リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売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

2.5　臨床に関する概括評価 6
2.5.1　製品開発の根拠 6
2.5.1.1　申請医薬品の薬理学的分類 6
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 6
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 19
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 20
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 21
2.5.2.1　製剤開発 21
2.5.2.2　生物薬剤学的評価 21
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 22
2.5.3.1　薬物動態 22
2.5.3.2　薬力学 26
2.5.4　有効性の概括評価 31
2.5.4.1　有効性に関する主要な試験のデザイン 31
2.5.4.2　有効性に関する主要な試験の被験者背景 33
2.5.4.3　昏睡度の基準の類似性 35
2.5.4.4　血中アンモニア濃度を評価項目とすることの適切性 36
2.5.4.5　肝性脳症の一元化評価指数（PSE 指数）の適切性 36
2.5.4.6　試験結果の要約 37
2.5.4.7　肝性脳症の改善に関する有効性の考察 51
2.5.4.8　継続投与による有効性の比較検討 52
2.5.4.9　有効性の結論 53
2.5.5　安全性の概括評価 54
2.5.5.1　患者集団及び曝露量 54
2.5.5.2　比較的よく見られる有害事象（2.7.4.2.1） 55
2.5.5.3　死亡、その他の重篤な有害事象（2.7.4.2.1） 56
2.5.5.4　その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1） 59
2.5.5.5　臨床検査値（2.7.4.3） 60
2.5.5.6　バイタルサイン及び他の観察項目（2.7.4.4） 60
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 60
2.5.5.8　用法・用量と有害事象との関連性 63
2.5.5.9　長期又は継続投与時の安全性 63
2.5.5.10　特別な患者集団及び状況下における安全性 63
2.5.5.11　安全性の結論 65
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 66
2.5.6.1　ベネフィットのまとめ 66

2.5.6.2　リスクのまとめ 67
2.5.6.3　結論 68
2.5.7　参考文献 70

表

表 2.5.1-1. 肝性脳症の昏睡度分類（第 12 回犬山シンポジウム） 8
表 2.5.1-2. 肝性脳症に対する国内ガイドライン記載の薬物療法 9
表 2.5.1-3. わが国で予定される効能・効果及び用法・用量 12
表 2.5.1-4. 海外における承認用法・用量 12
表 2.5.1-5. 日本及び海外臨床分離株（好気性菌）に対する L-105 の MIC_{50} 17
表 2.5.1-6. 日本及び海外臨床分離株（嫌気性）に対する L-105 の MIC_{50} 17
表 2.5.3-1. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（単回投与） 24
表 2.5.3-2. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（反復投与） 24
表 2.5.3-3. 海外及び国内肝性脳症患者の L-105 投与 3 時間後の血中 L-105 濃度及び C_{max} 25
表 2.5.3-4. 海外及び国内の肝性脳症患者に L-105 を投与したときの C_{max}（ng/mL） 25
表 2.5.3-5. L-105/2-A でのアンモニア産生菌の推移と血中アンモニア濃度の減少率 28
表 2.5.4-1. 血中アンモニアの要約統計量並びに調整済み平均値及びその信頼区間（RFHE9702） 37
表 2.5.4-2. ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量（RFHE9702） 37
表 2.5.4-3. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの要約統計量並びに調整済み平均値及びその信頼区間（RFHE9702） 38
表 2.5.4-4. 血中アンモニア濃度（RFHE9701） 44
表 2.5.4-5. PSE 指数の変化率（治療効果）（RFHE9701） 44
表 2.5.4-6. PSE 指数（RFHE9701） 44
表 2.5.4-7. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）（RFHE9701） 45
表 2.5.4-8. ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化（RFHE9901） 47
表 2.5.4-9. PSE 指数の変化（RFHE9901） 48
表 2.5.4-10. 奏効率（RFHE9901） 48
表 2.5.4-11. ベースラインからの羽ばたき振戦の変化（RFHE9901） 48
表 2.5.4-12. 血中アンモニア濃度（RFHE3001） 49
表 2.5.4-13. ベースラインに対する最終評価時の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの変化（RFHE3001） 49
表 2.5.4-14. L-105/2-A と RFHE9701 の主な結果の比較 51
表 2.5.5-1. 国内及び海外の肝性脳症患者に L-105 を投与したときの C_{max}（ng/mL） 61
表 2.5.5-2. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（単回投与） 61

表 2.5.5-3. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（反復投与） 62

図

図 2.5.1-1. 肝性脳症の病態 7
図 2.5.1-2. 本承認申請での臨床データパッケージ 15
図 2.5.4-3. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A） 39
図 2.5.4-4. PSE 指数（L-105/2-A） 39
図 2.5.4-5. 肝性脳症昏睡度（L-105/2-A） 40
図 2.5.4-6. 羽ばたき振戦グレード（L-105/2-A） 40
図 2.5.4-7. Number connection test-A 経過時間（L-105/2-A） 41
図 2.5.4-8. Number connection test-B 経過時間（L-105/2-A） 41
図 2.5.4-9. Digit symbol test 正解数（L-105/2-A） 42
図 2.5.4-10. QOL 身体的サマリースコア（L-105/2-A） 43
図 2.5.4-11. QOL 精神的サマリースコア（L-105/2-A） 43
図 2.5.4-12. 血中アンモニア濃度（L-105/3-A） 46
図 2.5.4-13. PSE 指数（L-105/3-A） 46
図 2.5.4-14. 肝性脳症昏睡度（L-105/3-A） 47
図 2.5.4-15. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（RFHE3001） 50
図 2.5.4-16. RFHE3001 における肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間 53
図 2.5.4-17. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（L-105/3-A と RFHE3001 の比較） 53

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AASLD	米国肝臓学会	American association for the study of liver diseases
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
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
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
EARS-Net	欧州抗菌剤耐性サーベイランスネットワーク	European antimicrobial resistance surveillance network
EASL	欧州肝臓学会	Europian association for the study of the liver
FDA	米国食品医薬品局	Food and drug administration
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準 に関する省令	Good clinical practice
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
MHLW	厚生労働省	Ministry of health, labour and welfare
MIC	最小発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
NHS	英国国民保険サービス	National health service
NICE	英国国立医療技術評価機構	National institute for health and clinical excellence
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
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceutical and medical devices agency
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
SIBO	小腸内細菌過剰繁殖	Small intestinal bacterial overgrowth
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half life
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration
TIPS	経頸静脈肝内門脈体循環シャント術	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

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いる。

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

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)]。また、肝硬変により経頸静脈的肝内門脈体循環シャント術（Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt : TIPS）を施行した患者では、10～50%が発現するとされている [1)]。また、肝性脳症は再発率が高く、脳症を反復するごとに全身状態は悪化し、1 年生存率は 65%、3 年生存率は 25%と低い [2)]。

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。肝機能障害が起きている場合、増加したこれらの脳症惹起物質は肝臓で処理（解毒）されることなく血中に増加するが、門脈体循環シャントが形成されるとさらに増加する [3)]。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ている [4)5)]（図 2.5.1-1）。アンモニアは血液脳関門を容易に通過するため、アンモニアの直接的、間接的影響で中枢神経系の星状膠細胞（アストロサイト）が障害され、神経伝達物質のバランスや神経細胞機能に影響を及ぼすとされている [5)12)]。アンモニアは肝性脳症惹起因子として最も広く研究されており、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 [6)]。特に急性の肝障害患者では、血中アンモニアと肝性脳症の重症度、さらに、脳浮腫などのリスクと有意な相関が認められており、血中アンモニア濃度の測定は極めて重要であるとされている [5)]。したがって、肝性脳症患者における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 [6)7)]。肝性脳症の重症度は昏睡度で表し、本邦では犬山シンポジウムによる分類が広く用いられている（表 2.5.1-1）。

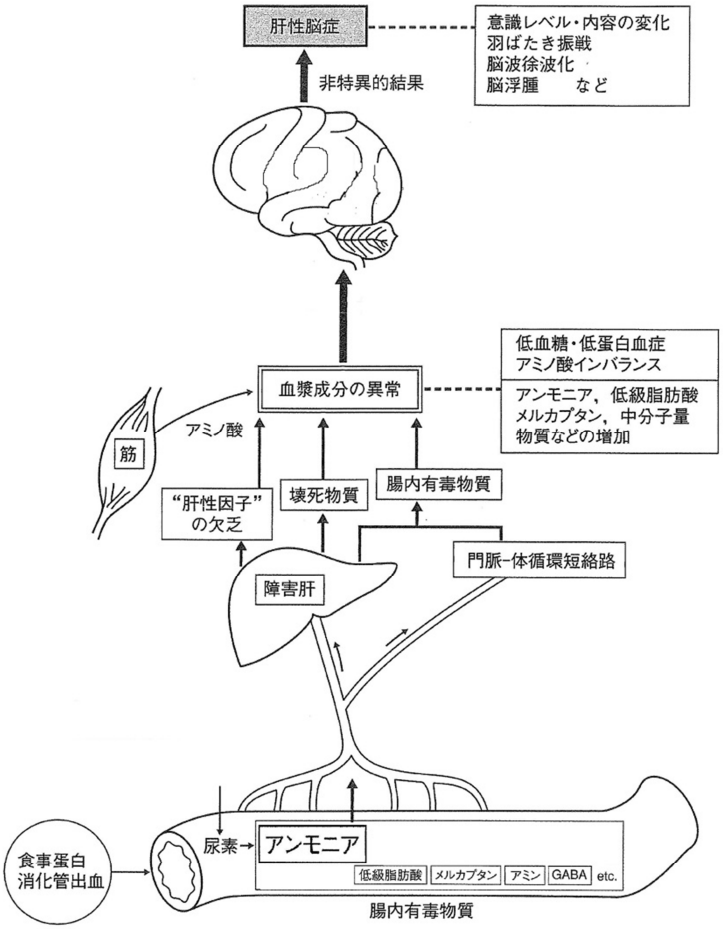

図 2.5.1-1. 肝性脳症の病態

（村上らの報告[3)]より改編）

表 2.5.1-1. 肝性脳症の昏睡度分類（第 12 回犬山シンポジウム）

昏睡度	精神症状	参考事項
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、気にとめない態度	・retrospective にしか判定できない場合が多い
II	・指南力 （時、場所） 障害、物を取り違える (confusion) ・異常行動（例：お金をまく、化粧品をごみ箱に捨てるなど） ・ときに傾眠状態（普通のよびかけで開眼し、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	・興奮状態がない ・尿・便失禁がない ・羽ばたき振戦あり（flapping tremor）
III	・しばしば興奮状態又はせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる ・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、又は従えない（簡単な命令には応じる）	・羽ばたき振戦あり（患者の協力が得られる場合） ・指南力は高度に障害
IV	・昏睡（完全な意識の消失） ・痛み刺激に反応する	・刺激に対して払いのける動作、顔をしかめるなどが見られる
V	・深昏睡 ・痛み刺激にも全く反応しない	－

（2） わが国における肝性脳症の現状と治療上の問題点

肝性脳症の患者数については、本邦における具体的な患者数統計資料が存在しないため、①平成 20 年厚生労働省患者調査で肝硬変又は肝不全と報告されている患者数と肝性脳症発症率、②合成二糖類製剤及び分岐鎖アミノ酸製剤の売り上げ、並びに③本邦における肝硬変患者数の文献調査からそれぞれ算出した。その結果、肝性脳症の患者数は①では約[redacted]人、②では約[redacted]人、③では約[redacted]～[redacted]人であった。これらより、本邦における肝性脳症の患者数は 21,000～42,000 人と考えられた。なお、本結果を踏まえ 20[redacted]年[redacted]月に希少疾病用医薬品の指定申請を行い、2013 年 5 月に指定された。

肝性脳症の治療は、その誘因や憎悪因子、臨床病期及び合併症の有無を把握して決定される。治療法は大別すると誘因の除去・憎悪因子の是正、一般療法（栄養管理）、薬物療法、特殊療法（血漿交換など）、肝移植に分けられる。そのうち薬物療法では、アンモニアの産生抑制、吸収抑制及び排泄促進、あるいは代謝消失促進といったいずれかのメカニズムによる血中アンモニア濃度の抑制が試みられる[8)]。実際には、食事管理と薬物療法［合成二糖類、分岐鎖アミノ酸（Branched-Chain Amino Acids：BCAA）、難吸収性抗菌薬、亜鉛製剤、カルニチン］が組合せて用いられている。肝性脳症に対する国内での標準的な薬物療法を表 2.5.1-2 に示す。

表 2.5.1-2. 肝性脳症に対する国内ガイドライン記載の薬物療法

		合成二糖類	分岐鎖アミノ酸(BCAA)製剤［輸液、経口］	腸管非吸収性抗菌薬	亜鉛製剤	カルニチン
成分名		ラクツロース、ラクチトール	3 種アミノ酸(ロイシン、イソロイシン、バリン)を含む経口栄養剤	リファキシミン等	硫酸亜鉛	レボカルニチン
保険適用		可	可	不可（リファキシミンは未承認）	不可（亜鉛欠乏症のみ）	不可（カルニチン欠乏のみ）
血中アンモニア濃度低下の作用機序		消化管内の酸性化によるアンモニア吸収抑制、アンモニア産生菌の減少、便通によるアンモニア排泄促進	骨格筋におけるアンモニア代謝の促進	腸内アンモニア産生菌の抑制	肝のオルニチントランスアミナーゼ活性、骨格筋のグルタミン合成酵素活性の調節による尿素合成（アンモニア代謝消失）の促進	肝における尿素回路の促進
肝硬変診療ガイドライン	ステートメント	合成二糖類は、肝性脳症患者の脳症パラメーターを改善し、肝性脳症に有効であることから、投与することを推奨する。	［輸液］昏睡を含む肝性脳症の意識障害に対して分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の投与は有効であり、投与することを推奨する。［経口］分岐鎖アミノ酸（BCAA）製剤の長期経口投与は、肝性脳症、栄養状態を改善させるので投与することを推奨する。	腸管非吸収性抗菌薬投与は、初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症パラメーターを改善するため、行うことを提案する。	亜鉛欠乏を合併する肝性脳症には、亜鉛製剤の補充を考慮してもよいと考える。	カルニチン欠乏を伴う肝性脳症に対しては、カルニチンの投与を行うことを考慮する。
	推奨の強さ[a)]（合意率）	1（100%）	1（100%）	2（100%）	なし	なし
	エビデンスレベル[b)]	A	A	A	B	B

肝硬変診療ガイドライン 2015（改訂第 2 版）[25)]から引用。

[a)] 推奨グレード：推奨の強さ：1．強い推奨（実施することを推奨する）、2．弱い推奨（実施することを提案する）

[b)] エビデンスレベル：A（質の高いエビデンス；High）、B（中程度の質のエビデンス；Moderate）、C（質の低いエビデンス）、D（非常に質の低いエビデンス）

肝性脳症の治療では最初に用いられるのは合成二糖類であるが、薬効に由来してしばしば生じる激しい下痢は患者の QOL を低下させ、長期の服薬を困難にさせる原因となっている。また、合成二糖類は主に、シロップ製剤（ラクツロース）又は粉末を水に溶解して服用するもの（ラクチトール）が汎用されるが、その特異的な強い甘味、携行性や服薬の手間にも難があるとされている。さらに、合成二糖類の服用に当たっては、患者自身が便通の状態により投与量を調節する必要があるが、適切な管理は難しく、服薬アドヒアランスも良好ではない[9)]。

現在、国内で肝性脳症の治療に用いられている抗菌薬は、硫酸カナマイシン、硫酸フラジオマイシン（ネオマイシン）、ポリミキシン B などであるが、いずれも肝性脳症に対し適応を有しておらず、保険適応外で使用されているのが現状である [8)]。

海外において、肝性脳症に対するバンコマイシンの単独投与は、合成二糖類（ラクツロース）の単独投与と比べ、同等若しくは優れた有効性を示すとされている [10)]。しかしながら、国内で肝性脳症に対し適応外で使用されているアミノグリコシド系抗菌薬（カナマイシン）やグリコペプチド系（バンコマイシン）は腎機能障害や聴覚障害など重篤な副作用のおそれがある。肝性脳症治療では長期にわたる投与が必要となるが、既存の抗菌薬では長期投与での安全性は確立されておらず、さらに耐性菌の発現も問題となる。

肝性脳症の原因の一つである肝硬変の上部消化管出血の予防法が進歩したことにより、末期昏睡型の肝性脳症の減少が見られているものの、一旦末期昏睡型の肝性脳症が発症した場合の救命率は 23%と不良である [11)]。また、肝性脳症は再発率が高いだけでなく再発を繰り返す疾患であるが、肝不全の原因を根本的に除去することは困難であり、肝性脳症の悪化（再発）を防ぐ維持療法あるいは継続的な予防が重要となる。すなわち、肝硬変患者が治療に反応して脳症から回復した場合や、肝予備能が不良で肝性脳症の再発が予想されるような場合には予防対策を講じることが必要となる [11)12)]。したがって、前治療が無効であった患者や、一度肝性脳症を起こした患者に対する再発の予防を含め、肝性脳症患者に対する新しい治療選択肢の提供は極めて重要であると言える。

（3） L-105 をわが国に導入する意義

L-105 はリファマイシン系に分類される抗菌薬であり、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有する。リファキシミンの作用機序は、細菌の RNA 合成を阻害することで *in vivo* 及び *in vitro* において抗菌効果を発揮し、その作用は殺菌的であることが知られている。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（下痢症をはじめとする腸内感染症、消化管手術時の感染予防、憩室炎、過敏性腸症候群など）およ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 L-105 の有効性、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おり [13)14)15)16)17)]、抗菌薬の長期投与で懸念されている腎毒性や聴器毒性を引き起こすリスクや他剤との相互作用のリスクは低く、海外で実施された 2 年間の長期反復投与臨床試験（5.3.5.2-2：RFHE3002 試験）においても高い安全性が確認されている。また、抗菌薬でしばしば問題となる耐性菌の問題に関しては、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 [18)19)20)]。さらに、耐性菌が発現しても休薬により速やかに消失することが確認されており [21)]、耐性菌の発現が L-105 による治療において大きな障害となる可能性は低いと考えている [22)]。

L-105 は、イタリアでの 1985 年の世界初承認以来、オーファンドラッグに指定された米国を始め、EU 加盟各国、中国及び韓国を含むアジア諸国など、既に 64 ヵ国で肝性脳症関連の適応で承認されており、当該疾患に対する有用性が確認されている（2015 年 5 月 12 日現在）。

L-105 の肝性脳症に対する有効性は 4 つの海外第 III 相試験で評価され、これらの試験データに基づき、2010 年 3 月～2015 年 2 月までに欧米主要国（米国、イギリス、ドイツ及びフランス）で 18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減を適応症として承認されている。

2014 年に米国及び欧州で公表された肝硬変における肝性脳症に対するガイドライン[23)]で、L-105 は肝性脳症の治療及び再発予防に対して最も推奨（GRADE I, A, 1）されている唯一の抗菌薬である。また、2015 年 2 月には英国において、本剤の有効性（肝性脳症の再発抑制）と安全性及び医療経済性（入院期間の短縮等を含めた費用対効果）が評価を受け、国立医療評価機構（NICE）により英国民保険サービス（NHS）で本剤の使用が推奨された[24)]。

国内の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）[25)]では、難吸収性抗菌薬について、初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症パラメーター（血漿アンモニア値、number connection test など）を改善し、その改善作用は 6 ヵ月の長期言投与でも持続し、非吸収性合成二糖類と比べて劣らないことから、治療薬としての使用が提案されており、エビデンスレベルは A である。また、『現在保険適応はないが、近い将来に保険適応収載された場合には、合成二糖類と同様にリファキシミンなどの腸管非吸収性抗菌薬の投与を行う』との提案がなされている。

肝性脳症に対する高い有用性から、わが国でも本剤が 1 日も早く患者に提供できるよう、肝臓疾患関連学会（日本消化器病学会、日本小児栄養消化器肝臓学会）からその早期承認に関する要望書が 2012 年に出されており、本剤の医療上の必要性は高い。これらの L-105 の肝性脳症におけるメリット及び関連学会からの要望を勘案し、国内での肝性脳症に対する医療ニーズにこたえるため、本剤を開発する意義があると判断し、国内での開発を行うこととした。

2.5.1.3　臨床試験計画

（1）　日本の臨床開発の概略

本申請の根拠として医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）を遵守して実施した臨床開発の概略を以下に示す。

わが国では当初、L-105 の開発を進める上で、[redacted]としていた。国内では[redacted]（L-105-275mg 錠）を用いて、国内第 I 相試験（単回投与試験、反復投与試験、食事の影響 ; L-105/1-A）を実施し、20[redacted]年[redacted]月に終了した。その後、医薬品前期第 II 相試験開始前相談（[redacted]; 1.13.2-2）の助言を基に、L-105 の用法・用量を 1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与）とし、2013 年[redacted]月より肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び第 III 相試験（L-105/3-A）を開始し、2015 年[redacted]月に治験を終了した。L-105/2-A は、肝性脳症患者を対象とした多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験で、L-105（リファキシミンとして 400 mg を 1 日 3 回）を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性をラクチトール

と比較した。L-105/3-A では、先行する L-105/2-A が完了した患者に L-105（リファキシミンとして 400 mg を 1 日 3 回）を 10 週間経口投与し、有効性及び安全性の確認を行った。

L-105 を肝性脳症に対して開発するに当たり、国内臨床試験及び海外での承認取得に使用された臨床試験を利用する臨床データパッケージを構築した。

ICH E5 ガイドラインに従った検討の結果、L-105 の薬物動態が日本人と外国人で類似していること、臨床分離株に対する感受性も国内と海外（米国及び欧州）で類似性がみられていること、また、国内臨床試験（L-105/2-A）と治験デザインが類似した海外第 III 相比較試験（RFHE9701）とで肝性脳症に対して同様の有効性が示されたことから、海外のデータを利用し、国内での申請パッケージに含めることは可能と判断した。今回の申請で予定されるわが国での L-105 の効能・効果及び用法・用量を（表 2.5.1-3）に、海外で既に肝性脳症関連で承認された効能・効果及び用法・用量を（表 2.5.1-4）に示した。

表 2.5.1-3. わが国で予定される効能・効果及び用法・用量

効能・効果	肝性脳症における高アンモニア血症の改善
用法・用量	通常、成人にはリファキシミンとして 1 回 400 mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。

表 2.5.1-4. 海外における承認用法・用量

欧米主要国（米国、イギリス、ドイツ及びフランス）		
効能・効果	18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減	
用法・用量	550mg 錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与する。	

上記 4 ヵ国を除く国 [a]		
効能・効果	・肝性脳症 ・高アンモニア血症治療の補助療法	18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減
用法・用量	200mg 錠 2 錠を 8 時間ごとに投与する。	550mg 錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与する。

[a] 承認国により効能・効果、用法・用量が異なる

1）　申請効能・効果の設定根拠

国内で実施した肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-A）で、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニア濃度は L-105 群で有意に減少した。副次評価項目［肝性脳症昏睡度、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL］及び参考として算出した PSE 指数の変化率の投与前後の比較において、L-105 群で全ての項目で有意な改善効果が認められ、海外で実施した治験デザインが類似した第 III 相比較試験（RFHE9701）と同様の有効性が示された。

また、第 III 相試験（L-105/3-A）では、L-105/2A 試験からの本剤の継続で、有効性評価項目（血中アンモニア、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL）の効果が持続していた。さらに、最終観察時点（93 日）で肝性脳症昏睡度が悪化しなかった患者の割合は 84%であり、L-105 の効果の持続が示唆された。なお、同程度の肝性脳症患者を対象に L-105 を長期投与（6 ヵ月）した海外第 III 相臨床試験（RFHE3001）でも同様にアンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び羽ばたき振戦での維持効果が認められ、また、93 日時点の肝性脳症昏睡度が悪化しなかった患者の割合は 74%であった。RFHE3001 試験ではプラセボに比べ有意な肝性脳症再発リスクの軽減及び肝性脳症による入院リスクの減少が認められている。

以上のことから、肝性脳症患者を対象とした L-105/2-A 及び L-105/3-A の結果は、海外臨床試験結果とよく一致しており、L-105 の肝性脳症に対する有効性を十分に示していることから、国内の申請効能・効果を「肝性脳症」とした（申請時）。

2） 申請用法・用量の設定根拠

L-105 の海外での用法・用量は、『肝性脳症』又は『高アンモニア血症の治療の補助療法』を効能・効果として 1200 mg/day（200 mg 錠 ×2、1 日 3 回）が承認されており、『18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減』を適応症として 1100 mg/day（550 mg 錠、1 日 2 回）が承認されている。

海外第 II 相用量設定試験（RFHE9702）では、肝性脳症患者を対象に L-105 600 mg/day（200 mg 錠、1 日 3 回）、1200 mg/day（200 mg 錠 ×2、1 日 3 回）及び 2400 mg/day（200 mg 錠 ×4、1 日 3 回）の 7 日間投与により、1200 mg/day 及び 2400 mg/day で有意な改善効果を示した。さらに、海外第 III 相試験（RFHE9701）では、用法・用量を L-105 1200 mg/day（200 mg 錠 ×2、1 日 3 回）とし、肝性脳症患者で有効性が示されている。

また、L-105 の腸内細菌に対する作用について、小腸内細菌過剰繁殖（Small Intestinal Bacterial Overgrowth : SIBO）を対象とした試験で検討されている。L-105 を 600、800、1200 又は 1600 mg/day を投与すると、細菌数がそれぞれ 17%、27%、60%及び 80%減少し、用量依存性が認められた [26)27)]。SIBO は肝性脳症又は門脈圧亢進を伴う肝硬変患者によく見られることが報告されており、SIBO を対象とした試験結果は肝性脳症患者にも該当する [28)]ことを考慮すると、1200 mg/day が肝性脳症患者における腸内細菌叢の抑制に有効であると考える。

なお、海外では肝性脳症患者を対象とした他の試験で、L-105 1200 mg/day（200 mg 錠 ×2、1 日 3 回投与）の用法・用量での有効性及び安全性が報告されており、ネオマイシン（3000 mg/day）の 6 ヵ月間の間歇投与と比較した試験 [17)]では、有効性はネオマイシンと同等であり、合成二糖類の 3 ヵ月間投与と比較した試験では、肝性脳症の指標である PSE 指数や症状を有意に改善した [15)29)]。

以上のことから、L-105/2-A 及び L-105/3-A では 400 mg を 1 日 3 回、食後に経口投与する用法・用量で実施し、肝性脳症に対する有効性及び安全性を確認できたと考え、国内の申請用法・用量を「通常、成人にはリファキシミンとして 1 回 400mg を 1 日 3 回食後に経口投与する。」とした。

（2）　臨床データパッケージ

L-105 の臨床データパッケージについては、先に実施された医薬品前期第 II 相試験開始前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]; 1.13.2-2）、並びに国内第 I 相、第 II/III 相及び第 III 相試験の結果を受け、海外臨床データを利用した臨床データパッケージとした。

第 I 相試験については国内第 I 相試験（L-105/1-A）及び海外第 I 相試験（RFPK9901）を評価資料とし、海外薬物動態試験の 5 試験（RFPK1007、RFPK1011、RFPK9801、RFPK1002 及び RFHE3002PK）並びに海外薬物相互作用試験の 5 試験（RFDI1001、RFDI1009、RFDI1002、RFDI1008 及び RFDI1045）を参考資料とする。

肝性脳症患者を対象とした第 II 相及び第 III 相試験については、国内第 II/III 相試験の 1 試験（L-105/2-A）、海外第 II 相試験の 1 試験（RFHE9702）、国内及び海外第 III 相試験の 2 試験（L-105/3-A 及び RFHE9701）を評価資料とし、海外第 III 相試験（RFHE9901）、海外長期第 III 相試験（RFHE3001）、及び最大 2 年間の長期投与を行った海外第 III 相試験（RFHE3002）を参考資料とする（図 2.5.1-2）。

なお、医薬品前期第 II 相開始前相談（[redacted]; 1.13.2-2）にて[redacted]試験 3 試験（[redacted]、[redacted]及び RFDI1045）のうち、RFDI1045 を除く 2 試験は[redacted]のため、パッケージに含めないこととした。

以上、国内外のデータから構築した臨床データパッケージをもって、「肝性脳症」を効能・効果とする L-105 の医療用医薬品製造販売承認申請資料とした（申請時）。

国内第 I 相試験

【健康成人男性を対象とした薬物動態試験】
●**L-105/1-A**：
単回投与：550 mg、1100 mg、1650 mg（各 8 名）
反復投与：1100 mg（550 mg BID、7 日間、8 名）
1650 mg（550 mg TID、7 日間、8 名）
食事の影響：550 mg 単回（8 名）

国内第 II／III 相試験

【肝性脳症患者を対象とした比較試験】
●**L-105/2-A**：
肝性脳症患者を対象とした、ラクチトール 6～12 g TID 又は L-105 400 mg TID、14 日間投与による評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験

国内第 III 相試験

【肝性脳症患者を対象とした一般臨床試験】
●**L-105/3-A**（L-105/2-A からの切替え試験）：
肝性脳症患者（L-105/2-A 完了例）を対象とした、L-105 400 mg TID、10 週間投与による一般臨床試験

海外第 I 相試験

【健康被験者を対象とした薬物動態試験】
●**RFPK9901**：
食事の影響：400 mg 単回（14 名）
RFPK1007：
単回投与：550 mg（14 名）
反復投与：1100 mg（550 mg BID、7 日間、14 名）
1650 mg（550 mg TID、14 日間、14 名）
食事の影響：550 mg 単回（14 名）
RFPK1011：
単回投与：600 mg（16 名）
反復投与：600 mg（4 日間、16 名）
食事の影響：600 mg（単回、4 日間、各 16 名）
RFPK9801：健康被験者 4 名を対象とした、[^{14}C]標識 L-105 400 mg 単回投与による薬物動態の検討
RFPK1002：
健康被験者 19 名を対象とした、γ-シンチグラフィーを用いた L-105 200 mg 錠の消化管内挙動特性の検討

【患者を対象とした薬物動態試験】
RFHE3002PK：肝性脳症の既往がある患者 29 名を対象とした、L-105 550 mg BID、反復投与による薬物動態の検討

【薬物相互作用検討試験】
RFDI1001：L-105 の経口避妊薬への影響
（200 mg TID、3 日間、28 名）
RFDI1009：L-105 の経口避妊薬への影響
（550 mg TID、7 日間、42 名）
RFDI1002：L-105 のミダゾラムへの影響
（200 mg TID、3 又は 7 日間、27 名）
RFDI1008：L-105 のミダゾラムへの影響
（550 mg TID、7 又は 14 日間、24 名）
RFDI1045：シクロスポリンの L-105 への影響
（550 mg 単回、30 名）

海外第 II 相試験

【用量設定試験】
●**RFHE9702**：
対象：肝性脳症患者 54 例
600 mg：200 mg TID、7 日間（18 名）
1200 mg：400 mg TID、7 日間（19 名）
2400 mg：800 mg TID、7 日間（17 名）

海外第 III 相試験

【肝性脳症の治療】
●**RFHE9701**：肝性脳症患者 103 名を対象とした、L-105 400 mg 又はラクチトール 20 g 各 TID、5～10 日間投与による比較試験
RFHE9901：肝性脳症患者 93 例を対象とした、L-105 400 mg TID、14 日間投与による、プラセボ対照比較試験

【肝性脳症の寛解維持】
RFHE3001：肝性脳症発作の既往がある患者 299 名を対象とした、L-105 550 mg BID、6 ヵ月間投与によるプラセボ対照比較試験
RFHE3002：肝性脳症発作の既往がある患者 322 名を対象とした、L-105 550 mg BID、2 年間投与による安全性評価のためのオープンラベル試験

図 2.5.1-2. 本承認申請での臨床データパッケージ

（●：評価資料）

1） 海外臨床試験成績が利用可能と考える根拠

ICH E5 ガイドラインに基づき、L-105 の民族的要因の影響の受けやすさを臨床分離株の薬剤感受性、薬物動態、臨床的有効性及び安全性から評価した。海外データの利用可能性については、以下のことに留意し判断した。

「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因（ICH ガイドライン E5）」

・わが国と試験が行われた外国地域での医療環境の類似性

・日本人と外国人の薬物動態の類似性

・日本人と外国人との有効性及び安全性の類似性

2） わが国と試験が行われた海外地域での医療環境の類似性

a) わが国及び欧米の肝性脳症治療に関する医療環境の類似性

肝性脳症の臨床分類はわが国では犬山シンポジウム（1981 年）による昏睡度分類が汎用されており、欧米の肝性脳症治療ガイドラインでは West heaven criteria が臨床病期の判定に用いられている。これら 2 つの昏睡度分類における大きな違いは、分類段階数である。犬山分類では肝性脳症の症状により昏睡度 I～V の 5 段階分類しており、West heaven criteria では Grade 1～4 の 4 段階に分類している。それぞれの判定基準を対比した結果、犬山分類の昏睡度 I から昏睡度 III は West heaven criteria の Grade 1 から Grade 3 の内容をそれぞれ網羅している。West heaven criteria の Grade 4 は、犬山分類の昏睡度 IV 及び昏睡度 V（痛刺激に対する反応の違いで IV 及び V に分類）に相当する。また、犬山分類では参考事項が記載されているなど、より具体的な症状の例示がされており、両者は分類段階数が異なるものの、昏睡時を除き、わが国と海外の判定基準は類似していると考える。また、肝性脳症の治療については、欧米のガイドラインでは合成二糖類、分岐鎖アミノ酸製剤、抗菌薬などが国内のガイドラインと同様に記載されており、わが国及び欧米における基本的な治療方針及び手順に違いはないと考えられる。

b) わが国と試験が行われた海外地域での主な原因菌の類似性

現在、肝性脳症の原因菌については特定されていない。しかしながら、*Bacteroides* や *Clostridium* などの常在性菌（属）がアンモニアを産生することが報告されており、これらアンモニア産生菌（属）は国内の肝硬変症例（高アンモニア血症を含む）の腸内細菌において確認されている[30)31)32)]。また、これらの菌属に属した臨床分離株に対する L-105 の抗菌作用についても確認されている[33)34)35)]。したがって、L-105 は、多くの国内外の肝性脳症患者が保有するアンモニア産生菌に対して抗菌作用を発揮するものと考えている。

今回、国内第 II/III 相臨床試験において、肝性脳症患者から採取した臨床分離株（好気性菌 122 株、嫌気性菌 51 株）を用い、L-105 に対する感受性試験を実施した。これらの結果について、海外データ（米国及び欧州での SIBO などの患者から採取した分離株に対する L-105 の感受性試験）[36)37)]と最小発育阻止濃度（MIC）を比較した（表 2.5.1-5、表 2.5.1-6）

臨床分離株の L-105 に対する感受性は、アンモニア産生菌である嫌気性菌の *Bacteroides* や *Clostridium* のみならず、種々の好気性菌についても国内分離株と海外分離株で類似しているものと判断した。したがって、肝性脳症に関与すると推定される原因菌を含め、腸内細菌に対する L-105 の抗菌効果は類似しているものと判断した。

以上のことから、わが国及び欧米での L-105 による肝性脳症の治療における細菌学的背景について大きな違いはないと考えられた。

表 2.5.1-5. 日本及び海外臨床分離株（好気性菌）に対する L-105 の MIC_{50}

菌種	MIC_{50} (μg/mL)		MIC_{90} (μg/mL)		MIC 範囲 (μg/mL)	
	L-105/2-A（日本）	海外 [36]	L-105/2-A（日本）	海外 [36]	L-105/2-A（日本）	海外 [36]
Staphylococcus aureus	≦0.001*	≦0.25	≦0.001*	≦0.25	≦0.001	≦0.25
Enterococcus faecalis	≦0.001*	4	≦0.001*	16	≦0.001	≦0.25-16
Enterococcus faecium	≦0.001*	16*	≦0.001*	32*	≦0.001	8-32
Escherichia coli	32	16	32	64	8-32	4-64
Klebsiella pneumoniae	128	64[a]	128	128[a]	64-128	8-128
Klebsiella oxytoca	64*		64*		32-64	
Enterobacter cloacae	128*	64[b]	128*	128[b]	32-128	32-128
Enterobacter aerogenes	64*		64*		-	

*測定株数が 10 株未満

[a] *Klebsiella pneumoniae* 及び *Klebsiella oxytoca* を *Klebsiella* spp.として算出

[b] *Enterobacter cloacae* 及び *Enterobacter aerogenes* を *Enterobacter* spp.として算出

表 2.5.1-6. 日本及び海外臨床分離株（嫌気性）に対する L-105 の MIC_{50}

菌種	MIC_{50} (μg/mL)		MIC_{90} (μg/mL)		MIC 範囲(μg/mL)	
	L-105/2-A（日本）	海外 [37]	L-105/2-A（日本）	海外 [37]	L-105/2-A（日本）	海外 [37]
Bacteroides fragilis	0.5*	0.25	0.5*	>1024	0.5	0.25->1024
Bacteroides vulgatus	0.5*	0.25	0.5*	0.5	0.06-0.5	0.25-4
Bacteroides ovatus	0.5*	1	0.5*	1	-	0.25->1024
Bacteroides thetaiotaomicron	2*	1	2*	>1024	2	0.25->1024
Clostridium difficile	0.015*	0.25	0.015*	0.25	0.015	0.25
Clostridium perfringens	0.03*	0.25	0.12*	0.25	0.03-0.12	0.25

* 測定株数が 10 株未満

3） 日本人及び外国人における薬物動態の類似性

健康成人を対象とした国内 L-105/1-A と海外 RFPK9901 及び RFPK1007 の薬物動態を比較した結果、日本人においても外国人と同様に、L-105 の消化管からの吸収は低く、全身曝露量が低いことが示された（2.5.3.1）。

肝性脳症患者を対象とした L-105/2-A、RFHE9702 及び RFHE3002PK の薬物動態を比較した。その結果、日本人と外国人で全身曝露量（C_{max}）は同様の値を示したことから、肝性脳症患者においても L-105 の全身曝露量は日本人と外国人とは同様であり、肝性脳症患者でも L-105 の吸収は低いことが示された（2.5.3.1）。

日本人及び外国人に L-105 を経口投与したときの薬物動態の結果から、本剤の吸収性が極めて低く、経口投与された本剤のほぼ全量が、標的部位である腸管に存在すると推察され、個体差や人種差などの内因的要因（生物学的要因）によって標的部位での曝露量に差異を生じる可能性は少ないと考える。すなわち、日本人と外国人において、臨床用量の範囲（400mg 1 日 3 回及び 550mg 1 日 2 回）で本剤は標的部位（腸管）での曝露量に差はないと結論付けた。

以上より、日本人と外国人で同様の臨床効果が期待できると考えた。

4） 日本人及び外国人との有効性及び安全性の類似性

a） 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）と海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701）

L-105/2-A は、本申請において評価資料として利用する RFHE9701 と同様に、日本人での有効性を確認するためにデザインされた試験である。RFHE9701 は、肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 5～10 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験である。両試験は対照薬、投与量及び評価項目など多くの点で共通している。L-105/2-A の結果、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、主要評価項目である血中アンモニア濃度でラクチトールに対する本剤の優越性は示されなかったものの、ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニア濃度は L-105 群で有意に減少した。副次評価項目［肝性脳症昏睡度、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL］及び参考として算出した PSE 指数の変化率の投与前後の比較において、ラクチトール群では一部の項目の改善効果は有意ではなかったのに対し、L-105 群では全ての項目で有意な改善効果が認められた。また、安全性に関しても特筆すべき新たな有害事象は認められなかった。

このことから、L-105/2-A での肝性脳症に対する L-105 の有効性及び安全性は十分に示され、RFHE9701 と同様な結果が得られたと考えられた（2.7.3 臨床的有効性及び 2.7.4 臨床的安全性）。

b） 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A）と海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001）

L-105/3-A は、L-105/2-A を完了した被験者を対象に L-105 1200 mg/day を 10 週間経口投与した L-105 の継続又はラクチトールからの切替え投与試験である。一方、RFHE3001 は、スクリーニング前 6 ヵ月以内に 2 回以上の肝性脳症の既往を有する患者を対象とした L-105 1100 mg/day の 6 ヵ

月間経口投与による肝性脳症の寛解維持効果及び安全性の評価を目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

L-105/3-A 及び RFHE3001 は、1 日投与量が各々1200 mg 及び 1100 mg と類似しており、同程度の昏睡度の肝性脳症患者を対象としていること、及び投与期間中の合成二糖類の併用を許容し、L-105 を継続的に投与していることなどで共通している。両試験ともに L-105 の投与でアンモニア濃度及び肝性脳症昏睡度などの有効性評価項目の値が維持されていた。また、両試験における昏睡度の悪化の抑制について、L-105/3-A の最終観察時点（93 日）で比較した結果、RFHE3001 同様に、L-105/3-A でも肝性脳症に対する L-105 の効果の持続が示唆された。安全性に関しても特筆すべき新たな有害事象は認められなかった。

5）　海外試験成績の利用についての結論

以下の理由により、海外で承認されている効能・効果及び用法・用量に基づき海外データを利用して承認申請を行うことは妥当であると判断した。

- 日本人と外国人における L-105 血中薬物動態は同様で、難吸収性が確認されたことから、海外で実施された臨床試験結果が日本人に適用可能と考えられる。
- L-105 は難吸収性抗菌薬であり、薬物の血中濃度が直接的に薬効を示すものではなく、消化管内に分布した薬物が局所で腸内細菌に対して効果を示す特性を有すると考えられる。
- 主要な海外臨床試験及び国内臨床試験における肝性脳症の評価基準は類似しており、これらの試験で評価された被験者の肝性脳症昏睡度は同じ基準で評価されていると考えられる。
- 主要な海外臨床試験及び国内臨床試験における被験者背景が類似していると考えられる。
- 主要な海外臨床試験及び国内臨床試験から得られた結果に一貫性があり、海外で確認された L-105 の肝性脳症に対する有効性及び安全性が、日本人の肝性脳症患者においても同様に示されたと考えられる。

2.5.1.4　　規制当局によるガイダンス及び助言

日本では医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号：[redacted]；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施；1.13.2-1）にて、臨床データパッケージ、[redacted]国内第 I 相試験の内容の妥当性（L-105-275mg 錠を用いた単回・反復投与及び食事の影響試験）及び[redacted]の妥当性について相談を実施した。その結果、臨床データパッケージについては[redacted]が必要であること、国内第 I 相臨床試験の内容は受け入れ可能であること、[redacted]との助言を踏まえ、国内第 I 相試験（L-105/1-A）を 20[redacted]年[redacted]月に開始し、[redacted]月に終了した。その後、医薬品前期第 II 相試験開始前相談（受付番号：[redacted]；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施；1.13.2-2）及び事前面談にて、国内及び海外臨床試験データに基づく臨床データパッケージの適切性、実施可能性を考慮した国内臨

床試験の目標症例数及び評価方法等について協議を行った。その結果、PMDA より日本人患者での L-105 の有効性及び安全性が海外第 III 相試験（RFHE9701）の成績と一貫していることを示すことが必要であるとの助言を踏まえ、L-105 の用法・用量を RFHE9701 と同様に 1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与）と設定し、日本人の肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相臨床試験（L-105/2-A）及び国内第 III 相臨床試験（L-105/3-A）を 2013 年[redacted]月より開始し、2015 年[redacted]月に終了した。

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

全ての臨床試験は GCP とヘルシンキ宣言の条項を遵守して実施された。また、海外臨床試験成績の解釈を行う際には、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）、米国食品医薬品局（FDA）並びに日本の規制当局［厚生労働省（MHLW）、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）］のガイドラインを参考にした。

2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1　製剤開発

国内第 I 相臨床試験では L-105-275mg 錠を用いて実施し、その後の国内第 II/III 相臨床試験及び国内第 III 相臨床試験では L-105-200mg 錠を用いた。両製剤は海外で市販されている製剤の処方を基に製造したものである。これらについては、海外製剤との溶出試験の比較を行い、差がないことを確認した（2.7.1.1.1）。また、本剤の薬物動態学的特性である難吸収性を鑑み、海外の薬物動態試験と比較を行い、臨床用量の範囲（1200 mg/day 及び 1100 mg/day）で本剤は標的部位（腸管）での曝露量に差はないと結論付けた（2.7.1.3.2）。

2.5.2.2　生物薬剤学的評価

（1）　生物学的利用率

本剤は難吸収性であることから、日本人における本剤投与後の全身曝露の程度は外国人と同様に低く、海外で実施された健康成人を対象とした試験では、尿中排泄率は投与量の約 0.4%未満であり、投与されたほぼ全量（約 97%）が糞便中に未変化体として存在することを考慮すると、健康成人での L-105 の生物学的利用率は 0.4%以下と推察される（2.7.1.2.5）。

（2）　食事の影響

L-105 を食後投与したところ、T_{max} が遅延し、AUC の上昇がみられた。しかしながら、L-105 の投与量に対する割合としては非常に小さく、本剤が難吸収性であり、標的部位が腸管であることを考慮すると、薬効に対する食事の影響はほとんどないと考えられた。また、忍容性は良好であった。（2.7.1.3.3）。

2.5.3　臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1　薬物動態

（1）　吸収

L-105 は単回及び反復経口投与のいずれにおいても、用量によらず L-105 の吸収は低く、マスバランス試験（RFPK9801）では、血漿中 L-105 濃度及び放射能は共に低く、尿中排泄率（総放射能）が投与量の 0.4%未満であり、投与されたほぼ全量が未変化体として糞便中に排泄された（2.7.1.2.5）。肝性脳症患者では健康被験者よりも全身曝露量（C_{max} 及び AUC）が上昇したが、投与量に対する割合は両者とも低値であり、肝性脳症患者でも吸収が低いことが示された（2.7.1.2 及び 2.7.2.2.1.1）。

（2）　分布

L-105 の血漿タンパク結合率は中程度であり、健康被験者（67.5 ± 3.7%）と肝機能障害患者（62.0 ± 4.4%）で同程度であったことから、健康被験者と肝機能障害患者の間で差はないことが示されている（2.6.4.4.2）。

消化管内挙動特性試験（γ-シンチグラフィー）の結果、L-105 製剤（錠剤）は投与後速やかに胃で崩壊し（6～23 分）、小腸通過時間は投与後 3.82～6.25 時間、結腸到達時間は 3.94～7.28 時間であった。投与半量が結腸に到達するまでの平均時間は約 5 時間で、投与全量が到達する平均時間は約 7 時間であった（2.7.1.2.6）。

（3）　代謝

L-105 は難吸収性の薬剤であるが、消化管より吸収された一部は肝臓で広範に代謝（主に CYP3A4）され、ヒト肝ミクロソームを用いた代謝試験の結果から 6 種類の代謝物が推定された。海外の臨床試験で得られたヒト血漿試料を用いた代謝物の探索検討では、消化管から全身への吸収率が低いことが起因し、測定に十分なサンプル量が得られないことから、血漿中の代謝物の同定には至っていない。なお、健康被験者を対象とした試験では L-105 の脱アセチル体が尿中代謝物として認められた（2.6.4.5.1 及び 2.7.1.2.2）。

（4）　排泄

L-105 は投与されたほぼ全量（約 97%）が未変化体のまま糞便中に排泄される。L-105 の尿中への排泄は投与量の約 0.4%未満であった（2.7.1.2.5）。

（5）　外的要因に関する薬物動態（薬物相互作用）

ヒト肝ミクロソーム及び CYP 分子種発現系ミクロソームを用いた *in vitro* における代謝試験（PK1003）の結果より L-105 はヒトにおいて主に CYP3A4 で代謝されると考えられた。また CYP

阻害作用の検討（PK1004）では、L-105 の CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1 及び CYP3A4 に対する IC_{50} 値は 25 μmol/L 以上であった（2.6.4.5.1 及び 2.6.4.5.3）。CYP 誘導作用の検討では、CYP1A2 に対する誘導作用を示さなかったが、CYP2B6 及び CYP3A4 に対し弱い誘導作用を示した（0.5 μmol/L 以上）（2.6.4.5.3）。L-105 は P-gp、OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、高濃度（50 μmol/L）で P-gp に対して弱い阻害作用を示した。また、L-105 は P-gp 基質であるジゴキシンの輸送を一部阻害し（IC_{50} 値は約 40 μmol/L）、3 μmol/L で OATP1A2、OATP1B1 及び OATP1B3 を阻害した（2.6.4.7）。

以上のことから、ヒトで認められた最も高い血漿中濃度（100 ng/mL、0.127 μmol/L 相当、L-105/2-A）を考慮すると、L-105 の CYP 阻害及び誘導並びに P-gp 阻害作用に基づく、臨床上問題となる薬物相互作用が生じる懸念は少ないと考えられた（2.7.2.3.2）。

臨床薬物相互作用試験の結果、ミダゾラムを併用した 2 つの薬物相互作用試験（RFDI1008 及び RFDI1002）のうち、一つの試験では併用によりミダゾラムの薬物動態は生物学的同等性の範囲外であったが、もう一つの試験では生物学的同等性が示された。これは L-105 の投与量及び投与期間の違いによる L-105 の全身曝露量の差が原因であると考えられた（2.7.2.3.2）。

経口避妊薬（エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート）（国内未承認）を併用した試験（RFDI1009）では、L-105 は併用薬の全身曝露量（C_{max} 及び AUC）を若干低下させた。L-105 による全身曝露低下作用の臨床的意義は明らかではないものの、併用薬の薬物動態に与える影響は軽微であると推察された（2.7.2.3.2）。

免疫抑制薬であるシクロスポリンと併用した試験（RFDI1045）では、L-105 の全身曝露量が増加することが示された。シクロスポリンは P-gp の阻害剤であると同時に BCRP、OATP1B1 及び OATP1B3 並びに CYP3A4 の阻害剤でもあり、L-105 は P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり、また CYP3A4 により代謝されることが示されている。そのため、シクロスポリン併用時における L-105 の全身曝露の増加に、シクロスポリンによる各トランスポーター及び代謝酵素の阻害がどの程度寄与しているかは不明であるが、本件については、海外の添付文書にて L-105 とシクロスポリン等の P-gp 阻害剤は併用注意とされている（2.7.2.3.2）。日本の添付文書案にも相互作用の項に併用注意として記載した。

（6）　民族差

国内外で実施した健康被験者を対象とした試験（L-105/1-A、RFPK9901 及び RFPK1007）及び肝性脳症患者を対象とした試験（L-105/2-A、RFHE9702 及び RFHE3002PK）の薬物動態の結果から L-105 の用量と薬物曝露量の関係及び民族差について検討した。

健康被験者では、日本人における L-105 投与後の全身曝露の程度は外国人と同様に低く、臨床用量（1100 mg/day 及び 1200 mg/day）における全身曝露量及び薬物動態プロファイルは日本人と外国人で同様な結果が得られた（表 2.5.3-1、表 2.5.3-2）（2.7.1.2）。

肝性脳症患者では、日本人における L-105 投与後の全身曝露量（C_{max}）は外国人と同様に、健康被験者より上昇した（表 2.5.3-3、表 2.5.3-4）（2.7.2.2.1）。

肝性脳症患者では健康被験者よりも全身曝露量が増加したが、投与量に対する曝露量の割合は健康被験者同様低く、臨床用量（1100 mg/day 及び 1200 mg/day）では標的部位である消化管の薬物量には影響を及ぼさないと考えられた。したがって、L-105 は人種に関係なく消化管からの吸収性が極めて低く、経口投与された L-105 のほぼ全量が、標的部位である腸管に存在するため、個体差や人種差などの内因的要因（生物学的要因）によって標的部位での曝露量に差異を生じる可能性は少ないと考えられた（2.7.1.2 及び 2.7.2.3.3）。

表 2.5.3-1. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（単回投与）

	海外		国内		
	RFPK9901（N=14）	**RFPK1007（N=12）**	**L-105/1-A（N=8）**		
	400 mg	**550 mg**	**550 mg**	**1100 mg**	**1650 mg**
C_{max} (ng/mL)	3.8 ± 1.3	4.04 ± 1.51	3.055 ± 1.631	7.09 ± 4.25	5.521 ± 2.746
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	18.3 ± 9.5	11.1 ± 4.15	11.32 ± 5.32	29.47 ± 12.87	16.08 ± 3.52
T_{max} [a] (hr)	1.000 (0.500 – 2.000)	0.75 (0.50 - 2.05)	1.0 (0.5 - 1.5)	1.5 (0.5 - 4)	0.8 (0.5 - 4)
$t_{1/2}$ (hr)	5.84 ± 4.33	1.83 ± 1.38 [b]	4.21 ± 2.12	4.73 ± 1.53 [c]	4.20 ± 1.56

平均値 ± 標準偏差、[a] 中央値（レンジ）、[b]11 名、[c]7 名

表 2.5.3-2. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（反復投与）

	550mg1 日 2 回		550mg1 日 3 回	
	海外 RFPK1007（N=14）	国内 L-105/1-A（N=8）	海外 RFPK1007（N=14）	国内 L-105/1-A（N=8）
C_{max} (ng/mL)	3.41 ± 1.62	4.660 ± 2.611	2.39 ± 1.28	2.449 ± 1.407
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11.5 ± 6.44	19.60 ± 8.45	11.6 ± 5.07	11.26 ± 4.20
T_{max} [a] (hr)	0.76 (0.50 – 4.00)	1.8 (0.50 - 4)	1.00 (0.50 – 2.03)	2.0 (1 - 4)
$t_{1/2}$ (hr)	4.17 ± 3.30	6.24 ± 2.61	5.63 ± 5.27	5.74 ± 2.05 [b]

平均値 ± 標準偏差、[a] 中央値（レンジ）、[b]7 名

表 2.5.3-3. 海外及び国内肝性脳症患者の L-105 投与 3 時間後の血中 L-105 濃度及び C_{max}

	400 mg 1 日 3 回				
	肝性脳症患者				
	海外	国内 L-105/2-A			
	RFHE9702 (N=13)	全体 (N=38)	Child-Pugh A (N=4)	Child-Pugh B (N=25)	Child-Pugh C (N=9)
投与 3 時間後の濃度 (ng/mL)	10.50 ± 15.53	23.09 ± 15.81	16.79 ± 14.13	21.46 ± 12.38	30.42 ± 23.09
C_{max} (ng/mL)	―	32.9 ± 20.6	27.04 ± 17.36	32.3 ± 21.0	37.36 ± 22.18

平均値 ± 標準偏差

表 2.5.3-4. 海外及び国内の肝性脳症患者に L-105 を投与したときの C_{max}（ng/mL）

	Child-Pugh A（軽度）	Child-Pugh B（中等度）	Child-Pugh C（高度）
海外試験 (RFHE3002PK) 550 mg 1 日 2 回	19.5 ± 11.4 (N=18)	25.1 ± 12.6 (N=7)	35.5 ± 12.5 (N=4)
国内試験 (L-105/2-A) 400 mg 1 日 3 回	27.04 ± 17.36 (N=4)	32.3 ± 21.0 (N=25)	37.36 ± 22.18 (N=9)

平均値 ± 標準偏差

(7) 内的要因に関する薬物動態（肝機能障害）

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、肝性脳症患者を対象に L-105 400 mg を 1 日 3 回 6 日以上投与した患者で、肝機能障害（Child-Pugh 分類）別に L-105 の薬物動態を評価した。

L-105 の血漿中曝露量は、健康成人（L-105/1-A）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として、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、肝クリアランスひいては全身クリアランスの低下によるものと考えられる。国内及び海外で実施した肝性脳症患者を対象とした臨床試験（L-105/2-A、RFHE9701、RFHE3001、RFHE3002）では、L-105 の有効性及び安全性が示されており、L-105 は難吸収性で消化管からの吸収が限られていること、薬物動態試験の結果を踏まえると、肝機能障害患者に対する L-105 の用量調節は必要ないと考えられた（2.7.2.2.1 及び 2.7.2.2.3）。

2.5.3.2　薬力学

（1）　細菌学・作用機序

L-105 の作用機序は、標的細菌の RNA 合成を抑制することと考えられた。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。抗菌活性以外の作用として、L-105 は細菌の上皮細胞への接着抑制、細菌の形態学的変化、病原性因子の減少及びプラスミドの除去などについても示されている。また、実際に腸内細菌が MIC 未満の L-105 に曝露された場合には、機能障害を受けるだけでなく、プラスミドを介した病原性遺伝子や薬剤耐性が十分に発現しない可能性が考えられた。

L-105 は、作用部位である消化管内に局在する腸内細菌の関連する疾患に有効であるが、難吸収性のため全身性の感染には有効性が期待できない。例えば、*Salmonella* spp.や *Campylobacter* spp. のような浸潤性の腸内病原菌に対する作用及び病原菌の根絶を期待することは難しいと考えられた（2.7.2.4.2）。

（2）　臨床分離株の L-105 に対する感受性

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）で得られた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。

海外で感染性下痢症由来の臨床分離株（1607 株）を用いた L-105 の *in vitro* 抗菌活性について評価した結果、MIC_{50} の範囲は 0.001～128 μg/mL であった。また、*Streptococcus* spp.、*Klebsiella pneumoniae*、*Enterobacter cloacae*、*Serratia* spp.、*Proteus* spp.、*Pseudomonas aeruginosa*、*Peptostreptococcus* spp.、*Bacteroides* spp.、*Prevotella* spp.、*Fusobacterium* spp.及び *Bifidobacterium* spp. を評価した試験での MIC 範囲は、0.1～>256 μg/mL であった（2.7.2.4.4）。

（3）　大腸細菌叢に対する影響

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（L-105/1-A）で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（2.7.2.4.5）。また、日本人

肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）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考えられた。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考えられた（2.7.2.4.5）。

（4） 腸内細菌叢の細菌数の推移と血中アンモニア濃度

国内第 II/III 相試験（L-105/2A）では 17 名の肝性脳症患者から糞便を採取し、腸内細菌叢の検討を行ったが、本薬に割り付けられ、投与前後の検討が可能であった症例は 7 名であった。アンモニアを産生すると考えられる菌種の変化と血中アンモニア濃度の減少率を表 2.5.3-5 に示した。

投与前後で比較できた症例 7 名のうち、血中アンモニア濃度が低下していたのは 1 名のみであった。L-105/2A の試験全体では、血中アンモニア濃度が減少しており、偶発的に血中アンモニア濃度が減少しない例が多かったものと思われる。当該症例（被験者番号 1156）ではアンモニア産生菌のうち 2 桁以上減少したのは 5 菌種であったのに対し、2 桁以上増加したのは 1 菌種であり、菌の減少が認められた。また、菌数が 2 桁以上増加した菌種と減少した菌種の数が同じか、増加した菌種数の多い症例（被験者番号 1092、1002）では血中アンモニア濃度が 40%以上増加していた。これらの結果から、限られた症例での検討であるが、アンモニアを産生すると考えられる菌に対する本薬の抗菌作用と、血中アンモニアの変化との関連が推察された。

表 2.5.3-5. L-105/2-A でのアンモニア産生菌の推移と血中アンモニア濃度の減少率

被験者番号		1156	1085	1157	1066	1096	1092	1002
血中アンモニア濃度の減少率		54.7%	-1.9%	-8.0%	-13.3%	-26.1%	-40.7%	-101.3%
2桁以上減少した菌種の数		5	6	4	2	3	2	4
2桁以上増加した菌種の数		1	2	2	1	1	3	4
Enterobacteriaceae	Pre	1.4×10^{5}	1.4×10^{9}	2.0×10^{9}	1.0×10^{7}	1.7×10^{8}	8.5×10^{8}	8.0×10^{6}
	Post	2.6×10^{6}	4.0×10^{6}	4.4×10^{7}	4.4×10^{7}	2.5×10^{9}	1.4×10^{9}	1.2×10^{8}
Escherichia coli	Pre	6.0×10^{4}	6.0×10^{8}	2.0×10^{9}	—	1.6×10^{8}	4.2×10^{8}	4.0×10^{6}
	Post	2.4×10^{5}	4.0×10^{6}	4.2×10^{7}	—	2.1×10^{9}	1.1×10^{9}	8.0×10^{7}
Klebsiella pneumoniae	Pre	8.0×10^{4}	—	—	—	2.0×10^{6}	—	4.0×10^{6}
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Klebsiella oxytoca	Pre	—	—	—	—	1.2×10^{7}	—	—
	Post	—	—	2.0×10^{6}	—	2.0×10^{8}	—	—
Citrobacter freundii	Pre	—	8.0×10^{8}	4.0×10^{6}	—	2.0×10^{6}	4.0×10^{8}	—
	Post	—	—	—	—	2.0×10^{8}	2.8×10^{7}	2.0×10^{6}
Citrobacter koseri	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	2.0×10^{6}
Enterobacter cloacae	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	2.4×10^{6}	—	—	—	—	2.0×10^{7}	—
Enterobacter aerogenes	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Proteus mirabilis	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Proteus vulgaris	Pre	—	—	—	4.0×10^{6}	—	—	—
	Post	—	—	—	3.6×10^{7}	—	—	—
α-hemolytic Streptococcus	Pre	1.4×10^{8}	1.2×10^{7}	—	—	—	2.0×10^{7}	—
	Post	2.6×10^{6}	—	1.8×10^{7}	—	—	—	—
β-hemolytic Streptococcus	Pre	—	6.0×10^{6}	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
γ-hemolytic Streptococcus	Pre	1.1×10^{8}	—	—	—	6.0×10^{7}	—	4.2×10^{7}
	Post	1.6×10^{5}	—	—	—	—	—	—
Bacillus	Pre	—	2.0×10^{2}	1.0×10^{4}	4.0×10^{4}	2.0×10^{2}	—	—
	Post	—	—	—	—	—	1.2×10^{8}	—
Bacteroides	Pre	2.9×10^{9}	4.0×10^{10}	2.3×10^{10}	1.6×10^{10}	6.0×10^{9}	4.8×10^{10}	2.2×10^{10}
	Post	4.0×10^{7}	1.2×10^{10}	9.2×10^{9}	1.8×10^{9}	7.8×10^{9}	7.8×10^{9}	4.4×10^{9}
Bacteroides fragilis	Pre	—	—	—	—	—	3.6×10^{10}	—
	Post	—	—	—	—	—	1.2×10^{9}	1.0×10^{9}
Bacteroides vulgatus	Pre	5.6×10^{7}	—	—	2.0×10^{8}	2.0×10^{9}	—	1.2×10^{10}
	Post	2.0×10^{7}	8.0×10^{8}	—	5.6×10^{8}	—	—	2.6×10^{9}
Bacteroides ovatus	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Bacteroides thetaiotaomicron	Pre	—	—	—	—	—	—	6.0×10^{9}
	Post	—	—	—	—	—	—	8.0×10^{8}
Bacteroides uniformis	Pre	—	—	—	—	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Bacteroides eggerthii	Pre	—	—	—	1.6×10^{9}	—	—	—
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Bacteroides distasonis	Pre	—	—	1.4×10^{9}	—	—	2.0×10^{9}	—
	Post	—	5.1×10^{8}	6.0×10^{8}	2.0×10^{8}	—	—	—
Other Bacteroides fragilis group	Pre	2.9×10^{9}	4.0×10^{10}	2.2×10^{10}	1.4×10^{10}	4.0×10^{9}	9.8×10^{9}	4.0×10^{9}
	Post	2.0×10^{7}	1.0×10^{10}	8.6×10^{9}	1.0×10^{9}	7.8×10^{9}	6.6×10^{9}	—
Clostridium	Pre	1.8×10^{7}	1.1×10^{8}	2.0×10^{7}	4.8×10^{7}	1.4×10^{8}	6.0×10^{6}	2.3×10^{8}
	Post	4.0×10^{7}	1.0×10^{7}	8.2×10^{7}	1.4×10^{7}	1.4×10^{8}	1.0×10^{8}	1.8×10^{8}
Clostridium difficile	Pre	—	—	—	4.0×10^{7}	—	—	—
	Post	—	—	—	6.0×10^{6}	—	—	—
Clostridium perfringens	Pre	—	1.4×10^{7}	1.2×10^{3}	—	—	—	1.6×10^{6}
	Post	—	—	—	—	—	—	—
Total	Pre	3.8×10^{9}	1.2×10^{11}	8.0×10^{10}	6.0×10^{10}	3.0×10^{10}	8.6×10^{10}	4.4×10^{10}
	Post	1.8×10^{9}	1.4×10^{10}	1.6×10^{10}	2.2×10^{9}	2.8×10^{10}	1.0×10^{10}	8.1×10^{9}

2桁以上の減少
2桁以上の増加

Unit:(/g)
—：検出限界未満(<2.0×102)

（5） 耐性菌の評価

1） 耐性機構

L-105 による耐性の出現機序はリファンピシンに類似していると考えられ、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの染色体の点変異で起こる。*Bifidobacterium infantis* B107 における L-105 耐性は、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼをコードしている *rpo*B 遺伝子のミスセンス突然変異によることが報告されている。また、L-105 及びリファンピシンは、プラスミドやトランスポゾンを介することが実証されておらず、他の細菌に L-105 耐性が水平伝播する危険性は低いことが示唆されている。これらの結果より、L-105 耐性は DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの染色体の点突然変異であり、耐性菌の酵素活性によって L-105 が不活化されて起こるものではないと考えられた（2.7.2.4.6）。

2） 自然耐性変異

好気性グラム陽性菌、嫌気性グラム陽性菌及びグラム陰性菌における L-105 耐性変異の自然発生率を検討した。その結果、耐性変異は L-105 が低濃度（MIC の 2 倍濃度）で存在する場合では容易に自然発生し、高濃度での発生率は低濃度時よりも低率であり、L-105 耐性変異は偶発的に自然発生することが示唆された。L-105 が難吸収性であること及び L-105 に対する耐性はプラスミド支配ではなく、DNA の安定的な変異が必要であることから、全身性に作用する抗菌薬やネオマイシンで誘導される耐性に比べ、L-105 耐性リスクは低いと推察された（2.7.2.4.6）。

3） *In vivo* における耐性変異

L-105 による治療では、消化管内に作用が限局するため、全身的に耐性菌が出現することは稀であると考えられるが、その一方で、糞便サンプルにおいては L-105 耐性菌の出現が確認されている。健康被験者において L-105 投与後の糞便中耐性菌の出現及び持続性について検討した試験成績では、L-105 投与後に分離した菌株の耐性獲得率は 30～90%であったが、L-105 の投与中止から 3 ヵ月後に耐性菌は検出されなかった。特に好気性菌の耐性率は急速に低下し、嫌気性菌（特に桿菌）についても経過と共に耐性率が低下していた。これらの変化は L-105 が感受性菌を殺菌し、耐性菌が生き残った結果と考えられた。また、耐性菌は不安定で腸内に持続的に定着することができない可能性が考えられた。一方、旅行者下痢症患者を対象とした試験（RFID9801）で L-105 の MIC を評価した結果、MIC 値は L-105 投与前後で変化せず、耐性の獲得が認められなかった。これらの試験成績から、腸内細菌が L-105 耐性を選択した場合でも、感受性菌と比較して不安定な耐性菌は腸内で長期間定着できず、最終的に優勢な感受性菌で構成される細菌叢が復元されると考えられた（2.7.2.4.6）。

4） *Clostridium* における耐性変異

Clostridium difficile 関連下痢症（CDAD）は予後不良であり、消化管内で *Clostridium* の L-105 耐性変異の可能性に関連する報告とリスクについてまとめた。

テキサスメディカルセンター（St. Luke's Episcopal 病院）で 2006 年 8 月から 2007 年 12 月にわたり治療継続患者から単離された *Clostridium difficile*（以下、*C. difficile*）のうち 3%が L-105 耐性株であった。また 110 株の *C. difficile* 臨床分離株の 2.7%が、L-105 耐性であった。

また、肝硬変患者の肝性脳症治療において、L-105 投与期間中に 212 名中 18 名の患者が下痢を発症したが、糞便の細胞毒素試験では全患者で *C. difficile* 陰性であり、この報告では、L-105 の長期投与は肝硬変患者での *C. difficile* 感染と無関係であること、また、肝性脳症患者において *C. difficile* 感染のリスクは増大しないことが示唆されている。

これらの報告を考え合わせると、L-105 耐性 *C. difficile* の出現は除外できないが、非常に稀であると考えられた。また、L-105 の市販後調査において *Clostridium* 感染が増加しているとの報告はなく、1985 年 4 月～2010 年 11 月及び 2011 年 5 月～2014 年 5 月の間に 19 例のみが報告されている。これらを考え合わせ、L-105 は複数年にわたり多数の患者に対して広く適用されているが、CDAD の原因となることはほとんどなく、*C. difficile* の L-105 耐性変異によるリスクは低いと考えられた（2.7.2.4.6）。

5） 交差耐性

結核患者から単離された *Mycobacterium tuberculosis* 5 株を用い、L-105 のリファンピシン交差耐性について検討した結果、L-105 曝露の前後でリファンピシンの MIC 値は同程度であり、L-105 はリファンピシン交差耐性を誘導する可能性は低いと考えられた。一方、健康被験者に L-105 を 7 日間経口投与した場合、皮膚にリファンピシン耐性の *Staphylococcus* spp.が出現する可能性が示されている。しかしながら、欧州薬剤耐性サーベイランスネットワーク（EARS-Net）の 2011 年レポートによると、*Staphylococcus aureus* 株におけるリファンピシン耐性の出現率は、L-105 が広範に使用されているほとんどの欧州各国で非常に低いことが示されていた。これらを考え合わせ、L-105 よるリファンピシン交差耐性リスクは低いと考えられた。

EARS-Net による調査では、リファンピシン耐性変異又は L-105 耐性変異のリスクについて懸念される結果は報告されていない。また、L-105 よるリファンピシン交差耐性リスクについても報告されていないことから、L-105 耐性変異に関するリスクは現時点で問題視される状況にないと考えられた（2.7.2.4.6）。

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の試験として、海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）、国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）、海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）及び肝性脳症患者を対象としたプラセボ対照による海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）を示した。また、L-105 の継続投与における有効性評価のための試験として、国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）及び 1 日用量が類似の海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）を示した。

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を 2.7.3.1 に示した。

2.5.4.1 有効性に関する主要な試験のデザイン

（1） 海外第 II 相試験（RFHE9702、評価資料）

RFHE9702 は、肝性脳症患者を対象に、L-105 の 3 用量（600、1200、2400 mg/day）を 7 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、用量設定、並行群間比較試験である。

用法・用量は、600 mg 群で L-105-200mg 錠 1 錠 ＋ プラセボ 3 錠、1200 mg 群で L-105-200mg 錠 2 錠 ＋ プラセボ 2 錠、2400 mg 群で L-105-200mg 錠 4 錠の 1 日 3 回経口投与とした。主要評価項目は、最終評価時の PSE 指数とし、その他の評価項目は、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）、血中アンモニア濃度、羽ばたき振戦、Number connection test、脳波、便検査（pH）、血漿中 L-105 濃度及び尿中 L-105 濃度とした。

（2） 国内第 II/III 相試験（L-105/2-A、評価資料）

L-105/2-A は、肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験である。本治験は海外試験結果を国内で検証するために、次項 RFHE9701 と類似のデザインとした。

用法・用量は、L-105 群で L-105-200mg 錠 2 錠、ラクチトール群で L-105-対照薬 1～2 包（ラクチトール水和物として 6～12 g）の 1 日 3 回経口投与とした。主要評価項目は、血中アンモニア濃度及び PSE 指数の変化率とし、副次評価項目は、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、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波及び QOL（Quality of life）とした。主要評価項目の検定は閉手順で実施し、血中アンモニア濃度の優越性を検証した後、PSE 指数の優越性を証明することとした。

対照薬にラクチトールを選択した理由は、肝性脳症患者を対象とした海外第 III 相試験（RFHE9701）で L-105 の対照薬として使用されたこと、また、国内で肝性脳症の治療に広く使用されている合成二糖類の 1 つで、国内の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）[1)]で肝性脳症に対する使用が推奨されていることによる。

盲検化については、本治験開始前の対面助言を踏まえ、評価者盲検とした。

（3） 海外第 III 相試験（RFHE9701、評価資料）

RFHE9701 は、肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 5～10 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験である。

用法・用量は、L-105 群で L-105-200mg 錠 2 錠＋プラセボ 2 包、ラクチトール群でラクチトール 2 包＋プラセボ 2 錠の 1 日 3 回経口投与とした。主要評価項目は、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）、PSE 指数、PSE 指数の変化率及び血中アンモニア濃度、副次評価項目は、羽ばたき振戦、Number connection test、脳波、PSE の合計及び排便回数とした。

（4） 海外第 III 相試験（RFHE9901、参考資料）

RFHE9901 は、ラクツロース又はラクチトールの服用により生じた消化器系の副作用に耐えられない肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

用法・用量は、L-105 群で L-105 200mg 錠 2 錠、プラセボ群でプラセボ錠 2 錠の 1 日 3 回経口投与とした。主要評価項目は、奏効率［ベースラインと比べて肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が 1 以上改善した被験者の割合］、副次評価項目は、PSE 指数の変化、羽ばたき振戦、Number connection test、血中アンモニア濃度、ミニメンタルステート検査（Mini mental state exam；MMSE）スコア及び脳波とした。

（5） 国内第 III 相試験（L-105/3-A、評価資料）

L-105/3-A は、先行する国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、非盲検試験である。

用法・用量は、L-105-200mg 錠 2 錠の 1 日 3 回経口投与とした。有効性の評価項目は、血中アンモニア、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、脳波及び QOL とした。本治験では、合成二糖類の併用が可能であった。

（6） 海外第 III 相試験（RFHE3001、参考資料）

RFHE3001 は、肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105 1100 mg/day を 6 ヵ月間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験である。

用法・用量は、L-105 群で L-105-550mg 錠 1 錠、プラセボ群でプラセボ 1 錠の 1 日 2 回経口投与とした。主要評価項目は、肝性脳症が再発するまでの期間（初回投与から最初の肝性脳症発作までの期間）、副次評価項目は、肝性脳症起因の最初の入院までの期間、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が悪化するまでの期間、羽ばたき振戦グレードが悪化するまでの期間、慢性肝疾患質問票（CLDQ）の疲労ドメインスコアの変化及び血中アンモニア濃度の変化、その他の副次評価項目は、特発性細菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis；SBP）と診断されるまでの期間、臨界フリッカー周波数（critical flicker frequency ; CFF）の変化、血中アンモニア濃度の変化、各評価時点で肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が変化した被験者数とその割合、各評価時点で羽ばたき振戦が変化した被験者数とその割合とした。本治験では、合成二糖類の併用が可能であった。

2.5.4.2　有効性に関する主要な試験の被験者背景

（1）　RFHE9702

RFHE9702 の対象は昏睡度（Conn スコア）グレード 1～3 の肝性脳症患者であった。ベースラインの血中アンモニア濃度（平均 ± 標準偏差）は、600 mg 群で 226.2 ± 185.5 μg/dL、1200 mg 群で 244.4 ± 238.1 μg/dL 及び 2400 mg 群で 312.2 ± 265.5 μg/dL であった。ベースラインの PSE 指数（平均 ± 標準偏差）は、600 mg 群で 0.378 ± 0.114、1200 mg 群で 0.384 ± 0.138 及び 2400 mg 群で 0.417 ± 0.85 であった。その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で差はなかった。

（2）　L-105/2-A

L-105/2-A の対象は昏睡度 I 又は II（犬山分類）の肝性脳症患者であった。さらに、選択基準として、肝硬変又は門脈大循環短絡を有する、高アンモニア血症（血中アンモニア濃度≥ 80 μg/dL）患者などが設定された。

ベースラインの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 μg/dL 及びラクチトール群で 136.44 ± 42.72 μg/dL であった。ベースラインの PSE 指数は L-105 群で 0.335 ± 0.113 及びラクチトール群で 0.333 ± 0.104 であった。その他、人口統計学的データを評価した結果、年齢を除き投与群間で差はなかった。年齢の有効性評価に与える影響については、共変量に年齢を加えた追加解析で検討することとした。

（3）　RFHE9701

RFHE9701 の対象は昏睡度（Conn スコア）グレード 1～3 の肝性脳症患者であった。さらに、選択基準として、肝硬変と診断され、急性・再発性肝性脳症［肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード 1～3］をランダム化前 48 時間未満で発現した患者などが設定された。

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 131.5 ± 68.9 μg/dL 及びラクチトール群で 150.7 ± 104.0 μg/dL であった。ベースラインの PSE 指数（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 0.56 ± 0.13 及びラクチトール群で 0.56 ± 0.16 であった。その他、主な人口統計学的デ

ータを評価した結果、ベースラインの NCT グレード及び肝性脳症罹患期間に群間で有意な差が認められた以外、投与群間で差はなかった。

（4） RFHE9901

RFHE9901 の対象は昏睡度（Conn スコア）グレード 1 又は 2 の慢性、軽度又は中等度の肝性脳症患者であった。

ベースラインの血中アンモニア濃度（グレード）は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 0 が 18、12 名、グレード 1 が 14 及び 18 名、グレード 2 が 6 及び 6 名、グレード 3 が 4 及び 4 名、グレード 4 が 5 及び 3 名であった（対象は、それぞれ 47 及び 42 名）。ベースラインの PSE 指数（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 0.30 ± 0.14、プラセボ群で 0.29 ± 0.10 であった（対象は、それぞれ 46 及び 43 名）。なお、スクリーニング後に症状が改善し、投与開始時に肝性脳症昏睡度 0 の被験者が存在した（L-105 群で 5 名、ラクチトール群で 3 名）。その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で差はなかった。

（5） L-105/3-A

L-105/3-A は先行する L-105/2-A を完了した患者を対象とし、L-105 を継続して 12 週間投与した被験者（L-105 継続群）及びラクチトールから切替えて L-105 を 10 週間投与した被験者（L-105 切替え群）から構成された。

先行 L-105/2-A を完了し、本治験に登録された被験者数は、L-105 継続群は 69/84 名、L-105 切替え群は 73/87 名であった。なお、L-105 初回投与後の有効性を検討するために、L-105 服薬開始時点をベースラインとして集計した。ベースラインは、L-105 継続群では、先行 L-105/2-A の L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）とし、L-105 切替え群では、本治験の L-105 服薬開始時点とした。

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 継続群及び L-105 切替え群の順でそれぞれ 134.47 ± 49.95 μg/dL 及び 123.91 ± 57.12 μg/dL、PSE 指数はそれぞれ 0.33 ± 0.11 及び 0.24 ± 0.17 であった。

本治験で合成二糖類を使用（又は併用）していた被験者の割合は、L-105 継続群では L-105/2-A 開始前が 65.2%（45/69 名）、L-105/2-A 実施中が 0%（併用禁止のため）及び L-105/3-A 実施中が 34.8%（24/69 名）であった。L-105 切替え群では、L-105/2-A 実施中が 100%（73/73 名）及び L-105/3-A 実施中が 41.1%（30/73 名）であった。

（6） RFHE3001

RFHE3001 の対象は肝性脳症の寛解期（Conn スコア 0 又は 1）にある肝性脳症患者であった。本治験では合成二糖類の併用を可能とした。

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 87.9 ± 47.76 μg/dL 及びプラセボ群で 92.1 ± 55.24 μg/dL であった（対象は、それぞれ 132、149 名）。ベースラインの肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 0 が 93 及び 107 名、グレード 1 が 47 及び 52 名であった（対象は、それぞれ 140 及び 159 名）。その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で差はなかった。

なお、合成二糖類の使用状況について、治験前及び治験中に使用していた被験者数はいずれも、L-105 群が 91.4%（128/140 名）及びプラセボ群が 91.2%（145/159 名）であった。

（7） 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

RFHE9702、L-105/2-A、RFHE9701 及び RFHE9901 の対象は、いずれも症状を有する肝性脳症患者であった。これらの試験の被験者集団では、各試験の選択・除外基準で相違点はあるものの、対象となる疾患（肝性脳症）及びその程度は同様と考えられた。

L-105/3-A 及び RFHE3001 は、L-105 をそれぞれ 3 ヵ月及び 6 ヵ月間継続投与した試験であるが、これら 2 試験ではベースラインの昏睡度が異なる。L-105/3-A では昏睡度 II までの患者が含まれたが、RFHE3001 では I までであった。これは、L-105/3-A では先行 L-105/2-A からの L-105 継続群及び L-105 切替え群で、それぞれベースライン時点が異なるためであった。両試験の被験者集団では、合成二糖類の併用状況等に違いはあるものの、対象となる疾患は同様であった。

以上より、国内外で実施された上記治験の対象集団と、市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えられた。

2.5.4.3 昏睡度の基準の類似性

肝性脳症昏睡度の判定は、国内 L-105/2-A では犬山シンポジウム昏睡度分類（以下、犬山分類）に、海外 RFHE9701 及び RFHE9702 では Conn スコアに基づいて実施された。

肝性脳症昏睡度の分類について、国内試験で用いる犬山分類と海外試験で用いられた Conn スコアの大きな違いは、分類段階数である。犬山分類では肝性脳症の症状により昏睡度 I～V の 5 段階分類しており、Conn スコアでは症状が発現していない状態をグレード 0 とし、肝性脳症の症状によりグレード 1～4 の 4 段階に分類している。

それぞれの判定基準を対比した結果、犬山分類の昏睡度 I から昏睡度 III は Conn スコアのグレード 1 からグレード 3 の内容をそれぞれ網羅している。Conn スコアのグレード 4 は、犬山分類の昏睡度 IV 及び昏睡度 V（痛刺激に対する反応の違いで分類）に相当する。また、犬山分類では参考事項が記載されているなど、より具体的な症状の例示がされている。

以上から、両者は分類段階数が異なるものの、昏睡時を除き、肝性脳症昏睡度の判定基準として類似しており、犬山分類の昏睡度 I～III は Conn スコアのグレード 1～3 にそれぞれ相当すると考えた。

2.5.4.4　血中アンモニア濃度を評価項目とすることの適切性

難吸収性抗菌薬である L-105 は、消化管内に局在してアンモニア産生菌を抑制し、血中アンモニア濃度の低下作用を発揮する。肝性脳症の原因として様々な誘因が提唱されているが、肝性脳症の発現機序の中で中心的な役割を担っているのは、循環血中アンモニア濃度の上昇である[4)5)]。肝性脳症の治療法は大別して 5 種［誘因の除去・憎悪因子の是正、一般療法（栄養管理）、薬物療法、特殊療法（血漿交換など）、肝移植］に分けられ、そのうち薬物療法では、アンモニアの産生抑制、吸収抑制及び排泄促進、あるいは代謝消失促進といったメカニズムのうち、いずれかによる血中アンモニア濃度の抑制が試みられる[8)]。

以上から、血中アンモニア濃度は客観的指標であり、肝性脳症に対する治療効果の指標として評価項目に設定することは、臨床試験で得られた成績を評価・比較する上で適切であると考えた。

2.5.4.5　肝性脳症の一元化評価指数（PSE 指数）の適切性

PSE 指数（Portal-Systemic Encephalopathy index）は、1977 年に Conn らにより提唱された肝性脳症の一元化評価指数であり、精神状態スコア（Conn スコア）、血中アンモニア濃度、羽ばたき振戦グレード、EEG グレード及び Number connection test-A（NCT-A）グレードを組み合わせたシンプルな指標により、症状の改善を数値的に評価できる利点がある[38)39)]。

PSE 指数は、基本的に上述の 5 項目から構成され、各項目には程度の軽い順に 0～4 のグレードが割り当てられる。PSE 指数の算出は、肝性脳症昏睡度グレードのみ 3 倍した（他は 1 倍）全項目のグレードの合計点（分子）を、全項目の最大グレードの合計点である 28（分母）で除すことで行う。Conn らは、全ての項目の評価が不可能であった場合には、評価できなかった項目のスコアを分子及び分母から除いた割合で（肝性脳症昏睡度以外の 1 項目を除いた場合の分母は 24 となる）算出可能としている[38)]。

PSE 指数はこれまでに、海外で多くの臨床試験の評価項目に採用され、1000 例を超える症例について肝性脳症の治療に関する薬剤の評価に用いられており[39)]、海外で実施された RFHE9701 及び RFHE9702 では PSE 指数が主要評価項目となっている。PSE 指数で使用する Conn スコアについても、国内における肝性脳症の判定基準と類似しており準用が可能である。なお、RFHE9701 では PSE 指数を HE 指数（Hepatic Encephalopathy Index）と呼称しているが、本項では PSE 指数と表示する。

以上から、国内外の肝性脳症患者の症状を比較するための評価指標として、PSE 指数は複数の症状を一元化して評価できる点、及び海外における肝性脳症の治療薬の評価における採用実績が豊富な点で、国内外の臨床試験で得られた成績を比較する上で有用かつ適切であると考えた。

2.5.4.6　試験結果の要約

（1）　海外第 II 相試験（RFHE9702）結果の要約（2.7.3.2.1）

1）　血中アンモニア

血中アンモニアの要約統計量を表 2.5.4-1 に示した。

ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、血中アンモニア濃度は、用量依存的な傾向を示さなかった（p=0.40；共分散分析）。

表 2.5.4-1. 血中アンモニアの要約統計量並びに調整済み平均値及びその信頼区間（RFHE9702）

投与群	時期	血中アンモニア濃度（μg/dL）			グレード（共分散分析による調整済み平均値）	
		N	平均	標準偏差	平均	95% 信頼区間
600 mg	Day 1	14	226.2	185.5	—	—
	最終評価	17	182.4	175.9	0.59	0.32 - 0.86
1200 mg	Day 1	16	244.4	238.1	—	—
	最終評価	18	243.5	270.1	0.86	0.61 - 1.10
2400 mg	Day 1	16	312.2	265.5	—	—
	最終評価	16	321.2	307.4	0.74	0.52 - 0.95

2）　PSE 指数

最終評価時の PSE 指数のベースラインからの変化量は、全ての投与群で改善し、1200 mg 及び 2400 mg 群では有意であった［90%信頼区間；それぞれ、−17.4～−3.1 及び−17.8～−3.6］（表 2.5.4-2）。

表 2.5.4-2. ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量（RFHE9702）

投与群	N	PSE 指数の変化量（平均）（%）	95%信頼区間
600 mg	14	−6.4	−14.0 - 1.2
1200 mg	16	−10.3	−17.4 - −3.1
2400 mg	16	−10.7	−17.8 - −3.6

3）　肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の要約統計量を、表 2.5.4-3 に示した。

ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、L-105 による肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの改善は、有意ではないものの、用量依存的な傾向を示した（p=0.099；共分散分析）。

表 2.5.4-3. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの要約統計量並びに調整済み平均値及びその信頼区間（RFHE9702）

投与群	時期	肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード			肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード（共分散分析による調整済み平均値）	
		N	平均	標準偏差	平均	95%信頼区間
600 mg	Day 1	18	1.1	0.5	―	―
	最終評価	16	1.1	0.7	1.05	0.59 - 1.59
1200 mg	Day 1	19	1.3	0.7	―	―
	最終評価	19	0.8	1.0	0.73	0.35 - 1.21
2400 mg	Day 1	17	1.2	0.4	―	―
	最終評価	16	0.8	0.4	0.51	0.18 - 0.97

4）　RFHE9702 の結論

肝性脳症患者を対象とした RFHE9702 の結果、L-105 600 mg/day、1200 mg/day 及び 2400 mg/day の 7 日間投与により、1200 mg/day 及び 2400 mg/day で有意な PSE 指数の改善が認められた。

PSE 指数の構成要素（肝性脳症昏睡度、脳波、NCT、羽ばたき振戦及び血中アンモニア濃度）のグレードでは、肝性脳症昏睡度のみが用量反応的に改善したが、有意ではなかった。

（2）　国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）結果の要約［2.7.3.2.2］

1）　国内臨床試験における用法・用量の設定

肝性脳症患者を対象とした RFHE9702 の結果、L-105 の 1200 mg/day 及び 2400 mg/day で有意な肝性脳症の改善効果（PSE 指数の変化）が認められた。さらに、RFHE9701 では、L-105 1200 mg/day（200 mg 錠 ×2、1 日 3 回）の用法・用量で、肝性脳症患者での有効性が示されている。

以上から、肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び第 III 相試験（L-105/3-A）における L-105 の用法・用量を 1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠、1 日 3 回）に設定した。

2）　血中アンモニア濃度

ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、最終評価時の血中アンモニア濃度は L-105 群が 119.94 μg/dL 及びラクチトール群が 124.94 μg/dL であった。群間差は−4.99 μg/dL（95%信頼区間：−21.25～11.26 μg/dL）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意差はなく（p=0.5449）、血中アンモニア濃度の優越性は証明できなかった。

なお、投与群間で有意であった年齢の有効性評価に与える影響については、共変量に年齢を加えた追加解析で検討した。その結果、最終評価時の血中アンモニア濃度は投与群間で有意ではなく（p=0.3497）、優越性は示されなかった。ただし、最終評価時の血中アンモニア濃度の群間差は、共変量に年齢を加えた解析で−7.67 μg/dL であり、共変量に年齢を加えない解析の−4.99 μg/dL と比べて群間差は大きかった。

一方、投与前後で血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 134.89 ± 49.24 から 119.46 ± 59.45 μg/dL（p=0.0204；t 検定）へ、ラクチトール群では 136.44 ± 42.72 から

125.40 ± 56.63 μg/dL（p=0.1201 ; t 検定）へと両群で共に減少し、L-105 群でのみ有意差が認められた（図 2.5.4-3）。

3） PSE 指数

本項目の検定は、閉手順で血中アンモニア濃度について L-105 の優越性を検証した後に優越性を検討することとしていたが、血中アンモニア濃度で優越性が検証されず、検定に至らなかった。参考として、PSE 指数の最終評価時とベースラインの変化率を比較したところ、投与群間で有意差は認められなかった。

投与前後で PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 0.33 ± 0.11 から 0.20 ± 0.14（p<0.0001 ; t 検定）へ、ラクチトール群では 0.33 ± 0.10 から 0.23 ± 0.17（p<0.0001 ; t 検定）へと両群で共に有意に改善したが（図 2.5.4-4）、最終評価時の群間差は有意ではなかった。

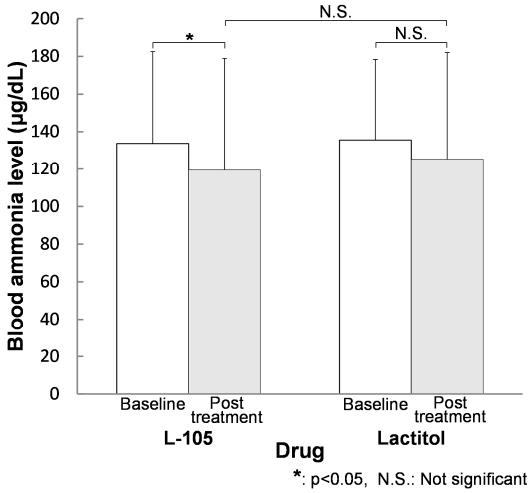

図 2.5.4-3. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

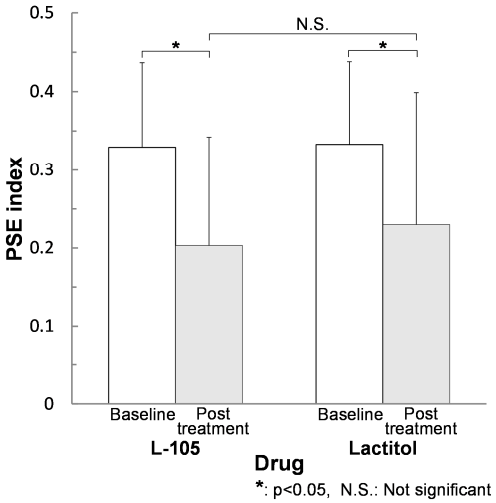

図 2.5.4-4. PSE 指数（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

4） 肝性脳症昏睡度

最終評価時の肝性脳症昏睡度は、ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、投与群間で有意差は認められなかった。

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、ラクチトール群では 1.2 ± 0.4 から 0.6 ± 0.7（p<0.0001；t 検定）へと共に改善し、両群で有意差が認められた（図 2.5.4-5）。

5） 羽ばたき振戦

最終評価時の羽ばたき振戦グレードは、ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、投与群間で有意差は認められなかった。

投与前後で羽ばたき振戦グレード（平均値 ± 標準偏差）を比較した結果、L-105 群では 0.6 ± 0.7 から 0.3 ± 0.5（p<0.0001；t 検定）へ、ラクチトール群では 0.6 ± 0.6 から 0.4 ± 0.6（p=0.0034；t 検定）へと共に改善し、両群で有意差が認められた（図 2.5.4-6）。

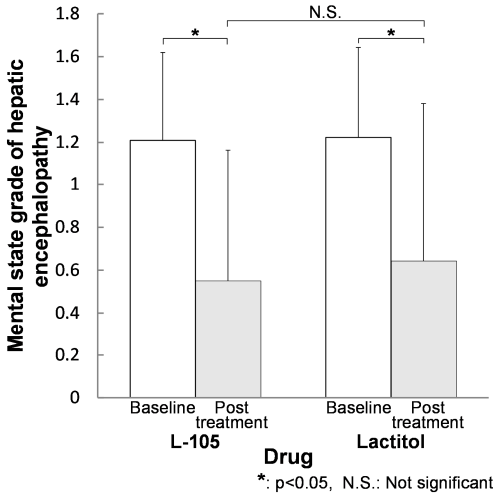

図 2.5.4-5. 肝性脳症昏睡度（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

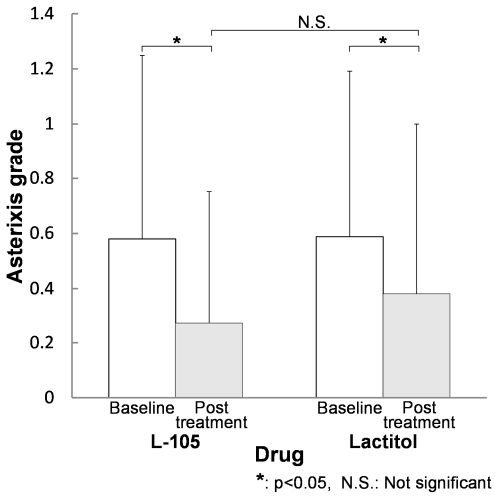

図 2.5.4-6. 羽ばたき振戦グレード（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

6） 精神神経機能

a) Number connection test-A

最終評価時の Number connection test-A は、ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、投与群間で有意差は認められなかった。

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、ラクチトール群では 49.37 ± 22.07 から 45.32 ± 23.66 秒（p=0.0804；t 検定）へと両群で共に改善し、L-105 群でのみ有意差が認められた（図 2.5.4-7）。

b)　Number connection test-B

最終評価時の Number connection test-B（調整後の平均値）は、ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、L-105 群が 87.08 秒及びラクチトール群が 99.13 秒であった。群間差は−12.05 秒（95%信頼区間：−22.40～−1.70 秒）であり、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した（p=0.0228）。

さらに、Number connection test-B（平均値 ± 標準偏差）を投与前後で比較した結果、L-105 群では 111.02 ± 48.28 から 89.33 ± 47.44 秒（p<0.0001 ; t 検定）へ、ラクチトール群では 104.17 ± 47.54 から 96.99 ± 51.12 秒（p=0.1245 ; t 検定）へと両群で共に改善し、L-105 群でのみ有意差が認められた（図 2.5.4-8）。

c)　Digit symbol test

最終評価時の Digit symbol test は、ベースラインを共変量とした共分散分析の結果、投与群間で有意差は認められなかった。

一方、Digit symbol test（平均値 ± 標準偏差）を投与前後で比較した結果、L-105 群では 9.2 ± 5.9 から 11.9 ± 6.0 個（p<0.0001 ; t 検定）へ、ラクチトール群では 10.9 ± 6.0 から 13.2 ± 7.0 個（p<0.0001 ; t 検定）へと共に改善し、両群で有意差が認められた（図 2.5.4-9）。

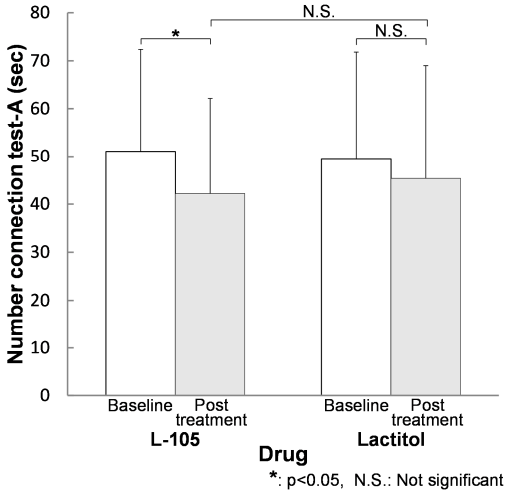

図 2.5.4-7. Number connection test-A 経過時間（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

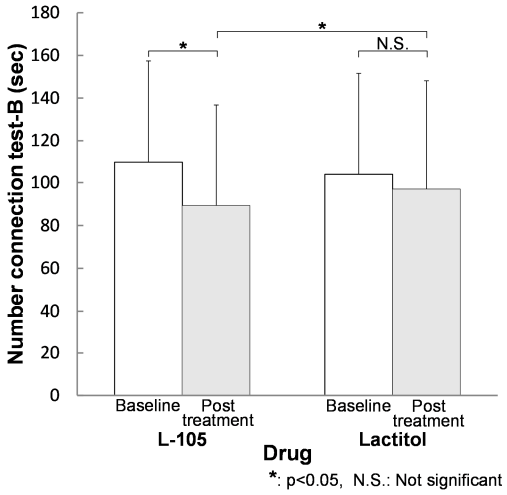

図 2.5.4-8. Number connection test-B 経過時間（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

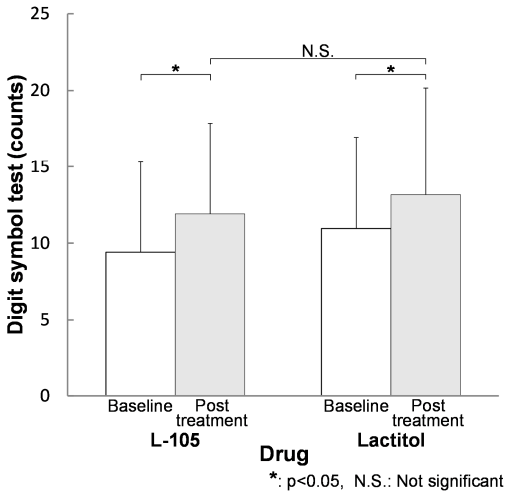

図 2.5.4-9. Digit symbol test 正解数（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

7） 脳波グレード

脳波検査は実施可能な被験者のみ対象に実施した。解析対象例は、L-105 群で 84 名中 22 名及びラクチトール群で 87 名中 24 名のみと少なく、さらに、ベースラインの脳波が正常な被験者（グレード 0 がそれぞれ 7 及び 9 名）が存在したため十分な有効性評価はできないと考えられたが、参考として投与前に対する投与後の脳波グレードの結果を以下に示した。

脳波グレードを投与前後で比較した結果、投与前に比べて Day 15 で改善した被験者は、L-105 群が 8/22 名及びラクチトール群が 3/24 名であった。一方、Day 15 で悪化した被験者は、L-105 群が 2/22 名及びラクチトール群が 3/24 名であった。

8） QOL

a） SF-8（身体的サマリースコア）

SF-8 の身体的サマリースコアの変化量は、t 検定を用いて比較した結果、投与群間で有意差は認められなかった。

一方、身体的サマリースコア（平均値 ± 標準偏差）を投与前後で比較した結果、L-105 群では 44.24 ± 8.58 から 47.62 ± 7.32%（p=0.0018 ; t 検定）へ、ラクチトール群では 44.11 ± 8.90 から 47.32 ± 7.25%（p=0.0026 ; t 検定）へと共に改善し、両群で有意差が認められた（図 2.5.4-10）。

b） SF-8（精神的サマリースコア）

SF-8 の精神的サマリースコアの変化量は、t 検定を用いて比較した結果、投与群間で有意差は認められなかった。

一方、精神的サマリースコア（平均値 ± 標準偏差）を投与前後で比較した結果、L-105 群では 47.88 ± 7.44 から 49.46 ± 7.47%（p=0.0297 ; t 検定）へ、ラクチトール群では 48.60 ± 6.88 から 48.65 ± 7.12%（p=0.9785 ; t 検定）へと両群で共に改善し、L-105 群でのみ有意差が認められた（図 2.5.4-11）。

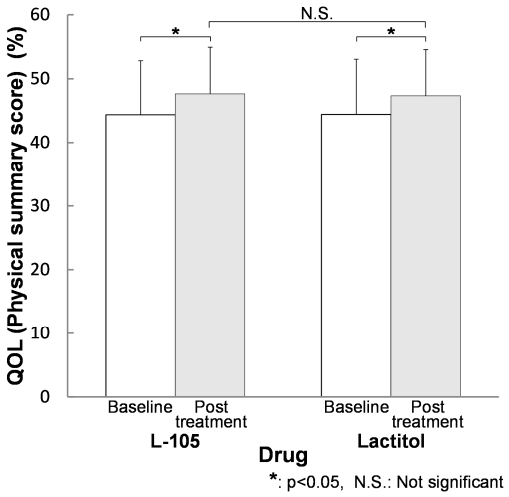

図 2.5.4-10. QOL 身体的サマリースコア（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

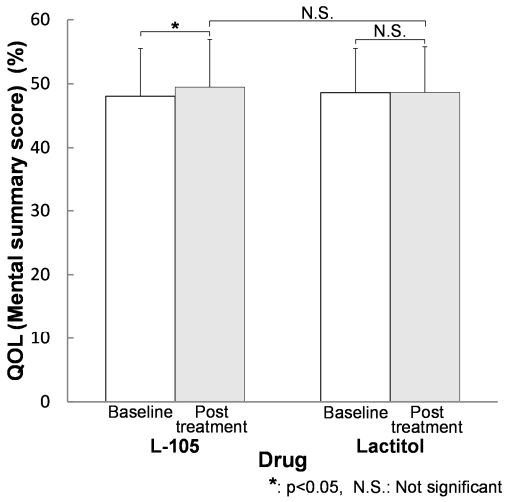

図 2.5.4-11. QOL 精神的サマリースコア（L-105/2-A）

平均値 ± 標準偏差、L-105：N=84、Lactitol：N=87

9）　L-105/2-A の結論

本治験の結果、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、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。副次評価項目では、精神神経機能（Number connection test-B）がラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した。一方、有効性評価項目について、L-105 の投与前後で比較した結果、全ての評価項目（脳波を除く）で有意な改善が認められ、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が明らかとなった。

（3）　海外第 III 相（RFHE9701）結果の要約［2.7.3.2.3］

1）　血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度は L-105 群及びラクチトール群で共に投与開始後に明らかに低下し、L-105 群では投与開始 5 日後にはほぼ正常範囲内となった。血中アンモニア濃度に対する有効性は、ラクチトール群と比較して L-105 群で高く、最終評価時の比較では群間で有意差が認められた（p=0.0084、Wilcoxon 順位和検定：表 2.5.4-4）。最終評価時の血中アンモニア濃度は両群ともにベースラインと比較して有意に減少した（L-105 群で p<0.0001、ラクチトール群で p=0.0378、Wilcoxon 符号付順位検定）。

表 2.5.4-4. 血中アンモニア濃度（RFHE9701）

投与群	時期	N	血中アンモニア濃度（平均）（μg/dL）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	50	131.5	68.9	<0.0001
	最終評価	43	85.7	54.1	
ラクチトール	ベースライン	51	150.7	104.0	0.0378
	最終評価	46	126.0	83.1	
最終評価時の群間比較					0.0084[b]

[a]：Wilcoxon 符号付順位検定、[b]：Wilcoxon 順位和検定

2）　PSE 指数

ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化率は、ラクチトール群と比較して L-105 群がより良好であり、群間差は統計学的に有意であった（p=0.0083：Wilcoxon 順位和検定、表 2.5.4-5）。

表 2.5.4-5. PSE 指数の変化率（治療効果）（RFHE9701）

投与群	N	平均値	標準偏差	p 値 [a]
L-105	38	0.67	0.24	0.0083
ラクチトール	29	0.53	0.28	

[a]：Wilcoxon 順位和検定

PSE 指数の値は両群ともにベースラインと比較して最終評価時に有意に減少した（いずれも p<0.0001：Wilcoxon 符号付順位検定）。また、最終評価時の PSE 指数は、ラクチトール群と比較して L-105 群で低く、統計学的に有意であった（p=0.0103：Wilcoxon 順位和検定、表 2.5.4-6）。

表 2.5.4-6. PSE 指数（RFHE9701）

投与群	時期	N	PSE 指数（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	43	0.56	0.13	<0.0001
	最終評価	39	0.18	0.15	
ラクチトール	ベースライン	38	0.56	0.16	<0.0001
	最終評価	31	0.25	0.14	
最終評価時の群間比較					0.0103[b]

[a]：Wilcoxon 符号付順位検定、[b]：Wilcoxon 順位和検定

3） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度は両群で大きく改善し、最終評価時の肝性脳症昏睡度の平均値はベースラインと比較して L-105 群では 1.82 から 0.58 へ、ラクチトール群では 1.81 から 0.66 へそれぞれ有意に減少したが（それぞれ p<0.0001 : Wilcoxon 符号付順位検定）、群間に有意な差はなかった（Wilcoxon 順位和検定、表 2.5.4-7）。

表 2.5.4-7. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）（RFHE9701）

投与群	時期	N	グレード（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	50	1.82	0.63	<0.0001
	最終評価	50	0.58	0.99	
ラクチトール	ベースライン	53	1.81	0.81	<0.0001
	最終評価	53	0.66	1.16	
最終評価時の群間比較					0.9110 [b]

[a]：Wilcoxon 符号付順位検定、[b]：Wilcoxon 順位和検定

4） 羽ばたき振戦

羽ばたき振戦は両群で徐々に改善し、最終評価時の平均スコアはベースラインと比較して両群ともに有意であったが（L-105 群、ラクチトール群でそれぞれ p=0.007、0.008 : Wilcoxon 順位和検定）、群間差は有意ではなかった。

5） 精神神経機能

精神神経機能検査として Number connection test -A のみが実施され、両群で精神神経機能の改善を示す結果が得られた。最終評価時の Number connection test -A の完遂時間（秒）はベースラインと比較して両群ともに有意であったが、群間差は有意ではなかった。

6） 脳波グレード

脳波グレードは両群ともに改善し、最終評価時のグレードはベースラインと比較してそれぞれ有意に減少したが、群間差は有意ではなかった。

7） RFHE9701 の結論

L-105 は有用かつ忍容性が良好な肝性脳症治療の選択肢であり、短期治療においてラクチトールと同様の有効性を示した。L-105 は血中アンモニア濃度の低下、並びに PSE 指数及び PSE 指数の変化率の改善効果においてラクチトールと比較して統計学的に有意な治療効果を示した。

（4） 国内第 III 相試験（L-105/3-A）結果の要約［2.7.3.2.4］

L-105 の継続投与による有効性を検討するため、先行 L-105/2-A の L-105 群から継続して L-105/3-A を実施し、L-105 を合計 12 週間投与した被験者集団（L-105 継続群、69 名）について、主な評価項目の結果を示す。なお、投与期間には先行 L-105/2-A の 14 日間を含めて記載し、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（図 2.5.4-12）。

2） PSE 指数

PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 継続群では、ベースラインの 0.33 ± 0.11 から Day 15 の 0.20 ± 0.14 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.15 から 0.18 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（図 2.5.4-13）。ベースラインからの PSE 指数変化率（平均値 ± 標準偏差）は Day 15 に 39.04 ± 38.53%であり、それ以後の平均値は 44.35%から 55.09%の間で推移した。

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

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（図 2.5.4-14）。

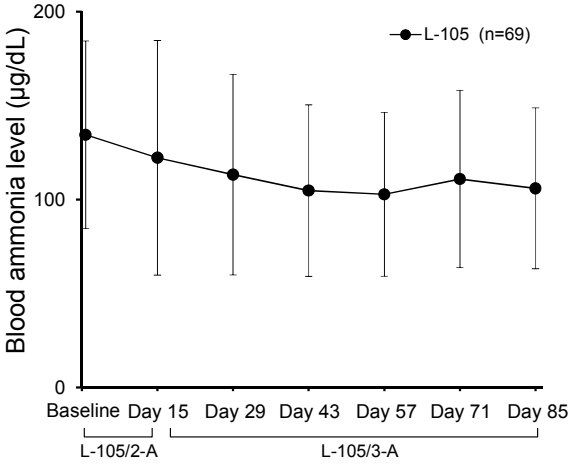

図 2.5.4-12. 血中アンモニア濃度（L-105/3-A）

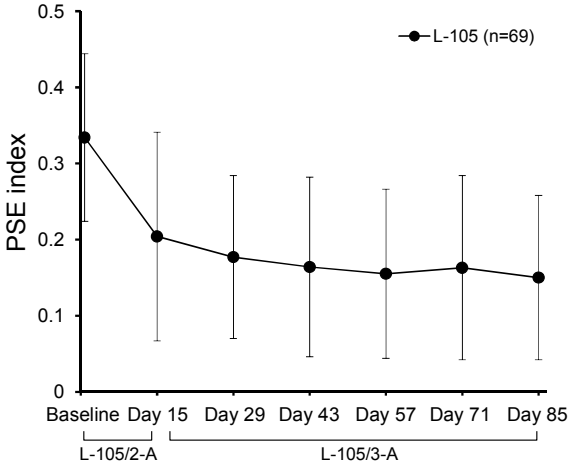

図 2.5.4-13. PSE 指数（L-105/3-A）

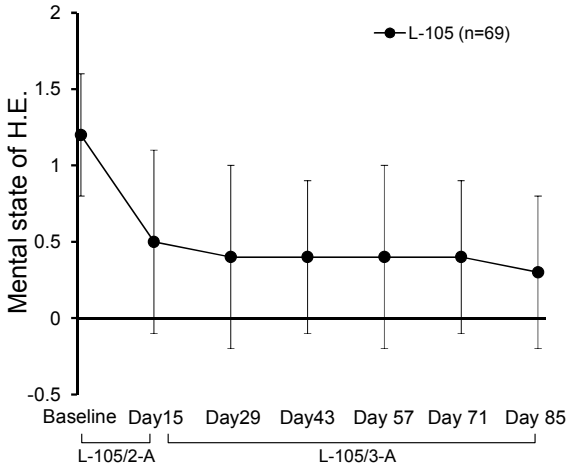

図 2.5.4-14. 肝性脳症昏睡度（L-105/3-A）

4）　L-105/3-A の結論

上記の項目を含め、L-105 継続群では全ての評価項目（脳波を除く）で L-105 の効果が投与期間（12 週間）を通じて持続しており、各評価項目で一貫した L-105 の効果が示された。

（5）　海外第 III 相試験（RFHE9901、参考資料）結果の要約［2.7.3.2.5］

1）　血中アンモニア

Day 14 又は最終評価時のベースラインからの血中アンモニア濃度の変化は、投与群間で有意差を示さなかった（それぞれ p=0.897、0.938：Wilcoxon 順位和検定、表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-8. ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化（RFHE9901）

時期	投与群	N	血中アンモニア濃度の変化（平均）	標準偏差	p 値 [a]
Day 14	L-105	44	-19.92	89.87	0.897
	プラセボ	40	-11.04	62.02	
最終評価	L-105	47	-18.32	87.43	0.938
	プラセボ	42	-11.93	60.64	

[a]：Wilcoxon 順位和検定

2）　PSE 指数

Day 14 又は最終評価時のベースラインからの PSE 指数の変化は、投与群間で有意差を示さなかった（それぞれ p=0.565、0.563：t 検定、表 2.5.4-9）。

表 2.5.4-9. PSE 指数の変化（RFHE9901）

時期	投与群	N	PSE 指数の変化（平均）	標準偏差	p 値 [a]
Day 14	L-105	46	-0.10	0.13	0.565
	プラセボ	42	-0.09	0.11	
最終評価	L-105	47	-0.10	0.13	0.563
	プラセボ	43	-0.08	0.11	

[a]：t 検定

3）　肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が 1 以上改善した被験者の割合（奏効率）は、ベースラインと比べて、投与群間で有意差を示さなかった（p=0.623：カイ二乗検定、表 2.5.4-10）。

表 2.5.4-10. 奏効率（RFHE9901）

投与群	N	改善した被験者数 [a]	奏効率 [a]	p 値 [b]	相対リスク [c]	95% 信頼区間 [d]
L-105	48	20	41.7%	0.623	0.852	-27.4 - 13.0
プラセボ	45	22	48.9%			

[a]：ベースラインと比べて、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が 1 以上改善した被験者数及びその割合
[b]：連続修正を有するカイ二乗検定
[c]：プラセボに対する L-105 の相対リスク
[d]：奏効率の差（L-105 - プラセボ）の信頼区間

4）　羽ばたき振戦

Day 14 又は最終評価時のベースラインからの羽ばたき振戦グレードの変化は、プラセボ群と比べて L-105 群で有意であった（それぞれ p=0.007、0.008：Wilcoxon 順位和検定、表 2.5.4-11）。

表 2.5.4-11. ベースラインからの羽ばたき振戦の変化（RFHE9901）

時期	投与群	N	グレードの変化（平均）	標準偏差	p 値 [a]
Day 14	L-105	46	-0.4	0.9	0.007
	プラセボ	43	-0.0	0.4	
最終評価	L-105	47	-0.4	0.8	0.008
	プラセボ	43	-0.0	0.4	

[a]：Wilcoxon 順位和検定

5）　RFHE9901 の結論

プラセボ群と比較して統計的に有意な改善が観察された項目は羽ばたき振戦のみであった。

RFHE9901 は、肝性脳症症状が軽度から中等度の患者（Conn スコア 1 又は 2）を対象として計画されたが、対照群が治療効果を期待できないプラセボ投与となることから、軽度の患者しか参加しにくい原因となったと考えられた。そのため、試験参加の同意を得ることができた患者の昏睡度は 93 例中 81 例が軽症の Conn スコア 1 であり、登録時に症状を有していた患者が治験薬の投

与開始時には症状が消失（Conn スコア 0）していた例も見られるなど、[redacted]と推察された。

（6） 海外第 III 相試験（RFHE3001、参考資料）結果の要約［2.7.3.2.6］

RFHE3001 は、L-105 1100 mg/day（550 mg 錠、1 日 2 回）の用法・用量における肝性脳症の寛解維持効果をプラセボと比較することを目的として実施された。以下、L-105/3-A と比較可能な評価項目について結果を示す。

1） 血中アンモニア

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.5.4-12 に示した。

血中アンモニア濃度は、治験をとおして大きくばらついた。ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニア濃度は、L-105 群で顕著に減少し、その減少はプラセボ群と比べて統計学的に有意な傾向を示した（p=0.0818：共分散分析）。

表 2.5.4-12. 血中アンモニア濃度（RFHE3001）

投与群	時期	N	血中アンモニア濃度（平均）（μg/dL）	標準偏差
L-105	ベースライン	132	87.9	47.76
	最終評価	132	83.9	45.02
プラセボ	ベースライン	149	92.1	55.24
	最終評価	141	88.4	45.75

2） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、プラセボ群と比べて、L-105 群で有意に改善した（プラセボの 2.46 倍、p<0.0001：ロジスティック回帰モデル、表 2.5.4-13）。プラセボ群と比べて、L-105 群の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの変化は-1 又は 0 の割合が高く、+1～+4 の割合は低かった。

表 2.5.4-13. ベースラインに対する最終評価時の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの変化（RFHE3001）

グレードの変化 [a]	L-105［N（%）］	プラセボ［N（%）］	オッズ比 [b]	95% 信頼区間	p 値 [b]
-1	24 (17.8)	14 (9.2)	2.46	1.56 - 3.87	<0.0001
0	80 (59.3)	68 (44.7)			
+1	13 (9.6)	38 (25.0)			
+2	15 (11.1)	19 (12.5)			
+3	2 (1.5)	11 (7.2)			
+4	1 (0.7)	2 (1.3)			

[a]：ベースライン値には治験薬初回投与以前で直近の値、最終評価時の値には肝性脳症発症後の評価時の値又は治療後の直近の値を使用
[b]：ロジスティック回帰モデル

3） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が悪化するまでの期間

6 ヵ月の治療期間で肝性脳症昏睡度が悪化した被験者は、L-105 群が 140 名中 37 名、プラセボ群が 159 名中 77 名であった。

肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間について、Kaplan-Meier 推定値を投与群間で比較した結果、L-105 の有意な抑制効果が示された（p<0.0001、図 2.5.4-15）。プラセボ群と比べて L-105 群の肝性脳症昏睡度の悪化リスクに対するハザード比は、0.463（95%信頼区間：0.312～0.685）であった。プラセボに対して、L-105 が治験期間中の肝性脳症昏睡度の悪化リスクを 53.7%減少させた。

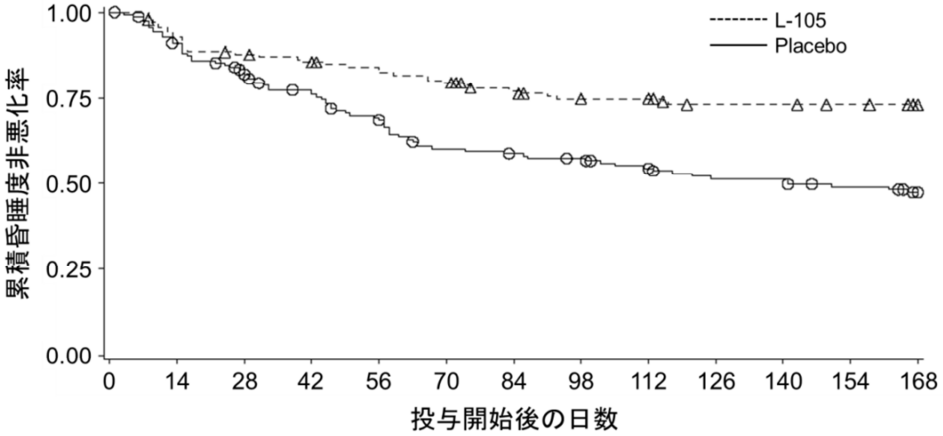

図 2.5.4-15. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（RFHE3001）

4） RFHE3001 の結論

RFHE3001 では、上述の結果を含め、以下の結論が得られている。

- L-105 550 mg 錠、1 日 2 回の 6 ヵ月間投与は、プラセボと比較して、肝性脳症の既往歴のある患者における肝性脳症発作の発症を有意に抑制した。なお、本治験で肝性脳症発作を発症した患者の 56%は入院が必要であった。
- L-105 は肝性脳症の再発リスクを減少させ、共変量解析、感度解析及びサブグループ解析でも一貫して有意な結果となった。治療必要数を算出したところ、肝性脳症発作の再発がプラセボと比較して 1 名少なくなるのに必要な L-105 投与患者数は 4 名であった。
- L-105 投与により肝性脳症発作の発症頻度が減少したことで、ケアが必要な患者の家族の負担が緩和され、患者団体及び医療保険制度に対する入院の負担を減少させた。
- L-105 の効果を示す有意な結果は、肝性脳症関連の入院回避、Conn スコア増加の抑制などの主要な副次評価項目でも観察された。
- 治療必要数を算出したところ、肝性脳症が原因での入院がプラセボと比較して 1 名少なくなるのに必要な L-105 投与患者数は 9 名であった。

- プラセボ群と比較して、L-105 群で肝性脳症起因の入院リスクの有意な減少が認められたことは、有効性の結果の臨床的有意性を明確に示している。
- Conn スコアを指標とした場合、L-105 群ではプラセボ群と比較して肝性脳症症状の寛解維持又は改善が有意に多く認められ、肝性脳症症状の悪化は有意に少なかった（p<0.0001）（ベースラインから治験終了時点までの Conn スコアの変化が-1 又は 0 の場合を寛解維持又は改善とし、+1～+3 の場合を悪化とした）。

2.5.4.7　肝性脳症の改善に関する有効性の考察

（1）　L-105/2-A と RFHE9701 の比較

国内 L-105/2-A では、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、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本剤の優越性は示されなかったものの、ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニア濃度は L-105 群で有意に低下した。有効性の評価項目について投与前後で比較した結果、実施被験者数が不十分であった脳波を除き、L-105 群では全ての評価項目で有意な改善効果が認められた。

海外 RFHE9701 では、L-105 は血中アンモニア濃度の低下及び PSE 指数の変化率の改善においてラクチトールに対し統計学的に有意な治療効果を示した。また、L-105 群では結果の要約で示した全ての評価項目において、ベースラインに対して投与後では有意に改善しており、L-105/2-A と同様の結果であった。

以上のことから、国内の肝性脳症患者を対象とした L-105/2-A において、L-105 は全ての評価項目における投与前後の比較で有意な改善効果を示し、同様の試験デザインの海外 RFHE9701 で得られた結果を再現していたことと併せて、L-105 の日本人肝性脳症患者に対する有効性が確認できたと考えられた（表 2.5.4-14）。

表 2.5.4-14. L-105/2-A と RFHE9701 の主な結果の比較

評価項目		L-105/2-A			RFHE9701		
		前後比較		群間比較	前後比較		群間比較
		L-105	Lactitol		L-105	Lactitol	
血中アンモニア濃度		○	N.S.	N.S.	○	○	○
肝性脳症昏睡度		○	○	N.S.	○	○	N.S.
羽ばたき振戦（グレード）		○	○	N.S.	○	○	N.S.
精神神経機能	NCT-A（完遂時間）	○	N.S.	N.S.	○	○	N.S.
	NCT-B（完遂時間）	○	N.S.	○	−	−	−
	DST（正解数）	○	○	N.S.	−	−	−
QOL	身体的サマリースコア	○	○	N.S.	−	−	−
	精神的サマリースコア	○	N.S.	N.S.	−	−	−
脳波（グレード）		N.S.[a]	N.S.[a]	N.S.[a]	○	○	N.S.
PSE 指数（変化率）		○	○	N.S.	○	○	○

○：P < 0.05、N.S.：not significant、NCT：Number Connection Test、DST：Digit Symbol Test
[a] 一部の被験者のみでの実施となり、有効性の評価について十分な検討はできなかった。

（2） L-105-2-A の主要評価項目で優越性が得られなかった理由

L-105/2-A の被験者数は、肝性脳症患者でのラクチトールに対する L-105 の優越性（血中アンモニア濃度）が検証された RFHE9701 の結果を参考に算出した。そこで、L-105/2-A で優越性が得られなかった理由について、RFHE9701 結果との比較により考察し、RFHE9901 についても比較した。

L-105 群におけるベースラインの肝性脳症昏睡度 I 及び II の被験者割合は RFHE9701 の約 2：3 に対し、L-105/2-A では約 4：1 であった。両試験の L-105 群における血中アンモニア濃度低下作用を、血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量でみた場合、RFHE9701 及び L-105/2-A 共に、昏睡度 II の患者集団でより高かった。

以上より、L-105/2-A では RFHE9701 と比較して L-105 の血中アンモニア濃度低下作用が期待される肝性脳症昏睡度 II の被験者割合が肝性脳症昏睡度 I に比べ著しく低かったことが、最終評価時の血中アンモニア濃度の優越性の検証に至らなかった主な要因であると推察された。

更に、RFHE9901 では L-105/2-A と同様に L-105 群における昏睡度 II の被験者割合が昏睡度 I に比べ著しく低く、昏睡度 I 及び II の被験者割合は約 5 : 1 であった。そのため、RFHE9901 では、プラセボ群と比較しても L-105 群で血中アンモニア濃度の変化量に有意差が認められなかったと推察された。

2.5.4.8 継続投与による有効性の比較検討

国内 L-105/3-A 及び海外 RFHE3001 は、1 日投与量がそれぞれ 1200 mg（200 mg 錠 2 錠、1 日 3 回）及び 1100 mg（550 mg 錠、1 日 2 回）と類似している。これら 2 試験のベースラインの昏睡度は、L-105/3-A では 0～2、RFHE3001 では 0～1 と違いがあるものの、中等度以下の肝性脳症患者を対象としていること及び投与期間中の合成二糖類の併用を許容し、L-105 を継続的に投与している点で、共通の評価項目については比較が可能と考えた。両試験における疾患パラメーターの推移を比較した結果、L-105/3-A では、有効性評価項目（血中アンモニア、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL）に対する効果が持続していた。RFHE3001 でも同様に、アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び羽ばたき振戦に対する効果が維持されていた。

RFHE3001 においては、副次評価項目で昏睡度が悪化するまでの時間が検討されており、L-105 群ではプラセボ群と比較して有意な昏睡度悪化抑制効果が確認されている［ハザード比：0.463（95%信頼区間：0.312～0.685）、p<0.0001］（図 2.5.4-16）。

L-105/3-A と RFHE3001 における昏睡度悪化抑制効果を、L-105/3-A の最終観察時点で比較した結果、RFHE3001 の 93 日時点で昏睡度が悪化しなかった患者の累積割合が 74%であったのに対し、L-105/3-A では 84%であった（図 2.5.4-17）。なお、両試験において合成二糖類（ラクチトール又はラクツロース）を併用している患者の割合は、RFHE3001 の 91.4%に対して L-105/3-A では 38.0%であった。

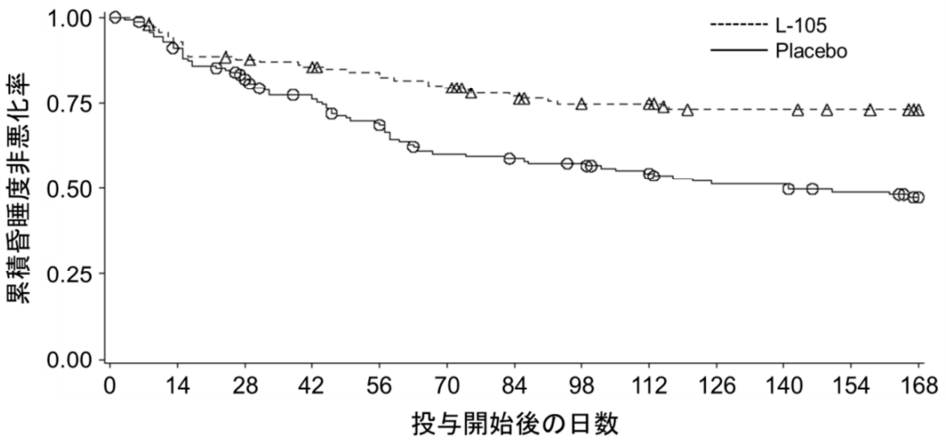

図 2.5.4-16. RFHE3001 における肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間

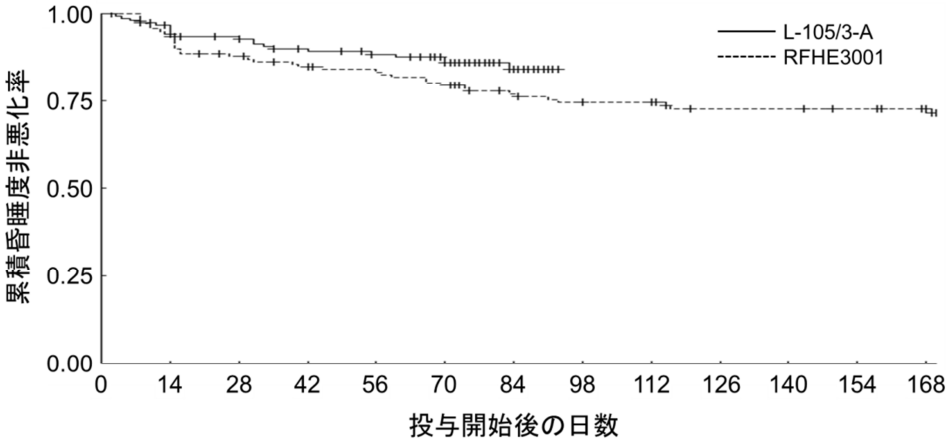

図 2.5.4-17. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（L-105/3-A と RFHE3001 の比較）

以上の比較から、L-105/2-A が完了した患者を対象に L-105 1200 mg/day を継続投与した L-105/3-A では、寛解状態の肝性脳症患者に L-105 1100 mg/day を長期投与した RFHE3001 と同様の、肝性脳症に対する L-105 の効果の持続が示唆された。

2.5.4.9　有効性の結論

L-105/2-A では、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、主要評価項目である血中アンモニア濃度でラクチトールに対する本剤の優越性は示されなかったものの、L-105 投与群ではベースラインに対する最終評価時の比較において、血中アンモニア濃度を含む全ての評価項目で有意な改善効果が認められた。本治験の結果から日本人の肝性脳症患者に対する L-105 の有効性が十分に示され、RFHE9701 と同様の結果が得られたと考えられた。

また、L-105/2-A を完了した患者に L-105 を継続投与した L-105/3-A では、寛解状態の肝性脳症患者に L-105 を長期投与した RFHE3001 と同様に、12 週間にわたり、肝性脳症に対する L-105 の効果が持続することが示唆された。

2.5.5　安全性の概括評価

安全性は、健康被験者を対象とした国内の 1 試験［国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）］及び海外の 1 試験［海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-2：RFPK9901）］、並びに肝性脳症又はその既往を有する患者を対象とした国内の 2 試験［国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）及び国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A）］及び海外の 2 試験［海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702）及び海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701）］の 6 試験により評価した。

また、参考として、肝性脳症又はその既往を有する患者を対象とした海外の 3 試験［海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、5.3.5.1-3：RFHE3001 及び 5.3.5.2-2：RFHE3002）］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

肝性脳症対象では、L-105 を 1 回以上服薬した被験者を、L-105/2-A、RFHE9702、L-105/3-A、RFHE3001 及び RFHE3002 では安全性の解析対象集団とし、RFHE9701 及び RFHE9901 では ITT 解析対象集団とした。

安全性の評価に用いた患者対象の 4 試験（L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び L-105/3-A）において、L-105 を 1 回以上服薬した被験者総数は 330 名（L-105/2-A は 84 名、RFHE9702 は 54 名、RFHE9701 は 50 名、L-105/3-A は 142 名）であった。また、参考とした 3 試験での被験者総数は 510 名（RFHE9901 は 48 名、RFHE3001 は 140 名、RFHE3002 は 322 名）であった。

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、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。市販後に使用が予測される肝性脳症患者では、L-105 を服用するまでに抗菌薬や合成二糖類、アミノ酸注射液等を使用していることが考えられるため、L-105/3-A に組み入れられた被験者と市販後に使用が予測される肝性脳症の患者集団との間に大きな差異はないと考えられた。

安全性の評価に用いた海外 2 試験（RFHE9702 及び RFHE9701）では、肝性脳症患者で、18 歳以上、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）1～3 の患者を組み入れ対象とし、いずれの試験においても抗菌薬及び肝性脳症に対する薬剤の使用は除外した。RFHE9701 での平均年齢は約 63 歳、RFHE9702 では約 54 歳であった。

個々の試験の背景因子における被験者層の割合及び各項目の平均値に著しい不均衡は認められなかった。

投与期間が短期（5～14 日間）の試験（L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び RFHE9901）において、L-105/2-A、RFHE9702 + RFHE9701 及び RFHE9901 の L-105 1200 mg/day での平均曝露期間は、それぞれ 13.0 日（最大 16 日）、6.03 日（最大 10 日）及び 13.06 日（最大 14 日）であった。また RFHE9702 の L-105 600 mg 及び 2400 mg での平均曝露期間は、それぞれ 6.41 日（最大 7 日）及び 6.76 日（最大 7 日）であった（2.7.4.1.2）。

投与期間が 12 週間～2 年間の試験（L-105/3-A、RFHE3001 及び RFHE3002）において、L-105/3-A、RFHE3001 及び RFHE3002 の L-105 1200 又は 1100 mg/day での平均曝露期間は、それぞれ 72.7 日（最大 92 日）、130.3 日（最大 178 日）及び 522.5 日（最大 1260 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）

健康成人男性を対象とした第 I 相試験（L-105/1-A）では、単回投与において 1650 mg 群で白血球数増加が 1 名に、反復投与において 1650 mg 群において好酸球百分率増加が 1 名に発現し、いずれも程度は軽度であった。これらのうち、L-105 と因果関係が否定されなかった事象は好酸球百分率増加であった。

健康被験者を対象としたバイオアベイラビリティ試験（RFPK9901）では、空腹時投与では有害事象は認められなかったが、食後（高脂肪食）投与では腹痛、下痢、硬便、錯感覚及び皮膚炎が各 1 名に発現し、いずれも程度は軽度であった。これらのうち、L-105 と因果関係が否定されなかった事象は腹痛、下痢、硬便及び錯感覚（各 1 名）であった。

実薬（ラクチトール）対照比較試験（L-105/2-A）では、有害事象の発現率は L-105 群で 34.5%（29/84 名）及びラクチトール群で 27.6%（24/87 名）であった。よく見られた有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）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 名）及び背部痛（1 名）であり、高度の事象は肝性脳症（1 名）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。

用量設定試験（RFHE9702）では、よく見られた有害事象（2 名以上に発現）は、L-105 600 mg 群では腹水、下痢及びヘモグロビン減少が各 2 名、L-105 1200 mg 群では肝性脳症が 2 名、L-105 2400 mg 群では悪心が 4 名及び尿路感染が 2 名であった。程度はヘモグロビン減少（1 名）が高度であり、それ以外は軽度又は中等度であった。治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、600 mg 群の 4 名［1 名（外陰部腟カンジダ症）、1 名（体重増加）、1 名（腹水及び関節腫脹）、1 名（嘔吐及び下痢）］、1200 mg 群の 1 名（カンジダ感染）及び 2400 mg 群の 2 名（悪心）が認められた。

実薬（ラクチトール）対照比較試験（RFHE9701）では、有害事象の発現率は L-105 群で 20%（10/50 名）及びラクチトール群で 28%（15/53 名）であった。よく見られた有害事象（いずれかの群で 2 名以上に発現）は、肝性脳症、胃腸出血、下痢及び嘔吐であった。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のは下痢（2 名）であり、高度の事象は肝性脳症及び胃腸出血（各 2 名）であった。

プラセボ対照比較試験（RFHE9901）では、有害事象の発現率は L-105 群で 41.7%（20/48 名）及びプラセボ群で 31.1%（14/45 名）であった。よく見られた有害事象（いずれかの群で 2 名以上）は、高カリウム血症、不眠症、頭痛、腹部膨満、腹痛、下痢、消化不良、放屁、悪心、そう痒症、疲労及び発熱であった。これらのうち、L-105 群の悪心（3 名）、腹部膨満、不眠症、消化不良、そう痒症、放屁、頭痛、（各 2 名）及び下痢（1 名）は、L-105 との因果関係が否定されなかった。L-105 群におけるこれらの有害事象の程度は軽度又は中等度であった。

プラセボ対照比較試験（RFHE3001）では、有害事象（TEAE）の発現率は L-105 群で 80.0%（112/140 名）及びプラセボ群 79.9%（127/159 名）であった。よく見られた TEAE（いずれかの群で 10%以上に発現）は、末梢性浮腫、悪心、浮動性めまい、疲労、腹水、下痢、頭痛及び肝性脳症であった。L-105 との因果関係が否定されなかった主な TEAE は L-105 群の下痢（3.6%）及び悪心（2.9%）であった。L-105 群におけるこれらの TEAE の程度の大半は軽度又は中等度であり、高度の TEAE として、悪心、浮動性めまい、疲労、腹水、下痢、頭痛及び肝性脳症が見られたが、その割合は 0.7～2.9%と低頻度であった。

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名）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名）、下痢が8.5%（12名）、便秘が7.7%（11名）、挫傷が4.2%（6名）、そう痒症及び背部痛が各3.5%（5名）、発熱が2.8%（4名）、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名）であった。副作用は、発現率の高い順に便秘が2.8%（4名）、次いで下痢が1.4%（2名）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名）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名に発現し、このうち、副作用は高ビリルビン血症のみであった。

2 年間の長期投与試験（RFHE3002）では、TEAE の発現率は 93.2%（300/322 名）であった。よく見られた TEAE（新規 L-105 群及び継続 L-105 群をあわせた全 L-105 群で 10%以上に発現）は、肝性脳症、尿路感染、悪心、末梢性浮腫、貧血、腹水、腹痛、低カリウム血症、嘔吐、急性腎不全、呼吸困難、下痢、うつ病、疲労、筋痙縮、便秘、不眠症及び浮動性めまいであった。L-105 との因果関係が否定されなかった主な TEAE（発現率 ≥1%）は、悪心（1.9%）、腹痛及び浮動性めまい（各 1.6%）、嘔吐、放屁及び下痢（各 1.2%）であった。また、これらの TEAE のうち、5%以上に発現した高度の TEAE は、肝性脳症（20.2%）、急性腎不全（9.6%）及び貧血（5.6%）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）

（1）　死亡

安全性の評価に用いた 6 試験（L-105/1-A は 24 名、RFPK9901 は 14 名、L-105/2-A は 84 名、RFHE9702 は 50 名、RFHE9701 は 50 名及び L-105/3-A は 142 名）及び参考とした 3 試験（RFHE9901 は 48 名、RFHE3001 は 140 名、RFHE3002 は 322 名）の中で、L-105 と因果関係が疑われる死亡例はなかった。

L-105/1-A、RFPK9901 及び L-105/2-A では、治験期間中に死亡した被験者は認められなかった。

RFHE9702 では、治験期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 2 名であり、L-105 1200 mg 群及び 2400 mg 群で各 1 名であった。これらの被験者で発現した有害事象は、急性腎不全（2 名）、胃腸出血、播種性血管内凝固及び細菌性腹膜炎（各 1 名）であり、全て治験薬と関連のある事例はなかった。

RFHE9701 では、治験期間中又は最終投与後 30 日以内に死亡した被験者は 12 名であり、L-105 群で 8 名及びラクチトール群で 4 名であった。L-105 群で発現した有害事象は、胃腸出血（3 名）、肝性脳症及び肝不全（各 2 名）、多臓器不全、敗血症性ショック、敗血症、門脈圧亢進症、気管支肺炎、黄疸、腹水及び急性肺水腫（各 1 名）であり、ラクチトール群で発現した有害事象は、肝性脳症（2 名）、多臓器不全、敗血症性ショック、肺炎及び細菌性腹膜炎（各 1 名）であった。いずれの群においても治験薬と関連のある事例はなかったが、治験薬との関連性について報告のない事例も含まれていた。

RFHE9901 では、治験期間中に死亡した被験者は L-105 群の 1 名であった。発現した有害事象は肝機能異常及び急性腎不全であり、治験薬と関連はなかった。

RFHE3001 では、治験期間中又は最終投与後 30 日以内に SAE が発現し死亡した被験者は 21 名であり、L-105 群で 10 名及びプラセボ群で 11 名であった。L-105 群で発現した有害事象は、食道静脈瘤出血（3 名）、うっ血性心不全、肝不全、アルコール性肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、肝移植拒絶反応、多臓器不全、心停止、播種性血管内凝固及び門脈血栓症（各 1 名）であり、プラセボ群で発現した有害事象は、肝硬変（4 名）、食道静脈瘤出血及び肝癌（2 名）、多臓器不全、うっ血性心不全、急性腎不全、及び尿路性敗血症であった。いずれの群においても死因の大部分は疾患進行によるものであった。また、治験薬と関連のある事例はなかった。

L-105/3-A では、治験期間中に死亡した被験者は 1 名であった。発現した有害事象は高度の肝硬変であり、治験薬と関連はなかった。

RFHE3002 では、治験期間中又は最終投与後 30 日以内に SAE が発現し死亡した被験者は 67 名であり、新規 L-105 群で 52 名及び継続 L-105 群で 15 名であった。このうち 33 名［新規 L-105 群で 26 名及び継続 L-105 群で 7 名］は治験期間中（最終投与後 5 日以内を含む）に死亡した。新規 L-105 群で発現した有害事象は、肝不全（15 名）、肝癌（5 名）、呼吸不全及びうっ血性心不全（各 3 名）、肝硬変、肝障害、心停止、敗血症性ショック、胃腸出血及び肺炎（各 2 名）、死亡、胆管癌、肝腎不全、肝臓破裂、肝性脳症、脂肪肝、心肺停止、心肺不全、心血管障害、腎不全、急性腎不全、急性呼吸不全、食道静脈瘤出血、胃十二指腸出血及び大葉性肺炎（各 1 名）であり、継続 L-105 群で発現した有害事象は、肝不全（3 名）、敗血症性ショック及び食道静脈瘤出血（各 2 名）、肝癌、肝硬変、肝腎症候群、呼吸不全、大葉性肺炎、肺炎、痙攣発作及び慢性腎臓病（各 1 名）あった。いずれの群においても死因の大部分は疾患進行によるものであった。また、治験薬と関連のある事例はなかった。

（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-105/1-A 及び RFPK9901 では重篤な有害事象は認められなかった。

L-105/2-A では、重篤な有害事象は 4 名に認められ、L-105 群で 3 名及びラクチトール群で 1 名であった。いずれの重篤な有害事象も肝性脳症（4 名）であり、L-105 群の 1 名の肝性脳症は、程度が高度及び治験薬との因果関係が「有」と判定され、L-105 群 2 名及びラクチトール群 1 名の肝

性脳症は、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。全ての被験者が本有害事象の発現により治験を中止した。転帰はいずれも回復であった。

RFHE9702 では、重篤な有害事象として L-105 600 mg 群の 1 名に体重増加が認められた。程度は中等度、治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。治験は完了し、治験終了時の転帰は継続であった。

RFHE9701 では、重篤な有害事象は 2 名に認められ、L-105 群の 1 名が肝性脳症、ラクチトール群の 1 名が胃腸出血であった。L-105 群の肝性脳症は、程度が中等度、転帰は不明及び治験は中止であった。ラクチトール群の胃腸出血は、程度が高度、転帰は回復及び治験は完了であった。いずれも治験薬との因果関係はなかった。

RFHE9901 では、重篤な有害事象（死亡 1 名を除く）は 9 名に認められ、L-105 群で 5 名及びプラセボ群で 4 名であった。L-105 群で発現した重篤な有害事象は、肝不全、食道静脈瘤出血、腹膜出血、腹水、腎結石症及び自殺念慮（各 1 名）が、プラセボ群で発現した重篤な有害事象は、肝性脳症、胃腸出血、偽膜性大腸炎、貧血、高カリウム血症及び高窒素血症（各 1 名）であった。このうち、プラセボ群の 2 名（偽膜性大腸炎及び肝性脳症）は、治験薬との因果関係がそれぞれ「関連があるかもしれない」及び「おそらく関連あり」であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。いずれも程度は高度及び転帰は回復であった。他の有害事象は、治験薬との因果関係が「関連なし」又は「おそらく関連なし」であり、程度は中等度から高度、転帰は自殺念慮を除き全て回復であった。

RFHE3001 では、肝性脳症を除く重篤な有害事象（TEAE）は 88 名に認められ、L-105 群で 48 名及びプラセボ群で 40 名であった。両群で 5 名以上に発現した重篤な TEAE は、腹水（L-105 群 4 名、プラセボ群 4 名）、食道静脈瘤（4 名、2 名）、肺炎（4 名、1 名）、肝硬変（3 名、6 名）、蜂巣炎（3 名、2 名）、全身性浮腫（3 名、2 名）及び急性腎不全（2 名、4 名）であった。このうち、治験薬と関連のある重篤な TEAE は、L-105 群で 4/140 名及びプラセボ群で 3/159 名に認められ、L-105 群では肝性脳症及びクロストリジウム性大腸炎、下痢、腹水及び発熱が、プラセボ群では肝性脳症が認められた。

L-105/3-A では、13 名に重篤な有害事象が認められた。肝細胞癌（2 名）、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 名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 名は治験薬との因果関係が「有」であった。13 名中 8 名（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。

RFHE3002 では、207 名に重篤な TEAE が認められ、新規 L-105 群で 158 名及び継続 L-105 群で 49 名であった。全 L-105 群で 5%以上に発現した重篤な TEAE は、肝性脳症、急性腎不全、肝移植、肝不全、貧血、腹水、蜂巣炎及び肺炎であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 2/322

名に認められ（新規 L-105 群 1 名、継続 L-105 群 1 名）、両群で腹痛、浮動性めまい、低カリウム血症及びカンピロバクター腸感染が発現した。

2.5.5.4　その他の重要な有害事象（2.7.4.2.1）

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-105/1-A 及び RFPK9901 では治験中止に至った有害事象は認められなかった。

L-105/2-A では、L-105 群の 2 名が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。発現した有害事象は、声帯の炎症及び便秘（各 1 名）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。

RFHE9702 では、2 名が有害事象により治験を中止した（L-105 600 mg 群 1 名、1200 mg 群 1 名）。両群で発現した有害事象は肝性脳症、腹水及び関節腫脹であった。L-105 600 mg 群の 1 名で発現した腹水及び関節腫脹は、いずれも程度が中等度及び治験薬との因果関係は「おそらく関連あり」と判定された。治験終了時の転帰は治療中であった。L-105 1200 mg 群の 1 名で発現した肝性脳症は治験薬との因果関係はなかった。

RFHE9701 では、ラクチトール群の 4 名が有害事象（死亡及び重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。発現した有害事象は、肝性脳症、消化不良、上腹部痛及び尿路感染（各 1 名）であり、このうち、消化不良及び上腹部痛が発現した 1 名では、治験薬との因果関係は「関連があるかもしれない」と判定され、転帰は回復であった。他の有害事象は治験薬との因果関係はなかった。L-105 群では有害事象により治験を中止した例はなかった。

RFHE9901 では、3 名が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した（L-105 群 2 名、プラセボ群 1 名）。L-105 群で発現した有害事象は、徐脈及び消化管感染であり、プラセボ群で発現した有害事象は下痢であった。いずれも治験薬との因果関係は「関連なし」又は「おそらく関連なし」であった。

RFHE3001 では、75 名が TEAE により治験を中止し、L-105 群で 30 名及びプラセボ群で 45 名であった。最も多かった TEAE は肝性脳症であり、L-105 群で 14 名及びプラセボ群で 30 名であった。重篤な TEAE 及び肝性脳症を除く TEAE は、L-105 群で下痢、脱水及び発疹の 3 名及びプラセボ群で発疹及び錯乱状態の 3 名に認められた。このうち、L-105 群の下痢及び発疹、プラセボ群の発疹が治験薬との因果関係ありと判定された。いずれも程度は中等度、転帰は発疹の未回復を除き回復であった。その他の TEAE は治験薬との因果関係はなかった。

L-105/3-A では、2 名が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。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。

RFHE3002 では、101/322 名（31.4%）が TEAE により治験を中止し、新規 L-105 群で 77/252 名（30.6%）及び継続 L-105 群で 24/70 名（34.3%）であった。このうち 96/322 名（29.8%）は重篤な TEAE のために治験を中止した。重篤な TEAE を除く TEAE は、新規 L-105 群の腹痛、不安、

便秘及び発疹が認められ、いずれも治験薬との因果関係はありと判定された。程度は便秘が高度及び他の事象はいずれも中等度であり、転帰は発疹が未回復及び他の事象は回復であった（表 2.7.4-46）。

2.5.5.5　臨床検査値（2.7.4.3）

安全性の評価に用いた 6 試験（L-105/1-A、RFPK9901、L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び L-105/3-A）において、臨床検査値で特記すべき変動は認められなかった。

参考とした 3 試験（RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002）においても、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 6 試験（L-105/1-A、RFPK9901、L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び L-105/3-A）において、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）で特記すべき変動は認められなかった。

参考とした 3 試験（RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002）においても、臨床的に問題となるバイタルサインの変動は認められなかった。

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 の国内での開発に際し、Thorogh QT/QTc 試験の実施については、医薬品第 I 相試験開始前相談（受付番号：[redacted]；20[redacted]年[redacted]月[redacted] 日実施）における助言を基に、非臨床試験及び国内第 I 相試験の結果を踏まえ、次相試験開始前に新たな Thorogh QT/QTc 試験は不要であると判断した。一方、米国では L-105 の承認に際し、FDA より Thorogh QT/QTc 試験は不要であるものの、全身曝露量の増加が予想される高度肝機能障害患者では心電図検査の実施を考慮するよう助言されていた。国内では、医薬品前期第 II 相試験開始前相談（受付番号：[redacted]；20[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）の結果を受け、全ての試験で心電図検査を実施すると共に、L-105/2-A では、実施可能な肝性脳症患者で薬物動態を検討した。また、これまでに得られている国内外の臨床試験における薬物動態及び安全性データ（市販後を含む）の結果を踏まえ、QT 延長のリスクについて検討した。

（1）　非臨床試験

hERG カリウムチャネルを安定発現させた HEK293 細胞に L-105 を 10、30、100 及び 300 μmol/L の濃度で添加して急速活性型遅延整流カリウム電流（I_{Kr}）を測定した結果、I_{Kr} を 50%抑制する濃度（IC_{50}）は 100 μmol/L（78.59 μg/mL）以上と推定された。この濃度は、肝性脳症患者で認められた平均 C_{max} の最大値（Child-Pugh C 群；37.36 ng/mL、表 2.5.5-1）と比較しても 2100 倍以上高い濃度であり、麻酔イヌに L-105 を 1000 mg/kg の用量で単回十二指腸内投与した安全性薬理試験の結果や、消化管吸収性が高い[redacted]の L-105 をイヌに 1000 mg/kg の用量で単回及び 26 週間反

復経口投与（C_{max} は 1370～6769 ng/mL）した結果でも心電図検査等に異常が認められなかったことから、臨床における QT 間隔延長のリスクは低いと考えられた。

表 2.5.5-1. 国内及び海外の肝性脳症患者に L-105 を投与したときの C_{max}（ng/mL）

	Child-Pugh A（軽度）	Child-Pugh B（中等度）	Child-Pugh C（高度）
国内試験 （L-105/2-A）	27.04 ± 17.36 （N=4）	32.3 ± 21.0 （N=25）	37.36 ± 22.18 （N=9）
海外試験 （RFHE3002PK）	19.5 ± 11.4 （N=18）	25.1 ± 12.6 （N=7）	35.5 ± 12.5 （N=4）

平均値 ± 標準偏差

（2） 健康成人及び肝性脳症患者における薬物動態

健康成人を対象とした国内第 I 相試験（L-105/1-A）及び海外第 I 相試験（RFPK1007 及び RFPK9901）の薬物動態を比較した。その結果、日本人においても外国人と同様に、L-105 の消化管からの吸収は低く、全身曝露量が低いことが示された。（表 2.5.5-2、表 2.5.5-3）

肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び海外第 III 相試験（RFHE3002PK）の薬物動態を比較した。その結果、日本人と外国人で全身曝露量（C_{max}）は同様の値を示したことから、肝性脳症患者においても L-105 の全身曝露量は日本人と外国人で同様であり、肝性脳症患者でも L-105 の吸収は低いことが示された（表 2.5.5-1）。

表 2.5.5-2. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（単回投与）

	海外		国内		
	RFPK9901	RFPK1007	L-105/1-A		
投与量	400 mg	550 mg	550 mg	1100 mg	1650 mg
C_{max} (ng/mL)	3.8 ± 1.3	4.04 ± 1.51	3.055 ± 1.631	7.09 ± 4.25	5.521 ± 2.746
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	18.3 ± 9.5	11.1 ± 4.15	11.32 ± 5.32	29.47 ± 12.87	16.08 ± 3.52

平均値 ± 標準偏差

表 2.5.5-3. 海外及び国内の健康被験者における L-105 の薬物動態パラメーター（反復投与）

	550 mg 1 日 2 回		550 mg 1 日 3 回	
	海外 RFPK1007	国内 L-105/1-A	海外 RFPK1007	国内 L-105/1-A
投与期間	7 日間	7 日間	14 日間	7 日間
C_{max} (ng/mL)	3.41 ± 1.62	4.660 ± 2.611	2.39 ± 1.28	2.449 ± 1.407
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	11.5 ± 6.44	19.60 ± 8.45	11.6 ± 5.07	11.26 ± 4.20

平均値 ± 標準偏差

（3） 国内臨床試験における安全性

L-105/1-A で発現した有害事象は 24 名中 2 名 2 件であり、心臓関連又は QT 延長に関する有害事象は認められなかった。また、心電図検査の結果から QT 延長を示唆する所見はなかった。

L-105/2-A で L-105 群に発現した有害事象は 84 名中 29 名 40 件であり、心臓障害に関する有害事象として、1 名に洞性徐脈が発現したが、担当医により治験薬との関連性は否定されており、L-105 による心臓関連又は QT 延長に関する副作用は認められなかった。一方、L-105/3-A（L-105 の 70 日間投与）で発現した有害事象は 142 名中 90 名 181 件であり、心臓障害に関する有害事象として、第二度房室ブロック、洞性徐脈及び動悸が各 1 名発現した。第二度房室ブロック及び洞性徐脈については、担当医により治験薬との関連性は否定されたが、動悸については治験薬との関連性は不明と判断された。動悸が発現した症例は、先行する L-105/2-A でラクチトール群に割り付けられ、投与完了後に L-105/3-A に移行した。L-105 投与 15 日目に動悸（軽度、発現期間 1 日）が発現し、治験担当医は治験薬との関連性を不明と判断したが、治験継続には問題ないと判断され、そのまま L-105/3-A を完了した。当該症例は、先行する L-105/2-A の事前検査及び終了時の心電図検査において、心電図異常（QT 延長、心房細動など）が指摘されていたが、担当医は臨床的に問題なしと判断していた。また、L-105/2-A では対照薬（ラクチトール）の服用でも同様に動悸（軽度、発現期間 2 日）が発現しており、担当医は治験薬との関連性を不明と判断した。以上より、L-105 投与期間中に発現した動悸は軽度で発現期間が 1 日と短く、L-105 投与中に回復していること、先行する L-105/2-A において開始前の心電図検査で異常が指摘されており、同じ事象が発現していたことから、当該症例で発現した動悸と L-105 との関連性は低いと推察された。なお、欧州の市販後有害事象［CCDS（COMPANY CORE DATA SHEET）に記載］では、心臓関連の有害事象として心臓障害（動悸）及び血管障害（血圧上昇、ほてり）が発現しているが、いずれも低頻度（1/1000 以上～1/100 以下）として報告されている。

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

以上のことから、L-105 の投与対象となる肝性脳症患者では、薬物動態には日本人及び外国人で類似性が認められており、健康成人と同様に吸収は低く、非臨床試験及び国内外の臨床試験における安全性の結果（市販後を含む）を考慮すると、L-105 の投与による 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

RFPK9901 で検討した用法･用量は､L-105 400 mg 1 日 1 回投与のみであり､L-105/2-A､L-105/3-A､RFHE9701 及び RFHE9901 では L-105 400 mg 1 日 3 回投与のみ、RFHE3001 及び RFHE3002 では L-105 550 mg 1 日 2 回のみである。

複数の用量で検討した試験は L-105/1-A 及び RFHE9702 であるが、いずれの試験においても用法・用量と有害事象の発現率及び用法・用量と有害事象ごとの発現率との間に関連性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

RFHE3001 及び RFHE3002 は､L-105 550 mg 1 日 2 回をそれぞれ 6 ヵ月及び 2 年間投与した試験である。長期投与の RFHE3002 での TEAE の発現率を 3 ヵ月ごとに比較した結果、全ての TEAE はどの期間（3 ヵ月ごと）でも低頻度（10%未満）であり、L-105 の曝露増加に伴い、TEAE の発現率が増加する傾向はなかった。また、L-105/3-A は、L-105 400 mg 1 日 3 回 2 週間投与する L-105/2-A を完了した患者を対象に 10 週間投与する試験である。L-105/3-A では、特に問題となるような副作用は認められておらず、国内においては 12 週間の L-105 継続投与での安全性が示された。

長期又は継続投与での安全性プロファイルは短期投与と比べても類似していた。

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

1）　P-糖タンパク阻害剤との併用

In vitro 試験で、L-105 は P-糖タンパク質（P-gp）の基質であることが示唆されている。P-gp の強い阻害剤であるシクロスポリンと L-105 の併用は健康成人において L-105 の C_{max} 及び AUC_{∞}を

それぞれ 88 倍及び 149 倍増加させた。シクロスポリン等の P-gp 阻害剤との併用には注意を必要と考えられる。

（2） 妊娠及び授乳時の使用[40)]

1） 妊婦

妊婦を対象とした適正な臨床試験はない。動物実験［ラットで L-105 25～300 mg/kg（2.6.6.6.1～2.6.6.6.3、2.6.6.6.6、2.6.6.6.7）及びウサギで L-105 50～1000 mg/kg（2.6.6.6.4～2.6.6.6.6）］において L-105 25～300 mg/kg でラットとウサギの胎児で骨格異常が認められたが、他に外表異常や内臓異常が認められないこと、消化管からの吸収性や胎盤通過性が低く、胎児が L-105 にほとんど曝露されないことをも考え合わせると、L-105 の催奇形性作用を示すものではないと考えられた。したがって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性については、治療上の有益性が胎児への危険性を上回る場合にのみ、L-105 を投与することが望ましいと考えられる。

2） 授乳婦

L-105 が母乳に移行するかどうかは不明である。ラットにおいて L-105 の乳汁への移行が認められた。したがって、L-105 投与中は授乳を避けるべきと考えられる。

（3） 過量投与

L-105 の臨床試験では過量投与された被験者はいなかった。

（4） 薬物乱用

L-105 の臨床試験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

L-105 の臨床試験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） 世界における市販後使用経験

L-105 は、イタリアで 1985 年 4 月 23 日に初めて 200 mg フィルムコーティング錠が製造販売承認を取得して以来、既に 54 の国又は地域で承認・販売されており、2 g/100 mL 懸濁用顆粒剤も 18 ヵ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、28 ヵ国で承認されている。

L-105 は、200 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。Alfa Wassermann 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「1100 mg/day を 6 ヵ月間」であり、同期間の使用患者数は約[redacted]人と推定される。

当該期間で新たな安全性情報は確認されず、確立された L-105 の安全性結果に変更はなかった。また、安全性の問題を理由として承認されなかった事例はなく、規制当局による販売停止や製造販売業者による流通規制もなされなかった。

なお、米国では、下痢型過敏性腸症候群の追加適応に基づき、2015 年 5 月に添付文書が改訂されている。

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。

- 肝性脳症患者に対して、L-105 の臨床推奨用法・用量である 400 mg 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。
- 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（L-105/3-A）したときの安全性が確認された。
- 国内臨床試験で見られた安全性の結果は、海外臨床試験で見られた結果と類似していた。

2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1　ベネフィットのまとめ

（1）　有効性

肝性脳症患者を対象とした国内 L-105/2-A（5.3.5.1-4）では、L-105 1200 mg/day の 14 日間経口投与により、主要評価項目である血中アンモニア濃度でラクチトールに対する L-105 の優越性は示されなかったものの、ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニア濃度は L-105 群で有意に減少した。副次評価項目［肝性脳症昏睡度、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、QOL］及び PSE 指数の投与前後の比較において、ラクチトール群では一部の項目の改善効果は有意ではなかったのに対し､L-105 群では全ての項目で有意な改善効果が認められた。このことから、L-105/2-A での肝性脳症に対する L-105 の有効性は十分に示された（2.7.3.2.2）。

肝性脳症患者を対象とした海外 RFHE9701（5.3.5.1-1）では、L-105 1200 mg/day を 5～10 日間経口投与により、主要評価項目 3 つのうち、血中アンモニア濃度の低下、PSE 指数の変化率において、ラクチトール群と比較して統計学的に有意な治療効果を示した（2.7.3.2.3）。

また、国内 L-105/3-A（5.3.5.2-1）では、L-105 投与により有効性の各パラメーターの値が 12 週間維持され、昏睡度が類似した肝性脳症患者を対象とした海外 RFHE3001 と同様に、肝性脳症に対する L-105 の効果の持続が示された（2.7.3.2.4）。さらに RFHE3001 では再発の抑制だけでなく、肝性脳症による入院の抑制も認められた。

以上の国内外の試験成績から、L-105 の肝性脳症に対する有効性が示されたと考えた。

（2）　安全性

L-105 は広い抗菌スペクトルを有し、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およ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 L-105 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。現在、国内で肝性脳症の治療に用いられる抗菌薬では、長期投与により腎毒性や聴器毒性を引き起こすリスクや他剤との相互作用のリスクが懸念されており、長期投与での安全性が確立されていない。一方、L-105 は国内では最大 12 週間、海外では 2 年間までの長期投与試験を含む一連の臨床試験で、腎や聴覚への副作用が少なく、これらのリスクが生じる可能性は少ないと考えられた。

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。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。

（3）　アドヒアランス

肝性脳症の治療では最初に用いられるのは合成二糖類（ラクチトール又はラクツロース）であるが、薬効に由来してしばしば生じる激しい下痢が患者の QOL を低下させ、長期の服薬を困難にさせる原因となっている。また、合成二糖類は主に、シロップ製剤又は粉末を水に溶解して服用するが、その特異的な強い甘味、携行性や服薬の手間にも難があるとされている。さらに、合成二糖類の服用に当たっては、患者自身が便通の状態により投与量を調節する必要があるが、適切な管理は難しく、服薬アドヒアランスも良好ではない[8)]。有効成分であるリファキシミンは苦味を有しているため、服薬アドヒアランスの向上を目的とし、苦味抑制のためにフィルムコーティングを施している。

（4）　国内の肝性脳症患者への新たな治療選択肢の提供

L-105 は米国肝臓学会（AASLD）及び欧州肝臓学会（EASL）の肝性脳症治療ガイドラインで推奨され、肝性脳症の適応を有する難吸収性抗菌薬として治療及び再発予防の目的で広く用いられている。また国内においても、肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）では、難吸収性抗菌薬について、初発・再発を問わず肝性脳症患者の脳症パラメーター（血漿アンモニア値、number connection test など）を改善するため、治療薬としての使用が提案されており、エビデンスレベルは A である。また、『現在保険適応はないが、近い将来に保険適応収載された場合には、合成二糖類と同様にリファキシミンなどの腸管非吸収性抗菌薬の投与を行う』との提案がなされている。L-105 は肝性脳症患者における有効性及び安全性が確認された難吸収性抗菌薬であり、国内の肝性脳症患者に対して新たな治療選択肢の提供が可能と考える。

2.5.6.2　リスクのまとめ

（1）　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[40)]。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（案）の「禁忌」に設定した。

（2）　*Clostridium difficile* 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[40)]。RFHE3001 及び RFHE3002 で *C. difficile* 感染が 6 例認められている（2.7.2.4.6）が、国内臨床試験では認められていないことから、添付文書（案）の「使用上の注意：重大な副作用」の項には記載せず、「その他の注意」に、海外臨床試験において偽膜性大腸炎（*C. difficile* 性下痢）が認められていること及び腹痛及び頻回な下痢があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うことを記載した。

（3）　妊婦、産婦、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、授乳中の女性には、本剤投与中は授乳を避けさせること。添付文書（案）の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項に記載した。

（4）　P-糖タンパク質阻害剤との併用

L-105 は P-gp の基質であることが示唆されており、P-gp の強い阻害剤であるシクロスポリンと L-105 の併用で、L-105 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$をそれぞれ 88 倍及び 149 倍増加させた。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る。添付文書（案）の「相互作用」の項に記載した。

2.5.6.3　結論

これまでの肝性脳症治療では、ラクツロース及びラクチトールなどの合成二糖類が幅広く使用されてきたが、患者自身が便通の状態により投与量を調節する必要があること、強い甘みによる不耐性が生じること、薬効に由来して生じる激しい下痢や腹痛などの消化器症状が長期の服薬を困難にする要因となっており、服薬アドヒアランスも良好ではないことが問題となっていた[9)]。また、合成二糖類で十分な治療効果が得られない場合に、難吸収性抗菌薬の投与が考慮され、硫酸カナマイシン、ポリミキシン B などが使用されるものの、保険適応外であり、腎障害などの副作用を来すことや、耐性菌による菌交代現象の発現も懸念されることから治療は短期にとどめられてきた。

L-105 は国内で初めての肝性脳症の適応を有する難吸収性抗菌薬であるが、現在、肝性脳症の治療に繁用されている合成二糖類と少なくとも同等の効果と、より安全なプロファイルが報告されている[17)25)42)]。L-105 は腸管内で主にアンモニア産生菌を抑制することで肝性脳症に対する効果を示すため、既存の合成二糖類とは異なる作用機序であることから、肝性脳症治療における新しい治療薬となる。L-105 は肝性脳症患者を対象とした国内外の試験結果から、単剤での有効性及び安全性が示されており、新たに肝性脳症治療を行う場合には第一選択薬として投与が検討されるものと考えられる。また、作用機序の異なる治療薬を新たに臨床の場に提供することで、治療の選択肢を増やし、合成二糖類の不応あるいは不耐例への治療提供を可能にすると考えられる。なお、L-105 の長期投与における忍容性は良好であり、他の抗菌薬で懸念される副作用のリスクは低く、*C. difficile* 関連腸炎のような菌交代現象の発現率は低いことから、長期投与が可能である。L-105 では合成二糖類で見られる副作用による腹痛や甘みによる不耐容は生じないため[41)42)]、服薬アドヒアランスの低下を回避できること、さらに、患者自身による用量調節が不要であることから、より簡便に、的確な肝性脳症の管理が可能となり、肝性昏睡による入院リスクや、患者及びその家族の負担の軽減に寄与できると考えられる。

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) 森脇 久隆, 白木 亮, 寺倉 陽一. 肝硬変脳症における分岐鎖アミノ酸輸液（アミノレバン）の位置付け. 肝胆膵. 2010;61(6):1031-6.【5.4-2】

3) 村上 啓雄, 森脇 久隆. 慢性肝不全 1 肝性脳症の発症機序と治療. 治療学. 2007;41(4):39-43.【5.4-3】

4) Blei AT. Section 9 Hepatic encephalopathy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd ed. New York: Oxford: Oxford University Press; 1999.p.765-83.【5.4-4】

5) Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006;9(6):464-74.【5.4-5】

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) Bosch J, Bruix J, Mas A, Navasa M, Rodes J. Rolling review: the treatment of major complications of cirrhosis. Aliment Pharmacol Ther. 1994;8:639-57.【5.4-7】

8) 鈴木 一幸. 肝性脳症治療の up-date. 日消誌. 2010;107(1):14-21.【5.4-8】

9) Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:1012-7.【5.4-9】

10) Tarao K, Ikeda T, Hayashi K, Sakurai A, Okada T, Ito T, et al. Successful use of vancomycin hydrochloride in the treatment of lactulose resistant chronic hepatic encephalopathy. Gut. 1990;31(6):702-6.【5.4-10】

11) 森脇 久隆. 肝性脳症の治療体系. 日消誌. 2007;104:352-6.【5.4-11】

12) Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Sep;7(9):515-25.【5.4-12】

13) Scarpignato C, Pelosini I. Rifaximin, a poorly absorbed antibiotic: pharmacology and clinical potential. Chemotherapy. 2005;51 suppl 1:36-66.【5.4-13】

14) Giacomo F, Francesco A, Michele N, Oronzo S, Antonella F. Rifaximin in the treatment of hepatic encephalopathy. Eur J Clin Res. 1993;4:57-66 (N2058).【5.4-14】

15) Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. Curr Med Res Opin. 1997;13(10):593-601 (N2205).【5.4-15】

16) Bass NM. Review article: the current pharmacological therapies for hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25 Suppl 1:23-31.【5.4-16】

17) Lawrence KR, Klee JA. Rifaximin for the treatment of hepatic encephalopathy. Pharmacotherapy. 2008;28(8):1019-32.【5.4-17】

18) Huang DB, DuPont HL. Rifaximin - a novel antimicrobial for enteric infections. J Infect. 2005;50:97-106.【5.4-18】

19) Debbia EA, Maioli E, Roveta S, Marchese A. Effects of rifaximin on bacterial virulence mechanisms at supra- and sub-inhibitory concentrations. J Chemother. 2008;20:186-94.【5.4-19】

20) Vitali B, Turroni S, Piaz FD, Candela M, Wasinger V, Brigidi P. Genetic and proteomic characterization of rifaximin resistance in Bificobacterium infantis BI07. Res Microbiol. 2007;158:355-62.【5.4-20】

21) Brigidi P, Swennen E, Rizzello F, Bozzolasco M, Matteuzzi D. Effects of rifaximin administration on the intestinal microbiota in patients with ulcerative colitis. J Chemother. 2002;14(3):290-5.【5.4-21】

22) Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity - A review. In: Scarpignato C, editor. Rifaximin: A poorly absorbed antibiotic. pharmacology and clinical use. Basel (Switzerland): S. Karger AG;2005.p.119-27.【5.4-22】

23) American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease:2014 Practice Guideline by AASLD and EASL, 2014.【5.4-23】

24) National Institute for Health and Care Excellence. Rifaximin for preventing episodes of overt hepatic encephalopathy. NICE technology appraisal guidance 337. Issued: 2015 March.【5.4-24】

25) 日本消化器病学会編. 4 肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂. 2015.p.136-51.【5.4-25】

26) Lauritano EC, Gabrielli M, Lupascu A, Santoliquido A, Nucera G, Scarpellini E, et al. Rifaximin dose-finding study for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2005;22:31-5.【5.4-26】

27) Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano EC, Lupascu A, Merra G, Cammarota G, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:781-6.【5.4-27】

28) Bauer TM, Schwacha H, Steinbrückner B, Brinkmann FE, Ditzen AK, Aponte JJ, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in human cirrhosis is associated with systemic endotoxemia. Am J Gastroenterol. 2002;97(9):2364-70.【5.4-28】

29) Loguercio C, Federico A, De Girolamo V, Ferrieri A, Del Vecchio Blanco C. Cyclic treatment of chronic hepatic encephalopathy with rifaximin. Results of a double-blind clinical study. Minerva Gastroenterol Dietol. 2003;49:53-62.【5.4-29】

30) Vince AJ, Burridge SM. Ammonia production by intestinal bacteria: the effects of lactose, lactulose and glucose. J Med Microbiol. 1980 May;13(2):177-91.【5.4-30】

31) 多羅尾 和郎, 玉井 拙夫, 伊藤 義彦, 大川 伸一, 林 幹也. 肝硬変症の肝性脳症患者に対する lactitol 投与による糞便内細菌叢の変動について. 日消誌. 1995;92(7):1037-50.【5.4-31】

32) 菅原 典子. 肝硬変症例の腸内菌叢の特徴と高アンモニア血症の治療に関する研究. 東女医大誌. 1992;62(12):1586-97.【5.4-32】

33) Hoover WW, Gerlach EH, Hoban DJ, Eliopoulos GM, Pfaller MA, Jones RN. Antimicrobial activity and spectrum of rifaximin, a new topical rifamycin derivative. Diagn Microbiol Infect Dis. 1993 Feb;16(2):111-8 (N2031).【5.4-33】

34) Venturini AP, Marchi E. *In vitro* and *in vivo* evaluation of L/105, a new topical intestinal rifamycin. Chemioterapia. 1986 Aug;5(4):257-62 (N2056).【5.4-34】

35) Ripa S, Mignini F, Prenna M, Falcioni E. *In vitro* antibacterial activity of rifaximin against *Clostridium difficile*, *Campylobacter jejuni* and *Yersinia* spp.. Drugs Exp Clin Res. 1987;13(8):483-8 (N2032).【5.4-35】

36) Pistiki A, Galani I, Pyleris E, Barbatzas C, Pimentel M, Giamarellos-Bourboulis EJ. *In vitro* activity of rifaximin against isolates from patients with small intestinal bacterial overgrowth. Int J Antimicrob Agents. 2014;43(3):236-41.【5.4-36】

37) Finegold SM, Molitoris D, Väisänen ML. Study of the in vitro activities of rifaximin and comparator agents against 536 anaerobic intestinal bacteria from the perspective of potential utility in pathology involving bowel flora. Antimicrob Agents Chemother. 2009;53(1):281-6.【5.4-37】

38) Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology. 1977;72:573-83.【5.4-38】

39) Conn HO. Quantifying the severity of hepatic encephalopathy. In: Conn HO, Bircher J, editors. Hepatic encephalopathy: Syndromes and therapies. Illinois:Medi-Ed Press. 1994;13-26.【5.4-39】

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

41) Leevy CB, Phillips JA. Hospitalizations during the use of rifaximin versus lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy. Dig Dis Sci 2007; 52:737-41.【5.4-66】

42) Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Jiang LM, Chen YP, Wang L. Rifaximin versus nonabsorbable disaccharides in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008;20:1064-70.【5.4-67】