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事項一部変更承認申請書
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 5
1.5.2.1　製剤の開発経緯 5
1.5.2.2　非臨床試験の経緯 5
1.5.2.3　臨床試験の経緯 5

表

表 1.5-1. リファキシミンの海外主要国における承認状況及び本邦における臨床開発 4
表 1.5-2. 本邦における L-105 の臨床開発状況 6

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）の海外主要国における承認状況及び国内臨床開発について表 1.5-1 に示した。

リファキシミンはリファマイシン系抗菌薬の 1 つであり、Alfa Wassermann 社（現在の Alfasigma 社）がイタリアで 1985 年に初めて製造販売承認を取得して以来、日本を含む 76 の国又は地域で承認・販売されている（2023 年 6 月 5 日現在）。本薬はその難吸収性である特長から、主に消化管内にて抗菌作用を発揮するため、海外諸国では「グラム陽性又はグラム陰性菌により持続する急性又は慢性の腸内感染症、夏季下痢症、旅行者下痢症、腸炎、消化管手術時の術前及び術後の感染症予防、高アンモニア血症治療の補助療法、肝性脳症、リファキシミン感受性細菌による胃腸感染症の重症例、憩室炎、及び抗生物質起因性大腸炎」などの適応症で承認を取得している。

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。

あすか製薬株式会社は、国内におけるリファキシミンの開発として、希少疾病用医薬品指定を受け［指定番号：（25 薬）第 302 号、2013 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 4 号］、国内第 I 相試験（L-105/1-A）、第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び第 III 相試験（L-105/3-A）を実施、2015 年 12 月に製造販売承認申請を行い、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能・効果とする製造販売承認を 2016 年 9 月に取得している。

しかしながら、本承認は成人に対するものであり、小児肝性脳症患者に対するリファキシミンの有効性及び安全性については知見が得られていなかったものの、本薬の小児への適応拡大は医療上高い意義を持つと考えた。加えて、日本小児栄養消化器肝臓学会から厚生労働大臣へ提出された早期承認要望書（2012 年 1 月）にて小児での開発要請がなされていることも受け、日本人の小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-B 試験）を実施し、既承認製剤（200mg 錠）を用い、成人と同一の用法用量にて成人と同様の有効性が得られ、かつ安全性が確保できるかを確認した。

以上から、今般、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行うこととした。

表 1.5-1. リファキシミンの海外主要国における承認状況及び本邦における臨床開発

			西暦	1985	1986 – 2003	2004	2005 – 2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017 – 2019	2020	2021	2022	2023	補足
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																1985/4/23承認（伊）
	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									2013/7/18承認（伊）
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							2013/1/10承認（英） 2013/2/6承認（独） 2015/2/25承認（仏）
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]					●承認														2004/5/25承認（米）
	成人における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減[2]							●承認												2010/3/25承認（米）
	下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）の治療												●承認							2015/5/27承認（米）
日本	肝性脳症における高アンモニア血症の改善[1]	第 I 相試験[3]	L-105/1-A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	（20■■～20■■）
		第 II/III 相試験	L-105/2-A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	（20■■～20■■）
		第 III 相試験	L-105/3-A	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	（20■■～20■■）
														●承認						2016/9/28承認（日）
		第 II/ III 相試験（小児）	L-105/2-B	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	（20■■～20■■）

1) 200 mg 錠、2) 550 mg 錠、3) 275 mg 錠、■評価資料、■参考資料

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

今回の承認事項一部変更申請（小児適応拡大）においては既承認の製剤（200mg 錠）を用いたことから、新たな製剤開発は実施しなかった。

1.5.2.2　非臨床試験の経緯

今回一部変更申請した小児の用法・用量は既承認の用法・用量と同一であることから、新たな非臨床試験の評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった。

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、国内におけるリファキシミンの開発として、希少疾病用医薬品指定を受け［指定番号：（25 薬）第 302 号、2013 年 5 月 13 日付け薬食審査発 0513 第 4 号］、国内第 I 相試験（L-105/1-A）、第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び第 III 相試験（L-105/3-A）を実施、2015 年 12 月に製造販売承認申請を行い、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能・効果とする製造販売承認を 2016 年 9 月に取得している。

今回の承認事項一部変更申請（小児適応拡大）にあたり、日本人の小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-B 試験）を実施し、成人と同一の用法用量にて成人と同様の有効性が得られ、かつ安全性が確保できるかを確認した。

本邦における L-105 の臨床開発状況及び治験相談の経緯等を表 1.5-2 に示す。

表 1.5-2. 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	その他
20[redacted]年[redacted]月	Alfa Wassermann 社と本邦における開発、販売契約を締結		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号：[redacted]）	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～[redacted]月[redacted]日	L-105 第 I 相臨床試験（治験実施計画書番号：L-105/1-A）		
2012 年 1 月 31 日			日本小児栄養消化器肝臓学会から早期承認要望書の提出
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		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			希少疾病用医薬品指定申請
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	L-105 第 II/III 相試験（治験実施計画書番号：L-105/2-A）		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]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］
2015 年 12 月 24 日	**製造販売承認申請（成人）**		
2016 年 9 月 28 日	**製造販売承認取得**		
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		医薬品第 II 相試験終了後相談（オーファン）（受付番号：[redacted]）	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		医薬品追加相談（オーファン）（受付番号：[redacted]）	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日		医薬品追加相談（オーファン）（受付番号：[redacted]）	
20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	L-105 第 II/III 相試験（治験実施計画書番号：L-105/2-B）		

1）　学会からの早期承認要望書の提出

あすか製薬株式会社が国内における臨床開発を開始して早々、2012 年 1 月に日本小児栄養消化器肝臓学会から早期承認要望書が厚生労働大臣へ提出されている。

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[redacted]年[redacted]月[redacted]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、*2013*年 5 月 13 日に指定を受けた。

＊新薬承認情報提供時に置換

3） 製造販売承認申請～承認取得（成人）

2015 年 12 月に製造販売承認申請を行い、販売名：リフキシマ錠 200mg として「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能・効果とする製造販売承認を 2016 年 9 月に取得した。

4） 治験相談の経緯

a) 医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、1.13.2-1）

錠剤を用いた小児適用に関する治験計画を提示したところ、錠剤に加えて既存（海外市販）の懸濁用顆粒剤を用いた治験の実施を推奨された。また、幼若動物を用いた毒性試験を実施しない場合は、被験者の安全性が十分担保するための方策について十分検討するよう指導を受けた。

b) 医薬品追加相談（[redacted]：平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、1.13.2-2）

2 種の製剤（錠剤及び海外市販の懸濁剤）を用いた小児適用に関する治験計画を提示し、以下のように指導を受けた。

- 2 剤形でそれぞれ単一の試験として計画・実施する（剤形ごとに最低目標例数を設定する）。
- 有効性及び安全性については両剤形で得られたデータを総合的に審査する。
- 各剤形については、同時に承認申請する。錠剤は「1-(6)新用量」、顆粒剤は「1-(6)新用量」及び「1-(8)剤形追加」の区分となる。
- 用量は体重で区分することなく、成人での承認用量とし、必要に応じて減量規定等を設定する。

また、経口懸濁用顆粒剤に含まれる添加剤の 1 つである[redacted]が国内使用前例を超える含量であることについて、その安全性については新たな非臨床試験を追加実施することなく既存の情報を元に議論が可能であるとの見解を得た。

c) 医薬品追加相談（[redacted]：令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日、1.13.2-3）

顆粒剤に添加剤として含まれる[redacted]中の元素不純物（[redacted]及び[redacted]）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、厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、ICHQ3D ガイドライン）の基準に適合していないことが判明した。これにより海外において 20[redacted]年[redacted]月から出荷が停止され、流通再開の目途が立っていない状況※となったことから、顆粒剤の本邦への導入は困難と判断された（※2023 年 4 月現在も流通再開となっていない）。これを踏まえ、リファキシミンの小児に対する開発を錠剤のみにて進めるために本相談を行った結果、以下のような見解を得た。

- 20 例と設定されている目標例数について、日本人小児患者におけるより多くの情報を収集することが重要と考えることから、目標例数は 20 例以上と設定し、登録例数が 20 例に達した場合でも被験者の登録を継続すること
- 相談者から提示された臨床試験計画（案）について他に異論はない
- 用量は体重で区分することなく、成人での承認用量とし、必要に応じて減量規定等を設定すること
- 錠剤のみにて小児肝性脳症に対する一変申請の臨床データパッケージを構築できる可能性はあると考えるが、顆粒剤が本邦に導入可能となり、製造販売承認申請する場合は別途、臨床試験を計画・実施する必要があること

（2） 国内臨床試験

今回の承認事項一部変更申請（小児適応拡大）においては、下記のように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；評価資料）を新たに実施し、申請添付資料には国内で実施した臨床試験結果を参考資料とした臨床データパッケージとした。

1） 国内第 II／III 相試験（L-105/2-B、評価資料 5.3.5.1.-1）

小児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）で、12 週間経口投与による L-105 の有効性及び安全性を確認した。

2） 国内第 I 相試験（L-105/1-A、参考資料 5.3.1.1.-1）

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。

3） 国内第 II/III 相試験（L-105/2-A、参考資料 5.3.5.2.-1）

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。

4） 国内第 III 相試験（L-105/3-A、参考資料 5.3.5.2.-2）

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。

（3） まとめ

以上の臨床試験成績を踏まえ、L-105 を日本人の小児肝性脳症患者に投与したときにも、成人における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、国内臨床試験データから構築した臨床データパッケージをもって、以下の内容で本剤の医薬品製造販売承認事項一部変更申請を行うこととした。

適応症（効能又は効果）	肝性脳症における高アンモニア血症の改善
用法及び用量	通常、成人及び小児にはリファキシミンとして1回400mgを1日3回食後に経口投与する。 （下線部追記）

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
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)　海外での販売状況 4
(2)　海外における小児への適応 8
1.6.2　外国の添付文書 10
1.6.2.1　米国-添付文書（原文及び和訳） 10
1.6.2.2　欧州-企業中核データシート（CCDS）（英文及び和訳） 51

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（2023 年 6 月 5 日現在） 5
表 1.6-2. リファキシミン製剤の年齢別・適応症別の承認国数（2023 年 6 月 5 日現在） 9
表 1.6-3. 米国 Xifaxan（200 mg 及び 550 mg）の Full Prescribing Information（原文及び和訳） 11
表 1.6-4. Company Core Data Sheet（CCDS）の英文及び和訳［200 mg 錠］ 52
表 1.6-5. Summary of Product Characteristics（SmPC）の英文及び和訳［550 mg 錠］ 72

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
CCDS	企業中核データシート	Company Core Data Sheet
HA	高アンモニア血症	Hyperammonemia
HE	顕性肝性脳症	Hepatic Encephalopathy
IBS-D	下痢型過敏性腸症候群	Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea
SmPC	製品概要	Summary of Product Characteristics
TD	旅行者下痢症	Travelers’ Diarrhea
UAE	アラブ首長国連邦	United Arab Emirates

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

（1）　海外での販売状況

L-105 は、Alfa Wassermann 社（現 Alfasigma 社）がイタリアで 1985 年に初めて製造販売承認を取得して以来、日本を含む 76 の国又は地域で承認・販売されている（2023 年 6 月 5 日現在）（表 1.6-1）。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 月には下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）の適応でも承認を取得している。

[注] 承認・販売されている 77 の国又は地域のうち、サウジアラビア及びアラブ首長国連邦を除く 75 の国又は地域で肝性脳症関連の適応を取得している。

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2023 年 6 月 5 日現在）

国又は地域		初回承認年月日	販売名 [a]	剤形 [b]	肝性脳症に関する適応 [c]	小児への適応と年齢 [d]
EU加盟国	イタリア	1985/ 4/23	Flonorm, Normix, Rifacol	200 錠 顆	HA	≧12
			Tixtar, Tixteller	550 錠	HE	≧18
	ルーマニア	1998/12/17	Normix	200 錠 400 錠 顆	HA	>12
			Tixteller	550 錠	HE	≧18
	ハンガリー	1998/12/18	Normix	200 錠	HE	≧12
			Refero	550 錠		≧18
	チェコ	1999/ 5/ 5	Normix	200 錠	HE	>12
				400 錠	HE	>12
	スペイン	1999/ 9/20	Spiraxin	200 錠	HA	≧12
			Tixtar, Tixteller	550 錠	HE	≧18
	ギリシャ	2001/ 9/ 4	Rifacol	200 錠	HE	≧12
	スロバキア	2003/ 9/24	Normix	200 錠	HE	>12
			Refero	550 錠		≧18
	ポーランド	2004/ 4/30	Xifaxan	200 錠 400 錠 顆	HE	>12 (TD)
			Tixteller	550 錠		≧18
	オーストリア	2005/10/18	Colidimin	200 錠 顆 400 錠	HE	≧12
			Refero	550 錠		≧18
	ポルトガル	2006/ 6/ 9	Xifaxan	200 錠	×	>12
			Refero	550 錠	HE	≧18
	ドイツ	2008/ 1/15	Rifaxan-AW, Xifaxan tabletten	200 錠	×	≧18 (TD)
			Tixteller, Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	デンマーク	2010/ 4/14	Faxinorm, Xifaxan	200 錠	×	≧12 (TD)
			Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	アイルランド	2012/12/18	Rifaximin Alfasigma, Targaxan	550 錠	HE	≧18
	スウェーデン	2013/ 1/10	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	ベルギー	2013/ 1/17	Targaxan, Tixteller	550 錠	HE	≧18
	オランダ	2013/ 1/28	Tixteller, Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	フィンランド	2013/ 2/ 8	Targaxan	550 錠	HE	≧18
	ルクセンブルク	2013/ 5/ 1	Refero, Targaxan	550 錠	HE	≧18
	フランス	2015/ 2/25	Targaxan, Tixtar	550 錠	HE	≧18

[a,b] 現在販売中の販売名のみ記載した　[b] 200 錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用、400 錠：400 mg 錠、550 錠：550 mg 錠　[c] HA（高アンモニア血症治療の補助療法）、HE（肝性脳症の寛解維持）、TD（旅行者下痢症）　[d] 20 歳未満の適応がある場合、最低年齢を示した。

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2023 年 6 月 5 日現在）（続き 1）

国又は地域		初回承認年月日	販売名 [a]	剤形 [b]	肝性脳症に関する適応 [c]	小児への適応と年齢 [d]
EU 以外の欧州	ロシア	2006/ 9/15	Alfa Normix	200 錠 400 錠 顆	HE	≧12
			Alfa Normix Forte	550 錠	HE	≧18
	ウクライナ	2009/ 2/12	Alfa Normix	200 錠	HE	≧12
			Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	英国	2010/12/ 2	Normicron, Xifaxanta	200 錠	×	≧18
			Targaxan	550 錠	HE	≧18
	ノルウェー	2013/ 1/ 4	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	スイス	2015/ 3/19	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	セルビア	2016/ 2/18	Normix	200 錠	HE	≧18
	モンテネグロ	2016/ 2/18	Normix	200 錠	HE	≧18
	マケドニア	2016/ 9/29	Normix	200 錠	HA	≧12
アフリカ・中央アジア・西アジア・南アジア	ベナン	1991/ 4/22	Normix	200 錠	HA	≧12
	コンゴ	1991/ 6/25	Normix	200 錠	HA	≧12
	ガボン	1992/ 2/19	Normix	200 錠	HA	≧12
	レバノン	2001/ 4/11	Normix	200 錠 顆	HA	>2～6
	チュニジア	2001/11/ 6	Normix	200 錠 顆	HA	>2～6
	ウズベキスタン	2008/ 2/ 1	Alfa Normix	200 錠	HE	≧12
	アルメニア	2008/ 4/10	Alfa Normix	200 錠	HE	≧12
	ジョージア	2008/ 4/11	Alfa Normix	200 錠	HE	≧12
	カザフスタン	2008/11/24	Alfa Normix	200 錠	HE	－
	トルクメニスタン	2009/ 3/ 3	Alfa Normix	200 錠	HE	≧12
	イスラエル	2013/ 4/ 9	Lormyx	200 錠	HE	≧12
	セネガル	2013/ 7/22	Normix	200 錠	HA	≧12
	コートジボワール	2013/ 8/16	Normix	200 錠	HA	≧12
	クウェート	2014/ 3/19	Xifaxan	200 錠	HA	≧12
	カメルーン	2014/ 8/12	Normix	200 錠	HA	≧12
	モロッコ	2013/ 4/15	Normix	200 錠	HA	≧12
	マリ共和国	2014/11/28	Normix	200 錠	HA	≧12
	ギニア	2015/ 3/ 5	Normix	200 錠	HA	≧12
	ヨルダン	2015/ 1/13	Xifaxan	200 錠	HA	≧12
	ブルキナファソ	2015/ 1/19	Normix	200 錠	HA	≧12
	エジプト	2015/ 9/ 3	Normix	200 錠	HA	≧12
	モーリタニア	2016/ 2/ 4	Normix	200 錠	HA	≧12
	サウジアラビア	－	Xifaxan	200 錠	×	≧18
	UAE	－	Xifaxan	200 錠	×	≧18
	南アフリカ	－	Xifaxan	550 錠	HE	≧18

[a,b] 現在販売中の販売名のみ記載した　[b] 200 錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用、400 錠：400 mg 錠、550 錠：550 mg 錠　[c] HA（高アンモニア血症治療の補助療法）、HE（肝性脳症の寛解維持）、TD（旅行者下痢症）　[d] 20 歳未満の適応がある場合、最低年齢を示した。

表 1.6-1. リファキシミン製剤の海外における承認状況（2023 年 6 月 5 日現在）（続き 2）

国又は地域		初回承認年月日	販売名 [a]	剤形 [b]	肝性脳症に関する適応 [c]	小児への適応と年齢 [d]
アメリカ大陸	ベネズエラ	1995/10/ 5	Normix	200 錠	HA	－
	メキシコ	1998/ 6/15	Flonorm	200 錠 400 錠 顆	HA+HE	≧6 (TD)
				550 錠		－
	コロンビア	1999/ 3/ 3	Flonorm	200 錠	HA+HE	－
			Flonorm	顆		
	米国	2004/ 5/26[e]	Xifaxan	200 錠	×	≧12 (TD)
			Xifaxan	550 錠	HE	≧18 (HE, IBS-D)
	チリ	2011/ 4/11	Normix	200 錠	HE	≧12 (TD) ≧18 (HE)
	エクアドル	2012/ 5/ 9	Normix	200 錠	HA	≧12 (TD)
	ペルー	2013/ 7/18	Normix	200 錠	HA	≧12
	カナダ	2013/ 8/13	Zaxine	550 錠	HE	≧18
	コスタリカ	2016/10/10	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	エルサルバドル	2016/12/14	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	ニカラグア	2017/ 4/16	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	グアテマラ	2017/ 3/22	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	ホンジュラス	2018/ 2/14	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	ドミニカ共和国	－	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	パナマ	－	Flonorm	200 錠	HA	≧12
	ブラジル	－	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
東アジア・東南アジア・オセアニア	韓国	2002/ 8/10	Normix	200 錠	HA	≧12
	中国	2002/12/23	Xifaxan	200 錠	HA+HE	≧12
	香港	2012/12/20	Xifaxan	200 錠	×	－
			Refero	550 錠	HE	≧18
	フィリピン	2012/ 3/ 2	Normix	200 錠	HE	≧12
	オーストラリア	2012/ 5/ 4	Xifaxan	200 錠	×	≧12 (TD)
			Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	ニュージーランド	2013/ 7/25	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	シンガポール	2015/ 3/23	Xifaxan	550 錠	HE	≧18
	日本	2016/ 9/28	Rifxima	200 錠	HA	－

[a,b] 現在販売中の販売名のみ記載した　[b] 200 錠：200 mg 錠、顆：懸濁用顆粒 2 g/100 mL 用、400 錠：400 mg 錠、550 錠：550 mg 錠　[c] HA（高アンモニア血症治療の補助療法）、HE（肝性脳症の寛解維持）、TD（旅行者下痢症）　[d] 20 歳未満の適応がある場合、最低年齢を示した。　[e] 肝性脳症に関する適応追加(2010/3)、IBS-D に関する適応追加(2015/5)

（2） 海外における小児への適応

リファキシミン製剤が承認・販売されている国又は地域 76 のうち、18 歳以上又は成人のみの適応は 25 の国又は地域であり、うちサウジアラビア及びアラブ首長国連邦（UAE）の 2 箇国を除き高アンモニア血症治療の補助療法（HA）または肝性脳症の寛解維持（HE）の適応症を有している（表 1.6-2）。なお、海外の 550 mg 錠はすべての国又は地域で 18 歳以上の適応となっている。

一方、18 歳未満への適応を有する国は計 51 箇国あるが、その大半となる 48 箇国で「12 歳以上」となっており［うち 41 箇国で HA 又は HE、もしくはその両方、7 箇国では旅行者下痢症（TD）のみ］、「6 歳以上」は 1 箇国で HA 又は HE、「2～6 歳以上」は 2 箇国で HA となっている（表 1.6-2）。18 歳未満への適応を有するのは 200mg 錠が主で、顆粒剤（9 箇国：*付き）及び 400 mg 錠（6 箇国：下線付き）も含まれる。

表 1.6-2. リファキシミン製剤の年齢別・適応症別の承認国数（2023 年 6 月 5 日現在）

	国名	適応症	計
18 歳以上又は成人のみ	ベネズエラ、日本	HA	23
	ドイツ、アイルランド、スウェーデン、ベルギー、オランダ、フィンランド、ルクセンブルク、フランス、英国、ノルウェー、スイス、セルビア、モンテネグロ、カザフスタン、南アフリカ、カナダ、ブラジル、香港、ニュージーランド、シンガポール	HE	
	コロンビア*	HA+HE	
	サウジアラビア、UAE	TD	2
12 歳以上	イタリア*、ルーマニア*、スペイン、マケドニア、ベナン、ガボン、セネガル、コートジボワール、クウェート、カメルーン、モロッコ、マリ共和国、ギニア、ヨルダン、ブルキナファソ、エジプト、モーリタニア、コンゴ、ペルー、コスタリカ、エルサルバドル、ニカラグア、グアテマラ、ホンジュラス、ドミニカ共和国、パナマ、韓国 ［27 箇国］	HA	41
	ハンガリー、チェコ、ギリシャ、スロバキア、オーストリア*、ロシア*、ウクライナ、ウズベキスタン、アルメニア、ジョージア、トルクメニスタン、イスラエル、フィリピン ［13 箇国］	HE	
	中国 ［1 箇国］	HA+HE	
	ポルトガル、ポーランド*、オーストラリア、デンマーク、チリ、エクアドル、米国 ［7 箇国］	TD	7
6 歳以上	－	HA	1
		HE	
	メキシコ* ［1 箇国］	HA+HE	
	－	TD	
2～6 歳以上	レバノン*、チュニジア* ［2 箇国］	HA	2
	－	HE	
		HA+HE	
		TD	

HA（高アンモニア血症治療の補助療法）、HE（肝性脳症の寛解維持）、TD（旅行者下痢症）

*顆粒剤を販売している国、下線付きは 400mg 錠を販売している国

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 1.6-3 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 1.6-3. 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.** **XIFAXAN® (rifaximin) Tablets, for oral use** **Initial U.S. Approval: 2004** 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. ----------**INDICATIONS AND USAGE**---------- XIFAXAN is a rifamycin antibacterial indicated for: ● The treatment of travelers' diarrhea (TD) caused by noninvasive strains of *Escherichia coli* 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) Limitations of Use ● TD: Do not use in patients with diarrhea complicated by fever or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than *Escherichia coli* (1.1, 5.1)	**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®（リファキシミン）錠、経口用** **初回米国の承認日：2004 年** 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。 ----------**効能又は効果**---------- 本剤は以下を適応とするリファマイシン系抗菌薬である ● 成人及び 12 歳以上の小児患者における非侵襲性大腸菌株を原因とする旅行者下痢症（TD）の治療（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） 効能又は効果に関連する使用上の注意 ● 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 添付文書の重要点（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。

- XIFAXAN can be taken with or without food. (2.4)

----------DOSAGE FORMS AND STRENGTHS----------

- 200 mg and 550mg tablets (3)

----------CONTRAINDICATIONS----------

History of hypersensitivity to rifaximin, rifamycin antimicrobial agents, or any of the components of XIFAXAN (4)

----------WARNINGS AND PRECAUTIONS----------

- Travelers' Diarrhea Not Caused by *E. coli*: XIFAXAN was not effective in diarrhea complicated by fever and/or blood in the stool or diarrhea due to pathogens other than *E. coli*. If diarrhea symptoms get worse or persist for more than 24 to 48 hours, discontinue XIFAXAN and consider alternative antibiotics (5.1)
- *Clostridium difficile*-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 (P-gp) inhibitors (e.g., cyclosporine):: Caution should be exercised when concomitant use of Xifaxan and a P-glycoprotein inhibitor is needed (5.5, 7.1).

- 本剤は食後、空腹時のいずれにも投与可能である（2.4）。

----------剤型及び含量----------

- 200mg 錠及び 550mg 錠（3）

----------禁忌----------

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）

----------警告及び使用上の注意----------

- 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）
- *Clostridium difficile* 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 添付文書の重要点（ハイライト）	
原文	和訳
----------ADVERSE REACTIONS---------- Most common adverse reactions: ● TD (≥ 2%): Headache (6.1) ● HE (≥ 10%): Peripheral edema, nausea, dizziness, fatigue, and ascites (6.1) ● IBS-D (≥ 2%): ALT increased, nausea (6.1) **To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Salix Pharmaceuticals at 1-800-321-4576 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch*** **---------- DRUG INTERACTIONS----------** Warfarin: Monitor INR and prothrombin time; dose adjustment of warfarin may be needed to maintain target INR range. (7.2) **----------USE IN SPECIFIC POPULATIONS----------** Pregnancy: May cause fetal harm (8.1) **See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION** **Revised: 09/2022**	**----------副作用----------** 主な副作用： ● TD（≥2%）：頭痛（6.1） ● HE（≥10%）：末梢性浮腫、悪心、浮動性めまい、疲労、腹水（6.1） ● IBS-D（≥2%）：アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、悪心（6.1） **副作用が疑われる場合は、Salix Pharmaceuticals 社（1-800-321-4576）又は FDA（1-800-FDA-1088、www.fda.gov/medwatch）に報告すること。** **----------薬物相互作用----------** ワルファリン：INR とプロトロンビン時間をモニターする。目標 INR 範囲を維持するためにワルファリンの用量調節が必要な場合がある。(7.2) **----------特別な患者集団への投与----------** ● 妊婦：胎児に悪影響を及ぼす可能性がある（8.1） **患者に伝えるべき情報（17）参照** **2022 年 9 月改訂**

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
1.1 Travelers' Diarrhea
1.2 Hepatic Encephalopathy
1.3 Irritative Bowel Syndrome with Diarrhea

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
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
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

6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
7.1 P-glycoprotein Inhibitors
7.2 Warfarin
7.3 CYP3A4 Substrates

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
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION

目次

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 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 剤型及び規格
4 禁忌
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 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 薬物相互作用
7.1 P-糖タンパク阻害剤
7.2 ワルファリン
7.2 CYP3A4 の基質

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 過量投与
11 性状

12 CLINICAL PHARMACOLOGY 12.1 Mechanism of Action 12.3 Pharmacokinetics 12.4 Microbiology 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility 14 CLINICAL STUDIES 14.1 Travelers' Diarrhea 14.2 Hepatic Encephalopathy 14.3 Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea 15 REFERENCES 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION *Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed	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 非臨床毒性試験 13.1 発がん性、変異原性及び生殖毒性 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 参考文献 16 包装／貯法 17 患者に伝えるべき情報 * 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 *Escherichia coli* in adults and pediatric patients 12 years of age and older. *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 *Escherichia coli* [*see Warnings and Precautions (5.1)*, *Clinical Pharmacology (12.4)* and *Clinical Studies (14.1)*].	**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。 *効能又は効果に関連する使用上の注意* 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
1.3 Irritative Bowel Syndrome with Diarrhea XIFAXAN is indicated for the treatment of irritable bowel syndrome with diarrhea (IBS-D) in adults.	**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。
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION **2.1 Dosage for Travelers' Diarrhea** The recommended dose of XIFAXAN is one 200mg tablet taken orally three times a day for 3 days. **2.2 Dosage for Hepatic Encephalopathy** The recommended dose of XIFAXAN is one 550mg tablet taken orally two times a day. **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. **2.4 Administration** XIFAXAN can be taken with or without food [*see Clinical Pharmacology (12.3)*].	**2 用法及び用量** **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。 **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。 **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。 **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*］。
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.	**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－円形錠で片面に「Sx」と刻印されている。 ・550mg－楕円形錠で片面に「rfx」と刻印されている。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
4 CONTRAINDICATIONS 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 Adverse Reactions (6.2)]*.	**4 禁忌** 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***］。
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS **5.1 Travelers' Diarrhea Not Caused by *Escherichia coli*** 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 *Escherichia coli*. Discontinue XIFAXAN if diarrhea symptoms get worse or persist more than 24 to 48 hours and alternative antibiotic therapy should be considered. XIFAXAN is not effective in cases of travelers' diarrhea due to *Campylobacter jejuni*. The effectiveness of XIFAXAN in travelers' diarrhea caused by *Shigella* spp. and *Salmonella* spp. has not been proven. XIFAXAN should not be used in patients where *Campylobacter jejuni*, *Shigella* spp., or *Salmonella* spp. may be suspected as causative pathogens *[see Indications and Usage (1.1)]*.	**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** 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。 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。 本剤は、*Campylobacter jejuni* に起因する旅行者下痢症には有効でない。赤痢菌（*Shigella* spp.）及びサルモネラ属（*Salmonella* 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、*Campylobacter jejuni*、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*］。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
5.2 Clostridium difficile-Associated Diarrhea *Clostridium difficile*-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 *C. difficile*. *C. difficile* produces toxins A and B which contribute to the development of CDAD. Hypertoxin producing strains of *C. difficile* 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. If CDAD is suspected or confirmed, ongoing antibiotic use not directed against *C. difficile* may need to be discontinued. Appropriate fluid and electrolyte management, protein supplementation, antibiotic treatment of *C. difficile*, and surgical evaluation should be instituted as clinically indicated.	**5.2 *Clostridium difficile* 関連下痢症** *Clostridium difficile* 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、*C. difficile* の過剰増殖を引き起こす可能性がある。 *C. difficile* は CDAD の発現に関与する毒素 A 及び毒素 B を産生する。*C. difficile* 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 ヵ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。 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 *C. difficile* 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、*C. difficile* に対する抗生物質投与及び外科的検査を開始すること。
5.3 Development of Drug Resistant Bacteria 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.	**5.3 薬剤耐性細菌の出現** 細菌に起因することが確定、あるいは強く疑われること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。
5.4 Severe (Child-Pugh Class C) Hepatic Impairment 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)]*.	**5.4 重度（Child-Pugh C）の肝機能不全** 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*］。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
5.5 Concomitant use with P-glycoprotein Inhibitors 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. 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 Drug Interactions (7. 2) and Pharmacokinetics (12.3)*].	**5.5 P-糖タンパク質阻害剤との併用** 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。本剤をシクロスポリンなどの 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。 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*］。
6 ADVERSE REACTIONS The following clinically significant adverse reactions are described elsewhere in labeling: ・ *Clostridium difficile*-associated diarrhea [see Warnings and Precautions (5.2)]	**6 副作用**
6.1 Clinical Studies Experience 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.	**6.1 臨床試験での有害事象** 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。
Travelers' Diarrhea 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 ≥ 65 years old, 53% were male and 84% were White, 11% were Hispanic. 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. The adverse reaction that occurred at a frequency ≥ 2% in XIFAXAN-treated patients (n=320) at a higher rate than placebo (n=228) in the two placebo-controlled trials of TD was: • headache (10% XIFAXAN, 9% placebo)	*旅行者下痢症* 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。 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。 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： ·頭痛 (本剤 10%、プラセボ 9%)
Hepatic Encephalopathy 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). 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 placebo-controlled clinical trial (n=140) and in a long term follow-up study (n=280). The population	*肝性脳症* 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 ヵ月以上が 265 例、1 年以上が 202 例である（平均投与期間 364 日）。 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 回投与の成人患者における安全性を、6 ヵ月のプラセボ対照試験（140 例）及び長期フォローアッ

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
had a mean age of 56 (range: 21 to 82) years; approximately 20% of the patients were ≥ 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 ≥ 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.	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%が治験期間中ラクツロースを併用していた。6 ヵ月の治験期間中、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。

Xifaxan 添付文書（全文）

原文

Table 1. Most Common Adverse Reactions* in HE Trial

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

和訳

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*

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%)
筋痙縮	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%)

* 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
Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea 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 ≥ 65 years old, 72% were female, 88% were White, 9% were Black and 12% were Hispanic. The adverse reaction that occurred at a frequency ≥ 2% in XIFAXAN-treated patients at a higher rate than placebo in Trials 1 and 2 for IBS-D was: • nausea (3% XIFAXAN, 2% placebo). The adverse reactions that occurred at a frequency ≥ 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: • ALT increased (XIFAXAN 2%, placebo 1%) • nausea (XIFAXAN 2%, placebo 1%) Less Common Adverse Reactions 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: *Hepatobiliary disorders*: Clostridium colitis *Investigations*: Increased blood creatine phosphokinase *Musculokeletal and connective tissue disorders*: myalgia	*下痢型過敏性腸症候群（IBS-D）* 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。 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： ・悪心（本剤 3%、プラセボ 2%） 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： ・アラニン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%） 一般的でない有害事象 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。 肝胆道系疾患： Clostridium 大腸炎 検査： 血液中クレアチンキナーゼ増加 筋骨格系及び結合組織障害： 筋肉痛

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
6.2 Postmarketing Experience 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. Infections and Infestations Cases of *C. difficile*-associated colitis have been reported *[see Warnings and Precautions (5.2)]*. ~~General~~ ~~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.~~ Hypersensitivity Reactions 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. Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders Cases of rhabdomyolysis have been reported in patients with cirrhosis, with and without concomitant statin use. Severe Cutaneous Adverse Reactions Severe cutaneous adverse reactions, including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), have been reported in association with the use of rifaximin in patients with cirrhosis. Discontinue rifaximin at the first signs or symptoms of a severe cutaneous adverse reaction or other signs of hypersensitivity and conduct a clinical evaluation.	**6.2 市販後使用成績** 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。 感染症及び寄生虫症 *C. difficile* 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*］。 ~~基本的注意~~ ~~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。~~ 過敏症反応 剥離性皮膚炎、発疹、血管神経性浮腫（顔や舌の腫れ、嚥下困難）、蕁麻疹、潮紅、そう痒症、アナフィラキシーが報告されています。これらの事象は、早ければ薬剤投与後 15 分以内に発生しました。 筋骨格系および結合組織系疾患 肝硬変患者において、スタチン併用の有無にかかわらず、横紋筋融解症の症例が報告されています。 重篤な皮膚副反応 肝硬変患者におけるリファキシミンの使用に関連して、スティーブンス・ジョンソン症候群（SJS）および中毒性表皮壊死症（TEN）を含む重度の皮膚副作用が報告されています。重度の皮膚有害反応やその他の過敏症の徴候や症状が現れた時点でリファキシミンを中止し、臨床評価を実施する。
7 DRUG INTERACTIONS **7.1 P-glycoprotein Inhibitors** Concomitant administration of cyclosporine, an inhibitor of P-gp and OATPs significantly increased the systemic exposure of rifaximin. In patients with hepatic impairment, a potential additive effect of reduced metabolism and concomitant P-gp inhibitors may further increase the systemic exposure to rifaximin. Caution should be exercised when concomitant use of XIFAXAN and a P-gp inhibitor such as cyclosporine is needed [see Warnings and	**7. 薬物相互作用** **7.1 P-糖タンパク阻害剤** P-gp および OATP の阻害剤であるシクロスポリンの併用は、リファキシミンの全身曝露量を有意に増加させた。肝障害のある患者では、代謝の低下と P-gp 阻害剤の併用による潜在的な相加効果により、リファキシミンの全身曝露がさらに増加する可能性がある。XIFAXAN とシクロスポリンなどの P-gp 阻害剤の併用が必要な場合

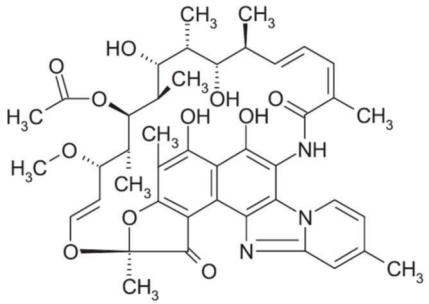
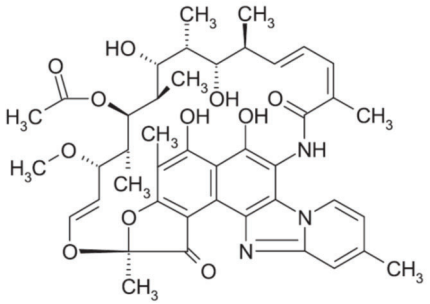
Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Precautions (5.5), Clinical Pharmacology (12.3)].	は注意が必要である［警告と注意（5.5）、臨床薬理（12.3）参照］。
7.2 Warfarin Changes in INR have been reported postmarketing in patients receiving rifaximin and warfarin concomitantly. Monitor INR and prothrombin time. Dose adjustment of warfarin may be needed to maintain target INR range. See prescribing information for warfarin.	**7.2 ワルファリン** リファキシミンとワルファリンを併用している患者において、市販後に INR の変化が報告されています。INR とプロトロンビン時間を監視する。目標 INR 範囲を維持するためにワルファリンの用量調節が必要な場合があります。ワルファリンの処方情報を参照してください。
7.3 CYP3A4 Substrates An in vitro study has suggested that rifaximin induces CYP3A4 [see Clinical Pharmacology (12.3)]. However, in patients with normal liver function, XIFAXAN 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.	**7.3 CYP3A4 の基質** *in vitro* 試験で、リファキシミンが CYP3A4 を誘導することが示唆されている［臨床薬理学（12.3）参照］。しかし、肝機能が正常な患者では、推奨される投与レジメンでの XIFAXAN は CYP3A4 を誘導しないと予想されます。リファキシミン濃度が上昇している肝機能低下患者において、リファキシミンが併用する CYP3A4 基質の薬物動態に大きな影響を与えるかどうかは不明である。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS **8.1 Pregnancy** Risk Summary 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. Data *Animal Data* 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. 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).	**8. 特別な患者集団への投与** **8.1 妊婦** リスクの概要 妊婦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、いずれも母体重に増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。 妊婦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。 データ *動物実験* 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］。 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］。 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。 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］。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
8.2 Lactation Risk Summary 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.	**8.2 授乳** リスクの概要 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。
8.4 Pediatric Use 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.	**8.4 小児等への投与** 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。
8.5 Geriatric Use 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.	**8.5 高齢者への投与** 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。
8.6 Renal Impairment The pharmacokinetics of rifaximin in patients with impaired renal function has not been studied.	**8.6 腎機能不全患者** 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。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
8.7 Hepatic Impairment Following administration of XIFAXAN 550 mg twice daily to patients with a history of hepatic encephalopathy, the systemic exposure (i.e., AUCτ) 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)]*.	**8.7 肝機能不全患者** 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_{τ}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*］。
10 OVERDOSAGE 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.	**10 過量投与** 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プラセボ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。

Xifaxan 添付文書（全文）

原文	和訳
11　DESCRIPTION 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 (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*S*,27*S*,28*E*)-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(2*H*)-dione,25-acetate. The empirical formula is $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ and its molecular weight is 785.9. The chemical structure is represented below:  XIFAXAN tablets for oral administration are film-coated and contain 200 mg or 550 mg of rifaximin. Inactive ingredients: Each 200 mg tablet contains colloidal silicon dioxide, disodium edetate, glycerol palmitostearate, hypromellose, microcrystalline cellulose, propylene glycol, red iron oxide, sodium starch glycolate, talc, and titanium dioxide. Each 550 mg tablet contains colloidal silicon dioxide, disodium edetate, glycerol palmitostearate, microcrystalline cellulose, polyethylene glycol/macrogol, polyvinyl alcohol, red iron oxide, sodium starch glycolate, talc, and titanium dioxide.	**11　性状** 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、(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*S*,27*S*,28*E*)- 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(2*H*)-dione, 25-acetate である。分子式は $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$、分子量は 785.9 である。構造式を以下に示す：  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。 添加剤： 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、ヒプロメロース、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チナトリウム、タルク及び酸化チタン 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、プロピレングリコール/マクロゴール、ポリビニルアルコール、三二酸化鉄、カルボキシメチルスターチナトリウム、タルク及び酸化チタン

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 *Clinical Pharmacology (12.4)*].	**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 Pharmacokinetics Absorption 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. *Travelers' Diarrhea* 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, $AUC_{0\text{-}last}$ 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 Warnings and Precautions (5.1)]*.	**12.3 薬物動態** 吸収 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。 *旅行者下痢症* 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、$AUC_{0\text{-}last}$ 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*］。
Hepatic Encephalopathy Mean rifaximin exposure (AUCτ) 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 Warnings and Precautions (5.4) and Use in Specific Populations (8.7)]*. *Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea* 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).	*肝性脳症* 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（AUCτ）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*］。 *下痢型過敏性腸症候群* 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

Table 2. Mean (± SD) Pharmacokinetic Parameters of Rifaximin Following XIFAXAN 550 mg Three Times a Day in IBS-D Patients and Healthy Subjects

	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)

Food Effect in Healthy Subjects

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}.

Dose-Proportionality

After oral administration of XIFAXAN 200 mg, 400 mg, or 600 mg, rifaximin systemic exposures increased dose-dependently by approximately 2-fold for both AUClast and Cmax from 200 mg to 400 mg, but with a less than dose-proportional increase of 1.3-fold for both AUClast and Cmax from 400 mg to 600 mg administration.

和訳

表 2. IBS-D 患者及び健康被験者に本剤 550 mg を 1 日 3 回投与したときのリファキシミンの薬物動態パラメーター；平均値（± SD）

	健康被験者		IBS-D 患者	
	単回投与 (Day 1) n=12	反復投与 (Day 14) n=14	単回投与 (Day 1) n=12	反復投与 (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)
半減期 (h)	1.83 (1.38)	5.63 (5.27)	3.14 (1.71)	6.08 (1.68)

[a] 中央値（範囲）

健康被験者における食事の影響

健康被験者において高脂肪食の摂取 30 分後に本剤を投与した結果、血漿中濃度の T_{max} は絶食時 0.75 時間に対し、1.5 時間へと遅延し、リファキシミンの全身曝露（AUC）は 2 倍に増加したが、C_{max} には顕著な差はなかった。

用量依存性

XIFAXAN 200mg、400mg、600mg の経口投与後、リファキシミンの全身曝露量は、200mg から 400mg の投与では AUC_{last}、C_{max} ともに約 2 倍と用量依存的に増加したが、400mg から 600mg の投与では AUC_{last}、C_{max} ともに 1.3 倍と用量比例の上昇にとどまった。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Distribution Rifaximin is moderately bound to human plasma proteins. *In vivo*, the mean protein binding ratio was 67.5% in healthy subjects and 62% in patients with hepatic impairment when XIFAXAN 550 mg was administered. Elimination The mean half-life of rifaximin in healthy subjects at steady-state was 5.6 hours and was 6 hours in IBS-D patients. *Metabolism:* In an *in vitro* study rifaximin was metabolized mainly by CYP3A4. Rifaximin accounted for 18% of radioactivity in plasma suggesting that the absorbed rifaximin undergoes extensive metabolism.	分布 リファキシミンはヒト血漿タンパクに対して中程度の結合性を有する。*In vivo* 試験において、本剤 550 mg 錠を投与したときのタンパク結合率の平均値は、健康被験者で 67.5%、肝機能不全患者で 62%であった。 消失 リファキシミンの定常状態における半減期の平均値は、健康被験者において 5.6 時間、IBS-D 患者で 6 時間であった。 *代謝* *In vitro* 試験でリファキシミンは、主に CYP3A4 により代謝された。放射性同位元素標識したリファキシミンの投与後の血漿中放射能のうち、未変化体は 18%であり、吸収されたリファキシミンは広範な代謝を受けることが示唆された。
Excretion In a mass balance study, after administration of 400 mg ^{14}C-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. 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.	*排泄* マスバランス試験において、^{14}C-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。 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。
Specific Populations *Hepatic Impairment* The systemic exposure of rifaximin was markedly elevated in patients with hepatic impairment compared to healthy subjects. 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).	特殊な集団 *肝機能不全患者* 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。 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）。

Xifaxan 添付文書（全文）

原文

Table 3. Mean (± SD) Pharmacokinetic Parameters of Rifaximin at Steady-State in Patients with a History of Hepatic Encephalopathy by Child-Pugh Class[1]

	Healthy Subjects (n = 14)	Child-Pugh Class		
		A (n = 18)	B (n = 15)	C (n = 6)
AUC_τ (ng·hr/mL)	12.3 ± 4.8	118 ± 67.8	169 ± 55.7	257 ± 100.2
C_{max} (ng/mL)	3.4 ± 1.6	19.5 ± 11.4	25.4 ± 11.9	39.7 ± 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
[2] Median (range)

Renal Impairment
The pharmacokinetics of rifaximin in patients with impaired renal function has not been studied.

Drug Interaction Studies
Effect of other drugs on rifaximin
An *in vitro* study suggests that rifaximin is a substrate of CYP3A4.
In vitro rifaximin is a substrate of P-glycoprotein, OATP1A2, OATP1B1, and OATP1B3. Rifaximin is not a substrate of OATP2B1.

Cyclosporine
In vitro 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_∞ 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.

和訳

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（± SD）

	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 ± 4.8	118 ± 67.8	169 ± 55.7	257 ± 100.2
C_{max} (ng/mL)	3.4 ± 1.6	19.5 ± 11.4	25.4 ± 11.9	39.7 ± 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] 健康被験者における PK パラメーターとの試験間比較
[2] 中央値（範囲）

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。

薬物相互作用
他剤のリファキシミンに対する作用
In vitro 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 vitro* 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。

シクロスポリン
In vitro 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ポリン 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_∞は 124 倍（2.54 から 314 ng·hr/mL）に増加した［薬物相互作用(7.2)参照］。
シクロスポリンは OATP や乳がん耐性タンパク質（BCRP）の阻害剤であり、CYP3A4 の弱い阻害剤でもある。シクロスポ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。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Effect of rifaximin on other drugs In *in vitro* drug interaction studies the IC_{50} values for rifaximin was >50 micromolar (~60 mcg) for CYP isoforms 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, and 2E1. *In vitro* IC_{50} value of rifaximin for CYP3A4 was 25 micromolar. Based on *in vitro* studies, clinically significant drug interaction via inhibition of 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 and 3A4 by rifaximin is not expected. The inhibitory effect of rifaximin on P-gp transporter was observed in an *in vitro* study. The effect of rifaximin on P-gp transporter was not evaluated *in vivo*. In *in vitro* 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.	*リファキシミンの他剤への影響* *In vivo* 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 IC_{50} 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。*In vitro* 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。 *In vitro* 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、*in vivo* における作用は検討されていない。 *In vitro* 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イド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。
<u>*Midazolam*</u> In an *in vitro* 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. 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. 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.	<u>ミダゾラム</u> *In vitro* 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。 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。 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。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Oral Contraceptives Containing Ethinyl Estradiol and Norgestimate 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. 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.	*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）* 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。 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に比べ、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。
12.4 Microbiology Mechanism of Action 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. Resistance Resistance to rifaximin is caused primarily by mutations in the rpoB 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. *Antibacterial Activity* Rifaximin has been shown to be active against the following pathogens both *in vitro* and in clinical studies of infectious diarrhea as described in the *Indications and Usage (1.1)* section: Aerobic bacteria Gram-negative bacteria *Escherichia coli* (enterotoxigenic and enteroaggregative strains).	**12.4 微生物学的所見** 作用機序 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。 薬剤耐性 リファキシミン耐性は、主に rpoB 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。 *抗菌活性* *効能又は効果（1）*に記載するように、リファキシミンは、*in vitro* 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： 好気性細菌 グラム陰性菌 大腸菌（腸管毒素原性及び腸管凝集性大腸菌株）。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Susceptibility Tests For specific information regarding susceptibility test interpretive criteria,and associated test methods and quality control standards recognized by FDA for this drug, please see: https://www.fda.gov/STIC.	*感受性試験* 本剤の感受性試験解釈基準、関連する試験法および FDA が認める品質管理基準に関する具体的な情報については、https://www.fda.gov/STIC をご参照ください。
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY **13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility** 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). 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).	**13 非臨床毒性試験** **13.1 発がん性、変異原性及び生殖毒性** 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。 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。

Xifaxan 添付文書（全文）

原文

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Travelers' Diarrhea

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 *Escherichia coli*.

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.

Table 4. Clinical Response in Study 1 (ITT population)

	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)

[a] Hazard Ratio (p-value <0.001)
[b] Difference in rates (p-value <0.01)

和訳

14 臨床成績

14.1 旅行者下痢症

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。

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。

表 4. 試験 1 の臨床効果 (ITT 集団)

	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] ハザード比 (p-value <0.001)
[b] 治癒率の差 (p-value <0.01)

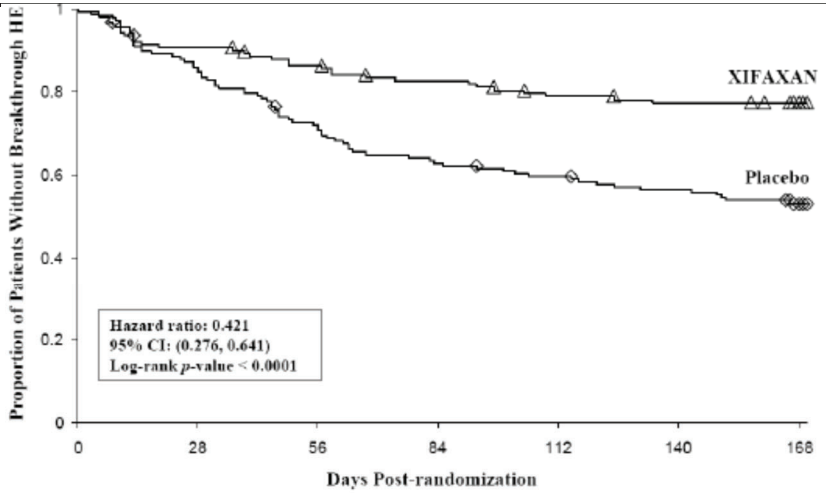
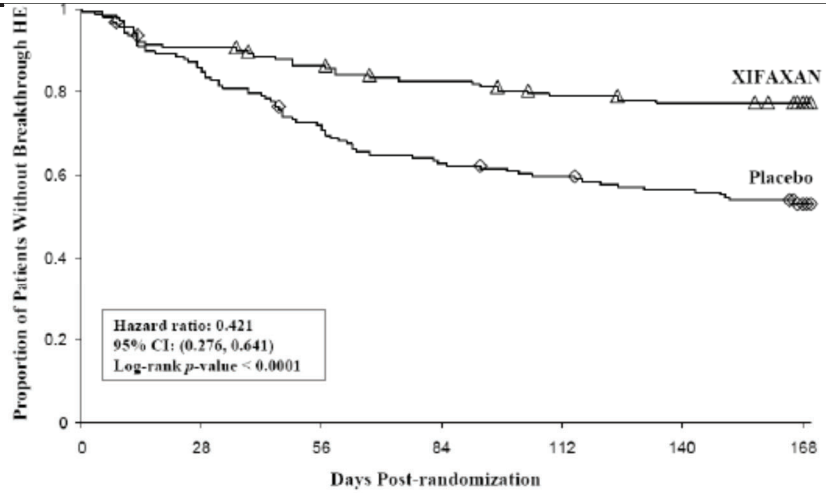
Xifaxan 添付文書（全文）

原文	和訳
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 *Escherichia coli* at baseline. *Escherichia coli* was the only pathogen with sufficient numbers to allow comparisons between treatment groups. 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.	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。 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。
Table 5. Microbiologic Eradication Rates in Study 1 Subjects with a Baseline Pathogen **XIFAXAN** / **Placebo** Overall: 48/70 (69) / 41/61 (67) *E. coli*: 38/53 (72) / 40/54 (74)	**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** **本剤** / **プラセボ** 全体: 48/70 (69) / 41/61 (67) 大腸菌: 38/53 (72) / 40/54 (74)
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 *Campylobacter jejuni*, isolated in the baseline stool. Also in this study, the majority of the subjects treated with XIFAXAN who had *Campylobacter jejuni* 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 *Campylobacter jejuni* isolated at baseline were much lower than the eradication rates seen for *Escherichia coli*.	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っ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 *Campylobacter jejuni*）が検出された。 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 *Campylobacter jejuni* 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。 ベースラインで *Campylobacter jejuni* 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。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
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 *Shigella flexneri* 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 *Shigella flexneri* in the stool (1); five of the 13 subjects received ciprofloxacin although they did not have evidence of severe disease or relapse.	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（*Shigella flexneri* 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ったため（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 *Shigella flexneri* 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ったが、シプロフロキサシンが投与された。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
14.2 Hepatic Encephalopathy 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. 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%). 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. 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.	**14.2 肝性脳症** 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 ヵ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 ヵ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。 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。 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。 顕性 HE の明確な発症を来たした被験者は、6 ヵ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 ヵ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。

Xifaxan 添付文書（全文）

原文	和訳
 Note: Open diamonds and open triangles represent censored subjects. [1] Event-free refers to non-occurrence of breakthrough HE.	 Note: Open diamonds and open triangles represent censored subjects. [1] Event-free refers to non-occurrence of breakthrough HE.
Figure 1: Kaplan-Meier Event-Free Curves[1] in HE Study (Time to First Breakthrough-HE Episode up to 6 Months of Treatment, Day 170) (ITT Population)	**図 1：HE 試験における Kaplan-Meier の無イベント曲線 [1]（最長 6 ヵ月間の治療期間、170 日目までにおける HE の明確な初回発症までの時間）（ITT 集団）**
When the results were evaluated by the following demographic and baseline characteristics, the treatment effect of XIFAXAN 550 mg in reducing the risk of breakthrough overt HE recurrence was consistent for: sex, baseline Conn score, duration of current remission and diabetes. The differences in treatment effect could not be assessed in the following subpopulations due to small sample size: non-White (n=42), baseline MELD > 19 (n=26), Child-Pugh C (n=31), and those without concomitant lactulose use (n=26). HE-related hospitalizations (hospitalizations directly resulting from HE, or hospitalizations complicated by HE) were reported for 19 of 140 subjects (14%) and 36 of 159 subjects (23%) in the XIFAXAN and placebo groups respectively. Comparison of Kaplan-Meier estimates of event-free curves showed XIFAXAN significantly reduced the risk of HE-related hospitalizations by 50% during the 6-month treatment period. Comparison of Kaplan-Meier estimates of event-free curves is shown in Figure 2.	結果を以下の人口統計学的特性別及びベースライン特性別に評価したところ、本剤 550mg 錠の顕性 HE 再発リスク軽減の治療効果は性別、ベースライン時 Conn スコア、現行寛解期間及び糖尿病の有無で一貫していた。なお、以下の部分集団では症例数が少なかったために治療効果の差を評価できなかった。非白人（n＝42）、ベースライン時 MELD＞19（n=26）、Child-Pugh C（n=31）及びラクツロース非併用被験者（n＝26）である。 HE 関連入院（直接 HE による入院または HE を伴う入院）が報告された被験者は、本剤投与群及びプラセボ投与群それぞれに 140 例中 19 例（14%）及び 159 例中 36 例（23%）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 ヵ月間の投与期間に本剤投与が HE 関連入院を 50%有意に低下することが明らかになった。図 2 に無イベント曲線の Kaplan-Meier 推定値を示す。

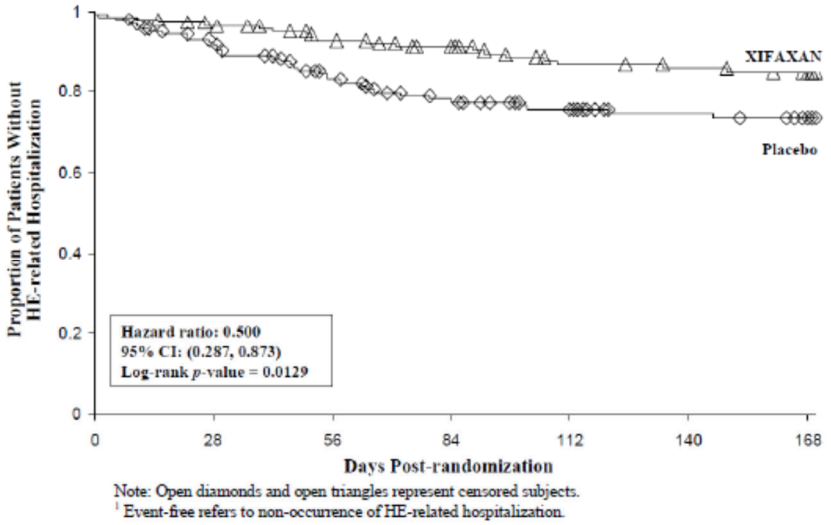


Figure 2: Kaplan-Meier Event-Free Curves[1] in Pivotal HE Study (Time to First HE-Related Hospitalization in HE Study up to 6 Months of Treatment, Day 170) (ITT Population)

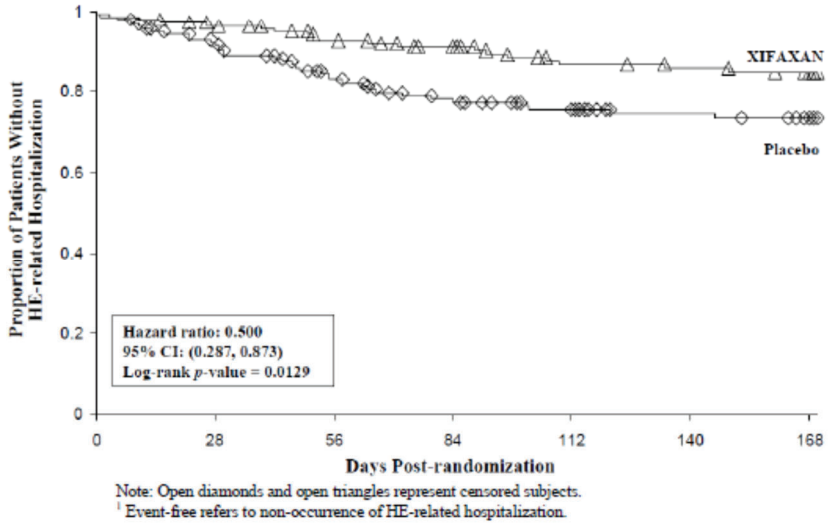


図 2：ピボタルな HE 試験における Kaplan-Meier 無イベント曲線[1]（HE 試験において最長 6 ヵ月間の治療期間、170 日目までにおける初回 HE 関連入院までの時間）（ITT 集団）

14.3 Irritable Bowel Syndrome with Diarrhea

The efficacy of XIFAXAN for the treatment of IBS-D was established in 3 randomized, multi-center, double-blind, placebo-controlled trials in adult patients.

Trials 1 and 2 - Design

The first two trials, Trials 1 and 2 were of identical design. In these trials, a total of 1258 patients meeting Rome II criteria for IBS* were randomized to receive XIFAXAN 550 mg three times a day (n = 624) or placebo (n = 634) for 14 days and then followed for a 10-week treatment-free period. The Rome II criteria further categorizes IBS patients into 3 subtypes: diarrhea-predominant IBS (IBS-D), constipation-predominant IBS (IBS-C), or alternating IBS (bowel habits alternating between diarrhea and constipation). Patients with both IBS-D and alternating IBS were included in Trials 1 and 2. XIFAXAN is recommended for use in patients with IBS-D.

*Rome II Criteria: At least 12 weeks, which need not be consecutive, in the preceding 12 months of abdominal discomfort or pain that has two out of three features: 1. Relieved with defecation; and/or 2. Onset associated with a change in frequency of stool; and/or 3. Onset associated with a change in form (appearance) of stool.

Symptoms that Cumulatively Support the Diagnosis of Irritable Bowel Syndrome:

- Abnormal stool frequency (for research purposes “abnormal” may be defined as greater than 3

14.3 下痢型過敏性腸症候群

本剤の IBS-D に対する有効性を、成人患者を対象とした 3 つの無作為化、多施設共同、二重盲検、プラセボ対照試験にて評価した。

試験 1 及び試験 2 のデザイン

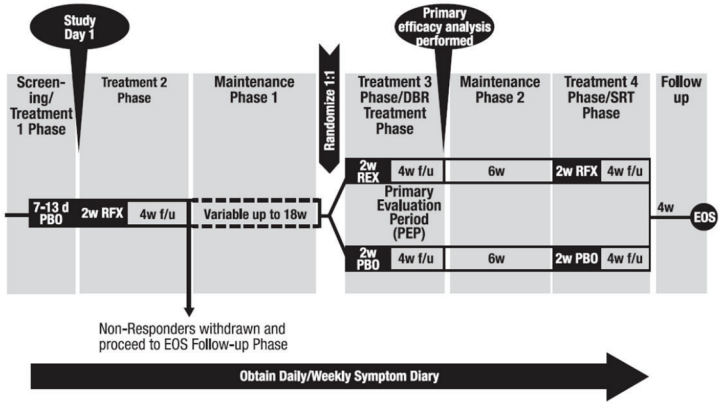
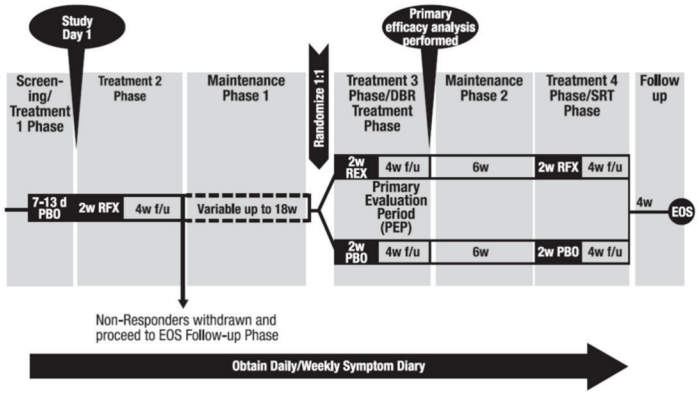
最初の 2 つの臨床試験、試験 1 及び試験 2 は同一のデザインであった。これらの試験では、IBS のローマ II 基準*を満たす合計 1258 人の患者を対象に、本剤 550 mg 錠 1 日 3 回投与群（N=624）又はプラセボ投与群（N=634）に無作為に割り当て、14 日間の投与期間及びその後 10 週間の休薬期間をフォローした。ローマ II 基準では IBS 患者は次の 3 つのサブタイプに分類される：

下痢型 IBS（IBS-D）、便秘型 IBS（IBS-C）、又は混合型 IBS（排便で下痢と便秘とが交互に起こるもの）

IBS-D 及び混合型 IBS の両方の患者が試験 1 及び試験 2 に組み込まれた。本剤は IBS-D 患者での使用が推奨されている。

*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

Xifaxan 添付文書（全文）

原文	和訳
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.	*過敏性腸症候群の診断を累積的に支援する症状：* · 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（兎糞状便／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
Trial 3 - Design 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.	試験 3 のデザイン 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］
	
Figure 3: Trial 3 Study Design	**図 3:　試験 3 のデザイン**
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.	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。
**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.	**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。　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

Trials 1 and 2 - Results

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]."*

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).

Table 6. Adequate Relief of IBS Symptoms During the Month Following Two Weeks of Treatment

	Trial 1		
Endpoint	XIFAXAN N = 309 n (%)	Placebo N = 314 n (%)	Treatment Difference (95% CI[a])
Adequate Relief of IBS Symptoms[b]	126 (41)	98 (31)	10% (2.1%, 17.1%)

	Trial 2		
Endpoint	XIFAXAN N = 315 n (%)	Placebo N = 320 n (%)	Treatment Difference (95% CI[a])
Adequate Relief of IBS Symptoms[b]	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:

和訳

試験 1 及び試験 2 の結果

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 ヵ月に、4 週間のうち少なくとも 2 週間、IBS の徴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］」*

2 週間の投薬の後の 1 ヵ月間で、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）。

表 6. 2 週間の投薬直後の 1 ヵ月における IBS 症状の十分な緩和

	試験 1		
評価項目	本剤 N = 309 n (%)	プラセボ N = 314 n (%)	治療群間の差 (95% CIa)
IBS 症状の十分な緩和[b]	126 (41)	98 (31)	10% (2.1%, 17.1%)

	試験 2		
評価項目	本剤 N = 315 n (%)	プラセボ N = 320 n (%)	治療群間の差 (95% CIa)
IBS 症状の十分な緩和[b]	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 に関連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：

Xifaxan 添付文書（全文）

原文

・experienced a ≥ 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).

Table 7. Efficacy Responder Rates in Trial 1 and 2 During the Month Following Two Weeks of Treatment

	Trial 1		
Endpoint	XIFAXAN N = 309 n (%)	Placebo N = 314 n (%)	Treatment Difference (95% CI[a])
Abdominal Pain and Stool Consistency Responders[b]	144 (47)	121 (39)	8% (0.3%, 15.9%)
Abdominal Pain Responders	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)
Stool Consistency Responders	244 (79)	212 (68)	11% (4.4%, 18.2%)

	Trial 2		
Endpoint	XIFAXAN N = 315 n (%)	Placebo N = 320 n (%)	Treatment Difference (95% CI[a])
Abdominal Pain and Stool Consistency Responders[b]	147 (47)	116 (36)	11% (2.7%, 18.0%)
Abdominal Pain Responders	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
Stool Consistency Responders	233 (74)	206 (64)	10% (2.3%, 16.7%)

[a] Confidence Interval
[b] The p-value for the composite endpoint for Trial 1 and 2 was <0.05 and <0.01, respectively.

和訳

・2 週間投与直後の 1 か月に 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 か月に 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）。

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

	試験 1		
評価項目	本剤 N = 309 n (%)	プラセボ N = 314 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%)
腹痛の寛解	159 (51)	132 (42)	9% (1.8%, 17.5%)
便形状の寛解	244 (79)	212 (68)	11% (4.4%, 18.2%)

	試験 2		
評価項目	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]	147 (47)	116 (36)	11% (2.7%, 18.0%)
腹痛の寛解	165 (52)	138 (43)	9% (1.5%, 17.0%)
便形状の寛解	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.

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Trial 3 - Results In TARGET 3, 2579 patients were scheduled to receive an initial 14-day course of open-label XIFAXAN followed by 4 weeks of treatment-free follow-up. At the end of the follow-up period, patients were assessed for response to treatment. Patients were considered a responder if they achieved both of the following: ・≥30% improvement from baseline in the weekly average abdominal pain score based on the daily question: "*In regards to your specific IBS symptoms of abdominal pain, on a scale of 0-10, what was your worst IBS-related abdominal pain over the last 24 hours? 'Zero' means you have no pain at all; 'Ten' means the worst possible pain you can imagine*" ・at least a 50% reduction in the number of days in a week with a daily stool consistency of Bristol Stool Scale type 6 or 7 compared with baseline where 6 = fluffy pieces with ragged edges, a mushy stool; 7 = watery stool, no solid pieces; entirely liquid. Responders were then followed for recurrence of their IBS-related symptoms of abdominal pain *or* mushy/watery stool consistency for up to 20 treatment-free weeks. When patients experienced recurrence of their symptoms of abdominal pain or mushy/watery stool consistency for 3 weeks of a rolling 4-week period, they were randomized into the double blind, placebo-controlled repeat treatment phase. Of 1074 patients 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. 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%). 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). 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. 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 4week 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	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 に関わる腹痛が、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（境界がぼやけて、ふにゃふにゃの不定形の小片便 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 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%）。 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、その後徴候と症状が再発し、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。 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。 患者は、次の基準により再発の徴候や症状が再発したとみなした：　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

Xifaxan 添付文書（全文）

原文

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.

More patients receiving XIFAXAN were monthly responders for abdominal pain and stool consistency in the primary analysis in Trial 3 (see Table 8).

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

	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 (*≥30% reduction in abdominal pain*)	130 (42)	166 (51)	9% (1.6%, 17.0%)
Stool Consistency Responders (*≥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.

Thirty-six of 308 (11.7%) of placebo patients and 56 of 328 (17.1%) of XIFAXANtreated patients responded to the first repeat treatment and did not have recurrence of signs and symptoms through the treatment-free follow-up period (10 weeks after first repeat treatment). The response rate difference was 5.4% with 95% confidence interval (1.2% to 11.6%).

和訳

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。

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）

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ずれかの 2 週以上でレスポンダーであった患者

	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ずれかの 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

プラセボ群 308 例中 36 例（11.7%）、XIFAXAN 群 328 例中 56 例（17.1%）が初回再投与に反応し、無治療フォローアップ期間（初回再投与から 10 週間）において症状・症状の再発を認めなかったた。奏効率の差は 5.4%で、95%信頼区間（1.2～11.6%）であった。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING The 200mg tablet is a pink-colored, round, biconvex tablet with “Sx” debossed on one side. It is available in the following presentations: • NDC 65649-301-03, bottles of 30 tablets The 550mg tablet is a pink-colored, oval, biconvex tablet with “rfx” debossed on one side. It is available in the following presentations: • NDC 65649-303-02, bottles of 60 tablets • NDC 65649-303-03, carton of 60 tablets, Unit Dose **Storage** 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].	**16 包装／貯法** 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。 NDC 65649-301-03：30 錠入りボトル 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： ・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 **貯法** 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］。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
17　PATIENT COUNSELING INFORMATION	**17.　患者に伝えるべき情報**
Persistent Diarrhea 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 *Warnings and Precautions (5.1)*].	持続性下痢症 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］。
Clostridium difficile-Associated Diarrhea *Clostridium difficile*-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 *C. difficile*.　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 *Warnings and Precautions (5.2)*].	*Clostridium difficile* 関連下痢症 *Clostridium difficile* 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、*C. difficile* 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 ヵ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**」（5.2）参照］。
Administration with Food Inform patients that XIFAXAN may be taken with or without food.	投与と食事 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。
Antibacterial Resistance 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. [*see Warnings and Precautions (5.3)*].	抗菌薬耐性 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［*警告と注意（5.3）参照*］。

Xifaxan 添付文書（全文）	
原文	和訳
Severe Hepatic Impairment Patients should be informed that in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh C) there is an increase in systemic exposure to XIFAXAN *[see Warnings and Precautions (5.4)]*.	重度の肝機能不全 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*］。
Distributed by: Salix Pharmaceuticals, a division of Bausch Health US, LLC Bridgewater, NJ 08807 USA Patented. See https://patents.salix.com/ for US patent information. The XIFAXAN 200 mg and 550 mg products and the XIFAXAN trademark are licensed by Alfasigma S.p.A. to Salix Pharmaceuticals or its affiliates. All other product/brand names are trademarks of the respective owners. © 2022 Salix Pharmaceuticals, Inc. or its affiliates 9693503-70016243 (insert) 9693603-70016244 (topsert) REF-XIF-1450	**製造販売** Baush Health US,LLC の一部門であるサリックス・ファーマシューティカルズ社 （Bridgewater, NJ 08807 USA） 特許取得済み。米国特許情報については、https://patents.salix.com/ を参照。 XIFAXAN 200 mg および 550 mg 製品と XIFAXAN の商標は、Alfasigma S.p.A.から Salix Pharmaceuticals またはその関連会社にライセンス供与されています。その他すべての製品/ブランド名は、それぞれの所有者の商標です。 © 2022 Salix Pharmaceuticals, Inc. またはその関連会社 9693503-70016243 (insert) 9693603-70016244 (topsert) REF-XIF-1450

1.6.2.2　欧州-企業中核データシート（CCDS）（英文及び和訳）

表 1.6-4 に、リファキシミン 200 mg 製剤の、表 1.6-5 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 1.6-4. Company Core Data Sheet（CCDS）の英文及び和訳［200 mg 錠］

Rifaximin 200mg - COMPANY CORE DATA SHEET (Rifaximin_CCDS_Version [redacted])	
英文	和訳
[redacted]	[redacted]

p. 53～71は非公表のため削除

表 1.6-5. Summary of Product Characteristics（SmPC）の英文及び和訳［550 mg 錠］

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021**)**	
英文	**和訳**
1. TRADE NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: TRADE NAME 550 mg film-coated tablets	**1. 医薬品名：** TRADE NAME 550 mg フィルムコーティング錠
2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: Each film-coated tablet contains 550 mg rifaximin. Excipients: For a full list of excipients, see section 6.1	**2. 組成・成分：** フィルムコーティング錠 1 錠中の有効成分：リファキシミン 550 mg 添加剤： 添加剤については 6.1 項参照。
3. PHARMACEUTICAL FORM: Film-coated tablet. Pink, oval biconvex 10 mm x 19 mm film-coated tablets embossed with “RX” on one side.	**3. 剤型：** フィルムコーティング錠 片側に「RX」の刻印のある、ピンク色で両凸型、楕円（10 mm x 19 mm）のフィルムコーティング錠
4. CLINICAL INFORMATION: **4.1 Therapeutic indications** TRADE NAME is indicated for the reduction in recurrence of episodes of overt hepatic encephalopathy in patients ≥ 18 years of age (see section 5.1). Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antibacterial agents.	**4. 臨床に関する項目：** **4.1 適応** 本剤は、18 歳以上の患者における顕性肝性脳症（HE）の再発リスクの軽減に適応を有する（5.1 項参照） 抗菌薬の適正使用に関する公式ガイダンスに配慮する必要がある。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
4.2 Posology and method of administration **Posology** Recommended dose: 550 mg twice a day as long term treatment for the reduction in recurrence of episodes of overt hepatic encephalopathy (see sections 4.4, 5.1 and 5.2). In the pivotal study, 91% of the patients were using concomitant lactulose (see also section 5.1). [TRADE NAME] can be administered with or without food. *Paediatric population* The safety and efficacy of [TRADE NAME] in paediatric patients (aged less than 18 years) have not been established. *Elderly* No dosage adjustment is necessary as the safety and efficacy data of [TRADE NAME] showed no differences between the elderly and the younger patients. *Hepatic impairment* No dosage adjustment is necessary for patients with hepatic insufficiency (see section 4.4). *Renal impairment* Although dosing change is not anticipated, caution should be used in patients with impaired renal function (see section 5.2).	**4.2 用法及び用量** 用量 推奨用量：顕性肝性脳症のエピソードの再発を減らすための長期治療として 550 mg 錠を 1 日 2 回（4.4、5.1 及び 5.2 項参照）。 Pivotal な臨床試験では患者の 91%がラクツロースを併用していた（5.1 項参照）。 （本剤）は食事の摂取に関わらず投与できる。 *小児患者* 小児（18 歳未満）における本剤の安全性及び有効性は確立していない。 *高齢者* 高齢者とより若い患者との間で有効性及び安全性の面で差が認められなかったことから、本剤の高齢者に対する用量調節の必要はない。 *肝機能障害患者* 肝機能障害患者に対する用量調節の必要はない（4.4 項参照）。 *腎機能障害患者* 腎機能障害患者に対して用量調節の必要はないが、注意が必要である（5.2 項参照）。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
4.3 Contraindications ・Hypersensitivity to rifaximin, rifamycin-derivatives or to any of the excipients listed in section 6.1. ・Cases of intestinal obstruction.	**4.3 禁忌** ・リファキシミン、リファマイシン誘導体又は 6.1 項に記載する添加剤のいずれかに対する過敏症を有する患者 ・腸閉塞を有する患者
4.4 Special warnings and special precautions for use *Clostridium difficile* associated diarrhoea (CDAD) has been reported with use of nearly all antibacterial agents, including rifaximin. The potential association of rifaximin treatment with CDAD and pseudomembranous colitis (PMC) cannot be ruled out. Due to the lack of data and the potential for severe disruption of gut flora with unknown consequences, concomitant administration of rifaximin with other rifamycins is not recommended. Patients should be informed that despite the negligible absorption of the drug (less than 1%), like all rifamycin derivatives, rifaximin may cause a reddish discolouration of the urine. Hepatic Impairment: use with caution in patients with severe (Child-Pugh C) hepatic impairment and in patients with MELD (Model for End-Stage Liver Disease) score > 25 (see section 5.2). Caution should be exercised when concomitant use of rifaximin and a P-glycoprotein inhibitor such as ciclosporin is needed (see section 4.5). Both decreases and increases in international normalized ratio (in some cases with bleeding events) have been reported in patients maintained on warfarin and prescribed rifaximin. If co-administration is necessary, the international normalized ratio should be carefully monitored with the addition or withdrawal of treatment with rifaximin. Adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary to maintain the desired level of anticoagulation (see section 4.5).	**4.4 特別な警告及び使用上の注意** *Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）は、リファキシミンを含むほぼ全ての抗菌薬の使用下で報告されている。CDAD 及び偽膜性大腸炎（PMC）について、リファキシミンによる治療の潜在的な関連を除外することはできない。 腸内細菌叢の深刻な混乱を潜在的に引き起こすかについては、データがないため、他のリファマイシンとリファキシミンの同時投与は推奨されない。 本剤の吸収は無視できる（1%未満）程度であるが、全てのリファマイシン誘導体がそうであるように、リファキシミンが尿に赤みを帯びた変色を引き起こしうることを患者に知らせるべきある。 肝機能障害：重度の肝障害（Child-Pugh C）と MELD（末期肝疾患のモデル）スコアが 25 超の患者には慎重投与とする（5.2 項参照）。 リファキシミンとシクロスポリンなどの P-糖タンパク阻害剤の併用が必要な場合は注意が必要です（4.5 項参照）。 ワルファリンを継続し、リファキシミンを処方された患者では、国際正規化比の減少と増加の両方が報告されています (出血イベントを伴う場合もあります)。 併用が必要な場合は、リファキシミンによる治療の追加または中止により、国際標準化比を注意深く監視する必要があります。 経口抗凝固薬の投与量の調整は、望ましいレベルの抗凝固を維持するために必要です（4.5 項参照）。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
This medicine contains less than 1 mmol sodium (23 mg) per tablet, that is to say essentially 'sodiumfree'.	この薬には、1 錠あたり 1 ミリモル (23 mg) 未満のナトリウムが含まれています。つまり、本質的に「ナトリウムフリー」です。
4.5 Interaction with other medicaments and other forms of interaction There is no experience regarding administration of rifaximin to subjects who are taking another rifamycin antibacterial agent to treat a systemic bacterial infection. *In vitro* data show that rifaximin did not inhibit the major cytochrome P-450 (CYP) drug metabolizing enzymes (CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, and 3A4). In *in vitro* induction studies, rifaximin did not induce CYP1A2 and CYP 2B6 but was a weak inducer of CYP3A4. In healthy subjects, clinical drug interaction studies demonstrated that rifaximin did not significantly affect the pharmacokinetics of CYP3A4 substrates, however, in hepatic impaired patients it cannot be excluded that rifaximin may decrease the exposure of concomitant CYP3A4 substrates administered (e.g. warfarin, antiepileptics, antiarrhythmics), due to the higher systemic exposure with respect to healthy subjects. Both decreases and increases in international normalized ratio have been reported in patients maintained on warfarin and prescribed rifaximin. If co-administration is necessary, the international normalized ratio should be carefully monitored with the addition or withdrawal of rifaximin. Adjustments in the dose of oral anticoagulants may be necessary. An *in vitro* study suggested that rifaximin is a moderate substrate of P-glycoprotein (P-gp) and metabolized by CYP3A4. It is unknown whether concomitant drugs which inhibit CYP3A4 can increase the systemic exposure of rifaximin.	**4.5 他剤との相互作用及びその他の相互作用** 全身細菌感染を治療するために他のリファマイシン系抗菌剤を服用している患者に対し、リファキシミンを投与することに関して情報はない。 主要なシトクロム P-450（CYP）薬物代謝酵素（CYP1A2、2A6、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4）を用いた *in vitro* 阻害試験で、リファキシミンはこれらを阻害しなかった。また、*In vitro* での誘導試験では、リファキシミンは CYP1A2 及び CYP2B6 は誘導しないが、CYP3A4 をわずかに誘導した。 健康被験者を用いた臨床薬物相互作用試験で、リファキシミンは CYP3A4 の基質の薬物動態に対し顕著な影響を及ぼさなかったが、肝機能障害のある患者では、リファキシミンの全身曝露は健康被験者よりも高いことから、併用する CYP3A4 の基質（例えば、ワルファリン、抗てんかん薬、抗不整脈薬）の曝露を低下させる可能性は否定できない。 ワルファリンを継続し、リファキシミンを処方された患者では、国際正規化比の減少と増加の両方が報告されている。同時投与が必要な場合は、リファキシミンの追加または中止で国際標準比を注意深く監視する必要がある。 経口抗凝固薬の投与量の調整が必要になる場合がある。 *In vitro* 試験から、リファキシミンは P-糖タンパク質（P-gp）の中程度の基質であり、CYP3A4 により代謝されることが示唆された。CYP3A4 阻害薬との併用がリファキシミンの全身曝露を増加させるかどうかは不明である。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
The potential for drug-drug interactions to occur at the level of transporter systems has been evaluated *in vitro* and these studies suggest that a clinical interaction between rifaximin and other compounds that undergo efflux via P-gp and other transport proteins is unlikely (MDR1, MRP2, MRP4, BCRP and BSEP).	トランスポーターに関する薬物間相互作用が *in vitro* で検討されており、その結果、リファキシミンと P-gp や他の輸送タンパク質（MDR1、MRP2、MRP4、BCRP 及び BSEP）を介して排出される他の化合物との間の臨床的相互作用が起こる可能性は低いことが示唆されている。
4.6 Fertility, pregnancy and lactation Pregnancy Animal studies showed transient effects on ossification and skeletal variations in the foetus (see section 5.3). As a precautionary measure, use of rifaximin during pregnancy is not recommended. Breast-feeding It is unknown whether rifaximin/metabolites are excreted in human milk. A risk to the breast-fed child cannot be excluded. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from rifaximin therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman. Fertility Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to male and female fertility.	**4.6 不妊、妊婦及び授乳婦への投与** 妊娠 動物実験で、胎児の骨形成と骨格変異に一過性の影響が認められた（5.3 項参照）。 予防策として、妊娠中のリファキシミンの使用は推奨されない。 授乳 リファキシミンとその代謝物がヒトの乳汁中に排泄されるかどうかは不明である。母乳の子供へのリスクを排除することはできない。 乳幼児への授乳の利益と女性患者の治療上の利益を考えて、授乳を中止するかリファキシミン治療を中止する／控えるかどうかの判断が必要である。 受胎能 動物実験で雌雄の生殖能に対し直接又は間接的に有害な作用を示すものはない。
4.7 Effects on ability to drive and use machines Dizziness and somnolence have been reported in clinical controlled trials. However, rifaximin has negligible influence on the ability to drive and use machines.	**4.7 車の運転及び機械操作能力への影響** 浮動性めまいと傾眠が比較臨床試験で報告されている。しかしながら、リファキシミンが車の運転や機械操作能力に対する影響は無視できる程度である。

4.8 Undesirable effects

Clinical Trials
The safety of rifaximin in patients in remission from hepatic encephalopathy (HE) was evaluated in two studies, a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study RFHE3001 and a longterm, open-label study RFHE3002.

Study RFHE3001 compared 140 patients treated with rifaximin (dose of 550 mg twice daily for 6 months) to 159 patients treated with placebo, while study RFHE3002 treated 322 patients, of whom 152 from the RFHE3001 study, with rifaximin 550 mg twice daily for 12 months (66% of patients) and for 24 months (39% of patients), for a median exposition of 512.5 days.

In addition, in three supportive studies 152 HE patients were treated with varying doses of rifaximin from 600 mg to 2400 mg per day for up to 14 days.

All adverse reactions that occurred in patients treated with rifaximin at an incidence ≥ 5% and at a higher incidence (≥1%) than placebo patients in RFHE3001 are reported in the following table.

4.8 有害事象

臨床試験
肝性脳症（HE）の寛解期の患者におけるリファキシミンの安全性を、2 つの試験［無作為化、二重盲検、プラセボ対照第 3 相試験（RFHE3001）及び長期のオープンラベル試験（RFHE3002）］で評価した。

RFHE3001 試験は、リファキシミン治療群（6 ヵ月間、550 mg を 1 日 2 回）投与の 140 例とプラセボ投与群の 159 例を比較した。一方、RFHE3002 試験は、322 例のうち、RFHE3001 試験から 152 例で、550 mg を 1 日 2 回を 12 ヵ月間が 66%、24 ヵ月間が 39%で、平均投与期間は 512.5 日であった。

さらに、3 つのサポート試験で、152 例の HE 患者は、最大 14 日間、1 日当たり 600～2400 mg のリファキシミンを投与された。

RFHE3001 試験において、リファキシミン治療群で、発生率が 5%以上でプラセボ投与群よりも高い（1%以上）全ての有害事象を以下の表に示した。

Table 1: Adverse reactions occurring in ≥ 5% of patients receiving rifaximin and at a higher incidence than placebo in RFHE3001

MedDRA System Organ Class	Event	Placebo N=159		Rifaximin N=140	
		n	%	n	%
Blood and lymphatic system disorder	Anaemia	6	3.8	11	7.9
Gastrointestinal disorders	Ascites	15	9.4	16	11.4
	Nausea	21	13.2	20	14.3
	Abdominal pain	8	5.0	9	6.4
General disorders and administration site conditions	Oedema peripheral	13	8.2	21	15.0
	Pyrexia	5	3.1	9	6.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Muscle spasms	11	6.9	13	9.3
	Arthralgia	4	2.5	9	6.4
Nervous system disorders	Dizziness	13	8.2	18	12.9
Psychiatric disorders	Depression	8	5.0	10	7.1
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	Dyspnoea	7	4.4	9	6.4
Skin and subcutaneous tissue disorders	Pruritus	10	6.3	13	9.3
	Rash	6	3.8	7	5.0

Table 2 includes adverse reactions observed in the placebo-controlled study RFHE3001 and long term study RFHE3002, listed by MedDRA system organ class and frequency category.

Frequency categories are defined using the following convention:

表 1.　RFHE3001 試験において、リファキシミン投与群で 5%以上でプラセボよりも高い頻度で発生した有害事象

MedDRA 器官別大分類	事象	プラセボ N=159		リファキシミン N=140	
		n	%	n	%
血液およびリンパ系障害	貧血	6	3.8	11	7.9
胃腸障害	腹水	15	9.4	16	11.4
	悪心	21	13.2	20	14.3
	上腹部痛	8	5.0	9	6.4
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫	13	8.2	21	15.0
	発熱	5	3.1	9	6.4
筋骨格系および結合組織障害	筋痙縮	11	6.9	13	9.3
	関節痛	4	2.5	9	6.4
神経系障害	浮動性めまい	13	8.2	18	12.9
精神障害	うつ病	8	5.0	10	7.1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸困難	7	4.4	9	6.4
皮膚および皮下組織障害	そう痒症	10	6.3	13	9.3
	発疹	6	3.8	7	5.0

表 2 は、MedDRA 器官別大分類及び頻度別に分類され、プラセボ対照試験の RFHE3001 及び長期投与試験 RFHE3002 で観察された有害事象が含まれている。

頻度のカテゴリは、以下の規則を使用して定義されている。

非常に高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上～1/10 未満）、低頻度

Very common (≥1/10); Common (≥1/100 to <1/10); Uncommon (≥1/1,000 to <1/100); Rare (≥1/10,000 to <1/1,000); Very rare (<1/10,000), Not known (frequency cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in order of decreasing seriousness. **Table 2**: Adverse reactions listed by MedDRA system organ class and frequency category.	（1/1000 以上～1/100 以下）、まれ（1/10000 以上～1/1000 以下）、非常にまれ（1/10000 以下）、頻度不明（利用可能なデータから頻度を推定することができない） 各頻度のグループ内では、有害事象は深刻さが減少する順に表記している。 **表 2**: MedDRA 器官別大分類及び頻度で分けた有害事象.

MedDRA System Organ Class	Common	Uncommon	Rare	Not known
Infections and infestations		Candidiasis, Herpes simplex, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Upper respiratory tract infection		Clostridial infection
Blood and lymphatic system disorder		Lymphocytosis, Monocytosis, Neutropenia		Thrombocytopenia
Immune system disorders				Anaphylactic responses, Hypersensitivity
Metabolism and nutrition disorders		Decreased appetite, Dehydration		
Psychiatric disorders		Abnormal dreams, Depressed mood, Insomnia, Nervousness		
Nervous system disorders	Dizziness, Headache 頭痛	Hypoesthesia, Migraine, Paraesthesia, Sinus headache, Somnolence		Presyncope
Eye disorders		Diplopia		
Ear and labyrinth disorders		Ear pain, Vertigo		
Cardiac disorders		Palpitations		
Vascular disorders		Blood pressure increased, Hot flush		

MedDRA 器官別大分類	高頻度	低頻度	まれ	頻度不明
感染症および寄生虫症		カンジダ症, 単純ヘルペス, 上咽頭炎, 咽頭炎, 上気道感染		クロストリジウム感染
血液およびリンパ系障害		リンパ球増加症, 単球増加症, 好中球減少症		血小板減少症
免疫系障害				アナフィラキシー反応, 過敏症
代謝および栄養障害		食欲減退, 脱水		
精神障害		異常な夢, 抑うつ気分, 不眠症, 神経過敏		
神経系障害	浮動性めまい, 頭痛	感覚鈍麻, 片頭痛, 錯感覚, 副鼻腔炎に伴う頭痛, 傾眠		失神寸前の状態
眼障害		複視		
耳および迷路障害		耳痛, 回転性めまい		
心臓障害		動悸		
血管障害		血圧上昇，ほてり		

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders		Cough, Dry throat, Dyspnoea, Nasal congestion, Oropharyngeal pain, Rhinorrhea		
Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, Constipation, Defecation urgency, Diarrhoea, Flatulence, Bloating and distension, Nausea and vomiting symptoms, Rectal tenesmus	Abdominal pain upper, *Ascites,* Lip dry, Dyspepsia, Gastrointestinal motility disorder, Faeces hard, Haematochezia, Mucous stools, Taste disorders		
Hepatobiliary disorders		Aspartate aminotransferase increased		Liver function test abnormal
Skin and subcutaneous tissue disorders		Rashes, eruptions and exanthems NEC, Sunburn1		Angioedema, Dermatitis, Dermatitis exfoliative, Eczema, Erythemas, Pruritus, Purpura, Urticarias
Musculoskeletal and connective tissue disorders		Back pain, Muscle spasms, Muscular weakness, Myalgia, Neck pain		
Renal and urinary disorders		Blood in urine, Glycosuria, Pollakiuria, Polyuria, Proteinuria		
Reproductive system and breast disorders		Polymenorrhoea		

呼吸器、胸郭および縦隔障害		咳嗽, 咽喉乾燥, 呼吸困難, 鼻閉, 口腔咽頭痛, 鼻漏		
胃腸障害	腹痛, 便秘, 便意切迫, 下痢, 放屁、鼓腸および腹部膨満, 悪心および嘔吐症状, 直腸しぶり	上腹部痛, *腹水,* 口唇乾燥, 消化不良,消化管運動障害,硬便, 血便排泄, 粘液便, 味覚障害		
肝胆道系障害		アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加		肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害		発疹および皮疹NEC, サンバーン[1]		血管浮腫, 皮膚炎, 剥脱性皮膚炎, 湿疹, 紅斑, そう痒症, 紫斑, 蕁麻疹
筋骨格系および結合組織障害		背部痛, 筋痙縮, 筋力低下, 筋肉痛,頚部痛		
腎および尿路障害		尿中血陽性, 糖尿, 頻尿, 多尿, 蛋白尿		
生殖系および乳房障害		頻発月経		

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)

英文					和訳				
General disorders and administration site conditions	Pyrexia	Asthenic conditions, Chills, Cold sweat, Hyperhidrosis, Influenza like illness, Oedema peripheral, Pain and discomfort NEC			**一般・全身障害および投与部位の状態**	発熱	無力症, 悪寒, 冷汗, 多汗症, インフルエンザ様疾患, 末梢性浮腫, 疼痛および不快感 NEC		
Investigations				International normalised ratio abnormal	**臨床検査**				国際標準比異常

1 As the investigator reported “sunburn” this is not be considered as generally referring to photosensitivity but actually to “sunburn”.

[1] 治験責任医師が「サンバーン」と報告したため。一般的にいう光線過敏症とは考えられず、実際の「日焼け」を指す。

4.9 Overdosage

No case of overdose has been reported.

In clinical trials with patients suffering from traveller’s diarrhoea doses of up to 1800 mg/day have been tolerated without any severe clinical sign. Even in patients/subjects with normal bacterial flora rifaximin in dosages of up to 2400 mg/day for 7 days did not result in any relevant clinical symptoms related to the high dosage.

In case of accidental overdose, symptomatic treatment and supportive care are suggested.

4.9 過量投与

過量投与の症例報告はない。

旅行者下痢症患者の臨床試験で、最大 1800 mg/day の用量を投与しても、重大な臨床徴候なく忍容性が認められている。正常な細菌叢をもつ患者／被験者においても、最大 2400 mg/day、7 日間の投与で高用量投与に起因・関連する臨床症状は全く見られていない。

偶発的な過量投与の場合には、対症療法及び支持療法が推奨される。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES: TRADE NAME contains Rifaximin [4-desoxy-4'methyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicin SV], in the polymorphic form α.	**5. 薬理学的特性：** 本剤は、結晶形α形のリファキシミン[4-desoxy-4'methyl pyrido (1',2'-1,2) imidazo (5,4-c) rifamicin SV]を含有する。
5.1 Pharmacodynamic properties Pharmacotherapeutic group: intestinal antimicrobials, antibiotics - Class ATC A07AA11 <u>Mechanism of action</u> Rifaximin is an antibacterial drug of the rifamycin class that irreversibly binds the beta sub-unit of the bacterial enzyme DNA-dependent RNA polymerase and consequently inhibits bacterial RNA synthesis. Rifaximin has a broad antimicrobial spectrum against most of the Gram-positive and negative, aerobic and anaerobic bacteria, including ammonia producing species. Rifaximin may inhibit the division of urea-deaminating bacteria, thereby reducing the production of ammonia and other compounds that are believed to be important to the pathogenesis of hepatic encephalopathy. <u>Mechanism of resistance</u> The development of resistance to rifaximin is primarily a reversible chromosomal one-step alteration in the *rpoB* gene encoding the bacterial RNA polymerase. Clinical studies that investigated changes in the susceptibility of intestinal flora of subjects affected by traveller's diarrhoea, failed to detect the emergence of drug resistant Gram-positive (e.g. *enterococci*) and Gram-negative (*E. coli*) organisms during a three-day course of treatment with rifaximin. Development of resistance in the normal intestinal bacterial flora was investigated with repeated, high doses of rifaximin in healthy volunteers and Inflammatory	**5.1 薬力学的特性** *薬物療法的分類*：腸内抗菌剤、抗菌薬 - ATC（解剖治療化学分類法）コード：A07AA11 <u>作用機序</u> リファキシミンは、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼのβ-サブユニット不可逆的に結合し、その結果、細菌の RNA 合成を阻害する、リファマイシン系抗菌薬である。 リファキシミンは、腸の感染症の原因となるグラム陽性及び陰性、好気性及び嫌気性細菌のほとんどに対して幅広い抗菌スペクトルを有している。結晶形α形のリファキシミンは腸管からの吸収が極めて少なく、腸管管腔内で局所的に作用するため、*in vitro* では感受性があっても侵襲性の病原菌に対しては臨床的に有効ではない。 <u>耐性機構</u> リファキシミンに対する耐性発現は主に、細菌の RNA ポリメラーゼをコードする rpoB 遺伝子における可逆的な染色体の点突然変異である。 旅行者下痢症に罹った被験者の腸内細菌叢の感受性の変化を調べた臨床試験で、3 日間のリファキシミン治療コースの間にグラム陽性（例：腸球菌）及びグラム陰性（大腸菌）菌の耐性株の出現は認められなかった。 正常な腸内細菌叢における耐性獲得について、健康ボランティア及び炎症性腸疾患患者でリファキシミンの反復、高用量で検討された。リファキシミンに対する耐性株が出現したが不安定で、消化管でコロニー化を起こさず、リファキ

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
Bowel Disease patients. Strains resistant to rifaximin developed, but were unstable and did not colonise the gastrointestinal tract or replace rifaximin-sensitive strains. When treatment was discontinued resistant strains disappeared rapidly.	シミン感受性株にとって代わるものではなかった。また、治療を中止した場合に耐性株は急速に消失した。
Experimental and clinical data suggest that the treatment of traveller's diarrhoea with rifaximin of patients harbouring strains of *Mycobacterium tuberculosis* or *Neisseria meningitidis* will not select for rifampicin resistance.	実験的及び臨床データから、結核菌や髄膜炎菌を保有する患者に対するリファキシミンの旅行者下痢症への治療は、リファンピシン耐性株を選択しないことを示唆している。
<u>Susceptibility</u> Rifaximin is a non-absorbed antibacterial agent. *In vitro* susceptibility testing cannot be used to reliably establish susceptibility or resistance of bacteria to rifaximin. There are currently insufficient data available to support the setting of a clinical breakpoint for susceptibility testing.	<u>感受性</u> リファキシミンは非吸収性の抗菌薬であり、*in vitro* 感受性試験はリファキシミンへの細菌の感受性や抵抗性を正しく評価できない。感受性試験のための臨床ブレイクポイントの設定をサポートできる十分なデータはない。
Rifaximin has been evaluated *in vitro* on several pathogens including ammonia producing bacteria as *Escherichia coli* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp. Due to the very low absorption from the gastro-intestinal tract rifaximin is not clinically effective against invasive pathogens, even though these bacteria are susceptible *in vitro*.	リファキシミンは、*Escherichia coli* spp., *Clostridium* spp., *Enterobacteriaceae*, *Bacteroides* spp.のようなアンモニア産生菌について *in vitro* で評価されている。リファキシミンの消化管からの吸収は非常に低いため、*in vitro* で感受性があっても侵襲性の病原菌に対しては臨床的に有効ではない。
<u>Clinical efficacy</u> The efficacy and safety of rifaximin 550 mg twice daily in adult patients in remission from HE was evaluated in a phase 3 pivotal, 6-month, randomised, double-blind, placebo-controlled study RFHE3001.	<u>臨床的有効性</u> HE から寛解した成人患者において、リファキシミン 550mg の有効性と安全性を RFHE3001 試験（ピボタルな Phase III 試験、6 ヵ月、無作為化、二重盲検、プラセボ対照）で評価した。
Two-hundred ninety-nine subjects were randomised to treatment with rifaximin 550 mg twice daily (n=140) or placebo (n= 159) for 6 months. More than 90% of the subjects in both groups received concomitant lactulose. No patients were enrolled with a MELD score > 25.	299 例の被験者は 6 ヵ月間、リファキシミン 550 mg（N = 140）又はプラセボ（N = 159）1 日 2 回投与群に無作為に割り付けた。両群の被験者の 90%以上がラクツロースを併用した。MELD スコア 25 超の患者は登録されなかった。
The primary endpoint was the time to first breakthrough overt HE episode and patients were withdrawn after a breakthrough overt HE episode. Thirty-one of	主要エンドポイントは、顕性 HE 症状を発症するまで期間とし、発症した患者は中止とした。リファキシミン群の 140 例中 31 例（22%）、プラセボ群の 159 例中 73 例（46%）が、6 ヵ月の期間中に顕性 HE を発症した。リファキシミンはプ

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
140 subjects (22%) of rifaximin group and 73 of 159 (46%) subjects of placebo group experienced a breakthrough overt HE episode during the 6-month period. Rifaximin reduced the risk of HE breakthrough by 58% (p< 0.0001) and the risk of HE-related hospitalizations by 50% (p< 0.013), compared with placebo.	ラセボと比較して HE の発症リスクを 58%（P <0.0001）、HE 関連での入院のリスク（P <0.013）を 50%減少させた。
The longer-term safety and tolerability of rifaximin 550 mg twice daily administered for at least 24 months was evaluated in 322 subjects in remission from HE in study RFHE3002. One hundred fiftytwo subjects rolled over from RFHE3001 (70 from the rifaximin group and 82 from the placebo), and 170 subjects were new. Eighty-eight percent of patients were administered concomitant lactulose. Treatment with rifaximin for periods up to 24 months (OLE study RFHE3002) did not result in any loss of effect regarding the protection from breakthrough overt HE episodes and the reduction of the burden of hospitalization. Time to first breakthrough overt HE episode analysis showed long-term maintenance of remission in both groups of patients, new and continuing rifaximin.	リファキシミン 550 mg 1 日 2 回の長期投与（24 ヵ月以上）の安全性と忍容性は、RFHE3002 試験の HE 寛解期の患者 322 例で評価した。うち 152 例（リファキシミン群から 70 例及びプラセボ群から 82 例）は RFHE3001 からの継続患者で、170 例は新規登録であった。患者の 88%がラクツロースを併用した。 リファキシミンによる治療 24 ヵ月までの期間で（オープンラベル研究 RFHE3002）、顕性 HE の発症の予防並びに入院の負担を軽減する効果が減弱することはなかった。最初の顕性 HE 症状の発症までの期間の解析から、継続及び新規の患者の両群で寛解の長期維持が示された。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
5.2. Pharmacokinetic properties	**5.2 薬物動態学的特性**
Absorption Pharmacokinetic studies in rats, dogs and humans demonstrated that after oral administration rifaximin in the polymorph α form is virtually not absorbed (less than 1%). After repeated administration of therapeutic doses of rifaximin in healthy volunteers and patients with damaged intestinal mucosa (Inflammatory Bowel Disease), plasma levels are negligible (less than 10 ng/ml). A clinically not relevant increase of rifaximin systemic absorption was observed when administered within 30 minutes of a high-fat breakfast.	**吸収** ラット、イヌ及びヒトにおける薬物動態試験から、結晶形 α 形のリファキシミンは経口投与したときほとんど吸収されないことが示された（1%未満）。健康ボランティア及び腸粘膜に損傷を有する（炎症性腸疾患）患者において、治療用量のリファキシミンを反復投与したとき、その血漿中濃度は無視できる程度であった（10 ng/mL 以下）。高脂肪朝食の摂取後 30 分以内に投与したとき、リファキシミンの全身吸収に臨床的意義のない程度の増加が認められた。
Distribution Rifaximin is moderately bound to human plasma proteins. *In vivo*, the mean protein binding ratio was 67.5% in healthy subjects and 62% in patients with hepatic impairment when rifaximin was administered.	**分布** リファキシミンは、中程度にヒト血漿中タンパクに結合する。*In vivo* でリファキシミンを投与したとき、血漿中タンパク結合率の平均値は健康被験者で 67.5%、肝機能障害患者で 62%であった。
Biotransformation Analysis of faecal extracts demonstrated that rifaximin is found as the intact molecule, implying that it is neither degraded nor metabolised during its passage through the gastrointestinal tract. In a study using radio-labelled rifaximin, urinary recovery of rifaximin was 0.025% of the administered dose, while <0.01% of the dose was recovered as 25-desacetylrifaximin, the only rifaximin metabolite that has been identified in humans.	**代謝** 糞便抽出物の分析から、リファキシミンは未変化体として存在しており、消化管を通過する際に不活性化や代謝を受けないことが示された。 放射性同位元素標識リファキシミンを用いた試験で、投与量の 0.025%が尿中にリファキシミンとして回収され、0.01%未満がヒトにおいて唯一同定されている代謝物 25-desacetyl- rifaximin として回収された。
Elimination A study with radio-labelled rifaximin suggested that ^{14}C-rifaximin is almost exclusively and completely excreted in faeces (96.9 % of the administered dose). The urinary recovery of ^{14}C-rifaximin does not exceed 0.4% of the administered dose.	**排泄** 放射性同位元素標識リファキシミンを用いた試験で、^{14}C-リファキシミンはほとんどが完全に糞便中に排泄されることが示唆された（投与量の 96.9%）。^{14}C-リファキシミンの尿中回収率は投与量の 0.4%以下であった。
Linearity/non-linearity The rate and extent of systemic exposure of humans to rifaximin appeared to be characterized by nonlinear (dose-dependent) kinetic which is consistent with the	**直線性／非直線性** リファキシミンのヒトでの全身曝露の速度および程度は、（用量依存的ではあるが）非線形薬物動態の特徴を示しており、これはリファキシミンの吸収が溶解速度律速であるためと考えられる。 **特別な集団**

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
possibility of dissolution-rate-limited absorption of rifaximin. **Special Populations** *Renal impairment* No clinical data are available on the use of rifaximin in patients with impaired renal function. *Hepatic impairment* Clinical data available for patients with hepatic impairment showed a systemic exposure higher than that observed in healthy subjects. Despite of this, the increase in systemic exposure to rifaximin in subjects with hepatic impairment should be interpreted in light of rifaximin gastrointestinal local action and its low systemic bioavailability, as well as the available rifaximin safety data in subjects with cirrhosis. Therefore no dosage adjustment is recommended because rifaximin is acting locally. *Paediatric population* The pharmacokinetics of rifaximin has not been studied in paediatric patients of any age.	*腎機能障害* 腎機能障害を有する患者でのリファキシミンの使用に関する利用可能な臨床データはない。 *肝機能障害* 臨床データで、肝機能障害を有する被験者では健康被験者よりも高い全身曝露を示した。 しかしながら、肝機能障害を有する患者におけるリファキシミンへの全身曝露の増加は、リファキシミンが腸管内局所で活性を示すこと、並びに全身バイオアベイラビリティが低いこと、肝硬変患者における利用可能な安全性データを考慮し解釈されるべきである。 リファキシミンは局所的に作用するため、投与量の調整は何ら推奨されてない。 *小児集団* いずれの年齢の小児患者においても、リファキシミンの薬物動態は検討されていない。

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
5.3 Preclinical Safety Data Preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity and carcinogenic potential. In a rat embryofoetal development study, a slight and transient delay in ossification that did not affect the normal development of the offspring, was observed at 300 mg/kg/day. In the rabbit, following oral administration of rifaximin during gestation, an increase in the incidence of skeletal variations was observed. The clinical relevance of these findings is unknown.	**5.3 非臨床試験における安全性データ** 非臨床において安全性薬理、反復投与毒性、遺伝毒性及び発がん性試験が行われ、ヒトにおける特別な危険性は認められなかった。 ラット生殖発生毒性試験では、300 mg/kg/day の投与量により軽度な一過性の骨化遅延が認められたが、出生児の正常な発育には影響がなかった。ウサギでは、妊娠中のリファキシミン経口投与により、胎児で骨格変異の発生率が増加した。 これら知見の臨床における関連性は不明である。
6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS: **6.1 List of excipients** <u>Tablet core:</u> Sodium starch glycolate type A Glycerol distearate Colloidal anhydrous silica Talc Microcrystalline cellulose Film coat (opadry oy-s-34907): Hypromellose Titanium dioxide (E171) Disodium edetate Propylene glycol Red iron oxide (E172)	**6. 薬剤学的事項：** **6.1 添加剤一覧** <u>錠剤コア：</u> デンプングリコール酸ナトリウム ジステアリン酸グリセロール コロイド無水ケイ酸 タルク 微結晶性セルロース フィルムコーティング（オパドライ oy-s-34907） ヒプロメロース 二酸化チタン（E171） エデト酸二ナトリウム プロピレングリコール 酸化第二鉄（E172）
6.2 Incompatibilities Not applicable.	**6.2 配合禁忌** 該当なし

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
6.3 Shelf-life 3 years.	**6.3 有効期間** 3 年間
6.4 Special precautions for storage This medicinal product does not require any special storage conditions.	**6.4 貯法上の特別な注意** この医薬品には、特別に必要な貯蔵条件はない。
6.5 Nature and contents of container PVC-PE-PVDC/Aluminium foil blisters in cartons of 14, 28, 42, 56 or 98 tablets. Not all pack-sizes may be marketed.	**6.5 容器の特性及び内容** フィルムコーティング錠 14, 28, 42, 56 又は 98 錠入り PVC-PVDC/アルミニウム製ブリスターパック。包装サイズは上記のいずれかである。
6.6. Special precautions for disposal and other handling No special requirements. Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.	**6.6 使用指示** 特に指示はない。 未使用の医薬品や廃材は、各地の要件に従って処分すること。
7. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER: <[To be completed nationally]> ALFA WASSERMAN SpA Legal seat: Via Enrico Fermi, 1 65020 - ALANNO (Pescara) Administrative seat: Via Ragazzi del ‘99, 5 40133 - BOLOGNA	**7. 医薬品市販承認取得者：** <[各国で記載すること]> （例：イタリア） ALFA WASSERMAN SpA Legal seat：Via Enrico Fermi, 1 65020 – ALANNO（Pescara） Administrative seat：Via Ragazzi del ‘99, 5 40133 – BOLOGNA

Rifaximin 550mg - SmPC (12 March 2021)	
英文	和訳
8. MARKETING AUTHORIZATION NUMBERS: <[To be completed nationally]>	**8. 医薬品販売許可番号：** <[各国で記載すること]>
9. DATE OF FIRST/RENEWAL OF THE AUTHORIZATION: Date of first authorisation: {DD month YYYY}> <Date of latest renewal: {DD month YYYY}>	**9. 初回承認日／承認更新日：** 初回承認日: {YYYY 年 xx 月 DD 日}> <承認更新日: { YYYY 年 xx 月 DD 日}>
10. DATE OF REVISION OF THE TEXTS: {DD month YYYY}> <[To be completed nationally]>	**10. 改訂年月日：** 2021 年 3 月 12 日

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
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. 同種同効品一覧表 3

1.7　同種同効品一覧表

申請する製剤（リフキシマ錠 200mg）、成人における国内臨床試験（L-105/2-A、参考資料 5.3.5.1-1）にて対照薬として用いたラクチトール製剤、類似薬として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）及び肝性脳症の治療に用いられる抗菌薬 2 種（カナマイシン及びポリミキシン B）を表 1.7 に示した。これら同種同効薬のうち、肝性脳症・高アンモニア血症に関する適応症を有しているのはラクチトール製剤のみである。

表 1.7. 同種同効品一覧表

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）	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）	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）
一般的名称	リファキシミン （Rifaximin）	ラクチトール水和物 （Lactitol hydrate）	リファンピシン （Rifampicin）	リファブチン （Rifabutin）	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）
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	〈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	＜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	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。	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。
添付文書の作成年月日	－	2021 年 5 月改訂 （第 1 版）	2023 年 3 月改訂 （第 3 版）	2023 年 7 月改訂 （第 5 版）	2023 年 4 月改訂 (第 1 版)	2021 年 12 月改訂 (第 1 版)

2021年5月改訂（第1版）

貯法：室温保存
有効期間：5年

日本標準商品分類番号
873999

承認番号	21900AMX01378000
販売開始	1998年12月

高アンモニア血症治療剤
ラクチトール水和物散

ポルトラック®原末

Portolac®

Z11

2．禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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。］

3．組成・性状
3.1 組成

販売名	ポルトラック原末
有効成分	1包中 ラクチトール水和物6g
添加剤	なし

3.2 製剤の性状

販売名	ポルトラック原末
製剤の色	白色
形状	結晶性の粉末

4．効能又は効果
非代償性肝硬変に伴う高アンモニア血症

6．用法及び用量
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。

7．用法及び用量に関連する注意
7.1 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。

9．特定の背景を有する患者に関する注意
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
少量（例えば1回6g）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。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。

10．相互作用
10.2 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、ミグリトール）［消化器系副作用が増強される可能性がある。］

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

	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
皮膚		そう痒感
肝臓		LDH上昇
血液		ヘモグロビン減少、好酸球増多
その他		倦怠感

注）発現頻度は使用成績調査を含む。

16．薬物動態
16.2 吸収
本剤は吸収されて薬効を発揮するものではない。本剤を健康成人男性に5～40g単回経口投与[注)]した場合、本剤の吸収はわずかであった[1)]。
16.5 排泄
本剤を健康成人男性に5～40g単回経口投与[注)]した場合、投与後24時間までに尿中に未変化体が投与量の0.2～0.5%排泄された。また反復投与期間中も、24時間毎の尿中排泄率は単回投与の結果と同様であった[1)]。
注）本剤の用量は1日量18～36gである。

17．臨床成績
17.1 有効性及び安全性に関する試験
17.1.1 国内臨床試験
延べ186施設で実施された臨床試験の評価対象総計263例において、血中アンモニア濃度の改善率は73.5%（186/253例）、精神神経症状の改善率は67.7%（86/127例）、脳波異常の改善率は45.2%（19/42例）、手指振戦の改善率は69.9%（79/113例）、全般改善度判定における改善率は74.5%（196/263例）であった[2)～8)]。

18．薬効薬理
18.1 作用機序
消化管粘膜には本剤を分解する酵素が存在しないため、本剤は経口投与後、分解・吸収されることなく大腸に到達し、大腸内の細菌により利用・分解され、有用菌である*Bifidobacterium*を増加させる。その結果、生成した短鎖脂肪酸（酢酸、プロピオン酸、酪酸）による腸管内pH低下作用、並びに腸管輸送能の亢進等によって、腸管内アンモニアの生成・吸収を抑制する[9)～11)]。
18.2 高アンモニア血症改善作用
高アンモニア血症モデル動物において、以下のことが報告されている。
18.2.1 アンモニア濃度に対する作用
PCS（門脈・大静脈吻合）ラット、PCS-CCl_4肝障害ラット、PCS（Eck瘻）犬において、血中又は髄液中アンモニア濃度を低下させる。また、PCS-CCl_4肝障害ラット、PCS-DMNA（ジメチルニトロソアミン）肝障害ラットにおいて、盲腸内酢酸アンモニウム投与により惹起される血中及び脳内アンモニア濃度上昇を抑制する[9) ,12) ,13)]。

18.2.2 肝性脳症に対する作用

PCS-CCl_4肝障害ラット、PCS-DMNA肝障害ラットにおいて、盲腸内酢酸アンモニウム投与により惹起される急性肝性脳症に対し、昏睡の発症又は脳波の異常化を抑制する。また、PCS犬において、慢性肝性脳症による行動異常、脳波及び視覚誘発電位異常を改善する[12),14),15)]。

18.3 エネルギー量

本剤は1gあたり約2kcalのエネルギーを有するので、1日量18～36gのエネルギー量は36～72kcalに相当する。

19. 有効成分に関する理化学的知見

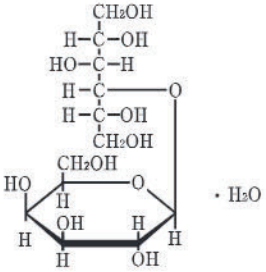
一般的名称：ラクチトール水和物（Lactitol hydrate）（JAN）

化学名：(＋) -4-*O*-*β*-D-galactopyranosyl-D-glucitol monohydrate

分子式：$C_{12}H_{24}O_{11}・H_2O$

分子量：362.33

化学構造式：



性　状：本品は白色の結晶又は結晶性の粉末で、味は甘い。
本品は水に極めて溶けやすく、ジメチルスルホキシドに溶けやすく、メタノールに溶けにくく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

20. 取扱い上の注意

20.1 溶解後、24時間安定であることが確認されている。

20.2 保存条件（高温等）により固結が生じる場合があるが、品質に影響はない。

22. 包装

6g×126包

23. 主要文献

1) 栗山欣彌ほか：臨床医薬. 1994;10（8）:1741-64
2) 鈴木　宏ほか：臨床医薬. 1995;11（5）:961-88
3) 鈴木　宏ほか：臨床医薬. 1995;11（5）:989-1032
4) 鈴木　宏ほか：臨床医薬. 1995;11（7）:1439-73
5) 佐藤俊一ほか：臨床医薬. 1995;11（5）:1033-48
6) 岡上　武ほか：臨床医薬. 1995;11（6）:1245-63
7) 梶山梧朗ほか：臨床医薬. 1995;11（6）:1265-84
8) 多羅尾和郎ほか：日消誌. 1995;92（7）:1037-50
9) 渡辺正義ほか：応用薬理. 1995;49（5）:601-8
10) Watanabe M. *et al*.：Jpn J Pharmacol. 1995;67（4）:369-74
11) 渡辺正義ほか：ビフィズス. 1995;9（1）:19-26
12) 渡辺正義ほか：日薬理誌. 1995;105（2）:97-109
13) 渡辺正義ほか：日薬理誌. 1995;105（5）:389-402
14) 莚井　武ほか：日薬理誌. 1995;105（2）:111-9
15) 渡辺正義ほか：日薬理誌. 1995;105（5）:403-13

24. 文献請求先及び問い合わせ先

日本新薬株式会社　製品情報担当
〒601-8550　京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14
フリーダイヤル 0120-321-372
TEL 075-321-9064
FAX 075-321-9061

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

日本新薬株式会社
京都市南区吉祥院西ノ庄門口町14

**2023年３月改訂（第3版）
*2022年11月改訂（第2版）

貯法：室温保存
有効期間：3年

日本標準商品分類番号
876164

承認番号	販売開始
22100AMX01803	1971年8月

抗酸菌症治療薬
処方箋医薬品注）

日本薬局方　リファンピシンカプセル

リファジン®カプセル150mg

RIFADIN® CAPSULES

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 胆道閉塞又は重篤な肝機能障害のある患者[9.3.1参照]

**2.2 ルラシドン塩酸塩、タダラフィル（アドシルカ）、マシテンタン、ペマフィブラート、チカグレロル、ロルラチニブ、ボリコナゾール、イサブコナゾニウム硫酸塩、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、リルピビリン塩酸塩、リルピビリン塩酸塩・テノホビルアラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン、ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩、エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩、ドラビリン、カボテグラビル、カボテグラビルナトリウム、ソホスブビル、レジパスビル　アセトン付加物・ソホスブビル、ソホスブビル・ベルパタスビル、グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル、テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩、ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩、アメナメビル、ニルマトレルビル・リトナビル、エンシトレルビル フマル酸、アルテメテル・ルメファントリン又はプラジカンテルを投与中の患者[10.1参照]

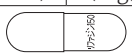
2.3 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分	添加剤
リファジン カプセル150mg	1カプセル中 リファンピシン（日局） 150mg（力価）	結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸ポリオキシル40、ステアリン酸マグネシウム、ショ糖脂肪酸エステル カプセル：ゼラチン、ラウリル硫酸ナトリウム、赤色102号、黄色5号、青色1号

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色		外形	
		キャップ	ボディー	全長（mm）	重さ（mg）
リファジン カプセル150mg	カプセル（3号）	青色 不透明	赤色 不透明		
				約15.8	約229

4. 効能又は効果

〈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

6. 用法及び用量

〈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）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。
〈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）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）を超えない。
〈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）を1ヵ月に1～2回または1回450mg（力価）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。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈MAC症を含む非結核性抗酸菌症〉
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)-3)]等、最新の情報を参考にし、投与すること。

8. 重要な基本的注意

〈効能共通〉

8.1 重篤な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うこと。[10.2、11.1.1参照]

8.2 間歇投与又は投与を一時中止し再投与する場合には、アレルギー性の副作用（ショック、アナフィラキシー、腎不全、間質性腎炎、溶血性貧血）があらわれやすい。

〈肺結核及びその他の結核症〉

8.3 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。

**8.4 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

〈ハンセン病〉

8.5 「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。

8.6 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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 過敏症の既往歴のある患者（ただし、本剤に対し過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと）

9.1.2 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。

9.1.3 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。

9.3 肝機能障害患者

9.3.1 胆道閉塞又は重篤な肝機能障害のある患者
投与しないこと。症状が悪化するおそれがある。[2.1参照]

9.3.2 肝機能障害又はその既往歴のある患者（重篤な肝機能障害のある患者を除く）
症状が悪化又は再発するおそれがある。

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、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。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。

9.8 高齢者
減量するなど慎重に投与すること。一般に生理機能が低下していることが多い。

® 登録商標

10. 相互作用

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、UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)、P糖蛋白を誘導する作用がある。また、トランスポーター(OATP1B1、OATP1B3)を阻害する作用がある。本剤は多くの薬剤との相互作用が報告されているが、可能性のあるすべて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注意すること。

10.1 併用禁忌(併用しないこと)

	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	精神神経用剤	ルラシドン塩酸塩 ラツーダ [2.2参照]	ルラシドン塩酸塩の作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、ルラシドン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。
	循環器官用薬	タダラフィル アドシルカ [2.2参照]	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Cmax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。
		マシテンタン オプスミット [2.2参照]	マシテンタン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、マシテンタンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
	高脂血症用剤	ペマフィブラート パルモディア [2.2参照]	ペマフィブラートの血中濃度が上昇するおそれがある。	本剤がトランスポーター(OATP1B1及びOATP1B3)を阻害すると考えられている。
	血液用薬	チカグレロル ブリリンタ [2.2参照]	チカグレロ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、チカグレロルの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
	腫瘍用薬	ロルラチニブ ローブレナ [2.2参照]	ALT及びASTが上昇するおそれがある。	機序は不明である。
	抗真菌剤	ボリコナゾール ブイフェンド [2.2参照]	ボ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、ボリコナゾールのCmax及びAUCをそれぞれ93%及び96%低下させると考えられている。
**		イサブコナゾニウム硫酸塩 クレセンバ [2.2参照]	イサブコナゾニウム硫酸塩の作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、イサブコナゾニウム硫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。
	抗ウイルス剤	HIV感染症治療薬 ホスアンプレナビルカルシウム水和物 レクシヴァ アタザナビル硫酸塩 レイアタッツ [2.2参照]	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。
		リルピビリン塩酸塩 エジュラント [2.2参照]		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4)誘導作用により、リルピビリン塩酸塩の代謝を促進し、Cmin、Cmax及びAUC$_{24}$をそれぞれ89%、69%及び80%低下させると考えられている。
		リルピビリン塩酸塩・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩・エムトリシタビン オデフシィ [2.2参照]	リルピビリン及びテノホビル　アラフェナミドの作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、リルピビリンの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、P糖蛋白誘導作用により、テノホビル　アラフェナミドの血中濃度を低下させると考えられている。
		ドルテグラビルナトリウム・リルピビリン塩酸塩 ジャルカ [2.2参照]	ドルテグラビル及びリルピビリンの作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4及びUGT1A1誘導作用により、ドルテグラビルの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、CYP3A4誘導作用によりリルピビリンの代謝が促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
		エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　ジソプロキシルフマル酸塩 スタリビルド エルビテグラビル・コビシスタット・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 ゲンボイヤ [2.2参照]	エルビテグラビル、コビシスタット及びテノホ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等)誘導作用により、エルビテグラビル及びコビシスタットの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。また、本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
		ドラビリン ピフェルトロ [2.2参照]	ドラビリンの作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A4誘導作用により、ドラビリンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
*		カボテグラビル カボテグラビルナトリウム ボカブリア [2.2参照]	カボテグラビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤のUGT1A1誘導作用により、カボテグラ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。

	薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
	抗ウイルス剤	ソホスブビル ソバルディ [2.2参照]	ソホスブビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
		レジパスビル　アセトン付加物・ソホスブビル ハーボニー [2.2参照]	レジパスビル　アセトン付加物及びソホスブビルの作用が減弱するおそれがある。	
		ソホスブビル・ベルパタスビル エプクルーサ [2.2参照]	ソホスブビル及びベルパタスビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP及びP糖蛋白誘導作用により、ソホスブビル及びベルパタス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。
		グレカプレビル水和物・ピブレンタスビル マヴィレット [2.2参照]	グレカプレビル水和物及びピブレンタスビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
		テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 ベムリディ [2.2参照]	テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩の作用が減弱するおそれがある。	
		ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩 ビクタルビ [2.2参照]	ビクテグラビルの血漿中濃度が低下するため、効果が減弱し、耐性が発現する可能性があることから、併用しないこと。また、テノホビル　アラフェナミドの血漿中濃度も低下する可能性がある。	本剤のCYP3A、UGT1A1及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
		アメナメビル アメナリーフ [2.2参照]	アメナメ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、アメナメ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。
*		ニルマトレルビル・リトナビル パキロビッド [2.2参照]	ニルマトレルビル及びリトナビルの作用の減弱や耐性出現のおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、ニルマトレルビル及びリトナ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。
**		エンシトレルビル　フマル酸 ゾコーバ [2.2参照]	エンシトレルビル　フマル酸の作用が減弱するおそれがある。	本剤のCYP3A誘導作用により、エンシトレルビル　フマル酸の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
	抗原虫剤	アルテメテル・ルメファントリン リアメット [2.2参照]	アルテメテル及びルメファントリン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、アルテメテル及びルメファントリンの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
	駆虫剤	プラジカンテル ビルトリシド [2.2参照]	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。

10.2 併用注意(併用に注意すること)

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
催眠鎮静剤、抗不安剤	ベンゾジアゼピン系薬剤 ジアゼパム ミダゾラム トリアゾラム等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
	不眠症治療薬 ゾルピデム酒石酸塩 ゾピクロン		
抗てんかん剤	フェニトイン カルバマゼピン等		
	ラモトリギン		本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている。
解熱鎮痛消炎剤	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産生を増加させると考えられている。
	ブプレノルフィン塩酸塩	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、ブプレノルフィン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。
抗パーキンソン剤	イストラデフィリン		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、血中濃度を低下させると考えられている。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
精神神経用剤	ハロペリドール ブロムペリドール オランザピン クエチアピンフマル酸塩 クロザピン ノルトリプチリン塩酸塩 ミルタザピン等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
中枢神経系用薬	ドネペジル塩酸塩 スボレキサント		
鎮けい剤	チザニジン塩酸塩		
強心剤	ジギタリス製剤		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
不整脈用剤	キニジン硫酸塩水和物 メキシレチン塩酸塩 ジソピラミド プロパフェノン塩酸塩 ピルシカイニド塩酸塩水和物 β遮断剤 　メトプロロール酒石酸塩 　プロプラノロール塩酸塩等		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、血中濃度を低下させると考えられている。
利尿剤	トルバプタン		
血圧降下剤	ブナゾシン塩酸塩 エプレレノン カルベジロール アゼルニジピン		
	エナラプリルマレイン酸塩		機序は不明である。
血管収縮剤	エレトリプタン臭化水素酸塩		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、血中濃度を低下させると考えられている。
血管拡張剤	カルシウム拮抗薬 　ベラパミル塩酸塩 　ニフェジピン等		
高脂血症用剤	クロフィブラート フルバスタチンナトリウム CYP3A4で代謝される薬剤 　シンバスタチン等		
	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Cmax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。
循環器官用薬	ボセンタン水和物 トレプロスチニル	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
	セレキシパグ	セレキシパグの活性代謝物のAUCが低下したとの報告がある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP2C8)誘導作用により、セレキシパグの活性代謝物の代謝が促進すると考えられている。
気管支拡張剤	テオフィリン	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
消化器官用薬	5-HT_3受容体拮抗型制吐薬 　オンダンセトロン塩酸塩水和物 NK_1受容体拮抗型制吐薬 　ホスアプレピタントメグルミン セビメリン塩酸塩水和物		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。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
副腎皮質ホルモン剤		これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
卵胞ホルモン・黄体ホルモン剤			
泌尿生殖器官用薬	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、ザルティア)		
	過活動膀胱治療薬 コハク酸ソリフェナシン等		
	ミラベグロン ビベグロン		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
外皮用薬	ジアフェニルスルホン		本剤の肝薬物代謝酵素(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、血中濃度を低下させると考えられている。
血液凝固阻止剤	クマリン系抗凝固薬		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、血中濃度を低下させると考えられている。
	リバーロキサバン アピキサバン		本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
	ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	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。
血液体液用薬	クロピドグレル硫酸塩	クロピドグレル硫酸塩の血小板阻害作用が増強されることにより、出血リスクが高まるおそれがある。クロピドグレル硫酸塩との併用は避けることが望ましい。	本剤のCYP2C19誘導作用により、クロピドグレル硫酸塩の活性代謝物の血漿中濃度が上昇すると考えられている。
解毒剤	デフェラシロクス	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている。
糖尿病用剤	カナグリフロジン水和物		本剤のUGT1A9及びUGT2B4誘導作用によるものと考えられている。
	その他CYP3A4等で代謝される経口糖尿病薬		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、血中濃度を低下させると考えられている。
代謝性医薬品	ミコフェノール酸モフェチル シクロスポリン タクロリムス水和物 トファシチニブクエン酸塩 エリグルスタット酒石酸塩		
	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Cmax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。
抗悪性腫瘍製剤	CYP3A4等で代謝される薬剤 イリノテカン塩酸塩水和物 タモキシフェンクエン酸塩 トレミフェンクエン酸塩 イマチニブメシル酸塩 ゲフィチニブ ラパチニブトシル酸塩水和物 レトロゾール エンザルタミド等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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。
	ギルテリチニブフマル酸塩		本剤のCYP3A及びP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
	ロミデプシン	ロミデプシンの血中濃度が上昇するおそれがある。	機序は不明である。
抗生物質製剤	クラリスロマイシン クロラムフェニコール ドキシサイクリン塩酸塩水和物	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
抗真菌剤	カスポファンギン酢酸塩	カスポファンギン酢酸塩との併用により、本剤単回投与ではカスポファンギンのAUCが上昇し、本剤の代謝誘導作用が定常状態下ではカスポファンギンのトラフ濃度が低下したとの報告がある。	トランスポーター(OATP1B1)を介した輸送過程が影響すると考えられている。

薬効分類	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
抗結核薬	抗結核薬 イソニアジド等 [8.1参照]	重篤な肝機能障害があらわれることがある。	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産生を増加させると考えられている。
抗結核薬	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。
抗合成菌剤	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Cmax及びAUCが低下したとの報告がある。	
抗ウイルス剤	HIV感染症治療薬 HIVプロテアーゼ阻害剤 (リトナビル、ロピナビル等) ネビラピン マラビロク エファビレンツ	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
抗ウイルス剤	ジドブジン		本剤のUGT誘導作用によるものと考えられている。
抗ウイルス剤	ラルテグラビルカリウム		本剤のUGT1A1誘導作用によるものと考えられている。
抗ウイルス剤	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)及びUGT1A1誘導作用によるものと考えられている。
抗ウイルス剤	エムトリシタビン・テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩	テノホビル　アラフェナミドフマル酸塩の作用が減弱することがある。	本剤のP糖蛋白誘導作用によるものと考えられている。
化学療法剤	テルビナフィン塩酸塩 アゾール系抗真菌薬 フルコナゾール等	これらの薬剤の作用が減弱することがある。	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、血中濃度を低下させると考えられている。
化学療法剤	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。
麻天然薬	オキシコドン塩酸塩水和物	オキシコドン塩酸塩水和物の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、オキシコドン塩酸塩水和物の代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられている。
麻合成薬	メサドン塩酸塩	メサドン塩酸塩の作用が減弱することがある。	本剤の肝薬物代謝酵素(CYP3A4等)誘導作用により、メサドン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。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 劇症肝炎等の重篤な肝機能障害(頻度不明)
[8.1参照]

11.1.2 ショック(頻度不明)、**アナフィラキシー**(頻度不明)
初期症状：悪寒、顔面潮紅、呼吸困難等

11.1.3 腎不全(頻度不明)、**間質性腎炎**(頻度不明)、**ネフローゼ症候群**(頻度不明)

11.1.4 溶血性貧血(頻度不明)

11.1.5 無顆粒球症(頻度不明)、**血小板減少**(頻度不明)

11.1.6 偽膜性大腸炎等の血便を伴う重篤な大腸炎(頻度不明)
症状：腹痛、頻回の下痢等

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症(Toxic Epidermal Necrolysis：TEN)(頻度不明)、**皮膚粘膜眼症候群**(Stevens-Johnson症候群)(頻度不明)、**扁平苔癬型皮疹**(頻度不明)、**天疱瘡様及び類天疱瘡様皮疹**(頻度不明)、**紅皮症**(剥脱性皮膚炎)(頻度不明)

11.1.8 間質性肺炎(頻度不明)

11.2 その他の副作用

	5%以上	0.1～5%未満	頻度不明
肝臓		AST上昇、ALT上昇等	黄疸
過敏症		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、好酸球増多等
消化器	胃腸障害(食欲不振、悪心、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		頭痛、めまい	不眠、いらいら感、傾眠、錯乱
内分泌			月経異常、甲状腺機能低下症、副腎機能不全
その他		しびれ感	全身倦怠感、筋脱力、手指のこわばり、浮腫、運動失調、尿・便等の着色[注]

注)尿、便、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等に着色する。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。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

12.1 インドシアニングリーン(ICG)排泄の遅延がみられることがある。

12.2 微生物学的検査法による血清中葉酸値、ビタミンB_{12}値が異常を示すことがある。

13. 過量投与

13.1 症状

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・ALT等の上昇、頭痛、顔面又は眼窩周囲浮腫、急性肺水腫、嗜眠、意識障害、痙攣、低血圧、洞頻脈、心室性不整脈、心停止

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人4例にリファンピシン450mgを朝食前30分に単回経口投与した場合の薬物動態パラメータは次のとおりであった[4]。

単回経口投与におけるリファンピシンの薬物動態パラメータ

Tmax(hr)	1.90
Cmax(μg/mL)	7.99
$t_{1/2}$(hr)	2.26

One compartment model

16.3 分布

16.3.1 組織分布

リファンピシンは、喀痰、肺・骨・腎等の各臓器、リンパ液及び脳脊髄液等の体液に広く分布する。また、乳汁、臍帯血及び羊水中へ移行することが認められている[5)-8)]。

16.3.2 蛋白結合率

リファンピシンの蛋白結合率は、平衡透析法でヒトアルブミンに対して24.2～27.8%、プール血清に対して22.2%であった[9] (*in vitro*)。

16.4 代謝

健康成人にリファンピシン450mgを経口投与した場合、尿中に検出される主な代謝物は、Desacetyl-rifampicin(DA-RFP)、3-Formyl-rifamycin SV及びRFP-glucuronides等であった[10)、11)]。DA-RFPは、リファンピシンより劣る抗菌力を示した[12]。

なお、リファンピシンは肝薬物代謝酵素チトクロームP450(主にCYP3A4)を誘導する[13]。

16.5 排泄

健康成人男性1例にリファンピシン450mgを朝食前に単回経口投与した場合、投与後24時間までに糞便中に約58%、尿中に約30%が排泄された[11]。また、胆汁中に排泄されたリファンピシン及びDA-RFPは腸肝循環することが認められた[12]。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者4例にリファンピシン300mgを単回経口投与した場合、投与後1～2時間で最高血中濃度(5.1～6.8μg/mL)に達し、$t_{1/2}$は3.85時間であった。健康成人と顕著な差は認められなかったが、投与後12時間までの平均尿中回収率は3.1%と健康成人に比べて低かった[14]。

16.6.2 透析患者

慢性腎不全患者3例にリファンピシン300mgを単回経口投与し、投与3時間後に透析を開始した場合、$t_{1/2}$は1.92～2.21時間であり、健康成人と比べて短縮した[14]。

16.6.3 肝機能障害患者

肝硬変患者13例に1日リファンピシン600mgを7日間毎日経口投与した場合、健康成人に比べ、血中濃度の上昇及び半減期の延長が認められた[15] (外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈肺結核〉

17.1.1 国内臨床試験

(1) 初回治療

・非空洞患者221例にリファンピシン・イソニアジドを6ヵ月間併用し、さらにイソニアジドを単独で3ヵ月間計9ヵ月間投与した場合、投与前排菌例46例は投与開始2ヵ月以内に全例菌陰性化(培養)し、平均1.5年観察し得た182例の再排菌率は1.1%(2/182例)であった[16]。

・主に空洞患者にリファンピシン・イソニアジド・ストレプトマイシンを3ヵ月間毎日併用し、さらにリファンピシン・イソニアジドを毎日、ストレプトマイシンを週2回併用した場合、6ヵ月目の菌陰性化率(培養)は99%(97/98例)であった。また、菌陰性化後6ヵ月間投与時及び12ヵ月間投与時の治療中止後36ヵ月までの再排菌率は、それぞれ2.3%(3/128例)及び0%(0/124例)であった。主な副作用は、聴力低下、耳鳴り、めまいの合計がそれぞれ6.3%(8/128例)、7.3%(9/124例)であった[17]。

・主に菌陽性の空洞患者にリファンピシン・イソニアジドを毎日、ストレプトマイシンを週2回(又はエタンブトールを毎日)6ヵ月間併用し、さらにリファンピシン・イソニアジドを3ヵ月間(9ヵ月投与群76例)又は6ヵ月間(12ヵ月投与群75例)毎日併用した。9ヵ月投与群では投与開始3ヵ月以内に、12ヵ月投与群では6ヵ月以内に全例菌陰性化(培養)した。また、両群の36ヵ月までの再排菌率は、1.3%(1/76例)及び2.7%(2/75例)であった。主な副作用は、好酸球増多でそれぞれ34.2%(26/76例)、33.3%(25/75例)であった[18]。

(2) 再治療

再治療患者を対象にしたリファンピシンと他の抗結核薬との併用群(リファンピシン準単独投与)121例、リファンピシン・エタンブトール毎日投与群67例及びリファンピシン(週2回)・エタンブトール投与群65例の6ヵ月目の菌陰性化率(培養)は、それぞれ50.4%(53/105例)、82.5%(47/57例)、84.5%(49/58例)であった。主な副作用は、胃腸症状でそれぞれ13.3%(19/147例)、18.6%(16/86例)、3.9%(3/76例)であった[19]。これらのうち3年間追跡し得た患者の再排菌率は、それぞれ31.3%(15/48例)、10.0%(5/50例)、7.8%(4/51例)であった[20]。

〈骨・関節結核〉

17.1.2 国内臨床試験

難治性骨・関節結核患者31例にリファンピシン(300～450mg/日)をイソニアジド、パラアミノサリチル酸等いずれか1～3剤との併用で6～12ヵ月間毎日投与した場合、有効率は67.7%(21/31例)であった。1例でAST、ALTの上昇があった[21]。

〈泌尿器結核及び性器結核〉

17.1.3 国内臨床試験

未治療尿路結核患者83例にリファンピシン450mg/日をイソニアジド(又はイソニアジドメタンスルホン酸ナトリウム)、パラアミノサリチル酸と2年間以上毎日併用した場合の治癒率は、91.6%(76/83例)であった。83例中報告された副作用は65.0%(54/83例)で、主な副作用は、肝機能障害19.3%(16/83例)、血小板減少13.3%(11/83例)、胃腸症状12.0%(10/83例)であった[22]。

〈リンパ節結核〉

17.1.4 国内臨床試験

リンパ節結核患者29例にリファンピシン450mg/日をイソニアジド、エタンブトール等と1～6ヵ月間毎日併用した場合、観察し得た37個の腫大リンパ節に対する有効率は94.6%(35/37個)であった。29例中報告された副作用は20.7%(6/29例)であった[23]。

17.2 製造販売後調査等

〈ハンセン病〉

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。有効性評価対象症例116例における有効率は90.5%(105/116例)であった。また、多菌型に対する有効率は89.7%(96/107例)、少菌型に対する有効率は100%(7/7例)であった。118例中報告された副作用は22.9%(27/118例)で、主な副作用は胃不快感、嘔吐等の胃腸障害5.1%(6/118例)であった[24]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リファンピシンは、放線菌*Streptomyces mediterranei*から発見されたRifamycinの誘導体である。細菌のDNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害することにより抗菌作用を示すが、動物細胞のRNAポリメラーゼは阻害しない[25]。

18.2 抗菌力

18.2.1

分裂静止結核菌及び分裂増殖結核菌に対して殺菌作用を示し[26]、ヒト型結核菌$H_{37}Rv$株に対する最小発育阻止濃度(MIC)は、Dubos液体培地では0.05μg/mL、Kirchner半流動培地では0.1～0.25μg/mL、1%小川培地では10μg/mLである[27] (*in vitro*)。

18.2.2

ヒト型結核菌黒野株によるマウス実験的結核症に対し、リファンピシン10mg/kgの経口投与は、静脈内投与におけるストレプトマイシン10mg/kg、イソニアジド1mg/kg投与よりも優れた治療効果を示した[27]。$H_{37}Rv$株によるマウス実験的結核症に対してもリファンピシン1mg/kg(皮下注)はストレプトマイシン1mg/kg(皮下注)に優る治療成績を

示した[28]。またリファンピシンによって喀痰中の結核菌が培養陰性化した症例の空洞内結核菌に対しても作用し、早期かつ高率に培養陰性化することが認められている[29]。

18.3 耐性

比較的高い頻度で耐性菌が出現することが認められている[30]。しかし、他の抗結核薬との交叉耐性は認められていない[27]（*in vitro*）。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般名：リファンピシン（Rifampicin）

略　号：RFP

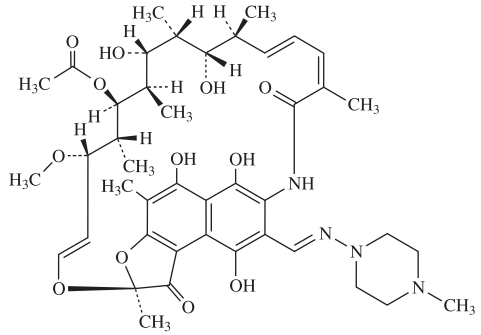
化学名：(2*S*,12*Z*,14*E*,16*S*,17*S*,18*R*,19*R*,20*R*,21*S*,22*R*,23*S*,24*E*)-5,6,9,17,19-Pentahydroxy-23-methoxy-2,4,12,16,18,20,22-heptamethyl-8-(4-methylpiperazin-1-yliminomethyl)-1,11-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)naphtho[2,1-*b*]furan-21-yl acetate

分子式：$C_{43}H_{58}N_4O_{12}$

分子量：822.94

性　状：橙赤色～赤褐色の結晶又は結晶性の粉末である。水、アセトニトリル、メタノール又はエタノール（95）に溶けにくい。

構造式：



20. 取扱い上の注意

瓶又はアルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

21. 承認条件

〈ハンセン病〉

ハンセン病については、WHOが現在実施中の多剤併用療法の大規模二重盲検比較臨床試験が終了し、結果が公表された時点で、効能・効果、用法・用量を見直す。

22. 包装

（瓶：バラ）100カプセル

（PTP）　100カプセル（10カプセル×10）

23. 主要文献

1）日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会：結核 2012；87(2)：83-86
2）日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核 1998；73(10)：599-605
3）Griffith DE, et al.：Am J Respir Crit Care Med. 2007；175(4)：367-416
4）河野晴一ほか：臨床薬理 1982；13(3)：403-412
5）Furesz S, et al.：Arzneimittel-Forschung 1967；17(5)：534-537
6）河盛勇造ほか：診療 1970；23(S-6)：996-1002
7）柴田清人ほか：診療 1970；23(S-6)：1156-1160
8）松田静治ほか：診療 1970；23(S-6)：1190-1195
9）五味二郎ほか：診療 1970；23(S-6)：1047-1050
10）佐野光司ほか：Jpn J Antibiot. 1970；23(4)：416-420
11）中川英雄ほか：結核 1981；56(12)：577-586
12）清水喜八郎ほか：診療 1970；23(S-6)：969-973
13）千葉　寛：薬物動態 1995；10(3)：391-402
14）木下康民ほか：診療 1970；23(S-6)：1056-1062
15）McConnell JB, et al.：Q J Med. 1981；50(197)：77-82
16）岩崎龍郎ほか：結核 1980；55(3)：138-139
17）長沢誠司：結核 1984；59(2)：81-89
18）五味二郎ほか：結核 1985；60(8)：435-445
19）五味二郎：結核 1970；45(7)：227-235
20）五味二郎：結核 1974；49(4)：107-112
21）大谷　清：結核 1973；48(3)：75-88
22）仁平寛巳ほか：西日本泌尿器科 1976；38(5)：754-770
23）青柳昭雄ほか：結核 1973；48(8)：351-356
24）社内資料：リファンピシン使用成績調査（ハンセン病）の結果
25）梅沢浜夫ほか：J Antibiot. 1968；21(3)：234-236
26）金井興美ほか：結核 1979；54(2)：89-92
27）山本和男ほか：診療 1970；23(S-6)：1292-1299
28）副島林造ほか：診療 1970；23(S-6)：1076-1083
29）亀田和彦ほか：結核 1975；50(7)：185-189
30）堂野前維摩郷ほか：日本結核化学療法研究会報告 1970

24. 文献請求先及び問い合わせ先

第一三共株式会社　製品情報センター
〒103-8426 東京都中央区日本橋本町3-5-1
TEL：0120-189-132

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Daiichi-Sankyo　第一三共株式会社
東京都中央区日本橋本町3-5-1

日本標準商品分類番号
876169

**2023年7月改訂（第5版）
*2023年5月改訂

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

抗酸菌症治療薬
リファブチンカプセル

処方箋医薬品注)

ミコブティン®カプセル150mg
MYCOBUTIN® Capsules

承認番号	22000AMX01767
販売開始	2008年10月

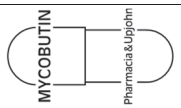
注）注意-医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 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
**2.2 次の薬剤を投与中の患者：ボリコナゾール、エンシトレルビル、グラゾプレビル、エルバスビル、チカグレロル、アルテメテル・ルメファントリン、リルピビリン・テノホビル　アラフェナミド・エムトリシタビン、イサブコナゾニウム［10.1参照］

3. 組成・性状
3.1 組成

販売名	ミコブティンカプセル150mg
有効成分	1カプセル中 リファブチン　150mg
添加剤	結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、含水二酸化ケイ素 （カプセル本体）酸化チタン、三二酸化鉄、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

外形	識別コード	色調等
 0号カプセル （長さ：22mm、外径：7.6mm）	Pharmacia&Upjohn MYCOBUTIN	キャップ：濃赤褐色 ボディ：濃赤褐色

4. 効能又は効果
〈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

5. 効能又は効果に関連する注意
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。

6. 用法及び用量
〈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。
〈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。
〈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。

7. 用法及び用量に関連する注意
〈効能共通〉
7.1 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[1~4]等、最新の情報を参考にし、投与すること。
7.2 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。［10.2、16.7.14参照］
7.3 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。
7.4 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。［9.2.1、16.6.1参照］
〈MAC症を含む非結核性抗酸菌症、結核症〉
7.5 抗酸菌に感受性を示す他の薬剤と必ず併用すること。

8. 重要な基本的注意
〈効能共通〉
8.1 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。
8.2 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うこと。［11.1.1参照］
8.3 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うこと。［9.3.1、11.1.2、16.6.2参照］
〈結核症〉
8.4 本剤を含む抗結核薬による治療で、薬剤逆説反応を認めることがある。治療開始後に、既存の結核の悪化又は結核症状の新規発現を認めた場合は、薬剤感受性試験等に基づき投与継続の可否を判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.2 腎機能障害患者
9.2.1 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）
［7.4、16.6.1参照］
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害のある患者
本剤の用量の減量を考慮すること。肝機能を悪化させるおそれがある。［8.3、11.1.2、16.6.2参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。ラット胎児で、骨格変異（過剰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。
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。本剤のヒト母乳中への移行は不明である。
9.7 小児等
小児等に対する臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。［16.6.3参照］

10. 相互作用

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。

10.1 併用禁忌（併用しないこと）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ボリコナゾール （ブイフェンド） ［2.2、16.7.1参照］	本剤の作用が増強するおそれがある。 また、ボリコナゾールの作用が減弱するおそれがある。	ボ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、本剤の肝代謝酵素（CYP3A4等）誘導作用により、ボリコナゾールの代謝を促進し、ボリコナゾールの血中濃度を低下させる。
* エンシトレルビル （ゾコーバ） ［2.2参照］	本剤の作用が増強するおそれがある。	エンシトレルビルは本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A）を阻害することにより、本剤の血中濃度を上昇させる。
グラゾプレビル （グラジナ） エルバスビル （エレルサ） チカグレロル （ブリリンタ） ［2.2参照］	これらの薬剤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、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おそれがある。
アルテメテル・ルメファントリン （リアメット配合錠） ［2.2参照］	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A）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おそれがある。
リルピビリン・テノホビル アラフェナミド・エムトリシタビン （オデフシィ配合錠） ［2.2参照］	リルピビリン及びテノホビル アラフェナミドの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、リルピビリンの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある。本剤のP-糖蛋白質の誘導作用により、テノホビル アラフェナミドの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある。
** イサブコナゾニウム （クレセンバ） ［2.2参照］	イサブコナゾニウムの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A）誘導作用により、イサブコナゾニウムの活性本体であるイサブコナゾールの代謝を促進し、血中濃度を低下させるおそれがある。

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
プロテアーゼ阻害薬＋リトナビル アタザナビル＋リトナビル インジナビル＋リトナビル サキナビル＋リトナビル ダルナビル＋リトナビル Tipranavir＋リトナビル ホスアンプレナビル＋リトナビル ロピナビル・リトナビル ［16.7.3参照］	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プ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 ［16.7.2参照］	本剤の作用が増強するおそれがある。 リトナビルを、1回600mg1日2回の用法・用量で使用する場合には、本剤との併用を避けること。 他の抗レトロウィルス薬とリトナビルと本剤を併用する場合には、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 アタザナビル ［16.7.9参照］	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。	

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 インジナビル ［16.7.5参照］ ネルフィナビル ［16.7.6参照］ ホスアンプレナビル ［16.7.4参照］	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。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤（ホスアンプレナビルの場合、活性本体のアンプレナビル）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。
カボテグラビル（水懸筋注）	カボテグラビルの作用が減弱するおそれがある。	本剤のUGT1A1誘導作用により、カボテグラビルの代謝を促進し、カボテグラビル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 ［16.7.10参照］	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。
ネビラピン ［16.7.13参照］	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 ［7.2、16.7.14参照］	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。
ドラビリン	ドラビリンの作用が減弱するおそれがある。	本剤の肝代謝酵素（CYP3A4）誘導作用により、ドラビリンの代謝を促進し、ドラビリンの血中濃度を低下させる。
アゾール系抗真菌薬（ポサコナゾールを除く） イトラコナゾール ［16.7.7参照］ フルコナゾール等 ［16.7.8参照］	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。 また、これらの薬剤（フルコナゾールを除く）の作用が減弱するおそれがある。	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（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。
ポサコナゾール	本剤の作用が増強するおそれがあり、また、ポサコナゾールの作用が減弱するおそれがあることから、治療上の有益性が危険性を上回る場合を除き、ポサコナゾールとの併用は避けること。やむを得ず併用する場合は、真菌症の発症の有無、全血球数の推移及び本剤の血中濃度上昇に伴う副作用（ぶどう膜炎等）を注意深くモニタリングするなど患者の状態を慎重に観察すること。	ポサコナゾールは、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、本剤はポサコナゾールのクリアランスを亢進させ、ポサコナゾールの血中濃度を低下させる。本剤のUGT1A4又はP-糖蛋白質の誘導作用が関与している可能性がある。
マクロライド系抗生剤 エリスロマイシン クラリスロマイシン ［16.7.11参照］ ロキシスロマイシン等	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。 また、これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	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。 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。
経口避妊薬 （ノルエチステロン・エチニルエストラジオール） ［16.7.15参照］	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。	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。

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
ジアフェニルスルホン [16.7.17参照]	ジアフェニルスルホン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、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。
タクロリムス [16.7.16参照]	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。	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。
ビクテグラビルナトリウム・エムトリシタビン・テノホビル アラフェナミド	ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの作用が減弱し、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドに対する耐性が発現するおそれがある。	本剤の主たる肝代謝酵素（CYP3A4）及びP-糖蛋白質の誘導作用により、ビクテグラビル及びテノホビル アラフェナミドの代謝を促進し、これらの成分又は活性代謝物の血中濃度を低下させる。

11. 副作用

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

11.1 重大な副作用

11.1.1 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%）

［8.2参照］

11.1.2 肝機能異常（1.93%）、**黄疸**（0.72%）、**肝炎**（頻度不明）

［8.3、9.3.1、16.6.2参照］

11.1.3 ショック（0.09%）

11.1.4 心停止（0.06%）、**心室細動**（0.03%）、**不整脈**（0.03%）

11.1.5 脳出血（0.03%）

11.1.6 溶血性貧血（0.03%）

11.1.7 消化管出血（吐血、メレナ、胃腸出血）（0.12%）

11.1.8 偽膜性大腸炎（頻度不明）

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。

11.1.9 深部静脈血栓症（0.09%）、**血栓性血小板減少性紫斑病**（0.03%）

11.1.10 腎機能障害（0.53%）

11.1.11 筋痙縮（0.09%）

11.1.12 痙攣（0.37%）

11.1.13 精神病性障害（0.09%）

11.1.14 歩行障害（0.09%）

11.1.15 ぶどう膜炎（頻度不明）

ぶどう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。

11.2 その他の副作用

	2%以上	2%未満	頻度不明
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		Al-P増加、AST増加、ALT増加、肝腫大、Al-P減少	
胃腸障害	悪心、嘔吐	腹痛、下痢、胃腸炎、消化不良、腹部膨満、おくび、便秘、膵炎、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T波変化	
皮膚及び皮下組織	発疹	そう痒症、皮膚変色、脱毛症、色素沈着障害、皮膚炎、蕁麻疹、紅斑性皮疹、乾癬、ざ瘡	
筋骨格系及び結合組織		筋痛、関節痛、筋炎	
神経系		頭痛、錯感覚、ニューロパシー、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、喀血、鼻出血、気胸、気管支痙攣	
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	

15. その他の注意

15.1 臨床使用に基づく情報

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 単回投与

健康成人（男性4例、女性5例）にリファブチン300、450及び600mg[注)]を単回経口投与した後、3.1～3.5時間で最高血漿中濃度（C_{max}）に到達し（375～724ng/mL）、終末相の半減期（$t_{1/2}$）は、17～20時間であった。リファブチンの血漿中濃度-時間曲線下面積（AUC）及びC_{max}は投与量に比例して増加した。また、リファブチンの活性代謝物である25脱アセチル体は、3.8～4.2時間で最高血漿中濃度に達した（53～103ng/mL）（図）[5]（外国人データ）。

注）本剤の承認用量は150～450mgを1日1回経口投与である。

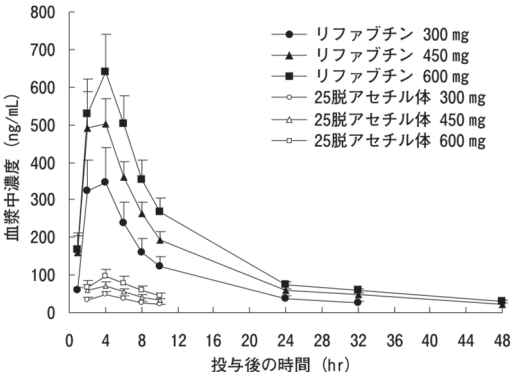


図　健康成人における単回経口投与後のリファブチン及び25脱アセチル体の平均血漿中濃度推移（n=9、平均値+標準誤差）

16.2 吸収

16.2.1 バイオアベイラビリティ

男性HIV感染患者（5例）にリファブチンを経口及び静脈内投与[注)]したとき、絶対的バイオアベイラビリティは20%であった[6]（外国人データ）。

注）本剤の承認投与経路は経口投与のみである。

16.2.2 食事の影響

健康成人男性（12例）にリファブチンを高脂肪食摂取直後に投与したとき、リファブチンの最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は有意に遅れ、空腹時及び食後投与時の平均値はそれぞれ、3.0及び5.4時間であった。AUC及びC_{max}に有意差は認められなかった[7]（外国人データ）。

16.3 分布

リファブチンの肺及び胆嚢組織中濃度は、血漿中濃度の2～10倍であり、ヒト好中球及び単球における細胞内濃度は細胞外濃度のそれぞれ9及び15倍であった。リファブチンの血漿蛋白結合率は100～10000ng/mLの範囲で一定値を示し、平均値は93%であった[8~11]（外国人データ）。

（参考）リファブチンは、ラットにおいて広範囲な組織に分布し、特に、肝臓、肺、腎臓及び脾臓等に高濃度に分布したが、脳内濃度は低かった[12]。

16.4 代謝

ヒトにおける血漿中及び尿中の主要な代謝物として、リファブチンと同程度の抗菌活性を示す25脱アセチル体及び抗菌活性を示さない31水酸化体が検出された[13,14]（外国人データ）。

16.5 排泄

健康成人男性（3例）に^{14}C-リファブチン約300mgを単回経口投与後、尿中及び糞中にそれぞれ53%及び29%の放射能が回収された。未変化体の尿中排泄率は8.3%であった[14]（外国人データ）。

16.6 特定の背景を有する患者

16.6.1 腎機能障害患者

腎機能障害患者（男性12例、女性6例）にリファブチン300mgを単回経口投与したとき、AUC及びC_{max}はクレアチニンクリアランスの低下に伴い、増加傾向を示した[15]（外国人データ）。［7.4、9.2.1参照］

表　腎機能障害患者における薬物動態パラメータ（n=18、平均値±標準誤差）

腎機能障害 (CLcr)	C_{max} (ng/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng･hr/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)
軽度 (＞50-80mL/min)	386±42	3710±462	3.3±0.7	11±2.7
中等度 (30-50mL/min)	471±78	5236±974	2.8±0.7	26±7.2
重度 (＜30mL/min)	470±64	6328±635	2.3±0.3	23±4.1

16.6.2 肝機能障害患者

アルコール性肝機能障害患者（男性8例、女性4例）にリファブチン300mgを単回経口投与したときのAUC（8159ng･hr/mL）及びC_{max}（472ng/mL）は、健康成人のAUC（4298～8851ng･hr/mL）及びC_{max}（375～577ng/mL）と大きく異ならなかった[5,16]（外国人データ）。［8.3、9.3.1、11.1.2参照］

16.6.3 高齢者

健康高齢者（71～80歳、男性5例、女性7例）にリファブチン300mgを単回経口投与したときのAUC及びC_{max}は、健康非高齢者（健康成人、25～60歳）に比べてそれぞれ1.0～2.1倍及び0.9～1.4倍高値を示した[5,17～19]（外国人データ）。［9.8参照］

16.7 薬物相互作用

16.7.1 ボリコナゾール

健康成人男性にボリコナゾール400mgを1日2回及びリファブチン300mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ331%及び195%増加した。また、健康成人男性にボリコナゾール200mgを1日2回及びリファブチン300mgを1日1回7日間反復併用経口投与したとき、ボリコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ78%及び69%減少した[20]（外国人データ）。［10.1参照］

16.7.2 リトナビル

健康成人に、リトナビル500mgを1日2回及びリファブチン150mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ約300%及び約150%増加した[21]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.3 ロピナビル・リトナビル

健康成人に、ロピナビル400mg/リトナビル100mgを1日2回及びリファブチン150mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時（リファブチン300mg）と比べてリファブチンのAUC及びC_{max}は203%及び112%増加した。［10.2参照］

16.7.4 ホスアンプレナビル

ホスアンプレナビルは、経口投与後、主に消化管上皮において速やかにアンプレナビルと無機リン酸に加水分解される。アンプレナビルにおいては、健康成人男性に1200mgを1日2回及びリファブチン300mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ193%及び119%増加した。アンプレナビルのAUC及びC_{max}は、それぞれ15%及び7%減少した[22]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.5 インジナビル

健康成人に、インジナビル800mgを1日3回及びリファブチン300mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、インジナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ34%及び25%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ173%及び134%増加した[23]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.6 ネルフィナビル

ネルフィナビル750mgを1日3回及びリファブチン300mgを1日1回7～8日間反復併用経口投与したとき、ネルフィナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び24%減少し、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ207%及び146%増加した（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.7 イトラコナゾール

HIV感染患者に、イトラコナゾール200mgを1日1回及びリファブチン300mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、イトラコナゾールのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べていずれも70～75%減少した[24]（外国人データ）。

また、イトラコナゾール900mgを1日1回及びリファブチン300mgを1日1回、反復併用経口投与したとき、リファブチンのトラフ濃度が約200%増加したという報告がある[25]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.8 フルコナゾール

ジドブジン100mg、1日5回投与による維持療法を受けているHIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びフルコナゾール200mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて約80%増加した[26]（外国人データ）。

リファブチンは、フルコナゾールの薬物動態に影響を及ぼさなかった[27]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.9 アタザナビル

健康成人に、アタザナビル400mgを1日1回及びリファブチン150mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、アタザナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて15%及び34%増加した。また、アタザナビル600mgを1日1回及びリファブチン150mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べて110%及び18%増加した[28]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.10 デラビルジン

HIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びデラビルジン400mgを1日3回15日間反復併用経口投与したとき、デラビルジンの経口クリアランスは、非併用投与時と比べて約400%上昇した。また、リファブチンのAUCは、非併用投与時と比べて100%以上増加した[29]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.11 クラリスロマイシン

HIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びクラリスロマイシン500mgを1日2回28日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUCは非併用投与時と比べて77%増加した。また、クラリスロマイシンのAUCは非併用投与時と比べて55%減少した[30,31]（外国人データ）。［10.2参照］

16.7.12 サキナビル

HIV感染患者に、リファブチン300mgを1日1回及びサキナビル1200mgを1日3回10日間反復併用経口投与したとき、サキナビルのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ47%及び39%減少し、一方、リファブチンのAUC及びC_{max}は、それぞれ44%及び45%増加した[32]（外国人データ）。

16.7.13 ネビラピン

リファブチン300mg（又は150mg）を1日1回及びネビラピン200mgを1日1回14日間反復併用経口投与し、その後、リファブチン300mg（又は150mg）を1日1回及びネビラピン200mgを1日2回14日間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ17%及び28%増加した。

また、ネビラピンの全身クリアランスが9%増加したという報告がある。［10.2参照］

16.7.14 エファビレンツ

リファブチン300mgを1日1回及びエファビレンツ600mgを1日1回2週間反復併用経口投与したとき、リファブチンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ38%及び32%減少した。リファブチンは、エファビレンツの薬物動態には、影響を及ぼさなかった。[7.2、10.2参照]

16.7.15 経口避妊薬

少なくとも2ヵ月間経口避妊薬(1日あたり35μgのエチニルエストラジオールと1mgのノルエチステロン)を服用していた健康成人女性に、リファブチン300mgを1日1回10日間反復併用経口投与したとき、非併用投与時と比べてエチニルエストラジオールのAUC及びC_{max}はそれぞれ35%及び20%減少し、ノルエチステロンでは、それぞれ46%及び32%減少した[33]（外国人データ)。[10.2参照]

16.7.16 タクロリムス

リファブチンによりタクロリムスの血中トラフ濃度が低下するとの報告がある[34]（外国人データ)。[10.2参照]

16.7.17 ジアフェニルスルホン

HIV感染患者(アセチル代謝亢進者及び低下者)にリファブチン300mgを1日1回及びジアフェニルスルホン50mgを1日1回14日間反復併用経口投与したとき、ジアフェニルスルホンのAUCは、非併用投与時と比べて約27～40%減少した[35]。[10.2参照]

16.7.18 ジドブジン

少なくとも6週間ジドブジンを服用していたHIV感染患者にジドブジン200mg又は100mgを1日6回及びリファブチン450mg又は300mgを1日1回12日間反復併用経口投与したとき、ジドブジンのAUC及びC_{max}は、非併用投与時と比べてそれぞれ32%及び48%減少した[36]（外国人データ)。ジドブジンは、リファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった[37]（外国人データ)。

16.7.19 スルファメトキサゾール・トリメトプリム

HIV感染患者にリファブチン300mgを1日1回及びスルファメトキサゾール・トリメトプリムを1日2回14日間反復併用経口投与したとき、トリメトプリムのAUCは非併用投与時と比べて14%、C_{max}は6%減少したが、臨床的意義はないと考えられた[38]。スルファメトキサゾール・トリメトプリムはリファブチンの薬物動態には影響を及ぼさなかった[39]（外国人データ)。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

〈結核症〉

17.1.1 海外第3相試験（初回治療患者）

肺結核症と診断された初回治療患者を対象とした非盲検比較試験3試験において、174例にリファブチン150mg、171例にリファブチン300mg、175例に対照群としてリファンピシン600mgを1日1回6ヵ月間経口投与した。いずれにおいてもイソニアジド（INH)、エタンブトール（EB）及びピラジナミドを併用した。最終観察日におけるリファブチンの細菌学的効果（菌消失率）は、150mg投与群で94%、300mg投与群で92%であり、対照群の89%と同程度であった[40]。

	リファブチン（mg）		リファンピシン（mg）
	150	300	600
菌消失率[a)]	94% (162/173)	92% (156/169)	89% (153/171)

%（菌を消失した患者/評価患者総数）
a）最終観察日における菌消失率

17.1.2 海外第3相試験（多剤耐性患者）

肺結核症でリファンピシン又は他の抗結核薬（INH、ストレプトマイシン、EB）に耐性を示す結核菌に罹患した患者を対象に下記の試験を実施した[41]。

(1) 非盲検非対照試験5試験において、270例にリファブチン300mg、450mg又は600mg[注)] を1日1回6～12ヵ月間経口投与し、各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	投与12週目	投与期間終了時	最終観察日
菌消失率[a)]	34% (76/221)	21% (46/221)	33% (74/221)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）
a）ベースライン時の培養結果が陽性であり、かつ各評価時における細菌学的評価が行われた症例

(2) 非盲検無作為化用量比較試験1試験において、105例にリファブチン150mg、300mg又は450mg[注)] を1日1回6～24ヵ月間経口投与し、各患者に感受性を示す抗結核薬を併用した場合の最終観察日における細菌学的効果（菌消失率）は、表のとおりであった。

	リファブチン投与量（mg）		
	150	300	450
菌消失率[a)]	11% (3/28)	35% (16/46)	46% (6/13)

%（多剤耐性結核菌が消失した患者/評価患者総数）
a）ベースライン時の培養結果が陽性であり、各投与量に割り付けられた症例
注）多剤耐性結核症に対する承認用量は300～450mgを1日1回投与である。

〈MAC症を含む非結核性抗酸菌症〉

17.1.3 海外臨床試験（HIV非感染者における非結核性抗酸菌症）

HIV非感染者を対象とした非盲検試験1試験において、460例にリファブチン150mg[注)]、300mg又は450mgを1日1回6～24ヵ月間経口投与し、INH、EB及びサイクロセリンとの併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消失率）は高くなる傾向を示した[42]。

注）非結核性抗酸菌症に対する承認用量は300mgを1日1回投与である。

	リファブチン投与量（mg）			合計
	150	300	450	
菌消失率[a)]	12% (11/93)	14% (18/133)	16% (7/44)	13% (36/270)

%（NTM菌が消失した患者/評価患者総数）
a）最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

17.1.4 海外臨床試験（HIV感染（エイズ）に伴う非結核性抗酸菌症）

HIV感染(エイズ)患者を対象とした非盲検試験5試験において、1,163例にリファブチン150mg[注)]、300mg、450mg又は600mgを1日1回6～24ヵ月間経口投与し、INH、EB等を含む併用療法を行った結果、リファブチンの投与量の増加に伴い、細菌学的効果（菌消失率）は高くなる傾向を示した[43]。

注）非結核性抗酸菌症に対する承認用量は300mgを1日1回投与である。

	リファブチン投与量（mg）				合計
	150	300	450	600	
菌消失率[a)]	7% (7/103)	16% (15/93)	54% (19/35)	55% (17/31)	22% (58/262)

%（菌が消失した患者/評価患者総数）
a）最終観察日を含め、連続して2回の培養成績が陰性を示した場合、有効と判定した。

〈HIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制〉

17.1.5 海外第3相試験

HIV感染（エイズ）患者を対象とした二重盲検比較試験2試験において、566例にリファブチン300mg、580例にプラセボを1日1回12ヵ月間経口投与した場合、播種性MAC症の発現頻度は表のとおりであった[44]。

	リファブチン群	プラセボ群	P値[a)]
播種性MAC症発現頻度	8.7% (48/549)	17.9% (102/571)	<0.001

%（MAC陽性の患者数/評価患者総数）
a）χ^2検定

播種性MAC症が発現するまでの期間及び播種性MAC症非発症生存率（MAC陰性の患者数/評価した患者総数）は表のとおりであった。

	ハザード比[a)]	P値[b)]
播種性MAC症発現までの期間	2.22 (1.58～3.13)	<0.001
播種性MAC症非発症生存率	1.99 (1.50～2.65)	<0.001

a）ハザード比 プラセボ：リファブチン（95%信頼限界）
b）Log-Rank検定

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

リファブチンは、DNA依存性RNAポリメラーゼに作用し、RNA合成を阻害する。さらに、リファブチンはリファンピシン耐性*M. tuberculosis*のDNAへのチミジンの取り込みを阻害した。このことから、リファブチンはDNA合成も阻害し、リファンピシン耐性菌に対しても有効であることが示唆された[45,46]。

18.2 抗菌作用

18.2.1 リファブチンは、*Mycobacterium tuberculosis*及び*Mycobacterium avium* complex (MAC) の臨床分離株に対してリファンピシンより強い*in vitro*抗菌活性を示した[47]。

18.2.2 リファブチンは、マウスの*M. tuberculosis*及びMAC全身感染モデルに対してリファンピシンより強い治療効果を示した[47,48]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リファブチン (Rifabutin)

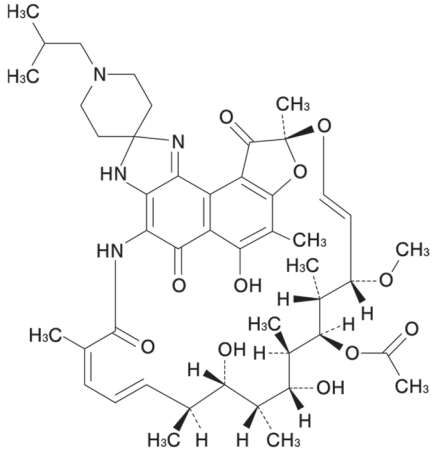
化学名：(9*S*,12*E*,14*S*,15*R*,16*S*,17*R*,18*R*,19*R*,20*S*,21*S*,22*E*,24*Z*)-6,18,20-Trihydroxy-14-methoxy-7,9,15,17,19,21,25-heptamethyl-1'-(2-methylpropyl)-5,10,26-trioxo-3,5,9,10-tetrahydrospiro[9,4-(epoxypentadeca[1,11,13]trienimino)-2*H*-furo[2',3':7,8]naphtho[1,2-*d*]imidazole-2,4'-piperidine]-16-yl acetate

分子式：$C_{46}H_{62}N_4O_{11}$

分子量：847.00

性状：本品は赤紫色の粉末である。本品はメタノールにやや溶けやすく、エタノールにやや溶けにくく、水に溶けにくい。

化学構造式：



略号：RBT

22. 包装

100カプセル［瓶］

23. 主要文献

1) Griffith, D. E. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2007 ; 175 (4) : 367-416
2) Blumberg, H. M. et al. : Am J Respir Crit Care Med. 2003 ; 167 (4) : 603-662
3) 日本結核病学会非定型抗酸菌症対策委員会：結核. 1998 ; 73 (10) : 599-605
4) DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents : Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescent. 2008 : 1-127
5) 社内資料：健康成人における単回投与による用量比例性試験 [L20080425008]
6) 社内資料：HIV感染患者における経口及び静脈内投与後の薬物動態 [L20080425018]
7) 社内資料：食事の影響 [L20080425009]
8) Mozzi, E. et al. : 13th International Congress of Chemotherapy-Vienna. 1983 : 48-52
9) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto. 1985 : 1919-1920
10) Van der Auwera, P. et al. : J Antimicrob Chemother. 1988 ; 22 (2) : 185-192
11) 社内資料：In vitro蛋白結合 [L20080425010]
12) Battaglia, R. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1991 ; 35 (7) : 1391-1396
13) Ungheri, D. et al. : 14th International Congress of Chemotherapy Kyoto. 1985 : 1917-1918
14) 社内資料：健康成人における放射性標識体投与時の薬物動態 [L20080425011]
15) 社内資料：腎機能障害患者における薬物動態 [L20080425012]
16) 社内資料：アルコール性肝機能障害患者における薬物動態 [L20080425013]
17) 社内資料：30歳から60歳の健康成人における単回投与時の薬物動態 [L20080425014]
18) 社内資料：健康成人における単回及び反復投与時の薬物動態 [L20080425015]
19) 社内資料：高齢者における薬物動態 [L20080425016]
20) 社内資料：ボリコナゾールとの薬物相互作用 [L20080425017]
21) Cato, A. Ⅲ et al. : Clin Pharmacol Ther. 1998 ; 63 (4) : 414-421
22) Polk, R. E. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 2001 ; 45 (2) : 502-508
23) Kraft, W. K. et al. : J Clin Pharmacol. 2004 ; 44 (3) : 305-313
24) Smith, J. A. et al. : 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections Washington The American Society for Microbiology in collaboration with NIH and CDC Session 21. 1995 : 77 (Abst. 126)
25) Lefort, A. et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 125 (11) : 939-940
26) Trapnell, C. B. et al. : Ann Intern Med. 1996 ; 124 (6) : 573-576
27) Trapnell, C. B. et al. : Clin Pharmacol and Ther. 1993 ; 53 : 196 (Abst. PⅡ-106)
28) Agarwala, S. et al. : 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Seattle Session 63. 2002 : 221 (Abst. 445-W)
29) Borin, M. T. et al. : Antiviral Res. 1997 ; 35 (1) : 53-63
30) DATRI 001 Study Group : 1st National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington Session 43. 1993 : 106 (Abst. 291)
31) DATRI 001 Study Group : 34th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Orlando Session 5. 1994 : 3 (Abst. A2)
32) Moyle, G. J. et al. : Br J Clin Pharmacol. 2002 ; 54 (2) : 178-182
33) LeBel, M. et al. : J Clin Pharmacol. 1998 ; 38 (11) : 1042-1050
34) Busuttil, R. W. et al. : Transplantation. 1996 ; 61 (5) : 845-847
35) Salcedo, J. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (2) : 158 (Abst. OI-B-3)
36) Narang, P. et al. : 8th International Conference on AIDS/3rd STD World Congress, Amsterdam. 1992 : B239 (Abst. PoB3888)
37) Li, R. C. et al. : Antimicrob Agents Chemother. 1996 ; 40 (6) : 1397-1402
38) Lee, B. L. et al. : 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco Session 23. 1995 : 7 (Abst. A36)
39) Colbom, D. et al. : Clin Pharmacol Ther. 1996 ; 59 (2) : 141 (Abst. PI-49)

40) Gonzalez-Montaner, L. J. et al. : Tuber Lung Dis. 1994 ; 75 (5) : 341-347
41) 社内資料：結核治療効果（多剤耐性結核症）（2008年7月16日承認、CTD2.5.4.3.3.2） [L20080425021]
42) 社内資料：HIV非感染者における非結核性抗酸菌症（NTM症）の治療効果（2008年7月16日承認、CTD2.5.4.3.2.2） [L20080425019]
43) 社内資料：HIV感染患者における非結核性抗酸菌症（NTM症）の治療効果（2008年7月16日承認、CTD2.5.4.3.2.1） [L20080425020]
44) 社内資料：HIV感染患者における播種性MAC症発症抑制効果（2008年7月16日承認、CTD2.5.4.3.1） [L20080707002]
45) Rothstein D. M. : Cold Spring Harb Perspect Med. 2016 ; 6 (7) : a027011
46) Ungheri, D. et al. : Drugs Exp Clin Res. 1984 ; 10 (10) : 681-689
47) Saito, H. et al. : Tubercle. 1988 ; 69 (3) : 187-192
48) 社内資料：マウスM. tuberculosis感染モデルに対する効果 [L20080425022]

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

25. 保険給付上の注意

本製剤をHIV感染患者における播種性MAC症の発症抑制及び治療のために使用した場合は、本製剤を使用した患者に係る診療報酬明細書等の取扱いにおいては、当該患者の秘密の保護に十分配慮すること。

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社
東京都渋谷区代々木3-22-7

Ⓡ登録商標

2023年4月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876123

貯　　法：室温保存
有効期間：5年
処方箋医薬品注）

承認番号	販売開始
22000AMX02290000	1959年6月

アミノグリコシド系抗生物質製剤
カナマイシン一硫酸塩カプセル

カナマイシンカプセル250mg「明治」

KANAMYCIN CAPSULES「MEIJI」

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 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

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	有効成分（1カプセル中）	添加剤
カナマイシンカプセル250mg「明治」	日局カナマイシン一硫酸塩250mg（力価）	トウモロコシデンプン、ステアリン酸マグネシウム、カルメロースカルシウム カプセル本体：ゼラチン、酸化チタン、黄色五号、ラウリル硫酸ナトリウム

3.2 製剤の性状

販売名	剤形	色	外形		カプセル番号
カナマイシンカプセル250mg「明治」	硬カプセル剤	淡黄色	MS K-01 / K-01 MS		1
			直径（mm）	重量（g）	
			長径：19.4 短径：6.9	約0.50	

4. 効能・効果

〈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

5. 効能・効果に関連する注意

「抗微生物薬適正使用の手引き」[1]を参照し、抗菌薬投与の必要性を判断した上で、本剤の投与が適切と判断される場合に投与すること。

6. 用法・用量

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1kg当り50～100mg（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。

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 難聴のある患者

難聴が増悪するおそれがある。

9.1.2 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。

9.1.3 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

観察を十分に行うこと。ビタミンK欠乏症状があらわれることがある。

9.2 腎機能障害患者

腎障害が増悪するおそれがある。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.7 小児等

低出生体重児、新生児を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

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。

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
麻酔剤 筋弛緩剤 ベクロニウム臭化物 A型ボツリヌス毒素等	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、コリンエステラーゼ阻害剤、カルシウム製剤の投与等の適切な処置を行うこと。	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。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

種類＼頻度	5％以上又は頻度不明	0.1～5％未満	0.1％未満
神経系			難聴（連用時）
腎臓			腎障害（連用時）
消化器		食欲不振、悪心、下痢等の胃腸症状	
過敏症	過敏症状		
ビタミン欠乏症			ビタミンK欠乏症状（低プロトロンビン血症、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）

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.2 吸収

カナマイシンは経口投与によりほとんど吸収されず、患者に1日6g（力価）（1.5g（力価）×4回）を経口投与した場合の血清中濃度は2.0μg/mL以下であった[2]。

16.5 排泄

患者に1日6g（力価）（1.5g（力価）×4回）を経口投与した場合、糞便中に高濃度に排泄され、24時間まで9.3～17.5mg/gの値を示した[2]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

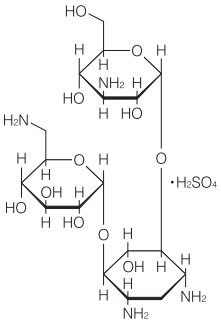
細菌のリボソームの30Sサブユニットに結合し、タンパク合成の開始反応を阻害することにより抗菌作用を示す[3]。

18.2 *in vitro* 抗菌作用

カナマイシンは、腸管感染症の原因菌である大腸菌、赤痢菌等に対して優れた抗菌作用を示した[4]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：カナマイシン一硫酸塩（Kanamycin Monosulfate）
略　号：KM
化学名：3-Amino-3-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→6)-[6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranosyl-(1→4)]-2-deoxy-D-streptamine monosulfate
分子式：$C_{18}H_{36}N_4O_{11}$・H_2SO_4
分子量：582.58
性　状：カナマイシン一硫酸塩は白色の結晶性の粉末である。
本品は水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
化学構造式：



分配係数：　　（$\log_{10}$ 1-オクタノール層/水層、20±5℃）

pH2.0～10.0
＜−3.0

22. 包装

PTP包装　100カプセル（10カプセル×10）

23. 主要文献

1）厚生労働省健康局結核感染症課編：抗微生物薬適正使用の手引き
2）Hewitt, W. L., et al.：Ann. N. Y. Acad. Sci. 1958；76（2）：122-128
3）吉田眞一ほか：戸田新細菌学. 2010；33 版：165-167、㈱南山堂
4）野宮文三ほか：Clinical Report. 1970；4（10）：2125-2133

24. 文献請求先及び問い合わせ先

Meiji Seika ファルマ株式会社　くすり相談室
〒104-8002　東京都中央区京橋2-4-16
フリーダイヤル（0120）093-396　電話（03）3273-3539
FAX（03）3272-2438

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

Meiji Seika ファルマ株式会社
東京都中央区京橋 2-4-16

Manufactured by
THAI MEIJI PHARMACEUTICAL CO., LTD.
Thailand

2021年12月改訂（第1版）

日本標準商品分類番号
876126

貯　　法：室温保存
有効期間：3年

ポリペプチド系抗生物質
ポリミキシンB硫酸塩錠

処方箋医薬品注)

硫酸ポリミキシンB錠100万単位「ファイザー」

Polymyxin B Sulfate Tablets 1MU Pfizer

承認番号	21800AMX10381
販売開始	1987年12月

注）注意-医師等の処方箋により使用すること

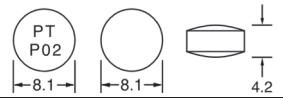
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
ポリミキシンB又はコリスチンに対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状

3.1 組成

販売名	硫酸ポリミキシンB錠100万単位「ファイザー」
有効成分	1錠中 日局　ポリミキシンB硫酸塩 1000000単位
添加剤	グリシン カルメロースカルシウム ヒドロキシプロピルセルロース ステアリン酸マグネシウム 酸化チタン カルナウバロウ

3.2 製剤の性状

外形（mm）	識別コード	色調等
	PT　P02	白色 フィルムコーティング錠

4. 効能又は効果

〈適応症〉
白血病治療時の腸管内殺菌

6. 用法及び用量

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。

8. 重要な基本的注意

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 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。

9.5 妊婦

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

9.6 授乳婦

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

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に腎機能が低下していることが多い。

11. 副作用

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

11.2 その他の副作用

	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感
消化器	悪心・嘔吐、食欲不振、下痢

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

小児患者3例にポリミキシンB硫酸塩1日300万単位を反復経口投与した後の血清中濃度は測定限界（0.5単位/mL）以下である[1]。

16.5 排泄

小児患者3例にポリミキシンB硫酸塩1日300万単位を反復経口投与した後の尿中濃度は測定限界（0.5単位/mL）以下である[1]。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

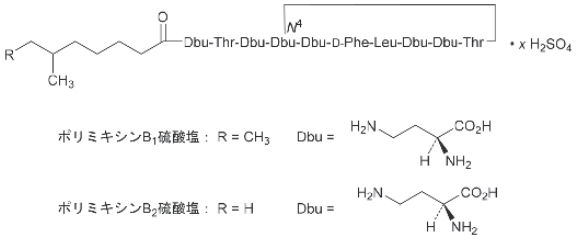
ポリミキシンB硫酸塩は、主として細菌細胞質膜の透過性に変化をきたすことにより、殺菌的に作用する。

18.2 抗菌作用

*In vitro*において、ポリミキシンB硫酸塩は、緑膿菌、大腸菌、肺炎桿菌、エンテロバクター等のグラム陰性桿菌に対し、優れた抗菌作用を示す[2]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：ポリミキシンB硫酸塩（Polymixin B Sulfate）
分子式：$C_{55\sim56}H_{96\sim98}N_{16}O_{13}\cdot xH_2SO_4$
ポリミキシンB_1硫酸塩　$C_{56}H_{98}N_{16}O_{13}\cdot xH_2SO_4$
ポリミキシンB_2硫酸塩　$C_{55}H_{96}N_{16}O_{13}\cdot xH_2SO_4$
性状：本品は白色の粉末である。
水に溶けやすく、エタノール（99.5）にほとんど溶けない。
化学構造式：



略号：PL-B

22. 包装

100錠［10錠（PTP）×10、乾燥剤入り］

23. 主要文献

1)　多和　昭雄ほか.：小児科臨床. 1982；35（5）：1151-1156
2)　中沢　昭三ほか.：Jpn. J. Antibiot. 1972；25（1）：21-27

24. 文献請求先及び問い合わせ先

ファイザー株式会社　製品情報センター
〒151-8589　東京都渋谷区代々木3-22-7
学術情報ダイヤル　0120-664-467
FAX　03-3379-3053

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元

ファイザー株式会社

東京都渋谷区代々木3-22-7

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書
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　効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意（案）の設定根拠.....7
1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠.....7
1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠.....8
1.8.2.3　「使用上の注意」（案）及びその設定根拠.....9

ASKA

＊＊20●●年●月改訂（第３版、用法用量変更）
＊2023 年４月改訂（第２版）

難吸収性リファマイシン系抗菌薬
リファキシミン製剤

日本標準商品分類番号
87619

処方箋医薬品注)

リフキシマ®錠200mg
RIFXIMA® TABLETS

承認番号	22800AMX00701
販売開始	2016 年 11 月

貯　　法：室温保存
有効期間：３年

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

3. 組成・性状
3.1 組成

販　売　名	リフキシマ錠 200mg
有 効 成 分	１錠中 リファキシミン 200mg
添　加　剤	結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、グリセリン脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、ヒプロメロース、酸化チタン、プロピレングリコール、三二酸化鉄

3.2 製剤の性状

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

4. 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

5. 効能又は効果に関連する注意
本剤は抗酸菌に対しても抗菌活性を示し、他のリファマイシン系抗菌薬と交差耐性を示す可能性がある。他のリファマイシン系抗菌薬に対する結核菌の耐性化を防ぐため、肺結核及びその他の結核症を合併している肝性脳症患者における高アンモニア血症に対しては、他の治療法を選択すること。

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

7. 用法及び用量に関連する注意
国内臨床試験において、本剤の 12 週間を超える使用経験はないため、12 週間を超えて投与する際はその必要性を慎重に判断すること。

8. 重要な基本的注意
本剤は難吸収性製剤であるが、耐性菌の発現等を防ぐため、治療に際しては効果を十分に確認し、疾病の治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 重度の肝機能障害患者
本剤は主に肝で代謝されるため、AUC が増大することがある。[16.1.2 参照]

9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験（ラット及びウサギ）において、胎盤通過性[1),2)]及び胎児の骨格異常[3),4)]（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。

9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。
動物実験（ラット）で乳汁中に移行することが報告されている[5)]。

＊＊9.7 小児等
9.7.1 本剤を適切に経口投与できると判断された場合にのみ投与すること。
9.7.2 ５歳未満の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。これらの患者に投与した臨床試験は実施していない。

10. 相互作用
本剤はチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝され、CYP3A4 を誘導する作用がある。本剤は各種トランスポーター［P-糖タンパク（P-gp）、有機アニオン輸送ポリペプチド 1A2(OATP1A2)、OATP1B1 及び OATP1B3］の基質である。[16.4、16.7.1 参照]

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
シクロスポリン［16.7.2 参照］	本剤の血中濃度が上昇し、本剤の効果が増強するおそれがある。	シクロスポリンの P-gp、CYP3A4、OATP 阻害作用により、本剤の血中濃度が上昇する。
エチニルエストラジオール［16.7.3 参照］	エチニルエストラジオールの血中濃度を低下させるおそれがある。	本剤の CYP3A4 誘導作用により、エチニルエストラジオールの代謝を促進し、血中濃度を低下させると考えられる。

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

11.1 重大な副作用
＊11.1.1 偽膜性大腸炎（クロストリディオイデス・ディフィシル関連下痢症）（頻度不明）
腹痛、頻回な下痢があらわれた場合には、直ちに投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.2 その他の副作用

	1～5%未満	1%未満
過敏症		発疹、湿疹
＊＊ 消化器	便秘、下痢、悪心、腹痛	上腹部痛、腹部不快感、痔出血
＊＊ 肝臓	高ビリルビン血症	ALP 上昇
精神神経系		めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤
循環器		高血圧、動悸
その他		声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性

14. 適用上の注意
14.1 薬剤交付時の注意
PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

15. その他の注意
15.1 臨床使用に基づく情報
本剤の投与により、尿が橙赤色となることがある。

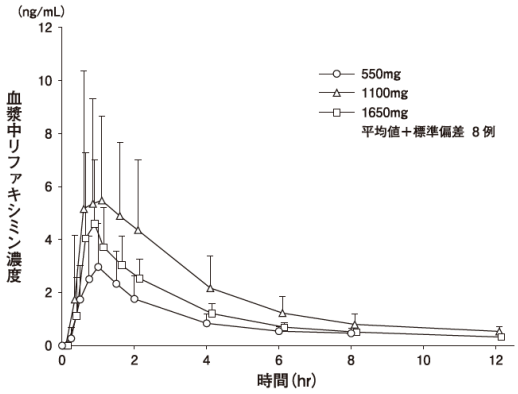
16. 薬物動態
16.1 血中濃度
16.1.1 健康成人

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[6]。

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	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)	$t_{1/2}$ (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）



16.1.2 肝性脳症患者

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[7]。［9.3 参照］

Child-Pugh	例数	AUC_{0-4} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)
A	4	73.12±55.27	27.04±17.36	2.5 (1-4)
B	25	82.41±44.62	32.3±21.0	2.0 (0-4)
C	9	110.52±80.64	37.36±22.18	4.0 (0-4)

a）中央値（範囲）　　（平均値±標準偏差）

＊＊16.1.3 小児肝性脳症患者

日本人小児肝性脳症患者 21 例に、本剤 400mg を 1 日 3 回 12 週間投与し、得られた 103 点の血漿中薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行った。その結果、薬物動態に影響を及ぼす共変量はなく、1 回 400mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態のシミュレーションにより推定された 1 日のうちの 1 回目投与時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった[8]。

例数	AUC_{0-4} (ng·hr/mL)	C_{max} (ng/mL)	T_{max}[a] (hr)
21	75.7±33.7	21.4±9.5	2.0 (1.8-2.0)

a）中央値（範囲）　　（平均値±標準偏差）

16.2 吸収

16.2.1 食事の影響

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）、$AUC_{0-\infty}$ 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[6]。

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。

16.3 分布

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[9]（外国人データ）。

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。

16.4 代謝

in vitro 試験において、以下が報告されている。［10. 参照］

・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]。

・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[11]。

・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[12]。

16.5 排泄

16.5.1 健康被験者へ ^{14}C 標識した本剤 400mg を単回経口投与した場合、総放射能の回収率は 96.94%であった。そのうち、96.62%が糞便中からほぼ未変化体として回収され、0.32%は経口投与後 48 時間以内に尿中から回収された[13]（外国人データ）。

16.5.2 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[14]（外国人データ）。

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。

16.7 薬物相互作用

16.7.1 *in vitro* 試験成績

in vitro 試験において、以下が報告されている。［10. 参照］

・リファキシミンは P-gp[15]、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3[16] の基質であった。

・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。

16.7.2 リファキシミンの薬物動態に及ぼす併用薬の影響

併用薬	併用薬の投与量	本剤の投与量	例数	リファキシミンの薬物動態パラメータ比（併用時／単独投与時）［90%信頼区間］	
				AUC	C_{max}
シクロスポリン[20]（外国人データ）［10.2参照］	600mg 単回	550mg 単回	27	149 ［119～187］	88.3 ［76.2～102］

16.7.3 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]（外国人データ）	2mg単回	550mg TID	24	0.913 ［0.750～1.11］	0.948 ［0.800～1.12］
経口避妊薬[22]：エチニルエストラジオール（EE）・ノルゲスチメート（NGM）（外国人データ）［10.2参照］	EE：0.025mg 単回 NGM：0.25mg 単回	550mg TID	39	エチニルエストラジオール	
				1.02 ［0.915～1.13］	0.753 ［0.671～0.843］
				17-デアセチルノルゲスチメート[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。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（成人）

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[7]。

		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，羽ばたき振戦及び精神神経機能（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

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験及び国内第Ⅲ相試験において本剤を投与した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（2.5%）、下痢2例（1.3%）等であった[7),23)]。

**17.1.2 国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（小児）

18歳未満の小児肝性脳症患者［肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson病、尿素サイクル異常症（慢性期）、リジン尿性蛋白不耐症のいずれかを有する者］を対象とし、非対照非盲検試験を実施した（本剤の用法・用量は、本剤400mgを1日3回12週間経口投与）。5歳以上の患者が組み入れられ、血中アンモニア濃度及び肝性脳症昏睡度の変化は以下のとおりであった[24)]。

血中アンモニア濃度（μg/dL）	ベースライン	96.99±33.40 (20)
	最終評価時	86.04±30.82 (20)
肝性脳症昏睡度[a]	ベースライン	0.70±0.25 (20)
	最終評価時	0.45±0.32 (20)

平均値±標準偏差（例数）
a）小児肝性脳症昏睡度分類又は犬山シンポジウム昏睡度分類

国内第Ⅱ/Ⅲ相試験（小児）において本剤を投与した21例中3例(14.3%)に副作用が認められた。発現した副作用は、腹痛、悪心、血中ビリルビン増加各1例（4.8%）であった。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

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[25)]。

18.2 抗菌活性

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[26),27)]。

18.3 血中アンモニア濃度抑制作用

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[28)]。

18.4 耐性

18.4.1 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[29)]。

18.4.2 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[30)]、*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[31),32)]。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：リファキシミン（Rifaximin）

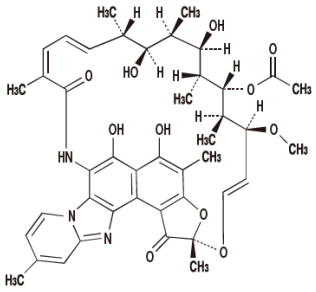
化学名：(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienoimino)furo[2″,3″:7′,8′]naphtho-[1′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

分子式：$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

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。

化学構造式：



20. 取扱い上の注意

開封後は湿気、光を避けて保存すること。

21. 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。

22. 包装

100錠［10錠(PTP)×10］
100錠［瓶、バラ、乾燥剤入り］
500錠［10錠(PTP)×50］

23. 主要文献

1) 社内資料：妊娠ラットに^{14}C標識リファキシミンを経口投与後の胎盤通過性（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.3）
2) 社内資料：ウサギにリファキシミンを反復経口投与後の胎盤通過性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.4）
3) 社内資料：ラットを用いた受胎能及び胚・胎児発生毒性に関する試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.3）
4) 社内資料：ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.6.6.5）
5) 社内資料：ラットに^{14}C標識リファキシミンを単回経口投与した時の乳汁移行性（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.6.4）
6) 社内資料：国内薬物動態試験、健康成人男性単回投与（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.1）
7) 社内資料：国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験(2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.1)
**8) 社内資料：小児国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験 母集団薬物動態解析報告書(202x年x月x日承認、CTD2.7.2.2.1)
9) 社内資料：限外ろ過法によるリファキシミンのヒト血漿中タンパク結合（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.4.2）
10) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおけるリファキシミンのCYP代謝酵素の同定（2016年9月28日承認、CTD 2.6.4.5.1（3）、（4））
11) 社内資料：ヒト初代培養肝細胞におけるリファキシミン及びリファンピシンの酵素誘導能評価（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.3（2））
12) 社内資料：ヒト肝ミクロソームにおけるリファキシミンによるCYP代謝酵素に対する阻害試験（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.5.3（1））
13) 社内資料：海外薬物動態試験：健康被験者男性、^{14}C標識リファキシミン単回経口投与、血漿中濃度、代謝及び排泄（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.2.5）
14) 社内資料：海外臨床試験：肝性脳症患者、多施設二重盲検用量設定試験（2016年9月28日承認、CTD2.7.6.3.3）
15) 社内資料：Caco-2細胞を用いたP-糖タンパク質に対するリファキシミンの基質特異性及び阻害能評価（2016年9月28日承認、CTD2.6.4.7.1、2.6.4.7.2）

16) 社内資料：OATP1A2、OATP1B1、OATP1B3 及び OATP2B1 に対するリファキシミンの基質特異性及び阻害能評価（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.7.4）
17) 社内資料：排出トランスポーター：ヒト P-糖タンパク質におけるリファキシミンの相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.7.2）
18) 社内資料：排出トランスポーター：ヒト P-糖タンパク質、MRP2、MRP4 及び BCRP を用いたリファキシミンの相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.7.3）
19) 社内資料：排出トランスポーター：ヒト BSEP におけるリファキシミン及びリファンピシンの相互作用試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.4.7.3）
20) 社内資料：海外薬物動態試験：健康被験者、本剤 550mg 単回投与、シクロスポリンとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.3.8）
21) 社内資料：海外薬物動態試験：健康被験者、本剤 550mg 反復投与、ミダゾラムとの薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.3.4）
22) 社内資料：海外薬物動態試験：健康女性、本剤 550mg 反復投与、経口避妊薬との薬物相互作用（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.3.6）
23) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.7.6.4.4）
＊＊24) 社内資料：小児国内第Ⅱ／Ⅲ相臨床試験(202x 年 x 月 x 日承認、CTD2.7.3.2.1)
25) 社内資料：細菌におけるリファキシミンの RNA 合成阻害（2016 年 9 月 28 日承認、CTD2.6.2.2.1(1)）
26) Hoover,W.W.et al.:Diagn.Microbiol.Infect.Dis.1993;16(2):111-118
27) Sierra,J.M.et al.:Antimicrob.Agents Chemother.2001;45(2):643-644
28) Tamaoki,S.et al.:Eur.J.Pharmacol.2016;779:168-176
29) Vitali,B.et al.:Res.Microbiol.2007;158(4):355-362
30) Telenti,A.et al.:Lancet.1993;341(8846):647-650
31) Lucchesi,M.et al.:Chemioterapia.1984;3(6):371-372
32) Malvisi Stracciari,J.et al.:Chemioterapia.1987;6(2):82-84

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 販売元

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

26.3 提携先

Alfasigma S.p.A.

1.8.2　効能又は効果、用法及び用量及び使用上の注意（案）の設定根拠

リファキシミンの小児への適応拡大に係る変更箇所について、以下に設定根拠を記載した。

1.8.2.1　効能又は効果（案）及びその設定根拠

（1）　効能又は効果

肝性脳症における高アンモニア血症の改善

（2）　効能又は効果の設定根拠

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。

リファキシミン製剤は、承認・販売されている 76 の国又は地域のうち、18 歳未満への適応を有する国は 51 箇国であるが、その大半である 48 箇国では対象年齢が「12 歳以上」となっており［うち 41 箇国で高アンモニア血症（HA）又は肝性脳症（HE）、もしくはその両方、7 箇国では旅行者下痢症（TD）のみ］、「6 歳以上」は 1 箇国で HA 又は HE、「2～6 歳以上」は 2 箇国で HA となっている。

18 歳未満の小児肝性脳症患者を対象とした小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）では、小児試験に登録された症例数は極めて限られていたことから統計学的な有意性は必ずしも示すことはできなかったが、主要評価項目である血中アンモニア濃度のみならず、その他の評価項目（肝性脳症昏睡度及び精神神経機能）のいずれにおいても、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2）と同様に、L-105 による改善効果と、投与期間を通してその効果が持続することが示唆された。また、問題となるような副作用及び小児特有と推察される副作用は認められず、忍容性は良好であった。

以上より、成人で確認された L-105 の有効性及び安全性が小児においても同様に示されたことから、本剤の効能又は効果を「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」と設定した。

1.8.2.2　用法及び用量（案）及びその設定根拠

（1）　用法及び用量

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

（2）　用法及び用量の設定根拠

前項に記載したように、L-105/2-B では小児肝性脳症患者に L-105 を成人と同じ用法及び用量（1 回 400mg、1 日 3 回食後経口投与）で 12 週間投与した結果、小児においても成人と同様の有効性及び安全性が確認された。

L-105 が難吸収性の薬剤であり、そのほとんどが腸管内で直接菌に作用すること、成人第 I 相試験（L-105/1-A）で血中薬物濃度の用量依存性が認められなかったことなどから、L-105/2-B では、成人と同じ用法及び用量（1 回 400mg、1 日 3 回）に設定した。小児では体重当たりの投与量は成人よりも多い計算になるが、小児の血中薬物濃度の分布、母集団薬物動態解析から推定された薬物動態パラメーター（C_{max}、AUC、T_{max}）及び連続投与時のトラフ値はおおむね成人と同様のものであった。このことから、L-105 の小児の薬物動態の特徴は成人と類似しており、薬物動態から推定される小児特有のリスクはないと考えられた。

以上より、L-105 の小児における臨床用量は安全性に大きな問題なく、成人と同様の有効性を示す「1 回 400mg を 1 日 3 回食後に経口投与」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　小児等への投与

「使用上の注意」（案）	設定根拠
・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。 ・5 歳未満の患者に投与する場合には、観察を十分に行い、慎重に投与すること。これらの患者に投与した臨床試験は実施していない。	小児第 II/III 相試験において、投与された患者の最低年齢は 5 歳であり、5 歳未満の患者における本剤の安全性、有効性は確立していないため設定した。

1.8.2.3.2　その他の副作用

「使用上の注意」（案）	設定根拠
1～5%未満：過敏症：／消化器：便秘、下痢、悪心、腹痛／肝臓：高ビリルビン血症／精神神経系：／循環器：／その他： 1%未満：過敏症：発疹、湿疹／消化器：上腹部痛、腹部不快感、痔出血／肝臓：ALP 上昇／精神神経系：めまい、味覚異常、肝性脳症の悪化、頭蓋内動脈瘤／循環器：高血圧、動悸／その他：声帯の炎症、敗血症、背部痛、発熱、尿中血陽性	成人第 II/III 相試験、成人第 III 相試験及び小児第 II/III 相試験で発現した副作用を記載した。

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請書

添付資料

1.9 一般的名称に係る文書

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 (2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-テトラヒドロキシ-27-メトキシ- 2,4,11,16,20,22,24,26-オクタメチル-1,15-ジオキソ-1,2-ジヒドロ-2,7-(エポキシペンタデカ[1,11,13]トリエノイミノ)フロ[2″,3″:7′,8′]ナフト[1′,2′:4,5]イミダゾ[1,2-*a*]ピリジン-25-イル

（英名）
(2*S*,16*Z*,18*E*,20*S*,21*S*,22*R*,23*R*,24*R*,25*S*,26*R*,27*S*,28*E*)-5,6,21,23-Tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20, 22,24,26-octamethyl-1,15-dioxo-1,2-dihydro-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienoimino)furo[2″,3″:7′,8′]naphtho[1′,2′:4,5]imidazo[1,2-*a*]pyridin-25-yl acetate

（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事項一部変更承認申請書
添付資料

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

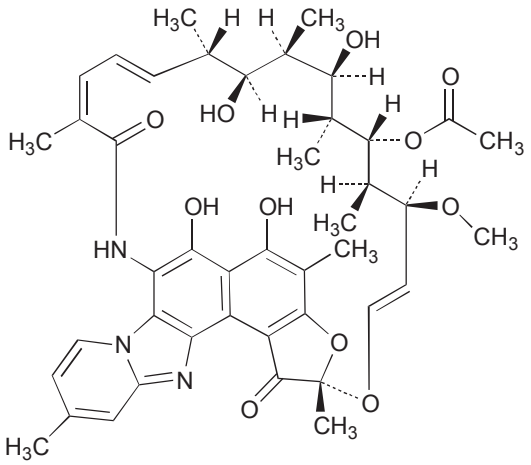
あすか製薬株式会社

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

【現行】

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	急　性　LD_{50}（mg/kg）　経口　静脈内投与 マウス♂♀　>2000 mg/kg　>40 mg/kg ラット♂♀　>2000 mg/kg　>40 mg/kg

亜急性

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, 2000	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, 1000	特記所見なし。
	13 週間	経口	0, 25, 50, 100[c]	特記所見なし。

[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。

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, 25, 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, 150, 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]

あすか製薬（株）　　製剤：輸入、製造（包装）

【変更】

化学名・別名	
構造式	
効能・効果	
用法・用量	成人：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。 小児：通常、小児にはリファキシミンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。 （下線部追記）
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	
毒性	
副作用	副作用発現率（臨床検査異常を含む） 計　3／21　＝　14.3% 副作用の種類　件数（%） 胃腸障害　2（9.5） 腹痛　1（4.8） 悪心　1（4.8） 臨床検査異常の種類　件数（%） 血中ビリルビン増加　1（4.8） （注）発現頻度は国内小児臨床試験（L-105/2-B）に基づき算出した.
会社	[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事項一部変更申請

1.12　添付資料一覧

あすか製薬株式会社

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
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I相臨床試験（L-105/1-A）	あすか製薬株式会社	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	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（ARX5RM1001）	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	評価
5.3.1.4-2	ヒト血漿中リファキシミン濃度測定法のパーシャルバリデーション　―血漿使用量の変更―	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	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・・・・・・・・・・・・・・・該当資料なし							
5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書・・・・・・・・・・・・該当資料なし							
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・・・・・・・該当資料なし							
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・・・・・・・該当資料なし							
5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書							
5.3.3.5-1	L-105の小児肝性脳症患者を対象とした第II/III相臨床試験　母集団薬物動態解析報告書	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	―	評価
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							
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	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]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	参考
5.3.5.2 非対照試験報告書							
5.3.5.2-1	L-105 の小児肝性脳症患者を対象とした第II/III 相臨床試験 (L-105/2-B)	あすか製薬株式会社	20[redacted]年[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	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]年[redacted]月[redacted]日	あすか製薬株式会社	国内	社内資料	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・・・・・・・・・・・・・・・・該当資料なし							
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. 31st May 2022.	Alfasigma S.p.A.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alfasigma S.p.A.	海外	―	評価
5.3.6-2	Periodic Safety Update Report for active substance(s) rifaximin. 28th May 2021.	Alfasigma S.p.A.	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	Alfasigma S.p.A.	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II/III相臨床試験（L-105/2-B）症例一覧表	―	―	―	国内	―	評価
5.3.7.1-2	国内第II/III相臨床試験（L-105/2-A）症例一覧表	―	―	―	国内	―	参考
5.3.7.1-3	国内第III相試験（L-105/3-A）症例一覧表	―	―	―	国内	―	参考
5.3.7.2 有害事象症例一覧表							
5.3.7.2-1	国内第II/III相臨床試験（L-105/2-B）有害事象症例一覧	―	―	―	国内	―	評価
5.3.7.2-2	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	―	参考
5.3.7.2-3	国内第III相試験（L-105/3-A）有害事象症例一覧表	―	―	―	国内	―	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II/III相臨床試験（L-105/2-B）重篤な有害事象症例一覧表	―	―	―	国内	―	評価
5.3.7.3-2	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	―	参考
5.3.7.3-3	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	―	参考

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
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II/III相臨床試験（L-105/2-B）臨床検査値異常変動症例一覧表	－	－	－	国内	－	評価
5.3.7.4-2	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	－	参考
5.3.7.4-3	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	－	参考
5.3.7.5 臨床検査値変動図							
5.3.7.5-1	国内第II/III相臨床試験（L-105/2-B）臨床検査値変動図	－	－	－	国内	－	評価
5.3.7.5-2	国内第II/III相臨床試験（L-105/2-A）臨床検査値変動図	－	－	－	国内	－	参考
5.3.7.5-3	国内第III相試験（L-105/3-A）臨床検査値変動図	－	－	－	国内	－	参考
5.4 参考文献							
5.4-1	Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25 suppl 1:3-9.						
5.4-2	村上 啓雄, 森脇 久隆. 慢性肝不全1 肝性脳症の発症機序と治療. 治療学. 2007;41(4):39-43.						
5.4-3	Blei AT. Section 9 Hepatic encephalopathy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd ed. New York: Oxford: Oxford University Press; 1999. p.765-83.						
5.4-4	Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006;9(6):464-74.						
5.4-5	Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Sep;7(9):515-25.						
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. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies Inc; 2005. p.1858-69.						
5.4-7	十河 剛, 角田 知之, 川本 愛理, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 急性肝不全. 小児内科. 2014; 46増刊号:606-12.						
5.4-8	十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 肝性脳症. 小児内科. 2013; 45(2):385-9.						
5.4-9	十河 剛, 小松 陽樹, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 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; p.582-7.						
5.4-10	白木 和夫. 小児劇症肝炎診断基準（案）第5回大山（小児肝臓）ワークショップ. 日本小児科学会. 1989; 93(12):2804-6.						
5.4-11	松井 陽. 胆道閉鎖症. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. p.411-5.						
5.4-12	近藤 宏樹. 肝不全2)肝硬変, 慢性肝不全. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. p.502-7.						
5.4-13	日衛嶋 栄太郎. 門脈圧亢進症と静脈瘤. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. p.490-3.						
5.4-14	日本小児栄養消化器肝臓学会, 先天性門脈欠損症 概要 (バージョン2.0: 2015年5月29日更新). 小児慢性特定疾病情報センター.						
5.4-15	高柳 正樹. Wilson病. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. p.454-6.						
5.4-16	小児慢性特定疾患登録管理事務局（国立成育医療研究センター政策科学研究部）. 平成24年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況〔速報値〕. 平成25年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書.						
5.4-17	概要. 指定難病251 尿素サイクル異常症. 公益財団法人難病医学研究財団難病情報センター. 2015.						
5.4-18	日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会. 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン. 2014.						
5.4-19	尿素サイクル異常症. 藤澤知雄, 乾あやの, 河上牧夫 編著. 小児臨床肝臓学. 東京: 東京医学社; 2017. p.127-31.						
5.4-20	加藤章信, 鈴木一幸. 肝性脳症：診断・検査. 日消誌. 2007; 104: 344-51.						
5.4-21	高橋勉. 厚生労働省研究班「リジン尿性蛋白不耐症おける最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 平成22年度総括分担研究報告書. 2011; 1-27.						
5.4-22	9. リジン尿性蛋白不耐症: 日本先天性代謝異常学会 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン2019. 東京: 診断と治療社; 2019. p.93-100.						
5.4-23	Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, et al. Age-related changes in gut microbiota composition form newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiology. 2016;16:90-101.						
5.4-24	Malla I, Torres Cerino V, Villa A, Cheang Y, Giacove G, Pedreira A, et al. Rifaximin for hepatic encephalopathy in children. Case report [Article in Spanish]. Arch Argent Pediatr. 2011 Dec;109(6):113-5.						
5.4-25	Ambrosioni G, Giovannini G, Lambertini A, Dallosso T, Fegli Esposti A. Activity and tolerance evaluation in children of a new antidiarrhoeal drug: Rifaximin. Clin Ped. 1984;66: 1-10.						
5.4-26	Lombardo S, Santangelo G. Therapeutic effectiveness of L 105, given in three pediatric formulations, as an intestinal antibacterial agent. Farmaco Prat. 1984;39:170-5.						
5.4-27	Sanfilippo A, Longo GR, Longo AR. Clinical experience with Rifaximin in pediatric diarrhoeal syndromes. Med Praxis. 1984;5(4):375-83.						
5.4-28	Macias PM, Gonzalez SN, Ramirez SP, Gutierrez CP, Rodriguez WMA, Arzate BP, et al. Efficacy and safety of rifaximin in the treatment of six-month to five-year-old children with acute diarrhoeal episodes [Article in Spanish]. Rev Enf Inf Ped, 2002;16(61):23-8.						

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
5.4-29	Beseghi U, De'Angelis GL. Comparison of two non-absorbable antibiotics for treatment of bacterial enteritis in children. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 1998;2(3-4):131-6.						
5.4-30	De Castro R, Domenichelli V, Di Lorenzo FP, Prestippino M, Perrotta ML. Rifaximin treatment for acute recurrent diarrhoea in children with genitourinary disorders. Curr Ther Res Clin Exp 1998;59(10):746-52.						
5.4-31	Frisari L, Viggiano V, Pelagalli M. An open, controlled study of two non-absorbable antibiotics for the oral treatment of paediatric infectious diarrhoea. Curr Med Res Opin. 1997;14(1):39-45.						
5.4-32	Stornello C, Salanitri G. Controlled trial on the clinical effectiveness of the new antidiarrhoeal drug Rifaximin. Med Praxis. 1987;8:69–78.						
5.4-33	Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. Eur Rev Med Pharmscol Sci. 2013;17:1314-20.						
5.4-34	Nizhevitch AA, Shcherbakov PL, Akhmadeeva EN. Rifaksimin in complex treatment of Helicobacter pylori infection in children. Eksp Klin Gastroenterol. 2011;1:85-7[Russian:Abstract].						
5.4-35	Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr gastroenterol Nutr. 2009;49: 400-4.						
5.4-36	Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, Maleta K, Manary MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. Am J Gastroenterol. 2009;104(9):2326-33.						
5.4-37	Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(4):382-6.						
5.4-38	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.						
5.4-39	日本消化器病学会・日本肝臓学会編. 第4章(4)肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン2020. 東京: 南江堂. 2020.p.99-112.						
5.4-40	米国Salix社. Xifaxan®添付文書. 2022年9月. (Full prescribing information for XIFAXAN, Revised 09/2022).						
5.4-41	Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, et al. Population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in healthy subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23(6):447-55.						
5.4-42	Tsushima T, Kasai H, Tanigawara Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of neutropenia following nab-paclitaxel administration in Japanese patients with metastatic solid cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(4):487-95.						
5.4-43	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.						
5.4-44	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.						

提出すべき資料がない項目リスト

第3部（モジュール3）　品質に関する文書
- 3.2.S　原薬
- 3.2.P　製剤
- 3.2.A　その他
- 3.2.R　各極の要求資料
- 3.3　参考文献

第4部（モジュール4）　非臨床試験報告書

第5部（モジュール5）　臨床試験報告書
- 5.1　第5部（モジュール5）目次
- 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　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
- 5.3.2.2 肝代謝及び薬物相互作用試験報告書
- 5.3.2.3 他のヒト生体試料を用いた試験報告書
- 5.3.3　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
- 5.3.3.2 患者におけるPK及び初期忍容性試験報告書
- 5.3.3.3 内因性要因の影響を検討したPK試験報告書
- 5.3.3.4 外因性要因の影響を検討した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
- 5.3.5　有効性及び安全性試験報告書
- 5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書
- 5.3.5.4 その他の試験報告書