で、本剤 550 mg の 1 日 3 回、7 日間の経口投与が、経口避妊薬 [エチニルエストラジオール (EE) 0.025 mg 及びノルゲスチメート (NGM) 0.25 mg を含有] を単回投与したときの薬物動態に影響を及ぼすかどうかを検討したところ、経口避妊薬を単独で投与したときと比べ、EE 及び NGM の平均 C_{max} は、7 日間の本剤投与により 25% 及び 13% 低下した。リファキシミンにより、NGM の活性代謝物の平均 AUC は 7% から約 11% 低下した一方、EE の AUC は変化しなかった。リファキシミンによる C_{max} 及び AUC の低下に関する臨床的意義については不明である。</p> |
| <p>12.4 Microbiology</p> <p><u>Mechanism of Action</u></p> <p>Rifaximin is a semi-synthetic derivative of rifampin and acts by binding to the beta-subunit of bacterial DNA-dependent RNA polymerase blocking one of the steps in transcription. This results in inhibition of bacterial protein synthesis and consequently inhibits the growth of bacteria.</p> <p><u>Drug Resistance and Cross-Resistance</u></p> <p>Resistance to rifaximin is caused primarily by mutations in the <i>rpoB</i> gene. This changes the binding site on DNA dependent RNA polymerase and decreases rifaximin binding affinity, thereby reducing efficacy. Cross-resistance between rifaximin and other classes of antimicrobials has not been observed.</p> <p><u>Antibacterial Activity</u></p> <p>Rifaximin has been shown to be active against the following pathogens both <i>in vitro</i> and in clinical studies of infectious diarrhea as described in the <i>Indications and Usage</i> (1.1) section: <i>Escherichia coli</i> (enterotoxigenic and enteropathogenic strains).</p> | <p>12.4 微生物学的所見</p> <p><u>作用機序</u></p> <p>リファキシミンは、リファンピンの半合成誘導体であり、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの β-サブユニットに結合することにより、転写過程すなわち細菌のタンパク合成を阻害することでその増殖を抑制する。</p> <p><u>薬剤耐性及び交差耐性</u></p> <p>リファキシミン耐性は、主に <i>rpoB</i> 遺伝子の変異によって起こる。これは DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの結合サイトの変異を起こし、リファキシミンの結合力を低下させ、ひいては活性を低下させる。リファキシミンと他の分類の抗菌薬との交差耐性は認められていない。</p> <p><u>抗菌活性</u></p> <p>効能又は効果 (1) に記載するように、リファキシミンは、<i>in vitro</i> 及び感染性下痢症の臨床試験において下記の病原体に対し活性があることが示されている： 大腸菌（腸管毒素原性及び腸管凝集性大腸菌株）。</p> |

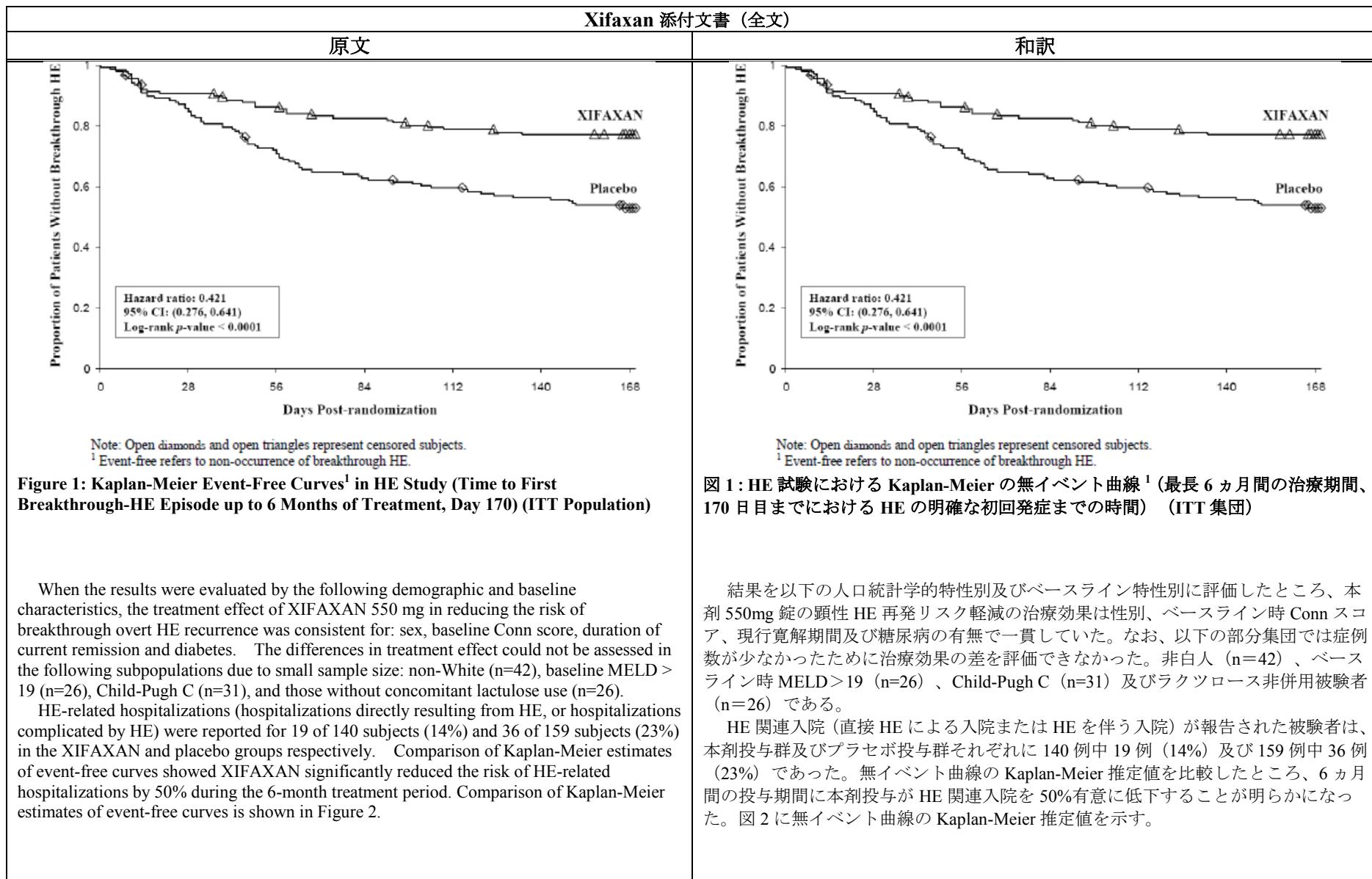
| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p><i>Susceptibility Tests</i></p> <p><i>In vitro</i> susceptibility testing was performed according to the Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI).^{1,2,3} However, the correlation between susceptibility testing and clinical outcome has not been determined.</p> | <p><i>感受性試験</i></p> <p><i>In vitro</i> 感受性試験は、米国臨床・検査標準協会 (CLSI)^{1,2,3} の方法に従って実施した。しかしながら感受性試験と臨床転帰との相関については検討されていない。</p> |
| <p>13 NONCLINICAL TOXICOLOGY</p> <p>13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility</p> <p>Malignant schwannomas in the heart were significantly increased in male Crl:CD[®] (SD) rats that received rifaximin by oral gavage for two years at 150 to 250 mg/kg/day (doses equivalent to 2.4 to 4 times the recommended dose of 200 mg three times daily for travelers' diarrhea, and equivalent to 1.3 to 2.2 times the recommended dose of 550 mg twice daily for hepatic encephalopathy, based on relative body surface area comparisons). There was no increase in tumors in Tg.rash2 mice dosed orally with rifaximin for 26 weeks at 150 to 2000 mg/kg/day (doses equivalent to 1.2 to 16 times the recommended daily dose for travelers' diarrhea and equivalent to 0.7 to 9 times the recommended daily dose for hepatic encephalopathy, based on relative body surface area comparisons).</p> <p>Rifaximin was not genotoxic in the bacterial reverse mutation assay, chromosomal aberration assay, rat bone marrow micronucleus assay, rat hepatocyte unscheduled DNA synthesis assay, or the CHO/HGPRT mutation assay. There was no effect on fertility in male or female rats following the administration of rifaximin at doses up to 300 mg/kg (approximately 5 times the clinical dose of 600 mg/day, and approximately 2.6 times the clinical dose of 1100 mg/day, adjusted for body surface area).</p> | <p>13 非臨床毒性試験</p> <p>13.1 発がん性、変異原性及び生殖毒性</p> <p>雄性 Crl:CD[®] (SD)系ラットにリファキシミンを 150～250 mg/kg/day [体表面積換算で旅行者下痢症の推奨用量 (200 mg を 1 日 3 回) の 2.4～4 倍、肝性脳症の推奨用量 (550mg 錠 1 日 2 回) の 1.3～2.2 倍] の用量で 2 年間強制経口投与したところ、心臓で悪性シュワントマトーネ細胞腫の増加が認められた。Tg.rash2 マウスにリファキシミンを 150～2000 mg/kg/day [体表面積換算で旅行者下痢症の推奨用量の 1.2～16 倍、肝性脳症の推奨用量の 0.7～9 倍] の用量で 26 週間経口投与したところ、腫瘍の増加は認められなかった。</p> <p>細菌を用いる復帰突然変異試験、染色体異常試験、ラット骨髄小核試験、ラット肝細胞不定期 DNA 合成試験及び CHO/HGPRT 突然変異試験において、リファキシミンに遺伝毒性は認められなかった。雌雄ラットに最高 300 mg/kg (体表面積換算で臨床用量 600 mg/kg の約 5 倍、1100 mg/kg の約 2.6 倍) までリファキシミンを投与しても、受胎能に影響は認められなかった。</p> |

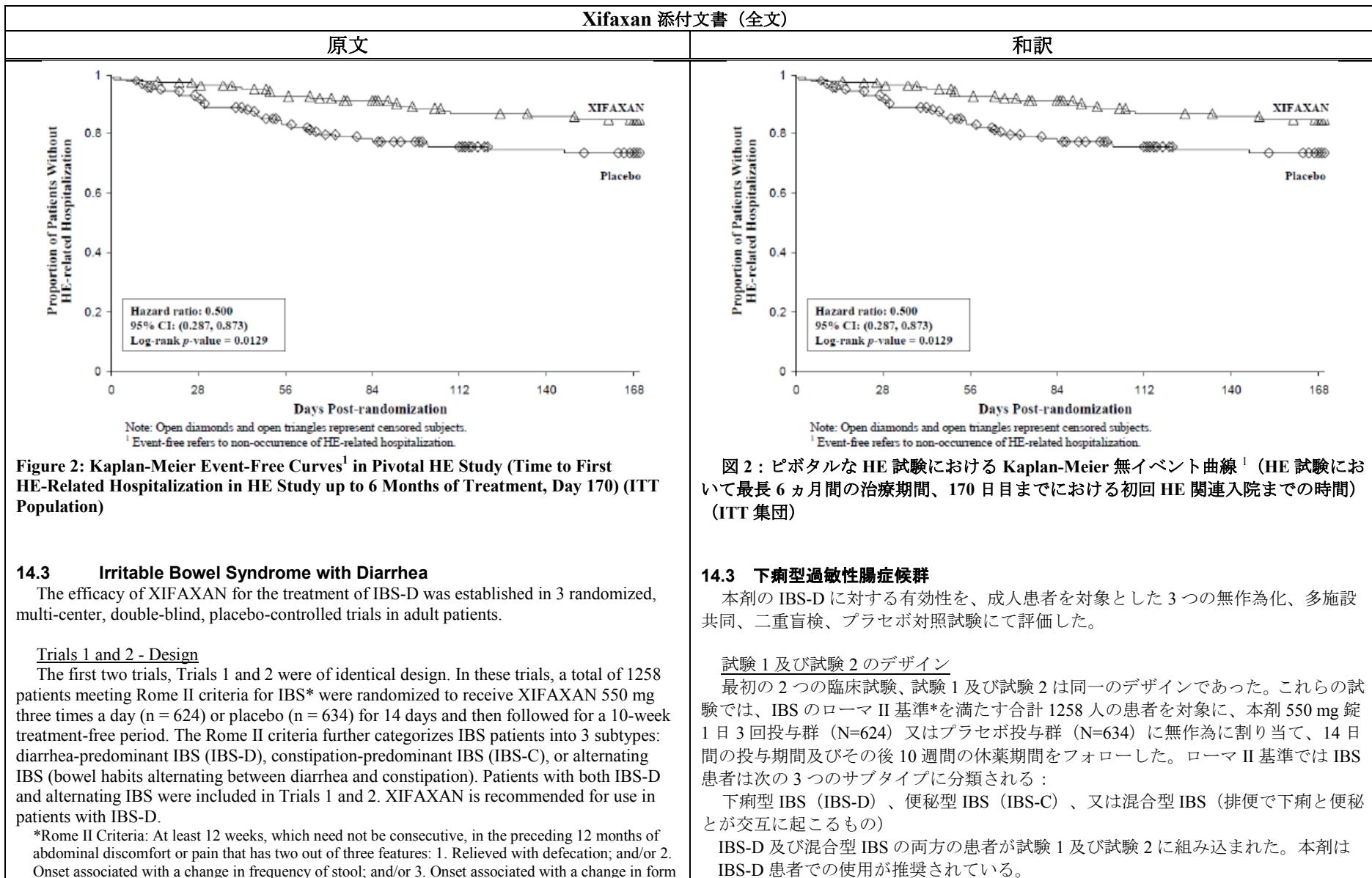
| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------------------|--|--------------------------------|--------------------|------------------------|---------------------|------|------|--------------------------------|----------------------|---------|---------|--------------------------------|--|--|--|---------------|-----------------|-------------------|---------------|------|------|--------------------------------|-------------|---------|---------|--------------------------------|
| 原文 | | 和訳 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14 CLINICAL STUDIES | | 14 臨床成績 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 14.1 Travelers' Diarrhea | | 14.1 旅行者下痢症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>The efficacy of XIFAXAN given as 200 mg orally taken three times a day for 3 days was evaluated in 2 randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled studies in adult subjects with travelers' diarrhea. One study was conducted at clinical sites in Mexico, Guatemala, and Kenya (Study 1). The other study was conducted in Mexico, Guatemala, Peru, and India (Study 2). Stool specimens were collected before treatment and 1 to 3 days following the end of treatment to identify enteric pathogens. The predominant pathogen in both studies was <i>Escherichia coli</i>.</p> <p>The clinical efficacy of XIFAXAN was assessed by the time to return to normal, formed stools and resolution of symptoms. The primary efficacy endpoint was time to last unformed stool (TLUS) which was defined as the time to the last unformed stool passed, after which clinical cure was declared. Table 4 displays the median TLUS and the number of patients who achieved clinical cure for the intent to treat (ITT) population of Study 1. The duration of diarrhea was significantly shorter in patients treated with XIFAXAN than in the placebo group. More patients treated with XIFAXAN were classified as clinical cures than were those in the placebo group.</p> | | <p>本剤 (200 mg 1日3回3日間経口投与) の有効性を、旅行者下痢症成人患者を対象とした2つの無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験において評価した。1つの試験は、メキシコ、グアテマラ、及びケニヤの臨床施設で実施された（試験1）。もう1つの試験は、メキシコ、グアテマラ、ペルー及びインドで実施された（試験2）。治療前及び治療終了後1～3日の便検体を採取し、腸内病原菌を同定した。両試験の主要病原菌は大腸菌であった。</p> <p>本剤の臨床有効性は、正常固形便に回復するまでの時間並びに症状の回復によって評価した。主要有効性評価項目は、最後の非固形便排便までの時間 (TLUS: time to last unformed stool) とし、その後に臨床的治癒を宣言した。表4に、試験1のITT (intent to treat) 集団に関するTLUS中央値及び臨床的治癒に達した患者数を示す。下痢の持続時間は、本剤投与群でプラセボ群より有意に短かった。また臨床的治癒に分類された患者数は、本剤投与群でプラセボ群より多かった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Table 4. Clinical Response in Study 1 (ITT population) | | 表 4. 試験1の臨床効果 (ITT集団) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XIFAXAN (n=125)</th> <th>Placebo (n=129)</th> <th>Estimate (97.5% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median TLUS (hours)</td> <td>32.5</td> <td>58.6</td> <td>2^a (1.26, 2.50)</td> </tr> <tr> <td>Clinical cure, n (%)</td> <td>99 (79)</td> <td>78 (60)</td> <td>19^b (5.3, 32.1)</td> </tr> </tbody> </table> | | | XIFAXAN (n=125) | Placebo (n=129) | Estimate (97.5% CI) | Median TLUS (hours) | 32.5 | 58.6 | 2 ^a (1.26, 2.50) | Clinical cure, n (%) | 99 (79) | 78 (60) | 19 ^b (5.3, 32.1) | <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤 (n=125)</th> <th>プラセボ (n=129)</th> <th>推定値 (97.5% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>TLUS 中央値 (hr)</td> <td>32.5</td> <td>58.6</td> <td>2^a (1.26, 2.50)</td> </tr> <tr> <td>臨床的治癒、n (%)</td> <td>99 (79)</td> <td>78 (60)</td> <td>19^b (5.3, 32.1)</td> </tr> </tbody> </table> | | | 本剤 (n=125) | プラセボ (n=129) | 推定値 (97.5% CI) | TLUS 中央値 (hr) | 32.5 | 58.6 | 2 ^a (1.26, 2.50) | 臨床的治癒、n (%) | 99 (79) | 78 (60) | 19 ^b (5.3, 32.1) |
| | XIFAXAN (n=125) | Placebo (n=129) | Estimate (97.5% CI) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Median TLUS (hours) | 32.5 | 58.6 | 2 ^a (1.26, 2.50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Clinical cure, n (%) | 99 (79) | 78 (60) | 19 ^b (5.3, 32.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本剤 (n=125) | プラセボ (n=129) | 推定値 (97.5% CI) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| TLUS 中央値 (hr) | 32.5 | 58.6 | 2 ^a (1.26, 2.50) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 臨床的治癒、n (%) | 99 (79) | 78 (60) | 19 ^b (5.3, 32.1) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ^a Hazard Ratio (p-value <0.001) ^b Difference in rates (p-value <0.01) | | ^a ハザード比 (p-value <0.001) ^b 治癒率の差 (p-value <0.01) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|------------|---------|---------|------------|------------|----------------|------------|------------|--|--|--|----|------|----|------------|------------|-----|------------|------------|
| 原文 | 和訳 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Microbiological eradication (defined as the absence of a baseline pathogen in culture of stool after 72 hours of therapy) rates for Study 1 are presented in Table 5 for patients with any pathogen at baseline and for the subset of patients with <i>Escherichia coli</i> at baseline. <i>Escherichia coli</i> was the only pathogen with sufficient numbers to allow comparisons between treatment groups.</p> <p>Even though XIFAXAN had microbiologic activity similar to placebo, it demonstrated a clinically significant reduction in duration of diarrhea and a higher clinical cure rate than placebo. Therefore, patients should be managed based on clinical response to therapy rather than microbiologic response.</p> | <p>表5に、試験1の菌消失（治療72時間後の便培養でベースラインの病原菌が消失と定義）率を、ベースラインで何らかの病原菌が検出された患者及びベースラインで大腸菌が検出された患者について示す。大腸菌は、投与群間の比較が可能な十分数が存在する唯一の病原菌であった。</p> <p>本剤の微生物学的活性はプラセボと同様であったが、下痢持続時間はプラセボより臨床的に有意に短縮し、また臨床的治癒率もプラセボより高かった。したがって、患者の管理は、微生物学的効果ではなく、臨床的効果に基づいて行うべきである。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Table 5. Microbiologic Eradication Rates in Study 1 Subjects with a Baseline Pathogen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>XIFAXAN</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall</td> <td>48/70 (69)</td> <td>41/61 (67)</td> </tr> <tr> <td><i>E. coli</i></td> <td>38/53 (72)</td> <td>40/54 (74)</td> </tr> </tbody> </table> | | XIFAXAN | Placebo | Overall | 48/70 (69) | 41/61 (67) | <i>E. coli</i> | 38/53 (72) | 40/54 (74) | <p>表5. 試験1のベースラインで病原菌が検出された患者での菌消失率</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>本剤</th> <th>プラセボ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全体</td> <td>48/70 (69)</td> <td>41/61 (67)</td> </tr> <tr> <td>大腸菌</td> <td>38/53 (72)</td> <td>40/54 (74)</td> </tr> </tbody> </table> | | | 本剤 | プラセボ | 全体 | 48/70 (69) | 41/61 (67) | 大腸菌 | 38/53 (72) | 40/54 (74) |
| | XIFAXAN | Placebo | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Overall | 48/70 (69) | 41/61 (67) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <i>E. coli</i> | 38/53 (72) | 40/54 (74) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 本剤 | プラセボ | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 全体 | 48/70 (69) | 41/61 (67) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 大腸菌 | 38/53 (72) | 40/54 (74) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>The results of Study 2 supported the results presented for Study 1. In addition, this study provided evidence that subjects treated with XIFAXAN with fever and/or blood in the stool at baseline had prolonged TLUS. These subjects had lower clinical cure rates than those without fever or blood in the stool at baseline. Many of the patients with fever and/or blood in the stool (dysentery-like diarrheal syndromes) had invasive pathogens, primarily <i>Campylobacter jejuni</i>, isolated in the baseline stool.</p> <p>Also in this study, the majority of the subjects treated with XIFAXAN who had <i>Campylobacter jejuni</i> isolated as a sole pathogen at baseline failed treatment and the resulting clinical cure rate for these patients was 23.5% (4/17). In addition to not being different from placebo, the microbiologic eradication rates for subjects with <i>Campylobacter jejuni</i> isolated at baseline were much lower than the eradication rates seen for <i>Escherichia coli</i>.</p> | <p>試験2では、試験1の結果を裏付ける追加情報が得られた。本試験ではまた、本剤投与群のうちベースラインで発熱及び/又は血便の認められた患者でTLUSの延長が認められたが、これらの患者の臨床的治癒率は、ベースラインで発熱又は血便の認められなかつた患者より低率であった。発熱及び/又は血便の認められた患者（赤痢様下痢症候群）の多くで、ベースラインの便に侵襲性病原菌（主に <i>Campylobacter jejuni</i>）が検出された。</p> <p>本試験ではまた、本剤投与群のうちベースラインで唯一の病原菌として <i>Campylobacter jejuni</i> が検出された患者の大多数で治療が無効であり、結果として、これら患者での臨床的治癒率は23.5% (4/17) であった。</p> <p>ベースラインで <i>Campylobacter jejuni</i> が検出された患者では、プラセボと変わらないことに加えて、その菌消失率が大腸菌の場合に比べてはるかに低値であった。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>In an unrelated open-label, pharmacokinetic study of oral XIFAXAN 200 mg taken every 8 hours for 3 days, 15 adult subjects were challenged with <i>Shigella flexneri</i> 2a, of whom 13 developed diarrhea or dysentery and were treated with XIFAXAN. Although this open-label challenge trial was not adequate to assess the effectiveness of XIFAXAN in the treatment of shigellosis, the following observations were noted: eight subjects received rescue treatment with ciprofloxacin either because of lack of response to XIFAXAN treatment within 24 hours (2), or because they developed severe dysentery (5), or because of recurrence of <i>Shigella flexneri</i> in the stool (1); five of the 13 subjects received ciprofloxacin although they did not have evidence of severe disease or relapse.</p> | <p>関連する試験ではないが、本剤 200 mg を 8 時間ごと 3 日間の経口投与を行った非盲検の薬物動態試験では、赤痢菌 (<i>Shigella flexneri</i> 2a) に感染した成人 15 例のうち、下痢又は赤痢が発症した 13 例に対して本剤が投与された。この非盲検試験は、細菌性赤痢の治療での本剤の有効性を評価するには適切ではないが、以下の所見が得られた。被験者 8 例は、24 時間以内に本剤投与の効果が得られなかつたため（2 例）、あるいは赤痢症状が悪化したため（5 例）、あるいは糞便中に <i>Shigella flexneri</i> が再出現したため（1 例）、シプロフロキサシンによる救命治療を受けた。13 例中 5 例は、重症疾患やぶり返しは認められなかつたが、シプロフロキサシンが投与された。</p> |

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>14.2 Hepatic Encephalopathy</p> <p>The efficacy of XIFAXAN 550 mg taken orally two times a day was evaluated in a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center 6-month trial of adult subjects from the U.S., Canada and Russia who were defined as being in remission (Conn score of 0 or 1) from hepatic encephalopathy (HE). Eligible subjects had ≥ 2 episodes of HE associated with chronic liver disease in the previous 6 months.</p> <p>A total of 299 subjects were randomized to receive either XIFAXAN (n=140) or placebo (n=159) in this study. Patients had a mean age of 56 years (range, 21-82 years), 81% < 65 years of age, 61% were male and 86% White. At baseline, 67% of patients had a Conn score of 0 and 68% had an asterixis grade of 0. Patients had MELD scores of either ≤ 10 (27%) or 11 to 18 (64%) at baseline. No patients were enrolled with a MELD score of > 25. Nine percent of the patients were Child-Pugh Class C. Lactulose was concomitantly used by 91% of the patients in each treatment arm of the study. Per the study protocol, patients were withdrawn from the study after experiencing a breakthrough HE episode. Other reasons for early study discontinuation included: adverse reactions (XIFAXAN 6%; placebo 4%), patient request to withdraw (XIFAXAN 4%; placebo 6%) and other (XIFAXAN 7%; placebo 5%).</p> <p>The primary endpoint was the time to first breakthrough overt HE episode. A breakthrough overt HE episode was defined as a marked deterioration in neurological function and an increase of Conn score to Grade ≥ 2. In patients with a baseline Conn score of 0, a breakthrough overt HE episode was defined as an increase in Conn score of 1 and asterixis grade of 1.</p> <p>Breakthrough overt HE episodes were experienced by 31 of 140 subjects (22%) in the XIFAXAN group and by 73 of 159 subjects (46%) in the placebo group during the 6-month treatment period. Comparison of Kaplan-Meier estimates of event-free curves showed XIFAXAN significantly reduced the risk of HE breakthrough by 58% during the 6-month treatment period. Presented below in Figure 1 is the Kaplan-Meier event-free curve for all subjects (n = 299) in the study.</p> | <p>14.2 肝性脳症</p> <p>米国、カナダ及びロシアの肝性脳症（HE）の寛解期（Conn スコア 0 または 1）にあると定義された成人被験者を対象とした多施設共同の無作為割付けプラセボ対照二重盲検 6 カ月間投与試験において、本剤 550mg 錠 1 日 2 回経口投与の有効性を評価した。先行 6 カ月間に慢性肝疾患による HE が 2 回以上発症した被験者を適格例とした。</p> <p>本試験では、合計 299 例の被験者を本剤 (n=140) 又はプラセボ (n=159) のいずれかの投与に無作為に割り付けた。患者の平均年齢は 56 歳（範囲、21～82 歳）で、81%が 65 歳未満、61%が男性、86%が白人であった。ベースライン時、対象患者の 67%が Conn スコア 0 で、68%がグレード 0 の羽ばたき振戦であった。ベースライン時の MELD スコアは 10 以下 (27%) 又は 11～18 (64%) であった。MELD スコアが 25 を上回る患者の登録は 1 例もなかった。対象患者の 9% は Child-Pugh 分類クラス C であった。本試験の各投与群の患者の 91% がラクツロースを併用していた。治験実施計画書に従って、患者は HE の明確な発症後に試験を中止した。治験中止のその他の理由は、有害事象（本剤投与群 6%；プラセボ投与群 4%）、患者による中止要請（本剤投与群 4%；プラセボ投与群 6%）及びその他（本剤投与群 7%；プラセボ投与群 5%）であった。</p> <p>プライマリーエンドポイントは、顕性 HE の明確な初回発症までの時間とした。顕性 HE の明確な発症は、神経機能の顕著な低下及び Conn スコアのグレード 2 以上への増加と定義した。ベースライン時 Conn スコアが 0 の患者の場合には、顕性 HE の明確な発症を Conn スコアの増加 1 及び羽ばたき振戦グレード 1 と定義した。</p> <p>顕性 HE の明確な発症を来たした被験者は、6 カ月間の投与期間中に本剤投与群 140 例中 31 例 (22%) 及びプラセボ投与群 159 例中 73 例 (46%) であった。無イベント曲線の Kaplan-Meier 推定値を比較したところ、6 カ月間の投与期間で本剤の投与が HE 発症のリスクを 58% 有意に軽減することが明らかになった。本試験の全ての対象被験者 (n=299) における Kaplan-Meier の無イベント曲線を下記の図 1 に示す。</p> |





| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>(appearance) of stool.</p> <p><i>Symptoms that Cumulatively Support the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abnormal stool frequency (for research purposes “abnormal” may be defined as greater than 3 bowel movements per day and less than 3 bowel movements per week); Abnormal stool form (lumpy/hard or loose/watery stool); Abnormal stool passage (straining, urgency, or feeling of incomplete evacuation); Passage of mucus; Bloating or feeling of abdominal distension. <p>Trial 3 - Design</p> <p>Trial 3 evaluated repeat treatment in adults with IBS-D meeting Rome III criteria** for up to 46 weeks. A total of 2579 were enrolled to receive open-label XIFAXAN for 14 days. Of 2438 evaluable patients, 1074 (44%) responded to initial treatment and were evaluated over 22 weeks for continued response or recurrence of IBS-symptoms. A total of 636 patients had symptom recurrence and were randomized into the double-blind phase of the study. These patients were scheduled to receive XIFAXAN 550 mg three times a day (n = 328) or placebo (n = 308) for two additional 14-day repeat treatments courses separated by 10 weeks. See Figure 3.</p> <p>Figure 3: Trial 3 Study Design</p> <p>The IBS-D population from the three studies had mean age of 47 (range: 18 to 88) years of which approximately 11% of patients were ≥ 65 years old, 72% were female and 88% were White.</p> <p>**Rome III Criteria: Recurrent abdominal pain or discomfort (uncomfortable sensation not described as pain) at least 3 days/month in last 3 months associated with two or more of the following: 1. Improvement with defecation; 2. Onset associated with a change in frequency of stool; 3. Onset associated with a change in form (appearance) of stool.</p> | <p>*ローマ II 基準：過去 12 か月の中の連続とは限らない 12 週間に、下記の 2 項目以上の特徴を有する腹痛あるいは腹部不快感がある：1. 排便によって軽快する／2. 排便頻度の変化で始まる／3. 便性状の変化で始まる</p> <p>過敏性腸症候群の診断を累積的に支援する症状：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・異常な排便回数（研究目的では 1 日当たり 3 回を超える排便及び週 3 回未満の排便を「異常」と定義する）。異常な排便形（亜糞状便／硬便、又は軟便／水様便） 異常な便通（いきみ、切迫、又は残便感のあるもの） 粘液の排出、膨満感や腹部膨満感 <p>試験 3 のデザイン</p> <p>試験 3 では、"IBS-D ミーティングでのローマ III 基準"**を満たす成人患者における最大 46 週間にわたり繰り返し投与を評価した。合計 2579 名が登録され、非盲検で本剤が 14 日間投与された。評価可能な 2438 人の患者のうち、最初の治療で寛解した 1074 名（44%）について、22 週間にわたり寛解の持続又は IBS 症状の再発を評価した。症状が再発した計 636 名の患者が次の二重盲検試験に無作為に分けられた。これらの患者は、10 週間の休薬をはさむ 2 つの 14 日間の繰り返し投与コースで、本剤 550 mg (N=328) 又はプラセボ (N=308) を 1 日 3 回服用するよう計画された。【図 3 参照】</p> <p>図 3: 試験 3 のデザイン</p> <p>3 つの試験における IBS-D の患者集団は、平均 47 歳（18 から 88 までの範囲）であり、うち患者の約 11% が 65 歳以上、72% が女性であり、88% が白人であった。</p> <p>**ローマ III 基準：過去 3 か月間、月に 3 日以上にわたって腹痛や腹部不快感（痛みとは言えない不快な感覚）が繰り返し起こり、次の項目の 2 つ以上がある。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 排便によって症状が軽減する 2. 発症時に排便頻度の変化がある 3. 発症時に便形状（外観）の変化がある |

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------------------------|---|---|-----------------------------|---|
| 原文 | | | | 和訳 | | |
| <p><u>Trials 1 and 2 - Results</u></p> <p>Trials 1 and 2 included 1258 IBS-D patients (309 XIFAXAN, 314 placebo; 315 XIFAXAN, 320 placebo). The primary endpoint for both trials was the proportion of patients who achieved adequate relief of IBS signs and symptoms for at least 2 of 4 weeks during the month following 14 days of treatment. Adequate relief was defined as a response of "yes" to the following weekly Subject Global Assessment (SGA) question: "In regards to your IBS symptoms, compared to the way you felt before you started study medication, have you, in the past 7 days, had adequate relief of your IBS symptoms? [Yes/No]."</p> | | | | <p>試験 1 及び試験 2 の結果</p> <p>試験 1 及び試験 2 で、IBS-D 患者 1258 名であった（試験 1：本剤 309 名、プラセボ 314 名、試験 2：本剤 315 名、プラセボ 320 名）。両試験の主要評価項目は、治療期間 14 日直後の 1 カ月に、4 週間のうち少なくとも 2 週間、IBS の微候及び症状に十分な緩和を達成した患者数とした。十分な緩和とは、以下の毎週行う主観的包括的アセスメント (SGA) の質問に「はい」と回答したものとして定義した。「あなたの IBS 症状について、治験の投薬開始前と比べて、この 7 日間に十分な軽減がありましたか？【はい／いいえ】」</p> | | |
| <p>Adequate relief of IBS symptoms was experienced by more patients receiving XIFAXAN than those receiving placebo during the month following 2 weeks of treatment (SGA-IBS Weekly Results: 41% vs. 31%, p = 0.0125; 41% vs. 32%, p = 0.0263 (See Table 6).</p> | | | | <p>2 週間の投薬の後の 1 カ月間で、IBS 症状の十分な緩和が得られたのは、プラセボ投与患者よりも本剤投与患者の方が多かった(週次 SGA-IBS の結果比較、41%対 31%、P=0.0125 : 41%対 32%、p=0.0263 (表 6 参照)。</p> | | |
| <p>Table 6. Adequate Relief of IBS Symptoms During the Month Following Two Weeks of Treatment</p> | | | | | | |
| Endpoint | Trial 1 | | | Trial 2 | | |
| | XIFAXAN N = 309 n (%) | Placebo N = 314 n (%) | Treatment Difference (95% CI ^a) | XIFAXAN N = 315 n (%) | Placebo N = 320 n (%) | Treatment Difference (95% CI ^a) |
| Adequate Relief of IBS Symptoms ^b | 126 (41) | 98 (31) | 10% (2.1%, 17.1%) | 128 (41) | 103 (32) | 8% (1.0%, 15.9%) |

^a Confidence Interval

^b The p-value for the primary endpoint for Trials 1 for Trial 2 was <0.05.

The trials examined a composite endpoint which defined responders by IBS-related abdominal pain and stool consistency measures. Patients were monthly responders if they met both of the following criteria:

- experienced a $\geq 30\%$ decrease from baseline in abdominal pain for ≥ 2 weeks during the month following 2 weeks of treatment
- had a weekly mean stool consistency score < 4 (loose stool) for ≥ 2 weeks during the month following 2 weeks of treatment

More patients receiving XIFAXAN were monthly responders for abdominal pain and stool consistency in Trials 1 and 2 (see Table 7).

| 評価項目 | 試験 1 | | | 試験 2 | | |
|---------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| | 本剤 N = 309 n (%) | プラセボ N = 314 n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) | 本剤 N = 315 n (%) | プラセボ N = 320 n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) |
| IBS 症状の十分な緩和 ^b | 126 (41) | 98 (31) | 10% (2.1%, 17.1%) | 128 (41) | 103 (32) | 8% (1.0%, 15.9%) |

^a 信頼区間

^b 試験 1 及び 2 の主要評価項目の p 値<0.05.

両試験では、IBS に関する腹痛及び便形状を測定することによりレスポンダーを定義し、複合型エンドポイントを評価した。患者が以下の基準の両方を満たした場合、月次レスポンダーとした：

- 2 週間投与直後の 1 カ月に 2 週間以上、腹痛スコアがベースラインから 30%以上減少
 - 2 週間投与直後の 1 カ月に 2 週間以上、週の便形状の平均スコアが 4 (軟便) 以下
- 試験 1 及び試験 2 で、より多くの本剤投与患者が腹痛及び便形状について月次レスポンダーであった (表 7 参照)。

| Xifaxan 添付文書（全文） | | | | | | | | | |
|--|-----------------------------|-----------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|---|------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| 原文 | | | | | | 和訳 | | | |
| Table 7. Efficacy Responder Rates in Trial 1 and 2 During the Month Following Two Weeks of Treatment | | | | | | | | | |
| Trial 1 | | | | | | Trial 2 | | | |
| Endpoint | XIFAXAN N = 309 n (%) | Placebo N = 314 n (%) | Treatment Difference (95% CI ^a) | XIFAXAN N = 315 n (%) | Placebo N = 320 n (%) | Treatment Difference (95% CI ^a) | 本剤 N = 309 n (%) | プラセボ N = 314 n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) |
| Abdominal Pain and Stool Consistency Responders ^b | 144 (47) | 121 (39) | 8% (0.3%, 15.9%) | 147 (47) | 116 (36) | 11% (2.7%, 18.0%) | 144 (47) | 121 (39) | 8% (0.3%, 15.9%) |
| Abdominal Pain Responders | 159 (51) | 132 (42) | 9% (1.8%, 17.5%) | 165 (52) | 138 (43) | 9% (1.5%, 17.0%) | 159 (51) | 132 (42) | 9% (1.8%, 17.5%) |
| Stool Consistency Responders | 244 (79) | 212 (68) | 11% (4.4%, 18.2%) | 233 (74) | 206 (64) | 10% (2.3%, 16.7%) | 244 (79) | 212 (68) | 11% (4.4%, 18.2%) |

^a Confidence Interval

^b The p-value for the composite endpoint for Trial 1 and 2 was <0.05 and <0.01, respectively.

表 7. 試験 1 及び試験 2 における 2 週間の投薬直後 1 か月における有効性レスポンダーの割合

| 評価項目 | 試験 1 | | | 試験 2 | | |
|---------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|------------------------|--------------------------|----------------------------------|
| | 本剤 N = 309 n (%) | プラセボ N = 314 n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) | 本剤 N = 315 n (%) | プラセボ N = 320 n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) |
| 腹痛及び 便形状の 寛解 ^b | 144 (47) | 121 (39) | 8% (0.3%, 15.9%) | 147 (47) | 116 (36) | 11% (2.7%, 18.0%) |
| 腹痛の寛 解 | 159 (51) | 132 (42) | 9% (1.8%, 17.5%) | 165 (52) | 138 (43) | 9% (1.5%, 17.0%) |
| 便形状の 寛解 | 244 (79) | 212 (68) | 11% (4.4%, 18.2%) | 233 (74) | 206 (64) | 10% (2.3%, 16.7%) |

^a 信頼区間

^b 試験 1 及び 2 の複合型評価項目の p 値がそれぞれ試験 1 で <0.05、試験 2 で <0.01.

試験 3 の結果

TARGET 3 では 2579 名の患者で、非盲検で本剤を 14 日間投与した後、4 週間無投与のフォローアップ期間を設定した。フォローアップ期間の終わりに、患者は治療に対するレスポンスを評価した。以下の両方を達成した場合にレスポンダーとみなした：

- 毎日の質問に基づいて、週平均腹痛スコアがベースラインから 30%以上改善したもの：「あなたの腹痛に関する IBS 症状について、過去 24 時間にわたり IBS に関する腹痛が、0～10 のスケールでどうでしたか？」「0」は、全く痛みがないことを、「10」は「あなたが想像しうる最悪の痛み」を意味します
- ベースラインと比較して、ある 1 週間でブリストル便形状スケール 6 又は 7 の日が 50%以上少ない場合：ここで、6=泥状便（境界がぼぐれて、ふにやふにやの不定形の小片便 泥状の便）、7=水様便（水様で、固形物を含まない液体状の便）をいう。

レスポンダーは、その後、腹痛又は泥状便/水様便といった IBS 関連症状の再発について、無投与で最大 20 週間までフォローされた。

患者が 4 週間の間に 3 週以上、腹痛又は泥状便/水様便といった IBS 関連症状の再発を経験した場合、二重盲検プラセボ対照の繰り返し投与フェーズに無作為化された。非盲検で本剤を投与されて寛解した 1074 名の患者のうち、382 名は本剤の最初

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>who responded to open-label XIFAXAN, 382 experienced a period of symptom inactivity or decrease that did not require repeat treatment by the time they discontinued, including patients who completed the 22 weeks after initial treatment with XIFAXAN. See Figure 3.</p> <p>Overall, 1257 of 2579 patients (49%) were nonresponders in the open-label phase and per the study protocol were withdrawn from the study. Other reasons for discontinuation include: patient request (5%), patient lost to follow-up (4%), adverse reaction (3%), and other (0.8%).</p> <p>There were 1074 (44%) of 2438 evaluable patients who responded to initial treatment with improvement in abdominal pain and stool consistency. The response rate for each IBS symptom during the open-label phase of Trial 3 is similar to the rates seen in Trials 1 and 2 (see Table 7). A total of 636 patients subsequently had sign and symptom recurrence and were randomized to the repeat treatment phase. The median time to recurrence for patients who experienced initial response during the open-label phase with XIFAXAN was 10 weeks (range 6 to 24 weeks).</p> <p>The XIFAXAN and placebo treatment groups had similar baseline IBS symptom scores at the time of recurrence and randomization to the double blind phase, but symptom scores were less severe than at study entry into the open-label phase.</p> <p>Patients were deemed to have recurrent signs and symptoms by the following criteria: a return of abdominal pain or lack of stool consistency for at least 3 weeks during a 4 week follow-up period. The primary endpoint in the double-blind, placebo-controlled portion of the trial was the proportion of patients who were responders to repeat treatment in both IBS-related abdominal pain and stool consistency as defined above during the 4 weeks following the first repeat treatment with XIFAXAN. The primary analysis was performed using the worst case analysis method where patients with < 4 days of diary entries in a given week are considered as non-responders for that week.</p> <p>More patients receiving XIFAXAN were monthly responders for abdominal pain and stool consistency in the primary analysis in Trial 3 (see Table 8).</p> | <p>の投与後 22 週間終了した患者で、無症状か症状が軽減し、治験終了まで再投与を必要としなかった。図 3 参照</p> <p>全体的に、患者 2579 名中 1257 名 (49%) が非盲検のフェーズ中のノンレスポンダーで試験計画書に従い試験を中止した。中止には次のような別の理由も含まれる：患者希望 (5%)、追跡不能 (4%)、副作用 (3%)、その他 (0.8%)。</p> <p>最初の投与期に腹痛及び便形状の改善し寛解した患者は、2438 名の評価可能なうち 1074 名 (44%) であった。試験 3 の非盲検のフェーズ中、各 IBS 症状の寛解した割合は、試験 1 及び試験 2 で得られた割合と同様であった（表 7 参照）。合計 636 人の患者は、その後徵候と症状が再発し、繰り返し投与のフェーズに無作為化された。本剤の非盲検のフェーズで最初に寛解を経験した患者に関し、再発するまでの期間の中央値は、10 週間（範囲は 6~24 週間）であった。</p> <p>再発し、二重盲検フェーズに無作為化されたとき、本剤及びプラセボ投与群の IBS 症状スコアのベースラインは類似していたが、症状スコアは非盲検フェーズにエントリーしたよりも軽症であった。</p> <p>患者は、次の基準により再発の徵候や症状が再発したとみなし： 4 週間のフォローアップ期間中に少なくとも 3 週間、腹痛及び便形状の欠如を再発した場合。二重盲検プラセボ対照フェーズの主要評価項目は、本剤の繰り返しのうち最初の投与後 4 週間で上記で定義したものと同様に、IBS に関連する腹痛及び便形状の両方において、繰り返し投与にて寛解を示した患者の割合とした。一次解析は最悪のケースを用いて実施した。すなわち、ある週の日誌項目が 4 日未満の患者は、その週についてノンレスポンダーと定義した。</p> <p>試験 3 での一次解析で、より多くの本剤投与患者が腹痛及び便形状について、月次寛解を示した。（表 8 参照）</p> |

| Xifaxan 添付文書 (全文) | | | |
|--|-----------------------------|---|---|
| 原文 | | 和訳 | |
| Table 8. Efficacy Responder Rates in Trial 3 in a Given Week for at Least 2 Weeks During Weeks 3 to 6 of the Double Blind, First Repeat Treatment Phase | | 表 8. 試験 3 で二重盲検の最初の繰り返し投与期の第 3~6 週の間に少なくともいづれかの 2 週以上でレスポンダーであった患者 | |
| | | | |
| | Placebo (N=308) n (%) | XIFAXAN (N=328) n (%) | Treatment Difference (95% CI ^a) |
| Combined Responder ^b : Abdominal Pain and Stool Consistency Responders ^c | 97 (31) | 125 (38) | 7% (0.9%, 16.9%) |
| Abdominal Pain Responders ($\geq 30\%$ reduction in abdominal pain) | 130 (42) | 166 (51) | 9% (1.6%, 17.0%) |
| Stool Consistency Responders ($\geq 50\%$ reduction from baseline in days/week with loose or watery stools) | 154 (50) | 170 (52) | 2% (-4.7%, 11.0%) |

^a Confidence Intervals were derived based on CMH test adjusting for center and patients' time to recurrence during maintenance phase.

^b Primary endpoint

^c Subjects were IBS-related abdominal pain and stool consistency responders if they were both weekly IBS-related abdominal pain responders and weekly stool consistency responders in a given week for at least 2 weeks during Weeks 3 to 6 in the double blind first repeat treatment phase. Weekly responder in IBS-related abdominal pain was defined as a 30% or greater improvement from baseline in the weekly average abdominal pain score. Weekly responder in stool consistency was defined as a 50% or greater reduction in the number of days in a week with stool consistency of type 6 or 7 compared with baseline. The p-value for this composite endpoint was < 0.05.

| | プラセボ (N=308) n (%) | 本剤 (N=328) n (%) | 治療群間の差 (95% CI ^a) |
|---|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| 複合型レスポンダー ^b : 腹痛及び便形状の寛解 ^c | 97 (31) | 125 (38) | 7% (0.9%, 16.9%) |
| 腹痛の寛解 (腹痛で 30% 以上) | 130 (42) | 166 (51) | 9% (1.6%, 17.0%) |
| 便形状の寛解 (ベースラインから軟便又は水様便がある日が 50% 以上減少/週) | 154 (50) | 170 (52) | 2% (-4.7%, 11.0%) |

^a 信頼区間は、CMH テストに基づいて、医療機関及び維持フェーズ間の患者の再発するまでの時間で調整し算出した。

^b 主要評価項目

^c 被験者は、二重盲検の最初の繰り返し投与期の第 3~6 週の間に少なくともいづれかの 2 週以上において、週の IBS 関連の腹痛と便形状の両方がレスポンダーであった場合に IBS 関連の腹痛及び便形状のレスポンダーとした。IBS 関連の腹痛における週のレスポンダーは、1 週間の腹痛スコアの平均値がベースラインから 30% 以上改善した患者と定義した。便形状における週次のレスポンダーは、ベースラインに比べて 1 週間にタイプ 6 又は 7 の便形状を示した日数が、50% 以上減少した患者と定義した。複合型評価項目の p 値は <0.05

| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>15 REFERENCES</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard Ninth Edition, CLSI document M07-A9, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. 2. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition CLSI document M11-A8. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. 3. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014. | <p>15 参考文献</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Approved Standard Ninth Edition, CLSI document M07-A9, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. 2. Methods for Antimicrobial Susceptibility Testing of Anaerobic Bacteria; Approved Standard Eighth Edition CLSI document M11-A8. Wayne, PA. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012. 3. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. CLSI document M100-S2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014. |
| <p>16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING</p> <p>The 200mg tablet is a pink-colored, round, biconvex tablet with “Sx” debossed on one side. It is available in the following presentations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NDC 65649-301-03, bottles of 30 tablets <p>The 550mg tablet is a pink-colored, oval, biconvex tablet with “rfx” debossed on one side. It is available in the following presentations:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NDC 65649-303-02, bottles of 60 tablets • NDC 65649-303-03, carton of 60 tablets, Unit Dose • NDC 65649-303-04, carton of 42 tablets, Unit Dose <p>Storage</p> <p>Store XIFAXAN Tablets at 20 to 25°C (68 to 77°F); excursions permitted to 15 to 30°C (59 to 86°F). [See USP Controlled Room Temperature].</p> | <p>16 包装／貯法</p> <p>200mg 錠は、ピンク色の両凸面の円形錠で、片面に「Sx」と刻印されている。以下の包装形態で提供される。</p> <p>NDC 65649-301-03 : 30錠入りボトル</p> <p>550mg 錠は、ピンク色の両凸面の楕円形錠で、片面に「rfx」と刻印されている。以下の包装形態で提供される：</p> <ul style="list-style-type: none"> • NDC 65649-303-02 : 60錠入りボトル • NDC 65649-303-03 : 60錠入りカートン、1回量包装 • NDC 65649-303-04 : 42錠入りカートン、1回量包装 <p>貯法</p> <p>本剤は 20~25°C (68~77°F) で保存すること； 15~30°C (59~86°F) の範囲は許容される。[USP Controlled Room Temperature を参照のこと]。</p> |

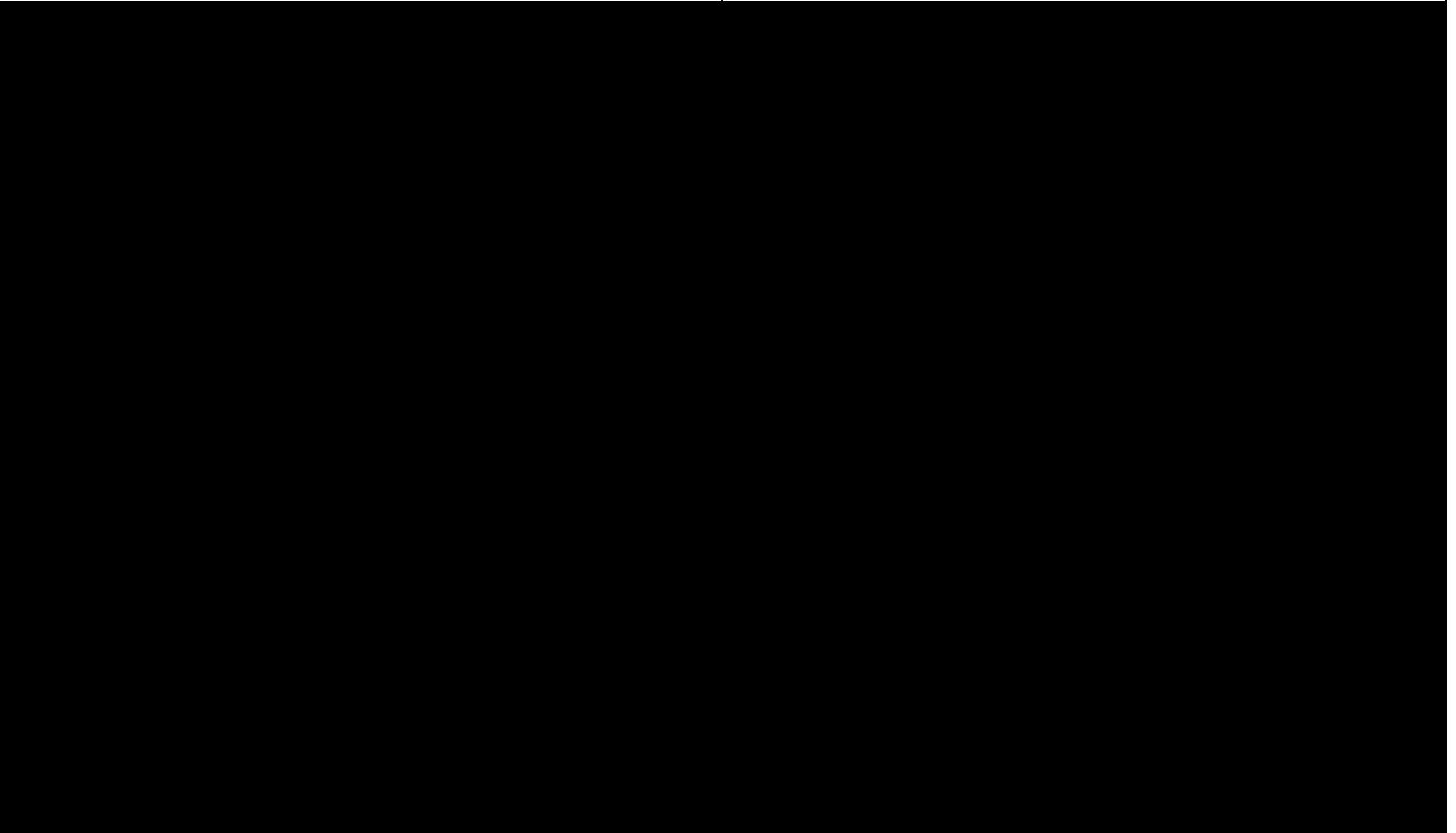
| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|--|---|
| 原文 | 和訳 |
| <p>17 PATIENT COUNSELING INFORMATION</p> <p>Persistent Diarrhea</p> <p>For those patients being treated for travelers' diarrhea, discontinue XIFAXAN if diarrhea persists more than 24-48 hours or worsens. Advise the patient to seek medical care for fever and/or blood in the stool [see <i>Warnings and Precautions (5.1)</i>].</p> <p><u>Clostridium difficile</u>-Associated Diarrhea</p> <p><i>Clostridium difficile</i>-associated diarrhea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including XIFAXAN, and may range in severity from mild diarrhea to fatal colitis. Treatment with antibiotics alters the normal flora of the colon which may lead to <i>C. difficile</i>. Patients can develop watery and bloody stools (with or without stomach cramps and fever) even as late as two or more months after having taken the last dose of the antibiotic. If diarrhea occurs after therapy or does not improve or worsens during therapy, advise patients to contact a physician as soon as possible [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> <p><u>Administration with Food</u></p> <p>Inform patients that XIFAXAN may be taken with or without food.</p> <p><u>Antibacterial Resistance</u></p> <p>Counsel patients that antibacterial drugs including XIFAXAN should only be used to treat bacterial infections. They do not treat viral infections (e.g., the common cold). When XIFAXAN is prescribed to treat a bacterial infection, patients should be told that although it is common to feel better early in the course of therapy, the medication should be taken exactly as directed. Skipping doses or not completing the full course of therapy may (1) decrease the effectiveness of the immediate treatment and (2) increase the likelihood that bacteria will develop resistance and will not be treatable by XIFAXAN or other antibacterial drugs in the future.</p> <p><u>Severe Hepatic Impairment</u></p> <p>Patients should be informed that in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) there is an increase in systemic exposure to XIFAXAN [see <i>Warnings and Precautions (5.4)</i>].</p> | <p>17. 患者に伝えるべき情報</p> <p>持続性下痢症</p> <p>旅行者下痢症の治療を受けている患者の場合、下痢が 24~48 時間より長く持続するか悪化する場合には本剤の投与を中止すること。患者には、発熱及び/又は血便があれば医師の診察を受けるよう助言すること [警告及び使用上の注意 (5.1) 参照]。</p> <p><i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症</p> <p><i>Clostridium difficile</i> 関連下痢症 (CDAD) は、本剤を含むほぼ全ての抗菌薬の使用において報告されており、重症度は軽度の下痢から致死的大腸炎にわたる。抗生物質による治療は結腸の正常細菌叢が変化し、<i>C. difficile</i> の過剰増殖を引き起こす可能性がある。患者は、抗生物質の最終投与から 2 カ月以上後でも水様便及び血便（胃痙攣及び発熱の有無を問わない）を発現する可能性がある。下痢が治療後に発現するか、あるいは治療中に改善しないか悪化する場合には、患者にできるだけ速やかに医師に連絡するよう助言すること [「警告及び使用上の注意」 (5.4) 参照]。</p> <p>投与と食事</p> <p>本剤は食前、食後のいずれにおいても投与可能である旨を患者に知らせること。</p> <p>抗菌薬耐性</p> <p>本剤を含む抗菌薬は、細菌感染症の治療のみに用いるよう患者に助言すること。これらの薬剤がウイルス感染症（たとえば、感冒）を治療することはない。本剤を細菌感染症の治療のために処方した場合、治療初期に体調が良くなることはよく見られるが、当該薬剤を指示通り正確に服用しなければならない旨を患者に伝える必要がある。投与を省略したり、全投与期間を完了しない場合には、(1) 即時治療効果が低下したり、(2) 細菌が耐性を獲得し、今後本剤又はその他の抗菌薬により治療できなくなる可能性が高まることがある。</p> <p>重度の肝機能不全</p> <p>重度の肝機能不全 (Child-Pugh C) を有する患者の場合、本剤の全身曝露量が増加する旨を患者に知らせる必要がある [警告及び使用上の注意 (5.4) 参照]。</p> |

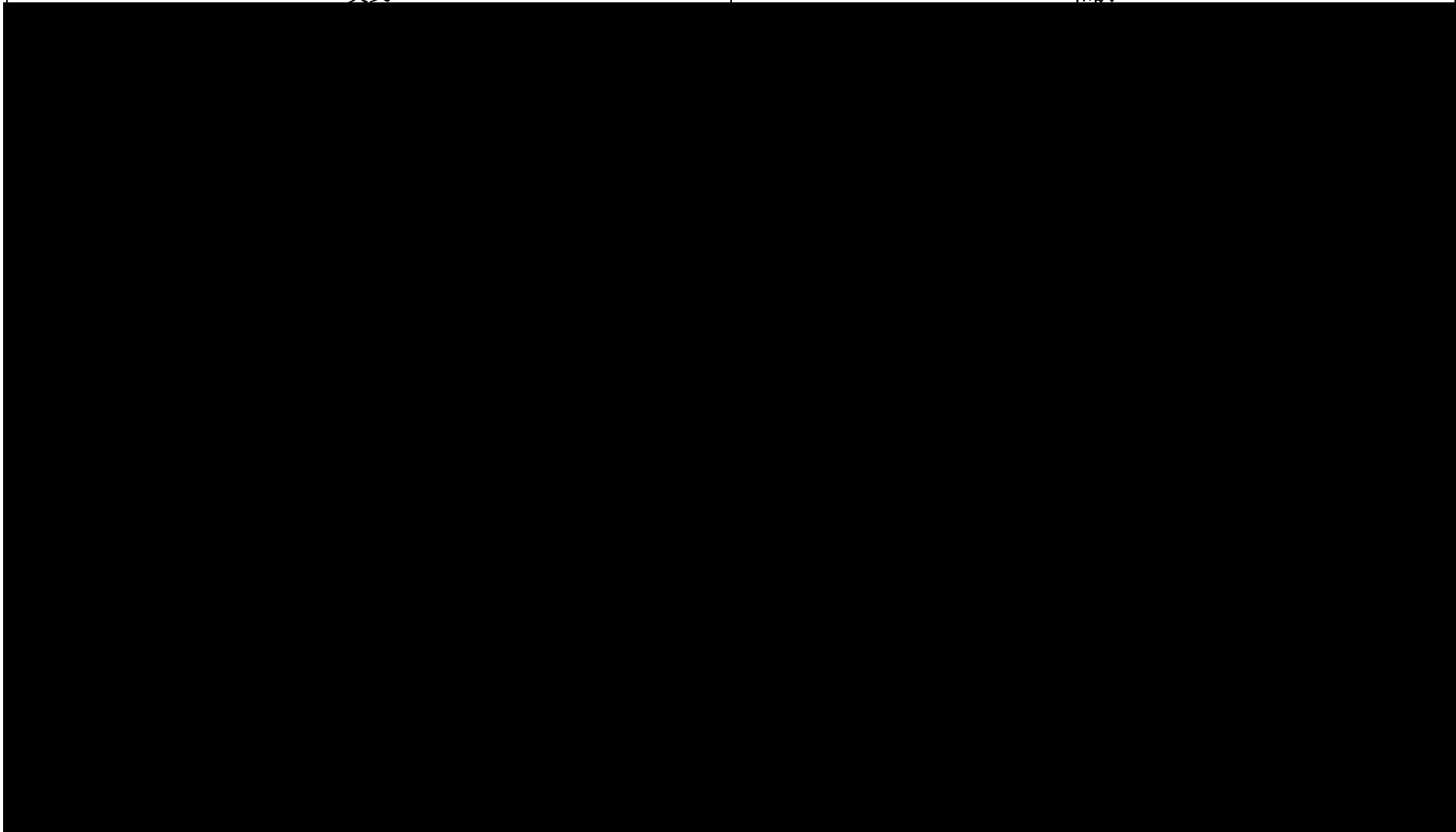
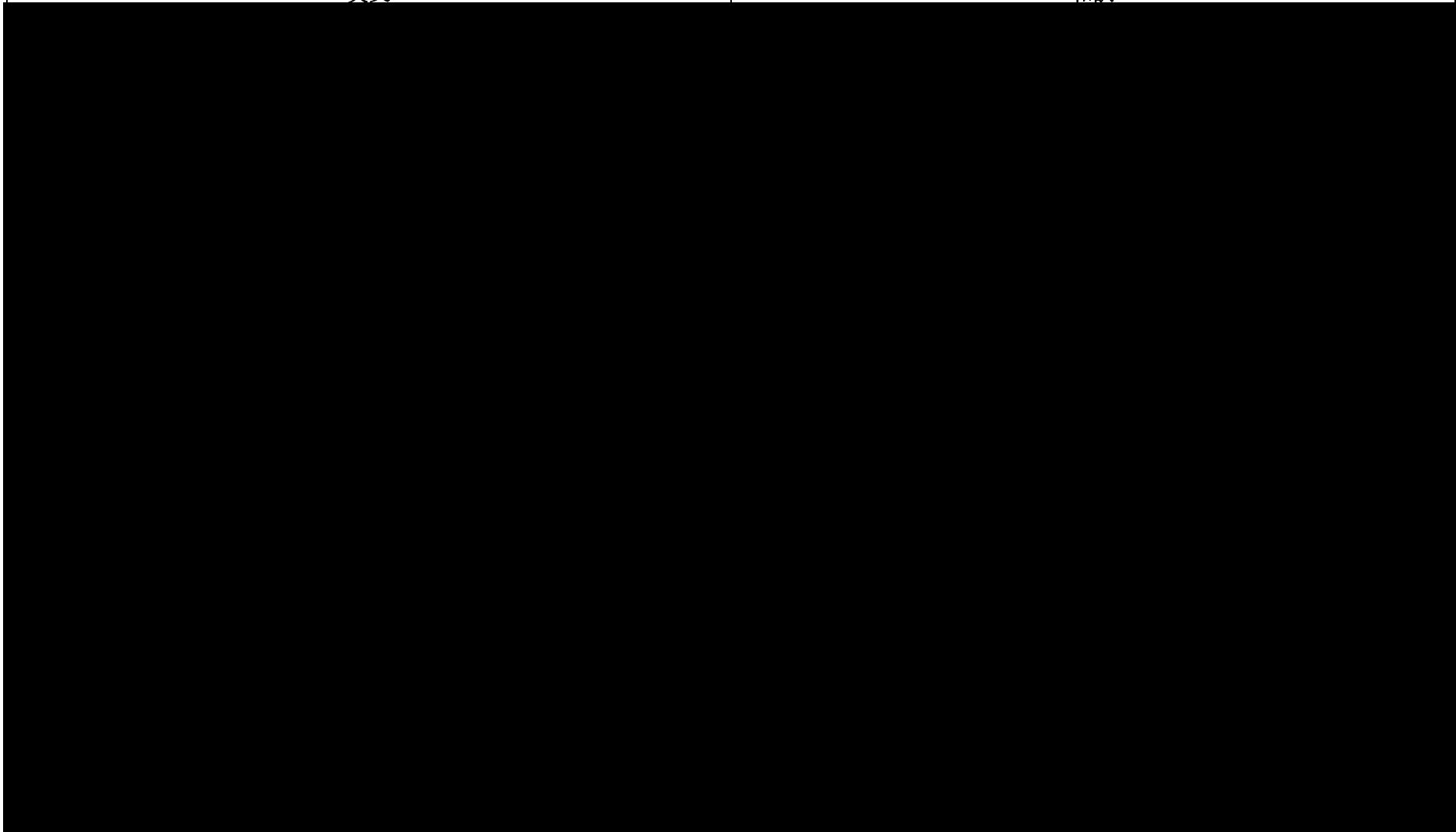
| Xifaxan 添付文書（全文） | |
|---|--|
| 原文 | 和訳 |
| <p>Manufactured for: Salix Pharmaceuticals, Inc., Raleigh, NC 27615.</p> <p>By: Patheon Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canada</p> <p>XIFAXAN® is a trademark of Salix Pharmaceuticals, Inc., under license from Alfa Wassermann S.p.A.</p> <p>Copyright © Salix Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>Rifaximin for Travelers' Diarrhea, Hepatic encephalopathy and IBS are protected by US Patent Nos. 7,045,620; 7,612,199; 7,902,206; 7,906,542; 8,158,781; 8,158,644; 8,193,196; 8,518,949; 8,741,904; 8,835,452; and 8,853,231. Rifaximin for Travelers' Diarrhea is also protected by US Patent No. 7,928,115. Rifaximin for Hepatic encephalopathy is also protected by US Patent No. 8,642,573; 8,829,017; 8,946,252; and 8,969,398. Rifaximin for IBS is also protected by US Patent Nos. 6,861,053; 7,452,857; 7,718,608; and 8,309,569.</p> <p>Web site: www.Salix.com All rights reserved. 9457401 Rev. 05/2015</p> | <p>サリックス・ファーマシューティカルズ社 (Raleigh, NC 27615) が製造販売。</p> <p>By: Patheon Whitby, Ontario L1N 5Z5, Canada</p> <p>XIFAXAN®は、アルファ・ヴァッサーマン社のライセンス下、サリックス・ファーマシューティカルズ社の登録商標である。</p> <p>Copyright © Salix Pharmaceuticals, Inc.</p> <p>リファキシミンは旅行者下痢症、肝性脳症及び下痢型過敏性腸症候群用薬として、米国特許番号 7,045,620、7,612,199、7,902,206、7,906,542、8,158,781、8,158,644、8,193,196、8,518,949、8,741,904; 8,835,452 及び 8,853,231 により保護されている。また、旅行者下痢症については米国特許番号 7,928,115 で、肝性脳症については米国特許番号 8,642,573、8,829,017; 8,946,252 及び 8,969,398 で、下痢型過敏性腸症候群については米国特許番号 6,861,053; 7,452,857; 7,718,608 及び 8,309,569 により保護されている。</p> <p>Web site: www.Salix.com All rights reserved. 9457401 Rev. 05/2015</p> |

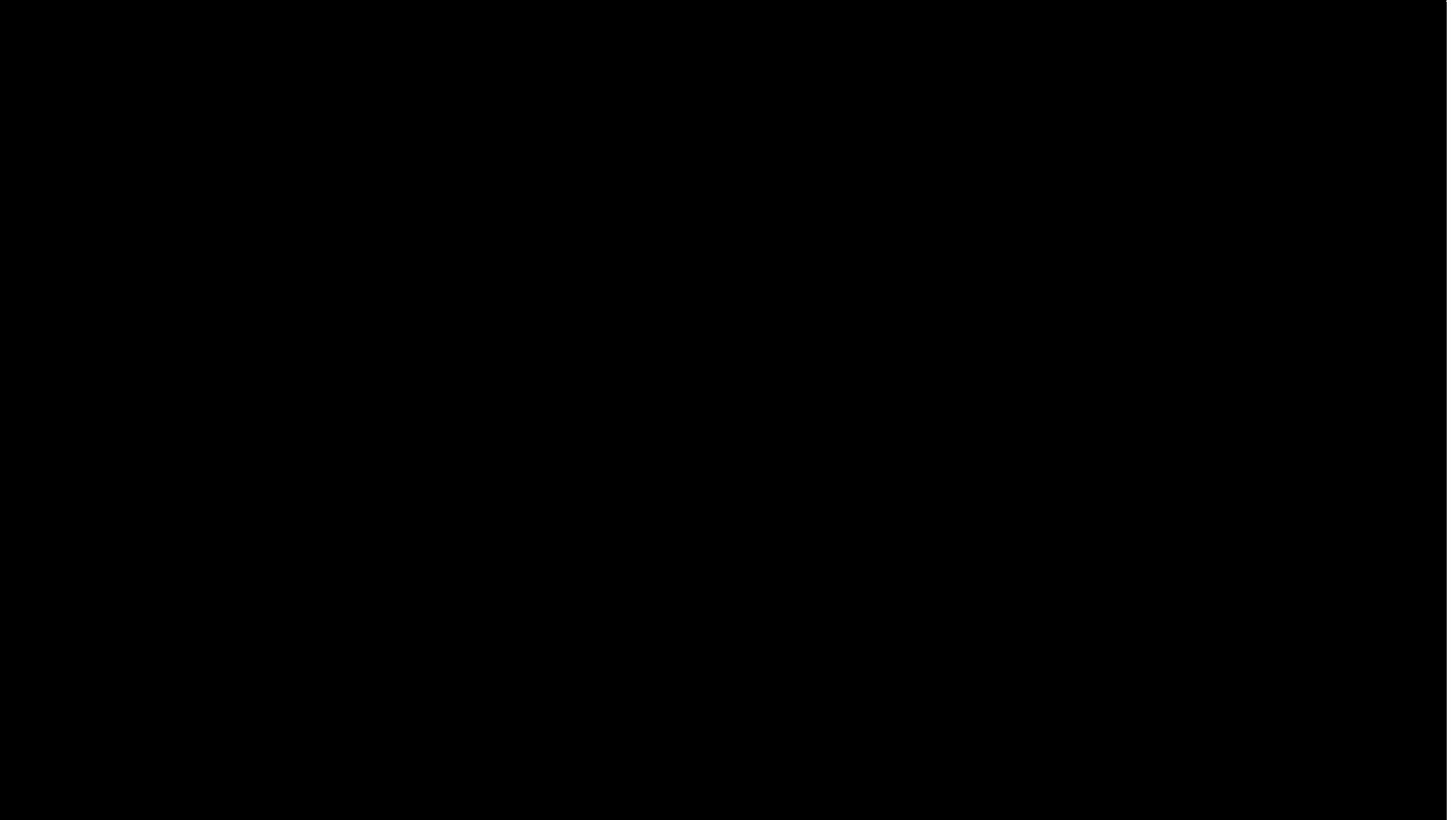
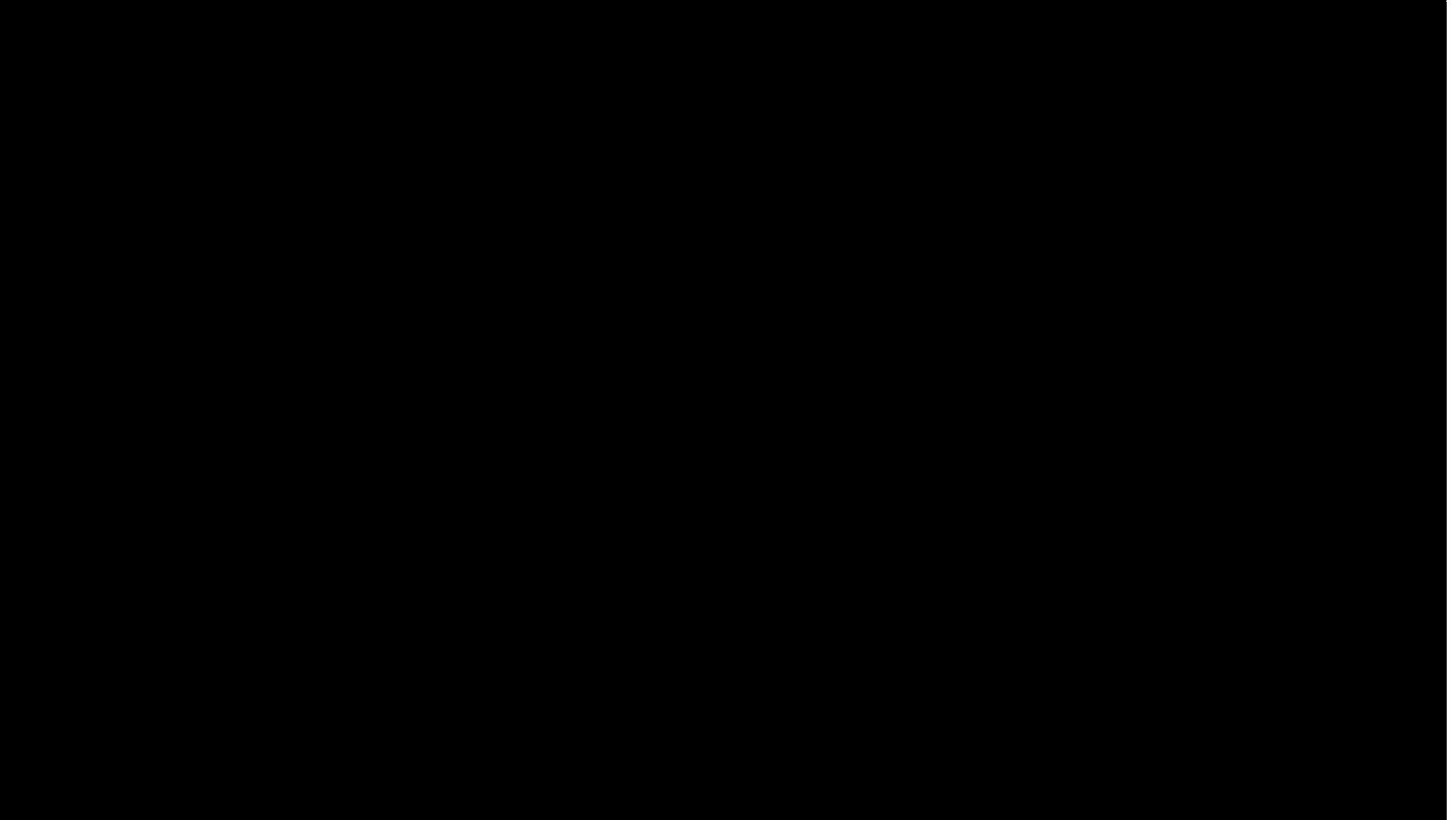
1.6.2.2 欧州-企業中核データシート（CCDS）（英文及び和訳）

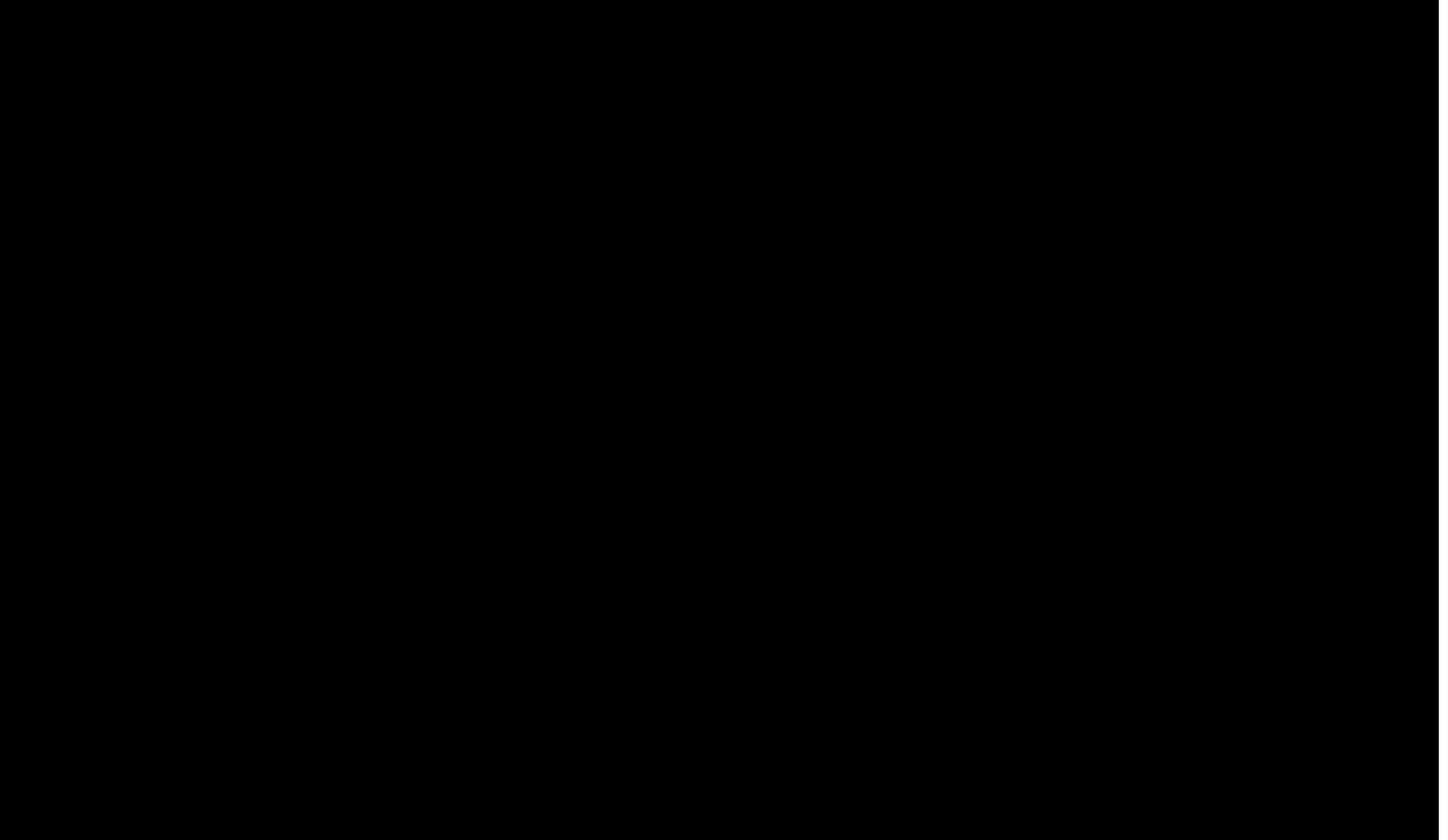
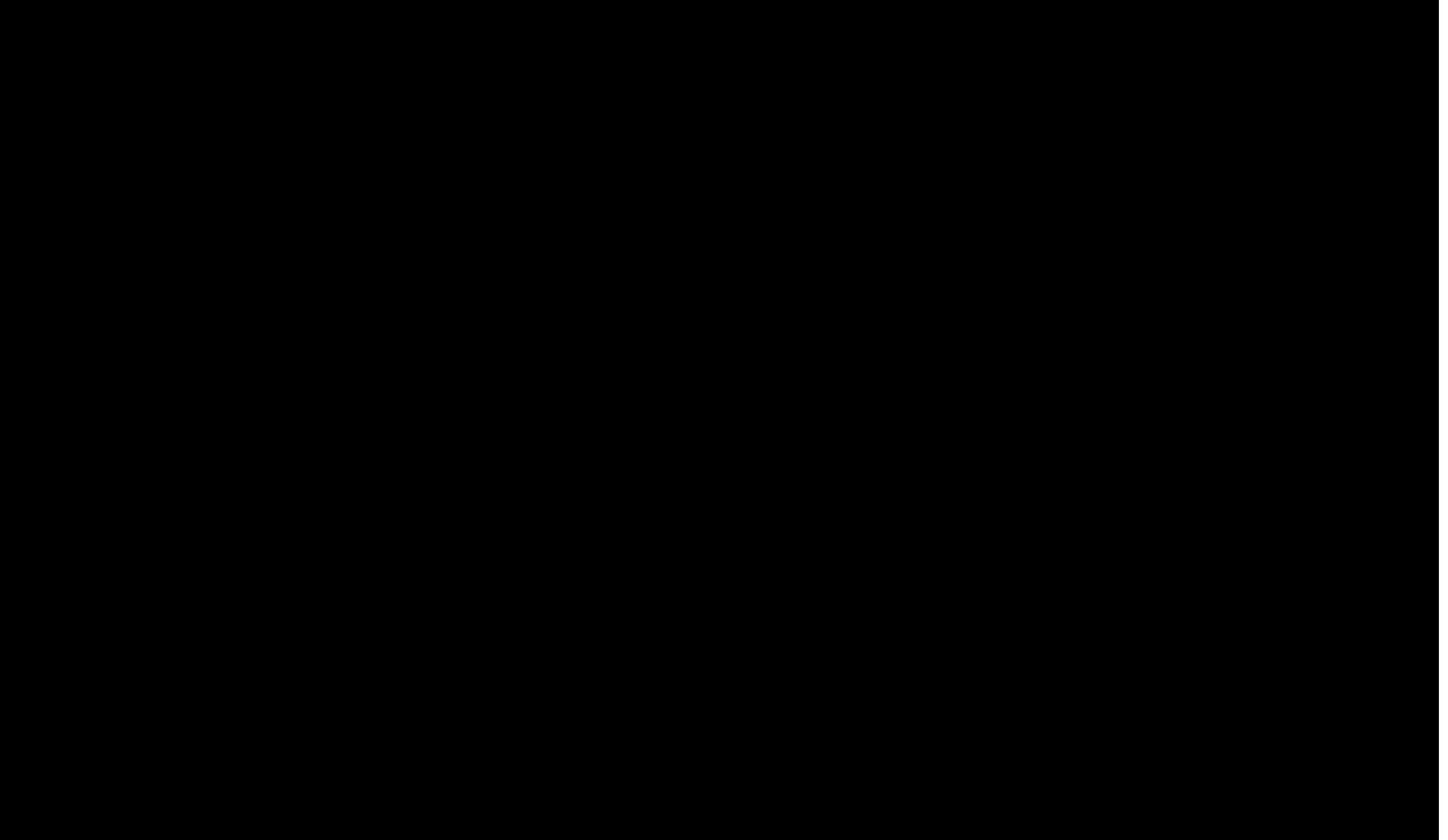
表 1.6-3 に、リファキシミン 200 mg 製剤の、表 1.6-4 にリファキシミン 550 mg 製剤の欧州の企業中核データシート（CCDS）の原文及び和訳を示す。

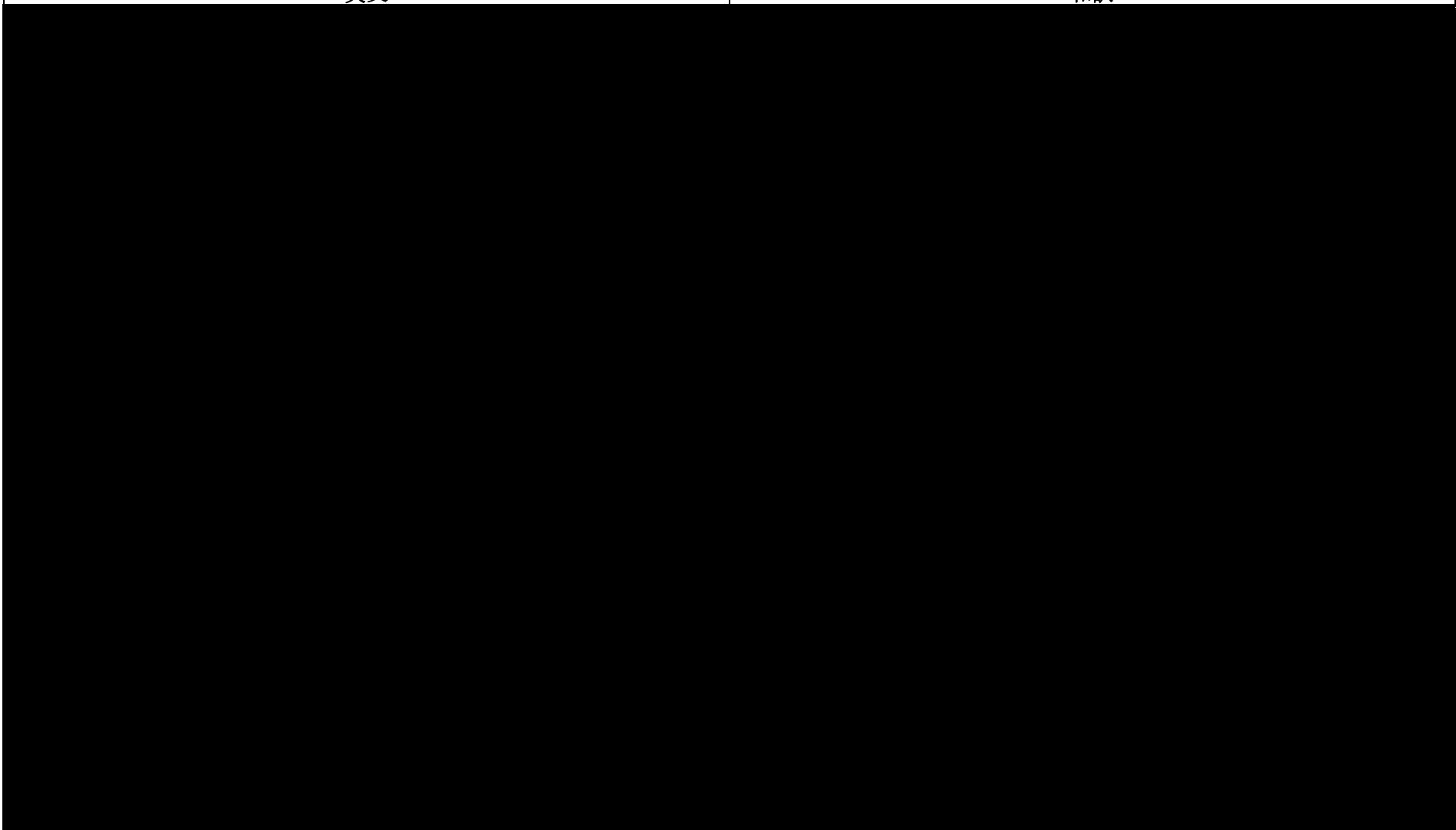
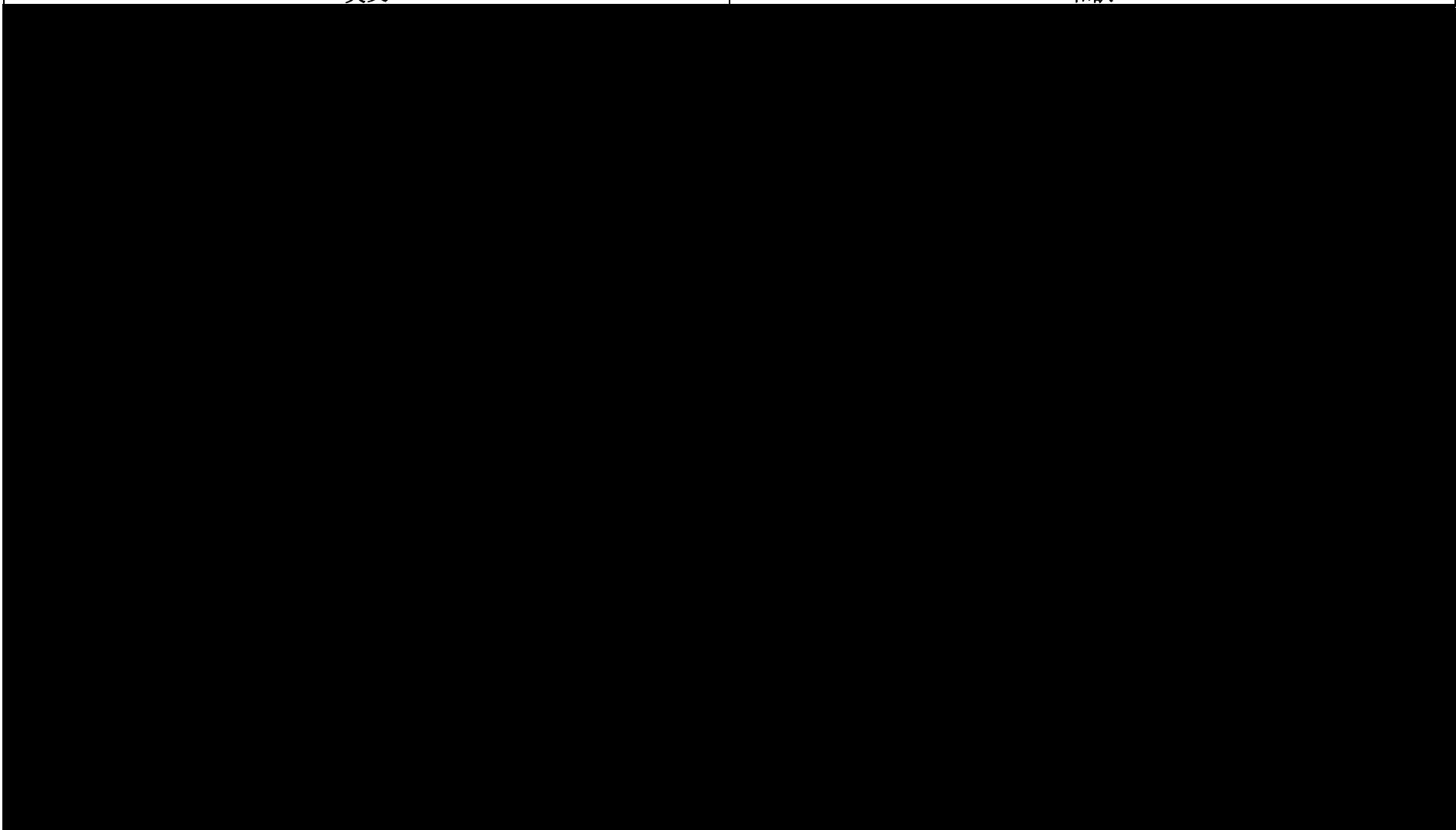
表 1.6-3. CCDS (Company Core Data Sheet) の英文及び和訳 [200 mg錠]

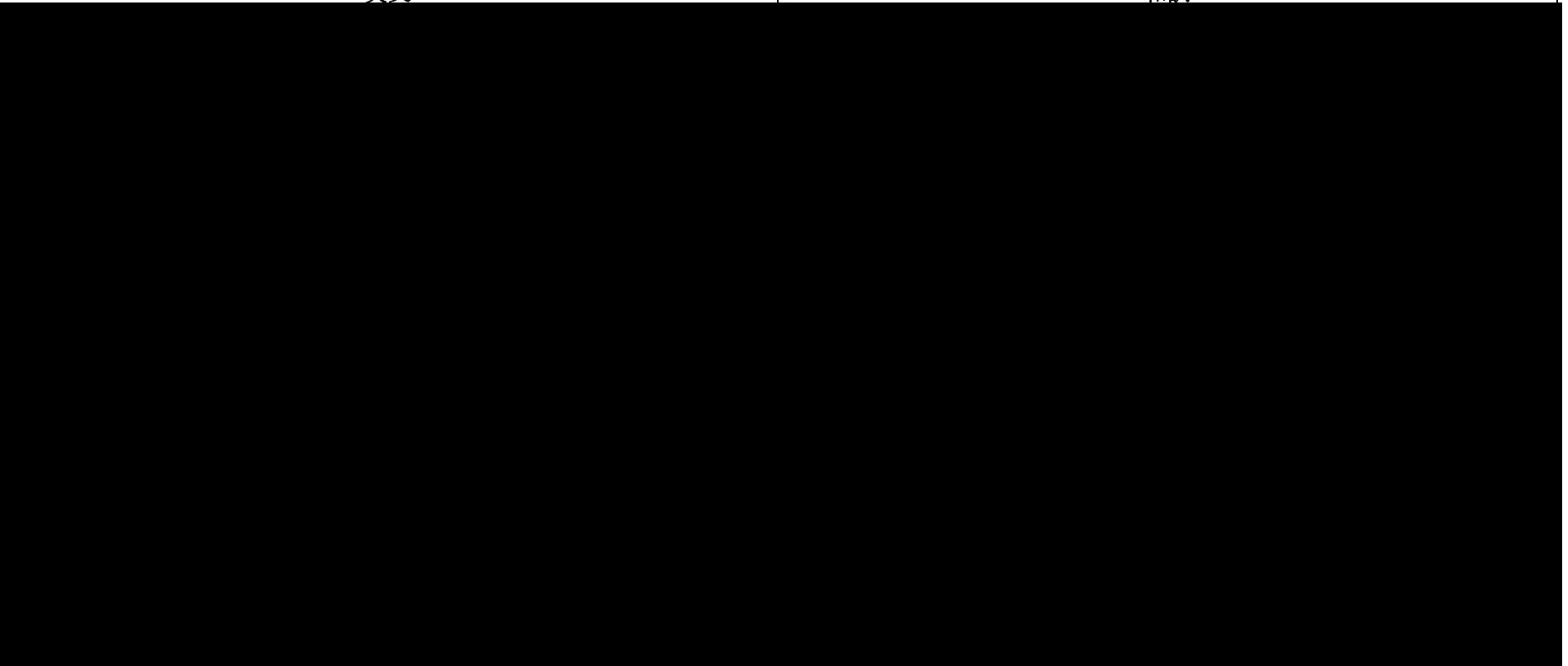
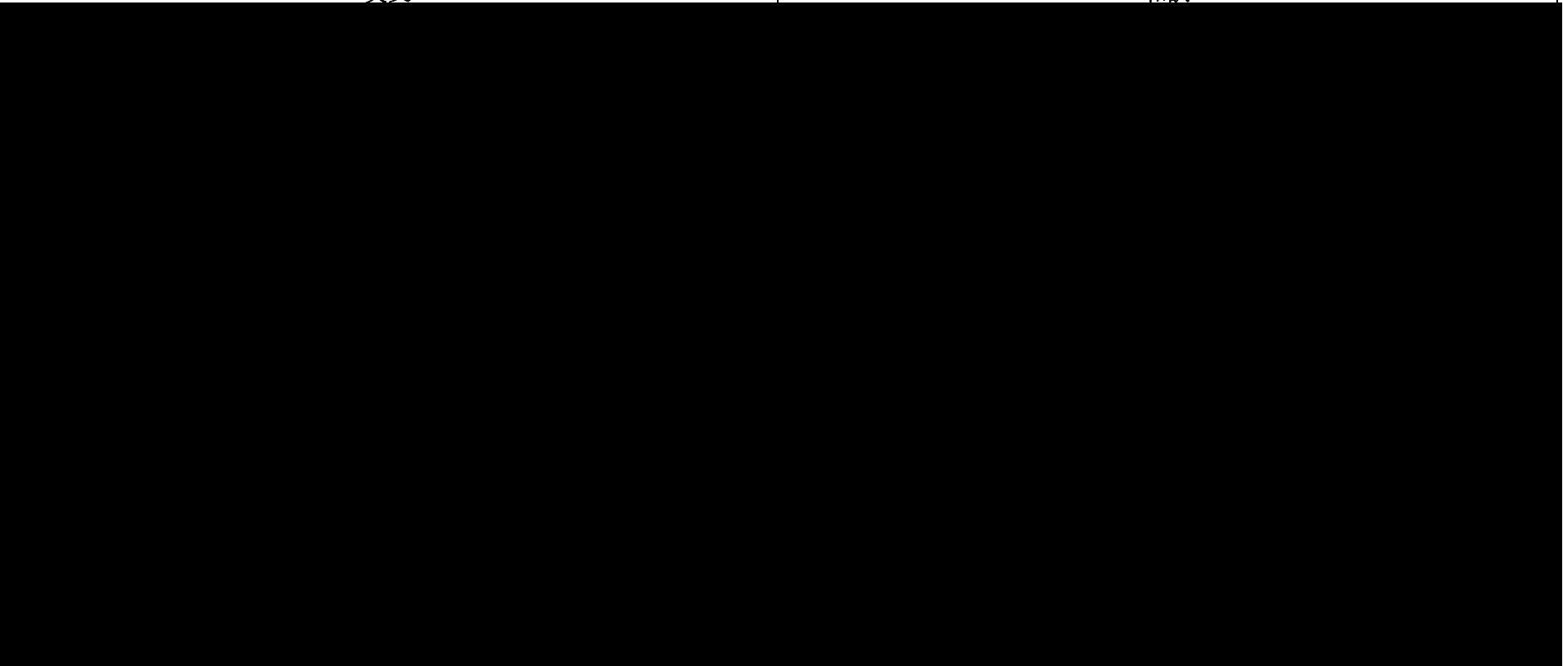
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|----|
| 英文 | 和訳 |
|  | |

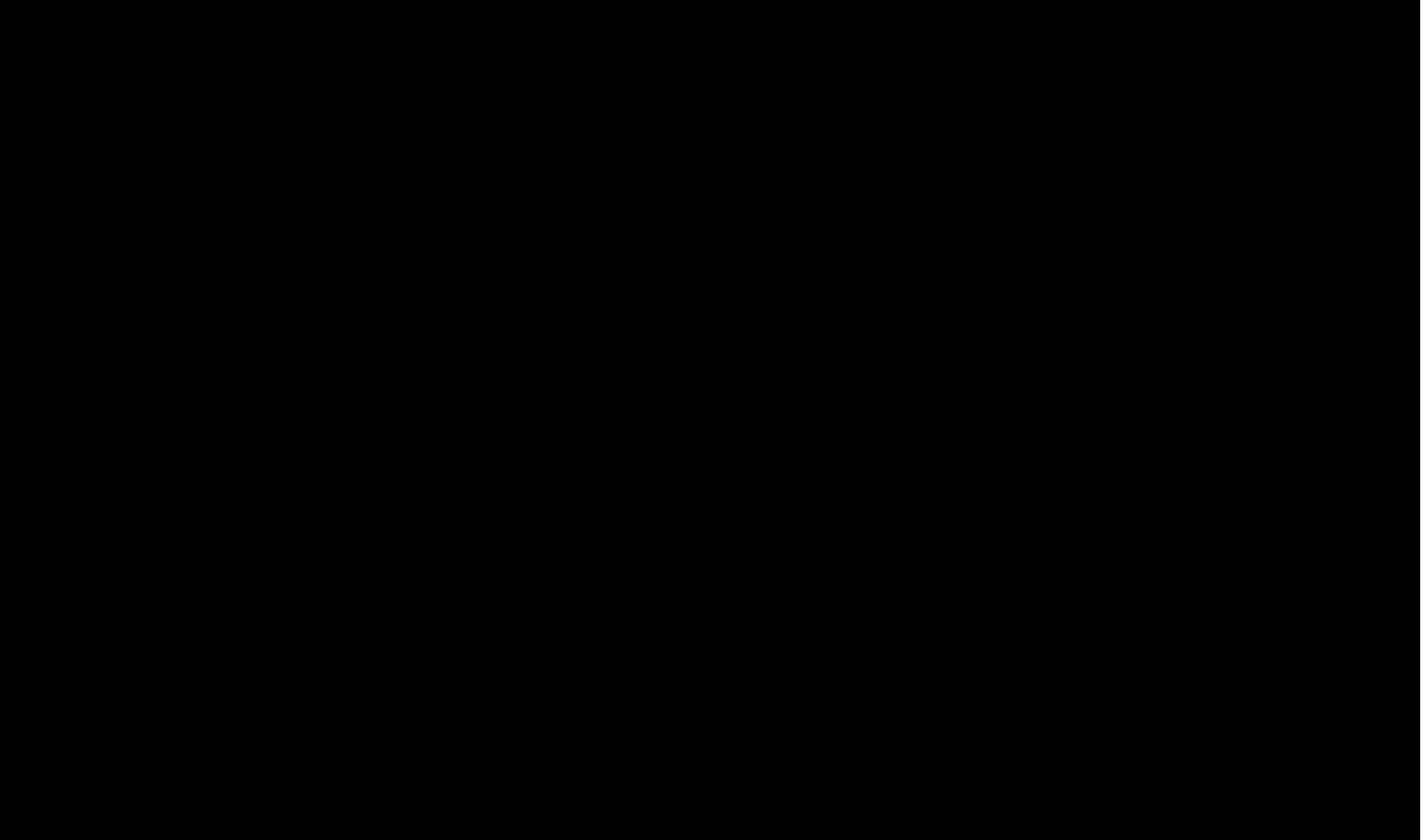
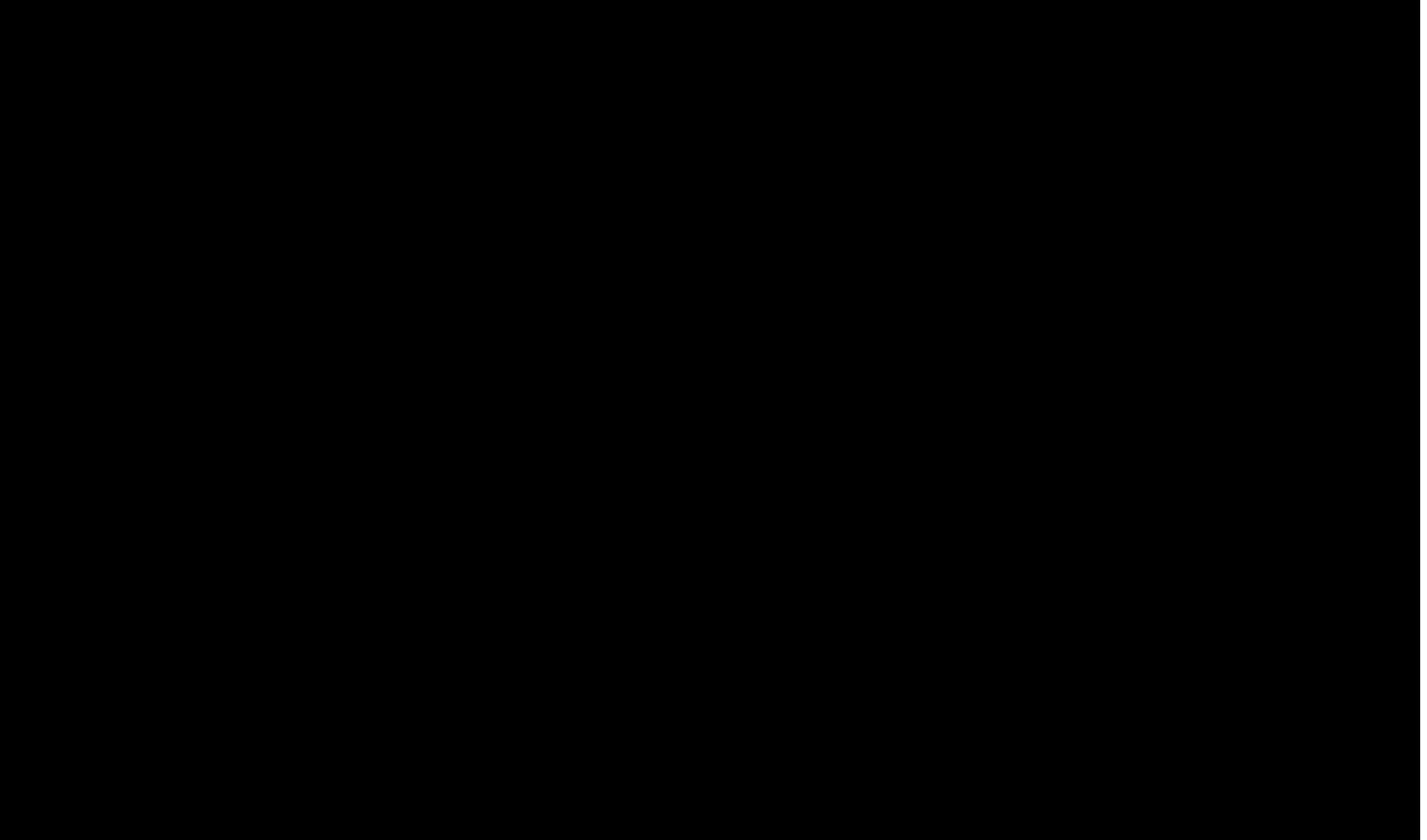
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

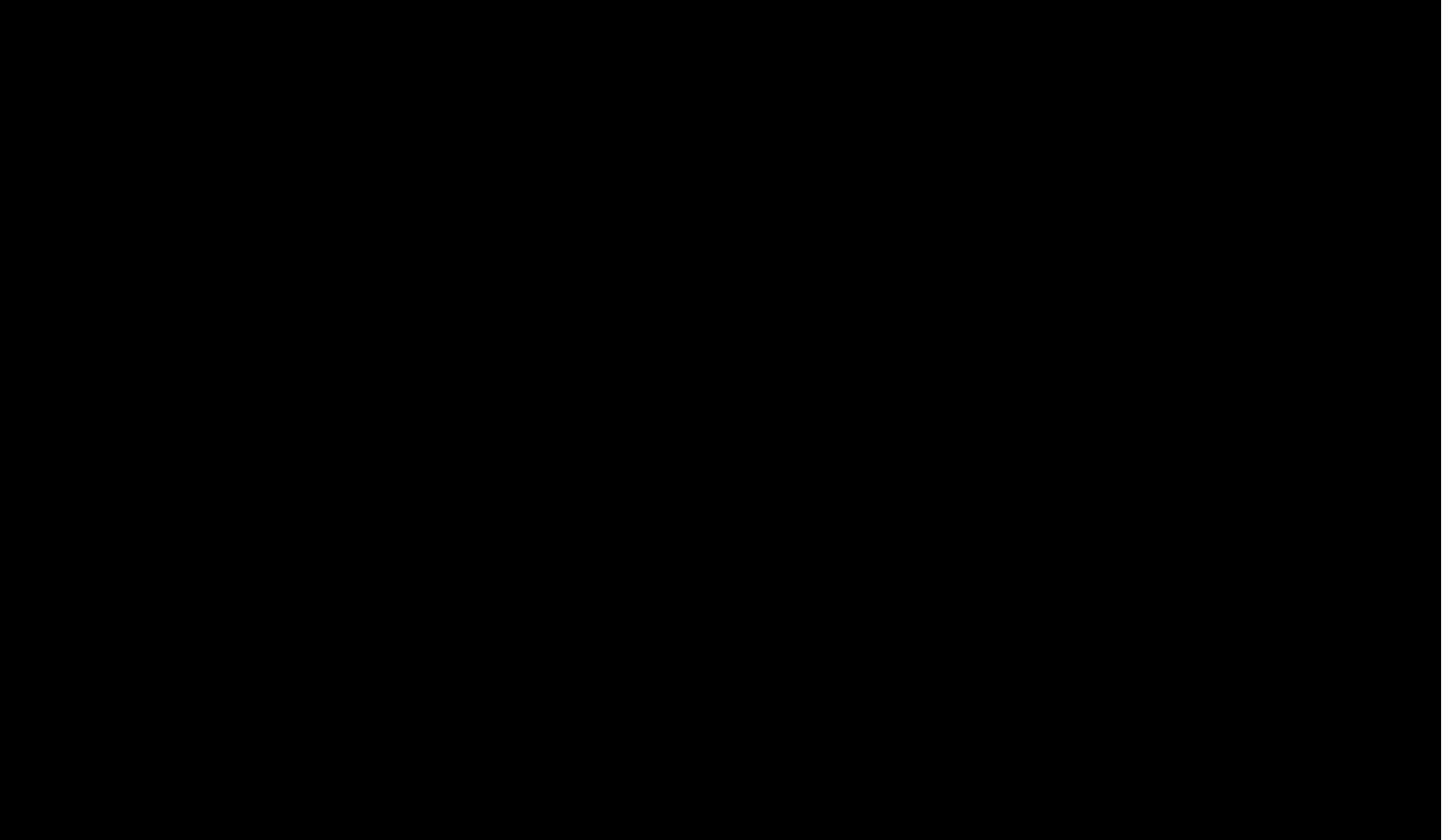
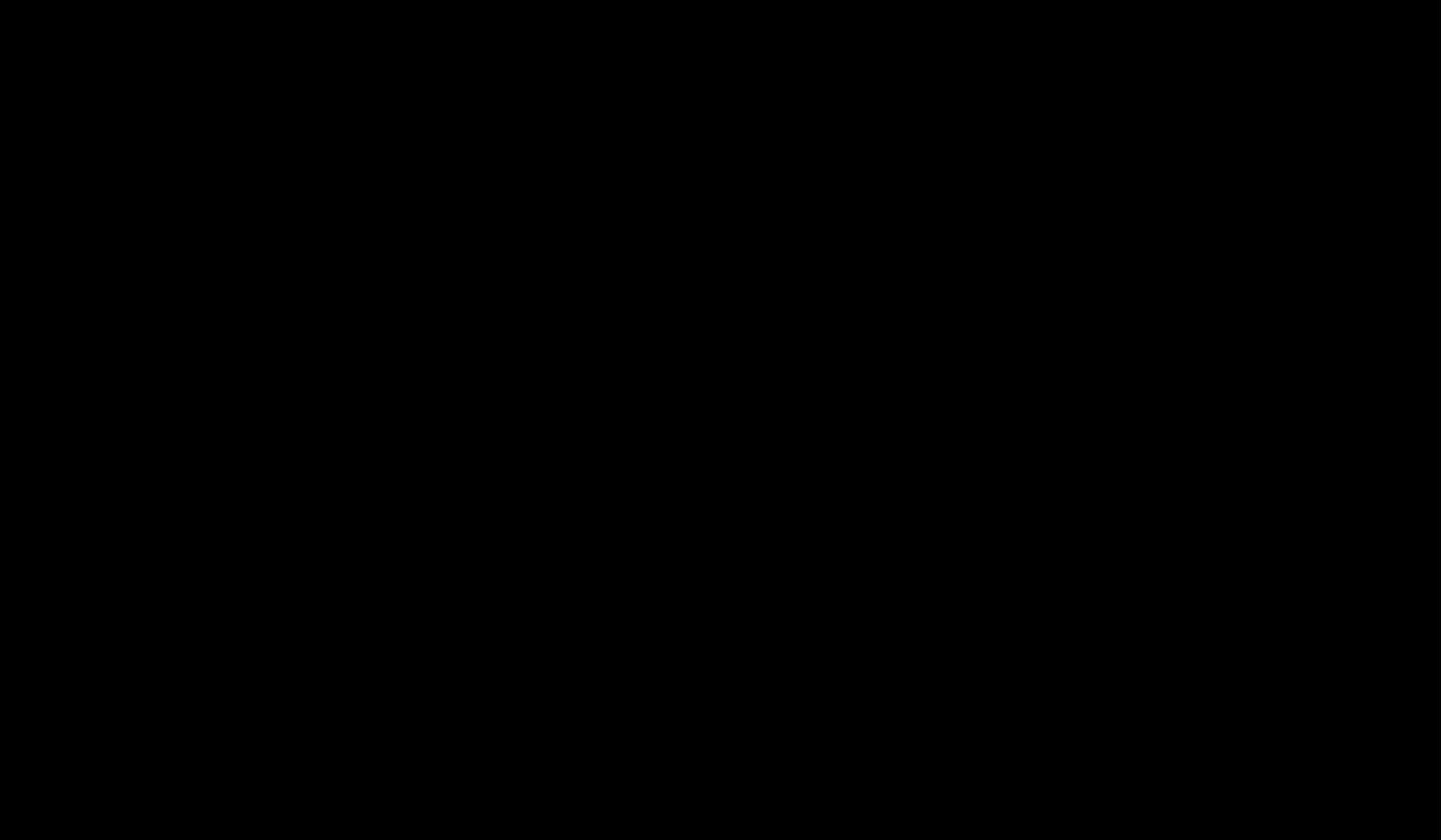
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

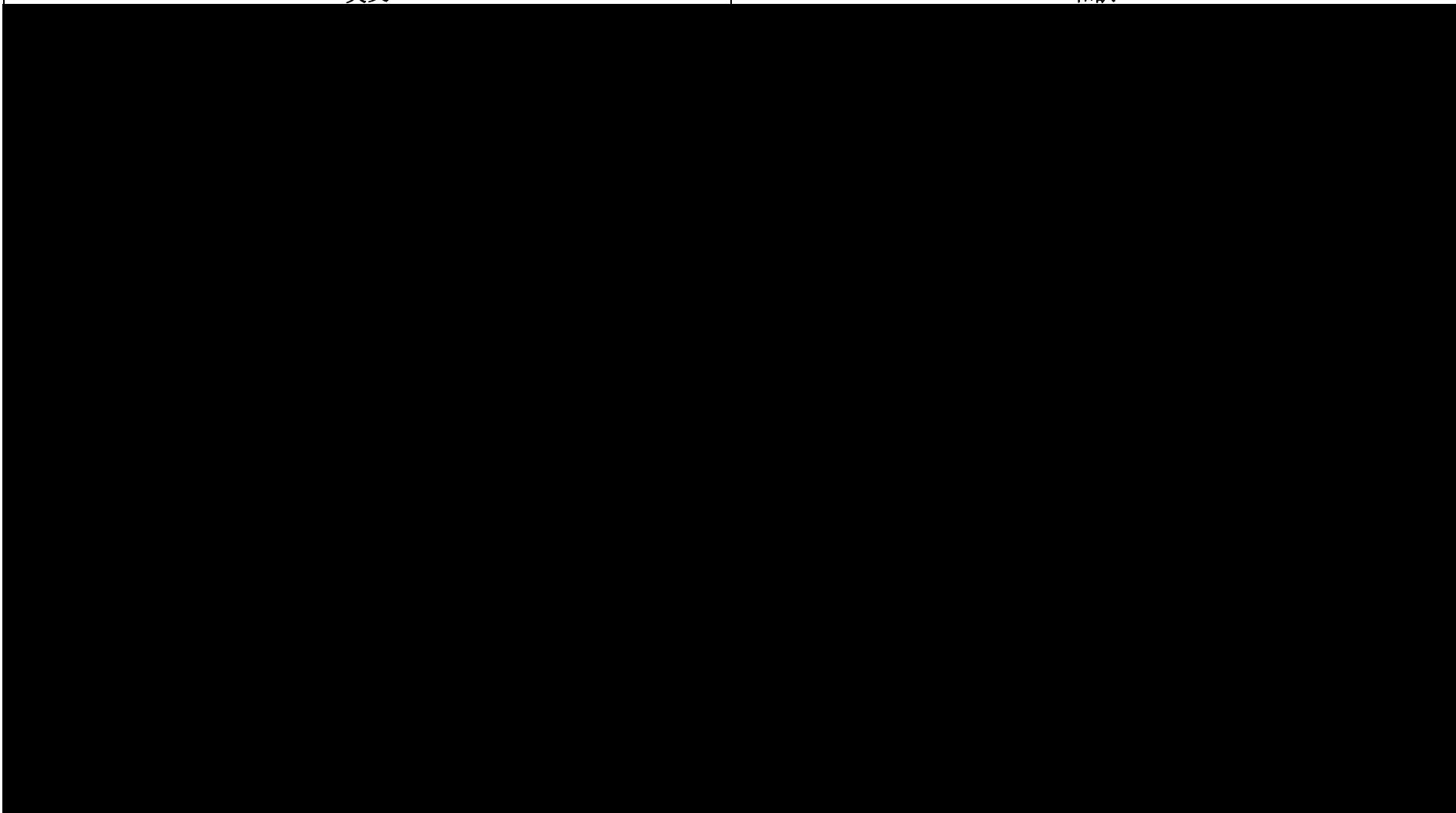
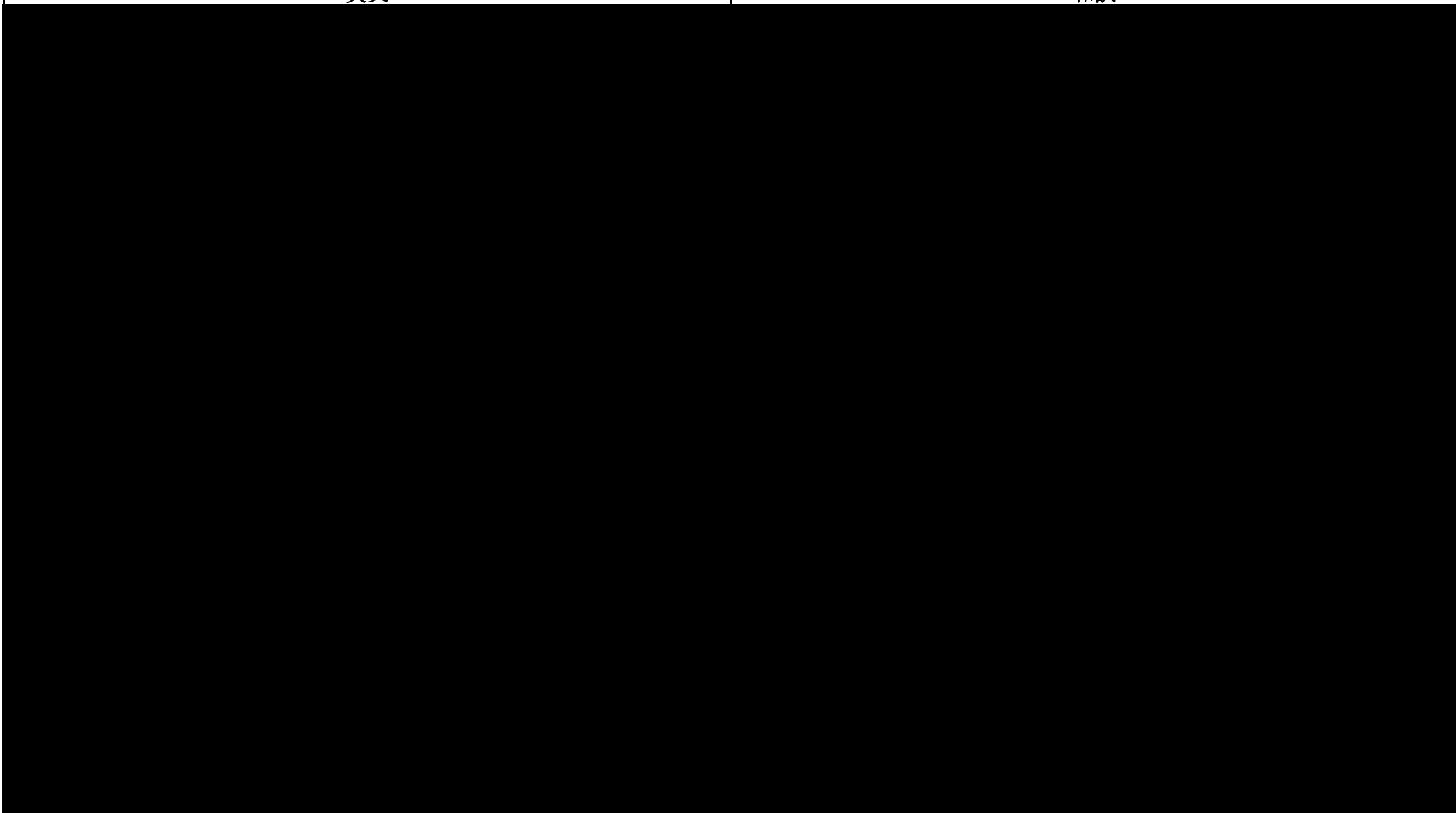
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

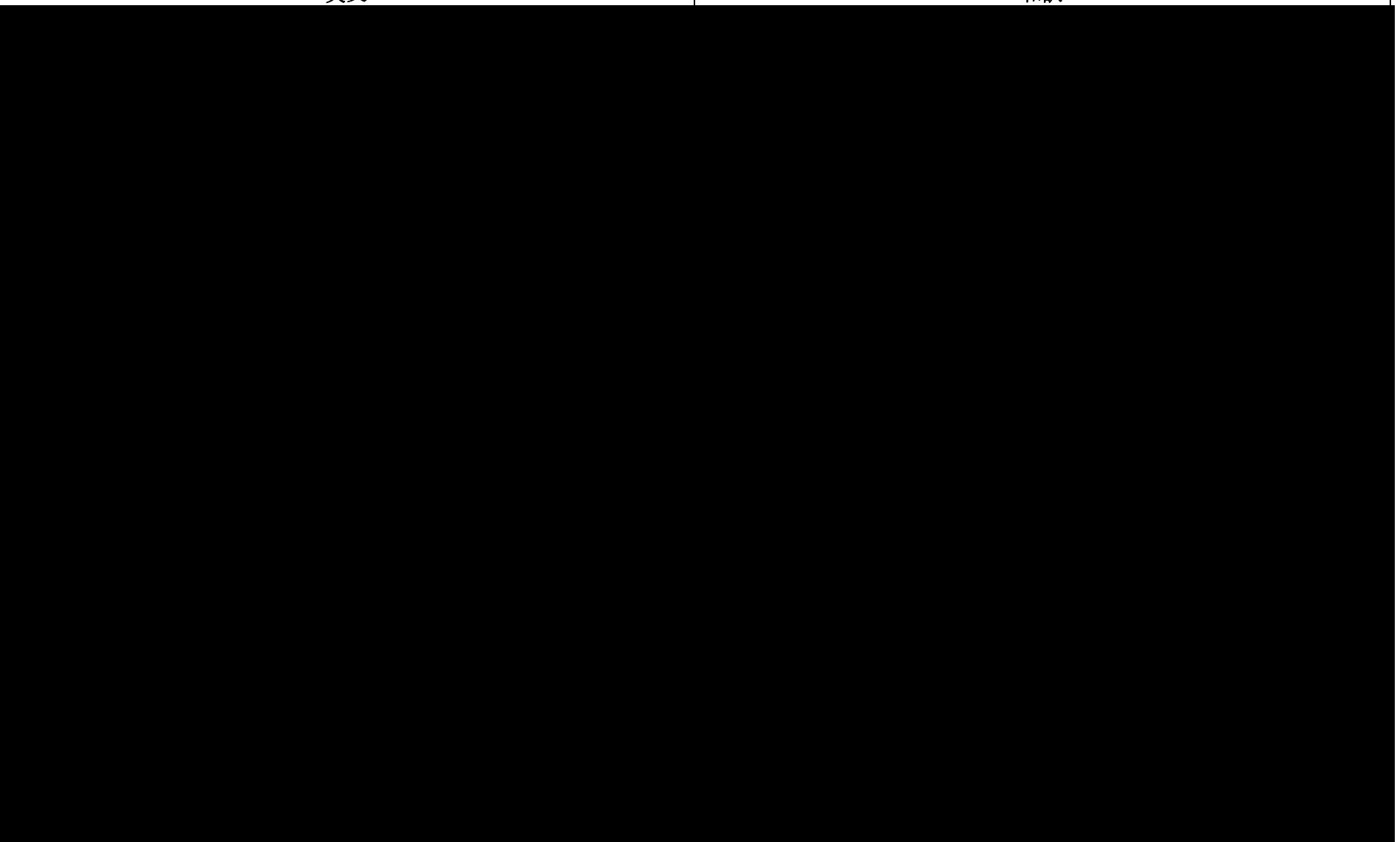
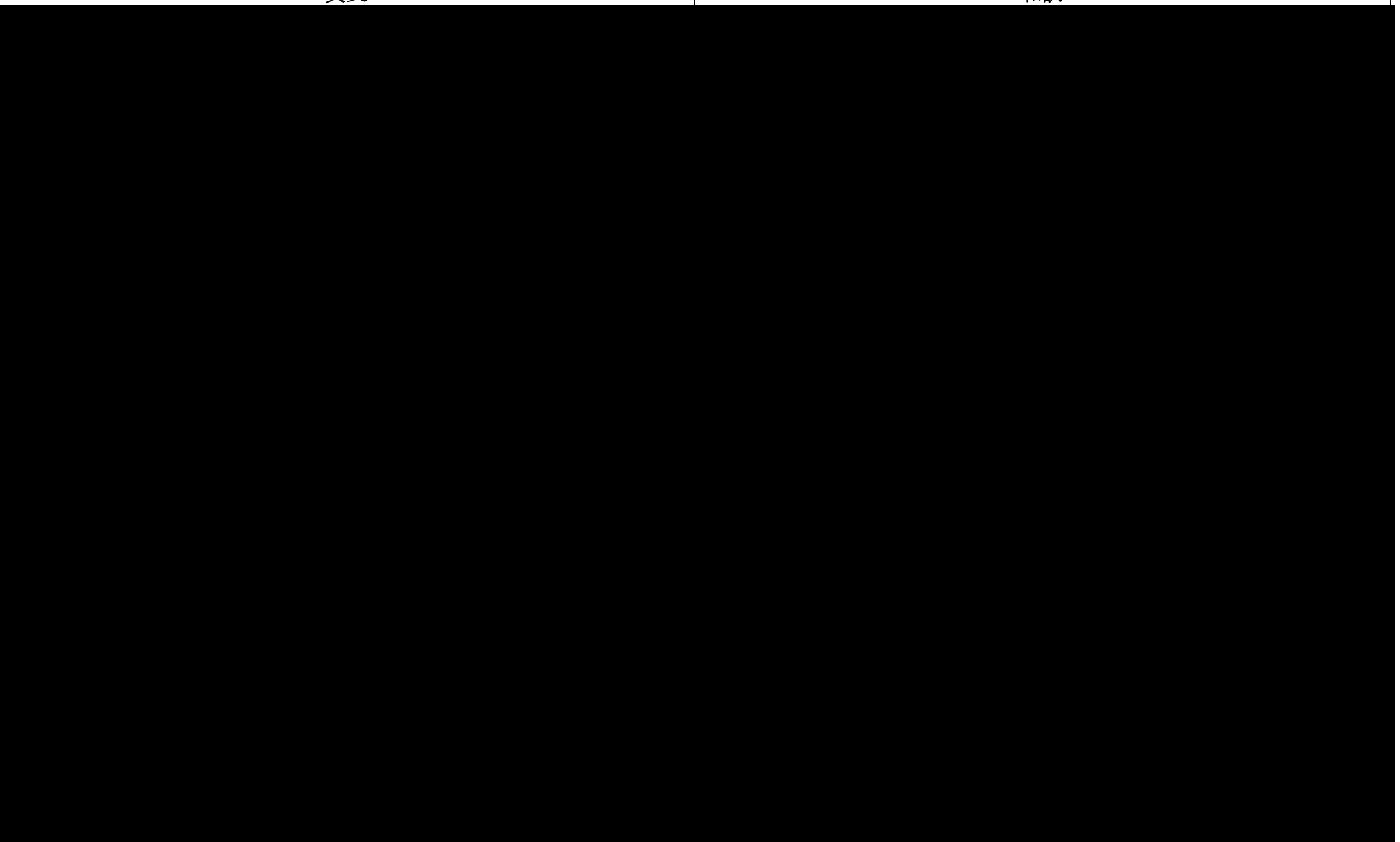
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

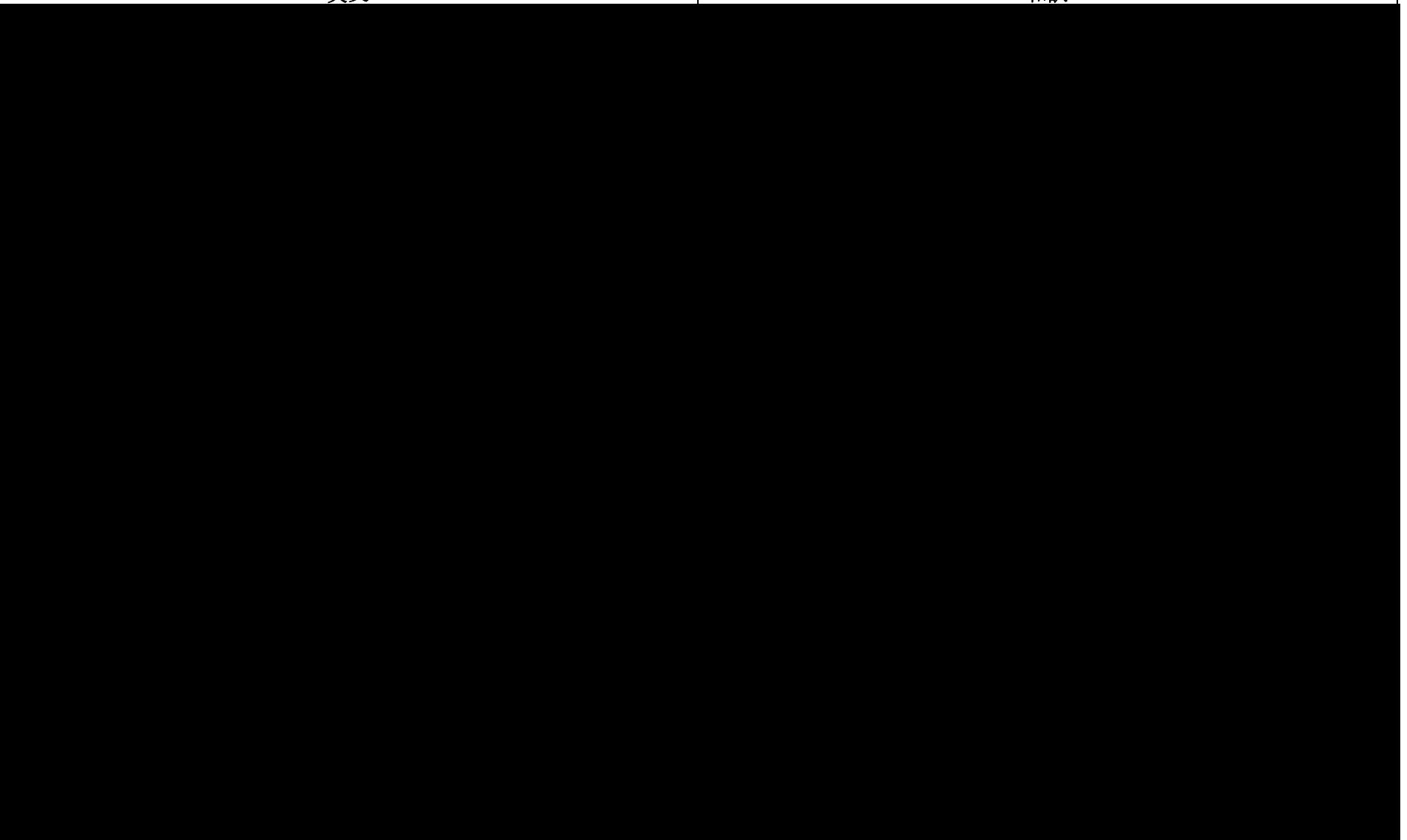
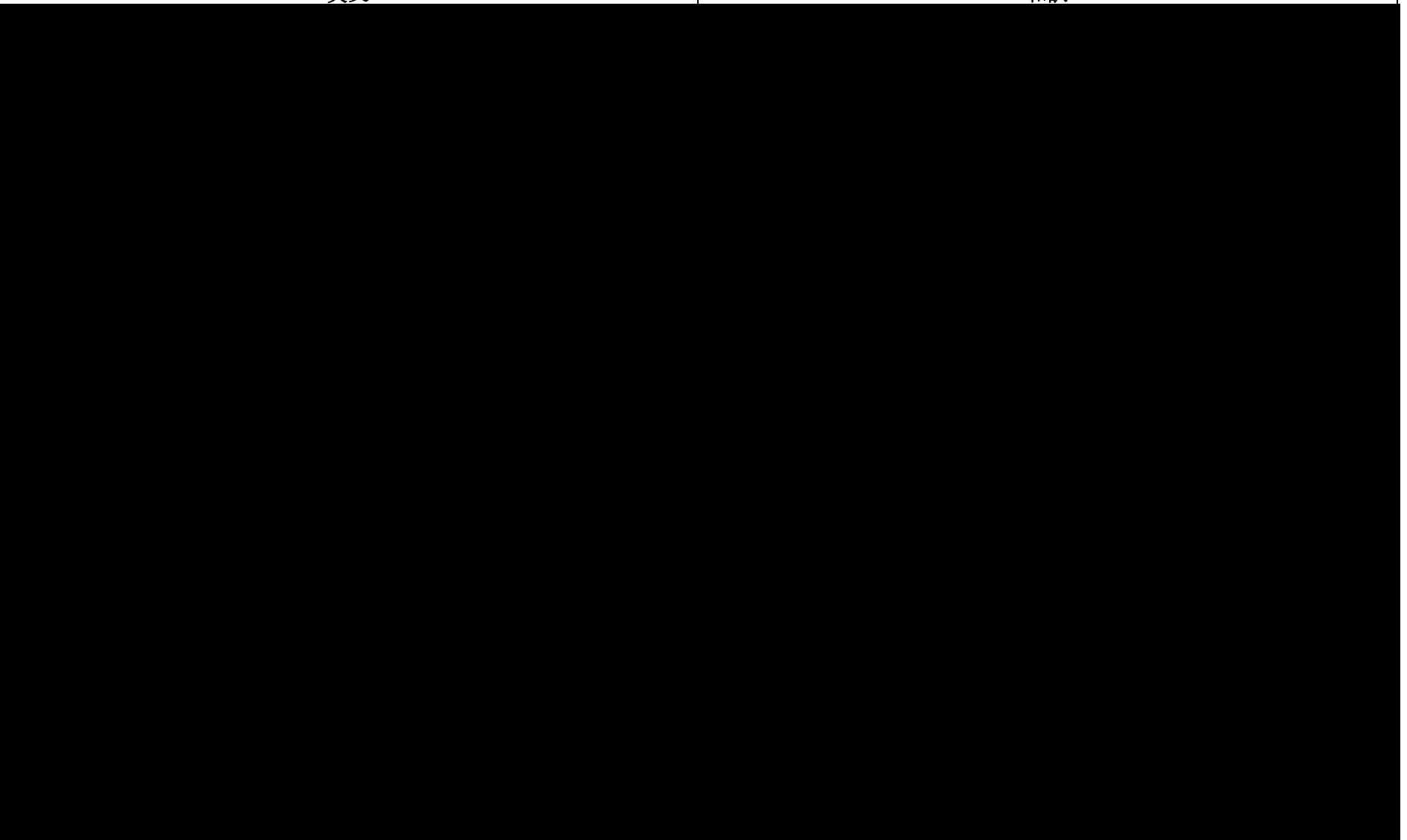
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

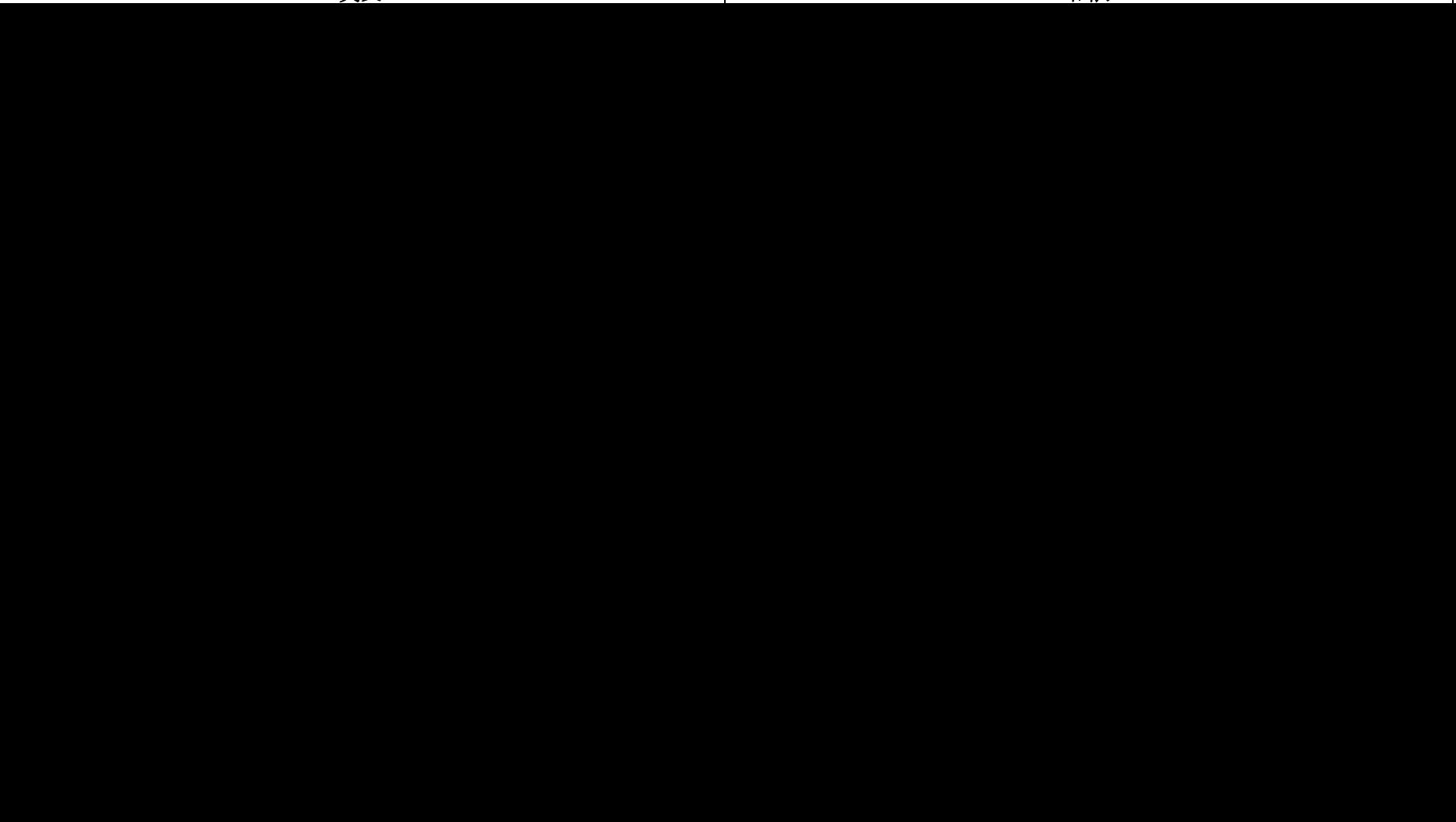
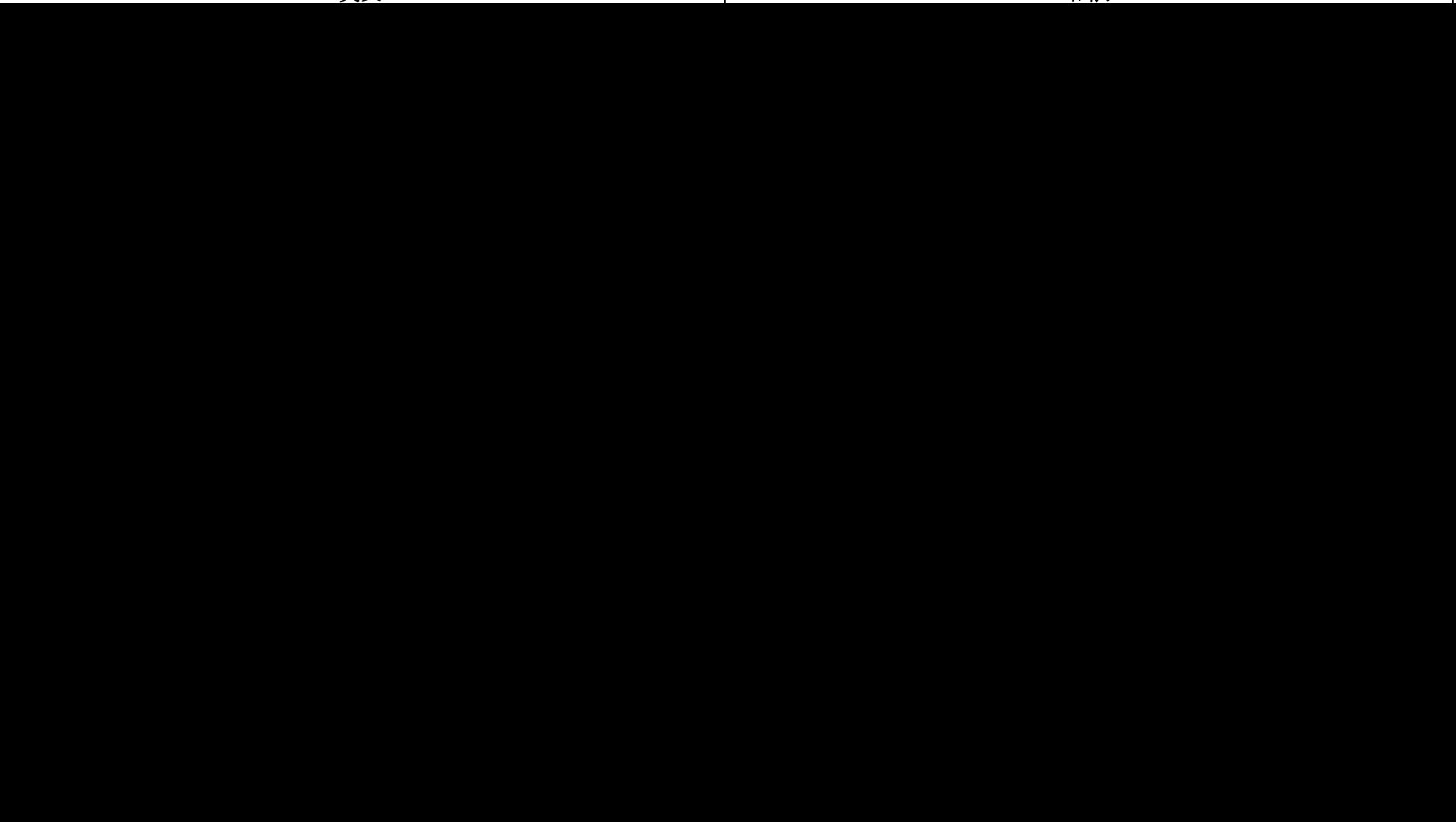
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

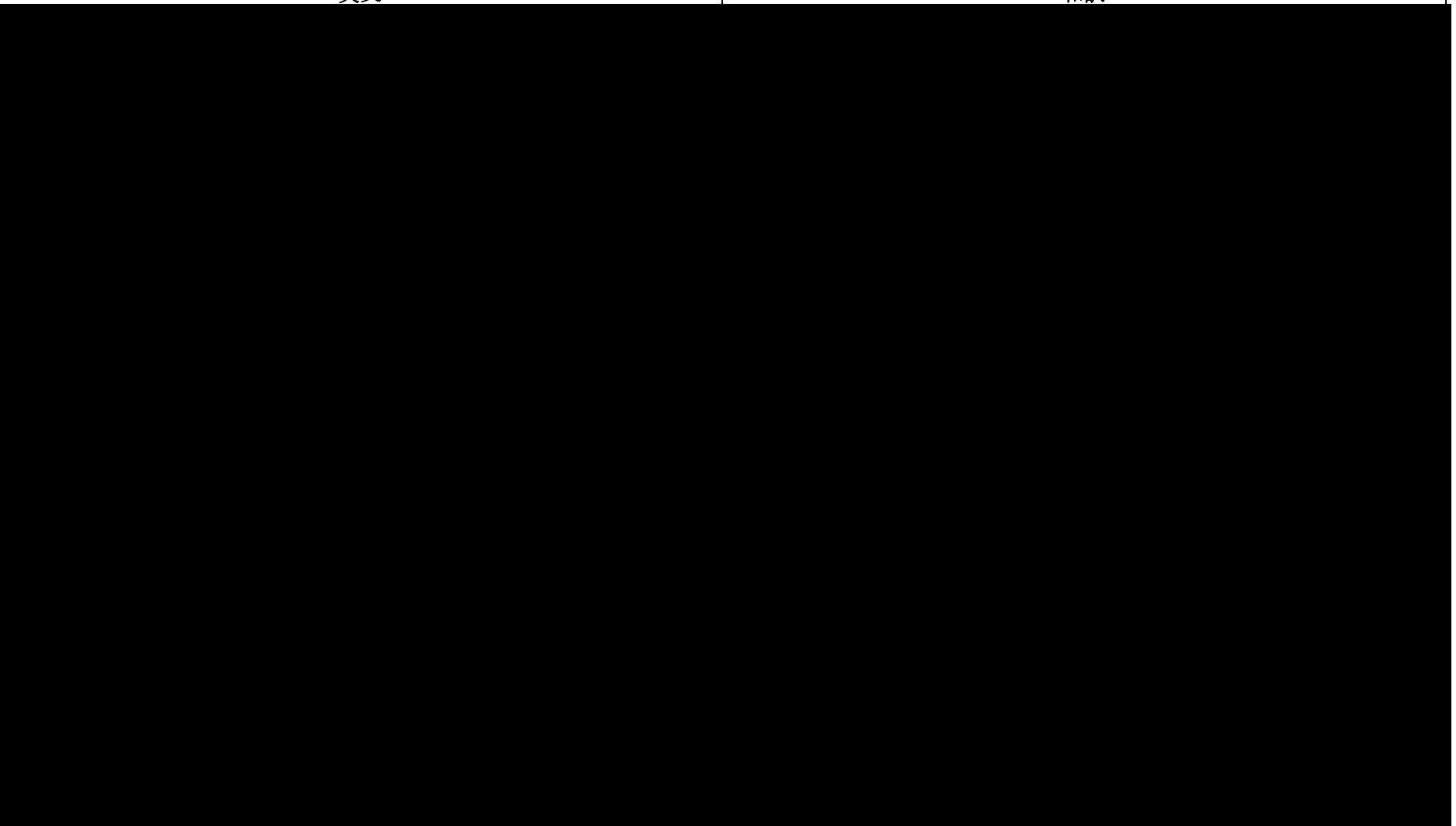
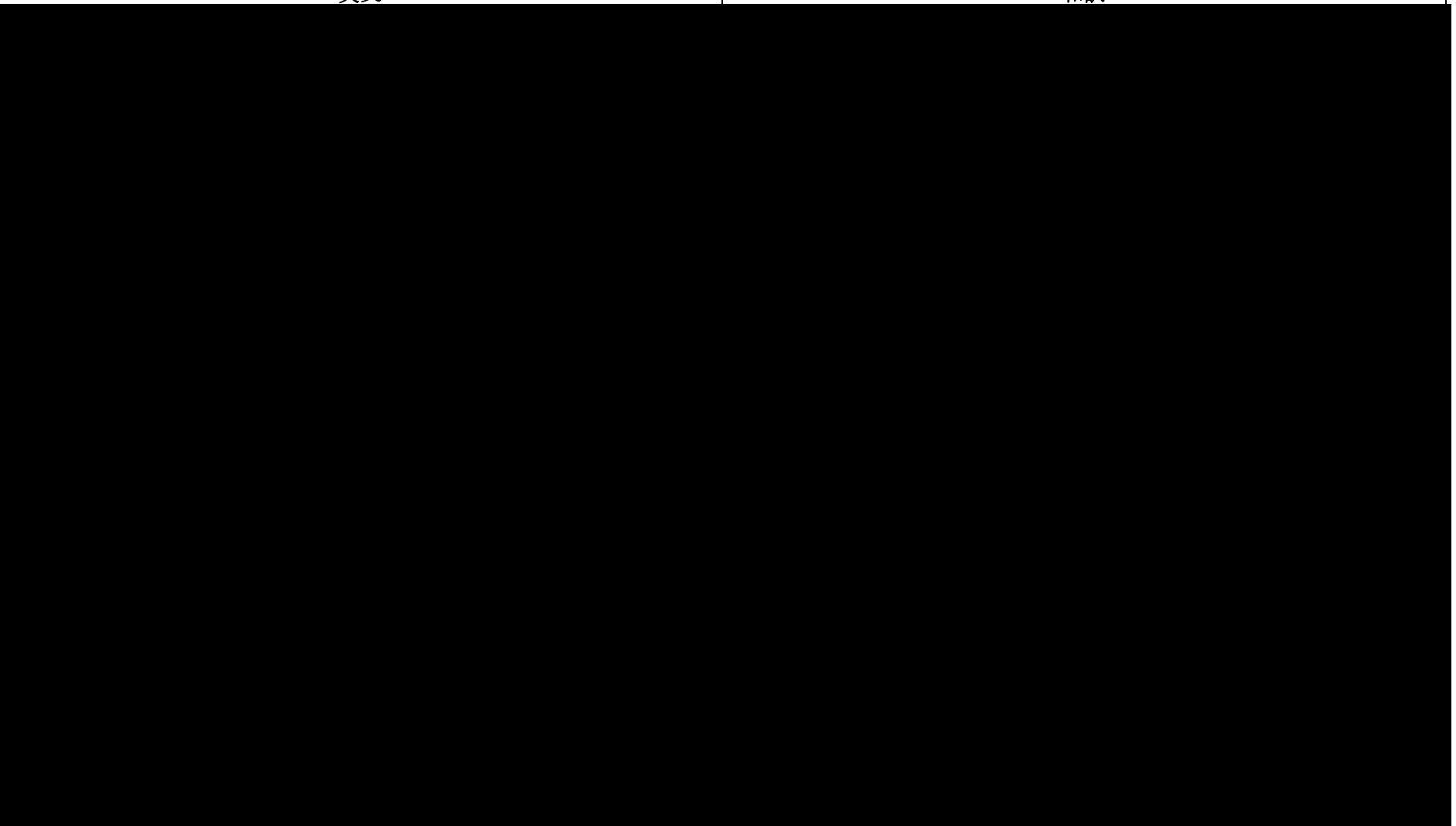
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

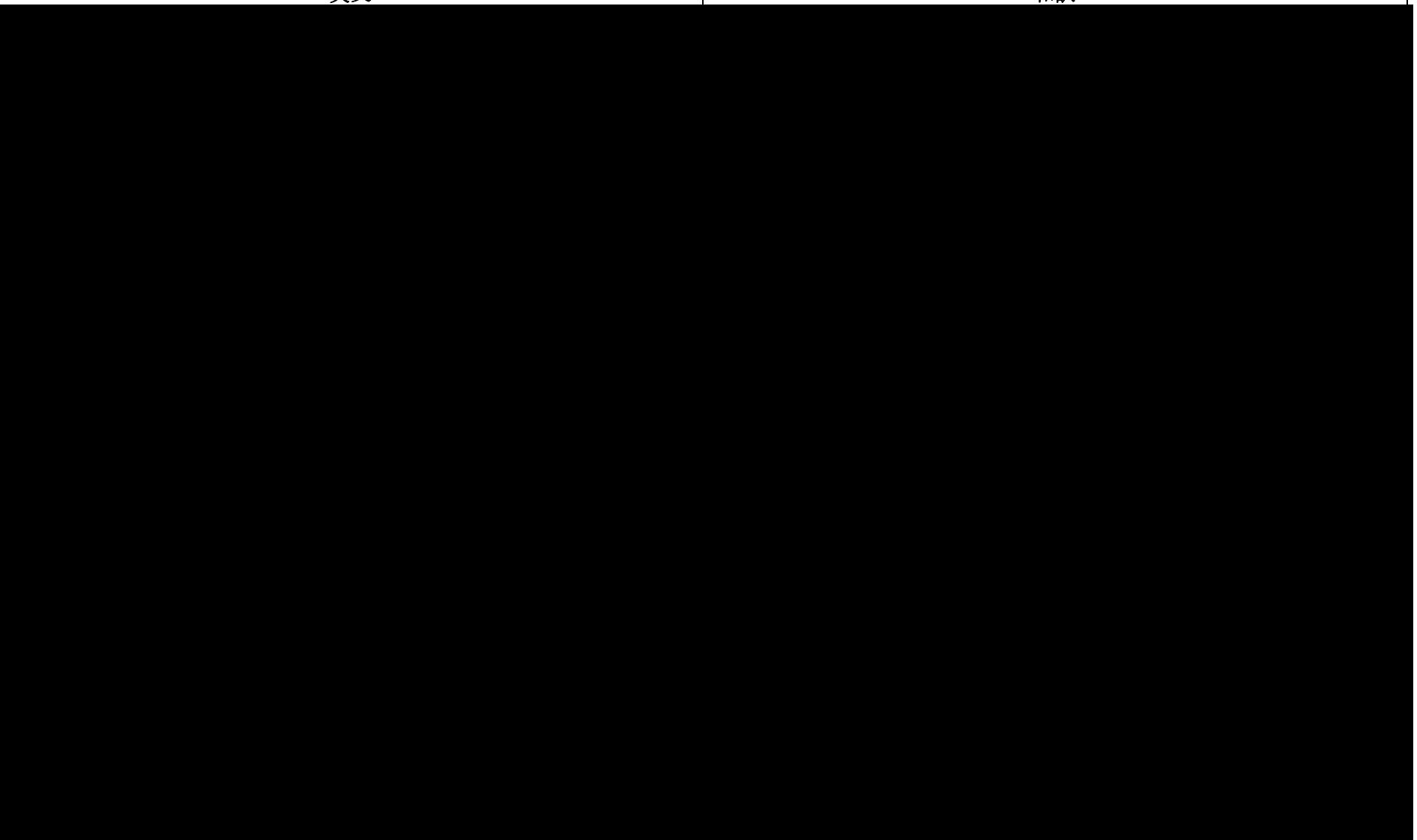
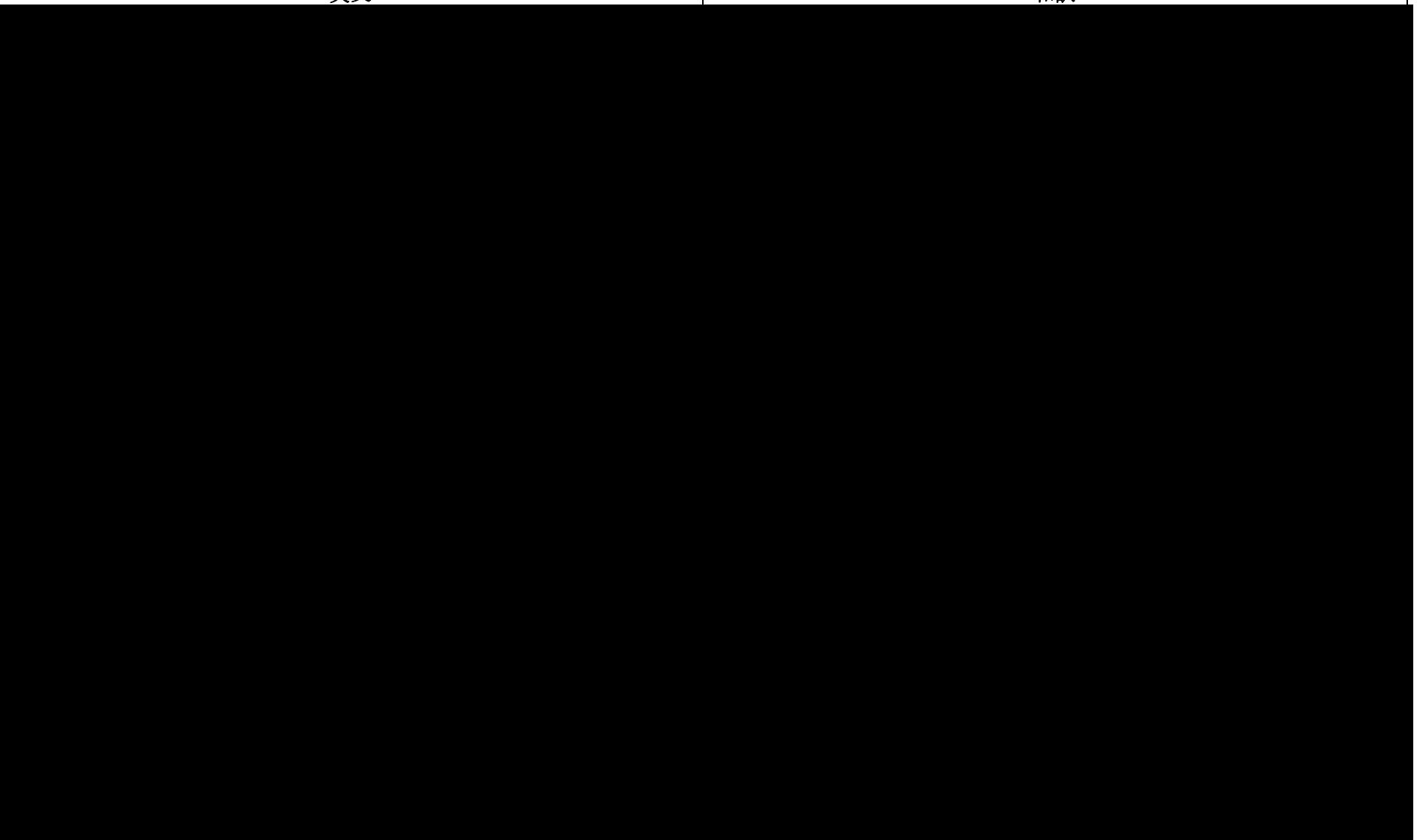
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

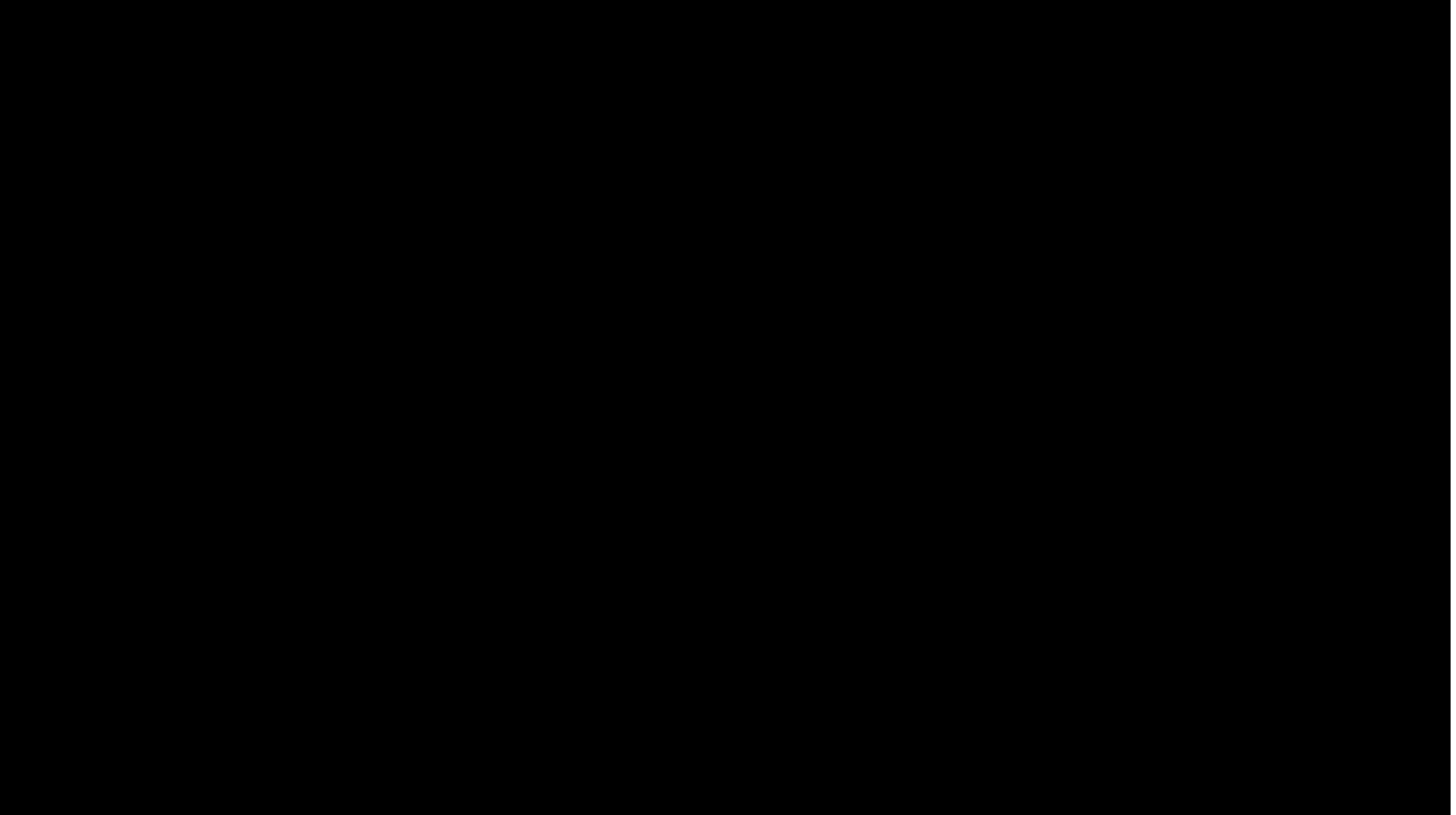
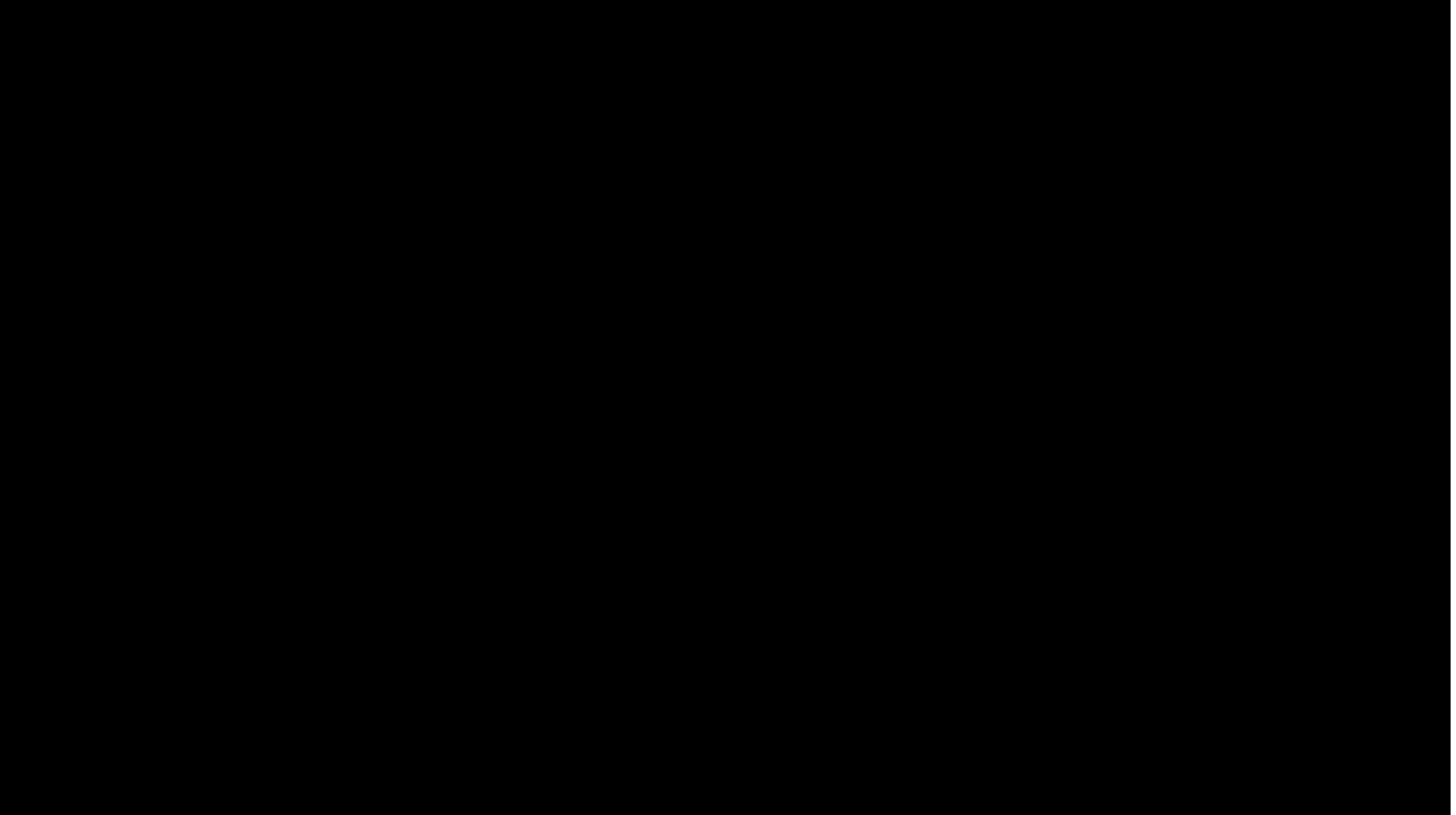
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

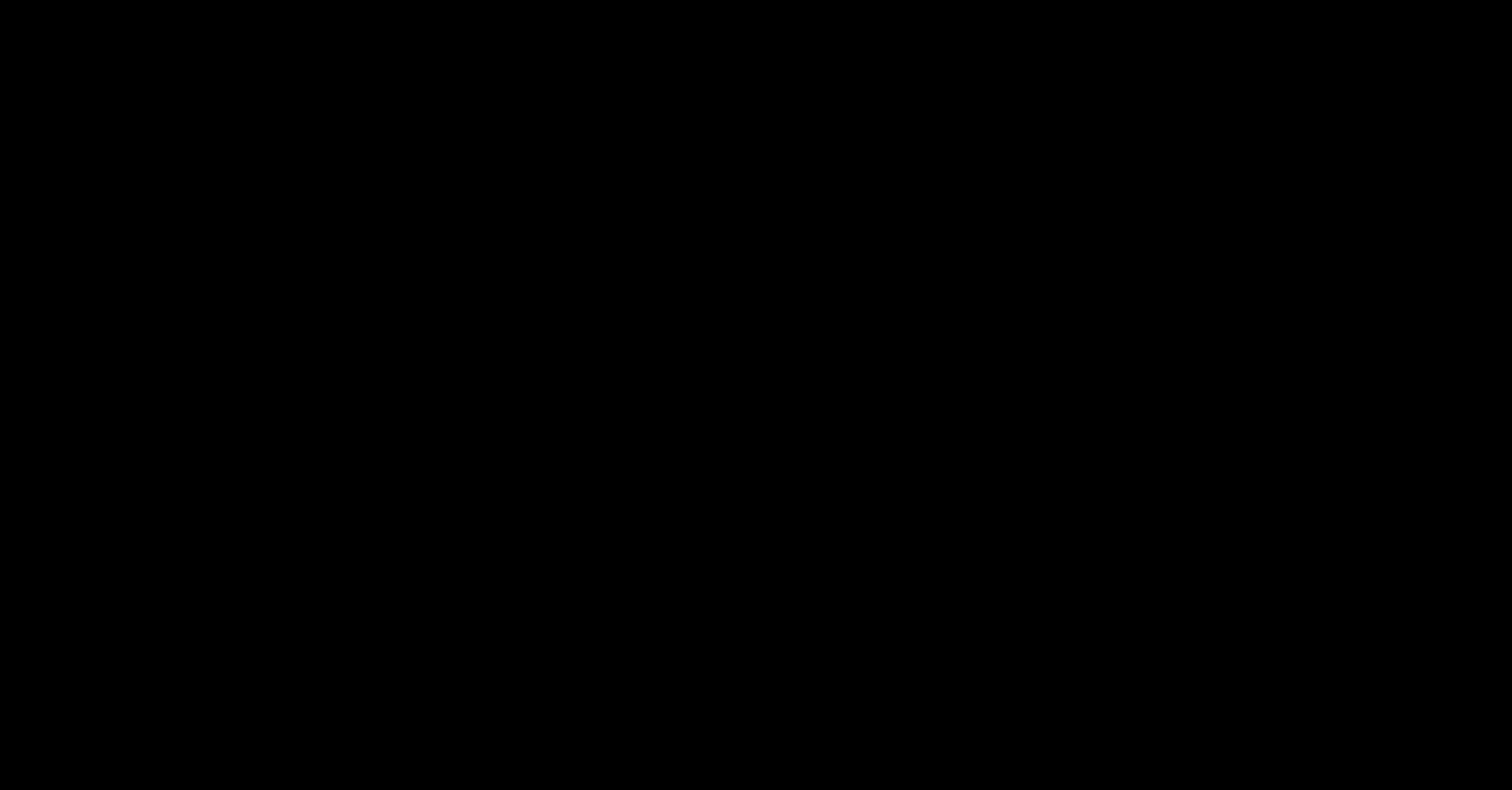
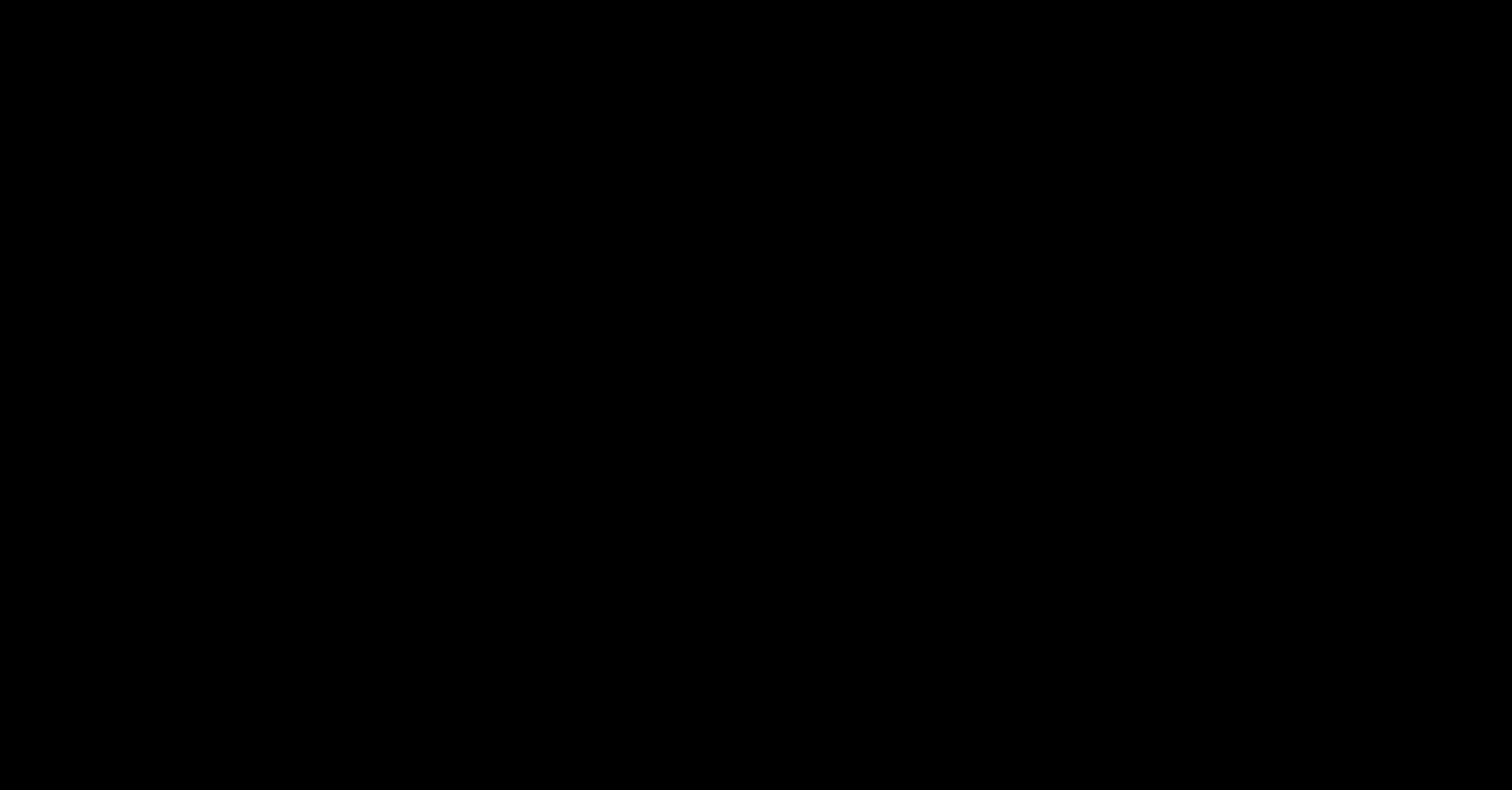
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

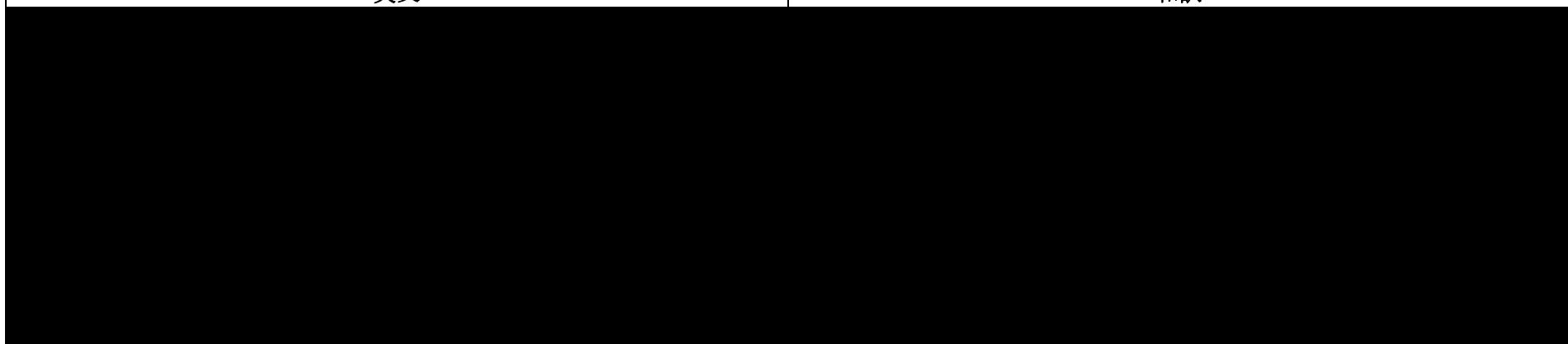
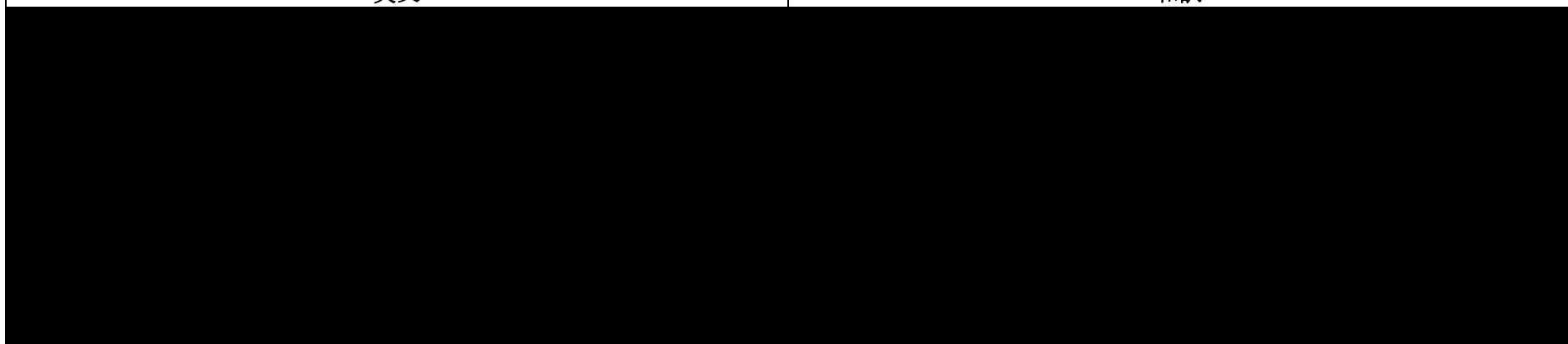
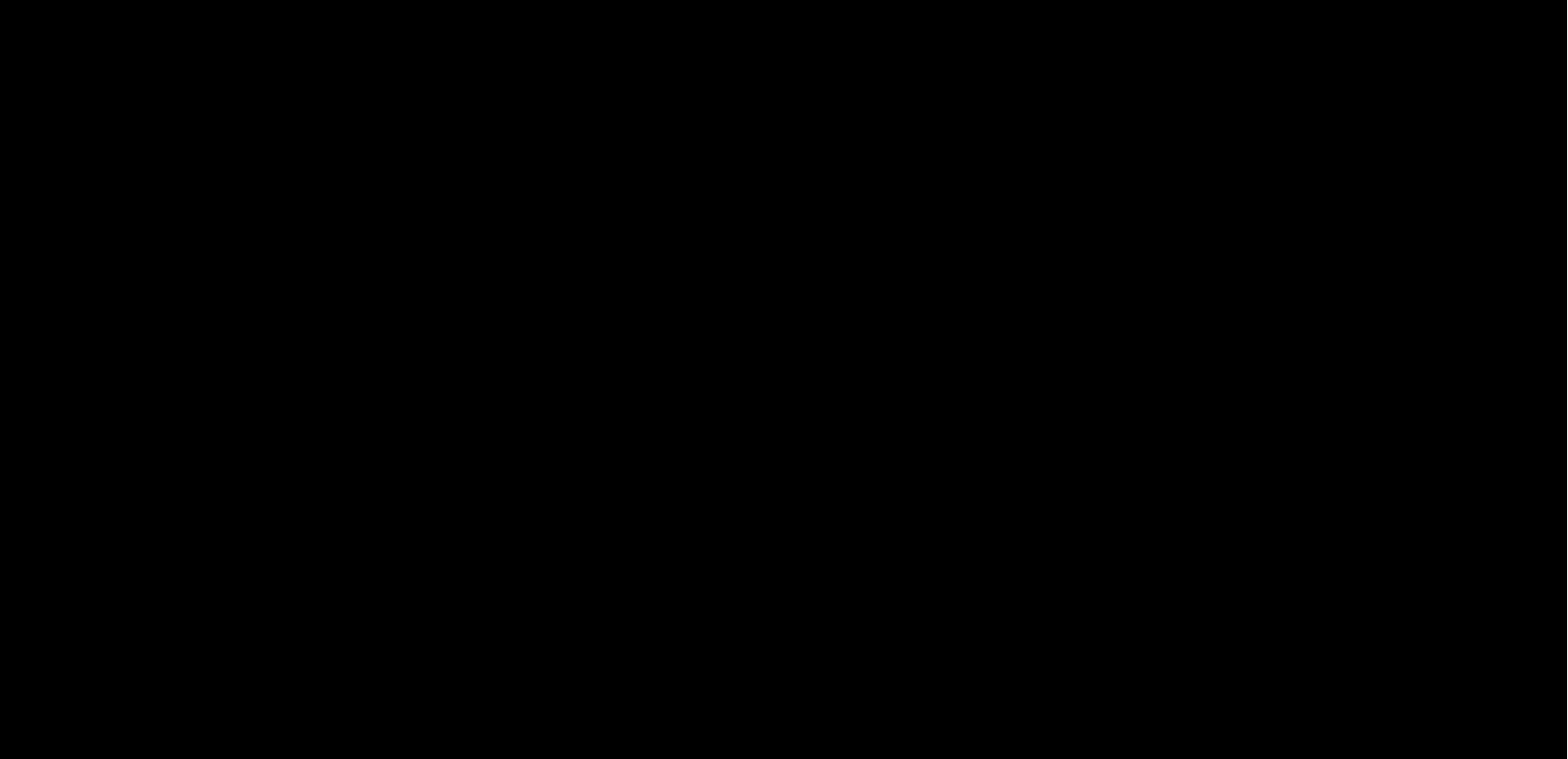
| Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|--|--|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

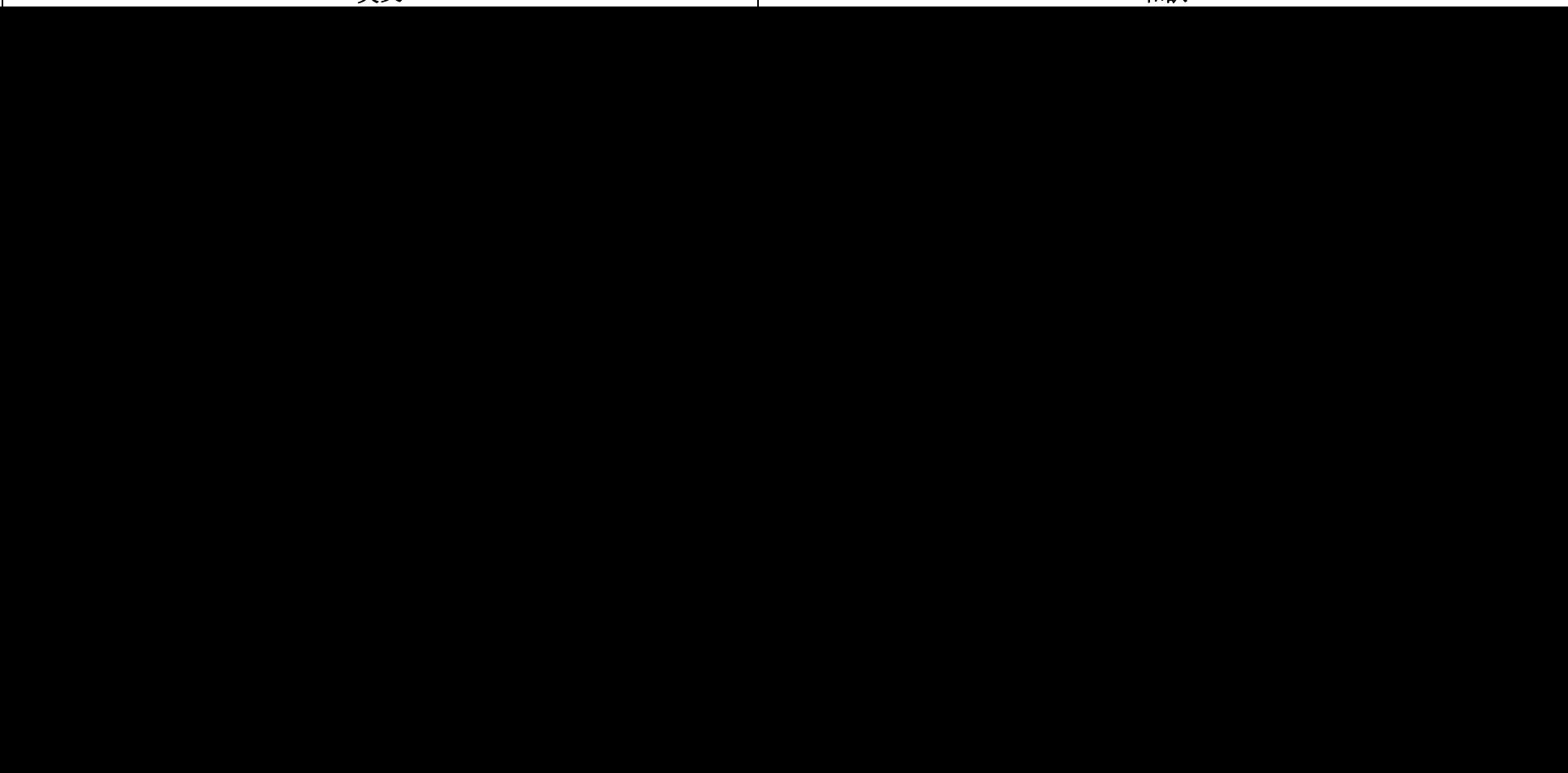
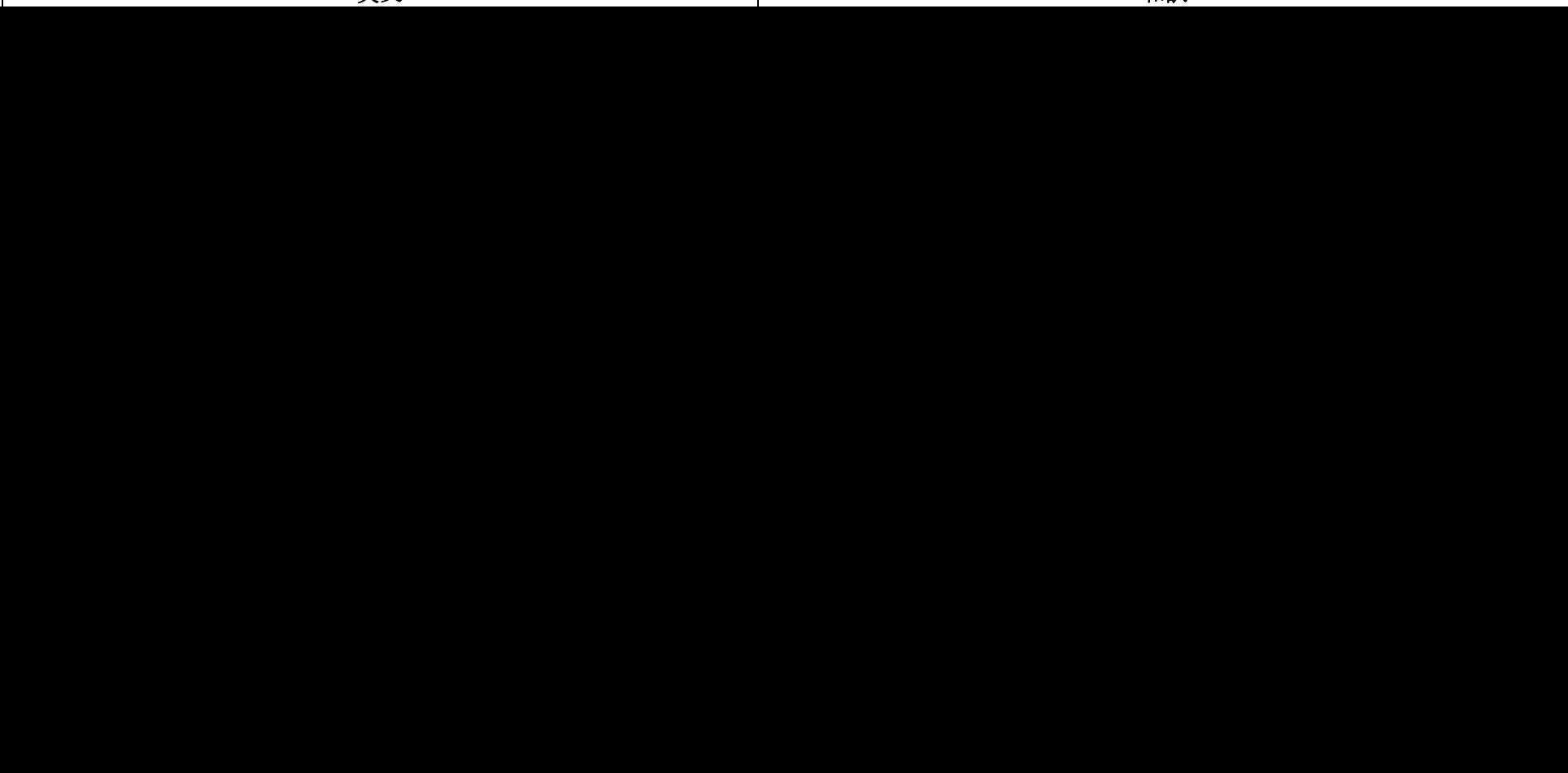
表 1.6-4. CCDS (Company Core Data Sheet) の英文及び和訳 [550 mg錠]

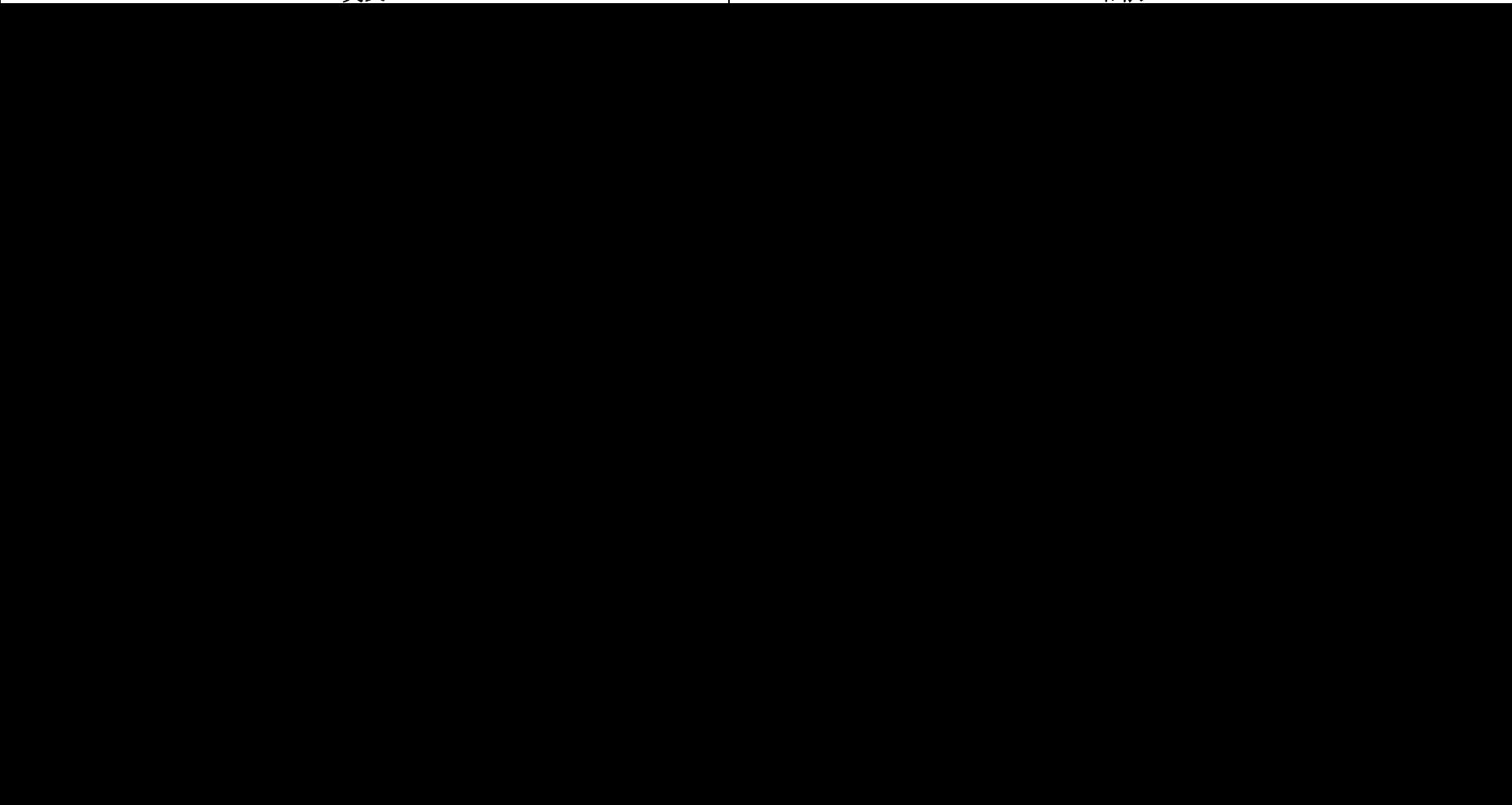
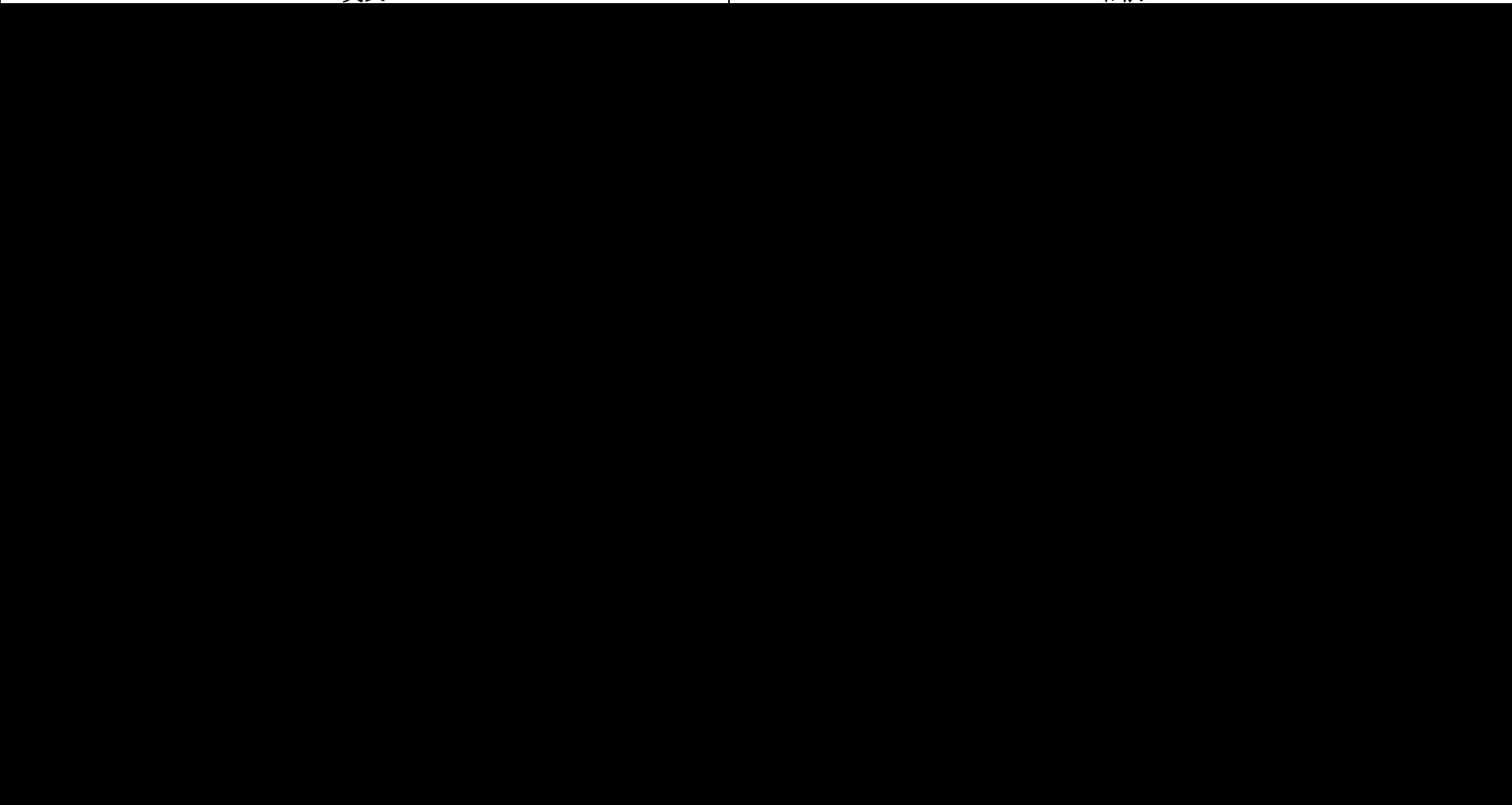
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|----|
| 英文 | 和訳 |
|  | |

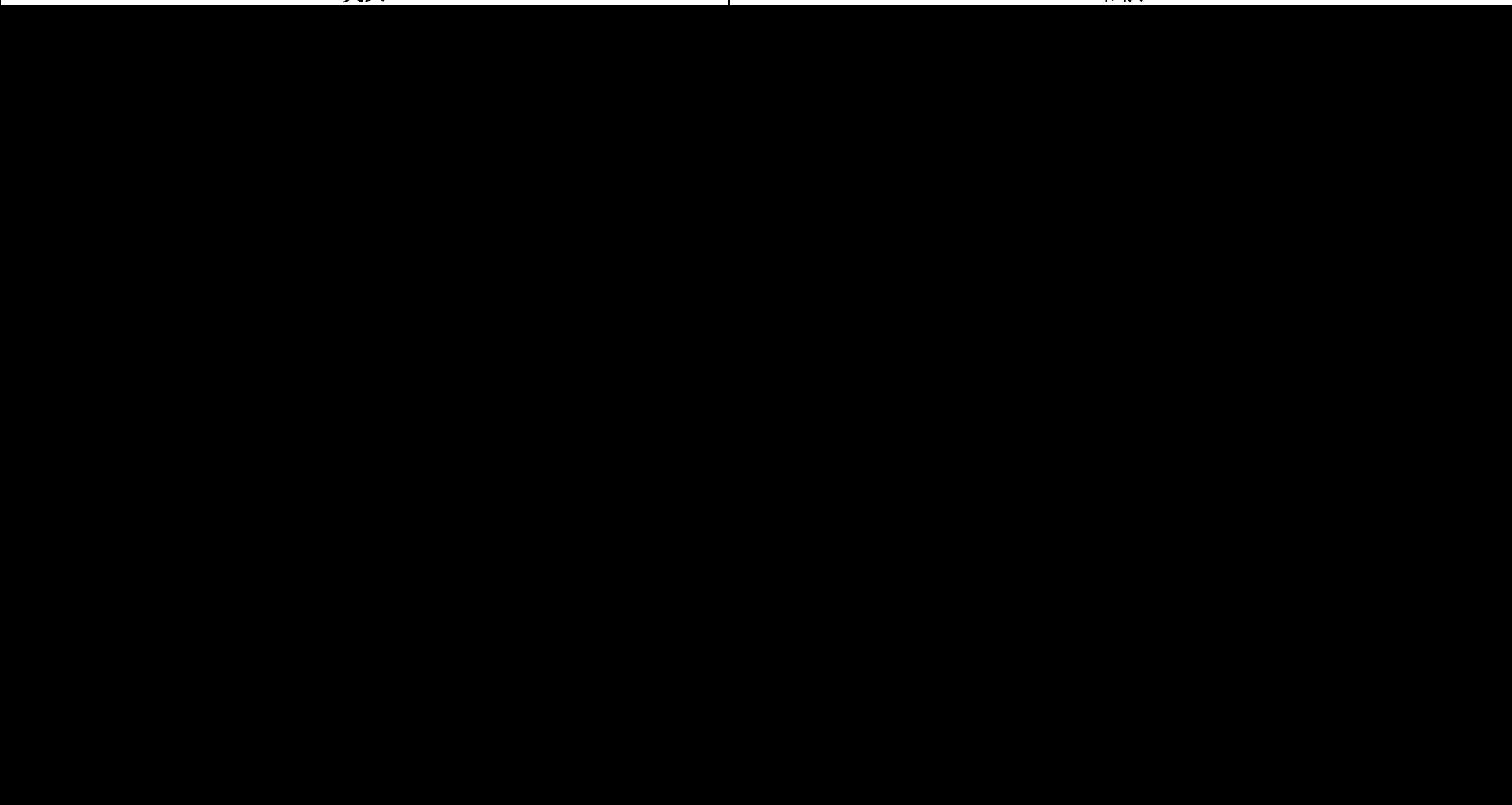
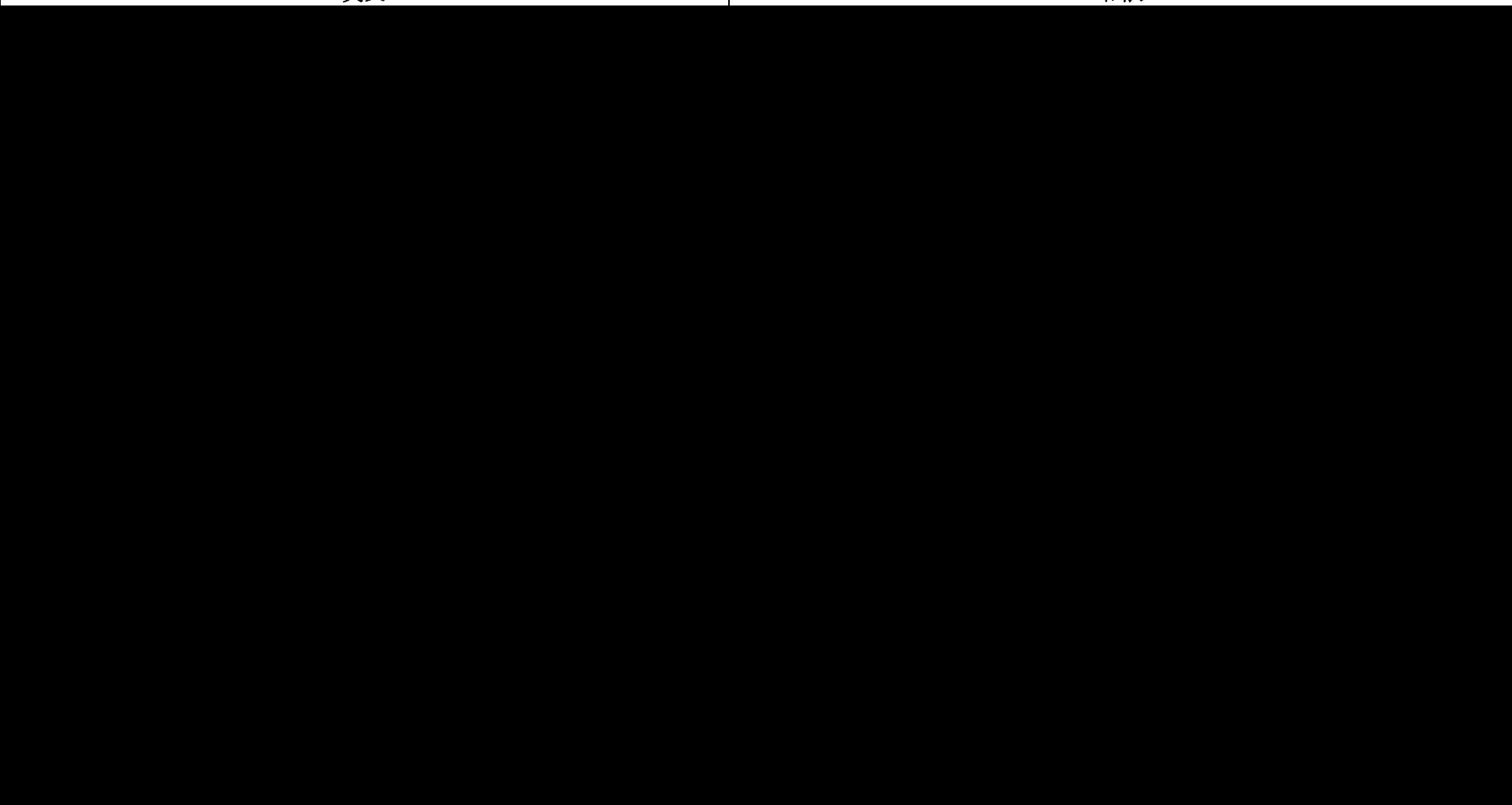
Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET

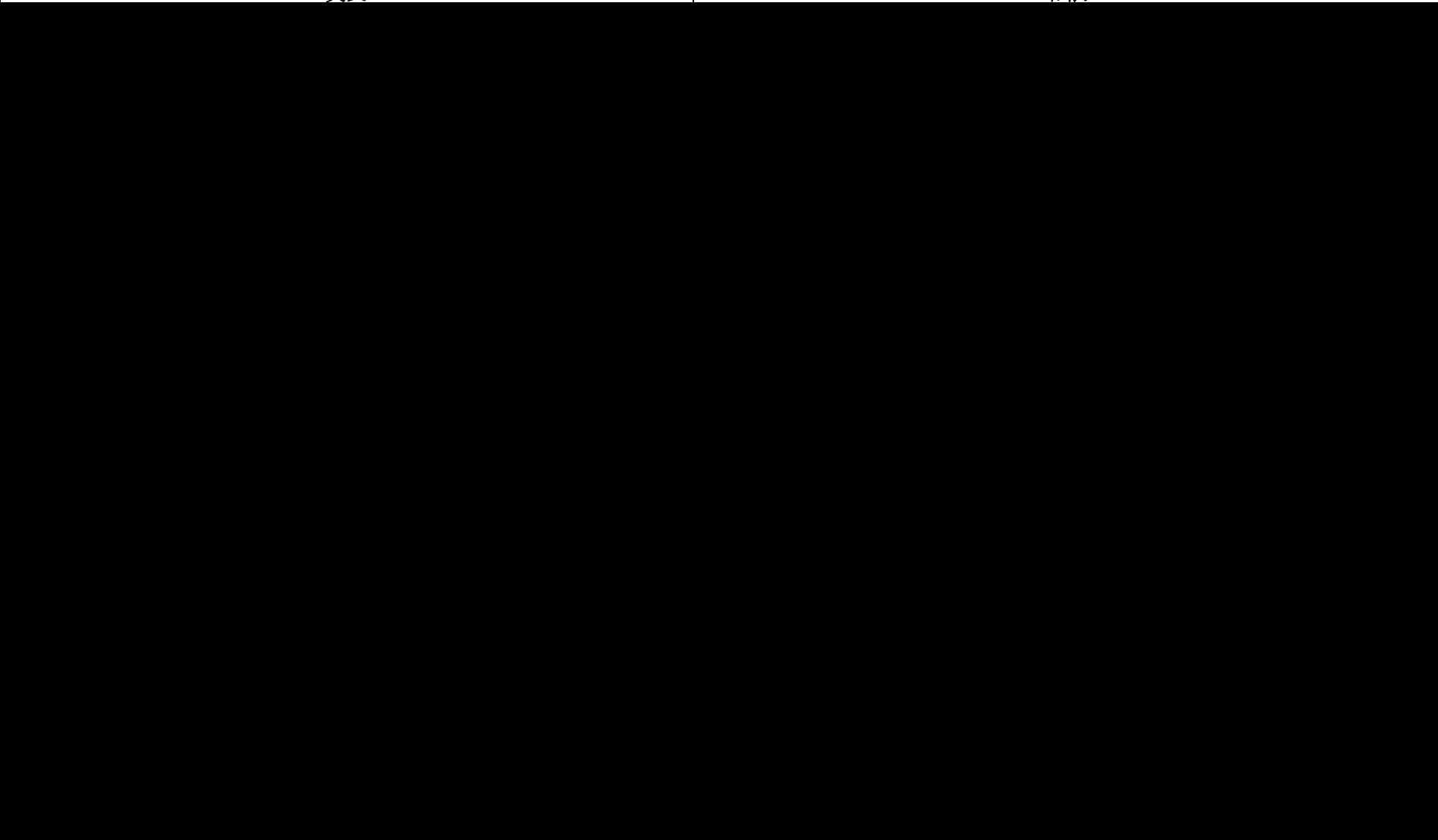
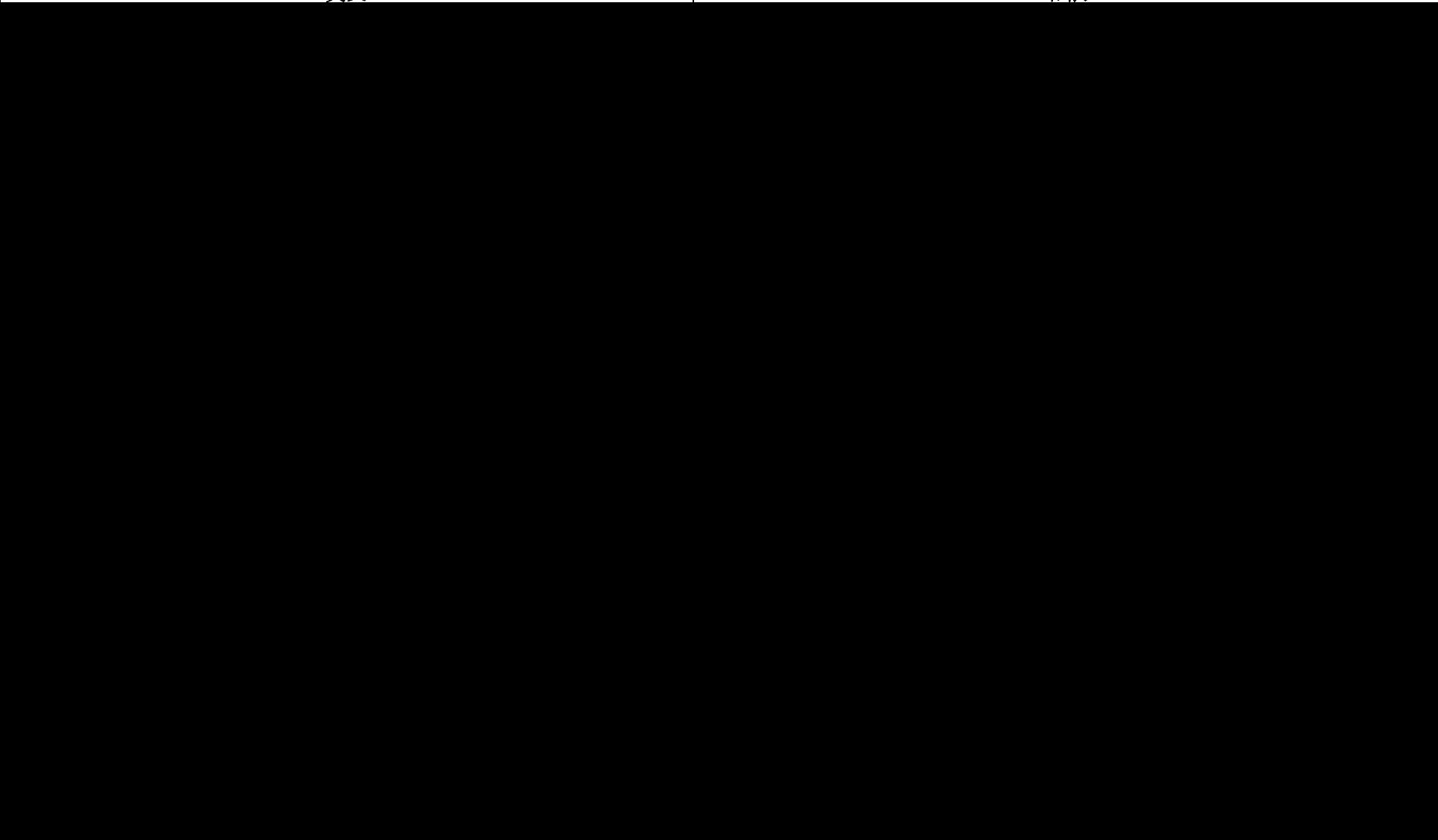
英文

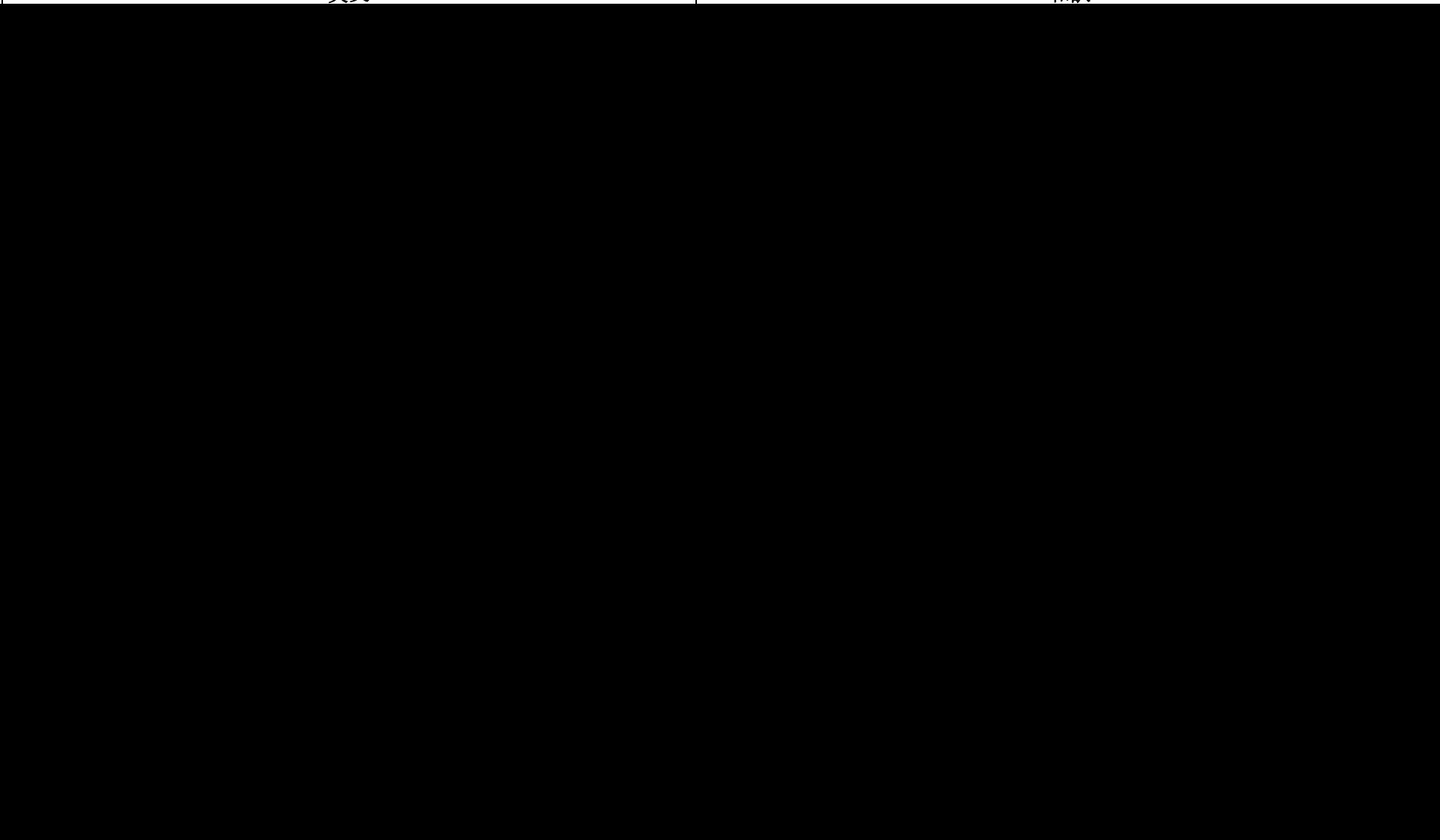
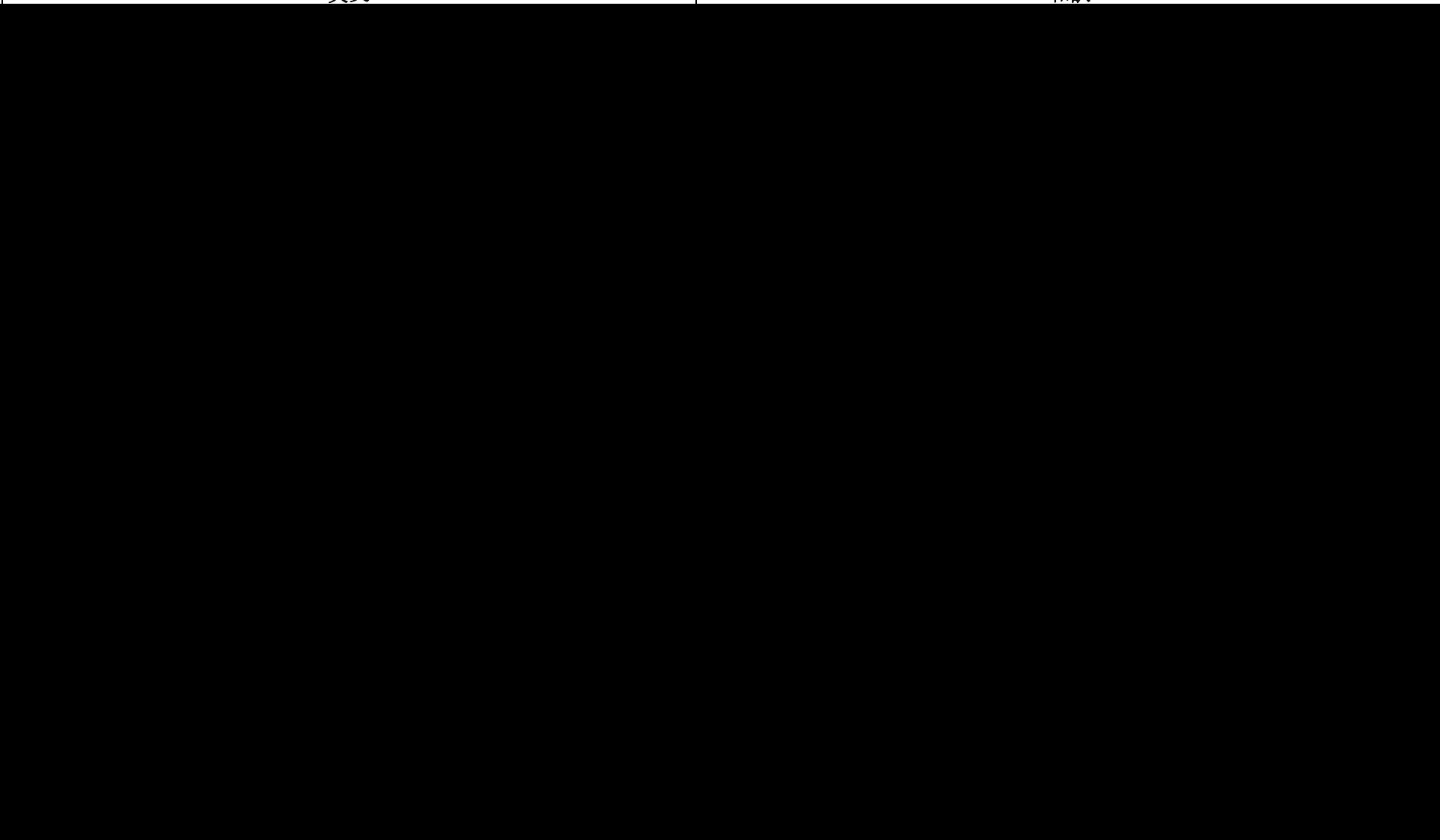
和訳

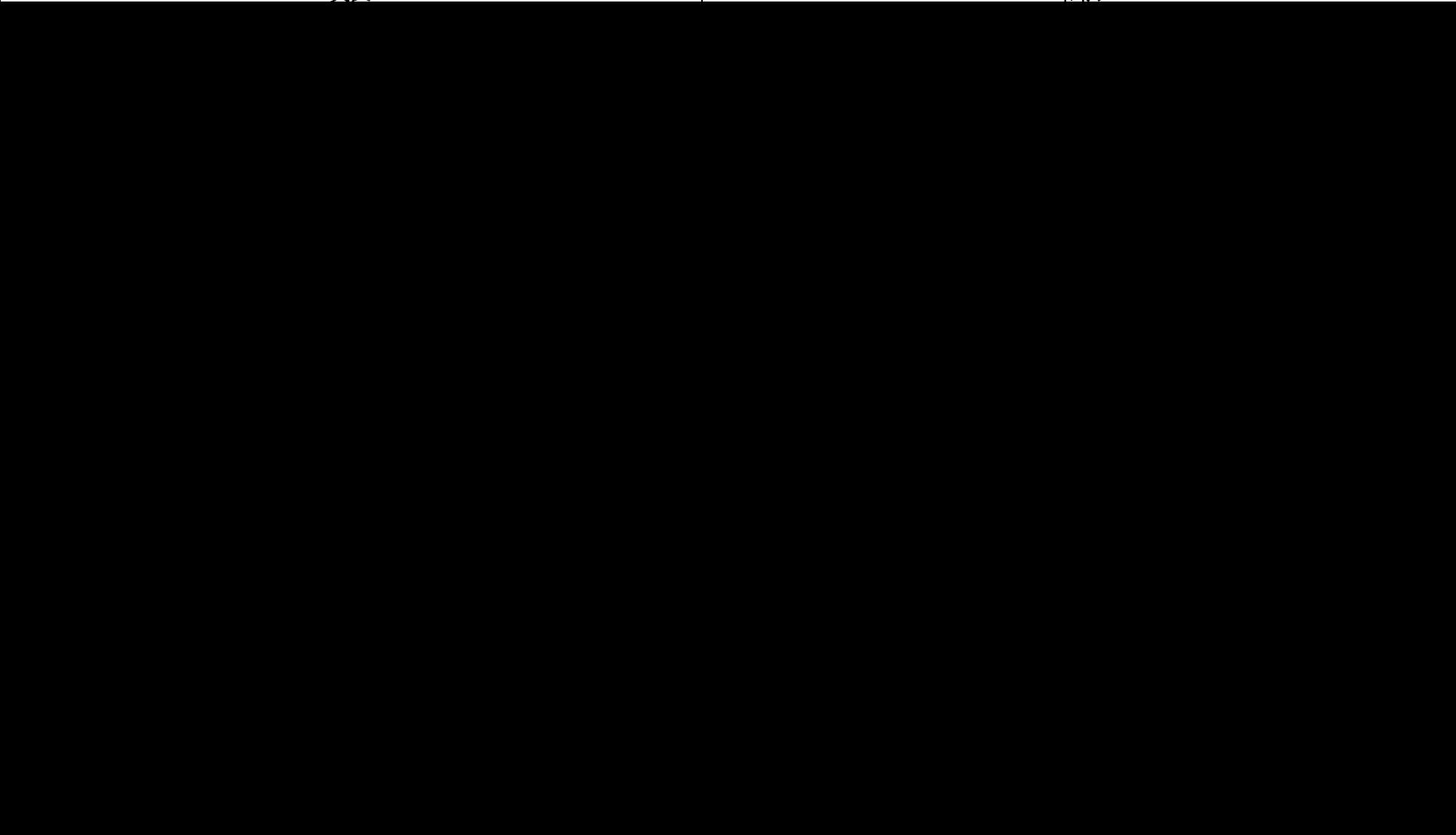
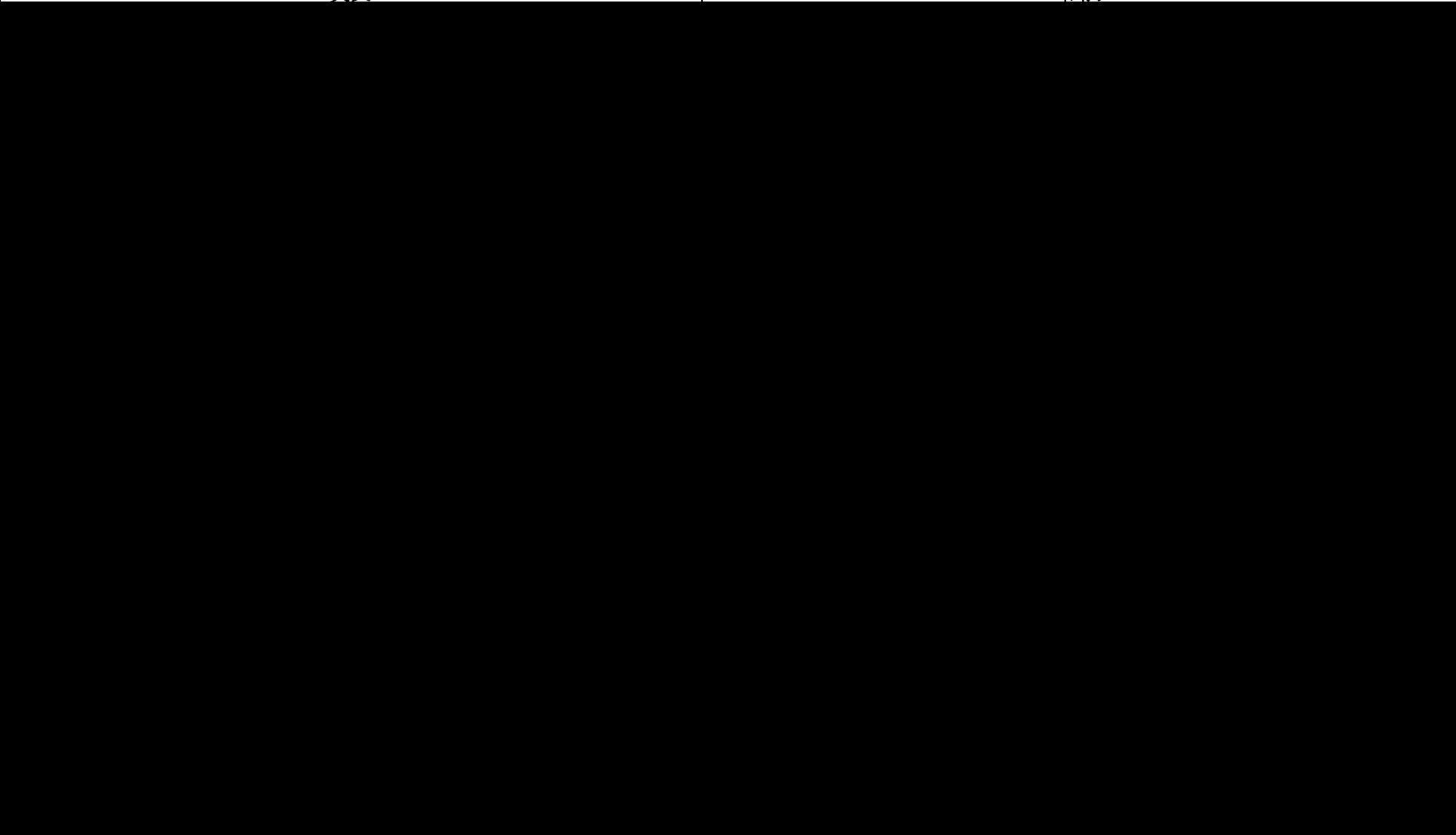
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

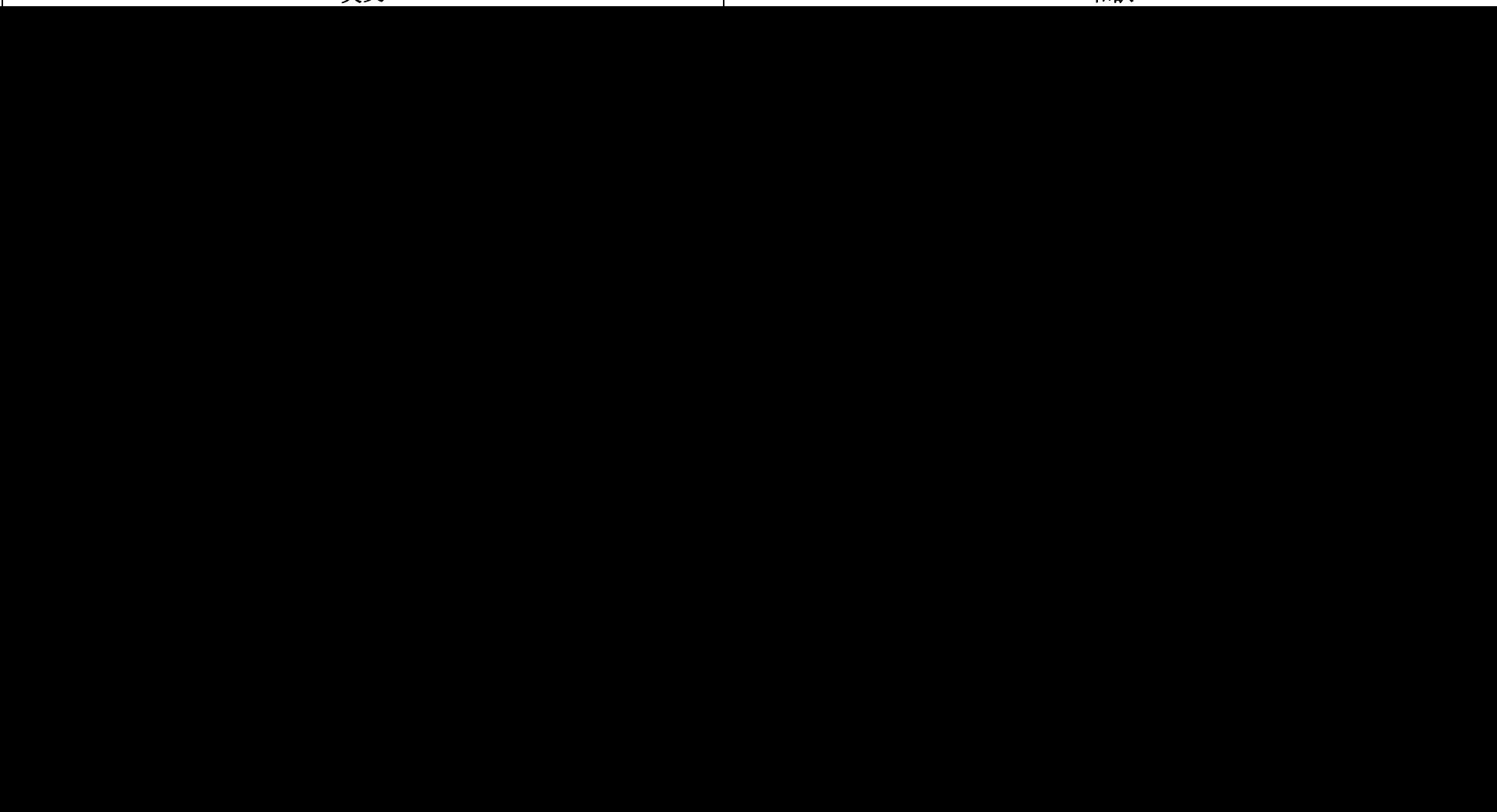
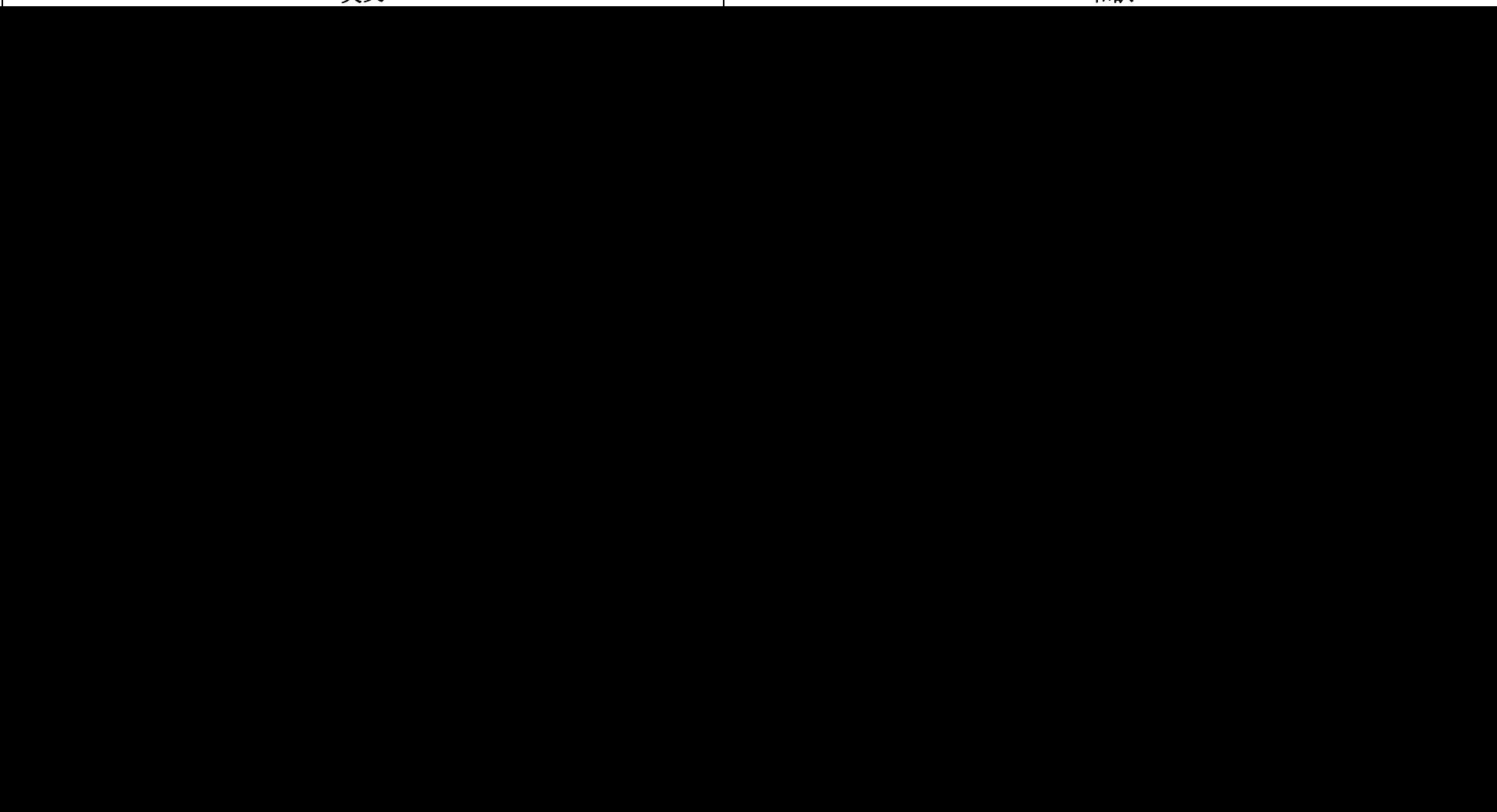
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

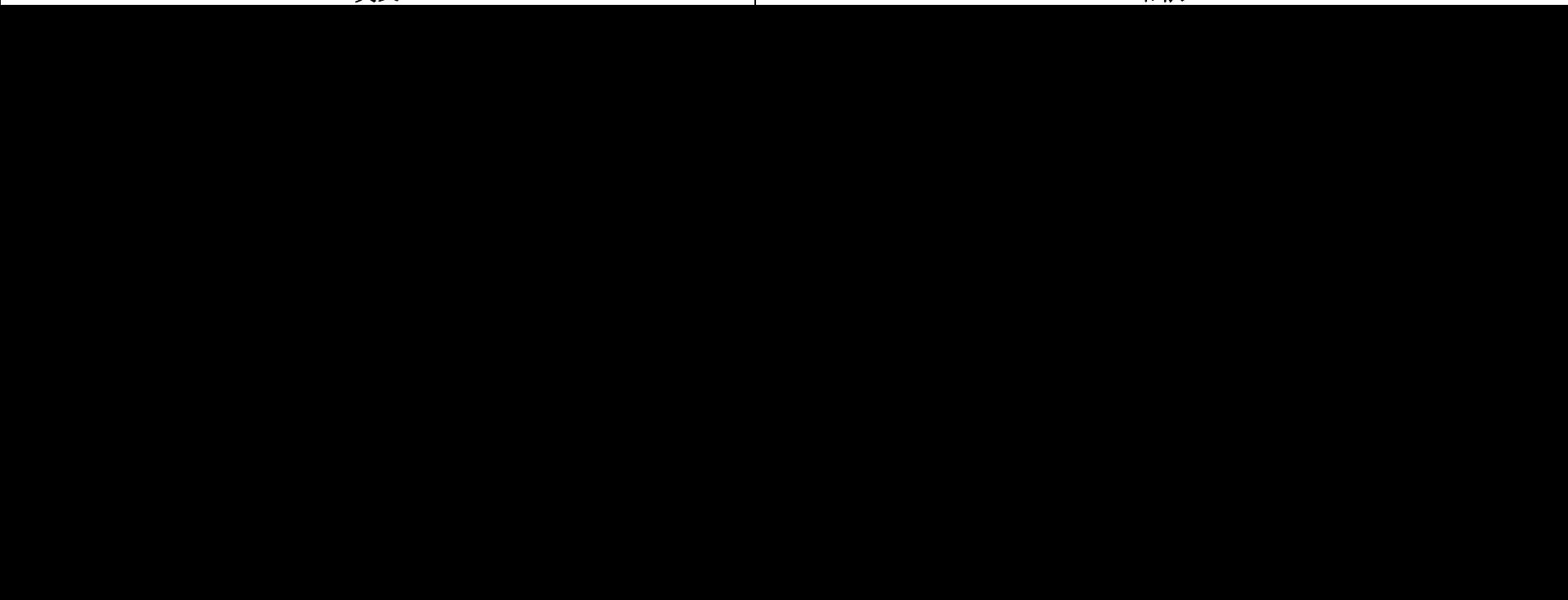
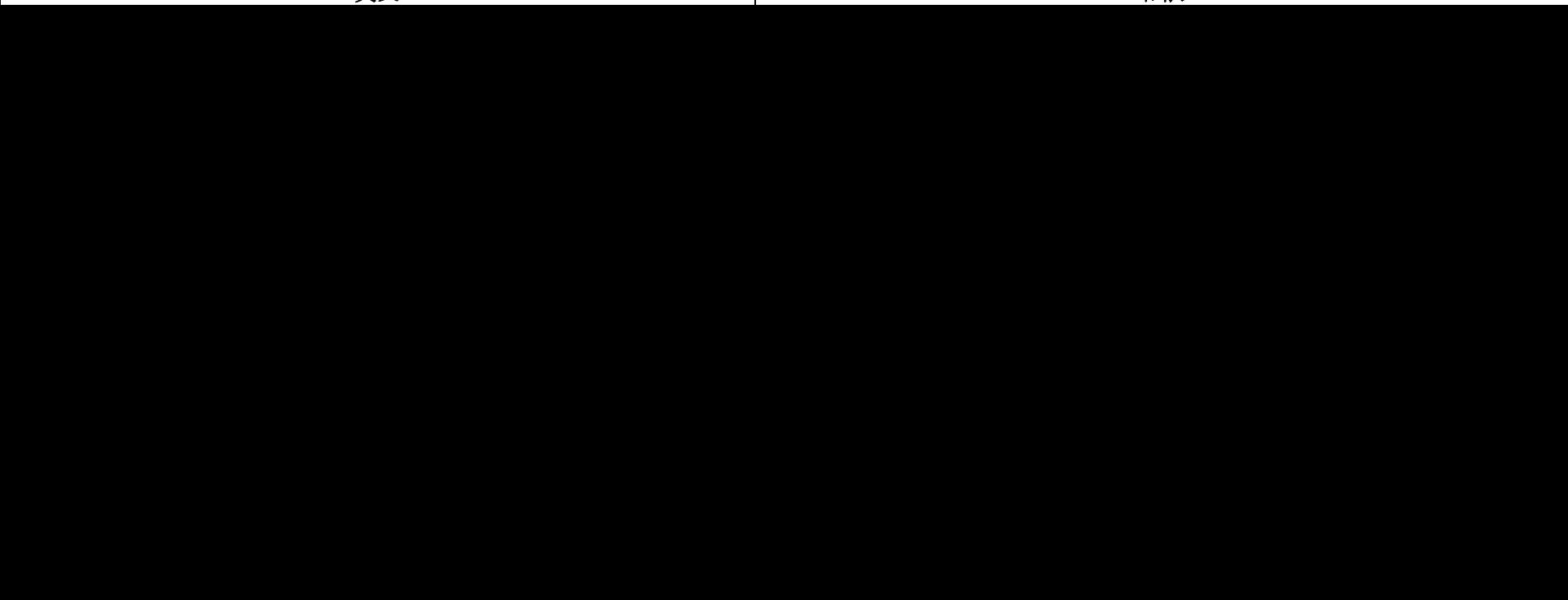
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

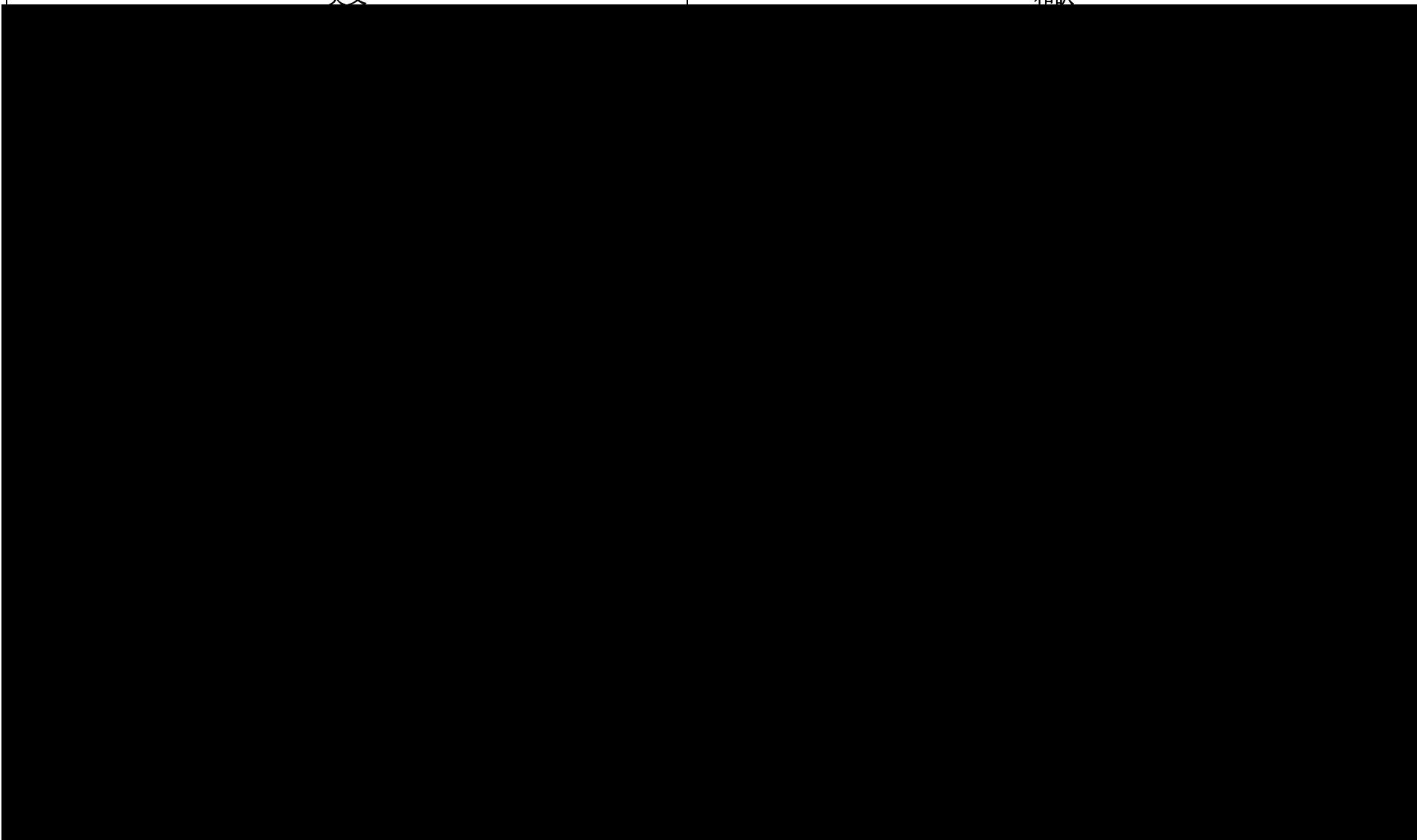
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

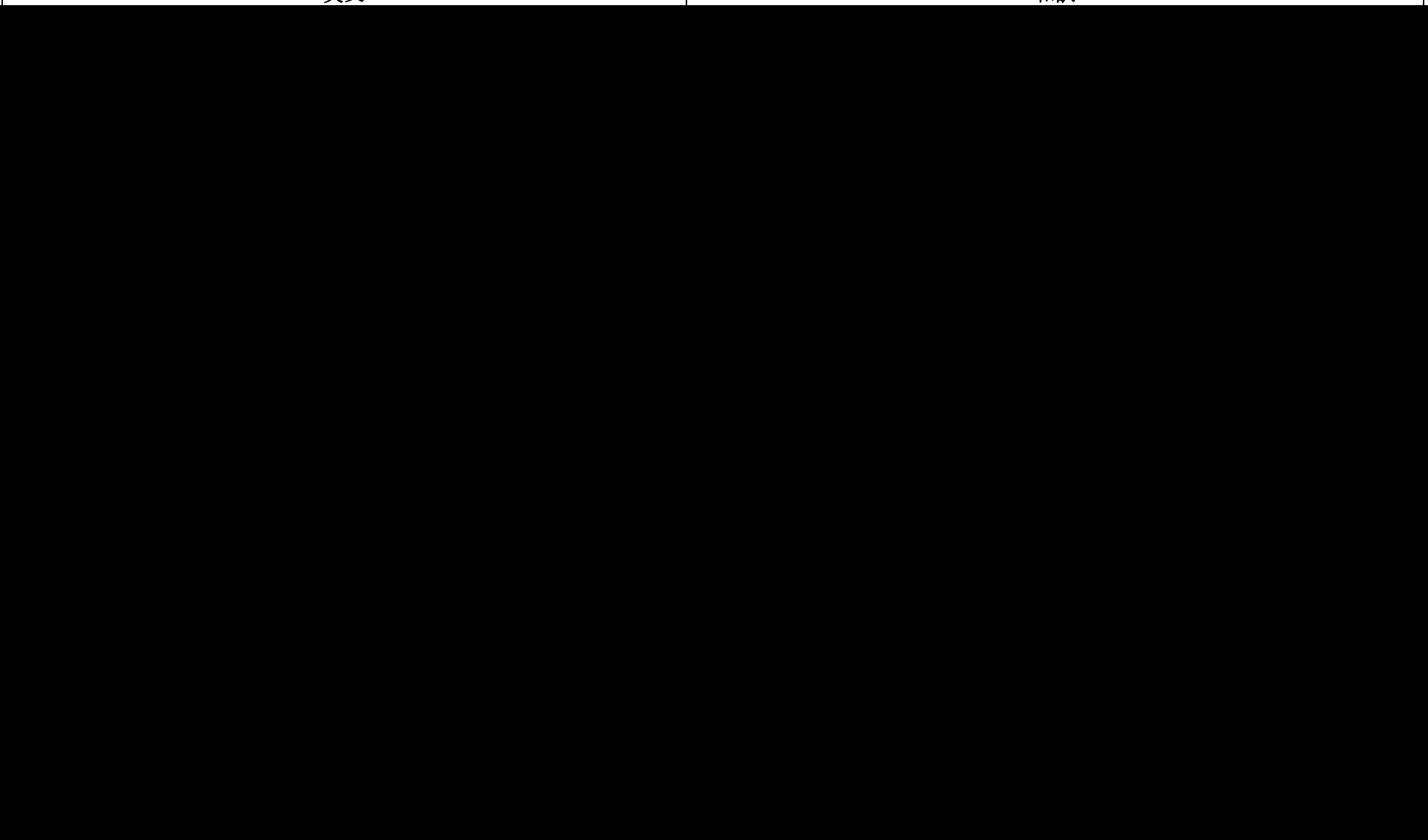
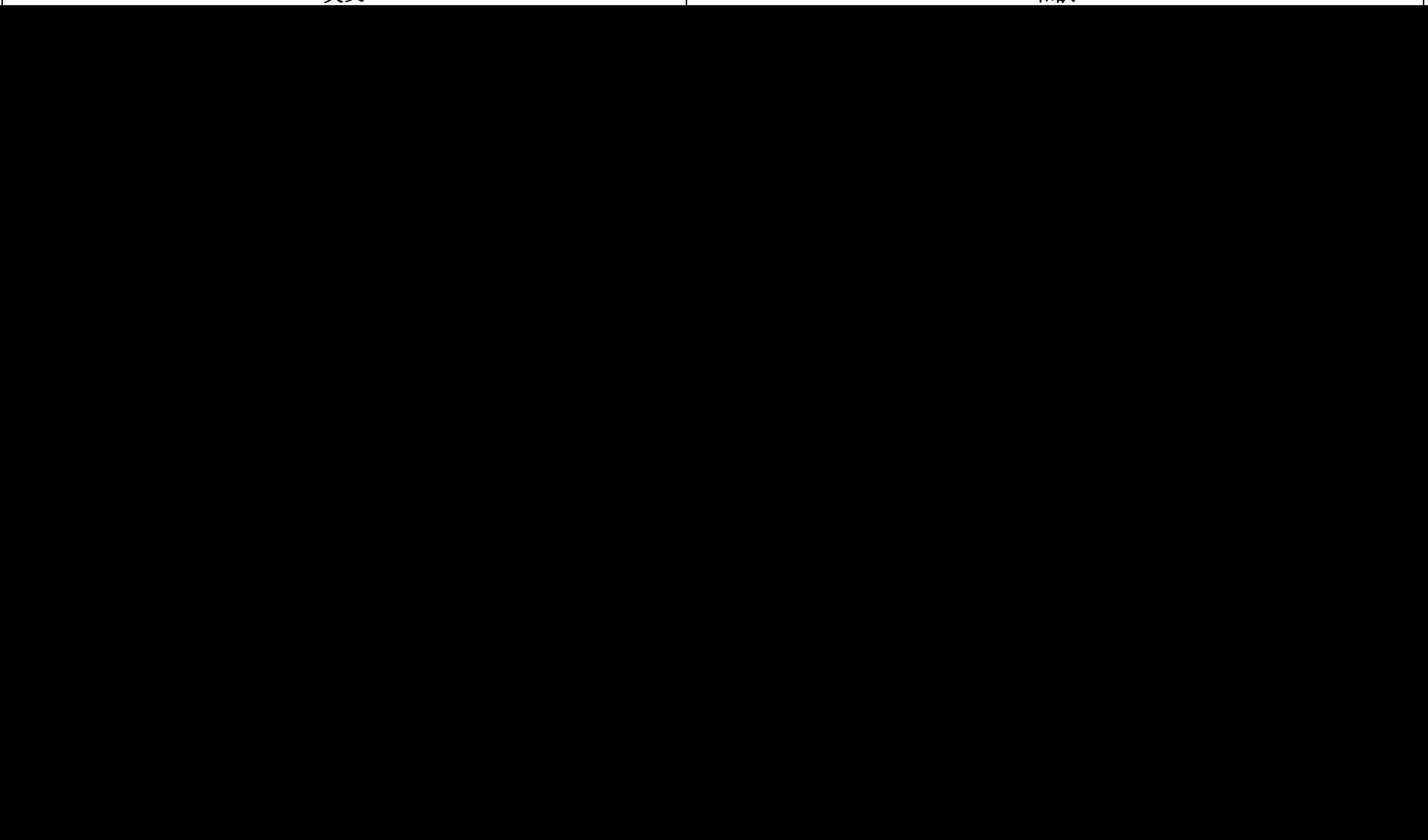
Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET

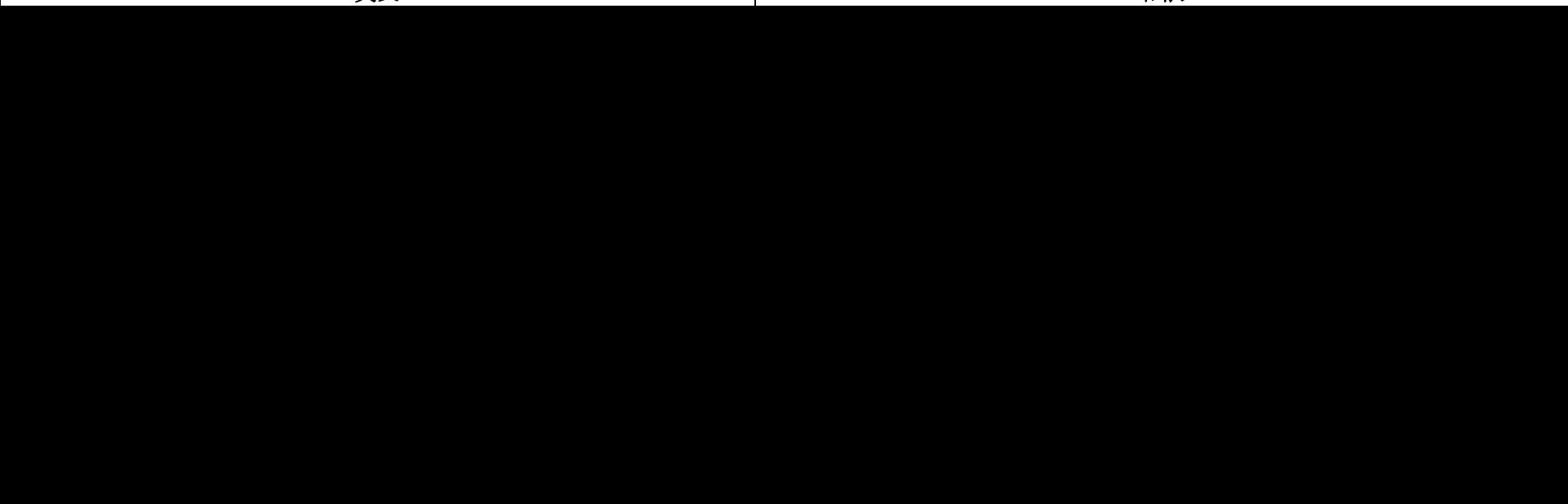
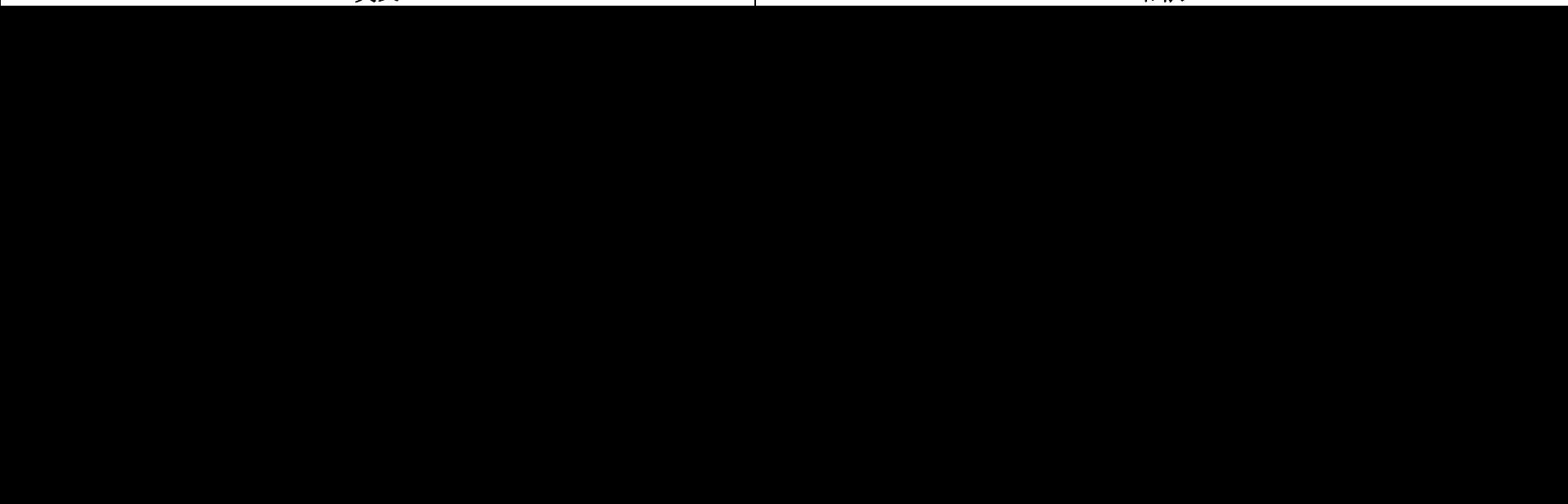
英文

和訳

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|--|--|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|----|
| 英文 | 和訳 |
|  | |

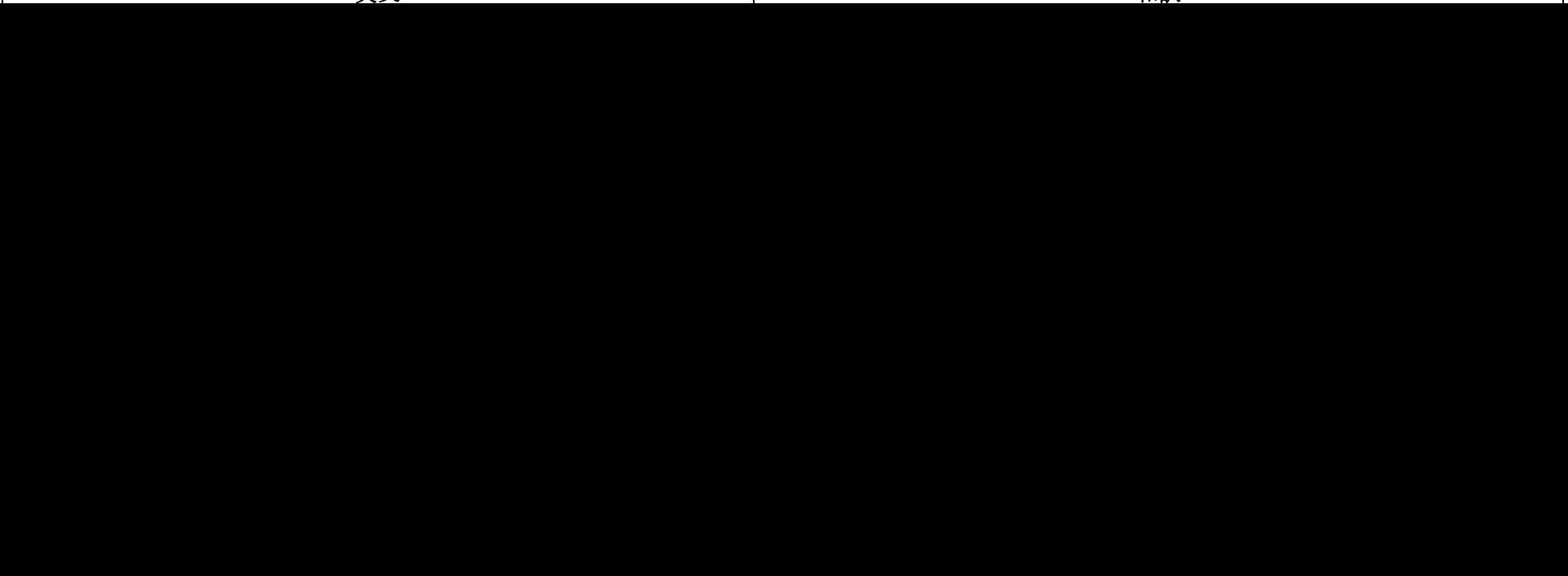
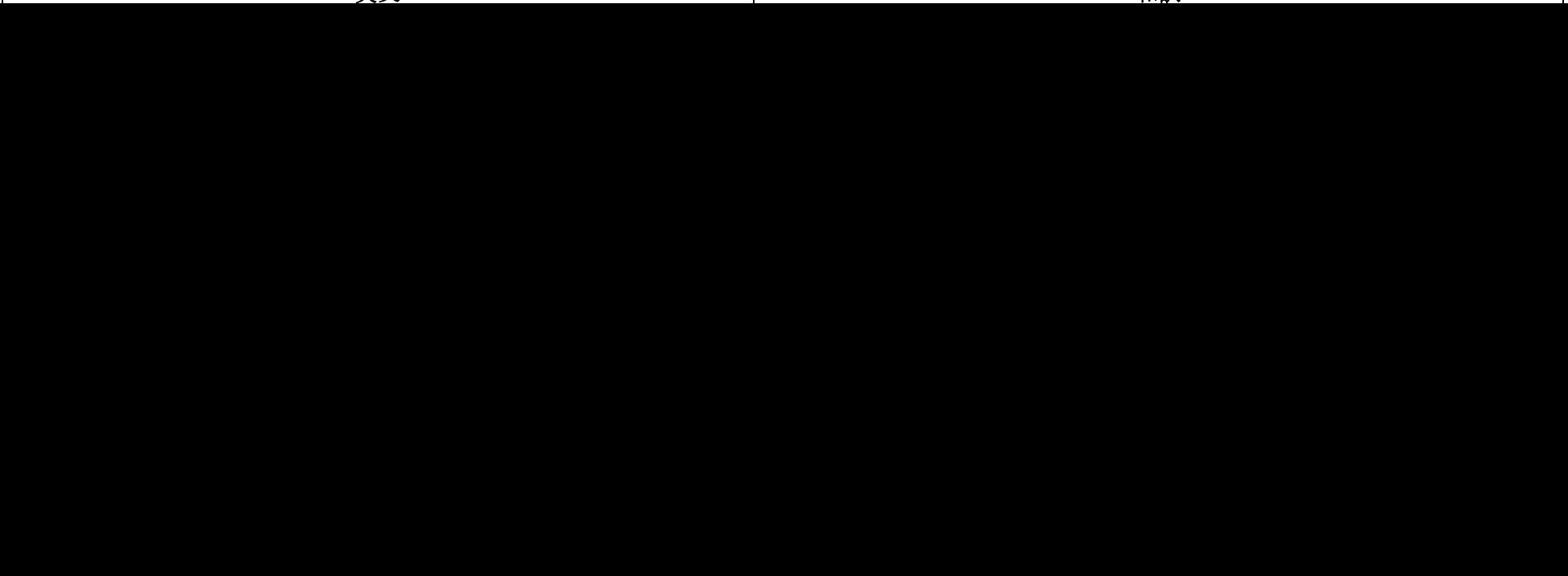
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

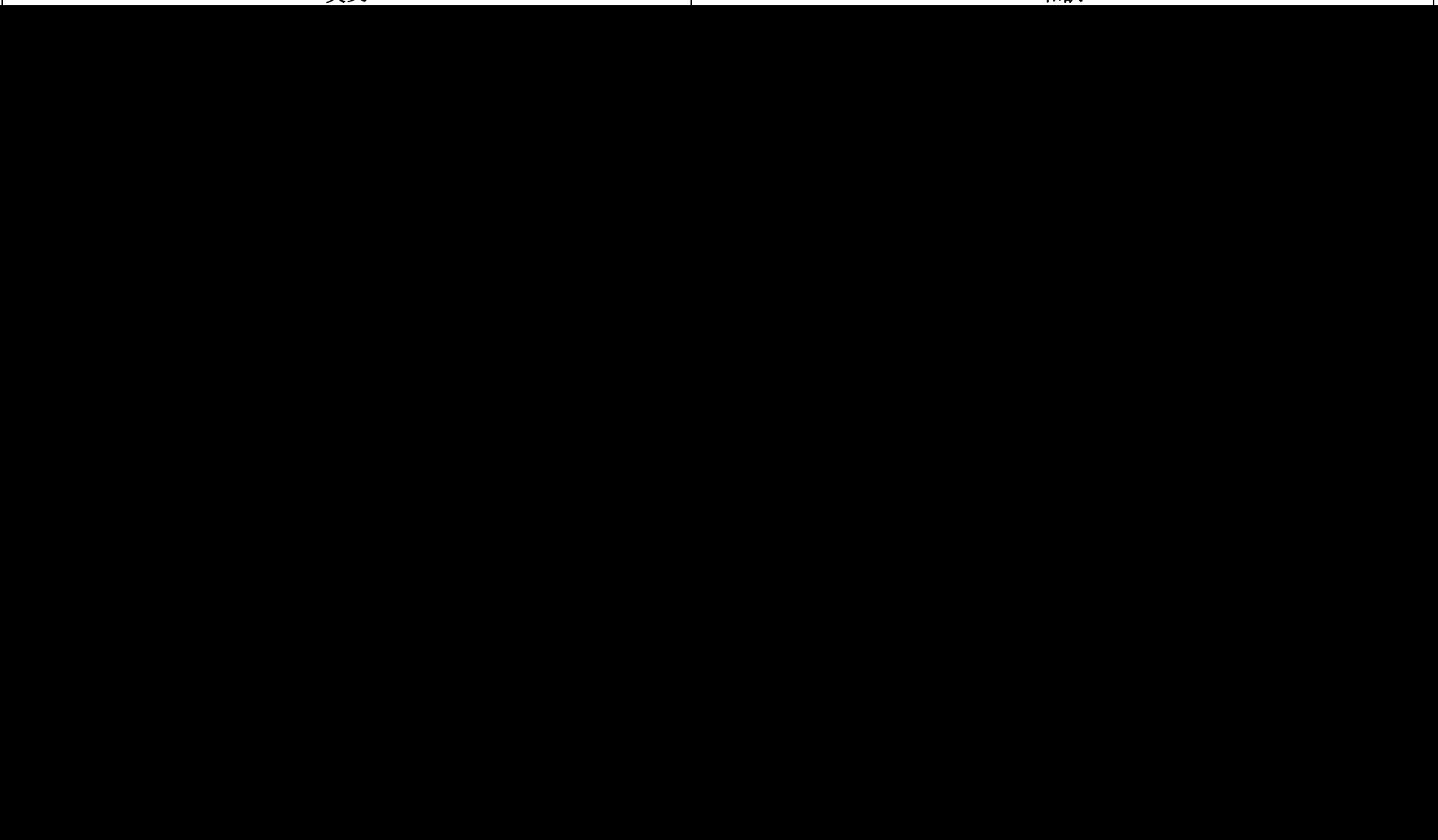
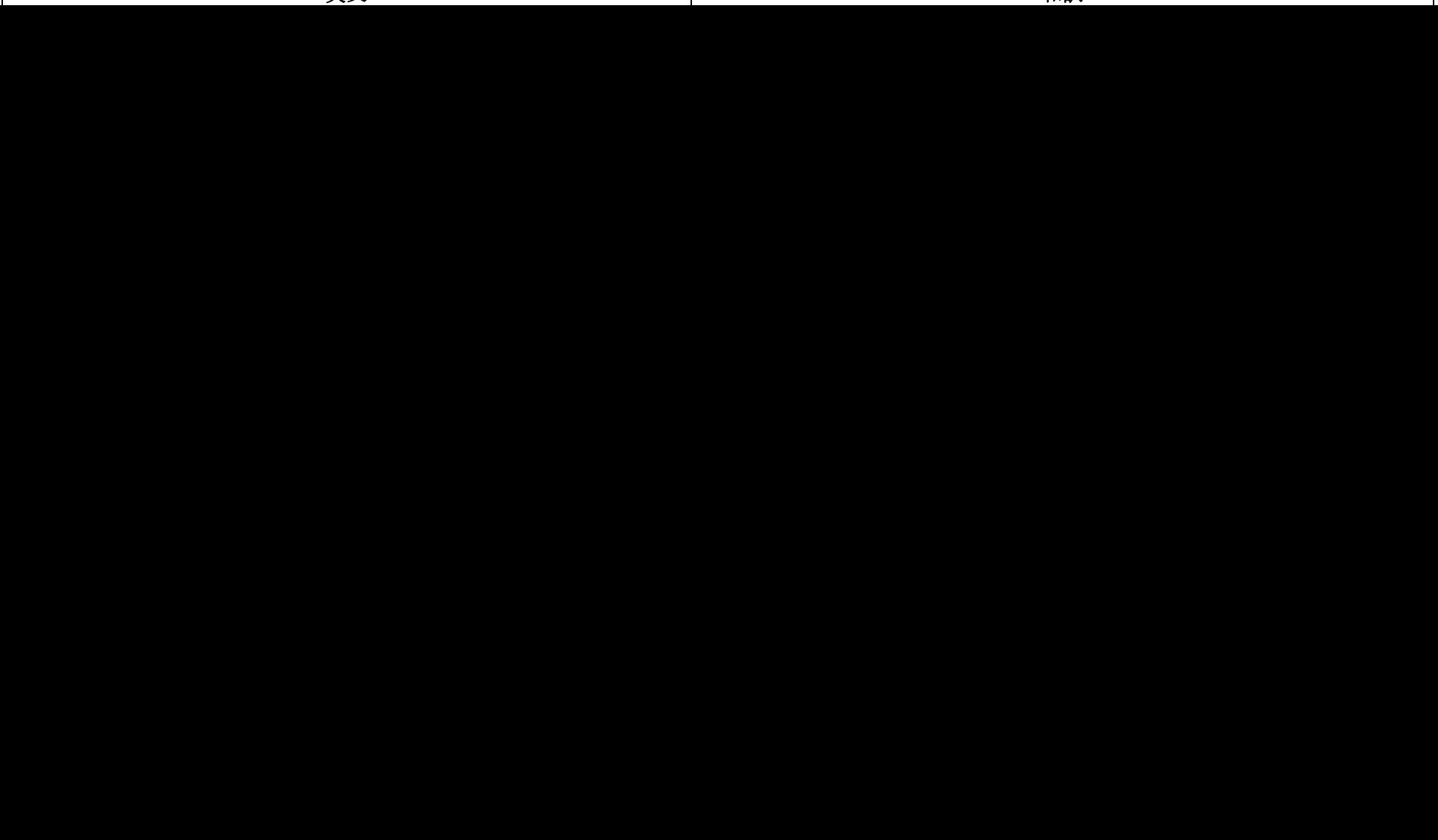
| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|--|--|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

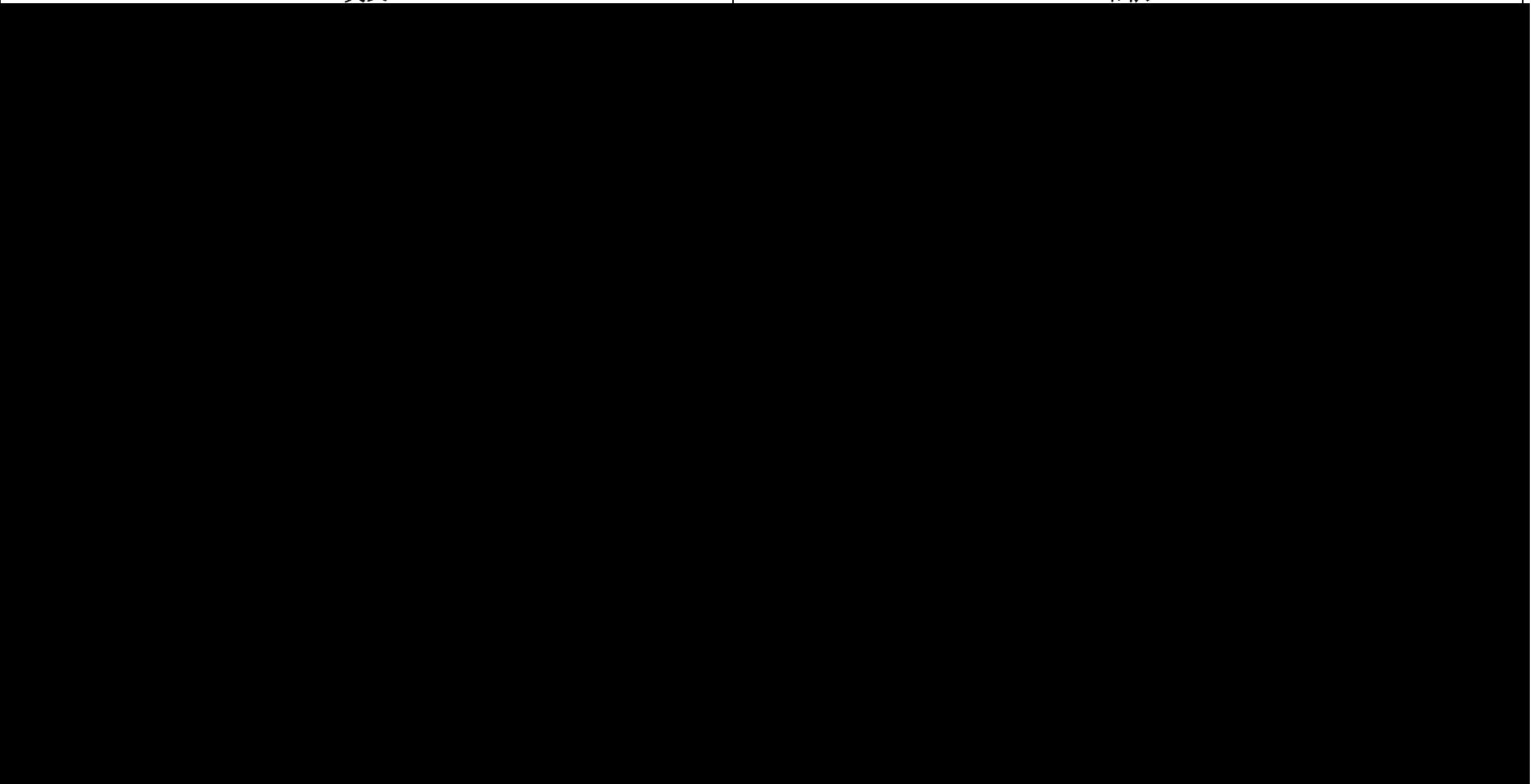
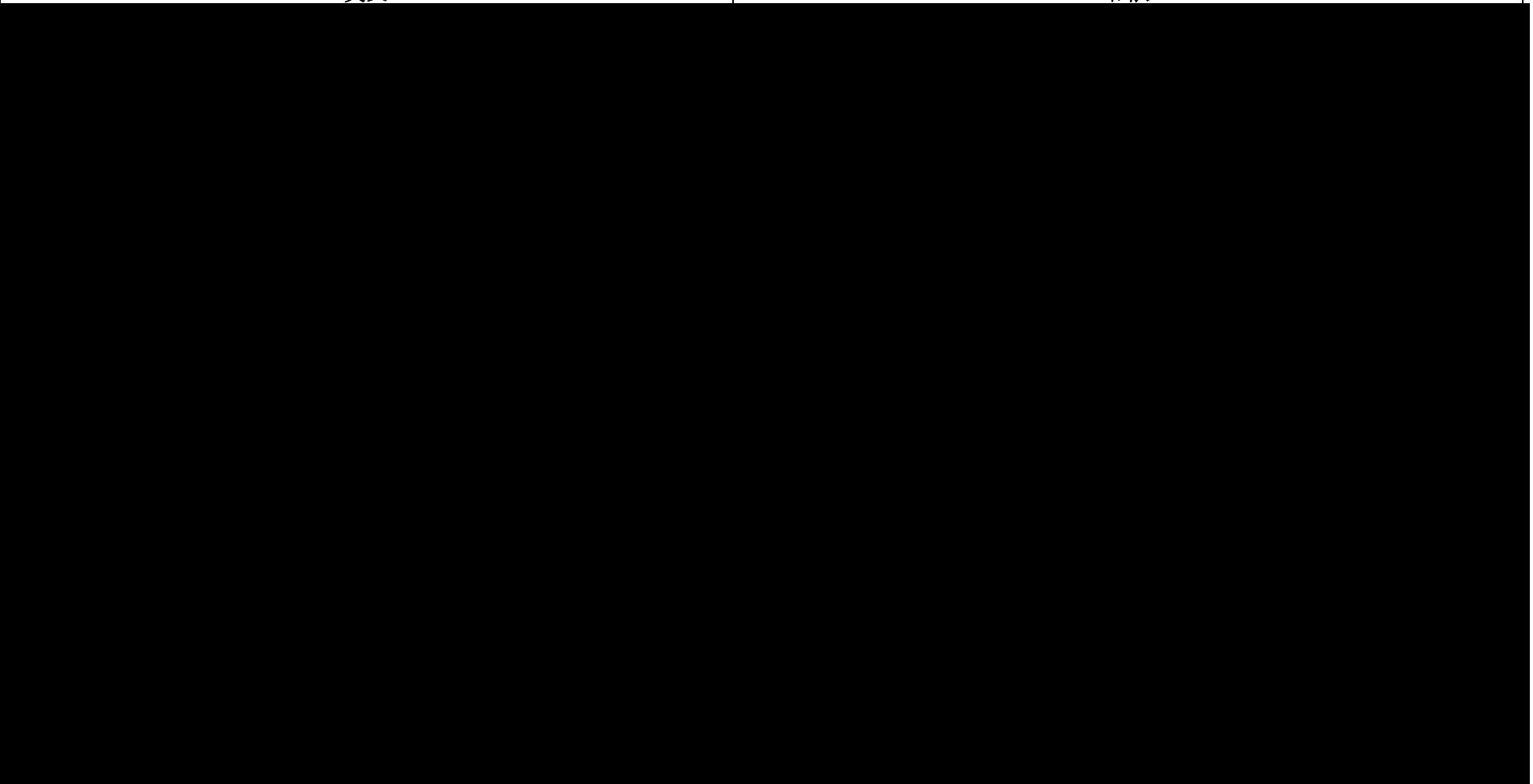
Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET

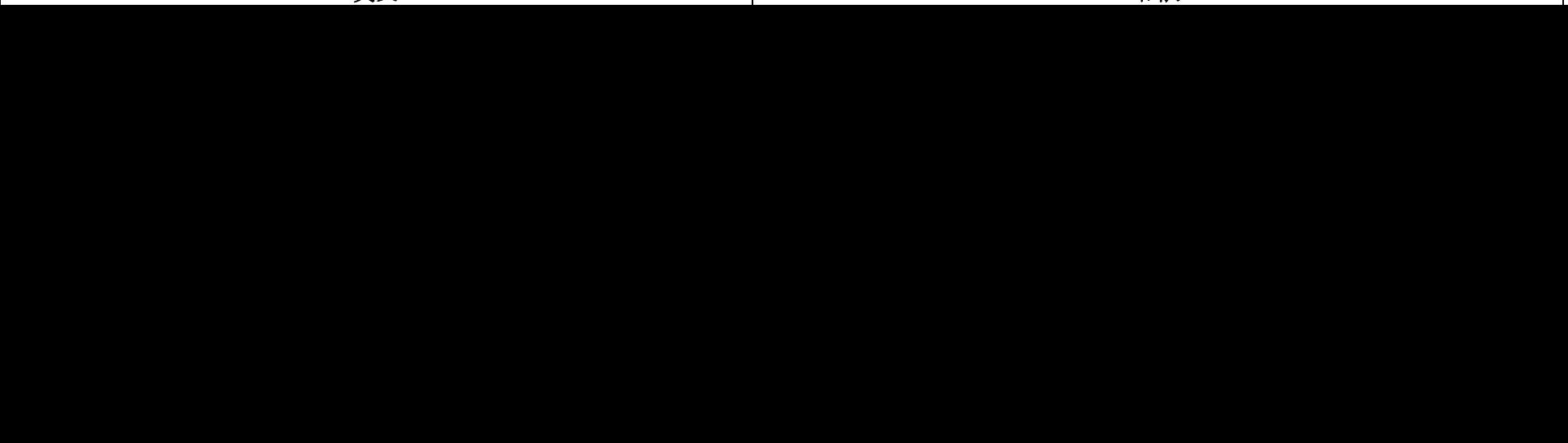
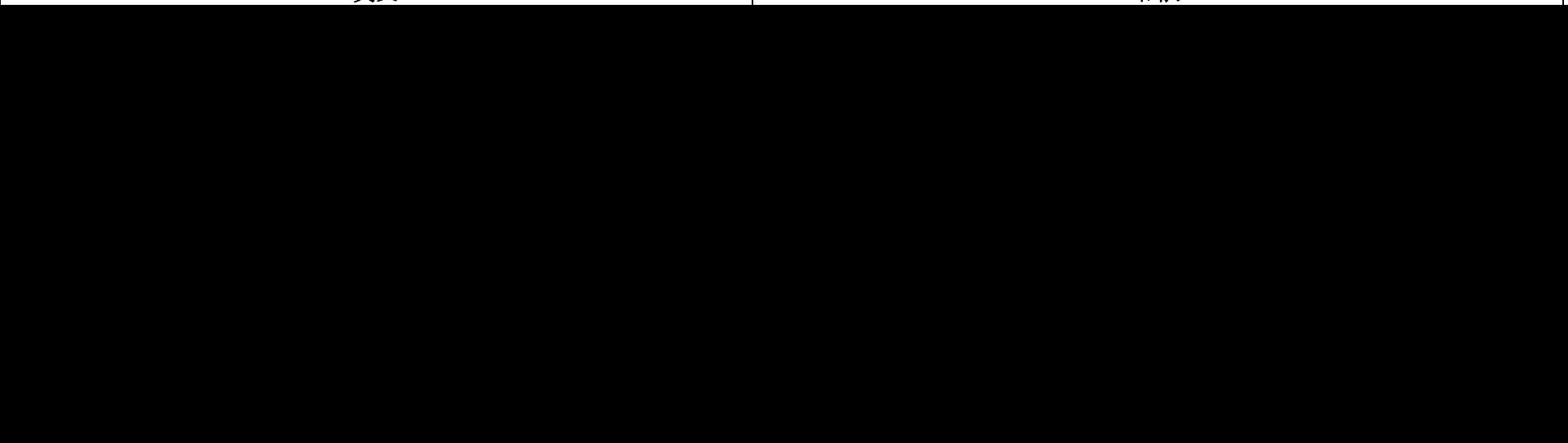
英文

和訳

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|--|--|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|---|---|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

| Rifaximin 550mg - COMPANY CORE DATA SHEET | |
|--|--|
| 英文 | 和訳 |
|  |  |

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.7 同種同効品一覧表

あすか製薬株式会社

目次

| | |
|--------------------|---|
| 1.7 同種同効品一覧表 | 3 |
|--------------------|---|

表

| | |
|---|----|
| 表 1.7-1. 同種同効品一覧表 [申請する薬剤及びラクチトール製剤（対照薬）] | 4 |
| 表 1.7-2. 同種同効品一覧表（リファマイシン系抗菌薬） | 7 |
| 表 1.7-3. 同種同効品一覧表（肝性脳症に用いられる難吸収性抗菌薬） | 16 |

1.7 同種同効品一覧表

申請する製剤（リフキシマ錠 200mg）及び対照薬として用いたラクチトール製剤の添付文書情報表を表 1.7-1 にまとめた。

さらに、リファキシミン（L-105）の類似薬として、いずれも肝性脳症に関する適応を有していないがリファマイシン系抗菌薬 2 種（リファンピシン及びリファブチン）の添付文書情報を表 1.7-2 に、肝性脳症の治療に用いられる難吸収性抗菌薬 2 種（カナマイシン及びポリミキシン B）の添付文書情報を表 1.7-3 にそれぞれまとめた。

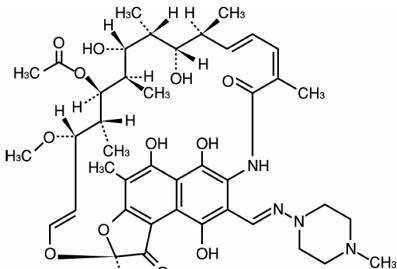
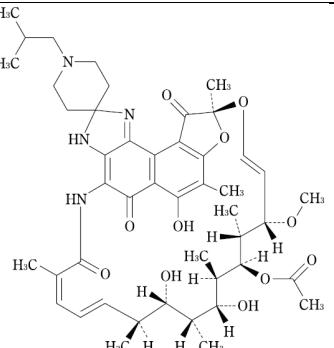
表 1.7-1. 同種同効品一覧表 [申請する薬剤及びラクチトール製剤 (対照薬)]

| | | |
|--------------|--|---|
| 一般的名称 | リファキシミン (Rifaximin) | ラクチトール水和物 (Lactitol hydrate) |
| 販売名 (会社名) | リフキシマ錠 200mg (あすか製薬) | ポルトラック原末 (日本新薬) |
| 承認年月日 | — | 2007年9月10日 |
| 再審査結果年月 | — | 2009年3月 |
| 規制区分 | — | — |
| 化学構造式 | <p>Chemical structure of Rifaximin (Rifaximin). It is a complex organic molecule consisting of a rifamycin core substituted with a 2-methyl-4-phenyl-2H-pyridine-6-carboxylic acid side chain at the 5-position. The rifamycin core has a 2,6-dihydroxy-4-methyl-2H-pyridine-3,5-dione ring system. The 2-methyl-4-phenyl-2H-pyridine-6-carboxylic acid side chain is attached to the 5-position of the rifamycin core. The structure shows various hydroxyl groups, methyl groups, and a double bond.</p> | <p>Chemical structure of Lactitol hydrate. It is a cyclic disaccharide consisting of two glucose units linked by a beta(1-6) glycosidic bond. Each glucose unit is in its chair conformation with hydroxyl groups labeled. A water molecule (H2O) is shown to the right of the structure.</p> |
| 剤型・含量 | 錠剤: 1錠中、リファキシミン 200mg | 原末: 1包 6g |
| 効能・効果 | 肝性脳症における高アンモニア血症の改善 | 非代償性肝硬変に伴う高アンモニア血症 |
| 用法・用量 | <p>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。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 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、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 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。 | <p>通常、成人にはラクチトール水和物として1日量18~36gを3回に分けて用時、水に溶解後経口投与する。なお、本剤の投与により下痢が惹起されることがあるので、初回投与量は1日量18gとして漸増し、便通状態として1日2~3回程度の軟便がみられる量を投与する。ただし、1日量36gを超えないこととする。</p> <p>[用法・用量に関連する使用上の注意] 水様便があらわれた場合には、減量又は投与を一時中止すること。</p> |
| 禁忌 | <p>【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</p> | <p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと) ガラクトース血症の患者 [分子中にガラクトース骨格を含むため、腸内細菌により分解されてガラクトースが生成されるおそれがある。]</p> |

| 一般的名称 | リファキシミン (Rifaximin) | ラクチトール水和物 (Lactitol hydrate) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|--|-----------|---------|---------|-------------------------------|---|--|--------------------------|--|---|----|----|--------|------|-----|----|-------------------------------|--|----|--|-------|--|----|--|---------|--|----|--|-----------------|--|-----|--|------|--|
| 販売名 (会社名) | リフキシマ錠 200mg (あすか製薬) | ポルトラック原末 (日本新薬) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与 重度の肝機能障害を有する患者 〔本剤は主に肝で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では AUC が増大することがある。〕（「薬物動態」の項参照）</p> <p>2. 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 糖蛋白 (P-gp)、有機アニオン輸送ポリペプチド 1A2 (OATP1A2)、OATP1B1 及び OATP1B3] の基質であり、またこれらに対する阻害作用を有するので、CYP3A4 及びこれらの各種トランスポーターに影響を及ぼす、又は基質となる他の薬剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。</p> <p>〔併用注意〕（併用に注意すること）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>シクロスボリン</td> <td>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。</td> <td>シクロスボリンのP-gp, CYP3A4, OATP阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。</td> </tr> <tr> <td>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) 等]</td> <td>これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。</td> <td>本剤のCYP3A4誘導作用により、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの代謝を促進し、これらの血中濃度を低下させると考えられる。</td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 副作用 承認時までの国内臨床試験 157 例中 21 例 (13.4%) に副作用が認められた。発現した主な副作用は、便秘 4 例 (2.6%)、下痢 2 例 (1.3%) 等であった。</p> <p>(1) 重大な副作用 偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明^注）：偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）があらわれることがあるので、腹痛、頻回な下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 注) 海外臨床試験及び海外自発報告のため頻度不明</p> | 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | シクロスボリン | 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の効果が増強するおそれがある。 | シクロスボリンのP-gp, CYP3A4, OATP阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。 | エチニルエストラジオール含有製剤 [エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート (国内未承認) 等] | これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 | 本剤のCYP3A4誘導作用により、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの代謝を促進し、これらの血中濃度を低下させると考えられる。 | <p>1. 相互作用 併用注意（併用に注意すること） α-グルコシダーゼ阻害剤（アカルボース、ボグリボース） 〔消化器系副作用が増強される可能性がある。〕</p> <p>2. 副作用 総症例 2,362 例中、152 例 (6.44%) に副作用が認められ、その主なものは下痢 61 件 (2.58%)、腹部膨満（感） 13 件 (0.55%)、悪心 7 件 (0.30%)、であった。（再審査終了時）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>種類</th> <th>頻度</th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>消化器</td> <td>下痢</td> <td>悪心・嘔吐、腹部膨満、腹痛、放屁、排便回数増加、食欲不振等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚</td> <td></td> <td>そう痒感等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>LDH 上昇等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>ヘモグロビン減少、好酸球增多等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>倦怠感等</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>3. 高齢者への投与 高齢者では、生理機能が低下していることが多く、副作用があらわれやすいので、少量（例えば 1 回 6 g）から投与を開始するなど患者の状態を観察しながら、慎重に投与すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。 〔妊娠中の投与に対する安全性は確立していない。〕</p> <p>5. 小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> | 種類 | 頻度 | 1~5%未満 | 1%未満 | 消化器 | 下痢 | 悪心・嘔吐、腹部膨満、腹痛、放屁、排便回数増加、食欲不振等 | | 皮膚 | | そう痒感等 | | 肝臓 | | LDH 上昇等 | | 血液 | | ヘモグロビン減少、好酸球增多等 | | その他 | | 倦怠感等 | |
| 薬剤名 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| シクロスボリン | 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の効果が増強するおそれがある。 | シクロスボリンのP-gp, CYP3A4, OATP阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| エチニルエストラジオール含有製剤 [エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート (国内未承認) 等] | これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 | 本剤のCYP3A4誘導作用により、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの代謝を促進し、これらの血中濃度を低下させると考えられる。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 種類 | 頻度 | 1~5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 下痢 | 悪心・嘔吐、腹部膨満、腹痛、放屁、排便回数増加、食欲不振等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚 | | そう痒感等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | LDH 上昇等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | ヘモグロビン減少、好酸球增多等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | | 倦怠感等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | リファキシミン (Rifaximin) | ラクチトール水和物 (Lactitol hydrate) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|---|-----------------------------------|--------|------|-------|--|-------|-------|-------|----------------------|-----|--|----------------|-------|--|-------------------------|-------|--|--------|-------|--|------------------------|--|
| 販売名 (会社名) | リフキシマ錠 200mg (あすか製薬) | ポルトラック原末 (日本新薬) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>(2) その他の副作用</p> <p>以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1~5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過 敏 症</td> <td></td> <td>発疹、湿疹</td> </tr> <tr> <td>消 化 器</td> <td>便秘、下痢</td> <td>恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血</td> </tr> <tr> <td>肝 臓</td> <td></td> <td>ALP上昇、高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤</td> </tr> <tr> <td>循 環 器</td> <td></td> <td>高血圧、動悸</td> </tr> <tr> <td>そ の 他</td> <td></td> <td>声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血尿性</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は国内臨床試験に基づき算出した。</p> | | 1~5%未満 | 1%未満 | 過 敏 症 | | 発疹、湿疹 | 消 化 器 | 便秘、下痢 | 恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血 | 肝 臓 | | ALP上昇、高ビリルビン血症 | 精神神経系 | | めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤 | 循 環 器 | | 高血圧、動悸 | そ の 他 | | 声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血尿性 | |
| | 1~5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過 敏 症 | | 発疹、湿疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消 化 器 | 便秘、下痢 | 恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝 臓 | | ALP上昇、高ビリルビン血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循 環 器 | | 高血圧、動悸 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| そ の 他 | | 声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血尿性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | <p>4. 高齢者への投与</p> <p>一般的に、高齢者においては生理機能が低下しているため、注意すること。</p> <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1)妊娠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。</p> <p>〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性及び胎児の骨格異常（不完全骨化、過剰肋骨の発生頻度増加等）が認められている。〕</p> <p>(2)授乳婦</p> <p>授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。</p> <p>〔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〕</p> <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。</p> <p>8. その他の注意</p> <p>本剤の投与により、尿が橙赤色となることがある。</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 添付文書の作成年月日 | — | 2009年10月改訂（第7版「指定医薬品」規制区分廃止に伴う改訂） | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 備考 | — | 対照薬 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

表 1.7-2. 同種同効品一覧表 (リファマイシン系抗菌薬)

| | | |
|--------------|--|--|
| 一般的な名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) |
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) |
| 承認年月日 | 1971 年 6 月 17 日 | 2008 年 7 月 16 日 |
| 再審査結果年月 | 2009 年 3 月 | — |
| 規制区分 | — | — |
| 化学構造式 |  |  |
| 剤型・含量 | カプセル剤、1 カプセル中 リファンピシン(日局) 150mg (力価) 含有 | カプセル剤、リファブチン 150mg |
| 効能・効果 | <p style="text-align: center;">※いずれも肝性脳症に関する適応はない</p> <p>〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 肺結核及びその他の結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス (MAC) 症を含む非結核性抗酸菌症、ハンセン病</p> | |
| | <p>〈適応菌種〉 本剤に感性のマイコバクテリウム属 〈適応症〉 結核症、マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症、HIV 感染患者における播種性 MAC 症の発症抑制</p> <p>[効能・効果に関する使用上の注意] 本剤は、リファンピシンの使用が困難な場合に使用すること。</p> | |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) |
|--------------|--|--|
| 販売名 (会社名) | リファジン®カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン®カプセル 150mg (ファイザー) |
| 用法・用量 | <p>【肺結核及びその他の結核症】 通常成人には、リファンピシンとして1回450mg（力価）[3カプセル]を1日1回毎日経口投与する。ただし、感性併用剤のある場合は週2日投与でもよい。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗結核剤との併用が望ましい。</p> <p>【MAC症を含む非結核性抗酸菌症】 通常成人には、リファンピシンとして1回450mg（力価）[3カプセル]を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状、体重により適宜増減するが、1日最大量は600mg（力価）[4カプセル]を超えない。</p> <p>【ハンセン病】 通常成人には、リファンピシンとして1回600mg（力価）[4カプセル]を1か月に1~2回又は1回450mg（力価）[3カプセル]を1日1回毎日経口投与する。原則として朝食前空腹時投与とし、年齢、症状により適宜増減する。また、他の抗ハンセン病剤と併用すること。</p> <p><用法・用量に関連する使用上の注意></p> <ol style="list-style-type: none"> 肺結核及びその他の結核症に対する本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症に使用する際には、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の各種学会ガイドライン^{1,2,3)}等、最新の情報を参考にし、投与すること。 | <p>結核症 通常、成人にはリファブチンとして150mg~300mgを1日1回経口投与する。多剤耐性結核症にはリファブチンとして300mg~450mgを1日1回経口投与する。</p> <p>マイコバクテリウム・アビウムコンプレックス(MAC)症を含む非結核性抗酸菌症の治療 通常、成人にはリファブチンとして300mgを1日1回経口投与する。</p> <p>HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制 通常、成人にはリファブチンとして300mgを1日1回経口投与する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤を使用する際には、近年、新たな臨床試験を実施していないため、投与開始時期、投与期間、併用薬等について国内外の学会のガイドライン等、最新の情報を参考にし、投与すること。 相互作用(2)併用注意の表に示された薬剤を投与中の患者に使用する場合は、本剤の用量を表に従って調節すること。エファビレンツ等のCYP3Aを誘導する薬剤と併用する場合には、本剤の曝露量が低下する可能性があるので、ガイドライン等を参考に本剤の増量を考慮すること。[「薬物動態」の項参照] 1日投与量が300mgを超える場合は、副作用の発現頻度が高くなるおそれがあるので、特に注意すること。 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 本剤をMAC症を含む非結核性抗酸菌症並びに結核症の治療に使用する際には、抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。また、併用する薬剤の添付文書を熟読すること。 重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30mL/分未満)に使用する場合は、本剤の用量を半量にすること。[「慎重投与」、「薬物動態」の項参照] |
| 禁忌 | <p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 胆道閉塞症又は重篤な肝障害のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕 HIV感染症治療薬(インジナビル硫酸塩エタノール付加物、サキナビルメシル酸塩、ネルフィナビルメシル酸塩、ホスアンプレナビルカルシウム水和物、アタザナビル硫酸塩、リルビビリン塩酸塩、エルビテグラビル又はコビシスタットを含有する製剤)、ポリコナゾール、プラジカンテル、タダラフィル(アドシルカ)、テラブレビル、シメプレビルナトリウム、ダクラタスビル塩酸塩、アスナプレビル又はバニプレビルを投与中の患者(「相互作用」の項参照) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 | <p>【禁忌】(次の患者には投与しないこと)</p> <ol style="list-style-type: none"> 本剤の成分又は他のリファマイシン系薬剤(リファンピシン)に対し過敏症の既往歴のある患者 次の薬剤を投与中の患者:ポリコナゾール[「相互作用」(1)の項参照] |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---|-----------|---------|--|-----------------------|--|-------------------|------------------------|---|--|------|-----------|---------|---------------------|-------------------|---|
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 過敏症の既往歴のある患者 (2) 間歇投与又は投与を一時中止し、再投与する場合〔このような場合にはアレルギー性の副作用があらわれやすい。〕 (3) 副腎皮質不全のある患者〔副腎（急性）クリーゼを誘発することがある。〕 (4) 慢性甲状腺炎のある患者〔甲状腺機能低下症を増悪又は顕在化させることがある。〕 (5) 肝障害又はその既往歴のある患者〔症状が悪化又は再発するおそれがある。〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 他の抗結核薬との併用により、重篤な肝障害があらわれることがあるので、併用する場合は定期的に肝機能検査を行うこと（「相互作用」、「重大な副作用」の項参照） (2) ハンセン病への使用にあたっては、「ハンセン病診断・治療指針」（厚生省・(財)藤楓協会発行）を参考に治療を行うことが望ましい。 (3) ハンセン病の治療にあたっては、本剤による治療についての科学的データの蓄積が少ないことを含め、患者に十分な説明を行い、インフォームド・コンセントを得ること。</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4)をはじめとする肝薬物代謝酵素、P 糖蛋白を誘導する作用がある。</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HIV感染症治療薬 インジナビル硫酸塩 エクノール付加物 (クリキシパン) サキナビルメル酸塩 (インビラーゼ) ネフカビルメル酸塩 (ビラセプト) ホスアンブナビル カルシウム水和物 (レクシヴァ) アザナビル硫酸塩 (レイアタツ) デラビルジンメル酸塩 (レスクリプター)</td> <td>これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。</td> </tr> <tr> <td>ポリコナゾール ブイフェンド</td> <td>ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。</td> <td>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | HIV感染症治療薬 インジナビル硫酸塩 エクノール付加物 (クリキシパン) サキナビルメル酸塩 (インビラーゼ) ネフカビルメル酸塩 (ビラセプト) ホスアンブナビル カルシウム水和物 (レクシヴァ) アザナビル硫酸塩 (レイアタツ) デラビルジンメル酸塩 (レスクリプター) | これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。 | ポリコナゾール ブイフェンド | ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。 | <p>1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）</p> <p>(1) 重度の肝機能障害のある患者〔肝機能を悪化させるおそれがあるので、本剤の用量の減量を考慮すること。「重要な基本的注意」、「薬物動態」の項参照〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>2. 重要な基本的注意</p> <p>(1) 白血球減少症、血小板減少症などの血液障害があらわれることがあるので、定期的に血液検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕 (2) ブドウ膜炎があらわれることがあるので、観察を十分に行うなど注意すること。また、ブドウ膜炎が疑われる場合には、患者に眼科医の診察を受けさせ、必要に応じて本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕 (3) 肝機能障害があらわれることがあるので、定期的に肝機能検査を行い、異常が認められた場合には、減量あるいは投与を中止し、適切な処置を行うこと。〔「副作用」(1)の項参照〕</p> <p>3. 相互作用</p> <p>本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4)により代謝され、また、CYP3A をはじめとする肝薬物代謝酵素を誘導する作用がある。他の薬剤との相互作用は、すべての薬剤との組み合わせについて検討されているわけではないので、他剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること。〔「薬物動態」の項参照〕</p> <p>(1) 併用禁忌（併用しないこと）</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th> <th>臨床症状・措置方法</th> <th>機序・危険因子</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ポリコナゾール (ブイフェンド)</td> <td>本剤の作用が増強するおそれがある。</td> <td>ポリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。</td> </tr> </tbody> </table> | 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | ポリコナゾール (ブイフェンド) | 本剤の作用が増強するおそれがある。 | ポリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。 |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | |
| HIV感染症治療薬 インジナビル硫酸塩 エクノール付加物 (クリキシパン) サキナビルメル酸塩 (インビラーゼ) ネフカビルメル酸塩 (ビラセプト) ホスアンブナビル カルシウム水和物 (レクシヴァ) アザナビル硫酸塩 (レイアタツ) デラビルジンメル酸塩 (レスクリプター) | これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、これらの薬剤又は活性代謝物の代謝を促進し、血中濃度を1/5以下に低下させると考えられている。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ポリコナゾール ブイフェンド | ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、デラビルジンの代謝を促進し、AUCを約100%低下させると考えられている。 | | | | | | | | | | | | | | | |
| 薬剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 | | | | | | | | | | | | | | | |
| ポリコナゾール (ブイフェンド) | 本剤の作用が増強するおそれがある。 | ポリコナゾールは本剤の主たる肝代謝酵素 (CYP3A4) を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、ポリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。 | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | | リファブチン (Rifabutin) |
|------------------|---|--|--|
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) |
| 使用上の注意 (続き 1) | プラジカンテル ビルトリシド | プラジカンテルの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、プラジカンテルの代謝を促進し、血中濃度を約100%低下させると考えられている。 |
| | タダラフィル アドシルカ | タダラフィルの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤(600mg/日)の併用で、タダラフィル(10mg)のC _{max} 及びAUCをそれぞれ46%及び88%低下させると考えられている。 |
| | テラブレビル テラビック | テラブレビルの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、テラブレビルの代謝を促進し、AUCを92%低下させると考えられている。 |
| | シメブレビルナ トリウム ソブリアード | シメブレビルナトリウムの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、シメブレビルナトリウムの代謝を促進し、C _{min} 及びAUCをそれぞれ92%及び48%低下させると考えられている。 |
| | ダクラタスピル 塩酸塩 ダクルインザ | ダクラタスピル塩酸塩の作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、ダクラタスピル塩酸塩の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。 |
| | アスナブレビル スンペプラ | アスナブレビルの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、アスナブレビルの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。 |
| | バニブレビル バニヘップ | バニブレビルとの併用初期に、バニブレビルの血中濃度が上昇するおそれがある。また、併用継続により、併用初期よりもバニブレビルの血中濃度が低下するおそれがある。 | 有機アニオントランスポーテーター(OATPIB1及びOATPIB3)を介したバニブレビルの肝臓への取り込みを阻害すると考えられている。また、本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、バニブレビルの代謝が促進されると考えられている。 |

| | | | |
|----------------------|---|---|---|
| 一般的な名称 | リファンピシン (Rifampicin) | | |
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | | |
| 使用上の注意 (続き 2) | (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 |
| | エタンブトール塩酸塩 | エタンブトール塩酸塩の視力障害を増強するおそれがある。 視力障害について観察を十分に行う。 | 機序は不明である。 |
| | 抗結核薬 イソニアジド等 | 重篤な肝障害があらわれることがある。 定期的に肝機能検査を行う。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、イソニアジドの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の產生を増加させると考えられている。 |
| | アセトアミノフェン | 本剤の長期投与により、肝薬物代謝酵素が誘導され、肝障害を生じやすくなるとの報告がある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素誘導作用により、アセトアミノフェンの代謝を促進し、肝毒性を有する代謝物の產生を増加させると考えられている。 |
| | レフルノミド | 外国人健康成人を対象に行った併用試験において、レフルノミドの活性代謝物のC _{max} が上昇したとの報告がある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、レフルノミドから活性代謝物への代謝を促進すると考えられている。 |
| | ピタバスタチン カルシウム | 外国人健康成人を対象に行った併用試験において、ピタバスタチンのC _{max} 及びAUCが上昇したとの報告がある。 | 有機アニオントランスポーターを介したピタバスタチンの肝臓への取り込みを阻害すると考えられる。 |
| | リネゾリド | 外国人健康成人を対象に行った併用試験において、リネゾリドのC _{max} 及びAUCが低下したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |
| | ダビガトランエテキシラートメタントルホン酸塩 | ダビガトランの血中濃度が低下することがある。 | 本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。 |
| | アトバコン | アトバコンとの併用により、アトバコンの血中濃度が約53%低下し、t _{1/2} は約33時間短縮したとの報告がある。 | 機序は不明である。 |
| | ドルテグラビル ナトリウム | ドルテグラビルの血漿中濃度が低下したとの報告がある。 | 本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、ドルテグラビルナトリウムの代謝を促進すると考えられている。 |
| (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 |
| | プロテアーゼ阻害薬 リトナビル | 本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも1/4に減量することを考慮する。 | これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤又は活性代謝物の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、インジナビル、サキナビル及びホスアンブレナビルの代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。 |
| | プロテアーゼ阻害薬 リトナビル | 本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビルを、1回600mg 1日2回の用法・用量で使用する場合は、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウイルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合に、国内外のガイドラインを参考にして、リトナビル及び本剤の用法・用量調節を行うこと(「プロテアーゼ阻害薬+リトナビル」の項を参照)。 | これらの薬剤は本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 |
| | プロテアーゼ阻害薬 アザナビル | 本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を1/4に減量することを考慮する。 | |
| | プロテアーゼ阻害薬 インジナビル ネルフィナビル ホスアンブレナビル | 本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。 | これらの薬剤(ホスアンブレナビルの場合、活性体のアンブレナビル)は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。 |
| | エトラビリン | 本剤及びエトラビリンの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤又はエトラビリンの主たる肝代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、本剤又はエトラビリンの血中濃度を低下させる。 プロテアーゼ阻害薬+リトナビルとエトラビリンが併用された場合、リファブチンは使用すべきでない。 |
| | デラビルジン | 本剤の作用が増強するおそれがあり、また、これらの薬剤の作用が著しく減弱するおそれがあることから、他の薬剤への変更を考慮する。 | これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。 また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。 |
| | ネビラビン | 本剤の作用が増強するおそれがある。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。 | |
| | エファビレンツ | 本剤の作用が減弱するおそれがある。 | エファビレンツの肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、本剤の代謝を促進し、本剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。 |
| | マラビロク | マラビロクの作用が減弱するおそれがある。 | 本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、マラビロクの代謝を促進し、マラビロクの血中濃度を低下させる。 |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | | | リファブチン (Rifabutin) | |
|------------------|--|--|---|---|--|
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | | | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) | |
| 使用上の注意 (続き 3) | <p>カスピファンギン 酢酸塩</p> <p>カスピファンギン酢酸塩との併用により、本剤單回投与ではカスピファンギンのAUCが上昇し、本剤の代謝誘導作用が定常状態下ではカスピファンギンのトラフ濃度が低下したとの報告がある。</p> <p>これらの薬剤の作用が減弱することがある。</p> <p>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。</p> <p>アゾール系抗真菌薬 フルコナゾール Posaconazole等</p> <p>マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスマイシン ロキシロマイシン等</p> <p>経口避妊薬 (ノルエチスチロニ・エチニルエストラジオール)</p> <p>ジアフェニルスルホン</p> <p>タクロリムス</p> | <p>有機アニオントランスクーポーター(OATPIB1)を介した輸送過程が影響すると考えられている。</p> <p>本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させると考えられている。</p> <p>本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。</p> <p>また、これらの薬剤(フルコナゾールを除く)の作用が减弱するおそれがある。</p> <p>本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。</p> <p>また、これらの薬剤の作用が减弱するおそれがある。</p> <p>経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</p> <p>ジアフェニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。</p> <p>タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</p> | <p>これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。</p> <p>また、本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤(フルコナゾールを除く)の代謝を促進し、これらの薬剤又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。</p> <p>これらの薬剤は、本剤の主たる肝代謝酵素(CYP3A4)を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。</p> <p>本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、これらの薬剤の代謝を促進し、これらの薬剤の血中濃度を低下させる。</p> <p>本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、経口避妊薬の代謝を促進し、経口避妊薬の血中濃度を低下させる。</p> <p>本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、ジアフェニルスルホンの代謝を促進し、ジアフェニルスルホンの血中濃度を低下させる。</p> <p>本剤の肝代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、タクロリムスの代謝を促進し、タクロリムス又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。</p> | | |
| | <p>・クマリン系抗凝固薬 ・リバーオキサバン、アピキサバン ・経口糖尿病薬 ・シクロスボリン、タクロリムス水和物、ミコフェノール酸モフェチル ・テオフィリン ・ジギタリス製剤 ・トルバブタン ・抗不整脈薬 ・キニン硫酸塩水和物、メキシレンジン塩酸塩、ジビドキド、プロバフェノン塩酸塩、ビルジカイド塩酸塩水和物 ・カルベジウム拮抗薬 ・ベラ/ミル塩酸塩、ニフェジピン、アゼルニシビン等 ・ブナジン塩酸塩 ・エブレレノン ・β遮断薬 ・エプロロール酒石酸塩、プロアラノロール塩酸塩、カルベジロール等 ・エラカルマリン酸塩 ・高脂血症用薬 ・クロフィブロート、フルバスタチンナトリウム、CYP3A4で代謝される薬剤(ジンバタチン等) ・セビメル塩酸塩水和物 ・副腎皮質ホルモン剤 ・卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤 ・シアフェニルスルホン ・クロラムフェニコール ・ドキシサイクリン塩酸塩水和物 ・クラリスマイシン</p> | <p>・アゾール系抗真菌薬 ・フルコナゾール等 ・HIV感染症治療薬 ・DNアブアーゼ阻害剤 (リナビル、ロビナビル等)、ジアブジン、ネビラビン、エファビレンツ、ラテグラビルカリウム、マジロウ ・抗てんかん剤 ・フェニトイン、カルバマゼピン、ラモトリギン ・エリパクリタヒカル塩酸塩 ・抗精神病薬 ・エトプロラル酒石酸塩、プロマペドール、オランザピン、クエチアピジン ・フルマトロリジン等 ・ベンジアゼピン系薬剤 ・ジアゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム等 ・不眠症治療薬 ・フルビドム酒石酸塩、ソビクリン、スピロキサン ・三環系抗うつ薬 ・ノルトリプチリン ・塩酸塩等 ・ミルタザビン</p> <p>・ノルトリプチリン ・塩酸塩等 ・ミルタザビン</p> | <p>・ドネペジル塩酸塩 ・5-HT₂受容体拮抗薬 ・トロピセトロン塩酸塩等 ・NK受容体拮抗制吐薬 ・ホスアブレピタント ・メグロミン ・タモキシフェン ・エン酸塩、トレミフェン ・抗悪性腫瘍薬 CYP3A4等で代謝される薬剤 (イマチニブメシル酸塩、ゲフィチニブ、ラバチニブ等) ・抗精神病薬 ・フルマトロリジン等 ・フルマトロリジン ・クロザビン等 ・ベンジアゼピン系薬剤 ・ジアゼパム、ミダゾラム、トリアゾラム等 ・ホスホジエステラーゼ5阻害剤 ・シルデナフィル ・クエン酸塩、バルデナフィル ・塩酸塩水和物、タダラフィル(シアリス、ザルタニア) ・ボセンタジン水和物 ・コハク酸カリウム、ジベガロ等 ・デフェラシロクス ・鎮痛薬 ・メチル塩酸塩、ブレノルフィン塩酸塩 ・トフェチナブコニ酸塩 ・チザニジン塩酸塩 ・トレプロスチニル</p> | <p>本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を少なくとも半減することを考慮する。</p> <p>また、これらの薬剤(フルコナゾールを除く)の作用が减弱するおそれがある。</p> <p>本剤の作用が増強するおそれがあり、本剤の投与量を半減することを考慮する。</p> <p>また、これらの薬剤の作用が减弱するおそれがある。</p> <p>経口避妊薬の作用が減弱し、不正性器出血の発現率が増大するおそれがある。</p> <p>ジアフェニルスルホンの作用が減弱するおそれがある。</p> <p>タクロリムスの血中濃度が低下し、拒絶反応が出現する可能性がある。タクロリムスの血中濃度のモニターを行い、必要に応じ増量等の処置を行う。</p> | |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) |
|------------------|--|---|
| 販売名 (会社名) | リファジン®カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン®カプセル 150mg (ファイザー) |
| 使用上の注意 (続き 4) | <p>4. 副作用</p> <p>（肺結核及びその他の結核症）</p> <p>承認前の調査 843 例中報告された主な副作用は胃腸障害 5.7% (48 件)、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 4.0% (34 件)、肝障害 1.4% (12 件)、頭痛 0.9% (8 件) であった。</p> <p>承認後の調査 9,950 例中報告された主な副作用は胃腸障害 8.6% (855 件)、AST (GOT)・ALT (GPT) 上昇 4.2% (418 件)、発疹 1.9% (187 件)、肝障害 1.2% (119 件)、発熱 1.2% (118 件)、血小板減少 1.0% (96 件)、頭痛 1.0% (95 件) であった。</p> <p>（ハンセン病）</p> <p>ハンセン病患者を対象にした使用成績調査においてリファンピシンは本剤を含み 5 製剤使用された。118 例中報告された副作用は 22.9% (27 例) で、主な副作用は胃不快感、嘔吐等の胃腸障害 5.1% (6 例) であった。（再審査終了時）</p> <p>(1) 重大な副作用（頻度不明^{注1)}）</p> <p>下記の重大な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し、適切な処置を行うこと。また、2) ショック、アナフィラキシー様症状 3) 腎不全、間質性腎炎 4) 溶血性貧血の副作用についてはアレルギー性と考えられており、特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合に起こりやすいので注意すること。</p> <p>1) 劇症肝炎等の重篤な肝障害 定期的に肝機能検査を行うこと。</p> <p>2) ショック、アナフィラキシー（初期症状：悪寒、顔面潮紅、呼吸困難等）</p> <p>3) 腎不全、間質性腎炎、ネフローゼ症候群</p> <p>4) 溶血性貧血</p> <p>5) 無顆粒球症、血小板減少</p> <p>6) 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎（症状：腹痛、頻回の下痢等）</p> <p>7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis: TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、扁平苔癬型皮疹、天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹、紅皮症（剥脱性皮膚炎）</p> <p>8) 間質性肺炎</p> | <p>4. 副作用</p> <p>外国臨床試験の第II相試験 8 試験及び第III相試験 13 試験で得られた安全性成績を評価した。総症例 3,216 例（肺結核症の治療：977 例、HIV 感染患者における非結核性抗酸菌症の治療：1,163 例、HIV 非感染者における非結核性抗酸菌症の治療：510 例、エイズに伴う MAC 症の発症抑制：566 例）中、1087 例 (33.8%) に有害事象が認められた。</p> <p>主なものは、白血球減少症 195 件 (6.06%)、尿変色 172 件 (5.35%)、悪心 127 件 (3.95%)、発疹 110 件 (3.42%)、嘔吐 83 件 (2.58%)、発熱 70 件 (2.18%)、肝機能異常 62 件 (1.93%)、腹痛 57 件 (1.77%)、貧血 56 件 (1.74%)、血小板減少症 51 件 (1.59%)、下痢 44 件 (1.37%)、Al-P 増加 41 件 (1.27%) 等であった。（承認時までの調査における有害事象の集計）</p> <p>(1) 重大な副作用^{注1)}</p> <p>以下のような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。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 白血球減少症 (6.06%)、貧血 (1.74%)、血小板減少症 (1.59%)、汎血球減少症 (0.16%) 2) 肝機能異常 (1.93%)、黄疸 (0.72%)、肝炎 (頻度不明)^{注2)} 3) ショック (0.09%) 4) 心停止 (0.06%)、心室細動 (0.03%)、不整脈 (0.03%) 5) 脳出血 (0.03%) 6) 溶血性貧血 (0.03%) 7) 消化管出血（吐血、メレナ、胃腸出血） (0.12%) 8) 偽膜性大腸炎（頻度不明）^{注2)}、^{注3)} 9) 深部静脈血栓症 (0.09%)、血栓性血小板減少性紫斑病 (0.03%) 10) 腎機能障害 (0.53%) 11) 筋痙攣 (0.09%) 12) 痙攣 (0.37%) 13) 精神病性障害 (0.09%) 14) 歩行障害 (0.09%) 15) ブドウ膜炎（頻度不明）^{注2)} <p>注 1：本項における頻度は、有害事象の頻度である。</p> <p>注 2：自発報告のため頻度不明</p> <p>注 3：偽膜性大腸炎、クロストリジウム・ディフィシル性下痢等の血便を伴う重篤な大腸炎があらわれることがあるので、腹痛、頻回の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。</p> |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------------|--|--|---------------------|----------|---------------------|----|--|---------------------------|--|--------------------|--|-----|-----------------|----|--|------|-----|----|--|-------------------|--|-----|------------------------------|--|-----------|-------|--|-----------|-------------|-----|--|--|---------------|-----|--|------------|---------------------|--|--|------|------|---------------------|----------|--|-----------------|--|------|--|---|--|------|-------|--|--|-----|--|--------------------|--|----------|----|--|--|------------|--|-----------|--|-----|--|--|--|----|--|---------------------------------|--|--------|--|-----------------------------|--|--------|-----|--------------------|--|------------|--|---------------------------|--|-------|--|---------------------------------|-------|-----|----|--|--|---|
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 使用上の注意 (続き 5) | <p>(2) その他の副作用</p> <p>下記の副作用があらわれることがあるので、異常が認められた場合には必要に応じ投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>5%以上</th> <th>0.1~5%未満</th> <th>頻度不明^{注1)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>過敏症^{注2)}</td> <td></td> <td>発疹等</td> <td>発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等</td> </tr> <tr> <td>腎臓</td> <td></td> <td>尿蛋白等</td> <td>血尿等</td> </tr> <tr> <td>血液</td> <td></td> <td>顆粒球減少、出血傾向、好酸球增多等</td> <td></td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>胃腸障害(食欲不振、恶心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等)</td> <td></td> <td>出血性びらん性胃炎</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>不眠、頭痛、めまい</td> <td>いらいら感、傾眠、錯乱</td> </tr> <tr> <td>内分泌</td> <td></td> <td></td> <td>月経異常、甲状腺機能低下症</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>全身倦怠感、しびれ感</td> <td>筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1) 自発報告又は海外において認められている副作用のため頻度不明。</p> <p>注 2) 特に間歇投与時又は投与を一時中止し再投与する場合には、このような症状が起りやすいので注意すること。</p> | | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} | 肝臓 | | 黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等 | | 過敏症 ^{注2)} | | 発疹等 | 発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等 | 腎臓 | | 尿蛋白等 | 血尿等 | 血液 | | 顆粒球減少、出血傾向、好酸球增多等 | | 消化器 | 胃腸障害(食欲不振、恶心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等) | | 出血性びらん性胃炎 | 精神神経系 | | 不眠、頭痛、めまい | いらいら感、傾眠、錯乱 | 内分泌 | | | 月経異常、甲状腺機能低下症 | その他 | | 全身倦怠感、しびれ感 | 筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調 | <p>(2) その他の副作用^{注1)}</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>2%以上</th> <th>2%未満</th> <th>頻度不明^{注2)}</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>血液及びリンパ系</td> <td></td> <td>好酸球増加症、溶血、血小板障害</td> <td></td> </tr> <tr> <td>肝胆道系</td> <td></td> <td>AI-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、肝腫大、AI-P減少</td> <td></td> </tr> <tr> <td>胃腸障害</td> <td>恶心、嘔吐</td> <td>腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、膀胱炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>起立性低血圧、心電図での非特異的変化</td> <td></td> </tr> <tr> <td>皮膚及び皮下組織</td> <td>発疹</td> <td>うし痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾燥、ざ瘡</td> <td></td> </tr> <tr> <td>筋骨格系及び結合組織</td> <td></td> <td>筋痛、関節痛、筋炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>神経系</td> <td></td> <td>頭痛、錯覚、ニユーロパシー、浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>精神</td> <td></td> <td>不眠症、錯乱状態、不安、うつ病、会話障害、思考異常、感情不安定</td> <td></td> </tr> <tr> <td>代謝及び栄養</td> <td></td> <td>食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症</td> <td></td> </tr> <tr> <td>泌尿・生殖器</td> <td>尿変色</td> <td>頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿</td> <td></td> </tr> <tr> <td>呼吸器、胸郭及び縦隔</td> <td></td> <td>呼吸困難、咳嗽、肺炎、咯血、鼻出血、気胸、気管支炎</td> <td></td> </tr> <tr> <td>感覚器障害</td> <td></td> <td>味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎</td> <td>角膜沈着物</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>発熱</td> <td>疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>注1: 本項における頻度は、有害事象の頻度である。</p> <p>注2: 自発報告のため頻度不明</p> | | 2%以上 | 2%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | 血液及びリンパ系 | | 好酸球増加症、溶血、血小板障害 | | 肝胆道系 | | AI-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、肝腫大、AI-P減少 | | 胃腸障害 | 恶心、嘔吐 | 腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、膀胱炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症 | | 循環器 | | 起立性低血圧、心電図での非特異的変化 | | 皮膚及び皮下組織 | 発疹 | うし痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾燥、ざ瘡 | | 筋骨格系及び結合組織 | | 筋痛、関節痛、筋炎 | | 神経系 | | 頭痛、錯覚、ニユーロパシー、浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症 | | 精神 | | 不眠症、錯乱状態、不安、うつ病、会話障害、思考異常、感情不安定 | | 代謝及び栄養 | | 食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症 | | 泌尿・生殖器 | 尿変色 | 頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿 | | 呼吸器、胸郭及び縦隔 | | 呼吸困難、咳嗽、肺炎、咯血、鼻出血、気胸、気管支炎 | | 感覚器障害 | | 味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎 | 角膜沈着物 | その他 | 発熱 | 疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状 | | <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、投与しないことが望ましい。【動物実験(ラット、マウス)で催奇形作用が報告されている。】</p> <p>(2) 授乳中の婦人には、治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。【ヒト母乳中へ移行することが報告されている。】</p> <p>5. 高齢者への投与</p> <p>一般に高齢者では生理機能が低下しているので、慎重に投与すること。</p> <p>6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦</p> <p>妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。【ラット胎児で、骨格変異(過剝肋骨の発生頻度増加)及び生存胎児数の減少、ウサギ胎児で骨化遅延が認められたが、ラット及びウサギともに催奇形性は示さなかった。】</p> <p>(2) 授乳婦</p> <p>本剤のヒト母乳中への移行は不明であるため、授乳中の婦人には授乳を避けさせること。</p> |
| | 5%以上 | 0.1~5%未満 | 頻度不明 ^{注1)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | 黄疸、AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏症 ^{注2)} | | 発疹等 | 発熱等のかぜ様症候群、蕁麻疹等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 腎臓 | | 尿蛋白等 | 血尿等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液 | | 顆粒球減少、出血傾向、好酸球增多等 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 胃腸障害(食欲不振、恶心、嘔吐、胃痛、下痢、胃不快感等) | | 出血性びらん性胃炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | 不眠、頭痛、めまい | いらいら感、傾眠、錯乱 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 内分泌 | | | 月経異常、甲状腺機能低下症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | | 全身倦怠感、しびれ感 | 筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 2%以上 | 2%未満 | 頻度不明 ^{注2)} | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 血液及びリンパ系 | | 好酸球増加症、溶血、血小板障害 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝胆道系 | | AI-P増加、AST(GOT)増加、ALT(GPT)増加、肝腫大、AI-P減少 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 胃腸障害 | 恶心、嘔吐 | 腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、膀胱炎、嚥下障害、アフタ性口内炎、胃腸障害、口腔カンジダ症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | 起立性低血圧、心電図での非特異的変化 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 皮膚及び皮下組織 | 発疹 | うし痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾燥、ざ瘡 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 筋骨格系及び結合組織 | | 筋痛、関節痛、筋炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 神経系 | | 頭痛、錯覚、ニユーロパシー、浮動性めまい、筋緊張亢進、昏睡、回転性めまい、失語症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神 | | 不眠症、錯乱状態、不安、うつ病、会話障害、思考異常、感情不安定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 代謝及び栄養 | | 食欲不振、体重減少、悪液質、アミラーゼ増加、高尿酸血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 泌尿・生殖器 | 尿変色 | 頻尿、勃起不全、尿毒症、腎臓痛、血尿 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 呼吸器、胸郭及び縦隔 | | 呼吸困難、咳嗽、肺炎、咯血、鼻出血、気胸、気管支炎 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 感覚器障害 | | 味覚異常、難聴、視覚障害、網膜炎、弱視、耳鳴、視野欠損、結膜炎 | 角膜沈着物 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | 発熱 | 疲労、無力症、胸痛、疼痛、浮腫、悪寒、背部痛、倦怠感、副腎機能不全、単純ヘルペス、過敏症、口内乾燥、インフルエンザ様症状 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| 一般的名称 | リファンピシン (Rifampicin) | リファブチン (Rifabutin) |
|------------------|---|---|
| 販売名 (会社名) | リファジン [®] カプセル 150mg (第一三共) | ミコブティン [®] カプセル 150mg (ファイザー) |
| 使用上の注意 (続き 6) | <p>7. 臨床検査結果に及ぼす影響</p> <p>(1) BSP 又は ICG 排泄の遅延がみられることがある。</p> <p>(2) 微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミン B12 値が異常を示すことがある。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>(1) 徴候・症状</p> <p>1) 皮膚・唾液・涙液・汗・顔面の橙赤色化 (red man syndrome) 、嘔気・嘔吐、腹痛、肝肥大、黄疸、AST(GOT)、ALT(GPT)等の上昇</p> <p>(2) 処置</p> <p>胃洗浄、活性炭の投与、強制利尿、血液透析</p> <p>9. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。)</p> <p>10. その他の注意</p> <p>(1) 尿、糞、唾液、痰、汗、涙液がリファンピシン及びその代謝物により橙赤色に着色する。なお、血清も同様の着色を示す。また、ソフトコンタクトレンズが変色することもある。</p> <p>(2) 海外において、ポルフィリン症の患者に投与した場合、症状を誘発又は悪化させたとの報告がある。</p> | <p>7. 小児等への投与</p> <p>小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> <p>8. 過量投与</p> <p>胃洗浄及び利尿薬療法を実施するなど、支持療法及び対症療法を行うこと。</p> <p>9. その他の注意</p> <p>本剤の投与により、尿、糞、皮膚、唾液、痰、汗、涙液が橙赤色となることがある。コンタクトレンズ、特にソフトコンタクトレンズは着色することがある。</p> |
| 添付文書の作成年月日 | 2015 年 4 月改訂（第 23 版） | 2011 年 8 月改訂（第 4 版） |

表 1.7-3. 同種同効品一覧表 (肝性脳症に用いられる難吸収性抗菌薬)

| 一般的な名称 | カナマイシン一硫酸塩 (Kanamycin Monosulfate) | ポリミキシン B 硫酸塩 (Polymixin B Sulfate) |
|--------------|--|--|
| 販売名 (会社名) | カナマイシンカプセル 250mg 「明治」 (Meiji Seika ファルマ) | 硫酸ポリミキシン B 錠 100 万単位 「ファイザー」 (ファイザー) |
| 承認年月日 | 薬価収載 2008 年 12 月 | 薬価収載 2006 年 6 月 |
| 再審査結果 年月 | — | — |
| 規制区分 | (2009 年 8 月指定医薬品の規制区分の廃止) | — |
| 化学構造式 | | $R-Dtu-Thr-Dtu-Dtu-Dtu-Dtu-Dtu-Dtu-Dtu-Dtu-Thr \cdots \cdot x \cdot H_2SO_4$ <p>ポリミキシン B₁ : R=6-メチルオクタン酸 Dtu=L-α,γ-ジアミノ酪酸</p> <p>ポリミキシン B₂ : R=6-メチルヘプタン酸 Dtu=L-α,γ-ジアミノ酪酸</p> |
| 剤型・含量 | 1 カプセル中 250 mg (力価) 含有 PTP 包装 100 カプセル (10 カプセル × 10 シート) | 硫酸ポリミキシン B 錠 100 万単位 「ファイザー」 : 100 錠 (PTP) |
| 効能・効果 | <p style="text-align: center;">※いずれも肝性脳症に関する適応はない (適応外使用)</p> <p>＜適応菌種＞ カナマイシンに感性の大腸菌、赤痢菌、腸炎ビブリオ ＜適応症＞ 感染性腸炎</p> | <p>＜適応症＞ 白血病治療時の腸管内殺菌</p> |
| 用法・用量 | <p>カナマイシンとして、通常成人 1 日 2~4g (力価) を 4 回に分割経口投与する。小児には体重 1 kg 当り 50~100 mg (力価) を 4 回に分割経口投与する。 なお、年齢、症状により適宜増減する。</p> <p>用法・用量に関連する使用上の注意 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、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。</p> | <p>ポリミキシン B 硫酸塩として通常成人 1 日量 300 万単位を 3 回に分けて経口投与する。</p> <p>【用法・用量に関連する使用上の注意】 本剤の使用にあたっては、耐性菌の発現等を防ぐため、原則として感受性を確認し、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。</p> |
| 警告 | — | — |

| 一般的名称 | カナマイシン一硫酸塩 (Kanamycin Monosulfate) | ポリミキシン B 硫酸塩 (Polymixin B Sulfate) |
|--------------|---|--|
| 販売名 (会社名) | カナマイシンカプセル 250mg 「明治」 (Meiji Seika ファルマ) | 硫酸ポリミキシン B 錠 100 万単位 「ファイザー」 (ファイザー) |
| 禁忌 | 禁忌 (次の患者には投与しないこと) 本剤の成分並びにアミノグリコシド系抗生物質 又はバシトラシンに対し過敏症の既往歴のある 患者 | 【禁忌】 (次の患者には投与しないこと)】 ポリミキシン B 又はコリスチンに対し過敏症の 既往歴のある患者 |
| 使用上の注意 | <p>(1) 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること)</p> <p>1) 腎障害のある患者 [腎障害が増悪するおそれがある。] 2) 難聴のある患者 [難聴が増悪するおそれがある。] 3) 腸管に潰瘍のある患者 [腸管からの吸収が増加することがある。] 4) 高齢者 [「高齢者への投与」の項参照] 5) 経口摂取の不良な患者又は非経口栄養の患者、全身状態の悪い患者 [ビタミン K 欠乏症状があらわれることがあるので観察を十分に行うこと。]</p> <p>(2) 相互作用 【併用注意】 (併用に注意すること)</p> <p>[薬剤名等] 麻酔剤、筋弛緩剤 (ツボクラリン、パンクロニウム臭化物、ベクロニウム臭化物、トルペリゾン、A型ボツリヌス毒素等) [臨床症状・措置方法] 呼吸抑制があらわれるおそれがある。呼吸抑制があらわれた場合には、必要に応じ、コリネステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な措置を行うこと。 [機序・危険因子] 両薬剤ともに神経筋遮断作用を有しており、併用によりその作用が増強される。</p> | <p>1. 慎重投与 (次の患者には慎重に投与すること) 腸疾患又は腸管障害を伴う腎障害患者 [腎障害の増悪又は神経系の障害を起こすことがある。]</p> |

| | | |
|----------------|--|---|
| 一般的名称 | カナマイシン一硫酸塩 (Kanamycin Monosulfate) | ポリミキシン B 硫酸塩 (Polymixin B Sulfate) |
| 販売名 (会社名) | カナマイシンカプセル 250mg 「明治」 (Meiji Seika ファルマ) | 硫酸ポリミキシン B 錠 100 万単位 「ファイザー」 (ファイザー) |
| 使用上の注意 (続き) | <p>(3) 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していないため、発現頻度については文献、自発報告等を参考に集計した。(再審査対象外)</p> <p>神経系^{注2)} (0.1%未満) 難聴(連用時)</p> <p>腎臓^{注2)} (0.1%未満) 腎障害(連用時)</p> <p>消化器 (0.1~5%未満) 食欲不振、恶心、下痢等の胃腸症状</p> <p>過敏症^{注3)} (5%以上又は頻度不明) 過敏症状</p> <p>ビタミン欠乏症 (0.1%未満) ビタミン K 欠乏症状(低プロトロビン血症、出血傾向等)、ビタミン B 群欠乏症状(舌炎、口内炎、食欲不振、神経炎等)</p> <p>^{注2)} 観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること</p> <p>^{注3)} 症状があらわれた場合には、投与を中止すること。</p> <p>(4) 高齢者への投与 高齢者ではビタミン K 欠乏による出血傾向があらわれることがあるので、慎重に投与すること。</p> | <p>2. 副作用 本剤は使用成績調査等の副作用発現頻度が明確となる調査を実施していない。 次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、減量、投与中止等の適切な処置を行うこと。</p> <p>過敏症* (頻度不明) 発赤、そう痒感</p> <p>消化器 (頻度不明) 悪心・嘔吐、食欲不振、下痢</p> <p>* : 発現した場合には投与を中止すること。</p> |
| | | <p>3. 高齢者への投与 一般に高齢者では腎機能が低下していることが多いので減量するなど注意すること。</p> <p>4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊娠又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上まわると判断される場合にのみ投与すること。</p> |
| | <p>(5) 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。(PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)</p> | <p>5. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時 : PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること (PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。</p> |
| 添付文書の作成年月日 | 2011 年 4 月改訂 (第 3 版) | 2009 年 6 月改訂 (第 2 版 薬事法改正に伴う改訂) |

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.8 添付文書（案）

あすか製薬株式会社

添付文書（案）は審査段階のものであり、最新の添付文書を参照すること

目次

| | | |
|---------|-----------------------------|----|
| 1.8.1 | 添付文書（案） | 3 |
| 1.8.2 | 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠 | 7 |
| 1.8.2.1 | 効能・効果（案）及びその設定根拠 | 7 |
| 1.8.2.2 | 用法・用量（案）及びその設定根拠 | 9 |
| 1.8.2.3 | 「使用上の注意」（案）及びその設定根拠 | 11 |

難吸収性リファマイシン系抗菌薬
リフキシマ[®] 錠200mg
 RIFXIMA[®] TABLETS

処方箋医薬品^{注)}

| | |
|------|---------|
| 承認番号 | |
| 薬価収載 | 薬価基準未収載 |
| 販売開始 | |
| 国際誕生 | 1985年4月 |

貯 法：気密容器、室温保存
 （「取扱い上の注意」の項参照）

使用期限：外箱等に表示

リファキシミン製剤

注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

【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

【組成・性状】

| | | | |
|---------|--|---|--|
| 販 売 名 | リフキシマ錠200mg | | |
| 成分・含量 | 1錠中 リファキシミン200mg | | |
| 添 加 物 | 結晶セルロース、デンブ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、三乙酸化鉄 | | |
| 剤 形 | 淡赤色フィルムコーティング錠 | | |
| 外 形 | 表  | 側面  | 裏  |
| 製 剂 表 示 | 直径約10.2mm 厚さ約5.2mm 重量約356mg リフキシマ | | |

【効能・効果】

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

【用法・用量】

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

<用法・用量に関する使用上の注意>

- 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。
- 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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重度の肝機能障害を有する患者

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

2. 重要な基本的注意

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。

3. 相互作用

本剤はチトクロームP450 3A4 (CYP3A4) により代謝され、CYP3A4を誘導する作用がある。本剤は各種トランスポーター [P-糖タンパク (P-gp), 有機アニオン輸送ポリペプチド1A2 (OATP1A2), OATP1B1及びOATP1B3] の基質であり、またこれらに対する阻害作用を有するので、CYP3A4及びこれらの各種トランスポーターに影響を及ぼす、又は基質となる他の薬剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。

【併用注意】（併用に注意すること）

| 葉剤名等 | 臨床症状・措置方法 | 機序・危険因子 |
|---|-------------------------------|--|
| シクロスボリン | 本剤の血中濃度が上昇し、本剤の効果が増強するおそれがある。 | シクロスボリンのP-gp, CYP3A4, OATP阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。 |
| エチニルエストラジオール含有製剤 [エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート (国内未承認) 等] | これらの薬剤の血中濃度を低下させるおそれがある。 | 本剤のCYP3A4誘導作用により、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの代謝を促進し、これらの血中濃度を低下させると考えられる。 |

4. 副作用

承認時までの国内臨床試験157例中21例（13.4%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、便秘4例（2.6%）、下痢2例（1.3%）等であった^{1,2)}。

(1) 重大な副作用

偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明）^{注)}：偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）があらわれることがあるので、腹痛、頻回な下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

注) 海外臨床試験及び海外自発報告のため頻度不明

(2) その他の副作用

以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

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

発現頻度は国内臨床試験に基づき算出した。

5. 高齢者への投与

一般的に、高齢者においては生理機能が低下しているため、注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- 妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性^{3,4)}及び胎児の骨格異常^{5,6)}（不完全骨化、過剰肋骨の発生頻度増加等）が認められている。]

(2) 授乳婦

授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。[動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている⁷⁾]。

7. 小児等への投与

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

8. 適用上の注意

薬剤交付時

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

9. その他の注意

本剤の投与により、尿が橙赤色となることがある。

【薬物動態】

1. 血漿中濃度

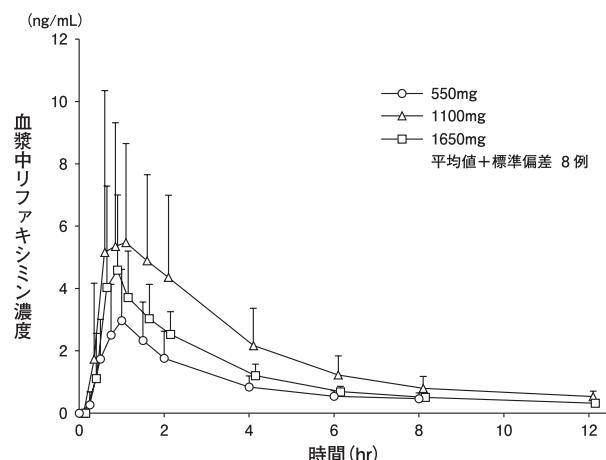
(1) 健康成人⁸⁾

健康成人男性に、本剤550mg、1,100mg及び1,650mgを空腹時単回投与した結果、最大血漿中濃度到達時間及び血漿中半減期等の薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

(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。

| 投与量 | 例数 | AUC _{0-∞} (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max^{a)}} | t _{1/2} (hr) |
|---------|----|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| 550mg | 8 | 11.32±5.32 | 3.055±1.631 | 1.0 (0.5-1.5) | 4.21±2.12 |
| 1,100mg | 8 | 29.47±12.87 ^{b)} | 7.09±4.25 | 1.5 (0.5-4) | 4.73±1.53 ^{b)} |
| 1,650mg | 8 | 16.08±3.52 | 5.521±2.746 | 0.8 (0.5-4) | 4.20±1.56 |

a) 中央値(範囲) b) 7例 (平均値±標準偏差)



(2) 肝性脳症患者¹⁾

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臨床試験における、Child-Pugh分類別の薬物動態パラメータ(投与8~14日目に測定)を下表に示す。

| Child-Pugh | 例数 | AUC ₀₋₄ (ng·hr/mL) | C _{max} (ng/mL) | T _{max^{a)}} |
|------------|----|----------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| 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) |

a) 中央値(範囲) (平均値±標準偏差)

(3) 食事の影響⁸⁾

健康成人男性8例に、本剤550mgを食後(高脂肪食: 900kcal以上、脂質35%以上)又は空腹時に投与した結果、C_{max}は同様であったが、食後投与で吸収(T_{max})が遅延し(空腹時: 1.0時間、食後: 3.0時間)、AUC_{0-∞}が58.1%増加した。本検討は本剤とは異なる製剤(275mg錠)にて実施した。

(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. 分布(外国人のデータ)⁹⁾

健康被験者及び肝性脳症の既往がある肝機能障害患者に本剤550mgを反復経口投与した後のリファキシミンの血漿タンパク結合率は健康被験者で67.5±3.7%、肝機能障害患者で62.0±4.4%であった。

(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. 代謝¹⁰⁾

ヒト肝ミクロソーム及びCYP分子種発現系を用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。

4. 排泄(外国人のデータ)

(1) 健康被験者へ¹⁴C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¹¹⁾。

(2) 肝性脳症患者に本剤600mg/日、1,200mg/日及び2,400mg/日を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0.06~0.1%であった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。

5. 薬物相互作用

(1) in vitro試験成績

1) ヒト肝ミクロソーム及びCYP分子種発現系を用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¹⁰⁾。

2) 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¹³⁾。

3) 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¹⁴⁾。

4) リファキシミンはP-gp¹⁵⁾、OATP1A2、OATP1B1及びOATP1B3¹⁶⁾の基質であった。

5) リファキシミンはP-gp、多剤耐性関連タンパク2(MRP2)、MRP4、胆汁酸塩排出ポンプ(BSEP)及び乳癌耐性タンパク(BCRP)に対して阻害作用を示した^{17~19)}。また、リファキシミンはOATP1A2、OATP1B1及びOATP1B3に対して阻害作用を示したが、OATP2B1は阻害しなかった。

(2) 臨床試験成績(外国人のデータ)

表 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} |
| シクロスボリン ²⁰⁾ | 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。

表 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} |
| ミダゾラム ²¹⁾ | 2 mg 単回 | 550mg TID | 24 | 0.913 [0.750~1.11] | 0.948 [0.800~1.12] |
| 経口避妊薬 ²²⁾ | EE : 0.025mg 単回 | | | 1.02 [0.915~1.13] | 0.753 [0.671~0.843] |
| エチニルエストラジオール(EE)・ノルゲスチメート(NGM) | NGM : 0.25mg 単回 | 550mg TID | 39 | 17-デアセチルノルゲスチメート ^{a)} 0.930 [0.856~1.01] | 0.869 [0.784~0.963] |
| | | | | ノルゲストレル ^{a)} 0.890 [0.747~1.06] | 0.858 [0.744~0.988] |

TID : 1日3回, a) 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。

【臨床成績】

国内臨床試験¹⁾

肝性脳症患者を対象とし、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)を実施した(本剤の用法・用量は、本剤400mgを1日3回14日間食後経口投与)。血中アンモニア濃度、PSE指数及び肝性脳症昏睡度の変化は以下のとおりであった。

| | 本剤群 | ラクチトール群 |
|-----------------------|--------------------------|-------------------|
| 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) |
| | 最終評価時 119.46±59.45 (81) | 125.40±56.63 (85) |
| PSE指数 ^{a)} | ベースライン 0.33±0.11 (84) | 0.33±0.10 (87) |
| | 最終評価時 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) |
| | 最終評価時 0.6±0.6 (80) | 0.6±0.7 (84) |

平均値±標準偏差 (例数)

- a) 肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戻及び精神神経機能 (Number connection test+A) の結果を一元化した指数
b) 犬山シンポジウム昏睡度分類

【薬効薬理】

- 作用機序²³⁾
リファキシミンは、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が示唆されている。
- 薬理作用^{24~26)}
リファキシミンは、好気性グラム陽性菌、通性嫌気性グラム陰性菌などに対し抗菌活性を示した。
ラット肝性脳症モデルにおいて、リファキシミンは昏睡の発症及び静脈血中アンモニア濃度を用量依存的に抑制した。
- 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²⁷⁾。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が²⁸⁾、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^{29,30)}。

【有効成分に関する理化学的知見】

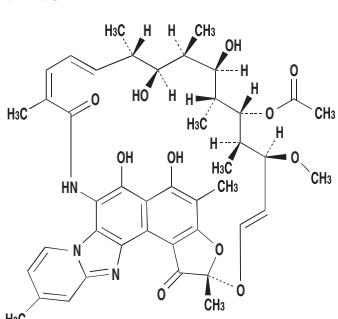
一般名：リファキシミン

Rifaximin [JAN]

化学名：(2S, 16Z, 18E, 20S, 21S, 22R, 23R, 24R, 25S, 26R, 27S, 28E)-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

分子式：C₄₃H₅₁N₃O₁₁

化学構造式：



分子量：785.88

性状：赤橙色の結晶性の粉末である。

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。

【取扱い上の注意】

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

【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。
- 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。

【包装】

リフィキシマ錠200mg：100錠 (10錠×10, バラ)
500錠 (10錠×50)

【主要文献】

- 社内資料 (国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験成績)
- 社内資料 (国内第Ⅲ相臨床試験成績)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料 (ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験)
- 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)
- 社内資料 (国内薬物動態試験、健康成人男性単回投与)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 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)
- 社内資料 (海外薬物動態試験：健康被験者、本剤550mg単回投与、シクロスルホンとの薬物相互作用)
- 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)
- 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)
- 社内資料 (細菌におけるリファキシミンのRNA合成阻害)
- Hoover W. W. et al. : Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 16 : 111-8, 1993
- Sierra J. M. et al. : Antimicrob. Agents Chemother., 45 : 643-4, 2001

- 26) Tamaoki S. et al. : Eur. J. Pharmacol., **779** : 168-76, 2016
- 27) Vitali B. et al. : Res. Microbiol., **158** : 355-62, 2007
- 28) Telenti A. et al. : Lancet, **341** : 647-50, 1993
- 29) Lucchesi M. et al. : Chemioterapia, **3** : 371-2, 1984
- 30) Malvisi Stracciari J. et al. : Chemioterapia, **6** : 82-4, 1987

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

あすか製薬株式会社 くすり相談室
〒108-8532 東京都港区芝浦二丁目 5 番 1 号
TEL 0120-848-339
FAX 03-5484-8358

製造販売元
あすか製薬株式会社
東京都港区芝浦二丁目5番1号
販売
武田薬品工業株式会社
大阪市中央区道修町四丁目1番1号
提携
Alfa Wassermann S.p.A.

1.8.2 効能・効果、用法・用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

（1） 効能・効果

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

（2） 効能・効果の設定根拠

リファキシミン（以下、L-105）は、経口投与してもほとんど吸収されずに消化管内でのみ作用する難吸収性のリファマイシン系抗菌薬であり、肝性脳症の中心的な惹起因子とされるアンモニアの腸内細菌による産生を抑制することで、血中アンモニア濃度を低下させる。L-105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）にて海外 64 カ国で承認されている。本申請に向け、国内においては肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相実薬対照比較試験（L-105/2-A）及び第 II/III 相試験を完了した被験者を対象とした第 III 相非盲検試験（L-105/3-A）を実施した。また、海外で実施された第 II 相用量設定試験（RFHE9702）及び第 III 相実薬対照二重盲検比較試験（RFHE9701）の成績を評価資料として国内臨床データパッケージに含めた。

国内外の臨床試験では、肝性脳症に対する治療効果の評価項目に血中アンモニア濃度及び肝性脳症症状の一元化評価指標である PSE 指数などを設定し、有効性を確認した（表 1.8.2-1）。これらの臨床試験の対象集団は、いずれも同程度の症状を呈する肝性脳症患者であり、市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えられた。

国内 L-105/2-A では、L-105 の投与前後の比較において、全ての評価項目で有意な改善効果が認められ、海外 RFHE9701 で得られた結果を再現していたことと併せ、L-105 の日本人肝性脳症患者に対する有効性が示された。安全性についても、国内外の臨床試験で特筆すべき問題はなく、忍容性は良好であった。また、国内 L-105/2-A 完了例を対象とした L-105/3-A では、全ての評価項目で L-105 の効果が投与期間（L-105/2-A からの継続例：12 週間、切替え例：10 週間）を通じて持続しており、忍容性も良好であった。

以上より、主要な国内及び海外臨床試験から得られた結果に一貫性があり、海外で確認された L-105 の肝性脳症に対する有効性及び安全性が、日本人の肝性脳症患者においても同様に示されたと考え、効能・効果を「肝性脳症」とした（申請時）。

本剤の承認されている適応症は、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」です

表 1.8.2-1. 効能・効果の設定根拠に用いた臨床試験

| 評価試験 | 試験デザイン | 結果の概要 |
|--|--|--|
| 海外第 II 相 (RFHE9702) 【5.3.3.2-3】 | 対象：肝性脳症患者 <u>L-105 200 mg 錠(海外市販製剤である Normix 200mg と同一)</u> 1 日 3 回投与：3 用量 (600、1200、2400 mg/day) 、7 日間 経口投与 多施設共同、ランダム化、二重盲検、用量設定、並行群間 比較試験 L-105 の有効性及び安全性を検討した。 | (有効性) 1200 mg/day 及び 2400 mg/day で、肝性脳症の一元化評価指標である PSE 指数の 有意な改善が認められた [90%信頼区間；それぞれ、-17.4～-3.1 及び-17.8～-3.6]。 (安全性) 全ての投与群において L-105 の忍容性は良好であり、L-105 による特定の器官系 への影響を示唆する有害事象の発現パターン及び徵候は見られなかった。 |
| 国内第 II/III 相 (L-105/2-A) 【5.3.5.1-4】 | 対象：肝性脳症患者 <u>L-105 200 mg 錠 (申請製剤であるリフキシマ錠 200mg と同一)</u> 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回) 、14 日間経口投与 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 L-105 の有効性及び安全性をラクチトールと比較 | (有効性) 主要評価項目の血中アンモニア濃度では、ラクチトールに対する L-105 の優越 性を検証することはできなかったものの、L-105 群では各有効性評価項目についての投 与前後の比較で、肝性脳症の評価に用いた全ての項目で有意な改善を示し、一貫した L-105 の効果が認められた [血中アンモニア濃度 (p<0.05) 、PSE 指数 (p<0.0001) 、肝 性脳症昏睡度 (p<0.0001) 、羽ばたき振戦グレード (p<0.0001) 、精神神経機能検査 (Number connection test-A、-B 及び Digit symbol test、いずれも p<0.0001) 、QOL (SF-8 身体的サ マリースコア、p<0.01) 、QOL (SF-8 精神的サマリースコア、p<0.05)]。 (安全性) L-105 の特徴 (難吸収性抗菌薬) から懸念される胃腸障害並びに他の抗菌薬で懸 念される副作用 (腎機能障害及び聴覚障害など) を含めて特筆すべき問題はなく、忍容 性は良好であった。 |
| 海外第 III 相 (RFHE9701) 【5.3.5.1-1】 | 対象：肝性脳症患者 <u>L-105 200 mg 錠(海外市販製剤である Normix 200mg と同一)</u> 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回) 、5～10 日間経口 投与 多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬 (ラクチトール) 対照、並行群間比較試験 L-105 の有効性及び安全性を検討した。 | (有効性) L-105 はラクチトールと比較して有意な治療効果を示した。 [最終評価時の血中 アンモニア濃度の低下 (p=0.0084) 、PSE 指数 (p=0.0103) 及び PSE 指数の変化率の改 善 (p=0.0083)] (安全性) 忍容性は良好であった。 |
| 国内第 III 相 (L-105/3-A) 【5.3.5.2-1】 | 対象：肝性脳症患者 (先行する L-105/2-A が完了した患者) <u>L-105 200 mg 錠 (申請製剤であるリフキシマ錠 200mg と同一)</u> 1200 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回) 、10 週間経口投与 した L-105 の継続又はラクチトールからの切替え投与 継続投与による L-105 の有効性及び安全性を確認した。 | (有効性) 全ての評価項目で L-105 の効果が投与期間 (L-105/2-A からの継続例：12 週間、 切替え例：10 週間) を通じて持続しており、一貫した L-105 の効果が示された。 (安全性) L-105 の特徴 (難吸収性抗菌薬) から懸念される胃腸障害並びに他の抗菌薬で懸 念される副作用 (腎機能障害及び聴覚障害など) を含めて特筆すべき問題はなく、L-105 の忍容性は良好であった。 |

1.8.2.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

（1）用法・用量

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

（2）用法・用量の設定根拠

1) 海外での承認用法・用量

海外（欧州）では、肝性脳症関連の効能・効果として以下の用法・用量が承認されている。

| | | |
|-------|---------------------------|-----------------------------|
| 効能・効果 | ・肝性脳症 ・高アンモニア血症治療の補助療法 | 18歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減 |
| 用法・用量 | 200mg錠2錠を8時間ごとに投与する。 | 550mg錠1錠を1日2回経口投与する。 |

2) 用法・用量の設定根拠

a) 有効性・安全性について

用法・用量の設定根拠となる有効性及び安全性は、前項に記載したように、肝性脳症患者を対象とした国内2試験〔第II/III相実薬対照比較試験（L-105/2-A）及び第II/III相試験を完了した被験者を対象とした第III相非盲検試験（L-105/3-A）〕及び海外2試験〔第II相用量設定試験（RFHE9702）及び第III相実薬対照二重盲検比較試験（RFHE9701）〕にて確認し、これらを評価資料として国内臨床データパッケージに含めた（表1.8.2-1）。これらの試験より、200mg錠2錠1日3回経口投与における有効性及び安全性が確認された。

b) 食事の影響について

L-105の健康被験者での薬物動態は評価資料である国内第I相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）、及び海外第I相試験（5.3.1.1-2：RFPK9901、5.3.1.1-3：RFPK1011、5.3.1.1-4：RFPK1007、5.3.1.1-5：RFPK9801、5.3.1.1-6：RFPK1002）の結果に基づき評価した。各試験のうち、食事の影響を検討した試験の一覧を表1.8.2-2に示した。

表 1.8.2-2. 食事の影響を検討した臨床薬物動態試験

| 試験番号 | 製剤 | 剤形、投与量、投与方法 | 申請する製剤との相違点 |
|---------------------------------------|---|---|-------------------|
| 国内第 I 相 (L-105/1-A) 【5.3.1.1-1】 | L-105 275 mg 錠 | 錠剤 275 mg、経口 単回：550 mg、1100 mg、1650 mg 反復：550 mg 1 日 2 回 7 日間、 550 mg 1 日 3 回 7 日間 | ・含量 [REDACTED] |
| 海外第 I 相 (RFPK9901) 【5.3.1.1-2】 | L-105 200 mg 錠 (海外市販製剤 Normix 200mg と同一) | 錠剤 200 mg、経口 単回：400 mg | [REDACTED] |
| 海外第 I 相 (RFPK1011) 【5.3.1.1-3】 | L-105 200 mg 錠 (海外市販製剤 Normix 200mg と同一) | 錠剤 200 mg、経口 単回：600 mg 反復：600 mg 1 日 1 回 4 日間 | — |
| 海外第 I 相 (RFPK1007) 【5.3.1.1-4】 | L-105 550 mg 錠 (海外市販製剤 Xifaxan 550mg と同一) | 錠剤 550 mg、経口 単回：550 mg 反復：550 mg 1 日 2 回 7 日間、 550 mg 1 日 3 回 14 日間 | ・含量 |

国内及び海外で実施した食事の影響試験 (5.3.1.1-1 : L-105/1-A、5.3.1.1-2 : RFPK9901、5.3.1.1-3 : RFPK1011、及び 5.3.1.1-4 : RFPK1007) では、申請製剤と投与量や製剤などに一部違いはあるが、食後投与では、空腹時投与と比較して C_{max} や AUC の上昇が見られたものの、投与量に対する割合としては空腹時と同様に小さく、L-105 が難吸収性で、標的部位が消化管内であることを考慮すると、L-105 の薬効に対する食事の影響はほとんどないと考えられた。なお、忍容性は良好であり、有害事象の発現頻度は食事の有無に関わらず同程度であった。

一方、国内第 I 相試験 (5.3.1.1-1 : L-105/1-A) では、海外（米国及び欧州）で『18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減』として承認された用法・用量 (550 mg の 1 日 2 回投与) を採用し、1 錠当たり L-105 を 275 mg 含有する製剤で薬物動態を検討したが、その後医薬品前期第 II 相試験開始前相談（受付番号：[REDACTED]；20[REDACTED] 年 [REDACTED] 月 [REDACTED] 日実施；1.13.2-2）及び事前面談を受け、肝性脳症患者を対象とした国内試験 (5.3.5.1-4 : L-105/2-A) 以降で、用法・用量を 400 mg の 1 日 3 回経口投与へと変更した。本試験では、一部の患者において薬物動態を検討し、海外第 II 相試験 (5.3.3.2-3 : RFHE9702、200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回) 及び海外第 III 相試験 (5.3.3.2-2 : RFHE3002PK、550 mg 錠 1 日 2 回) と比較した。その結果、L-105 の曝露量は外国人症例と同様であり、薬物動態に差はないと考えられた (2.7.2.3.1)。

以上のことから、本剤の吸収性が極めて低く、経口投与された本剤のほぼ全量が、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）によって標的部位での曝露量に差異を生じる可能性は少ないと考えられた。すなわち、日本人においても海外での承認用法・用量に準じて国内での用法・用量を設定することは可能と考えられた。

海外では、Normix® 200 mg や Xifaxan® 550mg などの製品が販売されており、いずれの添付文書でも食事に関する用法の制限は設定されていない。しかしながら、国内第 II/III 相試験では食後投与により本剤の有効性及び安全性が検討されているため、本邦では本剤の用法に食事の規定を設定することが適切と考えられた。

以上のことから、国内申請用法・用量を「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。」とした。

1.8.2.3 「使用上の注意」（案）及びその設定根拠

1.8.2.3.1 警告

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|-------------|------|
| 設定しない | |

1.8.2.3.2 禁忌（次の患者には投与しないこと）

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|----------------------------|------------------|
| 【禁忌】 本剤の成分に過敏症の既往歴のある患者 | 一般的な注意事項として設定した。 |

1.8.2.3.3 <用法・用量に関する使用上の注意>

| 「用法・用量に関する使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 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、疾病的治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。 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。 | <ol style="list-style-type: none"> 本剤は難吸収性製剤であり殆ど血中に吸収されないが、耐性菌の発現を完全には否定できないことから設定した。 国内臨床試験における投与期間は最大 12 週間であり、それ以上の使用経験はないことを明示した。 |

1.8.2.3.4 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| 重度の肝機能障害を有する患者 [本剤は主に肝で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では AUC が増大することがある。]（「薬物動態」の項参照） | 本剤は主に肝で代謝されるため、重度の肝機能障害患者では AUC が増大する可能性があるため設定した。 |

1.8.2.3.5 重要な基本的注意

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|--------------------------------------|
| 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。 | 本剤による結核菌の耐性化の可能性を完全には否定できないことから設定した。 |

1.8.2.3.6 相互作用

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| 本剤はチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝され、CYP3A を誘導する作用がある。本剤は各種トランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp), 有機アニオン輸送ポリペプチド 1A2 (OATP1A2), OATP1B1 及び OATP1B3] の基質であり、またこれらに対する阻害作用を有するので、CYP3A4 及びこれらの各種トランスポーターに影響を及ぼす、又は基質となる他の薬剤と併用する場合には、患者の状態を十分観察し、慎重に投与すること（「薬物動態」の項参照）。 | リファキシミンはチトクローム P450 3A4 (CYP3A4) により代謝され、CYP3A を誘導する作用が認められる。また各種トランスポーター [P 糖蛋白 (P-gp), 有機アニオン輸送ポリペプチド 1A2 (OATP1A2), OATP1B1 及び OATP1B3] の基質であり、これらに対する阻害作用を有することが認められていることから、CYP3A 及びこれらの各種トランスポーターに影響を及ぼす他の薬剤と併用する場合には、注意が必要なことから設定した。 [併用注意] 本剤とシクロスボリンを併用した海外薬物相互作用試験において、本剤の血中濃度が上昇したとの報告があることから設定した。 また、本剤と経口避妊薬（エチニルエストラジオール・ノルゲスチメート）を併用した海外薬物相互作用試験において、経口避妊薬の血中濃度が低下するとの報告があることから設定した。 |

[併用注意]（併用に注意すること）

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

1.8.2.3.7 副作用

(1) 重大な副作用

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <p>偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明^{注）}：偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）があらわれることがあるので、腹痛、頻回な下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。</p> <p>注）海外臨床試験及び海外自発報告のため頻度不明</p> | 国内臨床試験では発現していないが、海外臨床試験において偽膜性大腸炎（クロストリジウム・ディフィシル関連下痢症）が認められていることから、有害事象の重大性を鑑み、設定した。 |

(2) その他の副作用

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--------|-------------------------|------|-----|--|-------|-----|-------|----------------------|----|--|-----------------|-------|--|-------------------------|-----|--|--------|-----|--|------------------------|---|
| <p>3副作用</p> <p>国内臨床試験</p> <p>承認時までの国内臨床試験 157 例中 21 例（13.4%）に副作用が認められた。発現した主な副作用は、便秘 4 例（2.6%），下痢 2 例（1.3%）等であった。</p> <p>その他の副作用</p> <p>以下の副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>1～5%未満</th> <th>1%未満</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>過敏性</td> <td></td> <td>発疹、湿疹</td> </tr> <tr> <td>消化器</td> <td>便秘、下痢</td> <td>恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血</td> </tr> <tr> <td>肝臓</td> <td></td> <td>ALP 上昇、高ビリルビン血症</td> </tr> <tr> <td>精神神経系</td> <td></td> <td>めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤</td> </tr> <tr> <td>循環器</td> <td></td> <td>高血圧、動悸</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td></td> <td>声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性</td> </tr> </tbody> </table> <p>発現頻度は国内臨床試験に基づき算出した。</p> | | 1～5%未満 | 1%未満 | 過敏性 | | 発疹、湿疹 | 消化器 | 便秘、下痢 | 恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血 | 肝臓 | | ALP 上昇、高ビリルビン血症 | 精神神経系 | | めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤 | 循環器 | | 高血圧、動悸 | その他 | | 声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性 | 国内第 II／III 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験で発現した副作用を記載した。 |
| | 1～5%未満 | 1%未満 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 過敏性 | | 発疹、湿疹 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 消化器 | 便秘、下痢 | 恶心、腹痛、上腹部痛、腹部不快感、痔出血 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 肝臓 | | ALP 上昇、高ビリルビン血症 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 精神神経系 | | めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 循環器 | | 高血圧、動悸 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| その他 | | 声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

1.8.2.3.8 高齢者への投与

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|-----------------------|
| <p>4. 高齢者への投与</p> <p>一般的に、高齢者においては生理機能が低下しているため、注意すること。</p> | 高齢者に対する一般的な注意として設定した。 |

1.8.2.3.9 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|--|
| <p>5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与</p> <p>(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。</p> <p>[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性^{3),4)}及び胎児の骨格異常^{5),6)}（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。]</p> <p>(2) 授乳婦</p> <p>授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。</p> <p>[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⁷⁾。]</p> | <p>妊娠中における本剤の安全性、有効性は確立していないため、有益性が危険性を上回る場合にのみ投与することとした。</p> <p>動物実験において、リファキシミンが乳汁中に移行することが報告されているため、授乳中は本剤の投与を避けることとした。</p> |

1.8.2.3.10 小児等への投与

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|--|---------------------------------------|
| <p>6. 小児等への投与</p> <p>低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。</p> | 小児等における安全性は確立していないため、一般的な注意喚起として設定した。 |

1.8.2.3.11 臨床検査結果に及ぼす影響

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|-------------|------|
| 設定しない | |

1.8.2.3.12 過量投与

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|-------------|------|
| 設定しない | |

1.8.2.3.13 適用上の注意

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|--|--|
| <p>7. 適用上の注意</p> <p>薬剤交付時</p> <p>PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）</p> | 日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日）に基づき、PTP シートに係る一般的注意として記載した。 |

1.8.2.3.14 その他の注意

| 「使用上の注意」（案） | 設定根拠 |
|---|---|
| <p>8. その他の注意</p> <p>本剤の投与により、尿が橙赤色となることがある。</p> | 国内臨床試験では発現していないが、本剤の米国添付文書及び国内類薬で注意喚起されているため設定した。 |

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

1.9 一般的の名称に係る文書

あすか製薬株式会社

目次

| | |
|----------------|---|
| 1.9 一般的名称に係る文書 | 3 |
|----------------|---|

1.9 一般的名称に係る文書

(1) JAN

平成 26 年 9 月 17 日付け医薬審発第 0917 第 2 号により、以下のように通知された。

日本名： リファキシミン

英名： Rifaximin

化学名： (日本名)

酢酸 (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-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)

(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-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

(2) INN

INN : rifaximin

Prop. INN (Supplement to WHO Chronicle, Vol. 37, No. 2, p.22, 1983.)

Rec. INN (Supplement to WHO Chronicle, Vol. 37, No. 6, p.8, 1983.)

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

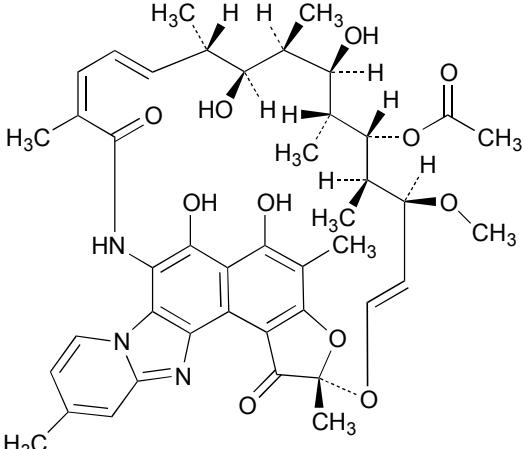
1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

あすか製薬株式会社

目次

| | |
|------------------------------|---|
| 1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ | 3 |
|------------------------------|---|

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

| 化学名・別名 | INN : rifaximin JAN : リファキシミン (日本名) 、Rifaximin (英名) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--------------|--|-----------|--------------------------------|--|--------|-------------|-----------|-----|------|------|--------------------------|------|-----|-------------------|----|---------------------------|---------|-----|------|----|--------------------------------|--|--|-------|----|-----------------------------|---|----|------|----|-------------------------|---------|--|-------------------|----|-----------------------|---------|--|-------|----|-----------------------------|---------|
| 構造式 |  | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 効能・効果 | 肝性脳症における高アンモニア血症の改善 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 用法・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。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 劇薬等の指定 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 市販名及び有効成分・分量 | 原体 : リファキシミン 製剤 : リフキシマ錠 200mg (1錠中 200 mg 含有) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 毒性 | <p>急 性 LD₅₀ (mg/kg)</p> <table> <tr> <td>マウス ♂♀</td> <td>>2000 mg/kg</td> <td>>40 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>ラット ♂♀</td> <td>>2000 mg/kg</td> <td>>40 mg/kg</td> </tr> </table> <p>亜急性</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>動物種</th> <th>投与期間</th> <th>投与経路</th> <th>投与量 (mg/kg)^b</th> <th>主な所見</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マウス</td> <td>4 週間^a</td> <td>経口</td> <td>0, 250, 1000, <u>2000</u></td> <td>特記所見なし。</td> </tr> <tr> <td>ラット</td> <td>4 週間</td> <td>経口</td> <td>0, 100, 300, 1000^c</td> <td>300, 1000 mg/kg で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められ、RBC、Hb、ALT、TG の増加や WBC の減少等が認められた。各用量群で胸腺重量及び／又は脾臓重量の減少が認められた。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>13 週間</td> <td>経口</td> <td>0, 25, 50, 100^c</td> <td>各用量群の雌で血中コレステロールの増加が認められ、消化管粘膜潰瘍及び粘膜下浮腫を伴う慢性胃腸炎、肝肥大、脂肪肝及び腎症が各用量群で認められた。</td> </tr> <tr> <td>イヌ</td> <td>7 日間</td> <td>経口</td> <td>2000, 3000^c</td> <td>特記所見なし。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>4 週間^a</td> <td>経口</td> <td>100, 300, <u>1000</u></td> <td>特記所見なし。</td> </tr> <tr> <td></td> <td>13 週間</td> <td>経口</td> <td>0, 25, 50, 100^c</td> <td>特記所見なし。</td> </tr> </tbody> </table> <p>^a GLP 試験 ^b 下線部は無毒性量 ^c 最終報告書に無毒性量は記載されていない。</p> | マウス ♂♀ | >2000 mg/kg | >40 mg/kg | ラット ♂♀ | >2000 mg/kg | >40 mg/kg | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) ^b | 主な所見 | マウス | 4 週間 ^a | 経口 | 0, 250, 1000, <u>2000</u> | 特記所見なし。 | ラット | 4 週間 | 経口 | 0, 100, 300, 1000 ^c | 300, 1000 mg/kg で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められ、RBC、Hb、ALT、TG の増加や WBC の減少等が認められた。各用量群で胸腺重量及び／又は脾臓重量の減少が認められた。 | | 13 週間 | 経口 | 0, 25, 50, 100 ^c | 各用量群の雌で血中コレステロールの増加が認められ、消化管粘膜潰瘍及び粘膜下浮腫を伴う慢性胃腸炎、肝肥大、脂肪肝及び腎症が各用量群で認められた。 | イヌ | 7 日間 | 経口 | 2000, 3000 ^c | 特記所見なし。 | | 4 週間 ^a | 経口 | 100, 300, <u>1000</u> | 特記所見なし。 | | 13 週間 | 経口 | 0, 25, 50, 100 ^c | 特記所見なし。 |
| マウス ♂♀ | >2000 mg/kg | >40 mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット ♂♀ | >2000 mg/kg | >40 mg/kg | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) ^b | 主な所見 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| マウス | 4 週間 ^a | 経口 | 0, 250, 1000, <u>2000</u> | 特記所見なし。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| ラット | 4 週間 | 経口 | 0, 100, 300, 1000 ^c | 300, 1000 mg/kg で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められ、RBC、Hb、ALT、TG の増加や WBC の減少等が認められた。各用量群で胸腺重量及び／又は脾臓重量の減少が認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13 週間 | 経口 | 0, 25, 50, 100 ^c | 各用量群の雌で血中コレステロールの増加が認められ、消化管粘膜潰瘍及び粘膜下浮腫を伴う慢性胃腸炎、肝肥大、脂肪肝及び腎症が各用量群で認められた。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| イヌ | 7 日間 | 経口 | 2000, 3000 ^c | 特記所見なし。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 4 週間 ^a | 経口 | 100, 300, <u>1000</u> | 特記所見なし。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | 13 週間 | 経口 | 0, 25, 50, 100 ^c | 特記所見なし。 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | |
|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|---|
| 慢性 | 慢性 | | | | |
| | 動物種 | 投与期間 | 投与経路 | 投与量 (mg/kg) ^b | 主な所見 |
| | ラット | 26 週間 | 経口 | 0, <u>25</u> , 50, 100 | 50、100 mg/kg で血中コレステロールの増加が認められ、胃腸管のびらんや肝小葉周囲の結合組織増殖、腎症等が認められた。 |
| | | 26 週間 ^a | 経口 | 0, 50, <u>150</u> , 300 | 体重増加抑制以外に明らかな影響は認められなかった。各群で WBC の減少や ALT の増加等も認められたが、L-105 投与との関連性又は毒性学的意義は低いと考えられた。 |
| | イヌ | 26 週間 | 経口 | 0, 25, 50, 100 ^c | 100 mg/kg で血中コレステロールの増加が認められ、各群で腸管粘膜のびらんが認められた。 |
| | | 39 週間 ^a | 経口 | 0, 100, 300, 1000 | 1000 mg/kg で軽度な体重増加抑制が認められ、各用量群で胸腺萎縮／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。 無毒性量は求められなかった。 |
| ^a GLP 試験 | | | | | |
| ^b 下線部は無毒性量 | | | | | |
| ^c 最終報告書に無毒性量は記載されていない。 | | | | | |
| 副作用 | 副作用発現率 (臨床検査異常を含む) 21/157 = 13.4% | | | | |
| | 副作用の種類 | 件数 (%) | 臨床検査異常の種類 | 件数 (%) | |
| | 便秘 | 4 (2.6) | 血中アルカリホスファターゼ増加 | 1 (0.6) | |
| | 下痢 | 2 (1.3) | 高ビリルビン血症 | 1 (0.6) | |
| | 悪心 | 1 (0.6) | | | |
| | 腹痛 | 1 (0.6) | | | |
| | 上腹部痛 | 1 (0.6) | | | |
| | 腹部不快感 | 1 (0.6) | 等 | | |
| | (注) 発現頻度は国内臨床試験に基づき算出した。 | | | | |
| 会社 | [REDACTED] | | [REDACTED] | | |
| | あすか製薬 (株) | | | 製剤：輸入、製造 (包装) | |

リフキシマ錠200mg

医薬品製造販売承認申請

1.12 添付資料一覧

あすか製薬株式会社

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.S 原薬(リファキシミン、ZaCh System及びSanofi)

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|--------------------------|-------|---|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.1 一般情報 | | | | | |
| 3.2.S.1.1 | — | 名称 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.1.2 | — | 構造 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.1.3 | — | 一般特性 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2 製造 | | | | | |
| 3.2.S.2.1 | — | 製造業者 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2.2 | — | 製造方法及びプロセスコントロール (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2.3 | — | 原材料の管理 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2.4 | — | 重要工程及び重要中間体の管理 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2.5 | — | プロセス・バリデーション/プロセス評価 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.2.6 | — | 製造工程の開発の経緯 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.3 特性 | | | | | |
| 3.2.S.3.1 | — | その他の特性の解明 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.3.2 | — | 不純物 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.S.4 原薬の管理 | | | | | |
| 3.2.S.4.1 | — | 規格及び試験方法 | 国内 | — | 評価 |
| 3.2.S.4.2 | — | 試験方法 (分析方法) | 国内 | — | 評価 |
| 3.2.S.4.3 | — | 試験方法 (分析方法) のバリデーション | — | — | — |
| 3.2.S.4.3-1 | ■■■■■ | L-105 の確認試験 (紫外可視吸収スペクトル) の分析法バリデーション (ARX2SQ■02) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-2 | ■■■■■ | L-105 の確認試験 (赤外吸収スペクトル) の分析法バリデーション (ARX2SQ■08) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-3 | — | X-ray powder diffraction(AW-CTD-3.2.S.4.3) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.S.4.3-4 | ■■■■■ | L-105 の比旋光度の分析法バリデーション | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-5 | ■■■■■ | L-105 の純度試験 (重金属) の分析法バリデーション (ARX2SQ■07) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-6 | ■■■■■ | L-105 の純度試験 (重金属) の分析法バリデーション (2) (ARX2SQ■14) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-7 | ■■■■■ | L-105 の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション (1) (ARX2SQ■19) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-8 | ■■■■■ | L-105 の純度試験 (類縁物質) の分析法バリデーション (2) (ARX2SQ■02) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-9 | ■■■■■ | L-105 の純度試験 (残留溶媒) の分析法バリデーション (ARX2SQ■12) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-10 | ■■■■■ | L-105 の水分の分析法バリデーション (ARX2SQ■03) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.3-11 | — | PARTICLE SIZE(AW-CTD-3.2.S.4.3) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.S.4.3-12 | ■■■■■ | L-105 の定量の分析法バリデーション (ARX2SQ■04) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.4 | — | ロット分析 (Zach system及びSanofi) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 3.2.S.4.5 | — | 規格及び試験方法の妥当性 | — | — | — |
| 3.2.S.4.5-1 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001257、2013001258及び2013001259) の実測値測定 [ARX2SQ■21(ZS原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-2 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001090、2013001091及び2013001431) の実測値測定 [ARX2SQ■25(SA原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-3 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001257、2013001258及び2013001259) の実測値測定2 [ARX2SQ■05(ZS原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-4 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001091及び2013001431) の実測値測定 [ARX2SQ■07(SA原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-5 | — | 粒子径 (AW) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 3.2.S.4.5-6 | ■■■■■ | L-105 の ■■■■■ の分析法バリデーション (ARX2SQ■11) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-7 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001257、2013001258及び2013001259) の実測値測定 ■■■■■ [ARX2SQ■23(ZS原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-8 | ■■■■■ | L-105 (ロット2013001090、2013001091及び2013001431) の実測値測定 ■■■■■ [ARX2SQ■26(SA原薬)] | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-9 | ■■■■■ | L-105 の ■■■■■ の簡易分析法バリデーション (ARX2SQ■18) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-10 | ■■■■■ | L-105 の ■■■■■ の分析法バリデーション (ARX2SQ■28) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.4.5-11 | — | ■■■■■ (AW-CTD-3.2.S.4.3) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.S.5 標準品又は標準物質 | | | | | |
| 3.2.S.5.1 | — | 規格及び試験方法 | 国内 | — | 評価 |
| 3.2.S.5.2 | — | 試験方法 (分析方法) | 国内 | — | 評価 |
| 3.2.S.5.3 | — | 試験成績 | 国内/海外 | — | 評価/参考 |

3.2.S 原薬(リファキシミン、ZaCh System及びSanofi)

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------|-------|--|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.S.6 容器及び施栓系（該当資料なし） | | | | | |
| 3.2.S.7 安定性 | | | | | |
| 3.2.S.7.1 | — | 安定性のまとめ及び結論 | 国内 | — | 評価 |
| 3.2.S.7.2 | — | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.S.7.3 | — | 安定性データ | — | — | — |
| 3.2.S.7.3-1 | ■■■■■ | L-105（ロット2013001257、2013001258及び2013001259）の 長期保存試験 -24箇月- (ARX2SQ■■22) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3-2 | ■■■■■ | L-105（ロット2013001257、2013001258及び2013001259）の 加速試験 (ARX2SQ■■27) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.S.7.3-3 | ■■■■■ | L-105（ロット2013001258）の苛酷試験（光） (ARX2SQ■■03) | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧
 3.2.P 製剤（リフキシマ錠200mg、錠剤）

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|-------------------------------|----|---|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.1 製剤及び処方 | | | | | |
| 3.2.P.1-1 | | L-105治験薬（L-105-200mg錠）の委託製造 (ARX6PM-02) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.1-2 | | L-105安定性試験用製剤（L-105-200mg錠）の委託製造 (ARX5PM-05) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.1-3 | | L-105治験薬（L-105-200mg錠）の委託製造 (ARX6PM-01) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2 製剤開発の経緯 | | | | | |
| 3.2.P.2.1 | — | 製剤成分 | — | — | — |
| 3.2.P.2.1-1 | — | Components of the Drug Product (Rifaximin 200 mg, Tablets) (AW-CTD-3.2.P.2.1) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.P.2.2 | — | 製剤 | — | — | — |
| 3.2.P.2.2.1 | — | 製剤設計 | — | — | — |
| 3.2.P.2.2.1-1 | — | Drug Product (Rifaximin 200 mg, Tablets) (AW-CTD- 3.2.P.2.1) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.P.2.2.1-2 | | L-105-275mg錠の溶出挙動の評価 (ARX2PQ-15) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.1-3 | | L-105-275mg錠及びL-105-275mg錠-01の苛酷試験 (ARX2PQ-14) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.1-4 | | L-105-275mg錠とL-105-200mg錠の溶出挙動の評価 (ARX2PQ-13) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.1-5 | | L-105-275mg錠とL-105-200mg錠の溶出挙動の評価2 (ARX2PQ-09) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.1-6 | | Normix 200 mgとL-105-200mg錠の溶出挙動の評価1 (ARX2PQ-03) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.1-7 | | Normix 200 mgとL-105-200mg錠の溶出挙動の評価3 (ARX2PQ-08) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.2.2.2 | — | 過量仕込み（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.2.2.3 | — | 物理化学的性質及び生物学的性質（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.2.3 | — | 製造工程の開発の経緯 | — | — | — |
| 3.2.P.2.3-1 | — | Manufacturing Process Development (Rifaximin 200 mg, Tablets) (AW-CTD-3.2.P.2.3) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.P.2.4 | — | 容器及び施栓系（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.2.5 | — | 微生物学的観点からみた特徴（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.2.6 | — | 溶解液や使用時の容器／用具との適合性（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.3 製造 | | | | | |
| 3.2.P.3.1 | — | 製造者（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.3.2 | — | 製造処方（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.3.3 | — | 製造工程及びプロセス・コントロール | — | — | — |
| 3.2.P.3.3-1 | — | Description of Manufacturing Process and Process Controls (Rifaximin 200 mg, Tablets) (AW-CTD-3.2.P.3.3) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.P.3.4 | — | 重要工程及び重要中間体の管理 | — | — | — |
| 3.2.P.3.4-1 | — | Controls of Critical Steps and Intermediates (Rifaximin 200 mg, Tablets) (AW-CTD-3.2.P.3.4) | 海外 | (欧州CTD) | 参考 |
| 3.2.P.3.5 | — | プロセス・バリデーション／プロセス評価 | — | — | — |
| 3.2.P.3.5-1 | — | Report of concurrent validation (AW-2PV22900F4) | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 3.2.P.4 添加剤の管理（該当資料なし） | | | | | |
| 3.2.P.4.1 | — | 規格及び試験方法（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.4.2 | — | 試験方法（分析方法）（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.4.3 | — | 試験方法（分析方法）のバリデーション（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.4.4 | — | 規格及び試験方法の妥当性（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.4.5 | — | ヒト又は動物起源の添加剤（該当資料なし） | — | — | — |
| 3.2.P.4.6 | — | 新規添加剤（該当資料なし） | — | — | — |

3.2.P 製剤(リフキシマ錠200mg、錠剤)

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内/海外) | 掲載誌・その他 | 評価/ 参考の別 |
|-----------------------------------|-------|---|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.P.5 製剤の管理 | | | | | |
| 3.2.P.5.1 | — | 規格及び試験方法 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.P.5.2 | — | 試験方法 (分析方法) (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.P.5.3 | — | 試験方法 (分析方法) のバリデーション | — | — | — |
| 3.2.P.5.3-1 | ■■■■■ | L-105製剤の確認試験 (紫外可視吸収スペクトル) の分析法バリデーション (ARX2PQ■01) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-2 | ■■■■■ | L-105製剤の純度試験の分析法バリデーション (ARX2PQ■04) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-3 | ■■■■■ | L-105製剤の純度試験の分析法バリデーション2 (ARX2PQ■04) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-4 | ■■■■■ | L-105製剤の■■■■■の分析法バリデーション (ARX2PQ■11) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-5 | ■■■■■ | L-105製剤の溶出性 (■■■■■) の分析法バリデーション (ARX2PQ■05) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-6 | ■■■■■ | L-105製剤の定量の分析法バリデーション (ARX2PQ■13) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-7 | ■■■■■ | L-105製剤の■■■■■の分析法バリデーション (ARX2PQ■12) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-8 | ■■■■■ | L-105製剤の■■■■■の分析法バリデーション (ARX2PQ■06) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-9 | ■■■■■ | L-105製剤の■■■■■の分析法バリデーション (ARX2PQ■03) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.3-10 | ■■■■■ | L-105製剤の■■■■■方法の検討2 (ARX2PQ■07) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4 | — | ロット分析 | — | — | — |
| 3.2.P.5.4-1 | | Phase I製剤 (8877) の試験成績書 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4-2 | | Phase I製剤 (8877) の規格及び試験方法01版 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.4-3 | | Phase II/III及びPhase III製剤 (14212) の試験成績書 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.5.5 | — | 不純物の特性 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.P.5.6 | — | 規格及び試験方法の妥当性 | — | — | — |
| 3.2.P.5.6-1 | | L-105-200mg錠の実測値の測定 (ARX2PQ■08) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.6 標準品又は標準物質 (該当資料なし) | | | | | |
| 3.2.P.7 容器及び施栓系 | | | | | |
| 3.2.P.7-1 | — | ■■■■■ フィルムのCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-2 | — | ■■■■■ のCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-3 | — | ■■■■■ フィルムのCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-4 | — | ■■■■■ フィルムのCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-5 | — | ■■■■■ キャップのCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-6 | — | ■■■■■ のCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-7 | — | ■■■■■ のCOA | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.7-8 | ■■■■■ | ■■■■■ の■■■■■の評価 (ARX2PQ■11) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8 安定性 | | | | | |
| 3.2.P.8.1 | — | 安定性のまとめ及び結論 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.P.8.2 | — | 承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.P.8.3 | — | 安定性データ | — | — | — |
| 3.2.P.8.3-1 | ■■■■■ | L-105-200mg錠 (3ロット) の長期保存試験 (ARX2PQ■11) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-2 | ■■■■■ | L-105-200mg錠 (ボトル包装品、3ロット) の長期保存試験 -24箇月- (ARX2PQ■03) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-3 | ■■■■■ | L-105-200mg錠 (3ロット) の加速試験 (ARX2PQ■10) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-4 | ■■■■■ | L-105-200mg錠 (ボトル包装品、3ロット) の加速試験 (ARX2PQ■02) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-5 | ■■■■■ | L-105-200mg錠の苛酷試験 (ARX2PQ■09) | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 3.2.P.8.3-6 | ■■■■■ | L-105-200mg錠の光安定性試験 (ARX2PQ■23) | 国内 | 社内資料 | 評価 |

第3部（モジュール3）：品質に関する文書 添付資料一覧

3.2.A その他

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|----------------------------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.A.1 | — | 製造施設及び設備 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.A.2 | — | 外来性感染性物質の安全性評価 (該当資料なし) | — | — | — |
| 3.2.A.3 | — | 添加剤 (該当資料なし) | — | — | — |

3.2.R 各極の要求資料

| CTD No.- 資料番号 | 著者 | 表 題 | 実施場所 (国内／海外) | 掲載誌・その他 | 評価／ 参考の別 |
|------------------|----|--------|-----------------|---------|-------------|
| 3.2.R | | 該当資料なし | | | |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考資料 |
|-------------------|---|--|------------|------------------------|-------|--|---------|
| 4. 非臨床試験報告書 | | | | | | | |
| 4.2 試験報告書 | | | | | | | |
| 4.2.1 薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1 効力を裏付ける試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.1-1 | Rifaximin is an inhibitor of bacterial RNA synthesis (PD9201) | [REDACTED] | [REDACTED] | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-2 | Rifaximin: Report on the antibacterial properties and pharmacokinetics of the product L/105 (PD8101) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-3 | Pretreatment of epithelial cells with rifaximin alters bacterial attachment and internalization profiles (PD1001) | Brown EL, Xue Q., Jiang Z-D., Xu Y., DuPont HL. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother. 2010 Jan; 54: 388-96. | 参考 |
| 4.2.1.1-4 | Rifaximin-induced alteration of virulence of diarrhoea-producing Escherichia coli and Shigella sonnei (PD1002) | Jiang Z-D., Ke S., DuPont HL. | — | — | 海外 | Int J Antimicrob Agents. 2010; 35: 278-81. | 参考 |
| 4.2.1.1-5 | Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations (PD0801) | Debbia EA., Maioli E., Roveta S., Marchese A. | — | — | 海外 | J Chemother. 2008; 20: 186-94. | 参考 |
| 4.2.1.1-6 | <i>In vitro</i> rifaximin susceptibility testing of enteric bacteria pathogens (PD0103) | [REDACTED] | [REDACTED] | Salix Pharmaceuticals, | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-7 | Comparative <i>in vitro</i> effect of rifaximin on strict anaerobic bacteria (PD9302) | [REDACTED] | [REDACTED] | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-8 | Rate of selection of spontaneous mutants among anaerobic and aerobic bacteria, including ammonia producing species, to rifaximin, vancomycin, and neomycin (PD9702) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-9 | Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative (PD9301) | Hoover WW., Gerlach EH., Hoban DJ., Eliopoulos GM., Pfaller MA., Jones RN. | — | — | 海外 | Diagn Microbiol Infect Dis. 1993; 16: 111-8. | 参考 |
| 4.2.1.1-10 | <i>In vitro</i> antibacterial activity of rifaximin against <i>Clostridium difficile</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Yersinia</i> spp. (PD8701) | Ripa S., Mignini F., Prenna M., Falcioni E. | — | — | 海外 | Drugs Exp Clin Res. 1987; 13: 483-8. | 参考 |
| 4.2.1.1-11 | The susceptibility of Helicobacter pylori to the rifamycin, rifaximin (PD9501) | Holton J., Vaira D., Menegatti M., Barbara L. | — | — | 海外 | J Antimicrob Chemother. 1995; 35: 545-9. | 参考 |
| 4.2.1.1-12 | Rifaximin: comparative <i>in vitro</i> activity of metronidazole and vancomycin against <i>Clostridium difficile</i> (PD9701) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-13 | <i>In vitro</i> activity of rifaximin against enteropathogens producing traveler's diarrhea (PD0102) | Sierra JM., Ruiz J., Navia MM., Vargas M., Gascon J., Vila J. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother. 2001 Feb; 45: 643-4. | 参考 |
| 4.2.1.1-14 | <i>In vitro</i> activity of rifaximin and rifampicin against some anaerobic bacteria (PD8401) | Lamanna A., Orsi A. | — | — | 海外 | Chemoterapia. 1984 Dec; 3: 365-7. | 参考 |
| 4.2.1.1-15 | Evaluation of the <i>in vitro</i> antibacterial activity of rifaximin and its metabolite, 25 desacetyl rifaximin. Technical and scientific report (PD0301) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-16 | Rifaximin: Report on the intestinal antibacterial activity of two new rifamycins (compound M/302 and compound L/105) in the rat (PD8001) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-17 | Supplementary report on the antibacterial properties <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> (intestinal flora of rat) of the product L/105 as compared to neomycin (PD8201) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.1-18 | 正常ラット血中アンモニア濃度に及ぼすL-105の影響 (ARX1RE-[01]) | [REDACTED] | [REDACTED] | あすか製薬 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-19 | ラット肝性脳症モデルにおけるL-105の効果 (ARX1RE-[02]) | [REDACTED] | [REDACTED] | あすか製薬 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.1-20 | Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in <i>Bifidobacterium infantis</i> BI07 (PD0702) | Vitali B., Turroni S., Dal Piaz F., Candela M., Wasinger V., Brigidi P. | — | — | 海外 | Res. Microbiol. 2007; 158: 355-62. | 参考 |
| 4.2.1.1-21 | Molecular and phenotypic traits of <i>in vitro</i> -selected mutants of <i>Bifidobacterium</i> resistant to rifaximin (PD0803) | Vitali B., Turroni S., Serina S., Sosio M., Vannini L., Candela M., et al. | — | — | 海外 | Int J Antimicrob Agents. 2008; 31: 555-60. | 参考 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考資料 |
|-------------------------------|--|---|--------|------------------------|-------|--|---------|
| 4.2.1.1-22 | Influence of rifaximin treatment on the susceptibility of intestinal Gram-negative flora and enterococci (PD0401) | DuPont HL., Jiang Z-D. | — | — | 海外 | Clin Microbiol Infect. 2004; 10: 1009-11. | 参考 |
| 4.2.1.2 副次的薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.2-1 | <i>In vitro</i> activity of rifaximin against Helicobacter pylori (PD9401) | Mégraud F., Bouffant F., Camou Juncas C. | — | — | 海外 | Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 1994; 13: 184-6. | 参考 |
| 4.2.1.2-2 | Rifampin and rifaximin resistance in clinical isolates of Clostridium difficile (PD0802) | O'Connor JR., Galang MA., Sambol SP., Hecht DW., Vedantam G., Gerdg DN., et al. | — | — | 海外 | Antimicrob Agents Chemother. 2008 Aug; 52: 2813-7. | 参考 |
| 4.2.1.2-3 | <i>In vitro</i> susceptibility of <i>Clostridium difficile</i> to rifaximin and rifampin in 359 consecutive isolates at a university hospital in Houston, Texas (PD1003) | Jiang Z-D., DuPont HL., La Rocco M., Garey KW. | — | — | 海外 | J Clin Pathol. 2010; 63: 355-8. | 参考 |
| 4.2.1.2-4 | Selection of rifampicin-resistant mycobacteria does not occur in the presence of low concentrations of rifaximin (PD9303) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.2-5 | Antimycobacterial activity of rifaximin (L/105) in experimental tuberculosis in the guinea pig (PD8402) | Lucchesi M., Marchi E., Venturini AP. | — | — | 海外 | Chemoterapia. 1984 Dec; 3: 371-2. | 参考 |
| 4.2.1.2-6 | Sensitivity to rifaximin and rifampicin of <i>Mycobacterium tuberculosis</i> isolated from guinea pigs treated orally with rifaximin (PD8702) | Stracciari JM., Venturini AP., Anfossi P., Marchi E., Stracciari GL. | — | — | 海外 | Chemoterapia. 1987 Apr; 6: 82-4. | 参考 |
| 4.2.1.2-7 | Expert report on rifaximin and tuberculosis (PD0105) | ■■■■■ | — | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.1.3 安全性薬理試験 | | | | | | | |
| 4.2.1.3-1 | Rifaximin: Locomotor activity in mice following oral administration (PD9707) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-2 | Rifaximin: Irwin dose-range in mice following oral administration (PD9708) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-3 | Rifaximin: Rotarod test in mice following oral administration (PD9709) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-4 | Rifaximin: Assessment of proconvulsant activity in mice following oral administration (PD9710) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-5 | Rifaximin: Hexobarbital sleeping time in mice following oral administration (PD9712) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-6 | Rifaximin: Interaction with diazepam following oral administration (PD9714) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-7 | Effect of Rifaximin on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells (PD0901) | ■■■■■ | ■■■■■ | Salix Pharmaceuticals, | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-8 | Rifaximin: Cardiovascular and respiratory evaluation in the anaesthetized dog (intraduodenal administration) (PD9703) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-9 | Rifaximin: Assessment of urine and electrolyte excretion in rats following oral administration (PD9713) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-10 | Rifaximin: Effects on the autonomic nervous system in anaesthetized cats following intraduodenal administration (PD9711) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-11 | Rifaximin: Charcoal propulsion test in mice following oral administration (PD9704) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-12 | Rifaximin: Assessment of gastric damage in rats following oral administration (PD9705) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.3-13 | Rifaximin: Assessment of gastric secretion in rats following intraduodenal administration (PD9706) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.2 薬物動態試験 | | | | | | | |
| 4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書 | | | | | | | |
| 4.2.2.1-1 | Full validation of an LC-MS/MS assay for rifaximin in K3-EDTA mouse plasma (PK0701) | ■■■■■ | ■■■■■ | Salix Pharmaceuticals, | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-2 | Rifaximin - Validation of a LC-MS/MS bioanalytical assay for the measurement of rifaximin in rat plasma (PK9901) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-3 | Rifaximin - Cross-validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for measurement of rifaximin in rabbit plasma (PK9801) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-4 | Rifaximin - Validation of an LC-MS/MS Method for Measurement of Rifaximin in Rabbit Plasma (PK0905) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-5 | Rifaximin - Validation of an LC-MS/MS Method for Measurement of Rifaximin in Rabbit Brain (PK1101) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-6 | Rifaximin - Validation of an LC-MS/MS Method for Measurement of Rifaximin in Rabbit Liver (PK1102) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-7 | Rifaximin - Validation of an LC-MS/MS Method for Measurement of Rifaximin in Rabbit Placenta (PK1103) | ■■■■■ | ■■■■■ | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考資料 |
|--|--|------------|------------|----------------------------|-------|------|---------|
| 4.2.2.1-8 | Rifaximin - Cross validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for the measurement of rifaximin in dog plasma (PK9802) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.1-9 | Analytical method and validation report for toxicokinetic analysis of Rifaximin: Determination in dog plasma with HPLC-MS/MS detection (PK0901) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2 吸収 | | | | | | | |
| 4.2.2.2-1 | Report on the antibacterial properties and pharmacokinetics of the product L/105 (PD8101) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.2-2 | ¹⁴ C-Rifaximin. The absorption, distribution and excretion of ¹⁴ C-Rifaximin following the administration of single oral or intravenous doses in the rat (PK9701) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-3 | ¹⁴ C-Rifaximin. The absorption and excretion of ¹⁴ C-Rifaximin following the administration of single oral or intravenous doses in the dog (PK9702) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.2-4 | Rifaximin. Bioavailability study in dogs by the oral route (+ amendment) (PK0501) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.2-5 | Rifaximin. Pharmacokinetics study in dogs by the oral route (PK0502) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.2.2-6 | Rifaximin: Comparative Toxicokinetics and Placental Transfer Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration (PK1104) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.3 分布 | | | | | | | |
| 4.2.2.3-1 | Placental transfer in pregnant rats after oral administration of [¹⁴ C]L-105 (妊娠ラットに[¹⁴ C]L-105 経口投与後の胎盤通過性) (ARX1RM-[REDACTED]05) | [REDACTED] | [REDACTED] | あすか製薬 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4 代謝 | | | | | | | |
| 4.2.2.4-1 | Rifaximin - Comparative <i>In Vitro</i> Metabolism using Rat, Rabbit, Dog and Human Hepatocytes (PK1002) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.4-2 | Rifaximin - The effect on selected hepatic and intestinal drug metabolising enzymes in the CD rat after oral administration at 0 and 300 mg/kg/day for 26 weeks followed by a 4week recovery period (PK9902) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.5 排泄 | | | | | | | |
| 4.2.2.5-1 | Secretion into milk in maternal rat after a single oral administration of [¹⁴ C]L-105 (ラットに[¹⁴ C]L-105を単回経口投与した時の乳汁移行性) (ARX1RM-[REDACTED]04) | [REDACTED] | [REDACTED] | あすか製薬 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用 . . . 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.2.7 その他の薬物動態試験 . . . 該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3 毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1 単回投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.1-1 | Rifaximin: Acute Oral Toxicity to the Mouse (T9701) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-2 | Rifaximin: A Dose Escalation Toxicity in Mice (T0801) | [REDACTED] | [REDACTED] | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-3 | Report on the Toxicological Properties of the Product "L/105" (Rifaximin):- Acute Toxicity in the Rodent (N2001) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.1-4 | Rifaximin: Acute Oral Toxicity to the Rat (T9703) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-5 | Rifaximin: Acute Intravenous Toxicity to the Mouse (T9702) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.1-6 | Rifaximin: Acute Intravenous Toxicity to the Rat (T9704) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2 反復投与毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.2-1 | 28-day Repeated-Dose Oral Toxicity and Toxicokinetic Study in CByB6F1 Hybrid Mice with A Preliminary Rangefinding Toxicity Study (T0802) | [REDACTED] | [REDACTED] | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-2 | Rifaximin: Preliminary Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 4 Weeks (T9705) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-3 | Report on the Toxicological properties of the Product "L/105" (Rifaximin):- Subacute Toxicity in the Rodent (3 Months) (N2002) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-4 | L-105 (Rifaximin): Report on Chronic Toxicity in Rats (N2004) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-5 | Rifaximin: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 26 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period (T9901) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.2-6 | NORMIX: Acute Toxicity in the Dog. (N2005) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-7 | Rifaximin: Preliminary Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for Four Weeks (T9706) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |

第4部 (モジュール4) : 非臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考資料 |
|-------------------------------------|---|------------|------------|----------------------------|-------|------|---------|
| 4.2.3.2-8 | Subacute Toxicity of the Product L/105 Administered Orally to Beagle Dogs, 7-Days out of 7, for 13 Weeks at Doses of 25-50-100 mg/kg (N2006) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-9 | L-105 (Rifaximin): Report on Chronic Toxicity in Dogs (N2007) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.2-10 | Rifaximin: Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 39 Weeks Followed by a 4-Week Recovery Period (T9902) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3 遺伝毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1 In Vitro 試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.1-1 | Study of Mutagenic Activity of the Compound L 105 with <i>Salmonella</i> <i>Typhimurium</i> (T8001) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-2 | An Evaluation of the Mutagenic Potential of Rifaximin in the Ames <i>Salmonella</i> /Microsome Assay (T9101) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-3 | Study of the Mutagenic Activity of the Compound L 105 with <i>Saccharomyces cerevisiae</i> (T8002) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-4 | Study of <i>in vitro</i> Mutagenic Activity of the Compound L 105 with <i>Schizosaccharomyces pombe</i> (T8003) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-5 | An Evaluation of the Mutagenic Potential of Rifaximin in the CHO/HGPRT Mutation Assay (T9102) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.3.1-6 | Study of the Capacity of the Test Article Rifaximin to Induce Chromosome Aberrations in Human Lymphocytes Cultured <i>in vitro</i> (T9201) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2 In Vivo 試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.3.2-1 | Micronucleus Induction in Bone Marrow Cells of Rats Treated by Oral Route with the Test Article Rifaximina (T9202) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2-2 | Rifaximin: Unscheduled DNA Synthesis (UDS) in Primary Rat Hepatocytes after <i>in vivo</i> Treatment (Autoradiographic method) (T0803) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.3.2-3 | L-105 のラットを用いた <i>in vivo</i> コメットアッセイ試験 (ARX1GT [REDACTED] 01) | [REDACTED] | [REDACTED] | あすか製薬 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4 がん原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1 長期がん原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.4.1-1 | Rifaximin: A 2-Year Oral Carcinogenicity Study in Rats (T0902) | [REDACTED] | [REDACTED] | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.2 短期又は中期がん原性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.4.2-1 | 26-Week Repeated Dose Oral Carcinogenicity Study of Rifaximin in Tg.rasH2 Mice (T0901) | [REDACTED] | [REDACTED] | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.4.3 その他の試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.5 生殖発生毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.1-1 | L 105 (Rifaximin): Study on Fertility and Reproduction in the Rat (N2015) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.1-2 | Rifaximin: Preliminary Study of Effects on Fertility and Peri-and Post-natal Development in CD Rats by Oral Gavage Administration (T9903) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.1-3 | Rifaximin: Combined Study of Effects on Fertility and Embryo-fetal Toxicity in CD Rats by Oral Gavage Administration (T0001) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.2-1 | Rifaximin: Preliminary Embryo-Foetal Toxicity Study in the Rabbit by Oral Gavage Administration (T9707) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.2-2 | Rifaximin: Study of Effects on Embryo-Fetal Toxicity in the Rabbit by Oral Gavage Administration (T9801) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.2-3 | Huntingdon Expert Report: Rifaximin: Overview of Embryo-fetal Toxicity Studies in the Rat and Rabbit (T0501) | [REDACTED] | [REDACTED] | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.2-4 | Huntingdon Comment: Rifaximin: Overview of Embryo-fetal Toxicity Studies in the Rat and Rabbit (Comments from Huntingdon Life Sciences) (T1101) | [REDACTED] | [REDACTED] | — | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.5.3-1 | L 105 (Rifaximin): Fetal, Perinatal and Postnatal Toxicity Test (N2008) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 参考 |
| 4.2.3.5.3-2 | Rifaximin: Study of Effects on Pre- and Post-Natal Development in CD Rats by Oral Gavage Administration (T0002) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.6 局所刺激試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7 その他の毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.1 抗原性試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2 免疫毒性試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.2-1 | Rifaximin: Immunotoxicity Study by Oral Gavage Administration to CD Rats for 28 Days (T0601) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 | 試験実施期間 | 試験実施場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考資料 |
|----------------------------------|---|------------|------------|---------------------|-------|------|---------|
| 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.4 依存性試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 4.2.3.7.7 その他の試験 | | | | | | | |
| 4.2.3.7.7-1 | Rifaximin-Alfa: Delayed Dermal Sensitization Study in Guinea Pigs (Magnusson and Kligman Test)(T0805) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-2 | Rifaximin [REDACTED] Extended Single Dose Oral Toxicity Study in Dogs with Toxicokinetics([REDACTED]74560) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-3 | Rifaximin [REDACTED] 4 Week Oral Toxicity Study in Dogs with an Interim Sacrifice after 2 Weeks of Treatment (T1001) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.2.3.7.7-4 | Rifaximin [REDACTED] Toxicity Study by Oral Capsule Administration to Beagle Dogs for 26 Weeks ([REDACTED] BQG0004) | [REDACTED] | [REDACTED] | Alfa Wassermann SpA | 海外 | 社内資料 | 評価 |
| 4.3 参考文献 | | | | | | | |
| 4.3-01 | 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会. 動物用医薬品評価書. リファキシミン(2008年6月). | | | | | | |
| 4.3-02 | 医薬品の生殖発生毒性試験に係るガイドラインの改定について. [薬審第316号(平成9年4月14日), 薬審第1834号(平成12年12月27日一部改正)] | | | | | | |
| 4.3-03 | Hood RD, Miller DB. Maternally mediated effects on development Developmental and Reproductive Toxicology, A Practical Approach: Hood RD, editor. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2006. p. 93-124. | | | | | | |
| 4.3-04 | 猪股 智夫. 7.3 各種実験動物の特性 h. ウサギ: 笠井 憲雪, 吉川 康弘, 安居院 高志 編. 現代実験動物学. 東京: 朝倉書店; 2009. p. 139-41. | | | | | | |
| 4.3-05 | Aliverti V, Bonanomi L, Giavini V, Leone VG, Mariani L. The extent of fetal ossification as an index of delayed development in teratology studies in the rat. Teratology. 1979 Oct; 20(2):237-42. | | | | | | |
| 4.3-06 | Wilby OK. A Review of the Significance of Supernumerary Ribs and Altered Thoraco-lumbar Vertebrae in Rodent and Rabbit Embryo-fetal Developmental Toxicity Studies. Reproductive Toxicology. 2006;22:287. | | | | | | |
| 4.3-07 | Carney EW, Kimmel CA. Interpretation of Skeletal Variations for Human Risk Assessment: Delayed Ossification and Wavy Ribs. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol. 2007 Dec;80 (6):473-96. | | | | | | |
| 4.3-08 | Chernoff N, Rogers JM. Supernumerary ribs in developmental toxicity bioassays and in human populations: incidence and biological significance. J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2004 Nov-Dec;7(6): 437-449. | | | | | | |
| 4.3-09 | Greenway JB, Partlow GD, Gonsholt NL, Fisher KR. Anatomy of the lumbosacral spinal cord in rabbits. J Am Anim Hosp Assoc. 2001 Jan-Feb; 37(1):27-34. | | | | | | |
| 4.3-10 | Khera KS. Common fetal aberrations and their teratologic significance: a review. Fundam Appl Toxicol. 1981 Jan-Feb;1(1):13-8. | | | | | | |
| 4.3-11 | Novilla MN, Sandusky GE, Hoover DM, Ray SE, Wightman KA. A retrospective survey of endocardial proliferative lesions in rats. Vet Pathol. 1991 Mar;28(2):156-65. | | | | | | |
| 4.3-12 | Villain-Guillot P, Gualtieri M, Bastide L, Leonetti J-P. <i>In vitro</i> activities of different inhibitors of bacterial transcription against <i>Staphylococcus epidermidis</i> biofilm. Antimicrob Agents Chemother. 2007 Sep; 51: 3117-21. | | | | | | |
| 4.3-13 | Ma X, Shah YM, Guo GL, Wang T, Krausz KW, Idle JR, et al. Rifaximin is a gut-specific human pregnane X receptor activator. J Pharmacol Exp Ther. 2007;322(1):391-8. | | | | | | |
| 4.3-14 | Goodwin B, Moore LB, Stoltz CM, McKee DD, Kliewer SA. Regulation of the human CYP2B6 gene by the nuclear pregnane X receptor. Mol Pharmacol. 2001;60(3):427-31. | | | | | | |
| 4.3-15 | Guidance for Industry: Drug Interaction Studies—Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, Draft Guidance, Food and Drug Administration, February 2012. | | | | | | |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|--|---|-----------------------|--------------------|---------------------------|-------|------|-------------|
| 5.1 第5部（モジュール5）目次 | | | | | | | |
| 5.2 全臨床試験一覧表 | | | | | | | |
| 5.3 臨床試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1 生物薬剤学試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.1 バイオアベイラビリティ（BA）試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.1-1 | L-105第1相臨床試験 (L-105/1-A) | あすか製薬株式会社 | 20■年■月■日 | あすか製薬株式会社 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.1-2 | The Effect of Food on the Bioavailability of a Single Oral 400 mg Dose of Rifaximin in Healthy Volunteers. (RFPK9901) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.1-3 | A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single- and Multiple-Dose, Two-Part Study to Evaluate the Oral Bioavailability of Rifaximin Tablets (200 mg × 3) Administered Once Daily with a High-Fat Meal or After Fasting in Healthy Volunteers. (RFPK1011) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.1.1-4 | A Phase 1, Randomized, Open-Label, Single-Dose and Multiple-Dose, Two-Part Study to Evaluate the Oral Bioavailability of Rifaximin 550 mg Tablets with a High-Fat Meal or After Fasting and During Twice Daily and 3 Times Daily Dosing in Healthy Volunteers. (RFPK1007) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.1.1-5 | Pharmacokinetics, Metabolism and Excretion of ¹⁴ C-Rifaximin in Healthy Male Human Subjects After a Single Oral Dose. (RFPK9801) | ■■■■■ | 19■年■月■日 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.1.1-6 | A Two-Way Crossover Scintigraphic Evaluation of the Disintegration of Two Batches of Rifaximin. (RFPK1002) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性（BE）試験報告書・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.1.3 In Vitro-In Vivoの関連を検討した試験報告書・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書 | | | | | | | |
| 5.3.1.4-1 | ヒト血漿中リファキシミン濃度測定法のバリデーション (ARX5RM-01) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | あすか製薬株式会社 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.1.4-2 | Validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for the measurement of rifaximin in human plasma. (N2158) | ■■■■■ | 19■年■月■日 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-3 | Cross-validation of a LC-MS/MS bioanalytical method for measurement of rifaximin in human urine. (N2215) | ■■■■■ | 19■年■月■日 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-4 | Validation of a Method for the Determination of Rifaximin in Human Plasma Containing Sodium Heparin using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection. (AM0101) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-5 | Validation of a Method for the Determination of Rifaximin in Human Urine using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection. (AM0501) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-6 | Qualification of Minor Modifications to the Method for the Determination of Rifaximin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection. (MC0247) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-7 | Partial Validation of a Method for the Determination of Rifaximin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection. (MC08B-0253) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-8 | Partial Validation of a Method for the Determination of Rifaximin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection. (MC09B-0181) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-9 | Validation of a Method for the Determination of Rifaximin and 25-Desacetyl-Rifaximin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection. (MC11B-0099) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-10 | Partial Validation of a Method for the Determination of Rifaximin and 25-Desacetyl-Rifaximin in Human Plasma using High-Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric Detection. (MC11R-0026) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.1.4-11 | Validation of a Method for the Determination of 25-Desacetyl-Rifaximin in Human Urine using High Performance Liquid Chromatography with Mass Spectrometric (MS/MS) Detection. (MC01069) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | ■■■■■ | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.1 血漿タンパク結合試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.1-1 | In vivo and In vitro Plasma Protein Binding Study of Rifaximin by ultrafiltration. (PK0902) | ■■■■■ | 20■年■月■日 | Salix Pharmaceutical, Inc | 海外 | — | 参考 |

第5部 (ミュージュール5) : 臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|---|---|-----------------------|---|-------------------------------|-------|------|-------------|
| 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.2.2-1 | <i>In vitro</i> metabolic stability of Rifaximin in human liver microsomes and primary hepatocytes. (PK1001) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-2 | L-105のヒト肝ミクロソームにおける代謝プロファイール (ARX1RM-05) | あすか製薬株式会社 | 20[REDACTED]年[REDACTED]月～ 20[REDACTED]年[REDACTED]月 | あすか製薬株式会社 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.2.2-3 | <i>In vitro</i> assessment of reaction phenotyping (Enzyme identification) for Human Cytochrome P450 Enzymes by rifaximin. (PK1003) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-4 | <i>In Vitro</i> Assessment of Human Liver Cytochrome P450 Inhibition Potential of Rifaximin. (PK1004) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-5 | <i>In vitro</i> assessment of induction potential of Rifaximin and Rifampicin in Primary Human Hepatocytes. (PK1005) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-6 | Evaluation of Rifaximin as a P-glycoprotein substrate and inhibitor in Caco-2 cells. (PK0903) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-7 | <i>In vitro</i> Interaction Studies of Rifaximin with Human MDR1 (ABCB1/P-gp) ABC (efflux) Transporter. (PK1007) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-8 | <i>In vitro</i> interaction Studies of Rifaximin with human MDR1 (P-gp/ABCB1), MRP2 (ABCC2), MRP4 (ABCC4) and BCRP (ABCG2) efflux transporters. (PK1006) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-9 | <i>In vitro</i> Interaction Studies of Rifaximin and Rifampin with human BSEP (ABCB11/sP-gp) efflux Transporter. (PK0904) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.2-10 | <i>In vitro</i> evaluation of Rifaximin as an inhibitor or a substrate of OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, and OATP2B1. (XS-0413) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.3.2-1 | Evaluation of the efficacy and safety of rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy: a double-blind, randomized, dose finding multi-centre study. (RFHE9702) | [REDACTED] | 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | [REDACTED] | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.2-2 | An open-label sub-study to evaluate the pharmacokinetics of rifaximin during long-term treatment in subjects with impaired liver function. (RFHE3002PK) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.2-3 | A randomised, double-blind, dose finding study to evaluate the efficacy, tolerability and safety of rifaximin in patients with Grade I, II or III hepatic encephalopathy. (RFHE9702) | [REDACTED] | 19[REDACTED]年[REDACTED]月 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.3.3 内因性要因の影響を検討したPK試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.3.4 外因性要因の影響を検討したPK試験報告書 (臨床薬物相互作用) | | | | | | | |
| 5.3.3.4-1 | A Phase 1, single arm, open-label study to evaluate the Effect of rifaximin 550mg tablets TID on the pharmacokinetics of orally administered midazolam in healthy male and female volunteers. (RFDI1008) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.4-2 | The Effect of Rifaximin on the Pharmacokinetics of Single Doses of Intravenously and Orally Administered Midazolam in Healthy Male and Female Volunteers. (RFDI1002) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.4-3 | A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Rifaximin 550 mg Tablets TID on the Pharmacokinetics of Orally Administered Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy Female Volunteers. (RFDI1009) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.4-4 | An Open Label, Controlled Clinical Study to Assess the Effect of Rifaximin on the Pharmacokinetics of a Single Dose of Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy Female Volunteers. (RFDI1001) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.4-5 | A Phase 1, Open-Label Study to Evaluate the Effect of Orally Administered Cyclosporine on the Pharmacokinetics of Orally Administered Rifaximin in Healthy Volunteers. (RFDI1045) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.3.5 ポビュレーションPK試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書・・・・該当資料なし | | | | | | | |

第5部（ミュージュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|-------------------------------------|--|-----------------------|---|----------------------------|-------|------|-------------|
| 5.3.5 有効性及び安全性試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.1-1 | Efficacy and safety evaluation of rifaximin in comparison to lactitol in the treatment of hepatic encephalopathy. Multicentre, double-blind, double-dummy, parallel group, randomized study. (RFHE9701) | [REDACTED] | 19[REDACTED]月 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.5.1-2 | Multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-groups study of rifaximin clinical effectiveness and tolerability in patients suffering from hepatic encephalopathy and who are intolerant to lactulose or lactitol. (RFHE9901) | [REDACTED] | 20[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.1-3 | A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Rifaximin 550 mg BID for 6 Months in Preventing Hepatic Encephalopathy. (RFHE3001) | [REDACTED] | 20[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.1-4 | L-105の肝性脳症患者を対象とした第II/III相臨床試験 (L-105/2-A) | あすか製薬株式会社 | 20[REDACTED]月[REDACTED]日 | あすか製薬株式会社 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.2 非対照試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.2-1 | L-105の肝性脳症患者を対象とした第III相臨床試験 (L-105/2-Aからの継続又は切替え投与試験) (L-105/3-A) | あすか製薬株式会社 | 20[REDACTED]月[REDACTED]日 | あすか製薬株式会社 | 国内 | 社内資料 | 評価 |
| 5.3.5.2-2 | A multi-center, open-label trial to evaluate the long-term safety and tolerability of rifaximin 550 mg bid in subjects with a history of hepatic encephalopathy. (RFHE3002) | [REDACTED] | 20[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書・・・該当資料なし | | | | | | | |
| 5.3.5.4 その他の試験報告書 | | | | | | | |
| 5.3.5.4-1 | <i>In vitro</i> antibacterial activity of rifaximin against bacterial enteropathogen strains that cause travelers' diarrhea. 1995 May. (N2411) | [REDACTED] | 19[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.4-2 | <i>In vitro</i> antibacterial activity of rifaximin against bacterial enteropathogen strains that cause traveler's diarrhea from isolates obtained from Salix Pharmaceuticals, Inc. clinical studies RFID9601, RFID9701 and RFID9801. (N2525) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Salix Pharmaceuticals, Inc | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.4-3 | <i>In vitro</i> activity of rifaximin against bacterial pathogens causing diarrhea, both in international traveler's and in children from developing areas. (N2129) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月～20[REDACTED]年[REDACTED]月 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.5.4-4 | <i>In vitro</i> activities of 15 antimicrobial agents against 110 toxigenic Clostridium difficile clinical isolates collected from 1983 to 2004. (PD0701) | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | [REDACTED] | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書 | | | | | | | |
| 5.3.6-1 | Periodic Safety Update Report for active substance(s):rifaximin. 2015 July. | [REDACTED] | 20[REDACTED]年[REDACTED]月[REDACTED]日 | Alfa Wassermann SpA | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録 | | | | | | | |
| 5.3.7.1 主要な試験の症例一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.1-1 | 国内第I相臨床試験 (L-105/1-A) 症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-2 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK9901) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-3 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK1011) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-4 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK1007) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-5 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK9801) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-6 | 国内第II/III相臨床試験 (L-105/2-A) 症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-7 | 海外薬物動態試験 (RFHE3002PK) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-8 | 海外第II相試験 (RFHE9702) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-9 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1008) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-10 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1002) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-11 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1009) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-12 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1001) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-13 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1045) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-14 | 海外第III相試験 (RFHE9701) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-15 | 海外第III相試験 (RFHE9901) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-16 | 海外第III相試験 (RFHE3001) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-17 | 国内第III相試験 (L-105/3-A) 症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.1-18 | 海外第III相試験 (RFHE3002) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.1-19 | 海外薬物動態試験 (RFPK1002) 症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |

第5部（ミュージール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|------------------------|---|-----------------------|--------------------|------------|-------|-----|-------------|
| 5.3.7.2 有害事象症例一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.2-1 | 国内第I相臨床試験（L-105/1-A）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-2 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9901）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-3 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1011）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-4 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1007）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-5 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9801）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-6 | 国内第II/III相臨床試験（L-105/2-A）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-7 | 海外薬物動態試験（RFHE3002PK）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-8 | 海外第II相試験（RFHE9702）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-9 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1008）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-10 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1002）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-11 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1009）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-12 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1001）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-13 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1045）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-14 | 海外第III相試験（RFHE9701）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-15 | 海外第III相試験（RFHE9901）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-16 | 海外第III相試験（RFHE3001）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-17 | 国内第III相試験（L-105/3-A）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.2-18 | 海外第III相試験（RFHE3002）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.2-19 | 海外薬物動態試験（RFPK1002）有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3 重篤な有害事象症例一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.3-1 | 国内第I相臨床試験（L-105/1-A）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-2 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9901）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-3 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1011）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-4 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1007）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-5 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9801）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-6 | 国内第II/III相臨床試験（L-105/2-A）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-7 | 海外薬物動態試験（RFHE3002PK）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-8 | 海外第II相試験（RFHE9702）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-9 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1008）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-10 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1002）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-11 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1009）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-12 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1001）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-13 | 海外臨床薬物相互作用試験（RFDI1045）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-14 | 海外第III相試験（RFHE9701）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-15 | 海外第III相試験（RFHE9901）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-16 | 海外第III相試験（RFHE3001）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.3-17 | 国内第III相試験（L-105/3-A）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.3-18 | 海外第III相試験（RFHE3002）重篤な有害事象症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4 臨床検査値異常変動症例一覧表 | | | | | | | |
| 5.3.7.4-1 | 国内第I相臨床試験（L-105/1-A）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.4-2 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9901）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.4-3 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1011）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-4 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK1007）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-5 | 海外バイオアベイラビリティ試験（RFPK9801）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-6 | 国内第II/III相臨床試験（L-105/2-A）臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|------------------|--|-----------------------|--------------------|------------|-------|-----|-------------|
| 5.3.7.4-7 | 海外薬物動態試験 (RFHE3002PK) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-8 | 海外第II相試験 (RFHE9702) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.4-9 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1008) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-10 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1002) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-11 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1009) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-12 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1001) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-13 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1045) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-14 | 海外第III相試験 (RFHE9701) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.4-15 | 海外第III相試験 (RFHE9901) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-16 | 海外第III相試験 (RFHE3001) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-17 | 国内第III相試験 (L-105/3-A) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.4-18 | 海外第III相試験 (RFHE3002) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.4-19 | 海外薬物動態試験 (RFPK1002) 臨床検査値異常変動症例一覧表 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5 臨床検査値変動図 | | | | | | | |
| 5.3.7.5-1 | 国内第I相臨床試験 (L-105/1-A) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-2 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK9901) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-3 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK1011) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-4 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK1007) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-5 | 海外バイオアベイラビリティ試験 (RFPK9801) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-6 | 国内第II/III相臨床試験 (L-105/2-A) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-7 | 海外薬物動態試験 (RFHE3002PK) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-8 | 海外第II相試験 (RFHE9702) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-9 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1008) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-10 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1002) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-11 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1009) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-12 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1001) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-13 | 海外臨床薬物相互作用試験 (RFDI1045) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-14 | 海外第III相試験 (RFHE9701) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-15 | 海外第III相試験 (RFHE9901) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-16 | 海外第III相試験 (RFHE3001) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.3.7.5-17 | 国内第III相試験 (L-105/3-A) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 国内 | — | 評価 |
| 5.3.7.5-18 | 海外第III相試験 (RFHE3002) 臨床検査値変動図 | — | — | — | 海外 | — | 参考 |
| 5.4 参考文献 | | | | | | | |
| 5.4-1 | Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2007;25 suppl 1:3-9. | | | | | | |
| 5.4-2 | 森脇 久隆, 白木 亮, 寺倉 陽一. 肝硬変脳症における分岐鎖アミノ酸輸液(アミノレバシン)の位置付け. <i>肝胆膵.</i> 2010;61(6):1031-6. | | | | | | |
| 5.4-3 | 村上 啓雄, 森脇 久隆. 慢性肝不全 肝性脳症の発症機序と治療. <i>治療学.</i> 2007;41(4):39-43. | | | | | | |
| 5.4-4 | Bleib AT. Section 9 Hepatic encephalopathy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. <i>Oxford textbook of clinical hepatology</i> , 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1999. p.765-83. | | | | | | |
| 5.4-5 | Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. <i>Curr Treat Options Gastroenterol.</i> 2006;9(6):464-74. | | | | | | |
| 5.4-6 | Chung RT, Podolsky DK. Cirrhosis and its complications. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, editor. <i>Harrison's principles of internal medicine</i> . 16th ed. McGraw-Hill Companies Inc; 2005. p.1858-69. | | | | | | |
| 5.4-7 | Bosch J, Bruix J, Mas A, Navasa M, Rodes J. Rolling review: the treatment of major complications of cirrhosis. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 1994;8:639-57. | | | | | | |
| 5.4-8 | 鈴木 一幸. 肝性脳症治療のup-date. <i>日消誌.</i> 2010;107(1):14-21. | | | | | | |
| 5.4-9 | Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. <i>Aliment Pharmacol Ther.</i> 2010;31:1012-7. | | | | | | |
| 5.4-10 | Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. <i>Gut.</i> 1990;31(6):702-6. | | | | | | |
| 5.4-11 | 森脇 久隆. 肝性脳症の治療体系. <i>日消誌.</i> 2007;104:352-6. | | | | | | |
| 5.4-12 | Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. <i>Nat Rev Gastroenterol Hepatol.</i> 2010 Sep;7(9):515-25. | | | | | | |

第5部（ミュージール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|--------|--|-----------------------|--------------------|------------|-------|-----|-------------|
| 5.4-13 | Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. <i>Chemotherapy</i> . 2005;51 suppl 1:36-66. | | | | | | |
| 5.4-14 | Giacomo F, Francesco A, Michele N, Oronzo S, Antonella F. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. <i>Eur J Clin Res</i> . 1993;4:57-66 (N2058). | | | | | | |
| 5.4-15 | Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferriera A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. <i>Curr Med Res Opin</i> . 1997;13(10):593-601 (N2205). | | | | | | |
| 5.4-16 | Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2007;25 Suppl 1:23-31. | | | | | | |
| 5.4-17 | Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. <i>Pharmacotherapy</i> . 2008;28(8):1019-32. | | | | | | |
| 5.4-18 | Huang DB, DuPont HL. Rifaximin - a novel antimicrobial for enteric infections. <i>J Infect</i> . 2005;50:97-106. | | | | | | |
| 5.4-19 | Debbia EA, Maioli E, Rovetta S, Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. <i>J Chemother</i> . 2008;20:186-94. | | | | | | |
| 5.4-20 | Vitali B, Turroni S, Piaz FD, Candela M, Wasinger V, Brigidi P. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in <i>Bifidobacterium infantis</i> BI07. <i>Res Microbiol</i> . 2007;158:355-62. | | | | | | |
| 5.4-21 | Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. <i>J Chemother</i> . 2002;14(3):290-5. | | | | | | |
| 5.4-22 | Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: In vitro and in vivo antibacterial activity - A review. In: Scarpignato C, editor. <i>Rifaximin: A poorly absorbed antibiotic. pharmacology and clinical use</i> . Basel (Switzerland): S. Karger AG;2005.p.119-27. | | | | | | |
| 5.4-23 | American Association for the Study of Liver Diseases. <i>Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 Practice Guideline by AASLD and EASL</i> , 2014. | | | | | | |
| 5.4-24 | National Institute for Health and Care Excellence. <i>Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy</i> . NICE technology appraisal guidance 337. Issued: 2015 March. | | | | | | |
| 5.4-25 | 日本消化器病学会編. 4 肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂. 2015.p.136-51 . | | | | | | |
| 5.4-26 | Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, Scarpellini E, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2005;22:31-5. | | | | | | |
| 5.4-27 | Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano EC, Lupascu A, Merolla G, Cammarota G, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. <i>Aliment Pharmacol Ther</i> . 2007;25:781-6. | | | | | | |
| 5.4-28 | Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2002;97(9):2364-70. | | | | | | |
| 5.4-29 | Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferriera A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. <i>Minerva Gastroenterol Dietol</i> . 2003;49:53-62. | | | | | | |
| 5.4-30 | Vince AJ, Burridge SM. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose. <i>J Med Microbiol</i> . 1980 May;13(2):177-91. | | | | | | |
| 5.4-31 | 多羅尾 和郎, 玉井 拙夫, 伊藤 義彦, 大川 伸一, 林 幹也. 肝硬変症の肝性脳症患者に対するlactitol投与による糞便内細菌叢の変動について. <i>日消誌</i> . 1995;92(7):1037-50. | | | | | | |
| 5.4-32 | 菅原 典子. 肝硬変症例の腸内菌叢の特徴と高アンモニア血症の治療に関する研究. <i>東女医大誌</i> . 1992;62(12):1586-97. | | | | | | |
| 5.4-33 | Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. <i>Diagn Microbiol Infect Dis</i> . 1993 Feb;16(2):111-8 (N2031). | | | | | | |
| 5.4-34 | Venturini AP, Marchi E. <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> evaluation of L/105, a new topical intestinal rifamycin. <i>Chemoterapia</i> . 1986 Aug;5(4):257-62 (N2056). | | | | | | |
| 5.4-35 | Ripa S, Mignini F, Prenna M, Falcioni E. <i>In vitro</i> antibacterial activity of rifaximin against <i>Clostridium difficile</i> , <i>Campylobacter jejuni</i> and <i>Yersinia</i> spp. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 1987;13(8):483-8 (N2032). | | | | | | |
| 5.4-36 | Pistiki A, Galani I, Pyleris E, Barbatzas C, Pimentel M, Giamarellos-Bourboulis EJ. In vitro activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial overgrowth. <i>Int J Antimicrob Agents</i> . 2014;43(3):236-41. | | | | | | |
| 5.4-37 | Finegold SM, Molitoris D, Väistönen ML. Study of the in vitro activities of rifaximin and comparator agents against 536 anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 2009;53(1):281-6. | | | | | | |
| 5.4-38 | Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. <i>Gastroenterology</i> . 1977;72:573-83. | | | | | | |
| 5.4-39 | Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, editors. <i>Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies</i> . Illinois:Medi-Ed Press. 1994;13-26. | | | | | | |
| 5.4-40 | 米国Salix社. Xifaxan®の添付文書. 2015年5月. (Xifaxan®550mg Full prescribing information, Revised 5/2015). | | | | | | |
| 5.4-41 | DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. <i>Ann Intern Med</i> . 2005;142:805-12. | | | | | | |
| 5.4-42 | Johnson PC, Ericsson CD, Morgan DR, Dupont HL, Cabada FJ. Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of traveler's diarrhea with norfloxacin. <i>Antimicrob Agents Chemother</i> . 1986;30(5):671-4. | | | | | | |
| 5.4-43 | Gionchetti P, Rizzello F, Ferriera A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. <i>Dig Dis Sci</i> . 1999 Jun;44(6):1220-1. | | | | | | |
| 5.4-44 | De Leo C, Eftimidi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. <i>Drugs Exp Clin Res</i> . 1986;12(12):979-81. | | | | | | |
| 5.4-45 | Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: <i>In vitro</i> and <i>in vivo</i> antibacterial activity - a review. <i>Chemotherapy</i> . 2005;51 Suppl 1:67-72 . | | | | | | |
| 5.4-46 | Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. <i>Am J Trop Med Hyg</i> . 2006;74(6):1060-6. | | | | | | |
| 5.4-47 | Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of <i>Escherichia coli</i> rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. <i>J Antimicrob Chemother</i> . 2008;61(5):1016-9. | | | | | | |
| 5.4-48 | Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyra D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of <i>Clostridium difficile</i> in four hospitals. <i>N Engl J Med</i> . 1999;341(22):1645-51. | | | | | | |
| 5.4-49 | Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. <i>Clin Infect Dis</i> . 2007;44(6):846-8. | | | | | | |
| 5.4-50 | Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, DuPont HL. Rifaximin in treatment of recurrent <i>Clostridium difficile</i> -associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. <i>J Clin Gastroenterol</i> . 2009;43:91-3. | | | | | | |
| 5.4-51 | Neff G, Zacharias V, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, et al. <i>Clostridium difficile</i> infection was not detected in patients who received rifaximin for hepatic encephalopathy in community and university practices. <i>Am J Gastroenterol</i> . 2008;103 Suppl 1:S176-7. | | | | | | |
| 5.4-52 | Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant <i>staphylococci</i> . <i>J Infect</i> . 2011;62:34-8. | | | | | | |

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書 添付資料一覧

| 添付資料番号 | タイトル | 著者名 (1st authorのみ) | 試験実施期間 (報告書作成日) | 試験実施 場所 | 国内/海外 | 掲載誌 | 評価/参考 資料 |
|--------|---|-----------------------|--------------------|------------|-------|-----|-------------|
| 5.4-53 | European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011; 55-8. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2012. | | | | | | |
| 5.4-54 | European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013; 66. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013. | | | | | | |
| 5.4-55 | European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance in Europe 2009; 56. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2011. | | | | | | |
| 5.4-56 | European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2006; 38. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2008. | | | | | | |
| 5.4-57 | European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2000; 54. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003. | | | | | | |
| 5.4-58 | European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2002; 42. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2004. | | | | | | |
| 5.4-59 | European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2001; 43. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003. | | | | | | |
| 5.4-60 | European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2005; 145. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2006. | | | | | | |
| 5.4-61 | European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2007; 154. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2008. | | | | | | |
| 5.4-62 | European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009; 39. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2010. | | | | | | |
| 5.4-63 | European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012; 13. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013. | | | | | | |
| 5.4-64 | 高橋 善彌太, 武藤 泰敏, 清水 勝, 小島 孝雄, 江崎 治, 吉田 洋, 他. 劇症肝炎の全国集計 -初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討-. 第12回犬山シンポジウム「A型肝炎・劇症肝炎」. 中外医学社. 東京. 1982;116-25. | | | | | | |
| 5.4-65 | 持田 智. 特集 急性肝不全と再生医療. 1劇症肝炎の現状 (2) 劇症肝炎の診断. 臨消内科. 2008;23(13):1749-58. | | | | | | |
| 5.4-66 | Chaves-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila FI, Soares-Weiser K, Uribe M. Antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding. Cochrane Database Syst Rev. 2010(9):CD002907. | | | | | | |
| 5.4-67 | Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:1064-70. | | | | | | |

提出すべき資料がない項目リスト

- 3.2.S 原葉(リファキシミン、ZaCh System及びSanofi)
 3.2.S.1 一般情報 (3.2.S.1.1~3)
 3.2.S.2 製造 (3.2.S.2.1~6)
 3.2.S.3 特性 (3.2.S.3.1, 2)
 3.2.S.6 容器及び施栓系
 3.2.S.7.2 承認後の安定性試験計画の作成及び実施
- 3.2.P 製剤(リフキシマ錠200mg、錠剤)
 3.2.P.2.4 容器及び施栓系
 3.2.P.2.5 微生物学的観点からみた特徴
 3.2.P.2.6 溶解液や使用時の容器／用具との適合性
 3.2.P.3.1 製造者
 3.2.P.3.2 製造処方
 3.2.P.4 添加剤の管理 (3.2.P.4.1~6)
 3.2.P.5.1 規格及び試験方法
 3.2.P.5.2 試験方法(分析方法)
 3.2.P.5.5 不純物の特性
 3.2.P.6 標準品又は標準物質
 3.2.P.8.1 安定性のまとめ及び結論
 3.2.P.8.2 承認後の安定性計画の作成及び実施
- 3.2.A その他 (3.2.A.1~3)

3.2.R 各種の要求資料

3.3 参考文献

第4部 (モジュール4) 非臨床試験報告書

- 4.2.1.4 薬力学的薬物相互作用試験
 4.2.2.6 薬物動態学的薬物相互作用
 4.2.2.7 その他の薬物動態試験
 4.2.3.4.3 その他の試験
 4.2.3.5.4 新生児を用いた試験
 4.2.3.6 局所刺激性試験
 4.2.3.7.1 抗原性試験
 4.2.3.7.3 毒性発現の機序に関する試験
 4.2.3.7.4 依存性試験
 4.2.3.7.5 代謝物の毒性試験
 4.2.3.7.6 不純物の毒性試験

第5部 (モジュール5) 臨床試験報告書

- 5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書
 5.3.1.3 *In Vitro - In Vivo* の関連を検討した試験報告書
 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
 5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
 5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書
 5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書
 5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書
 5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書