リフキシマ錠 200 mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.2 緒言

あすか製薬株式会社

目次

2.2 緒言 3

2.2 緒言

（1） リファキシミン（L-105）について

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として、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挙げられる。

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を改善する。L-105 は、1985 年にイタリアで最初に承認されて以来、既に 66 の国又は地域で種々の消化器疾患を適応症として承認されており、うち 64 ヵ国で高アンモニア血症治療の補助又は肝性脳症の治療薬として承認を得ている。

肝性脳症治療における L-105 の有用性及び優れた忍容性プロファイルは、海外における臨床試験や文献情報等により数多く示されている。本邦においても、肝性脳症の治療を目的とした薬剤として、L-105 は新たな選択肢となり得ると考えられる。

（2） 肝性脳症について

1） 肝性脳症（hepatic encephalopathy）の病因及び病態

肝性脳症は、劇症肝炎や肝硬変など重篤な肝障害あるいは門脈体循環シャント形成に起因する精神神経症状を主とした重篤な合併症である。肝性脳症の発現機序には様々な誘因が挙げられているが、中でも中心的な役割を担っているのは、血中アンモニア濃度の上昇である。アンモニアは、主に消化管内で窒素化合物が腸内細菌により分解されて発生する。肝機能が正常な場合、アンモニアは主に肝臓で尿素やグルタミンに変換されて除去されるが、肝機能に障害があると、そうした除去能の低下や喪失により血中アンモニア濃度が上昇する。アンモニアは血液脳関門を容易に通過するため、血中濃度の上昇に伴って脳内濃度も高くなり、神経伝達の変化やγ-アミノ酪酸（GABA）受容体のアップレギュレーションを引き起こし、意識や行動に影響が現れると考えられている。

肝性脳症の症状は、人格変化、知的障害、変動性の神経学的徴候、意識障害、神経筋活動の変化（羽ばたき振戦、筋振戦など）、脳波異常といった精神神経異常を特徴とし、血中アンモニア濃度上昇を伴うため、これらについて総合的に診断される。肝性脳症の重症度は昏睡度で表し、本邦では犬山シンポジウムによる 5 段階の分類（I～V）が広く用いられている。

2） 肝性脳症の薬物療法

肝性脳症の治療方針は、誘因や憎悪因子、臨床病期及び合併症の有無を考慮して決定される。治療法は大別して 5 種［誘因の除去・憎悪因子の是正、一般療法（栄養管理）、薬物療法、特殊療法（血漿交換など）、肝移植］に分けられ、そのうち薬物療法では、アンモニアの産生抑制、吸収抑制及び排泄促進、あるいは代謝消失促進といったメカニズムのうち、いずれかによる血中アンモニア濃度の抑制が試みられる。実際には、栄養指導による食事管理や薬物療法（合成二糖類、分岐鎖アミノ酸、難吸収性抗菌薬、亜鉛製剤及びカルニチン）は、組み合わせて用いられることが多い。

本邦において、2015 年 10 月に改訂第 2 版が発行された肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会編）においては、肝性脳症の薬物療法に関して、国内では未承認のリファキシミンを含めて以下の 3 種が"提案"以上となっている。

合成二糖類 **（ラクツロース、ラクチトール）**	肝性脳症患者の脳症パラメータを改善し、肝性脳症に有効であることから、投与することを推奨する。
分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤	［輸液］昏睡を含む肝性脳症の意識障害に対して分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の投与は有効であり、投与することを推奨する。 ［経口］分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の長期経口投与は、肝性脳症、栄養状態を改善させるので投与することを推奨する。
腸管非吸収性抗菌薬 [a)] **（リファキシミン等）**	初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症パラメータを改善するため、行うことを提案する。

[a)] 原文のまま。本申請中では"難吸収性抗菌薬"で統一している。

3） 既存の薬物療法の問題点と L-105 に期待されるメリット

肝性脳症治療の第一選択薬は合成二糖類であり、有効な治療法として海外及び日本において汎用されているが、薬効に由来して生じる下痢や排便回数の増加、またそれに伴い必要となる用量調節が患者の QOL や利便性を低下させ、長期の服薬を困難にさせる原因となっている。また、合成二糖類（ラクツロース及びラクチトール）の経口製剤は、シロップ製剤又は粉末を水に溶解して服用するものが利用できるが、製剤の味（特異的な強い甘味）、携行性や服薬の手間にも難がある。

肝硬変診療ガイドラインにおいて、難吸収性抗菌薬投与は『初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症関連パラメータ（血漿アンモニア値、number connection test など）を改善する。この改善作用は 6 ヵ月の長期投与でも持続し、非吸収性合成二糖類と比べて劣らない』と記載されている。

現在、本邦で肝性脳症の治療に用いられることのあるカナマイシン（アミノグリコシド系）、ポリミキシン B のような抗菌薬については、重篤な副作用（腎機能障害、聴覚障害など）のおそれから長期使用に懸念があること、肝性脳症での保険適応可能な薬剤がないことなどの問題点が

挙げられる。一方、肝性脳症治療における L-105 の有効性、安全性及び優れた忍容性は、海外における臨床試験や文献情報等により数多く示されており、アミノグリコシド系抗菌薬で懸念されている腎毒性や聴器毒性を引き起こすリスクや他剤との相互作用のリスクは低く、海外で実施された 2 年間の長期反復投与臨床試験においても高い安全性が確認されている。また、L-105 に対する耐性機序は DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードする遺伝子の点変異によるものであり、プラスミド媒介性の耐性機序を示すネオマイシンなどの他の抗菌薬より耐性リスクは低いと考えられている。さらに、耐性菌が発現しても休薬により速やかに消失することから、耐性菌の発現が L-105 による治療において大きな障害となる可能性は低いと考えられる。

（3） 海外における L-105 の開発状況

L-105 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。オーファンドラッグとして指定された米国においては、肝性脳症の適応で 2010 年 3 月に承認を取得、肝性脳症に適用できる唯一の抗菌薬として発売された。また、2015 年 4 月には過敏性腸症候群（IBS）の適応でも承認取得している。

[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 ヵ国で肝性脳症関連の適応を取得している（肝性脳症で 58 ヵ国、高アンモニア血症治療の補助療法で 6 ヵ国）。

欧米主要国のうち、米国、英国及びドイツにおいては 200 mg 錠及び 550 mg 錠の両方で、フランスにおいては 550 mg 錠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』、550 mg 錠の適応症は、4 ヵ国いずれも『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。

また、海外においては、2014 年に米国及び欧州で公表された肝硬変における肝性脳症に対するガイドラインで、L-105 は肝性脳症の治療及び再発予防に対して最も推奨（GRADE I, A, 1）されている唯一の抗菌薬である。また、2015 年 2 月には英国において、本剤の有効性と安全性及び医療経済性が評価を受け、国立医療評価機構（NICE）により英国民保険サービス（NHS）で本剤の使用が推奨された。

以上のように、L-105 は肝性脳症における高い有効性と安全性が認められ、世界各国で治療に使用されている抗菌薬である。

（4） 本邦における開発

あすか製薬株式会社は、L-105 が①肝性脳症（高アンモニア血症を含む）の治療及び寛解維持において高い有効性を示すこと、②海外の多くの国で発売され、既に 30 年以上の長期に渡る使用経験があること、③薬物相互作用や耐性菌の出現が少ないこと、④米国の 2 年間の反復投与臨床試験や市販後のデータにより高い安全性が確認されていることなどから、本剤が本邦における肝性脳症治療に新たに有力な選択肢を与え、患者の QOL 向上に大きく貢献するものと考え、国内における開発を進めてきた。

なお、本邦での開発に当たり、リファキシミンの肝性脳症治療における高い有用性及び海外での豊富な使用経験に基づき、本剤の臨床使用を期待する 2 学会（日本消化器病学会、日本小児栄養消化器肝臓学会）より、2012 年 1 月に厚生労働省へ早期承認を求める要望書が提出されている。

また、肝性脳症の推定患者数、本剤の期待される薬効等の要件を満たすことから、2013 年 5 月 13 日付けで希少疾病用医薬品の指定を受けている。