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

2.5 臨床に関する概括評価

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 4
2.5 臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 5
2.5.1.2 目的適応症の臨床的・病態生理学的側面及び臨床試験実施に関する科学的背景 5
2.5.1.3 臨床試験計画 11
2.5.1.4 規制当局によるガイダンス及び助言 18
2.5.1.5 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守 19
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1 小児試験で用いた製剤 21
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 21
2.5.3.1 薬物動態 21
2.5.3.2 臨床微生物学 22
2.5.4 有効性の概括評価 24
2.5.4.1 有効性に関する主要な試験のデザイン 24
2.5.4.2 有効性に関する主要な試験の被験者背景 25
2.5.4.3 評価基準、判定基準の類似性 26
2.5.4.4 試験結果の要約 27
2.5.4.5 肝性脳症の改善に関する有効性の考察 30
2.5.4.6 有効性の結論 32
2.5.5 安全性の概括評価 34
2.5.5.1 患者集団及び曝露量 34
2.5.5.2 比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1(1)） 35
2.5.5.3 死亡、その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1(2)） 35
2.5.5.4 その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1(3)） 36
2.5.5.5 臨床検査値（2.7.4.3） 36
2.5.5.6 バイタルサイン及び他の観察項目（2.7.4.4） 36
2.5.5.7 Thorogh QT/QTc 試験及び QT 延長のリスクについての考察 37
2.5.5.8 用法・用量と有害事象との関連性 37
2.5.5.9 長期又は継続投与時の安全性 37
2.5.5.10 特別な患者集団及び状況下における安全性 38
2.5.5.11 安全性の結論 39
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 40
2.5.6.1 治療の背景 40
2.5.6.2 ベネフィット 40
2.5.6.3 リスク 42

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価 43
2.5.7 参考文献 45

表

表 2.5.1-1. 小児と成人の肝性脳症昏睡度分類の比較 7
表 2.5.1-2. L-105 の小児治験の対象となった小児患者の基礎疾患 9
表 2.5.1-3. 小児肝性脳症患者 1 名におけるリファキシミンの使用経験 15
表 2.5.1-4. 小児での使用に関する公表論文 16
表 2.5.3-1. 成人及び小児の肝性脳症患者に L-105 400 mg を 1 日 3 回投与時の投与 1 回目の薬物動態パラメーター 22
表 2.5.4-1. 有効性に関する主要な試験のデザイン 24
表 2.5.4-2. 有効性に関する主要な試験の被験者背景 25
表 2.5.4-3. 有効性に関する評価項目 26
表 2.5.4-4. 有効性評価項目の要約統計量（FAS） 31

図

図 2.5.1-1. 年齢層ごとの腸内細菌（門）の構成比の変化 14

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration - time curve
BCAA	分岐鎖アミノ酸	Branched-chain amino acids
CDAD	*Clostridium difficile* 関連下痢症	*Clostridium difficile*-associated diarrhea
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CYP	チトクローム P450	Cytochrome P450
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令	Good clinical practice
IBD	炎症性腸疾患	Inflammatory bowel disease
IBS	過敏性腸症候群	Irritable bowel syndrome
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
ICU	集中治療室	Intensive Care Unit
MIC	最小発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド	Organic anion transporting polypeptide
P-gp	P 糖タンパク質	P-Glycoprotein
PSE	門脈-体循環性肝性脳症	Portal systemic hepatic encephalopathy
QOL	クオリティ・オブ・ライフ	Quality of life
RNA	リボ核酸	Ribonucleic acid
rRNA	リボソームリボ核酸	Ribosomal ribonucleic acid
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

今回、既承認製剤（200 mg 錠）を用いて成人と同一の用法・用量にて小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験を実施し、その結果を成人と比較したところ、小児においても有効性及び安全性の確認が取れたことから一部変更申請（小児適応拡大）をするに至った。

2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類

リファキシミン（開発コード：L-105）は、イタリア Alfa Wassermann 社（現在の Alfasigma 社）が開発したリファマイシン系抗菌薬であり、細菌の RNA 合成を阻害し、好気性及び嫌気性のグラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを有する。L-105 は、既存のリファマイシン系抗菌薬であるリファンピシンやリファブチンと同様に殺菌的に作用するが、経口投与してもほとんど吸収されずに消化管内でのみ作用する（難吸収性抗菌薬）という点でこれら薬剤とは明確に異なっており、消化管内に局在してアンモニア産生菌を抑制し、肝性脳症の主な要因とされる血中アンモニア濃度上昇を抑制することで脳症パラメーターの改善に効果を発揮する。

2.5.1.2　目的適応症の臨床的・病態生理学的側面及び臨床試験実施に関する科学的背景

（1）　肝性脳症概要

肝性脳症は、劇症肝炎や肝硬変など重篤な肝障害あるいは門脈体循環シャント形成に起因する精神神経症状を主とした重篤な合併症である。主に門脈圧亢進症患者に出現することが多く、肝硬変を有する患者の 30～45%が顕性肝性脳症に移行するとされている[1)]。

脳症を惹起する因子として、アンモニア、低級脂肪酸、メルカプタン、アミン（トリメチルアミンなど）などが知られており、いずれの因子も腸管内で主に食事由来のタンパクや消化管出血からの含窒素化合物を前駆物質として腸内細菌により産生される[2)]。中でもアンモニアがこれら脳症惹起物質の中心的な役割を担っているとされ[3)4)]、肝性脳症の患者では、ほとんどの症例で血中アンモニア濃度の上昇が認められ、脳内レベルも上昇している[5)]。肝性脳症患者において血中アンモニア濃度を低下させることは臨床的に重要であり、腸管由来のアンモニアの抑制が薬物治療の中心となっている。

肝性脳症の症状は、人格変化、知的障害、変動性の神経学的徴候、意識障害、神経筋活動の変化（羽ばたき振戦、筋振戦など）、脳波異常といった精神神経異常を特徴とし、これらの症状及び血中アンモニア濃度上昇により総合的に診断される[5)6)]。

（2） 小児における肝性脳症の病因及び病態

成人及び小児における肝性脳症は、ともに血中アンモニアが代表的な肝性脳症誘発物質と考えられている点で共通しているが、その原因となる疾患は大きく異なる。成人における肝性脳症は、主にウイルス性肝炎及びアルコール性肝疾患からの慢性肝障害が原因となって発症する一方、小児における肝性脳症の場合それらはまれで、先天的な疾患を背景とした肝硬変及び急性肝不全などによる高度の肝代謝異常によることが多い。

小児における高度の肝代謝異常の成因には代謝異常が多く含まれ、肝炎ウイルスによるものが少ないこと及び成因不明も多いことなどが特徴である[7]。特に代謝異常の中で、Wilson 病、チロシン血症、新生児ヘモクロマトーシス、尿素サイクル異常症及びシトリン欠損症などでは、窒素代謝異常による血中アンモニア濃度の上昇が認められる。このように高度の肝代謝異常から高アンモニア血症に至る原因は様々であることから、小児肝性脳症の発生頻度や好発年齢を一概に決めることはできない。

小児肝性脳症の症状は、その発現に血中アンモニア濃度上昇を伴い、表現型は異なるものの成人と共通しており、睡眠パターンの変化や感情の変化・不安定・動揺、記銘力低下や見当識障害、用時窩、幻覚・錯覚、興奮、せん妄、錯乱、異常行動から昏睡に至る精神症状と、構音障害、燕下困難、羽ばたき振戦、運動失調、筋硬直、病的反射、尿・便失禁などの神経症状が複合した精神神経異常を特徴としている[8]。

本邦における肝性脳症昏睡度の診断には、成人では犬山シンポジウム昏睡度分類が広く用いられている一方、小児では第 5 回小児肝臓ワークショップ（大山ワークショップ）[9) 10)]で提案された昏睡度分類が用いられている（表 2.5.1-1）。しかしながら、小児では肝性脳症の評価は非常に難しく、特に昏睡度 I 及び II では、レトロスペクティブに判断されることがあるため、急性肝不全で早期の診断、治療開始が必要な状況では、明らかな脳症の出現を待ってから治療を開始したのでは回復を見込めない状態まで肝組織破壊が進行する場合もある[7]。また、高度の脳症が持続した場合、回復後も神経学的後遺症を残す可能性があるため、小児における急性期肝性脳症の治療では、原因物質の除去のための人工肝補助療法の実施も考慮し、速やかな覚醒を目指すことが極めて重要である[8]。

表 2.5.1-1. 小児と成人の肝性脳症昏睡度分類の比較

昏睡度	成人	小児	
		年長児	乳児
I	・睡眠‐覚醒リズムの逆転 ・多幸気分、ときに抑うつ状態 ・だらしなく、気にとめない状態	・意識が清明であるとはいえない	・あやすと笑うが、声を出して笑わない ・あやしても笑わないが視線は合う ・母親と視線が合わない*
II	・指南力（時、場所）障害、ものを取り違える ・異常行動 ・時に傾眠状態（普通の呼びかけで開眼し、会話ができる） ・無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度をみせる	・見当識障害がある ・自分の名前、生年月日が言えない ・合目的な運動（たとえば右手を握れ、離せ）をする ・言葉も出るが、間違いも多い	・母親と視線が合わない* ・飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う ・呼びかけると開眼して目を向ける
III	・しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる ・嗜眠傾向（ほとんど眠っている） ・外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない、または従えない（簡単な命令には応じえる）	・簡単な命令に応ずる（たとえば握手） ・呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する	・呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する
IV	・昏睡（完全な意識の消失） ・痛み刺激に反応する	・痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする	
V	・深昏睡 ・痛み刺激にも全く反応しない	・痛み刺激にまったく反応しない	

* 生後 3 ヵ月までは I 度に、3 ヵ月以降は II 度に分類される。

（3） 小児における肝性脳症（高アンモニア血症）の治療 [8)]

小児における肝性脳症の治療の目標は、急性肝不全及び慢性肝不全の急性増悪においては、速やかに意識を覚醒させること及び神経学的後遺症を残さないことであり、慢性肝不全においては意識レベルの改善により QOL を向上させることである。治療は肝不全をきたす原因に対する治療、肝性脳症の誘因の除去、並びに肝性脳症の誘発物質の除去及び産生抑制が中心であり、成人と小児では基本的な治療方針は同様であるが、小児の特性に応じた処置が必要である。

1） 全身管理

肝性脳症昏睡度が II 以上に進行した場合若しくは進行が予測される場合は、ICU 管理が望ましい。昏睡度 III 以上に進行した場合には、気管挿管による呼吸管理も必要となる。

2） 栄養管理

意識障害のために経口摂取が困難な場合には中心静脈栄養とし、肝性脳症の急性期には腸管内でのアンモニア産生抑制のためタンパク質摂取を制限するが、回復後は可能な限り速やかにタンパク質制限を解除する。

3） 薬物治療

a) 抗菌薬（小児適応なし）

腸管内でアンモニアを産生するウレアーゼ産生腸内細菌を減らす目的で、カナマイシンを投与する。カナマイシンは難吸収性であるが、長期投与では聴神経障害や腎障害などの副作用が見られることもあるため、門脈圧亢進や門脈大循環短絡を伴う肝硬変に関連する間歇性の肝性脳症若しくは持続性脳症の急性増悪の治療のみに用い、長期間の使用は控える。また、bacterial translocation 予防のために硫酸ポリミキシン B 及びアムホテリシン B を経口投与することもある。尿素サイクル異常症の慢性期の治療では、カナマイシン又はメトロニダゾールが使用される[19]。

b) 緩下薬（便秘の改善で小児適応あり）

ラクツロースを経口投与又は注腸投与するが、急性肝不全に伴う肝性脳症では投与を推奨する十分なエビデンスはない。

c) 分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤（小児適応なし）

肝性脳症に対する BCAA の点滴静注の効果についてはいまだ結論が得られておらず、急性肝不全には禁忌とされている。肝硬変患者への BCAA 経口投与による肝性脳症の予防に関する有効性は検討されている。

4） 人工肝補助療法

急性肝不全では、血漿交換やろ過透析による肝性脳症原因物質の除去が必要となる場合があるが、経験のある施設で行う必要がある。

5） 肝移植

小児では脳症から回復しない場合には肝移植が考慮される。急性肝不全に関連する脳症では、内科的治療を 5~7 日間継続しても死亡が予測される場合には肝移植の適応と考えられる。慢性肝不全における肝性脳症では、覚醒後に合併症のコントロールが困難な場合や QOL の阻害がある場合は肝移植の適応となる。

（4） L-105 の適応対象と考えられる小児患者

本剤の承認された効能・効果は「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」である。

前述のように、小児では肝性脳症の原因である肝硬変及び急性肝不全の成因には先天性代謝異常が多く含まれる点が特徴である。窒素代謝に関連する先天性代謝異常の小児患者では、血中アンモニア濃度が 1000 μg/dL という極めて高値を示す場合も多く、また、腸内細菌によるアンモニア産生の抑制という本剤の作用機序のみでは代謝異常に起因する重度の高アンモニア血症を改善することはできないと考えられることから、急性期の患者は本剤の適応には該当しないと考えた。更に、急性肝不全及び慢性肝不全の急性増悪の小児患者並びに高アンモニア血症を呈する新生児及び乳児では、緊急の救命処置を要する集学的な治療が不可欠であることから、同様に本剤の適応には該当しないと考えた。

次に、本剤の成人における治験での対象患者であった「肝硬変と診断された患者又は肝硬変と診断されなくとも門脈大循環短絡を有する患者」に該当する小児患者が本治験の対象となると考え検討した。小児では、肝硬変という疾患自体が「小児慢性特定疾病」に指定されていることから、小児慢性特定疾病の慢性消化器疾患に分類される疾患から肝性脳症の発症が予測される疾病を抜粋し、複数の専門家からの意見聴取により検討した。

検討の結果、徐々に肝障害が進行することにより血中アンモニア濃度が上昇し、肝性脳症の発現リスクが高い疾患、すなわち胆道閉鎖症、肝硬変、門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症及び Wilson 病が、L-105 の小児治験の対象となる基礎疾患となるとの結論に至った（表 2.5.1-2）。また、これらの疾患を有す患者は希少であり、今回実施した小児治験では、これらの患者のうち、肝性脳症の発症リスクがある高アンモニア血症の状態にある一部の患者が対象となると想定された。

表 2.5.1-2. L-105 の小児治験の対象となった小児患者の基礎疾患

疾患	疫学	概念・定義	患者数
胆道閉鎖症 [11]	出生 1 万人に 1.1 人	肝外胆管及び肝内胆管の原因不明の進行性及び硬化性炎症の結果、肝外胆管の一部又は全部が完全に閉塞するか、破壊されるか又は消失して、肝から十二指腸へ胆汁を排泄できない新生児、乳児の肝胆道疾患である。	約 905 名（登録 2263 名*の約 40%）
肝硬変 [12]	調査なし。小児では先天性の原因による肝硬変が多い。	小児における肝硬変は成人と同様であり、種々の原因による慢性の肝細胞障害により肝組織が破壊と再生を繰り返し、同時に創傷治癒としての線維化が進展した結果、肝全体にびまん性に偽小葉が形成される慢性肝疾患の終末像である。	56 名*
門脈圧亢進症 [13]	調査なし	正常の門脈圧は 5~10 mmHg 程度であり、門脈圧が 10 mmHg 以上となると門脈圧亢進症と定義する。小児では実際に門脈圧を測定する機会は少なく、臨床的に脾腫、血小板数減少、並びに内視鏡検査による胃食道静脈瘤又は直腸静脈瘤の有無などで判断される。門脈圧亢進症は、肝血流の閉塞部位により肝前性、肝内性及び肝後性に分類される。	63 名*
先天性門脈欠損症 [14]	出生 3 万人に 1 人	先天性門脈欠損症は、先天性の門脈体循環短絡症であり、門脈低形成又は欠損により門脈血流が肝を十分灌流しないものを指す。1990 年代以降、先天性門脈欠損症と同じ血行動態と症状を示す、多彩な先天性門脈体循環短絡症が知られるようになった。	約 530 名
Wilson 病 [15]	人口 3.5~4.5 万人に 1 人	細胞内での銅の輸送システムに関わる Wilson 病タンパクの異常により、銅が肝臓、大脳基底部、角膜及び腎臓などに蓄積し、種々の臓器障害を呈する疾患である。Wilson 病は放置すると進行性で、予後が極めて不良な疾患であるが、早期発見、早期治療により、その予後は大きく改善することが知られている。	295 名*

*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〕[16]

また、対象となる患者の検討過程において専門医からの助言を参考に、上述の基礎疾患に加え「尿素サイクル異常症の慢性期」の患者も本剤の適応対象に該当すると考えられた。尿素サイクル異常症（指定難病告示番号 251）は、体内のアンモニアを解毒する尿素サイクルの先天的異常により、しばしば致死的な高アンモニア血症を呈する疾患であり [17) 18) 19)]、顕性肝性脳症（特殊

型）を発症する[20]。その中でも本剤の適応対象となるのは、血中アンモニア濃度がある程度コントロールされている慢性期の患者と考えた。

尿素サイクルは主に肝臓においてアンモニアから尿素を産生する経路であり、carbamoylphosphate synthetase 1 (CPS1)、ornithine transcarbamylase (OTC)、arginosuccinate synthetase (ASS)、arginosuccinate lyase (ASL)、arginase 1 (ARG1)、*N*-acetylglutamate synthase (NAGS)の酵素群が関与する唯一のアンモニア処理サイクルで、それぞれの酵素欠損により CPS1 欠損症、OTC 欠損症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、アルギニン血症、NAGS 欠損症をきたす[17][18]。尿素サイクル異常症の日本における発症頻度については、CPS1 欠損症が 80 万人に 1 人、OTC 欠損症 8 万人に 1 人、シトルリン血症 I 型が 53 万人に 1 人、アルギニノコハク酸尿症が 7 万人に 1 人、アルギニン血症が 220 万人に 1 人との報告があるとされる[18]。

尿素サイクル異常症の慢性期の治療では、食事療法と薬物・アミノ酸療法に加え、腸内細菌によるアンモニア産生抑制のための治療選択肢としてラクツロースとカナマイシン又はメトロニダゾールの使用が推奨されている点で[19]、慢性期尿素サイクル異常症患児でも本剤投与により肝性脳症における高アンモニア血症の改善が期待できると考えられた。

更に、本剤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：5.3.5.2-1、評価資料）を実施中の治験責任医師からの助言を踏まえ、治療機会の拡大の観点から「リジン尿性蛋白不耐症」を基礎疾患に加えた。

リジン尿性蛋白不耐症は、二塩基性アミノ酸（リジン、アルギニン、オルニチン）の輸送タンパクの一つである y+L amino acid transporter-1 の常染色体劣性遺伝による責任遺伝子（SLC7A7）の病的変異による機能欠損のため起こる疾患で、尿素サイクル異常症の一つとして指定難病に指定されており、二塩基性アミノ酸の小腸での吸収、腎での再吸収障害を生じることで、主に肝臓においてアンモニアの解毒を担っている尿素サイクルが正常に機能しないことにより高アンモニア血症を呈する[21][22]。ガイドラインにおいては、抗菌薬、合成二糖類、乳酸菌製剤の使用について、消化管でのアンモニア産生を抑える目的で急性期の項に記載されているが[22]、実際は慢性期に使われる方が多いと考えられ、本剤投与によりリジン尿性蛋白不耐症での肝性脳症における高アンモニア血症の改善が期待できると考えられた。

以上のように、成人と小児では肝性脳症の原因となる基礎疾患に相違はあるものの、L-105 の作用機序が消化管におけるアンモニア産生の抑制であることから、胆道閉鎖症、肝硬変、門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症、Wilson 病、慢性期尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症などで高アンモニア血症を呈する小児患者においては、成人同様に肝性脳症に対する治療効果が期待できると考えられる。小児肝性脳症の患者数は極めて限られているものの、以下の点から L-105 の小児適応拡大の意義は大きいと考えた。

- 脳の発達段階にある小児で高度の脳症が持続した場合、神経学的後遺症を残すことがあることから、その影響は重大である

- 国内における小児高アンモニア血症の治療薬として尿素サイクル賦活化剤が承認されているものの、一部の先天性代謝異常症に対して主に急性期に用いられるもので、小児肝性脳症治療において、広い背景疾患に対し長期に使用可能な医薬品はない
- 上述の背景疾患を有する小児患者での L-105 の有効性が期待できる
- L-105 は難吸収性のため全身曝露が低く、小児でも成人と同様な安全性が期待できる

さらに、成人肝性脳症患者に対する高い有用性から、小児患者に対しても本剤を 1 日も早く提供できるよう、日本小児栄養消化器肝臓学会から厚生労働大臣へ早期承認要望書（2012 年 1 月）にて小児での開発要請がなされており、本剤の医療上の必要性は高い。

2.5.1.3　臨床試験計画

（1）　小児臨床開発の経緯

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、第 II/III 相試験及び第 III 相試験を実施、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）に際しては、2012 年 1 月に日本小児栄養消化器肝臓学会から厚生労働大臣に向けた本剤の早期承認要望書が提出されていることを踏まえ、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）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。

小児第 II/III 相試験の実施に先立ち、3 回の治験相談（2.5.1.4）にて治験実施内容に対する助言及び指導を受け、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験計画届書を提出し治験を開始した。

治験実施期間は当初 20 ヵ月を予定していたが、症例登録が進まなかったため、治験開始後 12 ヵ月及び 21 ヵ月の時点で、それぞれ 6 ヵ月及び 12 ヵ月の期間延長を行った。最終的に治験終了日（最終の被験者の完了日）は 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日となり、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日に治験終了の届出を行った。

今回の承認事項一部変更承認申請（小児適応拡大）に当たり、小児第 II/III 相試験（L-105/2-B；5.3.5.2-1、評価資料）を実施し、得られた結果を成人第 I 相試験（L-105/1-A：5.3.1.1-1、参考資料）、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）と比較することで有効性及び安全性を確認し、これらをデータパッケージとした。なお、海外臨床データの利用はない。

（2）　製剤

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、治験薬として成人と同一の 200 mg 錠を使用した。

小児第 II/III 相試験で使用する治験薬製剤については、当初、錠剤を用いる治験を計画していたが、医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]：1.13.2-1、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）において「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。

その後、医薬品追加相談（[redacted]：1.13.2-2、平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日）にて提示した 2 種の製剤（錠剤及び海外市販の懸濁用顆粒剤）を用いた治験計画案に対し、「2 剤形でそれぞれ単一の試験として計画・実施し、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」旨の指導を受けた。また、懸濁用顆粒剤の添加物として国内使用前例を超えて含まれる[redacted]の安全性については、「既存の情報による議論が可能であり、新たな非臨床試験の追加実施は不要」との見解を得た。

更に、医薬品追加相談（[redacted]：1.13.2-3、令和[redacted]年[redacted]月[redacted]日）では、顆粒剤の添加物である[redacted]に含まれる元素不純物が ICH Q3D ガイドラインの基準に適合せず導入が困難と判断されたことを踏まえ、「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」との見解を得た。

（3） 用法・用量

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、18 歳未満の小児被験者に対する用法・用量を、成人と同じ 200 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 3 回食後投与とした。また、中等度以上の胃腸障害の副作用発現時の減量規定、並びに低年齢小児被験者の安全性確保のための方策として年齢区分（12 歳以上、5～11 歳、5 歳未満）による段階的な治験薬投与開始手順を設定した。

小児第 II/III 相試験における用法・用量は、当初成人と同用法・同用量としており、医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]）にて、12 歳未満の小児における本薬 400 mg/回 TID の投与経験は、海外でも限定的であること等を踏まえ、被験者の安全性が十分担保されるよう、対策を講じることを検討する必要がある旨の指導を受けた。

その後、医薬品追加相談（[redacted]）にて用法・用量を再考し、体重 20 kg をカットオフ値として成人用量とその半量を設定したが、「カットオフ値の明確な根拠及びデータはないことから、成人と同様の用法・用量が適切と考える。また、被験者の状態に応じて減量規定を設定することも一案と考える」との見解を得たことを受け、医薬品追加相談（[redacted]）で改めて成人と同様の用法・用量のみとし、被験者の安全性の確保のための対策として減量規定及び年齢区分による段階的な治験薬投与開始を設定した。

（4） 幼若動物を用いた毒性試験の必要性

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の実施に際して、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン」（平成 24 年 10 月 2 日付け薬食審査発 1002 第 5 号）に基づき、幼若動物を用いた毒性試験の必要性を検討した。その結果、成人における臨床試験成績、海外における製造販売後の使用経験、及び成熟動物を用いた毒性試験成績から安全性上の大きな懸

念は認められていないことから、12 歳未満の小児を対象とした本試験の実施に際して、幼若動物を用いた毒性試験の実施は不要と考えた。これに対し、医薬品第 II 相試験終了後相談（[redacted]）にて「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されるような対策の検討を要する」旨の指導を受けた。

（5） 被験者数

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、目標例数を 20 例以上と設定し、治験実施期間内に終了できる範囲で被験者の登録を継続することとした。

小児第 II/III 相試験における被験者数は、対象となる小児患者の基礎疾患の推定患者数が極めて限られており、実施可能性の観点から医薬品追加相談（[redacted]）では 20 例と設定したが、「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し、リフキシマ®錠 200mg 投与の機会を提供できるよう、検討すること」との指導を踏まえて設定した。

（6） 対象年齢

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、被験者の対象年齢を 18 歳未満と設定した。

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）で用いる治験薬は成人と同じ L-105-200mg 錠（直径 10.2 mm）であり、特に年少の患児では服用困難なことが予測されたため、医薬品追加相談（[redacted]）では選択基準において対象年齢の下限を 5 歳と設定した。一方で、5 歳未満でも錠剤の服用が得意な患児も少数ではあるものの存在し、比較的大型の錠剤も服用できるケースも考えられることから再考し、本剤の投与機会拡大の観点から対象年齢下限を設定しないこととし了承を得た。

（7） 成人と小児での腸内細菌叢の比較

0～104 歳までの健康な 367 人の日本人から採取した糞便サンプルについて、16s rRNA の V3-V4 領域のアンプリコンを対象としたハイスループットシークエンスを解析した報告[23]では、乳児及び超高齢者を除き、離乳～19 歳小児と成人とにおける糞便中細菌（放線菌門、バクテロイデス門、フィルミクテス門、プロテオバクテリア門及びその他の門）の構成比に大きな違いはないことが示されている（図 2.5.1-1）。ただし、本報告からは小児と成人の腸内細菌叢におけるアンモニア産生菌の差異に関する情報は不明である。

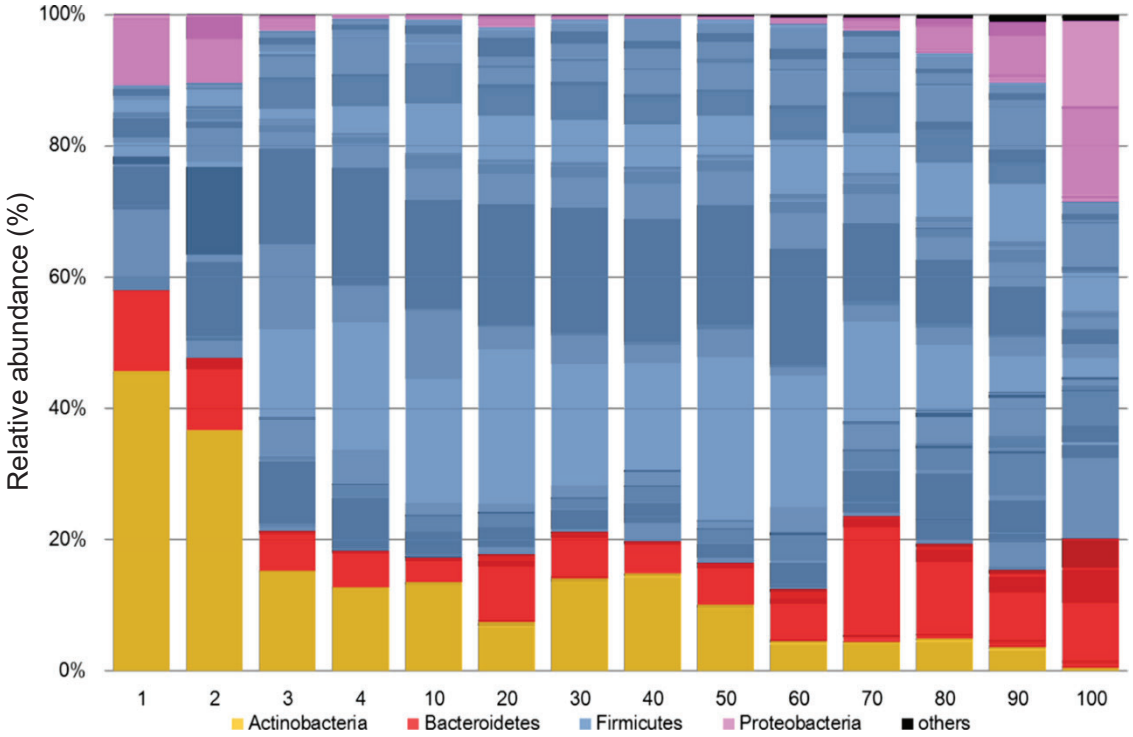


図 2.5.1-1. 年齢層ごとの腸内細菌（門）の構成比の変化

1：離乳前、2：離乳期、3：離乳～3 歳、4：4～9 歳、10：10～19 歳、20：20～29 歳、30：30～39 歳、40：40～49 歳、50：50～59 歳、60：60～69 歳、70：70～79 歳、80：80～89 歳、90：90～99 歳、100：100 歳以上

（8） L-105 の小児での使用経験

リファキシミン製剤が承認・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［1.6.1］。

このように、本剤は比較的多くの国又は地域で小児に対する適応を有しているが、小児患者への使用に関する事例報告等は極めて少ない。特に肝性脳症については 1 例の小児肝性脳症患者でのケースレポート[24]（表 2.5.1-3）が報告されている以外、肝性脳症・高アンモニア血症に関して有効性・安全性を評価した報告及び小児臨床試験が実施された事実は把握できていない。

表 2.5.1-3. 小児肝性脳症患者 1 名におけるリファキシミンの使用経験

項目	内容
被験者	9 歳女性（アルゼンチン）
基礎疾患	肝硬変（掌紅斑、毛細血管拡張、腹壁の側副血行路及び脾腫を伴う）
患者情報	身長：127 cm、体重：30 kg PELD（Pediatric End-Stage Liver Disease）スコア：24、ビリルビン：15 mg/dL、INR：2.5、albumin：2.5 g/dL 肝移植待機中に、異常行動（錯乱、興奮）を伴う grade II-III の肝性脳症を発症［血中アンモニア濃度：139 – 324 µg/dL（正常範囲：19 – 82 µg/dL）］。 4 日間のタンパク質制限（0.8 g/kg/day）及びラクツロース経口投与（40 mL/day）にもかかわらず、脳症の改善はなかった。
用法・用量	20 mg/kg/day（BID）経口投与
投与期間	1 ヵ月
有効性	投与 3 日で臨床的改善が認められ、錯乱又は興奮は見られず、昼夜逆転もなかった。血中アンモニア濃度は徐々に低下し、投与開始 4 及び 10 日後にそれぞれ 236 及び 162 µg/dL であった。
安全性	リファキシミン投与に関連する頭痛、腹痛、悪心又は嘔吐は認められず、合併症なく肝移植を受けた。

上記のケースレポート以外に、小児患者にリファキシミンを投与したときの、主に下痢や感染性胃腸炎等に対する効果を検討した報告から、安全性に関する記述を抜粋し、表 2.5.1-4 にまとめた。前述の小児肝性脳症患者 1 例を加えた計 470 例の小児にリファキシミンを 3 日～1 ヵ月間反復経口投与しても、特段懸念される有害事象は報告されていない。

表 2.5.1-4. 小児での使用に関する公表論文

対象疾患	方法	実施国	投与形態	1 日投与量（投与頻度）	投与期間（日）	例数（名）	年齢（歳）			安全性の概略	文献
							平均値	最小値	最大値		
急性腸炎	Rifaximin	イタリア	顆粒	15-30 mg/kg (BID-QID) [b)]	6	22	1.6	0.3	5.0	特筆すべき副作用及び血液生化学的異常は認められず、優れた忍容性を示した。	25)
細菌性消化管感染	Rifaximin	イタリア	錠	400 mg (100mg/6hr) [a)]	5.2	9	8.4	5.0	12.0	副作用は認められず、血液学的検査並びに肝機能及び腎機能検査結果に異常は認められなかった。	26)
			懸濁	400 mg (100mg/6hr) [a)]	5.1	11	2.7	1.7	4.0		
			顆粒	200 mg (50mg/6hr) [a)]	4.7	11	1.0	0.2	1.6		
急性細菌性腸炎	Rifaximin vs. Placebo	イタリア	懸濁	20-40 mg/kg (QID) [b)]	4	20	4.2	2	8	胃に対する副作用又はその他の副作用は認められなかった。	26), 27)
急性下痢	Rifaximin vs. astringent diet + oral rehydration	メキシコ	（不明）	20 mg/kg (BID) [b)]	5	73	1.8	0.5	5	忍容性は良好であり、投与期間中 1 名で嘔吐が認められたのみであった。他の 1 名では投与期間中に赤色尿が認められ、投与との関連の可能性が考えられた。	28)
重度細菌性下痢	Rifaximin vs. Neomycin + Bacitracin	イタリア	懸濁	400 mg (100mg QID)	3	14	3.4	3	5	局所及び全身における忍容性は極めて良好であった。	29)
急性細菌性下痢	Rifaximin vs Placebo	イタリア	懸濁	400 mg (100mg/6hr)	5	30	3.8	3.1	5.4	有害事象、投与中止及び脱落例は認められなかった。	30)
重度細菌性下痢	Rifaximin vs. Paromomycin	イタリア	懸濁	400 mg (100mg/6hr)	4	24	5.4	4	8	いずれの抗菌薬についても、優れた忍容性を示した。	31)
細菌性腸炎	Rifaximin vs. Neomycin	イタリア	顆又は錠	400 mg (100mg/6hr) [a)]	6	20	―	3	12	いずれの抗菌薬についても、臨床検査値の異常変動は認められず、局所での不耐性及び副作用も観察されなかった。	32)
IBS での小腸細菌異常増殖	Rifaximin	イタリア	懸濁	600 mg (200mg TID)	7	50	9.9	3.2	15	臨床検査値の異常は認められなかった。2 名で便秘が認められた。	33)

[a)] 初回は倍量投与, [b)] 投与方法等詳細不明

表 2.5.1-4. 小児での使用に関する公表論文（続き）

対象疾患	方法	実施国	投与形態	1 日投与量（投与頻度）	投与期間（日）	例数（名）	年齢（歳）			安全性の概略	文献
							平均値	最小値	最大値		
H. pylori 胃炎	Bismuth subcitrate + Rifaximin + Furazolidone / Nifuratel	ロシア	（不明）	800 mg[b)]	10	41	14.5	—	—	重篤な副作用は認められず、副作用による投与中止もなかった。	34)
IBD	Rifaximin, Uncontrolled, Retrospective	アメリカ	（不明）	10-30 mg/kg (400-1200mg) [b)]	〜1 ヵ月	23	14.0	5.2	19.8	特筆すべき副作用は認められなかった。1 名で一過性に下痢の頻度が増加したが、4〜5 日で回復した。	35)
熱帯性腸疾患	Rifaximin vs. Placebo	マラウイ	懸濁	200 mg (100mg BID)	7	72	4.0	3	5	試験期間を通じて、副作用を示す臨床上のエビデンスは認められなかった。	36)
IBS 等慢性腹痛	Rifaximin vs. Placebo	アメリカ	（不明）	1650 mg (550mg TID)	10	49	12.5	8	18	対照群との比較で、各症状の発現に有意差は認められなかった。	37)
肝性脳症	Rifaximin	アルゼンチン	（不明）	20 mg/kg (BID)[b)]	1 ヵ月	1	9	—	—	投与に関連した頭痛、腹痛、悪心又は嘔吐は認められなかった。	24)

b) 投与方法等詳細不明

2.5.1.4　規制当局によるガイダンス及び助言

今回の承認事項一部変更申請（小児適応拡大）において、新たに実施した小児第 II/III 相試験（L-105/2-B、評価資料）の準備に際し、3 回の治験相談を実施し指導及び助言を受けた。

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

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、被験者の安全性を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。

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

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こと。

また、経口懸濁用顆粒剤に含まれる添加剤の一つである[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。

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

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
- 免疫抑制剤の併用については、必ずしも併用禁止薬にする必要はないと考える。

- 相談者から提示された臨床試験計画（案）について上記の他に異論はない
- 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

2.5.1.5　医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請で示す小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）での症例報告書（紙）作成時のプロセスに、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）の不遵守があった。

当該治験では、症例報告書の作成に当たり、治験責任（分担）医師及び治験協力者が「治験責任医師が症例報告書の記載に問題がないことを確認し表紙に署名する」（初回提出時）までに行った変更・修正に対しては「該当箇所への日付・理由・署名は行わない」運用としていた。この手順は、本治験の「症例報告書の作成・変更・修正の手引き」に記載されており、GCP 省令の不遵守であった。

【原因】

この不遵守の原因は、「症例報告書の作成・変更・修正の手引き」の作成に当たり、GCP ガイダンス第 47 条（症例報告書）の以下の記載を、第 1 項、第 2 項の順で時系列的な事象として解釈していたためであった。

- 第 47 条 治験責任医師等は、治験実施計画書に従って正確に症例報告書を作成し、これに記名押印し、又は署名しなければならない。
- 2 治験責任医師等は、症例報告書の記載を変更し、又は修正するときは、その日付を記載して、これに押印し、又は署名しなければならない。

【信頼性に及ぼす影響の調査】

本件が症例報告書記載内容の信頼性へ及ぼす影響について調査した結果は以下の通りであった。

- 登録された全 21 例のうち、18 例分の症例報告書に初回提出時に修正箇所に日付、理由、署名がなかった。そのうち 10 例は初回提出後の修正は発生しなかった。残りの 8 例の症例報告書は初回提出後のクリーニングにより症例報告書の修正又は追記が発生したが、初回提出時と最終提出時の症例報告書の PDF を確認した結果、二重線のみで修正された修正履歴なしの箇所が同一であることを確認した。
- 初回提出の後に、修正履歴なしで修正された箇所はなかった。

したがって、初回提出時の修正箇所に日付、理由、署名のなかった 18 例の症例報告書について、治験責任医師が確認していないデータの変更・修正はなかったことから、症例報告書の記載内容に対する信頼性への影響はないと判断した。

上述の事項を除き、全ての臨床試験は薬機法第 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令」（GCP 省令）などの関連規制法規を遵守して実施した。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　小児試験で用いた製剤

「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能又は効果とし、2016 年 9 月 28 日付で製造販売承認を取得している「リフキシマ®錠 200mg」を、小児肝性脳症患者を対象とした開発に用いた。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

（1）　内的要因に関する薬物動態

小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-B）において、21 例の患者から L-105 血漿中濃度 103 点を用いて母集団薬物動態解析を実施し、モデル作成の過程において、年齢、体重、各種臨床検査値、性別、肝硬変の有無、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）の有無、便秘の有無、食道静脈瘤の有無を共変量として検討した。その結果、薬物動態に影響を及ぼす要因は検出されなかった。なお、体重は検定に基づく共変量の検討では名目水準で有意ではなかったが、小児における成長の影響を考慮する目的で、最終モデルでは CL/F および V/F 双方に共変量として組みこんだ。

成人の L-105 の血漿中曝露量は、肝性脳症患者では健康成人と比較すると高値を示した。肝機能障害患者で曝露量が増加した理由は、ベースにある肝機能障害が原因で生じる肝血流量の低下や薬物代謝酵素活性の低下など、肝クリアランスの低下ひいては全身クリアランスの低下によると推察された。小児肝性脳症患者で特に血漿中濃度に影響を及ぼす因子はなく、成人と同様に L-105 の血漿中濃度は低かった。

（2）　成人肝性脳症患者と小児肝性脳症患者の曝露量の比較［2.7.2.3］

成人又は小児肝性脳症患者を対象とした試験（L-105/2-A、L-105/2-B）の薬物動態の結果から成人と小児の L-105 の薬物曝露量を比較した。

小児肝性脳症患者に 1 日 3 回 400mg の L-105 を投与した時の薬物動態を母集団薬物動態解析によりモデルを構築し、モンテカルロシミュレーションを実施した結果、薬物動態パラメーター（C_{max}、$AUC_{0\text{-}4}$ 及び T_{max}）は、成人肝性脳症患者の曝露量と同様の範囲であった。小児の年齢は 11.2 ± 3.6 歳（範囲 5～16 歳）、体重は 42.3 ± 18.7 kg（範囲 17.8～93.5 kg）（表 2.5.3-1）であったが、年齢又は体重は全身曝露に大きな影響を及ぼさないと推察された。

表 2.5.3-1. 成人及び小児の肝性脳症患者に L-105 400 mg を 1 日 3 回投与時の投与 1 回目の薬物動態パラメーター

	C_{max}(ng/mL)	AUC_{0-t}(ng*hr/mL)	T_{max}(hr)
成人肝性脳症患者（L-105/2-A）	32.9 ± 20.6	88.09 ± 55.80	2.5 ± 1.4
小児肝性脳症患者（L-105/2-B）	21.4 ± 9.5	75.7 ± 33.7	2.0 ± 0.1

平均値 ± 標準偏差

2.5.3.2　臨床微生物学

L-105 の作用機序は、標的細菌の RNA 合成抑制と考えられ、RNA 合成阻害に起因する抗菌活性は、リファンピシンと類似した殺菌的な作用機序であることが示されている。

本項では、今回の医薬品製造販売承認事項一部変更申請のために実施した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、評価資料）並びにリフキシマ®錠 200mg の承認申請に際して国内で実施された健康被験者を対象とした第 I 相試験（L-105/1-A：5.3.1.1-1、参考資料）及び成人肝性脳症患者を対象とした成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）で実施された臨床微生物学的検討について示した。

（1）　L-105 の臨床分離株に対する抗菌活性［2.7.2.4.1］

L-105 の臨床分離株に対する抗菌活性は、成人第 II/III 相試験及び小児第 II/III 相試験で検討した。

参考資料である成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）で得られた成人肝性脳症患者由来の臨床分離株（好気性菌 122 株、嫌気性菌 51 株）に対して評価した結果、測定株数が 7 以上の菌株のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったものは、*Staphylococcus aureus*、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium* 及び *Enterococcus species*（$MIC_{50} \leq 0.001$ μg/mL 、MIC 範囲 ≤0.001 μg/mL）、*α-hemolytic Streptococcus*（$MIC_{50} = 0.5$ μg/mL、MIC 範囲 = 0.12～2 μg/mL）並びに *γ-hemolytic Streptococcus*（$MIC_{50} = 1$ μg/mL、MIC 範囲 = 0.5～32 μg/mL）であった。また、測定株数が 7 以上の菌種のうちで、嫌気性菌で MIC_{50} が 1 μg/mL 以下であったものは、*Clostridium perfringens*（*C. perfringens*）（$MIC_{50} = 0.03$ μg/mL、MIC 範囲 = 0.03～0.12 μg/mL）、*Bacteroides vulgatus*（$MIC_{50} = 0.5$ μg/mL、MIC 範囲 = 0.06～0.5 μg/mL）及び *Bacteroides fragilis*（*B. fragilis*） *group*（$MIC_{50} = 0.5$ μg/mL、MIC 範囲 = 0.12～2 μg/mL）であった。以上のことから、L-105 はアンモニアを産生すると考えられる菌種に対しても抗菌活性を有することが示された。

評価資料である小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、小児肝性脳症患者のスクリーニング時に採取された臨床分離株（好気性菌 23 株、嫌気性菌 12 株）に対して評価した結果、測定株数が 3 以上の菌種のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったも

のは、*Staphylococcus aureus* 及び *Enterococcus species*（MIC_{50} 及び MIC 範囲がいずれも≦ 0.001 μg/mL）であった。測定株数が 3 以上の菌種のうちで、嫌気性菌で MIC_{50} が 1 μg/mL 以下であったものは、その他の *Bacteroides fragilis group*（MIC_{50} が 0.12 μg/mL 及び MIC 範囲が 0.06～2 μg/mL）であった。

小児第 II/III 相試験及び成人第 II/III 相試験の臨床分離株の比較では、小児第 II/III 相試験では、成人第 II/III 相試験で検出された臨床分離株のうち、好気性菌では *Coagulase negative Staphylococcus*、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter aerogenes*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris* 及び *Morganella morganii* が、嫌気性菌では *Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides distasonis*、*Clostridium difficile* 及び *Clostridium perfringens* がそれぞれ分離されなかった。一方、小児第 II/III 相試験で分離された嫌気性菌の *Bacteroides uniformis* は成人第 II/III 相試験では分離されなかった。

小児第 II/III 相試験及び成人第 II/III 相試験で共通して分離された臨床分離株に対する L-105 の MIC を比較した結果、これらの臨床分離株に対する L-105 の抗菌活性はほぼ同様であった。

（2） 大腸細菌叢に対する影響［2.7.2.4.2］

第 I 相試験及び成人第 II/III 相試験では腸内細菌叢の定量的検査を、小児第 II/III 相試験では 16S rRNA 次世代シーケンシングによる定性的検査をそれぞれ実施し、L-105 の大腸細菌叢に対する影響を検討した。

健康被験者を対象とした第 I 相試験（L-105/1-A、参考資料）では、得られた糞便サンプルを用い腸内細菌叢の定量的検査を実施した。その結果、総菌数はいずれの投与群でも治験期間中に大きな変動はなかった。なお、*Clostridium difficile* トキシン A· B は検出されなかった。

また、成人肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A、参考資料）で治験薬を投与した L-105 群の 84 名のうち、投与前後の 2 回の糞便検査が実施可能であった被験者 7 名では、投与前後の総菌数は変化しておらず、L-105 は総菌数へ影響しない又は影響が少ないと推察された。また、L-105 投与後に一部の好気性及び嫌気性菌について細菌数が減少する方向にあったが、L-105 は腸内細菌叢に対して大きな影響を及ぼさないと推察された。

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、評価資料）では、被験者の糞便試料から抽出した DNA 検体を用いて 16S rRNA 次世代シーケンシング解析を実施した。採便は、Day -14～投与開始前（Visit 1）、Day 8～Day 15（Visit 4）及び終了時（Day 85：Visit 7）に各 1 回の合計 3 回実施した。糞便試料が採取できた被験者 18/21 例のうち、3 回全ての糞便試料が採取できた被験者は 9 例、2 回採取できた被験者は 7 例、1 回のみが 2 例であった。Visit 1 で糞便試料が採取できた被験者では、Visit 1 と比較して Visit 4 及び Visit 7 における細菌叢の科レベルでのバランス及び多様性に顕著な改変等の変動は見られず、また、腸内細菌の被験者内及び被験者間の変動に一定の傾向は認められなかったことから、L-105 は腸内細菌叢の多様性及び構成細菌のバランスに対して顕著な影響を及ぼさないと推察された。

2.5.4　有効性の概括評価

本項では、L-105 の肝性脳症の改善における有効性評価のために国内で実施した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、評価資料）、リフキシマ®錠 200mg の承認申請に用いられ、小児試験の計画及び比較検討に使用した成人肝性脳症患者を対象とした成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）及びその継続試験となる成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）について示し、本剤の小児における有効性について評価する。

2.5.4.1　有効性に関する主要な試験のデザイン

評価資料とした小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）、参考資料とした成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）の試験デザインを以下に示す（表 2.5.4-1）。なお、成人 L-105/3-A は成人 L-105/2-A からの継続試験であり、L-105/2-A のいずれの投与群であった患者にも L-105 が投与された。

表 2.5.4-1. 有効性に関する主要な試験のデザイン

項目	小児第 II/III 相試験 （L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験 （L-105/2-A） 5.3.5.1-1	成人第 III 相試験 （L-105/3-A） 5.3.5.2-2
対象	肝性脳症患者	肝性脳症患者	肝性脳症患者
用法・用量	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） 副作用発現時の減量規定を設定	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ラクチトール：18～36 g（6～12 g を 1 日 3 回）	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）
	12 週間投与	14 日間投与	10 週間投与
施設	多施設共同	多施設共同	多施設共同
対照	非対照	実薬対照	非対照
盲検化	非盲検	評価者盲検	非盲検
計画症例数	20 例以上	180 例（各群 90 例）	設定せず（継続試験）
有効性評価項目	[主要評価項目] 血中アンモニア濃度 [その他の評価項目] 肝性脳症昏睡度（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）、精神神経機能	[主要評価項目] 血中アンモニア濃度、PSE 指数 [副次評価項目] 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波、QOL	血中アンモニア濃度、PSE 指数 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波、QOL

2.5.4.2　有効性に関する主要な試験の被験者背景

有効性の検証を目的とした小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の人口統計学的データを含む主な被験者背景の相違について表 2.5.4-2 に示した。なお、成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人 L-105/2-A からの継続試験のため割愛した。

表 2.5.4-2. 有効性に関する主要な試験の被験者背景

	小児 L-105/2-B	成人 L-105/2-A
性別	男性：35.0%、女性：65.0%	男性：51.2%、女性：48.8%
年齢 a)	11.2 ± 3.7（5～16）歳 対象年齢を「同意取得時の年齢が 18 歳未満」と設定	64.4 ± 8.0（39～76）歳 対象年齢を「同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満」と設定
体重 a)	41.90 ± 19.12（17.8～93.5）kg	63.35 ± 14.79（39.6～131.2） kg
基礎疾患 b)	先天性門脈欠損症：35.0% 門脈圧亢進症：30.0% 肝硬変：25.0% 胆道閉鎖症：20.0% リジン尿性蛋白不耐症：5.0%	肝硬変：98.8%（他は門脈大循環短絡）
血中アンモニア濃度 c)	96.99 ± 33.40 μg/dL	134.89 ± 49.24 μg/dL
肝性脳症昏睡度	肝性脳症疑い：60.0% 肝性脳症昏睡度 I：40.0% 肝性脳症昏睡度：0% 残る 60.0%は昏睡度 I よりも軽度と考えられる「肝性脳症疑い」（小児試験においてのみの昏睡度設定）であった	肝性脳症昏睡度 I：78.6% 肝性脳症昏睡度 II： 21.46%

a)（平均 ± 標準偏差及び最小～最大）、b) 診断の重複あり、c)（平均値 ± 標準偏差）

被験者背景のうち、性別については成人では男性と女性がほぼ同比率であったが、小児ではやや女性の方が多かった。

基礎疾患の相違は、成人の肝性脳症は主にウイルス性及びアルコール性の肝炎から惹起された後天的な肝硬変が原因である一方、小児の肝性脳症は、先天的な疾患が原因の場合が多いという臨床的な実態を反映していると推察された。なお、選択基準はこの実態に即して設定した。

血中アンモニア濃度は成人に比して小児の方が低値であった。これは、高アンモニア血症を誘発する基礎疾患の相違、重症例では早期（乳幼児期）に肝移植の対象となる場合が多いこと、また保護者の管理下にあるために医療機関への受診や栄養管理が成人患者の場合よりも適切に実施されることが多いことなどが、理由として列挙された。

肝性脳症昏睡度は小児で軽度の被験者が多かった。成人と小児では選択基準における基礎疾患が異なること、小児では昏睡度 I よりも軽度と考えられる「肝性脳症疑い」を設定したこと、前述のように小児の血中アンモニア濃度が成人より低値であったこと等が両試験間での肝性脳症昏睡度の相違に関与していると推察された。

2.5.4.3　評価基準、判定基準の類似性

小児 L-105/2-B の有効性評価項目については、成人の試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）で設定した項目から主に実施可能性を考慮して選択した（表 2.5.4-3）。

表 2.5.4-3. 有効性に関する評価項目

		小児 L-105/2-B（5.3.5.2-1）	成人 L-105/2-A（5.3.5.1-1） 成人 L-105/3-A（5.3.5.2-2）
1）	血中アンモニア濃度	○	○
2）	PSE 指数	—	○
3）	肝性脳症昏睡度	○	○
4）	羽ばたき振戦	—	○
5）	精神神経機能		
	Number connection test-A	○	○
	Number connection test-B	○	○
	Digit symbol test	—	○
6）	脳波	—	○
7）	QOL（SF-8）	—	○

○：評価項目に設定

小児での主要評価項目は成人同様に血中アンモニア濃度を設定した。PSE 指数については、その算出に用いる構成要素の内、昏睡度は小児で新たなレベルを設定したためスコアの取扱いの相違が生じること、羽ばたき振戦は小児 L-105/2-B 試験の対象となる患者ではほとんど見られないことから、小児での評価には適していないと判断して除外した。また、精神神経機能については検査の拘束時間及び患者負担の観点から二つに絞り、Disirt symbol test を除外した。さらに脳波及び QOL については小児での実施が困難なことから除外した。

肝性脳症昏睡度の判定は、成人 L-105/2-A では犬山シンポジウム昏睡度分類により、小児 L-105/2-B では小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類のいずれかにより実施された。小児肝性脳症昏睡度分類は、一般に乳幼児では意識障害の判定が困難なことが多いため、国内で広く用いられている乳幼児の意識レベル評価法を参考にして肝性脳症昏睡度を成人の犬山シンポジウム昏睡度分類と同様に I - V で分類する工夫がなされたものである。小児科の臨床ではいずれの昏睡度分類も使用されている実態があり、小児肝

性脳症昏睡度分類と犬山シンポジウム昏睡度分類は実用上ほぼ同等のものと推察された。なお、小児 L-105/2-B では、試験の対象となる患者の昏睡度が成人に比べ低値に分布することが想定されたことから、PMDA との協議［1.13.2-2：医薬品追加相談（オーファン）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］に基づき、通常の昏睡度分類（I - V）に加え、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合の「肝性脳症疑い」（スコアは 0.5 で計算）を新たに追加設定した。

2.5.4.4　試験結果の要約

（1）　小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の結果の要約［2.7.3.2.1］

1）　血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度は、ベースライン（スクリーニング検査時、以下同様）の 96.99 ± 33.40 μg/dL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）から、Week 2 時点の 83.33 ± 37.65 μg/dL へと減少し、その後もベースラインより低値で推移し、Week 12 時点では 90.10 ± 31.77 μg/dL であった。なお最終評価時は 86.04 ± 30.82 μg/dL であった（表 2.7.3-6、図 2.7.3-1）。

血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−13.66 μg/dL（95%信頼区間：−32.24～4.93 μg/dL、以下同様）、Week 12 時点では−10.30 μg/dL（−30.22～9.62 μg/dL）であり、いずれの時点においてもベースラインからの血中アンモニア濃度の変化量は有意ではなかったが、これは血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量を検出するに十分な症例数設定ではなかったためであると推察された。

2）　肝性脳症昏睡度

肝性脳症昏睡度はベースラインの 0.70 ± 0.25（平均値 ± 標準偏差、以下同様）から、Week 2 時点の 0.53 ± 0.26 へ減少し、その後も減少は続いて、Week 12 時点では 0.44 ± 0.30 であった（図 2.7.3-2）。なお、本試験においては「肝性脳症疑い」を昏睡度スコア 0.5 として取扱い、要約統計量の算出に用いた。

肝性脳症昏睡度のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−0.18（95%信頼区間：−0.33～−0.02、以下同様）であり、Week 12 時点では−0.24（−0.42～−0.05）であった。いずれの時点においてもベースラインからの変化量は有意であった。

3）　精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）

精神神経機能の Number connection test-A はベースラインの 60.23 ± 35.61 秒から、Week 2 時点の 55.44 ± 39.76 秒へ減少し、その後もベースラインより低値で推移し、Week 12 時点では 56.24 ± 38.94 秒であった（図 2.7.3-3）。Number connection test-B はベースラインの 102.26 ± 52.86 秒から、Week 2 時点の 89.67 ± 54.60 秒へ減少し、その後もベースラインより低値で推移し、Week 12 時点では 80.00 ± 55.78 秒であった（図 2.7.3-4）。

Number connection test-A のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−5.65 秒（95%信頼区間：−13.77～2.47 秒、以下同様）、Week 12 時点では−3.76 秒（−13.30～5.78 秒）であり、いずれの時点においてもベースラインからの変化量は有意でなかった。一方、Number connection test-B

のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−14.76 秒（−26.58～−2.94 秒）、Week 12 時点では−18.40 秒（−31.86～−4.94 秒）であり、これらの時点ではベースラインからの変化量は有意であった。

4） L-105/2-B の結論

主要評価項目である血中アンモニア濃度はベースラインから Week 4 時点にかけてベースラインより低値で推移し、その後は低値に裾をひく分布を示した。血中アンモニア濃度の平均値はいずれの時点においてもベースラインより低値であったが有意ではなかった。血中アンモニア濃度の低下が有意とならなかったのは、本治験における被験者数がこれを検出できるほどの例数設定ではなかったためと推察された。

その他の評価項目である肝性脳症昏睡度はいずれの時点においてもベースラインより有意に低値であった。精神神経機能の Number connection test-A の平均値はいずれの時点においてもベースラインより低値であったが有意ではなかった。また、Number connection test-B の平均値もいずれの時点においてもベースラインより低値であり、特に投与期間中の Week 2 時点、Week 12 時点及び最終評価時においては有意であった。

小児 L-105/2-B の主要評価項目である血中アンモニア濃度については L-105 の投与期間を通じて一貫してベースラインより低値を示した。また、その他の項目である肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）についても L-105 の投与期間を通じて一貫してベースラインより低値に推移することが示されたことは、血中アンモニア濃度の低下と矛盾のない結果であり、L-105 の効果（高アンモニア血症の改善）を支持しているものと推察された。

（2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の結果の要約［2.7.3.2.2］

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）は解析の結果、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、L-105 のラクチトールに対する優越性を示すことはできなかった。

そのため血中アンモニア濃度及びその他の有効性評価項目について薬物投与前後の比較及び推移について検討を行い、L-105 の有効性を確認できたため成人における承認申請を行った。以下に、成人 L-105/2-A の L-105 投与群における有効性評価項目の内、小児との比較検討に用いた結果の要約を示した。

1） 血中アンモニア濃度

成人 L-105/2-A では 2 週間の L-105 の投与により血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群で 134.89 ± 49.24 から 119.46 ± 59.45 μg/dL（p=0.0204；t 検定）へ有意に減少した。

2） 肝性脳症昏睡度

投与前後で肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 1.2 ± 0.4 から 0.6 ± 0.6（p<0.0001；t 検定）へ、有意に改善した。

3） 精神神経機能

a) Number connection test-A

投与前後で Number connection test-A（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 52.23 ± 22.57 から 42.19 ± 19.95 秒（$p<0.0001$ ；t 検定）へ有意に改善した。

b) Number connection test-B

投与前後で Number connection test-B（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 111.02 ± 48.28 から 89.33 ± 47.44 秒（$p<0.0001$ ；t 検定）へ有意に改善した。

4） 成人 L-105/2-A の結論

成人 L-105/2-A では、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、ラクチトールに対する L-105 の優越性を検証することはできなかったが、その他の評価項目の統計解析において L-105 の投与前後で比較した結果、上記の項目を含む全ての評価項目（例数不足の脳波を除く）で有意な改善が認められ、L-105 の肝性脳症（高アンモニア血症）に対する効果が明らかとなった。

（3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A）結果の要約［2.7.3.2.3］

L-105 の継続投与による有効性については、成人 L-105/3-A の被験者の内、先行する成人 L-105/2-A から連続して 12 週間、L-105 が投与された被験者集団（L-105 継続群、69 名）について検討した。以下に、小児の結果との比較検討を行った有効性評価項目について結果の要約を示す。なお、継続投与の結果としては、先行する成人 L-105/2-A（14 日間投与）部分も含めて記載し、ベースラインは L-105/2-A 開始時とした。

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 継続群では、ベースラインの 134.47 ± 49.95 μg/dL から Day 15 の 122.22 ± 62.42 μg/dL へと低下した。それ以後の平均値は Day 85 まで 102.80 μg/dL から 113.23 μg/dL の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

2） 肝性脳症昏睡度

肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 継続群では、ベースラインの 1.2 ± 0.4 から Day 15 の 0.5 ± 0.6 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.3 から 0.4 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

3） 精神神経機能

a) Number connection test-A

Number connection test-A の経過時間（平均値 ± 標準偏差、以下同）は、L-105 継続群では、ベースラインの 52.69 ± 22.28 秒から Day 15 の 42.82 ± 20.67 秒へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 37.56 秒から 41.19 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

b) Number connection test-B

Number connection test- B の経過時間は、L-105 継続群では、ベースラインの 111.44 ± 48.71 秒から Day 15 の 89.52± 45.52 秒へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 76.64 秒から 84.93 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

4） 成人 L-105/3-A の結論

成人 L-105/2-A からの継続投与試験である成人 L-105/3-A では、上記の項目を含む全ての評価項目（例数不足の脳波を除く）で投与期間を通して Day85 まで L-105 の効果が維持されることが明らかとなった。

2.5.4.5 肝性脳症の改善に関する有効性の考察

（1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）と成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）との比較

小児 L-105/2-B の有効性については、成人で有効性に関する主要な評価を行った成人 L-105/2-A （14 日間投与）の結果と比較した。また、小児 L-105/2-B で L-105 を 12 週間投与したときの効果の推移については、成人 L-105/3-A の被験者の内、先行する成人 L-105/2-A から連続して L-105 が投与された被験者集団の結果と比較した。なお、小児 L-105/2-B（12 週間投与）の結果との比較に当たっては、成人 L-105/3-A（10 週間投与）に先行する成人 L-105/2-A の 14 日間を含めた 12 週間の結果を用い、ベースラインは成人 L-105/2-A 開始時とした。

a) L-105 の効果（2 週間投与）

小児 L-105/2-B では、成人試験と同一の用法・用量（1200 mg/day）で L-105 の投与が行われ、主要評価項目である血中アンモニア濃度については、有意ではないものの Day 15 において成人と類似したベースラインからの低下が観察された（図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20）。また、その他の有効性の評価項目として設定した肝性脳症昏睡度、精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）についても、成人の場合と同様に Day15 時点においてベースラインからの低下が認められた（肝性脳症昏睡度及び Number connection test-B については有意）。

以上のことから、小児の肝性脳症患者を対象とした L-105/2-B では、成人で有効性の評価を行った 2 週間の投与時点（day 15）において、血中アンモニア濃度が低下しており、同時にその他の有効性の評価項目である肝性脳症昏睡度、精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）においても低下が示された結果（表 2.7.3-20）と考え併せると、いずれの評価項目でも有意な低下が観察された成人 L-105/2-A の場合と同様に、L-105 が小児に対して肝性脳症（高アンモニア血症）の改善効果を持つことが推定された。

b) L-105 の効果の持続

小児 L-105/2-B における有効性評価項目の投与期間（12 週間）を通しての数値の推移を対応する成人の結果と共に表 2.5.4-4 に示した。

表 2.5.4-4. 有効性評価項目の要約統計量（FAS）

項目	試験	ベースライン	Day 15	Day 29	Day 57	Day 85
血中アンモニア濃度（μg/dL）	成人	134.47 ± 49.95	122.22 ± 62.42	113.23 ± 53.36*	102.80 ± 43.63*	105.97 ± 42.81*
	小児	96.99 ± 33.40	83.33 ± 37.65	84.37 ± 33.54	91.84 ± 38.07	90.10 ± 31.77
肝性脳症昏睡度	成人	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.3 ± 0.5*
	小児	0.70 ± 0.25	0.53 ± 0.26*	0.53 ± 0.27*	0.47 ± 0.32*	0.44 ± 0.30*
精神神経機能 NCT-A（秒）	成人	52.69 ± 22.28*	42.82 ± 20.67*	41.19 ± 17.45*	38.47 ± 16.07*	37.56 ± 16.56*
	小児	60.23 ± 35.61	55.44 ± 39.76	57.3 ± 36.37	52.9 ± 36.03	56.24 ± 38.94
精神神経機能 NCT-B（秒）	成人	111.44 ± 48.71	89.52 ± 45.52*	84.93 ± 44.43*	76.64 ± 42.30*	83.00 ± 43.90*
	小児	102.26 ± 52.86	89.67 ± 54.60*	93.69 ± 59.53	83.84 ± 53.18	80.00 ± 55.78*

成人：成人L-105/3-A（n=59~69、先行する成人L-105/2-A部分も含む）、小児：小児L-105

* ベースラインに対して有意（95%信頼区間）

小児 L-105/2-B における主要評価項目の血中アンモニア濃度は、L-105 の効果が投与期間（12 週間）を通じて持続しており、その推移は 12 週間に渡り L-105 の効果の持続が認められた成人 L-105/3-A の結果と類似していた（図 2.7.3-21、図 2.7.3-22、図 2.7.3-23）。

主要評価項目の血中アンモニア濃度については上述のような数値の推移の比較に加え、悪化という観点からその頻度を比較することで両試験の結果の類似性について検討した。ここでは、血中アンモニア濃度がベースラインの測定値より高くなったことを悪化のイベントと定義し、個人内の複数の再発を区別しない再発事象データに対する解析として Nelson-Aalen 推定量（累積平均悪化回数）を算出した。平均悪化回数とは各時期の 1 人当たり悪化する回数を示しており、累積平均悪化回数は各時期（Day 15, Day 29, Day 57 及び Day 85）までに 1 人当たり悪化する回数を示している。小児と成人の累積平均悪化回数の推移は最終評価時点である Day85 まで類似した傾向が見られた（図 2.7.3-24）。

その他の評価項目の肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）についても小児 L-105/2-B において投与期間（12 週間）を通じて L-105 の効果が投与期間（12 週間）を通じて持続しており、その推移は成人と類似していた（図 2.7.3-25、図 2.7.3-26、図 2.7.3-27）。

以上の比較検討から、小児においても成人と同様に、Day 15 で見られた L-105 の血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能に対する改善効果は、その後の投与期間を通して維持されていたと推測された。

（2） 小児第 II/III 相試験（L-105/2- B）の被験者集団と市販後に使用が予想される患者集団との類似性

1) 肝性脳症の重症度の観点から：小児第 II/III 相試験（L-105/2- B）の被験者集団は高アンモニア血症を呈する小児肝性脳症患者であり、スクリーニング時の昏睡度別の内訳は「肝性脳症疑い」が 61.9%、昏睡度 I が 38.1%、昏睡度 II が 0%と成人の試験の被験者に比べ比較的軽度な患者が多かった。小児で肝性脳症を呈するような肝障害は先天的な原因によるものが多いため、重症例では生後早期（乳幼児期）に診断され、肝移植の対象となること

が多く、また小児の患者は一般的に保護者の管理下にあり、診療や栄養管理も適切に実施されることが多いことなどから、結果として内科的治療（薬剤投与）の対象となる小児患者の昏睡度は成人の患者より軽くなる場合が多いと思われることから、小児 L-105/2- B の被験者集団と市販後に使用が予想される患者集団の肝性脳症の重症度は類似していると推察した。なお、昏睡度Ⅲ以上の重篤な患者は今回の試験の対象としていないが、それら重症度の高い患者の多くは肝移植の対象となること、昏睡度Ⅲ以上では経口での薬物投与は困難であることなどから、市販後の臨床において L-105 を使用する対象とはなりにくいと思われた。

2) 基礎疾患の観点から：小児 L-105/2- B では選択基準として、肝性脳症（高アンモニア血症）の原因と考えられる基礎疾患を設定し、小児 L-105/2- B の試験で登録された 21 例の内訳（重複あり）は、先天性門脈欠損症 8 例（38.1%）、門脈圧亢進症 7 例（33.3%）、肝硬変 5 例（23.8%）、胆道閉鎖症 4 例（19.0%）及びリジン尿性蛋白不耐症 1 例（4.8%）であり、Wilson 病及び尿素サイクル異常症の登録は無かった。総登録数自体が 21 例と極めて限らているため、小児 L-105/2- B の被験者の基礎疾患の比率が市販後に使用が予想される患者集団での比率とどの程度一致するか予測することは難しいが、先天性門脈欠損症、門脈圧亢進症、肝硬変、胆道閉鎖症及びリジン尿性蛋白不耐症については実際に患者が登録されたこと、また、Wilson 病及び尿素サイクル異常症については今回の試験では選択基準や除外基準の観点から登録には至らなかったものの、被験者の候補としては存在していたことを考え併せると、試験の選択基準に設定した基礎疾患はおおむね実臨床における基礎疾患を網羅していると考えられ、今回の被験者集団と市販後に使用が予想される患者集団の背景は類似していると推察した。

3) まとめ：以上の検討結果より、小児 L-105/2-B の被験者集団と市販後に使用が予想される患者集団の類似性は高いと推定され、市販後の臨床においても試験で確認した L-105 の有効性は期待できると推察した。

2.5.4.6　有効性の結論

L-105 の有効成分であるリファキシミン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リファマイシン系の難吸収性抗菌薬であり、グラム陽性菌、グラム陰性菌、好気性菌及び嫌気性菌に対し広い抗菌スペクトルを示し、消化管内に局在してアンモニア産生菌を抑制し、肝性脳症の主な要因とされる血中アンモニア濃度上昇を抑制する。このような基本的な物性及び作用機序から、人口統計学的データや患者背景の相違に関わらず、小児の肝性脳症（高アンモニア血症）患者においても成人患者の場合と同様の効果が期待される。

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の有効性の主要評価項目である血中アンモニア濃度については、L-105 の投与によりベースラインより減少し、その後、試験期間を通してベースラインより低値に維持されることが観察され、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）と類似の結果であった。同時にその他の評価項目である肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）についても、L-105 の

投与によりベースラインより減少し、その後、試験期間を通してベースラインより低値に維持されることが観察され、これらの評価項目についても成人での試験と類似した結果であり、また血中アンモニア濃度の推移とも矛盾のない結果であった。

成人試験と小児試験の被験者の人口統計学的データや患者背景においては年齢、体重、肝性脳症の基礎疾患、血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度などで相違する部分もあったが、主要評価項目の血中アンモニア濃度が両試験で同様に推移したことに加え、その他評価項目の肝性脳症昏睡度及び精神神経機能においても血中アンモニア濃度の推移と相矛盾しない同様の推移を示したことから、小児の肝性脳症患者においても成人の肝性脳症患者同様に、L-105 の効果（高アンモニア血症の改善）が期待できると推察した。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性は、小児肝性脳症患者を対象とした試験［小児第 II/III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/2-B）］試験により評価した。

また、参考として、肝性脳症患者を対象とした 2 試験［成人第 II/III 相試験（5.3.5.1-1：L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（5.3.5.2-2：L-105/3-A）］を用いた。

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を 2.7.4.1 に示した。

2.5.5.1　患者集団及び曝露量

安全性の解析対象集団は、L-105/2-B、L-105/2-A 及び L-105/3-A において L-105 を 1 回以上服薬した被験者とした。

安全性の評価に用いた小児患者肝性脳症患者対象の試験（L-105/2-B）において、L-105 を 1 回以上服薬した被験者総数は 21 例であった。また、参考とした 2 試験で L-105 を 1 回以上服薬した被験者総数は 226 例（L-105/2-A は 84 例、L-105/3-A は 142 例）であった。

評価資料である L-105/2-B では、基礎疾患として肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson 病、尿素サイクル異常症（慢性期）及びリジン尿性蛋白不耐症を有し、高アンモニア血症（血中アンモニア濃度≧66 μg/dL）であり、肝性脳症昏睡度（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）I 又は II、若しくはその疑いがあると医師により診断され内科的治療を必要とする 18 歳未満の小児患者を組み入れ対象とした。L-105/2-B に組み入れられた被験者数は 21 例で、平均年齢は約 11 歳であり、5 歳未満の被験者の組み入れはなく、5 歳以上 11 歳以下が 11 例、12 歳以上 17 歳以下が 10 例であった。性別は男性 7 例及び女性 14 例であった。L-105/2-B では併用禁止薬を抗菌薬及び肝性脳症の改善を目的としたアミノ酸注射液（肝不全用アミノ酸製剤注射液）とし、それら以外の基礎疾患の治療薬等は併用可能とした。市販後に使用が予測される小児肝性脳症患者では、L-105 を服用するまでに他の抗菌薬やアミノ酸注射液等を使用していることが考えられるものの、L-105/2-B に組み入れられた小児被験者との間に大きな差異はないと考えられた。

参考資料である L-105/2-A では、肝硬変患者（肝硬変でなくとも門脈大循環短絡を有する患者も可）で、20 歳以上 75 歳未満、高アンモニア血症（血中アンモニア濃度≧80 μg/dL）、肝性脳症昏睡度 I 又は II の患者を組み入れ対象とした。L-105/3-A は L-105/2-A を完了した患者を組み入れ対象とした。L-105/2-A の平均年齢は約 64 歳であった。また、L-105/2-A では併用禁止薬を抗菌薬、合成二糖類、アミノ酸注射液、下剤及び浣腸剤としていたが、L-105/3-A では抗菌薬のみとした。

患者を対象とした 3 試験における L-105 1200 mg/day での平均曝露期間は、L-105/2-B では 74.4 日（最大 87 日）、L-105/2-A では 13.0 日（最大 16 日）、L-105/3-A では 72.7 日（最大 92 日）であった。（2.7.4.1.2）。

2.5.5.2　比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1(1)）

小児患者を対象とした非盲検試験（L-105/2-B）では、有害事象の発現率は 52.4%（11/21 例）であった。よく見られた有害事象として最も発現率の高かった有害事象は発熱で、3 例に発現した。続いて上咽頭炎、下痢及び悪心が各 2 例に、その他の有害事象は全て各 1 例に発現した。

実薬（ラクチトール）対照比較試験（L-105/2-A）の L-105 群における有害事象の発現率は 34.5%（29/84 例）であった。よく見られた有害事象は、鼻咽頭炎、脱水、不眠症、肝性脳症、便秘、下痢、悪心及び背部痛であった。これらの L-105 群の有害事象のうちで、L-105 との因果関係が否定されなかった事象は肝性脳症（1 例）及び背部痛（1 例）であり、高度の事象は肝性脳症（1 例）であった。それ以外の有害事象はいずれも L-105 との因果関係はなく、程度は軽度又は中等度であった。

L-105/2-A からの継続又は切替え投与試験（L-105/3-A）では、有害事象の発現率は 63.4%（90/142 例）であった。よく見られた有害事象（2%以上に発現）は、鼻咽頭炎が 11.3%（16 例）、下痢が 8.5%（12 例）、便秘が 7.7%（11 例）、挫傷が 4.2%（6 例）、そう痒症及び背部痛が各 3.5%（5 例）、発熱が 2.8%（4 例）、脱水、高尿酸血症、不眠症、腹部不快感、腹痛、腹水、悪心、皮膚炎及び末梢性浮腫が各 2.1%（3 例）であった。副作用は、発現率の高い順に便秘が 2.8%（4 例）、次いで下痢が 1.4%（2 例）であり、敗血症、味覚異常、頭蓋内動脈瘤、回転性めまい、動悸、高血圧、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、悪心、痔出血、高ビリルビン血症、湿疹、発疹、背部痛、発熱、尿中血陽性及び血中アルカリホスファターゼ増加はいずれも 0.7%（1 例）であった。高度の有害事象は、食道静脈瘤出血、臍ヘルニア、肝硬変、高ビリルビン血症、及び筋肉内出血が各 1 例に発現し、このうち、副作用は高ビリルビン血症のみであった。

2.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1(2)）

（1）　死亡

安全性の評価に用いた試験（L-105/2-B は 21 例）並びに参考とした 2 試験（L-105/2-A は 84 例、及び L-105/3-A は 142 例）の中で、死亡例は L-105/3-A で 1 例認められた。治験薬との因果関係はなかった。

（2）　その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象は、全般的に原疾患の悪化及び合併症によるものと考えられた。

L-105/2-B では重篤な有害事象として 1 例に腸炎が認められた。程度は中等度、治験薬との因果関係は否定された。当該有害事象のため治験が中止され、中止時の転帰は未回復であったが、その後回復が確認された。

L-105/2-A の L-105 群では、重篤な有害事象は 3 例に認められ、いずれも肝性脳症であり、1 例では程度が高度及び治験薬との因果関係が「有」と判定され、他の 2 例では、程度が中等度及

び治験薬との因果関係が「無」と判定された。これらの被験者では本有害事象の発現により治験が中止された。転帰はいずれも回復であった。

L-105/3-A では、13 例に重篤な有害事象が認められた。肝細胞癌（2 例）、喉頭腫瘤、大腿骨頚部骨折、高ビリルビン血症、敗血症、菌血症、腹水、食道静脈瘤出血、筋肉内出血、臍ヘルニア、尿路感染及び胃腸炎が各 1 例の被験者に認められた。これらの程度はいずれも中等度又は高度であり、転帰は軽快又は回復であった。このうち、高ビリルビン血症（程度は高度）及び敗血症（程度：中等度）の各 1 例は治験薬との因果関係が「有」であった。13 例中 8 例（大腿骨頚部骨折、高ビリルビン血症、敗血症、菌血症、肝細胞癌、食道静脈瘤出血、筋肉内出血及び胃腸炎）の被験者が、本有害事象の発現により治験を中止した。

2.5.5.4　その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1(3)）

治験中止に至った有害事象をその他の重要な有害事象とした。

L-105/2-B では、治験中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

L-105/2-A の L-105 群では、2 例が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。発現した重要な有害事象は、声帯の炎症及び便秘（各 1 例）であった。声帯の炎症は、程度が軽度及び治験薬との因果関係が「不明」と判定された。便秘は、程度が中等度及び治験薬との因果関係が「無」と判定された。転帰はいずれも回復であった。

L-105/3-A では、2 例が重要な有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。治験の中止に至った有害事象は、いずれも尿路感染で、程度は軽度又は中等度であった。またいずれも治験薬との関連はなく、転帰は回復であった。

2.5.5.5　臨床検査値（2.7.4.3）

安全性の評価に用いた試験（L-105/2-B）において、臨床検査値に関連する有害事象として血中ビリルビン増加が 1 例（4.8%）に 1 件発現した。程度は軽度、治験薬との因果関係は「否定できない」と判断された。有害事象として取り扱った本事象以外には、臨床検査値に特記すべき変動は認められなかった。

参考とした 2 試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）においては、臨床的に問題となる臨床検査値の変動は認められなかった。

2.5.5.6　バイタルサイン及び他の観察項目（2.7.4.4）

安全性の評価に用いた試験（L-105/2-B）において、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）に特記すべき変動は認められなかった。

参考とした 2 試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）においては、バイタルサインは安全性の評価項目としなかった。

2.5.5.7　Thorogh QT/QTc 試験及び QT 延長のリスクについての考察

L-105 の QT 延長のリスクについて、これまでに得られている非臨床試験、国内外の臨床試験及び市販後の安全性報告の結果は以下のとおりである。

- 非臨床試験において、特に QT 延長のリスクに関する懸念はみられなかった
- 日本人と外国人で L-105 の薬物動態特性に類似性が認められた
- L-105 は経口剤ではあるものの消化管からの吸収はほとんどなく、全身曝露に起因すると考えられる有害事象が少ないと考えられる
- 海外臨床試験及び市販後の安全性報告において、心臓関連又は QT 延長に関する有害事象がほとんど見られていない
- 海外の多くの国において発売され、30 年以上の長期にわたる使用経験がある

L-105/2-B では、心臓障害又は QT 延長に関する有害事象の発現はなく、心電図検査においても QT 延長を示唆する所見は認められなかった。

また、肝性脳症患者を対象とした L-105/2-B 及び L-105/2-A の薬物動態を比較した結果（2.7.2.3）、小児患者と成人患者で全身曝露量（C_{max}）は同様の値であったことから、小児患者においても成人患者と同様に、L-105 の吸収が低いことが示された。

以上のことから、L-105 の投与対象となる小児肝性脳症患者では、薬物動態は成人患者と同様に吸収は低く、L-105/2-B における安全性の結果を考慮すると、小児においても QT 延長のリスクは低いと考える。

2.5.5.8　用法・用量と有害事象との関連性

L-105/2-B では 5～16 歳の小児被験者に成人と同じ用法・用量（L-105 400 mg 1 日 3 回投与）で 12 週間投与した。小児特有と推察される有害事象の発現は認められなかった。

2.5.5.9　長期又は継続投与時の安全性

L-105/2-B では 5～16 歳の小児被験者に成人と同じ用法・用量（L-105 400 mg 1 日 3 回投与）で 12 週間投与した。特に問題となるような副作用及び小児被験者特有と推察される副作用は認められず、小児における L-105 の 12 週間投与での安全性が示された。

2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性

（1）　薬物相互作用

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

（2）　妊娠及び授乳時の使用

1）　妊婦

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では妊婦は含まれておらず、妊娠例も報告されなかった。

2）　授乳婦

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では授乳婦は含まれていなかった。

（3）　過量投与

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では過量投与された被験者はいなかった。

（4）　薬物乱用

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では薬物乱用の報告はなかった。

（5）　離脱症状及び反跳現象

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では離脱症状及び反跳現象を検討していないが、投与終了後にこれらに関連するような症状の発現の報告はなかった。

（6）　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は実施しなかった。

（7）　世界における市販後使用経験

リファキシミンは Alfasigma 社の前身である Alfa Wassermann 社がイタリアで 1985 年 4 月 23 日に初めて製造販売承認を取得して以来、200 mg フィルムコーティング錠は既に 62 の国又は地域で承認・販売されており、400 mg フィルムコーティング錠は 4 箇国、2 g/100 mL 懸濁用顆粒剤は 9 箇国で販売されている。また 550 mg フィルムコーティング錠は米国で 2010 年 3 月に初めて承認され、現在、31 の国又は地域で承認されている（2023 年 6 月現在）。

リファキシミンは、200 mg フィルムコーティング錠、400 mg フィルムコーティング錠、2 g/100 mL 懸濁用顆粒剤、及び 550 mg フィルムコーティング錠が販売されており、使用患者数は

これらの販売数量から推定した。200 mg フィルムコーティング錠、400 mg フィルムコーティング錠と 2 g/100 mL の懸濁用顆粒剤は、適応症ごとに「600 mg/day を 3～7 日間」から最大で「1200 mg/day を 84 日間」と様々な用法・用量で処方される。一人当たりの服用量を 219.15g/year として計算すると、Alfasigma 社が作成した定期的安全性最新報告（5.3.6-1）によれば、直近 1 年間（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用患者数は、200 mg フィルムコーティング錠、400 mg フィルムコーティング錠では約[redacted]人、2 g/100 mL の懸濁用顆粒剤では、約[redacted]人と推定される。また、550 mg フィルムコーティング錠の推奨される用法・用量は肝性脳症治療で「1100 mg/day」、IBS-D 治療で「1650 mg/day」であり、1 日平均投与量は「1375mg/day」である。従って、1 年間の投与量は「502218.75mg/year」であることを考慮すると、本調査単位期間の使用者数は約[redacted]人と推定される。

当該期間に国内臨床試験から重篤な副作用は報告されておらず、特に注目すべきシグナルは検出されていない。また、海外提携企業から入手した情報からも、有害事象による死亡例などの新たに明らかになった安全性の問題はなかった。また、安全性上の理由による、試験の中止、治験薬の回収、治験実施計画書の変更、対象被験者群又は適応症の制限、同意説明文書の変更、剤形変更、規制当局による特別な安全性報告要件の追加、治験責任医師等又は医療専門家への連絡文書の発行、安全性の問題を調査するための新しい試験の計画等の措置は実施されていない。

以上、累積安全性情報からは、新たに明らかになった安全性の問題はなく、本剤のベネフィットーリスクのバランスに影響はない。

2.5.5.11　安全性の結論

これまでに実施した国内臨床試験の結果から、安全性の結論をまとめた。

- 小児肝性脳症患者に対して、成人と同じ用法・用量である L-105 400 mg（200 mg 錠 2 錠）を 1 日 3 回投与したときの安全性及び忍容性が確認された。
- 小児肝性脳症患者に対して、L-105 400 mg を 1 日 3 回、12 週間継続投与したときの安全性が確認された。
- 小児臨床試験で見られた安全性の結果は、成人臨床試験で見られた結果と類似していた。
- 累積安全性情報からは、新たに明らかになった安全性の問題はなく、本剤のベネフィットーリスクのバランスに影響はない。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

小児における L-105 のベネフィットとリスクに関してはおおむね成人の場合と同様と考えられるが、小児に関する情報を加味し、成人との異同を念頭に以下にまとめた。

2.5.6.1　治療の背景

肝性脳症（高アンモニア血症）の治療において日本で承認されている薬剤には合成二糖類及び難吸収性の抗菌薬（リファキシミン）があり、成人の肝性脳症においてはこれら製剤が汎用されているが、一方、小児の肝性脳症においては、これら製剤も含め承認を得た治療薬は存在しない。

小児における肝性脳症の抑制は、患者の生活の質の改善や患者を介護する家族等の負担を軽減できるという成人同様のメリットに加え、脳の発達段階にある患者での肝性脳症による神経学的後遺症で懸念される将来的な悪影響についても軽減が期待できる。そのため、小児での治験結果に基づき承認がなされ、保険適用を受けた治療薬が利用できるようになることが渇望されており、日本小児栄養消化器肝臓学会からは難吸収性抗菌薬 L-105 の開発時に厚生労働大臣へ同剤の小児での早期承認要望書が提出された経緯がある（2012 年 1 月）。

2.5.6.2　ベネフィット

（1）　有効性

成人の肝性脳症患者を対象とし、国内で実施した成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）では、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、有効性の主要評価項目であった血中アンモニア濃度はベースラインから有意に減少し、同時に副次評価項目の肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL などもベースラインから一貫して有意に減少し、肝性脳症（高アンモニア血症）における L-105 の有効性が示された（2.7.3.2.1）。また、成人 L-105/2-A からの継続投与試験となる成人第 III 相試験（L-105/3-A）（5.3.5.2-2）では、L-105 の投与により改善された各パラメーターの値が投与期間の 12 週間に渡って維持され、肝性脳症に対する L-105 の効果の持続が示された（2.7.3.2.2）。

今回、小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）において、L-105 を成人と同じ用法用量（1200 mg/day）で 12 週間経口投与したときの有効性に関する評価を行った。小児において肝性脳症を誘発する基礎疾患はいずれも希少疾患に該当し、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、主要評価項目の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、成人の試験結果と同様に、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（2.7.3.2.1）。

肝性脳症の発症は患者の生活の質を極めて悪化させ、また患者を介護する家族等の負担も大きくなるため、高アンモニア血症の改善による肝性脳症の抑止は小児でも成人同様に大きなメリッ

トとなる。更に、脳の発達段階にある小児において高度の脳症が持続した場合には、発症時の生活の質の低下だけでなく、神経学的後遺症が残ることで患者の将来に渡り多大な悪影響を与える可能性があることから[38]、小児における L-105 による肝性脳症の治療の意義は成人以上に高いものになると考えられた。

成人の肝性脳症は、主にウイルス性肝炎及びアルコール性肝疾患などの後天的な慢性肝障害が主な病因として発症する。一方、小児の肝性脳症は、先天的な疾患が原因の場合が多い。小児試験における基礎疾患としては、血中アンモニア濃度が高値になり、肝性脳症へつながるリスクのある疾患（肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症、Wilson 病、慢性期尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症）を選択したが、血中アンモニアの主な発生源は腸管内の細菌であり、リファキシミンは腸管内で直接菌に作用する抗菌薬であるため、これらいずれの疾患の高アンモニア血症に対しても L-105 の効果を期待できると考えられる。

リファキシミン製剤である L-105 はリフキシマ®錠として発売開始以来、肝性脳症（高アンモニア血症）の適応を有する難吸収性抗菌薬として広く治療に用いられており、日本消化器病学会・日本肝臓学会の肝硬変診療ガイドライン[38]においては、「腸管非吸収性抗菌薬の投与は、肝性脳症の治療薬として初発・再発を問わず有効であるため、肝性脳症の基本的な治療として実施することを推奨する。【推奨の強さ：強（合意率 100%）、エビデンスレベル：A】」と位置づけられており、成人での治療法としての評価は確立している。

（2） 安全性

今回の小児の試験では、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、健康成人の試験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、体重換算などによる投与用量の調整は行わず、成人と同じ用法用量（1 回 400 mg、1 日 3 回）の設定とした。小児の多く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、血中薬物濃度の解析結果からは、小児の血中薬物濃度の分布はおおむね成人のものと同様であった。更に、母集団薬物動態解析から推定された小児の薬物動態パラメーター（C_{max}, AUC, T_{max}）も成人のものと大きな違いは無く、また、連投時のトラフ値も成人と同程度に低値であったことから、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思われた。なお、L-105 の作用部位となる腸管局所での曝露量は小児の方が成人より多くなる可能性は考えられるが、小児試験の結果からは消化器系の有害事象の程度や頻度が増大するような傾向は認められなかった。

L-105 の主成分であるリファキシミンは広い抗菌スペクトルを有する難吸収性の抗菌薬であるため、主に細菌に由来する消化器疾患の治療薬及び肝性脳症治療薬として世界中で使用されている。海外では肝性脳症治療におけるリファキシミンの安全性及び優れた忍容性について、臨床試験や文献情報等により数多く示されている。L-105 は国内の臨床試験では最大 12 週間、海外の臨床試験では 2 年間までの長期投与において腎や聴覚への副作用が少なかったことから、これらのリスクが生じる可能性は低いと考えられた。また、海外及び日本での市販後の安全性情報においても特段のリスクは報告されていない。

今回、小児の臨床試験を実施し、安全性上懸念されるような有害事象は認められず、また、難吸収性で全身性の曝露は極めて少ないことも考え併せると、L-105 は成人と同様に小児においても安全性の高い薬剤と考えられる。

抗菌薬でしばしば問題となる耐性菌に関しては、L-105 がほとんど吸収されないため、全身性感染に関連する耐性菌発現の懸念はほとんどないと考えられる。L-105 の作用部位の腸内に関しては、L-105 に対する耐性機序は DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードする遺伝子の点変異によるものであり、プラスミド媒介性の耐性機序を示すネオマイシンなどの他の抗菌薬よりその耐性リスクは低いと考えられている。また、耐性菌が発現しても休薬により速やかに消失することが確認されている。なお、発売後の欧州における疫学調査や、海外市販後安全性調査の結果からも耐性菌に関して懸念となる事象はほとんど見られず、耐性菌の発現が L-105 による治療において大きな障害となる可能性は低い。

前述のように小児の薬物動態は成人とほぼ同様であり、L-105 はほとんど吸収されないことから、全身性の感染に関する耐性菌発現の懸念も成人と同様にほとんどないと考えられた。

今回の小児試験において、L-105 投与前の被験者の糞便検査で、分離菌の L-105 に対する薬剤感受性の検討を行った。実施できた症例数は少なく確定的な議論はできないが、臨床分離株における MIC（最小発育阻止濃度）は成人のものとおおむね同様の値であったことから、小児と成人で L-105 の腸内細菌への影響が極端に異なることはないと思われた。

2.5.6.3　リスク

（1）　耐性菌発現

L-105 は難吸収性製剤であること、耐性機序がプラスミド媒介性ではなく DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードする遺伝子の点変異によるものであることなどから、一般的な他の抗菌薬よりその耐性リスクは低いと考えられるが、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といった、抗菌薬に共通の基本的な注意の下に使用することは重要であることから、添付文書の「重要な基本的注意」の項に記載している。小児の適応追加に当たり、特段の追加・変更の必要はない。

（2）　過敏症

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海外で報告されている [39]。L-105 の成分及び他のリファマイシン系抗菌剤に過敏症の既往歴のある患者には注意が必要であることから、添付文書の「禁忌」の項に記載している。小児の適応追加に当たり、特段の追加・変更の必要はない。

（3）　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）

C. difficile 関連下痢症（CDAD）は L-105 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 [39]。添付文書では「重大な副作用」の項

に、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を記載している。小児の適応追加に当たり、特段の追加・変更の必要はない。

（4） 妊婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、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。また、動物実験で乳汁中に移行することが報告されているため、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。添付文書の「特定の背景を有する患者に対する注意」の「妊婦」及び「授乳婦」の項に記載している。小児の適応追加に当たり、特段の追加・変更の必要はない。

（5） P 糖タンパク質阻害剤との併用

L-105 はチトクローム P450 3A4（CYP3A4）により代謝され、CYP3A4 を誘導する作用がある。本剤は各種トランスポーター［P 糖蛋白（P-gp）、有機アニオン輸送ポリペプチド 1A2（OATP1A2）、OATP1B1 及び OATP1B3］の基質である。シクロスポリン等の P-gp 阻害剤との併用には注意が必要と考えられ、添付文書の「相互作用」の項に記載している。小児の適応追加において、特段の追加・変更の必要はない。

2.5.6.4　ベネフィット・リスク評価

L-105 は国内で初めての肝性脳症（高アンモニア血症）の適応を有する難吸収性抗菌薬として承認され、現在、肝性脳症の治療に広く用いられ、肝性昏睡による入院リスクや、患者の生活の質の向上及び患者を介護する家族等の負担の軽減に寄与しているものと思われる。日本消化器病学会・日本肝臓学会の肝硬変診療ガイドラインにおいては腸管非吸収性抗菌薬について、高い推奨度とエビデンスレベルで肝性脳症の基本的な治療として実施することが推奨され、治療法として確立している。

このように、L-105 は成人における肝性脳症の治療の選択肢として確立している。一方、小児においては合成二糖類も含め、日本では肝性脳症の治療に利用できる承認薬は存在していないことから、本剤が承認され、保険適用を受けて治療に利用できるようになることの意義は非常に高い。

今回の試験で得られた小児肝性脳症患者における L-105 の有効性及び薬物動態を含む安全性については、いずれも成人患者のものと類似していたことから、小児における L-105 のベネフィットとリスクについても基本的に成人とほぼ同様のものと推察され、これまでに蓄積された多くの成人でのデータは、小児での有効性や安全性を予測、検討する際の資料として役立つものと思われる。

有効性においては、L-105 による肝性脳症の改善により小児でも成人と同様に患者の生活の質の改善や患者を介護する家族等の負担を軽減できると推察されるが、脳の発達段階にある小児患者では更に、肝性脳症による神経学的後遺症で懸念される将来的な悪影響（知育の発達の遅れなど）についても軽減が期待できることから、成人の場合以上に高いベネフィットを有する薬剤と

推察される。一方、用法・用量は成人と同一であったにもかかわらず、薬物動態や安全性についてはほぼ成人と同様の結果であり、小児特有の相違点は見いだされなかった。今回の小児での試験は限られた症例数での検討であり、承認後の使用に当たっては十分な観察や投薬の継続の可否等の的確な判断は必要であるが、基本的な留意点は成人と同様といえよう。

2.5.7　参考文献

1) Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25 suppl 1:3-9.【5.4-1】

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.【5.4-2】

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.【5.4-3】

4) Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006;9(6):464-74.【5.4-4】

5) Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Sep;7(9):515-25.【5.4-5】

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.【5.4-6】

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.【5.4-7】

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.【5.4-8】

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; p582-7.【5.4-9】

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.【5.4-10】

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.【5.4-11】

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. P502-7.【5.4-12】

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. P490-3.【5.4-13】

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. Available from: http://www.shouman.jp/details/12_16_28.html.【5.4-14】

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. P454-6.【5.4-15】

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.【5.4-16】

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.【5.4-17】

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.【5.4-18】

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.【5.4-19】

20) 加藤 章信, 鈴木 一幸. 肝性脳症：診断・検査. 日消誌. 2007; 104: 344-51.【5.4-20】

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.【5.4-21】

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.【5.4-22】

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.【5.4-23】

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.【5.4-24】

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.【5.4-25】

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.【5.4-26】

27) Sanfilippo A, Longo GR, Longo AR. Clinical experience with Rifaximin in pediatric diarrhoeal syndromes. Med Praxis. 1984;5(4):375-83.【5.4-27】

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):23-28【5.4-28】

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.【5.4-29】

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.【5.4-30】

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.【5.4-31】

32) Stornello C, Salanitri G. Controlled trial on the clinical effectiveness of the new antidiarrhoeal drug Rifaximin. Med Praxis. 1987;8:69–78.【5.4-32】

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.【5.4-33】

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].【5.4-34】

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.【5.4-35】

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.【5.4-36】

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.【5.4-37】

38) 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.【5.4-39】

39) 米国 Salix 社. Xifaxan®の添付文書. 2022 年 9 月. (Xifaxan®550mg Full prescribing information, Revised 5/2015).【5.4-40】