

## 審議結果報告書

令和6年2月29日  
医薬局医薬品審査管理課

[販売名]       リフキシマ錠200mg  
[一般名]       リファキシミン  
[申請者名]     あすか製薬株式会社  
[申請年月日]   令和5年6月19日

### [審議結果]

令和6年2月22日に開催された医薬品第二部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は6年1日とされた。

### [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。

## 審査報告書

令和6年2月13日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

### 記

- [販売名] リフキシマ錠 200 mg  
[一般名] リファキシミン  
[申請者] あすか製薬株式会社  
[申請年月日] 令和5年6月19日  
[剤形・含量] 1錠中にリファキシミン 200 mg を含有する錠剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (6) 新用量医薬品  
[特記事項] 希少疾病用医薬品 (指定番号: (25 薬) 第 302 号、平成 25 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 4 号)  
[審査担当部] 新薬審査第四部

### [審査結果]

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

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

### [効能又は効果]

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

(変更なし)

### [用法及び用量]

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

(下線部追加)

### [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。

## 審査報告(1)

令和5年12月21日

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

## 申請品目

- [販売名] リフキシマ錠 200 mg  
[一般名] リファキシミン  
[申請者] あすか製薬株式会社  
[申請年月日] 令和5年6月19日  
[剤形・含量] 1錠中にリファキシミン 200 mg を含有する錠剤

## [申請時の効能・効果]

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

## [申請時の用法・用量]

成人：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。

小児：通常、小児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。

(下線部追加)

## [目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 .....	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	3
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	5
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 .....	6
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 .....	14
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 .....	14
10. その他 .....	14

## [略語等一覧]

別記のとおり。

## 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

肝性脳症とは、重篤な急性あるいは慢性肝機能障害に基づいて出現する意識障害を中心とする精神神経症状の総称である。一般にはその成因として劇症肝炎等の肝壊死・崩壊によるものと、門脈-体循環短絡路（シャント）形成によるものに大別されるが、これら二つの要素が混合する症例も多い。脳症を誘発する物質として、アンモニア、低級脂肪酸、メルカプタン、アミン（トリメチルアミン等）等が知られており、主に腸管内で食事由来のタンパク質や消化管出血からの含窒素化合物を前駆物質として腸内細菌により産生される。これらの誘発物質は、通常主に肝臓で分解されるものの、障害を受けた肝臓では処理されず、またシャント形成により肝臓を介さずに体循環へ移行することで血中濃度が増加する。これに、肝壊死物質、低血糖、低タンパク血症、アミノ酸バランスの破綻、血液脳関門の破綻等が相まって、脳細胞の直接的な障害及び脳内モノアミン（ノルエピネフリン、ドパミン、セロトニン等）の代謝やその受容体の変化により意識障害を生じるとされている（治療学 2007; 41: 39-43）。

成人及び小児における肝性脳症は、ともに血中アンモニアが代表的な誘発物質と考えられている点で共通しているが、その原因となる疾患は異なる。成人では主にウイルス性肝炎及びアルコール性肝疾患からの慢性肝障害が原因となるが、小児では先天的な疾患を背景とした肝硬変や急性肝不全等による高度の肝機能障害によることが多い。先天的な疾患の中には、Wilson 病、チロシン血症、新生児ヘモクロマトーシス、尿素サイクル異常症及びシトリン欠損症等のように、アンモニアの代謝異常によって血中アンモニア濃度が上昇する場合もある。小児の肝性脳症は診断が非常に難しいものの、脳症が明らかに発現した場合には、回復を見込めない状態まで肝組織破壊が進行し、回復後も神経学的後遺症を残す可能性があるため、急性期の治療では原因物質を除去する人工肝補助療法の実施も考慮し、速やかな改善を目指すことが重要とされている。小児の治療では、肝不全をきたす原因に対する治療、肝性脳症の誘因及び誘発物質の除去並びに誘発物質の産生抑制が中心であり、①全身管理、②栄養管理、③薬物療法、④人工肝補助療法（血漿交換等）及び⑤肝移植等の基本的な治療方針は成人患者と同様である。このうち薬物療法としては、アンモニアを産生する腸内細菌を減らす目的で抗菌薬や合成二糖類が、アミノ酸バランスを改善する目的で分岐鎖アミノ酸製剤が成人患者に対して承認されているが、本邦において小児肝性脳症患者に対するこれらの薬剤の適応はない（小児内科 2013; 45: 385-9、小児内科 2014; 46 増刊号: 606-12）。

本薬は、Alfa Wassermann 社により見出された細菌の RNA 合成阻害作用を有するリファマイシン系抗菌薬であり、経口投与してもほとんど吸収されず、腸内に存在するアンモニア産生菌に直接、抗菌活性を示すことで、消化管から吸収されるアンモニア量の減少により、高アンモニア血症の改善が期待される。本剤は、成人の肝性脳症における高アンモニア血症の改善に対して、2016 年 9 月に本邦で承認されており、今般、小児肝性脳症患者を対象とした国内臨床試験の成績等に基づき、小児肝性脳症患者に対する本剤の高アンモニア血症の改善効果及び安全性が確認されたとして、製造販売承認事項一部変更承認申請が行われた。

海外では、本薬は 1985 年にイタリアで承認されて以来、2023 年 6 月時点で米国及び欧州を含む 76 の国又は地域で承認されている。小児の肝性脳症又は高アンモニア血症に係る効能又は効果としては、44 の国又は地域で承認されており、そのうち、メキシコ、レバノン及びチュニジアの 3 カ国で 12 歳未満での適応を有する。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、新たな「品質に関する資料」は提出されていない。

### 3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであり、「非臨床薬理試験に関する資料」は初回承認時に評価済みであるとして、新たに提出された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）の臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性の検討結果及び腸内細菌叢の解析結果以外の「非臨床薬理試験に関する資料」は提出されていない。

#### 3.1 効力を裏付ける試験

##### 3.1.1 国内臨床試験における臨床分離株に対する *in vitro* 抗菌活性（CTD 5.3.5.2-1）

小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）においてスクリーニング時に採取した糞便由来の臨床分離株に対する本薬の抗菌活性が Clinical and Laboratory Standards Institute（CLSI）に準じた寒天平板希釈法により検討され、結果は表 1 のとおりであった。分離された個々の株数が少ないものの、各種菌株の薬剤感受性は成人患者由来の臨床分離株の薬剤感受性（リフキシマ初回審査報告書参照）と大きく異なる傾向は認められなかった。

表 1 国内臨床分離株（L-105/2-B 試験）に対する本薬の抗菌活性

菌種		株数	MIC 範囲 (µg/mL) <sup>a)</sup>
グラム陽性菌	<i>Staphylococcus aureus</i>	3	≤0.001
	α-hemolytic <i>Streptococcus</i> sp.	1	0.25
	β-hemolytic <i>Streptococcus</i> sp.	1	0.5
	γ-hemolytic <i>Streptococcus</i> sp.	1	>256
	<i>Enterococcus</i> spp.		
	<i>Enterococcus faecalis</i>	1	≤0.001
	<i>Enterococcus faecium</i>	1	≤0.001
	<i>Enterococcus avium</i>	2	≤0.001
その他の <i>Enterococcus</i> spp.	3	≤0.001	
グラム陰性菌	<i>Enterobacteriaceae</i>		
	<i>Escherichia coli</i>	4	16 – >256
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	64
	<i>Citrobacter freundii</i>	2	128
	<i>Enterobacter cloacae</i>	1	128
	その他の <i>Enterobacteriaceae</i>	1	128
	<i>Bacteroides fragilis</i> group		
	<i>Bacteroides fragilis</i>	1	0.5
	<i>Bacteroides ovatus</i>	2	2, >256
	<i>Bacteroides thetaiotaomicron</i>	2	1
	<i>Bacteroides uniformis</i>	1	0.12
	<i>Parabacteroides distasonis</i>	1	0.5
	その他の <i>Bacteroides fragilis</i> group	3	0.06 – 2
	<i>Fusobacterium</i> spp.	2	>256

a) 2 株以下は個別値

##### 3.1.2 国内臨床試験における腸内細菌叢の解析（CTD 5.3.5.2-1）

小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）において、本剤投与前 14 日以内、投与 1～2 週間後及び投与 12 週間後（終了時）のすべての時点で糞便試料が採取できた被験者（9/21 例）について、16S rRNA 次世代シーケンシング解析により腸内細菌叢の構成を解析した結果、本薬投与前後で腸内細菌叢の菌種多様性に顕著な影響は認められず、腸内細菌バランスの被験者内及び被験者間の変動に一定の傾向は認められなかった<sup>1)</sup>。

<sup>1)</sup> 健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（L-105/1-A 試験）における糞便検査において、腸内細菌叢に大きな変化が認められていないことから、抗菌活性とは異なる作用機序を有する可能性もあるが、その詳細は明らかになっていない旨が説明されている（リフキシマ初回審査報告書参照）。

### 3.R 機構における審査の概略

#### 3.R.1 細菌の本薬に対する耐性化及び交差耐性について

申請者は、本薬に対する耐性化及び結核菌における交差耐性について、以下のように説明している。

*In vitro* において、本薬曝露により複数の菌種で本薬への耐性化が確認されているものの（リフキシマ初回審査報告書参照）、本薬は腸管からほとんど吸収されず、消化管内に作用が限局することから、全身的に耐性菌が発現する可能性は低い。また、国内外の薬剤耐性サーベイランス及び文献報告から本薬の抗菌活性に関する情報は得られなかったが、成人肝性脳症患者を対象とした使用成績調査（全例調査）や海外市販後安全性調査の結果から、本薬の耐性化に関連しうる事象はほとんど報告されず、本剤の製造販売後において本薬に対する耐性化の懸念は認められていない。

*In vitro* における本薬に対する主な耐性機序は、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードする *rpoB* 遺伝子の点突然変異である（リフキシマ初回審査報告書参照）。これは結核の標準療法として使用されるリファマイシン系抗菌薬（リファンピシン）と共通しており、本薬投与によりリファマイシン系抗菌薬に対して交差耐性を有する結核菌が生じる可能性が完全には否定できないことから、添付文書において、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を注意喚起している。現時点では、結核予防会結核研究所疫学情報センターの結核登録者情報システムにて公表される新登録肺結核培養陽性結核患者の薬剤感受性検査結果<sup>2)</sup> において、本剤製造販売後の 2016 年～2022 年にリファマイシン系抗菌薬耐性結核菌の発現が増加する傾向は認められていない。なお、結核の初期症状発現には結核菌が  $10^5$  個を超える必要があること及び耐性菌を選択するには結核菌が  $10^7$  個を超える必要があることが報告されており（Expert report on rifaximin and tuberculosis, パスツール研究所; 2001）、本薬が腸管からほとんど吸収されないことを踏まえると、潜在性結核菌感染患者に本剤が投与された場合でも、呼吸器系組織で耐性変異株が生じる確率は低いと考えられる。以上の検討結果に加えて、小児の肝性脳症患者数が成人と比べて極めて少ないことを考慮すると、本剤の小児肝性脳症患者への適応拡大によるリファマイシン系抗菌薬耐性結核菌の発現リスクは低いと考える。

機構は、本剤の製造販売後における本薬に対する耐性菌の発現及び結核菌における交差耐性について、現時点で特段の懸念は認められていないことを確認した。ただし、本薬に対する耐性菌の発現や結核菌における交差耐性については、本剤やその他のリファマイシン系抗菌薬の有効性に影響しうる重要な情報であることから、本剤の小児肝性脳症患者への適応拡大後も引き続き情報収集し、新たな知見が得られた場合には臨床現場に適切に情報提供するとともに、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を引き続き注意喚起することが適切と考える。

#### 4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、本申請は小児に対する新用量に係るものであるが、小児に対する申請用法・用量は既承認の用法・用量と同一であり、初回承認時に「非臨床薬物動態試験に関する資料」は評価済みであることから、新たな非臨床薬物動態の評価は不要と判断した旨を説明している。

<sup>2)</sup> 結核予防会結核研究所疫学情報センターの結核登録者情報調査年報集計結果：[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/00001750\\_95\\_00010.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/00001750_95_00010.html)（最終確認日：2023 年 11 月 8 日）

機構は、申請者の説明に加え、初回承認時に提出された非臨床薬物動態試験成績から、本薬は経口投与では全身にほとんど吸収されないことを確認していることから（リフキシマ初回審査報告書参照）、本申請に際して新たな非臨床薬物動態試験を実施する意義は低いと考える。

## 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

申請者は、幼若動物を用いた毒性試験は実施していないものの、成熟ラット及びイヌを用いた反復投与毒性試験において、全身毒性は認められていないことから（リフキシマ初回審査報告書参照）、本薬を小児へ投与した場合に安全性上の懸念は低い旨を説明している。

機構は、申請者の説明に加え、本薬の主たる薬理作用は抗菌活性でありヒトに直接作用しないこと、並びに本薬は授乳期のラットに投与した場合に乳汁移行が認められるが、ラットを用いた出生前及び出生後の発達に関する試験において、出生児に対する毒性所見は認められていないことから（リフキシマ初回審査報告書参照）、本薬を小児へ投与した場合に安全性上の懸念は低いと考える。

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

### 6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際して実施された国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）では、本薬の市販製剤であるリフキシマ錠 200 mg が使用された。また、血漿中本薬濃度は液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法（定量下限 0.250 ng/mL）により測定された。

### 6.2 臨床薬理試験

本申請に際し、日本人小児肝性脳症患者を対象とした試験成績及び PPK 解析結果等が提出された。なお、特に記載のない限り、PK パラメータは平均値±標準偏差で示す。

#### 6.2.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（CTD 5.3.5.2-1：L-105/2-B 試験〈20■■年■■月～20■■年■■月〉）

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）で、日本人小児肝性脳症患者（5～16 歳、PK 評価例数：21 例）に本剤 400 mg を 1 日 3 回食後に反復経口投与（投与初日のみ朝 1 回投与）したときの、投与 1 週目（6～10 日目）及び 2 週目（14～18 日目）の血漿中本薬トラフ濃度は、それぞれ  $6.92 \pm 4.74$  ng/mL、 $7.86 \pm 6.42$  ng/mL であった<sup>3)</sup>。

#### 6.2.2 PPK 解析（CTD 5.3.3.5-1）

日本人小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）から得られた血漿中本薬の PK データ（21 例、103 測定点）を用いて、PPK 解析（使用ソフトウェア：Phoenix NLME Version 8.1）が実施された。

最終モデルは、一次吸収相を伴う線形 1-コンパートメントモデルにより記述され、CL/F 及び V/F 対

<sup>3)</sup> 20 例。うち 1 例の被験者では有害事象発現のため、投与 8 日目から本剤 200 mg を 1 日 3 回反復経口投与に減量されたが、投与 1 週目及び 2 週目のトラフ濃度はそれぞれ 5.81 及び 4.16 ng/mL であり、そのまま平均値±標準偏差の算出に用いられた。

して体重が共変量として選択された<sup>4)</sup>。

最終モデルに基づき推定した小児肝性脳症患者に本剤 400 mg を 1 日 3 回 (0、5 及び 11 時間) 食後に反復経口投与したときの定常状態の 1 日における血漿中本薬濃度の  $C_{max}$ 、 $T_{max}$  (中央値 [範囲]) 及び  $AUC_{0-24}$ <sup>5)</sup> は、それぞれ  $29.3 \pm 13.3$  ng/mL、12.8 [6.5, 12.8] 時間、 $157 \pm 72.2$  ng·h/mL であった。

## 6.R 機構における審査の概略

### 6.R.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-B 試験) における用法・用量について

申請者は、小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-B 試験) における本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

本剤は、腸管からの吸収が低いことが成人を対象とした臨床試験等から確認されていること (リフキシマ初回審査報告書参照)、また小児の消化管機能は 3 歳程度で概ね成人と同程度になること (Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p20-31) から、小児においても成人と同様に本剤投与時の本薬の全身曝露量は低いものと考えられた。また、消化管内の細菌叢も離乳後 3 歳頃までに成人と同様の構成になること (BMC Microbiol 2016; 16: 90) から、本剤投与によるアンモニア産生菌に対する抗菌活性も成人と同様と考えられ、小児を対象とした L-105/2-B 試験における用法・用量は、成人に対する承認用法・用量と同じく 400 mg を 1 日 3 回食後に反復経口投与と設定することが適切と考えられた。

なお、L-105/2-B 試験及び成人肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-A 試験) において本剤 400 mg を 1 日 3 回反復経口投与したときの定常状態の 1 日における 1 回目投与時の本薬の PK パラメータは表 2 のとおりであり、小児肝性脳症患者と成人肝性脳症患者で同程度であり、小児肝性脳症患者においても本薬は腸管からほとんど吸収されないことが示唆された。

表 2 本剤 400 mg 1 日 3 回食後反復経口投与時の定常状態における 1 日 1 回目投与時の本薬 PK パラメータ

試験	投与対象	例数	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}$ (h)	$AUC_{0-24}$ (ng·h/mL)
L-105/2-B <sup>a)</sup>	小児肝性脳症患者	21	$21.4 \pm 9.5$	2.0 [1.8, 2.0]	$75.7 \pm 33.7$
L-105/2-A <sup>b)</sup>	成人肝性脳症患者	38	$32.9 \pm 20.6$	2.0 [0, 4]	$88.1 \pm 55.8$

$T_{max}$ : 中央値 [範囲]

a) PPK 解析最終モデル (6.2.2 参照) を用いて推定

b) 実測値に基づき算出

機構は、小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-B 試験) における本剤の用法・用量を成人の承認用法・用量と同一としたことは理解でき、小児肝性脳症患者においても本薬の血漿中本薬濃度は低く、腸管からほとんど吸収されないことを確認した。なお、小児肝性脳症患者における本剤の用法・用量については、臨床試験における本剤の有効性及び安全性を踏まえ、7.R.5 で引き続き議論する。

## 7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

本申請に際し、有効性及び安全性に関する評価資料として、表 3 に示す 1 試験が提出された。

<sup>4)</sup> CL/F に対して年齢、体重、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、アルブミン、性別、肝硬変の有無、先天性門脈欠損症 (門脈大循環短絡を含む) の有無、便秘の有無、食道静脈瘤の有無、総蛋白、総ビリルビン、直接ビリルビン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、アルカリフォスファターゼ、乳酸脱水素酵素、 $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ、総コレステロール、中性脂肪、尿素窒素及びクレアチニンが、V/F に対して年齢、体重、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、アルブミン、性別、肝硬変の有無、先天性門脈欠損症 (門脈大循環短絡を含む) の有無、便秘の有無及び食道静脈瘤の有無がそれぞれ検討された。

<sup>5)</sup> 1 回あたりの投与量を CL/F で除することで算出された。

表3 臨床試験の概要

実施地域	試験名	相	対象患者	登録例数	用法・用量の概略	主な評価項目 【主要評価項目】
国内	L-105/2-B 試験	II/III	18歳未満の小児肝性脳症患者	21例	本剤 400 mg を1日3回食後に12週間経口投与	有効性 【血中アンモニア濃度】 安全性 PK

7.1 国内第II/III相試験 (CTD 5.3.5.2-1 : L-105/2-B 試験<20■■年■月~20■■年■月>)

高アンモニア血症 (血中アンモニア濃度 66 µg/dL 超) を有し、かつ肝性脳症昏睡度 (定義は10項参照) I若しくはII又はその疑いがある18歳未満の小児肝性脳症患者 (目標例数20例以上) を対象に、本剤の有効性及び安全性等を検討することを目的として、非盲検非対照試験が本邦にて実施された。なお、基礎疾患として、肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症 (バンチ症候群を含む)、先天性門脈欠損症 (門脈大循環短絡を含む)、Wilson病、尿素サイクル異常症 (慢性期) 又はリジン尿性蛋白不耐症のいずれかを有する者が組み入れられた。

用法・用量は、本剤 400 mg を1日3回食後に12週間経口投与することとされた。なお、被験者に胃腸障害 (下痢、便秘、腹部膨満、嘔気、嘔吐及び腹痛等) が発現し、医師により治験薬の副作用 (中等度以上) と判断された場合、本剤の用量を1回 200 mg に減量することとされ、発現した副作用の回復が認められた場合、医師の判断で本剤の用量を元に戻すことが可能とされた。

登録された21例全例が治験薬を1回以上投与され、安全性解析対象集団とされた。また、登録された21例のうち、有効性の評価が全く行われていない1例を除く20例がFASであり、有効性解析対象集団とされた。試験中止例は3例であり、中止理由の内訳は、有害事象の発現1例、その他2例 (学校生活との両立困難及び合併症の発現に伴う併用禁止薬の使用各1例) であった。なお、治験薬と因果関係が否定されない胃腸障害 (悪心) の発現が認められた1例で本剤用量の減量が行われた<sup>6)</sup>。

有効性について、主要評価項目である血中アンモニア濃度の推移は表4のとおりであった。

表4 血中アンモニア濃度の推移 (FAS、OC)

評価時点	例数	血中アンモニア濃度 (µg/dL)
ベースライン	20	96.99±33.40
2週	20	83.33±37.65
4週	19	84.37±33.54
8週	17	91.84±38.07
12週	17	90.10±31.77
最終評価時 <sup>a)</sup>	20	86.04±30.82

平均値±標準偏差

a) 各被験者の評価可能な最終時点

安全性について、有害事象及び副作用はそれぞれ52.4% (11/21例) 及び14.3% (3/21例) に認められ、その発現状況は表5のとおりであった。

死亡は認められなかった。

重篤な有害事象は1例 (腸炎) に認められ、治験薬との因果関係は否定されたが、治験は中止され転帰は回復であった。

投与中止に至った有害事象は前述の腸炎1例のみであった。

<sup>6)</sup> 投与8日目から減量され、悪心の回復後も投与85日目まで減量が維持された。血中アンモニア濃度はベースラインと比較して改善傾向を維持していた。

表5 L-105/2-B 試験で認められた有害事象及び副作用（安全性解析対象集団、21例）

事象名	有害事象	副作用
全体	11 (52.4)	3 (14.3)
発熱	3 (14.3)	0
上咽頭炎	2 (9.5)	0
下痢	2 (9.5)	0
悪心	2 (9.5)	1 (4.8)
腹痛	1 (4.8)	1 (4.8)
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	1 (4.8)
麦粒腫	1 (4.8)	0
頭痛	1 (4.8)	0
鼻出血	1 (4.8)	0
アレルギー性鼻炎	1 (4.8)	0
腸炎	1 (4.8)	0
嘔吐	1 (4.8)	0
紅斑	1 (4.8)	0
そう痒症	1 (4.8)	0
インフルエンザ様疾患	1 (4.8)	0
末梢性浮腫	1 (4.8)	0

例数 (%)、MedDRA/J Ver.25.1

## 7.R 機構における審査の概略

### 7.R.1 開発計画について

申請者は、高アンモニア血症を伴う小児肝性脳症患者に対する本剤の開発計画について、以下のよう  
に説明している。

本剤は、成人肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-A 試験）及びL-105/2-A 試験の継  
続試験である国内第Ⅲ相試験（L-105/3-A 試験）において、対照薬（ラクチトール）と同様の血中アンモ  
ニア濃度の低下作用を示したこと、安全性に特段の懸念は認められなかったこと等から、成人において  
肝性脳症患者における高アンモニア血症の改善を効能・効果として承認されている。また、小児の肝性  
脳症の原因となる主な疾患は、成人と異なり、先天的な疾患を背景とした肝硬変、急性肝不全等による  
高度の肝機能障害によることが多いものの、血中アンモニアが代表的な肝性脳症の誘発物質と考えられ  
ている点は成人と共通している。小児肝性脳症の患者数は極めて限られており、既承認薬がなく、特に  
脳の発達段階にある小児患者では神経学的後遺症等の将来的な悪影響についても懸念されることから、  
対照群を設定して十分な症例を集積する比較試験の実施は困難と考えられた。

以上を踏まえ、少数例の小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）を実施  
し、小児肝性脳症患者における本剤の有効性及び安全性等に係る結果を、成人肝性脳症患者対象の臨床  
試験（L-105/2-A 試験及びL-105/3-A 試験）成績と比較する開発計画とすることが適当と考えられた。な  
お、小児又は成人を対象とした臨床試験成績を比較するにあたり、以下の点を考慮した。

- 対象患者について

成人を対象としたL-105/2-A 試験及びL-105/3-A 試験では、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム<sup>7)</sup>、  
定義は10項参照）Ⅰ又はⅡの患者を組み入れられ、海外試験成績と比較すること等を考慮し、アン  
モニア濃度80 µg/dL以上の患者が選択された。一方、小児を対象としたL-105/2-B 試験では、先天  
的な疾患を背景とする肝性脳症が対象となるため、重症例では早期（乳幼児期）に肝移植の対象と  
なる場合が多いこと、保護者の管理下で医療機関への受診や栄養管理が適切に行われることが多い

<sup>7)</sup> 劇症肝炎の全国集計 一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

こと等から、肝性脳症昏睡度（第5回小児肝臓ワークショップ<sup>8)</sup>又は犬山シンポジウム<sup>7)</sup>、定義は10項参照）I又はIIの患者に加え、肝性脳症の疑いがあると医師により診断され内科的治療を必要とする者も選択基準に含めることとし、血中アンモニア濃度も、高アンモニア血症の一般的な診断基準である66 µg/dL超の患者が選択された。

- 有効性評価項目について

成人を対象としたL-105/2-A試験では、主要評価項目として血中アンモニア濃度及びPSE指数(肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及びNumber connection test-Aの結果に基づき算出)が設定されたが、小児を対象としたL-105/2-B試験では、「肝性脳症疑い」も組み入れることとしたこと及び羽ばたき振戦は小児患者ではほとんど見られないことを踏まえ、PSE指数は用いず、血中アンモニア濃度のみを主要評価項目に設定することとした。なお、肝性脳症昏睡度及びNumber connection testの結果についてもその他の評価項目として評価することとした。

なお、海外では本薬を含有する懸濁用顆粒剤が承認されているものの、添加剤として含まれる<sup>■</sup>中の元素不純物(■及び■)が「医薬品の元素不純物ガイドラインについて」(平成27年9月30日付け薬食審査発第4号、ICH Q3Dガイドライン)の基準に適合していないことが判明し、海外において2018年4月から出荷が停止され、導入可能となる目処が立たないため、小児を対象としたL-105/2-B試験においても本剤(錠剤)を用いることとした。

機構は、以下のように考える。

本剤は腸管からの吸収は限られていること、腸内のアンモニア産生菌に対する抗菌活性による血中アンモニア濃度の低減を目的とした薬剤であることを踏まえると、成人肝性脳症患者とは患者背景が異なるものの、有効性を血中アンモニア濃度の推移に基づき評価することとして、小児肝性脳症患者を対象とした国内第II/III相試験(L-105/2-B試験)を実施したことは理解できる。また、既承認薬がなく、投与対象である小児肝性脳症の患者数は極めて限られており、本疾患は進行すると不可逆的な神経学的障害を残すことを考慮すると、非盲検非対照試験として実施した申請者の開発計画はやむを得ないと考える。

以上を踏まえ、本剤の有効性及び安全性を評価するにあたり、小児を対象としたL-105/2-B試験と成人を対象としたL-105/2-A試験及びL-105/3-A試験の試験デザイン等の差異を考慮した上で、小児を対象としたL-105/2-B試験の結果に加えて、成人を対象としたL-105/2-A試験及びL-105/3-A試験との比較・考察も含め、小児肝性脳症患者における本剤の有効性及び安全性を評価することは可能と判断した。

## 7.R.2 有効性について

申請者は、本剤の有効性について、以下のように説明している。

小児肝性脳症患者を対象とした国内第II/III相試験(L-105/2-B試験)及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床試験(L-105/2-A試験及びL-105/3-A試験)における血中アンモニア濃度の推移は表6のとおりであった。小児を対象としたL-105/2-B試験では、本剤投与開始後のいずれの測定時点においてもベースラインより低値を示し、成人を対象としたL-105/2-A試験及びL-105/3-A試験と同様の傾向が認められたと考えている。

<sup>8)</sup> 小児の急性肝不全 肝・胆道系症候群(第2版) I肝臓編(上) -その他の肝・胆道系疾患を含めて- 2010年別冊新領域別症候群シリーズ p582-7、及び日本小児科学会雑誌 1989; 93: 2804-6

小児肝性脳症患者では成人肝性脳症患者よりも血中アンモニア濃度の経時的な低下幅は小さかったが、その要因としては、小児ではベースラインの血中アンモニア濃度が成人よりも低値であったこと等が考えられる。成人を対象とした L-105/3-A 試験のベースラインの血中アンモニア濃度が 100 µg/dL 未満の集団では、全体集団と同様に血中アンモニア濃度はベースラインより低値を示したものの、その低下幅は小児を対象とした L-105/2-B 試験と同程度であった（表 6）。

以上より、小児肝性脳症患者における高アンモニア血症の改善に対する本剤の有効性は期待できると考えている。

表 6 国内臨床試験における血中アンモニア濃度の推移 (FAS、OC)

評価項目	測定時点 <sup>a)</sup>	小児 L-105/2-B 試験		成人 L-105/2-A 試験 <sup>b)</sup>		成人 L-105/3-A 試験 <sup>b)</sup>		成人 L-105/3-A 試験 <sup>b)</sup> (血中アンモニア濃度 100 µg/dL 未満の集団)	
		平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数	平均値± 標準偏差	例数
血中アンモニア 濃度 (µg/dL)	ベース ライン	96.99±33.40	20	134.89±49.24	84	134.47±49.95 <sup>d)</sup>	69	89.19±6.48 <sup>d)</sup>	21
	ベースライ ンからの変 化量	2 週	-13.66±39.71	20	-14.52±55.37	78	-12.25±56.33 <sup>d)</sup>	69	-5.95±39.51 <sup>d)</sup>
4 週		-13.67±36.19	19	—	—	-19.03±50.75	66	-1.62±37.26	21
8 週		-6.62±41.43	17	—	—	-31.21±45.78	61	-16.32±25.12	19
12 週		-10.30±38.74	17	—	—	-28.99±46.17	59	-5.83±33.61	18
	最終評 価時 <sup>c)</sup>	-10.95±35.64	20	-14.31±54.45	81	-22.53±50.40	69	-9.86±33.20	21

—：測定計画なし

a) L-105/2-B 試験では、ベースライン：Day 1、2 週：Day 14～18、4 週：Day 25～33、8 週：Day 54～61、12 週：Day 82～92、L-105/2-A 試験では、ベースライン：Day 1、2 週：Day 13～17、L-105/3-A 試験では、4 週：Day 22～36、8 週：Day 50～64、12 週：Day 77～91 をそれぞれ示す (L-105/2-B 試験又は L-105/2-A 試験における治験薬投与開始日を Day 1 と定義)。

b) L-105/2-A 試験で本剤群であった被験者の測定値

c) 各被験者の評価可能な最終時点

d) L-105/3-A 試験に組み入れられた被験者における L-105/2-A 試験での測定値

なお、肝性脳症患者における血中アンモニア濃度の低下幅と臨床症状の改善度合いとの関連については、個人差が大きく、統一された見解もないことから、小児で認められた血中アンモニア濃度の低下幅の臨床的意義を参照できる情報はない。しかしながら、小児を対象とした L-105/2-B 試験並びに成人を対象とした L-105/2-A 試験及び L-105/3-A 試験における肝性脳症昏睡度（定義は 10 項参照）及び精神神経機能（Number connection test-A 及び-B の所要時間<sup>9)</sup>）の推移は表 7 のとおりであり、小児でも本剤投与開始後のいずれの測定時点においてもベースラインより低値を示し、成人と同様に推移する傾向が認められた。

<sup>9)</sup> Neuro-Psychological Tests for iPad（一般社団法人 日本肝臓学会、Hepato Res 2017; 47: 1335-9）を用いて実施され、実施不能又は時間切れの場合は、検査結果の最大値（Number connection test-A：120 秒、Number connection test-B：180 秒）が補完された。

表7 国内臨床試験における肝性脳症昏睡度及び精神神経機能の推移 (FAS、OC)

評価項目	測定時点 <sup>a)</sup>	小児 L-105/2-B 試験		成人 L-105/2-A 試験 <sup>b)</sup>		成人 L-105/3-A 試験 <sup>b)</sup>		
		平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	平均値±標準偏差	例数	
肝性脳症昏睡度	ベースライン	0.7±0.25	20	1.2±0.41	84	1.2±0.4 <sup>d)</sup>	69	
	ベースラインからの変化量	2週	-0.18±0.34	20	-0.67±0.60	78	-0.67±0.61 <sup>d)</sup>	69
		4週	-0.17±0.30	18	—	—	-0.79±0.64	66
		8週	-0.22±0.35	18	—	—	-0.82±0.72	61
		12週	-0.24±0.36	17	—	—	-0.86±0.63	59
		最終評価時 <sup>c)</sup>	-0.25±0.38	20	-0.66±0.59	80	-0.86±0.62	69
Number connection test-A (秒)	ベースライン	60.23±35.61	20	52.23±22.57	84	52.69±22.28 <sup>d)</sup>	69	
	ベースラインからの変化量	2週	-5.65±16.85	19	-8.87±16.48	78	-9.87±16.71 <sup>d)</sup>	69
		4週	-4.22±16.82	19	—	—	-10.98±14.72	66
		8週	-5.75±17.24	18	—	—	-13.66±16.07	61
		12週	-3.76±18.55	17	—	—	-15.37±15.92	59
		最終評価時 <sup>c)</sup>	-4.34±17.90	19	-8.68±16.39	80	-13.49±17.56	69
Number connection test-B (秒)	ベースライン	102.26±52.86	20	111.02±48.28	84	111.44±48.71 <sup>d)</sup>	69	
	ベースラインからの変化量	2週	-14.76±24.52	19	-18.22±34.97	78	-21.92±32.02 <sup>d)</sup>	69
		4週	-8.16±31.07	19	—	—	-26.78±32.22	66
		8週	-13.67±29.33	18	—	—	-34.50±34.94	61
		12週	-18.40±26.18	17	—	—	-29.64±39.43	59
		最終評価時 <sup>c)</sup>	-21.89±27.91	19	-19.32±35.23	80	-28.13±38.00	69

—: 測定計画なし

a) L-105/2-B 試験では、ベースライン: Day 1、2週: Day 14~18、4週: Day 25~33、8週: Day 54~61、12週: Day 82~92、L-105/2-A 試験では、ベースライン: Day 1、2週: Day 13~17、L-105/3-A 試験では、4週: Day 22~36、8週: Day 50~64、12週: Day 77~91 をそれぞれ示す (L-105/2-B 試験又は L-105/2-A 試験における治験薬投与開始日を Day 1 と定義)。

b) L-105/2-A 試験で本剤群であった被験者の測定値

c) 各被験者の評価可能な最終時点

d) L-105/3-A 試験に組み入れられた被験者における L-105/2-A 試験での測定値

機構は、以下のように考える。

小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-B 試験) において、血中アンモニア濃度は、本剤投与により、成人肝性脳症患者を対象とした臨床試験 (L-105/2-A 試験及び L-105/3-A 試験) と同様、ベースラインから低下する傾向はあると考えられることから、本剤の小児肝性脳症患者に対する高アンモニア血症の改善が期待できると判断した。なお、血中アンモニア濃度の変化量との関連は不明であるものの、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能 (Number connection test-A 及び-B の所要時間) についても、成人肝性脳症患者と同様にいずれもベースラインから改善方向への変化が示されていると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

### 7.R.3 安全性について

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

小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験 (L-105/2-B 試験) 及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床試験 (L-105/2-A 試験及び L-105/3-A 試験) における安全性の概要は表 8 のとおりであり、小児と成人における発現割合は概ね同様であったと考えられる。

いずれかの国内臨床試験の本剤群で 2%以上に認められた有害事象は表 9 のとおりであり、本剤が腸管からの吸収が低く、主に消化管内で作用する薬剤であることから、小児及び成人ともに胃腸障害に関連する有害事象の発現割合が比較的高かった。小児のみで発現した有害事象のうち治験薬との因果関係が否定されなかった事象は血中ビリルビン増加のみであった。

以上より、小児肝性脳症患者における本剤の安全性は、成人肝性脳症患者における本剤の安全性プロファイル及び忍容性は概ね同様であると考えられる。

表 8 国内臨床試験における安全性の概要<sup>a)</sup> (安全性解析対象集団)

	小児 L-105/2-B 試験 (21 例)	成人 L-105/2-A 試験 (84 例)	成人 L-105/3-A 試験 (142 例)
有害事象	11 (52.4)	29 (34.5)	90 (63.4)
副作用	3 (14.3)	5 (6.0)	19 (13.4)
重篤な有害事象	1 (4.8)	3 (3.6)	13 (9.2)
死亡	0	0	1 (0.7)
中止に至った有害事象	1 (4.8)	2 (2.4)	2 (1.4)

例数 (%)

a) 評価期間は以下のとおり。

- ・ L-105/2-B 試験：治験薬投与開始から 12 週間
- ・ L-105/2-A 試験：治験薬投与開始から 2 週間
- ・ L-105/3-A 試験：L-105/2-A 試験で本剤群であった被験者は、L-105/2-A 試験での治験薬投与開始から 12 週間、L-105/2-A 試験で対照群であった被験者は、L-105/3-A 試験での治験薬投与開始から 10 週間

表 9 いずれかの国内臨床試験の本剤群で 2%以上に認められた有害事象<sup>a)</sup>

事象名	小児 L-105/2-B 試験 (21 例)	成人 L-105/2-A 試験 (84 例)	成人 L-105/3-A 試験 (142 例)
全体	11 (52.4)	29 (34.5)	90 (63.4)
発熱	3 (14.3)	1 (1.2)	4 (2.8)
上咽頭炎	2 (9.5)	1 (1.2)	16 (11.3)
下痢	2 (9.5)	2 (2.4)	12 (8.5)
悪心	2 (9.5)	3 (3.6)	3 (2.1)
そう痒症	1 (4.8)	1 (1.2)	5 (3.5)
腹痛	1 (4.8)	1 (1.2)	3 (2.1)
末梢性浮腫	1 (4.8)	0	3 (2.1)
鼻出血	1 (4.8)	1 (1.2)	1 (0.7)
頭痛	1 (4.8)	0	2 (1.4)
嘔吐	1 (4.8)	0	1 (0.7)
紅斑	1 (4.8)	0	0
麦粒腫	1 (4.8)	0	0
アレルギー性鼻炎	1 (4.8)	0	0
腸炎	1 (4.8)	0	0
インフルエンザ様疾患	1 (4.8)	0	0
血中ビリルビン増加	1 (4.8)	0	0
第 2 度熱傷	1 (4.8)	0	0
便秘	0	5 (6.0)	11 (7.7)
背部痛	0	2 (2.4)	5 (3.5)
挫傷	0	1 (1.2)	6 (4.2)
不眠症	0	2 (2.4)	3 (2.1)
脱水	0	1 (1.2)	3 (2.1)
高尿酸血症	0	1 (1.2)	3 (2.1)
腹部不快感	0	1 (1.2)	3 (2.1)
肝性脳症	0	3 (3.6)	0
皮膚炎	0	0	3 (2.1)
腹水	0	0	3 (2.1)

例数 (%)、MedDRA/J Version 25.1

a) 評価期間は以下のとおり。

- ・ L-105/2-B 試験：治験薬投与開始から 12 週間
- ・ L-105/2-A 試験：治験薬投与開始から 2 週間
- ・ L-105/3-A 試験：L-105/2-A 試験で本剤群であった被験者は、L-105/2-A 試験での治験薬投与開始から 12 週間、L-105/2-A 試験で対照群であった被験者は、L-105/3-A 試験での治験薬投与開始から 10 週間

機構は、以下のように考える。

小児肝性脳症患者における本剤の安全性について、成人肝性脳症患者における本剤の安全性プロファイルと比較して現時点で新たな懸念を示唆する成績は示されていないことから、成人と同様の安全対策

を実施することで、本剤の安全性リスクは管理可能と考える。ただし、臨床試験における検討例数は限定的であることから、製造販売後調査等において小児肝性脳症患者における本剤投与時の安全性情報を引き続き収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要がある。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.4 臨床的位置付けについて

機構は、以下のように考える。

本剤の有効性（7.R.2 参照）及び安全性（7.R.3 参照）の検討を踏まえると、本剤は、成人の肝性脳症患者同様に、小児の肝性脳症患者における高アンモニア血症の改善に対する治療の選択肢になり得ると考える。ただし、本剤により期待される高アンモニア血症の改善効果は、個々の患者における高アンモニア血症の発症機序（基礎疾患）や高アンモニア血症の程度等により異なる可能性があることから、小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）等から得られた成績を医療現場に適切に情報提供し、患者ごとに投与の要否について検討されることが重要と考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

#### 7.R.5 用法・用量について

申請者は、小児肝性脳症患者に対する本剤の申請用法・用量について、以下のように説明している。

成人肝性脳症患者に対する承認用法・用量と同じ、リファキシミンとして1回400 mgを1日3回食後に経口投与の用法・用量が設定された小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）より、小児患者における本剤の有効性及び安全性が確認されたと考えている。L-105/2-B 試験では被験者の安全性確保策の一つとして治験薬の減量規定が設けられたものの、減量に至った被験者は1例（減量理由：悪心、非重篤）のみであり、抗菌薬内服時に一般的に認められる副作用であること、またL-105/2-B 試験において安全性上の懸念は認められていないこと等から、申請用法・用量において減量規定は設けなかった。

また、L-105/2-B 試験では5歳未満の小児患者は組み入れられなかったが、本薬が作用する消化管内の細菌叢も離乳後3歳頃までに成人と同様の組成になること（BMC Microbiol 2016; 16: 90）及び小児の消化管機能は3歳程度で概ね成人と同程度になること（Neonatal and pediatric pharmacology: therapeutic principles in practice. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p20-31）から、錠剤である本剤が服用可能となる年齢層の小児においては、成人や5歳以上の小児と同様の有効性及び安全性が期待できると考えられるため、用法・用量に年齢の下限は設けないこととした。ただし、5歳未満の小児における臨床試験成績は得られていない旨を添付文書等で情報提供することを予定している。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明に加え、小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（L-105/2-B 試験）における用法・用量の設定根拠（6.R.1 参照）及び試験成績（7.R.2 及び 7.R.3 参照）を踏まえ、本剤の用法・用量を成人患者と同様に、リファキシミンとして1回400 mgを1日3回食後に経口投与と設定することは可能と判断した。なお、用法・用量に年齢の下限を設けないことは許容可能と考えるものの、5歳未満の小児における臨床試験成績は得られていない旨を注意喚起することに加え、当該低年齢層患者におけ

る本剤投与時の安全性を製造販売後の調査等で引き続き情報収集し、得られた情報を医療現場に適宜提供する必要があります。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

## 7.R.6 製造販売後の検討事項について

機構は、以下のように考える。

7.R.3における検討のとおり、現時点では、小児肝性脳症患者において成人肝性脳症患者と比較して新たな安全性上の懸念は示唆されておらず、小児肝性脳症患者における本剤の安全性は許容可能である。ただし、5歳未満の小児肝性脳症患者は臨床試験に組み入れられなかったこと、また臨床試験における小児肝性脳症患者の検討例数は極めて限られることから、使用実態下での本剤の安全性及び有効性を確認するための製造販売後の調査等を実施し、得られた情報を速やかに医療現場に提供する必要があります。

以上の機構の判断については、専門協議で議論する。

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

### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告(2)で報告する。

## 9. 審査報告(1)作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の肝性脳症における高アンモニア血症の改善に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、小児肝性脳症患者における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考えられる。

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

## 10. その他

### 10.1 臨床試験における肝性脳症昏睡度の分類基準

小児肝性脳症患者を対象とした国内第Ⅱ/Ⅲ相試験(L-105/2-B試験)における選択基準及び有効性評価では、表10に示す肝性脳症昏睡度分類(第5回小児肝臓ワークショップ<sup>10)</sup>又は犬山シンポジウム<sup>11)</sup>)が用いられ、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合には「肝性脳症疑い」とされた。なお、同一の被験者の昏睡度判定では、第5回小児肝臓ワークショップ又は犬山シンポジウムのうちいずれか一方のみを用いることとされた。

成人肝性脳症患者を対象とした臨床試験(L-105/2-A試験及びL-105/3-A試験)における選択基準及び有効性評価では、表10のうち犬山シンポジウム<sup>11)</sup>による肝性脳症昏睡度分類が用いられた。

<sup>10)</sup> 小児の急性肝不全 肝・胆道系症候群(第2版) I 肝臓編(上) -その他の肝・胆道系疾患を含めて- 2010年別冊新領域別症候群シリーズ p582-7、及び日本小児科学会雑誌 1989; 93: 2804-6

<sup>11)</sup> 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

肝性脳症昏睡度の有効性評価においては、昏睡度Ⅰ～Ⅴの場合をそれぞれスコア1～5とし、肝性脳症疑いの場合はスコア0.5、肝性脳症なしの場合はスコア0として、スコアが算出された。

表10 肝性脳症昏睡度分類

昏睡度	小児（第5回小児肝臓ワークショップ）		成人（大山シンポジウム）	
	年長児	乳児	精神症状	参考事項
Ⅰ	<ul style="list-style-type: none"> <li>意識が清明であるとはいえない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>あやすと笑うが、声を出して笑わない</li> <li>あやしても笑わないが視線は合う</li> <li>母親と視線が合わない<sup>a)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>睡眠-覚醒リズムの逆転</li> <li>多幸気分、ときに抑うつ状態</li> <li>だらしく、気にとめない状態</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>retrospective にしか判断できない場合が多い</li> </ul>
Ⅱ	<ul style="list-style-type: none"> <li>見当識障害がある・自分の名前、生年月日が言えない</li> <li>合目的な運動（例えば右手を握れ、離せ）をする</li> <li>言葉も出るが、間違いも多い</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>母親と視線が合わない<sup>a)</sup></li> <li>飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う</li> <li>呼びかけると開眼して目を向ける</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>指南力（時、場所）障害、ものを取り違える</li> <li>異常行動（例：お金をまく、化粧品をゴミ箱に捨てるなど）</li> <li>時に傾眠状態（普通の呼びかけで開眼し、会話ができる）</li> <li>無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>興奮状態がない</li> <li>尿、便失禁がない</li> <li>羽ばたき振戦あり</li> </ul>
Ⅲ	<ul style="list-style-type: none"> <li>簡単な命令に応ずる（例えば握手）</li> <li>呼びかけを繰り返すとかるうじて開眼する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>呼びかけを繰り返すとかるうじて開眼する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>しばしば興奮状態又はせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる</li> <li>嗜眠傾向（ほとんど眠っている）</li> <li>外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、又は従えない（簡単な命令には応じえる）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>羽ばたき振戦あり（患者の協力が得られる場合）</li> <li>指南力は高度に障害</li> </ul>
Ⅳ	<ul style="list-style-type: none"> <li>痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>昏睡（完全な意識の消失）</li> <li>痛み刺激に反応する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>刺激に対して払いのける動作、顔をしかめるなどが見られる</li> </ul>
Ⅴ	<ul style="list-style-type: none"> <li>痛み刺激にまったく反応しない</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>深昏睡</li> <li>痛み刺激にも全く反応しない</li> </ul>	—

—：該当なし

a) 生後3カ月まではⅠ度に、3カ月以降はⅡ度に分類される

以上

## 審査報告 (2)

令和 6 年 2 月 8 日

### 申請品目

[販 売 名]                リフキシマ錠 200 mg  
[一 般 名]                リファキシミン  
[申 請 者]                あすか製薬株式会社  
[申請年月日]              令和 5 年 6 月 19 日

[略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

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

専門協議では、審査報告 (1) に記載した論点（「7.R.2 有効性について」、「7.R.3 安全性について」及び「7.R.4 臨床的位置付けについて」）に関する機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、下記の点について追加で検討し、必要な対応を行った。

#### 1.1 用法・用量及び製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した本剤の用法・用量及び製造販売後の検討事項に関する機構の判断は専門委員から概ね支持されるとともに、以下の意見が出された。

- 錠剤が服用可能という前提はあるものの、小児では成人よりも腸が短く、他疾患では成人よりも低用量で小児に用いられているとする文献報告もあり、用法・用量に年齢下限を設けず、成人と同用量では低年齢児に対して過剰量となる可能性が否定できない。5 歳未満の小児における本剤の投与経験は極めて限られていることも踏まえると、製造販売後の調査において 5 歳未満の小児における情報を積極的に収集することが望ましい。

機構は、錠剤である本剤が服用可能となる年齢層の小児において、成人及び 5 歳以上の小児と同様の有効性及び安全性が期待できるとの申請者の説明（審査報告 (1) 7.R.5 参照）を踏まえ、用法・用量に年齢の下限を設けないことは許容可能と考えるものの、専門協議の議論等を踏まえ、錠剤である本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与することを添付文書で明記した上で、5 歳未満の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与する旨を注意喚起するよう申請者に求め、申請者は了解した。

また、機構は、専門協議での議論等を踏まえ、5 歳未満の小児に本剤が投与された場合には、積極的に情報収集するための方策を検討するよう申請者に指示し、申請者は、製造販売後調査への協力が得ら

れた施設に対しては、5歳未満の患者の登録を定期的に依頼すること、また、申請者が5歳未満の小児への使用を把握した場合は、当該患者の登録を依頼する等の方策を講じる旨を説明し、機構は了承した。

## 1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表11に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、並びに通常的安全性監視活動による情報収集に加え、表12に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動を実施することが適切と判断した。また、特定使用成績調査計画の骨子（案）は表13のとおり提出された。

表11 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

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

表12 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
・市販直後調査（小児） ・特定使用成績調査（小児）	・特定使用成績調査（小児）	・市販直後調査における情報提供（小児）

表13 特定使用成績調査計画の骨子（案）

目的	日常診療の使用実態下における小児（18歳未満）への本剤の安全性及び有効性を確認する。
調査方法	中央登録方式。5歳未満の症例については医療機関において症例を把握した時点で登録を行う。
対象患者	18歳未満の小児
観察期間	3カ月間
予定症例数	安全性解析対象症例として60例
主な調査項目	患者背景、本剤及び併用薬の投与状況、肝性脳症の評価項目（肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能、血中アンモニア濃度）、全般改善度、臨床検査、有害事象

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

### 2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

### 2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.2-1）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

## 3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は希少疾病用医薬品に該当すること、本申請は小児に係る新用量医薬品としての申請であり、本邦において成人に対して一定の使用経験を有することから、本品目の再審査期間は、医薬品医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保

等に関する法律第 14 条の 4 第 1 項第 1 号イの規定に基づき、「6 年を超え 10 年を超えない範囲」として、6 年 1 日と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

(変更なし)

[用法・用量]

成人：~~通常、成人及び小児~~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。

小児：~~通常、小児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。~~

(申請時から取消線部削除、下線部追加)

[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。

以上

## [略語等一覧]

略語	英語	日本語
AUC <sub>0-t h</sub>	Area under the concentration-time curve from 0 to t hours	投与開始後 0 から t 時間までの濃度－時間曲線下面積
AUC <sub>tau</sub>	Area under the concentration-time curve over the dosing interval	投与間隔における濃度－時間曲線下面積
CFU	Colony forming unit	コロニー形成単位
CL/F	Apparent total clearance	見かけの全身クリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
MIC	Minimum inhibitory concentration	最小発育阻止濃度
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OC	Observed case	－（該当なし）
PD	Pharmacodynamic	薬力学
PK	Pharmacokinetics	薬物動態
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PSE 指数	Portal-systemic encephalopathy index	門脈体循環性脳障害指数
T <sub>max</sub>	Time to maximum concentration	最高濃度到達時間
UL	Unique long	－（該当なし）
V/F	Apparent volume of distribution	見かけの分布容積
機構	－（該当なし）	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
本剤	－（該当なし）	リフキシマ錠 200 mg
本薬	－（該当なし）	リファキシミン
リフキシマ初回 審査報告書	－（該当なし）	平成 28 年 5 月 18 日付け審査報告書「リフキシマ錠 200 mg」