リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

あすか製薬株式会社

目次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 5
2.7.1.1　背景及び概観 5
2.7.1.1.1　製剤開発 5
2.7.1.1.2　臨床試験 8
2.7.1.1.3　生体試料中の L-105 の分析に用いた分析法 9
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 10
2.7.1.2.1　国内第 I 相試験（275mg 錠；単回・反復投与及び食事の影響試験） 10
2.7.1.2.2　海外バイオアベイラビリティ試験（200 mg 錠；食事の影響試験） 15
2.7.1.2.3　海外バイオアベイラビリティ試験（200 mg 錠；食事の影響及び反復投与試験） 16
2.7.1.2.4　海外バイオアベイラビリティ試験（550 mg 錠；食事の影響及び反復投与試験） 18
2.7.1.2.5　バイオアベイラビリティ試験（[^{14}C]L-105；単回投与試験） 20
2.7.1.2.6　海外バイオアベイラビリティ試験（200mg 錠；消化管内挙動特性試験） 21
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 22
2.7.1.3.1　臨床開発で使用された製剤 22
2.7.1.3.2　健康被験者での薬物動態 23
2.7.1.3.3　食事の影響試験 24
2.7.1.4　付録 26

表

表 2.7.1-1. リフキシマ錠 200mg の処方 6
表 2.7.1-2. リフキシマ錠 200mg の包装形態 6
表 2.7.1-3. 薬物動態を検討した臨床試験一覧 8
表 2.7.1-4. 健康被験者を対象とした試験で用いた L-105 の LC-MS/MS による定量法 9
表 2.7.1-5. 薬物動態パラメーター 11
表 2.7.1-6. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響） 12
表 2.7.1-7. 薬物動態パラメーターの食事の影響の検討 12
表 2.7.1-8. 薬物動態パラメーター（反復投与） 15
表 2.7.1-9. L-105 に対する薬物動態パラメーター（N=14） 16
表 2.7.1-10. 空腹時及び食後に L-105 を 600 mg/day（200 mg × 3 錠）単回及び反復投与したときの薬物動態パラメーター 17
表 2.7.1-11. L-105 を 600 mg/day（200 mg × 3 錠）投与時の C_{max} 及び AUC の比並びにその 90%信頼区間（食後 vs. 空腹時） 18
表 2.7.1-12. L-105 550 mg 錠を空腹時又は食後単回投与したときの薬物動態パラメーター 19
表 2.7.1-13. L-105-550 mg 錠を空腹時又は食後単回投与したときの C_{max} 及び AUC の比 19

表 2.7.1-14. L-105-550 mg 錠を単回（空腹時）又は反復投与（1 日 2 回 7 日間又は 1 日 3 回 14 日間投与）したときの薬物動態パラメーター 20
表 2.7.1-15. [^{14}C]L-105 400 mg 経口投与時の薬物動態パラメーター及び尿中並びに糞中累積排泄率 21
表 2.7.1-16.国内及び海外臨床試験製剤の処方一覧 22
表 2.7.1-17.海外及び国内における単回経口投与時の薬物動態パラメーター 23
表 2.7.1-18.米国及び国内における反復経口投与時の薬物動態パラメーター 24
表 2.7.1-19. L-105 を空腹時又は食後単回投与した際の薬物動態パラメーターの変化（平均値 ± 標準偏差） 25
表 2.7.1-20. 薬物動態を検討した臨床試験の概括表 26
表 2.7.1-21. LC-MS/MS によるヒト試料中 L-105 及びその代謝物（25-*O*-脱アセチル体）の濃度測定法のバリデーション試験の概略 29

図

図 2.7.1-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与） 10
図 2.7.1-2. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与：食事の影響） 11
図 2.7.1-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（反復投与） 13
図 2.7.1-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（反復投与トラフ値） 14

略語一覧表

略語	正式名	
	日本語	英語
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration - time curve
BID	1 日 2 回	Bis in die
CL/F	見かけのクリアランス	Apparent clearance
CLr	腎クリアランス	Renal clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
C_{min}	最低血漿中濃度	Minimum plasma concentration
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
K_{el}	消失速度定数	Elimination rate constant
λ_z	終末相における消失速度定数	Terminal Phase Rate Constant
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計	Liquid chromatography tandem mass spectrometry
PMDA	医薬品医療機器総合機構	Pharmaceutical and medical devices
PTP	―	Press through package
QC	品質管理	Quality control
Rc	蓄積比	Accumulation ratio
RH	相対湿度	Relative humidity
[redacted]	[redacted]	[redacted]
$t_{1/2}$	消失半減期	Elimination half life
TID	1 日 3 回	Ter in die
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach maximum plasma concentration

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

あすか製薬株式会社は当初、国内で肝性脳症を適応症とした L-105 の開発を進める上で、[redacted]を採用し、国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）では、[redacted]1 錠当たり L-105 を 275 mg 含有する製剤（L-105-275mg 錠）を用いた。しかし、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）では、第 II 相開始前相談での PMDA からの助言を受け、用法・用量を 1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与）と設定し、1 錠当たり L-105 を 200 mg 含有する製剤（L-105-200mg 錠）に変更した。日本国内で実施した全ての試験の製剤は[redacted]社で製造を行った。

L-105-275mg 錠は、[redacted]PMDA との[redacted]相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）を行った。その結果[redacted]との助言を受けた。[redacted]国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験用製剤である L-105-200mg 錠（リフキシマ錠 200mg）では、[redacted]

2.7.1.1.1　製剤開発

（1）　原薬

L-105 原薬は赤橙色の結晶性の粉末で、アセトニトリル又はメタノールに溶けやすく、エタノール（99.5）にやや溶けやすく、水にほとんど溶けない。L-105 原薬は吸湿性である。

L-105 原薬を「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）に基づき、長期保存試験及び加速試験を実施した。また、「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日、薬審第 422 号）に基づき、苛酷試験（光）を実施した。

流通用と同等の容器・施栓系で包装し、25°C、60%RH で保存した場合、24 箇月間安定であり、40°C、75%RH で 6 箇月間安定であったことから、室温保存でのリテスト期間は暫定的に 2 年と設定した。

（2）　製剤

リフキシマ錠 200mg の開発については、2.3.P.2 に記載した。処方については表 2.7.1-1 に示す。

表 2.7.1-1. リフキシマ錠 200mg の処方

名称		規格	配合目的	分量（mg/錠）
素錠成分	リファキシミン	別紙規格	有効成分	200.0
	結晶セルロース	日局	[redacted]	[redacted]
	デンプングリコール酸ナトリウム	日局		
	タルク	日局		
	グリセリン脂肪酸エステル	食添		
	軽質無水ケイ酸	日局		
	素錠成分部　小計			
フィルム成分	ヒプロメロース	日局	[redacted]	
	酸化チタン	日局		
	プロピレングリコール	日局		
	三二酸化鉄	薬添規		
	フィルム成分部　小計			
合計				

リフキシマ錠 200mg は、1 錠中に有効成分である L-105（リファキシミン）を 200 mg 含有する淡赤色のフィルムコーティング錠である[redacted]

有効成分であるリファキシミンは苦味を有する薬物であるため、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。

リフキシマ錠 200mg の包装形態を表 2.7.1-2 に示す。

表 2.7.1-2. リフキシマ錠 200mg の包装形態

PTP/アルミピロー包装	[redacted]
ボトル包装	

リフキシマ錠 200mg は苛酷条件下では、無包装における温度の影響は著明なものではなかった。また、湿度及び光の影響を受けるが、PTP/アルミピロー包装及びトル包装では安定であり、加速条件及び長期保存条件においても安定であった。

リフキシマ錠 200mg の長期保存試験（PTP/アルミピロー包装：36 箇月、ボトル包装：24 箇月経過）の結果より、リフキシマ錠 200mg の貯法である気密容器（PTP/アルミピロー包装、ボトル包装）において、「室温保存」で有効期間を PTP/アルミピロー包装 3 年、ボトル包装 2 年とした。

（3） 製剤の溶出試験

本試験は、国内第 I 相試験製剤（L-105-275mg 錠）と国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験製剤（L-105-200mg 錠）との溶出同等性、並びに Alfa Wassermann 社の海外市販製剤である Normix® 200 mg（海外臨床試験 RFHE9702 及び RFHE9701 で使用）と L-105-200mg 錠との溶出同等性を評価した。さらに、[redacted]を試験液とした溶出試験により、食事の影響についても評価した。

1） L-105-275mg 錠と L-105-200mg 錠との溶出性比較

評価資料 3.2.P.2.2.1-4、3.2.P.2.2.1-5

本試験は L-105-275mg 錠と L-105-200mg 錠との溶出同等性を[redacted]）、[redacted]、[redacted]及び[redacted]を試験液とした種々条件により評価した。その結果、両臨床試験製剤が同等であることが確認された。また、[redacted]及び[redacted]を試験液とした溶出試験において、両臨床試験製剤の溶出挙動に差が認められなかったことから、食事の有無によらず、両臨床試験製剤の処方の差異が経口吸収性に及ぼす影響は小さいと推察された。

2） Normix® 200 mg と L-105-200mg 錠との溶出性比較

評価資料 3.2.P.2.2.1-6、3.2.P.2.2.1-7

本試験は海外臨床試験（RFHE9702 及び RFHE9701）で使用した海外市販製剤である Normix® 200 mg と L-105-200mg 錠との溶出同等性を評価した。なお、Normix® 200 mg の[redacted]は、海外臨床試験の食事の影響の検討 RFPK9901 で使用した Rifaximin 200 mg tablets（ロット番号 99002）と同一である。

その結果、Normix® 200 mg と L-105-200mg 錠が同等であることが確認された。また、[redacted]及び[redacted]を試験液とした溶出試験において、両製剤の溶出挙動に差が認められなかったことから、食事の有無によらず、両製剤の処方成分の差異（[redacted]）が経口吸収性に及ぼす影響は小さいと推察された。

2.7.1.1.2　　臨床試験

L-105 の健康被験者での薬物動態は、評価資料である国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）、及び海外第 I 相試験（5.3.1.1-2 : RFPK9901、5.3.1.1-3 : RFPK1011、5.3.1.1-4 : RFPK1007、5.3.1.1-5 : RFPK9801、5.3.1.1-6 : RFPK1002）の結果に基づき評価した。各試験の一覧を表 2.7.1-3 に示した。

表 2.7.1-3. 薬物動態を検討した臨床試験一覧

試験番号（国）	試験の目的	剤形、投与方法、投与方法
L-105/1-A（日本）	薬物動態 食事の影響	錠剤 275 mg、経口 単回：550 mg、1100 mg、1650 mg 反復：550 mg 1 日 2 回 7 日間、 550 mg 1 日 3 回 7 日間
RFPK9901（海外）	薬物動態 食事の影響	錠剤 200 mg、経口 単回：400 mg
RFPK1011（海外）	薬物動態 食事の影響	錠剤 200 mg、経口 単回：600 mg 反復：600 mg 1 日 1 回 4 日間
RFPK1007（海外）	薬物動態 食事の影響	錠剤 550 mg、経口 単回：550 mg 反復：550 mg 1 日 2 回 7 日間、 550 mg 1 日 3 回 14 日間
RFPK9801（海外）	薬物動態 （マスバランス）	カプセル 80 mg、経口 単回：400 mg
RFPK1002（海外）	消化管内挙動特性 （シンチグラフィー）	錠剤 200 mg、経口 単回：200mg

国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）では、単回及び反復 7 日間経口投与での薬物動態を検討した。単回投与の用量は海外（米国及び欧州）で 18 歳以上の患者における顕性肝性脳症の再発リスクの軽減として承認されている 1 回投与量（550 mg）を参考に最低用量を 550 mg とし、最高用量は 550 mg を 1 日 3 回投与する 1650 mg とした。反復投与の用量は、海外第 I 相試験（5.3.1.1-4：RFPK1007）を参考に設定した。

L-105 の薬物動態を検討した臨床試験デザインの詳細を表 2.7.1-20 に示した。

2.7.1.1.3　　生体試料中の L-105 の分析に用いた分析法

ヒト生体試料中 L-105 濃度分析にはバリデートされた LC-MS/MS 法を用いた。LC-MS/MS 法による生体試料中 L-105 濃度測定法の精度及び真度はそれぞれの定量範囲内で 4 濃度水準（定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度）の QC 試料を用いて評価し、全て合格基準（精度及び真度は定量下限で 20%及び±20%以内、その他で 15%及び±15%以内）を満たし、信頼性の高い測定法であった。健康被験者を対象とした試験で用いた L-105 の定量法を表 2.7.1-4 に示した。また、CTD に含まれる各臨床試験での分析法のバリデーション結果を表 2.7.1-21 に示した。

表 2.7.1-4. 健康被験者を対象とした試験で用いた L-105 の LC-MS/MS による定量法

生体試料	実施機関	該当する臨床試験	定量範囲（ng/mL）	生体試料中安定性	資料番号
血漿	[redacted]	L-105/1-A	0.250～10.0	・室温：25 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−25～−15°C）：182 日間 ・凍結保存（−90～−70°C）：182 日間	5.3.1.4-1
		RFPK9801	0.5～50	・室温：2 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−20°C）：5 箇月間	5.3.1.4-2
		RFPK9901	0.5～200	・室温：24 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−20°C）：83 日間	5.3.1.4-4
		RFPK1007	0.5～200	・室温：24 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−20°C）：83 日間	5.3.1.4-4 5.3.1.4-6
		RFPK1011	0.5～15	・室温：24 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−20°C）：83 日間	5.3.1.4-4 5.3.1.4-7
尿		RFPK9801	0.5～50	—[a]	5.3.1.4-3
		RFPK9901	0.2～100	・室温：24 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（−20°C）：29 日間	5.3.1.4-5

[a] 未実施

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

2.7.1.2.1　国内第 I 相試験（275mg 錠；単回・反復投与及び食事の影響試験）

評価資料 5.3.1.1-1：L-105/1-A

本治験は国内で健康成人男性 24 名を対象とし、L-105-275mg 錠を用いて、単回経口投与（550、1100、1650 mg）及び 7 日間反復経口投与（1100 mg：550 mg 1 日 2 回、1650 mg：550 mg 1 日 3 回投与）したときの薬物動態を検討した。また、L-105（550 mg）をクロスオーバー法により空腹時又は食後（高脂肪食）に投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。

（1）　単回経口投与

L-105 単回経口投与時の血漿中 L-105 濃度の平均値は、投与群間でほぼ同様のパターンで推移し、投与後 12～24 時間までにほとんどの被験者で定量下限（0.25 ng/mL）未満となった（図 2.7.1-1）。

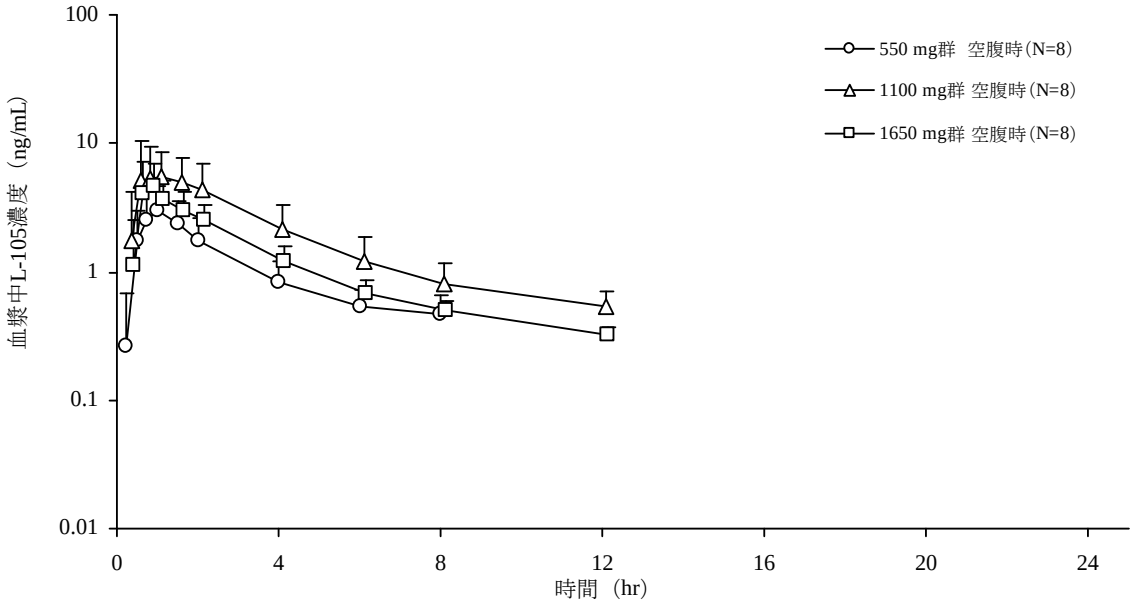


図 2.7.1-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与）

対象：薬物動態の解析対象集団

L-105 単回経口投与時の薬物動態パラメーターを表 2.7.1-5 に示した。最高血漿中濃度（C_{max}）、血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、投与量に対して一定の傾向は認められず、いずれの薬物動態パラメーターも投与群間でほぼ一定であった。その他の薬物動態パラメーターについても、同様であった。

表 2.7.1-5. 薬物動態パラメーター

パラメーター	**550 mg 群 空腹時（N=8）**	**1100 mg 群 空腹時（N=8）**	**1650 mg 群 空腹時（N=8）**
C_{max} (ng/mL)	3.055 ± 1.631	7.09 ± 4.25	5.521 ± 2.746
T_{max} (hr)[a]	1.0 (0.5 – 1.5)	1.5 (0.5 – 4)	0.8 (0.5 – 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	9.46 ± 4.81	23.62 ± 14.37	14.05 ± 3.68
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.32 ± 5.32	29.47 ± 12.87[b]	16.08 ± 3.52
CL/F (L/min)	990.1 ± 484.5	695.3 ± 209.5[b]	1788.0 ± 408.9
λ_z (1/hr)	0.20266 ± 0.09360	0.16004 ± 0.05030[b]	0.18239 ± 0.05704
$t_{1/2}$ (hr)	4.21 ± 2.12	4.73 ± 1.53[b]	4.20 ± 1.56

対象：薬物動態の解析対象集団、平均値 ± 標準偏差、[a] 中央値（最小値-最大値）、[b] 7 名

（2） 食事の影響

L-105（550 mg）の食後投与では、空腹時投与に比べ L-105 の最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）に遅延が見られ、T_{max} 以後も血漿中 L-105 濃度の平均値は高く推移した。空腹時及び食後投与時の血漿中 L-105 濃度の平均値は、ほとんどの被験者で投与後 12～24 時間に定量下限（0.25 ng/mL）未満となった（図 2.7.1-2）。

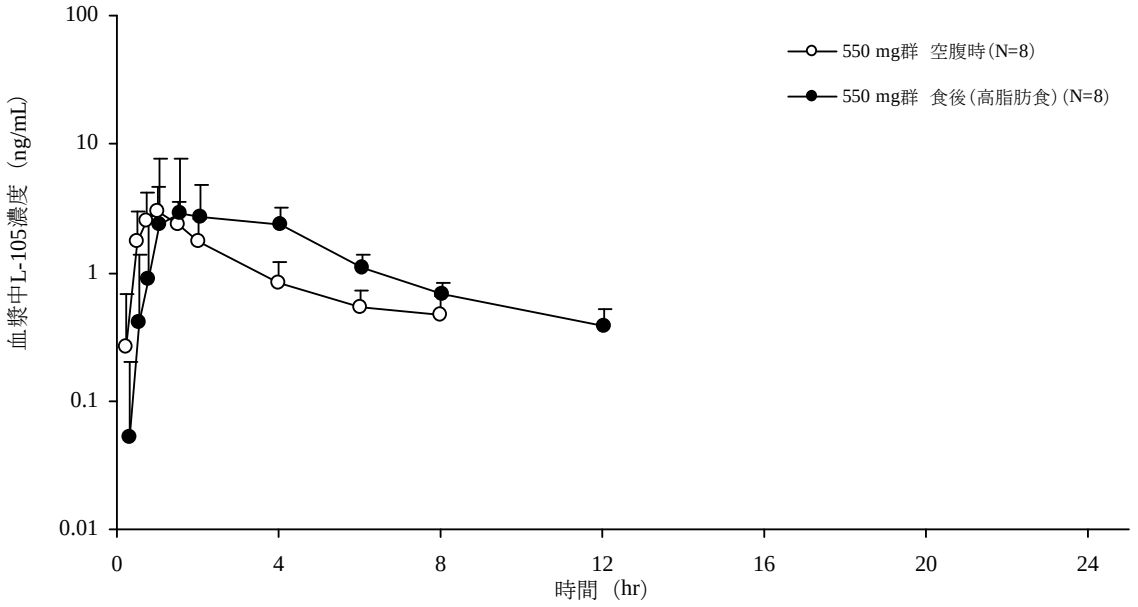


図 2.7.1-2. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（単回投与：食事の影響）

対象：薬物動態の解析対象集団

L-105 単回経口投与時（空腹時又は食後）の薬物動態パラメーターを表 2.7.1-6 に示した。

AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は、空腹時投与と比べて食後投与で高く、C_{max} はほぼ一定であった。また、T_{max} は空腹時投与と比べて食後投与で延長したが、消失半減期（$t_{1/2}$）はほぼ一定であった。

C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する食事の影響を検討した結果、空腹時投与に対し食後投与の C_{max} は 127.6%（90%信頼区間：84.81～191.94%）、AUC_{0-t} は 169.8%（122.67～235.17%）、$AUC_{0-\infty}$は 158.1%（118.98～210.02%）であった。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の信頼区間は 100%を含んでおらず、有意な増加が認められた（表 2.7.1-7）。

表 2.7.1-6. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響）

パラメーター	550 mg 群 空腹時（N=8）	550 mg 群 食後（高脂肪食）（N=8）
C_{max} (ng/mL)	3.055 ± 1.631	4.44 ± 4.49
T_{max} (hr)[a]	1.0 (0.5 – 1.5)	3.0 (1 – 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	9.46 ± 4.81	15.65 ± 8.05
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.32 ± 5.32	17.73 ± 9.29
CL/F (L/min)	990.1 ± 484.5	607.4 ± 223.0
λ_z (1/hr)	0.20266 ± 0.09360	0.20513 ± 0.05524
$t_{1/2}$ (hr)	4.21 ± 2.12	3.59 ± 0.97

対象：薬物動態の解析対象集団

平均値 ± 標準偏差、[a] 中央値（最小値-最大値）

表 2.7.1-7. 薬物動態パラメーターの食事の影響の検討

投与群	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)
550 mg 群	例数	8	8	8
	最小二乗平均値（空腹時）	2.69	8.42	10.25
	最小二乗平均値（食後）	3.43	14.31	16.20
	差（食後 － 空腹時）	127.6%	169.8%	158.1%
	差の 90%信頼区間（上限値）	191.94%	235.17%	210.02%
	差の 90%信頼区間（下限値）	84.81%	122.67%	118.98%

対象：薬物動態の解析対象集団

差：対数変換値の差

（3） 反復経口投与

L-105 反復経口投与（550 mg 錠を 1 日 2 回 7 日間又は 1 日 3 回 14 日間投与）したときの血漿中 L-105 濃度の平均値は、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でそれぞれ同様のパターンで推移し、7 日目の投与後 24 時間までにほとんどの被験者で定量下限（0.25 ng/mL）未満となった（図 2.7.1-3）。L-105 反復経口投与時のトラフ値は投与群内及び投与群間でほぼ一定であった（図 2.7.1-4）。

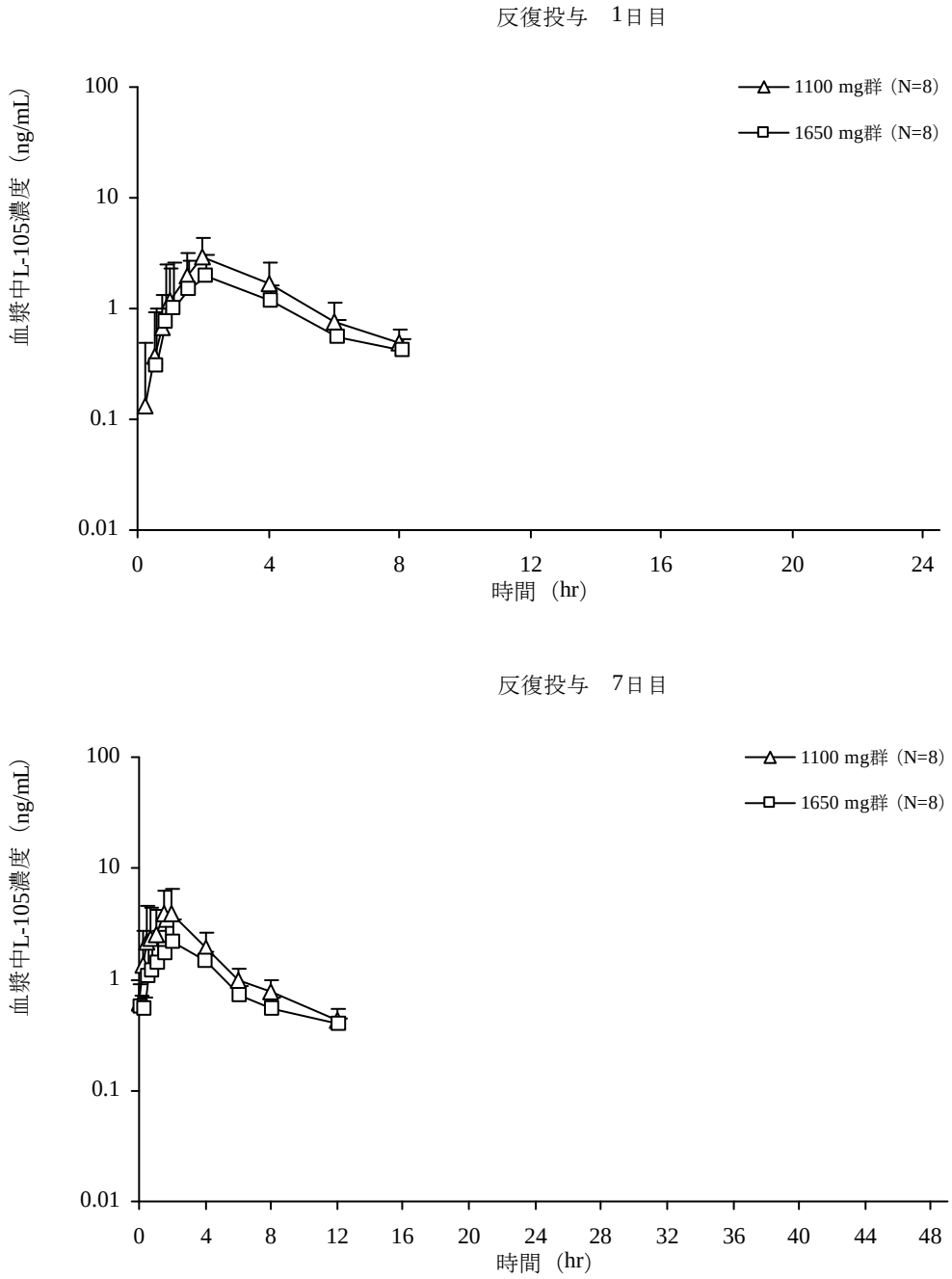


図 2.7.1-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（反復投与）

対象：薬物動態の解析対象集団

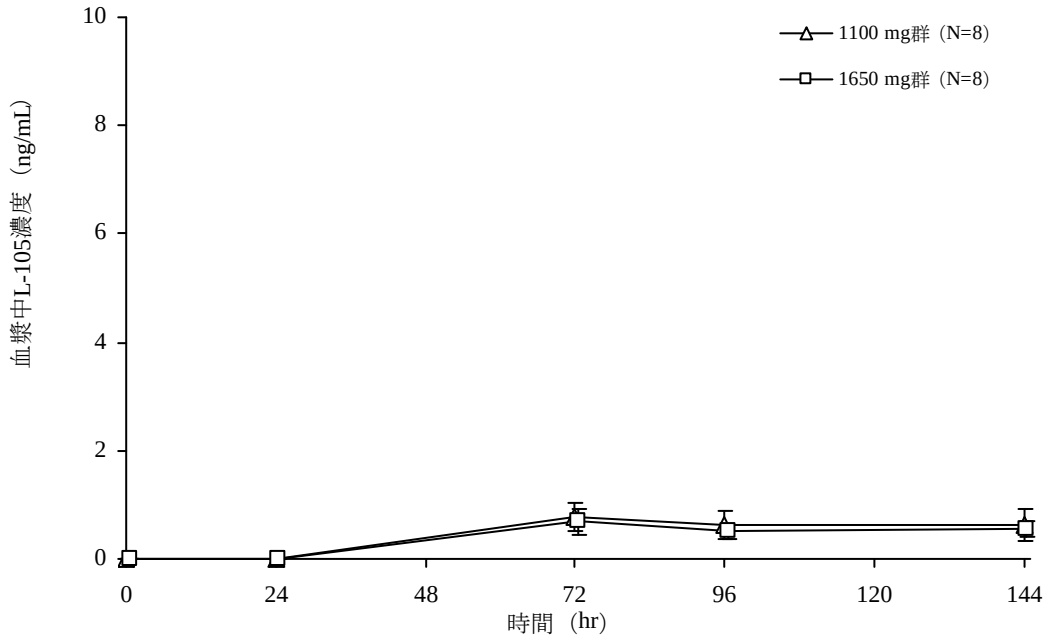


図 2.7.1-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）
（反復投与トラフ値）

対象：薬物動態の解析対象集団

L-105 反復経口投与時の薬物動態パラメーターを表 2.7.1-8 に示した。

反復投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ は、反復投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と比べて大きな違いは認められなかった。

表 2.7.1-8. 薬物動態パラメーター（反復投与）

パラメーター	1100 mg 群		1650 mg 群	
	1 日目 (N=8)	7 日目 (N=8)	1 日目 (N=8)	7 日目 (N=8)
C_{max} (ng/mL)	3.333 ± 1.032	4.660 ± 2.611	2.294 ± 1.463	2.449 ± 1.407
T_{max} (hr)[a]	2.0 (0.5 – 4)	1.8 (0.5 – 4)	2.0 (0.75 – 4)	2.0 (1 – 4)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11.64 ± 4.78	19.60 ± 8.45	8.14 ± 4.66	11.26 ± 4.20
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	12.02 ± 4.58	18.36 ± 7.35	7.62 ± 3.90	9.75 ± 3.46
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	13.31 ± 4.85	―	11.17 ± 4.43[b]	―
CL/F (L/min)	762.1 ± 247.9	570.3 ± 218.1	950.9 ± 414.6[b]	1053.3 ± 372.8
λ_z (1/hr)	0.21740 ± 0.07852	0.12692 ± 0.04643	0.26006 ± 0.11169[b]	0.14083 ± 0.07241[c]
$t_{1/2}$ (hr)	3.54 ± 1.25	6.24 ± 2.61	3.22 ± 1.62[b]	5.74 ± 2.05[c]
AUC_{τ}, day7 / $AUC_{0-\infty}$, day1	―	1.430 ± 0.492	―	1.017 ± 0.479[b]

対象：薬物動態の解析対象集団

平均値 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）、[b]6 名、[c]7 名

2.7.1.2.2　海外バイオアベイラビリティ試験（200 mg 錠；食事の影響試験）

評価資料 5.3.1.1-2：RFPK9901

本治験は、海外で健康被験者 14 名（男性 7 名、女性 7 名、年齢 20～45 歳）を対象に、クロスオーバー法により L-105（400 mg、200 mg × 2 錠）の食事の影響（高脂肪食）を検討した。

L-105 投与後 24 時間の血漿中及び尿中 L-105 濃度を測定した。また、L-105 の代謝物である 25-*O*-脱アセチル体の尿中濃度についても測定した。空腹時投与及び食後投与（高脂肪食）における L-105 の薬物動態パラメーターを表 2.7.1-9 に示した。

表 2.7.1-9. L-105 に対する薬物動態パラメーター（N=14）

パラメーター	食後投与 （平均値 ± 標準偏差）	空腹時投与 （平均値 ± 標準偏差）	p 値 [a]
C_{max} (ng/mL)	9.6 ± 5.9	3.8 ± 1.3	0.003
T_{max} (hr)	1.9 ± 1.5	1.2 ± 0.5	0.082
AUC_{last} (ng·hr/mL)	28.9 ± 9.3	13.1 ± 7.6	<0.001
AUC (ng·hr/mL)	34.7 ± 9.2	18.3 ± 9.5	<0.001
$t_{1/2}$ (hr)	5.95 ± 1.88	5.84 ± 4.33	0.309
尿中排泄率 (%)	0.0509 ± 0.0172	0.0225 ± 0.0085	<0.001
CLr_{0-24} (L/hr)	8.78 ± 4.59	7.14 ± 1.23	0.170

[a] 空腹時と高脂肪食摂取後とを比較するクロスオーバーデザインの分散分析からの p 値

食後投与（高脂肪食）及び空腹時投与において、C_{max} はそれぞれ 9.6 ± 5.9 及び 3.8 ± 1.3 ng/mL、AUC は 34.7 ± 9.2 及び 18.3 ± 9.5 ng·hr/mL であり、統計学的に有意な増加が認められた。T_{max} は 1.9 ± 1.5 及び 1.2 ± 0.5 hr であり、統計学的に有意な変化は認められなかった。

L-105 の尿中排泄率は、空腹時 0.0225%から食後投与で 0.0509%へ増加したが、代謝物（L-105 の 25-*O*-脱アセチル体）の尿中排泄率は、いずれも 0.0002%程度と変化は認められなかった。

2.7.1.2.3　海外バイオアベイラビリティ試験（200 mg 錠；食事の影響及び反復投与試験）

参考資料 5.3.1.1-3：RFPK1011

本治験は海外で健康被験者 16 名を対象とし、クロスオーバー法により L-105（600 mg、200 mg × 3 錠）の単回投与と反復投与（1 日 1 回 4 日間）での食事の影響を検討した。薬物動態の解析対象集団は 15 名であった。

L-105 600mg を単回又は反復経口投与時の薬物動態パラメーターを表 2.7.1-10 に示した。L-105 の単回及び反復投与ともに、食後投与では、空腹時投与と比較して血漿中 L-105 濃度が増加した。

C_{max} の平均値は、L-105 600 mg/day 空腹時単回投与よりも、食後投与でわずかに高かった。食後投与では空腹時投与と比較すると、AUC が約 2 倍まで増加した。単回投与後の $AUC_{0-\infty}$の平均値は、食後投与と空腹時投与ではそれぞれ 22.6 ng·hr/mL と 11.7 ng·hr/mL であり、反復投与後の AUC_{τ} の平均値は、食後投与と空腹時投与ではそれぞれ 21.4 ng·hr/mL と 9.83 ng·hr/mL であった。T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較すると、食後投与で延長した。

C_{max}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{τ} について、空腹時投与に対する食後投与の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性（80～125%）が示されなかった（表 2.7.1-11）。C_{max} は空腹時投与と食後投与の両条件下で同等ではなかったが、食後投与により AUC は 2 倍以上増加するのに対し、C_{max} の増加はわずかで、単回投与後及び反復投与後でそれぞれ 14%及び 28%の増加であった。

全身曝露量（C_{max} 及び AUC）及び他の薬物動態パラメーター（CL/F 及び $t_{1/2}$ など）について、同一条件（空腹時投与又は食後投与）で比較すると、L-105 600 mg（200 mg × 3 錠）単回投与後と反復投与（4 日間 1 日 1 回 600 mg）では同様であった。反復投与後の蓄積率（Rc）は空腹時（Rc = 1.01）と食後（Rc = 1.08）とでほとんど差は見られなかった。

表 2.7.1-10. 空腹時及び食後に L-105 を 600 mg/day（200 mg × 3 錠）単回及び反復投与したときの薬物動態パラメーター

パラメーター	単回投与		反復投与	
	空腹時（N=15）	食後（N=15）	空腹時（N=15）	食後（N=15）
C_{max} (ng/mL)	3.02 ± 1.45	3.28 ± 1.48	2.67 ± 1.06	3.59 ± 2.55
T_{max} (hr) [a]	1.00 (0.32 – 2.00)	2.00 (1.00 – 4.00)	1.00 (0.50 – 2.00)	3.00 (0.57 – 4.00)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8.69 ± 5.19	17.6 ± 7.50	NA	NA
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	11.4 ± 5.96	20.5 ± 7.49	9.83 ± 6.13	21.4 ± 8.41
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.7 ± 6.29	22.6 ± 9.60	NA	NA
CL/F (L/min)	1430 ± 1380	547 ± 312	1460 ± 1070	532 ± 202
$t_{1/2}$ (hr)[b]	2.70 ± 1.82[c]	4.50 ± 2.33	2.57 ± 2.58	4.08 ± 1.85

平均値 ± 標準偏差、NA: Not applicable

[a] 中央値（最小値-最大値）

[b] 調和平均（擬似標準偏差）

[c] $t_{1/2}$ について消失相での定量可能な血漿中薬物濃度が 2 点であった 1 名を除外し 14 名で算出した。

表 2.7.1-11. L-105 を 600 mg/day（200 mg × 3 錠）投与時の C_{max} 及び AUC の比並びにその 90%信頼区間（食後 vs. 空腹時）

パラメーター		条件	幾何最小二乗平均	幾何最小二乗平均の比 [a]（%）	幾何最小二乗平均の比の 90%信頼区間
単回投与	C_{max} (ng/mL)	食後	2.98	113.98	86.51－150.16
		空腹時	2.62		
	AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	食後	15.9	250.29	169.61－369.33
		空腹時	6.35		
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	食後	20.5	219.67	160.80－300.09
		空腹時	9.35		
反復投与	C_{max} (ng/mL)	食後	3.08	128.10	90.65－181.02
		空腹時	2.40		
	AUC_{τ} (ng·hr/mL)	食後	20.1	243.44	176.18－336.37
		空腹時	8.28		

[a] 空腹時投与に対する食後投与での幾何最小二乗平均の比

2.7.1.2.4　海外バイオアベイラビリティ試験（550 mg 錠；食事の影響及び反復投与試験）

参考資料 5.3.1.1-4：RFPK1007

本治験は海外で健康被験者 28 名を対象とし、L-105-550 mg 錠の食事の影響及び反復投与時（1 日 2 回及び 1 日 3 回投与）の薬物動態を検討した。食事の影響試験では、被験者 14 名に、クロスオーバー法により L-105-550 mg 錠を食後（高脂肪食、Day 1 又は Day 4）、又は空腹時（Day 1 又は Day 4）に単回経口投与した。反復投与試験では、食事の影響試験を完了した被験者 14 名に、L-105-550 mg 錠を Day 7（3 日間休薬後）から 1 日 2 回（12 時間ごと）7 日間経口投与した。また、被験者 14 名に L-105-550 mg 錠を 1 日 3 回（8 時間ごと）14 日間経口投与した。

（1）　食事の影響試験

食後（高脂肪食）及び空腹時における L-105 550 mg 単回投与したときの薬物動態パラメーター及び生物学的同等性に関する統計学的解析の結果を表 2.7.1-12 及び表 2.7.1-13 に示した。

食後単回投与では、空腹時と比較し全身曝露量の有意な上昇が見られた。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$はいずれも生物学的に同等ではなく（食後／空腹時比の 90%信頼区間は 80～125%の範囲外）、両パラメーター共に、食後投与は空腹時の約 2 倍となった。C_{max} の平均値は、空腹時投与と比較して食後投与で 4.04 ng/mL から 4.76 ng/mL へとわずかな増加が見られた。対数変換後の C_{max} の幾何平均値には影響は見られなかったものの、生物学的に同等ではなかった。また、T_{max} の中央値は空腹時に比べ食後投与で延長した（空腹時 0.75 hr、食後 1.50 hr）。

表 2.7.1-12. L-105 550 mg 錠を空腹時又は食後単回投与したときの薬物動態パラメーター

パラメーター	空腹時単回投与 （N=12）	食後単回投与 （N=12）
C_{max} (ng/mL)	4.04 ± 1.51	4.76 ± 4.25
T_{max} (hr)[a]	0.75 (0.50 – 2.05)	1.50 (0.50 – 4.08)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8.83 ± 3.45	17.7 ± 11.0
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.1 ± 4.15	22.5 ± 12.0
CL/F (L/min)	959 ± 411	498 ± 215
λ_z (hr^{-1})	0.380 ± 0.255	0.143 ± 0.0395
$t_{1/2}$ (hr)[b]	1.83 ± 1.38	4.84 ± 1.34
$AUC_{0-\infty}$比 (食後/空腹時、%)	―	216 ± 100
C_{max} 比 (食後/空腹時、%)	―	152 ± 166

平均値 ± 標準偏差

血漿中薬物濃度が定量限界未満であった 2 例を除外し 12 名で算出した。また、λ_z 及び $t_{1/2}$ について消失相での定量可能な血漿中薬物濃度が 2 点であった 1 名を除外し 11 名で算出した。

[a] 中央値（最小値-最大値）、[b] ジャックナイフ法に基づく調和平均値 ± 擬似標準偏差

表 2.7.1-13. L-105-550 mg 錠を空腹時又は食後単回投与したときの C_{max} 及び AUC の比

パラメーター		幾何平均	幾何平均の比[a]（%）	幾何平均の比に対する 90%信頼区間（%）	
				下限	上限
C_{max} (ng/mL)	食後	3.54	93.97	53.74	164.33
	空腹時	3.77			
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	食後	15.0	182.03	136.33	243.05
	空腹時	8.22			
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	食後	19.6	189.86	150.61	239.34
	空腹時	10.3			

[a] 食後投与/空腹時投与

（2） 反復投与試験

反復投与試験（550 mg 錠を 1 日 2 回 7 日間又は 1 日 3 回 14 日間投与）で得られた薬物動態パラメーターを表 2.7.1-14 に示す。L-105 を 550 mg 経口投与したときの薬物動態パラメーターは、単回投与（空腹時）及び反復投与（1 日 2 回 7 日間及び 1 日 3 回 14 日間）のいずれの場合でもほぼ一定で、C_{max} の平均値は 2.39～4.04 ng/mL、T_{max} の中央値は 0.75～1.00 hr であった。また、反復投与後の終末相での $t_{1/2}$ は 4.17～5.63 hr であり、蓄積はわずかであり（蓄積係数 1.37）、Day 2 までに速やかに定常状態に到達した。

定常状態における全身暴露（$AUC_{0-\tau}$）を比較した結果、1 日 2 回及び 1 日 3 回投与で同様な値を示した。AUC_{total} の平均値は 1 日 2 回投与及び 1 日 3 回投与でそれぞれ 24.6 及び 27.9 ng·hr/mL であった。1 日 3 回投与の場合、その 1 日投与量は 1 日 2 回投与の 1.5 倍であるが、AUC_{total} を比較

すると約 13%のみの増加となった。これらのデータからも、L-105 の蓄積性は低いことが示唆された。また、各投与方法で定常状態における経口クリアランス（CL/F）に有意な差はなかったことから、これらの投与方法では L-105 の消失及びバイオアベイラビリティの線形性が保たれていることが示唆された。

表 2.7.1-14. L-105-550 mg 錠を単回（空腹時）又は反復投与（1 日 2 回 7 日間又は 1 日 3 回 14 日間投与）したときの薬物動態パラメーター

パラメーター	単回投与（空腹時） (N=12)[d]	1 日 2 回反復投与 (N=14)	1 日 3 回反復投与 (N=14)
C_{max} (ng/mL)	4.04 ± 1.51	3.41 ± 1.62	2.39 ± 1.28
C_{min} (ng/mL)	NA	0.275 ± 0.333	0.513 ± 0.359
T_{max} (hr)[a]	0.75 (0.50 – 2.05)	0.76 (0.50 – 4.00)	1.00 (0.50 – 2.03)
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	8.83 ± 3.45	11.5 ± 6.44	11.6 ± 5.07
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	10.4 ± 3.47	12.3 ± 4.76	9.30 ± 2.70
AUC_{total} (ng·hr/mL)[b]	NA	24.6 ± 9.53	27.9 ± 8.09
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.1 ± 4.15	NA	NA
CL/F (L/min)	959 ± 411	863 ± 364	1060 ± 304
Rc	NA	1.37 ± 0.582	NA
λ_z (hr^{-1})	0.380 ± 0.255	0.166 ± 0.120	0.123 ± 0.0987
$t_{1/2}$ (hr)[c]	1.83 ± 1.38	4.17 ± 3.30	5.63 ± 5.27

平均値 ± 標準偏差、NA: Not applicable、[a] 中央値（最小値-最大値）、[b] $AUC_{total} = AUC_{0-\tau} \times 1$ 日当たりの投与回数、[c] ジャックナイフ法に基づく調和平均値 ± 擬似標準偏差、[d] 血漿中薬物濃度が定量限界未満であった 2 例を除外し 12 名で算出した。また、λ_z 及び $t_{1/2}$ について消失相での定量可能な血漿中薬物濃度が 2 点であった 1 名を除外し 11 名で算出した

2.7.1.2.5　バイオアベイラビリティ試験（[^{14}C]L-105；単回投与試験）

参考資料 5.3.1.1-5：RFPK9801

本治験は海外で健康男性被験者 4 名を対象に[^{14}C]L-105 400 mg（80 mg カプセル 5 個）を投与し、L-105 の吸収、分布、代謝及び排泄を評価した。投与 168 時間後までの血液、尿、糞便を採取し、放射能を測定した。また、血漿中 L-105 濃度を LC-MS/MS により測定した。

[^{14}C]L-105 経口投与時の薬物動態パラメーター及び尿中並びに糞中累積排泄率を表 2.7.1-15 に示した。血漿中総放射能は投与後 0.5～4 時間まで、血漿中 L-105 は投与 0.5～24 時間後まで検出可能であった。被験者のうち 3 名の L-105 の C_{max} は 2.6～3.4 ng/mL であり、ほぼ同等であったが、1 名は 8.5 ng/mL であったことから、AUC_{0-t} に大幅なばらつきが認められた（4.3～41.7 ng·hr/mL）。また、消失相での定量可能なポイントが少なかったため、各被験者の消失速度定数（K_{el}）及び $t_{1/2}$ は算出できなかった。尿及び糞便中に排泄された総放射能の平均値は、それぞれ投与量の 0.32 ± 0.05%及び 96.62 ± 5.67%であった。また、血漿試料及び尿試料を用い、代謝物の探索を試みたが、

試料中の放射能量が低く実施不可能であった。糞便中の放射能の大半は L-105 未変化体に由来するものであり、代謝物である L-105 の 25-*O*-脱アセチル体由来のものはごく少量であった。

本治験の結果、血漿中 L-105 濃度及び放射能は共に低く、[^{14}C]L-105 及びその代謝物もまた全身性の曝露量が非常に少ないことが示された。また、尿中排泄率（総放射能）が投与量の 0.4%未満であったことから、[^{14}C]L-105 は消化管から吸収されにくく、そのほとんどが糞便中に排泄されていることが示唆された。なお、糞便中の放射能がほぼ[^{14}C]L-105 として存在したことからも難吸収性であることが示唆された。

表 2.7.1-15. [^{14}C]L-105 400 mg 経口投与時の薬物動態パラメーター及び尿中並びに糞中累積排泄率

パラメーター	L-105	総放射能
C_{max} (ng/mL or ng eq./mL) [a]	4.3 ± 2.8	30.2 ± 7.4
T_{max} (hr) [b]	1.25	1.5
AUC_{0-t} (ng·hr/mL or ng eq.·hr/mL)	19.5 ± 16.5 [a]	61.8 ± 20.0 [c]
尿中累積排泄率（%）[c]		0.32 ± 0.05
糞中累積排泄率（%）[c]		96.62 ± 5.67

[a] 平均値 ± 標準偏差（N=4）、[b] 中央値（N=4）、[c] 平均値 ± 標準偏差（N=3）

2.7.1.2.6　海外バイオアベイラビリティ試験（200mg 錠；消化管内挙動特性試験）

参考資料 5.3.1.1-6：RFPK1002

本治験は海外で健康男性被験者 19 名を対象に、クロスオーバー法により L-105 200 mg 錠（^{111}In 標識、治験製剤又は市販製剤）を 1 錠投与し、各製剤の崩壊性及び消化管通過特性をγ-シンチグラフィーにより評価した。その結果、両製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。

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　臨床開発で使用された製剤

国内及び海外の臨床試験で用いた製剤の処方を表 2.7.1-16 に示した。国内第 I 相試験では L-105-275mg 錠を用い、その後の国内第 II/III 相試験及び国内第 III 相試験では L-105-200mg 錠を用いた。

表 2.7.1-16.国内及び海外臨床試験製剤の処方一覧

項目		Rifaximin 200 mg tablets	Normix® 200 mg	Normix® 200 mg	L-105-275 mg 錠	L-105-200 mg 錠
ロット番号		[redacted]				
素錠成分処方量（mg/錠）	L-105					
	結晶セルロース					
	デンプングリコール酸ナトリウム					
	タルク					
	グリセリン脂肪酸エステル					
	軽質無水ケイ酸					
素錠成分部　小計						
フィルム成分処方量（mg/錠）	ヒプロメロース					
	酸化チタン					
	プロピレングリコール					
	三二酸化鉄					
	[redacted]					
フィルム成分部　小計						
合計						
臨床試験製剤の使用用途		RFPK9901 5.3.1.1-2	RFHE9702 5.3.3.2-3	RFHE9701 5.3.5.1-1	L-105/1-A 5.3.1.1-1	L-105/2-A、L-105/3-A 5.3.5.1-4、5.3.5.2-1

各製剤について溶出性を検討した結果、L-105-275mg 錠と L-105-200mg 錠の溶出同等性が確認され、海外試験 RFHE9702 及び RFHE9701 で使用した Normix® 200 mg と L-105-200mg 錠との溶出同等性が確認された。また、[redacted]を用いた食事の影響について検討した結果、食事の有無によらず、各臨床試験製剤の処方の差異が経口吸収性に及ぼす影響は小さいと推察された。

これらの結果から、L-105 の国内臨床試験で用いた製剤と海外臨床試験で用いた製剤は同等であると判断した。なお、本件については PMDA との簡易相談（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日実施）にて確認している。

2.7.1.3.2　健康被験者での薬物動態

5.3.1.1-2：RFPK9901、5.3.1.1-4：RFPK1007、5.3.1.1-1：L-105/1-A

国内では、海外で実施された RFPK1007（単回投与：550 mg、反復投与：550 mg × 2 回/day、550 mg × 3 回/day、食事の影響：550 mg 単回）を参考に、米国で承認を受けている L-105 の用法・用量（550 mg 1 日 2 回/day）での日本人の薬物動態を明らかにすること及び海外で得られた外国人における薬物動態との類似性を確認することを目的として、健康成人を対象とした L-105/1-A（単回投与：550 mg、1100 mg、1650 mg、反復投与：550 mg × 2 回/day、550 mg × 3 回/day、食事の影響：550 mg 単回）を実施した。その結果、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、薬物動態プロフィールも外国人と類似性があることが示された。

このような薬物動態の類似性については､L-105 の経口投与時における全身曝露が極めて低いこと、すなわち、L-105 の消化管からの吸収性が極めて低いことに由来するもので、L-105 の薬物動態に線形性が認められていないことも L-105 の吸収性が投与量によらず極めて低いことによるものと考えられる。国内で実施した薬物動態試験の結果、550～1650 mg の用量範囲で L-105 の血中薬物濃度に線形性が認められなかったため、L-105 を 400 mg 1 日 3 回投与時の日本人と外国人とで血中薬物動態の類似性を推定することは困難であった。一方、海外の健康被験者を対象とした RFPK9901（400 mg 単回）、RFPK1007（550 mg 単回）及び国内の L-105/1-A（550 mg 単回）を比較した結果、臨床用量における全身曝露及び薬物動態プロフィールは同様な結果が得られている（表 2.7.1-17）。

表 2.7.1-17.海外及び国内における単回経口投与時の薬物動態パラメーター

	海外		国内		
	RFPK9901 400 mg	**RFPK1007 550 mg**	**L-105/1-A 550 mg**	**L-105/1-A 1100 mg**	**L-105/1-A 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	4.21 ± 2.12	4.73 ± 1.53	4.20 ± 1.56

平均値 ± 標準偏差、[a]中央値（最小値-最大値）

また、RFPK1007 における 550 mg 錠の 1 日 2 回及び 1 日 3 回反復投与時の薬物動態パラメーターの比較においても、L-105 の薬物動態には差は見られないことから、臨床用量における L-105 の全身曝露は極めて小さく、投与量及び投与回数に依存せず、ほぼ一定の値を示すと考えられる（表 2.7.1-18）。

表 2.7.1-18.米国及び国内における反復経口投与時の薬物動態パラメーター

	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**
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

平均値 ± 標準偏差、[a] 中央値（最小値-最大値）

なお、[^{14}C]L-105 を用いたバイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-5：RFPK9801）の結果から、総放射能のうちごく一部（投与量の 0.4%未満）のみが尿中に認められ、大部分が[^{14}C]L-105 として糞便中から回収された（投与量の 96.62%）ことから L-105 の消化管からの吸収量は低く限定的であることが示唆された。

2.7.1.3.3　　食事の影響試験

5.3.1.1-2：RFPK9901、5.3.1.1-4：RFPK1007、5.3.1.1-1：L-105/1-A

食事の影響については、海外では RFPK9901（400 mg：200 mg 錠 × 2、5.3.1.1-2）、RFPK1007（550 mg：550 mg 錠 × 1、5.3.1.1-4）及び国内の L-105/1-A（550 mg：275mg 錠 × 2、5.3.1.1-1）で検討を行っているが、これら 3 試験に用いた製剤は、処方が同じで、1 錠当たりの各成分の含量が異なる。

海外試験の結果、いずれの試験においても食後投与では空腹時に比べ、T_{max} は中央値で 0.5 又は 0.75 hr 遅延し、AUC では平均値で 2 倍程度の増加が見られた。国内で実施した試験においても、その傾向は海外試験と同様であった（表 2.7.1-19）。

表 2.7.1-19. L-105 を空腹時又は食後単回投与した際の薬物動態パラメーターの変化（平均値 ± 標準偏差）

試験番号 投与量 （製剤） 症例数	薬物動態 パラメーター	空腹時	食後
RFPK9901 400 mg (200 mg 錠) N=14	C_{max} (ng/mL)	3.8 ± 1.3	9.6 ± 5.9
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	18.3 ± 9.5	34.7 ± 9.2
	T_{max} (hr)[a]	1.000 (0.500 – 2.000)	1.500 (0.500 – 6.000)
RFPK1007 550 mg (550 mg 錠) N=12	C_{max} (ng/mL)	4.04 ± 1.51	4.76 ± 4.25
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.1 ± 4.15	22.5 ± 12.0
	T_{max} (hr)[a]	0.75 (0.50 – 2.05)	1.50 (0.50 – 4.08)
L-105/1-A 550 mg (275mg 錠) N=8	C_{max} (ng/mL)	3.055 ± 1.631	4.44 ± 4.49
	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	11.32 ± 5.32	17.73 ± 9.29
	T_{max} (hr)[a]	1.0 (0.5 – 1.5)	3.0 (1 – 4)

[a] 中央値（最小値-最大値）

L-105 は難吸収性であるため、血中への移行量は極めて少なく、そのほとんどが糞中に未変化体として排泄されることが確認されている。そのため、食事による吸収量の増加が認められるものの、投与量に対する割合としては小さく、L-105 の標的部位は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。

L-105 の海外で承認された用法・用量は、食事と投与のタイミングに関する制限はされていないが、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び国内第 III 相試験（L-105/3-A）では L-105 の服用時期について食後投与とした。これは肝性脳症患者では同時に多種類の薬剤を服用しており、一般的な食後とすることで服薬アドヒアランスの向上につながると考えられたためである。

[redacted]国内及び海外で実施した食事の影響試験の結果から、L-105 の薬効に対する食事の影響はほとんどないと考えられた。

2.7.1.4　付録

表 2.7.1-20. 薬物動態を検討した臨床試験の概括表

試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	資料番号
L-105/1-A	健康成人男性を対象として L-105 を単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する。また、L-105 の単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する。	第 1 群：ランダム化、非盲検、 2 群 2 期クロスオーバー試験［空腹時又は食後（高脂肪食）］ 第 2、3 群：非盲検、単回（空腹時）及び反復［食後（普通食）］投与試験	日本人 健康成人男性	第 1 群（550 mg 群） 単回：275mg 錠を 2 錠 （N=8） 第 2 群（1100 mg 群） 単回：275mg 錠を 4 錠 反復：275mg 錠を 2 錠、1 日 2 回、7 日間 （N=8） 第 3 群（1650 mg 群） 単回：275mg 錠を 6 錠 反復：275mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、7 日間 （N=8）	L-105-275mg 錠 （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-1 （評価資料）
RFPK9901	健康被験者に経口投与した際の高脂肪食摂取時と空腹時のバイオアベイラビリティを評価する。	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験	外国人 健康被験者	400 mg（200 mg 錠を 2 錠、1 日 1 回） （N=14）	L-105-200 mg 錠 （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-2 （評価資料）

表 2.7.1-20. 薬物動態を検討した臨床試験の概括表（続き 1）

試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	資料番号
RFPK1011	健康被験者に L-105 の 600 mg（200 mg × 3 錠）を 1 日 1 回、4 日間経口投与したときの、単回及び反復投与による L-105 の薬物動態に及ぼす食事の影響を比較検討する。 また、健康被験者に L-105 の 600 mg（200 mg × 3 錠）を 1 日 1 回、4 日間、空腹時及び食後（高脂肪食）に経口投与したときの、単回及び反復投与時の L-105 の薬物動態を検討する。	非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験	外国人 健康被験者	600 mg（200 mg 錠を 3 錠、1 日 1 回、単回及び 4 日間反復） （N=16）	L-105-200 mg 錠 （Batch No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-3 （参考資料）
RFPK1007	健康被験者に L-105-550mg 錠を単回経口投与した際の食事の影響を検討する。L-105-550mg 錠を単回及び 1 日 2 回（BID）反復投与した際の薬物動態を比較検討する。 L-105-550mg 錠を BID 及び 1 日 3 回（TID）反復投与した際の薬物動態を比較検討する。	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験	外国人 健康被験者	単回投与（550 mg）群：550 mg 錠を 1 日 1 回 BID（1100 mg）群：単回投与後の Day 7 から 550 mg 錠を 1 日 2 回、7 日間 1100 mg （N=14） TID（1650 mg）群：550 mg 錠を 1 日 3 回、14 日間 （N=14）	L-105-550 mg 錠 （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-4 （参考資料）

表 2.7.1-20. 薬物動態を検討した臨床試験の概括表（続き 2）

試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	資料番号
RFPK9801	健康成人男性に対する経口投与後の[^{14}C]L-105 の吸収、分布、代謝及び排泄を検討する。また、治験期間中に治験薬のあらゆる他の効果を記録する。	単回投与、薬物動態試験	外国人 健康成人男性	400 mg（80 mg を 5 カプセル） （N=4）	[^{14}C]L-105 80 mg （Batch No. [redacted]）	19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-5 （参考資料）
RFPK1002	健康男性被験者を対象として、L-105 2 製剤（治験製剤、市販製剤）の崩壊性及び消化管通過特性をシンチグラフィーにより検討する。	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験	外国人 健康男性被験者	200 mg 単回投与 （N=19）	[^{111}In]標識 L-105 200mg 錠（治験製剤、Batch No. [redacted]） [^{111}In]標識 L-105 200mg 錠 （市販製剤、Batch No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	5.3.1.1-6 （参考資料）

表 2.7.1-21. LC-MS/MS によるヒト試料中 L-105 及びその代謝物（25-O-脱アセチル体）の濃度測定法のバリデーション試験の概略

該当する臨床試験	試料	内標準物質	前処理	定量範囲	生体試料中安定性	実施機関［資料番号：試験番号］
測定対象：L-105						
L-105/1-A L-105/2-A	血漿	11-デスメチルリファキシミン	固相抽出	0.250～10.0 ng/mL	室温：25 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−25～−15℃）：182 日間 凍結保存（−90～−70℃）：182 日間	[redacted] ［5.3.1.4-1：ARX5RM[redacted]01］
RFPK9801	血漿	11-デスメチルリファキシミン	固相抽出	0.5～50 ng/mL	室温：2 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20℃）：5 箇月間	[redacted] ［5.3.1.4-2 : AFW11/973205(N2158)］
RFPK9801	尿	11-デスメチルリファキシミン	固相抽出	0.5～50 ng/mL	—[a]	[redacted] ［5.3.1.4-3 : AFW27/973265(N2215)］
RFPK9901	血漿	パクリタキセル	溶媒抽出	0.5～200 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20℃）：83 日間	[redacted] ［5.3.1.4-4：MC00104］

[a] 未実施

表 2.7.1-21. LC-MS/MS によるヒト試料中 L-105 及びその代謝物（25-*O*-脱アセチル体）の濃度測定法のバリデーション試験の概略（続き）

該当する臨床試験	試料	内標準物質	前処理	定量範囲	生体試料中安定性	実施機関［資料番号：試験番号］
測定対象：L-105						
RFPK9901	尿	パクリタキセル	溶媒抽出	0.2～100 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20°C）：29 日間	[redacted] ［5.3.1.4-5：MC00105］
RFPK1007	血漿	パクリタキセル	溶媒抽出	0.5～200 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20°C）：83 日間	[redacted] ［5.3.1.4-4：MC00104］ ［5.3.1.4-6：MC02247］
RFHE3002PK RFPK1011	血漿	パクリタキセル	溶媒抽出	0.5～15 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20°C）：83 日間	[redacted] ［5.3.1.4-4：MC00104］ ［5.3.1.4-7：MC08B-0253］
RFDI1009	血漿	リファキシミン-d_6	溶媒抽出	0.5～15 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20°C）：83 日間	[redacted] ［5.3.1.4-4：MC00104］ ［5.3.1.4-8：MC09B-0181］
RFDI1045	血漿	リファキシミン-d_6	溶媒抽出	0.1～25 ng/mL	室温：15 時間 凍結融解：4 回 凍結保存（−20°C）：47 日間 凍結保存（−70°C）：47 日間	[redacted] ［5.3.1.4-9：MC11B-0099］ ［5.3.1.4-10：MC11R-0026］
測定対象：25-*O*-脱アセチル体						
RFPK9901	尿	パクリタキセル	溶媒抽出	0.2～100 ng/mL	室温：24 時間 凍結融解：3 回 凍結保存（−20°C）：32 日間	[redacted] ［5.3.1.4-11：MC01069］

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.2 臨床薬理試験

あすか製薬株式会社

目次

2.7.2 臨床薬理の概要 5
2.7.2.1 背景及び概観 5
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 8
2.7.2.2.1 臨床薬理試験 8
2.7.2.2.1.1 肝性脳症患者を対象とした試験 8
2.7.2.2.2 臨床薬物相互作用試験 11
2.7.2.2.3 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験 18
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 19
2.7.2.3.1 肝性脳症患者の薬物動態 19
2.7.2.3.2 薬物相互作用 20
2.7.2.3.3 日本人患者及び外国人患者の比較 21
2.7.2.4 特別な試験（臨床微生物学） 22
2.7.2.4.1 背景と要旨 22
2.7.2.4.2 L-105 の作用機序及び特性 23
2.7.2.4.3 MIC ブレイクポイント 24
2.7.2.4.4 抗菌活性 24
2.7.2.4.5 大腸細菌叢に対する影響 28
2.7.2.4.6 薬剤耐性 30
2.7.2.5 付録 37
2.7.2.6 引用文献 39

表

表 2.7.2-1. 肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験一覧 5
表 2.7.2-2. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧表 6
表 2.7.2-3. L-105 の臨床薬物相互作用試験 7
表 2.7.2-4. L-105/2-A での薬物動態パラメーター 9
表 2.7.2-5. RFHE3002PK での薬物動態パラメーター 10
表 2.7.2-6. RFDI1008 でのミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間 12
表 2.7.2-7. RFDI1002 でのミダゾラム及び1′-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独-経口投与に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間 13
表 2.7.2-8. RFDI1002 でのミダゾラム及び1′-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独-静脈内投与に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間 14
表 2.7.2-9. RFDI1009 での薬物動態パラメーター 15
表 2.7.2-10. RFDI1009 での薬物動態パラメーターの幾何平均の比とその 90%信頼区間 15
表 2.7.2-11. RFDI1001 での薬物動態パラメーター 16
表 2.7.2-12. RFDI1001 での薬物動態パラメーターの幾何平均の比とその 90%信頼区間 16

表 2.7.2-13. RFDI1045 での薬物動態パラメーターの幾何平均比（L-105 単独に対するシクロスポリン併用）とその 90%信頼区間 17
表 2.7.2-14. 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} 19
表 2.7.2-15. 海外及び国内肝性脳症患者に L-105 を投与したときの C_{max}（ng/mL） 20
表 2.7.2-16. 臨床分離株における L-105 の MIC 25
表 2.7.2-17. 国内臨床分離株における L-105 の MIC 27
表 2.7.2-18. 2000、2006、2009 及び 2011 年のリファンピシン耐性及び多剤耐性の結核患者の割合 35
表 2.7.2-19. 肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の総括表 37
表 2.7.2-20. 臨床薬物相互作用を検討した臨床試験の概括表 38

図

図 2.7.2-1. 血漿中 L-105 濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（片対数プロット）（Child-Pugh 分類別） 9
図 2.7.2-2. Child-Pugh 分類別の L-105 血中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差） 10
図 2.7.2-3. 健常者における L-105（A）又はノルフロキサシン（B）治療による 腸内細菌叢への影響 30

略語一覧表

略語	正式名	
	日本語	英語
ATP	アデノシン三リン酸	Adenosine triphosphate
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration - time curve
BCRP	乳癌耐性タンパク質	Breast cancer resistance protein
BSEP	胆汁酸塩排出ポンプ	Bile salt export pump
CDAD	*Clostridium difficile* 関連下痢症	*Clostridium difficile*-associated diarrhea
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CS	大腸菌表面抗原	*Coli* surface antigens
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
EE	エチニルエストラジオール	Ethinylestradiol
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	High performance liquid chromatography
IC_{50}	50%阻害濃度	Half maximal (50%) inhibitory concentration
λ_z	末端相の消失速度定数	Terminal phase rate constant
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計	Liquid chromatography tandem mass spectrometry
MIC	最小発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度	50% Minimal inhibitory concentration
MIC_{90}	90%最小発育阻止濃度	90% Minimal inhibitory concentration
MMP-9	マトリックスメタロプロテアーゼ-9	Matrix metalloproteinase-9
MRP2	多剤耐性関連タンパク質 2	Multidrug resistance-associated protein 2
MRP4	多剤耐性関連タンパク質 4	Multidrug resistance-associated protein 4
NADPH	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸	Reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
NG	ノルゲストレル	Norgestrel
NGM	ノルゲスチメート	Norgestimate
NGMN	17-デアセチルノルゲスチメート	17-Deacetylnorgestimate
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド	Organic anion transporting polypeptide
P-gp	P-糖タンパク質	P-Glycoprotein
PXR	プレグナン X 受容体	Pregnane X receptor
REA	制限酵素解析	Restriction endonuclease analysis
$t_{1/2}$	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

2.7.2 臨床薬理の概要

2.7.2.1 背景及び概観

L-105 はリファマイシン系の抗菌薬であり、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示す。L-105 の作用機序は、細菌の RNA 合成を阻害することで抗菌効果を発揮し、その作用は殺菌的であることが示唆されている。国内及び海外で実施された健康成人を対象とした第 I 相試験の結果から、L-105 の消化管からの吸収性が極めて低いことが示された。これは、本製剤の原薬の結晶形である*1形が難溶性であることに加えて、Caco-2 細胞における L-105 の頂端側から基底膜側への移行が極めて低いこと、P-糖タンパク質（P-gp）基質となること、他の排出に関わるトランスポーターの基質となる可能性が示唆されるなどの *in vitro* 試験の結果からも支持されている。

L-105 は肝性脳症患者に対し投与される予定であるが、肝性脳症患者のほとんどが肝硬変などの肝機能障害を有している。国内及び海外で肝性脳症患者を対象とした 3 つの臨床薬理試験を実施し、L-105 の薬物動態に及ぼす影響を検討した。各試験の一覧を表 2.7.2-1 に、試験のデザインの詳細を表 2.7.2-19 に示した。

表 2.7.2-1. 肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験一覧

試験番号（国）	試験の目的	試験の相、デザイン	資料番号
L-105/2-A （日本）	有効性 安全性 薬物動態	第 II/III 相 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	5.3.5.1-4
RFHE3002PK （海外）	有効性 安全性 薬物動態	第 III 相 多施設共同、非盲検	5.3.3.2-2
RFHE9702 （海外）	用量設定 有効性 安全性 薬物動態	第 II 相 ランダム化、多施設共同、用量設定、二重盲検、並行群間比較	5.3.3.2-3

国内で実施した第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）は、肝性脳症患者を対象に L-105 を 1200 mg（400 mg を 1 日 3 回）又は対照薬（ラクチトール）を 14 日間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験である。本試験では薬物動態用採血（Day 8 以後のいずれかの 1 日で、L-105 投与前、投与後 1、2、3 及び 4 時間）が実施可能であった 38 名を対象に、血漿中 L-105 濃度を測定した。

海外で実施した第 III 相試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK）では、肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105 1100 mg を 24 箇月間経口投与した際の有効性及び安全性の評価を目的とした、オ

ープン試験（5.3.5.2-2：RFHE3002）の中で、一部の症例を対象に薬物動態を検討した。本試験では L-105 550 mg を 1 日 2 回、7 日間以上反復投与した被験者 25 名で検討した。

海外で実施した第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702）では、肝性脳症患者 54 名を対象に、L-105 を 3 用量（600 mg、1200 mg、2400 mg）7 日間経口投与した際の有効性及び安全性の評価を目的とした、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験では初回投与 3 時間後での血漿中 L-105 濃度及び投与後 24 時間までの尿中 L-105 濃度を測定し、薬物動態の検討を行った。

L-105 は難吸収性であり、経口投与された L-105 のほとんどは、標的部位である腸管に移行するが、ごく一部は消化管から全身に吸収されるため、ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験を実施し、L-105 のタンパク結合率、肝代謝、輸送、代謝酵素の誘導及び阻害作用について検討した（表 2.7.2-2）。これらの結果の記載は、2.6.4 薬物動態試験の概要文に含めた。

表 2.7.2-2. ヒト生体試料を用いた *in vitro* 試験の一覧表

試験の種類		ヒト生体試料	試験番号	資料番号
タンパク結合	血漿タンパク結合	血漿	PK0902	5.3.2.1-1
In vitro 代謝	代謝安定性	肝細胞、肝ミクロソーム	PK1001	5.3.2.2-1
	代謝プロファイル	肝細胞	PK1002	4.2.2.4-1
	代謝プロファイル	肝ミクロソーム	ARX1RM[redacted]05	5.3.2.2-2
	CYP の同定	CYP 分子種発現系ミクロソーム／肝ミクロソーム	PK1003	5.3.2.2-3
	CYP に対する阻害作用	肝ミクロソーム	PK1004	5.3.2.2-4
	CYP 誘導	肝細胞	PK1005	5.3.2.2-5
膜輸送	Caco-2 細胞における輸送特性	Caco-2 細胞	PK0903	5.3.2.2-6
	P-gp に対する阻害作用	Caco-2 細胞	PK1007	5.3.2.2-7
	P-gp、MRP2、MRP4 及び BCRP に対する阻害／MRP2 基質特性	トランスポーター発現系膜小胞	PK1006	5.3.2.2-8
	BSEP に対する阻害作用	トランスポーター発現系膜小胞	PK0904	5.3.2.2-9
	OATP に対する基質特性及び阻害作用	トランスポーター発現系膜小胞	XS-0413	5.3.2.2-10

Caco-2 細胞：ヒト結腸癌由来細胞株、P-gp：P-糖タンパク質、MRP2：多剤耐性関連タンパク質 2、
MRP4：多剤耐性関連タンパク質 4、BCRP：乳癌耐性たん白質、BSEP：胆汁酸塩排出ポンプ、
OATP：有機アニオン輸送ポリペプチド

臨床薬物相互作用試験として、海外で向精神薬（ミダゾラム）と併用した 2 試験、経口避妊薬［エチニルエストラジオール（EE）及びノルゲスチメート（NGM）の合剤］と併用した 2 試験及び免疫抑制薬（シクロスポリン）と併用した 1 試験の計 5 試験を実施した（表 2.7.2-3）。海外で実施された臨床薬物動態試験デザインの詳細を表 2.7.2-20 に示した。

表 2.7.2-3. L-105 の臨床薬物相互作用試験

薬物相互作用を検討した併用薬の種類	試験（実施国）	L-105 の用法用量	併用薬	資料番号
向精神薬	RFDI1008（海外）	550mg 錠、経口 ・1 日 3 回 14 日間	ミダゾラム 2 mg、経口 ・単回	5.3.3.4-1
	RFDI1002（海外）	200mg 錠、経口 ・1 日 3 回 3 日間 ・1 日 3 回 7 日間	ミダゾラム 2 mg、静注又は 6 mg、経口 ・単回	5.3.3.4-2
経口避妊薬	RFDI1009（海外）	550mg 錠、経口 ・1 日 3 回 7 日間	エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート 経口 ・単回（1 錠）	5.3.3.4-3
	RFDI1001（海外）	200mg 錠、経口 ・1 日 3 回 3 日間	エチニルエストラジオール及びノルゲスチメート 経口 ・単回（2 錠）	5.3.3.4-4
免疫抑制薬	RFDI1045（海外）	550mg 錠、経口 ・単回	シクロスポリン 600 mg、経口 ・単回	5.3.3.4-5

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 臨床薬理試験

2.7.2.2.1.1 肝性脳症患者を対象とした試験

（1） 国内第 II/III 相試験

評価資料 5.3.5.1-4：L-105/2-A

本治験は、肝性脳症患者を対象に国内で実施した L-105 を 1200 mg 又は対照薬（ラクチトール）を 14 日間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した試験である。薬物濃度の検討は、L-105 群（400 mg を 1 日 3 回）の被験者で実施可能な被験者のみを対象に、Day 8 以後の治療期に実施した。採血時期は、1 回目（朝）の投与前、投与後 1、2、3 及び 4 時間（合計 5 ポイント）とした。

治験薬を投与した L-105 群の 84 名のうち、実施可能な被験者は合計 38 名であった（Child-Pugh 分類「A」が 4 名、「B」が 25 名、「C」が 9 名）。

全被験者での血漿中 L-105 濃度は投与後、緩やかに上昇した（図 2.7.2-1）。最高血漿中濃度（C_{max}、平均値 ± 標準偏差）は、全被験者で 32.9 ± 20.6 ng/mL であり、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順で、27.04 ± 17.36、32.3 ± 21.0 及び 37.36 ± 22.18 ng/mL であった。最高血漿中濃度到達時間［T_{max}、中央値（範囲）］は、全被験者で 2.0 hr（0～4 hr）であり、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順でそれぞれ 2.5 hr（1～4 hr）、2.0 hr（0～4 hr）及び 4.0 hr（0～4 hr）であった。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_{τ}、平均値 ± 標準偏差）は、全被験者で 88.09 ± 55.80 ng·hr/mL、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順でそれぞれ 73.12 ± 55.27、82.41 ± 44.62 及び 110.52 ± 80.64 ng·hr/mL であり、肝機能障害が重度の被験者で、C_{max} 及び AUC_{τ} が高い傾向であった（表 2.7.2-4）。

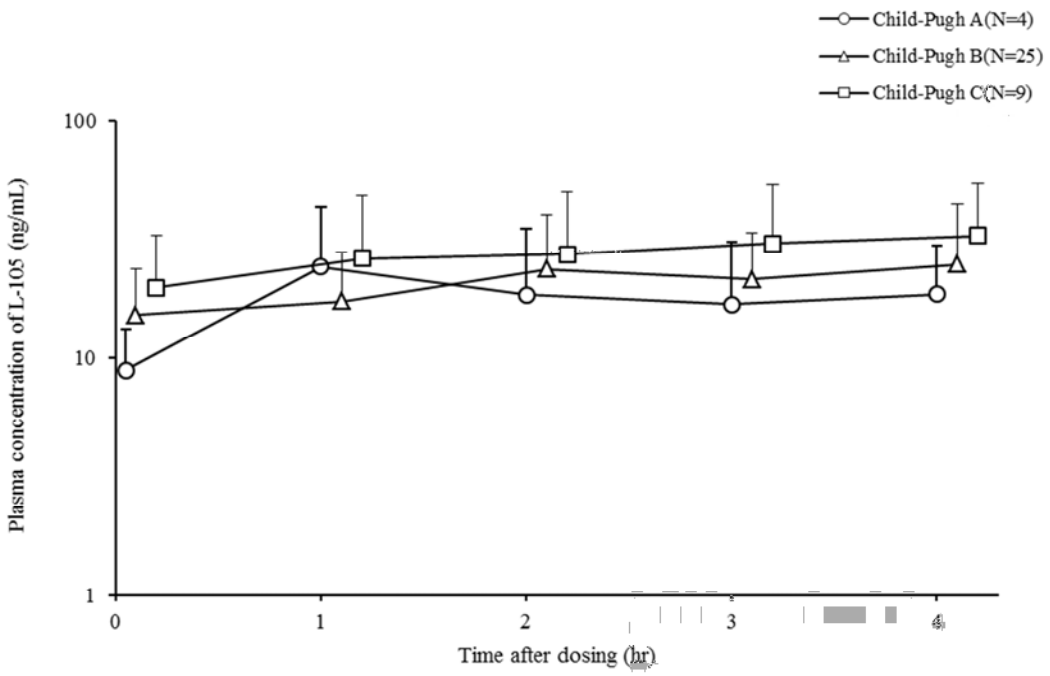


図 2.7.2-1. 血漿中 L-105 濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（片対数プロット）（Child-Pugh 分類別）

表 2.7.2-4. L-105/2-A での薬物動態パラメーター

パラメーター	**Child-Pugh A**（軽度）（**N = 4**）	**Child-Pugh B**（中等度）（**N = 25**）	**Child-Pugh C**（高度）（**N = 9**）
C_{max} (ng/mL)	27.04 ± 17.36	32.3 ± 21.0	37.36 ± 22.18
T_{max} (hr)[a]	2.5 (1 - 4)	2.0 (0 - 4)	4.0 (0 - 4)
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	73.12 ± 55.27	82.41 ± 44.62	110.52 ± 80.64

平均値 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）

（2） 海外第 III 相試験

参考資料 5.3.3.2-2：RFHE3002PK

本治験は、米国で肝性脳症の既往がある肝機能障害患者を対象とした L-105 長期投与試験で、L-105-550mg 錠を 1 日 2 回、7 日間以上反復投与した被験者を対象に薬物動態の検討を行った。その結果、L-105 の血漿中濃度推移は、投与 1 時間後に C_{max} に達し、12 時間後まで緩徐に低下した（図 2.7.2-2）。被験者を Child-Pugh スコア別（A、B 及び C）に分類したとき、AUC_{τ} の平均値はそれぞれ 118、161 及び 246 ng·hr/mL であった。C_{max} の平均値はそれぞれ 19.5、25.1 及び 35.5 ng/mL であった（表 2.7.2-5）。

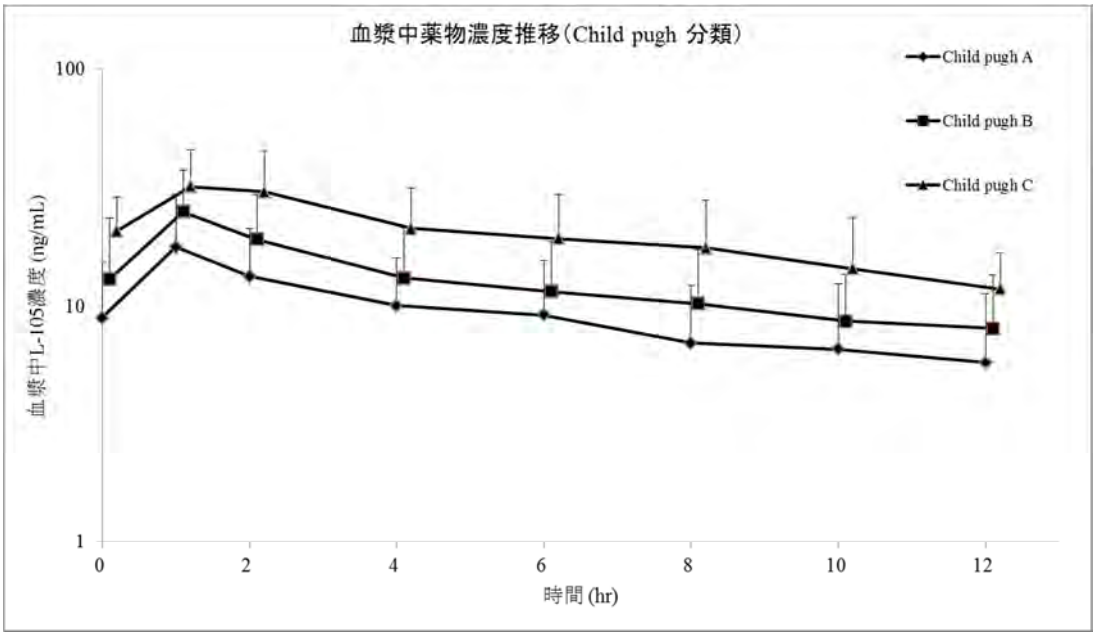


図 2.7.2-2. Child-Pugh 分類別の L-105 血中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差）

表 2.7.2-5. RFHE3002PK での薬物動態パラメーター

パラメーター	Child-Pugh A（軽度）（N = 18）	Child-Pugh B（中等度）（N = 7）	Child-Pugh C（高度）（N = 4）
C_{max} (ng/mL)	19.5 ± 11.4	25.1 ± 12.6	35.5 ± 12.5
C_{min} (ng/mL)	5.13 ± 4.01	7.90 ± 5.35	11.5 ± 5.46
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.933 - 10.0)	1.00 (0.967 - 1.00)	1.00 (0 - 2)
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	118 ± 67.8	161 ± 101	246 ± 119
$t_{1/2}$ (hr)	8.12 ± 3.58	10.5 ± 1.50	6.55 ± 1.64

平均値 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）

（3） 海外第 II 相試験

評価資料 5.3.3.2-3：RFHE9702

本治験は海外で肝性脳症患者を対象に、L-105 を 3 用量（600 mg、1200 mg、2400 mg）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、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験である。初回投与後 3 時間での血漿中 L-105 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、600 mg 群では 2.69 ± 3.95 ng/mL、1200 mg 群では 10.50 ± 15.53 ng/mL、2400 mg 群では 13.47 ± 14.84 ng/mL であった。最終投与後 24 時間までの尿中未変化体排泄率は投与量の 0.06～0.1%であった。

2.7.2.2.2 臨床薬物相互作用試験

L-105 は *in vitro* 試験の結果からチトクローム P450（CYP）3A の誘導作用があること及び L-105 が P-gp の基質となることが示唆されたため、海外で健康被験者を対象とした以下の 5 つの臨床薬物相互作用試験を実施した。

（1） ミダゾラム（経口投与）との薬物相互作用試験

参考資料 5.3.3.4-1：RFDI1008

本治験では、健康被験者 24 名を対象に、L-105 550 mg（1 日 3 回）を 7 日間及び 14 日間投与後に、ミダゾラムを併用（2 mg 単回経口投与）したときのミダゾラムの薬物相互作用を検討した。その結果、L-105 を 7 日間及び 14 日間投与後にミダゾラムを併用したときの全身曝露量は、ミダゾラムの単独投与時と比較してわずかに低下した。L-105 を 7 日間投与後にミダゾラムを併用したときの単独投与に対する幾何平均の比は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 95.3%、95.5%及び 96.2%であった。なお、L-105 の投与後（7 日間及び 14 日間）にミダゾラムを併用したときの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する幾何平均の比の 90%信頼区間の下限は、80%（生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲）未満であり、ミダゾラム単独投与時に対して、生物学的同等性に基づく判断基準を満たさなかった［L-105（7 日間）併用ミダゾラム（Day 9）の C_{max} を除く）］（表 2.7.2-6）。以上の結果から、本治験では L-105 は CYP3A4 の誘導作用を有することが示唆されたが、L-105 の誘導作用は弱く、90%信頼区間の下限は生物学的同等性の下限値（80%）の 5%以内であった。

表 2.7.2-6. RFDI1008 でのミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間

パラメーター		最小二乗幾何平均	幾何平均の比 [a]（%）	幾何平均比に対する 90%信頼区間（%）		p 値 [b]	検出力（%）
				下限	上限		
C_{max}（ng/mL）	Day 1（ミダゾラム単独 po）	10.2	―				
	Day 9（ミダゾラム + L-105 7 日）	9.73	95.31	81.76	111.09	0.6010	77.6
	Day 16（ミダゾラム + L-105 14 日）	9.67	94.77	79.97	112.30	0.5972	70.0
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	Day 1（ミダゾラム単独 po）	20.7	―				
	Day 9（ミダゾラム + L-105 7 日）	19.8	95.47	78.96	115.43	0.6834	61.5
	Day 16（ミダゾラム + L-105 14 日）	19.1	92.36	75.28	113.32	0.5171	56.1
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	Day 1（ミダゾラム単独 po）	22.8	―				
	Day 9（ミダゾラム + L-105 7 日）	22.0	96.19	79.62	116.20	0.7314	61.9
	Day 16（ミダゾラム + L-105 14 日）	20.8	91.25	75.01	111.01	0.4363	59.2

[a] ミダゾラム単独に対するミタゾラム+ L-105 の幾何平均の比

[b] 2 回片側 t 検定方式及び治療に対する固定効果を有する分散分析モデルを用いて、ミダゾラム+ L-105 とミダゾラム単独の間の自然対数変換パラメーターの差の検定における p 値

（2） ミダゾラム（経口及び静脈内投与）との薬物相互作用試験

参考資料 5.3.3.4-2：RFDI1002

本治験では、健康男性被験者 13 名及び健康女性被験者 14 名を対象に、ミダゾラムの単回投与（経口又は及び静脈内投与）と、L-105 200 mg（1 日 3 回 3 及び 7 日間投与）の薬物相互作用を検討した。その結果、ミダゾラムの単独投与時と L-105 併用時のミダゾラム及び主要代謝物である 1′-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメーター（C_{max}、AUC_{0-last}、$AUC_{0-\infty}$）の比の 90%信頼区間は、経口及び静脈内投与共に、いずれも生物学的同等性に基づく評価基準の範囲内（80～125%）であった（表 2.7.2-7、表 2.7.2-8）。本治験の結果より、L-105 はミダゾラムと CYP3A4 の代謝によって生成する代謝物である 1′-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態に影響を及ぼさないことが示され、L-105（200 mg、1 日 3 回）投与時においては CYP3A4 の誘導作用は示さないと考えられた。

表 2.7.2-7. RFDI1002 でのミダゾラム及び 1′-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独-経口投与に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間

パラメーター		投与方法	幾何平均の比 [a]（%）	幾何平均比の90%信頼区間	
				下限	上限
ミダゾラム	C_{max}（ng/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	93.64	85.67	102.35
		ミダゾラム + L-105 7 日	100.98	92.39	110.38
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	92.20	86.71	98.03
		ミダゾラム + L-105 7 日	96.15	90.44	102.24
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	91.91	86.09	98.11
		ミダゾラム + L-105 7 日	95.24	89.13	101.77
1′-OH ミダゾラム	C_{max}（ng/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	99.77	93.96	105.94
		ミダゾラム + L-105 7 日	102.47	96.51	108.81
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	98.58	95.90	101.33
		ミダゾラム + L-105 7 日	101.75	98.98	104.59
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 po	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	94.52	90.52	98.70
		ミダゾラム + L-105 7 日	94.41	90.76	98.20

[a] ミダゾラム単独に対するミタゾラム+ L-105 の幾何平均の比

表 2.7.2-8. RFDI1002 でのミダゾラム及び 1′-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均比（ミダゾラム単独-静脈内投与に対する L-105 併用）とその 90%信頼区間

パラメーター		投与方法	幾何平均の比 [a]（%）	幾何平均比の90%信頼区間	
				下限	上限
ミダゾラム	C_{max}（ng/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	97.64	91.80	103.85
		ミダゾラム + L-105 7 日	108.38	101.90	115.27
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	94.87	90.46	99.50
		ミダゾラム + L-105 7 日	98.08	93.52	102.86
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	95.42	90.71	100.37
		ミダゾラム + L-105 7 日	97.56	92.82	102.55
1′-OH ミダゾラム	C_{max}（ng/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	101.04	96.70	105.57
		ミダゾラム + L-105 7 日	106.09	101.53	110.84
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	97.83	94.81	100.95
		ミダゾラム + L-105 7 日	102.35	99.19	105.61
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	ミダゾラム単独 iv	―	―	―
		ミダゾラム + L-105 3 日	97.45	93.49	101.58
		ミダゾラム + L-105 7 日	101.81	97.75	106.04

[a] ミダゾラム単独に対するミタゾラム+ L-105 の幾何平均の比

（3） エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートとの薬物相互作用試験（1）

（5.3.3.4-3：RFDI1009、参考資料）

本治験では、健康女性被験者 42 名を対象に、経口避妊薬[redacted]［エチニルエストラジオール（EE）0.025 mg 及びノルゲスチメート（NGM）0.25 mg を含有］と L-105 550 mg（1 日 3 回投与）の薬物相互作用を検討した。1 日目に[redacted]を 1 錠経口投与し、7 日間の休薬後に L-105 550 mg（1 日 3 回 7 日間）を投与し、L-105 の最終投与時に[redacted]を 1 錠経口投与した。本治験の結果、薬物動態解析集団は 39 名であり、EE 及び NGM の活性代謝物である 17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）の AUC について、経口避妊薬の単独投与

と L-105 との併用投与で生物学的同等性が示された。NGM のもう一つの活性代謝物であるノルゲストレル（NG）では、十分な生物学的同等性が示されなかった（表 2.7.2-9、表 2.7.2-10）。L-105 の併用投与により経口避妊薬の各成分に対する C_{max} の低下及び NG の C_{max} 及び AUC の低下が見られたことから、L-105 が CYP3A4 の弱い誘導作用を有していることが示唆された。

表 2.7.2-9. RFDI1009 での薬物動態パラメーター

パラメーター		[redacted]単独 Day 1（N = 39）	L-105 併用 Day 15（N = 39）
エチニルエストラジオール（EE）	C_{max}（pg/mL）	74.9 ± 24.2	56.4 ± 17.1
	T_{max}（hr）[a]	1.50 (1.00 – 2.00)	1.75 (1.27 – 6.07)
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	576 ± 188	576 ± 180
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	656 ± 208	661 ± 191
	λ_z（hr^{-1}）	0.0445 ± 0.0204	0.0393 ± 0.0134
	$t_{1/2}$（hr）[b]	15.6 ± 7.21	17.6 ± 6.02
17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）	C_{max}（pg/mL）	1770 ± 431	1550 ± 431
	T_{max}（hr）[a]	1.50 (1.00 – 4.02)	1.75 (1.00 – 4.00)
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	17900 ± 4680	16500 ± 3550
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	19400 ± 4830	17900 ± 3740
	λ_z（hr^{-1}）	0.0245 ± 0.00717	0.0240 ± 0.00713
	$t_{1/2}$（hr）[b]	28.3 ± 8.37	28.9 ± 8.65
ノルゲストレル（NG）	C_{max}（pg/mL）	560 ± 192	494 ± 216
	T_{max}（hr）[a]	1.75 (1.00 – 4.02)	2.00 (1.00 – 6.07)
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	14600 ± 6670	12600 ± 6090
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	19500 ± 7820	17700 ± 7510
	λ_z（hr^{-1}）	0.0164 ± 0.00822	0.0155 ± 0.00935
	$t_{1/2}$（hr）[b]	42.3 ± 21.7	44.8 ± 28.1

平均 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）

[b] 調和平均 ± ジャックナイフ分散に基づく擬似標準偏差

表 2.7.2-10. RFDI1009 での薬物動態パラメーターの幾何平均の比とその 90%信頼区間

パラメーター		幾何平均の比 [a]	幾何平均の比の 90%信頼区間 [b]	
			下限	上限
エチニルエストラジオール（EE）	C_{max}（pg/mL）	75.25	67.14	84.34
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	100.93	90.23	112.89
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	101.87	91.45	113.48
17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）	C_{max}（pg/mL）	86.89	78.44	96.26
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	92.72	85.06	101.08
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	92.99	85.56	101.05
ノルゲストレル（NG）	C_{max}（pg/mL）	85.76	74.44	98.79
	AUC_{0-t}（pg·hr/mL）	83.62	68.22	102.51
	$AUC_{0-\infty}$（pg·hr/mL）	89.03	74.73	106.08

[a] 経口避妊薬+ 7 日間 L-105（試験）と経口避妊薬単独（参照）の幾何平均比；百分率で表示

[b] 百分率で表示

（4） エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートとの薬物相互作用試験（2）

参考資料 5.3.3.4-4：RFDI1001

本治験では、健康女性被験者 28 名を対象に、経口避妊薬[redacted]（EE 0.07 mg + NGM 0.50 mg、単回投与）と L-105 200 mg（1 日 3 回 3 日間）との薬物相互作用を検討した。本治験の結果、薬物動態解析集団は 26 名であり、L-105 は EE 及び NGM の活性代謝物である NGMN 及び NG の薬物動態に影響を及ぼさないことが示された。

表 2.7.2-11. RFDI1001 での薬物動態パラメーター

パラメーター		[redacted]単独（N = 26）	L-105 併用 Day 15（N = 26）
エチニルエストラジオール（EE）	C_{max}（ng/mL）	0.20 ± 0.06	0.19 ± 0.06
	T_{max}（hr）[a]	1.00 (1.00 – 2.12)	1.50 (1.00 – 3.00)
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	1.97 ± 0.69	1.82 ± 0.58
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	1.95 ± 0.64 [a]	1.85 ± 0.51 [b]
	λ_z（hr^{-1}）	0.048 ± 0.017 [a]	0.041 ± 0.011 [b]
	$t_{1/2}$（hr）[b]	15.69 ± 4.18 [a]	17.77 ± 4.25 [b]
17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）	C_{max}（ng/mL）	3.48 ± 0.98	3.40 ± 1.05
	T_{max}（hr）[a]	2.00 (1.00 – 3.32)	1.00 (1.00 – 3.05)
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	34.30 ± 8.72	36.05 ± 8.39
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	38.05 ± 12.66	39.33 ± 9.64
	λ_z（hr^{-1}）	0.027 ± 0.009	0.026 ± 0.007
	$t_{1/2}$（hr）[b]	30.77 ± 21.83	28.70 ± 7.51
ノルゲストレル（NG）	C_{max}（ng/mL）	1.03 ± 0.37	1.09 ± 0.48
	T_{max}（hr）[a]	2.00 (1.00 – 3.32)	2.00 (1.00 – 3.15)
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	28.26 ± 13.59	30.84 ± 13.68
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	41.35 ± 16.64 [c]	46.08 ± 18.42 [d]
	λ_z（hr^{-1}）	0.015 ± 0.005 [a]	0.013 ± 0.006
	$t_{1/2}$（hr）[b]	46.49 ± 12.67 [c]	57.34 ± 38.20 [d]

平均値 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）n=23、[b] n=25、[c] n=21、[d] n=22

表 2.7.2-12. RFDI1001 での薬物動態パラメーターの幾何平均の比とその 90%信頼区間

パラメーター		幾何平均の比 [a]	幾何平均の比の 90%信頼区間 [b]	
			下限	上限
エチニルエストラジオール（EE）	C_{max}（ng/mL）	92.41	86.80	98.38
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	98.38	95.02	101.87
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	98.78	95.55	102.13
17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）	C_{max}（ng/mL）	96.67	89.48	104.43
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	105.53	100.56	110.74
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	104.92	99.06	111.12
ノルゲストレル（NG）	C_{max}（ng/mL）	106.79	98.65	115.61
	AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	107.66	101.01	114.74
	$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	109.97	102.53	117.96

[a] 経口避妊薬+ 7 日間 L-105（試験）と経口避妊薬単独（参照）の幾何平均比；百分率で表示

[b] 百分率で表示

（5） シクロスポリンの薬物相互作用試験

参考資料 5.3.3.4-5：RFDI1045

本治験では、健康被験者 30 名を対象に、P-gp 阻害剤（シクロスポリン 600 mg：[redacted]）と L-105-550mg 錠との薬物相互作用を検討した。2 群 2 期クロスオーバー法を用い、被験者は第 1 期に L-105 550 mg を単回投与、7 日間休薬後、第 2 期に L-105 550 mg とシクロスポリン 600 mg を併用単回投与する群と、第 1 期と第 2 期を入れ替えた群とに割り付けられた。本治験の結果、薬物動態解析集団は 27 名で、L-105 単独投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 0.48 ng/mL 及び 2.53 ng·hr/mL であり、シクロスポリンとの併用時の L-105 の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 40.0 ng/mL 及び 314 ng·hr/mL であった。シクロスポリン 600 mg を併用することにより L-105 の全身曝露量が増加することが示された（表 2.7.2-13. ）。

表 2.7.2-13. RFDI1045 での薬物動態パラメーターの幾何平均比（L-105 単独に対するシクロスポリン併用）とその 90%信頼区間

パラメーター	投与方法	幾何最小二乗平均	幾何平均の比（%）	幾何平均比の 90%信頼区間	
				下限	上限
C_{max}（ng/mL）	L-105 単独	0.429	－	－	－
	L-105 + シクロスポリン	37.9	8831	7615	10242
AUC_{0-t}（ng·hr/mL）	L-105 単独	1.20	－	－	－
	L-105 + シクロスポリン	287	23868	19405	29359
$AUC_{0-\infty}$（ng·hr/mL）	L-105 単独	1.95	－	－	－
	L-105 + シクロスポリン	291	14901	11850	18738

本治験中の安全性については、期間中に 27 名（90%）の被験者で有害事象が発現した。その大多数は併用期間中に発現し（29 名のうち 27 名；93%）、L-105 単独投与では 7 名（25%）のみであった。高頻度に起こった有害事象（>10%）は、熱感（53%）、悪心（47%）、頭痛（33%）、咽喉刺激感（27%）、血管穿刺部位疼痛（17%）、嘔吐（17%）、腹部不快感（13%）、浮動性めまい（13%）及び錯感覚（13%）であった。発現した有害事象は、シクロスポリン単剤の使用時と同様であり、多くはシクロスポリンに起因するものと考えられた。治験中に重篤な有害事象又は死亡はなかった。また、臨床検査の結果で検査値のわずかな変動が見られたが、臨床的に重要となる変化は観察されず、治験医師に有害事象と判断された臨床検査の結果はなかった。

2.7.2.2.3 ヒト試料を用いた *in vitro* 試験

下記については、2.6.4 薬物動態試験の概要文に記載した。

（1） 血漿タンパク結合率

2.6.4.4.2 参照

（2） *In vitro* における代謝物及び代謝酵素

2.6.4.5.1 参照

（3） *In vitro* における酵素阻害及び酵素誘導

2.6.4.5.3 参照

（4） トランスポーターとの相互作用

2.6.4.7 参照

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.2.3.1　肝性脳症患者の薬物動態

5.3.5.1-4：L-105/2-A、5.3.3.2-2：RFHE3002PK、5.3.3.2-3：RFHE9702

申請予定用法・用量である L-105 を 1 回 400 mg 1 日 3 回（1200mg/day）で薬物動態が検討された海外試験は RFHE9702（5.3.3.2-3）である。RFHE9702（5.3.3.2-3）では肝性脳症患者に 3 用量（600 mg/day、1200 mg/day、2400 mg/day）を 7 日間経口投与し、投与 7 日目の初回投与後 3 時間での血漿中 L-105 濃度を測定している。国内試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）においても、Day8 以降の治療期に 5 時点（投与前、投与後 1 時間、2 時間、3 時間、4 時間）で血中 L-105 濃度を測定していることから、L-105 反復投与時（1200mg/day）の初回投与 3 時間後の血中 L-105 濃度は比較可能と考えた。その結果、反復投与時の初回投与 3 時間後での血中 L-105 濃度は、両試験でほぼ同様の値を示した（表 2.7.2-14）。なお、L-105/2-A（5.3.5.1-4）では投与 3 時間後の血中 L-105 濃度は全身曝露の目安となる C_{max} とほぼ同様の値を示していることから（表 2.7.2-14）、L-105 投与後 3 時間の値は、ほぼ C_{max} を反映していると考えられる。したがって、申請予定用法・用量である 1 回 400 mg 1 日 3 回を国内外の肝性脳症患者に投与した際の全身曝露量（C_{max}）は日本人と外国人で同様であると推察された。

表 2.7.2-14. 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	**全体**	**Child-Pugh A**	**Child-Pugh B**	**Child-Pugh C**
	（N=13）	**（N=38）**	**（N=4）**	**（N=25）**	**（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

また、国内試験［5.3.5.1-4：L-105/2-A、L-105 を 1 回 400 mg 1 日 3 回（1200 mg/day）］と用法・用量は異なるが、海外試験［5.3.3.2-2：RFHE3002PK、1 回 550 mg 1 日 2 回（1100 mg/day）］では、被験者を Child-Pugh スコア別（A、B 及び C）に分類したとき、C_{max} の平均値はそれぞれ 19.5、25.1 及び 35.5 ng/mL であった。同様に、L-105/2-A（5.3.5.1-4）では C_{max} の平均値はそれぞれ 27.04、32.3 及び 37.36 ng/mL であり、日本人と外国人で同様の値を示した（表 2.7.2-15）。

以上のことから、健康被験者での薬物動態（2.7.1.3.2）と同様に、肝性脳症患者においても、日本人の L-105 の曝露量は外国人症例と同様であり、薬物動態に差はないと判断した。なお、L-105

の血漿タンパク結合率を *ex vivo* で評価した結果、肝機能障害患者で 62.0%、健康被験者で 67.5%と同程度であり、健康被験者と肝機能障害患者の間で差はないと考えられた。

表 2.7.2-15. 海外及び国内肝性脳症患者に 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

2.7.2.3.2 薬物相互作用

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ている［2.6.4.5.1（3）］。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（5.3.1.1-5 : RFPK9801）では、消化管から全身への吸収率が低いこと及び測定に十分なサンプル量が得られないことから、血漿中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（5.3.1.1-2：RFPK9901）では、尿中代謝物として L-105 の 25-*O*-脱アセチル体を測定し、尿中排泄率は極めて低いことが示された。

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（5.3.2.2-3：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［2.6.4.5.1（4）］。また CYP 阻害作用の検討（5.3.2.2-4 : 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 以上であり、時間依存的な阻害は示さなかった［2.6.4.5.3（1）］。臨床試験で見られた L-105 の C_{max} を考慮すると CYP 阻害に基づく薬物相互作用が生じる懸念は小さいと考えられた。ヒト培養肝細胞を用いて、L-105 の CYP 誘導作用を同じリファマイシン系抗生物質であるリファンピシン（CYP3A4 の誘導剤）と比較検討したところ、L-105 は CYP3A4 に対する誘導作用を示したが、その作用はリファンピシンに比べて弱かった。L-105 のリファンピシンに対する CYP3A4 代謝酵素活性の誘導率は最大濃度（5 μmol/L）で 12.6～17.4%であった［2.6.4.5.3（2）］。

L-105 と CYP3A4 基質である向精神薬ミダゾラムを併用した薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：RFDI1008 及び 5.3.3.4-2：RFDI1002）において、一つの試験（5.3.3.4-1：RFDI1008）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、L-105 の誘導作用は弱かった。もう一つの試験（5.3.3.4-2：RFDI1002）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。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）を併用したとき、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（5.3.3.4-3：RFDI1009）。L-105 による CYP3A4 基質の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。免疫抑制薬であるシクロスポリンとの併用では、L-105 の全身曝露量が増加することが示された（5.3.3.4-5：RFDI1045）。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 の阻害剤でもある [27]。L-105 は *in vitro* 試験の結果から、P-gp、OATP1B1 及び OATP1B3 の基質であり（5.3.2.2-10：XS-0413）、また CYP3A4 により代謝されることが示されている（5.3.2.2-3：PK1003）。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（5.3.3.4-5：RFDI1045）、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。なお本件については、海外の添付文書にて L-105 とシクロスポリンは併用注意である旨が記載されている [1]。

In vitro 及び *in vivo* 試験の結果から、L-105 と CYP3A4 基質間における、臨床的に有意な薬物相互作用のリスクは極めて低いことが示された。また、L-105 は高濃度（50 μmol/L）で P-gp の弱い阻害作用が示され、P-gp 基質であるジゴキシンの輸送を一部阻害し（5.3.2.2-6：PK0903）、その IC_{50} 値は約 40 μmol/L であった（5.3.2.2-7：PK1007）。L-105 の投与対象である肝性脳症患者での血漿中濃度推移を鑑みると、L-105 と P-gp の基質となる他剤との間で臨床上問題となる薬物相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

肝性脳症患者では、肝機能低下による低アルブミン血症や耐糖能異常を始めとする種々の合併症に対する治療薬の併用が予想される。しかしながら、これまでの臨床薬物相互作用試験並びに *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果から、L-105 と CYP3A4 基質又は P-gp 基質となる薬剤との併用により臨床的に問題となる相互作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.7.2.3.3 日本人患者及び外国人患者の比較

国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）及び海外第 III 相試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK）の結果から肝性脳症患者における用量と薬物曝露量の関係及び民族差を検討した。

健康被験者を対象とした薬物動態試験では、日本人及び外国人での薬物動態の類似性が示されているが（2.7.1.3.2）、肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）及び海外第 III 相試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK）でも同様の結果が得られた。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、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。

すなわち、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と推察された。したがって、臨床用量における L-105 の血中への移行量は少なくほぼ一定であり、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。

以上のことから、日本人と外国人において、L-105 の臨床用量（1200 mg/day 及び 1100 mg/day）では標的部位（腸管）での曝露量に差はないと結論付けた。

2.7.2.4 特別な試験（臨床微生物学）

2.7.2.4.1 背景と要旨

リファマイシン誘導体である L-105 は、消化管吸収がほとんどない（0.4%未満）難吸収性抗菌薬であり（5.3.1.1-5：RFPK9801）、好気性及び嫌気性グラム陽性菌並びにグラム陰性菌に対し、*in vitro* で広い抗菌スペクトルを有する。L-105 は、細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼの β サブユニットに結合し、細菌の RNA 合成を選択的に阻害すると考えられる。

難吸収性の利点として、L-105 は消化管局所の細菌を標的とする点や全身性の副作用が低い点があげられ、ゆえに腸内細菌が関与する様々な消化器疾患に対して L-105 の作用が研究されてきた。その中で L-105 は、他の汎用されている抗菌薬と比べて糞便中細菌の根絶率が低く、大腸細菌叢への影響が比較的少ないことが報告されている [2)3)]。このような *in vivo* での成績は、L-105 が腸内細菌感染の治療において、大腸細菌叢を枯渇させるフルオロキノロン系抗菌薬を始めとする他の抗菌薬とは異なり、殺菌以外の作用を有することを示唆している [4)]。L-105 の作用には、最小発育阻止濃度（MIC）以上における殺菌作用と、MIC 未満における細菌の形態学的変化など（4.2.1.1-5）が関与していると考えられる。例えば、L-105 は糞便中の好気性細菌叢に大きな変化を示さずに、潰瘍性大腸炎患者の内視鏡所見、直腸出血及び排便回数を改善することが報告されている [3)5)]。

L-105 耐性の主な出現機序は、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ染色体の点突然変異であり、リファンピシン耐性の出現機序と類似すると考えられる（4.2.1.2-2、4.2.1.1-20、4.2.1.1-21）。この機序は、アミノグリコシド系、スルフォンアミド系及びマクロライド系抗菌薬に対して細菌が高頻度で獲得するプラスミド支配の耐性機序とは異なる。実際の L-105 による治療では消化管以外（全身性）に耐性菌が出現することはまれである。その理由として、まず L-105 は消化管に局在するため消化管以外での耐性の選択圧を上げないこと及びプラスミドによる耐性菌の全身への伝播を制限すること、次いで、L-105 に対する耐性機序は DNA の点突然変異を必要としており（4.2.1.1-20）、プラスミドに基づかないこと、*in vivo* で耐性菌は不安定であるということ（4.2.1.1-21）、さらに、L-105 は感受性菌及び耐性菌の病原性を低下させる作用を有することも考えられた [6)]（4.2.1.1-5）。一方、糞便サンプルにおいて L-105 耐性菌の出現が確認されている。しかし、2 つの臨床試験において出現した L-105 耐性菌は、L-105 治療終了後、経過と共に消失し、感受性菌で構成される細菌叢が復帰した [3)7)]。また、消化管内での L-105 耐性の *Clostridium* による *Clostridium difficile* 関連下痢症（CDAD）が懸念されるが、L-105 の市販後調査（5.3.6）において CDAD の増加を示す報告はなく、1985 年 4 月～2010 年 11 月及び 2011 年 5 月～2014 年 5 月の間に 19 例のみであった。したがって、*Clostridium difficile*（*C. difficile*）において L-105 耐性変異の出現はあり得るが、CDAD 発症は非常にまれであると考えられた。

L-105 は、同じリファマイシン誘導体であるリファンピシンとの交差耐性が懸念される。しかし、結核患者から単離された *Mycobacterium tuberculosis*（*M. tuberculosis*）を用いた動物での検討により、L-105 の経口投与はリファンピシン交差耐性を選択する可能性が低いと考えられた。また、実際の欧州リファンピシン耐性結核患者数について欧州における結核サーベイランスネットワークのレポートを精査したところ、リファンピシン耐性結核患者の割合は増加していない。これらを

考え合わせると、臨床上、結核患者における結核菌のリファンピシン交差耐性が誘導される可能性は低いと考えられた。

2.7.2.4.2 L-105 の作用機序及び特性

L-105 の基本的な作用機序は、標的細菌の DNA 依存性 RNA ポリメラーゼを阻害し、RNA 合成を抑制することと考えられる [8]。実際に *Escherichia coli*（*E. coli*）を用い[^{3}H]ウリジンの取込みを検討した結果、L-105 は濃度依存的に RNA の合成を阻害した（4.2.1.1-1）。また、DNA 合成及びタンパク合成を阻害しないことから、L-105 は RNA 合成を選択的に阻害し、リファンピシンと類似した作用を有していた。

L-105 の上皮細胞に及ぼす影響について、細菌の接着を指標に検討した（4.2.1.1-3）。あらかじめ上皮細胞に MIC 未満の L-105 を曝露し、その後に上皮細胞に対する腸管凝集性 *E. coli* の接着を評価した結果、L-105 前処理は腸管凝集性 *E. coli* の接着を有意に抑制した。この接着抑制作用はリファンピシン及びドキシサイクリンの前処置では認められなかった。また、L-105 は上皮細胞から放出される炎症性サイトカイン（インターロイキン-8、インターロイキン-6 など）の量を低下させた（4.2.1.1-3、4.2.1.1-4）。これらの結果より、L-105 の作用の 1 つとして上皮細胞の生理機能の変化が示唆された。

L-105 の細菌に対する影響として、L-105 に曝露された細菌を顕微鏡下で観察した（4.2.1.1-5）。L-105 耐性株及び感受性株（*E. coli* ATCC 25922）に対して MIC 未満の L-105 を曝露したところ、細菌の形態変化が観察された。L-105 に曝露された菌の大部分は約 1/2 に短小化し、まれに 3～4 倍に伸長化した。これらの影響は MIC の 1/32 という低い濃度で認められ、感受性株（MIC は 4 μg/mL）及び耐性株（MIC は 512 μg/mL 以上）の両者で確認された。さらに、L-105 は下痢原性 *E. coli* の病原性因子［耐熱性毒素、易熱性毒素、表面接着因子（CS2/CS3、CS6）及びマトリックスメタロプロテアーゼ-9（MMP-9）］の発現を抑制し、*Shigella sonnei* の MMP-9 発現を抑制した（4.2.1.1-4）。これらの結果より、L-105 の作用として、細菌の形態変化による上皮細胞への接着抑制及び細菌の病原性因子の発現低下による病原性の減弱が示唆された。

細菌のプラスミドにおいても、L-105 の影響を検討した（4.2.1.1-5）。MIC の 1/2 濃度で 20 回以上継代した *E. coli* において、L-105 はその 4.5～70%からプラスミド F*lac*（ラクトースオペロンを持つプラスミド）を除去した。L-105 による *E. coli* のプラスミド除去は F*lac* 以外に 3 種類のプラスミドでも見られ、更にドナー菌株からレシピエント菌株へのプラスミド伝達を>99%減少させた。以上の結果より、L-105 はプラスミドの伝達を阻止し、プラスミドの根絶を促進することが示唆された。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（4.2.1.1-5）。また、L-105 の耐性の出現に関しては、プラスミドによる耐性菌の全身への伝播を考慮する必要性は低いと考えられた [6]。

L-105 は、作用部位である消化管内に局在する腸内細菌が関与する疾患に有効である。その一方で、全身性の感染には適応できない。すなわち、*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。例えば、

E. coli 以外の病原菌によって引き起こされる発熱を伴った下痢又は出血性下痢を呈する患者での臨床試験[9]において、L-105 は無効であった。この臨床成績を踏まえ、L-105 は少なくとも *Salmonella* spp.又は *Campylobacter jejuni* が病原菌と疑われる患者に使用されるべきではないと考えられた。

2.7.2.4.3 MIC ブレイクポイント

MIC ブレイクポイントは、一般に全身の曝露濃度（すなわち、血漿中薬物濃度）によって評価されている。一方、L-105 は消化管吸収がほとんどなく、細菌の感受性を規定するために血漿中濃度を用いることができない。L-105 の治療上の作用部位は消化管に限局されており、ゆえに MIC や PK/PD（薬物動態学／薬力学）のデータは一般的な全身作用薬と異なる解釈が必要である。したがって、L-105 の特殊な薬物動態を考慮すると、MIC ブレイクポイントの確定は臨床上で有益ではないと考えられた。他方、L-105 の糞便中濃度は、細菌の感受性を規定するのに臨床的に適したパラメーターだと考えられた。しかしながら、糞便中濃度の推定は、L-105 の水への溶解度だけでなく腸粘液及び胆汁への溶解度などを考え合わせる必要があり、妥当な算出方法は見出されていない。

2.7.2.4.4 抗菌活性

（1） 海外で測定した臨床分離株に対する抗菌活性

L-105 の *in vitro* 抗菌活性を、感染性下痢症患者由来の臨床分離株に対して評価し、表 2.7.2-16 に示した（4.2.1.1-6、4.2.1.1-7、4.2.1.1-12、5.3.5.4-1、5.3.5.4-2、5.3.5.4-3）。試験対象とした 1607 株の臨床分離株に対する MIC の最高値は 1024 μg/mL であった。また、50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）及び 90%最小発育阻止濃度（MIC_{90}）の範囲は、それぞれ 0.001～128 μg/mL、0.005～256 μg/mL であった。その他に、*Streptococcus* spp.、*Klebsiella pneumoniae*（*K. 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（4.2.1.1-7、4.2.1.1-17）での MIC 範囲は、0.1～>256 μg/mL であった。

表 2.7.2-16. 臨床分離株における L-105 の MIC

	菌種	株数	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)	引用文献
通性嫌気性グラム陰性菌	Enteroaggregative *E. coli*	65	8	16	4 – 32	5.3.5.4-3
	Enteroaggregative *E. coli*	62	64	128	8 – 128	4.2.1.1-6
	Enterohemorrhagic *E. coli*	17	50	>200	25 – >200	5.3.5.4-1
	Enteroinvasive *E. coli*	20	50	100	6.25 – >200	5.3.5.4-1
	Enteropathogenic *E. coli*	21	8	16	4 – 16	5.3.5.4-3
	Enterotoxigenic *E. coli*	44	8	16	1 – 32	5.3.5.4-3
	Enterotoxigenic *E. coli*	153	50	100	6.25 – 200	5.3.5.4-1
	Enterotoxigenic *E. coli*	77	64	64	4 – 1024	4.2.1.1-6
	Enterotoxigenic *E. coli*	347	32	64	0.098 – 512	5.3.5.4-2
	HEp-2 adherent *E. coli*	50	50	100	12.5 – >200	5.3.5.4-1
	Shigella dysenteriae	4	4	8	4 – 8	5.3.5.4-3
	Shigella flexneri	78	4	8	2 – 16	5.3.5.4-3
	Shigella sonnei	4	4	16	8 – 16	5.3.5.4-3
	Shigella spp.	88	50	100	25 – >200	5.3.5.4-1
	Shigella spp.	65	64	128	2 – 256	4.2.1.1-6
	Shigella spp.	27	32	64	0.098 – 256	5.3.5.4-2
	Salmonella spp.	53	50	100	6.25 – >200	5.3.5.4-1
	Salmonella spp.	47	64	128	32 – 256	4.2.1.1-6
	Salmonella spp.	32	32	50	6.25 – 64	5.3.5.4-2
	Vibrio cholerae	25	100	100	6.25 – 100	5.3.5.4-1
	Vibrio spp.	18	32	128	2 – 128	4.2.1.1-6
	Vibrio spp.	5	16	32	8 – 32	5.3.5.4-2
	Aeromonas spp.	27	12.5	100	12.5 – >200	5.3.5.4-1
	Aeromonas spp.	17	16	64	16 – 512	4.2.1.1-6
	Aeromonas spp.	3	16	16	8 – 16	5.3.5.4-2
	Plesiomonas shigelloides	25	50	200	12.5 – >200	5.3.5.4-1
	Plesiomonas shigelloides	30	32	128	16 – 256	4.2.1.1-6
	Plesiomonas shigelloides	2	4	8	4 – 8	5.3.5.4-2
微好気性グラム陰性菌	*Campylobacter jejuni*	24	128	256	0.25 – 512	4.2.1.1-6
	Campylobacter spp.	35	>200	>200	0.195 – >200	5.3.5.4-1
	Campylobacter spp.	11	32	64	8 – 64	5.3.5.4-2
偏性嫌気性グラム陽性菌	*Clostridium difficile*	93	0.004	128	0.004 – 128	4.2.1.1-12
	Clostridium spp.	38	0.001	0.005	<0.0001 – 2	4.2.1.1-7
	Total or Range[a]	1607	0.001 – 128	0.005 – 256	0.004 – 1024	

1992～2000 年の間のメキシコ、ザンビア、エジプト、インド、ジャマイカ、ケニア、グアテマラ渡航患者から分離された菌株を用い試験した。
[a]MIC 値を算定できなかったものを除いた。

（2） 国内で測定した臨床分離株に対する抗菌活性（5.3.5.1-4：L-105/2-A）

L-105 の *in vitro* 抗菌活性を、国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A）の肝性脳症患者糞便から得られた臨床分離株（好気性菌 122 株、嫌気性菌 51 株）を用いて評価し、表 2.7.2-17 に示した。

測定株数が 7 以上の菌種のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったものは、*Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium* 及び *Enterococcus spp*（$MIC_{50} \leq 0.001$ 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。

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。

表 2.7.2-17. 国内臨床分離株における L-105 の MIC

	菌種	株数	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)
好気性菌	*Staphylococcus aureus*	7	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	Coagulase negative Staphylococcus	9	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	α-hemolytic Streptococcus	7	0.5	2	0.12 - 2
	β-hemolytic Streptococcus	2	0.03	0.12	0.03 - 0.12
	γ-hemolytic Streptococcus	10	1	8	0.5 - 32
	Enterococcus faecalis	7	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	Enterococcus faecium	9	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	Enterococcus avium	7	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	Enterococcus spp [a]	13	≦0.001	≦0.001	≦0.001
	Escherichia coli	15	32	32	8 - 32
	Klebsiella pneumoniae	10	128	128	64 - 128
	Klebsiella oxytoca	4	64	64	32 - 64
	Citrobacter freundii	10	64	128	16 - 128
	Enterobacter cloacae	3	128	128	32 - 128
	Enterobacter aerogenes	1	64	64	-
	Proteus mirabilis	1	0.25	0.25	-
	Proteus vulgaris	1	1	1	-
	Morganella morganii	3	4	8	4 - 8
	Enterobacteriaceae [b]	3	32	32	32
嫌気性菌	*Bacteroides fragilis*	3	0.5	0.5	0.5
	Bacteroides vulgatus	8	0.5	0.5	0.06 - 0.5
	Bacteroides ovatus	1	0.5	0.5	-
	Bacteroides thetaiotaomicron	2	2	2	2
	Bacteroides eggerthii	2	0.25	0.25	0.25
	Bacteroides distasonis	4	0.5	1	0.25 - 1
	Bacteroides fragilis group [c]	14	0.5	1	0.12 - 2
	Fusobacterium spp	7	>256	>256	4 - >256
	Clostridium difficile	2	0.015	0.015	0.015
	Clostridium perfringens	8	0.03	0.12	0.03 - 0.12

[a] *Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、 *Enterococcus avium* 以外の *Enterococcus*

[b] *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Morganella morganii* 以外の *Enterobacteriaceae*

[c] *Bacteroides fragilis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides distasonis* 以外の *Bacteroides*

2.7.2.4.5 大腸細菌叢に対する影響

（1） 健康被験者での検討

国内で健康被験者を対象とした第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A）では、7 日間反復経口投与（1100 mg：550 mg 1 日 2 回、1650 mg：550 mg 1 日 3 回投与）において、投与前、L-105 投与 5～7 日後及び最終投与 15～17 日後に糞便検査を実施し、培養法により腸内細菌叢を解析した。

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。腸内細菌叢の中で多数を占める菌種について、*Bacteroides*、*Bifidobacterium* 及び *Eubacterium* 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。

投与前と比べて投与中に低値で推移した菌種は、*Enterococcus*、*Bacillus* 及び *Lactobacillus* であった。また、治験期間中、*C. difficile* はいずれの投与群でも定量下限（2.0×10^2 /g）未満であった。なお、治験期間中、*C. difficile* トキシン A·B はいずれの投与群でも検出されなかった。

（2） 肝性脳症患者での検討

国内で肝性脳症患者を対象に L-105 を 1200 mg 又は対照薬（ラクチトール）を 14 日間投与した第 II/III 相試験（5.3.5.1-4 : L-105/2-A）では、実施可能な被験者を対象に Day 14～Day 1（投与前）に糞便検査を実施した。さらに、L-105 群の被験者において、事前検査で実施した被験者のみ、Day 8 以後の治療期に 1 回実施した。L-105 群の被験者で投与前後の 2 回の糞便検査が実施可能であった被験者について腸内細菌叢を解析した。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は 7 名であった。

総菌数［中央値（最小値 - 最大値）、以下同様］は、L-105 投与前が 10.78（9.6 - 11.1） log/g に対して投与後が 10.00（9.3 - 10.4） log/g であった。

好気性菌のうち、L-105 投与前に糞便検査が実施された全 7 名で検出された菌種（菌数）は、*Enterobacteriaceae*［8.23（5.1 - 9.3） log/g］に属するものであった。6 名で検出された菌種は、*Enterococcus*［8.98（7.9 - 10.6） log/g］、*E. coli*［8.41（4.8 - 9.3） log/g］及び *Yeast*［4.36（3.5 - 6.0） log/g］であった。5 名で検出された菌種は、*Streptococcus*［7.62（7.3 - 8.4） log/g］及び *Staphylococcus*［4.36（2.8 - 6.4） log/g］であった。

好気性菌のうち、L-105 投与前と比較し投与後に 4 名で定量下限（2.0×10^2 /g）未満に減少した菌種［投与前菌数の中央値（例数）、投与後菌数の中央値（例数）］は *Staphylococcus*［4.36 log/g（5 名）、2.60 log/g（1 名）］及び *Coagulase negative Staphylococcus*［3.99 log/g（4 名）、（0 名）］であった。投与後に 3 名で定量下限（2.0×10^2 /g）未満に減少した菌種は *Streptococcus*［7.62 log/g（5 名）、6.85 log/g（2 名）］、*Bacillus*［3.15 log/g（4 名）、8.08 log/g（1 名）］及び *Klebsiella pneumoniae*［6.30 log/g（3 名）、（0 名）］であった。

嫌気性菌のうち、L-105 投与前に糞便検査が実施された全 7 名で検出された菌種（菌数）は、*Bacteroides*［10.34（9.5 - 10.7） log/g］、*Bifidobacterium*［10.30（8.1 - 10.9） log/g］、その他 *Bacteroides fragilis group*［9.99（9.5 - 10.6） log/g］、*Lactobacillus*［8.60（6.6 - 9.4） log/g］及び *Clostridium*［7.68

（6.8 - 8.4） log/g］であった。6 名で検出された菌種は、*Veillonella*［7.36（4.3 - 9.1） log/g］であった。5 名で検出された菌種は、*Eubacterium*［9.15（8.3 - 9.9） log/g］及び *Peptostreptococcus*［8.90（7.8 - 9.6） log/g］であった。

嫌気性菌のうち、L-105 投与前と比較し投与後に 4 名で定量下限（2.0×10^2 /g）未満に減少した菌種［投与前菌数の中央値（例数）、投与後菌数の中央値（例数）］は *Veillonella*［7.36 log/g（6 名）、2.78 log/g（2 名）］であった。投与後に 3 名で定量下限（2.0×10^2 /g）未満に減少した菌種は *Lactobacillus*［8.60 log/g（7 名）、4.45 log/g（4 名）］及び *C. perfringens*［6.20 log/g（3 名）、（0 名）］であった。

なお、好気性菌及び嫌気性菌のいずれも、L-105 投与前と比較し投与後に 3 名以上で増加した菌種はなかった。

L-105 投与前後の総菌数に大きな変化はなく、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。

（3） 潰瘍性大腸炎患者での検討

海外で潰瘍性大腸炎患者を対象に L-105 600 mg を 1 日 3 回 10 日間、続いて 25 日の休薬期間を 1 サイクルとし、3 サイクルで投与した潰瘍性大腸炎患者の糞便サンプルを培養したところ、この試験で使用された L-105 は高用量（1 日 1800 mg）であったにもかかわらず細菌数の変化はわずかであり、25 日の休薬期間中に細菌数は L-105 投与前値に戻っていた。細菌群別の菌数においても L-105 投与前値と近似しており、細菌叢の大きな変化は認められなかった [3)]。また、L-105 200 mg を 1 日 1、2 又は 3 回投与した健常者において、7 及び 14 日目の糞便中大腸菌群数はプラセボを投与した被験者と近似しており、大腸細菌叢をあまり変化させないことが示唆された [2)]。一方、健常者にフルオロキノロン系抗菌薬であるノルフロキサシン 400 mg を 1 日 1 回、7 又は 14 日間にわたり投与した場合、糞便中の好気性細菌叢は有意に減少し、ほとんどの被験者で好気性グラム陰性桿菌は根絶されていた [4)]（図 2.7.2-3）。

以上の結果より、L-105 は腸内の細菌叢に大きな影響を及ぼさないと考えられた。また、L-105 の細菌叢に対する影響は、フルオロキノロン系やアミノグリコシド系抗菌薬のような腸内細菌感染に用いられる薬物と異なり、殺菌作用に加えて殺菌以外の作用も寄与していると考えられた。

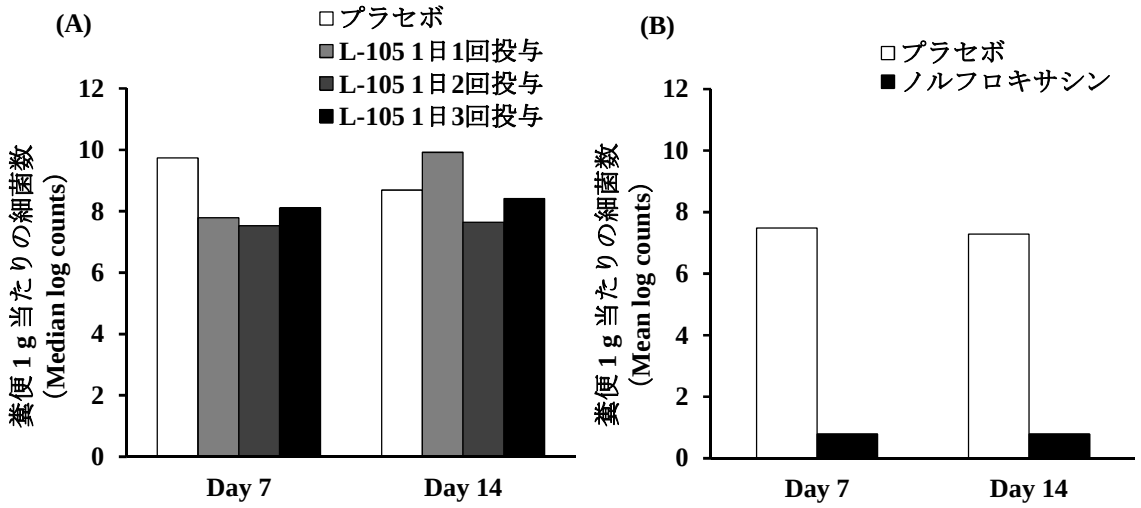


図 2.7.2-3. 健常者における L-105（A）又はノルフロキサシン（B）治療による腸内細菌叢への影響

（A）　健常者に 200 mg の L-105 を 1 日 1 回、1 日 2 回又は 1 日 3 回投与した（DuPont ら [2]）。

（B）　健常者に 400 mg のノルフロキサシンを 1 日 1 回投与した（Johnson ら [4]）。

2.7.2.4.6　　薬剤耐性

（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に点突然変異が起こることで発生する。例えば、*Bifidobacterium infantis* BI07 における L-105 耐性は、DNA 依存性 RNA ポリメラーゼ、*rpo*B 遺伝子のミスセンス突然変異によると見出された（4.2.1.1-20、4.2.1.1-21）。これはアミノグリコシド系、スルフォンアミド系及びマクロライド系抗菌薬に対して細菌が通常獲得するプラスミド支配の耐性機序とは異なる。L-105 やリファンピシンは、プラスミドやトランスポゾンを介した機序が実証されていないことから、他の細菌に L-105 耐性が水平伝播する危険性は他の抗菌薬に比べて非常に低いことが示唆された。また、*C. difficile* の耐性分離株においては、特定のアミノ酸が置換されて異なった配列となっており、耐性変異の基礎的な機構が確認されている（4.2.1.2-2）。

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不活化されて起こるものではないと考えられた。

（2）　自然耐性変異

一般に、L-105 治療中に耐性が出現するリスクは、全身性抗菌薬やネオマイシンで誘導される耐性に比べて低い。その理由として、L-105 に対する耐性はプラスミド支配ではなく、DNA の安定的な変異を必要とすることがあげられる。L-105 に対する耐性菌の出現は偶発的な自然発生であり、耐性菌の発生を検討した試験成績を以下にまとめた。

好気性及び嫌気性グラム陽性菌並びにグラム陰性菌 46 株に対し、L-105 に対する耐性変異の自然発生率を検討した（4.2.1.1-8）。これらの試験は、MIC の 2、4 又は 8 倍濃度の抗菌薬を含んだカンテン培地に、高濃度の菌を接種して実施した。

Wilkins-Chalgren カンテン培地を用い、嫌気性グラム陽性菌における L-105 に対する耐性変異の自然発生率を検討した。その結果、L-105 耐性 *C. difficile* は、MIC の 2 倍濃度の L-105 で 1×10^{-8} の発生率を示した。*C. perfringens* の耐性変異の発生は MIC の 2 倍濃度の L-105 で容易に選択（頻度は 10^{-6} 以上）され、MIC の 4 倍濃度で 7.2×10^{-6}、MIC の 8 倍濃度で 1.3×10^{-7} であった。類似した結果が、*Fusobacterium nucleatum* でも得られた。L-105 耐性変異は、試験された残りの菌種（*Finegoldia magna*、*Parvimonas micra*、*B. fragilis* 及び *Parabacteroides distasonis*）での発生率は低率であった。

Mueller-Hinton カンテン培地を用い、腸球菌（4 株）を好気的条件下では 24 時間、嫌気的条件下では 36～48 時間培養し、L-105 耐性変異の自然発生率を検討した。好気的条件下では、L-105 による耐性変異の発生率は 10^{-5} 以上（MIC の 2 倍濃度での最大値）～1.2×10^{-8}（MIC の 8 倍濃度での最大値）であり、嫌気的条件下では 1×10^{-6}（MIC の 2 倍濃度での最大値）～9×10^{-8}（MIC の 8 倍濃度での最大値）の発生率であった。

以上より、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。実施された条件下では、L-105 が低濃度（MIC の 2 倍濃度）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った。嫌気的条件下の発生率はやや低く、この条件下では増殖速度が遅いためと考えられた。また、継代法による試験（4.2.1.1-8）でも L-105 耐性変異が自然発生することが確認され、自然発生により得られた L-105 耐性変異は安定であった [10)]。

（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まれである。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。L-105 の臨床試験及び治療で得られた糞便サンプルにおいて、L-105 耐性菌の出現頻度や経過などについての研究を以下にまとめた。

800 mg/day の L-105 を 5 日間投与した健常者 10 名において、L-105 経口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 [7)]。糞便中の細菌学的モニタリングから、糞便 1 g 当たりの腸内細菌科菌群は 1/10 に減少、好気性及び嫌気性球菌数は 1/100 まで減少し、嫌気性桿菌数の減少はわずかであった。細菌数は、投与終了 2 日後の値は投与最終日とほぼ同程度であったが、投与が終了して 1～2 週間後の評価では L-105 投与前の初期値に復元していた。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 の投与を中止すると耐性菌は消失する傾向にあった。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た。投与中止から 3 ヵ月後には、耐性菌は検出されなくなった。これらの結果から、L-105 投与後に感受性菌が殺菌され耐性菌が生き残るものの、耐性菌は不安定で L-105 投与終了後には腸内に持続的に定着することができず、最終的に菌叢は感受性菌で再構成されると考えられた。これらの試験結果と一致する変化が、高用量の L-105 を投与した潰瘍性大腸炎患者の糞便解

析結果でも得られている。潰瘍性大腸炎患者においても L-105 耐性菌は不安定と考えられ、短期間の投与中止の後に細菌叢の構成は感受性菌に復元していた[3)]。

旅行者下痢症患者に 600 mg（200 mg を 1 日 3 回）又は 1200 mg（400 mg を 1 日 3 回）の L-105 を 3 日間投与した臨床試験（5.3.5.4-2：RFID9801）で得られた臨床分離株を用い、L-105 及びリファンピシンの MIC を評価した（4.2.1.1-22）。被験者糞便サンプルを用い、腸球菌に対する L-105 及びリファンピシンの MIC 値を投与前及び投与 3 日後で算出したところ、MIC 値は投与前と投与後で変化せず、耐性の獲得は認められなかった。同様に、健常者（210 名の米国人）に L-105 を予防的に投与した臨床試験[2)]において、200 mg（200 mg を 1 日 1 回）、400 mg（200 mg を 1 日 2 回）、600 mg（200 mg を 1 日 3 回）の L-105 又はプラセボを投与した被験者の 7 及び 14 日目の糞便では、大腸菌群の細菌数は全ての群で近似していた。プラセボ投与群と比較して、L-105 を投与した群では、腸管毒素原性 *E. coli*、腸管凝集性 *E. coli* 及び *Enterococcus* spp.の MIC 値は 2 倍を超えなかった。

これらの *in vivo* 試験の成績から、たとえ腸内細菌が 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。

（4） *Clostridium* における耐性変異

CDAD の治療は原因となり得る抗菌薬の休止とメトロニダゾール又は経口バンコマイシンにより行うことが基本となっているが、予後不良であり、耐性及び再発リスクが増加している。そこで、特に消化管内で *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 *C. difficile* 359 株で試験を実施した（4.2.1.2-3）。*C. difficile* 分離株における *in vitro* 感受性と耐性菌の出現について L-105 とリファンピシンで比較した。*C. difficile* 分離株に対する L-105 の MIC_{50} は 0.01 μg/mL 未満、MIC_{90} は 0.25 μg/mL であり、リファンピシンの MIC_{50} は 0.002 μg/mL 未満、MIC_{90} は 4 μg/mL であった。28 株（359 株の 8%）はリファンピシン耐性であり、11 株（359 株の 3%）は L-105 耐性であった。3 年以上にわたり単離された株においてリファンピシンよりも L-105 への感受性が高く、リファンピシン耐性の方が出現しやすいと考えられた。

全 110 株の単離 *C. difficile* を用いた試験において、L-105 の感受性を検討した（5.3.5.4-4）。単離株は 1983 年から 2004 年の間に収集されたもので、国際的に保管されている 6000 以上の臨床分離株からランダムに選んだ。また、それらは制限酵素解析（REA）による分類で、固有の REA 型で毒素産生性であった。REA J グループ（J7 及び J9）から分離された代表的な菌株で、米国の病院で多発性に大流行した原因菌も含まれていた[11)]。分離株のうち 3 株（2.7%）は、L-105 耐性であった。この耐性株のうち 2 株はアルゼンチンで 1998 年に、1 株はシカゴで 1995 年に見つかったものであった。更に高い薬物濃度で再試験した結果、MIC は 256 μg/mL 以上であった。

探索的試験[12]において、バンコマイシンを含む抗菌薬投与終了後に再発を繰り返す CDAD 患者に対し、L-105 の効果が検討された。*C. difficile* 感染を再発した女性患者 8 名に症状が回復するまでバンコマイシンを投与し、その後直ちに L-105 を 2 週間投与（1 日 400～800 mg）した。この小集団で、8 名中 7 名で再発が起こらなかった（追跡期間は、51～431 日）。L-105 投与後、これらの患者の糞便は *C. difficile* 陰性であった。一方、1 名は再発し、再度 L-105 の 2 週間投与を受けたところ、症状は改善しその後 9 ヵ月の追跡期間中に再発は見られなかった。しかし、この患者から治療後に単離した *C. difficile* 株に対する L-105 の MIC は、無症状であったにもかかわらず、治療前（0.0078 μg/mL）に比べ非常に高い値（>256 μg/mL）であった。これらの結果より、*C. difficile* の L-105 耐性変異が示唆されるが、症状は増悪ではなく改善であった。また、使用された 2 薬剤（バンコマイシン及び L-105）で効果の切り分けが難しいが、それまでの治療では平均 11 日で再発していたことから、バンコマイシンではなく、後に投与された L-105 が再発及び *C. difficile* 再増殖を抑制したと考えられた。別の探索的試験[13]においても、L-105 の漸減療法（400 mg を 1 日 3 回、14 日間の投与後、200 mg を 1 日 3 回、14 日間投与）は CDAD の臨床症状を改善し、CDAD の再発を予防した（平均 310 日の経過観察、54～398 日間）。これらの検討では、L-105 投与による重篤な有害事象は認められておらず、L-105 耐性変異による症状の増悪も認められなかった。また、L-105 による治療効果が認められたことから、CDAD の治療に L-105 は優れた薬理学的プロファイルを有することが示唆された。

後ろ向き試験として、肝性脳症治療に L-105 が使用された肝硬変患者において、*C. difficile* への感染を検討した[14]。L-105 の平均投与量が 1 日 1055 mg（600～1600 mg）、平均投与期間が 250 日（180～385 日）の肝硬変患者 212 名について解析を行ったところ、18 名の患者（8%）は投与期間中下痢を発症したが、糞便の細胞毒素試験では全患者で *C. difficile* 陰性であった。これらの結果から、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た。

以上より、*C. difficile* の L-105 耐性変異の出現の可能性は除外できないが、非常にまれであると考えられた。*C. difficile* 感染は、肝性脳症の主要な試験（5.3.5.1-3：RFHE3001）で L-105 を投与した被験者のうち 2 例、非盲検の長期試験（5.3.5.2-2：RFHE3002）で 4 例確認されている。被験者は高齢であり、C 型肝炎で複数回の抗菌薬治療を繰り返していたことから、感染リスクが高かったと考えられた。他方、L-105 の市販後調査（5.3.6）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、1985 年以降、L-105 は多数の患者に対して適用されているにもかかわらず、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。

（5） 交差耐性

リファマイシン誘導体である L-105 の耐性機序はリファンピシンに類似していると考えられており、リファンピシンを中心とした交差耐性に関する研究をまとめた。また、欧州における結核サーベイランスネットワーク及び欧州抗菌剤耐性サーベイランスネットワーク（EARS-Net）より得た広域情報から、リファンピシン交差耐性リスク及び多剤耐性リスクについてまとめた。

結核患者から単離された *M. tuberculosis* 5 株を用い、L-105（6、20、90 及び 270 ng/mL）のリファンピシン交差耐性について検討した（4.2.1.2-4）。用いた L-105 の濃度は、経口投与後の血液中濃度より高く、下痢を引き起こす病原菌に対する MIC 値より低いものである。その結果、リファンピシンの MIC 値は、L-105 の投与前後で同程度であった。したがって、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。耐性菌の出現には 2 つの条件が必要である。第一に、薬物濃度が耐性選択に十分であること、第二に、細菌数が耐性変異を包含するのに十分な量（$>10^7$ 個）であることである。薬物動態学的及び生物学的利用能試験から、L-105 は消化管吸収がほとんどないため、ヒトでは第一の条件が満たされず、ヒトや動物の組織中及び血清中の L-105 濃度が結核菌の選択圧として働くには不十分であることは明らかである。臨床で L-105 の使用期間内に血漿中濃度は L-105 耐性の結核菌を選択するのに十分な高濃度に達しないことから、リファンピシンとの交差耐性が誘導される可能性は低いと考えられた。加えて、結核菌が 10^5 個以上存在すると、結核の初期症状が現れることが知られている。確定診断前の結核患者が、結核と無関係の感染症で L-105 治療を受ける機会は非常に低いと考えられた（4.2.1.2-7）。

最近の研究で、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 [15)]。この報告では L-105 治療中止後 1 週において肛門周囲の皮膚、手及び前腕で *Staphylococcus* spp.の 2%にリファンピシン耐性菌が、L-105 治療中止後 9 週において主に手及び前腕で *Staphylococcus* spp.の 3%にリファンピシン耐性菌が認められている。このことから、皮膚の *Staphylococcus* spp.が低濃度の L-105 に曝露され、リファンピシン耐性が出現したという懐疑的な仮説が導かれている。一方、L-105 は汗中に排泄されないことは知られているが、この報告では休薬 9 週後に手及び前腕において耐性菌が出現した根拠が明示されていなかった。したがって、この報告は、各株の病原性の差異を精査せずに実施された可能性があると考えられた。実際、*S. aureus* を含む多数の菌において L-105 がプラスミド除去率を増加させ、病原性因子の拡散及び抗菌薬耐性プラスミドの伝達を制限することで効果を発揮すると報告されている（4.2.1.1-5）。さらに、EARS-Net の 2011 年レポートによると、L-105 が広範に使用されている欧州のほとんどの国で *S. aureus* におけるリファンピシン耐性の出現率は非常に低いことが示されている [16)]。これらを考え合わせ、リファンピシン交差耐性リスクは低いと考えられた。

リファンピシン耐性及び L-105 とリファンピシン間の交差耐性の実際の程度を調査するため、EARS-Net のレポートを精査した。そのレポートにおいて欧州 50 ヵ国以上における結核の罹患数及び薬剤耐性数についての情報が公表されている [17)18)19)20)]。2013 年 3 月に発表されたレポートは 2011 年に通知された患者数を報じている [17)]。同様に、2011 年 3 月に発表されたレポートは 2009 年に通知された患者数 [18)]を、2008 年 3 月に発表されたレポートは 2006 年に通知された患者数 [19)]を報じている。これら主要欧州 13 ヵ国におけるリファンピシン耐性及び多剤耐性結核患者の割合を初期レポートである 2000 年のもの [20)]と比較し、表 2.7.2-18 に示した。

地中海沿岸の 4 ヵ国（ギリシャ、イタリア、ポルトガル及びスペイン）では、2000 年には結核患者の 3%以上でリファンピシン耐性（ギリシャ 4.4%、イタリア 5.5%、ポルトガル 3.5%及びスペイン 3.9%）が見られたが、2006 年ではリファンピシン耐性率の上昇が認められたのはスペイン（4.4%）だけであった。一方、ギリシャ、イタリア及びポルトガルでは、リファンピシン耐性の

結核患者の割合は減少（ギリシャ 3.6%、イタリア 4.1%及びポルトガル 1.5%）した。オーストリア及びスイスでは、2000 年のリファンピシン耐性患者の割合は 1%未満であったが、2006 年ではリファンピシン耐性患者の割合は 2 倍以上になった。イギリス、オランダで変化がなかったのを除き、他の全ての国において 2000 年と比較して 2006 年にリファンピシン耐性患者の割合は増加していた。2009 年は、オーストリア、スイス、ギリシャ及びオランダでリファンピシン耐性結核患者の割合は増加した。他の国では、2006 年より減少又は変わらなかった。多剤耐性結核患者の割合は、リファンピシン耐性と同様の変動であった。

以上より、L-105 は長期間にわたり広範で販売されているが、少なくとも 2000 年から 11 年の間でリファンピシン耐性及び多剤耐性の割合は増加傾向にない。このことから、リファンピシン交差耐性及び多剤耐性によるリスクは低いと考えられた。

表 2.7.2-18. 2000、2006、2009 及び 2011 年のリファンピシン耐性及び多剤耐性の結核患者の割合

国名	リファンピシン耐性の症例（%）				多剤耐性の症例（%）			
	2000 年	2006 年	2009 年	2011 年	2000 年	2006 年	2009 年	2011 年
オーストリア	0.8	2.0	5.0	0.9	0.5	2.0	5.0	0.0
ベルギー	1.9	2.8	1.6	0.0	1.5	2.2	1.3	0.0
デンマーク	0.7	1.0	0.8	0.0	0.5	1.0	0.8	0.0
フランス	1.5	2.1	2.2	–	1.3	2.0	1.9	–
ドイツ	1.9	2.4	2.4	0.9	1.7	2.2	2.1	0.6
ギリシャ	4.4[a]	3.6	8.6	1.4	3.7[a]	2.6	8.0	0.0
アイルランド	1.4	2.6	0.0	0.0	1.4	2.0	0.0	0.0
イタリア	5.5	4.1	4.0	2.1	4.3	3.3	3.3	1.4
オランダ	0.9	0.8	2.9	0.0	0.9	0.8	2.6	0.0
ポルトガル	3.5	1.5	1.5	1.3	3.0	1.4	1.4	1.1
スペイン	3.9[b]	4.4	3.6	–	3.0[b]	3.8	3.2	–
スイス	0.6	1.2	1.6	–	0.4	0.9	1.1	–
イギリス	1.5	1.5	1.4	0.5	1.1	1.1	1.2	0.3

[a] データは 2002 年のもの [21]（2000 年から 2001 年は入手不可）

[b] データは 2001 年のもの [22]（2000 年は入手不可）

2011 年は国内居住者のみが母集団、それ以外の年は国内居住者、国外からの滞在者及び由来不明の総数を母集団としている。

欧州 32 ヵ国の 1400 ヵ所以上の病院から提供された細菌を調査した EARS-Net の結果[23)24)25)26)]は、L-105 投与後の耐性リスクの参考になると考えられ、以下に近年の報告をまとめた。

EARS-Net レポートでは、*E. coli* のフルオロキノロン耐性に関する解析結果が示されていた。2005 年 EARS-Net レポート[23)]では、4 ヵ国でフルオロキノロン耐性が 5%以下の水準であった。2007 年 EARS-Net レポート[24)]で最も低い水準と報じられたのが、エストニア、ノルウェー及びフィンランドの 7 又は 8%であった。他の 9 ヵ国では耐性割合が 30%以上で、4 ヵ国では 35%以上であった。また、2009 年 EARS-Net レポート[25)]では、7.1%という最も低い水準だったのがアイスランドであり、16 ヵ国では耐性割合が 20%以上、5 ヵ国では 30%以上であった。2012 年 EARS-Net レポート[26)]では、アイスランド、エストニア、ノルウェー及びフィンランドなどが比較的低く（9.7～14.1%）、18 ヵ国では耐性割合が 20%以上、7 ヵ国では 30%以上であった。

以上より、*E. coli* のフルオロキノロン耐性変異が著しく増加していることが示された。フルオロキノロン耐性変異は、全身性感染症の治療において問題となる可能性が考えられた。一方、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かった。また、L-105 に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かった。したがって、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思われた。

2.7.2.5　　付録

表 2.7.2-19. 肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の総括表

試験番号	試験目的	対象	L-105 の用法・用量	被験者数	薬物動態の評価方法	資料番号
L-105/2-A	・有効性 ・安全性	日本人 肝性脳症患者	1200 mg/day（200mg 錠 ×2 錠を 1 日 3 回）	38 名	L-105-200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与し、Day 8 以後に採血を行い、血漿中の L-105 濃度を測定した。	5.3.5.1-4 （評価資料）
RFHE3002PK	・薬物動態	外国人 肝性脳症患者	1100 mg/day（550mg 錠 ×1 錠を 1 日 2 回）	29 名	L-105-550mg 錠を 1 日 2 回 7 日間以上投与後に採血を行い、血漿中の L-105 濃度を測定した。	5.3.3.2-2 （参考資料）
RFHE9702	・有効性 ・安全性	外国人 肝性脳症患者	・600 mg/day（200mg 錠 ×1 錠を 1 日 3 回） ・1200 mg/day（200mg 錠 ×2 錠を 1 日 3 回） ・2400 mg/day（200mg 錠 ×4 錠を 1 日 3 回）	54 名	各群、1 回量を 1 日 3 回 7 日間投与し、血漿中 L-105 濃度（Day 1 の初回投与 3 時間後）及び尿中 L-105 排泄率（反復投与 7 日目）を測定した。	5.3.3.2-3 （評価資料）

表 2.7.2-20. 臨床薬物相互作用を検討した臨床試験の概括表

試験番号	試験目的	対象	L-105 の用法・用量	併用薬の用法・用量	被験者数	資料番号
RFDI1008	ミダゾラム経口投与との薬物相互作用の検討	外国人健康被験者	1650 mg/day（550 mg を 1 日 3 回 14 日間）経口投与	ミダゾラム 2 mg 単回経口投与	24 名	5.3.3.4-1（参考資料）
RFDI1002	ミダゾラム静脈内投与及び経口投与との薬物相互作用の検討	外国人健康被験者	600 mg/day（200 mg を 1 日 3 回 3 日又は 7 日間）経口投与	ミダゾラム 2 mg 静脈内単回投与及び 6 mg 単回経口投与	27 名	5.3.3.4-2（参考資料）
RFDI1009	エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートとの薬物相互作用の検討	外国人健康被験者	1650 mg/day（550 mg を 1 日 3 回 7 日間）経口投与	エチニルエストラジオール 0.025 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg 単回経口投与	39 名	5.3.3.4-3（参考資料）
RFDI1001	エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートとの薬物相互作用の検討	外国人健康被験者	600 mg/day（200 mg を 8 時間ごとに 3 日間）経口投与	エチニルエストラジオール 0.07 mg 及びノルゲスチメート 0.50 mg 単回経口投与	28 名	5.3.3.4-4（参考資料）
RFDI1045	シクロスポリンとの薬物相互作用の検討	外国人健康被験者	550 mg 単回経口投与	シクロスポリン 600 mg 単回経口投与	27 名	5.3.3.4-5（参考資料）

2.7.2.6 引用文献

1) 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】

2) DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. Ann Intern Med. 2005;142:805-12.【5.4-41】

3) 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】

4) Johnson PC, Ericsson CD, Morgan DR, Dupont HL, Cabada FJ. Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of traveler's diarrhea with norfloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30(5):671-4.【5.4-42】

5) Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. Dig Dis Sci. 1999 Jun;44(6):1220-1.【5.4-43】

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

7) De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. Drugs Exp Clin Res. 1986;12(12):979-81.【5.4-44】

8) Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: in vitro and in vivo antibacterial activity - a review. Chemotherapy. 2005;51 Suppl 1:67-72.【5.4-45】

9) Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(6):1060-6.【5.4-46】

10) Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of Escherichia coli rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. J Antimicrob Chemother. 2008;61(5):1016-9.【5.4-47】

11) Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of Clostridium difficile in four hospitals. N Engl J Med. 1999;341(22):1645-51.【5.4-48】

12) Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis. 2007;44(6):846-8.【5.4-49】

13) Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, DuPont HL. Rifaximin in treatment of recurrent Clostridium difficile-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. J Clin Gastroenterol. 2009;43:91-3.【5.4-50】

14) Neff G, Zacharias V, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, et al. Clostridium difficile infection was not detected in patients who received rifaximin for hepatic encephalopathy in community and university practices. Am J Gastroenterol. 2008;103 Suppl 1:S176-7.【5.4-51】

15) Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant staphylococci. J Infect. 2011;62:34-8.【5.4-52】

16) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011; 55-8. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2012.【5.4-53】

17) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013; 66. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013.【5.4-54】

18) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance in Europe 2009; 56. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2011.【5.4-55】

19) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2006; 38. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2008.【5.4-56】

20) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2000; 54. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003.【5.4-57】

21) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2002; 42. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2004.【5.4-58】

22) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2001; 43. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003.【5.4-59】

23) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2005; 145. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2006.【5.4-60】

24) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2007; 154. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2008.【5.4-61】

25) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009; 39. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2010.【5.4-62】

26) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012; 13. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013.【5.4-63】

27) Guidance for Industry: Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, Draft Guidance, Food and Drug Administration, February 2012.【4.3-15】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.3 臨床的有効性

あすか製薬株式会社

目次

2.7.3 臨床的有効性 7
2.7.3.1 背景及び概観 7
2.7.3.1.1 用量設定試験・比較試験 11
2.7.3.1.2 継続投与試験 20
2.7.3.1.3 その他の比較試験 21
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 21
2.7.3.2.1 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料） 22
2.7.3.2.2 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料） 26
2.7.3.2.3 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料） 44
2.7.3.2.4 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料） 49
2.7.3.2.5 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料） 62
2.7.3.2.6 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料） 64
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 70
2.7.3.3.1 治験対象集団 70
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 77
2.7.3.3.2.1 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の検討 77
2.7.3.3.2.2 L-105/2-A と RFHE9701 の有効性の結果の類似性 84
2.7.3.3.2.3 L-105/3-A と RFHE3001 の有効性の結果の類似性 86
2.7.3.3.2.4 L-105/2-A と L-105/3-A の結果の併合解析 87
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 98
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 98
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 98
2.7.3.6 付録 99
2.7.3.7 引用文献 100

表

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧 8
表 2.7.3-2. 国内外の第 II、III 相試験のデザイン 12
表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義 15
表 2.7.3-4. 有効性評価項目の統計手法 19
表 2.7.3-5. 解析対象集団の定義 20
表 2.7.3-6. 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） 23
表 2.7.3-7. 血中アンモニアの共分散分析（RFHE9702） 23
表 2.7.3-8. PSE 指数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） 24
表 2.7.3-9. PSE 指数の共分散分析（RFHE9702） 24

表 2.7.3-10. 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） 25
表 2.7.3-11. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの共分散分析（RFHE9702） 25
表 2.7.3-12. ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量（RFHE9702） 25
表 2.7.3-13. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A） 27
表 2.7.3-14. PSE 指数の変化率（L-105/2-A） 27
表 2.7.3-15. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（L-105/2-A） 28
表 2.7.3-16. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A） 28
表 2.7.3-17. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A） 30
表 2.7.3-18. 脳波グレードの前後比較（L-105/2-A） 41
表 2.7.3-19. 血中アンモニア濃度（RFHE9701） 45
表 2.7.3-20. PSE 指数（Number connection test を含む）（RFHE9701） 45
表 2.7.3-21. PSE 指数（Number connection test を含む）の変化率（RFHE9701） 45
表 2.7.3-22. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード（RFHE9701） 46
表 2.7.3-23. 血中アンモニアグレード（RFHE9701） 46
表 2.7.3-24. 羽ばたき振戦グレード（RFHE9701） 47
表 2.7.3-25. Number connection test グレード（RFHE9701） 47
表 2.7.3-26. Number connection test（RFHE9701） 48
表 2.7.3-27. 脳波グレード（RFHE9701） 48
表 2.7.3-28. 脳波グレードの前後比較（L-105/3-A） 59
表 2.7.3-29. ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化（RFHE9901） 62
表 2.7.3-30. PSE 指数（Day 14）（RFHE9901） 63
表 2.7.3-31. PSE 指数（最終評価時）（RFHE9901） 63
表 2.7.3-32. PSE 指数の変化（RFHE9901） 63
表 2.7.3-33. 奏効率（RFHE9901） 64
表 2.7.3-34. ベースラインからの羽ばたき振戦の変化（RFHE9901） 64
表 2.7.3-35. 血中アンモニア濃度（RFHE3001） 65
表 2.7.3-36. 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の変化（RFHE3001） 66
表 2.7.3-37. 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） 66
表 2.7.3-38. 選択・除外基準 71
表 2.7.3-39. 被験者の内訳（L-105/2-A、RFHE9701） 73
表 2.7.3-40. 被験者の内訳（L-105/3-A、RFHE3001） 74
表 2.7.3-41. 人口統計学的データ及び被験者背景（L-105/2-A、RFHE9701） 75
表 2.7.3-42. 人口統計学的データ及び被験者背景（L-105/3-A、RFHE3001） 76
表 2.7.3-43. 合成二糖類の併用（L-105/3-A、RFHE3001） 77
表 2.7.3-44. L-105/2-A、RFHE9701 及び RFHE9901 における、最終評価時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量の要約統計量（肝性脳症昏睡度別） 79

表 2.7.3-45. 血中アンモニア濃度（影響観測値の除外） 83
表 2.7.3-46. 血中アンモニア濃度（影響観測値の除外、年齢の共変量への追加） 84
表 2.7.3-47. L-105/2-A と RFHE9701 の結果の比較 85

図

図 2.7.3-1. 血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 32
図 2.7.3-2. PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 33
図 2.7.3-3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 34
図 2.7.3-4. 血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 35
図 2.7.3-5. 羽ばたき振戦（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 36
図 2.7.3-6. 精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 37
図 2.7.3-7. 精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 38
図 2.7.3-8. 精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 39
図 2.7.3-9. 精神神経機能（Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 40
図 2.7.3-10. QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 42
図 2.7.3-11. QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A） 43
図 2.7.3-12. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア濃度推移 （平均値 ± 標準偏差） 50
図 2.7.3-13. L-105 服薬開始時点をベースラインとした PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差） 51
図 2.7.3-14. L-105 服薬開始時点をベースラインとした肝性脳症昏睡度 （犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差） 52
図 2.7.3-15. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差） 53
図 2.7.3-16. L-105 服薬開始時点をベースラインとした羽ばたき振戦（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差） 54
図 2.7.3-17. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差） 55
図 2.7.3-18. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差） 56
図 2.7.3-19. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差） 57

図 2.7.3-20. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差） 58
図 2.7.3-21. L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差） 60
図 2.7.3-22. L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差） 61
図 2.7.3-23. 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） （RFHE3001） 67
図 2.7.3-24. 最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間（RFHE3001） 68
図 2.7.3-25. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（RFHE3001） 68
図 2.7.3-26. L-105/2-A と RFHE9701 における血中アンモニア濃度のベースラインの比較 85
図 2.7.3-27. RFHE3001 における肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間 86
図 2.7.3-28. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間（L-105/3-A と RFHE3001 の比較） 87
図 2.7.3-29. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A、L-105/3-A） 88
図 2.7.3-30. PSE 指数（L-105/2-A、L-105/3-A） 89
図 2.7.3-31. 肝性脳症昏睡度（L-105/2-A、L-105/3-A） 90
図 2.7.3-32. 血中アンモニアグレード（L-105/2-A、L-105/3-A） 91
図 2.7.3-33. 羽ばたき振戦グレード（L-105/2-A、L-105/3-A） 92
図 2.7.3-34. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード（L-105/2-A、L-105/3-A） 93
図 2.7.3-35. 精神神経機能（Number connection test-A）（L-105/2-A、L-105/3-A） 94
図 2.7.3-36. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A、L-105/3-A） 95
図 2.7.3-37. 精神神経機能（Digit symbol test）（L-105/2-A、L-105/3-A） 96
図 2.7.3-38. QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（L-105/2-A、L-105/3-A） 97
図 2.7.3-39. QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（L-105/2-A、L-105/3-A） 98

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
CFF	臨界フリッカー周波数	Critical flicker frequency
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
ITT	治療の意図による解析	Intention to treat
MMSE	精神状態短時間検査	Mini mental state exam
PEIT	経皮的エタノール注入療法	Percutaneous ethanol injection therapy
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per protocol set
QOL	生活の質	Quality of life
RFA	ラジオ波焼灼術	Radiofrequency ablation
SBP	特発性細菌性腹膜炎	Spontaneous bacterial peritonitis
TAE	肝動脈塞栓療法	Transcatheter arterial embolization
TIPS	経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

リファキシミン（以下、L-105 という）の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

L-105 の有効性については、独立行政法人　医薬品医療機器総合機構との対面助言［医薬品前期第 II 相試験開始前相談（オーファン以外）、20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日、[redacted]; 1.13.2-2］を踏まえて、肝性脳症患者を対象とした以下の 4 試験を評価資料とし、検討した。

- 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）
- 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

また、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とした以下の 1 試験を参考資料とした。

- 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

さらに、肝性脳症の既往を有する患者を対象とした以下の 1 試験も参考資料とした。

- 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験区分 ［試験番号］	試験 デザイン	対象	用法・用量	被験者数 （投与例）	投与期間	目的	主要評価項目	資料
海外第 II 相試験 ［RFHE9702］	多施設共同、ランダム化、二重盲検、用量設定、並行群間比較	肝性脳症患者	・L-105：600 mg/day（200 mg を 1 日 3 回） ・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・L-105：2400 mg/day（800 mg を 1 日 3 回）	合計 54 名 ・18 名 ・19 名 ・17 名	7 日間	有効性及び安全性を評価する	PSE 指数	評価資料 （5.3.3.2-3） 参考資料 （5.3.3.2-1） 追加解析結果を利用
国内第 II/III 相試験 ［L-105/2-A］	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	肝性脳症患者	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・ラクチトール：18～36 g（6～12 g を 1 日 3 回）	合計 171 名 ・84 名 ・87 名	14 日間	有効性及び安全性を評価する	血中アンモニア濃度、PSE 指数の変化率	評価資料 （5.3.5.1-4）

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き 1）

試験区分 ［試験番号］	試験 デザイン	対象	用法・用量	被験者数 （登録・投与）	投与期間	目的	主要評価項目	資料
海外第 III 相試験 ［RFHE9701］	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	肝性脳症患者	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・ラクチトール : 60 g/day（20 g を 1 日 3 回）	合計 103 名 ・50 名 ・53 名	5～10 日間	有効性及び安全性を評価する	血中アンモニア濃度、PSE 指数の変化率、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）、PSE 指数	評価資料 （5.3.5.1-1）
国内第 III 相試験 ［L-105/3-A］	多施設共同、非盲検	先行する国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者	・1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）	・142 名	10 週間	有効性及び安全性を評価する	- （主要評価項目なし）	評価資料 （5.3.5.2-1）
海外第 III 相試験 ［RFHE9901］	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	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	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・プラセボ :（1 日 3 回）	合計 93 名 ・48 名 ・45 名	14 日間	有効性及び安全性を評価する	奏効率	参考資料 （5.3.5.1-2）

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧（続き 2）

試験区分 ［試験番号］	試験 デザイン	対象	用法・用量	被験者数 （登録・投与）	投与期間	目的	主要評価項目	資料
海外第 III 相試験 ［RFHE3001］	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	肝性脳症の既往を有する患者	・L-105 1100 mg/day（550 mg を 1 日 2 回） ・プラセボ：（1 日 2 回）	合計 299 名 ・140 名 ・159 名	6 ヵ月間	有効性及び安全性を評価する	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）	参考資料 （5.3.5.1-3）

2.7.3.1.1　　用量設定試験・比較試験

（1）　治験デザイン上の特徴

1）　海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

海外第 II 相試験（RFHE9702）は、肝性脳症患者を対象に、L-105 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 錠を 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［5 項目のグレードの合計スコア、すなわち肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード ×3、脳波グレード、Number connection test グレード、羽ばたき振戦グレード及び血中アンモニア濃度グレードの合計を、最大合計スコア（28）で除した割合］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（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

国内第 II/III 相試験（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。

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）を 1 日 3 回、毎食後に経口投与とした。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 とした。

対照薬にラクチトール（販売名：[redacted]）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ていたこと、また、現在、ラクチトールが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、日本の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）[1)]で使用が推奨されていることによる。

本治験の開始前に医薬品医療機器総合機構と協議［1.13.2-2：医薬品前期第 II 相試験開始前相談（オーファン以外）、20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日］した結果、ダブルダミー法にて実施することは困難と判断し、本治験は評価者盲検にて実施した。

本治験は、動的割付け法を用いた中央登録により、L-105 群又はラクチトール群にランダムに割り付けた。割付け比は 1:1 とし、割付け調整因子を肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア濃度及び実施医療機関とした。

3）　海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）

海外第 III 相試験（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 錠を 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）、HE［この評価項目は、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では PSE と表現された。以後、PSE とする］指数の変化率、血中アンモニア濃度及び PSE 指数、並びに副次評価項目は、羽ばたき振戦、Number connection test、脳波、PSE の合計及び排便回数とした。

（2） 治験デザインの比較

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）の試験計画の検討に際しては、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）を参考とした。

国内外の第 II、III 相試験のデザインを表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2. 国内外の第 II、III 相試験のデザイン

項目	海外第 II 相試験（RFHE9702）	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）	海外第 III 相試験（RFHE9701）
対象	肝性脳症患者	肝性脳症患者	肝性脳症患者
用法・用量	L-105 : 600 mg/day（200 mg を 1 日 3 回） L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） L-105：2400 mg/day（800 mg を 1 日 3 回）	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ラクチトール：18～36 g（6～12 g を 1 日 3 回）	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ラクチトール：60 g（20 g を 1 日 3 回）
	7 日間投与	14 日間投与	5～10 日間投与
盲検化	二重盲検	評価者盲検	二重盲検
主要評価項目	PSE 指数	血中アンモニア濃度、PSE 指数の変化率	血中アンモニア濃度、PSE 指数の変化率、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）、PSE 指数
副次評価項目	-	肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波、QOL	羽ばたき振戦、Number connection test、脳波、PSE の合計、排便回数
その他の評価項目	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、尿中 L-105 濃度	-	-

1） 対象

対象は、いずれも症状を有する肝性脳症患者であった。

選択基準として、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類 [2)]）I 又は II、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）では、

肝性脳症昏睡度（Conn スコア [3]）グレード 1～3 が設定された。国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、治験の実施可能性を考慮して肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III を対象から除外した。なお、犬山シンポジウム昏睡度分類と Conn スコアは、分類の数及び細かな表現に違いはあるものの類似した診断基準であり、犬山シンポジウム昏睡度分類の昏睡度 I、II 及び III 以上が、Conn スコアのグレード 1、2 及び 3 以上に相当すると考える［2.7.3.1.1（3）］。

さらに、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、肝硬変又は門脈大循環短絡を有すること及び血中アンモニア濃度（≧80 μg/dL）が設定された。また、海外第 III 相試験（RFHE9701）では、肝硬変を有することが設定された。

2） 用法・用量

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）の L-105 の用量［L-105 1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）］は､海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）の結果を基に設定した（2.7.3.2.1 及び 2.7.3.2.3）。

3） 投与期間

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）の投与期間を 14 日間と設定した。国内外の第 II、III 相試験の投与期間は、いずれも約 1～2 週間と同程度であった。

4） 盲検化

海外の 2 試験は、二重盲検にて実施された。すなわち、海外第 II 相試験（RFHE9702）は、L-105 のプラセボを作製して実施され、海外第 III 相試験（RFHE9701）は、L-105 及びラクチトールのプラセボを作製し、ダブルダミー法を用いて実施された。

一方、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、以下のような被験者に対する負担及び倫理的な面を考慮して、ダブルダミー法を用いた二重盲検は実施困難であると判断した。

- ラクチトールのプラセボを吸収性の糖類とした場合、栄養管理が行われている肝性脳症患者に対して余分なカロリーを負荷することになる。また、耐糖能異常を伴うことの多い肝性脳症患者に対して大量（最大 36 g/日）の糖類を投与することで、高血糖を誘発することが予測される
- ラクチトールのプラセボを低吸収性の糖類とした場合、浸透圧性の下痢を誘発することが予想される

以上の理由から、本治験の開始前に医薬品医療機器総合機構と協議［医薬品前期第 II 相試験開始前相談（オーファン以外）、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日］（1.13.2-2）した結果、二重盲検は実施困難であったが、主観的な要素を含む評価項目（肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能）については、評価の客観性を可能な限り保ちバイアスを最小化する必要があるため、評価者盲検で実施することとした。

（3） 有効性評価項目

有効性評価項目の項目別の設定状況は、以下のとおりであった。

血中アンモニア濃度は、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）では主要評価項目であり、海外第 II 相試験（RFHE9702）ではその他の評価項目であった。PSE 指数は、3 試験で主要評価項目であった。ただし、評価項目を PSE 指数の変化率としたのが国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）であり、PSE 指数（最終評価時）としたのが海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）であった。肝性脳症昏睡度は、海外第 II 相試験（RFHE9702）ではその他の評価項目であり、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では副次評価項目であり、海外第 III 相試験（RFHE9701）では主要評価項目であった。

PSE 指数は、基本的に 5 つの項目（肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦、Number connection test、脳波）から構成されるが、用いられた項目数は各試験で異なっていた（表 2.7.3-3）。海外第 II 相試験（RFHE9702）では全ての項目を用いて PSE 指数が算出されたが、海外第 III 相試験（RFHE9701）では Number connection test グレード、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では脳波グレードを用いない 4 項目で算出された。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 1 項目を分子及び分母から除いた割合（分母は、全ての項目を用いた場合に 28、肝性脳症昏睡度以外の 1 項目を除いた場合に 24 とする）として算出することで比較評価が可能としている [3]。したがって、試験間で PSE 指数の算出項目に違いがあるものの、同等の指数であると考えた。

肝性脳症昏睡度の判定は、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）では Conn スコア [3]、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では犬山シンポジウム昏睡度分類 [2]に基づいて実施された。犬山シンポジウム昏睡度分類は、1981 年に国内での劇症肝炎の診断基準の一部として確定されたもので、2000 年に厚生労働省の「難治性の肝疾患に関する研究班」によりその妥当性が確認され、確定から 20 年以上が経過した今日でも有用とされている診断基準であり [4]、肝疾患を有する患者での昏睡度評価のスタンダードとして広く用いられている。なお、Conn スコアと犬山シンポジウム昏睡度分類は、分類の数及び細かな表現に違いはあるものの、類似した診断基準であり、Conn スコアのグレード 1、2 及び 3 以上が、犬山シンポジウム昏睡度分類の昏睡度 I、II 及び III 以上に相当すると考える（表 2.7.3-3）。

羽ばたき振戦は、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）で用いられた基準に準拠して国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）で設定された。

精神神経機能及び脳波は、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9701）で用いられた基準を基に、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）で設定された。

また、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、患者の薬物治療への満足度を検討するために、副次評価項目として QOL（SF-8）を設定した。

有効性評価項目とその定義を表 2.7.3-3 に示した。

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義

評価項目	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）	海外第 II 相試験（RFHE9702） 海外第 III 相試験（RFHE9701）
血中アンモニア濃度（μg/dL）	グレード 0：≦ 66 グレード 1：66 超-100 未満 グレード 2：100-133 未満 グレード 3：133-166 未満 グレード 4：≧ 166	グレード 0：< 100 グレード 1：101-150 グレード 2：151-200 グレード 3：201-250 グレード 4：> 250
PSE 指数 （PSE 指数の変化率を含む）	PSE 指数 = {3 × 肝性脳症昏睡度スコア + 血中アンモニアスコア + 羽ばたき振戦スコア+ 精神神経機能 (Number connection test-A) スコア} / 24 肝性脳症昏睡度については、以下のスコア算出表に従った。 スコア 0：異常なし スコア 1：I スコア 2：II スコア 3：III スコア 4：IV、V それ以外については、以下のスコア算出表に従った。 スコア 0：グレード 0 スコア 1：グレード 1 スコア 2：グレード 2 スコア 3：グレード 3 スコア 4：グレード 4 PSE 指数の変化率 (%) = 100 × (ベースライン - 最終評価時) / ベースライン	PSE 指数 = (3 ×肝性脳症昏睡度グレード + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + Number connection test グレード + 脳波グレード) / 28 （Number connection test グレードを用いない算出） PSE 指数 = (3 ×肝性脳症昏睡度グレード + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + 脳波グレード) / 24 ＜RFHE9701 のみ＞ PSE 指数の変化率 (%) = 100 × (ベースライン - 最終評価時) / ベースライン

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 1）

評価項目	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）	海外第 II 相試験（RFHE9702） 海外第 III 相試験（RFHE9701）
肝性脳症昏睡度	＜犬山シンポジウム昏睡度分類＞ 昏睡度 I： ・睡眠－覚醒リズムの逆転 ・多幸気分、時に抑鬱状態 ・だらしなく、気にとめない態度 昏睡度 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、化粧品をゴミ箱に捨てるなど） ・時に傾眠状態（普通の呼びかけで開眼し、会話ができる） ・無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度を見せる 昏睡度 III： ・しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度を見せる ・嗜眠状態（ほとんど眠っている） ・外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない。または従えない（簡単な命令には応ずる） 昏睡度 IV： ・昏睡（完全な意識の消失） ・痛み刺激に反応する 昏睡度 V： ・深昏睡 ・痛み刺激にもまったく反応しない	＜Conn スコア＞ グレード 0： 異常なし グレード 1： 些細な自覚の欠如、多幸気分、時に抑鬱状態、注意期の減少、加算又は減算の機能的な障害 グレード 2： ときに嗜眠及び見当識障害、性格変化、不適当行動 グレード 3： 傾眠から半昏睡、痛み刺激に反応する、混乱状態、見当識障害、奇異な行動 グレード 4： 昏睡又は肝性脳症昏睡度検査に対して反抗

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 2）

評価項目	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）	海外第 II 相試験（RFHE9702） 海外第 III 相試験（RFHE9701）
羽ばたき振戦	グレード 0： 振戦の存在は認められない グレード 1： 自発的な発現は認められないが、誘発姿勢[a]をとることにより、わずかに発現する グレード 2： 自発的な発現は認められないが、誘発姿勢[a]をとることにより、容易に発現する グレード 3： 誘発姿勢[a]をとらなくても、発現が認められる グレード 4： 誘発姿勢[a]をとらなくても、ほぼ連続的に発現が認められる [a] 手を開いて腕を伸ばし、背屈（手首の関節で手の甲側に曲げる）させる	グレード 0：ない グレード 1：めったにない グレード 2：時々 グレード 3：しばしば グレード 4：ほぼ連続的
精神神経機能	＜Number connection test-A＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒） 連続数値を結ぶまでの経過時間をもとに、以下のグレードに従った。 グレード 0：≤30.0 秒 グレード 1：30.1 - 50.0 秒 グレード 2：50.1 - 80.0 秒 グレード 3：80.1 - 120.0 秒 グレード 4：≥120.0 秒（時間切れ）又は実施不能	＜Number connection test＞ グレード 0：< 30 秒 グレード 1：31-50 秒 グレード 2：51-80 秒 グレード 3：81-120 秒 グレード 4：> 120 秒又は実施不能
	＜Number connection test-B＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒）	−

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 3）

評価項目	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）	海外第 II 相試験（RFHE9702） 海外第 III 相試験（RFHE9701）
精神神経機能 （続き）	＜Digit symbol test＞ 正解数（個数） なお、正解数が 9 個以下のときは、操作に問題があると考えられるため再検査を検討する	－
脳波	グレード 0：正常、α 波、8 - 12 Hz グレード 1：7 - < 8 Hz グレード 2：5 - < 7 Hz グレード 3：3 - < 5 Hz グレード 4：< 3 Hz	グレード 0：正常、α 波、8 - 12 Hz グレード 1：7 - 8 Hz グレード 2：5 - 7 Hz グレード 3：3 - 5 Hz グレード 4：< 3 Hz
QOL	身体的及び精神的サマリースコアを算出	－
PSE の合計	－	＜RFHE9701 のみ＞ PSE の合計 = 3 ×肝性脳症昏睡度グレード + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + Number connection test グレード + 脳波グレード （Number connection test グレードを用いない算出） PSE の合計 = 3 ×肝性脳症昏睡度グレード + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + 脳波グレード

（4） 統計手法

有効性評価項目の統計手法を表 2.7.3-4 に示した。

表 2.7.3-4. 有効性評価項目の統計手法

試験	評価項目		統計手法
RFHE9702	主要	PSE 指数	最終評価時のデータは、逆正弦平方根変換後にベースライン値を共変量とした共分散分析を用いて評価した
	その他	肝性脳症昏睡度	
		血中アンモニア濃度	
		羽ばたき振戦	
		Number connection test	
		脳波	
L-105/2-A	主要	血中アンモニア濃度	最終評価時のデータは、L-105 のラクチトールに対する優越性をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて検証した
		PSE 指数の変化率	血中アンモニア濃度で有効性が検証された場合に、PSE 指数の変化率について、L-105 のラクチトールに対する優越性を t 検定を用いて検証することとした
	副次	肝性脳症昏睡度	L-105 のラクチトールに対する最終評価時の各評価項目の差を、ベースラインを共変量とした共分散分析で比較した
		血中アンモニア（グレード)	
		羽ばたき振戦	
		精神神経機能	
		脳波	
		QOL	L-105 のラクチトールに対する身体的及び精神的サマリースコアの最終評価時とベースラインの差を、t 検定で比較した。また、測定時期ごとに各投与群の下位尺度を集計した
RFHE9701	主要	肝性脳症昏睡度	カイ二乗検定で群間比較した。
		PSE 指数の変化率	Mann-Whitney U-test で群間比較した。
		血中アンモニア濃度	ベースライン、Day 5 及び最終評価時に測定された血中アンモニア濃度の平均値並びに PSE 指数は t 検定で群間比較した。
		PSE 指数	
	副次	羽ばたき振戦	パラメトリック又はノンパラメトリック検定で解析した。
		Number connection test	
		脳波	
		PSE の合計	

（5） 解析対象集団

有効性評価に用いた試験での解析対象集団の定義を表 2.7.3-5 に示した。

いずれも、治療の意図による解析（Intention to treat ; ITT）又は最大の解析対象集団（Full analysis set；FAS）に基づいた解析結果を「2.7.3.2 個々の試験結果の要約個々の試験結果の要約」に示した。

表 2.7.3-5. 解析対象集団の定義

試験	解析 対象集団	定義
RFHE9702	ITT	−
L-105/2-A	FAS	登録された症例のうち以下に該当する被験者を除いた集団 1） 薬剤が全く投与されていないことが明らかな被験者 2） 対象外の被験者 3） 有効性の評価が全く行われていない被験者
	PPS	FAS のうち、以下の項目に該当する被験者を除いた集団 1） 適格基準違反被験者（選択基準に合致しない、又は除外基準に該当する被験者） 2） 治療違反（併用禁止違反、用法・用量違反）。用法・用量違反には、ラクチトールの用量調節などが適切に行われなかった場合を含む 3） 全体の服薬率（L-105 群：予定される服薬錠数に対する実際の服薬錠数の割合、ラクチトール群 : 予定される服薬回数に対する実際の服薬回数の割合）が 80%未満又は 120%超の被験者 4） Day 8 の有効性の評価が全く行われていない被験者
RFHE9701	ITT	ベースラインの来院後、1 項目以上の有効性評価を受けた患者集団

2.7.3.1.2 継続投与試験

1） 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

国内第 III 相試験（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。対照群は設定しなかった。

用法・用量は、L-105-200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与とした。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。

対象は、先行する国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者であり、L-105 を継続投与した患者とラクチトールから切替えて L-105 を投与した患者が含まれた。また、合成二糖類の服用を可能とした。

2.7.3.1.3 その他の比較試験

1） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

海外第 III 相試験（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 錠を 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、精神状態短時間検査（Mini mental state exam；MMSE）スコア及び脳波とした。

2） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

海外第 III 相試験（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 錠を 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。また、合成二糖類の服用を可能とした。

2.7.3.2 個々の試験結果の要約

評価資料の 4 試験（RFHE9702、L-105/2-A、RFHE9701、L-105/3-A）及び参考資料の 2 試験（RFHE9901、RFHE3001）について、個々の試験結果を要約した。

2.7.3.2.1 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

海外第 II 相試験（RFHE9702）は、肝性脳症患者を対象に、L-105 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。

（1） 被験者内訳

登録された被験者は 54 名で、600 mg 群に 18 名、1200 mg 群に 19 名及び 2400 mg 群に 17 名が割り付けられた。そのうちの 50 名が治験を完了し、4 名が完了前に治験を中止した。中止理由は、追跡不能が 3 名（600 mg 群で 2 名、2400 mg 群で 1 名）、同意の撤回が 1 名（600 mg 群）であった。

登録された全ての被験者（54 名）が、有効性の解析対象集団に含まれた。解析は、ITT に基づいて実施された。

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均 ± 標準偏差）は、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（対象は、それぞれ 14、16、16 名）。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 ± 0.085 であった（対象は、それぞれ 14、16、16 名）。ベースラインの肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、600 mg 群、1200 mg 群及び 2400 mg 群の順で、グレード 0 が 1、1、0 名、グレード 1 が 14、12、13 名、グレード 2 が 3、5、4 名、グレード 3 が 0、1、0 名であった（対象は、それぞれ 18、19、17 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（2.7.6.3.3）。

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

血中アンモニアの解析結果を、表 2.7.3-6 及び表 2.7.3-7 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 2.7.3-6. 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

表 2.7.3-7. 血中アンモニアの共分散分析（RFHE9702）

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
共変量（ベースライン値）	1	3.5134	23.38	<0.001
施設	3	1.1097	2.46	0.080
投与群	2	0.3456	1.15	0.33
線形成分	1			0.40
施設 × 用量	6	1.1672	1.29	0.29
残差	33	4.9600		

2） PSE 指数

PSE 指数の解析結果を、表 2.7.3-8 及び表 2.7.3-9 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 PSE 指数の改善は、用量依存的な傾向を示さなかった（p=0.28；共分散分析）。

また、PSE 指数の追加解析結果を「2.7.3.2.1（3）有効性の結果（追加解析）」に示した。

表 2.7.3-8. PSE 指数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	PSE 指数			PSE 指数（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	0.378	0.114		
	最終評価	17	0.319	0.169	0.324	0.229 - 0.427
1200 mg	Day 1	16	0.384	0.138		
	最終評価	18	0.282	0.189	0.308	0.227 - 0.392
2400 mg	Day 1	16	0.417	0.085		
	最終評価	16	0.310	0.142	0.258	0.188 - 0.344

欠測時には、Day 1、3 又は 5 の各スコアを使用した

表 2.7.3-9. PSE 指数の共分散分析（RFHE9702）

変動要因	自由度	平均平方和	F 値	p 値
共変量（ベースライン値）	1	0.4139	18.09	<0.001
施設	3	0.1789	2.61	0.068
投与群	2	0.0325	0.71	0.50
線形成分	1			0.28
施設 × 用量	6	0.2024	1.47	0.22
残差	33	0.7551		

3） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の解析結果を、表 2.7.3-10 及び表 2.7.3-11 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 2.7.3-10. 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

表 2.7.3-11. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの共分散分析（RFHE9702）

変動要因	自由度	平均平方和	F 値	p 値
共変量(ベースライン値)	1	0.1320	1.78	0.19
施設	3	0.3726	1.67	0.19
投与群	2	0.2139	1.44	0.25
線形成分	1			0.099
施設 × 用量	6	0.8899	2.00	0.090
残差	38	2.8220		

（3） 有効性の結果（追加解析）（5.3.3.2-1：RFHE9702、参考資料）

1） PSE 指数の変化

PSE 指数の追加解析結果を、表 2.7.3-12 に示した。

全ての投与群で、ベースラインと比べて、最終評価時の PSE 指数は、明らかに改善した。その変化量は、1200 mg 及び 2400 mg 群では有意で、同程度であった［90%信頼区間；それぞれ、-17.4 - (-3.1)及び-17.8 - (-3.6)］。

表 2.7.3-12. 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)

（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。

2.7.3.2.2 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

（1） 被験者内訳

国内第 II/III 相試験（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。

本治験では、計 172 名の被験者が登録され、そのうちの 1 名（L-105 群）が治験薬を投与することなく脱落した。治験薬投与例 171 名の投与群の内訳は、L-105 群が 84 名及びラクチトール群が 87 名であった。L-105 群では、治験完了例が 78 名（92.9%）及び中止例が 6 名（7.1%）であった。その中止理由は、効能不発揮［肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上］が 3 名（3.6%）、有害事象が 2 名（2.4%）及び治験実施計画書違反が 1 名（1.2%）であった。ラクチトール群では、治験完了例が 82 名（94.3%）及び中止例が 5 名（5.7%）であった。その中止理由は、5 名いずれも効能不発揮［肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上］であった。

計 172 名の被験者登録例のうちの 1 名（L-105 群の治験薬未投与例）が解析から除外され、FAS 及び安全性の解析対象集団は 171 名（L-105 群 84 名、ラクチトール群 87 名）であった。有効性の解析は FAS に基づいて実施された。

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。ベースラインの肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）は、L-105 群及びラクチトール群の順で、I が 78.6%（66/84 名）、78.2%（68/87 名）、II が 21.4%（18/84 名）、21.8%（19/87 名）であった。その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で比較可能であった。なお、投与群間で有意（有意水準 0.10）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することとした（「2.7.3.2.2（3）1）血中アンモニア（共変量による調整）」）。

（2） 有効性の結果

最終評価時の各有効性評価項目を投与群間で比較した結果、Number connection test-B のみが L-105 群で有意であり、その他（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Digit symbol test、脳波及び QOL）は投与群間で有意ではなかった。以下に、主な有効性評価項目の結果を示した。

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.3-13 に示した。

解析の結果、血中アンモニア濃度について、L-105 のラクチトールに対する優越性を示すことはできなかった。すなわち、ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は L-105 群が 119.94 μg/dL 及びラクチトール群が 124.94 μg/dL で、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、投与群間で有意ではなかった（p=0.5449；ベースラインを共変量とした共分散分析）。

表 2.7.3-13. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	1034.2381	1	0.3679	0.5449
Baseline	93930.8801	1	33.4158	p<0.0001
Error	2810.9720	163		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	81	119.94	-4.99	(-21.25,11.26)
Lactitol	85	124.94		

2） PSE 指数の変化率（参考）

本治験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 指数の変化率の優越性を証明することとしていた。解析した結果、血中アンモニア濃度の優越性が検証されなかったが、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について解析した結果を、表 2.7.3-14 に示した。

PSE 指数の変化率（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群が 38.575 ± 38.635%及びラクチトール群が 33.000 ± 43.992%で、群間差は 5.575%（95%信頼区間：-7.217～18.367%）と L-105 の方が肝性脳症に対して効果を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.3906；t 検定）。

表 2.7.3-14. PSE 指数の変化率（L-105/2-A）

(FAS)

Drug	N	Mean	SD	t statistics p value	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	38.575	38.635	0.8607	5.575	(-7.217,18.367)
Lactitol	84	33.000	43.992	0.3906		

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（犬山シンポジウム昏睡度分類）の解析結果を、表 2.7.3-15 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の肝性脳症昏睡度の平均値は各投与群共に 0.6［群間差は -0.1（95%信頼区間：-0.3～0.1）］で、投与群間で有意ではなかった（p=0.3284；ベースラインを共変量とした共分散分析）。

表 2.7.3-15. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（L-105/2-A）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	0.3425	1	0.9610	0.3284
Baseline	17.7064	1	49.6822	p<0.0001
Error	0.3564	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	0.6	-0.1	(-0.3,0.1)
Lactitol	84	0.6		

4） 精神神経機能（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test-B）の解析結果を、表 2.7.3-16 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の精神神経機能（Number connection test-B）は、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善し、その平均値は L-105 群が 87.08 秒及びラクチトール群が 99.13 秒で、その群間差は-12.05 秒（95%信頼区間：-22.40～-1.70 秒）であった（p=0.0228；ベースラインを共変量とした共分散分析）。

表 2.7.3-16. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	5924.6758	1	5.2842	0.0228
Baseline	214145.7382	1	190.9970	p<0.0001
Error	1121.1997	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	87.08	-12.05	(-22.40,-1.70)
Lactitol	84	99.13		

（3） 有効性の結果（その他）

1） 血中アンモニア（共変量による調整）

人口統計学的及び他の基準値の特性に関する解析の結果、年齢が投与群間で有意であった（平均値 ± 標準偏差は L-105 群が 64.4 ± 8.0 歳及びラクチトール群が 61.9 ± 10.0 歳、p=0.0722；t 検定）［2.7.3.2.2（1）］。したがって、統計解析計画書のとおりに、有効性の主要評価項目である血中アンモニア濃度について、共変量に年齢を加えた追加解析を実施した。

ベースライン及び年齢で調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は L-105 群が 118.57 μg/dL 及びラクチトール群が 126.24 μg/dL で、群間差は-7.67 μg/dL（95%信頼区間：-23.82～8.48 μg/dL）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.3497；ベースライン及び年齢を共変量とした共分散分析）。

（4） 有効性の結果（追加解析）

有効性の評価項目の要約統計量を、表 2.7.3-17 に示した。

表 2.7.3-17. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A）

(FAS)

Treatment group	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Statistics	p value
L-105	Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	84	134.89	49.24	118.00	80.0	268.0	-	-
			Day 4	81	112.29	53.58	100.00	18.0	241.8	4.8025	p<0.0001
			Day 8	80	117.98	56.19	104.00	31.0	320.2	2.8911	0.0049
			Day 15	78	119.87	60.07	104.50	28.0	325.3	2.3164	0.0231
			Final visit	81	119.46	59.45	105.00	28.0	325.3	2.3648	0.0204
	PSE index		Baseline	84	0.33	0.11	0.29	0.17	0.67	-	-
			Day 4	80	0.24	0.13	0.25	0.00	0.67	8.0484	p<0.0001
			Day 8	80	0.20	0.12	0.17	0.00	0.67	10.8707	p<0.0001
			Day 15	78	0.20	0.14	0.19	0.00	0.67	8.8799	p<0.0001
			Final visit	80	0.20	0.14	0.19	0.00	0.67	8.9337	p<0.0001
	Mental state of H.E.		Baseline	84	1.2	0.4	1.0	1	2	-	-
			Day 4	80	0.8	0.6	1.0	0	2	7.3330	p<0.0001
			Day 8	80	0.5	0.6	0.0	0	2	9.9530	p<0.0001
			Day 15	78	0.6	0.6	0.0	0	2	9.8822	p<0.0001
			Final visit	80	0.6	0.6	0.0	0	2	9.9733	p<0.0001
	Blood ammonia grade		Baseline	84	2.3	1.1	2.0	1	4	-	-
			Day 4	81	1.8	1.5	2.0	0	4	3.9512	0.0001
			Day 8	80	1.9	1.3	2.0	0	4	3.4835	0.0008
			Day 15	78	1.9	1.3	2.0	0	4	2.8919	0.0049
			Final visit	81	1.9	1.3	2.0	0	4	2.9746	0.0038
	Asterixis grade		Baseline	84	0.6	0.7	0.5	0	2	-	-
			Day 4	80	0.4	0.6	0.0	0	3	3.2685	0.0016
			Day 8	80	0.3	0.6	0.0	0	3	3.8677	0.0002
			Day 15	78	0.3	0.5	0.0	0	2	4.3248	p<0.0001
			Final visit	80	0.3	0.5	0.0	0	2	4.3124	p<0.0001
	Number connection test-A grade		Baseline	84	1.5	0.9	1.0	0	4	-	-
			Day 4	80	1.3	0.9	1.0	0	4	1.4511	0.1507
			Day 8	80	1.1	0.9	1.0	0	4	3.8710	0.0002
			Day 15	78	1.1	0.9	1.0	0	4	4.2383	p<0.0001
			Final visit	80	1.1	0.9	1.0	0	4	4.0078	0.0001
	Number connection test-A	(sec)	Baseline	84	52.23	22.57	45.60	21.7	120.0	-	-
			Day 4	80	46.88	20.88	41.85	18.5	120.0	2.6746	0.0090
			Day 8	80	43.66	21.97	37.80	20.1	120.0	4.4934	p<0.0001
			Day 15	78	42.40	20.16	35.60	16.1	120.0	4.7525	p<0.0001
			Final visit	80	42.19	19.95	35.30	16.1	120.0	4.7352	p<0.0001
	Number connection test-B	(sec)	Baseline	84	111.02	48.28	94.50	44.5	180.0	-	-
			Day 4	80	96.51	46.46	83.55	35.2	180.0	4.3894	p<0.0001
			Day 8	80	90.71	48.31	72.85	29.5	180.0	4.6404	p<0.0001
			Day 15	78	90.46	47.51	76.15	25.3	180.1	4.6020	p<0.0001
			Final visit	80	89.33	47.44	74.15	25.3	180.1	4.9053	p<0.0001
	Digit symbol test	(counts)	Baseline	84	9.2	5.9	9.0	0	27	-	-
			Day 4	80	11.0	5.7	11.0	0	27	4.3080	p<0.0001
			Day 8	80	11.7	5.8	12.0	0	25	5.4851	p<0.0001
			Day 15	78	11.9	6.0	12.5	0	28	5.5640	p<0.0001
			Final visit	80	11.9	6.0	12.5	0	28	5.6801	p<0.0001
	EEG grade		Baseline	26	1.1	1.0	1.0	0	3	-	-
			Day 15	22	1.0	0.9	1.0	0	3	0.8101	0.4269
			Final visit	22	1.0	0.9	1.0	0	3	0.8101	0.4269
	QOL (SF-8) Physical summary score	(%)	Baseline	84	44.24	8.58	46.07	20.31	60.27	-	-
			Day 8	80	46.61	8.33	47.96	17.17	56.62	2.3633	0.0205
			Day 15	78	47.74	7.21	49.60	24.08	57.09	3.2635	0.0016
			Final visit	80	47.62	7.32	49.60	24.08	57.09	3.2171	0.0018
	QOL (SF-8) Mental summary score	(%)	Baseline	84	47.88	7.44	50.06	26.47	59.57	-	-
			Day 8	80	50.21	6.47	52.49	26.01	61.97	3.0410	0.0031
			Day 15	78	49.42	7.55	51.97	26.07	61.15	2.4414	0.0169
			Final visit	80	49.46	7.47	51.97	26.07	61.15	2.2137	0.0297
	PSE index (including EEG)		Baseline	26	0.35	0.12	0.35	0.15	0.59	-	-
			Day 15	22	0.26	0.14	0.24	0.00	0.56	4.2804	0.0003
			Final visit	22	0.26	0.14	0.24	0.00	0.56	4.2804	0.0003

表 2.7.3-17. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A）（続き）

(FAS)

Treatment group	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max	Statistics	p value
Lactitol	Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	87	136.44	42.72	126.00	81.0	271.0	-	-
			Day 4	85	115.33	50.74	108.00	33.0	274.0	3.9395	0.0001
			Day 8	83	122.53	51.27	107.00	30.0	267.0	2.4312	0.0172
			Day 15	82	123.25	56.50	111.15	27.0	302.0	1.7134	0.0904
			Final visit	85	125.40	56.63	112.00	27.0	302.0	1.5702	0.1201
	PSE index		Baseline	87	0.33	0.10	0.29	0.17	0.58	-	-
			Day 4	83	0.25	0.16	0.25	0.00	0.67	6.0426	p<0.0001
			Day 8	83	0.23	0.16	0.21	0.00	0.71	7.2940	p<0.0001
			Day 15	80	0.23	0.17	0.21	0.00	0.67	7.5387	p<0.0001
			Final visit	84	0.23	0.17	0.21	0.00	0.67	6.8240	p<0.0001
	Mental state of H.E.		Baseline	87	1.2	0.4	1.0	1	2	-	-
			Day 4	83	0.8	0.7	1.0	0	2	6.1626	p<0.0001
			Day 8	83	0.6	0.7	0.0	0	2	8.8814	p<0.0001
			Day 15	82	0.6	0.7	0.0	0	2	9.2499	p<0.0001
			Final visit	84	0.6	0.7	0.0	0	2	8.6294	p<0.0001
	Blood ammonia grade		Baseline	87	2.4	1.1	2.0	1	4	-	-
			Day 4	85	1.8	1.3	2.0	0	4	4.2829	p<0.0001
			Day 8	83	2.1	1.3	2.0	0	4	1.5933	0.1149
			Day 15	82	2.1	1.3	2.0	0	4	1.6765	0.0974
			Final visit	85	2.1	1.4	2.0	0	4	1.5103	0.1347
	Asterixis grade		Baseline	87	0.6	0.6	1.0	0	2	-	-
			Day 4	83	0.5	0.8	0.0	0	3	0.9035	0.3688
			Day 8	83	0.4	0.7	0.0	0	3	2.9186	0.0045
			Day 15	81	0.4	0.6	0.0	0	2	3.5343	0.0006
			Final visit	84	0.4	0.6	0.0	0	2	3.0080	0.0034
	Number connection test-A grade		Baseline	87	1.3	0.9	1.0	0	4	-	-
			Day 4	83	1.3	1.0	1.0	0	4	1.1824	0.2404
			Day 8	83	1.1	0.9	1.0	0	4	3.0377	0.0031
			Day 15	81	1.1	1.0	1.0	0	4	2.7324	0.0077
			Final visit	84	1.1	1.0	1.0	0	4	2.5744	0.0118
	Number connection test-A	(sec)	Baseline	87	49.37	22.07	43.10	21.8	120.0	-	-
			Day 4	83	47.17	23.49	40.40	18.1	120.0	1.1087	0.2708
			Day 8	83	43.45	21.69	39.30	17.5	120.0	3.1443	0.0023
			Day 15	81	45.13	23.78	39.00	17.4	120.0	1.8661	0.0656
			Final visit	84	45.32	23.66	39.05	17.4	120.0	1.7698	0.0804
	Number connection test-B	(sec)	Baseline	87	104.17	47.54	92.50	39.2	180.0	-	-
			Day 4	83	100.54	48.84	85.70	30.1	180.0	0.6004	0.5498
			Day 8	83	93.33	45.80	83.40	33.1	180.0	2.6241	0.0103
			Day 15	81	95.49	50.11	89.10	29.4	180.0	1.9999	0.0488
			Final visit	84	96.99	51.12	89.75	29.4	180.0	1.5517	0.1245
	Digit symbol test	(counts)	Baseline	87	10.9	6.0	10.0	1	24	-	-
			Day 4	83	11.7	6.1	11.0	0	24	1.3923	0.1675
			Day 8	83	13.2	6.8	12.0	0	29	4.7571	p<0.0001
			Day 15	81	13.3	7.0	12.0	0	29	4.9386	p<0.0001
			Final visit	84	13.2	7.0	12.0	0	29	4.7362	p<0.0001
	EEG grade		Baseline	27	0.8	0.8	1.0	0	3	-	-
			Day 15	24	0.7	0.8	0.5	0	2	0.5264	0.6036
			Final visit	24	0.7	0.8	0.5	0	2	0.5264	0.6036
	QOL (SF-8) Physical summary score	(%)	Baseline	87	44.11	8.90	45.03	21.35	57.21	-	-
			Day 8	83	47.12	7.17	47.38	24.97	58.91	2.8185	0.0060
			Day 15	82	47.59	6.85	49.15	28.28	58.72	3.4566	0.0008
			Final visit	83	47.32	7.25	48.66	24.97	58.72	3.0987	0.0026
	QOL (SF-8) Mental summary score	(%)	Baseline	87	48.60	6.88	49.34	27.19	58.66	-	-
			Day 8	83	49.94	6.38	51.57	26.91	59.57	1.5911	0.1154
			Day 15	82	48.80	7.04	49.18	22.40	58.63	0.2418	0.8095
			Final visit	83	48.65	7.12	48.81	22.40	58.63	-0.0269	0.9785
	PSE index (including EEG)		Baseline	27	0.32	0.09	0.30	0.19	0.56	-	-
			Day 15	23	0.21	0.14	0.19	0.00	0.52	5.4263	p<0.0001
			Final visit	23	0.21	0.14	0.19	0.00	0.52	5.4263	p<0.0001

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-1.に示した。

L-105 は血中アンモニア濃度を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 134.89 ± 49.24 μg/dL に対して、最終評価時に 119.46 ± 59.45 μg/dL であり、有意に減少させた（p=0.0204；t 検定）。

ラクチトール群の血中アンモニア濃度は、L-105 群と同様に推移したが、ベースラインの 136.44 ± 42.72 μg/dL に対して、最終評価時に 125.40 ± 56.63 μg/dL であり、有意ではなかった（p=0.1201；t 検定）。

(FAS)

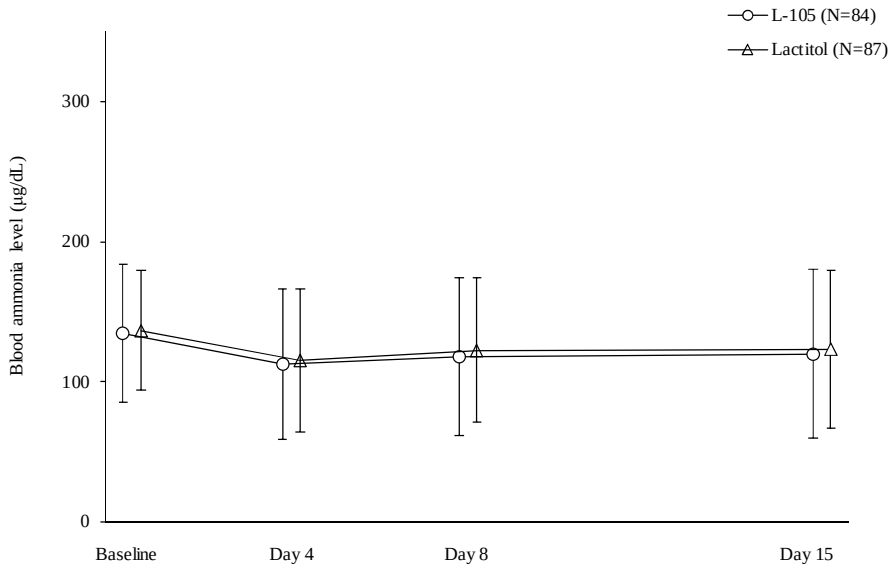


図 2.7.3-1. 血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

2） PSE 指数

FAS での PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-2 に示した。

L-105 は PSE 指数を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 0.33 ± 0.11 に対して、最終評価時に 0.20 ± 0.14 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の PSE 指数は、L-105 群と同様に推移した。ベースラインの 0.33 ± 0.10 に対して、最終評価時に 0.23 ± 0.17 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

(FAS)

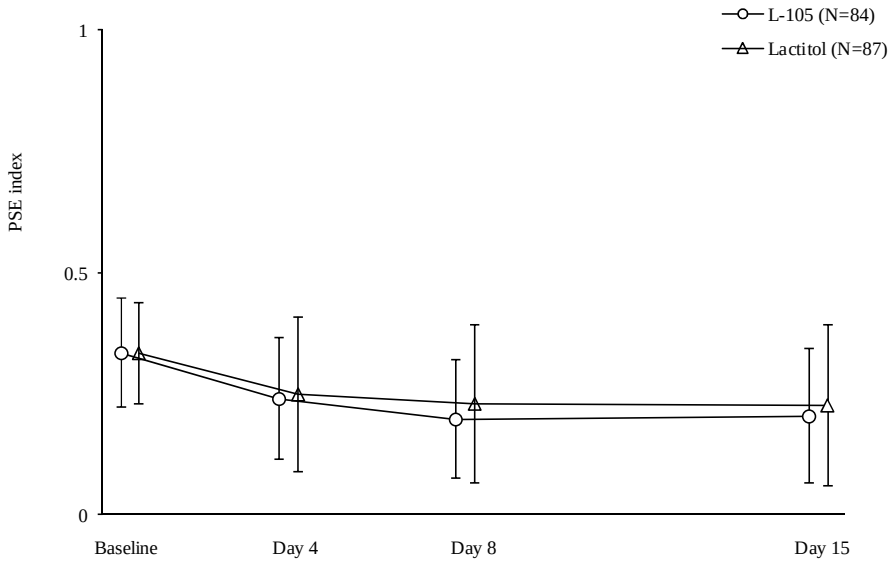


図 2.7.3-2. PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

肝性脳症昏睡度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-3.に示した。

L-105 は肝性脳症昏睡度を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 1.2 ± 0.4 に対して、最終評価時に 0.6 ± 0.6 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の肝性脳症昏睡度は、L-105 群と同様に推移した。ベースラインの 1.2 ± 0.4 に対して、最終評価時に 0.6 ± 0.7 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

(FAS)

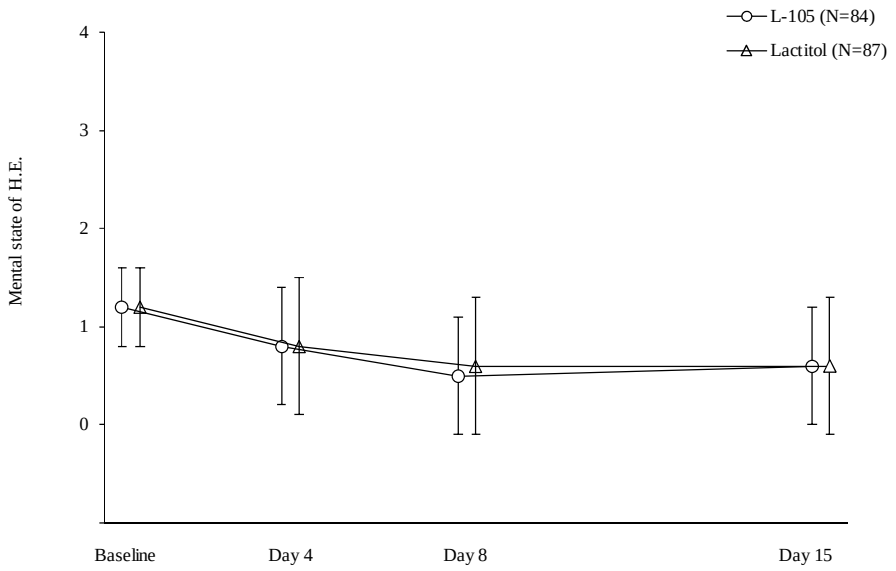


図 2.7.3-3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

4） 血中アンモニア（グレード）

血中アンモニアグレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-4.に示した。

L-105 は血中アンモニアグレードを Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の血中アンモニアグレード（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 2.3 ± 1.1 に対して、最終評価時に 1.9 ± 1.3 であり、有意に減少させた（p=0.0038；t 検定）。

ラクチトール群の血中アンモニアグレードは、ベースラインの 2.4 ± 1.1 に対して、最終評価時に 2.1 ± 1.4 と減少したが、有意ではなかった（p=0.1347；t 検定）。

(FAS)

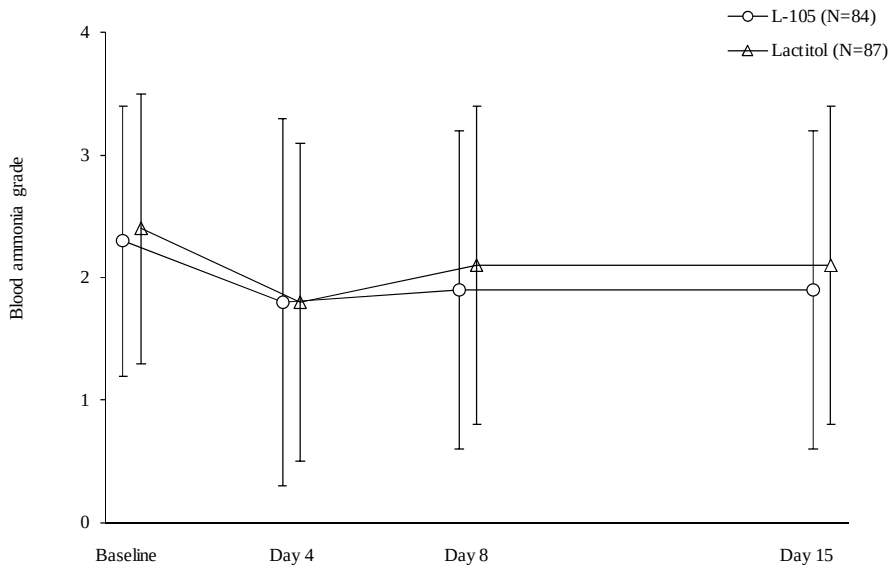


図 2.7.3-4. 血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

5） 羽ばたき振戦（グレード）

羽ばたき振戦グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-5. に示した。

L-105 は羽ばたき振戦グレードを Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の羽ばたき振戦グレード（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 0.6 ± 0.7 に対して、最終評価時に 0.3 ± 0.5 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の羽ばたき振戦グレードは、ベースラインの 0.6 ± 0.6 に対して、最終評価時に 0.4 ± 0.6 であり、有意に減少させた（p=0.0034；t 検定）。

(FAS)

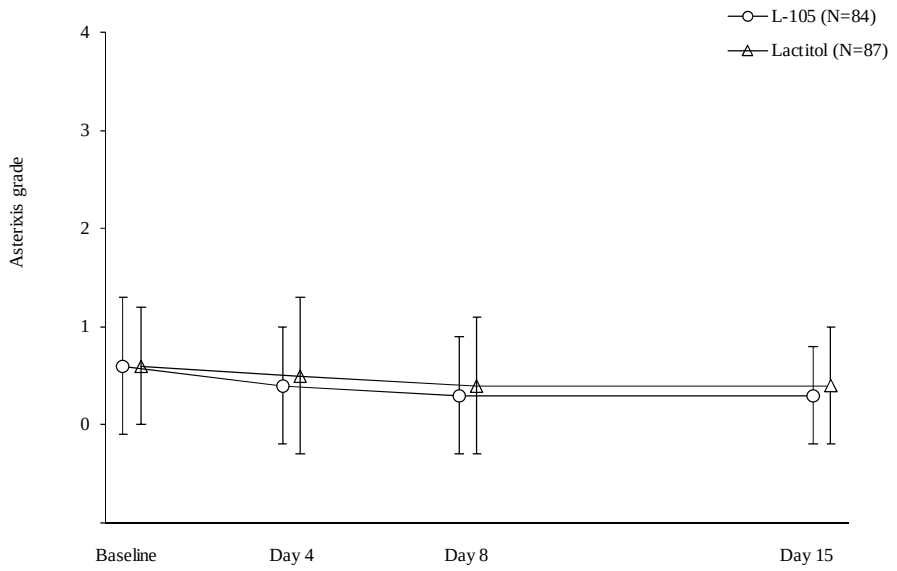


図 2.7.3-5. 羽ばたき振戦（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

6） 精神神経機能

a) 精神神経機能（Number connection test-A）グレード

精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-6. に示した。

L-105 は精神神経機能（Number connection test-A）グレードを Day 8 で減少させ、その状態を Day 15 でも維持していた。L-105 群の精神神経機能（Number connection test-A）グレード（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 1.5 ± 0.9 に対して、最終評価時に 1.1 ± 0.9 であり、有意に減少させた（p=0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の精神神経機能（Number connection test-A）グレードは、L-105 群と同様に推移した。ベースラインの 1.3 ± 0.9 に対して、最終評価時に 1.1 ± 1.0 であり、有意に減少させた（p=0.0118；t 検定）。

(FAS)

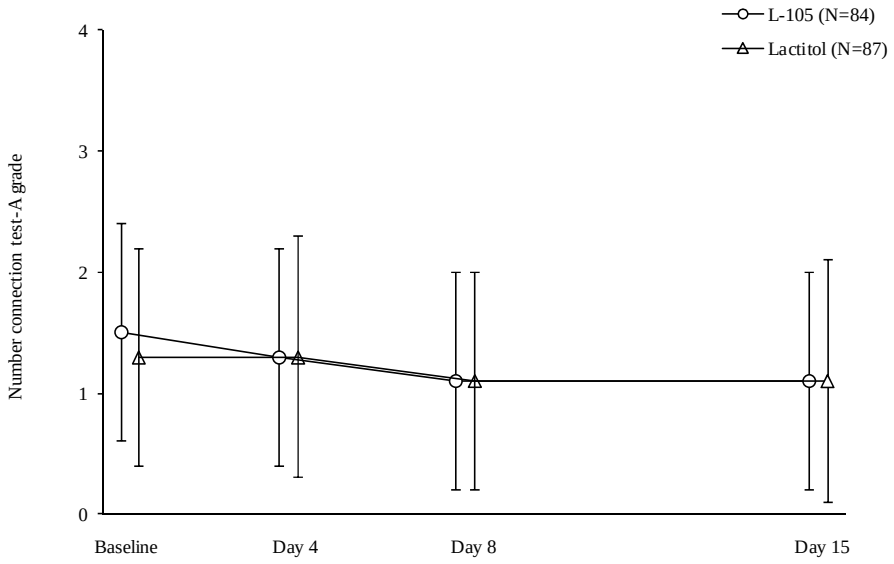


図 2.7.3-6. 精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

b) 精神神経機能（Number connection test-A）

精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-7. に示した。

L-105 は精神神経機能（Number connection test-A）を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の精神神経機能（Number connection test-A）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 52.23 ± 22.57 秒に対して、最終評価時に 42.19 ± 19.95 秒であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の精神神経機能（Number connection test-A）は、ベースラインの 49.37 ± 22.07 秒に対して、最終評価時に 45.32 ± 23.66 秒と減少したが、有意ではなかった（p=0.0804；t 検定）。

(FAS)

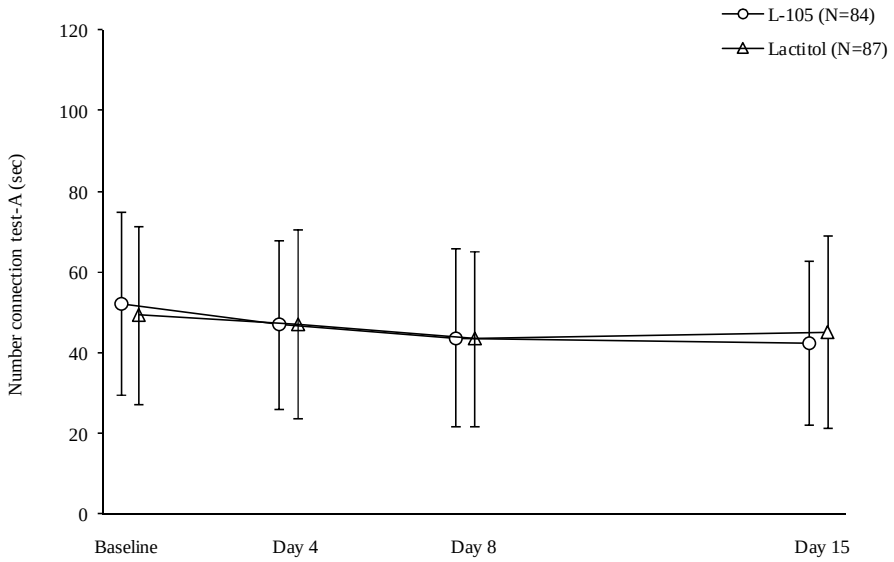


図 2.7.3-7. 精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

c) **精神神経機能**（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-8.に示した。

L-105 は精神神経機能（Number connection test-B）を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の精神神経機能（Number connection test-B）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 111.02 ± 48.28 秒に対して、最終評価時に 89.33 ± 47.44 秒であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の精神神経機能（Number connection test-B）は、ベースラインの 104.17 ± 47.54 秒に対して、最終評価時に 96.99 ± 51.12 秒と減少したが、有意ではなかった（p=0.1245；t 検定）。

(FAS)

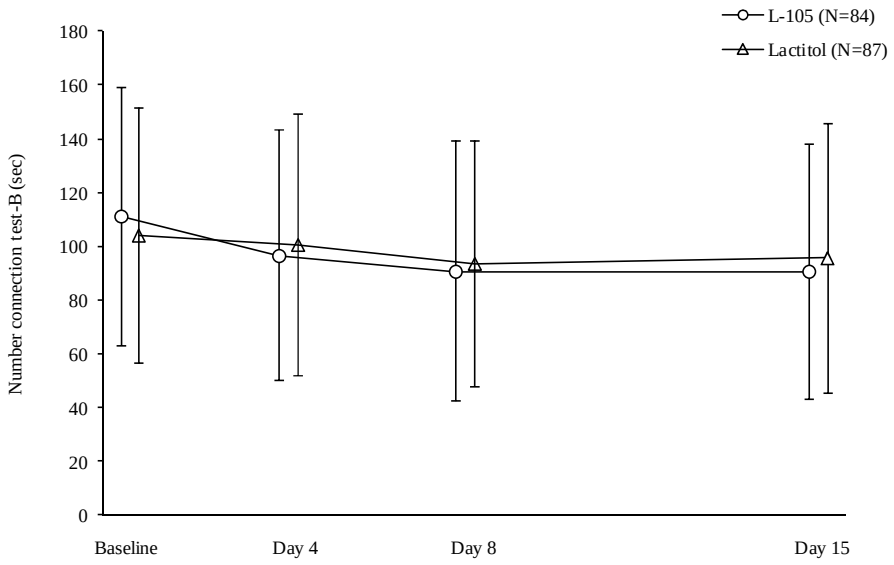


図 2.7.3-8. 精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

d) 精神神経機能（Digit symbol test）

精神神経機能（Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-9. に示した。

L-105 は精神神経機能（Digit symbol test）を Day 4 で増加させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の精神神経機能（Digit symbol test）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 9.2 ± 5.9 個に対して、最終評価時に 11.9 ± 6.0 個であり、有意に増加させた（p<0.0001；t 検定）。

ラクチトール群の精神神経機能（Digit symbol test）は、ベースラインの 10.9 ± 6.0 個に対して、最終評価時に 13.2 ± 7.0 個であり、有意に増加させた（p<0.0001；t 検定）。

(FAS)

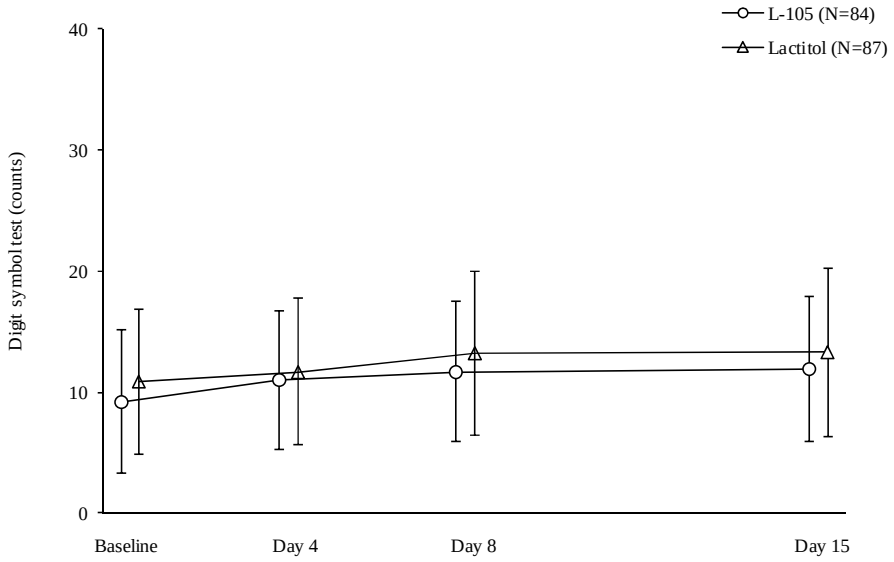


図 2.7.3-9. 精神神経機能（Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

7） 脳波（グレード）

脳波は、実施困難であれば、事前検査は未実施でもよいこととし、終了／中止時は事前検査で実施した被験者のみで実施した（L-105 群が 84 名中 26 名及びラクチトール群が 87 名中 27 名）。

その結果、脳波の解析対象例（中止例及び欠測例を除く）は、L-105 群が 22 名及びラクチトール群が 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）が存在しており、十分な有効性の評価はできないと判断したが、参考として結果を示した（表 2.7.3-18）。

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 に改善した被験者は、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。

表 2.7.3-18. 脳波グレードの前後比較（L-105/2-A）

(FAS)

L-105 N

Baseline \ Day 15		EEG grade				
		0	1	2	3	4
EEG grade	0	5	0	1	1	0
	1	2	5	0	0	0
	2	1	3	2	0	0
	3	0	0	2	0	0
	4	0	0	0	0	0

合計：22名
中止例及び欠測例は除く。

Lactitol N

Baseline \ Day 15		EEG grade				
		0	1	2	3	4
EEG grade	0	9	0	0	0	0
	1	2	7	3	0	0
	2	0	0	2	0	0
	3	1	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0

合計：24名
中止例及び欠測例は除く。

8） QOL

a) QOL（SF-8：**身体的サマリースコア**）

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-10.に示した。

L-105 は QOL（SF-8：身体的サマリースコア）を Day 8 で増加させ、その状態を Day 15 でも維持していた。L-105 群の QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 44.24 ± 8.58%に対して、最終評価時に 47.62 ± 7.32%であり、有意に増加させた（p=0.0018；t 検定）。

ラクチトール群の QOL（SF-8：身体的サマリースコア）は、L-105 群と同様に推移した。ベースラインの 44.11 ± 8.90%に対して、最終評価時に 47.32 ± 7.25%であり、有意に増加させた（p=0.0026；t 検定）。

(FAS)

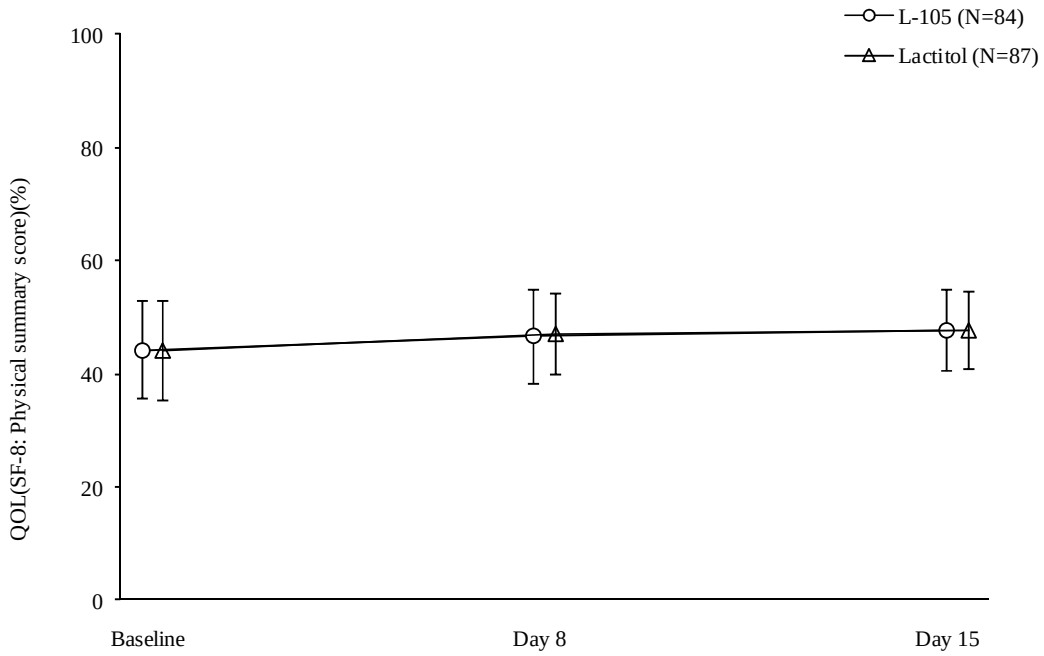


図 2.7.3-10. QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

b) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-11.に示した。

L-105 は QOL（SF-8：精神的サマリースコア）を Day 8 で増加させ、その状態を Day 15 でも維持していた。L-105 群の QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 47.88 ± 7.44%に対して、最終評価時に 49.46 ± 7.47%であり、有意に増加させた（p=0.0297；t 検定）。

ラクチトール群の QOL（SF-8：精神的サマリースコア）は、ベースラインの 48.60 ± 6.88%に対して、最終評価時は 48.65 ± 7.12%であり、有意ではなかった（p=0.9785；t 検定）。

(FAS)

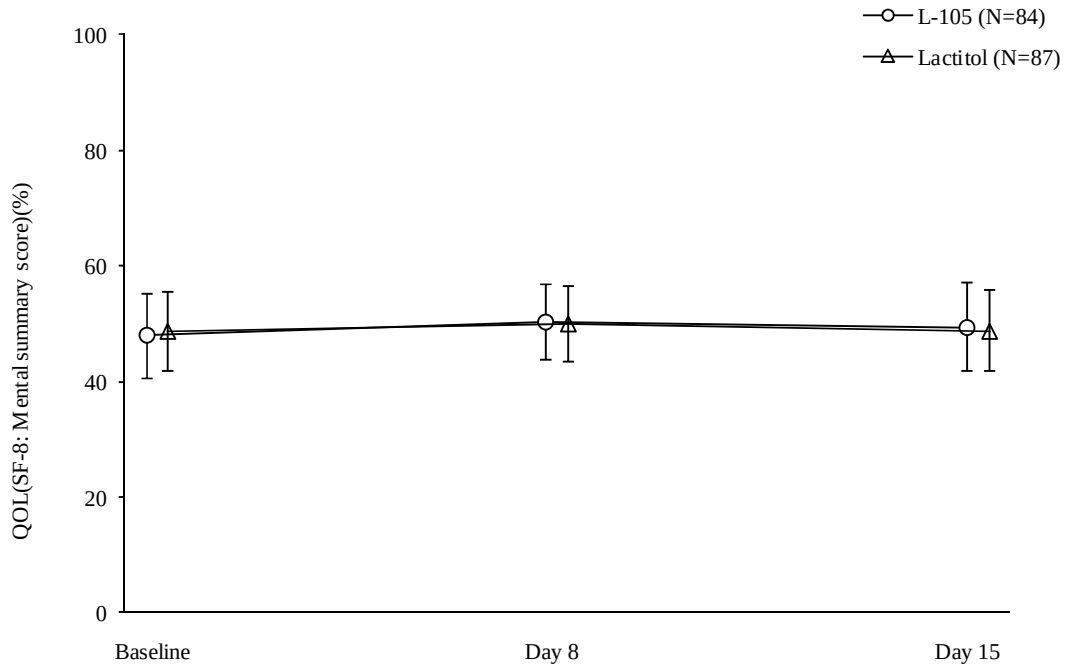


図 2.7.3-11. QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）（L-105/2-A）

（5） 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。

2.7.3.2.3 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）

（1） 被験者内訳

海外第 III 相試験（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。

登録された被験者は 104 名で、L-105 群が 50 名、ラクチトール群が 54 名であった。そのうちの 87 名が治験を完了し、16 名が完了前に治験を中止した［1 名（ラクチトール群）は治験治療を受けることなく脱落］。中止理由は、有害事象が 8 名（L-105 群で 5 名、ラクチトール群で 3 名）、効能不発揮が 7 名（L-105 群で 3 名、ラクチトール群で 4 名）、併用禁止薬の使用が 1 名（L-105 群）であった。

治験治療を受けた被験者 103 名（L-105 群で 50 名、ラクチトール群で 53 名）が、有効性の解析対象集団に含まれた。解析は、ITT に基づいて実施された。

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（対象は、それぞれ 50、51 名）。ベースラインの PSE 指数（Number connection test を含む）（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（対象は、それぞれ 43、38 名）。ベースラインの肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、L-105 群及びラクチトール群の順で、グレード 0 が 0、0 名、グレード 1 が 13、18 名、グレード 2 が 27、23 名、グレード 3 が 10、12 名であった（対象は、それぞれ 50、53 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（表 2.7.3-41）。

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.3-19 に示した。

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、両群で有意に減少した（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）。さらに、最終評価時の血中アンモニア濃度は、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した（$p=0.0084$；Wilcoxon 順位和検定。最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値 ± 標準偏差；L-105 群で 85.7 ± 54.1 μg/dL、ラクチトール群で 126.0 ± 83.1 μg/dL）。

表 2.7.3-19. 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（変化率を含む）

PSE 指数の解析結果を、表 2.7.3-20 及び表 2.7.3-21 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数（Number connection test を含む）は、両群で有意に減少した（L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ p<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。さらに、最終評価時の PSE 指数は、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した（p=0.0103；Wilcoxon 順位和検定。最終評価時の PSE 指数（Number connection test を含む）の平均値 ± 標準偏差；L-105 群で 0.18 ± 0.15、ラクチトール群で 0.25 ± 0.14）。

PSE 指数（Number connection test を含む）の変化率は、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した（p=0.0083；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-20. PSE 指数（Number connection test を含む）（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

表 2.7.3-21. PSE 指数（Number connection test を含む）の変化率（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

3） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の解析結果を、表 2.7.3-22 に示した。

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）グレードは、両群で有意に減少した（L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ p<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードは、両群で有意差はなかった（p=0.9110；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-22. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード（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） 血中アンモニア（グレード）

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.3-23 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の血中アンモニアグレードは、L-105 群で有意に減少したが（p=0.0002；Wilcoxon 符号付順位検定）、ラクチトール群では有意ではなかった（p=0.1036；Wilcoxon 符号付順位検定）。さらに、最終評価時の血中アンモニアグレードは、ラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した（p=0.0068；Wilcoxon 順位和検定。最終評価時の血中アンモニアグレードの平均値 ± 標準偏差；L-105 群で 0.50 ± 0.90、ラクチトール群で 1.11 ± 1.22）。

表 2.7.3-23. 血中アンモニアグレード（RFHE9701）

投与群	時期	N	血中アンモニア グレード（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	50	1.24	1.25	0.0002
	最終評価	44	0.50	0.90	
ラクチトール	ベースライン	51	1.31	1.29	0.1036
	最終評価	47	1.11	1.22	
最終評価時の群間比較					0.0068[b]

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

5） 羽ばたき振戦（グレード）

羽ばたき振戦グレードの解析結果を、表 2.7.3-24 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の羽ばたき振戦グレードは、両群で有意に減少した（L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ p<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の羽ばたき振戦グレードは、両群で有意差はなかった（p=0.3177；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-24. 羽ばたき振戦グレード（RFHE9701）

投与群	時期	N	羽ばたき振戦グレード（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	49	2.51	1.24	<0.0001
	最終評価	49	0.51	1.06	
ラクチトール	ベースライン	52	2.54	1.07	<0.0001
	最終評価	52	0.65	1.10	
最終評価時の群間比較					0.3177 [b]

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

6） Number connection test（グレード）

Number connection test グレードの解析結果を、表 2.7.3-25 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の Number connection test グレードは、両群で有意に減少した（L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ p<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の Number connection test グレードは、両群で有意差はなかった（p=0.6168；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-25. Number connection test グレード（RFHE9701）

投与群	時期	N	Number connection test（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	47	3.98	0.15	<0.0001
	最終評価	46	3.00	1.15	
ラクチトール	ベースライン	44	3.82	0.49	<0.0001
	最終評価	43	3.14	1.06	
最終評価時の群間比較					0.6168 [b]

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

7） Number connection test

Number connection test の解析結果を、表 2.7.3-26 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の Number connection test は、両群で有意に減少した（L-105 群で p=0.0002、ラクチトール群で p=0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の Number connection test は、両群で有意差はなかった（p=0.7810；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-26. Number connection test（RFHE9701）

投与群	時期	N	Number connection test（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	41	158.9	78.5	0.0002
	最終評価	40	105.6	61.3	
ラクチトール	ベースライン	37	179.6	238.2	0.0001
	最終評価	39	107.9	50.8	
最終評価時の群間比較					0.7810 [b]

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

8） 脳波（グレード）

脳波グレードの解析結果を、表 2.7.3-27 に示した。

ベースラインに対する最終評価時の脳波グレードは、両群で有意に減少した（L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ p<0.0001；Wilcoxon 符号付順位検定）。ただし、最終評価時の脳波グレードは、両群で有意差はなかった（p=0.0830；Wilcoxon 順位和検定）。

表 2.7.3-27. 脳波グレード（RFHE9701）

投与群	時期	N	脳波グレード（平均）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	ベースライン	46	2.67	0.89	<0.0001
	最終評価	42	0.59	0.91	
ラクチトール	ベースライン	48	2.35	1.19	<0.0001
	最終評価	39	0.89	0.88	
最終評価時の群間比較					0.0830[b]

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

（3） RFHE9701 の結論

L-105 は有用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。

2.7.3.2.4 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

国内第 III 相試験（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。

なお、L-105 投与後の有効性を検討するため、L-105 服薬開始時点を基準（ベースライン）として集計した。その基準は、先行試験で L-105 群に割り付けられた被験者では、先行試験の L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）とし、先行試験でラクチトール群に割り付けられた被験者では、本治験の L-105 服薬開始時点とした。

（1） 被験者内訳

本治験では、計 142 名の被験者が登録され、全被験者が治験薬を投与された。治験完了例は 124 名（87.3%）及び中止例は 18 名（12.7%）であった。その中止理由は、「有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が治験継続は困難と判断した場合」が 10 名（7.0%）、「その他」が 3 名（2.1%）、「被験者の同意撤回」及び「治験実施計画書違反により治験責任（分担）医師が中止すべきと判断した場合」が各 2 名（1.4%）、並びに「肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上」が 1 名（0.7%）であった。

FAS 及び安全性の解析対象集団は、いずれも登録された全被験者が採用され、先行試験の L-105 群が 69 名及びラクチトール群が 73 名であった。有効性の解析は FAS に基づいて実施された。

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群で 134.47 ± 49.95 μg/dL 及びラクチトール群で 123.91 ± 57.12 μg/dL であった。ベースラインの PSE 指数は先行試験の L-105 群で 0.33 ± 0.11 及びラクチトール群で 0.24 ± 0.17 であった。ベースラインの肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）は、先行試験の L-105 群及びラクチトール群の順で、「異常なし」が 0%（0/69 名）及び 39.7%（29/73 名）、I が 79.7%（55/69 名）及び 45.2%（33/73 名）、並びに II が 20.3%（14/69 名）及び 15.1%（11/73 名）であった。

なお、合成二糖類の使用状況について、先行試験の L-105 群及びラクチトール群の順で、治験前に使用していた被験者割合は、65.2%（45/69 名）及び 100.0%（73/73 名）、並びに治験中に使用していた被験者割合は、34.8%（24/69 名）及び 41.1%（30/73 名）であった（表 2.7.3-43）。

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-12.に示した。

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）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 へと減少した。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。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）の血中アンモニア濃度は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

(FAS)

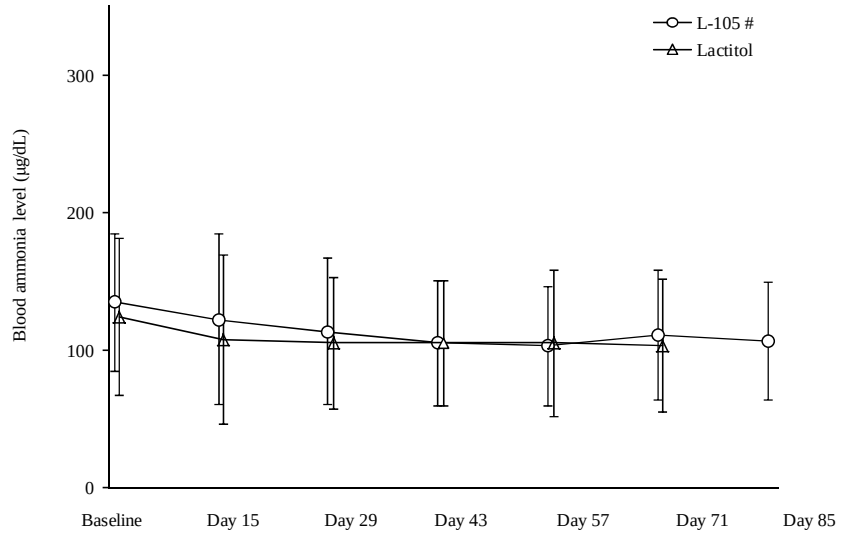


図 2.7.3-12. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

2） PSE 指数

L-105 服薬開始時点をベースラインとした PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-13. に示した。

PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）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。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。

また、先行試験のラクチトール群（71 名）の PSE 指数は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

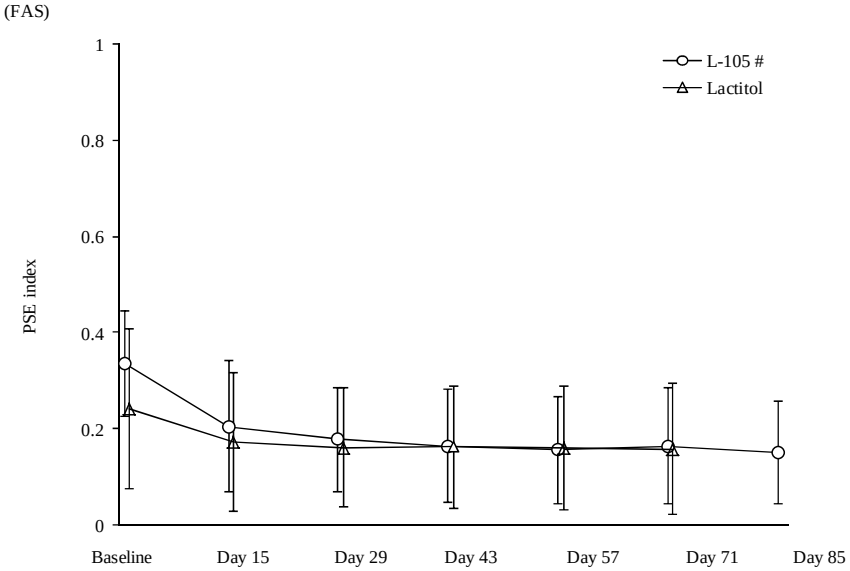


図 2.7.3-13. L-105 服薬開始時点をベースラインとした PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした肝性脳症昏睡度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-14.に示した。

肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）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。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）の肝性脳症昏睡度は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

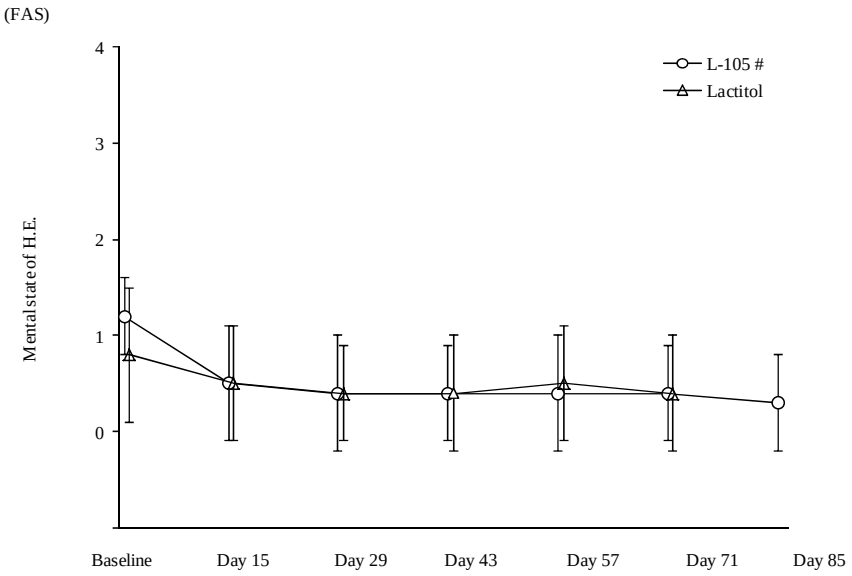


図 2.7.3-14. L-105 服薬開始時点をベースラインとした肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

4） 血中アンモニア（グレード）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニアグレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-15.に示した。

血中アンモニアグレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 2.3 ± 1.1 から Day 15 の 1.9 ± 1.4 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 1.6 から 1.8 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。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）の血中アンモニアグレードは、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

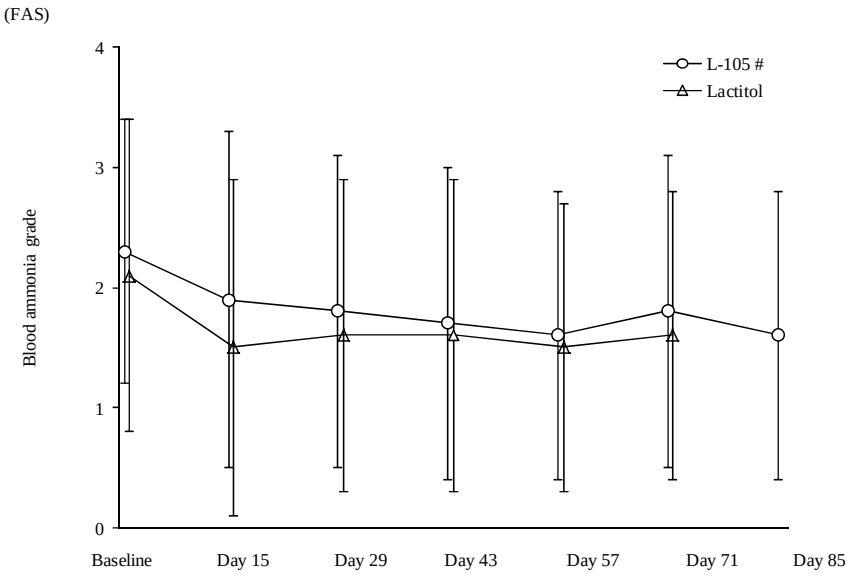


図 2.7.3-15. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

5） 羽ばたき振戦（グレード）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした羽ばたき振戦グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-16.に示した。

羽ばたき振戦グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 0.6 ± 0.7 から Day 15 の 0.3 ± 0.5 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.1 から 0.2 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。

また、先行試験のラクチトール群（72 名）の羽ばたき振戦グレードは、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

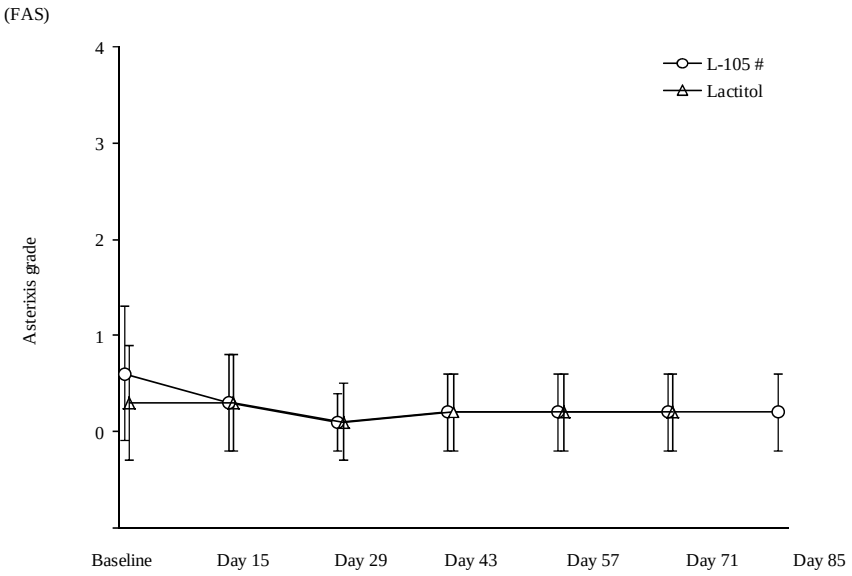


図 2.7.3-16. L-105 服薬開始時点をベースラインとした羽ばたき振戦（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

6） 精神神経機能

a) 精神神経機能（Number connection test-A）グレード

L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-17.に示した。

精神神経機能（Number connection test-A）グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 1.5 ± 0.9 から Day 15 の 1.1 ± 0.9 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.8 から 1.1 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。

また、先行試験のラクチトール群（72 名）の精神神経機能（Number connection test-A）グレードは、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

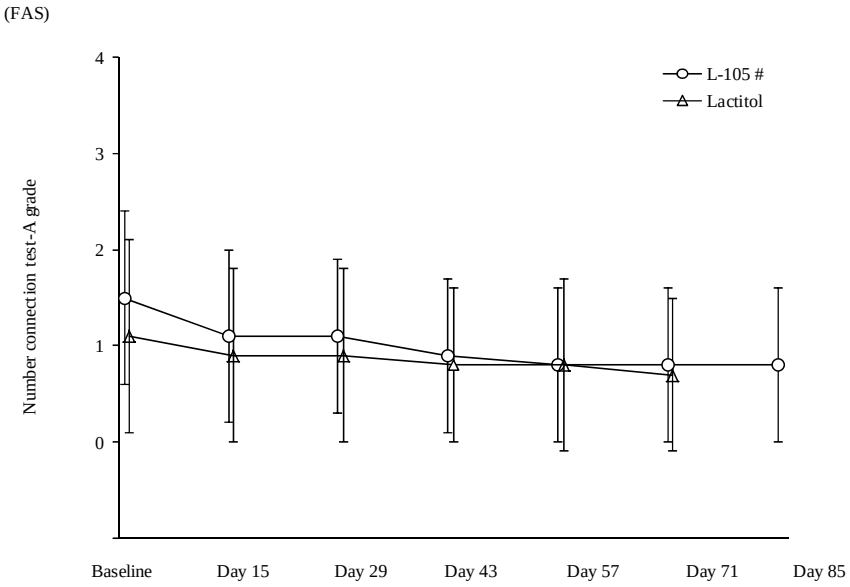


図 2.7.3-17. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

b) 精神神経機能（Number connection test-A）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-18.に示した。

精神神経機能（Number connection test-A）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 52.69 ± 22.28 秒から Day 15 の 42.82 ± 20.67 秒へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 37.56 秒から 41.19 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

また、先行試験のラクチトール群（72 名）の精神神経機能（Number connection test-A）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

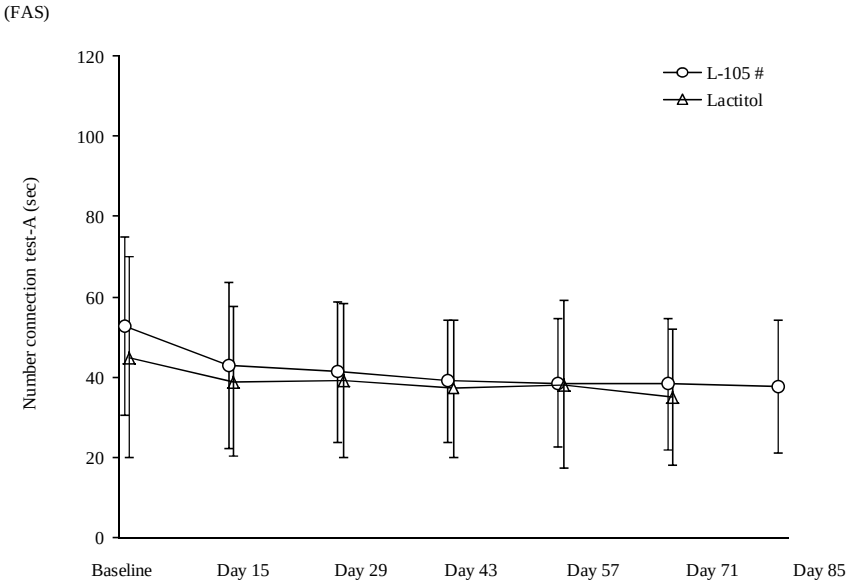


図 2.7.3-18. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

c) 精神神経機能（Number connection test-B）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-19.に示した。

精神神経機能（Number connection test- B）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 111.44 ± 48.71 秒から Day 15 の 89.52± 45.52 秒へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 76.64 秒から 84.93 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

また、先行試験のラクチトール群（72 名）の精神神経機能（Number connection test- B）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

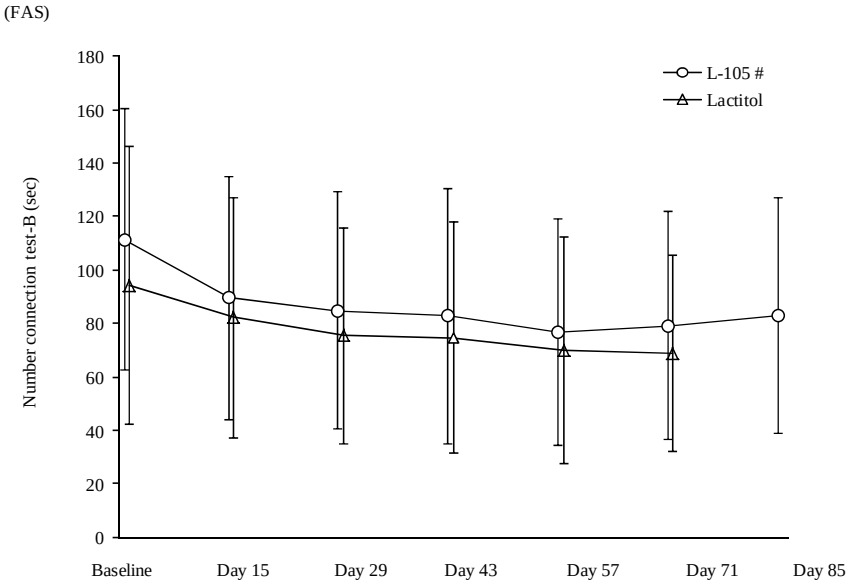


図 2.7.3-19. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

d) 精神神経機能（Digit symbol test）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-20.に示した。

精神神経機能（Digit symbol test）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 9.3 ± 6.0 個から Day 15 の 11.8 ± 6.1 個へと増加した。それ以後の平均値は Day 85 まで 12.8 個から 14.0 個の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

また、先行試験のラクチトール群（72 名）の精神神経機能（Digit symbol test）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

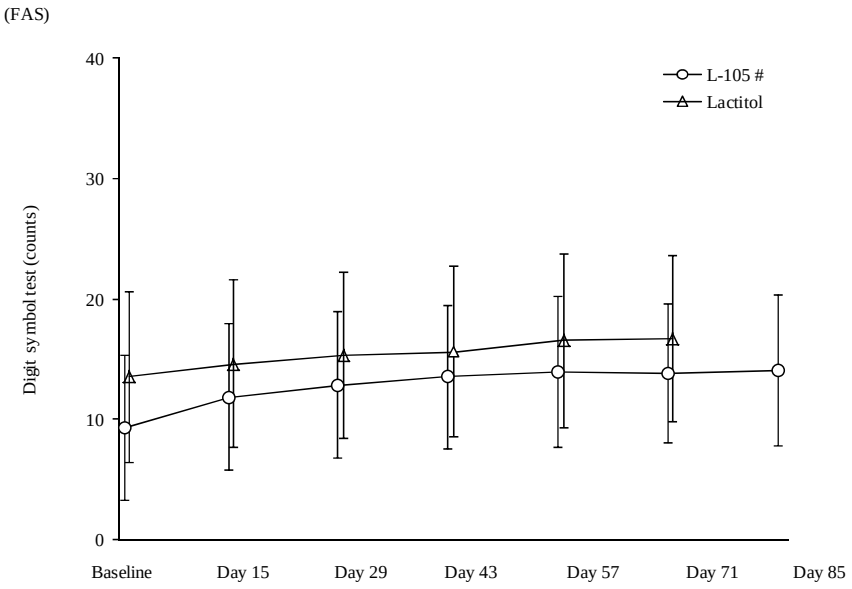


図 2.7.3-20. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Digit symbol test）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

7） 脳波（グレード）

脳波は、実施困難であれば、事前検査は未実施でもよいこととし、終了／中止時は事前検査で実施した被験者のみで実施した（先行試験の L-105 群が 69 名中 21 名及びラクチトール群が 73 名中 21 名）。

その結果、脳波の解析対象例（中止例及び欠測例を除く）は、先行試験の L-105 群が 17 名及びラクチトール群が 15 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 5 及び 7 名）が存在しており、十分な有効性の評価はできないと判断したが、参考として結果を示した（表 2.7.3-28）。

脳波グレードを投与前後で比較した結果、先行試験の L-105 群で、投与前に比べて最終評価時に改善した被験者は 7/17 名であり、悪化した被験者は 0/17 名であった。同様に、先行試験のラクチトール群では、4/15 名及び 1/15 名であった。

表 2.7.3-28. 脳波グレードの前後比較（L-105/3-A）

(FAS)

先行試験（L-105/2-A）のL-105　　N

Baseline \ Day 85		EEG grade				
		0	1	2	3	4
EEG grade	0	5	0	0	0	0
	1	2	3	0	0	0
	2	2	2	2	0	0
	3	0	0	1	0	0
	4	0	0	0	0	0

合計：17名
中止例及び欠測例は除く。

先行試験（L-105/2-A）のLactitol　　N

Baseline \ Day 71		EEG grade				
		0	1	2	3	4
EEG grade	0	7	0	0	0	0
	1	2	2	1	0	0
	2	1	1	1	0	0
	3	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0

合計：15名
中止例及び欠測例は除く。

8） QOL

a) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-21.に示した。

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 44.29 ± 8.65%から Day 15 の 47.51± 7.43%へと増加した。それ以後の平均値は Day 85 まで 46.63%から 47.55%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。ベースラインからの身体的サマリースコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は Day 15 に 3.22 ± 8.85%であり、それ以後の平均値は Day 85 まで 1.52%から 2.73%の間で推移した。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）の QOL（SF-8：身体的サマリースコア）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

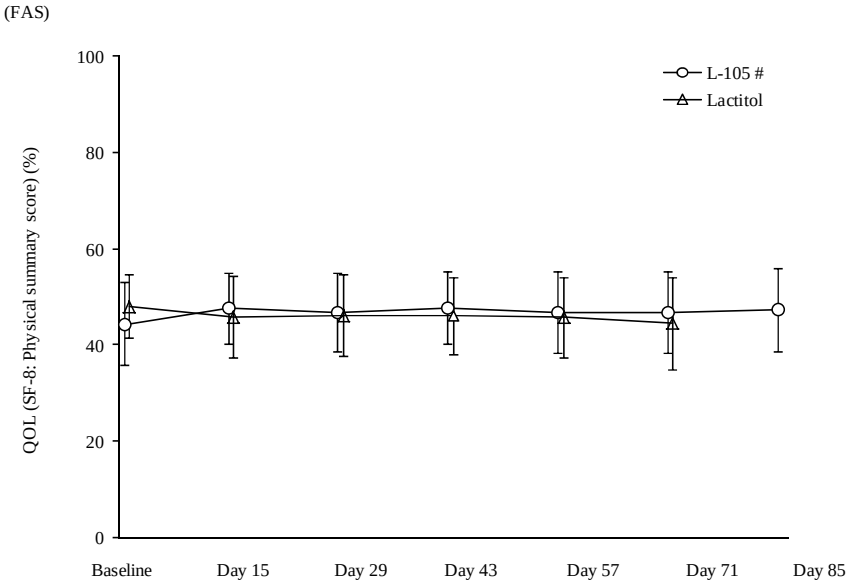


図 2.7.3-21. L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

b) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-22.に示した。

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 48.50 ± 7.43 %から Day 15 の 49.79 ± 7.22 %へと増加した。それ以後の平均値は Day 85 まで 49.44%から 50.13%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。ベースラインからの精神的サマリースコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は Day 15 に 1.28 ± 4.88 %であり、それ以後の平均値は Day 85 まで 0.46%から 1.56%の間で推移した。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）の QOL（SF-8：精神的サマリースコア）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

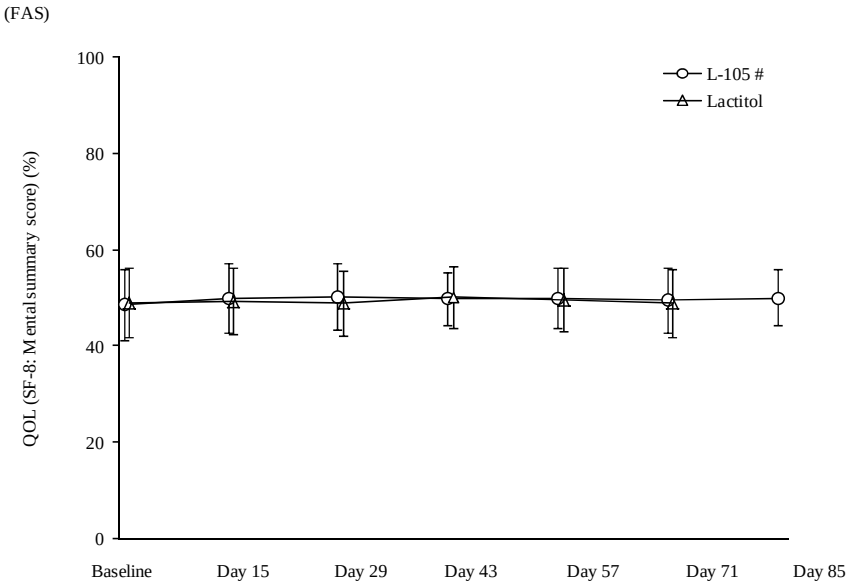


図 2.7.3-22. L-105 服薬開始時点をベースラインとした QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の推移（平均値 ± 標準偏差）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

（3） L-105/3-A の結論

有効性評価項目（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test 及び QOL）で、L-105 の効果が投与期間（3 ヵ月）を通じて持続しており、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が示された。

2.7.3.2.5 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

（1） 被験者内訳

海外第 III 相試験（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。

登録された被験者は 93 名で、L-105 群が 48 名、プラセボ群が 45 名であった。そのうちの 14 名が、完了前に治験を中止した。中止理由は、有害事象が 9 名（L-105 群で 6 名、プラセボ群で 3 名）、効能不発揮が 3 名（L-105 群で 2 名、プラセボ群で 1 名）、同意の撤回が 1 名（プラセボ群）、治験実施計画書違反が 1 名（プラセボ群）であった。

全ての被験者（93 名）が、有効性の解析対象集団に含まれた。解析は、ITT 集団に基づいて実施された。

ベースラインの血中アンモニア濃度は、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、18 名、グレード 2 が 6、6 名、グレード 3 が 4、4 名、グレード 4 が 5、3 名であった（対象は、それぞれ 47、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、43 名）。スクリーニング時の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 1 が 39、42 名、グレード 2 が 9、3 名であった（対象は、それぞれ 48、45 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（2.7.6.4.2）。

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.3-29 に示した。

ベースラインからの Day 14 又は最終評価時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 2.7.3-29. 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

PSE 指数の解析結果を、表 2.7.3-30、表 2.7.3-31 及び表 2.7.3-32 に示した。

ベースラインからの Day 14 又は最終評価時の 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 2.7.3-30. PSE 指数（Day 14）（RFHE9901）

投与群	時期	N	PSE 指数（平均）	標準偏差
L-105	ベースライン	46	0.32	0.14
	Day 14	46	0.21	0.15
プラセボ	ベースライン	42	0.29	0.11
	Day 14	42	0.20	0.14

表 2.7.3-31. PSE 指数（最終評価時）（RFHE9901）

投与群	時期	N	PSE 指数（平均）	標準偏差
L-105	ベースライン	47	0.31	0.15
	最終評価	47	0.21	0.15
プラセボ	ベースライン	43	0.29	0.10
	最終評価	43	0.21	0.14

表 2.7.3-32. 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）の解析結果を、表 2.7.3-33 に示した。

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］は、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 2.7.3-33. 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

羽ばたき振戦の解析結果を、表 2.7.3-34 に示した。

ベースラインからの Day 14 又は最終評価時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 2.7.3-34. 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

（3） RFHE9901 の結論

主要評価項目の奏効率は、投与群間で有意差を示さなかった（p=0.623；カイ二乗検定）。副次評価項目の羽ばたき振戦は、プラセボ群と比べて L-105 群で統計学的に有意な改善を示した。他の副次評価項目は投与群間で類似していた。

2.7.3.2.6 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

（1） 被験者内訳

海外第 III 相試験（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。

登録された被験者は 299 名で、L-105 群が 140 名、プラセボ群が 159 名であった。そのうちの 154 名（L-105 群 88 名、プラセボ群 66 名）が治験を完了し、145 名が 6 ヵ月投与完了前に治験を

中止した。中止理由は、肝性脳症発症が 97 名（L-105 群で 28 名、プラセボ群で 69 名）、有害事象が 15 名（8 名、7 名）、被験者都合が 15 名（6 名、9 名）、死亡が 9 名（6 名、3 名）、除外基準と関連した事項の悪化が 4 名（1 名、3 名）、肝移植が 1 名（0 名、1 名）、その他が 4 名（3 名、1 名）であった。肝性脳症発症による中止を除いて、投与群間で差はなかった。

全ての被験者 299 名（L-105 群で 140 名、プラセボ群で 159 名）が、有効性の解析対象集団に含まれた。解析は、ITT に基づいて実施された。

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 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、107 名、グレード 1 が 47、52 名であった（対象は、それぞれ 140、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（表 2.7.3-42）。

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割合は、L-105 群が 91.4%（128/140 名）及びプラセボ群が 91.2%（145/159 名）で、いずれも高い使用頻度であった（表 2.7.3-43）。

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.3-35 及び表 2.7.3-36 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 2.7.3-35. 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

表 2.7.3-36. 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の変化（RFHE3001）

投与群	N	血中アンモニア濃度の変化（平均）（μg/dL）	標準偏差	p 値 [a]
L-105	125	-5.7	46.77	0.0818
プラセボ	131	-0.3	58.13	

[a]：ベースラインを共変量とした共分散分析

2） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の解析結果を、表 2.7.3-37 に示した。

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）。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［L-105 群で 77.1%（104/135 名）、プラセボ群で 53.9%（82/152 名）］、+1～+4 の割合は低かった［L-105 群で 22.9%（31/135 名）、プラセボ群で 46%（70/152 名）］。

表 2.7.3-37. 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）

肝性脳症が再発するまでの期間の解析結果を、図 2.7.3-23 に示した。

6 ヵ月の治療期間で肝性脳症が再発した被験者は、L-105 群が 140 名中 31 名、プラセボ群が 159 名中 73 名であった。

肝性脳症が再発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 の有意な再発抑制効果が示された（p<0.0001）。プラセボ群と比べて L-105 群の肝性脳症の再発リスクに対するハザード比は、0.421（95%信頼区間：0.276～0.641）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再発リスクを 57.9%減少させた。

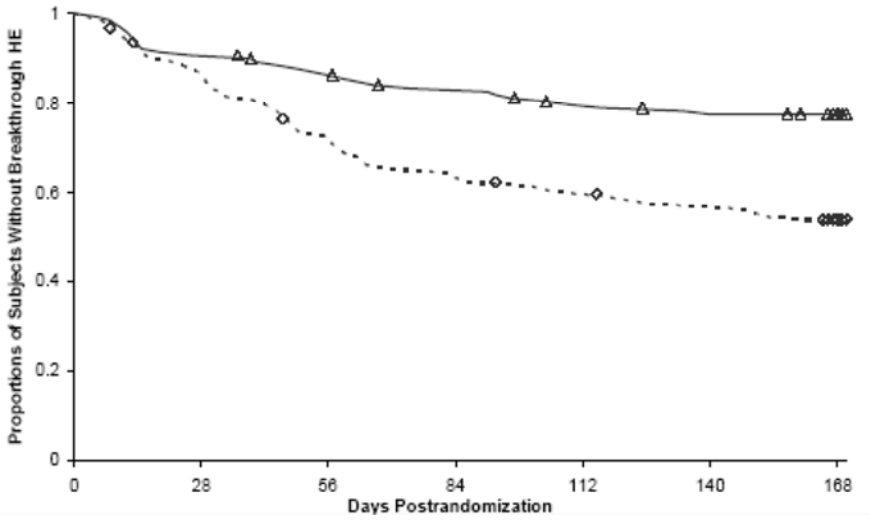


図 2.7.3-23. 肝性脳症が再発するまでの期間（初回投与から最初の肝性脳症発作までの期間）（RFHE3001）

実線：L-105 群、破線：プラセボ群

4） 最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間

最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間を、図 2.7.3-24 に示した。

肝性脳症関連で入院した被験者は、L-105 群が 140 名中 19 名、プラセボ群が 159 名中 36 名であった。

最初の肝性脳症関連の症状で入院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=0.0129）。プラセボ群と比べて L-105 群の肝性脳症関連の入院リスクに対するハザード比は、0.500（95%信頼区間：0.287～0.873）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関連の症状での入院リスクを 50%減少させた。

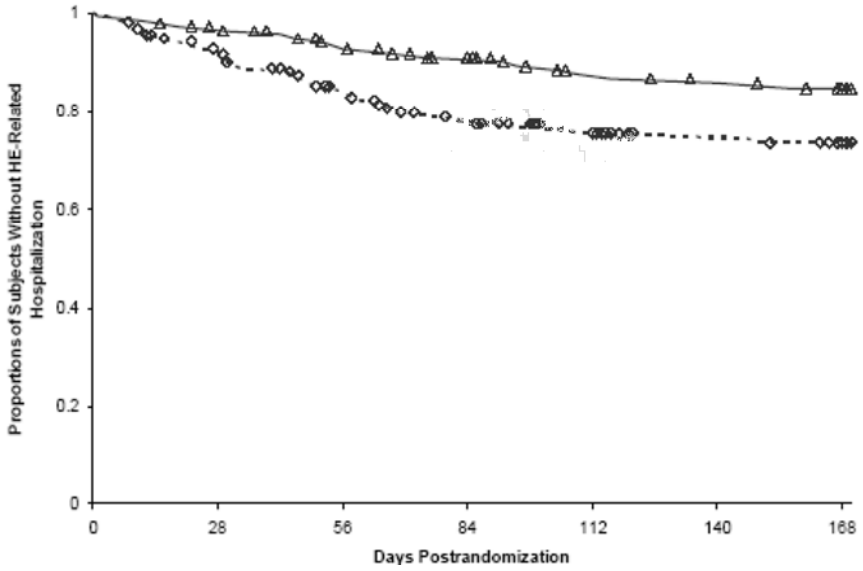


図 2.7.3-24. 最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間（RFHE3001）

実線：L-105 群、破線：プラセボ群

5） 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が悪化するまでの期間

肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間の解析結果を、図 2.7.3-25 に示した。

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）。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。

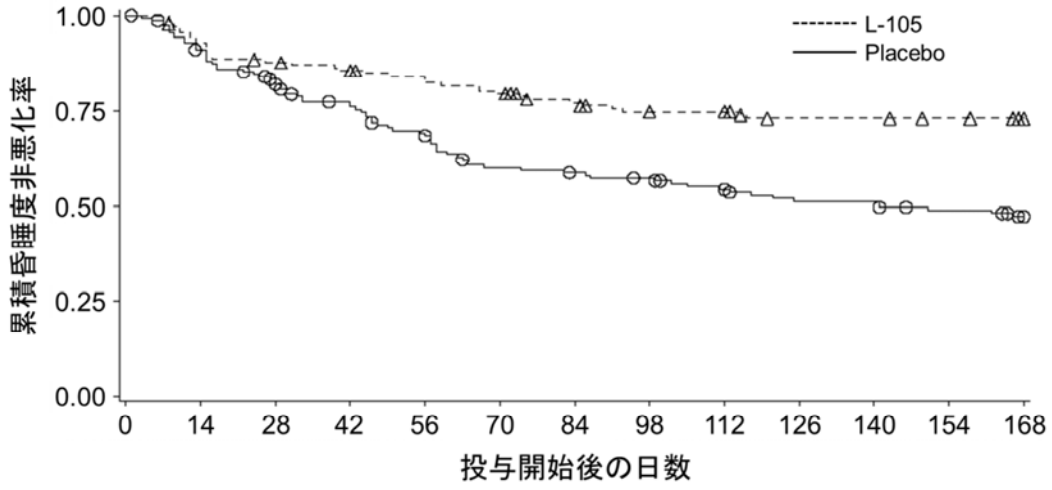


図 2.7.3-25. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの時間（RFHE3001）

（3） RFHE3001 の結論

RFHE3001 では、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%が入院を必要とした。
- 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 群の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、再発リスク減少効果に加え臨床的意義が高いものと思われた。
- また、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）。

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 治験対象集団

治験薬の投与期間が 5～14 日間の有効性の検証を目的とした 2 試験（L-105/2-A、RFHE9701）、海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9901）、並びに治験薬の投与期間が 10 週～6 ヵ月間の国内第 III 相試験（L-105/3-A）及び海外第 III 相試験（RFHE3001）の対象集団について検討した。

（1） 選択・除外基準の比較

有効性の検証を目的とした 2 試験（L-105/2-A、RFHE9701）の選択・除外基準を表 2.7.3-38 に示した。

2 試験の対象は、いずれも症状を有する肝性脳症患者であり、それぞれの選択・除外基準で細かな違いはあるものの、ほぼ同一の対象集団であった。ただし、肝性脳症昏睡度は、L-105/2-A では I 又は II であるのに対して、RFHE9701 では 1～3 と設定された。

海外第 III 相試験（RFHE9901）の対象は、症状を有する肝性脳症患者に加え、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患者と設定された。

また、国内第 III 相試験（L-105/3-A）の対象は、先行する国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者、海外第 III 相試験（RFHE3001）の対象は、肝性脳症の既往を有し寛解している患者であり、登録時点で肝性脳症の症状がない患者も含まれた。

表 2.7.3-38. 選択・除外基準

	第 II/III 相試験 （L-105/2-A）	第 III 相試験 （RFHE9701）
選択基準	1) 肝硬変と診断された患者。ただし、肝硬変でなくとも、門脈大循環短絡を有する患者であれば治験に参加することができる	b) 臨床データ及び検査値から肝硬変と診断された患者
	2) 高アンモニア血症（血中アンモニア濃度 ≥80 μg/dL）の患者（登録時）	-
	3) 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II の患者（登録時）	c) ランダム化前 48 時間以内に Conn スコアグレード 1～3 の急性又は再発肝性脳症を発症した患者
	4) 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の日本人患者	a) 18 歳以上の男女
	5) 治験内容について十分な説明を受け、本人の文書同意が得られた患者。ただし、被験者となるべき者の同意能力の欠如などにより、治験責任（分担）医師が同意取得困難と判断した場合は、被験者本人の文書同意と併せて代諾者の文書同意を得ることで治験に参加することができる	e) 治験に先立ち、治験に関する詳細な説明を受け、本人の口頭同意又は法定代理人の文書同意が得られた患者
	6) 治験期間中の必要な時期に入院又は来院が可能な患者	-
	-	d) PSE 指数 > 0
除外基準	1) 精神性疾患（うつ病、仮面うつ病、統合失調症、認知症など）を合併している患者	a) 中枢神経疾患の合併のある患者
	2) 合併症及び既往歴（慢性腎不全、高血圧症、糖尿病、低血糖症、心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳変性疾患、悪性腫瘍など）について、治験責任（分担）医師が本治験の評価に影響すると判断した患者	-
	3) 急性肝炎又は慢性肝炎の急性増悪期の患者	-
	4) 肝細胞癌を合併している患者。ただし、治験薬投与 4 週前までに肝切除、ラジオ波焼灼術（RFA）、肝動脈塞栓療法（TAE）又は経皮的エタノール注入療法（PEIT）で局所治療し得た患者は治験に参加することができる	-
	5) 治験期間中に肝細胞癌に対する新たな治療が予定されている患者	-
	6) 登録後 6 ヵ月以内に肝移植の可能性のある患者	-
	7) 以下のいずれかを合併している患者 ・定期的なドレナージを必要とする腹水 ・食道・胃静脈瘤破裂による出血 ・特発性細菌性腹膜炎 ・精神神経機能に影響するような重度の電解質異常	-

表 2.7.3-38. 選択・除外基準（続き）

	第 II/III 相試験 （L-105/2-A）	第 III 相試験 （RFHE9701）
除外基準 （続き）	8) 以下の検査値のいずれかに該当する患者（登録時） ・総ビリルビン ≥5.0 mg/dL ・BUN≥25 mg/dL かつ血清クレアチニン ≥2.0 mg/dL ・ヘモグロビン ≤8 g/dL ・血清カリウム ≤2.5 mEq/L	-
	9) 治験薬投与前 4 週以内に経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）を受けた患者	-
	10) 治験薬投与前 1 週以内に抗菌薬（外用薬は除く）を使用した患者	c) 治験投与前 7 日以内に抗菌薬を使用した患者
	11) 併用禁止薬の使用を中止することが不可能な患者	d) 脳症を誘発する可能性のある薬剤で治療中の患者
	12) リファマイシン系抗菌薬若しくは合成二糖類に対しアレルギーの既往のある患者又はガラクトース血症の患者	b) リファマイシン系抗菌薬及び（又は）合成二糖類に対する既知の過敏症を有する患者
	13) 妊娠中（可能性を含む）若しくは授乳中の患者又は妊娠の意思のある患者（適当な避妊が不可能な場合も含む）	f) 妊娠又は授乳中の女性若しくは適切な避妊が不可能な女性
	14) 治験薬投与前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は過去にリファキシミンの投与を受けた患者	e) ·本試験への登録前 4 週以内に臨床試験に参加していた患者
	15) その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適格と判断した患者	g) 治験責任（分担）医師が治験実施計画書の要件に不適格と判断した患者

（2） 被験者の内訳の比較

有効性の検証を目的とした 2 試験（L-105/2-A、RFHE9701）の被験者の内訳を表 2.7.3-39 に示した。

それぞれの投与群で、完了例は 82.0～94.3%の範囲であった。また、治験を中止した理由及びその割合に、投与群間で大きな差は見られなかった。

海外第 II 相試験（RFHE9702）及び海外第 III 相試験（RFHE9901）についても同様で、被験者の内訳は、2 試験と比べて大きな差はなかった［2.7.3.2.1（1）及び 2.7.3.2.5（1）］。

表 2.7.3-39. 被験者の内訳（L-105/2-A、RFHE9701）

項目	国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）		海外第 III 相試験（RFHE9701）	
投与群	L-105	ラクチトール	L-105	ラクチトール
	1200 mg	18 - 36 g	1200 mg	60 g
治験薬投与	84	87	50	53
完了	78 (92.9)	82 (94.3)	41 (82.0)	46 (86.8)
中止	6 (7.1)	5 (5.7)	9 (18.0)	7 (13.2)
有害事象	2 (2.4)	0	5 (10.0)	3 (5.7)
効能不発揮	3 (3.6)	5 (5.7)	3 (6.0)	4 (7.5)
適格性違反	1 (1.2)	0	0	0
併用禁止薬の使用	0	0	1 (2.0)	0

N（%）

また、国内第 III 相試験（L-105/3-A）及び海外第 III 相試験（RFHE3001）の被験者の内訳を表 2.7.3-40 に示した。

それぞれの投与群の完了例は 41.5～89.9%の範囲にあり、中止例は RFHE3001 で多かった。また、治験を中止した理由及びその割合は、効能不発揮（肝性脳症発作）が RFHE3001 で多く、死亡例が RFHE3001 のみに存在した。その他の中止理由及びその割合は、投与群間で大きな差はなかった。

表 2.7.3-40. 被験者の内訳（L-105/3-A、RFHE3001）

項目	国内第 III 相試験（L-105/3-A）		海外第 III 相試験（RFHE3001）	
投与群	L-105[a]	ラクチトール[b]	L-105	プラセボ
	1200 mg	18 - 36 g	1100 mg	-
治験薬投与	69	73	140	159
完了	62 (89.9)	62 (84.9)	88 (62.9)	66 (41.5)
中止	7 (10.1)	11 (15.1)	52 (37.1)	93 (58.5)
有害事象	3 (4.3)	7 (9.6)	8 (5.7)	7 (4.4)
適格性違反	2 (2.9)	0	0	0
効能不発揮	1 (1.4)	0	28 (20.0)	69 (43.4)
同意撤回	0	2 (2.7)	0	0
被験者都合	0	0	6 (4.3)	9 (5.7)
死亡	0	0	6 (4.3)	3 (1.9)
除外基準と関連した事項の悪化	0	0	1 (0.7)	3 (1.9)
肝移植	0	0	0	1 (0.6)
その他	1 (1.4)	2 (2.7)	3 (2.1)	1 (0.6)

N（%）

[a]：先行試験（L-105/2-A）で L-105 を投与し、L-105/3-A で L-105 を継続した投与群を示した
[b]：先行試験（L-105/2-A）でラクチトールを投与し、L-105/3-A で L-105 に切替えた投与群を示した

（3） 人口統計学的データ及び被験者背景等の比較

有効性の検証を目的とした 2 試験（L-105/2-A、RFHE9701）の主な人口統計学的データ及び被験者背景を表 2.7.3-41 に示した。

それぞれの投与群で、性別は男性が 51.2～73.6%で女性が 26.4～47.1%、年齢は 61.9～64.4 歳、及び体重は 63.35～69.24 kg であった。試験間で大きな差はなく、比較可能であった。

ただし、肝性脳症の程度は試験間で異なっており、RFHE9701 と比べて L-105/2-A では肝性脳症の程度が軽度の被験者が多く、肝性脳症昏睡度 I の割合は、L-105/2-A が 78.2～78.6%、RFHE9701 が 26～34%であった（表 2.7.3-41）。

また、2 試験と比べて、RFHE9901 の肝性脳症の程度はより軽度であり、肝性脳症昏睡度 I の被験者は、L-105 群で 39/48 名及びラクチトール群で 42/45 名であった。［2.7.3.2.5（1）］。

表 2.7.3-41. 人口統計学的データ及び被験者背景（L-105/2-A、RFHE9701）

項目		国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）		海外第 III 相試験（RFHE9701）	
投与群		L-105	ラクチトール	L-105	ラクチトール
		1200 mg	18 - 36 g	1200 mg	60 g
性別	男	43 (51.2)	46 (52.9)	33 (66.0)	39 (73.6)
	女	41 (48.8)	41 (47.1)	17 (34.0)	14 (26.4)
年齢（歳）	N	84	87	50	53
	平均	64.4	61.9	62.52	63.34
	標準偏差	8.0	10.0	10.3	10.6
	最小値	39	28	34	37
	最大値	76	74	87	90
体重（kg）	N	84	87	38	41
	平均	63.35	65.73	67.39	69.24
	標準偏差	14.79	12.02	10.44	11.77
	最小値	39.6	38.5	45	40
	最大値	131.2	97.0	94	95
肝硬変	なし	1 (1.2)	3 (3.4)	0	0
	あり	83 (98.8)	84 (96.6)	50 (100.0)	53 (100.0)
	B 型肝炎	10 (12.0)	9 (10.7)	15 (30.0)	22 (41.5)
	C 型肝炎	31 (37.3)	30 (35.7)		
	アルコール性	18 (21.7)	24 (28.6)	25 (50.0)	24 (45.3)
	その他	24 (28.9)	21 (25.0)	10 (20.0)	7 (13.2)
血中アンモニア濃度（μg/dL）	N	84	87	50	51
	平均	134.89	136.44	131.5	150.7
	標準偏差	49.24	42.72	68.9	104.0
PSE 指数	N	84	87	43	38
	平均	0.335	0.333	0.56	0.56
	標準偏差	0.113	0.104	0.13	0.16
肝性脳症昏睡度 [a]	異常なし (0)	0	0	0	0
	I	66 (78.6)	68 (78.2)	13 (26)	18 (34)
	II	18 (21.4)	19 (21.8)	27 (54)	23 (43.4)
	III	0	0	10 (20)	12 (22.6)

N（%）

[a]：L-105/2-A では犬山シンポジウム昏睡度分類、RFHE9701 では Conn スコアの結果を示した

国内第 III 相試験（L-105/3-A）及び海外第 III 相試験（RFHE3001）の主な人口統計学的データ及び被験者背景を表 2.7.3-42 に示した。

性別は男性が 50.7～67.3%で女性が 32.7～49.3%及び年齢は 55.5～64.0 歳であった。試験間で大きな差はなく、比較可能であった。

ただし、血中アンモニア濃度は、L-105/3-A が 123.91～134.47 μg/dL 及び RFHE3001 が 87.9～90.3 μg/dL であり、L-105/3-A の方が高かった。また、肝性脳症の程度は全体的に軽度で、特に、RFHE3001 では症状のない被験者が多く、L-105/3-A 及び RFHE3001 の順で、肝性脳症昏睡度「異常なし」(0) が 0～39.7%及び 66.4～67.3%、I が 45.2～79.7%及び 32.7～33.6%、並びに II が 15.1～20.3%及び 0%であった。

治験中に合成二糖類を併用していた被験者は、RFHE3001 と比べて L-105/3-A で少なく、その割合は L-105/3-A が 38.0%（54/142 名）［先行試験の L-105 群が 34.8%（24/69 名）、ラクチトール群が 41.1%（30/73 名）］及び RFHE3001 の L-105 群が 91.4%（128/140 名）であった（表 2.7.3-43）。

表 2.7.3-42. 人口統計学的データ及び被験者背景（L-105/3-A、RFHE3001）

項目		国内第 III 相試験（L-105/3-A）		海外第 III 相試験（RFHE3001）	
投与群		L-105 [a]	ラクチトール [b]	L-105	プラセボ
		1200 mg	18 - 36 g	1100 mg	-
性別	男	35 (50.7)	37 (50.7)	75 (53.6)	107 (67.3)
	女	34 (49.3)	36 (49.3)	65 (46.4)	52 (32.7)
年齢（歳）	N	69	73	140	159
	平均	64.0	61.4	55.5	56.8
	標準偏差	8.3	10.3	9.57	9.18
	最小値	39	28	26	21
	最大値	74	74	82	78
体重（kg）	N	69	73	-	-
	平均	63.35	65.56	-	-
	標準偏差	15.38	12.37	-	-
	最小値	39.6	36.7	-	-
	最大値	131.2	97.0	-	-
肝硬変	なし	1 (1.4)	2 (2.7)	41 (29.3)	47 (29.6)
	あり	68 (98.6)	71 (97.3)	99 (70.7)	112 (70.4)
	B 型肝炎	6 (8.8)	8 (11.3)	-	-
	C 型肝炎	26 (38.2)	29 (40.8)		
	アルコール性	15 (22.1)	16 (22.5)	-	-
	その他	21 (30.9)	18 (25.4)	-	-
肝性脳症初回診断からの期間（ヵ月）	N	69	73	139	159
	平均	23.0	23.3	20.8	21.9
	標準偏差	25.6	29.9	23.13	26.4
	最小値	0	0	0.5	0.6
	最大値	104	126	125.1	179.4
血中アンモニア濃度（μg/dL）	N	69	73	132	146
	平均	134.47	123.91	87.9	90.3
	標準偏差	49.95	57.12	47.76	52.48
	最小値	80.0	27.0	20	20
	最大値	268.0	302.0	290	465
PSE 指数	N	69	71	-	-
	平均	0.33	0.24	-	-
	標準偏差	0.11	0.17	-	-
肝性脳症昏睡度 [c]	異常なし (0)	0	29 (39.7)	93 (66.4)	107 (67.3)
	I	55 (79.7)	33 (45.2)	47 (33.6)	52 (32.7)
	II	14 (20.3)	11 (15.1)	0	0
合成二糖類の前治療歴	あり	45 (65.2)	73 (100.0) [d]	128 (91.4)	145 (91.2)
	なし	24 (34.8)	0	12 (8.6)	14 (8.8)

N（%）

[a]：先行試験（L-105/2-A）で L-105 を投与し、L-105/3-A で L-105 を継続した投与群を示した
[b]：先行試験（L-105/2-A）でラクチトールを投与し、L-105/3-A で L-105 に切替えた投与群を示した
[c]：L-105/3-A では犬山シンポジウム昏睡度分類、RFHE3001 では Conn スコアの結果を示した
[d]：先行試験（L-105/2-A）の治験薬（ラクチトール）を含めた

表 2.7.3-43. 合成二糖類の併用（L-105/3-A、RFHE3001）

		国内第III相試験（L-105/3-A）[a]			海外第III相試験（RFHE3001）	
		全被験者 N=142	L-105群 N=69	ラクチトール群 N=73	L-105群 N=140	プラセボ群 N=159
併用治療（合成二糖類）	No	88(62.0)	45(65.2)	43(58.9)	12 (8.6)	14 (8.8)
	Yes	54(38.0)	24(34.8)	30(41.1)	128 (91.4)	145 (91.2)

N (%)

[a]：L-1-05 群については、先行試験（L-105/2-A）で L-105 を投与し、L-105/3-A で L-105 を継続した投与群を示した。また、ラクチトール群については、L-105/2-A でラクチトールを投与し、L-105/3-A で L-105 に切替えた投与群を示した

（4） 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差を検討した。

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）の対象集団は、「肝性脳症患者」であり、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II の患者とした。犬山シンポジウム昏睡度分類は、1981 年に劇症肝炎の診断基準の一部として確定されたもので、2000 年に厚生労働省の「難治性の肝疾患に関する研究班」によりその妥当性が確認され、確定から 20 年以上が経過した今日でも有用とされている診断基準であり [4]、肝疾患を有する患者での昏睡度評価のスタンダードとして広く用いられている。さらに、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、年齢、性別、体重及び肝性脳症に関する被験者背景等について、多様な背景を有する患者を対象とした（表 2.7.3-41）。

したがって、国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）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た。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

2.7.3.3.2.1　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の検討

L-105/2-A では主要評価項目である最終評価時の血中アンモニア濃度にお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［2.7.3.2.2（2）1）］。そこで、優越性が得られなかった理由を、L-105/2-A と RFHE9701 及び RFHE9901 をそれぞれ比較して検討した。RFHE9701 との比較では、最初に肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量について検討した。その結果、変化量の群間差に違いが見られたため、その理由を考察した。RFHE9901 との比較でも、同様に肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量について検討した。さらに L-105/2-A において、優越性が得られなかった要因の一つと考えられる影響観測値及び被験者背景因子が試験結果に及ぼす影響を評価した。

（1） RFHE9701 との比較

1） 肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量の検討

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。RFHE9701 の結果、有効性の 3 つの主要評価項目のうち肝性脳症昏睡度では L-105 群とラクチトール群で有意な差は見られなかったものの、血中アンモニア濃度及び PSE 指数では L-105 の優越性が認められた。

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。L-105/2-A の被験者数設計の段階では、最終評価時の L-105 群の血中アンモニア濃度の平均値を 85.7 μg/dL、標準偏差を 70.6 μg/dL と設定していた。しかし、実際には平均値が 119.46 μg/dL、標準偏差が 59.45 μg/dL であり、平均値が被験者数設計時の想定と大きく乖離していた。L-105/2-A と RFHE9701 では患者集団の肝性脳症昏睡度別の構成比が大きく異なっていたことから、肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量について考察した。

まず、RFHE9701 の L-105 群での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、36.8%（14/38 名）及び 63.2%（24/38 名）であり、約 2：3 の構成比であった。一方、L-105/2-A の L-105 群での肝性脳症昏睡度 I 及び II の被験者割合は、79.0%（64/81 名）及び 21.0%（17/81 名）であり、約 4：1 の構成比であった（表 2.7.3-44）。

次に、L-105/2-A 及び RFHE9701 について、血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量が算出可能な被験者を対象として、肝性脳症昏睡度別に変化量の要約統計量を表 2.7.3-44 に示した。

被験者数設計の根拠となった RFHE9701 の肝性脳症昏睡度と血中アンモニア濃度の変化量（中央値）の関係を示す。L-105 群では、最終評価時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量は肝性脳症昏睡度 I 及び II でそれぞれ 17.5 μg/dL 及び 44.8 μg/dL であり、肝性脳症昏睡度 II の患者集団でより高い血中アンモニア濃度低下作用を示した。また、L-105/2-A では、L-105 群の肝性脳症昏睡度 I 及び II でそれぞれ 12.6 μg/dL 及び 20.8 μg/dL（いずれも平均値）であり、RFHE9701 と同様な傾向であった。ラクチトール群ではそのような一定の傾向は見られなかった。

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した。

表 2.7.3-44. L-105/2-A、RFHE9701 及び RFHE9901 における、最終評価時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量の要約統計量（肝性脳症昏睡度別）

投与群	項目	L-105/2-A			RFHE9701[a]			RFHE9901		
		肝性脳症昏睡度			Conn スコア			Conn スコア		
		I	II	I+II	1	2	1+2	1	2	1+2
L-105	例数	64	17	81	14	24	38	35	7	42
	平均値	12.6	20.8	14.3	24.2	52.4	42.0	10.8	68.2	20.4
	標準偏差	52.4	63.0	54.4	47.2	65.4	60.3	69.8	162.2	91.4
	中央値	15.5	19.0	17.0	17.5	44.8	29.6	10.0	57.9	10.1
	最小値	-152.0	-81.0	-152.0	-41.0	-61.0	-61.0	-175.4	-102.2	-175.4
	最大値	146.0	131.0	146.0	135.5	199.0	199.0	224.8	335.5	335.5
ラクチトール	例数	66	19	85	18	15	33	−	−	−
	平均値	7.9	18.0	10.2	51.0	7.9	31.4	−	−	−
	標準偏差	55.4	74.1	59.7	141.0	47.0	109.6	−	−	−
	中央値	13.5	19.0	15.0	27.5	17.0	23.8	−	−	−
	最小値	-124.0	-129.0	-129.0	-113.9	-90.0	-113.9	−	−	−
	最大値	105.0	123.0	123.0	534.9	73.1	534.9	−	−	−

単位：μg/dL、−：該当なし、変化量：（ベースライン）−（最終評価時）

a：肝性脳症昏睡度 III の被験者が数名含まれており、L-105/2-A 試験との比較のため除外した

■：血中アンモニア濃度の解析方法に対応した要約統計量に着目した。L-105/2-A ではパラメトリックな解析方法であるため平均値及び標準偏差に着目し、RFHE9701 及び RFHE9901 では、ノンパラメトリックな解析方法であるため、中央値及び最小値と最大値に着目した。

2） 肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度に関する考察

前項で示した肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量の検討結果から、L-105/2-A と RFHE9701 とを比べると、肝性脳症昏睡度 I 及び II における血中アンモニア濃度の変化量について、L-105 群とラクチトール群の群間差に異なる傾向が見られたため、その理由をそれぞれ肝性脳症昏睡度別に考察した。

a) RFHE9701 の肝性脳症昏睡度 I における血中アンモニア濃度の変化量

L-105/2-A と比較して、RFHE9701 の肝性脳症昏睡度 I における血中アンモニア濃度の変化量の群間差が大きい理由を考察した。

RFHE9701 の肝性脳症昏睡度 I における血中アンモニア濃度の変化量(平均値 ± 標準偏差)は、L-105 群で 24.2 ± 47.2 μg/dL であり、ラクチトール群で 51.0 ± 141.0 μg/dL であった。L-105/2-A では、L-105 群で 12.6 ± 52.4μg/dL であり、ラクチトール群で 7.9 ± 55.4 μg/dL であった。L-105/2-A と比較して、RFHE9701 の肝性脳症昏睡度 I における血中アンモニア濃度の変化量の群間差が大きい理由の一つとして、ラクチトール群（18 名）のうちの 1 名の血中アンモニア濃度に、ベースラインが大きく正に影響を及ぼす観測値が存在していることが挙げられる。該当被験者の血中アン

モニア濃度はベースラインの 661.5 μg/dL から最終評価時に 126.6 μg/dL となり、その変化量は 534.9 μg/dL であった。この値を除外して要約統計量を算出した場合、ラクチトール群での変化量が 22.5 ± 75.1 μg/dL となり、影響観測値を除外する前に比して群間差は小さくなった。この正に影響を及ぼす観測値については、RFHE9701 の肝性脳症昏睡度 I における血中アンモニア濃度の変化量の群間差を大きくしていた要因の一つと推察した。

なお、該当被験者の背景及び治験経過を以下に示した。

＜該当被験者（投与群：ラクチトール）の背景及び治験経過＞

- 年齢：64 歳
- 性別：女性
- 肝性脳症の誘因：不明
- 肝性脳症昏睡度：1
- 肝硬変：有（C 型肝硬変）
- 合併症：胆石症
- 血中アンモニア濃度及び肝性脳症昏睡度の推移：

	Baseline	**Day 2**	**Day 3**	**Day 4**	**Day 5**	**Day 7**	**Post**
血中 NH_3 (μg/dL)	661.5	-	-	-	124.6	-	126.6
肝性脳症昏睡度	1	1	1	1	1	0	0

肝臓の専門医の見解によると、当該被験者のベースラインの血中アンモニア濃度の高値は肝不全末期の死の直前に見られる値であり、通常であれば再検査が必要なケースであった。なお、主な臨床検査については、肝硬変患者であることを考慮すると、特筆すべき異常値及び検査値の変動は見られなかった。

b) L-105/2-A の肝性脳症昏睡度 II における血中アンモニア濃度の変化量

RFHE9701 と比較して L-105/2-A の肝性脳症昏睡度 II における血中アンモニア濃度の変化量の群間差が小さい理由を考察した。

L-105/2-A の肝性脳症昏睡度 II における血中アンモニア濃度の変化量（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 群で 20.8 ± 63.0 μg/dL であり、ラクチトール群で 18.0 ± 74.1μg/dL であった。RFHE9701 では、L-105 群で 52.4 ± 65.4μg/dL であり、ラクチトール群で 7.9 ± 47.0 μg/dL であった。RFHE9701 と比較して L-105/2-A の肝性脳症昏睡度 II における血中アンモニア濃度の変化量の群間差が小さい理由の一つとして、L-105 群（84 名）のうちの 1 名の血中アンモニア濃度に、ベースラインが大きく負に影響を及ぼす観測値が存在していることが挙げられる。該当被験者の血中アンモニア濃度はベースラインの 252.0 μg/dL から最終評価時に 325.3 μg/dL となり、その変化量は-73.2 μg/dL で

あった。この値を除外して要約統計量を算出した場合、L-105/2-A での L-105 群の変化量（平均値 ± 標準偏差）が 26.6 ± 60.0 μg/dL となり、影響観測値を除外する前に比して群間差は大きくなった。

なお、該当被験者の背景及び治験経過を以下に示した。

＜該当被験者（投与群：L-105）の背景及び治験経過＞

- 年齢：72 歳
- 性別：男性
- 肝性脳症：再発（初回発症からの罹病期間：3 ヵ月）
- 肝性脳症の誘因：便秘
- 肝性脳症昏睡度：II
- 肝硬変：有（B 型肝硬変）、門脈大循環短絡：有
- Child-Pugh 分類：B
- 原疾患の随伴症状：脾腫、食道・胃静脈瘤
- 合併症：糖尿病、高血圧、肝細胞癌、便秘、不眠症、胃食道逆流性疾患、そう痒症、腎症
- 既往歴：中耳炎
- 血中アンモニア濃度及び肝性脳症昏睡度の推移：

	L-105/2-A				**L-105/3-A**				
	Baseline	**Day 4**	**Day 8**	**Day 15**	**Day 29**	**Day 43**	**Day 57**	**Day 71**	**Day 85**
血中 NH_3 (μg/dL)	252	241.8	320.2	325.3	52.8	115.8	110.7	107.3	168.6
肝性脳症昏睡度	II	II	II	II	I	0	0	0	0

該当被験者は、L-105/2-A での L-105 投与中に便秘傾向であったため、制酸剤（酸化マグネシウム）を 1 日 4 錠から 6 錠へ増量していた。担当医師の判断によると、便秘傾向の理由は、門脈圧亢進に起因する消化管の血液循環の不良及び L-105/2-A への参加に伴う併用薬（合成二糖類）の中止によるものであった。L-105/2-A では併用禁止薬として、下剤・浣腸剤及び合成二糖類等が規定されていた。L-105/3-A へ移行した際には、下剤及び合成二糖類を開始したことにより便秘傾向が改善した結果、血中アンモニア濃度が減少して肝性脳症が改善したと推察した。その他の検査について、治験をとおして臨床的に重要な変化及び変動はなかった。

（2） RFHE9901 との比較

RFHE9901 は、合成二糖類の服用により生じた消化器関連の副作用に不耐となった、軽度～中等度の肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day 又はプラセボを 14 日間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。その結果、有効性の主要評価項目［奏効率（ベースラインと比べて、肝性脳症昏睡度が 1 以上改善した被験者の割合）］で L-105 群とプラセボ群で有意な差は見られなかった。副次評価項目では羽ばたき振戦（グレード）のみが L-105 群で有意に改善したものの、血中アンモニア濃度を含む有効性に関する他の評価項目では、両群に有意差は認められなかった。

RFHE9901 における肝性脳症昏睡度別の血中アンモニア濃度の変化量の要約統計量を表 2.7.3-44 に示した。L-105 群の血中アンモニア濃度の変化量（中央値）は、L-105/2-A 及び RFHE9701 と同様に肝性脳症昏睡度 II（57.9 μg/dL）の方が肝性脳症昏睡度 I（10.0 μg/dL）より大きかった。また、RFHE9901 は L-105/2-A と同様に肝性脳症昏睡度 II の被験者割合が肝性脳症昏睡度 I に比べ著しく低く［L-105 群：肝性脳症昏睡 I が 83.3%（35/42 名）及び II が 16.7%（7/42 名）］、そのため、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した。

以上より、L-105/2-A では RFHE9901 と同様に L-105 の肝性脳症昏睡度 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した。

（3） L-105/2-A における要因の検討

L-105/2-A において主要評価項目を検証できなかった要因を検討するために、2.7.3.3.2.1（1）2）b)項で示した影響観測値及び被験者背景因子が試験結果に及ぼす影響を評価した。

1） 影響観測値の検討

L-105/2-A で主要評価項目を検証できなかった理由の一つとして、影響観測値の存在が挙げられる。したがって、影響観測値を除外して主要評価項目の解析であるベースラインを共変量とした共分散分析を実施した（表 2.7.3-45）。

ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は、L-105 群が 117.68 μg/dL で、ラクチトール群が 124.65 μg/dL と投与群間で有意ではないが（p=0.3904）、群間差は-6.97 μg/dL（95%信頼区間：-22.94～9.01 μg/dL）と L-105 群の方が低値であり、影響観測値を除外しない場合（-4.99 μg/dL）に比して群間差が大きくなった。

表 2.7.3-45. 血中アンモニア濃度（影響観測値の除外）

対象：FAS

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
薬剤	1997.4175	1	0.7417	0.3904
ベースライン	72956.1019	1	27.0904	p<0.0001
誤差	2693.0576	162		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	117.68	-6.97	(-22.94,9.01)
ラクチトール	85	124.65		

2） **被験者背景因子の検討**

有効性評価に影響を及ぼす可能性のある被験者背景因子について検討した結果、L-105/2-A では年齢が投与群間で有意であった（有意水準 0.10）ため、共変量に年齢を加えた解析を実施した［2.7.3.2.2（3）1）］。その結果、年齢で調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の群間差は-7.67 μg/dL であり、年齢調整をしない群間差（-4.99 μg/dL）と比べて差は大きかった。

この結果を踏まえて、年齢に加えて、影響観測値が有効性評価に及ぼす影響を検討した。影響観測値を除外し、共変量をベースライン及び年齢とした共分散分析を実施した（表 2.7.3-46）。

ベースライン及び年齢で調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は L-105 群が 116.53 μg/dL 及びラクチトール群が 125.73 μg/dL と投与群間で有意ではないが（p=0.2551）、群間差は-9.20 μg/dL（95%信頼区間：-25.10～6.71 μg/dL）と L-105 群の方が低値であり、影響観測値を除外して共変量に年齢を加えない場合（-7.67 μg/dL）に比して群間差が大きくなった。

以上より、L-105 群での影響観測値の存在及び年齢が、L-105/2-A での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要因の一つであると推察した。

表 2.7.3-46. 血中アンモニア濃度（影響観測値の除外、年齢の共変量への追加）

対象：FAS

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
薬剤	3428.0768	1	1.3045	0.2551
ベースライン	81791.3855	1	31.1233	p<0.0001
年齢	13170.6105	1	5.0117	0.0265
誤差	2627.9796	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	116.53	-9.20	(-25.10,6.71)
ラクチトール	85	125.73		

2.7.3.3.2.2 L-105/2-A と RFHE9701 の有効性の結果の類似性

L-105/2-A で得られた結果と RFHE9701 の結果との類似性を検討するため、ボックスプロットを用いて、両試験の主要評価項目である血中アンモニア濃度のベースラインを比較した（図 2.7.3-26）。その結果、血中アンモニア濃度のベースライン値の分布は投与群間及び試験間で大きな違いはなく、L-105/2-A 及び RFHE9701 の血中アンモニア濃度については、類似した患者集団から得られた結果と見なすことができると考えた。また、L-105/2-A では主要評価項目について L-105 の優越性は示されなかったが、L-105 群では脳波を除く全ての有効性の評価項目（血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test、QOL 及び PSE 指数）でベースラインからの有意な改善が認められており（表 2.7.3-47）、L-105 の有効性について L-105/2-A と RFHE9701 で類似した結果を示していると考えた。

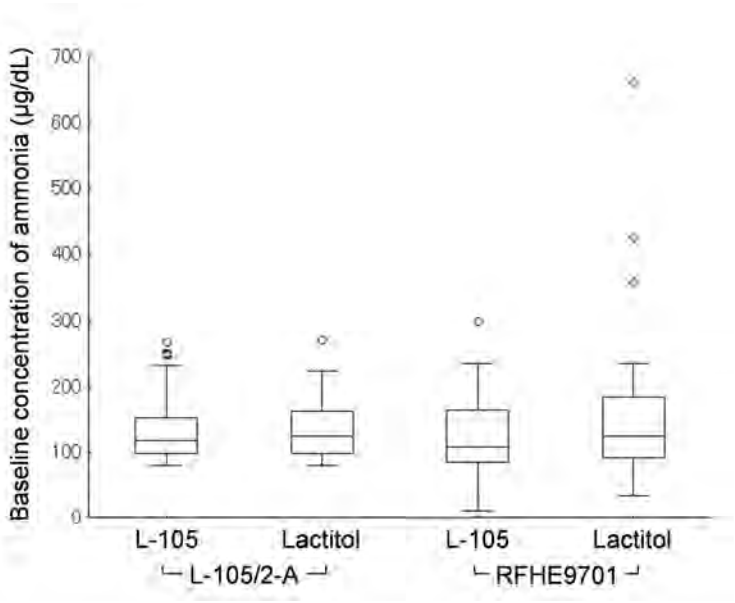


図 2.7.3-26. L-105/2-A と RFHE9701 における血中アンモニア濃度のベースラインの比較

表 2.7.3-47. L-105/2-A と RFHE9701 の結果の比較

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.
血中アンモニア（グレード）		○	N.S.	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（グレード）	○	○	N.S.	○	○	N.S.
	NCT-A	○	N.S.	N.S.	○	○	N.S.
	NCT-B	○	N.S.	○	−	−	−
	DST	○	○	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		○	○	N.S.	○	○	○

○：P < 0.05、N.S.：not significant、NCT：Number Connection Test、DST：Digit Symbol Test、−：該当なし

[a] 実施した被験者数が不十分であったため、十分に評価することができなかった。

2.7.3.3.2.3 L-105/3-A と RFHE3001 の有効性の結果の類似性

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。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、同程度の肝性脳症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から、共通の評価項目については比較が可能と考えられる。そこで、両試験における肝性脳症昏睡度の推移の比較を試みた。

RFHE3001 では、肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間（副次評価項目）が検討されており、プラセボと比較して L-105 の有意な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 2.7.3-27）。

そこで、L-105/3-A と RFHE3001 での肝性脳症昏睡度悪化の抑制効果を、L-105/3-A の最終観察時点で比較した結果、93 日時点で肝性脳症昏睡度が悪化しなかった被験者の累積割合は RFHE3001 が 74%であったのに対して、L-105/3-A では 84%であった（図 2.7.3-28）。なお、治験中に合成二糖類（ラクチトール又はラクツロース）を併用している被験者割合は RFHE3001 が 91.4%であったのに対して、L-105/3-A では 38.0%と、合成二糖類の併用割合は L-105/3-A で低かった。

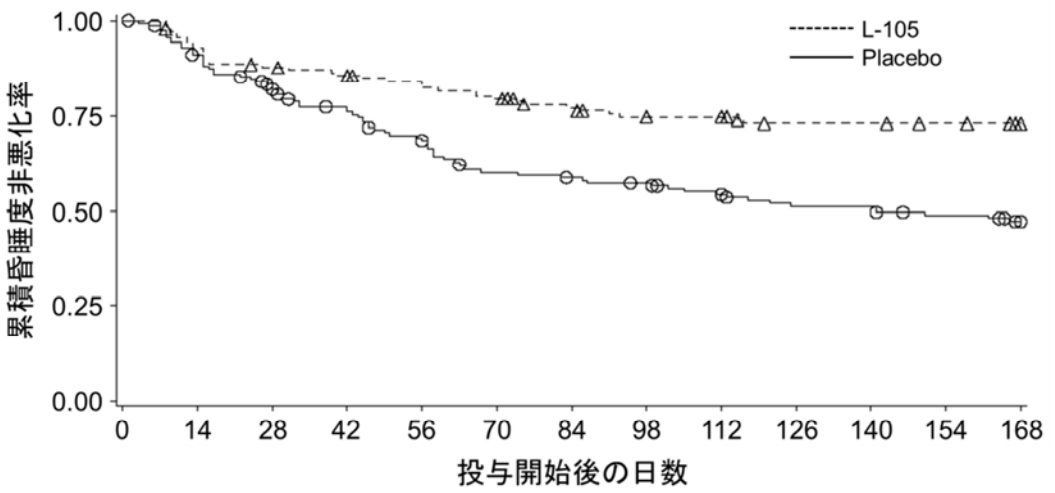


図 2.7.3-27. RFHE3001 における肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間

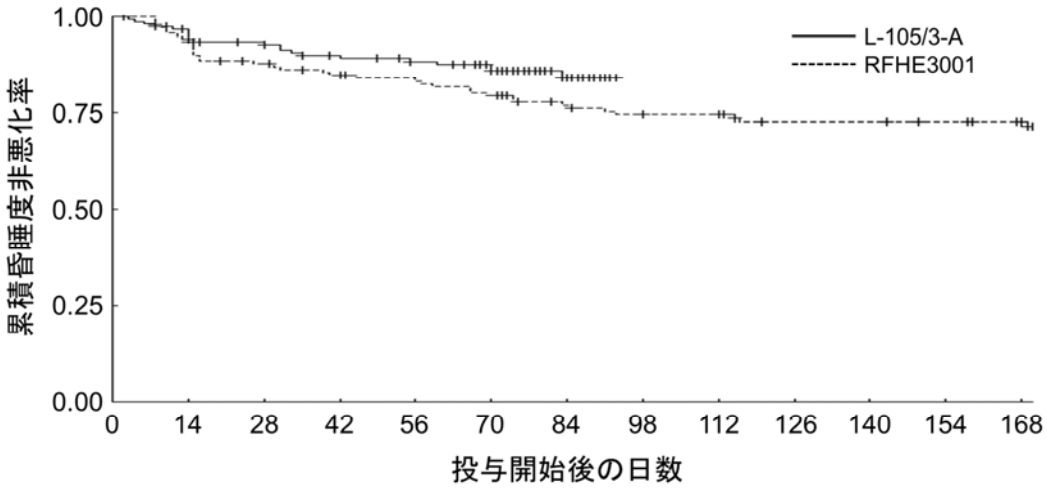


図 2.7.3-28. 肝性脳症昏睡度が悪化するまでの期間（L-105/3-A と RFHE3001 の比較）

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 と同様に、L-105 が肝性脳症昏睡度の悪化を抑制することが示唆された。

2.7.3.3.2.4 L-105/2-A と L-105/3-A の結果の併合解析

国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）での L-105 2 週間投与に引き続き、第 III 相試験（L-105/3-A）で 10 週間投与した際の、L-105（合計 12 週間投与）の有効性を評価することとした。

解析対象は L-105/2-A の L-105 群とした。L-105/2-A では 85 名の被験者が L-105 群に登録され、そのうちの 1 名が L-105 を投与することなく脱落し、投与例は 84 名であった。L-105/2-A の治験完了例は 78 名（92.9%）で、そのうちの 69 名が L-105/3-A へ継続参加した。L-105/3-A の治験完了例は 62 名であった。

L-105 未投与例 1 名が解析から除外され、解析対象は 84 名であった。

L-105/2-A と L-105/3-A の治療に関する主な違いは併用禁止薬で、各試験共通の「抗菌薬（外用薬は除く）」に加えて、L-105/2-A では「合成二糖類」、「肝性脳症の改善を目的としたアミノ酸注射液（肝不全用アミノ酸製剤注射液）」及び「下剤、浣腸剤」を併用禁止薬に設定した。

合成二糖類を使用していた被験者割合は、L-105/2-A 開始前が 66.7%（56/84 名）及び L-105/2-A 実施中が 0%であり、L-105/3-A 実施中が 34.8%（24/69 名）であった（2.7.6.3.1 及び表 2.7.3-43）。

（1） 有効性の結果

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 2 週間投与でベースラインの 134.89 ± 49.24 μg/dL から Day 15 に 119.87 ± 60.07 μg/dL へ有意に減少した（p=0.0231；t 検定）。Day 29 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 2.7.3-29）。

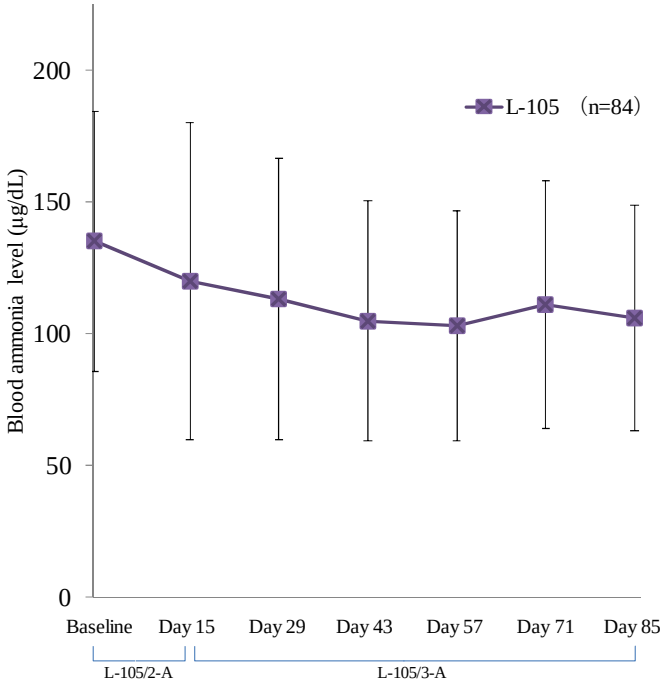


図 2.7.3-29. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A、L-105/3-A）

2） PSE 指数

PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 0.33 ± 0.11 から Day 15 に 0.20 ± 0.14 へ有意に減少した（p<0.0001；t 検定）。Day 29 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 2.7.3-30）。

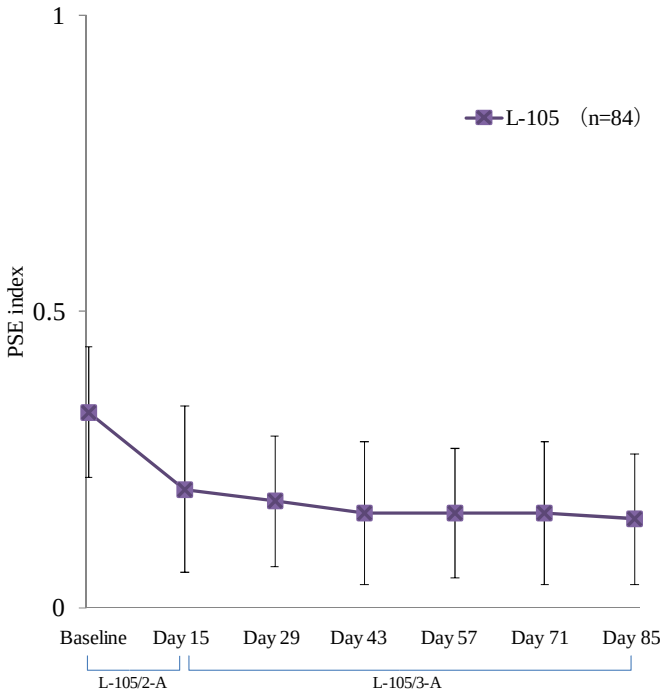


図 2.7.3-30. PSE 指数（L-105/2-A、L-105/3-A）

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 2 週間投与でベースラインの 1.2 ± 0.4 から Day 15 に 0.6 ± 0.6 へ有意に減少した（p<0.0001 ; t 検定）。Day 29 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 2.7.3-31）。

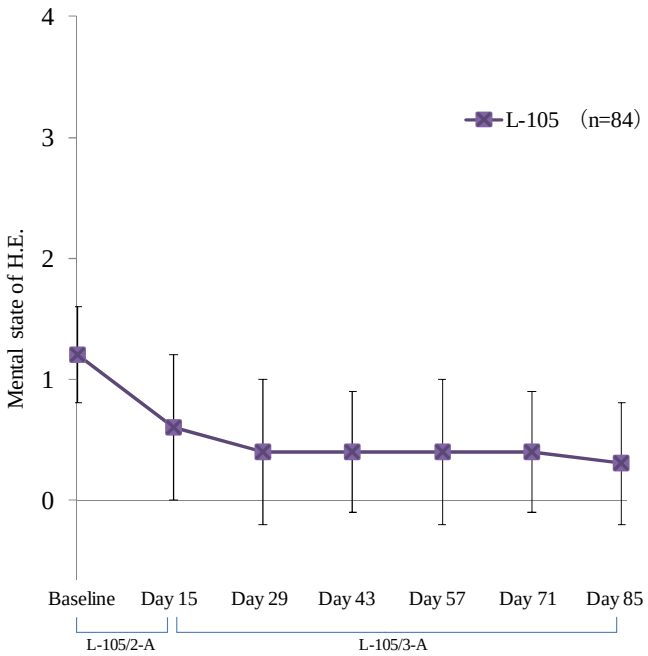


図 2.7.3-31. 肝性脳症昏睡度（L-105/2-A、L-105/3-A）

4） 血中アンモニア（グレード）

血中アンモニアグレード（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 2.3 ± 1.1 から Day 15 に 1.9 ± 1.3 へ有意に減少した（p=0.0049；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 1.6 から 1.8 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 2.7.3-32）。

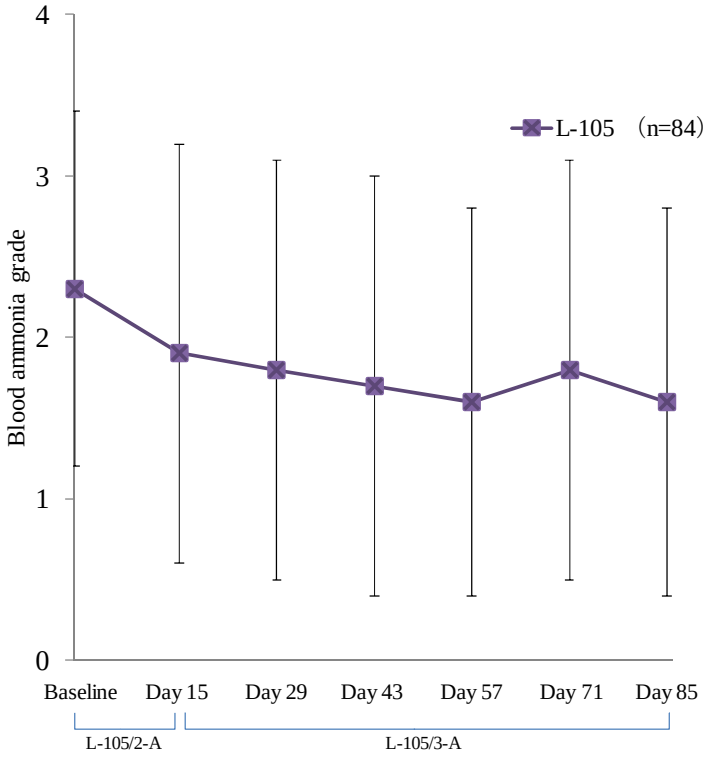


図 2.7.3-32. 血中アンモニアグレード（L-105/2-A、L-105/3-A）

5） 羽ばたき振戦（グレード）

羽ばたき振戦グレード（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 0.6 ± 0.7 から Day 15 に 0.3 ± 0.5 へ有意に減少した（p<0.0001；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 0.1 から 0.2 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 2.7.3-33）。

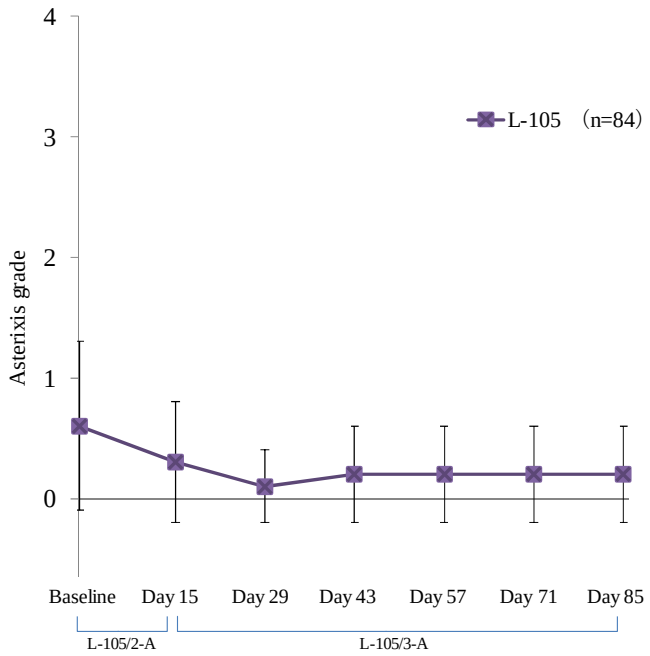


図 2.7.3-33. 羽ばたき振戦グレード（L-105/2-A、L-105/3-A）

6） 精神神経機能

a) 精神神経機能（Number connection test-A）グレード

精神神経機能（Number connection test-A）グレード（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 1.5 ± 0.9 から Day 15 に 1.1 ± 0.9 へ有意に減少した（p<0.0001 ; t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 0.8 から 1.1 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 2.7.3-34）。

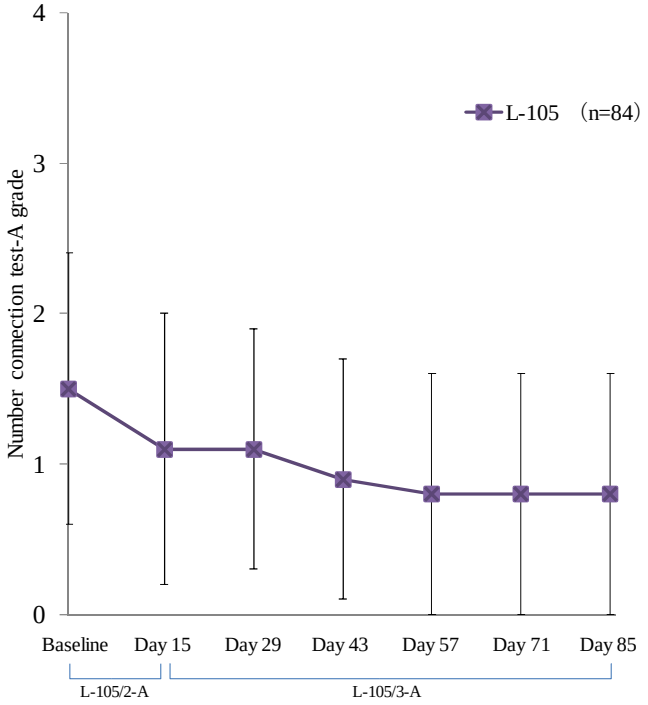


図 2.7.3-34. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード（L-105/2-A、L-105/3-A）

b) 精神神経機能（Number connection test-A）

精神神経機能（Number connection test-A）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 52.23 ± 22.57 秒から Day 15 に 42.40 ± 20.16 秒へ有意に減少した（p<0.0001；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 37.56 秒から 41.19 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた（図 2.7.3-35）。

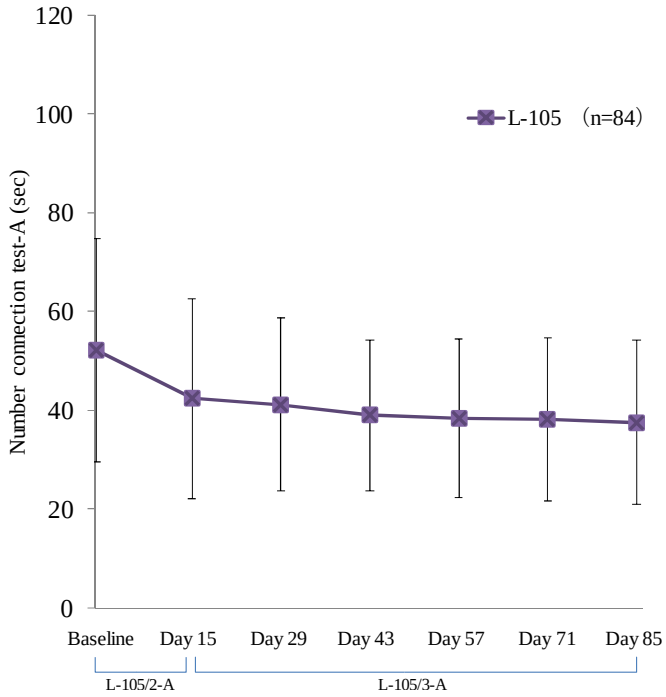


図 2.7.3-35. 精神神経機能（Number connection test-A）（L-105/2-A、L-105/3-A）

c) 精神神経機能（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test-B）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 111.02 ± 48.28 秒から Day 15 に 90.46 ± 47.51 秒へ有意に減少した（p<0.0001；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 76.64 秒から 84.93 秒の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた（図 2.7.3-36）。

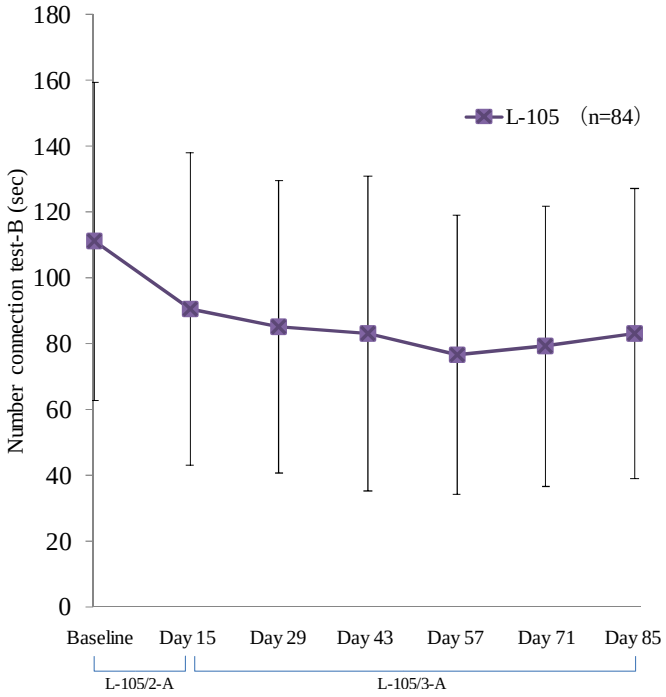


図 2.7.3-36. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A、L-105/3-A）

d) 精神神経機能（Digit symbol test）

精神神経機能（Digit symbol test）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 9.2 ± 5.9 個から Day 15 に 11.9 ± 6.0 個へ有意に増加した（p<0.0001 ; t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 12.8 個から 14.0 個の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた（図 2.7.3-37）。

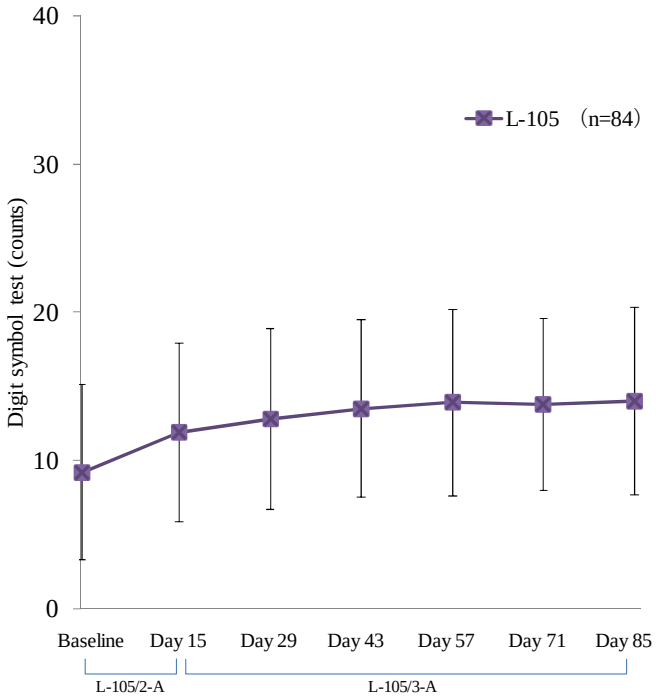


図 2.7.3-37. 精神神経機能（Digit symbol test）（L-105/2-A、L-105/3-A）

7） QOL

a) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 44.24 ± 8.58%から Day 15 に 47.74 ± 7.21%へ有意に増加した（p=0.0016；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 46.63%から 47.55%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 2.7.3-38）。

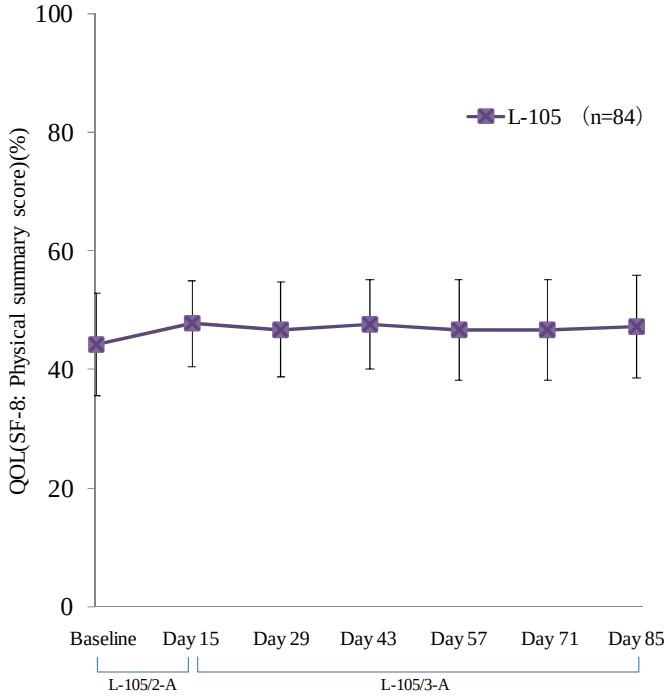


図 2.7.3-38. QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（L-105/2-A、L-105/3-A）

b) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 2 週間投与でベースラインの 47.88 ± 7.44%から Day 15 に 49.42 ± 7.55%へ有意に増加した（p=0.0169；t 検定）。Day 29 以後の平均値は Day 85 まで 49.44%から 50.13%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 2.7.3-39）。

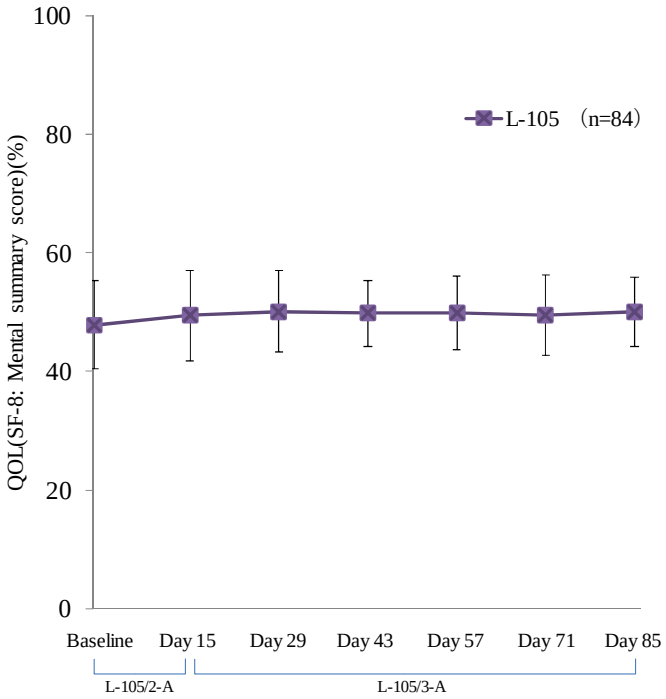


図 2.7.3-39. QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（L-105/2-A、L-105/3-A）

（2） L-105/2-A 及び L-105/3-A の結果を併せた検討の結論

有効性評価項目（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test 及び QOL）は、L-105 2 週間投与で有意に改善した。それ以後も、投与期間（3 ヵ月）を通じて効果は持続しており、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が示された。

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

該当なし

2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

該当なし

2.7.3.5 効果の持続、耐薬性

2.7.3.3.2.3 及び 2.7.3.3.2.4 で検討した。

2.7.3.6 付録

該当なし

2.7.3.7 引用文献

1) 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】

2) 高橋 善彌太, 武藤 泰敏, 清水 勝, 小島 孝雄, 江崎 治, 吉田 洋, 他. 劇症肝炎の全国集計 -初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討-: 第 12 回犬山シンポジウム「A 型肝炎・劇症肝炎」. 中外医学社. 東京. 1982;116-25.【5.4-64】

3) 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】

4) 持田 智. 特集 急性肝不全と再生医療. 1 劇症肝炎の現状 (2) 劇症肝炎の診断. 臨消内科. 2008;23(13):1749-58.【5.4-65】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.4 臨床的安全性

あすか製薬株式会社

目次

2.7.4 臨床的安全性 5
2.7.4.1 医薬品への曝露 5
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 5
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 14
2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 19
2.7.4.2 有害事象 25
2.7.4.2.1 有害事象の解析 25
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 78
2.7.4.3 臨床検査値の評価 78
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するほかの観察項目 79
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 80
2.7.4.5.1 内因性要因 80
2.7.4.5.2 外因性要因 80
2.7.4.5.3 薬物相互作用 [1)] 80
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 [1)] 81
2.7.4.5.5 過量投与 81
2.7.4.5.6 薬物乱用 81
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 81
2.7.4.6 市販後データ 81
2.7.4.7 引用文献 98

表

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 6
表 2.7.4-2. 安全性の評価に用いた試験の安全性評価項目 12
表 2.7.4-3. 曝露状況（L-105/1-A 及び RFPK9901） 15
表 2.7.4-4. 曝露状況（L-105/2-A） 15
表 2.7.4-5. 曝露状況（RFHE9702 及び RFHE9701） 16
表 2.7.4-6. 曝露状況（RFHE9901） 17
表 2.7.4-7. 曝露状況（RFHE3001） 18
表 2.7.4-8. 曝露状況（L-105/3-A） 18
表 2.7.4-9. 曝露状況（RFHE3002） 19
表 2.7.4-10. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/1-A 及び RFPK9901） 20
表 2.7.4-11. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A） 21
表 2.7.4-12. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9702） 21
表 2.7.4-13. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9701） 22
表 2.7.4-14. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9901） 23
表 2.7.4-15. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE3001 及び RFHE3002） 24

表 2.7.4-16. L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 25
表 2.7.4-17. 有害事象の発現例数及び発現率[L-105/1-A（単回投与）] 26
表 2.7.4-18. 有害事象の発現例数及び発現率[L-105/1-A（反復投与）] 26
表 2.7.4-19. 有害事象の発現例数及び発現率[L-105/1-A 及び RFPK9901（食後）] 27
表 2.7.4-20. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（L-105/2-A） 28
表 2.7.4-21. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9702） 29
表 2.7.4-22. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9701） 30
表 2.7.4-23. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9901） 31
表 2.7.4-24. TEAE の発現例数及び発現率（いずれかの群で 3%以上）（RFHE3001 及び RFHE3002） 33
表 2.7.4-25. 有害事象の発現例数及び発現率（2%以上）（L-105/3-A） 37
表 2.7.4-26. 死亡した被験者の一覧（RFHE9702） 39
表 2.7.4-27. 死亡した被験者の一覧（RFHE9701） 40
表 2.7.4-28. 死亡した被験者の一覧（RFHE9901） 44
表 2.7.4-29. 死亡した被験者の一覧（RFHE3001） 45
表 2.7.4-30. 死亡した被験者の一覧（L-105/3-A） 48
表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002） 49
表 2.7.4-33. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9702） 61
表 2.7.4-34. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9701） 62
表 2.7.4-35. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9901） 63
表 2.7.4-36. 重篤な TEAE の一覧（2 名以上）（RFHE3001） 65
表 2.7.4-37. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A） 67
表 2.7.4-38. 重篤な TEAE の一覧（1%以上）（RFHE3002） 69
表 2.7.4-39. 治験の中止に至った有害事象（L-105/2-A） 72
表 2.7.4-40. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9702） 72
表 2.7.4-41. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9701） 73
表 2.7.4-42. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9901） 73
表 2.7.4-43. 試験の中止に至った TEAE（RFHE3001） 74
表 2.7.4-44. 治験の中止に至った有害事象（L-105/3-A） 74
表 2.7.4-45. 治験の中止に至った TEAE（RFHE3002） 75
表 2.7.4-46. 死亡及び重篤な有害事象の記載箇所 78
表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧 83

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration-time curve
BA	生物学的同等性	Bioavailability
BTR	総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比	Branched chain amino acid to tyrosine ratio
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CYP	チトクローム P450	Cytochrome P450
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ	Glutamic pyruvic transaminase
ITT	治療企図	Intention-to-treat
MedDRA	ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集	Medical dictionary for regulatory activities
PT	基本語	Preferred term
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
SAE	重篤な有害事象	Serious adverse event
SOC	器官別大分類	System organ class
TEAE	治療下で発現した有害事象	Treatment-emergent adverse event

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

L-105 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4-1 に示した。

L-105 の安全性については、健康成人男性を対象に単回（L-105 550 mg、1100 mg、1650 mg）及び反復（L-105 1100 mg、1650 mg）経口投与で実施した国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）、及び健康成人を対象に単回（L-105 400 mg）経口投与で実施した海外バイオアベイラビリティ（BA）試験（5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）の 2 試験、並びに肝性脳症患者を対象に反復（L-105 1200 mg、14 日間）経口投与で実施した国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）、肝性脳症患者を対象に反復（L-105 600 mg、1200 mg、2400 mg、各 7 日間）経口投与で実施した海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）、治療中の高アンモニア血症の肝硬変患者（グレード I～III の急性又は再発した肝性脳症）を対象に反復（L-105 1200 mg、5～10 日間）経口投与で実施した海外第 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に反復（L-105 1200 mg、10 週間）経口投与で実施した国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）の 4 試験を用いて検討した。

さらに、ラクツロース又はラクチトール耐性の肝性脳症患者を対象に反復（L-105 1200 mg、14 日間）経口投与で実施した海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）、肝性脳症が寛解状態にある患者を対象に長期（L-105 1100 mg、6 ヵ月）経口投与で実施した海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）及び肝性脳症が寛解状態にある患者を対象に長期（L-105 1100 mg、24 ヵ月）経口投与で実施した海外第 III 相試験（5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料）の 3 試験についても参考として記述した。

これらの試験の成績の詳細は 2.7.6 に示した。

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	試験内容	治験デザイン	対象	被験者数	被験薬 投与経路 投与方法	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	資料番号
L-105/1-A	L-105 550 mg、1100 mg 及び 1650 mg 単回・反復経口投与での安全性、薬物動態及び食事の影響の検討	OT	日本人 健康成人男性	計 24 8 8 8	275 mg 錠、経口 ・550 mg（空腹時）単回 ・550 mg（食後）単回 （食事の影響） ・1100 mg 単回 550 mg 1 日 2 回 7 日 ・1650 mg 単回 550 mg 1 日 3 回 7 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-1 （評価資料）
RFPK9901	L-105 400 mg 単回投与での食事の影響の検討	OT	外国人 健康被験者	14	200 mg 錠、経口 ・400 mg（空腹時）単回 ・400 mg（食後）単回	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-2 （評価資料）
L-105/2-A	ラクチトール対照比較試験	OT*	日本人 肝性脳症患者	計 171 84 87	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 14 日 ラクチトール 6～12 g 1 日 3 回 14 日	2013 年[redacted]月[redacted]日～ 2015 年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-4 （評価資料）

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き 1）

試験番号	試験内容	治験デザイン	対象	被験者数	被験薬 投与経路 投与方法	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	資料番号
RFHE9702	用量設定試験	DB	外国人 肝性脳症患者（Conn スコアグレード I、II 又は III）	計 54 18 19 17	200 mg 錠、経口 ・200 mg 1 日 3 回 7 日 ・400 mg 1 日 3 回 7 日 ・800 mg 1 日 3 回 7 日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.2-3 （評価資料） 5.3.3.2-1 （参考資料）
RFHE9701	ラクチトール対照比較試験	DB	外国人 肝性脳症患者	計 103 50 53	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 5-10 日 ラクチトール 20 g 1 日 3 回 5-10 日	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-1 （評価資料）
RFHE9901	プラセボ対照比較試験	DB	外国人 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	計 93 48 45	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 14 日 プラセボ 1 日 3 回 14 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-2 （参考資料）

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（続き 2）

試験番号	試験内容	治験デザイン	対象	被験者数	被験薬 投与経路 投与方法	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	資料番号
RFHE3001	プラセボ対照比較試験	DB	外国人 肝性脳症の既往のある患者	計 299 140 159	550 mg 錠、経口 ・550 mg 1 日 2 回 6 ヵ月 プラセボ 1 日 2 回 6 ヵ月	2005 年 12 月 [redacted] 日～ 2008 年 8 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-3 （参考資料）
L-105/3-A	L-105/2-A を完了した患者を対象とした継続又は切替え投与試験	OT	日本人 肝性脳症患者	142	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 10 週	2013 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 2015 年 [redacted] 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-1 （評価資料）
RFHE3002	550 mg 1 日 2 回経口投与での長期投与試験	OT	肝性脳症の既往のある患者	322	550 mg 錠、経口 ・550 mg 1 日 2 回 24 ヵ月	2007 年 3 月 [redacted] 日～ 2010 年 12 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-2 （参考資料）

試験デザイン　OT：オープン試験、DB：二重盲検試験、＊評価者盲検

安全性評価に用いた 6 試験（L-105/1-A、RFPK9901、L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び L-105/3-A）及び参考資料である 3 試験（RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002）のデザイン及び安全性の評価方法の概括を以下に示した。各試験のデザインの詳細は 2.7.6 及び 5.3 の各試験報告書に示した。

（1） 安全性評価に用いた臨床試験のデザインの概括

1） 健康成人を対象とした試験

a) 国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）

健康成人男性を対象に、L-105 550 mg の単回投与時の薬物動態に対する食事の影響をランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー法で検討した。また、L-105 1100 及び 1650 mg の単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を非盲検で検討した。

L-105 550 mg 群（275 mg 錠 2 錠）では、2 群 2 期クロスオーバー法を用いて、空腹時、食後（高脂肪食）の順序又は食後（高脂肪食）、空腹時の順序のいずれかでそれぞれ単回経口投与した（休薬期間は 9 日）。また、L-105 1100 mg（275 mg 錠 4 錠）及び 1650 mg 群（275 mg 錠 6 錠）では、L-105 の 1100 及び 1650 mg を食後（普通食）単回経口投与し、7～9 日の休薬後、L-105 1100 mg/day（275 mg 錠 2 錠を 1 日 2 回）及び 1650 mg/day（275 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回）を 7 日間反復経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（各群 8 名、合計 24 名）とした。

b) 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）

健康被験者を対象に、L-105 400 mg（200 mg 錠 2 錠）単回経口投与時の食後（高脂肪食）摂取時と空腹時の薬物動態に対する食事の影響を非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験で検討した。空腹時、食後（高脂肪食）の順序又は食後（高脂肪食）、空腹時の順序のいずれかでそれぞれ単回経口投与した（休薬期間は最低 7 日間）。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（14 名）とした。

2） 肝性脳症患者を対象とした試験

a) 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験で比較した。L-105 群は L-105-200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与し、ラクチトール群は L-105-対照薬 1～2 包（ラクチトール水和物として 6～12 g）を 1 日 3 回、毎食後に経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（171 名）とした。

b) 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

肝性脳症患者を対象に、L-105（200 mg 錠）3 用量（600 mg/day、1200 mg/day、2400 mg/day）を 7 日間経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較、用量設定試験で評価した。600 mg 群は、L-105 1 錠とプラセボ 3 錠を 1 日 3 回、1200 mg 群は、L-105 2 錠とプラセボ 2 錠を 1 日 3 回、2400 mg 群は、L-105 4 錠を 1 日 3 回経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（600 mg 群 18 名、1200 mg 群 19 名、2400 mg 群 17 名、合計 54 名）とした。

c) 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）

治療中の高アンモニア血症の肝硬変患者（Conn スコアグレード I～III の急性又は再発した肝性脳症）を対象に、L-105 1200 mg を 5～10 日間経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験で評価した。L-105 群は L-105（200 mg 錠）2 錠とプラセボ 2 包を 1 日 3 回、ラクチトール群はプラセボ錠 2 錠とラクチトール 10 g 2 包を 1 日 3 回経口投与した。

ITT 解析対象集団は、治験薬を投与した全例（L-105 群 50 名、ラクチトール群 53 名、合計 103 名）とした。

d) 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

ラクツロース又はラクチトール耐性で軽度から中等度の慢性肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で検討した。L-105 群は L-105 200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、プラセボ群はプラセボ錠 2 錠を 1 日 3 回経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（L-105 群 48 名、プラセボ群 45 名、合計 93 名）とした。

e) 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105 1100 mg を 6 ヵ月間投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間比較試験で評価した。L-105 群は L-105 550 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回、プラセボ群はプラセボ錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（L-105 群 140 名、プラセボ群 159 名、合計 299 名）とした。

f) 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg を 10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を多施設共同、非盲検試験で確認した。L-105 200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与した。先行試験（L-105/2-A）での L-105 投与からの継続投与と先行試験（L-105/2-A）でのプラセボ投与からの切替え投与であった。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（L-105/2-A で L-105 群 69 名、プラセボ群 73 名、合計 142 名）とした。

g) 海外第 III 相試験（5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料）

肝性脳症の既往歴のある患者を対象に、L-105 1100 mg を 24 ヵ月間長期投与した際の安全性及び忍容性を多施設共同、非盲検試験で評価した。RFHE3001 からの継続投与群と新規投与群からなり、L-105 550 mg 錠 1 錠を 1 日 2 回経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（継続投与群 152 名、新規投与群 170 名、合計 322 名）とした。

（2） 安全性の評価方法の概括

1） 安全性の評価項目

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）の安全性評価項目を表 2.7.4-2 に示した。

表 2.7.4-2. 安全性の評価に用いた試験の安全性評価項目

		L-105/1-A	RFPK9901	L-105/2-A	RFHE9702	RFHE9701	RFHE9901	L-105/3-A	RFHE3001	RFHE3002
有害事象		X	X	X	X	X	X	X	X	X
臨床検査	血液学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	血液生化学的検査	X	X	X	X	X	X	X	X	X
	尿検査	X	X	X	X		X	X	X	X
	BTR			X						
血圧		X	X				X		X	X
脈拍数		X	X				X		X	X
体温		X	X				X		X	X
呼吸数			X				X			
体重		X	X						X	X
内科的診察		X	X				X			X
標準 12 誘導心電図		X		X	X			X		
排便回数				X						

*安全性評価項目のうち、薬物濃度及び糞便検査は 2.7.2 に記載

2） 有害事象の収集期間

有害事象の収集期間は、以下のように設定した。

L-105/1-A ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFPK9901 ：治験薬投与 1 時間前から投与 24 時間後（又は中止時）の最終観察日までとした。

L-105/2-A ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFHE9702 ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFHE9701 ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFHE9901 ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFHE3001 ：治験薬投与後から最終観察日までとした。ただし、重篤な有害事象は最終投与後 30 日以内までとした。

L-105/3-A ：治験薬投与後から最終観察日までとした。

RFHE3002 ：治験薬投与後から最終観察日までとした。ただし、重篤な有害事象は最終投与後 30 日以内までとした。

3） 有害事象の治験薬との因果関係の分類

試験ごとの有害事象の治験薬との因果関係の分類を以下に示す。

L-105/1-A、L-105/2-A 及び L-105/3-A では、有害事象の治験薬との因果関係を「無」、「有」、「不明」の 3 段階で判定した。なお、「不明」、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

RFPK9901 では、治験薬との因果関係を「関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 4 段階で判定した。なお、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

RFHE9702 では、治験薬との因果関係を「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」の 5 段階で判定した。なお、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

RFHE9701 では、治験薬との因果関係を「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「不明」の 6 段階で判定した。なお、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「不明」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

参考資料の RFHE9901 では、治験薬との因果関係を「関連なし」、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「不明」の 6 段階で判定した。

なお、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「不明」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

参考資料の RFHE3001 及び RFHE3002 では、有害事象の治験薬との因果関係を「無」、「有」の 2 段階で判定した。なお、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。

4） 有害事象の程度

有害事象の程度はいずれの試験も「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。

5） 有害事象の事象名

有害事象名は、全て ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 18.0 を使用して読み替えた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた 6 試験（L-105/1-A、RFPK9901、L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701 及び L-105/3-A）のうち、健康被験者を対象とした 2 試験（L-105/1-A では 24 名、RFPK9901 では 14 名）では 38 名、肝性脳症患者を対象とした試験 4 試験（L-105/2-A では 84 名、RFHE9702 では 54 名、RFHE9701 では 50 名、L-105/3-A では 142 名）では 330 名、合計 368 名の被験者に L-105 が投与された。

また、参考資料とした RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002 では、ラクツロース又はラクチトール耐性の慢性肝性脳症患者（RFHE9901）、肝性脳症の既往を有する患者（RFHE3001 及び RFHE3002）を対象に、それぞれ 48 名、140 名、322 名に L-105 が投与された。

（1） 健康成人を対象とした試験

1） 国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）

L-105/1-A では被験者 24 名に L-105 が投与された。L-105 550 mg 群については投与当日に治験責任医師により被験者 8 名が 2 群 2 期クロスオーバー法により 4 名ずつランダムに割り付けられ、L-105 を投与された。全 24 名は治験を完了し、中止例はなかった。

2） 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）

RFPK9901 では、被験者 14 名に L-105 が投与された。L-105 を投与された全 14 名は治験を完了し、中止例はなかった。

L-105/1-A 及び RFPK9901 の曝露状況を表 2.7.4-3 に示した。L-105 400 mg 1 日 1 回及び L-105 550 mg 1 日 1 回での曝露期間はクロスオーバー法のため 2 日間であった。また、L-105 550 mg 1 日 2 回での曝露期間は 7 日間であるが、1 日目及び 7 日目は 1 回のみの投与であった。

表 2.7.4-3. 曝露状況（L-105/1-A 及び RFPK9901）

曝露期間（日）	L-105/1-A					RFPK9901
	550 mg 1 日 1 回（N=8）	1100 mg 1 日 1 回（N=8）	1650 mg 1 日 1 回（N=8）	550 mg 1 日 2 回（N=8）	550 mg 1 日 3 回（N=8）	400 mg 1 日 1 回（N=14）
1		8*a	8*b			
2	8					14
7				8*a、c	8*b、c	

*a 同一症例、*b) 同一症例、*c) 1、7 日目のみ 1 日 1 回

（2） 肝性脳症患者を対象とした試験

1） 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

L-105/2-A では、治験薬が投与された 171 名のうち、160 名（L-105 群 78 名、ラクチトール群 82 名）が治験を完了し、11 名（L-105 群 6 名、ラクチトール群 5 名）が治験を中止した。中止理由は、肝性脳症昏睡度 III 以上が 8 名（L-105 群 3 名、ラクチトール群 5 名）、有害事象が 2 名（L-105 群）、治験実施計画書違反が 1 名（L-105 群）であった。L-105/2-A での曝露状況を表 2.7.4-4 に示した。L-105 400 mg 及びラクチトールを 1 日 3 回 14 日間投与の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 13.0 ± 2.3 日及び 13.1 ± 2.4 日であった。

表 2.7.4-4. 曝露状況（L-105/2-A）

曝露期間（日）	L-105 400 mg 1 日 3 回（N=84）	ラクチトール 6～12 g 1 日 3 回（N=87）
平均値	13.0	13.1
標準偏差	2.3	2.4
最小値	1	1
最大値	16	16

2） 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

RFHE9702 では、L-105 が投与された 54 名のうち、50 名が治験を完了し、4 名が中止した。L-105 600 mg 群では L-105 が投与された 18 名のうち 3 名が中止した。中止理由は、被験者の同意撤回が 1 名、追跡不能が 2 名であった。L-105 1200 mg 群では L-105 が投与された 19 名のうち全例 19

名が完了した。L-105 2400 mg 群では L-105 が投与された 17 名のうち 1 名が中止し、中止理由は追跡不能であった。

3） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）

RFHE9701 では、治験薬が投与された 103 名のうち、87 名（L-105 群 41 名、ラクチトール群 46 名）が治験を完了し、16 名（L-105 群 9 名、ラクチトール群 7 名）が治験を中止した。中止理由は、効能不発揮が 7 名（L-105 群 3 名、ラクチトール群 4 名）、有害事象が 8 名（L-105 群 5 名、ラクチトール群 3 名）、併用禁止薬の使用が 1 名（L-105 群）であった。

RFHE9702 及び RFHE9701 での曝露状況を表 2.7.4-5 に示した。L-105 200 mg 1 日 3 回、400 mg 1 日 3 回、800 mg 1 日 3 回の曝露期間の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 6.75 ± 1.00、5.92 ± 1.36、6.76 ± 0.97 日であった。

表 2.7.4-5. 曝露状況（RFHE9702 及び RFHE9701）

曝露期間（日）	**200 mg 1 日 3 回（N=17）**	**400 mg 1 日 3 回（N=68）**	**800 mg 1 日 3 回（N=17）**
平均値	6.41	6.03	6.76
標準偏差	1.70	1.35	0.97
最小値	1	2	3
最大値	7	10	7

4） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

RFHE9901 では、治験薬が投与された 93 名（L-105 群 48 名、プラセボ群 45 名）のうち、79 名（L-105 群 40 名、プラセボ群 39 名）が治験を完了し、14 名（L-105 群 8 名、プラセボ群 6 名）が治験を中止した。中止理由は、有害事象が 9 名（L-105 群 6 名、プラセボ群 3 名）、効能不発揮が 3 名（L-105 群 2 名、ラクチトール群 1 名）、同意の撤回が 1 名（プラセボ群）及び治験実施計画書違反が 1 名（プラセボ群）であった。

RFHE9901 での曝露状況を表 2.7.4-6 に示した。L-105 400 mg 及びプラセボ 1 日 3 回の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 13.06 ± 2.72 日及び 13.00 ± 2.99 日であり、L-105 の曝露期間の範囲は 2 日から 14 日であった。

表 2.7.4-6. 曝露状況（RFHE9901）

曝露期間 **（日）**	**400 mg 1 日 3 回** **（N=48）**	**プラセボ** **（N=45）**
平均値	13.06	13.00
標準偏差	2.72	2.99
最小値	2	1
最大値	14	14

5） **海外第 III 相試験**（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

治験薬が投与された 299 名（L-105 群 140 名、プラセボ群 159 名）のうち、154 名（L-105 群 88 名、プラセボ群 66 名）が治験を完了し、145 名（L-105 群 52 名、プラセボ群 98 名）が治験を中止した。中止理由は、L-105 群、プラセボ群の順で、肝性脳症発現が 97 名（28 名、69 名）、有害事象が 15 名（8 名、7 名）、被験者都合が 15 名（6 名、9 名）、死亡が 9 名（6 名、3 名）、除外基準と関連した事項の悪化が 4 名（1 名、3 名）、肝移植が 1 名（0 名、1 名）及びその他が 4 名（3 名、1 名）であった。

RFHE3001 での曝露状況を表 2.7.4-7 に示した。L-105 550 mg 1 日 2 回及びプラセボの曝露期間の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 130.3 ± 56.47 日及び 105.7 ± 62.71 日であった。64 名（L-105 群 33 名、プラセボ群 31 名）は曝露期間が 141～168 日であり、98 名（L-105 群 57 名、プラセボ群 41 名）は 168 日以上であった。141～168 日（L-105 群 23.6%、プラセボ群 19.5%）及び 168 日以上（L-105 群 40.7%、プラセボ群 25.8%）の曝露期間は、L-105 群の方がプラセボ群よりも多かった。

表 2.7.4-7. 曝露状況（RFHE3001）

曝露期間 （日）	550 mg 1 日 2 回 （N=140）	プラセボ （N=159）
平均値	130.3	105.7
標準偏差	56.47	62.71
最小値	10	6
中央値	168.0	110.0
最大値	178	176
1-28	13 (9.2%)	24 (15.1%)
29-56	11 (7.9%)	25 (15.8%)
57-84	12 (8.6%)	18 (11.3%)
85-112	9 (6.5%)	14 (8.8%)
113-140	5 (3.5%)	6 (3.7%)
141-168	33 (23.6%)	31 (19.5%)
>168	57 (40.7%)	41 (25.8%)

6） 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

L-105/3-A では、L-105 が投与された 142 名のうち、124 名が治験を完了し、18 名が中止した。中止理由は、「有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が治験継続は困難と判断した場合」が 10 名（7.0%）、「その他」が 3 名（2.1%）、「被験者の同意撤回」及び「治験実施計画書違反により治験責任（分担）医師が中止すべきと判断した場合」が各 2 名（1.4%）、並びに「肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上」が 1 名（0.7%）であった。L-105/3-A での曝露状況を表 2.7.4-8 に示した。L-105 400 mg 1 日 3 回 10 週間投与の曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 72.7 ± 15.7 日であった。

表 2.7.4-8. 曝露状況（L-105/3-A）

曝露期間 （日）	400 mg 1 日 3 回 （N=142）
平均値	72.7
標準偏差	15.7
最小値	8
最大値	92

7） 海外第 III 相試験（5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料）

RFHE3002 では、L-105 が投与された 322 名（新規 L-105 群 252 名、継続 L-105 群 70 名）のうち、154 名（新規 L-105 群 120 名、継続 L-105 群 34 名）が治験を完了し、168 名（新規 L-105 群 132 名、継続 L-105 群 36 名）が治験を中止した。中止理由は、死亡が 59 名（18%）、肝移植が

31 名（10%）、被験者都合が 28 名（9%）、有害事象が 12 名（4%）、除外基準抵触が 3 名（1%）、肝性脳症が 3 名（1%）及びその他が 32 名（10%）であった。

RFHE3002 での曝露状況を表 2.7.4-9 に示した。L-105 550 mg 1 日 2 回の曝露期間の中央値は 512.5 日（2～1260 日）、平均値 ± 標準偏差は 522.5 ± 313.53 日であった。平均値 ± 標準偏差は継続 L-105 群（617.4 ± 307.22 日）の方が、新規 L-105 群（496.1 ± 310.73 日）よりも長かった。被験者の約 2/3（66%）が 12 ヵ月間以上、39%が 24 ヵ月以上 L-105 を投与された。

表 2.7.4-9. 曝露状況（RFHE3002）

曝露期間（日）	**新規 550 mg 1 日 2 回（N=252）**	**継続 550 mg 1 日 2 回（N=70）**	**全 550 mg 1 日 2 回（N=322）**
平均値	496.1	617.4	522.5
標準偏差	310.73	307.22	313.53
最小値	2	10	2
中央値	475.5	660.0	512.5
最大値	1147	1260	1260
1 日 - < 1 ヵ月	10 (4.0%)	1 (1.4%)	11 (3.4%)
1 ヵ月 - < 3 ヵ月	15 (6.0%)	1 (1.4%)	16 (5.0%)
3 ヵ月- < 6 ヵ月	23 (9.1%)	4 (5.7%)	27 (8.4%)
6 ヵ月 - < 9 ヵ月	21 (8.3%)	4 (5.7%)	25 (7.8%)
9 ヵ月 - < 12 ヵ月	22 (8.7%)	7 (10.0%)	29 (9.0%)
12 ヵ月 - < 15 ヵ月	20 (7.9%)	6 (8.6%)	26 (8.1%)
15 ヵ月 - < 18 ヵ月	21 (8.3%)	2 (2.9%)	23 (7.1%)
18 ヵ月 - < 21 ヵ月	12 (4.8%)	2 (2.9%)	14 (4.3%)
21 ヵ月 - < 24 ヵ月	13 (5.2%)	14 (20.0%)	27 (8.4%)
≥ 24 ヵ月	95 (37.7%)	29 (41.4%)	124 (38.5%)

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 健康成人を対象とした試験

1） 国内第 I 相試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）

主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-10 に示した。L-105 550 mg 群では、2 群 2 期クロスオーバー法を用いて、8 名に L-105 550 mg を単回経口投与した（休薬期間は 9 日）。

L-105 550 mg、1100 mg 及び 1650 mg の各投与群の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 31.0 ± 8.1、30.9 ± 7.9 及び 33.8 ± 5.5 歳、体重はそれぞれ 64.6 ± 5.9kg、60.5 ± 6.6kg 及び 61.3 ± 5.5kg であった。いずれの投与群でも大きな違いは認められなかった。

L-105 1100 及び 1650 mg/day の各投与群は単回投与群と同一の被験者であった。

食事の影響はクロスオーバー法により、L-105 550 mg 単回投与試験と同一の被験者で実施された。

2） 海外 BA 試験（5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）

a) 食事の影響

本治験には被験者 14 名が組み入れられ、男性が 7 名、女性が 7 名であった。平均年齢は 29.6 歳であり、年齢の範囲は 20 歳から 45 歳であった。

表 2.7.4-10. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/1-A 及び RFPK9901）

項目	単位	要約統計量	L-105/1-A			RFPK9901
			550 mg (N=8)	1100 mg (N=8)	1650 mg (N=8)	400 mg (N=14)
年齢	歳	平均値	31.0	30.9	33.8	29.6
		標準偏差	8.1	7.9	5.5	7.9
		最小値	20	20	22	20
		最大値	44	41	40	45
性別	男性	被験者数（%）	8 (100.0)	8 (100.0)	8 (100.0)	7 (50.0)
	女性	被験者数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (50.0)
体重	kg	平均値	64.6	60.5	61.3	69.1
		標準偏差	5.9	6.6	5.5	12.4
		最小値	56.5	50.5	54.8	50.3
		最大値	72.8	71.6	72.1	90.0

（2） 肝性脳症患者を対象とした試験

1） 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

L-105/2-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-11 に示した。年齢の平均値 ± 標準偏差は L-105 群及びラクチトール群でそれぞれ 64.4 ± 8.0 歳及び 61.9 ± 10.0 歳、性別はそれぞれ男性 43/84 名及び 46/87 名、女性 41/84 名及び 41/87 名、体重はそれぞれ 63.35 ± 14.79 kg 及び 65.73 ± 12.02 kg であった。いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-11. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）

項目	単位	要約統計量	L-105 1200 mg (N=84)	ラクチトール (N=87)
年齢	歳	平均値	64.4	61.9
		標準偏差	8.0	10.0
		最小値	39	28
		最大値	76	74
性別	男性	被験者数（%）	43 (51.2)	46 (52.9)
	女性	被験者数（%）	41 (48.8)	41 (47.1)
体重	kg	平均値	63.35	65.73
		標準偏差	14.79	12.02
		最小値	39.6	38.5
		最大値	131.2	97.0

2） 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

RFHE9702 の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-12 に示した。L-105 600 mg、1200 mg 及び 2400 mg の各投与群の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 55.2 ± 9.4、52.3 ± 8.0 及び 55.3 ± 12.0 歳、性別はそれぞれ男性 10/18 名、15/19 名及び 7/17 名、女性 8/18 名、4/19 名及び 10/17 名であった。L-105 1200 mg 群で男性の年齢の割合が 78.9%とやや大きかったが、いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-12. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9702）

項目	単位	要約統計量	RFHE9702		
			600 mg (N=18)	1200 mg (N=19)	2400 mg (N=17)
年齢	歳	平均値	55.2	52.3	55.3
		標準偏差	9.4	8.0	12.0
		最小値	42	36	32
		最大値	76	65	82
性別	男性	被験者数（%）	10 (55.6)	15 (78.9)	7 (41.2)
	女性	被験者数（%）	8 (44.4)	4 (21.1)	10 (58.8)
体重[a]	kg	平均値	73.6	74.9	69.6
		標準偏差	17.4	16.6	14.8
		最小値	48	41	50
		最大値	102	103	99

a RFHE9702 の 1200 mg は 1 名欠測

3） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料）

RFHE9701 の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-13 に示した。投与期間は 5～10 日間であった。L-105 1200 mg 群及びラクチトール群の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 62.52 ± 10.3 歳及び 63.34 ± 10.6 歳、性別はそれぞれ男性 33/50 名及び 39/53 名、並びに女性 17/50 名及び 14/53 名、体重はそれぞれ 67.39 ± 10.44 kg 及び 69.24 ± 11.77 kg であった。いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-13. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9701）

項目	単位	要約統計量	L-105 1200 mg (N=50)	ラクチトール (N=53)
年齢	歳	平均値	62.52	63.34
		標準偏差	10.3	10.6
		最小値	34	37
		最大値	87	90
性別	男性	被験者数（%）	33 (66.0)	39 (73.6)
	女性	被験者数（%）	17 (34.0)	14 (26.4)
体重[a]	kg	平均値	67.39	69.24
		標準偏差	10.44	11.77
		最小値	45	40
		最大値	94	95

a L-105 1200 mg 群及びラクチトール群ともに 12 名欠測

4） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

RFHE9901 の主な人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-14 に示した。L-105 1200 mg 群及びプラセボ群の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 53.6 ± 7.7 歳及び 53.3 ± 10.9 歳、性別はそれぞれ男性 31/48 名及び 23/45 名、女性 17/48 名及び 22/45 名、体重はそれぞれ 79.1 ± 16.1 kg 及び 75.0 ± 20.6 kg であった。いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-14. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE9901）

項目	単位	要約統計量	1200 mg (N=48)	プラセボ (N=45)
年齢	歳	平均値	53.6	53.3
		標準偏差	7.7	10.9
		最小値	37	27
		最大値	73	76
性別	男性	被験者数（%）	31 (64.6)	23 (51.1)
	女性	被験者数（%）	17 (35.4)	22 (48.9)
体重[a]	kg	平均値	79.1	75.0
		標準偏差	16.1	20.6
		最小値	53	37
		最大値	128	118

a プラセボ群は 1 名欠測

5） 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料、及び 5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料）

RFHE3001 及び RFHE3002 の主な人口統計学的及び他の基準値の特性(安全性の解析対象集団)を表 2.7.4-15 に示した。RFHE3002 では 322 名が登録され、そのうち 152 名（L-105 群 70 名、プラセボ群 82 名）が RFHE3001 から移行した被験者で、170 名が新規被験者であった。RFHE3001 のプラセボ群より RFHE3002 に移行した被験者（82 名）及び RFHE3001 に参加せず RFHE3002 で新規に参加した被験者（170 名）を新規 L-105 群（計 252 名）とし、RFHE3001 で L-105 を投与し RFHE3002 で継続して L-105 を投与した被験者（70 名）を継続 L-105 群とした。RFHE3001 での L-105 群、プラセボ群並びに RFHE3002 の新規 L-105 群及び継続 L-105 群をあわせた全 L-105 群の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 55.5 ± 9.57 歳、56.8 ± 9.18 歳及び 57.4 ± 9.00 歳、性別はそれぞれ男性 75/140 名、107/159 名及び 196/322 名、女性 65/140 名、52/159 名及び 126/322 名、体重はそれぞれ 87.02 ± 22.857 kg、88.04 ± 19.108 kg 及び 87.69 ± 20.391 kg であった。いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-15. 主な人口統計学的及び他の基準値の特性（RFHE3001 及び RFHE3002）

項目	単位	要約統計量	RFHE3001		RFHE3002		
			L-105 群（N=140）	プラセボ群（N=159）	新規 L-105 群（N=252）	継続 L-105 群（N=70）	全 L-105 群（N=322）
年齢	歳	平均値	55.5	56.8	57.6	56.7	57.4
		標準偏差	9.57	9.18	8.90	9.36	9.00
		最小値	26	21	21	34	21
		最大値	82	78	81	82	82
性別	男性	被験者数（%）	75 (53.6)	107 (67.3)	158 (62.7)	38 (54.3)	196 (60.9)
	女性	被験者数（%）	65 (46.4)	52 (32.7)	94 (37.3)	32 (45.7)	126 (39.1)
体重	kg	平均値	87.02	88.04	87.61	87.97	87.69
		標準偏差	22.857	19.108	19.847	22.391	20.391
		最小値	40.4	46.1	49.0	45.1	45.1
		最大値	165.6	135.7	170.1	167.4	170.1

6） 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-16 に示した。L-105/3-A の L-105 1200 mg の投与期間は 10 週間であった。

L-105/3-A の L-105 1200 mg の各投与群の年齢の平均値 ± 標準偏差は 62.7 ± 9.4 歳、性別は男性 72 名及び女性 70 名であった。

表 2.7.4-16. L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性

項目	単位	要約統計量	L-105/3-A 1200 mg (N=142)
年齢	歳	平均値	62.7
		標準偏差	9.4
		最小値	28
		最大値	74
性別	男性	被験者数（%）	72 (50.7)
	女性	被験者数（%）	70 (49.3)
体重	kg	平均値	64.48
		標準偏差	13.91
		最小値	36.7
		最大値	131.2

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1） 比較的よく見られる有害事象

1） 健康成人を対象とした試験

a) 単回投与（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料及び 5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）

L-105/1-A の単回投与の有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-17 に示した。

有害事象は L-105 1650 mg 群で 1/8 名に発現した。発現した有害事象は白血球数増加のみであり、副作用は認められなかった。発現した有害事象の程度は軽度であった。L-105 550 mg 群及び 1100 mg 群で有害事象は認められなかった。

また、L-105/1-A の単回投与の L-105 550 mg（空腹時）及び RFPK9901 の L-105 400 mg（空腹時）では有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-17. 有害事象の発現例数及び発現率[L-105/1-A（単回投与）]

器官別大分類 基本語	550 mg 食後 (N=8)		550 mg 空腹時 (N=8)		1100 mg (N=8)		1650 mg (N=8)	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
臨床検査	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	12.5

MedDRA/J Version 18.0

b) 反復投与（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）

L-105/1-A の反復投与の有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-18 に示した。有害事象は L-105 1650 mg 群で 1/8 名に発現した。発現した有害事象の程度は軽度であった。発現した有害事象は好酸球百分率増加のみであり副作用と判断された。L-105 1100 mg 群で有害事象は認められなかった。

表 2.7.4-18. 有害事象の発現例数及び発現率[L-105/1-A（反復投与）]

器官別大分類 基本語	1100 mg (N=8)		1650 mg (N=8)	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
臨床検査	0	0.0	1	12.5
好酸球百分率増加	0	0.0	1	12.5

MedDRA/J Version 18.0

c) 食事の影響（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料及び 5.3.1.1-2：RFPK9901、評価資料）

L-105/1-A の食事の影響及び RFPK9901 の有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-19 に示した。

L-105/1-A の L-105 550 mg 食後（高脂肪食）投与時及び RFPK9901 の L-105 400 mg 食後（高脂肪食）投与時の有害事象はそれぞれ 0/8 名及び 3/14 名であった。RFPK9901 で発現した有害事象は腹痛、下痢、硬便、錯感覚及び皮膚炎であり、いずれも 1/14 名であった。発現した有害事象の程度は軽度であった。また副作用は腹痛、下痢、硬便及び錯感覚であった。

表 2.7.4-19. 有害事象の発現例数及び発現率［L-105/1-A 及び RFPK9901（食後）］

器官別大分類 基本語	食後（高脂肪食）			
	L-105/1-A （N=8）		RFPK9901 （N=14）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	0	0.0	3	21.4
神経系障害	0	0.0	1	7.1
錯感覚	0	0.0	1	7.1
胃腸障害	0	0.0	2	14.3
腹痛	0	0.0	1	7.1
下痢	0	0.0	1	7.1
硬便	0	0.0	1	7.1
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	7.1
皮膚炎	0	0.0	1	7.1

MedDRA/J Version 18.0

2） 肝性脳症患者を対象とした試験

a) 国内第 II/III 相試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

有害事象は L-105 群で 29/84 名（34.5%）、ラクチトール群で 24/87 名（27.6%）に発現した。L-105/2-A でいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-20 に示した。いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎（L-105 群 1 名、ラクチトール群 2 名）、脱水（1 名、2 名）、不眠症（2 名、1 名）、肝性脳症（3 名、1 名）、便秘（5 名、0 名）、下痢（2 名、4 名）、悪心（3 名、2 名）及び背部痛（2 名、1 名）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。

いずれかの群で 2 名以上に認められた副作用は下痢（ラクチトール群 4 名）のみであり、他に L-105 群で肝性脳症、声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛、並びにラクチトール群で脱水、体位性めまい、動悸、腹部不快感、悪心、口内炎、嘔吐、肛門出血、倦怠感及び発熱が各 1 名で発現した。

表 2.7.4-20. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（L-105/2-A）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg （N=84）		ラクチトール （N=87）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	1	1.2	2	2.3
代謝および栄養障害				
脱水	1	1.2	2	2.3
精神障害				
不眠症	2	2.4	1	1.1
神経系障害				
肝性脳症	3	3.6	1	1.1
胃腸障害				
便秘	5	6.0	0	0.0
下痢	2	2.4	4	4.6
悪心	3	3.6	2	2.3
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2	2.4	1	1.1

MedDRA/J Version 18.0

b) 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）

RFHE9702 でいずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-21 に示した。

RFHE9702 で 2 名以上に発現した有害事象は、L-105 600 mg 群では腹水、下痢及びヘモグロビン減少が各 2/18 名、L-105 1200 mg 群では肝性脳症が 2/19 名、L-105 2400 mg 群では悪心が 4/17 名及び尿路感染が 2/17 名であった。有害事象の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。

表 2.7.4-21. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9702）

器官別大分類 基本語	600 mg （N=18）		1200 mg （N=19）		2400 mg （N=17）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
感染症および寄生虫症						
尿路感染	0	0.0	0	0.0	2	11.8
神経系障害						
肝性脳症	1	5.6	2	10.5	1	5.9
胃腸障害						
腹水	2	11.1	0	0.0	0	0.0
下痢	2	11.1	0	0.0	1	5.9
悪心	1	5.6	0	0.0	4	23.5
臨床検査						
ヘモグロビン減少	2	11.1	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 18.0

c) 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701）

RFHE9701 において、いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率をまとめて表 2.7.4-22 に示した。

RFHE9701 において、有害事象は 25/103 名（L-105 群 10/50 名、ラクチトール群 15/53 名）に発現した。いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象は、肝性脳症（L-105 群 3 名、ラクチトール群 3 名）、下痢（2 名、1 名）、胃腸出血（3 名、1 名）及び嘔吐（0 名、2 名）であった。また、治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、L-105 群で下痢（2 名）及びラクチトール群で上腹部痛、消化不良及び下痢（各 1 名）が認められた。L-105 群で見られた高度な有害事象は、肝性脳症及び胃腸出血（各 2 名）であった。

表 2.7.4-22. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9701）

器官別大分類 基本語	RFHE9701			
	L-105 1200 mg （N=50）		ラクチトール （N=53）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
感染症および寄生虫症				
鼻咽頭炎	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害				
脱水	0	0.0	0	0.0
精神障害				
不眠症	0	0.0	0	0.0
神経系障害				
肝性脳症	3	6.0	3	5.7
胃腸障害				
便秘	0	0.0	0	0.0
下痢	2	4.0	1	1.9
胃腸出血	3	6.0	1	1.9
悪心	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	2	3.8
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 18.0

d)　海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料）

RFHE9901 では、有害事象は 34/93 名（L-105 群 20/48 名、プラセボ群 14/45 名）に発現した。いずれかの群で 2 名以上に見られた有害事象は、高カリウム血症（L-105 群 0 名、プラセボ群 2 名）、不眠症（2 名、1 名）、頭痛（2 名、3 名）、腹部膨満（2 名、1 名）、腹痛（0 名、2 名）、下痢（1 名、3 名）、消化不良（2 名、0 名）、放屁（2 名、2 名）、悪心（4 名、1 名）、そう痒症（2 名、0 名）、疲労（0 名、3 名）及び発熱（0 名、2 名）であった。治験薬と関連のある有害事象は、L-105 群で 12/48 名及びプラセボ群で 10/45 名に発現した。L-105 と関連のある有害事象は、悪心（L-105 群 3 名、プラセボ群 1 名）、腹部膨満及び不眠症（2 名、1 名）、消化不良及びそう痒症（2 名、0 名）、放屁（2 名、2 名）、頭痛（2 名、3 名）、下痢（1 名、2 名）、霧視、体液貯留、不安、精神状態変化、自殺念慮、浮動性めまい、過眠症、錯感覚、便秘、口腔浮腫、末梢性浮腫及び頻尿（1 名、0 名）であった。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。

表 2.7.4-23. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 名以上）（RFHE9901）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg （N=48）		プラセボ （N=45）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
代謝および栄養障害				
高カリウム血症	0	0.0	2	4.4
精神障害				
不眠症	2	4.2	1	2.2
神経系障害				
頭痛	2	4.2	3	6.7
胃腸障害				
腹部膨満	2	4.2	1	2.2
腹痛	0	0.0	2	4.4
下痢	1	2.1	3	6.7
消化不良	2	4.2	0	0.0
放屁	2	4.2	2	4.4
悪心	4	8.3	1	2.2
皮膚および皮下組織障害				
そう痒症	2	4.2	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態				
疲労	0	0.0	3	6.7
発熱	0	0.0	2	4.4

MedDRA/J Version 18.0

e)　海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料）

有害事象（TEAE）は 79.9%（239/299 名）に発現し、L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 80.0%（112/140 名）及び 79.9%（127/159 名）であった。いずれかの群で 10%以上に発現した TEAE は末梢性浮腫（L-105 群 15.0%、プラセボ群 8.2%）、悪心（14.3%、13.2%）、浮動性めまい（12.9%、8.2%）、疲労（12.1%、11.3%）、腹水（11.4%、9.4%）、下痢（10.7%、13.2%）、頭痛（10.0%、10.7%）及び肝性脳症（12.1%、21.4%）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 群又はプラセボ群のいずれかの群で 3%以上に発現した TEAE 及び RFHE3002 で新規 L-105 群及び継続 L-105 群をあわせた全 L-105 群で 3%以上に発現した TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.4-24 に示した。L-105 群で発現率が高かった TEAE は、末梢性浮腫（L-105 群 15.0%、プラセボ群 8.2%）、浮動性めまい（12.9%、8.9%）、貧血（7.9%、3.8%）、発熱（6.4%、3.1%）及び関節痛（6.4%、2.5%）であった。治験薬と関連のある TEAE は 20.4%（61/299 名）に発現し、

L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 19.3%（27/140 名）及び 21.4%（34/159 名）であった。L-105 に関連のある TEAE は、下痢、筋攣縮（5 名）、悪心（4 名）、腹部膨満及び浮動性めまい（各 2.1%）、頭痛、肝性脳症、上腹部痛、クロストリジウム性大腸炎、平衡障害及びそう痒症（各 1.4 名）、疲労、アデノウイルス結膜炎、腹痛、腹水、口内乾燥、放屁、腹部不快感、嘔吐、発熱、伝核性単核症、転倒、背部痛、健忘、錯乱状態、発疹、紅斑性皮疹、蕁麻疹及びほてり（各 0.7%）であった。

f) 海外第 III 相試験（5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料）

有害事象（TEAE）は 300/322 名（93.2%）に発現した。新規 L-105 群及び継続 L-105 群をあわせた全 L-105 群で発現率が 10%以上の TEAE は、肝性脳症（30.4%）、尿路感染（23.0%）、悪心（21.4%）、末梢性浮腫（19.9%）、貧血（15.8%）、腹水（15.8%）、腹痛（14.3%）、低カリウム血症（14.0%）、嘔吐（14.0%）、急性腎不全（13.7%）、呼吸困難（12.7%）、下痢（12.1%）、うつ病（12.1%）、疲労（11.8%）、筋痙縮（11.8%）、便秘（11.5%）、不眠症（10.6%）及び浮動性めまい（10.2%）であった。また、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。

治験薬と関連のある TEAE は 9.0%（29/322 名）に発現した。L-105 に関連のある TEAE は、悪心（1.9%）、腹痛及び浮動性めまい（1.6%）、下痢、放屁及び嘔吐（1.2%）、凝血異常、上腹部痛、便秘及び疲労（0.6%）、聴力低下、耳鳴、視力低下、腹部膨満、腹水、口内乾燥、消化不良、変色便、末梢性浮腫、カンピロバクター胃腸炎、クレブシエラ性菌血症、細菌性腹膜炎、食欲減退、低カリウム血症、筋攣縮、味覚減退、嗅覚減退、不安、錯乱状態、失見当識、不眠症、精神状態変化、排尿困難、発疹及び顔面腫脹（0.3%）であった。治験薬と関連のある TEAE の発現率は、新規 L-105 群と継続 L-105 群で同等であった。

TEAE の発現率を 3 ヵ月ごとに比べても、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。

表 2.7.4-24. TEAE の発現例数及び発現率（いずれかの群で 3%以上）（RFHE3001 及び RFHE3002）

器官別大分類 基本語	RFHE3001				RFHE3002	
	L-105 群 (N=140)		プラセボ群 (N=159)		全 L-105 群 (N=322)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
感染症および寄生虫症						
蜂巣炎	3	2.1	3	1.9	31	9.6
肺炎	4	2.9	1	0.6	31	9.6
上気道感染	3	2.1	3	2.1	20	6.2
尿路感染	8	5.7	14	8.8	74	23.0
細菌性腹膜炎	1	0.7	1	0.6	17	5.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
肝癌	0	0.0	2	1.3	15	4.7
血液およびリンパ系障害						
貧血	11	7.9	6	3.8	51	15.8
凝血異常	0	0.0	0	0.0	12	3.7
血小板減少症	2	1.4	1	0.6	15	4.7
代謝および栄養障害						
脱水	5	3.6	2	1.3	21	6.5
糖尿病	2	1.4	2	1.3	17	5.3
体液貯留	0	0.0	1	0.6	11	3.4
高血糖	3	2.1	2	1.3	20	6.2
高カリウム血症	5	3.6	2	1.3	28	8.7
低アルブミン血症	1	0.7	2	1.3	10	3.1
低血糖症	3	2.1	2	1.3	14	4.3
低カリウム血症	2	1.4	3	1.9	45	14.0
低マグネシウム血症	1	0.7	0	0.0	20	6.2
低ナトリウム血症	3	2.1	2	1.3	23	7.1
食欲減退[a]	3	2.1	6	3.8	4	1.2

MedDRA/J Version 18.0

a 読替え前は Decreased appetite

表 2.7.4-24. TEAE の発現例数及び発現率（いずれかの群で 3%以上）（RFHE3001 及び RFHE3002）（続き 1）

器官別大分類 基本語	RFHE3001				RFHE3002	
	L-105 群 (N=140)		プラセボ群 (N=159)		全 L-105 群 (N=322)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
精神障害						
不安	5	3.6	7	4.4	23	7.1
錯乱状態	5	3.6	5	3.1	10	3.1
うつ病	10	7.1	8	5.0	39	12.1
不眠症	10	7.1	11	6.9	34	10.6
神経系障害						
浮動性めまい	18	12.9	13	8.2	33	10.2
頭痛	14	10.0	17	10.7	27	8.4
肝性脳症	17	12.1	34	21.4	98	30.4
心臓障害						
うっ血性心不全	0	0.0	0	0.0	10	3.1
血管障害						
高血圧	2	1.4	3	1.9	20	6.2
低血圧	3	2.1	2	1.3	21	6.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
咳嗽	10	7.1	11	6.9	23	7.1
呼吸困難	9	6.4	7	4.4	41	12.7
鼻出血	6	4.3	6	3.8	11	3.4
胸水	1	0.7	1	0.6	23	7.1
胃腸障害						
腹部膨満	11	7.9	12	7.5	12	3.7
腹痛	12	8.6	13	8.2	46	14.3
上腹部痛	9	6.4	8	5.0	22	6.8
腹水	16	11.4	15	9.4	51	15.8
便秘	9	6.4	10	6.3	37	11.5
下痢	15	10.7	21	13.2	39	12.1

MedDRA/J Version 18.0

a 読替え前は Decreased appetite

表 2.7.4-24. TEAE の発現例数及び発現率（いずれかの群で 3%以上）（RFHE3001 及び RFHE3002）（続き 2）

器官別大分類 基本語	RFHE3001				RFHE3002	
	L-105 群 (N=140)		プラセボ群 (N=159)		全 L-105 群 (N=322)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
放屁	3	2.1	6	3.8	9	2.8
胃食道逆流性疾患	1	0.7	2	1.3	12	3.7
胃腸出血	0	0.0	0	0.0	14	4.3
痔核	0	0.0	0	0.0	13	4.0
メレナ	0	0.0	0	0.0	11	3.4
悪心	20	14.3	21	13.2	69	21.4
臍ヘルニア	1	0.7	1	0.6	12	3.7
上部消化管出血	0	0.0	0	0.0	13	4.0
嘔吐	10	7.1	14	8.8	45	14.0
大腸ポリープ	0	0.0	0	0.0	11	3.4
食道静脈瘤	0	0.0	0	0.0	22	6.8
肝胆道系障害						
胆石症	1	0.7	0	0.0	13	4.0
肝硬変	3	2.1	6	3.8	18	5.6
肝不全	0	0.0	0	0.0	29	9.0
肝腎症候群	0	0.0	0	0.0	10	3.1
黄疸	5	3.6	7	4.4	10	3.1
皮膚および皮下組織障害						
そう痒症	13	9.3	10	6.3	23	7.1
発疹	7	5.0	6	3.8	23	7.1
筋骨格系および結合組織障害						
関節痛	9	6.4	4	2.5	16	5.0
背部痛	9	6.4	10	6.3	29	9.0
筋痙縮	13	9.3	11	6.9	38	11.8
筋力低下	2	1.4	1	0.6	11	3.4

MedDRA/J Version 18.0

a 読替え前は Decreased appetite

表 2.7.4-24. TEAE の発現例数及び発現率（いずれかの群で 3%以上）（RFHE3001 及び RFHE3002）（続き 3）

器官別大分類 基本語	RFHE3001				RFHE3002	
	L-105 群 (N=140)		プラセボ群 (N=159)		全 L-105 群 (N=322)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
四肢痛	3	2.1	2	1.3	12	3.7
腎および尿路障害						
腎不全	0	0.0	2	1.3	24	7.5
急性腎不全	0	0.0	1	0.6	44	13.7
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	4	2.9	12	7.5	20	6.2
胸痛	3	2.1	2	1.3	14	4.3
疲労	17	12.1	18	11.3	38	11.8
浮腫	3	2.1	6	3.8	22	6.8
末梢性浮腫	21	15.0	13	8.2	64	19.9
発熱	9	6.4	5	3.1	21	6.5
臨床検査						
血中クレアチニン増加	1	0.7	1	0.6	14	4.3
傷害、中毒および処置合併症						
挫傷	5	3.6	3	1.9	13	4.0
処置による疼痛	3	2.1	1	0.6	19	5.9
外科および内科処置						
肝移植	0	0.0	1	0.6	29	9.0

MedDRA/J Version 18.0

a 読替え前は Decreased appetite

g) 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料）

有害事象は 90/142 名（63.4%）に発現した。L-105/3-A で 2%以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-25 に示した。2%以上に発現した有害事象は、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。

表 2.7.4-25. 有害事象の発現例数及び発現率（2%以上）（L-105/3-A）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg （N=142）	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	90	63.4
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	16	11.3
代謝および栄養障害		
脱水	3	2.1
高尿酸血症	3	2.1
精神障害		
不眠症	3	2.1
胃腸障害		
腹部不快感	3	2.1
腹痛	3	2.1
腹水	3	2.1
便秘	11	7.7
下痢	12	8.5
悪心	3	2.1
皮膚および皮下組織障害		
皮膚炎	3	2.1
そう痒症	5	3.5
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5	3.5
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	3	2.1
発熱	4	2.8
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	6	4.2

MedDRA/J Version 18.0

（2） 死亡

L-105/1-A、RFPK9901、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（L-105 1200 mg 群及び 2400 mg 群各 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。死亡した被験者一覧（RFHE9702）を表 2.7.4-26 に示した。

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（L-105 群 8 名、ラクチトール群 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。死亡した被験者一覧（RFHE9701）を表 2.7.4-27 に示した。

RFHE9901 では治験期間中に死亡した被験者は 1 名（L-105 群）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、全て治験薬と関連のある事例はなかった。死亡した被験者一覧（RFHE9901）を表 2.7.4-28 に示した。

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（L-105 群 10 名、プラセボ群 11 名）であった。死亡した被験者一覧（RFHE3001）を表 2.7.4-29 に示した。死因の大部分は疾患進行によるものであった（肝硬変、非代償性肝硬変、肝不全、アルコール性肝硬変、末期肝不全、食道静脈瘤、食道静脈瘤出血）。食道静脈瘤出血で死亡した L-105 群の 3 名について、食道静脈瘤出血の発現日はそれぞれ L-105 投与中止の 104、27、125 日後であった（全 3 名に門脈圧亢進症の病歴があり、2 名に食道静脈瘤の病歴があった。1 名は門脈大静脈バイパス術の準備のために食道静脈瘤出血発現の 27 日前に試験を中止した）。治験薬と関連のある死亡例はなかった。

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。死亡した被験者一覧（L-105/3-A）を表 2.7.4-30 に示した。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（新規 L-105 群 52 名、継続 L-105 群 15 名）であった。このうち 33 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 26 名、継続 L-105 群 7 名）。死因で最も多かったのは疾患進行によるもの（肝癌、肝障害、肝癌破裂、肝硬変、非代償性肝硬変、肝不全、アルコール性肝硬変、末期肝不全、肝腎不全、多臓器不全、食道静脈瘤及び食道静脈瘤出血を含む胃腸出血、脂肪肝、肝性脳症）であり、41 名に見られた。治験薬と関連のある死亡例はなかった。死亡した被験者一覧（RFHE3002）を表 2.7.4-31 に示した。

表 2.7.4-26. 死亡した被験者の一覧（RFHE9702）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	重篤度	程度	終了状況	転帰
L-105	016	白人	2400	女	55	腹腔内出血	胃腸障害	胃腸出血	6	5	関連なし	重篤	高度	完了	治療中（治験終了時）、肝細胞癌のため死亡
						急性腎不全	腎および尿路障害	急性腎不全	6	5	関連なし	重篤	高度		
						播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	7	4	関連なし	重篤	高度		
L-105	017	白人	1200	女	58	腎不全の徴候	腎および尿路障害	急性腎不全	6	6	関連なし	重篤	高度	完了	死亡
						特発性細菌性腹膜炎	感染症および寄生虫症	細菌性腹膜炎	6	6	関連なし	重篤	高度		

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-27. 死亡した被験者の一覧（RFHE9701）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	重篤度	程度	終了状況	転帰
L-105	10	白人	1200	女	59	門脈圧亢進性胃障害	肝胆道系障害	門脈圧亢進症	1	5	関連なし	重篤	高度	中止	続発症で回復、原因不明の死亡
						高度の消化管出血	胃腸障害	胃腸出血	4	2	関連なし	重篤	軽度		回復、原因不明の死亡
	17	白人	1200	女	75	気管支肺炎	感染症および寄生虫症	気管支肺炎	7	4	関連なし	重篤	高度	中止	死亡
	27	白人	1200	男	61	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	5	6	関連なし	非重篤	高度	中止	不明（死因の直接の原因ではない）
						黄疸	肝胆道系障害	黄疸	9	2	ND	ND	ND		死亡
						腹水の増加	胃腸障害	腹水	9	2	ND	ND	ND		死亡
						急性、重度の肝不全	肝胆道系障害	肝不全	9	2	ND	重篤	高度		死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-27. 死亡した被験者の一覧（RFHE9701）（続き 1）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	重篤度	程度	終了状況	転帰
L-105 (続き)	28	白人	1200	男	63	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	2	2	関連なし	非重篤	高度	中止	死亡
						肝不全のため死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	肝不全	3	1	関連なし	重篤	高度		死亡
	31	白人	1200	男	50	静脈瘤出血による吐血	胃腸障害	胃腸出血	9	3	関連なし	非重篤	高度	中止	死亡
	61	白人	1200	女	62	体組織不全	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	13	12	ND	ND	ND	完了	死亡
									24	1					
	68	白人	1200	男	70	胆道性敗血症	感染症および寄生虫症	敗血症	4	6	関連なし	重篤	高度	中止	継続
						急性肺水腫	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性肺水腫	9	1	ND	ND	ND		死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-27. 死亡した被験者の一覧（RFHE9701）（続き 2）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	重篤度	程度	終了状況	転帰
L-105 (続き)	93	白人	1200	男	61	消化管出血	胃腸障害	胃腸出血	2	1	関連なし	重篤	高度	中止	死亡
						敗血性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	2	1	関連なし	重篤	高度		死亡
ラクチトール	11	白人	6000	男	64	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	5	10	関連なし	非重篤	高度	中止	死亡
						肝性脳症悪化のため死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	肝性脳症	14	1	関連なし	重篤	高度		死亡
	18	白人	6000	男	37	敗血性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	24	1	ND	重篤	ND	完了	死亡
	91	白人	6000	男	41	肺炎（両側）	感染症および寄生虫症	肺炎	1	28	関連なし	非重篤	高度	完了	死亡
						多臓器不全のため死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	28	1	関連なし	重篤	高度		死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-27. 死亡した被験者の一覧（RFHE9701）（続き 3）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	重篤度	程度	終了状況	転帰
ラクチトール(続き)	96	白人	6000	男	63	突発性細菌性腹膜炎	感染症および寄生虫症	細菌性腹膜炎	4	5	関連なし	重篤	高度	完了	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-28. 死亡した被験者の一覧（RFHE9901）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 a)	持続期間 b	因果関係	終了状況	転帰
L-105	06-024	1200	女	52	急性肝不全	肝胆道系障害	肝機能異常	10	9	関連なし	中止	死亡
					急性腎不全	腎および尿路障害	急性腎不全	10	9	関連なし		死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-29. 死亡した被験者の一覧（RFHE3001）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	3510001	白人	1100	女	70	うっ血性心不全	心臓障害	うっ血性心不全	48	10	関連なし	高度	中止	死亡
	3510012	その他	1100	女	44	アルコール性肝硬変悪化	肝胆道系障害	アルコール性肝硬変	67	1	関連なし	NA	中止	死亡
	6790005	白人	1100	男	52	心停止	心臓障害	心停止	39	1	関連なし	NA	中止	死亡
	7060002	白人	1100	女	69	末期肝疾患関連併発	肝胆道系障害	肝不全	51	1	関連なし	重度	中止	死亡
	7600001	白人	1100	男	51	播種性血管内凝固	血液およびリンパ系障害	播種性血管内凝固	159	2	関連なし	重度	中止	死亡
	7620001	白人	1100	女	45	多臓器不全	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	176	1	関連なし	重度	完了	死亡
						再発性門脈血栓症	肝胆道系障害	門脈血栓症	174	2	関連なし	重度		
						肝同種移植片不全	肝胆道系障害	肝移植拒絶反応	174	3	関連なし	重度		
	9020002	白人	1100	女	57	原発性胆汁性肝硬変悪化	肝胆道系障害	原発性胆汁性肝硬変	45	24	関連なし	重度	中止	死亡
	9040002	白人	1100	女	30	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	104	1	関連なし	重度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-29. 死亡した被験者の一覧（RFHE3001）（続き 1）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105 (続き)	9050009	白人	1100	男	59	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	169	17	関連なし	重度	中止	死亡
	9350005	白人	1100	女	52	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	125	1	関連なし	重度	中止	死亡
プラセボ	4560004	白人	－	男	78	食道静脈瘤悪化（出血）	胃腸障害	食道静脈瘤出血	52	13	関連なし	高度	中止	死亡
	1060005	白人	－	男	68	肝細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	167	15	関連なし	高度	完了	死亡
	3510005	白人	－	男	50	多臓器不全	一般・全身障害および投与部位の状態	多臓器不全	164	17	関連なし	高度	中止	死亡
						肝細胞癌転移なし	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	113	68	関連なし	高度		死亡
	4780004	白人	－	男	68	うっ血性心不全	心臓障害	うっ血性心不全	110	6	関連なし	NA	中止	死亡
	4780007	白人	－	男	73	肝硬変悪化	肝胆道系障害	肝硬変	170	14	関連なし	高度	完了	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-29. 死亡した被験者の一覧（RFHE3001）（続き 2）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
プラセボ (続き)	5470007	白人	－	男	69	急性腎不全	腎および尿路障害	急性腎不全	60	4	関連なし	高度	中止	死亡
	5470009	白人	－	女	71	尿路性敗血症	感染症および寄生虫症	尿路性敗血症	12	2	関連なし	高度	中止	死亡
	7540007	白人	－	女	59	肝硬変併発	肝胆道系障害	肝硬変	92	2	関連なし	高度	中止	死亡
	8930003	白人	－	女	62	非代償性肝硬変	肝胆道系障害	肝硬変	24	28	関連なし	高度	中止	死亡
	8980001	白人	－	女	58	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	29	2	関連なし	高度	中止	死亡
	9380013	白人	－	男	65	肝硬変悪化	肝胆道系障害	肝硬変	12	4	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-30. 死亡した被験者の一覧（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	1096	1200	73	男	肝硬変の悪化	肝胆道系障害	肝硬変	21	23	無	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群	3001-0106-0004	アメリカ先住民又はアラスカ先住民、白人	1100	男	57	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	906	1	関連なし	高度	完了	死亡
	3001-0397-0001	白人	1100	男	58	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	493	2	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0397-0005	白人	1100	女	70	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	414	4	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0053	白人	1100	女	60	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	281	11	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0058	白人	1100	女	59	急性呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	急性呼吸不全	692	5	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0059	白人	1100	女	81	肝細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	248	1	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 1）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	9999-0478-0062	白人	1100	男	53	肝性脳症悪化	神経系障害	肝性脳症	99	19	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0067	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1100	女	51	末期肝疾患悪化	肝胆道系障害	肝不全	269	27	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0069	白人	1100	男	56	非アルコール性脂肪肝疾患	肝胆道系障害	脂肪肝	23	9	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0478-0076	白人	1100	男	48	心肺停止	心臓障害	心肺停止	112	1	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0488-0003	アジア人	1100	男	63	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	240	10	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0547-0001	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1100	男	60	肝細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	166	22	関連なし	中等度	中止	死亡
	9999-0556-0064	白人	1100	男	73	肝疾患悪化	肝胆道系障害	肝障害	243	1	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 2）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	9999-0556-0065	白人	1100	男	71	肝不全	肝胆道系障害	肝不全	54	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0556-0069	白人	1100	男	56	うっ血性心不全	心臓障害	うっ血性心不全	264	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0556-0070	白人	1100	男	63	心肺不全	心臓障害	心肺不全	56	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0556-0073	白人	1100	男	46	腎不全	腎および尿路障害	腎不全	23	3	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0586-0004	白人	1100	女	73	肝不全	肝胆道系障害	肝不全	47	5	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0586-0052	白人	1100	女	52	肝不全	肝胆道系障害	肝不全	420	1	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0591-0007	白人	1100	女	72	うっ血性心不全悪化	心臓障害	うっ血性心不全	564	4	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0591-0051	白人	1100	男	52	呼吸不全	呼吸器、胸郭および縦隔障害	呼吸不全	368	15	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 3）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	9999-0750-0051	白人	1100	女	70	胃腸出血	胃腸障害	胃腸出血	277	2	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0754-0051	白人	1100	男	57	非代償性肝疾患	肝胆道系障害	肝障害	726	11	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0754-0052	白人	1100	女	71	急性腎不全	腎および尿路障害	急性腎不全	387	8	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0757-0051	白人	1100	男	56	肝癌悪化	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	257	2	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0760-0003	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1100	女	54	心停止	心臓障害	心停止	372	1	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0760-0004	白人	1100	男	51	右上葉肺炎	感染症および寄生虫症	大葉性肺炎	760	15	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0760-0005	白人	1100	男	52	心停止	心臓障害	心停止	498	2	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 4）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	9999-0760-0053	白人	1100	女	66	肝不全悪化	肝胆道系障害	肝不全	702	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0813-0051	白人	1100	女	57	肝癌破裂	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌破裂	421	21	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0854-0002	白人	1100	女	61	肝不全	肝胆道系障害	肝不全	812	10	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0854-0003	白人	1100	女	53	肝の悪性新生物	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	826	11	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0876-0005	白人	1100	男	68	肝細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	198	11	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 5）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	3001-0876-0007	白人	1100	男	59	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	636	11	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0876-0013	白人	1100	男	56	末期肝疾患悪化	肝胆道系障害	肝不全	700	5	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0876-0057	白人	1100	男	42	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	8	14	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0876-0066	白人	1100	女	62	原因不明の死亡	一般・全身障害および投与部位の状態	死亡	16	1	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0894-0009	白人	1100	女	60	胃腸出血	胃腸障害	胃腸出血	186	6	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0897-0002	白人	1100	男	49	非代償性肝硬変	肝胆道系障害	肝硬変	211	7	関連なし	高度	中止	死亡
						肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	215	3				
	3001-0897-0003	白人	1100	男	61	転移性胆管癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	胆管癌	545	13	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 6）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	3001-0901-0002	白人	1100	男	44	肝腎不全	肝胆道系障害	肝腎不全	50	19	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0902-0005	白人	1100	男	57	心血管不全	心臓障害	心血管障害	89	1	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0908-0002	白人	1100	男	69	胃十二指腸出血	胃腸障害	胃十二指腸出血	143	28	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0935-0002	アジア人	1100	女	51	左側肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	304	10	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0948-0060	白人	1100	男	75	うっ血性心不全	心臓障害	うっ血性心不全	72	14	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-0948-0061	白人	1100	女	74	C型肝硬変悪化	肝胆道系障害	肝硬変	196	20	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-1025-0054	白人	1100	女	51	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	171	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-1025-0055	白人	1100	男	64	肝不全	肝胆道系障害	肝不全	405	1	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 7）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
新規 L-105 群 (続き)	9999-1025-0060	黒人又はアフリカ系アメリカ人	1100	女	48	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	175	1	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-1025-0063	白人	1100	男	65	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	419	43	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-1025-0064	白人	1100	女	71	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	112	8	関連なし	高度	中止	死亡
	9999-1025-0066	白人	1100	女	59	進行末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	722	1	関連なし	高度	中止	死亡
継続 L-105 群	3001-0351-0015	白人	1100	女	57	痙攣発作	神経系障害	痙攣発作	825	22	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0397-0002	白人	1100	男	56	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	275	11	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0397-0004	白人	1100	女	60	左下葉肺炎	感染症および寄生虫症	大葉性肺炎	239	27	関連なし	中等度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 8）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
継続 L-105 群 (続き)	3001-0456-0001	アラスカ先住民又はアメリカ先住民	1100	女	56	敗血症性ショック	感染症および寄生虫症	敗血症性ショック	443	3	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0456-0003	白人	1100	男	69	肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	979	30	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0547-0002	白人	1100	女	67	呼吸不全	呼吸器､胸郭および縦隔障害	呼吸不全	366	4	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0566-0002	白人	1100	女	53	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	234	3	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0566-0005	白人	1100	男	43	食道静脈瘤出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	305	14	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0591-0005	白人	1100	女	65	末期腎疾患悪化	腎および尿路障害	慢性腎臓病	150	31	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0680-0002	白人	1100	男	53	末期肝疾患	肝胆道系障害	肝不全	337	18	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-31. 死亡した被験者の一覧（RFHE3002）（続き 9）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
継続 L-105 群 (続き)	3001-0760-0002	白人	1100	女	59	肝細胞癌	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝癌	160	24	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0799-0006	アラスカ先住民又はアメリカ先住民	1100	男	59	末期劇症肝不全	肝胆道系障害	肝不全	515	9	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0854-0004	白人	1100	女	64	両側肺炎	感染症および寄生虫症	肺炎	440	5	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0876-0006	白人	1100	男	59	肝腎症候群	肝胆道系障害	肝腎症候群	289	14	関連なし	高度	中止	死亡
	3001-0902-0008	白人	1100	男	46	肝硬変進行	肝胆道系障害	肝硬変	304	4	関連なし	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日（死亡日）から発現日を引き 1 日足して算出

（3） その他の重篤な有害事象

L-105/1-A、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、4 名に重篤な有害事象（いずれも肝性脳症）を発現し、L-105 群で 3 名、ラクチトール群で 1 名であった。このうち、L-105 群の 1 名（肝性脳症）は治験薬との関連が否定されなかった。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。重篤な有害事象の一覧（L-105/2-A）を表 2.7.4-32 に示した。

RFHE9702 では、1 名（L-105 600 mg 群）に重篤な有害事象（体重増加）が認められた。程度は中等度であり、治験薬との関連は否定されなかった。治験は完了し、治験終了時の転帰は継続であった。重篤な有害事象の一覧（RFHE9702）を表 2.7.4-33 に示した。

RFHE9701 では 2 名（L-105 群 1 名：肝性脳症、ラクチトール群 1 名：胃腸出血）に重篤な有害事象が認められた。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。いずれも治験薬と関連はなかった。重篤な有害事象の一覧（RFHE9701）を表 2.7.4-34 に示した。

参考資料である RFHE9901 では、死亡 1 名を除くその他の重篤な有害事象は L-105 群 5 名（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が各 1 名）、プラセボ群 4 名（肝性脳症、胃腸出血、偽膜性大腸炎が各 1 名、貧血、高カリウム血症及び高窒素血症の合併が 1 名）の被験者に認められた。このうち、プラセボ群の 2 名（偽膜性大腸炎及び肝性脳症）は治験薬との関連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。他の治験薬との因果関係のない有害事象は、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。重篤な有害事象の一覧（RFHE9901）を表 2.7.4-35 に示した。

参考資料である RFHE3001 では、肝性脳症を除く重篤な有害事象（TEAE）が 29.1%（88/299 名）に認められ、L-105 群で 34.3%（48/140 名）、プラセボ群で 25.2%（40/159 名）であった。2 名以上に発現した重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-36 に示した。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。治験薬と関連のある重篤な TEAE は、L-105 群で 4/140 名、プラセボ群で 3/159 名に発現し、L-105 群では肝性脳症及びクロストリジウム性大腸炎（各 2 名）、下痢、腹水及び発熱（各 1 名）、プラセボ群では肝性脳症（3 名）であった。また、プラセボ群と比較して、L-105 群で多く発現した重篤な TEAE は、貧血（L-105 群 4 名、プラセボ群 0 名）、嘔吐（3 名、0 名）、肺炎（4 名、1 名）、クロストリジウム性大腸炎（2 名、0 名）、高カリウム血症（2 名、0 名）、胸水（2 名、0 名）であった。

L-105/3-A では、13 名に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）を表 2.7.4-37 に示した。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 名の被験者が、本有害事象の発現により治験を中止した。

参考資料である RFHE3002 では、64.3%（207/322 名）に重篤な TEAE が認められ、1%以上に発現した重篤な TEAE の一覧を表 2.7.4-38 に示した。5%以上に発現した重篤な TEAE は、肝性脳症（30.1%）、急性腎不全（10.9%）、肝移植（9.0%）、肝不全（8.7%）、貧血（7.8%）、腹水（5.3%）、蜂巣炎及び肺炎（各 5.0%）であった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 2 名であり、腹痛及び浮動性めまい合併の 1 名及び低カリウム血症及びカンピロバクター腸感染合併の 1 名であった。

表 2.7.4-32. 重篤な有害事象の一覧（L-105/2-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	1062	1200	男	72	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	4	41	無	中等度	中止	回復
L-105	1032	1200	男	60	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	4	6	有	高度	中止	回復
L-105	1164	1200	女	71	肝性脳症	神経系障害	肝性脳症	14	2	無	中等度	中止	回復
ラクチトール	1171	1200	男	57	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	6	8	無	中等度	中止	回復

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-33. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9702）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	033	白人	600	女	60	体重増加：腹水	臨床検査	体重増加	3	6	おそらく関連あり	中等度	完了	継続（治験終了時）

MedDRA/J Version 18.0

重篤な有害事象の一覧は死亡例を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-34. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9701）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	104	白人	1200	男	ND	肝性脳症グレードの悪化	神経系障害	肝性脳症	4	1	関連なし	中等度	中止	不明
ラクチトール	55	白人	6000	男	53	静脈瘤出血（食道）	胃腸障害	胃腸出血	5	2	関連なし	高度	完了	回復

MedDRA/J Version 18.0

重篤な有害事象の一覧は死亡例を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出、ND : Not Documented

表 2.7.4-35. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9901）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 a)	持続期間 b	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	02-005	白人	1200	男	66	腹膜出血	胃腸障害	腹膜出血	2	16	関連なし	高度	中止	回復
						肝不全	肝胆道系障害	肝不全	21	4	関連なし	高度		後遺症あり回復
	04-089	白人	1200	男	48	食道静脈瘤破裂胃腸出血	胃腸障害	食道静脈瘤出血	9	2	関連なし	高度	中止	回復
	21-107	白人	1200	男	50	腎結石	腎および尿路障害	腎結石症	6	8	関連なし	高度	中止	回復
	21-112	白人	1200	女	61	前から存在する難治性腹水に対する入院	胃腸障害	腹水	15	11	関連なし	高度	完了	回復
	21-123	白人	1200	男	45	自殺念慮	精神障害	自殺念慮	16	継続	おそらく関連なし	高度	中止	未回復

MedDRA/J Version 18.0

重篤な有害事象の一覧は死亡例を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-35. 重篤な有害事象の一覧（RFHE9901）（続き）

投与群	被験者番号	人種	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 a)	持続期間 b	因果関係	程度	終了状況	転帰
プラセボ	20-067	アフガニスタン人	－	男	45	急性胃腸出血	胃腸障害	胃腸出血	10	1	関連なし	高度	中止	回復
	20-071	黒人	－	女	58	クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	感染症および寄生虫症	偽膜性大腸炎	18	14	関連があるかもしれない	高度	完了	回復
	21-124	黒人	－	男	58	肝性脳症悪化	神経系障害	肝性脳症	6	2	おそらく関連あり	高度	中止	回復
	25-158	ヒスパニック (1/2)	－	女	41	高カリウム血症	代謝および栄養障害	高カリウム血症	1	7	関連なし	中等度	中止	回復
						貧血	血液およびリンパ系障害	貧血	1	7	関連なし	中等度		回復
						高窒素血症	腎および尿路障害	高窒素血症	1	7	関連なし	中等度		回復

MedDRA/J Version 18.0

重篤な有害事象の一覧は死亡例を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-36. 重篤な TEAE の一覧（2 名以上）（RFHE3001）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=140）		プラセボ群 （N=159）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
全重篤な有害事象	48	34.3	40	25.2
感染症および寄生虫症				
蜂巣炎	3	2.1	2	1.3
肺炎	4	2.9	1	0.6
敗血症	0	0.0	2	1.3
クロストリジウム性大腸炎	2	1.4	0	0.0
細菌性腹膜炎	1	0.7	3	1.9
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）				
肝癌	2	1.4	2	1.3
血液およびリンパ系障害				
貧血	4	2.9	0	0.0
代謝および栄養障害				
低ナトリウム血症	2	1.4	0	0.0
神経系障害				
失神	2	1.4	1	0.6
心臓障害				
うっ血性心不全	2	1.4	2	1.3
血管障害				
低血圧	1	0.7	2	1.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害				
胸水	2	1.4	0	0.0
胃腸障害				
腹痛	2	1.4	1	0.6
腹水	4	2.9	4	2.5
上部消化管出血	0	0.0	2	1.3
嘔吐	3	2.1	0	0.0
食道静脈瘤	4	2.9	2	1.3
肝胆道系障害				
肝硬変	3	2.1	6	3.8

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-36. 重篤な TEAE の一覧（2 名以上）（RFHE3001）（続き）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=140）		プラセボ群 （N=159）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
腎および尿路障害				
腎不全	0	0.0	2	1.3
急性腎不全	2	1.4	4	2.5
一般・全身障害および投与部位の状態				
全身性浮腫	3	2.1	2	1.3

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-37. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	1003	1200	男	64	声帯腫瘤	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭腫瘤	84	23	無	中等度	完了	軽快
	1038	1200	女	63	大腿骨頚部骨折	傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頚部骨折	36	12	無	中等度	中止	軽快
	1005	1200	男	52	高ビリルビン血症	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	77	45	有	高度	中止	軽快
	1023	1200	男	67	敗血症	感染症および寄生虫症	敗血症	4	26	有	中等度	中止	回復
	1060	1200	男	71	肝細胞癌の再発	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝細胞癌	81	37	無	中等度	完了	回復
	1103	1200	女	67	菌血症	感染症および寄生虫症	菌血症	45	14	無	中等度	中止	回復
	1070	1200	男	60	腹水の増悪	胃腸障害	腹水	64	16	無	中等度	完了	軽快

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-37. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）（続き）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105 (続き)	1034	1200	女	47	肝細胞癌の再発	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝細胞癌	50	99	無	中等度	中止	回復
	1067	1200	男	55	食道静脈瘤破裂	胃腸障害	食道静脈瘤出血	24	6	無	高度	中止	回復
	1139	1200	女	69	腸腰筋血腫	筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	54	39	無	高度	中止	軽快
	1057	1200	女	73	臍ヘルニアの悪化	胃腸障害	臍ヘルニア	77	17	無	高度	完了	回復
	1122	1200	男	70	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染	38	10	無	中等度	完了	回復
	1136	1200	男	66	胃腸炎	感染症および寄生虫症	胃腸炎	63	24	無	中等度	中止	回復

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-38. 重篤な TEAE の一覧（1%以上）（RFHE3002）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		全 L-105 群 （N=322）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全重篤な有害事象	158	62.7	49	70.0	207	64.3
感染症および寄生虫症						
蜂巣炎	12	4.8	4	5.7	16	5.0
大葉性肺炎	3	1.2	4	5.7	7	2.2
肺炎	13	5.2	3	4.3	16	5.0
敗血症	7	2.8	1	1.4	8	2.5
敗血症性ショック	5	2.0	2	2.9	7	2.2
尿路感染	8	3.2	4	5.7	12	3.7
細菌性腹膜炎	9	3.6	1	1.4	10	3.1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）						
肝癌	10	4.0	2	2.9	12	3.7
血液およびリンパ系障害						
貧血	19	9.1	6	8.6	25	7.8
代謝および栄養障害						
脱水	5	2.0	0	0.0	5	1.6
高血糖	5	2.0	1	1.4	6	1.9
高カリウム血症	12	4.8	0	0.0	12	3.7
低血糖症	3	1.2	1	1.4	4	1.2
低ナトリウム血症	8	3.2	0	0.0	8	2.5
神経系障害						
肝性脳症	79	31.3	18	25.7	97	30.1
心臓障害						
心房細動	4	1.6	1	1.4	5	1.6
うっ血性心不全	7	2.8	1	1.4	8	2.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害						
胸水	9	3.6	1	1.4	10	3.1
呼吸不全	6	2.4	1	1.4	7	2.2

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-38. 重篤な TEAE の一覧（1%以上）（RFHE3002）（続き）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		全 L-105 群 （N=322）	
	発現 例数	発現率 （%）	発現 例数	発現率 （%）	発現 例数	発現率 （%）
胃腸障害						
腹痛	8	3.2	2	2.9	10	3.1
腹水	15	6.0	2	2.9	17	5.3
胃腸出血	9	3.6	3	4.3	12	3.7
イレウス	3	1.2	1	1.4	4	1.2
悪心	2	0.8	2	2.9	4	1.2
食道静脈瘤出血	4	1.6	3	4.3	7	2.2
上部消化管出血	9	3.6	2	2.9	11	3.4
嘔吐	2	0.8	2	2.9	4	1.2
肝胆道系障害						
肝硬変	7	2.8	7	10.0	14	4.3
肝不全	23	9.1	5	7.1	28	8.7
肝腎症候群	4	1.6	2	4.3	7	2.2
肝障害	5	2.0	0	0.0	5	1.6
腎および尿路障害						
腎不全	12	4.8	2	2.9	14	4.3
急性腎不全	30	11.9	5	7.1	35	10.9
一般・全身障害および投与部位の状態						
無力症	5	2.0	1	1.4	6	1.9
胸痛	4	1.6	0	0.0	4	1.2
全身性浮腫	2	0.8	2	2.9	4	1.2
末梢性浮腫	3	1.2	1	1.4	4	1.2
外科および内科処置						
肝移植	22	8.7	7	10.0	29	9.0

MedDRA/J Version 18.0

（4） その他の重要な有害事象

L-105/1-A 及び RFPK9901 では試験の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 2 名（いずれも L-105 群）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、声帯の炎症及び便秘であった。重篤な有害事象を除いた治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-39 に示した。

RFHE9702 では、2 名が有害事象（肝性脳症、腹水及び関節腫脹）により治験を中止した。このうち、1 名（腹水及び関節腫脹）は治験薬との関連が否定されなかった。治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-40 に示した。

RFHE9701 では 4 名（ラクチトール群 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。治験の中止に至った有害事象は、消化不良、上腹部痛、肝性脳症、腹膜炎及び尿路感染であった。このうち、1 名（消化不良及び上腹部痛）は治験薬との関連が否定されなかった。死亡及び重篤な有害事象を除いた治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-41 に示した。

参考資料である RFHE9901 では、3 名（L-105 群 2 名、プラセボ群 1 名）の被験者が有害事象（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、L-105 群で徐脈、消化管感染及びプラセボ群で下痢であった。いずれも治験薬との関連はなかった。重篤な有害事象を除いた治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-42 に示した。

参考資料である RFHE3001 では、25.1%（75/299 名）が治験の中止に至った有害事象（TEAE）を発現し、L-105 群で 21.4%（30/140 名）、プラセボ群で 28.3%（45/159 名）であった。最も多かった TEAE は肝性脳症であり、L-105 群で 14/140 名（10.0%）、プラセボ群で 30/159 名（18.9%）であった。重篤な TEAE（死亡も含む）及び肝性脳症を除いた TEAE は、L-105 群で下痢、脱水及び発疹が各 1 名、及びプラセボ群で発疹及び錯乱状態が各 1 名であった。このうち、下痢（L-105 群 1 名）及び発疹（L-105 群 1 名、プラセボ群 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。重篤な TEAE（死亡も含む）及び肝性脳症を除いた治験の中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.4-43 に示した。

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。治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-44 に示した。

参考資料である RFHE3002 では、31.4%（101/322 名）が試験の中止に至った有害事象（TEAE）を発現し、新規 L-105 群が 30.6%（77/252 名）、継続 L-105 群が 34.3%（24/70 名）であった。このうち 29.8%（96/322 名）は重篤な TEAE のために治験を中止した。治験中止となった TEAE のほとんどは、肝関連事象（肝硬変、肝不全、脂肪肝、肝腎不全、肝腎症候群、肝障害、胆管癌、肝癌、肝癌破裂、肝性脳症、肝肺症候群及び肝移植）であった。重篤な TEAE（死亡例も含む）及び肝性脳症を除いた TEAE は、腹痛（2 名）、不安、便秘及び発疹（各 1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。重篤な TEAE（死亡例も含む）及び肝性脳症を除いた治験の中止に至った TEAE の一覧を表 2.7.4-45 に示した。

表 2.7.4-39. 治験の中止に至った有害事象（L-105/2-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	転帰
L-105	1094	1200	女	68	声帯炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	声帯の炎症	5	9	不明	軽度	回復
L-105	1046	1200	男	71	便秘の悪化	胃腸障害	便秘	8	6	無	中等度	回復

MedDRA/J Version 18.0

治験の中止に至った有害事象の一覧は SAE を除いた。

表 2.7.4-40. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9702）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間	因果関係	程度	転帰
L-105	007	1200	男	59	グレード 4 の肝性脳症	神経系障害	肝性脳症	8	継続	関連なし	中等度	継続（治験終了時）
L-105	059	600	男	55	腹水	胃腸障害	腹水	8	継続	おそらく関連あり	中等度	治療中（治験終了時）
					足首の浮腫	筋骨格系および結合組織障害	関節腫脹	8	継続	おそらく関連あり	中等度	治療中（治験終了時）

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数

表 2.7.4-41. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9701）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	転帰
ラクチトール	35	6000	男	66	胸やけ	胃腸障害	消化不良	3	3	関連があるかもしれない	中等度	回復
					心窩部痛	胃腸障害	上腹部痛	3	3	関連があるかもしれない	中等度	回復
	84	6000	男	63	肝性脳症悪化	神経系障害	肝性脳症	3	ND	関連なし	中等度	回復
	101	6000	男	63	腹膜炎の悪化	感染症および寄生虫症	腹膜炎	5	ND	関連なし	中等度	不明
	150	6000	男	68	尿路感染	感染症および寄生虫症	尿路感染	3	ND	関連なし	中等度	回復

MedDRA/J Version 18.0

治験の中止に至った有害事象の一覧は死亡及び SAE を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-42. 治験の中止に至った有害事象（RFHE9901）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	転帰
L-105	02-005	1200	男	66	徐脈	心臓障害	徐脈	2	6	関連なし	高度	回復
	04-074	1200	男	58	消化管感染	感染症および寄生虫症	消化管感染	8	4	関連なし	中等度	回復
プラセボ	04-016	－	女	48	下痢	胃腸障害	下痢	8	2	おそらく関連なし	中等度	回復

MedDRA/J Version 18.0

治験の中止に至った有害事象の一覧は SAE を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出

表 2.7.4-43. 試験の中止に至った TEAE（RFHE3001）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	転帰
L-105	4690002	1100	女	52	下痢	胃腸障害	下痢	51	5	関連あり	中等度	回復
	6550001	1100	女	59	脱水	代謝および栄養障害	脱水	116	3	関連なし	ND	回復
	6790006	1100	女	26	発疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	7	継続	関連あり	中等度	未回復
プラセボ	5910004	－	女	54	皮疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	32	22	関連あり	中等度	回復
	7540003	－	男	60	錯乱増加	精神障害	錯乱状態	64	24	関連なし	中等度	回復

MedDRA/J Version 18.0

治験の中止に至った TEAE の一覧は SAE（死亡も含む）及び肝性脳症を除いた、a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出、ND：Not Documented

表 2.7.4-44. 治験の中止に至った有害事象（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	転帰
L-105	1122	1200	男	70	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染症	50	7	無	軽度	回復
	1128	1200	女	51	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染症	7	16	無	中等度	回復

MedDRA/J Version 18.0

治験の中止に至った有害事象の一覧は SAE を除いた

表 2.7.4-45. 治験の中止に至った TEAE（RFHE3002）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数 [a]	持続期間 [b]	因果関係	程度	転帰
新規 L-105 群	RFHE9999-0478-0071	1100	男	62	不安悪化	精神障害	不安	23	7	関連あり	中等度	回復
	RFHE9999-0661-0054	1100	男	69	便秘	胃腸障害	便秘	29	132	関連あり	高度	回復
	RFHE9999-0680-0051	1100	女	51	腹痛	胃腸障害	腹痛	42	15	関連あり	中等度	回復
	RFHE9999-0807-0051	1100	男	41	腹痛	胃腸障害	腹痛	3	5	関連あり	中等度	回復
	RFHE9999-0876-0058	1100	女	47	皮疹	皮膚および皮下組織障害	発疹	57	継続	関連あり	中等度	未回復

MedDRA/J Version 18.0

a 初回投与日を Day 1 として起算したときの経過日数、b 転帰日から発現日を引き 1 日足して算出

（5） 器官別又は症候群別有害事象の解析

L-105 は消化管内で作用する抗菌薬であることから、器官別大分類（SOC）の「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」について、7 試験（L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701、RFHE9901、RFHE3001、L-105/3-A 及び RFHE3002）での L-105 の副作用を以下に示した。

また、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ことから、器官別大分類の「耳および迷路障害」及び「腎および尿路障害」についても、L-105 の副作用を以下に示した。

1） 胃腸障害

L-105/2-A（84 名）で腹痛及び痔出血が各 1 名で発現した。いずれも軽度であり、試験の中止に至った被験者はいなかった。

RFHE9702（600 mg 群 18 名、1200 mg 群 19 名、2400 mg 群 17 名）で腹水（600 mg 群 1 名）、嘔吐と下痢合併（600 mg 群 1 名）及び悪心（2400 mg 群 2 名）が発現した。悪心の 2 名はいずれも軽度であり、腹水及び嘔吐と下痢合併の程度は中等度であった。

RFHE9701（50 名）では下痢（2 名）のみであった。いずれも軽度であり、治験期間中に回復であった。

RFHE9901（48 名）で悪心（3 名）、腹部膨満、消化不良、放屁（各 2 名）、下痢、便秘、口腔浮腫（各 1 名）が発現した。これらの程度は便秘が高度、消化不良、腹部膨満、悪心（各 2 名）及び口腔浮腫（1 名）は中等度、放屁（2 名）、下痢及び悪心（1 名）は軽度であった。

RFHE3001（140 名）で重篤な TEAE は腹水（1 名）及び下痢（1 名）であった。腹水の程度は高度、下痢は中等度であり、いずれも治験中に回復し、治験を中止することなく完了した。また TEAE（重篤な TEAE を除く）は下痢（5 名）、悪心（4 名）、腹部膨満（3 名）、上腹部痛（2 名）、腹痛、腹水、口内乾燥、放屁、腹部不快感、嘔吐（各 1 名）であり、発現した TEAE はいずれも 5 名（3.6%）以下と低頻度であった。

L-105/3-A（142 名）で便秘（4 名）、下痢（2 名）、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、悪心及び痔出血（各 1 名）が発現した。いずれも程度は軽度であった。

RFHE3002（322 名）で重篤な TEAE は腹痛（1 名）が見られた。程度は中等度で、治験中に回復し、治験を中止することなく完了した。また TEAE（重篤な TEAE を除く）は悪心（6 名）、腹痛（4 名）、下痢、放屁、嘔吐（各 4 名）、上腹部痛、便秘（各 2 名）、腹部膨満、腹水、消化不良、変色便（各 1 名）であり、発現した TEAE はいずれも 6 名（1.9%）以下と低頻度であった。

2） 感染症および寄生虫症

L-105/2-A、RFHE9701 及び RFHE9901 では副作用はなかった。

RFHE9702 で外陰部膣カンジダ症（600 mg 群 1 名）及びカンジダ感染（1200 mg 群 1 名）が発現した。いずれも程度は中等度であった。

RFHE3001 で重篤な TEAE はクロストリジウム大腸炎（2 名）が発現した。いずれも程度は高度であり、転帰は回復であった。そのうち、1 名は治験を中止し、1 名は治験を完了した。また TEAE（重篤な TEAE を除く）は伝染性単核症（1 名）であり、発現した TEAE は 1 名（0.7%）と低頻度であった。

L-105/3-A で敗血症が 1 名に発現したのみであり、程度は中等度であった。

RFHE3002 で重篤な TEAE はカンピロバクター胃腸炎（1 名）が発現した。程度は中等度で、治験中に回復し、治験を中止することなく完了した。また TEAE（重篤な TEAE を除く）はカンピロバクター胃腸炎、クレブシエラ性菌血症及び細菌性腹膜炎（各 1 名）のみであり、発現した TEAE はいずれも 1 名（0.3%）と低頻度であった。クエブシエラ性菌血症は中等度、カンピロバクター胃腸炎及び細菌性腹膜炎は高度であった。

3） 耳および迷路障害

L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701、RFHE3001 及び RFHE9901 では副作用はなかった。

L-105/3-A で回転性めまいが 1 名に発現したのみであり、程度は軽度であった。

RFHE3002 で聴力低下及び耳鳴（各 1 名）が発現したのみであった。程度はいずれも軽度であった。

4） 腎および尿路障害

L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701、RFHE3001、L-105/3-A では副作用はなかった。

RFHE9901 で頻尿（1 名）のみが発現したが、程度は軽度であった。

RFHE3002 で排尿困難（1 名）のみが発現したが、程度は中等度であった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象について、各総括報告書における記述箇所を表 2.7.4-46 に示した。

なお、評価資料の L-105/2-A、RFHE9702、RFHE9701、L-105/3-A について、死亡及びその他の重篤な有害事象の個別症例の詳細（経過）をそれぞれ 2.7.6.3.1、2.7.6.3.3、2.7.6.4.1 及び 2.7.6.4.4 に示した。

表 2.7.4-46. 死亡及び重篤な有害事象の記載箇所

試験番号	記述箇所		
	死亡	重篤な有害事象	中止に至った有害事象
L-105/2-A（5.3.5.1-4）	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象
RFHE9702（5.3.3.2-3）	Second addendum -2.summary of supplemental safety data -3. subject narratives	Second addendum -2.summary of supplemental safety data -3. subject narratives	Second addendum -2.summary of supplemental safety data -3. subject narratives
RFHE9701（5.3.5.1-1）	13.5.1 Adverse events Second addendum -2.summary of supplemental safety data -3. subject narratives	13.5.1 Adverse events Second addendum -2.summary of supplemental safety data -3. subject narratives	Second addendum -3. subject narratives
L-105/3-A（5.3.5.2-1）	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象	12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象
RFHE9901（5.3.5.1-2）	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events
RFHE3001（5.3.5.1-3）	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events
RFHE3002（5.3.5.2-2）	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events	12.3 Deaths, other serious adverse events, and other significant adverse events

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性評価に用いた評価資料 6 試験における臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）について検討した。

L-105/1-A では、臨床検査で臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

RFPK9901 では、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

L-105/2-A では、全ての臨床検査値で、投与後に一定の動きを示すような傾向はなく、L-105 群とラクチトール群の平均値は、いずれの時点も同程度であった。

RFHE9702 では、数名が血液学的検査値及び血液生化学的検査値で異常値があったが、治験期間中、異常値の数は減少傾向であった。治験薬に関連した異常値はみられなかった。

RFHE9701 では、2 つの解析を実施し、1 つは治験終了時の臨床検査異常値の割合を L-105 群とラクチトール群で比較したところ、カリウム（L-105 群 24.3%、ラクチトール群 7.5%）で統計学的有意差がみられた以外、2 群間で差は認めらなかった。もう 1 つはベースラインと治験終了時の臨床検査値を比較したところ、単球（L-105 群でベースライン 7.9%、終了時 21.2%）、GPT（ラクチトール群でベースライン 42.0%、終了時 61.0%）で統計学的有意差がみられた以外、差は認めれらなかった。

L-105/3-A では、全ての臨床検査値で、投与後に一定の動きを示すような傾向はなかった。

なお、RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002 については参考資料として記載した。

RFHE9901 では、治験中の臨床検査値について異常な所見はなかった。ベースライン（正常値）から最終観察日（異常値）の変化において、群間で差は認められなかった。RFHE3001 では、臨床検査のベースラインから最終観察日までの変化が少なく、プラセボ群と L-105 群との間に一貫性のある差はなかった。RFHE3002 では、臨床検査値について、新規 L-105 群と継続 L-105 群の被験者間で一貫性のある差はなかった。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連するほかの観察項目

安全性評価に用いた評価資料 6 試験について検討した。L-105/1-A では、また、QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。その他、内科的診察、血圧（収縮期・拡張期）、脈拍数、体温及び体重の各項目、心電図検査及び糞便検査で臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。RFPK9901 では、ベースラインからの臨床的に重要なバイタルサインの変化は認められなかった。

L-105/2-A では、バイタルサインは安全性の評価項目としなかった。また、心臓障害に関する有害事象として、L-105 群で 1 名に洞性徐脈が発現したが、治験薬との因果関係は否定されており、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。心電図について治験薬の投与により臨床的に重要な変化や変動はなかった。

RFHE9702 及び RFHE9701 ではバイタルサイン等の観察は実施しなかった。

L-105/3-A では、バイタルサインは安全性の評価項目としなかった。また、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 名に発現した。第二度房室ブロック及び洞性徐脈については治験薬との因果関係が否定されたが、動悸は不明と判定された。動悸は軽度で発現期間が 1 日間のみであり、L-105/2-A 開始前より動悸が発現していたこと及び L-105/2-A 期間中（ラクチトール群）でも動悸が発現しており、L-105/3-A 期間中に回復したこと

から治験薬との関連性は低いと考えられる。心電図について治験薬の投与により臨床的に重要な変化や変動はなかった。

なお、RFHE9901、RFHE3001 及び RFHE3002 については参考資料として記載した。

RFHE9901 では、バイタルサインは臨床的に問題となる傾向はなかった。RFHE3001 では、ベースラインから最終観察日までのバイタルサインの変化が少なく、プラセボ群と L-105 群との間に一貫性のある差はなかった。RFHE3002 では、ベースラインから最終観察日までのバイタルサインの変化は少なく、新規 L-105 群と継続 L-105 群との間で一貫性のある差はなかった。

なお、L-105/1-A の結果から、日本人と外国人の薬物動態特性に類似性が認められること、非臨床試験で QT 間隔に及ぼす影響が認められなかったこと、消化管からの吸収が少ない薬物であること、及び海外臨床試験及び市販後の安全性報告において QT 延長に関連する特定の有害事象の発現率の増加は報告されていないことから､L-105 による QT 延長のリスクは低いと考え Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

実施していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用 [1)]

（1） L-105 のチトクローム P450 に対する影響

In vitro 薬物相互作用試験において、L-105 は 2～200 ng/mL の濃度で、以下のヒト肝チトクローム P450（CYP）分子種を阻害しないことが示された：CYP1A2、2A6、2B6、2C9、2C19、2D6、2E1 及び 3A4。L-105 は臨床での使用においてそれらの酵素を阻害しないと考えられる。

In vitro の肝細胞酵素誘導モデルにおいて、CYP3A4 を誘導することが示されている。健康女性を対象とした L-105（550 mg 1 日 3 回 7 日間投与）と経口避妊薬（エチニルエストラジオール、ノルゲスチメート）との併用で、経口避妊薬単独と比較して、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの C_{max} はそれぞれ 25%及び 13%低下した。

（2） P-糖タンパク阻害剤との併用

In vitro 試験において、L-105 は P-糖タンパク質の基質であることが示唆されている。P-糖タンパク質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。P-糖タンパク質阻害剤との併用には注意を必要と考えられる。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 [1)]

（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［ラット及びウサギ（2.6.6.6.1～2.6.6.6.7）］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。

2.7.4.5.5 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。

2.7.4.5.6 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。

2.7.4.5.7 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。

2.7.4.6 市販後データ

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：2014 年 5 月 13 日～2015 年 5 月 12 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。

イタリアで承認を取得した 1985 年 4 月 23 日以降、2015 年 5 月 12 日までに集積された重篤な副作用の一覧を表 2.7.4-47 に示した。

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧

器官別大分類 基本語	発現件数
感染症および寄生虫症	
菌血症	3
蜂巣炎	2
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	8
心内膜炎	1
胃腸炎	1
ウイルス性胃腸炎	2
Ｃ型肝炎	5
帯状疱疹	1
感染	6
感染性大腸炎	1
腎感染	1
鼻咽頭炎	1
口腔カンジダ症	1
爪囲炎	1
腹膜炎	3
肺炎	14
偽膜性大腸炎	1
腎盂腎炎	1
鼻炎	1
敗血症	11
敗血症性ショック	2
上気道感染	2
尿路感染	10
ウイルス感染	2
クロストリジウム・ディフィシレ感染	5
ブドウ球菌感染	2
細菌感染	2
クロストリジウム感染	1
大腸菌感染	1
細菌性腹膜炎	9
陰嚢感染	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 1）

器官別大分類 基本語	発現件数
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1
細菌性前立腺炎	2
カンジダ感染	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	
腺癌	1
乳癌	1
結腸癌	1
結腸癌第４期	1
肝新生物	4
リンパ腫	1
骨転移	1
食道癌	1
咽喉癌	1
子宮癌	1
遠隔転移を伴う肺癌	1
神経内分泌腫瘍	1
肺の悪性新生物	1
前立腺癌	1
遠隔転移を伴う新生物	1
腎細胞癌	1
肝癌	15
血液およびリンパ系障害	
貧血	7
凝血異常	1
好酸球増加症	1
白血球減少症	2
単球増加症	1
好中球減少症	5
汎血球減少症	1
血小板減少症	7
出血性素因	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 2）

器官別大分類 基本語	発現件数
免疫系障害	
アナフィラキシーショック	1
薬物過敏症	2
過敏症	1
免疫不全症	1
代謝および栄養障害	
脱水	11
糖尿病	4
電解質失調	1
体液貯留	12
痛風	1
ヘモクロマトーシス	1
高カルシウム血症	1
高血糖	1
低カリウム血症	1
低マグネシウム血症	1
乳酸アシドーシス	2
代謝性アシドーシス	1
テタニー	1
栄養障害	1
食欲減退	2
高浸透圧性高血糖状態	1
精神障害	
異常な夢	2
激越	1
アルコール乱用	2
アルコール症	2
不安	1
歯ぎしり	1
カタトニー	2
錯乱状態	34
譫妄	2

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 3）

器官別大分類 基本語	発現件数
妄想	1
抑うつ気分	1
うつ病	2
失見当識	2
幻覚	2
不眠症	2
故意の自傷行為	2
躁病	1
中期不眠症	1
パニック反応	1
妄想症	1
凝視	1
自殺念慮	2
自殺企図	2
思考異常	2
精神状態変化	3
ディスフェミア	1
コミュニケーション障害	2
異常行動	1
自傷行動	2
神経系障害	
味覚消失	1
意識変容状態	1
健忘	3
失語症	4
灼熱感	1
脳出血	1
脳血管発作	7
昏睡	11
肝性昏睡	3
認知症	1
意識レベルの低下	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 4）

器官別大分類 基本語	発現件数
糖尿病性昏睡	1
注意力障害	1
浮動性めまい	8
転倒発作	1
味覚異常	2
ジスキネジア	1
脳症	3
てんかん	1
頭痛	8
肝性脳症	23
反射亢進	1
過眠症	2
思考散乱	2
嗜眠	4
意識消失	6
記憶障害	1
精神的機能障害	3
片頭痛	2
錯感覚	1
失神寸前の状態	2
反復言語	1
痙攣発作	8
傾眠	3
会話障害	3
失神	2
振戦	9
刺激無反応	4
視野欠損	1
平衡障害	2
第７脳神経麻痺	1
起立障害	1
脳血腫	2

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 5）

器官別大分類 基本語	発現件数
認知障害	1
書字障害	1
群発頭痛	1
パーキンソン病	1
脳損傷	2
眼障害	
眼瞼浮腫	1
霧視	2
視力障害	1
眼運動障害	1
耳および迷路障害	
難聴	1
回転性めまい	4
片耳難聴	1
中耳滲出液	1
心臓障害	
不整脈	2
心房細動	3
心停止	1
心不全	2
うっ血性心不全	3
心血管障害	1
冠動脈疾患	1
心筋梗塞	1
心筋炎	1
動悸	2
頻脈	2
頻脈性不整脈	1
心血管不全	1
血管障害	
循環虚脱	2
潮紅	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 6）

器官別大分類 基本語	発現件数
高血圧	2
低血圧	8
血栓症	1
出血	3
内出血	2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
アレルギー性胞隔炎	1
誤嚥	1
息詰まり	1
慢性閉塞性肺疾患	2
咳嗽	2
発声障害	1
呼吸困難	21
鼻出血	1
喀血	1
低酸素症	1
喉頭浮腫	2
肺障害	3
咽頭浮腫	2
胸水	6
誤嚥性肺炎	1
肺線維症	1
肺水腫	2
呼吸不全	2
鼻漏	1
咽喉刺激感	1
胸水症	1
咽頭紅斑	1
口腔咽頭痛	2
胃腸障害	
腹部不快感	1
腹部膨満	6

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 7）

器官別大分類 基本語	発現件数
腹痛	21
下腹部痛	3
上腹部痛	5
腹水	17
便秘	3
クローン病	1
下痢	24
血性下痢	1
口内乾燥	1
十二指腸穿孔	1
消化不良	1
嚥下障害	3
おくび	1
便失禁	2
変色便	1
放屁	4
食中毒	1
胃出血	2
胃穿孔	1
胃潰瘍	1
胃腸出血	4
歯肉出血	2
血便排泄	5
腸管拡張症	1
大腸穿孔	1
口唇浮腫	2
粘液便	1
悪心	14
食道出血	1
食道静脈瘤出血	3
膵嚢胞	1
膵臓障害	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 8）

器官別大分類 基本語	発現件数
膵炎	3
直腸出血	4
レッチング	1
小腸閉塞	3
口内炎	1
舌腫脹	2
舌浮腫	3
臍ヘルニア	1
上部消化管出血	1
嘔吐	13
大腸出血	1
食道静脈瘤	3
顕微鏡的大腸炎	1
胃静脈瘤出血	1
血性腹水	1
限局性腹腔内液貯留	1
肛門直腸不快感	1
消化管刺激症状	1
肝胆道系障害	
急性肝不全	1
原発性胆汁性肝硬変	1
胆汁うっ滞	2
アルコール性肝硬変	2
胆嚢障害	1
肝硬変	32
肝不全	37
肝機能異常	3
急性肝炎	1
胆汁うっ滞性肝炎	2
中毒性肝炎	1
肝細胞損傷	1
肝腫大	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 9）

器官別大分類 基本語	発現件数
肝毒性	1
黄疸	1
肝障害	22
胆管消失症候群	1
慢性肝不全	8
肝病変	1
皮膚および皮下組織障害	
血管浮腫	8
水疱	1
水疱性皮膚炎	1
剥脱性皮膚炎	1
皮膚乾燥	1
湿疹	1
紅斑	1
皮下出血	1
そう痒症	9
紫斑	3
発疹	9
紅斑性皮疹	1
全身性皮疹	4
斑状丘疹状皮疹	1
そう痒性皮疹	1
皮膚壊死	1
スティーブンス・ジョンソン症候群	1
中毒性表皮壊死融解症	2
蕁麻疹	14
全身紅斑	1
全身性そう痒症	1
中毒性皮疹	1
剥脱性発疹	1
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 10）

器官別大分類 基本語	発現件数
筋骨格系および結合組織障害	
関節痛	3
背部痛	4
関節腫脹	3
筋痙縮	3
筋攣縮	2
筋肉痛	3
頚部痛	1
四肢痛	1
横紋筋融解症	3
筋骨格障害	1
腎および尿路障害	
無尿	2
高窒素血症	1
排尿困難	1
血尿	1
腎結石症	1
乏尿	1
蛋白尿	1
腎嚢胞	1
腎障害	2
腎不全	24
尿失禁	2
尿細管間質性腎炎	3
尿臭異常	1
腎機能障害	3
慢性腎臓病	2
急性腎不全	5
妊娠、産褥および周産期の状態	
自然流産	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 11）

器官別大分類 基本語	発現件数
生殖系および乳房障害	
卵巣嚢胞	1
陰嚢腫脹	1
先天性、家族性および遺伝性障害	
気管食道瘻	1
一般・全身障害および投与部位の状態	
無力症	14
胸痛	3
悪寒	2
状態悪化	27
死亡	11
薬効低下	1
薬効欠如	5
薬物相互作用	4
顔面浮腫	7
疲労	6
異常感	4
冷感	1
歩行障害	4
ヘルニア	1
低体温	1
インフルエンザ様疾患	1
倦怠感	9
多臓器不全	5
浮腫	2
末梢性浮腫	11
疼痛	3
発熱	14
リバウンド効果	1
不活発	1
腫脹	3
末梢腫脹	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 12）

器官別大分類 基本語	発現件数
限局性浮腫	2
心突然死	1
歩行不能	1
非承認適応に対する薬効欠如	1
臓器不全	1
疾患進行	1
非心臓性胸痛	1
口腔内泡沫	1
治療不成功	1
臨床検査	
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1
アンモニア異常	2
アンモニア増加	74
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1
血中クレアチニン増加	3
血中ブドウ糖減少	1
血中ブドウ糖増加	6
血中カリウム減少	4
血中カリウム増加	4
血圧低下	1
血圧上昇	7
血中ナトリウム減少	4
血中甲状腺刺激ホルモン増加	1
好酸球数増加	2
全血球数減少	1
尿中血陽性	3
ヘモグロビン異常	1
ヘモグロビン減少	4
心拍数異常	1
心拍数増加	1

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 13）

器官別大分類 基本語	発現件数
国際標準比減少	1
国際標準比増加	4
血小板数減少	4
プロトロンビン時間延長	1
呼吸数増加	1
体重減少	3
体重増加	1
白血球数増加	2
尿比重増加	1
トランスアミナーゼ上昇	2
血中アルコール増加	1
肝酵素上昇	1
腎機能検査異常	1
穿刺	2
クロストリジウム検査陽性	2
ブドウ球菌検査陽性	1
パスツレラ検査陽性	1
傷害、中毒および処置合併症	
偶発的過量投与	1
移植手術における合併症	1
放射線性膀胱炎	1
転倒	17
大腿骨骨折	1
頭部損傷	2
股関節部骨折	5
企図的過量投与	2
多発骨折	1
肋骨骨折	1
胸椎骨折	1
挫傷	1
処方に基づく過量投与	1
適応外使用	2

MedDRA/J Version 18.0

表 2.7.4-47. 重篤な副作用の一覧（続き 14）

器官別大分類 基本語	発現件数
過少量投与	1
喉頭損傷	1
関節損傷	1
上肢骨折	2
下肢骨折	1
処方過誤	1
誤用量投与	1
表示された薬物－疾患相互作用による投薬過誤	1
妊娠時の胎児の曝露	1
企図的過少量投与	1
製品使用の問題	5
外科および内科処置	
下肢切断	1
外科手術	1
心臓手術	1
四肢手術	1
ヘルニア修復	1
輸血	1
社会環境	
治療非遵守	18

MedDRA/J Version 18.0

2.7.4.7 引用文献

1) 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】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.5 参考文献

あすか製薬株式会社

目次

2.7.5 参考文献 3
2.7.5.1 モジュール 2.5 引用文献 3
2.7.5.2 モジュール 2.7.2 引用文献 6
2.7.5.3 モジュール 2.7.3 引用文献 8
2.7.5.4 モジュール 2.7.4 引用文献 8

2.7.5 参考文献

2.7.5.1 モジュール 2.5 引用文献

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】

2.7.5.2 モジュール 2.7.2 引用文献

1) 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】

2) DuPont HL, Jiang ZD, Okhuysen PC, Ericsson CD, de la Cabada FJ, Ke S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin to prevent travelers' diarrhea. Ann Intern Med. 2005;142:805-12.【5.4-41】

3) 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】

4) Johnson PC, Ericsson CD, Morgan DR, Dupont HL, Cabada FJ. Lack of emergence of resistant fecal flora during successful prophylaxis of traveler's diarrhea with norfloxacin. Antimicrob Agents Chemother. 1986;30(5):671-4.【5.4-42】

5) Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, et al. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. Dig Dis Sci. 1999 Jun;44(6):1220-1.【5.4-43】

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

7) De Leo C, Eftimiadi C, Schito GC. Rapid disappearance from the intestinal tract of bacteria resistant to rifaximin. Drugs Exp Clin Res. 1986;12(12):979-81.【5.4-44】

8) Jiang ZD, DuPont HL. Rifaximin: *in vitro* and *in vivo* antibacterial activity - a review. Chemotherapy. 2005;51 Suppl 1:67-72.【5.4-45】

9) Taylor DN, Bourgeois AL, Ericsson CD, Steffen R, Jiang ZD, Halpern J, et al. A randomized, double-blind, multicenter study of rifaximin compared with placebo and with ciprofloxacin in the treatment of travelers' diarrhea. Am J Trop Med Hyg. 2006;74(6):1060-6.【5.4-46】

10) Ruiz J, Mensa L, Pons MJ, Vila J, Gascon J. Development of *Escherichia coli* rifaximin-resistant mutants: frequency of selection and stability. J Antimicrob Chemother. 2008;61(5):1016-9.【5.4-47】

11) Johnson S, Samore MH, Farrow KA, Killgore GE, Tenover FC, Lyras D, et al. Epidemics of diarrhea caused by a clindamycin-resistant strain of *Clostridium difficile* in four hospitals. N Engl J Med. 1999;341(22):1645-51.【5.4-48】

12) Johnson S, Schriever C, Galang M, Kelly CP, Gerding DN. Interruption of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea episodes by serial therapy with vancomycin and rifaximin. Clin Infect Dis. 2007;44(6):846-8.【5.4-49】

13) Garey KW, Jiang ZD, Bellard A, DuPont HL. Rifaximin in treatment of recurrent *Clostridium difficile*-associated diarrhea: an uncontrolled pilot study. J Clin Gastroenterol. 2009;43:91-3.【5.4-50】

14) Neff G, Zacharias V, Jones M, Jonas M, Ravinuthala R, Novick D, et al. *Clostridium difficile* infection was not detected in patients who received rifaximin for hepatic encephalopathy in community and university practices. Am J Gastroenterol. 2008;103 Suppl 1:S176-7.【5.4-51】

15) Valentin T, Leitner E, Rohn A, Zollner-Schwetz I, Hoenigl M, Salzer HJF, et al. Rifaximin intake leads to emergence of rifampin-resistant *staphylococci.* Infect. 2011;62:34-8.【5.4-52】

16) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011; 55-8. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2012.【5.4-53】

17) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013; 66. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013.【5.4-54】

18) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Tuberculosis surveillance in Europe 2009; 56. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2011.【5.4-55】

19) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2006; 38. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2008.【5.4-56】

20) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2000; 54. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003.【5.4-57】

21) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2002; 42. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2004.【5.4-58】

22) European Tuberculosis Surveillance Programme (Euro TB). Surveillance of Tuberculosis in Europe 2001; 43. [monograph on the Internet]. Saint-Maurice: 2003.【5.4-59】

23) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2005; 145. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2006.【5.4-60】

24) European Antimicrobial Resistance Surveillance System (EARSS). EARSS Annual report. 2007; 154. [monograph on the Internet]. Bilthoven: 2008.【5.4-61】

25) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2009; 39. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2010.【5.4-62】

26) European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2012; 13. [monograph on the Internet]. Stockholm: 2013.【5.4-63】

27) Guidance for Industry: Drug Interaction Studies —Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations, Draft Guidance, Food and Drug Administration, February 2012.【4.3-15】

2.7.5.3 モジュール 2.7.3 引用文献

1) 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】

2) 高橋 善彌太, 武藤 泰敏, 清水 勝, 小島 孝雄, 江崎 治, 吉田 洋, 他. 劇症肝炎の全国集計 -初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討-: 第 12 回犬山シンポジウム「A 型肝炎・劇症肝炎」. 中外医学社. 東京. 1982;116-25.【5.4-64】

3) 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】

4) 持田 智. 特集 急性肝不全と再生医療. 1 劇症肝炎の現状 (2) 劇症肝炎の診断. 臨消内科. 2008;23(13):1749-58.【5.4-65】

2.7.5.4 モジュール 2.7.4 引用文献

1) 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】