

의약품 품목허가 보고서

접수일자		2022-04-28		접수번호		20220078025	
신청구분		자료제출의약품					
신청인(회사명)		(주)삼오제약					
제품명		틱스타정(리팍시민)					
주성분명 (원료의약품등록번호)		리팍시민(20220427-209-J-1280, 20220504-209-J-1285)					
제조/수입 품목		☐ 제조 ☒ 수입		전문/일반		☒ 전문 ☐ 일반	
제형/함량		1정(998.1mg 밀리그램) 중 리팍시민 550밀리그램					
최종 허가 사항	허가일자	2023-08-07					
	효능·효과	불임 참조					
	용법·용량	불임 참조					
	사용상의 주의사항	불임 참조					
	저장방법 및 사용기간	불임 참조					
	제조원	불임 참조					
	허가조건	불임 참조					
국외 허가현황		불임 참조					
허가부서		허가총괄담당관		허가담당자		허윤정 주무관, 이겨레 사무관, 김은주 과장	
심사부서		약효동등성과 첨단의약품품질심사과		심사담당자		(안유) 신보람 주무관, 박소라 연구관, 김소희 과장 (기시) 이희진 주무관, 박상애 과장	
GMP* 평가부서		의약품품질과		GMP 담당자		이영재 심사원, 정수경 주무관, 김춘래 과장	

* 의약품 제조 및 품질관리 실시상황 평가에 필요한 자료

1. 허가·심사 개요 (「의약품등의 안전에 관한 규칙」 제4조제1항 관련)

1.1 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과 <붙임 1 참조>

1.2 최종 허가사항

○ 효능·효과

18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소

○ 용법·용량

이 약은 1일 2회 경구 투여한다. 현성 간성뇌증의 재발 감소를 위한 장기 치료로 사용한다. (사용상의 주의사항 ‘9. 전문가를 위한 정보 3) 임상시험 정보’ 참조)

이 약은 음식물의 유무와 상관없이 투여할 수 있다.

간장애 환자: 간장애 환자에게 이 약의 용량 조절은 필요하지 않다. 중증의 간장애 환자에게 투여시 주의해야 한다. (사용상의 주의사항 ‘2. 신중투여 및 10. 간장애 환자에 대한 투여’ 참조)

○ 사용상의 주의사항

1. 다음 환자에는 투여하지 말 것.

- 1) 이 약 및 이 약의 구성성분 및 리파마이신 유도체 또는 이 약의 첨가제에 대한 과민증이 있는 환자
- 2) 장폐쇄증 환자

2. 다음 환자에는 신중히 투여할 것

- 1) 이 약과 다른 리파마이신계 약물과의 병용투여에 대한 자료가 충분하지 않고, 알려져 있지 않은 결과로 장내 세균총이 심각하게 파괴될 잠재성이 있기 때문에 권장하지 않는다.
- 2) 중증 간장애(Child-Pugh C) 환자 및 MELD(말기 간질환 모델) 점수가 25보다 큰 환자
- 3) 이 약과 사이클로스포린과 같은 P-glycoprotein 억제제를 동시에 사용해야 하는 환자
- 4) 와파린을 유지하고 이 약을 처방받은 환자에서 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)(출혈이 있는 경우)의 감소와 증가가 모두 보고되었다. 병용투여가 필요한 경우, 이 약의 치료를 추가 또는 중단하고 국제표준화비율을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 원하는 항응고수준을 유지하기 위해 경구 항응고제 용량 조절이 필요할 수 있다.
- 5) 임부 및 수유부

3. 이상반응

간성뇌증이 완화된 환자를 대상으로 한 두 건의 무작위배정, 이중눈가림, 위약대조, 제3상 임상시험(RFHE3001)과 장기연장 공개시험(RFHE3002)에서 이 약의 안전성을 평가하였다.

RFHE3001시험에서 대상 환자는 6개월 동안 1일 2회 이 약(n=140) 또는 위약(n=159)을 투여받았다.

RFHE3002시험에서는 322명이 이 약을 투여받았으며, 이 중 152명은 RFHE3001시험에서부터 이 약 550mg을 12개월(환자의 66%) 및 24개월(환자의 39%) 동안 1일2회 투여받았다(노출 중앙값 512.5일).

또한, 세 건의 지원연구(RFHE9701, RFHE9702, RFHE9901)에서 152명의 간성뇌증 환자를 최대 14일 동안 1일 600mg 내지 2400mg의 다양한 용량의 리파시민으로 치료했다.

RFHE3001에서 이 약을 투여 받은 환자군에서 5% 이상 발생하고, 위약을 투여 받은 환자군에서보다 더 높은 발생빈도($\geq 1\%$)를 나타낸 이상반응은 표1과 같다.

표 1. RFHE3001 임상시험에서 이 약을 투여 받은 환자군에서 5% 이상 발생하고 위약군보다 더 높은 발생빈도를 나타낸 이상반응

MedDRA 기관계 분류	이상반응	위약 (N=159)		이 약 (N=140)	
		n	%	n	%
혈액 및 림프계 장애	빈혈	6	3.8	11	7.9
각종 위장관 장애	복수	15	9.4	16	11.4
	오심	21	13.2	20	14.3
	상복부 통증	8	5.0	9	6.4
전신 장애 및 투여 부위 병태	말초부종	13	8.2	21	15.0
	발열	5	3.1	9	6.4
근골격 및 결합조직 장애	근육연축	11	6.9	13	9.3
	관절통	4	2.5	9	6.4
각종 신경계 장애	어지러움	13	8.2	18	12.9
각종 정신장애	우울증	8	5.0	10	7.1
호흡기, 흉곽 및 종격 장애	호흡곤란	7	4.4	9	6.4
피부 및 피하 조직 장애	소양증	10	6.3	13	9.3
	발진	6	3.8	7	5.0

4. 일반적 주의

- 1) 클로스트리듐 디피실리균성 설사(CDAD)는 이 약을 포함한 거의 모든 항균제 사용에서 보고되었다. CDAD 및 위막성 대장염(PMC)과 이 약 치료의 잠재적 연관성은 배제할 수 없다.
- 2) 고용량으로 장기간 투여 시 또는 장점막에 병변이 있는 경우에 이 약 소량(1 % 미만)이 흡수되어 요 중으로 배설됨에 따라 적색뇨가 나타날 수도 있다. 이는 약의 주성분 및 그 대사산물의 특성에 의한 것이며 대부분의 리파마이신계 약물에서 나타나는 반응이다.
- 3) 운전 및 기계 사용 시 주의사항: 대조임상시험에서 어지럼에 대한 보고가 있었으나, 이 약의 운전 및 기계 조작에의 영향은 없거나 거의 영향을 미치지 않는다.

5. 상호작용

- 1) 이 약과 전신 박테리아 감염을 치료하기 위한 다른 리파마이신 항균제 병용투여는 연구된 바 없다. 다만, 장내 세균총의 심각한 분열 가능성이 있기 때문에 권장하지 않는다.
- 2) 이 약은 생체외(in vitro)시험에서 주요 Cytochrome P-450(CYP) 약물대사효소(CYPs1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 및 3A4)를 억제하지 않았음을 입증하였다. 생체외(in vitro)시험에서 이 약은 CYP1A2 및 CYP2B6를 유도하지 않았지만 CYP3A4의 약한 유도제였다.
- 3) 건강한 성인 대상 약물 상호작용 임상시험에서의 이 약은 CYP3A4 기질의 약동학에 유의한 영향을 미치지 않았다. 간장애 환자에서 이 약의 노출도는 건강한 성인에 비해 높게 나타나 이 약을 CYP3A4 기질 약물(예: 와파린, 항간질제, 항부정맥제, 경구피임약)과 병용투여시 CYP3A4 기질 약물의 노출도가 감소될 수 있음을 배제할 수 없다.
- 4) 와파린과 이 약을 병용투여한 환자에서 국제표준화비율(INR, International Normalized Ratio)의 감소 및 증

가가 모두 보고되었다. 병용투여가 필요한 경우, 이 약을 추가 또는 중단하고 국제표준화비율을 주의 깊게 모니터링 해야 한다. 경구 항응고제 용량 조절이 필요할 수 있다.

- 5) 생체외(in vitro)연구에서 이 약은 P-glycoprotein (P-gp)의 중등도 기질이며 CYP3A4에 의해 대사되었다. CYP3A4를 억제하는 병용 약물이 이 약의 전신 노출을 증가시킬 수 있는지 여부는 알려져 있지 않다.
- 6) 건강한 성인에서 강력한 P-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린(600 mg)을 이 약(550mg)과 함께 단회 병용투여할 때, 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC_{∞} 가 각각 83배 및 124배 증가하였다. 이러한 전신 노출 증가의 임상적 중요성은 알려져 있지 않다.
- 7) 수송체 시스템 수준에서 약물상호작용의 발생 가능성이 생체외(in vitro)연구에서 평가되었으며, 이들 연구에서 이 약과 P-gp 및 다른 수송 단백질(MRP2, MRP4, BCRP 및 BSEP)을 통해 유출되는 다른 화합물과의 임상적 상호작용이 거의 없는 것으로 나타났다.

6. 임부·수유부에 대한 투여

- 1) 임부: 이 약을 사용하여 얻은 데이터는 없거나 제한적이나, 동물을 대상으로 한 연구에서 태아의 골화 및 골격 변이에 일시적인 영향이 나타났다. (9. 전문가를 위한 정보 4) 독성시험 참조)
예방조치로 이 약을 임신 기간 중 투여하는 것은 권장되지 않는다.
- 2) 수유부: 이 약 또는 그 대사산물이 모유로 분비되는지 여부는 알려져 있지 않으나, 모유 수유 영아에 대한 위험은 배제할 수 없다. 영아의 모유 수유의 유익성과 여성을 위한 치료법의 유익성을 고려하여 모유 수유를 중단하거나 이 약의 투여 중단 또는 종료 여부를 결정해야 한다.
- 3) 수태능: 동물연구에서 수컷과 암컷의 생식력과 관련하여 직·간접적으로 유해한 영향은 보이지 않았다.

7. 소아에 대한 투여

18세 미만의 소아에서 이 약의 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다.

8. 고령자에 대한 투여

이 약의 안전성과 유효성에 있어 고령 환자와 젊은 환자 간에 차이가 관찰되지 않았으므로 이 약을 투여할 때 용량 조절이 필요하지 않다.

9. 신장애 환자에 대한 투여

이 약을 사용한 신장애 환자에 대하여 이용 가능한 임상자료는 없다.

10. 간장애 환자에 대한 투여

간장애 환자에서 이 약의 노출도는 건강한 성인에 비해 높게 나타났다. 이 약의 전신노출은 건강한 성인에 비해 경증(Child-Pugh A), 중등도(Child-Pugh B) 및 중증(Child-Pugh C) 간장애가 있는 환자에서 각각 약 10, 13 및 20 배 더 높았다.

간장애가 있는 환자에서 이 약에 대한 전신노출의 증가는 리팍시민의 위장관 국소 작용 및 낮은 전신 생체 이용률, 및 간경변이 있는 시험대상자에서 이용 가능한 이 약의 안전성 데이터에 대해 고려되어야 한다.

따라서 이 약은 국소적으로 작용하므로, 용량 조절은 권장되지 않는다.

중증 간장애(Child-Pugh C) 및 MELD >25 환자에서는 신중히 투여한다.

11. 과량투여시의 처치

과량투여에 대한 보고는 없었다.

여행자 설사 환자를 대상으로 한 임상 시험에서 최대 1,800 mg/day의 용량까지 내약성이 있었고 7일

동안 리팍시민 최대 2,400 mg/일의 용량으로 정상 세균총을 가진 환자/피험자에서도 고용량에서 내약성이 있었다.

우발적인 과량투여의 경우, 대증요법과 보조요법이 권장된다.

12. 전문가를 위한 정보

1) 약리작용

① 작용기전(Mechanism of Action)

이 약은 리파마이신계 항균성 약물로, 박테리아 효소 DNA 의존성 RNA 중합효소의 베타 서브유닛에 비가역적으로 결합하여 박테리아 RNA 합성을 억제한다.

이 약은 암모니아 생성 종을 포함하여 대부분의 그람 양성 및 음성, 호기성 및 혐기성 박테리아에 대해 광범위한 항균 스펙트럼을 갖는다. 이 약은 요소-탈아민기 박테리아(urea-deaminating bacteria)의 분열을 억제하여, 간성뇌증의 발병에 중요한 것으로 여겨지는 암모니아 및 다른 화합물의 생성을 감소시킬 수 있다.

② 내성기전(Mechanism of resistance)

이 약에 대한 내성발달은 주로 박테리아 RNA 중합효소(RNA polymerase)를 코딩하는 rpoB 유전자에서의 가역적인 염색체 1 단계 변경으로 진행된다.

③ 감수성

이 약은 비흡수성 항균제이다. 생체외(in vitro) 약물 감수성 검사는 이 약에 대한 박테리아의 감수성 또는 내성을 확실하게 확립하는데 사용될 수 없다. 현재 약물감수성 검사의 임상 중 판정기준점(breakpoint) 설정을 지원할 수 있는 데이터가 충분하지 않다.

이 약은 대장균 종(*Escherichia coli* spp), 클로스트리듐 종(*Clostridium* spp), 장내 세균(*Enterobacteriaceae*), 및 박테로이데스 종(*Bacteroides* spp.)과 같은 암모니아 생성 박테리아를 포함한 여러 병원체에서 생체외(in vitro) 시험이 평가되었다. 이 약은 위장관으로부터의 매우 낮은 흡수율로 인해 박테리아가 생체외(in vitro)에서 약물감수성이 있음에도 불구하고 침습성 병원체에 대해 임상적으로 효과적이지 않다.

2) 약동학적 정보

① 흡수

랫트, 개 및 인간에서의 약물동태학 연구에서 경구투여 후 다형체 α 형태의 리팍시민이 잘 흡수되지 않는 것으로 나타났다(1% 미만). 건강한 지원자 및 장점막이 손상된 환자(염증성 장질환)에서 치료 용량으로 이 약을 반복 투여 했을 때, 혈장 수치는 무시할 수 있을 만한 수준이었다(10 ng/mL 미만).

간성뇌증 환자에서 이 약 550mg을 1일 2회 투여시 리팍시민의 평균 노출은 동일한 반복투여 요법에서의 건강한 지원자에서 관찰된 것보다 약 12배 더 높은 것으로 나타났다. 고지방 아침 식사 후 30 분 이내에 투여 할 때 임상적으로 의미없는 리팍시민 전신 흡수의 증가가 관찰되었다.

② 분포

이 약은 인간 혈장 단백질에 중등도로 결합된다. 생체 내에서, 이 약 550 mg을 투여했을 때 건강한 시험대상자에서 평균 단백질 결합 비율은 67.5% 이었으며, 간장애 환자에서는 62%였다.

③ 생체변환

대변 추출물 분석에서 이 약의 대부분이 미변화체로 확인되었으며, 이는 이 약이 위장관을 통과하는 동안 분해되거나 대사되지 않음을 의미한다.

방사성표지 리팍시민을 이용한 연구에서 이 약의 소변배설량은 투여된 용량의 0.025 % 이었으며, 용량의 <0.01 %는 인간에서 확인된 유일한 리팍시민 대사산물인 25-데스아세틸리팍시민(25-desacetyl rifaximin)으로 배설되었다.

④ 배설

방사성표지 리팍시민을 사용한 연구에서 ^{14}C -리팍시민(^{14}C -rifaximin)이 대변을 통해 거의 전적으로 또는 완전히 배설되는 것으로 나타났다(투여된 용량의 96.9%).

^{14}C -리팍시민(^{14}C -rifaximin)의 소변배설량은 투여량의 0.4%를 초과하지 않는다.

3) 임상시험 정보

간성뇌증으로부터 완화된 성인 환자에서의 이 약의 안전성 및 유효성은 무작위배정, 이중눈가림, 위약 대조시험(RFHE3001)에서 평가되었다.

299명의 시험대상자를 무작위 배정하여 6개월 동안 이 약 550mg(n=140) 또는 위약 (n=159)을 1일 2회 투여하였다. 두 군에서 시험대상자의 91%가 락툴로오스를 병용투여 받았으며, MELD 점수가 10 이하인 환자는 27%, MELD 점수가 11~18인 환자는 64%, MELD 점수가 19~25인 환자 9%가 포함되었으며, MELD 점수 >25 인 환자는 등록되지 않았다.

일차 평가 변수는 최초의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현시점이었으며, 환자는 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현 후에 중도 탈락되었다.

돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 에피소드의 정의는 신경학적 기능의 현저한 악화 및 Conn 점수의 2등급 이상 증가였다. 기준선 Conn 점수가 0인 환자에서 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 에피소드는 Conn 점수(정신상태 등급) 1등급 및 신경운동기능 등급(Asterix grade) 1등급이 증가한 것으로 정의되었다.

시험군의 140명의 시험대상자 중 31명(22%) 및 위약군의 159명의 시험대상자 중 73명 (46%)은 6개월 동안 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현을 경험했다. 이 약은 위약에 비해 간성뇌증 돌발(breakthrough) 발생 위험을 58% ($p < 0.0001$), 간성뇌증 관련 입원 위험을 50% ($p < 0.013$) 감소시켰다.

장기연장시험(RFHE3002)에서, 현성 간성뇌증으로부터 완화된 322명의 시험대상자는 24개월 이상 동안 이 약 550 mg을 1일 2회 투여받았으며, 장기 안전성 및 내약성을 평가하였다. 152명의 시험대상자가 RFHE3001(시험군 70명, 위약군 82명)로부터 연장하여 참여하였으며, 새로운 시험대상자는 170명이었다. 환자의 88%는 락툴로오스를 병용투여 받았다.

최소 24개월 이상의 기간동안 이 약의 치료에서(OLE 연구 RFHE3002), 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현으로부터 보호 및 입원 부담 감소와 관련하여 어떠한 효과의 손실도 초래하지 않았다. 최초의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현시점 분석은 신규 및 계속된 치료군 모두에서 장기적인 완화 유지를 보였다.

4) 독성시험 정보

안전성 약리, 반복투여 독성시험, 유전 독성 및 발암성시험에 대한 기존의 연구에 근거하여 비임상시험자료는 인간에게 특별한 위험을 나타나지 않는다.

랫드 배태자 발생시험의 300 mg/kg/day에서 관찰된 약간의 일시적 골화 지연은 새끼의 정상적인 발달에 영향을 미치지 않았다 (체표면적을 고려하였을 때, 간성뇌증에 대해 제안된 임상 용량의 2.7 배).

토끼에게 임신기간 동안 이 약을 경구 투여하였을 때, 골격 변이의 발생률 증가가 관찰되었다(간성뇌증에 대해 임상적으로 제안된 용량과 유사한 용량에서). 이러한 발견의 임상적 관련성은 알려져 있지 않다.

○ 저장방법 및 사용기간

기밀용기, 실온(1~30℃) 보관, 제조일로부터 36개월

○ 제조원

자사제조, Alfasigma S.p.A., 이탈리아, Via Enrico Fermi 1-65020 Alanno (PE), Italy 수입(수입자), (주)삼오제약, 대한민국, 서울특별시 강남구 역삼로 151 (역삼동,삼오빌딩)[영업 소,보관소]
--

1.3 원료의약품등록(DMF) 사항

○ 주성분명 : 리팍시민

1) 등록번호 : 20220427-209-J-1280

- 제조소 명칭 : F.I.S. Fabbrica Italiana Sintetici S.P.A.

- 소재지 : Via Dovaro, snc - 36045 Lonigo (VI), Italy

2) 등록번호 : 20220504-209-J-1285

- 제조소 명칭 : EUROAPI ITALY S.R.L.

- 소재지 : Via Angelo Titi 22/26 - 72100 Brindisi (BR), Italy

1.4 허가조건 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.5 개량신약 지정 여부 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.6 중앙약사심의위원회 자문 결과 (해당하는 경우)

○ 해당사항 없음

1.7 사전검토 (해당하는 경우)

○ 안전성·유효성에 관한 자료 사전검토(접수번호 20210063462)

1.8 검토이력

구 분	품목허가	기준및시험방법 관련 자료	안전성·유효성 관련 자료	제조및품질관리 기준 관련 자료
신청일자	2022.04.28			
보완요청일자	2022.07.25. 2023.07.19.	2022.07.25. 2023.07.19.	2022.07.25. 2023.07.19.	2022.07.20. 2023.07.13.
보완접수일자	2023.05.22. 2023.07.31.	2023.05.22. 2023.07.31.	2023.05.22. 2023.07.31.	2023.05.31. 2023.07.24.
최종처리일자	2023.08.07.	2023.08.07.	2023.08.07.	2023.08.07.

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사 결과

[붙임 1] 안전성·유효성 및 기준 및 시험방법 심사결과

【제출자료 목록】

○ 관련규정 : 의약품의 품목허가·신고·심사 규정(식약처 고시) 제5조제2항 [별표1]에 따른 구분

구분 제출자료		자 료 번 호 ^{주1)}																																			
		1	2														3				4						5			6		7	8	비 고			
			가								나						가		나		가	나	다	라	마	바			가	나							
			1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	8)	1)	2)	3)	4)	5)	6)	7)	1)	2)	1)						2)	가	나			다				라	마	1)
2. 새로운 효능군의약품	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	△	△	△	○	△	△	○	×	○	○	
3. 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감 (단일제→단일제)	○	※	※	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	※	×	×	×	×	×	△	×	×	○	※	※	○	×	○	○	주3,4
5. 새로운 용법·용량 의약품	○	△	△	△	○	○	○	△	△	△	△	○	○	○	△	△	×	×	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	△	×	△	○	×	○	○	
제출여부	○	-	-	-	-	-	-	-	○	○	○	○	○	○	○	-	-	○	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	○	×	○	○	
면제사유	2. 가, 3. 가 : DMF 자료로 같음 「의약품의 품목허가·신고·심사규정」 제28조제2항에 따라 독성에 관한 자료 및 약리작용에 관한 자료 면제																																				

○ 제출자료 목록

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료
2. 구조결정, 물리화학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 구조결정에 관한 자료
- 2) 물리화학적 성질에 관한 자료
- 3) 제조방법에 관한 자료
- 4) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 5) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 6) 시험성적에 관한 자료
- 7) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 8) 용기 및 포장에 관한 자료

나. 완제의약품에 관한 자료

- 1) 원료약품 및 그 분량에 관한 자료
- 2) 제조방법에 관한 자료
- 3) 기준 및 시험방법이 기재된 자료
- 4) 기준 및 시험방법에 관한 근거자료
- 5) 시험성적에 관한 자료
- 6) 표준품 및 시약·시액에 관한 자료
- 7) 용기 및 포장에 관한 자료

3. 안정성에 관한 자료

가. 원료의약품에 관한 자료

- 1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

2) 가속시험자료

나. 완제의약품에 관한 자료

1) 장기보존시험 또는 가속시험자료

6. 임상시험성적에 관한 자료

가. 임상시험자료집

1) 생물약제학 시험보고서

2) 인체시료를 이용한 약동학 관련 시험 보고서

3) 약동학(PK) 시험보고서

4) 약력학(PD) 시험 보고서

5) 유효성과 안전성 시험 보고서

6) 시판후 사용경험에 대한 보고서

7) 증례기록서와 개별 환자 목록

7. 외국의 사용현황 등에 관한 자료

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

[심사자 종합의견]

- 신청품목(틱스타정)은 18세 이상의 간성뇌증 환자에서 현성 간성뇌증의 재발감소를 위한 치료제로 개발된 의약품으로, 동일 적응증으로 기존에 허가된 의약품은 없음
- 간성뇌증 치료제는 현재 국내 2성분(L-아스파라긴산-L-오르니틴(정맥주사제), 락툴로오스농축물(시럽제)) 허가되어 있음
- 리팍시민은 암모니아 생성 종을 포함하여 대부분의 그람 양성 및 음성, 호기성 및 혐기성 박테리아에 대해 광범위한 항균 스펙트럼을 갖고, 요소-탈아민기 박테리아(urea-deaminating bacteria)의 분열을 억제하여 간성뇌증의 발병에 중요한 것으로 여겨지는 암모니아 및 다른 화합물의 생성을 감소시켜 약리효과를 나타냄
- 신청 품목에 대한 안전성 및 유효성을 입증하는 핵심임상시험으로 치료적 확증 임상시험 1편이 제출되었으며, 해당 시험에서 간성뇌증으로부터 완화된 성인 환자에서의 재발성 간성뇌증으로부터 완화 유지에 대하여 6개월 치료 기간동안 최초의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 발현시점에 대한 차이는 위약 대비 개선됨을 보여 신청 질환의 성인 환자에서 임상적 이익이 있을 것으로 사료됨
- 안전성과 관련하여 가장 흔한 약물이상반응은 설사, 오심, 말초부종, 피로, 어지러움, 복수, 두통이었고, 설사가 가장 일반적인 특별 관심 이상반응이었으며, 이는 락툴로오스 병용투여로 인한 것으로 예측되었음. 대부분 이상반응은 일시적이었음

[약어 및 정의]

ALT	알라닌아미노전달효소(alanine aminotransferase)
AST	아스파르테이트아미노전달효소(aspartate aminotransferase)
BID	1일2회(twice daily)
CFF	임계플리커빈도(critical flicker frequency)
CI	신뢰구간(confidence interval)
CLDQ	만성간질환질문지(chronic liver disease questionnaire)
Cmax	최대관측혈장농도(maximum observed plasma concentration)
CNS	중추신경계(central nervous system)
DST	숫자 기호 테스트(digit symbol test)
EEG	뇌파도(electroencephalogram)
ESS	Epworth 수면척도(Epworth sleep scale)
GI	위장관(gastrointestinal)
HE	간성뇌증(hepatic encephalopathy)
hERG	인간Ether-à-go-go 관련 유전자(human Ether-à-go-go Related Gene)
IC ₅₀	50%억제농도(50% inhibitory concentration)
ICT	억제조절시험(inhibitory control test)
ITT	치료의도(intent-to-treat)
MELD	간질환말기모델(model end stage liver disease)
MHE	최소간성뇌증(minimal hepatic encephalopathy)
MIC	최소(생육)저지농도(minimal inhibitory concentration)
MMSE	간이정신상태검사(mini-mental state examination)
NCT	숫자연결시험(number connection test)
NP	신경심리측정(neuropsychometric)
OHE	현성간성뇌증(overt hepatic encephalopathy)
PEY	사람노출년(person exposure years)
PSE	문맥-전신성뇌증(portal-systemic encephalopathy)

ROC	수신자작동특성곡선 (receiver operating characteristic)
SAE	심각한이상사례(serious adverse event)
SD	표준편차(standard deviation)
SE	표준오차(standard error)
SIP	질병영향프로필(sickness impact profile)
TEAE	치료후발생하는부작용(treatment-emergent adverse event)
TID	1일3회(three times daily)
TIPS	경정맥간내문맥전신단락(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
Min	최소
Max	최대
NIDDM	비인슐린의존성당뇨병(noninsulin dependent diabetes mellitus)
NOS	달리지정되지않으면(not otherwise specified)
PCS	잠재적으로임상적으로중요한(potentially clinically significant)
PEY	노출 사람-연(person-years of exposure)
P-gp	P-당단백(P-glycoprotein)
PSE	문맥-전신성뇌증(portal-systemic encephalopathy)
PSUR	정기적인최신안전성보고서(Periodic Safety Update Report)
PT	프로트롬빈시간(prothrombin time)
QD	1일1회(once daily)
RBC	적혈구(red blood cells)
RCT	무작위대조시험(randomised control trial)
RFX	리팍시민(rifaximin)
RNA	리보핵산(ribonucleic acid)
RTI	호흡기감염(respiratory tract infection)
SAE	심각한이상사례(serious adverse event)
SBP	세균성복막염(bacterial peritonitis)
SD	표준편차(standard deviation)
SOC	기관계분류(system organ class)
TD	여행자설사(travellers' diarrhoea)
TEAE	치료후발생하는부작용(treatment-emergent adverse event)
TID	1일3회(three times daily)
TIPS	경정맥간내문맥전신단락(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)
ULN	정상이상한(upper limit of normal)
US	미국(United states)
UTI	요로감염증(urinary tract infection)
WBC	백혈구(white blood cells)

1. 기원 또는 발견 및 개발경위에 관한 자료

1.1. 제품정보

- 제품명: 텍스타정(리팍시민)
- 약리작용에 따른 분류(Pharmacological class): 391(간장질환용제)
- 약리작용 기전: 리팍시민은 리파마이신계 항균성 약물로, 암모니아 생성 종을 포함하여 대부분의 그람양성 및 음성균, 호기성 및 혐기성 박테리아에 대해 광범위한 항균 스펙트럼을 갖으며, 요소-탈아민기 박테리아의 분열을 억제하여 간성뇌증의 발병에 중요한 것으로 여겨지는 암모니아 및 다른 화합물의 생성을 감소시킬 수 있음

1.2. 기원 및 개발경위

- 신청품목은 기 허가제품 ‘(주)삼오제약, 노르믹스정(리팍시민)’의 자료제출의약품으로, 새로운 효능군, 유효성분의 새로운 조성 또는 함량만의 증감(단일제→단일제) 및 새로운 용법용량 의약품에 해당함
- 신청품목은 성인 간성뇌증 환자에서 요소-탈아민기 박테리아의 분열 억제제를 통한 암모니아의 생성을 감소시켜 현성 간성뇌증의 재발 감소를 위한 의약품으로 개발하고자 하였음
- 신청품목의 신청 효능효과는 “18세 이상의 성인 간성뇌증 환자에서 현성 간성뇌증의 재발 감소”로, 총 38건의 임상시험자료 중 신청 허가사항 관련 임상시험자료는 14건으로, 생물약제학시험 5건, 임상약리시험 4건, 치료적 탐색 시험 1건, 치료적 확증 임상 시험 4건(장기 안전성 포함)만 해당됨. 이 중 핵심임상시험자료는 치료적확증임상시험 1편(RFHE3001)임.
- 그 외 자료는 여행자설사(9건), 비변비 과민성대장증후군(3건), 크론병(1건), 궤양성대장염(3건)에 대한 안전성·유효성을 확인한 임상시험 등임
- 국외 허가현황: 미국(2010.3.24.), 영국(2013.1.10.), 이탈리아(2013.7.18.) 등

1.3. 신청 적응증 개요 및 치료법

- 신청 적응증: 18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소
- 간성뇌증(2019 대한간학회 간경변증 진료가이드라인 참고)
 - 전체 간경변증 환자의 10% 이상에서 발생하며, 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식 또는 지남력 장애 및 각종 신경학적 이상을 특징으로 하는 신경정신학적 증후군으로, 임상적으로 지남력장애(disorientation) 또는 퍼덕떨림(flapping tremor, asterixis)이 나타나는 경우를 ‘현성 간성뇌증(overt hepatic encephalopathy)’으로 정의함

분류	단계	임상양상	특징
불현성 (covert)	최소 (minimal)	임상적으로 인지장애 징후 없음 정신측정학적/신경생리학적 검사에서만 이상소견 확인	도구를 이용한 인지기능 검사에서만 이상소견을 보임
	1	지남력은 유지되어 있으나 경미한 인지 또는 행동 변화를 보이는 상태 행복감 또는 불안감, 집중 시간 감소, 수면 행태의 변화	경미한 임상증상을 보이거나 진단의 재현성이 떨어짐
현성 (overt)	2	지남력 장애(disorientation, 특히 시간 지남력 장애), 퍼덕떨림(flapping tremor, asterixis), 기면(lethargy), 성격의 변화, 부적절한 행동	지남력 장애와 퍼덕떨림이 가장 특징적임. 임상증상이 비교적 재현성 있게 나타남
	3	공간 지남력 장애, 졸림(somnolence), 반혼수(semicomatose), 혼란(confusion) 상태	근육 강직이나 간대(clonus), 반사항진(hyperreflexia)
	4	모든 자극에 반응이 없는 상태	혼수(coma)

- 진단
 - 현성 간성뇌증은 임상적인 증상만으로 진단이 가능하지만 인지기능 이상을 유발할 수 있는 다른 질환을 배제해야 함. 간경변증 환자에서 뇌출혈의 위험도가 5배 정도 높기 때문에 임상적으로 뇌의 기질적인 병변이 의심이 되는 경우 뇌 전산화단층촬영 또는 자기공명영상 검사를 시행할 수 있으며, 간성뇌증의 진단이 어려운 경우 신경생리검사 또는 신경심리검사를 함께 진행할 수 있음
- 치료
 - 간성뇌증의 유발인자 확인 및 제거, 간성뇌증의 주요 원인 물질로 생각되는 암모니아의 체내 생성을 막거나 제거하기 위한 약물을 사용하여 환자의 의식 상태를 개선시킴

표 2. 간성뇌증의 유발인자 및 확인을 위한 유용한 검사와 치료		
유발인자	유용한 검사법	치료
위장관 출혈	내시경, 일반혈액검사, 직장수지검사, 변장혈검사	수혈, 내시경 및 방사선중재술, 혈관수축제
감염	일반혈액검사(백혈구 백분율), C-반응단백, 흉부 X-ray, 요검사 및 균배양검사, 혈액배양검사, 진균학적 특수검사	항생제
변비	병력청취, 복부 X-ray	관장 또는 완하제
단백질 과다섭취	병력청취	단백질 섭취 제한
탈수	피부 탄력도, 혈압, 맥박수	이뇨제 중단 또는 감량, 알부민 투여 등 수액 요법
신기능장애	혈청 blood urea nitrogen, 혈청 creatinine, 혈청 cystatin C, 혈청 전해질	이뇨제 중단 또는 감량, 알부민 투여 등 수액 요법
저나트륨혈증	혈청 나트륨 농도	이뇨제 용량 조절 또는 중단, 수분섭취 제한
저칼륨혈증	혈청 칼륨 농도	이뇨제 용량 조절 또는 중단
Benzodiazepine	병력청취	약물 투여 중단, flumazenil 투여 고려
Opioid	병력청취	약물 투여 중단, naloxone 투여 고려
급성 간기능 악화	간기능 검사, 프로트롬빈 시간	보존적 치료, 간 이식 고려

- 현성 간성뇌증 급성기 치료

- 비흡수성 이당류: 가장 많이 사용되는 일차치료로 lactulose (β -galactosido-fructose) 또는 lactitol (β -galactoside sorbitol) 약물치료로, 70-90% 환자에서 간성뇌증 회복됨. 작용기전은 대장에서 장내세균에 의해 acetic acid와 lactic acid 등 단쇄 유기산으로 분해되어 대장 내 pH를 낮춤으로써, 장내 암모니아 생성에 관여하는 요소 생성 세균의 생존에 불리한 상황을 만들고 암모니아를 생성하지 않는 Lactobacilli 를 증가시킴. 또한, 암모니아 (NH_3)를 비흡수성 암모늄(NH_4^+)으로 전환시켜 암모니아의 대장에서의 흡수 감소와 혈류 및 뇌 내의 암모니아 농도를 감소시키며, 삼투성 설사를 유발하여 장에서 암모니아가 흡수되기 전에 배설시키는 역할을 함.
- 비흡수성 항생제: 리팍시민은 리팍피신의 유도체로서 장에서 거의 흡수되지 않아 장관 내에서 고농도로 유지되며 대변으로 배설될 때까지 활성화된 형태를 유지하는 항생제임
세균의 DNA-dependent RNA polymerase에 결합하여 RNA 합성을 억제하며 호기성 및 혐기성 그람 양성 및 음성균에 대한 광범위한 항균력을 보임

1.4. 신청품목과 관련된 중요한 안전성 쟁점

- 리팍시민의 위약대조 제3상 임상시험(RFHE3001)에서 가장 흔하게 보고($\geq 10\%$) 되는 약물이상반응은 설사, 오심, 말초부종, 피로, 어지러움, 복수, 두통이었음. 특별 관심 이상반응은 호흡기 감염, 위장관 관련 감염, 위장관 또는 호흡기 감염 관련 증상이었음. 가장 일반적인 특별 관심 이상반응은 설사(락툴로오스 병용투여가 원인으로 예측)였으며, 두 번째로 가장 흔한 특별 관심 이상반응은 세균성복막염이었음. 위약 투여군과 비교할 때 리팍시민 투여군에서 더 높은 비율로 발생한 특별 관심 이상반응은 다음과 같음
- 폐렴, 혈변 배설 및 위염 및 클로스트리듐 결장염

1.5. 신청품목의 허가신청 전 민원이력에 관한 사항

- (2021.3.19.) 사전검토(안전성·유효성에 관한 자료)

2. 구조결정·물리화학적 성질 및 생물학적 성질에 관한 자료(품질에 관한 자료)

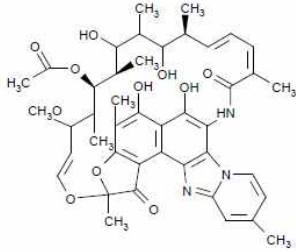
2.1. 원료의약품(Drug substance)

2.1.1. 일반정보

- 명 칭: 리팍시민 (Rifaximin)
- 일반명: (2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-Pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca[1,11,13]-trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazole-1,15 (2

H)-dione, 25-acetate

- 분자식: $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$ (785.89 g/mol)



- 구조식:

2.1.2 원료의약품 시험항목

☒ 성상	☒ 확인시험	시정치 (☐ pH	☒ 비선광도	☐ 굴절률	☐ 융점	☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☒ 잔류용매시험 ☐ 중금속 ☐ 기타)						
☒ 건조감량/강열감량/수분 ☒ 강열잔분/회분/산불용성회분						
☐ 특수시험 ☒ 기타시험 ☒ 정량법 ☐ 표준품/시약·시액						
*시험항목이 설정된 경우 ☒ 로 기재한다						

2.2. 완제의약품(Drug product)

2.2.1. 첨가제의 종류 (주사제, 점안제, 안연고제, 점이제에 해당하는 경우)

- 해당없음

2.2.2. 완제의약품 시험항목

☒ 성상	☒ 확인시험	시정치 (☐ pH	☐ 비중	☐ 기타)
순도시험 (☒ 유연물질 ☐ 기타) ☒ 건조감량/수분				
☐ 특수시험 ☐ 기타시험 ☒ 함량시험 ☐ 표준품/시약·시액				
*시험항목이 설정된 경우 ☒ 로 기재한다.				
제제시험				
☒ 봉해/용출시험 ☒ 질량(용량)편차/제제균일성시험 ☐ 입도시험/입자도시험				
☐ 금속성이물시험 ☐ 단위분무량시험/단위분무당함량시험				
☐ 무균시험 ☐ 미생물한도시험 ☐ 불용성미립자시험 ☐ 불용성이물시험				
☐ 알코올수시험 ☐ 엔도독신/발열성물질시험 ☐ 점착력시험 ☐ 형상시험 ☐ 기타시험				
*시험항목이 설정된 경우 ☒ 로 기재한다.				

* 특수시험 : 안전성시험, 항원성시험, 히스타민시험, 소화력시험

* 기타시험 : 미생물한도시험, 원료의 입자도시험 등

3. 안정성에 관한 자료

3.1. 원료의약품의 안정성

3.2. 완제의약품의 안정성

시험종류	시험조건	용기형태/재질	결과
장기보존시험	25℃/60% RH	블리스터포장	적합
중간조건	30℃/65% RH		적합
가속시험	40℃/75% RH		적합

3.3. 신청사항 및 외국의 허가현황

- 기밀용기, 실온보관(1~30℃), 제조일로부터 36개월

3.4. 안정성에 대한 심사자 의견

- 「의약품등의 안정성시험기준(식약처고시)」에 따라 6개월 가속시험 및 36개월 장기보존시험 결과에 따라 신청 저장방법 및 사용기간(36개월)은 타당함

4. 독성에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제2항에 따라 면제 가능(식품의약품안전처고시 제2021-90호, 2021.11.11.)
- 개발국(이탈리아) 이외 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집(독일, 미국) 수재 품목에 해당

5. 약리작용에 관한 자료

- 「의약품의 품목허가·신고·심사 규정」 제28조제2항에 따라 면제 가능(식품의약품안전처고시 제2021-90호, 2021.11.11.)
- 개발국(이탈리아) 이외 사용국이 있는 품목으로서 당해년도를 포함하여 3년 이내에 발간된 제4조제4항에서 정한 외국의 의약품집(독일, 미국) 수재 품목에 해당

6. 임상시험성적에 관한 자료

6.1. 임상시험자료의 신뢰성(GCP 준수)

- 자료제출 증명서 공증본 제출

6.2. 임상시험자료집 개요

- 임상시험성적자료: 총 38건(요약본 포함) 제출
- 신청 적응증 관련 임상시험자료는 생물약제학시험 5건, 임상약리시험 4건, 치료적 탐색 시험 1건, 치료적 확증 임상 시험 4건(장기 안전성 포함)만 해당됨
- 그 외 자료는 여행자설사(9건), 비변비 과민성대장증후군(3건), 크론병(1건), 궤양성대장염(3건)에 대한 안전성·유효성을 확인한 임상시험임
- 신청 적응증 ‘18세 이상의 간성뇌증 환자에서 현성 간성뇌증의 재발 감소’ 적응증을 입증하는 핵심 임상 시험은 RFHE3001(3상)이며, 4편의 임상 2상 및 3상이 해당 결과를 지지함

단계	임상시험번호; 시험목적	시험디자인	투여용법	시험자 수
----	--------------	-------	------	-------

1상				
BA PK	RFPK1007 : 건강한 시험대상자에서 리팍시민 550mg 정제의 공복 및 식후(고지방 식이) 조건에서 BID, TID의 생체 이용률과 약동학 평가	Part A(식이영향) : 단회, 2X2 건강한 성인 Part B(반복투여) : 7일간 BID(Q12h) 또는 14일간 TID(Q8h) 투여, 건강한 성인	리팍시민 정제 550mg, 공복/식후, 경구	Part A : 14명 Part B : 28명(BID 14명; Part A 참여자, TID : 14명)
BA (food effect)	RFX-PK-9901 : 건강한 시험대상자에서 리팍시민의 단일 경구 400mg(2x200mg) 용량의 생체이용률에 대한 식이영향 평가	단회투여, 건강한 성인	리팍시민 정제 200mg 2정(400mg), 공복/식후, 경구	군당 14명
BA (food effect)	RFPK1011 : 건강한 시험대상자에서 고지방식사 또는 금식 후 리팍시민 정제(200mg×3) 1일 1회 투여 시 경구 생체이용률 평가	무작위 배정, 공개, 단회/반복투여(4일간 QD), 건강한 성인	리팍시민 정제 200mg 3정(600mg), 공복/식후(고지방 식이), 경구	군당 16명
PK	RFPK1002 : 두 배치(임상배치, 실생산배치)간 리팍시민 분해에 대한 양방향 교차 섬광조영술 평가	무작위배정, 공개, 단회, 2x2 교차시험, 건강한 성인	리팍시민 정제 200mg, 경구	19명
PK (DDI)	RFDI1008 : 건강한 성인 대상으로 리팍시민/미다졸람 병용과 미다졸람 단독 투여비교	단일 기관, 단일군, 공개, 건강한 성인	리팍시민 정제 550mg (TID) 7일 또는 14일간, 미다졸람 2mg(1, 9, 16일째), 경구	24명
PK (DDI)	RFDI1009 : 건강한 성인 여성 대상으로 경구피임약(에티닐에스트라디올과 노르게스티메이트)에 대한 리팍시민정제 TID 투여 시 약물 상호작용 평가	공개, 건강한 성인 여성	리팍시민 정제 550mg 1일 3회 7일간 투여, 에티닐에스트라디올/ 노르게스티메이트(0.0 25/0.25mg) (3, 15일째), 경구	42명
PK (DDI)	RFDI1045 : 건강한 성인 대상으로 리팍시민/사이클로스포린 병용과 리팍시민 단독 투여시 약물상호작용 평가	공개, 건강한 성인 남성 및 여성	리팍시민 정제 550mg 단독 또는 리팍시민 정제 550mg/사이클로스포린 600mg 병용, 단회투여, 경구	27명
PK (ME)	RFPK9801 : 건강한 남성 시험대상자 대상, [¹⁴ C] 리팍시민, 단회 경구투여 약동학 평가	단회, 건강한 남성	¹⁴ C-리팍시민(400mg), 경구	4명
PK	RFPK1004 : 세균성이질(Shigellosis)이 있는 대상자에서 리팍시민의 약동학 평가	공개, 반복투여, 설사 또는 이질이 발병한 건강한 성인	리팍시민 정제 200mg (TID), 3일간, 경구	13명
2상				
2상	RFHE9702 : Grade I, II 또는 III의 간성뇌증 환자에서의 리팍시민의 유효성, 내약성 및 안전성 평가를 위한 용량결정 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 용량결정, 평행군시험, 7일간 1일 3회 투여	리팍시민 정제 200mg 1정(200mg), 2정(400mg), 4정(800mg) TID, 경구	54명 (투여군당 18, 19, 17명)
3상				
3상	RFHE9701 : 급성 또는 재발성의 간성뇌증(grade I ~III) 환자에서 리팍시민 200mg 정제(400mg three times daily(TID))와 락티톨 10g 포(20g TID) 투여 시, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 활성대조, 이중위약, 평행군 시험, 5-10일동안 1일 3회 투여	리팍시민 정제 200mg 또는 락티톨 10g/포 투여량 : 리팍시민 1200mg/day(400mg TID) 또는 락티톨 60g/day(20g, TID), 경구	103명(ITT) - 리팍시민군 50명, 락티톨군 53명
3상	RFHE9901 : 락툴로오스 또는 락티톨에 과민성이 있는 간성뇌증 환자에서 리팍시민 200mg 정제(400mg three times daily(TID)) 투여 시, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 이중위약, 평행군 시험, 14일간 1일 3회 투여	리팍시민 정제 200mg 2정(400mg) TID 또는 위약 TID, 경구	93명(ITT) - 위약군 45명, 리팍시민군 48명

3상	RFHE3001(pivotal) : 간성뇌증 예방에 6개월 동안 리팍시민 550mg BID의 효능, 안전성 및 내약성을 평가하기 위한 다기관, 무작위, 이중 맹검, 위약 대조 시험	다기관, 무작위, 이중눈가림, 위약대조, 6개월 동안 1일 2회 투여	리팍시민 정제 550 mg BID 또는 위약 BID, 경구	299명 (ITT 299명 Safety 299명) - 위약군 : 159명, 리팍시민군 140명
3상	RFHE3002 : 간성뇌증의 병력이 있는 대상자에서 리팍시민 550mg BID의 장기 안전성 및 내약성 평가	다기관, 공개, 최소 24개월(외래환자 기준) 동안 1일 2회 투여	리팍시민정제 550 mg BID, 경구	322명 (RFHE3001: 152명, 신규: 170명) - Safety: 322명
PK	RFHE3002PK : 간 기능 장애가 있는 대상자에서 장기적인 리팍시민 치료의 약동학을 평가하기 위한 공개 라벨 하위 연구	다기관, 공개, 7일간 1일 2회 투여	리팍시민정 550 mg BID, 경구	Child-pugh A: 18명, B: 7명, C: 4명 ⇒ 질병의 심각성으로 인해 연구에 등록되지 않았음

6.3. 생물약제학시험

시험목적	디자인	결과
생물약제학시험		
RFPK1007 건강한 시험대상자에서 리팍시민 550mg 정제의 공복 및 식후(고지방 식이) 조건에서 BID, TID의 생체 이용률과 약동학 평가 (1상)	무작위 배정, 공개, 단회/반복투여	<Part A: 식이영향> • 단회투여, 리팍시민 550mg 정제, 건강한 성인 14명 • 약동학 결과 : 건강한 성인 대상자에서 고지방 식사 후 리팍시민 550mg을 투여하면 공복 시 리팍시민 투여와 비교할 때 전신 노출이 상당히 증가되었음. - 고지방 식사와 함께 투여한 후 리팍시민 노출은 AUC 및 C_{max}에서 공복 조건 대비 각각 2배 및 1.2배 증가하였으며, Tmax 2배, 소실반감기 2.6배 연장됨 - 공복 및 식후 투여 결과, AUC, Cmax는 비동등하였음 <Part B: 반복투여> • 리팍시민 550mg 정제, 7일간 1일 2회(BID) 또는 14일간 1일 3회(TID) 투여, 군당 건강한 성인 14명 • 약동학 결과 : 단회투여 (공복), 반복투여 BID, TID의 약동학 파라미터 결과는 유사하였음 - 총 투여된 TID 일일 투여량(1650mg)은 BID 투여용량(1100mg)보다 1.5배 높으나, TID 투여 후 일일 노출 (AUC_{Total})은 BID 요법보다 약간 높았음(~13%). AUC_{Total}은 BID 및 TID 요법에 대해 각각 24.6 및 27.9 ng·hr/mL이었음 - 경구 청소율은 BID 투여와 단회 투여 간 및 BID와 TID 투여 간에 유의한 차이는 없었으며, 단회 및 반복투여 요법에서 리팍시민의 제거 및 생체 이용률은 선형성을 나타냈음 • 안전성 결과 - 건강한 성인에게 리팍시민 550 mg 정제를 단회 및 반복투여(7일간 BID, 14일간 TID) 하였을 때, 안전하고 내약성이 우수하였음. - 리팍시민을 투여받은 28 명 중 10 명 (35.7 %)은 적어도 1 번의 TEAE(약물 투약과 관련된 유해사례)를 경험하였으며, 가장 흔한 TEAE는 두통이었음(3명/28명 (10.7%)). - 시험자의 판단하에 이상반응과 관련하여 치료한 사례는 28명 중 8명(28.6%)으로, 공복/식후 시험 및 BID 투여 그룹에서 5명, TID 그룹에서 3명이었음 - 가장 흔한 이상반응은 구토와 다뇨증(2명/28명(7.1%))이었음. - SAE 또는 AE를 경험한 시험대상자 중 시험 참여를 중단한 사례는 없었음
RFX-PK-9901 건강한 성인 시험대상자 대상, 식이영향 평가	2x2, 단회투여	• 단회투여, 리팍시민 200mg 정제 2정 투여(400mg), 군당 건강한 성인 14명 - 공복 및 고지방 식이 비교 • 약동학 및 생체이용률 결과 - 고지방 식이에 의한 Tmx 지연 경향 관찰되었으며, 전신 노출도가 공복에 비해 유의하게 높았음 (C_{max} 286±183%, Tmax 157±85.4%, AUC 273±212%). 반감기는 유의한 차이 없음 - 고지방 식이 시 리팍시민의 뇨 배설률은 약간 증가(0.0255%(공복) → 0.0509%(식후))하였으나, 25-desacetyl rifaximin은 영향 없었음(0.0002%) • 안전성 결과

시험목적	디자인	결과
(1상)		- 고지방 식이 후 투여 1, 2일째 경증의 이상반응 발생하였으나, 임상실험실 검사, 신체검사, 활력징후에서 임상적으로 중요한 변화는 관찰되지 않았음
RFPK1011 건강한 성인 시험대상자 대상, 식이영양 평가 (1상)	무작위 배정, 공개, 단회/반 복투여, 공복 및 식후(고 지방 식이)	• 리팍시민 200mg 정제 3정 투여(600mg) 단회투여 및 반복투여 4일, 건강한 성인 16명 • 약동학 결과: 단회 및 반복투여 모두 공복 대비 리팍시민의 혈중 농도는 식후 유의하게 증가 - 고지방 식사와 함께 투여 후 리팍시민 노출은 공복 대비 C_{max}는 약간 증가(14-28%)하였으나, AUC는 약 2배 증가하였고, T_{max}는 연장됨 - 공복 및 식후 투여 결과, AUC, C_{max} 비동등 - 공복 및 식후 반복투여에 의한 노출에서 축적비는 거의 증가하지 않았으며, 항정상태에서 리팍시민의 농도는 거의 대부분 BQL(ie, <0.5ng/mL)이었음 • 안전성 결과 - 건강한 성인에게 리팍시민 600 mg를 단회투여 및 반복투여(4일간 QD)하였을 때, 안전하고 내약성이 우수하였음 - 리팍시민을 투여받은 대상자 중 공복 16명 중 4명(25.0%), 식후 15명 중 2명(13.3%)가 적어도 1번의 TEAE(약물 투약과 관련된 유해사례)를 경험하였으며, 모두 경증이었음 - 가장 흔한 이상반응은 위장관장애(변비, 복부 팽창 등)이었음 - SAE 또는 AE를 경험한 시험대상자 중 시험 참여를 중단한 사례는 없었음
RFPK1002	2군2기 교차시험	* 리팍시민 200mg 임상시험용의약품과 최종 허가용 의약품의 동등성 비교(감마 신티그래피 사용하여 봉해 및 위장관 이동 양상 확인) • 건강한 성인 남성, 단회투여, 리팍시민 200mg • 두 배치 간 위장관 이동 양상이 유사하였으며, 통계학적으로 유의한 차이 없었음

6.4. 임상약리시험

시험목적	디자인	결과
임상약리시험 - 약물상호작용시험		
RFDI1008 건강한 성인 대상으로 리팍시민/미 다졸람 병용과 미다졸람 단독 비교 (1상)	단일 기관, 단일군, 공개, 약물상호 작용시험	* 리팍시민 정제 550mg 1일 3회 투여 시, CYP3A4에 대한 영향을 확인하기 위해 미다졸람 (CYP3A4 probe substrate) 병용투여 - 건강한 성인 24명을 대상, 리팍시민과 미다졸람을 병용 경구 투여했을 때, 약동학 및 안전성에 대한 영향 평가 - 미다졸람 2mg(1일, 9일, 16일째 투여), 리팍시민 정제 550 mg을 7일 또는 14일간 1일 3회 투여 Figure 1 Study Design Schema ▲ = Midazolam pharmacokinetic sampling predose and postdose through 12 hours. Blood samples (4 mL in EDTA) were collected predose and up to 12 h postdose (at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, and 12 h) ■ = Rifaximin pharmacokinetic sampling predose and postdose through 12 hours after first dose. (4 mL in heparinized sodium) predose and at 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 and 12 after the first TID dose. † One predose (AM trough) pharmacokinetic blood sample for PK (4 mL in heparinized sodium) • 약동학 - 미다졸람 단독 투여보다 리팍시민과 병용 투여 시 미다졸람 노출도 약간 감소, 리팍시민은 CYP3A4 매개 대사의 유도제로 보이며, 유도정도는 약하였음 ⇒ RFDI1002시험*과 유사한 결과 확인 : 미다졸람을 정맥 또는 경구 투여 후, 리팍시민 정제 200mg 1일 3회 3일간 또는 7일간 병용투여 시 미다졸람의 전신노출도, 청소율 및 절대 생체이용률에 영향을 미치지 않았으며, 이 결과는 리팍시민이 장내 또는 간의 CYP3A4 활성화에 유의한 영향을 미치지 않음을 나타냄 * 미다졸람의 PK에 대한 리팍시민 200mg 정제(600mg 1일 용량에 대해 7일간 경구 TID 투여) 영향 • 안전성 및 내약성 - 병용투여 시 임상실험실 평가, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적으로 유의한 결과는 확인되지 않았으며, 안전성 및 내약성 우수함 - 적어도 1회 이상 TEAE를 경험한 대상자는 5/24명(20.8%)으로, 모든 이상반응은 경증이었으며, 두통, 복부팽창, 변비가 가장 흔한 이상반응이었음(2/24명(8.3%))
RFDI1009 건강한 성인 여성	공개, 약물상호 작용시험	* 리팍시민 정제 550mg 1일 3회 7일간 투여 시, 에티닐에스트라디올/노르게스티메이트 (0.025/0.25mg)에 대한 영향을 확인하기 위해 병용투여 - 건강한 성인 여성 42명 대상, 리팍시민과 에티닐에스트라디올/노르게스티메이트를 병용 경구 투여했을 때, 약동학에 대한 영향 평가

시험목적	디자인	결과
대상으로 경구피임약(에티닐에스트라디올과 노르게스티메이트)에 대한 리팍시민의 약물상호작용 평가 (1상)		Figure 1 Study Design Schematic • 약동학: 단회투여보다 리팍시민 병용투여 시, EE의 C_{max}가 약간 낮아졌으나 그 외 약동학 파라미터는 유사하였으며, 약물상호작용에 미치는 영향은 없는 것으로 판단됨 ⇒ RFDI1001시험*과 유사한 결과 확인 - 단일 용량의 경구피임약(OC(ethinyl estradiol[EE] 0.07mg 및norgestimate 0.50mg) 투여 1주일 후, 리팍시민(3일간 TID, 총 600mg)과 경구피임약(단회투여) 병용투여 시, 약동학 결과는 유사하였으며, 리팍시민은 경구피임제의 활성성분의 대사를 유도하지 않는 것으로 보였음. * 건강한 여성지원자에서 단일용량의 에티닐에스트라디올 및 노르게스티메이트의 약동학에 대한 리팍시민의 영향을 평가하기 위한 공개라벨, 통제된 임상연구 • 안전성 및 내약성 - 대부분 이상반응은 경증(24/42명, 57.1%)이었으며, 5명(11.9%)만 중등증이었음. - 중등증의 이상반응은 두통, 오심, 구토, 어지러움, 비노생식기 감염, 미주신경성 실신이었음. 모든 이상반응은 후유증 없이 회복되었음.
RFDI1045 단일 기관, 2군2기 교차, 공개, 대상으로 리팍시민/사이클로스포린 병용과 리팍시민 단독 비교 (1상)	단일 기관, 2군2기 교차, 공개, 약물상호작용시험	• 리팍시민* 정제 550mg 단회투여 시, P-glycoprotein 억제제로 인한 리팍시민의 약동학에 미치는 영향을 확인하기 위해 사이클로스포린(P-glycoprotein inhibitor) 600mg 병용투여 * 리팍시민: Caco-2-cell에서 P-glycoprotein substrate로 확인(XT58-Salix-02 시험(in vitro)) - 건강한 성인(18-45세 남성 및 여성) 27명, 리팍시민과 사이클로스포린을 병용 경구투여 약동학 및 안전성에 대한 영향 평가 - Arm 1: Day 1 리팍시민 단독, Day 8 리팍시민+사이클로스포린 병용 - Arm 2: Day 1 리팍시민+사이클로스포린 병용, Day 8 리팍시민 단독 Figure 1: Study Design Schematic Day 1: Subjects were admitted to the clinical research unit (CRU) on the morning prior to dosing (Day 0) and were confined to the CRU until the 48-hour post dose blood draw on Day 3. Subjects received a single dose of rifaximin or rifaximin + cyclosporine given orally. Blood samples (6 mL in sodium heparin) were collected pre-dose and up to approximately 48 hours post dose (at time points 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 48 hours) with a window of ± 0.05 hour up to 6 hours post-dose, ± 0.25 hour from the 6 hour time point to the 24 hour time point, and ± 2 hours for the 32 and 48 hour time points to determine rifaximin and cyclosporine plasma concentrations. Subjects underwent a supervised fast overnight before dosing and for 4 hours after dosing. Water was permitted <i>ad libitum</i>. Day 3: After pharmacokinetic sample collection at the 48 hour time point, subjects were discharged from the CRU. Day 8: Subjects were admitted to the CRU on the morning prior to dosing (Day 7) and were confined to the CRU until the 48-hour post dose blood draw on Day 10. Subjects received a single dose of rifaximin or rifaximin + cyclosporine given orally. Blood samples (6 mL in sodium heparin) were collected pre-dose and up to approximately 48 hours post dose (at time points 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 24, 32, 48 hours) with a window of ± 0.05 hour up to 6 hours post-dose, ± 0.25 hour from the 6 hour time point to the 24 hour time point, and ± 2 hours for the 32 and 48 hour time points to determine rifaximin and cyclosporine plasma concentrations. Day 10: After pharmacokinetic sample collection at the 48 hour time point, subjects were discharged from the CRU. Day 13: Subjects underwent a follow-up phone call 3 or 4 days after their discharge, which concluded their participation. • 약동학: 리팍시민 단독 투여시보다 사이클로스포린과 병용 투여 시 리팍시민의 노출도 증가 (AUC_∞: 124.1배, C_{max}: 83.3배) ⇒ 리팍시민은 사이클로스포린에 의해 전신노출도가 증가하였으며, in vitro에서 관찰된 위장관 상피세포로부터 리팍시민의 P-glycoprotein 매개 유출 수송의 사이클로스포린으로 매개 억제와 일치하는 결과임 • 안전성 - 리팍시민 단독투여군보다 사이클로스포린 병용투여 시 이상반응 발생률 증가하였음 - 가장 빈번하게 발생한 TEAE($\geq 10\%$)는 열감(53%), 메스꺼움(47%), 두통(33%), 인후 자극(27%), 혈관 천자 부위 통증(17%), 구토(17%), 복부 불편(13%), 현기증(13%) 및 감각 이상(13%)이었음 - 시험기간동안 사망 또는 중대한 이상반응은 없었으며, 대부분 이상반응의 중증도는 경증으로, 중증의 이상반응은 없었음. 1건(반사항진)*을 제외하고 모든 이상반응은 해결되었음 * 0006 대상자: 리팍시민+사이클로스포린 병용투여기간 중 발생한 반사항진으로, 기존 이력이 있으며, 동일 위치에서 발생하였음. 시험책임자는 약물과의 관련성이 없다고 판단함 - 시험참여 중지는 1명(0016 대상자)으로, 이상반응(발진 및 소양증)으로 인한 시험참여 중지 하였으나, 회복됨을 확인하였음 • 리팍시민+사이클로스포린 병용 투여시, 오심(3건), 두통(3건), 지각이상(2건), 열감, 불안, 상체의 소양증 및 발진을 경험하였음. 발진 및 소양증은 디펜히드라민 처치로 발생일에 회복되었으며, 그 외 이상반응은 같은 날 또는 다음날 회복되었고, 중증도는 대부분 경증이었음. 발진 및 소양증으로 인해 시험참여 중지 하였으며, 시험책임자는 모든 이상반응이 약물과의 관련성이

시험목적	디자인	결과																				
		있다고 평가하였음 - 임상시험실 평가, 활력징후, 신체검사, ECG에서 임상적으로 유의한 결과는 확인되지 않았음 ⇒ 사이클로스포린 600mg 단회 경구투여시, 생체내 P-glycoprotein 억제는 리팍시민 전신 노출의 상당한 증가를 초래했지만, 노출 증가로 인한 리팍시민의 안전성 프로파일에 부정적인 영향을 초래할 것으로 예상되지 않음. 리팍시민의 작용 부위가 위장관 내강이므로, P-glycoprotein 억제는 리팍시민의 효능에 영향을 미칠 것으로 예상되지 않음																				
임상약리시험 - 흡수																						
RFPK1004	단일기관, 공개, 반복 투여	* 리팍시민 200mg 정제, 1일 3회, 3일간 경구 반복투여 후 리팍시민의 전신흡수 및 약동학 평가 • Shigella flexneri로 챌린지 될 때 설사 또는 이질이 발병한 13명(남자9명, 여자4명, 18~45세)의 건강한 성인 • 약동학 결과 - 리팍시민의 농도와 노출도는 낮았으며, 변동성이 컸음(C_{max} CV%=1일 53.0%, 3일 42.8%) - 8시간 간격으로, 3일간 반복투여(9회 투여) 후 최대 혈장 리팍시민 농도는 1일에 0.81~3.4ng/mL, 3일에 0.68~2.26ng/mL이었으며, AUC_{0-last}는 1일차에 $6.95 \pm 5.15ng \cdot hr/mL$(CV%=74.1%), 3일차에 $7.83 \pm 4.94ng \cdot hr/mL$(CV%=63.1%)로 눈에 띄는 축적이 없었음. - 리팍시민 혈장 농도는 S.flexneri로 챌린지된 대상자에서 낮았고(매우 가변적이지만) 3일 동안 8시간마다 투여하였을 때, 축적의 증거는 없었음																				
임상약리시험 - 대사 및 배설																						
RFPK9801	공개, 단회 투여	* 단회 경구 투여 후 건강한 남성 대상에서 ^{14}C-리팍시민의 약동학, 대사 및 배설 연구 • 4명의 건강한 남성 대상, ^{14}C-리팍시민(400 mg)은 200 mL 물과 함께 5개의 젤라틴 캡슐 (명목상 각각 80 mg의 방사성표지약물) 투여 • 투여 후 168시간동안 방사능 측정을 위해 혈액, 소변 및 대변 수집 • 약동학 결과 - 전혈에서는 방사능을 측정할 수 없었고, 혈장 내 방사능 농도가 매우 낮기 때문에 생체 외 (ex-vivo) 방사능의 혈장 단백질 결합을 조사할 수 없었음																				
		<table><tr><th>매개변수</th><th>리팍시민 평균(Mean) ± 표준편차(sd)</th><th>매개변수</th><th>방사능 평균(Mean) ± 표준편차(sd)</th></tr><tr><td>C_{max} (ng/ml)</td><td>4.3 ± 2.8</td><td>C_{max} (ng equivalents/ml)</td><td>30.2 ± 7.4</td></tr><tr><td>T_{max} (hours)</td><td>1.25*</td><td>T_{max} (hours)</td><td>1.5*</td></tr><tr><td>AUCt a (ng.hours/ml)</td><td>19.5 ± 16.5</td><td>AUCt (ng equivalents hours/ml)</td><td>61.8 ± 20.0</td></tr><tr><td>AUC168 (ng.hours/ml)</td><td>21.7 ± 17.8</td><td>AUC168 (ng equivalents hours/ml)</td><td>75.4 ± 28.3</td></tr></table>	매개변수	리팍시민 평균(Mean) ± 표준편차(sd)	매개변수	방사능 평균(Mean) ± 표준편차(sd)	C_{max} (ng/ml)	4.3 ± 2.8	C_{max} (ng equivalents/ml)	30.2 ± 7.4	T_{max} (hours)	1.25*	T_{max} (hours)	1.5*	AUCt a (ng.hours/ml)	19.5 ± 16.5	AUCt (ng equivalents hours/ml)	61.8 ± 20.0	AUC168 (ng.hours/ml)	21.7 ± 17.8	AUC168 (ng equivalents hours/ml)	75.4 ± 28.3
매개변수	리팍시민 평균(Mean) ± 표준편차(sd)	매개변수	방사능 평균(Mean) ± 표준편차(sd)																			
C_{max} (ng/ml)	4.3 ± 2.8	C_{max} (ng equivalents/ml)	30.2 ± 7.4																			
T_{max} (hours)	1.25*	T_{max} (hours)	1.5*																			
AUCt a (ng.hours/ml)	19.5 ± 16.5	AUCt (ng equivalents hours/ml)	61.8 ± 20.0																			
AUC168 (ng.hours/ml)	21.7 ± 17.8	AUC168 (ng equivalents hours/ml)	75.4 ± 28.3																			
* 중간값(Median Value) a 리팍시민 또는 방사능이 측정가능한 마지막 검체시간까지의 AUC - 투여 24시간 이내에 혈장에서 작은 농도로 검출되었고(AUC의 비교에 기초하여), 혈장에서 방사능의 약 18% 차지 - 총 방사성 용량의 96.94%가 회복되었고, 복용량의 0.32%가 소변으로, 96.62%가 대변으로 배설 되어 (미변화체) 약물이 최소한으로 흡수됨(<1%) - 소변 내 방사능의 양(투여량의 0.4% 미만)은 리팍시민이 위장관관으로부터 잘 흡수되지 않고 미변화된 약물로 대변으로 배설된다는 것을 의미하며, 소변에서 회수되는 적은 양은 ^{14}C-리팍시민이 위장관에서 잘 흡수되지 않고 대변으로 거의 완전히 배설되었음을 시사 - 소변에서 회수된 용량 중 0.025%는 리팍시민으로서 회수되었고, <0.01%는 인체에서 확인된 유일한 리팍시민 대사산물인 25-데스아세틸리팍시민으로서 회수되었음 - 흡수된 ^{14}C-리팍시민의 대략 1/10은 변화되지 않은 모약물(~0.3% 흡수 및 ~0.03%가 모약물 로서 회수됨)로서 소변에서 회수되었으며, 이는 흡수된 용량의 일부의 대사를 나타냄 ⇒ 이 외 2건의 임상시험에서도 리팍시민의 신장 배설이 낮음을 확인 • RFPK1005(정제-액제 생체이용률 비교시험): 건강한 성인 대상, 리팍시민 400mg 정제 단회 경구 투여시, 뇨에서 투여량의 0.02%가 모약물로, 0.0002%가 25-데스아세틸리팍시민으로 회수 • RFHE9702(Grade1~3의 진행중인 간성뇌증 환자에서의 용량 결정시험): 7일간 매일 600, 1200, 2400mg 리팍시민을 투여받은 간성뇌증 환자에서 7일째 24시간 소변 수집 결과 미변화체로서 신장으로 배설된 양은 총 일일 투여용량의 각각 0.061%, 0.1%, 0.056%였음. 간성뇌증 환자에서 리팍시민을 TID 투여 시 전신흡수는 모체의 낮은 뇨 회복율(<0.4%)에 근거하여 매우 낮은 것으로 판단됨																						

6.4.1. 건강한 사람(및/또는 환자)에서의 약동학시험(PK)과 최초 내약성 (신약만 해당)

- 반복투여(RFPK1007): 1일 2회(BID) 또는 1일 3회(TID) 투여
 - 단회투여(공복), 반복투여 BID, TID의 약동학 파라미터 결과는 유사하였으며, 반복투여 후 유의한 혈장 축적은 관찰되지 않았음
 - 총 투여된 TID 일일 투여량(1650mg)은 BID 투여용량(1100mg)보다 1.5배 높으나, TID 투여 후 일일 노출 (AUC_{Total})은 BID 요법보다 약간 높았음(~ 13%). AUC_{Total} 은 BID 및 TID 요법에 대해 각각 24.6, 27.9 ng·hr/mL이었음
 - 경구 청소율은 BID 투여와 단회 투여 간 및 BID와 TID 투여 간에 유의한 차이는 없었으며, 단회 및 반복 투여에서 리팍시민의 약동학은 선형성을 나타냈음
 - 건강한 성인에게 리팍시민 550 mg 정제를 단회 및 반복투여(7일간 BID 또는 14일간 TID) 하였을 때, 안전성 및 내약성이 우수하였음. 가장 흔한 이상반응은 두통이었으며, 이상반응으로 인해 시험 참여를 중단한 사례는 없었음
- 혈장 단백 결합률(PK9002)
 - 간 장애가 있는 대상자(1일 2회 550mg 투여 / RFHE3002PK): 62.0% (범위: 55.3~68.2%)
 - 건강한 대상자(1일 2회 또는 3회 550mg 투여 / RFPK1007): 67.5% (범위: 62.5~72.8%)

6.4.2. 내인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 간장애 환자(RFHE3002PK)
 - 건강한 대상자와 비교하여 간성뇌증 병력이 있는 대상자에서 리팍시민 노출의 현저한 증가를 보였음
 - 간성뇌증의 이전 병력이 있고 Child-Pugh A, B, C로 분류된 대상자에 대한 약동학 평가(리팍시민550mg, 1일 2회 투여) 결과, 리팍시민 노출도(AUC_{0-24})는 각각 118, 161, 246 ng·h/mL로, 건강한 대상자 리팍시민 550mg을 1일 2회 경구 투여(RFPK1007) 노출도(12.3 ng·h/mL) 대비 각각 약 9.6, 13.1, 20배 더 높았음

6.4.3. 외인성 인자에 대한 PK (신약만 해당)

- 식이영향
 - 건강한 성인 대상 임상시험(RFPK1007, RF1011, RF9901)에서 식후투여 시 공복 대비 전신노출의 유의한 증가를 초래하였고(AUC 증가(약2배), 400mg 투여 시험 제외 C_{max} 는 변동 없음), 흡수를 상당히 지연시켰음(T_{max} 증가)
- 약물상호작용
 - RFDI1008: 건강한 성인을 대상으로 리팍시민/미다졸람 병용과 미다졸람 단독투여 비교 시, 미다졸람 단독 투여보다 리팍시민 병용 투여 시 미다졸람 노출도는 약간 감소하였음(2배 미만)
 - RFDI1009: 건강한 성인 여성을 대상으로 경구과임약(에티닐에스트라디올과 노르게스티메이트)에 대한 리팍시민의 약물 상호작용 평가결과, 단회투여보다 병용투여 시, 에티닐에스트라디올의 C_{max} 가 약간 낮아졌으나 그 외 약동학 파라미터는 유사하였음
 - RFDI1045: 건강한 성인에서 강력한 P-glycoprotein 억제제인 사이클로스포린(600 mg)을 이 약(550mg)과 함께 단회 병용투여하였을 때, 이 약의 평균 C_{max} 및 AUC_{∞} 가 각각 83배 및 124배 증가하였음

6.4.4. 집단 약동학시험 (신약만 해당)

- 해당없음

6.4.5. 약력학시험(PD) (신약만 해당)

- 해당없음

6.5. 유효성 및 안전성

6.5.1. 유효성·안전성시험 개요

- 신청 적응증(18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소)에서 유효성 및 안전성 확인을 위한 임상시험 (3상 2건)을 진행하였음. 이 중 핵심임상시험은 RFHE3001(3상) 1건임

6.5.2. 핵심임상시험(Pivotal studies)

시험목적	디자인	결과														
(3상) 유효성 및 안전성																
- 신청 적응증(18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소, 리팍시민 550mg 1일 2회 경구투여)에 대한 근거자료																
RFHE3001 간성뇌증 예방에 대한 유효성, 안전성 및 내약성 평가	다기관, 무작위, 이중 눈가림, 위약대조 3상 시험	* 6개월간 550mg의 리팍시민 (BID) 또는 위약으로 치료한 후 6개월 동안 Conn score 및 Asterixis grade를 측정하여 이전에 입증된 재발성 간성뇌증(HE)으로부터 완화 유지 비교 • 시험디자인 - 만성 간경변증과 관련된 이전에 입증된 재발성 현성 간성뇌증으로부터 현재 관해 상태에 있는 대상자 총 299명(리팍시민군 140명, 위약군 159명) • 스크리닝 전 6개월 이내 Conn score≥2에 해당하는 2회 이상의 현성 간성뇌증 에피소드가 있었던 자로, 현재 0 또는 1의 Conn score인 상태임 - 치료기간: 6개월 - 대조군: 위약, 시험군: 리팍시민 550mg - 투여방법: 1일 2회 투여(리팍시민 1100mg/day) • 평가기준 <table><tr><th>Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)</th><th>Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)</th></tr><tr><td>Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected</td><td>Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected</td></tr><tr><td>Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.</td><td>Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.</td></tr><tr><td>Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.</td><td>Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.</td></tr><tr><td>Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.</td><td>Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.</td></tr><tr><td>Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.</td><td>Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.</td></tr><tr><td>Taken from references 10,49.</td><td>Taken from references 10,49.</td></tr></table> • 유효성 평가 결과 - 1차 유효성 평가변수: 현성 간성뇌증 발생까지의 시간 • 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 에피소드는 6개월 치료기간(170일까지) 동안 리팍시민군에서 31/140명, 위약군에서 73/159명의 대상자가 경험하였으며, 그룹간 리팍시민의 매우 유의한 보호 효과를 나타내었음(p < 0.0001). • 위약군의 위험에 대한 리팍시민군의 돌발 현성 간성뇌증을 경험할 위험에 대한 위험 비율은 6개월 치료 기간동안 0.421(95% CI: 0.276 내지 0.641)로, 리팍시민 치료가 연구 기간동안 돌발 현성 HE를 경험할 위험에서 위약과 비교할 때 57.9% 감소를 초래했음 * 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증: Conn 점수가 0점인 연구에 참여한 대상자에 대해 Conn 점수가 2등급 이상(즉, 0 또는 1에서 2 이상)으로 증가하거나 Conn 및 자세고정증 점수가 각각 1등급으로 증가하는 것으로 정의 • 안전성 평가 결과 - 가장 흔한 TEAE(즉, 전체 대상자의 ≥10%)는 설사(10.7% 리팍시민 대 13.2% 위약), 메스꺼움(14.3% 대 13.2%), 말초부종(15% 대 8.2%), 피로(12.1% 대 11.3%), 현기증(12.9% 대 8.2%), 복수(11.4% 대 9.4%), 두통(10% 대 10.7%)였음	Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)	Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)	Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected	Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected	Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.	Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.	Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.	Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.	Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.	Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.	Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.	Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.	Taken from references 10,49.	Taken from references 10,49.
Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)	Table 8 Conn Score (West Haven Criteria)															
Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected	Conn score 0 = No personality or behavioral abnormality detected															
Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.	Conn score 1 = Trivial lack of awareness, euphoria or anxiety; shortened attention span; impairment of addition or subtraction.															
Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.	Conn score 2 = Lethargy; disorientation for time; obvious personality change; inappropriate behavior.															
Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.	Conn score 3 = Somnolence to semi-stupor, responsive to stimuli; confused; gross disorientation; bizarre behavior.															
Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.	Conn score 4 = Coma; unable to test mental state.															
Taken from references 10,49.	Taken from references 10,49.															

6.5.3. 비핵심임상시험(Non-pivotal studies) (신약만 해당)

- 3상 1건(장기 연장시험)

(3상) 유효성 및 안전성 확인 - 신청 적응증(18세 이상 환자에서 현성 간성뇌증 재발감소, 리팍시민 550mg 1일 2회 경구투여)에 대한 근거자료		
RFHE3002 : RFHE3001 시험의 장기 연장시험	다기관, 무작위, 공개, 비대조 3상시험	* 간성뇌증(HE)의 병력이 있는 시험대상자를 대상으로, 리팍시민 550mg의 장기간 사용(1일 2회[BID])에 대한 안전성과 내약성 평가 • 시험디자인 - HE 병력이 있고 등록 시 Conn 점수가 0~2 인 18세 이상의 남성 또는 비임신 및 비수유 여성 총 322명(RFHE3001 시험의 연속 참여 152명(리팍시민군 70명, 위약군 82명), 새로 등록된 대상자 170명) • RFHE3001(위약대조 3상 시험) 참여 전에 2회 이상의 검증 가능한 현성 HE 에피소드의 이력을 가진 대상자로, 이전 HE 연구(즉, RFHE3001)에 성공적으로 참여 • RFHE3001에 참여하지 않은 경우, 스크리닝 12개월 이내에 Conn 점수 ≥ 2에 해당하는 간경변 또는 문맥 고혈압과 관련된 HE 에피소드 1회 이상 검증 가능한 자 - 치료기간 : 최소 24개월(외래환자기준) 또는 현성 HE 재발 위험 감소를 위한 리팍시민의 허가 승인 시까지 또는 의뢰자가 연구를 종료 할 때까지 치료(이 중 가장 먼저 도래하는 시점까지) - 시험군: 리팍시민 550mg - 투여방법: 1일 2회 투여(리팍시민 1100mg/day) • 유효성 평가 결과 - Conn score 및 asterixis grade의 기저치로부터의 변화와 모든 재발성 HE 에피소드를 분석한 결과, 6개월 이상의 기간 동안 리팍시민을 사용한 치료는 돌발 현성 HE 에피소드로 인한 관해 유지와 관련된 효과의 손실을 초래하지 않았음. 첫번째 돌발 현성 HE 에피소드 발생까지의 시간은 모든 대상군에서 관해상태의 장기적인 유지를 보여주었음 - RFHE3001에서 RFHE3002로 계속 참여하였을 때, 리팍시민으로 인한 보호효과가 지속됨 • 안전성 평가 결과 - 가장 흔한 TEAE (전체 대상자의 10%이상) 간성뇌증 (30%); 요로 감염(23%); 오심(21%); 말초부종(20%); 빈혈과 복수(각각 16%), 복통, 급성 신부전, 저칼륨혈증, 구토(각각 14%), 호흡곤란(13%), 설사, 변비, 피로, 근육연축, 우울증(각각 12%), 불면증(11%), 연조직염, 폐렴, 어지러움(각각 10%)였음 - RFHE3001과 비교하여 새로운 이상반응은 관찰되지 않았으며, 양호한 내약성을 보였음

6.5.4. 기타임상시험(Supportive studies) (신약만 해당)

- 간성뇌증 환자 대상 임상시험(RFHE9702, RFHE9701 및 RFHE9901)

시험목적	디자인	결과															
(2상) 탐색적 유효성 및 안전성 확인 - 핵심임상시험(RFHE3001) 투여량(1100mg/day, 550mg 1일 2회) 설정근거																	
RFHE9702 Grade I, II 또는 III의 간성뇌증 환자에서의 리팍시민의 유효성, 내약성 및 안전성 평가를 위한 용량결정 시험	다기관, 무작위 배정, 이중 눈가림, 평행군, 용량 결정 시험, 유효성, 안전성 및 내약성 평가 (2상) 치료기간 7일	• 1, 2, 또는 등급의 진행 중인 간성뇌증이 있는 환자 대상 • 600, 1200, 2400mg/day 3용량, 1일 3회, 7일간 경구투여 - 시험약: 리팍시민 200mg Table 10.1.1 Disposition of Patients Patients receiving double-blind medication <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rifeximin 600 mg/day</th> <th>Rifeximin 1200 mg/day</th> <th>Rifeximin 2400 mg/day</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>N = 18</td> <td>N = 19</td> <td>N = 17</td> </tr> <tr> <td>N = 15 completed study</td> <td>N = 19 completed study</td> <td>N = 16 completed study</td> </tr> <tr> <td>N = 3 withdrawn</td> <td>N = 0 withdrawn</td> <td>N = 1 withdrawn</td> </tr> <tr> <td>Failure to return (1)</td> <td></td> <td>Failure to return (1)</td> </tr> </tbody> </table> Table 10.1.2 shows the disposition of patients by centre. Centre 1 entered nine patients, three in each dosage group, centre 2 entered 15 patients, five in each group, centre 3 entered 21 patients, seven receiving rifeximin 600 mg/day, eight receiving rifeximin 1200 mg/day, and six receiving rifeximin 600 mg/day, and centre 4 entered nine patients, three in each dosage group. • 유효성 결과: 3개의 용량 간 통계적으로 유의한 결과가 관찰되지 않았으며(p=0.28), 용량에 따른 명백한 차이가 나타나지는 않았으나, 가장 높은 용량(2400mg/day)에서 문맥계 간성뇌증 지수(PSE index)에 대한 약물의 효과가 낮은 두 용량보다 더 크게 나타났음. 이는 정신상태 등급에 대한 결과에서 용량 반응성에 대한 증거임 • 안전성 결과: 치료와 관련된 것으로 간주되는 소수의 이상반응은 일관된 양상이나 용량 반응성을 보이지 않았음	Rifeximin 600 mg/day	Rifeximin 1200 mg/day	Rifeximin 2400 mg/day	N = 18	N = 19	N = 17	N = 15 completed study	N = 19 completed study	N = 16 completed study	N = 3 withdrawn	N = 0 withdrawn	N = 1 withdrawn	Failure to return (1)		Failure to return (1)
Rifeximin 600 mg/day	Rifeximin 1200 mg/day	Rifeximin 2400 mg/day															
N = 18	N = 19	N = 17															
N = 15 completed study	N = 19 completed study	N = 16 completed study															
N = 3 withdrawn	N = 0 withdrawn	N = 1 withdrawn															
Failure to return (1)		Failure to return (1)															
(3상) 유효성 및 안전성 확인 - 핵심임상시험(RFHE3001) 투여량(1100mg/day, 550mg 1일 2회) 설정근거																	

시험목적	디자인	결과
RFHE9701 급성 또는 재발성의 간성뇌증(grade I~III) 환자에서의 리팍시민의 안전성, 유효성 평가	무작위, 다기관, 이중 눈가림, 활성 대조, 이중 위약, 평행군 시험 (3상)	* 급성 또는 재발성의 간성뇌증(grade I~III) 환자에서 리팍시민 200mg 정제(400mg three times daily(TID))와 락티톨 10g 포(20g TID) 투여 시, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시험(3상) • 시험 디자인 - 18세 이상 진행성의 급성 또는 재발성의 간성뇌증(grade I~III) 환자 대상 - 시험약: 리팍시민 200 정제, 대조약 : 락티톨 일수화물 10g 포 - 투여량: 리팍시민 1200mg/day(400mg tid) 또는 락티톨 60g/day(20g, tid) - 투여기간 10일 투여(최소 5일 ~ 최대 10일) • 일차 유효성 평가 결과: 리팍시민 1200mg/day는 Grade I~III의 급성 또는 재발성 간성뇌증인 고암모니아성 간경변 환자의 치료에 효과적임을 보였음. 락티톨 뿐 아니라 리팍시민도 간성뇌증 상태의 유의한 개선을 유도함. - Mental state(정신상태 개선, Conn 점수): 두 그룹 모두 점진적 개선을 보였고, 기저치와 비교하였을 때 통계적으로 유의한 차이가 관찰되었음. 치료 마지막 시점에 정신상태 등급이 리팍시민 그룹에서 1.82에서 0.50으로($p=0.0000$), 락티톨 그룹에서 1.81에서 0.66으로($p=0.0000$) 감소하였음. 리팍시민 그룹에서 조금 더 지속적인 개선이 관찰되었으나, 정신상태 점수와 관련하여 매일 평가하였을 때, 두 그룹 간의 통계학적으로 유의한 차이는 없었음. 낮은 등급으로 넘어가기 위한(grade 1→0, 2/3→1/2 또는 0/1) 간성뇌증의 개선(Mental state) 또는 소실은 ITT군 103명 중 84명(81.6%)에서 관찰되었으며, 리팍시민 그룹 40명(80%), 락티톨 그룹 44명(83%)였음. 두 그룹 간의 차이는 통계학적으로 유의하지 않았음. - PSE 효능 지수를 이용한 치료효과(H.E. efficacy index) NCT 포함 : 리팍시민에 우호적으로 두 그룹간 통계학적으로 유의한 차이가 관찰($p=0.0083$)되었으며, 락티톨 투여군(53%) 보다 리팍시민 투여군(67%)에서 치료효과가 더 컸음. - 혈청 암모니아 농도 : 치료 시작 시점에 두 그룹 모두에서 긍정적인 감소를 보였으나, 치료 5일째 이후 정상 수치 범위 내로 돌아옴. 락티톨 그룹보다 리팍시민 그룹에서 약간 더 높은 효과를 나타냈으며, 치료 종료 시 대조군과 비교하였을 때 유의하게 더 낮았음($p=0.00874$). - H.E index, Punctuation Score Sum(NCT 포함 모든 평가 변수) : 치료 전 두 그룹은 유사하였으나, 리팍시민 그룹에서 좀 더 나은 방법으로 감소되었음. 치료 종료 시, 두 그룹 간 통계학적 비교는 리팍시민 그룹에서 유의하게 더 낮았음(H.E. index, $p=0.0103$; Punctuation score sum, $p=0.0083$) • 이차 유효성 평가 결과 - asterixis 증상이 두 그룹 모두에서 감소하였으며, 기저치와 비교하였을 때 치료 2일 이후 유의한 차이를 나타냈음. 두 그룹간 차이는 관찰되지 않았음 - Retain Test 수행 결과, 두 그룹 모두에서 정신 기능이 회복되었으며, 기저치와 비교하여 치료 2일 이후 유의한 차이가 관찰되었음. 다만, 두 그룹간 유의한 차이는 관찰되지 않았음. - 시험 종료 시 초당 평균 EEG count 및 평균 등급의 변동성과 함께 뇌파의 불규칙성은 관찰기간 동안 두 그룹 모두에서 유의하게 감소하였으며, 두 그룹간 차이에서 리팍시민 그룹에 우호하게 통계학적으로 유의한 차이가 관찰되었음($p = 0.0183$) - 간성뇌증 등급은 두 그룹 모두에서 기저치 대비 유의하게 감소하였으나, 두 그룹간 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았음 - 시험기간 동안 두 그룹 간 배변횟수의 차이는 없었음 - 글로벌 효능 평가의 긍정적인 치료/개선이 리팍시민 그룹에서 81.6%, 락티톨 그룹에서 80.4%였으나, 완치된 것으로 간주되는 환자의 빈도가 락티톨 그룹(39.2%)보다 리팍시민 그룹(53.1%)에서 더 높았음 • 안전성 평가 결과: 25명에서 34건의 이상반응이 발생하였음 - 약물 관련 이상반응: 락티톨 그룹에서 28%(15/53), 리팍시민그룹에서 20%(10/50) 발생하였음. - 가장 빈번한 이상반응: 간성뇌증의 악화(6명 : 락티톨 그룹 3명, 리팍시민 그룹 3명), 설사(3명, 리팍시민 그룹 2명, 락티톨 그룹 1명), 정맥류 출혈 2명(각 그룹별 1명), 복막염 및 구토(각 2명, 모두 락티톨 그룹), 위장관 출혈(2명, 모두 리팍시민 그룹), 폐렴(2명, 각 그룹별 1명)이었음 - 약물관련 이상반응으로 인한 시험 중지: 8명(리팍시민 그룹 5명, 락티톨 그룹 3명) • 시험물질과 관련 있다고 판단한 이상반응 1례(중등증의 상복부 통증 및 위경련) - 중대한 약물관련 이상반응: 락티톨 그룹 4명 입원을 필요로 하였으며, 3명 사망, 리팍시민 그룹 6명이 입원을 필요로 했으며, 3명 사망하였음. 시험 약물과의 관련성은 없다고 간주되었음 - 실험실적 검사: 기저치 대비 통계적으로 유의하게 변화된 수치는 관찰되지 않았음

시험목적	디자인	결과
RFHE9901 락툴로오스 또는 락티톨에 과민성이 있는 간성뇌증 환자에서 리팍시민의 안전성, 유효성 평가	무작위, 다국가, 다기관, 이중 눈가림, 위약 대조, 평행군 시험 (3상)	* 락툴로오스 또는 락티톨에 불내성인 간성뇌증 환자에서 리팍시민 200mg 정제(400mg three times daily(TID)) 투여 시, 안전성 및 유효성을 평가하기 위한 시험(3상) • 시험디자인 - 18세 이상~75세 미만의 경증 또는 중등증(Mental state grade 1 또는 2)의 만성 간성뇌증 이력이 있으며, 락툴로오스 또는 락티톨에 불내성인 환자 대상 - 시험약: 리팍시민 200 정제 또는 위약 - 투여량: 리팍시민 1200mg/day(400mg tid) 또는 위약 - 투여기간: 14일 • 유효성 평가 결과: 리팍시민 1200mg/day을 14일간 투여 시, Asterixis grade(신경운동기능(자세 고정장애 등) 등급)를 제외한 나머지 유효성 평가 변수(문맥계 간성뇌증 지수, 번호연결테스트, 정맥 혈중 암모니아 농도, 미니 정신상태 시험 등)들의 개선은 위약 대조군과 비교하여 유의한 개선 효과가 나타나지 않았음 - 일차 유효성 평가변수: Mental state grade 반응률(Conn 점수 2에서 1 또는 0으로의 변화) • 기저치 등급(Day 1, 투약 전)과 비교하여 1등급 또는 그 이상 개선된 환자의 비율이 위약군과 리팍시민군간 유의한 차이 없음(리팍시민군: 20/48명(41.7%), 위약군: 22/45명(48.9%)) - 이차 유효성 평가변수: Portal systemic encephalopathy(PSE) Index, Number Connection Test, Blood Ammonia Concentration, Mini Mental State Exam는 두 군간 통계적으로 유의한 차이 없었으며, Asterixis Grade만 두 군간 유의한 차이 확인됨(리팍시민군: 38.3%, 위약군: 9.3%, p-value=0.003) • 안전성 평가 결과 - 중대한 이상반응: 리팍시민 투여군에서 5명의 환자에서 6건의 중대한 이상반응이 관찰되었으며, 이 중 5건은 시험약과의 관련성이 없다고 판단하였고, 1건(자살생각)은 시험약과의 관련성이 적다고 판단하였음. 위약 투여군에서 4명의 환자에서 6건의 중대한 이상반응이 관찰되었으며, 이 중 4건은 시험약과의 관련성이 없다고 판단하였고, 2건은 시험약 관련성이 있다고 판단하였음 - 시험참여중지: 리팍시민 투여군 5명, 위약군 3명이 이상반응으로 인해 시험참여 중지하였으며, 시험 참여 중지와 관련된 모든 이상반응은 시험약과의 관련성이 없다고 판단하였음 - 실험실적검사, 활력징후, 신체검사 결과 위약군과의 차이는 없었으며, 임상적 관련성이 있는 결과는 없었음

6.5.5. 1개 이상의 시험에서 얻은 자료분석 보고서 (신약만 해당)

- 성별에 따른 일반적인 AE
 - 전반적으로, 1차 분석연구에서 남성과 여성 시험대상자 사이에 리팍시민의 안전성 프로파일에는 약간의 주목할만한 차이가 있었음. RCT 연구집단에서 이상반응 양상 및 빈도는 남성 및 여성 대상자 모두 리팍시민 및 위약군간 유사하였음
- 연령대별 일반적인 AE
 - 전반적으로, 65세 이상 및 65세 미만의 대상자를 비교할 때 리팍시민의 안전성 프로파일에서 관찰된 현저한 차이는 거의 없었음. 연령 그룹간의 비교는 1차 분석연구에서 리팍시민으로 치료된 65세 이상 (N=66)의 대상자의 수가 적기 때문에 제한되었음. RCT 연구집단에서 TEAE의 양상 및 빈도는 65세 미만의 대상자에 대해 리팍시민 및 위약그룹간에 유사하였음
 - RCT 연구에서 65세 이상의 리팍시민 치료대상자는 65세 미만의 리팍시민 치료 대상자(83.2%)와 비교하여 더 낮은 비율의 TEAE(66.7%)를 경험했음.
 - 장기 리팍시민 투여그룹에서 65세 이상(N=71) 및 65세 미만(N=251) 대상자 비교 시, TEAE를 경험하는 대상자의 백분율은 연령 그룹간에 유사했음(96% 대 93%).
 - 이러한 발견에 근거하여 연령에 따른 용량조절은 권장되지 않음

- 인종별 일반적인 AE

- 1차 분석 연구에 등록된 소수의 비-백인 대상자 및 백인 대상자를 비교할 때 위약에 비해 리팍시민의 안전성 프로파일에서 관찰된 현저한 차이는 없었음
- 장기간 리팍시민 투여그룹에서 TEAE의 발생률은 비-백인 대상자(92.6%) 및 백인 대상자(93.6%)가 유사하였으며, TEAE의 유사한 양상이 관찰되었음
- 인종에 따른 환자의 용량조절은 권장되지 않음

- 기준선 신장기능별 일반적인 AE

- RCT 연구와 장기 리팍시민 투여그룹 모두에서 소수의 시험대상자만이 기준선에서 혈청 크레아티닌 수준이 $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ 이었고(N= 7 대 13) 치료 그룹간의 비교가 제한적이었음
- 리팍시민은 장-특이적 활성으로 인한 국소작용, 낮은 경구 흡수율, 대부분 대변 배설(>96%) 등의 특징을 보이나, 신장에 환자에서의 임상시험 자료가 없으므로, 신장에 환자에게 이 약 투여시 주의하도록 설정하였으며 이는 타당한 것으로 사료됨

- 간기능에 의한 일반적인 AE

- 간기능은 각 시험대상자의 기준 MELD 점수를 사용하여 분석되었으며, 점수가 높을수록 간기능이 악화되었음. 3개의 MELD 기준선 점수 범주(≤ 10 , 11-18, ≥ 19)로 나누어 분석하였음
 - RCT 연구집단에서 리팍시민(94/140) 및 위약(96/158) 그룹의 대부분 대상자는 기준선에서 MELD 점수가 11~18이었으며, 리팍시민 그룹의 나머지 대상자의 기준선 MELD 점수는 10 이하 34명, 19이상 12명이었음. 위약 그룹의 48명의 대상자는 MELD 점수 10 이하 14명의 대상자는 19이상이었음
 - TEAE 발생률은 리팍시민 및 위약 그룹 모두 기준선 MELD 점수 ≥ 19 대상자에서 가장 높았고(리팍시민: 91.7%; 위약: 100.0%), 기준선 MELD 점수가 11~18인 대상자(리팍시민: 85.1%; 위약: 87.5%) 및 기준선 MELD 점수 ≤ 10 (리팍시민: 61.8%; 위약: 58.3%)인 대상자에서 더 낮았음
 - 시험기간 동안 TEAE의 전체 발생률은 간기능 손상 정도에 따라 점진적으로 더 높았으나, 각 MELD 점수범주에서 TEAE의 유형 및 빈도의 그룹간 현저한 차이(리팍시민 대 위약)는 없었음
 - MELD 점수 하위군에 대한 RCT 연구집단에서 관찰된 TEAE의 양상은 장기 리팍시민 투여그룹에서도 관찰되었으며, MELD 점수증가와 TEAE 발생률 증가 간에 상관관계가 관찰되었음
 - 다만, RFHE3002PK시험에서 Child-Pugh 분류에 따른 경증~중증의 간장애 환자에서 중증도에 따른 전신 노출(AUC_{tau} , C_{max})이 증가하였음(간기능이 정상인 대상자 대비 AUC 9.6, 13.1, 20배, C_{max} 5.7, 7.4, 10.4배). child-pugh score C(중증)인 대상자는 안전성 분석에 포함되지 않았으며, child-pugh score(A, B) 및 MELD score(<11, 11-18)로 분류하여 경증 및 중등도인 환자에 대해서만 안전성 분석을 실시하였음.
- 기실시된 임상시험결과를 종합적으로 검토하였을 때, 간장애 환자에서의 Child-Pugh 점수 증가에 따른 노출도 증가 및 MELD 점수 범주에 의한 간장애 정도 심화에 따른 전체 이상반응 발현률은 증가하나, 이상반응 발현양상 분석 시, SOC 및 PT 분류상 MELD(말기간질환모델) 점수 증가에 따른 이상반응 증가 양상은 확인되지 않으며, 리팍시민의 위장관 국소작용으로 인한 낮은 전신 생체이용률 및 위약군 대비 이상반응의 발생률의 현저한 차이가 없으므로, 경증~중등증 간장애 환자에서의 용량조절이 필요하지 않을 것으로 사료됨. 다만, 중증 간장애(Child-Pugh C) 및 MELD >25 환자에 대한 안전성 분석자료는 없으므로, 이 약 투여시 주의하도록 설정하였으며 이는 타당한 것으로 사료됨

6.5.6. 시판후 경험에 대한 보고서(CTD 5.3.6) (신약만 해당)

- 리팍시민 필름코팅정 550mg은 28개 국가(21 EU, 7 non-EU)에서 승인되었으며, 정기적인 최신 안전성 정보 (PSUR)의 평가 결과 유익성-위해성 분석 시 새로운 안전성 정보는 없었음
- 시판 후 보고된 가장 빈번하게 보고된 이상반응(10회 이상, 즉 1% 이상)은 빈도 내림차순으로 설사, 복통, 두드러기, 메스꺼움, 두통, 고창, 가려움증, 현기증, 복부팽창, 피로, 구토, 상복부통증, 발진, 발열, 변비, 호흡곤란, 말초부종, 무력증, C. 디피실리 및 근육 경련임

6.5.7. 유효성 결과에 대한 요약 및 결론

- 제출한 임상시험(RFHE3001)에서 550mg, 1일 2회 약 6개월간 투여 시, 18세 이상 간성뇌증 환자에서 현성 간성뇌증 재발 감소에 대한 유효성을 확인하였으며, 위약 대비 통계적 유의성을 입증하였음
 - ITT 집단에서 이 약은 위약에 비해 간성뇌증 돌발(breakthrough) 발생 위험을 58% ($p < 0.0001$), 간성뇌증 관련 입원 위험을 50% ($p < 0.013$) 감소시켰음
- 1건의 비대조 3상 임상시험(장기 연구(RFHE3002), RFHE3001의 연장 시험)에서, 550mg 용량, 1일 2회 최소 24개월 투여시 핵심임상시험(RFHE3001)에서 확인된 유효성이 연장되어 나타남을 확인하였음

6.5.8. 안전성 결과에 대한 요약 및 결론

- 위약대조 확증 3상 임상시험(RFHE3001)의 안전성 결과를 검토하였을 때, 550mg 용량에 대하여 양호한 내약성을 보였으며, 비대조 3상 임상시험(장기 연구(RFHE3002), RFHE3001의 연장 시험)의 안전성 분석 결과, RFHE3001과 비교하여 새로운 이상반응은 관찰되지 않았고, 양호한 내약성을 보였음
- 최대 24개월간 투여 시, 가장 흔하게 관찰된 이상반응은 간성뇌증(30%); 요로 감염(23%); 오심(21%); 말초부종(20%); 빈혈과 복수(각각 16%), 복통, 급성 신부전, 저칼륨혈증, 구토(각각 14%), 호흡곤란(13%), 설사, 변비, 피로, 근육연축, 우울증(각각 12%), 불면증(11%), 연조직염, 폐렴, 어지러움(각각 10%)이었으며, 시험약물과 관련된 이상반응은 오심, 복통, 어지러움, 설사, 고창, 구토였으며, 핵심임상시험과 장기 안전성 시험에서 유사하게 관찰되었음
- 특별 관심 이상반응은 호흡기 감염, 위장관 관련 감염, 위장관 또는 호흡기 감염 관련 증상이며, 가장 흔한 특별 관심 이상반응은 설사였음. 이는 락툴로오스 병용투여로 인한 것으로 예상됨
- 임상실험실 검사/활력징후/신체적 소견 및 안전성 관련 기타 항목에서 안전성 우려 사항이 없었음

6.5.9. 유익성-위해성 평가(CTD 2.5.6) (신약만 해당)

• 유익성

- 리팍시민 550 mg BID의 만성 투여가 현성 HE 에피소드의 재발감소를 위한 매우 효과적인 치료법임을 입증하였음. RFHE3001 및 RFHE3002시험에서 리팍시민의 만성투여가 경증에서 중등도의 현성 간성뇌증이 있는 대상자에서 비교약물(락티톨, 락툴로스 및 네오마이신)보다 현성 간성뇌증의 재발 감소에 대한 효과 (현성 간성뇌증에 대한 증상 발현시간 증가, 입원 위험 감소 등)가 우수하고, 치료 효과는 치료 2년 이상 유지됐음. 이 같은 결과는 연구의 다른 간성뇌증 측정변수(신경운동기능 등급, 정맥 내 혈중 암모니아 농도 등)에서도 확인되었음
- 6개월 이상의 리팍시민 치료는 다른 요법(락툴로오스 사용 등)과 비교하여 정맥류 출혈, SBP, HRS와 같은 HE- 및 비-HE-관련 합병증의 위험을 감소시켰음

• 위험성

- 유해사례(특히 중증 간장애 환자에서) 및 중증 간장애환자(특히 Child-Pugh C)에서 리팍시민의 더 높은

가용성으로 인한 약물상호작용 가능성의 위험이 포함되나, 중증 간장애 환자로부터 약물-약물상호작용이 보고되지 않았음

- 모든 항생제에 대해 클로스트리디움디피실리 관련 설사(CDAD)의 발병 위험과 내성 발생위험이 있음. 6개월 초과(일반적으로 락툴로오스와조합) 기간동안 리팍시민 치료의 안전성은 핵심임상시험과 장기 리팍시민 치료의 안전성이 장기 락툴로스 치료의 안전성과 다른 징후는 없었음. 특히, SBP 및 CDI/CDAD와 같은 감염과 관련된 AE는 낮았고 6개월 초과 기간동안 리팍시민 치료와 관련된 증가된 CDAD 비율에 대한 징후는 없었음
 - 간성뇌증의 급성치료에서 리팍시민의 안전성 결과 관해상태 유지 연구에서의 관찰과 유사하였으며, 가장 빈번하게 발생하는 TEAE는 진행성 간질환 및 현성 간성뇌증의 병력이 있는 대상 집단과 일치했음. 리팍시민 투여 대상자에서의 안전성 결과, 대조군 치료(즉, 락티톨 및 위약 투여)와 유사하였음
 - 리팍시민은 대조군(특히 락툴로오스)과 유사하거나 훨씬 더 나은 일반적으로 유리한 안전성 프로파일을 갖는 것으로 나타났음
- 임상시험 및 문헌에서 제시된 바와 같이 광범위한 시판 후 데이터 및 리팍시민의 전체 안전성 프로파일에 영향을 미치거나 이를 변경할 각각의 분석을 검토한 결과 새롭게 발견된 사건은 없었음

• 유익성-위해성 균형에 대한 고찰

- 임상적으로 가장 의미있는 유익성은 간성뇌증의 재발감소(3상 시험 및 기타연구에서 확인)이며, 추가 유익성은 입원, 감염, 특히 SBP 및 기타 합병증의 감소임
- 리팍시민의 안전성 프로파일은 일반적으로 표준 락툴로스 단일요법과 유사하거나 더 유리하였으며, 낮은 전신 흡수 및 장내 고농도의 선택적 작용으로 인해 전신 항생제에 비해 훨씬 개선되었음
- 리팍시민을 복용하는 중증 간장애 환자에서 새롭게 또는 더 빈번하거나 심각한 이상반응, 감염 또는 약물-약물상호작용과 같은 특정위험이 확인되지 않았음
- 리팍시민의 위험성 프로파일은 다른 항생제와 마찬가지로 위험성에 내성 발병 및 CDI가 포함되나 CDI 및 내성 발생은 일부 다른 항생제에 비해 낮고, 리팍시민에 대한 교차내성은 낮고 일시적임
- 신청품목은 새로운 효능·효과를 추가하는 품목이나, 「의약품 등의 안전에 관한 규칙」(총리령) 제22조(신약 등의 재심사대상 등)제3항에 따라 신규성이 없는 의약품으로 판단되어 재심사 면제 및 의약품의 품목허가·신고·심사규정」(식약처고시) 제7조의2(위해성 관리 계획의 작성)에 따른 위해성관리계획 제출 비대상임을 확인(허가총괄담당관)

6.6. 가교자료

- 해당없음

6.7. 임상에 대한 심사자의견

- 제출된 1건의 3상 임상시험 자료(RFHE3001)에서 신청된 적응증(18세 이상 환자의 현성 간성뇌증 재발 감소)에 대한 효과를 입증하였으며, 4건(장기연장시험 포함)의 2상 및 3상 임상시험이 해당 결과에 대해 지지함
- 핵심임상시험(RFHE3001) 및 이를 지지하는 임상시험에서 리팍시민은 간성뇌증으로부터 완화된 성인 환자에서의 돌발(breakthrough) 현성 간성뇌증 재발 감소에 대한 유효성이 확인되었음
 - RFHE3001시험에서 6개월간 550mg의 리팍시민(BID) 또는 위약으로 치료한 후 6개월 동안 Conn 점수(정신상태 등급) 및 신경운동기능 등급(Asterixis grade)를 측정하여 재발성 간성뇌증으로부터 완화 유지를 비교한 결과, 6개월 치료기간 동안 돌발 현성 간성뇌증 발현은 시험군 22%, 위약군 46%의 대상자가 경험하였으며, 위약에 비해 이 약은 간성뇌증 돌발 발생 위험을 58%($p<0.0001$) 감소시켰음
 - 또한, 간성뇌증 관련 입원 위험을 50%($p<0.013$) 감소시켰음

7. 외국의 사용현황에 관한 자료

- 미국(2010.3.24.), 영국(2013.1.10.), 이탈리아(2013.7.18.) 등 허가

8. 국내 유사제품과의 비교검토 및 당해 의약품등의 특성에 관한 자료

- 해당 없음