リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認申請書添付資料

2.7.6 個々の試験のまとめ

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 8
2.7.6 個々の試験のまとめ 11
2.7.6.1 臨床試験一覧 11
2.7.6.2 生物薬剤学試験 28
2.7.6.2.1 国内第 I 相臨床試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料） 28
2.7.6.2.2 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） 50
2.7.6.2.3 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-3：RFPK1011、参考資料） 56
2.7.6.2.4 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-4：RFPK1007、参考資料） 64
2.7.6.2.5 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-5：RFPK9801、参考資料） 73
2.7.6.2.6 海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-6：RFPK1002、参考資料） 79
2.7.6.3 臨床薬物動態（PK）試験 84
2.7.6.3.1 国内第 II/III 相臨床試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料） 84
2.7.6.3.2 海外薬物動態試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK、参考資料） 122
2.7.6.3.3 海外第 II 相試験（5.3.3.2-3：RFHE9702、評価資料）（5.3.3.2-1：RFHE9702、参考資料） 133
2.7.6.3.4 海外臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-1：RFDI1008、参考資料） 154
2.7.6.3.5 海外臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：RFDI1002、参考資料） 161
2.7.6.3.6 海外臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-3：RFDI1009、参考資料） 173
2.7.6.3.7 海外臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-4：RFDI1001、参考資料） 182
2.7.6.3.8 海外臨床薬物相互作用試験（5.3.3.4-5：RFDI1045、参考資料） 189
2.7.6.4 有効性及び安全性試験 195
2.7.6.4.1 海外第 III 相試験（5.3.5.1-1：RFHE9701、評価資料） 195
2.7.6.4.2 海外第 III 相試験（5.3.5.1-2：RFHE9901、参考資料） 223
2.7.6.4.3 海外第 III 相試験（5.3.5.1-3：RFHE3001、参考資料） 235
2.7.6.4.4 国内第 III 相試験（5.3.5.2-1：L-105/3-A、評価資料） 254
2.7.6.4.5 海外第 III 相試験（5.3.5.2-2：RFHE3002、参考資料） 295

表

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧 12
表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A） 28
表 2.7.6-3. 薬物動態パラメーター（単回投与） 33
表 2.7.6-4. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響） 35
表 2.7.6-5. 薬物動態パラメーターの食事の影響の検討 35
表 2.7.6-6. 薬物動態パラメーター（反復投与） 39
表 2.7.6-7. 有害事象発現例数及び発現率（単回投与） 42
表 2.7.6-8. 有害事象発現例数及び発現率（反復投与） 42
表 2.7.6-9. QTc の中心傾向の解析（単回投与） 43

表 2.7.6-10. QTc の中心傾向の解析（反復投与）..... 47
表 2.7.6-11. 試験方法の概略（RFPK9901）..... 50
表 2.7.6-12. 被験者背景（RFPK9901）..... 53
表 2.7.6-13. L-105 に対する薬物動態パラメーター（N=14）..... 54
表 2.7.6-14. L-105 に対する薬物動態パラメーターの比（食後/空腹時）（未変換尺度）..... 54
表 2.7.6-15. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK9901）..... 55
表 2.7.6-16. 試験方法の概略（RFPK1011）..... 56
表 2.7.6-17. 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..... 60
表 2.7.6-18. 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）..... 61
表 2.7.6-19. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK1011）..... 62
表 2.7.6-20. 試験方法の概略（RFPK1007）..... 64
表 2.7.6-21. L-105-550mg 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..... 68
表 2.7.6-22. L-105-550mg 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..... 69
表 2.7.6-23. L-105-550mg 錠を単回（空腹時）又は反復投与（BID 7 日間又は TID 14 日間投与）したときの薬物動態パラメーター..... 70
表 2.7.6-24. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK1007）..... 71
表 2.7.6-25. 試験方法の概略（RFPK9801）..... 73
表 2.7.6-26. 血漿中 L-105 濃度から算出した薬物動態パラメーター..... 75
表 2.7.6-27. 血漿中放射能濃度から算出した薬物動態パラメーター..... 76
表 2.7.6-28. 有害事象（RFPK9801）..... 78
表 2.7.6-29. [^{14}C]L-105 400mg 経口投与時の薬物動態パラメーター及び尿中並びに糞便中累積排泄率..... 78
表 2.7.6-30. 試験方法の概略（RFPK1002）..... 79
表 2.7.6-31. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の胃内容排出時間（RFPK1002）..... 80
表 2.7.6-32. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の胃内容排出時間（RFPK1002）..... 81
表 2.7.6-33. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の小腸通過時間（RFPK1002）..... 81
表 2.7.6-34. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の小腸通過時間（RFPK1002）..... 81
表 2.7.6-35. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の結腸到達時間（RFPK1002）..... 82
表 2.7.6-36. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の結腸到達時間（RFPK1002）..... 82
表 2.7.6-37. 錠剤の崩壊時間（RFPK1002）..... 82
表 2.7.6-38. 有害事象（RFPK1002）..... 83
表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）..... 84
表 2.7.6-40. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）..... 91
表 2.7.6-41. 治験薬の投与期間..... 93
表 2.7.6-42. 血中アンモニア濃度..... 94
表 2.7.6-43. PSE 指数の変化率..... 94
表 2.7.6-44. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）..... 95

表 2.7.6-45. 血中アンモニア（グレード） 95
表 2.7.6-46. 羽ばたき振戦（グレード） 96
表 2.7.6-47. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード 96
表 2.7.6-48. 精神神経機能（Number connection test-A） 97
表 2.7.6-49. 精神神経機能（Number connection test-B） 98
表 2.7.6-50. 精神神経機能（Digit symbol test） 98
表 2.7.6-51. 脳波（グレード） 99
表 2.7.6-52. QOL（SF-8：身体的サマリースコア） 99
表 2.7.6-53. QOL（SF-8：精神的サマリースコア） 100
表 2.7.6-54. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A） 101
表 2.7.6-55. PSE 指数の変化率（脳波を含む） 106
表 2.7.6-56. 薬物動態パラメーター（L-105/2-A） 108
表 2.7.6-57. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-A） 111
表 2.7.6-58. 臨床分離株における L-105 に対する最小発育阻止濃度 120
表 2.7.6-59. 試験方法の概略（RFHE3002PK） 122
表 2.7.6-60. 肝機能障害患者での薬物動態パラメーター（平均値 ± 標準偏差） 125
表 2.7.6-61. 健康被験者に L-105 550mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメーター（RFPK1007） 126
表 2.7.6-62. RFHE3002PK サブ試験中の有害事象発現例数及び発現率 128
表 2.7.6-63. 肝機能障害患者及び健康被験者における L-105 500 mg、1 日 2 回投与した時の算術平均（± 標準偏差）薬物動態パラメーター 131
表 2.7.6-64. 試験方法の概略（RFHE9702） 133
表 2.7.6-65. 被験者特性（RFHE9702） 138
表 2.7.6-66. 体重 138
表 2.7.6-67. 肝性脳症の病歴 138
表 2.7.6-68. PSE 指数のベースライン 139
表 2.7.6-69. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）のベースライン 139
表 2.7.6-70. 血中アンモニアグレードのベースライン 140
表 2.7.6-71. 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 141
表 2.7.6-72. PSE 指数の共分散分析結果 141
表 2.7.6-73. 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 142
表 2.7.6-74. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの共分散分析結果 142
表 2.7.6-75. 羽ばたき振戦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 142
表 2.7.6-76. 羽ばたき振戦グレードの共分散分析結果 143
表 2.7.6-77. Number Connection Test 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 143
表 2.7.6-78. Number Connection Test グレードの共分散分析結果 143
表 2.7.6-79. 脳波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 144

表 2.7.6-80. 脳波グレードの共分散分析結果 144
表 2.7.6-81. 血中アンモニア濃度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 145
表 2.7.6-82. 血中アンモニア濃度グレードの共分散分析結果 145
表 2.7.6-83. 600 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目） 146
表 2.7.6-84. 1200 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目） 146
表 2.7.6-85. 2400 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目） 146
表 2.7.6-86. ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量（RFHE9702） 147
表 2.7.6-87. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE9702） 151
表 2.7.6-88. 試験方法の概略（RFDI1008） 154
表 2.7.6-89. ミダゾラムと L-105 7 日間又は 14 日間反復投与 vs ミダゾラム単独投与後のミダゾラムの C_{max} 及び AUC 158
表 2.7.6-90. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1008） 160
表 2.7.6-91. 試験方法の概略（RFDI1002） 161
表 2.7.6-92. 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 166
表 2.7.6-93. 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 167
表 2.7.6-94. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1002） 169
表 2.7.6-95. 試験方法の概略（RFDI1009） 173
表 2.7.6-96. Day 1（経口避妊薬単独）及び Day 15（経口避妊薬 + L-105）での EE、NGMN 及び NG 薬物動態パラメーター［算術平均（ ± SD）］ 177
表 2.7.6-97. Day 1（経口避妊薬単独）及び Day 15（経口避妊薬 + L-105）での EE、NGMN 及び NG 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 178
表 2.7.6-98. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1009） 180
表 2.7.6-99. 試験方法の概略（RFDI1001） 182
表 2.7.6-100. 薬物動態パラメーター（RFDI1001） 185
表 2.7.6-101. 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（RFDI1001） 185
表 2.7.6-102. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1001） 187
表 2.7.6-103. 試験方法の概略（RFDI1045） 189
表 2.7.6-104. 幾何平均比（L-105 単独に対する L-105 + シクロスポリン併用）とその 90%信頼区間 192
表 2.7.6-105. TEAE 発現例数及び発現率（RFDI1045）（≧10%） 194
表 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701） 195
表 2.7.6-107. 被験者特性（RFHE9701） 201
表 2.7.6-108. 肝性脳症の診断及び罹患期間（RFHE9701） 202

表 2.7.6-109. 肝性脳症のベースライン特性（RFHE9701） 203
表 2.7.6-110. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード（RFHE9701） 204
表 2.7.6-111. HE 指数の変化率（治療効果） 205
表 2.7.6-112. 血中アンモニア濃度（RFHE9701） 205
表 2.7.6-113. HE 指数（RFHE9701） 206
表 2.7.6-114. HE sum（RFHE9701） 206
表 2.7.6-115. 羽ばたき振戦グレード（RFHE9701） 207
表 2.7.6-116. Number connection test（グレード）（RFHE9701） 208
表 2.7.6-117. Number connection test（RFHE9701） 208
表 2.7.6-118. 脳波グレード（RFHE9701） 209
表 2.7.6-119. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE9701） 221
表 2.7.6-120. 試験方法の概略（RFHE9901） 223
表 2.7.6-121. 被験者背景（RFHE9901） 227
表 2.7.6-122. 奏効率 228
表 2.7.6-123. PSE 指数（Day 14） 229
表 2.7.6-124. PSE 指数（最終評価時） 229
表 2.7.6-125. PSE 指数の変化 229
表 2.7.6-126. ベースラインからの羽ばたき振戦の変化 230
表 2.7.6-127. ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化 230
表 2.7.6-128. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE9901） 232
表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001） 235
表 2.7.6-130. 被験者背景（RFHE3001） 240
表 2.7.6-131. 血中アンモニア濃度 246
表 2.7.6-132. ベースラインに対する治験終了後の血中アンモニア濃度の変化 246
表 2.7.6-133. ベースラインに対する治験終了後の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の変化 247
表 2.7.6-134. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE3001）（≧2%） 249
表 2.7.6-135. 試験方法の概略（L-105/3-A） 254
表 2.7.6-136. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/3-A） 259
表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A） 262
表 2.7.6-138. 治験薬の投与期間（L-105/3-A） 271
表 2.7.6-139. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/3-A） 273
表 2.7.6-140. 試験方法の概略（RFHE3002） 295
表 2.7.6-141. 被験者背景（RFHE3002） 299
表 2.7.6-142. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE3002）（≧3%） 301
表 2.7.6-143. 事象/曝露人年 306

図

図 2.7.6-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与） 32
図 2.7.6-2. 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） 34

図 2.7.6-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（反復投与） 37
図 2.7.6-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（反復投与トラフ値） 38
図 2.7.6-5. L-105 を 600 mg（200 mg × 3 錠）空腹時及び食後に単回及び反復投与したときの平均血漿中 L-105 濃度推移..... 59
図 2.7.6-6. 被験者の内訳（L-105/2-A） 89
図 2.7.6-7. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（Child-Pugh 分類別） 107
図 2.7.6-8. 血中薬物濃度の推移（平均値 ± 標準偏差） 124
図 2.7.6-9. Child-Pugh 分類別の L-105 血中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差） 132
図 2.7.6-10. 被験者の内訳（RFHE9702） 137
図 2.7.6-11. 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） 242
図 2.7.6-12. 最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間 244
図 2.7.6-13. Conn スコアが悪化するまでの期間（RFHE3001） 245
図 2.7.6-14. 被験者の内訳（L-105/3-A） 257

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AE	有害事象	Adverse event
ALP	アルカリホスファターゼ	Alkaline phosphatase
ALT（GPT）	アラニンアミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ)	Alanine aminotransferase (Glutamic pyruvic transaminase)
AST（GOT）	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（グルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ）	Aspartate aminotransferase (Glutamic oxaloacetic transaminase)
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
BMI	体容量指数	Body mass index
BTR	総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比	Branched chain amino acid to tyrosine ratio
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
CFF	臨界融合周波数（臨界フリッカー頻度）	Critical flicker frequency
CI	信頼区間	Confidence interval
CL	クリアランス	Clearance
CL/F	みかけのクリアランス	Apparent clearance
CLDQ	慢性肝疾患質問票	Chronic liver disease questionnaire
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
C_{min}	最低血漿中濃度（トラフ濃度）	Minimum plasma concentration
CT	コンピュータ断層撮影法	Computerized tomography
CV	変動係数	Coefficient of variation
CYP	チトクローム P450	Cytochrome P450
ECG	心電図	Electrocardiogram
EE	エチニルエストラジオール	Ethinyl estradiol
EEG	脳波	Electroencephalogram
Eq.	等量	Equivalent
ESS	エプワース眠気尺度	Epworth sleep scale
EU	欧州連合	European Union
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
FDA	米国食品医薬品局	Food and Drug Administration
Fr	相対的バイオアベイラビリティ	Relative bioavailability
HBs	B 型肝炎表面	Hepatitis B surface

略語	省略しない形	
	日本語	英語
HCV	C 型肝炎	Hepatitis C virus
HIV	後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス	Human immunodeficiency virus
HE	肝性脳症	Hepatic encephalopathy
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
INR	国際標準化比（プロトロンビン時間）	International normalized ratio
IRB	治験審査委員会	Institutional review board
ITT	治療の意図による解析	Intention-to-treat
IV	静脈内	Intravenous
K_{el}	終末相より求めた消失速度定数	Elimination rate constant
LOQ	定量限界	Limit of quantification
LSM	最小二乗平均値	Least square mean
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量	Mean corpuscular hemoglobin
MedDRA	ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集	Medical dictionary for regulatory activities
MELD	末期肝疾患モデル	Model for end-stage liver disease
MIC	最小発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度	50% Minimum inhibitory concentration
MMSE	精神状態短時間検査	Mini-mental state examinaton
MRT	平均滞留時間	Mean residence time
NCT	数字追跡テスト	Number connection test
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-Deacetyl norgestimate
NOS	他に分類されない	Not otherwise specified
PEIT	経皮的エタノール注入療法	Percutaneous ethanol injection therapy
P-gp	P-糖タンパク質	P-glycoprotein
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per protocol set
PSE	門脈−体循環性肝性脳症	Portal systemic hepatic encephalopathy
PT	基本語	Preferred term
QOL	日常生活の質	Quality of life
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
Rc	蓄積率	Accumulation ratio

略語	省略しない形	
	日本語	英語
RFA	ラジオ波焼灼術	Radiofrequency ablation
SAE	重篤な有害事象	Serious adverse event
SBP	特発性細菌性腹膜炎	Spontaneous bacterial peritonitis
SD	標準偏差	Standard deviation
SOC	器官別大分類	System organ class
$t_{1/2}$	（血漿中濃度の）終末相の消失半減期	Plasma terminal elimination half-life
TAE	肝動脈塞栓療法	Transcatheter arterial embolization
TEAE	治療下で発現した有害事象	Treatment emergent adverse event
TID	1 日 3 回	ter in die
TIPS	経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to maximum plasma concentration
T-RFLP	末端標識制限酵素断片多型分析	Terminal restriction fragment length polymorphism
Vd/F	みかけの分布容積	Apparent volume of distribution
λ_z	末端相の消失速度定数	Terminal phase rate constant

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

申請に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
L-105 第 I 相臨床試験 [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［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 : 275 mg 錠を 2 錠 （N=8）	L-105-275mg 錠 （Lot No.[redacted]）	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）
				第 2 群（1100 mg 群） 単回 : 275 mg 錠を 4 錠 反復 : 275 mg 錠を 2 錠、1 日 2 回、7 日間 （N=8）				
				第 3 群（1650 mg 群） 単回 : 275 mg 錠を 6 錠 反復 : 275 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、7 日間 （N=8）				

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 1）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした、L-105（400 mg）単回経口投与のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響試験 [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	外国人健康被験者	400 mg（200 mg 錠を 2 錠、1 日 1 回） （N=14）	L-105-200mg 錠（Lot No. [redacted]）	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）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 2）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした、高脂肪食摂取後又は空腹時に L-105（200 mg × 3 錠）を 1 日 1 回経口投与したときのバイオアベイラビリティを検討するための第 I 相、ランダム化、非盲検、単回及び反復投与による 2 部構成試験 [RFPK1011]	健康被験者に L-105 の 600mg（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 600mg（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	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-105-200mg 錠 （Batch No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-3 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 3）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした、L-105-550mg 錠単回投与時の食事の影響並びに 1 日 2 回及び 1 日 3 回反復投与時のバイオアベイラビリティを検討するランダム化、非盲検、単回及び反復投与による 2 部構成試験 [RFPK1007]	健康被験者に L-105-550 mg 錠を単回経口投与した際の食事の影響を検討する。 L-105-550 mg 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-105-550 mg 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	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-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-4 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 4）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康成人男性を対象とした、単回経口投与後の[^{14}C]L-105の薬物動態、代謝及び排泄を検討するマスバランス試験 [RFPK9801]	4 名の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 （Batch No. [redacted]）及びL-105 （Batch No. [redacted]）を含む 80 mg	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 19[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-5 （参考資料）
健康男性被験者を対象とした、L-105 2 製剤（治験製剤、市販製剤）の崩壊性をシンチグラフィーにより評価するランダム化クロスオーバー試験 [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。	ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー	外国人健康男性	200 mg （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	完了・完全な報告書	5.3.1.1-6 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 5）

試験名・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	試験の進行状況・報告書の種類	CTD 資料番号
L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 [L-105/2-A]	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、ラクチトールを対照として評価する。	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	日本人肝性脳症患者	L-105 群：1200 mg（1 日 3 回、2 錠、14 日間）（N=90）	L-105-200mg 錠（Lot.No. [redacted]）	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）
				ラクチトール群：18～36 g（1 日 3 回、1～2 包、14 日間）（N=90）	ラクチトール（Lot.No. [redacted]）			
肝機能障害患者での L-105 長期投与における薬物動態の評価（SUBSTUDY） [RFHE3002PK]	肝機能障害患者を対象に L-105（550 mg を 1 日 2 回）の定常状態における薬物動態を検討し、健康被験者における結果と比較する。	多施設共同、非盲検試験	外国人肝機能障害患者	1100 mg（550 mg 錠を 1 日 2 回、7 日間以上）（N=25、Addendum で 4 名追加）	L-105-550mg 錠（Lot.No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.2-2（参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 6）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
肝性脳症患者を対象に、L-105 3 用量（600、1200、2400 mg）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、並行群間比較、用量設定試験 [RFHE9702]	肝性脳症治療における L-105 の安全性及び有効性を 3 用量について評価する。	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	肝性脳症患者（Conn スコアグレード I、II 又は III）	600 mg 群： L-105-200mg 錠を 1 錠、1 日 3 回、7 日間（N=18） 1200 mg 群： L-105-200mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、7 日間（N=19） 2400 mg 群 L-105-200mg 錠を 4 錠、1 日 3 回、7 日間（N=17）	L-105-200mg 錠 （Lot No.[redacted]） プラセボ錠 （Lot No.[redacted]）	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）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 7）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした､経口投与したミダゾラムの薬物動態に対するL-105（550 mg 1 日 3 回投与：TID）影響について検討する、第 I 相、単一用量、非盲検試験 [RFDI1008]	併用で経口投与した際のミダゾラム（CYP3A4 のプローブ）の薬物動態の変化を指標とし、L-105（550 mg TID）が CYP3A4 に影響を有するか､否かを検討する。	非盲検、 1 群試験	外国人 健康被験者	1650 mg（550 mg 錠を 1 日 3 回、7 又は 14 日間） （N=24）	L-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]） ミダゾラム 2 mg シロップ（Lot No. [redacted]）	2008 年 8 月 [redacted] 日 ～ 2008 年 10 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.3.4-1 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 8）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした、静脈内及び経口投与したミダゾラムの単回投与の薬物動態へのL-105の影響試験 [RFDI1002]	試験の主要目的は、L-105 200 mgを8時間ごと、3日間経口投与した際に、静脈内及び経口投与したミダゾラムの薬物動態に影響を与えるか、否かについて、検討する。 試験の副次目的は、L-105 200 mgを8時間ごと、7日間経口投与した際に、静脈内及び経口投与したミダゾラムの薬物動態に影響を与えるか、否かについて、検討する。	非盲検、ランダム化、2群2期クロスオーバー、 薬物動態、薬物相互作用試験	外国人健康被験者	600 mg（200 mg 錠を1日3回、3又は7日間） （N=27）	L-105-200mg 錠（Lot No. [redacted]） ミダゾラム（1 mg/mL）注射用 （Lot No. [redacted]） ミダゾラム（2 mg/mL）シロップ （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月 [redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.4-2 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 9）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康な女性被験者を対象とした、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの経口投与時の薬物動態に対する L-105 550 mg 1 日 3 回投与の影響を検討する第 1 相試験 [RFDI1009]	健康な女性被験者に L-105 550 mg 1 日 3 回、7 日間経口投与（8 時間ごとに 1 回）した際の経口避妊薬単回投与の薬物動態への影響について検討する。	非盲検、薬物動態、薬物相互作用試験	外国人健康女性被験者	1650 mg（550 mg 錠を 1 日 3 回、7 日間） （N=42）	L-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]） 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（[redacted] として） （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.4-3 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 10）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康な女性被験者を対象とした、エチニルエストラジオール及びノルゲスチメートの単回投与の薬物動態における L-105 の影響を評価するための比較臨床試験 [RFDI1001]	健康な女性被験者に対して、L-105 200 mg、8 時間ごと 3 日間経口投与が、経口避妊薬の単回投与（Ortho-Cyclen® として 2 錠、結果としてエチニルエストラジオール 0.07 mg 及びノルゲスチメート 0.50 mg を投与した）の薬物動態を変化させるか、否かについて検討する。	非盲検、クロスオーバー、薬物動態、薬物相互作用試験	外国人健康女性被験者	200 mg（200 mg 錠を 1 日 3 回、3 日間） （N=28）	L-105-200mg 錠 （Lot No. [redacted]） エチニルエストラジオール 0.035 mg 及びノルゲスチメート 0.25 mg （[redacted] として） （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.4-4 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 11）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
健康被験者を対象とした、経口投与時の L-105 の薬物動態に対するシクロスポリンの経口投与の影響を検討する非盲検、第 1 相試験 [RFDI1045]	健康被験者を対象として、シクロスポリン 600 mg の経口投与が L-105 550 mg の単回経口投与時の薬物動態を変化させるか、否かについて検討する。	単施設、非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー、薬物相互作用試験	外国人健康被験者	550 mg（550 mg 錠を 1 日 1 回） （N=30）	L-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]） シクロスポリン：[redacted]（Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.3.4-5 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 12）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
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 [RFHE9701]	高アンモニア血症を伴い Conn スコアグレードI～III の急性又は再発肝性脳症を発症している肝硬変患者の治療における L-105 の有効性及び安全性をラクチトール標準療法との比較により評価する。	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間試験	外国人 肝性脳症患者	1200 mg 群：200 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、5～10 日間 （N=50）	L-105-200mg 錠 （Batch No.[redacted]） プラセボ:コーティング錠 （Batch No.[redacted]）	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）
				ラクチトール 60 g 群：10 g 包を 2 包、1 日 3 回、5～10 日間 （N=53）	ラクチトール 10 g 包 （Batch No.[redacted]） プラセボ：薬包 （Batch No.[redacted]）			

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 13）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
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 [RFHE9901]	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検討する。	多施設共同、ランダム化、二重盲検、プラセボ対照、並行群間試験	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	L-105 群 : 200 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、14 日間 （N=48） プラセボ群 : プラセボ錠を 2 錠、1 日 3 回、14 日間 （N=45）	L-105-200mg 錠 （Batch No.[redacted]） プラセボ錠 （Batch No.[redacted]）	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 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 14）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105（550 mg、1 日 2 回投与、6 ヵ月間）を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 [RFHE3001]	主要目的は、肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105（550 mg、1 日 2 回投与）の 6 ヵ月投与での Conn スコア及び羽ばたき振戦グレードを指標とした肝性脳症の寛解維持をプラセボと比較すること。副次目的は、肝性脳症の寛解維持での、L-105 長期投与の安全性、忍容性及び QOL をプラセボと比較すること。	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	外国人 肝性脳症の既往を有する患者	L-105 群：1100 mg （550 mg 錠を 1 日 2 回、6 か月間） （N=140） プラセボ群：プラセボ錠を 1 日 2 回、6 か月間 （N=159）	L-105 群：L-105-550mg 錠（Lot.No.[redacted]、[redacted]、[redacted]） プラセボ群：プラセボ錠（Lot.No.[redacted]、[redacted]、[redacted]）	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）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 15）

試験名・ 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	試験の進行 状況・報告 書の種類	CTD 資料番号
L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 III 相臨床試験（L-105/2-A からの継続又は切替え投与試験） [L-105/3-A]	先行する国内第 II/III 相臨床試験（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。	多施設共同、非盲検試験	日本人肝性脳症患者	400 mg（200 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、10 週間） （N=142）	L-105-200mg 錠 （Lot.No. [redacted]、[redacted]）	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）
肝性脳症の既往歴のある患者を対象とした、L-105（550 mg、1 日 2 回投与）の長期投与における安全性及び忍容性を評価することを目的とした多施設共同、非盲検試験 [RFHE3002]	肝性脳症の既往歴のある患者を対象として、L-105（550mg、1 日 2 回投与）の長期投与の安全性と忍容性を評価する。	多施設共同、非盲検試験	肝性脳症の既往歴のある患者	1100 mg（550 mg 錠を 1 日 2 回;24 ヵ月以上、承認取得又は治験終了までのいずれか早い時点まで） （N=322）	L-105-550mg 錠（Lot.No. [redacted]、[redacted]、[redacted]）	2007 年 3 月[redacted]日 ～ 2010 月 12 年[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-2 （参考資料）

2.7.6.2　生物薬剤学試験

2.7.6.2.1　国内第 I 相臨床試験（5.3.1.1-1：L-105/1-A、評価資料）

（1）　試験方法

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した。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した。試験方法の概略を表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）

治験の標題	L-105 第 I 相臨床試験
医学専門家	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終調査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
治験デザイン	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
被験者数	計画時：各群 8 名、合計 24 名 解析時：薬物動態の解析対象集団 24 名、安全性の解析対象集団 24 名
選択基準	· 同意取得時の年齢が 20 歳以上、45 歳未満の男性 · スクリーニング時の BMI が 18.5 以上、25.0 未満（小数第 2 位を四捨五入）の者 · 内科的診察、身体所見及び臨床検査等のスクリーニング検査を実施し、治験責任（分担）医師が被験者として適当と判断した者 · 本治験への参加を志願し、治験内容について十分な説明を受け、文書同意が得られた者

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）（続き 1）

除外基準	· 肝障害、腎障害、心血管系障害、血液疾患、内分泌系疾患などの本治験に不適当と考えられる疾患のある者、又はこれらの既往のある者 · てんかんなどの痙攣性疾患のある者又はこれらの既往のある者 · アルコール依存症又は薬物依存症の者、又はこれらの既往のある者 · 薬物アレルギーのある者 · 乱用薬物スクリーニング検査で陽性の者 · HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の者 · 体重が 45 kg 未満の者 · 本治験薬投与前の 4 週間以内に 200 mL、若しくは 12 週間以内に 400 mL 以上の採血をした者、又は本治験薬投与前の 2 週間以内に成分献血をした者 · 本治験薬投与前 1 週間以内の薬剤の使用状況について、治験責任（分担）医師が参加に不適当と判断した者。なお、使用しても問題ないと考えられる薬剤は、外皮用薬、眼科用薬（抗菌性点眼薬を除く）などがあげられる。 · 本治験薬投与前の 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は過去に本薬剤の治験に参加した経験がある者 · その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適当と判断した者
治験薬	L-105-275mg 錠（Lot No. [redacted]、1 錠中に有効成分である L-105 を 275 mg 含有する）
投与量	第 1 群（550 mg 群）：L-105-275mg 錠 2 錠 第 2 群（1100 mg 群）：L-105-275mg 錠 4 錠 第 3 群（1650 mg 群）：L-105-275mg 錠 6 錠

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）（続き 2）

投与方法	（1）空腹時投与 10 時間以上絶食させた後、L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）、4 錠（1100 mg）又は 6 錠（1650 mg）を水 200 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とし、その間の飲水量は 360 mL 以下とした。なお、L-105 投与 4 時間後までは安静座位を保つようにさせた。 （2）食後（高脂肪食）投与 高脂肪食（900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が 35%以上）を 20 分以内に摂り、食事終了後 10 分以内に L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）を水 200 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とし、その間の飲水量は 360 mL 以下とした。なお、L-105 投与 4 時間後までは安静座位を保つようにさせた。 （3）食後（普通食）投与 普通食を摂取した後に L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）を水と共に 1 日 2 又は 3 回経口投与した。なお、反復投与 1 日目及び 7 日目は、朝 1 回のみ経口投与した。
評価項目	薬物動態： 血漿中 L-105 濃度 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}、MRT、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F 安全性： 内科的診察、身体所見（血圧、脈拍数、体温、体重）、心電図検査（標準 12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、糞便検査（腸内細菌叢、アンモニア）、有害事象 ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察日までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 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。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）（続き 3）

統計手法	薬物動態： 投与群ごとに各観察時期での血漿中薬物濃度並びに薬物動態パラメーターの平均値及び標準偏差等を算出した。第 1 群については、空腹時又は食後に経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。 安全性： 投与群ごとに有害事象の発現率等を算出した。第 2、3 群については、投与群ごとに各観察時期での腸内細菌数の平均値及び標準偏差等を算出した。

（2） 試験成績

本治験では、全被験者 24 名が薬物動態の解析対象集団及び安全性の解析対象集団に採用され、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者背景（L-105/1-A）

本治験には被験者 24 名が組み入れられ、550、1100 及び 1650 mg 群（各 8 名）に割り付けられた。550 mg 群では、2 群 2 期クロスオーバー法を用いて、被験者 8 名に L-105 550 mg を単回経口投与した（休薬期間は 9 日）。また、1100 及び 1650 mg 群では、被験者 16 名（各 8 名）に L-105 を 1100 及び 1650 mg 単回経口投与し、7～9 日の休薬後、1100 及び 1650 mg/day を 7 日間反復経口投与した。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。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、550、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 31.0 ± 8.1、30.9 ± 7.9 及び 33.8 ± 5.5 歳であった。体重はそれぞれ 64.6 ± 5.9、60.5 ± 6.6 及び 61.3 ± 5.5 kg、BMI はそれぞれ 21.85 ± 1.60、20.68 ± 1.88 及び 20.78 ± 1.69 kg/m^2 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。また、550 mg の空腹時投与→食後投与、食後投与→空腹時投与の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、それぞれ 28.0 ± 7.9、34.0 ± 8.2 歳、体重は 63.0 ± 4.7、66.3 ± 7.2 kg であった。

2） 薬物動態の解析

a) 単回投与（空腹時）

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6-1 に示した。

L-105 単回経口投与時の血漿中薬物濃度の平均値は、投与群間でほぼ同様のパターンで推移した。血漿中薬物濃度は、投与後 0.75～1 時間に 550、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 2.970 ± 1.647（平均値 ± 標準偏差）、5.47 ± 3.19 及び 4.596 ± 2.410 ng/mL まで上昇し、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。

薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6-3 に示した。C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、550、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 3.055 ± 1.631、7.09 ± 4.25 及び 5.521 ± 2.746 ng/mL で、$AUC_{0\text{-}t}$ はそれぞれ 9.46 ± 4.81、23.62 ± 14.37 及び 14.05 ± 3.68 ng·hr/mL であり、$AUC_{0\text{-}\infty}$はそれぞれ 11.32 ± 5.32、29.47 ± 12.87 及び 16.08 ± 3.52 ng·hr/mL であった。

また、T_{max}（中央値）はそれぞれ 1.0、1.5 及び 0.8 hr であり、$t_{1/2}$ はそれぞれ 4.21 ± 2.12、4.73 ± 1.53 及び 4.20 ± 1.56 hr であった。

C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$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。

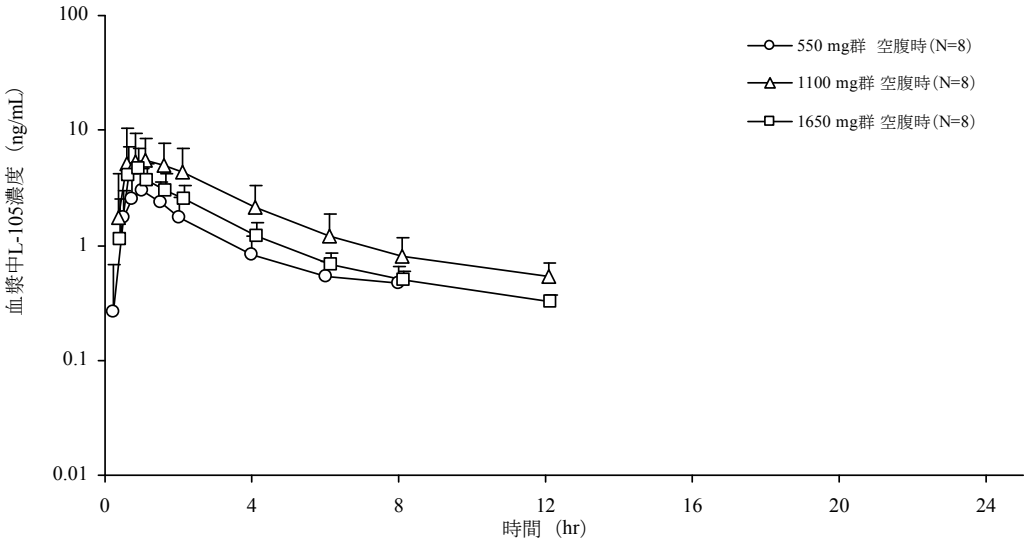


図 2.7.6-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与）

対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-3. 薬物動態パラメーター（単回投与）

投与群	投与方法	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	Vd/F (L)
550 mg群	空腹時	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	3.055	9.46	11.32	1.0	3.17	5.36	0.20266	4.21	990.1	311411.9
		標準偏差	1.631	4.81	5.32	0.3	0.75	1.75	0.09360	2.12	484.5	114560.5
		中央値	2.515	7.97	10.21	1.0	2.98	4.68	0.18229	3.80	901.8	301381.2
		最小値	1.07	3.4	4.7	0.5	2.4	3.4	0.0887	2.0	472	155173
		最大値	5.46	17.7	19.4	1.5	4.3	8.6	0.3539	7.8	1937	500618
		幾何平均値	2.685	8.42	10.25	-	3.09	5.13	0.18319	3.78	894.6	292995.9
1100 mg群	空腹時	例数	8	8	7	8	8	7	7	7	7	7
		平均値	7.09	23.62	29.47	1.6	3.64	5.39	0.16004	4.73	695.3	269160.2
		標準偏差	4.25	14.37	12.87	1.2	0.68	1.18	0.05030	1.53	209.5	81815.5
		中央値	7.18	21.92	26.83	1.5	3.62	5.25	0.15350	4.52	683.4	264688.7
		最小値	0.842	4.3	18.4	0.5	2.5	4.2	0.1005	2.9	319	183373
		最大値	15.7	54.8	57.4	4	4.7	7.6	0.2401	6.9	995	413813
		幾何平均値	5.64	19.63	27.68	-	3.58	5.29	0.15323	4.52	662.4	259375.7
1650 mg群	空腹時	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	5.521	14.05	16.08	1.3	3.28	5.20	0.18239	4.20	1788.0	668338.4
		標準偏差	2.746	3.68	3.52	1.2	0.75	1.76	0.05704	1.56	408.9	381410.0
		中央値	5.700	14.47	16.09	0.8	3.29	4.73	0.17234	4.03	1710.3	533366.0
		最小値	1.74	8.5	11.4	0.5	2.3	3.5	0.0927	2.7	1361	332572
		最大値	9.60	18.3	20.2	4	4.5	8.8	0.2594	7.5	2414	1562736
		幾何平均値	4.788	13.60	15.73	-	3.20	4.97	0.17394	3.99	1748.2	603053.7

対象：薬物動態の解析対象集団

b)　単回投与（食事の影響）

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6-2 に示した。

L-105（550 mg）の食後投与では、空腹時投与に比べ薬剤の消化管吸収の開始が遅く、T_{max} 到達後の血漿中薬物濃度の平均値は高く推移した。いずれも、血漿中薬物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。

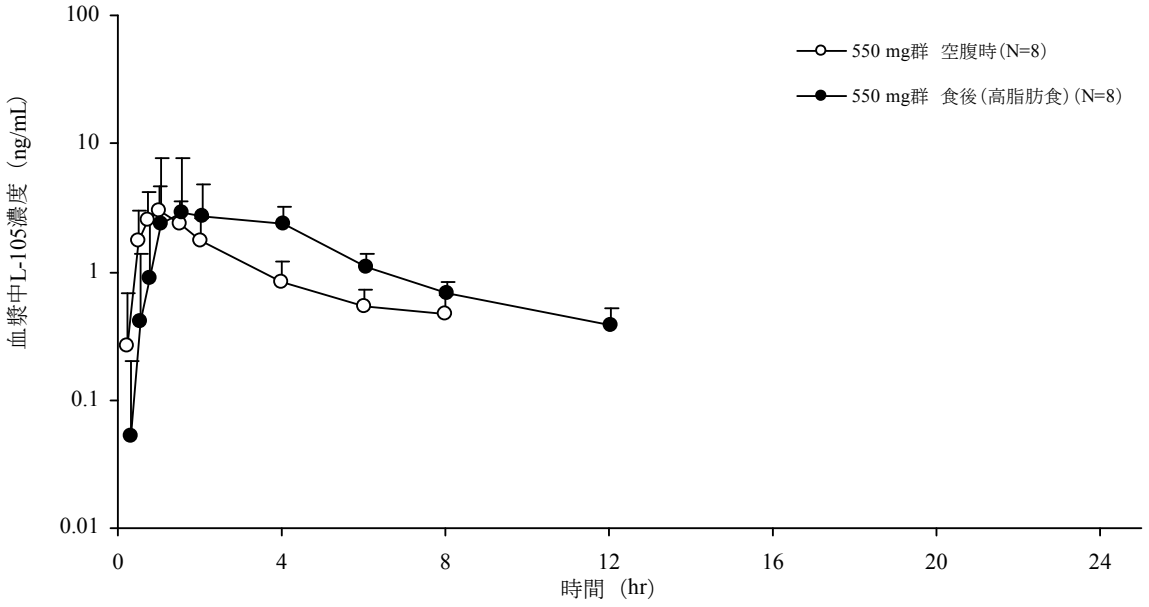


図 2.7.6-2. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（単回投与：食事の影響）

対象：薬物動態の解析対象集団

薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6-4 に示した。また、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ を用いて食事の影響を検討した結果を表 2.7.6-5 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、$t_{1/2}$ はほぼ一定であった。

AUC_{0-t}（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、空腹時及び食後投与で、それぞれ 9.46 ± 4.81 及び 15.65 ± 8.05 ng·hr/mL であり、$AUC_{0-\infty}$ はそれぞれ 11.32 ± 5.32 及び 17.73 ± 9.29 ng·hr/mL であった。

C_{max} はそれぞれ 3.055 ± 1.631 及び 4.44 ± 4.49 ng/mL であった。また、T_{max}（中央値）はそれぞれ 1.0 及び 3.0 hr であった。$t_{1/2}$ はそれぞれ 4.21 ± 2.12 及び 3.59 ± 0.97 hr 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%）及び $AUC_{0-\infty}$ は 158.1%（118.98～210.02%）であり、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 2.7.6-4. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響）

投与群	投与方法	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	MRT_{0-t} (hr)	$MRT_{0-\infty}$ (hr)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	Vd/F (L)
550 mg群	空腹時	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	3.055	9.46	11.32	1.0	3.17	5.36	0.20266	4.21	990.1	311411.9
		標準偏差	1.631	4.81	5.32	0.3	0.75	1.75	0.09360	2.12	484.5	114560.5
		中央値	2.515	7.97	10.21	1.0	2.98	4.68	0.18229	3.80	901.8	301381.2
		最小値	1.07	3.4	4.7	0.5	2.4	3.4	0.0887	2.0	472	155173
		最大値	5.46	17.7	19.4	1.5	4.3	8.6	0.3539	7.8	1937	500618
		幾何平均値	2.685	8.42	10.25	-	3.09	5.13	0.18319	3.78	894.6	292995.9
	食後（高脂肪食）	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
		平均値	4.44	15.65	17.73	2.8	4.40	5.83	0.20513	3.59	607.4	175342.0
		標準偏差	4.49	8.05	9.29	1.3	0.77	0.70	0.05524	0.97	223.0	42870.6
		中央値	3.15	14.45	15.84	3.0	4.41	5.74	0.21074	3.29	579.7	170149.6
		最小値	1.70	8.0	9.4	1	3.0	4.9	0.1255	2.2	233	111461
		最大値	15.4	34.2	39.3	4	5.4	6.8	0.3165	5.5	975	244683
		幾何平均値	3.43	14.31	16.20	-	4.34	5.79	0.19890	3.48	565.9	170707.3

対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-5. 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

c) 反復投与（食後）

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6-3 及び図 2.7.6-4 に示した。

L-105 反復経口投与時の血漿中薬物濃度の平均値は、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、ほとんどの被験者で各投与の 24 時間後には定量下限（0.25 ng/mL）未満となった。

トラフ値（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は投与群内及び投与群間でほぼ一定であり、反復投与 4、5 及び 7 日目で、1100 mg 群はそれぞれ 0.777 ± 0.259、0.631 ± 0.250 及び 0.620 ± 0.294 ng/mL で、1650 mg 群はそれぞれ 0.686 ± 0.229、0.5144 ± 0.1280 及び 0.5645 ± 0.1512 ng/mL であった。

C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でほぼ一定であった。また、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。

C_{max}（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、反復投与 1 及び 7 日目で、1100 mg 群ではそれぞれ 3.333 ± 1.032 及び 4.660 ± 2.611 ng/mL であり、1650 mg 群ではそれぞれ 2.294 ± 1.463 及び 2.449 ± 1.407 ng/mL であった。$AUC_{0-\tau}$ は 1100 mg 群でそれぞれ 12.02 ± 4.58 及び 18.36 ± 7.35 ng·hr/mL であり、1650 mg 群でそれぞれ 7.62 ± 3.90 及び 9.75 ± 3.46 ng·hr/mL であった。また、T_{max}（中央値）は 1100 mg 群でそれぞれ 2.0 及び 1.8 hr、1650 mg 群でそれぞれ 2.0 及び 2.0 hr であり、$t_{1/2}$ は 1100 mg 群でそれぞれ 3.54 ± 1.25 及び 6.24 ± 2.61 hr、1650 mg 群でそれぞれ 3.22 ± 1.62 及び 5.74 ± 2.05 hr であった。

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 2.7.6-6）。

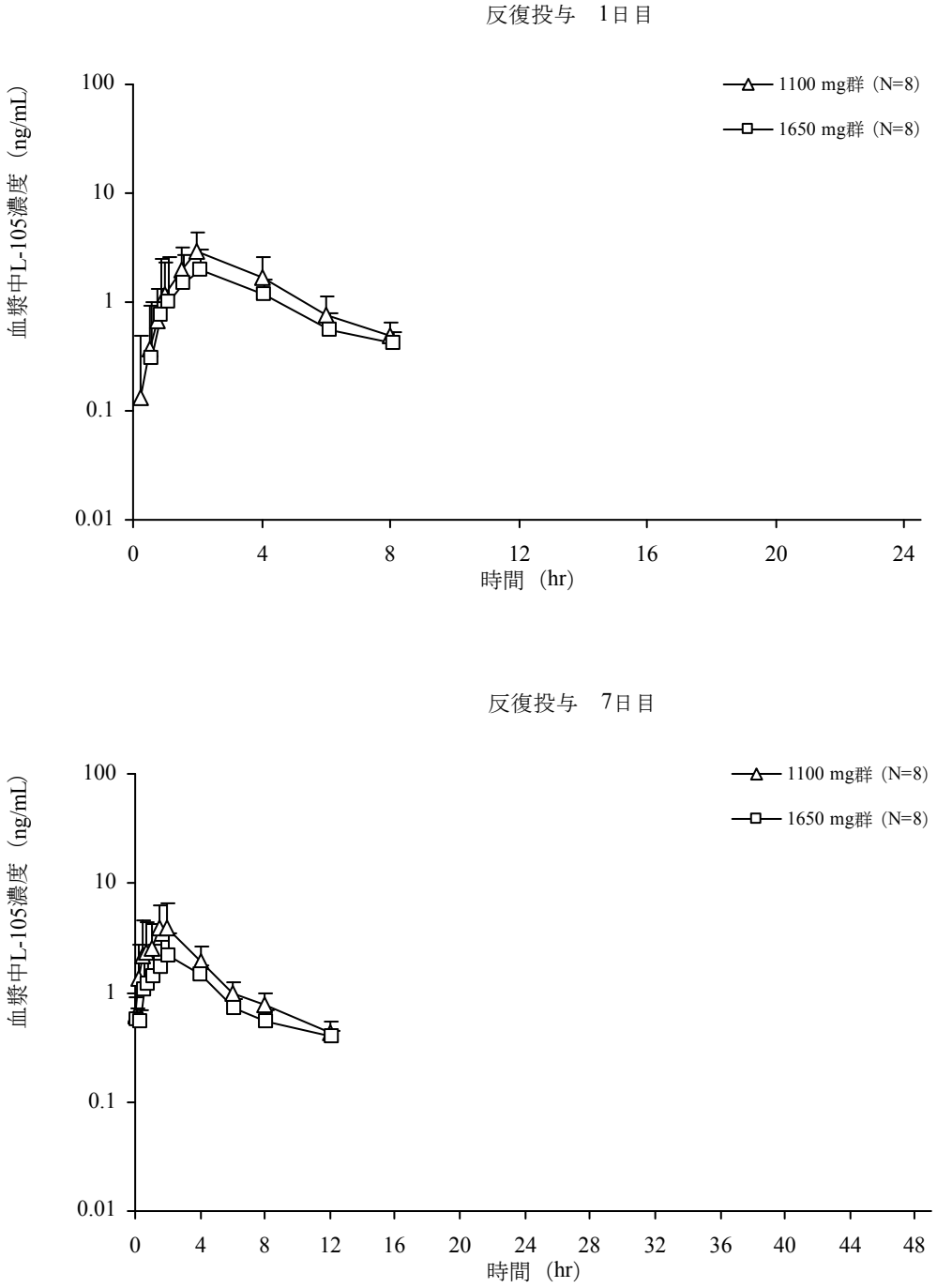


図 2.7.6-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（反復投与）

対象：薬物動態の解析対象集団

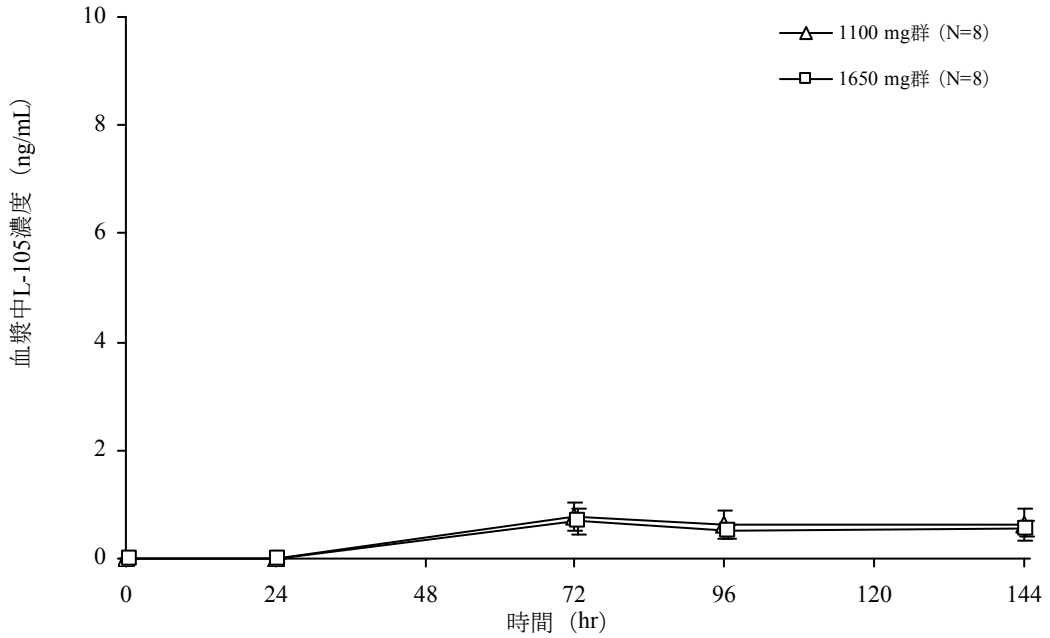


図 2.7.6-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（反復投与トラフ値）

対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-6. 薬物動態パラメーター（反復投与）

投与群	試験日	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	Vd/F (L)	$AUC_{0-\tau,day\,7}/AUC_{0-\infty,day\,1}$
1100 mg群	1日目	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	-
		平均値	3.333	11.64	12.02	13.31	2.0	0.21740	3.54	762.1	234462.8	-
		標準偏差	1.032	4.78	4.58	4.85	1.0	0.07852	1.25	247.9	116504.9	-
		中央値	3.340	10.83	11.26	12.04	2.0	0.21407	3.24	761.6	196309.6	-
		最小値	1.64	5.8	6.5	7.6	0.5	0.1127	1.8	394	112758	-
		最大値	4.85	21.5	21.5	23.3	4	0.3855	6.2	1208	411579	-
		幾何平均値	3.177	10.88	11.34	12.63	-	0.20621	3.36	726.0	211236.3	-
	7日目	例数	8	8	8	-	8	8	8	8	8	8
		平均値	4.660	19.60	18.36	-	1.8	0.12692	6.24	570.3	330841.2	1.430
		標準偏差	2.611	8.45	7.35	-	1.1	0.04643	2.61	218.1	268169.4	0.492
		中央値	3.835	16.74	16.74	-	1.8	0.11749	5.91	551.0	224026.8	1.343
		最小値	1.28	11.9	9.6	-	0.5	0.0601	3.7	282	125150	0.85
		最大値	9.75	38.1	32.5	-	4	0.1885	11.5	954	951463	2.31
		幾何平均値	4.025	18.33	17.16	-	-	0.11907	5.82	534.1	269159.5	1.359
1650 mg群	1日目	例数	8	8	8	6	8	6	6	6	6	-
		平均値	2.294	8.14	7.62	11.17	2.0	0.26006	3.22	950.9	235495.1	-
		標準偏差	1.463	4.66	3.90	4.43	0.9	0.11169	1.62	414.6	93969.1	-
		中央値	1.905	7.68	6.95	10.61	2.0	0.26987	2.68	867.1	218216.1	-
		最小値	0.700	2.4	2.7	5.6	0.75	0.1187	1.8	556	155715	-
		最大値	4.96	14.9	13.1	16.5	4	0.3898	5.8	1636	411077	-
		幾何平均値	1.919	6.92	6.72	10.40	-	0.23774	2.92	881.4	222435.2	-
	7日目	例数	8	8	8	-	8	7	7	8	7	6
		平均値	2.449	11.26	9.75	-	2.6	0.14083	5.74	1053.3	477083.8	1.017
		標準偏差	1.407	4.20	3.46	-	1.2	0.07241	2.05	372.8	251908.7	0.479
		中央値	1.790	10.98	9.12	-	2.0	0.12202	5.68	1030.4	357048.9	1.115
		最小値	1.01	5.6	5.6	-	1	0.0773	2.3	617	282487	0.44
		最大値	4.77	16.8	14.9	-	4	0.2966	9.0	1626	923786	1.64
		幾何平均値	2.120	10.51	9.21	-	-	0.12917	5.37	995.3	431042.4	0.906

対象：薬物動態の解析対象集団

（3） 安全性の解析

単回投与において、L-105 550 mg 1 日 1 回（8 名）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。L-105 1100 mg 及び 1650 mg 1 日 1 回（各 8 名）での曝露期間は 1 日間であった。

反復投与において、L-105 550 mg 1 日 2 回及び 1 日 3 回（各 8 名）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。

本治験では、死亡、その他の重篤な有害事象及び治験の中止に至るような他の重要な有害事象は発現しなかった。

単回投与における有害事象発現率を表 2.7.6-7 に示した。単回投与では、副作用は認められなかった。反復投与における有害事象発現率を表 2.7.6-8 に示した。

本治験では、有害事象は 2 名に計 2 件発現した。その内訳は、単回投与の 24 名中 1 名に 1 件及び反復投与の 16 名中 1 名に 1 件であり、いずれも 1650 mg 群で発現した。発現した有害事象は、単回投与では白血球数増加、反復投与では好酸球百分率増加で、好酸球百分率増加のみが治験責任医師により副作用と判断された。いずれの事象の程度も軽度で、無処置で消失した。

その他、臨床検査、内科的診察、身体所見、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。

心電図パラメーターは単回及び反復投与後に問題となる変動は見られなかった。

単回投与における治験期間中の QTc 間隔について、各測定時点の QTcB（Bazett の補正による QTc）、QTcF（Fridericia の補正による QTc）、ΔQTcB（投与後 QTcB の投与前との差）及び ΔQTcF（投与後 QTcF の投与前との差）の要約統計量を表 2.7.6-9 に示した。

ΔQTcB の被験者ごとの最大値の平均値 ± 標準偏差（両側 90%信頼区間の上限）は、550 mg［食後（高脂肪食）］、550 mg（空腹時）、1100 mg 及び 1650 mg 群で、それぞれ 7.4 ± 8.1 ms（12.82 ms）、5.1 ± 4.3 ms（8.02 ms）、13.0 ± 12.2 ms（21.20 ms）及び 9.1 ± 6.9 ms（13.72 ms）であった。ΔQTcF では、それぞれ-1.0 ± 8.2 ms（4.48 ms）、3.8 ± 2.4 ms（5.34 ms）、11.4 ± 6.9 ms（15.99 ms）及び 6.6 ± 5.0 ms（9.96 ms）であった。

カテゴリカル解析の結果、治験薬投与後に QTc 間隔が 450 ms を超えた被験者はいなかった。ΔQTc が 30 ms を超えた被験者は 24 名中 ΔQTcB で 1100 mg 群の 1 名のみであった。ΔQTcB 及び ΔQTcF で 60 ms を超えた被験者はいなかった。

クロス集計の結果、治験薬投与前に QTcF の絶対値が 450 ms を超えていた被験者が 550 mg（空腹時）群に 1 名いたが、治験薬投与後に 450 ms 以下となった。

血漿中薬物濃度と ΔQTcB 及び ΔQTcF の関係を検討した結果、一定の傾向は認められなかった。

また、反復投与における治験期間中の QTc 間隔について、各測定時点の要約統計量を表 2.7.6-10 に示した。

ΔQTcB の被験者ごとの最大値の平均値 ± 標準偏差（両側 90%信頼区間の上限）は、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 11.3 ± 8.7 ms（17.10 ms）及び 7.8 ± 8.6 ms（13.50 ms）であった。ΔQTcF の最大値は、それぞれ 4.4 ± 8.1 ms（9.80 ms）及び 5.1 ± 7.4 ms（10.05 ms）であった。

カテゴリカル解析及びクロス集計の結果、治験期間中に QTcB 及び QTcF で 450 ms、ΔQTcB 及び ΔQTcF で 30 ms を超えた被験者はいなかった。

血漿中薬物濃度と ΔQTcB 及び ΔQTcF の関係を検討した結果、一定の傾向は認められなかった。

表 2.7.6-7. 有害事象発現例数及び発現率（単回投与）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	550 mg群 食後（高脂肪食） N=8			550 mg群 空腹時 N=8			1100 mg群 空腹時 N=8			1650 mg群 空腹時 N=8		
		発現件数	発現例数	発現率 %	発現件数	発現例数	発現率 %	発現件数	発現例数	発現率 %	発現件数	発現例数	発現率 %
合計		0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5
臨床検査	白血球数増加	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5
	合計	0	0	0.0	0	0	0.0	0	0	0.0	1	1	12.5

MedDRA/J Version 18.0

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-8. 有害事象発現例数及び発現率（反復投与）

器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	1100 mg群 N=8			1650 mg群 N=8		
		発現件数	発現例数	発現率 %	発現件数	発現例数	発現率 %
合計		0	0	0.0	1	1	12.5
臨床検査	好酸球百分率増加	0	0	0.0	1	1	12.5
	合計	0	0	0.0	1	1	12.5

MedDRA/J Version 18.0

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-9. QTc の中心傾向の解析（単回投与）

投与群	投与方法	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後24時間	最大値*
550 mg群	食後（高脂肪食）	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	401.4	404.0	402.0	399.8	396.0	408.8
			標準偏差	17.6	17.9	18.6	16.8	22.7	19.4
			90%信頼区間	389.58 ～ 413.17	392.01 ～ 415.99	389.54 ～ 414.46	388.50 ～ 411.00	380.81 ～ 411.19	395.72 ～ 421.78
			中央値	398.5	401.5	401.5	403.5	391.0	405.5
			最小値	370	385	380	375	365	385
			最大値	425	442	440	424	429	442
		ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		2.6	0.6	-1.6	-5.4	7.4
			標準偏差		13.0	10.6	10.0	7.8	8.1
			90%信頼区間		-6.06 ～ 11.31	-6.51 ～ 7.76	-8.32 ～ 5.07	-10.62 ～ -0.13	1.93 ～ 12.82
			中央値		4.0	2.5	0.0	-6.0	6.5
			最小値		-23	-17	-17	-20	-8
			最大値		17	15	14	8	17
		QTcF	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	412.1	405.5	404.6	406.3	405.3	411.1
			標準偏差	22.6	18.6	20.6	17.0	24.8	22.6
			90%信頼区間	396.96 ～ 427.29	393.01 ～ 417.99	390.80 ～ 418.45	394.84 ～ 417.66	388.65 ～ 421.85	395.96 ～ 426.29
			中央値	404.5	398.5	394.5	403.5	396.5	403.5
			最小値	385	393	389	389	382	393
			最大値	448	446	447	434	447	447
		ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		-6.6	-7.5	-5.9	-6.9	-1.0
			標準偏差		11.7	10.1	10.0	7.4	8.2
			90%信頼区間		-14.46 ～ 1.21	-14.26 ～ -0.74	-12.61 ～ 0.86	-11.84 ～ -1.91	-6.48 ～ 4.48
			中央値		-6.0	-6.0	-5.5	-5.5	0.0
			最小値		-28	-23	-19	-23	-15
			最大値		12	8	7	1	12

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-9. QTc の中心傾向の解析（単回投与）（続き 1）

投与群	投与方法	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後24時間	最大値*
550 mg群	空腹時	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	403.3	401.0	404.6	403.4	392.9	408.4
			標準偏差	17.7	18.8	19.1	13.6	19.0	16.7
			90%信頼区間	391.37 ～ 415.13	388.41 ～ 413.59	391.81 ～ 417.44	394.28 ～ 412.47	380.12 ～ 405.63	397.18 ～ 419.57
			中央値	401.5	403.5	405.0	402.5	393.0	407.5
			最小値	375	372	378	386	361	386
			最大値	429	426	433	426	426	433
		ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		-2.3	1.4	0.1	-10.4	5.1
			標準偏差		6.4	6.7	10.6	8.9	4.3
			90%信頼区間		-6.54 ～ 2.04	-3.14 ～ 5.89	-6.99 ～ 7.24	-16.33 ～ -4.42	2.23 ～ 8.02
			中央値		-3.0	3.0	2.0	-12.5	4.5
			最小値		-12	-10	-22	-26	-2
			最大値		11	11	11	3	11
		QTcF	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	414.1	413.6	415.3	413.6	403.5	417.9
			標準偏差	21.2	22.0	19.4	15.4	21.5	19.0
			90%信頼区間	399.92 ～ 428.33	398.90 ～ 428.35	402.26 ～ 428.24	403.32 ～ 423.93	389.12 ～ 417.88	405.12 ～ 430.63
			中央値	408.0	406.0	408.5	409.0	397.0	412.5
			最小値	394	390	396	400	380	400
			最大値	451	450	448	444	443	450
		ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		-0.5	1.1	-0.5	-10.6	3.8
			標準偏差		4.1	3.9	9.4	7.6	2.4
			90%信頼区間		-3.25 ～ 2.25	-1.49 ～ 3.74	-6.79 ～ 5.79	-15.70 ～ -5.55	2.16 ～ 5.34
			中央値		-1.0	1.5	2.5	-9.0	4.5
			最小値		-7	-5	-22	-22	-1
			最大値		6	6	6	0	6

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-9. QTc の中心傾向の解析（単回投与）（続き 2）

投与群	投与方法	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後24時間	最大値*
1100 mg群	空腹時	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	397.6	397.6	400.5	404.4	403.0	410.6
			標準偏差	21.0	20.5	16.2	18.0	16.6	17.0
			90%信頼区間	383.53 ～ 411.72	383.89 ～ 411.36	389.66 ～ 411.34	392.35 ～ 416.40	391.88 ～ 414.12	399.21 ～ 422.04
			中央値	394.5	402.5	406.5	405.5	412.0	415.5
			最小値	369	370	375	379	372	379
			最大値	426	418	423	430	417	430
		ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		0.0	2.9	6.8	5.4	13.0
			標準偏差		7.3	10.3	10.3	13.8	12.2
			90%信頼区間		-4.87 ～ 4.87	-4.03 ～ 9.78	-0.14 ～ 13.64	-3.88 ～ 14.63	4.80 ～ 21.20
			中央値		0.0	1.0	7.0	6.0	11.0
			最小値		-10	-13	-8	-12	-4
			最大値		9	23	21	33	33
		QTcF	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	401.5	403.6	406.5	409.8	405.8	412.9
			標準偏差	13.6	15.4	13.1	13.5	11.2	13.2
			90%信頼区間	392.39 ～ 410.61	393.34 ～ 413.91	397.74 ～ 415.26	400.73 ～ 418.77	398.24 ～ 413.26	404.02 ～ 421.73
			中央値	400.5	401.0	405.5	405.5	409.5	410.5
			最小値	384	383	388	393	387	393
			最大値	419	424	430	431	420	431
		ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		2.1	5.0	8.3	4.3	11.4
			標準偏差		4.7	6.9	5.8	8.4	6.9
			90%信頼区間		-1.01 ～ 5.26	0.39 ～ 9.61	4.38 ～ 12.12	-1.40 ～ 9.90	6.76 ～ 15.99
			中央値		0.5	3.0	6.0	3.0	10.0
			最小値		-4	-2	2	-8	3
			最大値		9	19	17	21	21

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-9. QTc の中心傾向の解析（単回投与）（続き 3）

投与群	投与方法	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後24時間	最大値*
1650 mg群	空腹時	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	393.6	395.4	393.8	393.3	398.4	402.8
			標準偏差	12.1	14.0	15.1	13.1	15.2	14.7
			90%信頼区間	385.51 ～ 401.74	385.99 ～ 404.76	383.66 ～ 403.84	384.50 ～ 402.00	388.18 ～ 408.57	392.87 ～ 412.63
			中央値	394.0	394.5	392.5	395.5	396.0	405.0
			最小値	376	378	368	374	375	378
			最大値	412	415	416	408	422	422
		ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		1.8	0.1	-0.4	4.8	9.1
			標準偏差		6.9	7.5	7.1	9.3	6.9
			90%信頼区間		-2.89 ～ 6.39	-4.92 ～ 5.17	-5.11 ～ 4.36	-1.49 ～ 10.99	4.53 ～ 13.72
			中央値		2.5	2.0	-0.5	3.5	8.0
			最小値		-10	-12	-9	-7	1
			最大値		9	10	14	18	18
		QTcF	例数	8	8	8	8	8	8
		(ms)	平均値	402.9	402.9	403.8	403.1	404.3	409.5
			標準偏差	8.0	9.9	12.0	9.3	9.1	9.2
			90%信頼区間	397.54 ～ 408.21	396.22 ～ 409.53	395.70 ～ 411.80	396.92 ～ 409.33	398.14 ～ 410.36	403.31 ～ 415.69
			中央値	403.0	405.5	404.5	403.5	404.5	407.5
			最小値	391	388	382	391	389	392
			最大値	419	415	421	419	416	421
		ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8
		(ms)	平均値		0.0	0.9	0.3	1.4	6.6
			標準偏差		7.3	6.8	8.5	6.5	5.0
			90%信頼区間		-4.91 ～ 4.91	-3.70 ～ 5.45	-5.46 ～ 5.96	-2.98 ～ 5.73	3.29 ～ 9.96
			中央値		0.0	3.0	2.0	1.0	5.5
			最小値		-12	-9	-12	-8	1
			最大値		8	10	15	11	15

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-10. QTc の中心傾向の解析（反復投与）

投与群	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前 (1日目)	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後144時間 (7日目の投与前)	投与後145時間 (7日目の投与後1時間)	投与後146時間 (7日目の投与後2時間)	投与後148時間 (7日目の投与後4時間)	投与後192時間 (9日目)	投与後504時間 (22日目)	最大値*
1100 mg群	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値	403.1	404.6	403.9	401.5	405.1	405.0	401.5	399.4	406.3	405.9	414.4
		標準偏差	18.1	15.6	17.3	17.5	16.5	17.0	14.3	15.8	16.6	17.2	15.1
		90%信頼区間	391.00 ～ 415.25	394.17 ～ 415.08	392.27 ～ 415.48	389.78 ～ 413.22	394.05 ～ 416.20	393.61 ～ 416.39	391.95 ～ 411.05	388.76 ～ 409.99	395.12 ～ 417.38	394.36 ～ 417.39	404.29 ～ 424.46
		中央値	400.0	403.5	402.0	408.5	404.0	407.5	399.0	400.0	405.5	413.0	416.0
		最小値	376	384	373	373	380	380	379	379	378	371	384
		最大値	424	432	430	422	427	426	423	418	426	423	432
	ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値		1.5	0.8	-1.6	2.0	1.9	-1.6	-3.8	3.1	2.8	11.3
		標準偏差		10.5	13.0	11.1	9.1	7.9	6.7	7.4	7.7	13.4	8.7
		90%信頼区間		-5.55 ～ 8.55	-7.95 ～ 9.45	-9.07 ～ 5.82	-4.13 ～ 8.13	-3.42 ～ 7.17	-6.10 ～ 2.85	-8.71 ～ 1.21	-2.01 ～ 8.26	-6.21 ～ 11.71	5.40 ～ 17.10
		中央値		6.0	-0.5	-2.0	2.0	3.5	-1.5	-3.5	3.5	-1.5	9.0
		最小値		-17	-23	-16	-12	-13	-15	-16	-7	-13	1
		最大値		12	23	15	18	10	7	6	17	30	30
	QTcF	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値	409.9	405.8	405.9	407.3	409.4	403.6	402.6	404.5	406.5	405.3	414.3
		標準偏差	14.0	12.4	12.8	14.5	14.2	13.9	10.9	13.7	13.8	11.8	11.7
		90%信頼区間	400.52 ～ 419.23	397.45 ～ 414.05	397.30 ～ 414.45	397.51 ～ 416.99	399.89 ～ 418.86	394.34 ～ 412.91	395.34 ～ 409.91	395.29 ～ 413.71	397.29 ～ 415.71	397.38 ～ 413.12	406.44 ～ 422.06
		中央値	410.5	400.5	404.0	408.5	409.5	402.5	399.5	405.0	406.0	401.0	411.5
		最小値	390	394	386	387	388	385	387	387	388	389	394
		最大値	430	421	424	426	430	423	423	426	430	424	430
	ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値		-4.1	-4.0	-2.6	-0.5	-6.3	-7.3	-5.4	-3.4	-4.6	4.4
		標準偏差		7.1	10.2	7.9	8.3	8.6	7.5	6.9	6.7	13.2	8.1
		90%信頼区間		-8.89 ～ 0.64	-10.81 ～ 2.81	-7.92 ～ 2.67	-6.08 ～ 5.08	-12.02 ～ -0.48	-12.28 ～ -2.22	-9.99 ～ -0.76	-7.86 ～ 1.11	-13.47 ～ 4.22	-1.05 ～ 9.80
		中央値		-6.0	-5.0	-4.5	-0.5	-7.0	-7.0	-4.5	-4.0	-5.5	1.5
		最小値		-13	-20	-12	-13	-21	-16	-19	-13	-22	-4
		最大値		6	17	11	16	8	9	5	10	21	21

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-10. QTc の中心傾向の解析（反復投与）（続き）

投与群	心電図 パラメータ	要約統計量	投与前 (1日目)	投与後1時間	投与後2時間	投与後4時間	投与後144時間 (7日目の投与前)	投与後145時間 (7日目の投与後1時間)	投与後146時間 (7日目の投与後2時間)	投与後148時間 (7日目の投与後4時間)	投与後192時間 (9日目)	投与後504時間 (22日目)	最大値*
1650 mg群	QTcB	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値	406.8	403.1	402.6	399.5	401.6	400.0	399.6	399.6	399.8	404.0	414.5
		標準偏差	11.6	19.3	13.7	12.0	13.7	8.1	10.5	16.7	10.5	8.1	10.0
		90%信頼区間	398.95 ～ 414.55	390.20 ～ 416.05	393.42 ～ 411.83	391.45 ～ 407.55	392.46 ～ 410.79	394.57 ～ 405.43	392.57 ～ 406.68	388.47 ～ 410.78	392.69 ～ 406.81	398.57 ～ 409.43	407.81 ～ 421.19
		中央値	409.0	404.5	404.0	401.5	402.0	399.0	400.0	405.5	397.5	405.5	413.5
		最小値	383	372	382	380	375	389	382	362	386	394	403
		最大値	418	430	424	412	421	414	417	412	414	417	430
	ΔQTcB	例数		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値		-3.6	-4.1	-7.3	-5.1	-6.8	-7.1	-7.1	-7.0	-2.8	7.8
		標準偏差		9.4	8.0	4.4	7.2	9.0	8.2	8.2	10.0	11.6	8.6
		90%信頼区間		-9.95 ～ 2.70	-9.45 ～ 1.20	-10.22 ～ -4.28	-9.92 ～ -0.33	-12.76 ～ -0.74	-12.62 ～ -1.63	-12.61 ～ -1.64	-13.70 ～ -0.30	-10.50 ～ 5.00	2.00 ～ 13.50
		中央値		-6.5	-5.5	-8.5	-5.0	-6.0	-8.5	-6.5	-6.0	-5.0	7.5
		最小値		-13	-14	-15	-16	-20	-19	-21	-21	-12	-3
		最大値		14	9	-1	9	6	5	6	5	24	24
	QTcF	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値	412.8	406.9	407.4	409.3	408.1	402.1	402.5	407.8	405.9	410.0	417.9
		標準偏差	11.4	12.6	8.4	9.3	12.1	7.9	9.8	14.9	8.4	8.3	8.8
		90%信頼区間	405.10 ～ 420.40	398.41 ～ 415.34	401.74 ～ 413.01	403.02 ～ 415.48	400.04 ～ 416.21	396.81 ～ 407.44	395.97 ～ 409.03	397.75 ～ 417.75	400.23 ～ 411.52	404.46 ～ 415.54	411.98 ～ 423.77
		中央値	415.0	408.0	410.0	410.0	407.0	402.0	404.5	410.0	408.0	409.5	418.5
		最小値	394	388	394	398	391	391	389	380	395	400	404
		最大値	425	423	418	420	430	416	420	422	417	426	430
	ΔQTcF	例数		8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
	(ms)	平均値		-5.9	-5.4	-3.5	-4.6	-10.6	-10.3	-5.0	-6.9	-2.8	5.1
		標準偏差		8.3	5.6	6.6	10.4	9.2	8.5	9.6	7.4	10.9	7.4
		90%信頼区間		-11.45 ～ -0.30	-9.11 ～ -1.64	-7.91 ～ 0.91	-11.59 ～ 2.34	-16.82 ～ -4.43	-15.93 ～ -4.57	-11.42 ～ 1.42	-11.83 ～ -1.92	-10.06 ～ 4.56	0.20 ～ 10.05
		中央値		-6.0	-3.5	-3.5	-8.5	-10.0	-10.5	-5.0	-4.0	-3.0	5.0
		最小値		-19	-16	-14	-15	-23	-21	-18	-17	-15	-4
		最大値		10	1	5	10	2	2	8	3	17	17

*：各被験者の投与後の最大値

対象：安全性の解析対象集団

（4） 結論

L-105 を単回（550、1100 及び 1650 mg）及び反復（1100 及び 1650 mg/day）経口投与した結果、血漿中薬物濃度の平均値の推移及び薬物動態パラメーターは投与群間でほぼ一定であった。また、単回及び反復投与 1 及び 7 日目で血漿中薬物濃度は投与後 24 時間までにほとんどの被験者で定量下限未満となった。反復投与時の薬物動態パラメーターは、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目でほぼ一定であり、反復投与しても薬物の体内曝露量に大きな違いは認められなかった。

L-105 を 550 mg 単回経口投与したときの薬物動態に対する食事の影響を検討した結果、食後投与で薬剤の消化管吸収の開始が遅くなり、T_{max} 到達後の血漿中薬物濃度の平均値が高く推移し、体内曝露量が増加した。

安全性について、本治験では、重篤な有害事象及び治験の中止に至るような有害事象は発現しなかった。副作用は、1650 mg 群の反復投与で認められた好酸球百分率増加の 1 件のみであったが、軽度であった。また、QT 間隔に及ぼす影響は認められなかった。その他、臨床検査、内科的診察、身体所見、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。

以上のことから、健康成人男性を対象として第 I 相臨床試験を実施した結果、L-105 の体内曝露量は投与量及び投与日数に関わらずほぼ一定であり、食事の影響は認められた。また、忍容性は良好であった。

2.7.6.2.2　　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）

（1）　試験方法

健康被験者を対象として、L-105 を 400 mg 単回経口投与したときの空腹時及び食後（高脂肪食）の薬物動態に対する食事の影響を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-11 に示した。

表 2.7.6-11. 試験方法の概略（RFPK9901）

治験の標題	健康被験者を対象とした L-105（400 mg）単回経口投与のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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
治験デザイン	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：14 名 解析時：14 名
選択基準	· IRB 又は倫理委員会で承認された同意書により、書面による同意が得られた者 · 18 歳～45 歳の男性又は女性で、体重が Metropolitan Height and Weight Table によって算出された推奨体重の 15%以内の者 · スクリーニング時の身体所見が医学的に正常な者 · 少なくとも 2 年以上禁煙している者 · スクリーニング時の臨床検査値が正常な者 · プロトコールを遵守する意志のある者

表 2.7.6-11. 試験方法の概略（RFPK9901）（続き 1）

除外基準	· 文書同意が得られない者 · 妊娠、授乳中若しくは妊娠の可能性がある（十分な避妊が不可能な）者 · HIV 血清反応陽性の者 · 臨床上問題となる医学的、社会的、精神的な問題を有する者 · 臨床上問題となる腎疾患、肝疾患、内分泌疾患、がん、消化器疾患、心疾患の既往がある者、又は、てんかん、喘息、糖尿病、精神病、緑内障、重篤な頭部外傷の既往がある者 · リファンピン、リファマイシン製剤を服用している者、又は、結核及びマイコバクテリアに感染している者 · 登録前 4 週以内にウイルス、細菌、真菌等の感染既往がある者 · 登録前 1 週以内に急性疾患に罹患した者 · 栄養状態が悪い者 · 臨床上問題となるアレルギーを有する者 · リファンピン又は L-105 に対する過敏症又はアレルギーを有する者 · 登録前過去 10 年以内にアルコール依存症の既往又はその疑い若しくは違法ドラッグの使用歴のある者。尿中薬物反応陽性の者 · 服薬前 24 時間以内にアルコールやカフェインを含む食品又は飲料を摂取した者 · 登録前 72 時間以内に市販薬を服用した者 · 登録前 14 日以内に医療用医薬品を服用した者 · 登録前 30 日以内に酵素を変化させる薬剤を服用した者 · 登録前 7 日以内に血漿成分献血を行った者 · 登録前 30 日以内に 1 pint 以上の献血をした者 · ランダム化前 30 日以内に他の治験に参加した者 · 過去に L-105 の臨床試験に参加した者
治験薬	L-105-200mg 錠 (Lot No. [redacted])
投与量	400 mg/day (200 mg 錠 2 錠を 1 日 1 回)
投与方法	2 群 2 期クロスオーバー法で、食後（高脂肪食摂取後）と空腹時のそれぞれ 1 回経口投与した。食後投与期と空腹時投与期はそれぞれ約 3 日間とし、各期の間には少なくとも 7 日間の休薬期間を設けた。

表 2.7.6-11. 試験方法の概略（RFPK9901）（続き 2）

評価項目	薬物動態及びバイオアベイラビリティ： · 各期投与 1 日目の投与 24 時間後までの L-105 の血漿中濃度及び血中薬物動態 · 各期投与 1 日目の投与 24 時間後までの尿中 L-105 及び尿中代謝物（25-脱アセチル体）濃度 安全性： · 重篤な有害事象を含む有害事象の発現及び発現率 · 臨床上有意な臨床検査値の変化 · 一般所見及びバイタルサインの変化 ＜有害事象の収集期間＞ 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。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 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。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。
統計手法	薬物動態及びバイオアベイラビリティ： · 両群（食後投与及び空腹時投与）の C_{max}、AUC_{last}、T_{max} を算出した · L-105 及びその代謝物（25-脱アセチル体）の尿中排泄率を算出した · 空腹時投与と食後投与とを比較するクロスオーバーデザインの分散分析により、食事の影響を解析した · L-105 のバイオアベイラビティに及ぼす食事の影響を、空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメーターの比について 90%及び 95%信頼区間により評価した 安全性： · 有害事象の発現及び発現率について各群で比較した

（2） 試験成績

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。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。

1） 被験者背景

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 2.7.6-12）。被験者は被験者の半数以上（57%）が白人であり、ラテン系アメリカ人が 36%、黒人が 7%であった。2 つのクロスオーバーの割付順序 A→B（空腹時投与→食後投与）又は B→A（食後投与→空腹時投与）に割り付けられた群間の年齢、性別又は人種のいずれにおいても大きな違いは認められなかった。また、A→B（空腹時投与→食後投与）、B→A（食後投与→空腹時投与）の年齢の平均値 ± 標準偏差はそれぞれ 26.6 ± 3.4、32.6 ± 10.3 歳、体重は 67.7 ± 11.7、70.7 ± 13.6 kg であった。

表 2.7.6-12. 被験者背景（RFPK9901）

項目	単位	要約統計量	全体 (N=14)
年齢	歳	平均	29.6
		標準偏差	7.9
		最小値	20
		最大値	45
性別	男性	例数（%）	7 (50.0)
	女性	例数（%）	7 (50.0)
体重	kg	平均値	69.1
		標準偏差	12.4
		最小値	50.3
		最大値	90.0
人種	白人	例数（%）	8 (57.1)
	黒人	例数（%）	1 (7.1)
	その他（全てラテン系アメリカ人）	例数（%）	5 (35.7)

2） 薬物動態及びバイオアベイラビリティの解析

健康被験者に L-105 の 400 mg を食後（高脂肪食摂取 30 分後）及び空腹時に単回経口投与した時の薬物動態パラメーターを表 2.7.6-13 に要約した。T_{max} に有意な差はなかったが、食後投与で T_{max} が遅延する傾向がみられた（食後：1.9 ± 1.5 hr、空腹時：1.2 ± 0.5 hr）。一方、C_{max}、AUC は食後投与で有意に高かった［（食後、空腹時の順）C_{max} : 9.6、3.8 ng/mL、AUC : 34.7、18.3 ng·hr/mL］。半減期には有意差があるとはいえなかった（食後：5.95 hr、空腹時：5.84 hr）。尿中排泄率は、食後投与により 0.0225%から 0.0509%へ上昇したが、代謝物（L-105 の 25-脱アセチル体）の排泄率に対する食事の影響はなかった（0.0002%）。L-105 の腎クリアランスに対する食事の影響はなかった。

表 2.7.6-13. 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 ± 標準偏差）	空腹時投与 （平均 ± 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

空腹時投与に対する食後投与の薬物動態パラメーターの比、並びにそれぞれの 90%及び 95%信頼区間を表 2.7.6-14 に示した。薬物動態パラメーターの比（食後/空腹時）は、C_{max} が 253.6%、T_{max} が 156.5%及び AUC が 189.1%であった。いずれのパラメーターについても、信頼区間は 80～125%の範囲に含まれなかった。

表 2.7.6-14. L-105 に対する薬物動態パラメーターの比（食後/空腹時）（未変換尺度）

パラメーター	比（B/A）[a]	90%信頼区間	95%信頼区間
AUC_{last}	219.9%	181.0% - 258.8%	172.4% - 267.5%
AUC	189.1%	158.2% - 219.9%	151.3% - 226.8%
C_{max}	253.6%	178.7% - 328.4%	162.1% - 345.1%
$t_{1/2}$	101.9%	70.2% - 133.6%	63.1% - 140.6%
Kel	57.8%	17.7% - 98.0%	8.7% - 107.0%
T_{max}	156.5%	103.4% - 209.5%	91.6% - 221.3%

[a] A=L-105 400 mg 空腹時経口投与、B=L-105 400 mg 食後経口投与

3） 安全性の解析

有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-15 に示した。有害事象は 3 名に発生し（5 件、21%）、発現した有害事象（腹痛、下痢、硬便、錯感覚、皮膚炎）は全て 1/14 名（7.1%）であった。いずれも軽度であり、食後投与の Day1、2 に発生し、空腹時投与では有害事象は発生しなかった。また副作用は腹痛、下痢、硬便及び錯感覚であった。臨床上問題となる臨床検査値、一般所見及びバイタルサインの変化はなかった。

表 2.7.6-15. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK9901）

器官別大分類 基本語	食後投与 （N=14）		空腹時投与 （N=14）		合計 （N=28）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
全有害事象	3	21.4	0	0.0	3	21.4
神経系障害	1	7.1	0	0.0	1	7.1
錯感覚	1	7.1	0	0.0	1	7.1
胃腸障害	2	14.3	0	0.0	2	14.3
腹痛	1	7.1	0	0.0	1	7.1
下痢	1	7.1	0	0.0	1	7.1
硬便	1	7.1	0	0.0	1	7.1
皮膚および皮下組織障害	1	7.1	0	0.0	1	7.1
皮膚炎	1	7.1	0	0.0	1	7.1

MedDRA/J Ver.18.0

4） 結論

健康被験者に L-105 の 400 mg を食後（高脂肪食摂取後）単回経口投与したとき、空腹時単回投与時と比較して C_{max}、T_{max} 及び AUC はそれぞれ 253.6%、156.5%及び 219.9%に増加した。

L-105 の尿中排泄率は食後投与で上昇したが、尿中代謝物（L-105 の 25-脱アセチル体）の排泄率は変化しなかった。安全性の結果から L-105 の良好な忍容性が示された。

2.7.6.2.3　海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-3：RFPK1011、参考資料）

（1） 試験方法

健康被験者を対象として、L-105 を 600 mg、1 日 1 回、単回及び 4 日間反復投与したときの、バイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-16 に示した。

表 2.7.6-16. 試験方法の概略（RFPK1011）

治験の標題	健康被験者を対象とした、高脂肪食摂取後又は空腹時に L-105（200 mg × 3 錠）を 1 日 1 回経口投与したときのバイオアベイラビリティを検討するための第 I 相、ランダム化、非盲検、単回及び反復投与による 2 部構成試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	· 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 · 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
治験デザイン	非盲検、ランダム化、クロスオーバー試験
被験者数	計画時：16 名 解析時：薬物動態の解析対象集団 15 名、安全性の解析対象集団 16 名
主な組入れ基準	· 試験開始に先立ち、文書同意を得た者 · 年齢 18～45 歳の男性又は女性で、BMI が 18～32 kg/m^2（体重/身長 ^{2}）である者 · 事前検査で問題となる身体所見がなく、スクリーニング時の臨床検査値が正常範囲内である、医学的に正常な者 · 妊娠可能な女性の場合、スクリーニング時の妊娠検査が陰性であり、試験期間中に規定の条件に合った避妊法を用いることに同意した者
治験薬	L-105-200mg 錠（Batch No.[redacted]）
投与量	600 mg/day（200mg 錠 3 錠を 1 日 1 回）

表 2.7.6-16. 試験方法の概略（RFPK1011）（続き 1）

投与方法	空腹時及び食後（高脂肪食）投与の 2 期のクロスオーバーで、L-105 を単回及び反復投与したときの食事の影響を検討した。 L-105 のヒトでの薬物動態試験結果から、投与 2 日で定常状態となることが示されており、本治験では確実に定常状態を達成するために、空腹時及び食後投与ともに L-105 の反復投与期間をを 4 日間とした。 被験者は、空腹時及び食後投与の 2 期共に、L-105 の 600 mg（200 mg × 3 錠）を 1 日 1 回、4 日間服用した。各投与期の間には 4 日間の休薬期間が設定された。 · 被験者数の 33～66%が同性とした。 · 2 期をそれぞれ Period A（空腹時投与）及び Period B（食後投与）とした。 · Priod A 及び Period B の順序はランダムに決定され、全ての被験者が両期に投薬を受けた。 · 投与間隔は 24 時間とし、各期の 2 日目の投与直前には投与 24 時間後の採血を、3 日目の投与直前に定常状態の採血をそれぞれ実施した。 · 薬物動態解析のための採血を、各期の 1 日目（単回投与）及び 4 日目（反復投与）の投与直前、並びに投与後 0.25、0.5、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16 及び 24 時間に実施した。 · Period A（空腹時投与）：各投与前に 10 時間以上絶食した。 · Period B（食後投与）：各投与前に 10 時間以上絶食し、投与直前に高脂肪食を摂取した。
評価項目	薬物動態及びバイオアベイラビリティ： 単回及び反復投与共に、以下の項目を算出し評価した。 · C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{τ}、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、C_{min}、Accumulation ratio (Rc)、Relative bioavailability (F_r)、C_{max} ratio 安全性： · 有害事象は、有害事象のタイプ（器官別大分類及び基本語）、有害事象の程度及び治験薬との関連性の要約 · 臨床検査値の変化 · 一般所見 · バイタルサイン

表 2.7.6-16. 試験方法の概略（RFPK1011）（続き 2）

統計手法	薬物動態及びバイオアベイラビリティ： L-105 の空腹時投与及び食後投与の各投与期をいずれも完了し、単回及び反復投与のそれぞれについて、薬物動態パラメーターを算出可能な十分な試量が収集された全ての被験者を、薬物動態の評価可能な集団とした。 · 空腹時及び食後に L-105 を 600 mg（200 mg × 3 錠）、1 日 1 回、単回及び 4 日間反復投与した時の血漿中 L-105 濃度及び薬物動態パラメーターを記述統計量（例数、平均、SD、CV、中央値、最小値、最大値及び幾何平均）で要約した。調和平均と擬似 SD は $t_{1/2}$ のために算出した。 · 薬物動態解析にはノンコンパートメントモデルを用いた。L-105 のバイオアベイラビリティに及ぼす食事の影響は、標準的な生物学的同等性の手法を用いて評価した。同等性の検定は FDA ガイダンス［Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (March 2003)］に従った。 · 空腹時及び食後投与の比較のために、90%信頼区間を用いて評価した。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{τ} について空腹時及び食後投与における幾何平均の比に対する 90%信頼区間が 80～125%の範囲内のとき、生物学的に同等と判定した。λ_z 及び T_{max} の比較には、対応のある t 検定及び Wilcoxon 符号順位和検定をそれぞれ用いた（有意水準：$p<0.05$）。 · L-105 の薬物動態学的線形性は、単回投与（空腹時又は食後）と反復投与（空腹時又は食後）とから求めた CL/F 値の比較により評価した。蓄積率は、Part A 及び Part B それぞれの単回投与後（Day 1 又は 8）の AUC_{τ} と反復投与後（Day 4 又は 11）の AUC_{τ} とを比較することで評価した。CL/F の比較による薬物動態での線形性を評価に加えて、消失での線形性は探索的解析によって評価された。 · 反復投与後の定常状態への到達は、反復投与中の血漿中濃度のトラフ値（投与前）の繰り返し分散分析法を用いて評価する計画であったが、ほとんど全てのトラフ濃度が定量限界以下であったため、解析を実施することはできなかった。 安全性： 有害事象の発現と発現率について空腹時又は食後ごとで要約した。

（2） 試験成績

本治験では 16 名の被験者が登録され、少なくとも治験薬の 1 用量を投与された被験者を安全性の解析対象集団に含めた。15 名の被験者が試験を完了し、薬物動態の解析対象集団に含まれた。

1） 被験者背景

安全性の解析対象集団の 16 名の被験者うち、8 名の被験者が男性であり、8 名の被験者が女性であった。被験者の平均年齢（± SD）は 32.9（± 7.66）歳、スクリーニング時の BMI の平均（± SD）は 26.8（± 3.32）kg/m^2 であった。

2） 薬物動態及びバイオアベイラビリティの解析

AUC 及び C_{max} で測定されるような、健康被験者での L-105 に対する全身曝露量は低く、L-105 の薬物動態パラメーターへの食事の影響は、健康被験者に L-105 を 400 mg/day（200 mg 錠 × 2 錠）投与した試験（5.3.1.1-2：RFPK9901）と同様であった。

本治験では、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（図 2.7.6-5）。

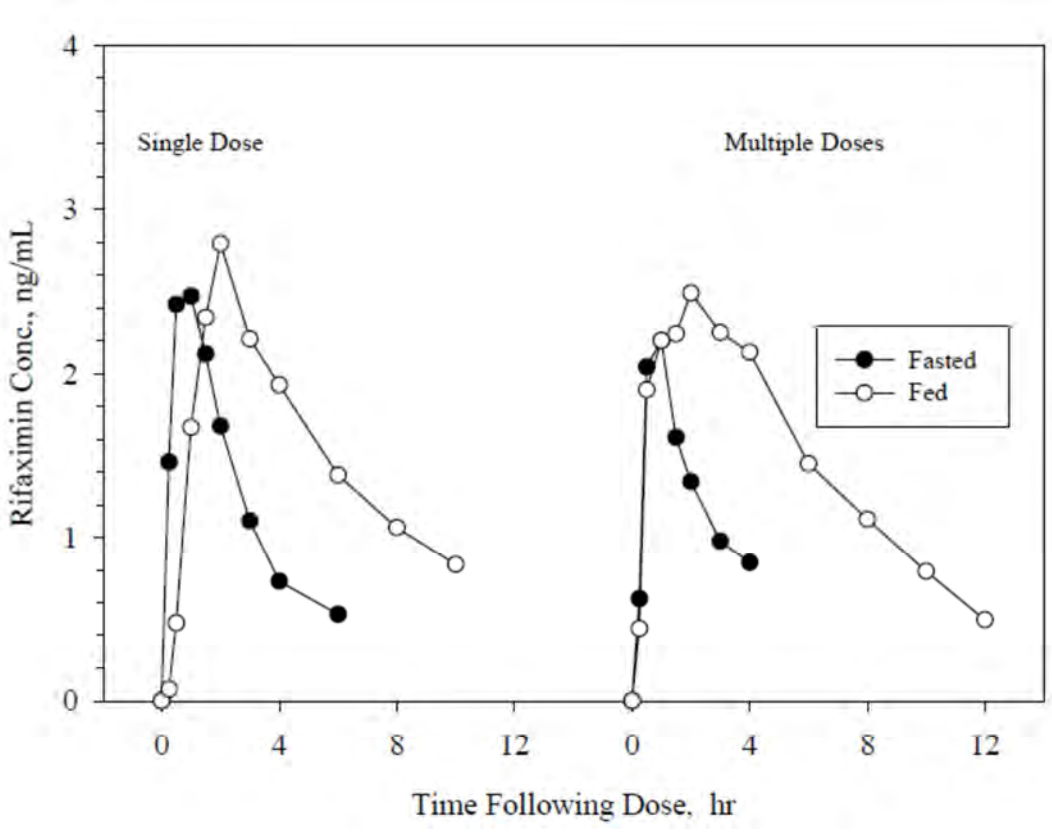


図 2.7.6-5. L-105 を 600 mg（200 mg × 3 錠）空腹時及び食後に単回及び反復投与したときの平均血漿中 L-105 濃度推移

C_{max} の平均値は、空腹時に L-105 を 600 mg/day 単回投与［3.28 ng/mL（食後）vs. 3.02 ng/mL（空腹時）］及び 1 日 1 回反復投与［3.59 ng/mL（食後）vs. 2.67 ng/mL（空腹時）］した被験者と比較して、食後投与の被験者でわずかに高かった。L-105 の食後投与では、空腹時投与と比較して 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、食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 22.6 及び 11.7 ng·hr/mL であり、反復投与後の平均 AUC_{τ} は、食後投与及び空腹時投与でそれぞれ 21.4 及び 9.83 ng·hr/mL であった。食後投与での T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して延長した（単回投与：2 時間 vs. 1 時間、反復投与：3 時間 vs. 1 時間）。L-105 を 600 mg/day 投与した時の薬物動態パラメーターを表 2.7.6-17 に示した。

表 2.7.6-17. 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	単回投与空腹時（N=15）	単回投与食後（N=15）	反復投与空腹時（N=15）	反復投与食後（N=15）
C_{max} (ng/mL)	3.02 (1.45)	3.28 (1.48)	2.67 (1.06)	3.59 (2.55)
T_{max} (h)[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)
$t_{1/2}$ (h)[c]	2.70 (1.82)[b]	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] 被験者番号 28 に対する λ_z（空腹時単回投与後）は、$AUC_{0-\infty}$の算出のみで用いられた。この被験者に対する λ_z は、消失相の間で定量下限より上の L-105 濃度を有する時点が 3 未満であるため、要約統計量は算出できなかった。そのため、空腹時単回投与の $t_{1/2}$ は 14 名で算出

[c] 調和平均（擬似標準偏差）

C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{τ} の空腹時投与に対する食後投与の比の 90%信頼区間は、空腹時及び食後の両条件で生物学的同等性の許容範囲である 80%から 125%の範囲外であり、生物学的に同等ではなかった（表 2.7.6-18）。C_{max} は空腹時と食後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} の増加は小さく、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。

表 2.7.6-18. 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）

L-105 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 空腹時	2.98 2.62	113.98	86.51 - 150.16
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	食後 空腹時	15.9 6.35	250.29	169.61 - 369.33
$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	食後 空腹時	20.5 9.35	219.67	160.80 - 300.09
反復投与				
C_{max} (ng/mL)	食後 空腹時	3.08 2.40	128.10	90.65 - 181.02
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	食後 空腹時	20.1 8.28	243.44	176.18 - 336.37

[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

全身曝露量（C_{max} 及び AUC）並びに他の薬物動態パラメーター（CL/F 及び $t_{1/2}$ など）は、同一食事条件では、L-105 の 600 mg/day（200 mg × 3 錠）の単回投与後と 4 日間反復投与後で同様であった。反復投与時の蓄積率（Rc）は、空腹時（Rc=1.01）及び食後（Rc=1.08）であり、ほとんど増加しなかった。これは、空腹時及び食後に単回投与したときの $t_{1/2}$ がそれぞれ 2.7 及び 4.5 hr であり、反復投与したときの $t_{1/2}$ がそれぞれ 2.75 及び 4.08 hr であることと一致している。

CL/F 及び λ_z について、単回投与と反復投与との対応のある t 検定による統計学的比較から、空腹時と食後状況の両方で L-105 の吸収、分布、排泄の線形性が示された。

L-105 を空腹時及び食後に 1 日 1 回 4 日間反復投与した期間中の血漿中 L-105 トラフ濃度は、ほとんど全てが定量限界未満（<0.5 ng/mL）であった。そのため、本治験で計画された定常状態の解析を実施することができなかった。血漿中 L-105 トラフ濃度が反復投与期間中に定量限界未満のままであったことから、4 日間の反復投与期間中に L-105 の血漿中トラフ濃度が増加しなかったことが示唆された。

3） 安全性の解析

健康被験者に L-105 を 600 mg（200 mg × 3 錠）、1 日 1 回、4 日間反復経口投与したとき、空腹時及び食後投与のいずれにおいても安全性が確認された。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-19 に示した。空腹時投与期間中に、16 名の被験者のうち 4 名（25.0%）に少なくとも 1 件の TEAE が見られた。空腹時投与期間中の TEAE は、便秘が 2 名（12.5%）、腟感染症が 2 名（12.5%）、

及び歯の知覚過敏が 1 名（6.3%）で発現した。食後投与期間中では、2 名（12.5%）の被験者に TEAE（便秘及び腹部膨満が 1 名、歯の知覚過敏が 1 名）が発現した。全ての TEAE は軽度であり、いずれも治験薬に関連ありと治験医師によって判断された。重篤な有害事象及び試験の中止に至る有害事象は発現しなかった。

臨床検査結果のわずかな変化が治験実施中に被験者に観察されたが、治験医師により TEAE と判断されたものはなかった。

表 2.7.6-19. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK1011）

器官別大分類 基本語	L-105 600 mg/day 4 日間投与 空腹時（N=16）		L-105 600 mg/day 4 日間投与 食後（N=15）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	4	25.0	2	13.3
感染症および寄生虫症	2	12.5	0	0.0
膣感染	2	12.5	0	0.0
胃腸障害	2	12.5	2	13.3
腹部膨満	0	0.0	1	6.7
便秘	2	12.5	1	6.7
歯の知覚過敏	1	6.3	1	6.7

MedDRA/J Ver.18.0

4）　結論

L-105 の 600 mg/day（200 mg × 3 錠）を食後投与したとき、空腹時投与と比較して単回及び反復投与のいずれにおいても血漿中 L-105 濃度が有意に増加した。C_{max} は空腹時投与よりも食後投与でわずかに高く単回投与後及び反復投与後でそれぞれ 14%及び 28%の増加であったが、食後投与での AUC は空腹時投与と比較して 2 倍以上増加した。C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び AUC_{τ} に対する空腹時投与と食後投与の比の 90%信頼区間は、生物学的同等性の許容範囲である 80～125%の範囲外であり、空腹時投与と食後投与の両条件で生物学的に同等ではなかった。C_{max} への到達時間は、空腹時投与と比較して食後投与で延長した。食事の影響は L-105 を 400 mg/day（200 mg × 2 錠）投与した健康被験者でも同様に認められ、食後に投与すると全身曝露量が約 2 倍に増加した（5.3.1.1-2：RFPK9901）。

空腹時及び食後投与のいずれにおいても、反復投与による曝露量の増加はほとんどなかった。定常状態の解析では、1 日 1 回反復投与中のほとんど全ての血漿中 L-105 トラフ濃度が定量限界未満（< 0.5 ng/mL）であり、本治験で計画された定常状態の解析を実施することができなかった。血漿中トラフ濃度が反復投与期間中に定量限界未満のままであったことから、1 日 1 回 4 日間反復投与期間中に L-105 の血漿中トラフ濃度が増加しなかったことが示唆された。

CL/F 及び λ_z について、単回投与と反復投与との対応のある t 検定による統計学的比較から、空腹時と食後状況の両方で L-105 の吸収、分布、排泄の線形性が示された。

健康被験者に L-105 を 600 mg/day（200 mg × 3 錠）、1 日 1 回、4 日間反復経口投与したとき、空腹時及び食後投与のいずれにおいても安全性が確認された。重篤な有害事象及び試験の中止に至る有害事象は発現しなかった。

2.7.6.2.4　海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-4：RFPK1007、参考資料）

（1） 試験方法

健康被験者を対象として、L-105 の 550mg 錠を単回経口投与したときの食事の影響を検討し、また、単回投与時及び 1 日 2 回反復投与時の薬物動態を比較した。さらに、L-105-550mg を 1 日 2 回及び 1 日 3 回反復投与時の薬物動態を比較した。試験方法の概略を表 2.7.6-20 に示した。

表 2.7.6-20. 試験方法の概略（RFPK1007）

治験の標題	健康被験者を対象とした、L-105-550mg 錠単回投与時の食事の影響並びに 1 日 2 回及び 1 日 3 回反復投与時のバイオアベイラビリティを検討するランダム化、非盲検、単回及び反復投与による 2 部構成試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
治験デザイン	非盲検、ランダム化、2 群 2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：28 名 解析時：食事の影響及び BID 群；14 名、TID 群；14 名
主な組み入れ基準	年齢 18 歳～45 歳の男女で、被験者数の 33～66%を同性とした
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No.[redacted]）
投与量	食事の影響：L-105 550 mg/day（550mg 錠を 1 日 1 回） BID：L-105-1100 mg/day（550mg 錠を 1 日 2 回） TID：L-105-1650 mg/day（550mg 錠を 1 日 3 回）

表 2.7.6-20. 試験方法の概略（RFPK1007）（続き 1）

投与方法	試験は、単回投与による食事の影響試験（Part A）及び反復投与の薬物動態比較試験（Part B）の 2 部構成とした。 Day 1 に、被験者を 1:1:2 の割合で以下の 3 群に無作為に割り付けた。 · 食事の影響（空腹時単回投与の後、食後単回投与）群 · 食事の影響（食後単回投与の後、空腹時単回投与）群 · TID 群 食事の影響群の被験者は、単回投与終了後の Day 7 から 7 日間反復投与（BID 群）を開始した。 TID 群の被験者は、Day 1 から 14 日間反復投与を開始した。 Part A（食事の影響試験） 14 名の被験者に、L-105-550mg 錠を Day 1 及び Day 4 の食後（高脂肪食）又は空腹時にクロスオーバーで単回投与した。 食後投与と空腹時投与の間の休薬期間は 3 日とした。 食後投与と空腹時投与の順序は、Day 1 に無作為に決定した。 薬物動態解析のため、投薬前、及び空腹時単回投与後と食後単回投与後のそれぞれ 48 時間以内に採血した。 Part B（反復投与試験） Part A を完了した 14 名を Part B の BID 群とし、Day 7（3 日間の休薬後）から L-105-550mg 錠を 1 日 2 回（12 時間間隔）、7 日間反復経口投与した。 TID 群に割り付けられた 14 名には、Day 1 から L-105-550mg 錠を 1 日 3 回（8 時間間隔）、14 日間反復経口投与した。 · Part B（反復投与）において、L-105 の薬物動態解析のため、Day 1 の投与前、BID 及び TID 投与期の Day 7 及び 14 の午前中の投薬前及び最終投与後 48 時間以内（両方の反復投与期）に各々採血した。 · L-105 の薬物動態解析のため、Day 2、3、5、7、9、11 及び 13（TID 投与期のみ）の 1 回目の投与直前に採血した。

表 2.7.6-20. 試験方法の概略（RFPK1007）（続き 2）

評価項目	薬物動態： 経口投与のノンコンパートメントモデルで解析した。解析には WinNonLin ver.4.1 を用いた。 Part A の血漿薬物動態パラメーター C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、CL/F、λ_z、$t_{1/2}$、Fr［AUC の比：$AUC_{0-\infty}$（食後投与）/ $AUC_{0-\infty}$（空腹時投与）］、C_{max} ratio［C_{max}（食後投与）/ C_{max}（空腹時投与）］ Part B の血漿薬物動態パラメーター C_{max}、T_{max}、C_{min}、$AUC_{0-\tau}$（τ は BID では 12 時間、TID では 8 時間）、AUC_{total}（$AUC_{0-\tau}$ × 1 日当たりの投与回数）、CL/F、Rc、λ_z、$t_{1/2}$ 安全性： 有害事象（分類、程度、治験薬との関連性で要約） 臨床検査値の変動 一般所見 バイタルサイン

表 2.7.6-20. 試験方法の概略（RFPK1007）（続き 3）

統計手法	薬物動態： 血漿中 L-105 濃度、薬物動態パラメーターについて、記述統計量を示した。 Part A L-105 のバイオアベイラビリティに対する食事の影響については 90%信頼区間を用いて生物学的同等性を評価した。 Part B 90%信頼区間を用いて、BID と TID の $AUC_{0-\tau}$ と AUC_{total} の差を比較した。 定常状態への到達についてはトラフ値について分散分析を実施した。 BID と TID の薬物動態の線形性については、定常状態における CL/F を t 検定で比較することで評価した。 空腹時単回投与と BID における L-105 の蓄積性及び線形性については、$AUC_{0-\tau}$ と CL/F を比較して評価した。 安全性： 安全性の結果を一覧表に示し、被験者ごとにリスト化した。 有害事象を MedDRA の SOC コード、PT コードで要約した。 有害事象を用量、程度、治験薬との関連性ごとに要約した。 治験中止の原因となった有害事象、SAE を表に示し、被験者ごとにリスト化した。 臨床検査結果について記述統計量を示し、ベースライン（低値、正常値、高値）から低値、正常値又は変動なし若しくは高値へ変動した被験者数と割合を示した。

（2） 試験成績

本治験では、Part A 及び Part B の全被験者 28 名が予定された全ての投与及び採血を完了し、薬物動態及び安全性の解析に採用され、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者背景

28 名が登録され、そのうち男性が 11 名、女性が 17 名であった。年齢は 32.0 ± 7.18 歳、BMI は 25.0 ± 3.31 kg/m^2 であった（平均 ± 標準偏差）。

2） 薬物動態の解析

L-105-550mg 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並びに C_{max} 及び AUC の比をそれぞれ表 2.7.6-21 及び表 2.7.6-22 に示した。

C_{max} の算術平均は、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 へとわずかな増加であり、C_{max} の対数の幾何平均には影響がなかったものの、C_{max} は生物学的に同等ではなかった（90%信頼区間が 80%～125%の範囲外であった）。

L-105 の全身曝露量は、空腹時と比較して食後投与で有意に上昇した。AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$は食後投与で約 2 倍に上昇し、生物学的同等性が示されなかった（90%信頼区間が 80%～125%の範囲外であった）。

T_{max} の中央値は、空腹時投与と比較して食後投与では 0.75 hr から 1.50 hr へと延長した。

表 2.7.6-21. L-105-550mg 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、%)	-	216 ± 100
C_{max} 比 (食後/空腹、%)	-	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（レンジ）、[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 2.7.6-22. L-105-550mg 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

薬物動態パラメーター	幾何平均	幾何平均の比 [a]（%）	幾何平均の比に対する 90%CI（%）	
			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

単回投与と反復投与との薬物動態パラメーターの結果を比較すると（表 2.7.6-23）、L-105 の薬物動態は、空腹時単回投与、BID 反復投与及び TID 反復投与で極めて類似していた。C_{max} の平均値は 2.39～4.04 ng/mL、T_{max} の中央値は 0.75～1.0 hr、また、$t_{1/2}$ は 4.17～5.63 hr であった。結果として反復投与後の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。空腹時単回投与の $AUC_{0-\infty}$は 11.1 ng·hr/mL、BID 及び TID 反復投与時の $AUC_{0-\tau}$ はそれぞれ 12.3 及び 9.3 ng·hr/mL であり、全身曝露量も類似していた。BID と TID の投与量には 1.5 倍の差があるが、1 日当たりの曝露量（AUC_{total}）は BID と TID でそれぞれ 24.6 及び 27.9 ng·hr/mL で、約 13%のみの増加にとどまり、L-105 の蓄積性が低いことが示唆された。

経口クリアランスが単回投与及び BID 反復投与間（p=0.150）並びに BID 及び TID 反復投与間（p=0.126）でいずれも有意でなかったことから、これらの投与法を通じて 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 2.7.6-23. L-105-550mg 錠を単回（空腹時）又は反復投与（BID 7 日間又は TID 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]	BID 反復投与 (N=14)	TID 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（レンジ）、[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。

3） 安全性の解析

健康被験者に L-105-550mg 錠を単回投与（食後及び空腹時）、BID 7 日間及び TID 14 日間反復投与したときの忍容性は良好であった。有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-24 に示した。

有害事象は、28 名中 10 名（35.7%）で発現が認められ、いずれも軽度であった。最も多かった有害事象は頭痛 3 名（10.7%）であった。

副作用は、28 名中 8 名（28.6%）で認められた（食後及び空腹時単回投与 ＋BID 反復投与：3 名、TID 反復投与:5 名）。最も多かった副作用は嘔吐及び多尿であり、それぞれ 28 名中 2 名（7.1%）に発現した。

重篤な有害事象及び治験中止に至る有害事象はなかった。

臨床検査値の変動はいずれも軽微であり、有害事象とされたものはなかった。

表 2.7.6-24. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK1007）

器官別大分類 基本語	食後及び空腹時単回投与 + BID 反復投与 （N=14）		TID 反復投与 （N=14）		合計 （N=28）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	5	35.7	5	35.7	10	35.7
代謝および栄養障害	1	7.1	0	0.0	1	3.6
食欲減退	1	7.1	0	0.0	1	3.6
精神障害	1	7.1	0	0.0	1	3.6
不安	1	7.1	0	0.0	1	3.6
不眠症	1	7.1	0	0.0	1	3.6
神経系障害	3	21.4	2	14.3	5	17.9
浮動性めまい	0	0.0	1	7.1	1	3.6
頭痛	2	14.3	1	7.1	3	10.7
傾眠	1	7.1	0	0.0	1	3.6
心臓障害	0	0.0	1	7.1	1	3.6
動悸	0	0.0	1	7.1	1	3.6
胃腸障害	1	7.1	3	21.4	4	14.3
腹部膨満	0	0.0	1	7.1	1	3.6
腹痛	0	0.0	1	7.1	1	3.6
便秘	0	0.0	1	7.1	1	3.6
悪心	1	7.1	0	0.0	1	3.6
嘔吐	1	7.1	1	7.1	2	7.1
皮膚および皮下組織障害	2	14.3	0	0.0	2	7.1
ざ瘡	1	7.1	0	0.0	1	3.6
多汗症	1	7.1	0	0.0	1	3.6
筋骨格系および結合組織障害	1	7.1	1	7.1	2	7.1
背部痛	0	0.0	1	7.1	1	3.6
筋骨格痛	1	7.1	0	0.0	1	3.6
腎および尿路障害	0	0.0	2	14.3	2	7.1
多尿	0	0.0	2	14.3	2	7.1
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	7.1	1	3.6
陰部そう痒症	0	0.0	1	7.1	1	3.6
腟分泌物	0	0.0	1	7.1	1	3.6

表 2.7.6-24. 有害事象発現例数及び発現率（RFPK1007）（続き）

器官別大分類 基本語	食後及び空腹時単回投与 + BID 反復投与 （N=14）		TID 反復投与 （N=14）		合計 （N=28）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	1	7.1	1	3.6
倦怠感	0	0.0	1	7.1	1	3.6
体温変動感	0	0.0	1	7.1	1	3.6

MedDRA/J Ver.18.0

4） 結論

L-105-550mg 錠の単回投与、BID 7 日間投与及び TID 14 日間投与において、良好な忍容性が示された。食事の影響の検討結果は、L-105 のような溶解性が低くバイオアベイラビリティが溶解性に依存する薬物の一般的特性と整合していた。食事（特に高脂肪食）は胃内容物の排出を遅延させ、胆汁酸塩の放出を刺激することで難溶解性の薬剤を可溶化することが知られている。食後投与では、空腹時投与と比較して L-105 の吸収が有意に遅延し（T_{max} 増加、p=0.049）、全身曝露量が約 2 倍に増加した。

L-105 の薬物動態は、空腹時単回投与、BID 及び TID 反復投与で極めて類似しており、単回投与及び反復投与したときの薬物動態は線形であった。L-105 を反復投与したときの $t_{1/2}$ は 4.17～5.63 hr であり、反復投与後の蓄積性はわずかで（Rc=1.37）、Day 2 までに速やかに定常状態に到達した。TID では、BID の 1.5 倍量の L-105 を投与したにもかかわらず、全身曝露量（AUC_{total}）には相応の増加が見られず、BID からわずかに約 13%増加したのみであった。

2.7.6.2.5　海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-5：RFPK9801、参考資料）

（1） 試験方法

4 名の健康成人男性を対象として、[^{14}C]L-105（400 mg）を単回経口投与した後の吸収、分布、代謝及び排泄を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-25 に示した。

表 2.7.6-25. 試験方法の概略（RFPK9801）

治験の標題	健康成人男性を対象とした、単回経口投与後の[^{14}C]L-105 の薬物動態、代謝及び排泄を検討するマスバランス試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	4 名の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。
治験デザイン	単回投与、薬物動態試験
被験者数	計画時：4 名 解析時：4 名
主な組入れ基準	理想身長/体格（Metropolitan Life Tables）の 15%以内にある年齢 30～65 歳の健康な成人男性
治験薬	5 カプセルとして[^{14}C]L-105 を含む L-105 400 mg ([^{14}C]L-105：Batch No.[redacted]、L-105：Batch No.[redacted])
投与量	[^{14}C]L-105 を含む L-105 400 mg、1.85 MBq 以下
投与方法	[^{14}C]L-105 を含む L-105 400 mg を 200 mL の水と共に経口投与した。

表 2.7.6-25. 試験方法の概略（RFPK9801）（続き）

評価項目	薬物動態： 検体（採取時期）として、血液（投与前、投与後 0.25、0.5、0.75、1、1.5、2、3、4、6、8、10、12、16、24、36、48、72、96、120、144、168 時間）、尿及び糞便（それぞれ投与後 168 時間まで）を採取し、総放射能及び薬物動態の分析を行った。 安全性： 入院期間を通じて有害事象を観察した。身体所見が事前、投与後、事後で ECG 検査及び体重測定と同時に実施された。バイタルサイン測定値は事前、投与前、投与後 4、24 及び 168 時間で測定された。 血液及び尿標本は、血液学検査、生化学検査、尿検査のために事前、事後で採取された。さらに、血液ウイルス検査及び尿中薬物検査がスクリーニング時に実施された。尿は入院時の薬物乱用スクリーニングにも用いられた。
統計手法	薬物動態： 可能であれば以下の算出を行うこととした。 · 血液及び血漿の放射能濃度 · 血漿中の L-105 濃度 · 血球と血漿中放射能濃度の比 · 尿及び糞便中への総排泄量及び排泄率 · 血漿中放射能及び L-105 濃度の薬物動態パラメーター（少なくとも、C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、λ_z 及び $t_{1/2}$ を含む） 安全性： 記述統計量の算出を計画した。

（2） 試験成績

1） 被験者背景

4 名の健康成人男性が試験に登録され、平均年齢（最小値～最大値）は 35 歳（30～41 歳）、平均身長は 176 cm（172～183 cm）、平均体重は 70.3 kg（62～76 kg）であった。

2） 血漿中 L-105 及び放射能の薬物動態

[^{14}C]L-105 を経口投与した後の血漿中 L-105 濃度及び放射能濃度から算出した薬物動態パラメーターを表 2.7.6-26 及び表 2.7.6-27 にそれぞれ示した。

L-105 濃度は投与後 0.5～24 時間で定量可能であり、投与後 0.75～4 時間の平均は約 2 ng/mL であった。L-105 濃度の薬物動態において 3 名の被験者（被験者 1、2、3）の C_{max} は 2.6～3.4 ng/mL

で、T_{max} は 1.0～1.5 hr でありほぼ同様であったが、1 名（被験者 4）は最初に検出されたのが 1.5 時間後であったため、他の被験者より C_{max} となるのが遅く（4.0 時間）、C_{max} は 8.5 ng/mL と他の被験者よりも高かった。被験者 3 及び 4 では被験者 1 及び 2 よりも長く L-105 が測定された（24 時間まで）。これらの違いにより AUC_{0-t} にも大きなばらつきが見られた（4.3～41.7 ng·hr/mL）。また、いずれの被験者も L-105 の消失相での濃度が明確でなかったため、K_{el} 及び $t_{1/2}$ を算出することができなかった。

放射能は投与後 0.5～4 時間で検出され、被験者 4 では投与後 4 時間の検体でのみ検出された。他の被験者では投与後 1.5～2.0 時間で比較的高い放射能濃度の平均値が得られた（20.6 及び 19.1 ng·eq./mL）。放射能が測定可能なポイントがほとんどなかったため、K_{el} 及び $t_{1/2}$ の算出はできなかったが、被験者 1、2 及び 3 では AUC_{0-t} の算出は可能であった（平均 61.8 ng·hr/mL）。

表 2.7.6-26. 血漿中 L-105 濃度から算出した薬物動態パラメーター

パラメーター	被験者番号				平均 ± 標準偏差
	1	2	3	4	
投与量 (mg)	396.6	396.5	396.5	396.8	396.60 ± 0.14
体重 (kg)	72.2	71.6	62.2	76.2	70.55 ± 5.93
投与量 (mg/kg)	5.49	5.54	6.37	5.21	5.65 ± 0.50
C_{max} (ng/mL) [a]	3.363	2.555	2.687	8.517	4.281 ± 2.846
T_{max} (hr)	1.0	1.0	1.5	4.0	-
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	10.3	4.3	21.7	41.7	19.5 ± 16.5
AUC_{168} (ng·hr/mL)	11.3	4.6	25.9	44.8	21.7 ± 17.8
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	-
K_{el} (hr^{-1})	-	-	-	-	-
C_{max} 比 (%)[b]	8.8	11.8	7.9	31.7	15.1 ± 11.2
AUC_t 比 (%)[b]	16.5	10.3	26.6	-	17.8 ± 8.2
AUC_{168} 比 (%)[b]	16.2	9.1	24.4	-	16.6 ± 7.7

-：算出できず、[a]最大測定値、[b]放射能に対する L-105 濃度の比（%）

表 2.7.6-27. 血漿中放射能濃度から算出した薬物動態パラメーター

パラメーター	被験者番号				平均 ± 標準偏差
	1	2	3	4	
C_{max} (ng·eq./mL)	38.2	21.7	34.1	26.9	30.2 ± 7.4
T_{max} (hr)	1.0	1.5	1.5	4.0	-
AUC_{0-t} (ng·eq.·hr/mL)	62.3	41.6	81.6	d	61.8 ± 20.0
AUC_{168} (ng·eq.·hr/mL)	69.6	50.4	106.2	d	75.4 ± 28.3
$t_{1/2}$ (hr)	-	-	-	-	-
K_{el} (hr^{-1})	-	-	-	-	-

-：算出できず、d：定量限界を超えたのが 1 点のみのため、算出できず。平均の算出から除外した。

3） 血液中の放射能濃度

採取されたいずれの血液検体も放射能は検出限界以下であった。

4） 放射能の尿及び糞便中排泄

[^{14}C]L-105 経口投与により、3 名の被験者（被験者 1、3 及び 4）における投与後 168 時間までの排泄物中の放射能の回収率（平均±標準偏差）は 96.94 ± 5.64%であり、残りの 1 名（被験者 2）では約 80%の回収率であった。放射能はほとんどが糞便中に排泄され（96.62 ± 5.67%、N=3）、尿中へ排泄される比率はわずかであった（0.32 ± 0.05%、N=3）。

5） 代謝プロファイリング

各被験者の糞便抽出物を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、概して L-105 と同じ保持時間において一つの放射性のピークが認められた。L-105 の 25-脱アセチル体と同時に溶出するわずかな割合の放射能がカラムのボイド容量で検出された（各検体で投与量の 1%未満）。25-脱アセチル体の量は少なく、1 つの抽出検体（被験者 4、48～72 時間）で投与量の 2%に達したのみであった。被験者 4 の 96～120 時間の糞便検体は 25-脱アセチル体の保持時間で明瞭なピークを示したが、この代謝物は投与量に対してわずかな比率でしかなく、投与量の 1%未満の割合であった。

尿中のほとんどの放射能は極性代謝物に関連したものであり、おそらくは抱合体であると思われる。

血漿抽出物を高速液体クロマトグラフィーで分析した結果、放射能の濃度が非常に低く測定できたサンプル数が少なかったため、有用な情報は得られなかった。

6） 安全性の解析

治験期間を通じて、4 名の被験者は 400 mg の[^{14}C]L-105 投与において良好な忍容性を示した。治験の前後で 2 名に体重の増加（4.4 及び 3.2 kg）が認められたが、その他の臨床検査及び理学的所見で臨床的に有意な変化は認められなかった。

治験期間中に発現した有害事象を表 2.7.6-28 に示した。発現した 5 つの有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、治験薬との関連性が疑われる事象はなかった。なお、高度又は重篤な有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6-28. 有害事象（RFPK9801）

被験者番号	有害事象名	SOC	PT	処置	関連性	程度
1	背部のかゆみ及びわずかな発疹	皮膚および皮下組織障害	そう痒性皮疹	無	関連なし	軽度
2	顔面皮膚乾燥	皮膚および皮下組織障害	皮膚乾燥	無	関連なし	軽度
3	中下部の背部痛	筋骨格系および結合組織障害	背部痛	無	関連なし	軽度
4	頭痛	神経系障害	頭痛	併用薬	関連なし	軽度
4	頭痛	神経系障害	頭痛	併用薬	関連なし	中等度

MedDRA/J Version 18.0

7）　結論

本治験での薬物動態パラメーター並びに尿中及び糞便中への排泄率をまとめ、表 2.7.6-29 に示した。血漿中 L-105 濃度及び放射能は共に低いことから、[^{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を示している。放射能量の尿中排泄率が投与量の 0.4%未満であるということは、[^{14}C]L-105 が消化管から吸収されにくくほぼ例外なく完全に糞便中に排泄されていることを示唆している。また、糞便中放射能としてほぼ[^{14}C]L-105 の形で存在していることも難吸収性であることを示している（ごく少量であっても[^{14}C]L-105 が吸収された場合には広く代謝されるため、胆汁排泄により糞便中に[^{14}C]L-105 の代謝物が存在するはずである）。

安全性において、[^{14}C]L-105 の 400 mg 投与では忍容性は良好であり、臨床的に安全性が懸念されるような事象は治験期間を通してなかった。

表 2.7.6-29. [^{14}C]L-105 400mg 経口投与時の薬物動態パラメーター及び尿中並びに糞便中累積排泄率

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

平均 ± SD、[a] 中央値、N=4、[b] N=3

2.7.6.2.6　　海外バイオアベイラビリティ試験（5.3.1.1-6：RFPK1002、参考資料）

（1）　試験方法

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した。試験方法の概略を表 2.7.6-30 に示した。

表 2.7.6-30. 試験方法の概略（RFPK1002）

治験の標題	健康男性被験者を対象とした、L-105 2 製剤（治験製剤、市販製剤）の崩壊性をシンチグラフィーにより評価するランダム化クロスオーバー試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted] UK.
治験実施期間	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
治験デザイン	ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験
被験者数	計画時：登録 18 名、完了 16 名 解析時：スクリーニング 33 名、登録 19 名、完了 16 名
主な組み入れ基準	健康男性（年齢：18～65 歳）
治験薬	L-105 200mg 錠（治験製剤、Batch No. [redacted]） L-105 200mg 錠（市販製剤、Batch No. [redacted]）
投与量	L-105 200mg 錠 1 錠（1 MBq [^{111}In]標識）
投与方法	2 群 2 期クロスオーバーデザインにて実施され、投薬 A 及び B の間の休薬期間は 4 日間以上とした。 投薬 A（[^{111}In]標識した治験製剤） L-105 200mg 錠（1 MBq [^{111}In]標識した治験製剤）を 180 mL の水と共に絶食下で単回経口投与した。それ以後も絶食とし、投与 2 時間後に 180 mL の水を摂取して、投与 4 時間後に昼食を摂取した。また、昼食以後はノンカフェイン飲料の摂取を可能とし、投与 9 時間後に夕食を摂取した。 投薬 B（[^{111}In]標識した市販製剤） L-105 200mg 錠（1 MBq [^{111}In]標識した市販製剤）を 180 mL の水と共に絶食下で単回経口投与した。それ以後も絶食とし、投与 2 時間後に 180 mL の水を摂取して、投与 4 時間後に昼食を摂取した。また、昼食以後はノンカフェイン飲料の摂取を可能とし、投与 9 時間後に夕食を摂取した。

表 2.7.6-30. 試験方法の概略（RFPK1002）（続き）

評価項目	シンチグラフィー： シンチグラフィーにより、[^{111}In]標識された L-105 200mg 錠の胃内容排出速度、結腸への到達速度、小腸通過時間並びに初期崩壊及び完全崩壊が起こる解剖学的な位置と時間を分析・評価した。 安全性及び忍容性： 被験者の来院時に有害事象の有無を定期的に確認した。血液学的検査及び血液生化学的検査は治験期間の前後に実施し、さらに血液生化学的検査はそれぞれの治験薬投与の前後に行った。
統計手法	人口統計学、有害事象、臨床検査及びシンチグラフィーの記述統計量を示した。結腸への放射能の半量到達時間（$T_{50\%}$）の信頼区間を算出した。

（2） 試験成績

19 名の被験者が第 1 期の投与を受け、その後 3 名が中止となり、16 名の被験者が第 2 期の投与を完了した。

1） 被験者背景

19 名の健康男性被験者（白人）が登録され、平均年齢（最小値～最大値）は 33 歳（21～58 歳）、平均身長は 178.1 cm 及び平均体重は 78.8 kg であった。

2） シンチグラフィーの解析

治験製剤の胃からの排出は、投与後 0.12 ± 0.10 hr（平均 ± 標準偏差）から開始し、1.03 ± 0.61 hr までに完了した。半量排出時間は投与後 0.34 ± 0.19 hr であった（表 2.7.6-31）。

市販製剤の胃からの排出は、投与後 0.16 ± 0.12 hr から開始し、0.99 ± 0.58 hr までに完了した。半量排出時間は投与後 0.35 ± 0.27 hr であった（表 2.7.6-32）。

表 2.7.6-31. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の胃内容排出時間（RFPK1002）

	初期胃内容排出（投与後時間、hr）	完全胃内容排出（投与後時間、hr）	胃内容半量排出（投与後時間、hr）
平均値	0.12	1.03	0.34
標準偏差	0.10	0.61	0.19
中央値	0.07	0.89	0.36
被験者数	18	18	18

表 2.7.6-32. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の胃内容排出時間（RFPK1002）

	初期胃内容排出（投与後時間、hr）	完全胃内容排出（投与後時間、hr）	胃内容半量排出（投与後時間、hr）
平均値	0.16	0.99	0.35
標準偏差	0.12	0.58	0.27
中央値	0.12	0.95	0.30
被験者数	17	17	17

治験製剤の小腸通過は、投与後 3.82 ± 1.28 hr（平均 ± 標準偏差）から開始し、6.25 ± 4.05 hr までに完了した。半量通過時間は投与後 4.47 ± 2.00 hr であった（表 2.7.6-33）。

市販製剤の小腸通過は、投与後 4.07 ± 1.78 hr から開始し、5.61 ± 2.24 hr までに完了した。半量通過時間は投与後 4.62 ± 1.61 hr であった（表 2.7.6-34）。

治験製剤及び市販製剤の小腸通過時間は、おおむね類似していた。

表 2.7.6-33. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の小腸通過時間（RFPK1002）

	初期小腸通過（投与後時間、hr）	完全小腸通過（投与後時間、hr）	最大小腸通過（投与後時間、hr）	半量小腸通過（投与後時間、hr）
平均値	3.82	6.25	7.16	4.47
標準偏差	1.28	4.05	3.87	2.00
中央値	3.85	4.73	6.23	3.86
被験者数	18	18	18	18

表 2.7.6-34. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の小腸通過時間（RFPK1002）

	初期小腸通過（投与後時間、hr）	完全小腸通過（投与後時間、hr）	最大小腸通過（投与後時間、hr）	半量小腸通過（投与後時間、hr）
平均値	4.07	5.61	6.45	4.62
標準偏差	1.78	2.24	2.06	1.61
中央値	3.93	5.93	6.66	4.45
被験者数	17	17	17	17

治験製剤の結腸到達は、投与後 3.94 ± 1.28 hr（平均 ± 標準偏差）から開始し、7.28 ± 3.86 hr までに完了した。半量到達時間は投与後 4.81 ± 1.98 hr であった（表 2.7.6-35）。

市販製剤の結腸到達は、投与後 4.22 ± 1.78 hr から開始し、6.60 ± 2.05 hr までに完了した。半量到達時間は投与後 4.99 ± 1.60 hr であった（表 2.7.6-36）。

両製剤の結腸への半量到達時間（$T_{50\%}$）には統計学的に有意な差はなかった（p=0.93、分散分析）。

表 2.7.6-35. L-105 200mg 錠（投薬 A：治験製剤）の結腸到達時間（RFPK1002）

	初期結腸到達（投与後時間、hr）	完全結腸到達（投与後時間、hr）	半量結腸到達（投与後時間、hr）
平均値	3.94	7.28	4.81
標準偏差	1.28	3.86	1.98
中央値	4.03	6.41	4.41
被験者数	18	18	18

表 2.7.6-36. L-105 200mg 錠（投薬 B：市販製剤）の結腸到達時間（RFPK1002）

	初期結腸到達（投与後時間、hr）	完全結腸到達（投与後時間、hr）	半量結腸到達（投与後時間、hr）
平均値	4.22	6.60	4.99
標準偏差	1.78	2.05	1.60
中央値	4.23	7.00	4.78
被験者数	17	17	17

錠剤の崩壊は極めて早く、両製剤で同様であった。治験製剤の崩壊は、投与後 0.03 ± 0.03 hr から始まり、0.11 ± 0.10 hr までに完了した。市販製剤の崩壊は、投与後 0.07 ± 0.07 hr から開始し、0.15 ± 0.10 hr までに完了した（表 2.7.6-37）。治験製剤を投与した全 18 名では崩壊は胃内で始まり、うち 17 名では胃内で完全に崩壊し、1 名では胃及び小腸で完全に崩壊した。市販製剤を投与した全 17 名では崩壊は胃内で開始及び完了した。

表 2.7.6-37. 錠剤の崩壊時間（RFPK1002）

	初期崩壊（hr）		完全崩壊（hr）	
	投薬 A	投薬 B	投薬 A	投薬 B
平均値	0.03	0.07	0.11	0.15
標準偏差	0.03	0.07	0.10	0.10
レンジ	0.01 – 0.11	0.01 – 0.25	0.01 – 0.33	0.03 – 0.38
被験者数	18	17	18	17

3） 安全性の解析

重篤な有害事象の発現はなく、有害事象のために治験を中止した被験者はいなかった。有害事象の要約を表 2.7.6-38 に示す。なお、投与前後の臨床検査値において、治験薬に起因したと考えられる異常は認められなかった。

表 2.7.6-38. 有害事象（RFPK1002）

器官別大分類	基本語	投与前	投薬 A （L-105 200mg）	投薬 B （L-105 200mg）
神経系障害	感覚鈍麻			1
	頭痛	1	2	
眼障害	霧視			1
胃腸障害	悪心			1
	下痢		1	1
筋骨格系および結合組織障害	四肢痛			1
傷害、中毒および処置合併症	損傷			1

MedDRA/J Version 18.0

4） 結論

治験製剤から市販製剤への製造規模の拡大において、2 つの製剤の *in vitro* での崩壊性の違いが報告された。本治験の目的は、これらの小さな違いが錠剤崩壊の速度や結腸への L-105 の到達に影響するかどうかを決定することであった。シンチグラフィーで得られたデータを解析した結果、両方の製剤（治験製剤 Batch No.[redacted]、市販製剤 Batch No.[redacted]）は胃で速やかに崩壊した。統計学的分析は結腸への L-105 の到達速度に製剤間で違いがないことを裏付けた。全体として、*in vitro* での特性の違いは、*in vivo* での製剤（市販製剤 Batch No.[redacted]）の挙動に影響しないことが示された。L-105 はおおむね良好な忍容性を示し、明らかな臨床検査値異常はなかった。

2.7.6.3　臨床薬物動態（PK）試験

2.7.6.3.1　国内第 II/III 相臨床試験（5.3.5.1-4：L-105/2-A、評価資料）

（1） 試験方法

肝性脳症患者を対象として、L-105 の 400 mg（200 mg × 2 錠）を 1 日 3 回、14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチトールと比較した。試験方法の概略を表 2.7.6-39 に示した。

表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）

治験の標題	L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験
医学専門家	[redacted]
治験責任医師	[redacted]、他（合計 37 名）
治験実施施設	[redacted]、他（合計 37 医療機関）
治験実施期間	最初の被験者の組入れ日：2013 年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：2015 年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 II/III 相
目的	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、ラクチトールを対照として評価する。
治験デザイン	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 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）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（医薬品前期第 II 相試験開始前相談）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、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。

表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 1）

被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：各群 90 名、合計 180 名 完了例：160 名（L-105 群 78 名、ラクチトール群 82 名） 解析時：安全性の解析対象集団　L-105 群 84 名、ラクチトール群 87 名 FAS　L-105 群 84 名、ラクチトール群 87 名 PPS　L-105 群 80 名、ラクチトール群 82 名 RFHE9701 試験を参考に、最終観察時点の L-105 及びラクチトールの血中アンモニア濃度の平均値をそれぞれ 85.7 及び 126.0 μg/dL、共通の標準偏差を 70.6 と設定した。また、L-105 及びラクチトールの PSE 指数の変化率の平均値をそれぞれ 65.1 及び 48.9%、共通の標準偏差を 32.1 と設定した。 本治験の主要評価項目は、血中アンモニア濃度とそれに次いで PSE 指数であり、閉検定手順により双方を同時に検証することを目標としている。そのため、血中アンモニア濃度についての検定及び PSE 指数の変化率についての検定の同時検出力を 85%以上と設定し、それぞれの検出力が 98.7 及び 87.1%で、第 1 種の過誤率 0.05 とし、両側 t 検定に基づく方法で必要被験者数を算出した。その結果、1 群 76 名となり、中止例及び評価欠測例の発生を考慮して 1 群 90 名とした。
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 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） 4. 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の日本人患者 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 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

表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 2）

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 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 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 11. 併用禁止薬の使用を中止することが不可能な患者 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 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） 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 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
治験薬	被験薬：L-105-200mg 錠（Lot No. [redacted]、[redacted]） 1 錠中に有効成分である L-105 を 200 mg 含有する。 対照薬：L-105-対照薬（Lot No. [redacted]） 1 包（6 g）中ラクチトール水和物 6 g を含有する。

表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 3）

投与量	L-105：1200 mg/day ラクチトール：18～36 g/day
投与方法	L-105 群：L-105-200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、14 日間、毎食後に経口投与する。 ラクチトール群：L-105-対照薬 1～2 包を 1 日 3 回、14 日間、毎食後に経口投与する。なお、便通状態として 1 日 2～3 回程度の軟便が見られるように用量を調整する。
評価項目と評価基準	有効性： ［主要評価項目］ 1. 血中アンモニア濃度（実測値） 2. PSE 指数［肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能（Number connection test-A）の結果を一元化］ ［副次評価項目］ 1. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類） 2. 血中アンモニア（グレード） 3. 羽ばたき振戦（グレード） 4. 精神神経機能（Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test） 5. 脳波（グレード） 6. QOL 安全性： 1. 有害事象 2. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、BTR 3. 心電図検査 4. 排便回数 5. 薬物濃度（血漿中 L-105 濃度） 6. 糞便検査（腸内細菌叢、分離菌の薬剤感受性） ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察時点までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 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。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。

表 2.7.6-39. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 4）

統計手法	有効性： ［主要評価項目の解析］ 1. 最終評価時の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。 2. 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 検定を用いて検証した。 ［副次評価項目の解析］ 1. 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。 2. 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。 安全性： 1. 各投与群の有害事象の発現率を算出し、発現率の差の 95%信頼区間を構成した。 2. 臨床検査及び BTR について、測定時期ごとに各投与群の要約統計量を算出した。 3. 心電図検査について、測定時期ごとに各投与群で頻度集計した。 4. 各投与群の 1 日排便回数の平均値などを算出した。 5. 血漿中 L-105 濃度及び薬物動態パラメーター（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}）の平均値及び標準偏差を算出した。 6. 測定時期ごとに各投与群の腸内細菌数の平均値など及び分離菌の L-105 に対する最小発育阻止濃度を算出した。

（2） 試験成績

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「除外基準 14」に該当することが判明し、治験薬を投与することなく脱落した。治験薬の投与を受けなかった 1 名を除く、171 名の全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6-6 に示した。治験薬を投与された 171 名の投与群の内訳は、L-105 群が 84 名、ラクチトール群が 87 名であった。

L-105 群における治験完了例は、78 名（92.9%）であり、中止例は 6 名（7.1%）であった。中止理由は、「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 2 名（2.4%）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 1 名（1.2%）であった。

ラクチトール群における治験完了例は 82 名（94.3%）であり、中止例は 5 名（5.7%）であった。中止理由は、5 名いずれも「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。

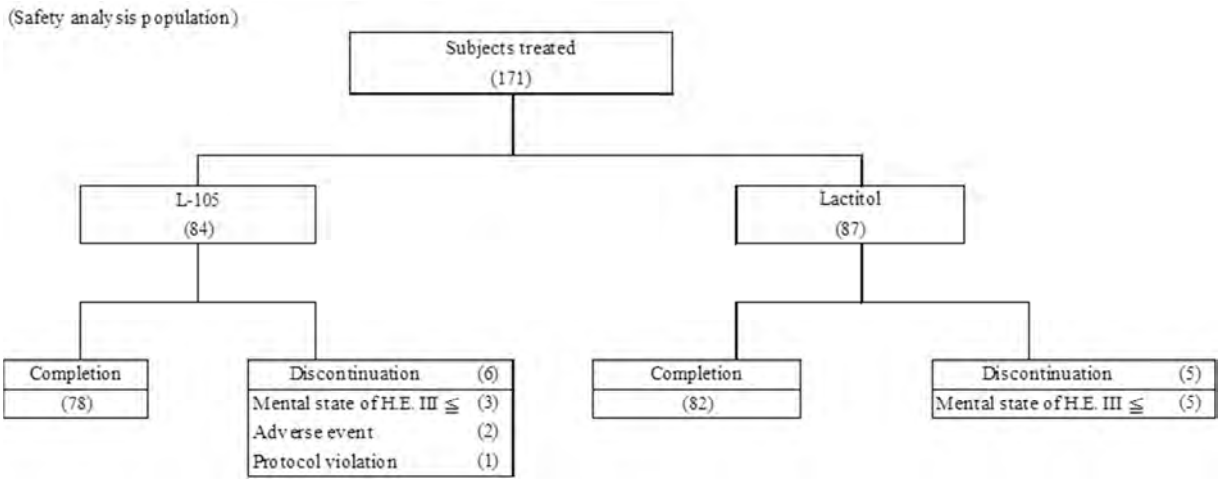


図 2.7.6-6. 被験者の内訳（L-105/2-A）

FAS 及び安全性の解析対象集団には、治験薬を投与した L-105 群 84 名及びラクチトール群 87 名が採用された。

PPS には、L-105 群及びラクチトール群で各 5 名（L-105 未投与の 1 例を含む）が不採用とされ、L-105 群 80 名及びラクチトール群 82 名が採用された。

治験実施計画書から逸脱した被験者は、L-105 群では 84 名中 2 名（2.4%）及びラクチトール群では 87 名中 1 名（1.1%）であった。

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

a) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 及び安全性の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-40 に示した。

なお、被験者背景について、有意水準 0.10 で投与群間で有意となった場合に、有効性評価項目のベースラインによる層別又は調整解析を検討することとして、統計解析計画書で規定した項目は、年齢、性別、原疾患（肝硬変）、原疾患（門脈大循環短絡）及び前治療歴（合成二糖類の使用）であった。

統計解析計画書で規定した項目のうち、年齢のみが投与群間で有意であった（p=0.0722；t 検定）。

また、群間で有意なその他の項目は、既往歴及び原疾患の随伴症状（黄疸）であった。これらが有効性評価に与える影響は少ないと考え、投与群間で比較可能であった。なお、投与群間で有意であった年齢の有効性評価に与える影響については、共変量に年齢を加えた追加解析で検討した。

b) 肝性脳症の基準値の特性

肝性脳症昏睡度で「I」は L-105 群が 78.6%（66/84 名）、ラクチトール群が 78.2%（68/87 名）であった。

血中アンモニアグレードで割合の高いカテゴリーは「1」及び「2」で、L-105 群では「1」が 29.8%（25/84 名）、次いで「2」が 28.6%（24/84 名）、ラクチトール群では「2」が 29.9%（26/87 名）、次いで「1」が 25.3%（22/87 名）であった。

羽ばたき振戦グレードで割合の高いカテゴリーは「0」及び「1」で、L-105 群では「0」が 50.0%（42/84 名）、次いで「1」が 38.1%（32/84 名）、ラクチトール群では「1」が 48.3%（42/87 名）、次いで「0」が 46.0%（40/87 名）であった。

精神神経機能（Number connection test-A）グレードで割合の高いカテゴリーは「1」及び「2」で、それぞれ、L-105 群が 44.0%（37/84 名）及び 31.0%（26/84 名）、ラクチトール群が 51.7%（45/87 名）及び 26.4%（23/87 名）であった。

FAS の被験者背景は投与群間で類似しており、投与群間で比較可能であった。また、PPS での結果も、FAS と同様であった。

表 2.7.6-40. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）

(FAS)

(%)

Item	Unit	Summary statistics	Treatment group		Statistics
			L-105	Lactitol	
			N=84	N=87	p value
Sex		Male	43 (51.2)	46 (52.9)	0.0485
		Female	41 (48.8)	41 (47.1)	0.8256
Age	(years)	N	84	87	1.8090
		Mean	64.4	61.9	0.0722
		SD	8.0	10.0	
		Median	66.0	64.0	
		Min	39	28	
		Max	76	74	
		20-39 years	1 (1.2)	4 (4.6)	5.1614
		40-49 years	2 (2.4)	5 (5.7)	0.2711
		50-59 years	17 (20.2)	17 (19.5)	
		60-69 years	35 (41.7)	41 (47.1)	
		70 years-	29 (34.5)	20 (23.0)	
Weight	(kg)	N	84	87	-1.1565
		Mean	63.35	65.73	0.2491
		SD	14.79	12.02	
		Median	61.10	64.70	
		Min	39.6	38.5	
		Max	131.2	97.0	
Medical history		No	19 (22.6)	30 (34.5)	2.9423
		Yes	65 (77.4)	57 (65.5)	0.0862
Concomitant symptoms of primary disease		No	6 (7.1)	7 (8.0)	0.0496
		Yes	78 (92.9)	80 (92.0)	0.8237
Concomitant symptoms of primary disease (splenomegaly)		No	17 (20.2)	20 (23.0)	0.2262
		Yes	61 (72.6)	60 (69.0)	0.6343
Concomitant symptoms of primary disease (jaundice)		No	71 (84.5)	65 (74.7)	3.1490
		Yes	7 (8.3)	15 (17.2)	0.0759
Concomitant symptoms of primary disease (ascites)		No	45 (53.6)	54 (62.1)	1.6236
		Yes	33 (39.3)	26 (29.9)	0.2025
Concomitant symptoms of primary disease (gastroesophageal varices)		No	30 (35.7)	22 (25.3)	2.1492
		Yes	48 (57.1)	58 (66.7)	0.1426
Concomitant symptoms of primary disease (others)		No	35 (41.7)	30 (34.5)	0.8863
		Yes	43 (51.2)	50 (57.5)	0.3464
Concomitant diseases		No	1 (1.2)	3 (3.4)	0.9536
		Yes	83 (98.8)	84 (96.6)	0.3287
Previous medication		No	0 (0.0)	1 (1.1)	0.9712
		Yes	84 (100.0)	86 (98.9)	0.3243
Previous medication (synthetic disaccharides)		No	28 (33.3)	29 (33.3)	0.0000
		Yes	56 (66.7)	58 (66.7)	1.0000
Cirrhosis		No	1 (1.2)	3 (3.4)	0.9536
		Yes	83 (98.8)	84 (96.6)	0.3287
		Cause Hepatitis B	10 (12.0)	9 (10.7)	1.1202
		Hepatitis C	31 (37.3)	30 (35.7)	0.7721
		Alcoholic liver disease	18 (21.7)	24 (28.6)	
		Others	24 (28.9)	21 (25.0)	
Child-Pugh score		A	12 (14.3)	10 (11.5)	0.4083
		B	55 (65.5)	57 (65.5)	0.8153
		C	17 (20.2)	20 (23.0)	
Portal-systemic shunt		No	32 (38.1)	28 (32.2)	0.6557
		Yes	52 (61.9)	59 (67.8)	0.4180
		History of TIPS No	52 (100.0)	57 (96.6)	1.7951
		Yes	0 (0.0)	2 (3.4)	0.1803
Hepatic encephalopathy		New-onset	47 (56.0)	53 (60.9)	0.4343
		Recurrent	37 (44.0)	34 (39.1)	0.5099

表 2.7.6-40. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）（続き）

(FAS)

(%)

Item	Unit	Summary statistics	Treatment group		Statistics
			L-105	Lactitol	
			N=84	N=87	p value
Duration of H.E.	(months)	N	83	87	-0.2102
		Mean	22.4	23.3	0.8337
		SD	26.4	29.3	
		Median	12.0	11.0	
		Min	0	0	
		Max	104	126	
Cause for the development of H.E.		Protein overload	8 (9.5)	4 (4.6)	8.3344
		Constipation	28 (33.3)	32 (36.8)	0.1387
		Gastrointestinal haemorrhage	0 (0.0)	4 (4.6)	
		Dehydration	10 (11.9)	17 (19.5)	
		Infection	1 (1.2)	1 (1.1)	
		Others	37 (44.0)	29 (33.3)	
Mental state of H.E.		I	66 (78.6)	68 (78.2)	0.0042
		II	18 (21.4)	19 (21.8)	0.9480
Blood ammonia level		166＞	67 (79.8)	69 (79.3)	0.0054
		166≦	17 (20.2)	18 (20.7)	0.9416
ECG Abnormality		No	53 (63.1)	51 (58.6)	1.1536
		Yes; Not clinically significant	31 (36.9)	34 (39.1)	0.5617
		Yes; Clinically significant	0 (0.0)	1 (1.1)	
Average number of daily bowel evacuations before enrollment	(counts)	N	84	87	-0.4075
		Mean	1.601	1.658	0.6841
		SD	0.995	0.853	
		Median	1.000	1.500	
		Min	0.40	0.00	
		Max	5.00	4.00	
Blood ammonia level	(μg/dL)	N	84	87	-0.2200
		Mean	134.89	136.44	0.8261
		SD	49.24	42.72	
		Median	118.00	126.00	
		Min	80.0	81.0	
		Max	268.0	271.0	
PSE index		N	84	87	0.0896
		Mean	0.335	0.333	0.9286
		SD	0.113	0.104	
		Median	0.292	0.292	
		Min	0.17	0.17	
		Max	0.67	0.58	

3） 治験の遵守状況の測定

a) 服薬遵守状況

安全性の解析対象集団では、L-105 群及びラクチトール群のいずれも、各調査期間（Day 1～Day 4 の前日、Day 4～Day 8 の前日、Day 8～Day 15 の前日）の服薬率及び全体の服薬率（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）は、ほとんどの被験者で 100%であった。

L-105 群の 1 名（被験者番号 1032）が全体の服薬率 66.7%であり、ラクチトール群の 1 名（被験者番号 1017）が全体の服薬率 76.9%であった。これらの被験者は、全体の服薬率が 80%未満であったため、治験実施計画書の規定に従って PPS から除外された。

b) 治験薬の投与期間

治験薬の投与期間を表 2.7.6-41 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は、L-105 群が 13.0 日及びラクチトール群が 13.1 日であった。全体の服薬率の平均値は、L-105 群が 99.08%及びラクチトール群が 98.40%であった。

表 2.7.6-41. 治験薬の投与期間

(FAS)

Treatment group	Duration of treatment (days)					Number of administrated treated subjects (N)					Final compliance (%)				
	Mean	SD	Median	Min	Max	1-7 day	8-11 day	12-16 day	17 day-	Total	Mean	SD	Median	Min	Max
L-105	13.0	2.3	14.0	1	16	3	2	79	0	84	99.08	3.88	100.00	66.7	100.0
Lactitol	13.1	2.4	14.0	1	16	4	1	82	0	87	98.40	4.15	100.00	76.9	100.0

4） 有効性の解析（主要評価項目）

有効性評価の主要な解析対象集団は FAS とした。

a) 血中アンモニア濃度

肝性脳症患者に L-105 又はラクチトールを 1 日 3 回、14 日間経口投与したときの最終評価時の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、表 2.7.6-42 に示した。

主要評価項目である血中アンモニア濃度について、L-105 の優越性を示すことはできなかった（p=0.5449；共分散分析）。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=05449）。

表 2.7.6-42. 血中アンモニア濃度

(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		

b)　PSE 指数（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ため、PSE 指数（変化率）の検討には至らなかった。

参考として、PSE 指数の最終評価時とベースラインの変化率について、FAS での L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較し、表 2.7.6-43 に示した。FAS での 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）。

表 2.7.6-43. PSE 指数の変化率

(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		

5)　有効性の解析（副次評価項目）

a)　肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

最終評価時の肝性脳症昏睡度について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-44 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）。

表 2.7.6-44. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

(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		

b) 血中アンモニア（グレード）

最終評価時の血中アンモニアグレードについて、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-45 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニアグレードの平均値はL-105 群が 1.9 及びラクチトール群が 2.1 で、群間差は-0.2（95%信頼区間：-0.6～0.2）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=0.2718）。

表 2.7.6-45. 血中アンモニア（グレード）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	1.8524	1	1.2158	0.2718
Baseline	49.9540	1	32.7862	p<0.0001
Error	1.5236	163		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	81	1.9	-0.2	(-0.6,0.2)
Lactitol	85	2.1		

c) 羽ばたき振戦（グレード）

最終評価時の羽ばたき振戦グレードについて、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-46 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の羽ばたき振戦グレードの平均値はL-105群が0.3及びラクチトール群が 0.4 で、群間差は-0.1（95%信頼区間：-0.3～0.0）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=0.1688）。

表 2.7.6-46. 羽ばたき振戦（グレード）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	0.4741	1	1.9105	0.1688
Baseline	9.8107	1	39.5385	p<0.0001
Error	0.2481	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	0.3	-0.1	(-0.3,0.0)
Lactitol	84	0.4		

d)　精神神経機能

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

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-A）グレードについて、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-47 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の平均値は L-105 群が 1.0 及びラクチトール群が 1.1 で、群間差は-0.1（95%信頼区間：-0.3～0.2）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=0.5113）。

表 2.7.6-47. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	0.2538	1	0.4332	0.5113
Baseline	48.7159	1	83.1538	p<0.0001
Error	0.5859	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	1.0	-0.1	(-0.3,0.2)
Lactitol	84	1.1		

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-A）について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-48 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-A）の平均値は L-105 群が 41.67 秒及びラクチトール群が 45.81 秒であり、群間差は-4.14 秒（95%信頼区間：-9.38～1.10 秒）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=0.1203）。

表 2.7.6-48. 精神神経機能（Number connection test-A）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	701.3778	1	2.4384	0.1203
Baseline	31603.9868	1	109.8747	p<0.0001
Error	287.6366	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	41.67	-4.14	(-9.38,1.10)
Lactitol	84	45.81		

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-B）について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-49 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）。

表 2.7.6-49. 精神神経機能（Number connection test-B）

(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		

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

最終評価時の精神神経機能（Digit symbol test）について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-50 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（Digit symbol test）の平均値は L-105 群が 12.6 個及びラクチトール群が 12.5 個で、群間差は 0.1（95%信頼区間：-1.1～1.4）と L-105 群の方が高値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.8103）。

表 2.7.6-50. 精神神経機能（Digit symbol test）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	0.8871	1	0.0578	0.8103
Baseline	4417.1104	1	287.7913	p<0.0001
Error	15.3483	161		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	12.6	0.1	(-1.1,1.4)
Lactitol	84	12.5		

e) 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 26 名及びラクチトール群が 27 名）。

最終評価時の脳波グレードについて､L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-51 に示した。ベースラインで調整した最終評価

時の脳波グレードの平均値は L-105 群が 0.9 及びラクチトール群が 0.8［群間差は-0.1（95%信頼区間：-0.4～0.6）］で、投与群間で有意ではなかった（p=0.6700）。

表 2.7.6-51. 脳波（グレード）

(FAS)

Factor	Mean squared	Degree of freedom	F statistics	p value
Drug	0.1099	1	0.1841	0.6700
Baseline	6.2359	1	10.4429	0.0023
Error	0.5971	43		

Drug	N	Adjusted mean	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	22	0.9	0.1	(-0.4,0.6)
Lactitol	24	0.8		

f)　QOL

i) 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）の最終評価時とベースラインの変化量について、L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較し、表 2.7.6-52 に示した。

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群が 3.145 ± 8.743%及びラクチトール群が 2.844 ± 8.363%で、群間差は 0.300%（95%信頼区間：-2.346～2.946%）と L-105 の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.8229）。

表 2.7.6-52. QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

(FAS)

Drug	N	Mean*	SD	t statistics p value	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	3.145	8.743	0.2241	0.300	(-2.346,2.946)
Lactitol	83	2.844	8.363	0.8229		

*Mean: change from baseline at final visit

ii) 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）の最終評価時とベースラインの変化量について、L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較し、表 2.7.6-53 に示した。

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の変化量（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群が 1.319 ± 5.328%及びラクチトール群が-0.025 ± 8.589%で、群間差は 1.344%（95%信頼区間：-0.876～3.565%）と L-105 の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.2336）。

表 2.7.6-53. QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

(FAS)

Drug	N	Mean*	SD	t statistics p value	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	80	1.319	5.328	1.1955	1.344	(-0.876,3.565)
Lactitol	83	-0.025	8.589	0.2336		

*Mean: change from baseline at final visit

iii) QOL（SF-8：下位尺度の集計）

QOL（SF-8）の下位尺度について、測定時期ごとに投与群別に頻度（割合）を集計した。

「全体的にみて、過去 1 週間のあなたの健康状態はいかがでしたか。」の問いに対して「最高に良い」又は「とても良い」と回答した被験者割合は、ベースライン及び最終評価時の順で、L-105 群が 8.3%（7/84 名）及び 33.8%（27/80 名）、並びにラクチトール群が 5.7%（5/87 名）及び 28.9%（24/83 名）であった。また、「良くない」又は「ぜんぜん良くない」と回答した被験者割合は、L-105 群が 10.7%（9/84 名）及び 2.5%（2/80 名）、並びにラクチトール群が 6.9%（6/87 名）及び 7.2%（6/83 名）であった。

最終評価時点に、健康状態が改善した被験者割合は、いずれの投与群でも増加した。一方、健康状態が悪化した被験者割合は、L-105 群で減少したが、ラクチトール群ではやや増加した。

6） 有効性の解析（その他の評価項目）

有効性の評価項目について、要約統計量を表 2.7.6-54 に示した。

表 2.7.6-54. 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 2.7.6-54. 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

a) 血中アンモニア濃度

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）。

b) PSE 指数

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）。

c) 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

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）。

d) 血中アンモニア（グレード）

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）。

e) 羽ばたき振戦（グレード）

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）。

f) 精神神経機能

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

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）。

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

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）。

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

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）。

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

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）。

g) 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 26 名及びラクチトール群が 27 名）。

L-105 群の脳波グレード（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 1.1 ± 1.0 に対して、最終評価時に 1.0 ± 0.9 と減少したが、有意ではなかった（p=0.4269；t 検定）。

ラクチトール群の脳波グレードは、ベースラインの 0.8 ± 0.8 に対して、最終評価時に 0.7 ± 0.8 と減少したが、有意ではなかった（p=0.6036；t 検定）。

h) QOL

i) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

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）。

ii) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

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）。

i) PSE 指数（脳波を含む）

PSE 指数（脳波を含む）の最終評価時とベースラインの変化率について、L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較し、表 2.7.6-55 に示した。

PSE 指数の変化率（脳波を含む）の平均値 ± 標準偏差は、L-105 群が 28.639 ± 37.063%及びラクチトール群が 36.836 ± 35.032%で、群間差は-8.196%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（95%信頼区間：-29.870～13.478%）。

L-105 群の PSE 指数（脳波を含む）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 0.35 ± 0.12 に対して、最終評価時に 0.26 ± 0.14 であり、有意に減少させた（p=0.0003；t 検定）。

ラクチトール群の PSE 指数（脳波を含む）は、L-105 群と同様に推移した。ベースラインの 0.32 ± 0.09 に対して、最終評価時に 0.21 ± 0.14 であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

表 2.7.6-55. PSE 指数の変化率（脳波を含む）

(FAS)

Drug	N	Mean	SD	t statistics p value	Difference of Means	95% confidence interval for difference of means
L-105	22	28.639	37.063	-0.7626	-8.196	(-29.870,13.478)
Lactitol	23	36.836	35.032	0.4498		

j)　血中アンモニア濃度（共変量に年齢を加えた追加解析）

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ため（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）、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）。

7)　薬物動態の解析

a)　血漿中薬物動態の推移

薬物濃度の検討は、L-105 群の実施可能な被験者のみで、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（肝機能障害の程度を示す指標で、「C」が最も重度）「A」が 4 名、「B」が 25 名、「C」が 9 名］。

血漿中 L-105 濃度の推移を図 2.7.6-7 に示した。Day 8 以後の治療期での、1 回目（朝）の投与前の血漿中 L-105 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、全被験者が 15.61 ± 9.81 ng/mL であり、Child-Pugh

分類別では「A」、「B」及び「C」の順で、それぞれ 8.87 ± 4.29、15.18 ± 8.72 及び 19.80 ± 12.93 ng/mL であった。

全被験者での血漿中 L-105 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、投与後、緩やかに上昇して投与後 4 時間が最も高く、26.0 ± 19.6 ng/mL であった。Child-Pugh 分類別の血漿中 L-105 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、「A」では投与後 1 時間が最も高く（24.23 ± 18.92 ng/mL）、その後は下降した。また、「B」及び「C」では、投与後、緩やかに上昇して投与後 4 時間が最も高く、それぞれ 24.8 ± 19.8 及び 32.82 ± 21.48 ng/mL であった。

肝機能障害の程度が重くなるにつれて、血漿中 L-105 濃度は高い傾向にあった。

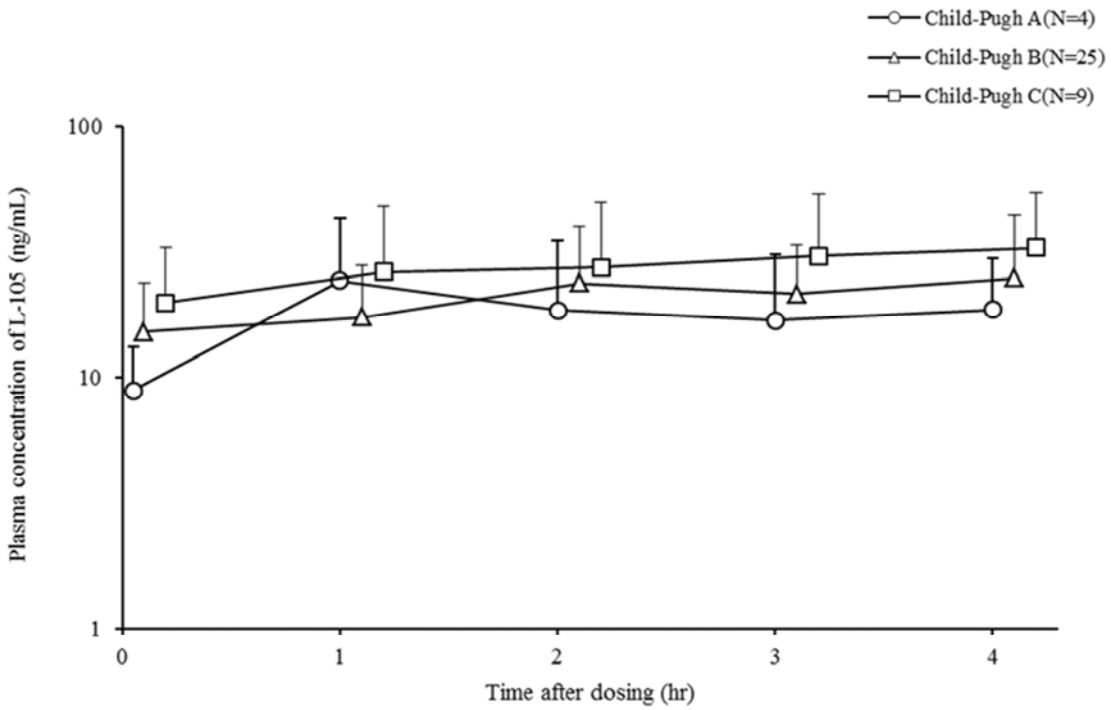


図 2.7.6-7. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（Child-Pugh 分類別）

b) 薬物動態パラメーター

L-105 の薬物動態パラメーターを表 2.7.6-56 に示した。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」の順でそれぞれ、27.04 ± 17.36、32.3 ± 21.0 及び 37.36 ± 22.18 ng/mL であった。T_{max}［中央値（最小値 - 最大値）］は、全被験者で 2.0（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（1 - 4）、2.0（0 - 4）及び 4.0（0 - 4）hr であった。$AUC_{0\text{-}t}$（平均値 ± 標準偏差）は、全被験者で 88.09 ± 55.80 ng·hr/mL であり、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 であった。

肝機能障害が重度の被験者で、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ が高い傾向であった。

表 2.7.6-56. 薬物動態パラメーター（L-105/2-A）

(Safety analysis population)

Child-Pugh score	Pharmacokinetic parameters	Unit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Overall	C_{max}	(ng/mL)	38	32.9	20.6	27.6	6.00	100
	T_{max}	(hr)	38	2.5	1.4	2.0	0	4
	AUC_{0-t}	(ng*hr/mL)	38	88.09	55.80	65.48	17.7	275.9
A	C_{max}	(ng/mL)	4	27.04	17.36	24.40	8.97	50.4
	T_{max}	(hr)	4	2.5	1.7	2.5	1	4
	AUC_{0-t}	(ng*hr/mL)	4	73.12	55.27	56.55	26.3	153.1
B	C_{max}	(ng/mL)	25	32.3	21.0	26.1	6.00	100
	T_{max}	(hr)	25	2.4	1.4	2.0	0	4
	AUC_{0-t}	(ng*hr/mL)	25	82.41	44.62	65.56	17.7	178.5
C	C_{max}	(ng/mL)	9	37.36	22.18	32.70	13.3	85.0
	T_{max}	(hr)	9	2.9	1.5	4.0	0	4
	AUC_{0-t}	(ng*hr/mL)	9	110.52	80.64	78.70	35.4	275.9

NC : Not Calculated

8） 安全性の解析

a) 有害事象の分析

安全性の解析対象集団 171 名における有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-57 に示した。有害事象の発現率は、L-105 群が 34.5%（29/84 名）及びラクチトール群が 27.6%（24/87 名）であった。

L-105 群の主な有害事象（発現率 2%以上）は、便秘が 6.0%（5/84 名）、肝性脳症及び悪心が各 3.6%（3/84 名）、不眠症、下痢及び背部痛が各 2.4%（2/84 名）であった。ラクチトール群の主な有害事象（発現率 2%以上）は、下痢が 4.6%（4/87 名）、鼻咽頭炎、脱水及び悪心が各 2.3%（2/87 名）であった。

死亡した被験者はいなかったが、重篤な有害事象として肝性脳症が 171 名中 4 名に 4 件発現した（L-105 群が 3 名 3 件及びラクチトール群が 1 名 1 件）。治験中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は 2 名に 2 件発現し、それらの事象名は声帯の炎症及び便秘であった（いずれも L-105 群）。

症状別の有害事象の発現は、L-105 群では 84 名中 29 名（34.5%）に 40 件及びラクチトール群では 87 名中 24 名（27.6%）に 33 件であった。

L-105 群の有害事象は、便秘が 6.0%（5/84 名）、肝性脳症及び悪心が各 3.6%（3/84 名）、不眠症、下痢及び背部痛が各 2.4%（2/84 名）、結膜炎、鼻咽頭炎、脱水、高カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症、洞性徐脈、鼻出血、声帯の炎症、腹部不快感、腹痛、臍ヘルニア、痔出血、そう痒症、筋痙縮、筋骨格痛、四肢痛、筋骨格硬直、頻尿、腎機能障害、発熱、血中クレアチニン増加及び挫傷が各 1.2%（1/84 名）であった。

ラクチトール群の有害事象は、下痢が 4.6%（4/87 名）、鼻咽頭炎、脱水及び悪心が各 2.3%（2/87 名）、低血糖症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、不眠症、浮動性めまい、体位性めまい、

肝性脳症、動悸、鼻出血、上気道の炎症、腹部不快感、口内炎、嘔吐、肛門出血、痔出血、発疹、皮膚びらん、背部痛、筋肉痛、腎機能障害、倦怠感、発熱及び尿中血陽性が各 1.1%（1/87 名）であった。

有害事象を SOC で集計した結果、最も発現率が高いのは胃腸障害で、L-105 群では 84 名中 12 名（14.3%）に 14 件、ラクチトール群では 87 名中 10 名（11.5%）に 11 件であった。その主な事象の内訳は、L-105 群及びラクチトール群の順で、便秘が 6.0%（5/84 名）及び 0%（0/87 名）、悪心が 3.6%（3/84 名）及び 2.3%（2/87 名）、並びに下痢が 2.4%（2/84 名）及び 4.6%（4/87 名）であった。

症状別の副作用の発現は、L-105 群では 84 名中 5 名（6.0%）に 5 件及びラクチトール群では 87 名中 12 名（13.8%）に 14 件であった。

L-105 群の副作用は、肝性脳症、声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛で、発現率はいずれも 1.2%（1/84 名）であった。

ラクチトール群の副作用は、下痢が 4.6%（4/87 名）、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 1.1%（1/87 名）であった。

副作用を SOC で集計した結果、最も発現率が高いのは胃腸障害で、L-105 群では 84 名中 2 名（2.4%）に 2 件及びラクチトール群では 87 名中 8 名（9.2%）に 9 件であった。そのうち、投与群で発現率に偏りのある事象は下痢で、L-105 群の 0%（0/84 名）に対して、ラクチトール群の 4.6%（4/87 名）に発現した。

L-105 群での程度別の有害事象発現率は、軽度が 29.8%（25/84 名）、中等度が 3.6%（3/84 名）及び高度が 1.2%（1/84 名）であった。中等度の有害事象は肝性脳症が 2.4%（2/84 名）及び便秘が 1.2%（1/84 名）であり、高度の有害事象は肝性脳症 1.2%（1/84 名）であった。

ラクチトール群での程度別の有害事象発現率は、軽度が 24.1%（21/87 名）及び中等度が 3.4%（3/87 名）であり、高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は体位性めまい、肝性脳症及び腎機能障害で、発現率はいずれも 1.1%（1/87 名）であった。

L-105 群での程度別の副作用発現率は、軽度が 4.8%（4/84 名）及び高度が 1.2%（1/84 名）であった。高度の副作用は肝性脳症 1.2%（1/84 名）であった。

ラクチトール群での程度別の副作用発現率は、軽度が 12.6%（11/87 名）及び中等度が 1.1%（1/87 名）であった。中等度の副作用は体位性めまい 1.1%（1/87 名）であった。

中等度又は高度の副作用のうちで、原疾患と関連する事象（肝性脳症）以外の発現は、ラクチトール群の体位性めまい（1 名）のみであった。

L-105 群での治験薬との関連性別の有害事象発現率は、因果関係「無」が 28.6%（24/84 名）、「有」が 1.2%（1/84 名）及び「不明」が 4.8%（4/84 名）であった。因果関係「有」の有害事象は肝性脳症 1.2%（1/84 名）であり、「不明」の有害事象は声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛が各 1.2%（1/84 名）であった。

ラクチトール群での治験薬との関連性別の有害事象発現率は、因果関係「無」が 13.8%（12/87 名）、「有」及び「不明」が各 6.9%（6/87 名）であった。因果関係「有」の有害事象は下痢が 4.6%（4/87 名）、脱水、悪心及び嘔吐が各 1.1%（1/87 名）であり、「不明」の有害事象は体位性めまい、動悸、腹部不快感、口内炎、肛門出血、倦怠感及び発熱が各 1.1%（1/87 名）であった。

表 2.7.6-57. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-A）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （84 名）		ラクチトール群 （87 名）	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率（%）
全有害事象	29	34.5	24	27.6
感染症および寄生虫症	2	2.4	2	2.3
結膜炎	1	1.2	0	0.0
鼻咽頭炎	1	1.2	2	2.3
代謝および栄養障害	3	3.6	5	5.7
脱水	1	1.2	2	2.3
高カリウム血症	1	1.2	0	0.0
高尿酸血症	1	1.2	0	0.0
低血糖症	0	0.0	1	1.1
低カリウム血症	0	0.0	1	1.1
低ナトリウム血症	1	1.2	1	1.1
精神障害	2	2.4	1	1.1
不眠症	2	2.4	1	1.1
神経系障害	3	3.6	3	3.4
浮動性めまい	0	0.0	1	1.1
体位性めまい	0	0.0	1	1.1
肝性脳症	3	3.6	1	1.1
心臓障害	1	1.2	1	1.1
動悸	0	0.0	1	1.1
洞性徐脈	1	1.2	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2.4	2	2.3
鼻出血	1	1.2	1	1.1
上気道の炎症	0	0.0	1	1.1
声帯の炎症	1	1.2	0	0.0
胃腸障害	12	14.3	10	11.5
腹部不快感	1	1.2	1	1.1
腹痛	1	1.2	0	0.0
便秘	5	6.0	0	0.0

表 2.7.6-57. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-A）（続き）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （84 名）		ラクチトール群 （87 名）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
下痢	2	2.4	4	4.6
悪心	3	3.6	2	2.3
口内炎	0	0.0	1	1.1
臍ヘルニア	1	1.2	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	1.1
肛門出血	0	0.0	1	1.1
痔出血	1	1.2	1	1.1
皮膚および皮下組織障害	1	1.2	2	2.3
そう痒症	1	1.2	0	0.0
発疹	0	0.0	1	1.1
皮膚びらん	0	0.0	1	1.1
筋骨格系および結合組織障害	6	7.1	2	2.3
背部痛	2	2.4	1	1.1
筋痙縮	1	1.2	0	0.0
筋骨格痛	1	1.2	0	0.0
筋肉痛	0	0.0	1	1.1
四肢痛	1	1.2	0	0.0
筋骨格硬直	1	1.2	0	0.0
腎および尿路障害	1	1.2	1	1.1
頻尿	1	1.2	0	0.0
腎機能障害	1	1.2	1	1.1
一般・全身障害および投与部位の状態	1	1.2	2	2.3
倦怠感	0	0.0	1	1.1
発熱	1	1.2	1	1.1
臨床検査	1	1.2	1	1.1
血中クレアチニン増加	1	1.2	0	0.0
尿中血陽性	0	0.0	1	1.1
傷害、中毒および処置合併症	1	1.2	0	0.0
挫傷	1	1.2	0	0.0

MedDRA/J Version 18.0

b) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として肝性脳症が 171 名中 4 名に 4 件発現した(L-105 群が 3 名 3 件及びラクチトール群が 1 名 1 件）。以下に重篤な有害事象について叙述した（5.3.5.1-4 の 12.3.2 項に詳細を記載）。

i）被験者番号：1062（L-105 群）

1）有害事象名

肝性脳症（医師記載名：肝性脳症の悪化）

2）背景

被験者：72 歳、男性

肝性脳症：再発（初回発症からの罹病期間：1 ヵ月）

肝性脳症の誘因：脱水

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（C 型肝炎）、門脈大循環短絡：無

Child-Pugh 分類：C

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、その他（こむら返り、浮腫）、それ以外の合併症；胆石症、不眠症、背部痛、味覚異常

既往歴：肝細胞癌、胆管結石

前治療歴：アミノレバン EN、アルダクトン A、ウルソ、エルカルチン、カナマイシン、ガスターD、ケイツー、ポルトラック、マイスリー、モーラステープ、酸化マグネシウム、グラケー、パリエット、ムコスタ、プロマック、アタラックスーP、ケイツーN、モリヘパミン、プリンペラン、アリナミン、ネオミノファーゲンシー、アミノレバン、ソルデム 1、ブドウ糖、ヒューマリン R、レンドルミン D、ラシックス、ルネスタ

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 4 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長

程度：中等度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始45日目

発現期間：41 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：カナマイシン、ポルトラック原末、アミノレバン点滴静注、ブドウ糖液注射、モリヘパミン点滴静注

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：関連なし（判定理由：ポルトラック、カナマイシン投与中止によるものと考えられる）

4）コメント

治験実施計画書に従い、ポルトラック、カナマイシンを中止したことによるものと考えられ、治験薬との因果関係は否定できる。

ii) 被験者番号：1171（ラクチトール群）

1）有害事象名

肝性脳症（医師記載名：肝性脳症の悪化）

2）背景

被験者：57 歳、男性

肝性脳症：初回発症（罹病期間：17 ヵ月）

肝性脳症の誘因：不明

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（アルコール性肝疾患）、門脈大循環短絡：無

Child-Pugh 分類：C

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、黄疸、腹水、食道・胃静脈瘤、その他（門脈圧亢進症）、それ以外の合併症；胃潰瘍、不眠症、糖尿病、肝細胞癌、高尿酸血症、尿中蛋白陽性、尿中血陽性

既往歴：アルコール中毒、急性膵炎、大腸腺腫

前治療歴：ダイアート、アルダクトン A、アマリール OD、ブロチゾラム、リックル、セレキノン、ソルアセト F、ソルデム 3A、ヒューマリン R、ヒューマログ、タケプロン、生理食塩液、ランソプラゾール OD、バルギン消泡液、キシロカイン、ミダゾラム、ペンタジン、ブチルスコポラミン臭化物

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 6 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長

程度：中等度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始13日目

発現期間：8 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：アミノレバン、モリヘパミン

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：関連なし（判定理由：原疾患の悪化によるもの）

4）コメント

本事象は原疾患の悪化であり治験薬との因果関係は否定できると考えられる。入院による治療を開始したため、重篤な有害事象と判断した。

iii) **被験者番号**：1032（L-105 群）

1）有害事象名

肝性脳症（医師記載名：肝性脳症の悪化）

2）背景

被験者：60 歳、男性

肝性脳症：再発

肝性脳症の誘因：便秘

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（B 型肝炎）、門脈大循環短絡：有

Child-Pugh 分類：C

合併症：原疾患の随伴症状；腹水、その他（胆石）、それ以外の合併症；網膜変性、肝嚢胞

既往歴：胃潰瘍、十二指腸潰瘍、脾摘、低血糖症、関節痛、関節周囲炎、背部痛、静脈瘤

前治療歴：カナマイシン、ポルトラック、モニラック、プルゼニド、タケプロン

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 4 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長

程度：高度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始9日目

発現期間：6 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：アミノレバン点滴静注、5%ブドウ糖静注 PL 500 mL、5%ブドウ糖液 50 mL、ケイツーN 静注 10 mg

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：関連あり

4）経緯

19[redacted]/ / 他院にて肝硬変と診断

20[redacted]/ / 肝性脳症発症

20[redacted] 当院初診

20[redacted]/ / 肝性脳症頻発しはじめる

20[redacted]/ / ～ 20[redacted]/ / 20[redacted]年～20[redacted]年まで他院で週数回アミノ酸製剤の点滴を受けていたが、20[redacted] 年 [redacted]月頃より低血糖がみられるようになり、アミノ酸製剤の定期的な点滴治療を中止した

その後は低血糖はみられず、外来受診日や救急外来で肝性脳症の処置（アミノ酸製剤の点滴や浣腸等）を受けていた

20[redacted] L-105 2A 試験参加同意取得

*治験薬投与開始1日目 肝性脳症昏睡度 I。治験の選択基準を満たし、除外基準に抵触しないことを確認。登録・治験薬割付実施。同日夜から治験薬 L-105（リファキシミン）の内服開始

*治験薬投与開始4日目 意識がはっきりしない状態であると家人より消化器内科外来に連絡あり。救急車にて来院。来院時の肝性脳症昏睡度 III のため、治験責任医師の判断で治験中止。アミノ酸製剤の点滴にて回復傾向であったが、十分な回復までには至らなかったため入院となった。羽ばたき振戦(++)

*治験薬投与開始5日目 症状軽快。担当医師の評価にて肝性脳症昏睡度 II。羽ばたき振戦（+）。アミノ酸製剤の点滴加療継続。18:00 見当識障害なし

*治験薬投与開始6日目 血清アンモニア値上昇がみられたが、意識レベルの低下や見当識障害はなし。羽ばたき振戦（+～±）

*治験薬投与開始7日目 アミノ酸製剤点滴加療終了

*治験薬投与開始8日目 羽ばたき振戦（±～－）

*治験薬投与開始9日目 回復退院

5）コメント

治療開始 3 日後から肝性脳症 III が出現しており、治験薬との関連は否定できないと考える。

iv) 被験者番号：1164（L-105 群）

1）有害事象名

肝性脳症（医師記載名：肝性脳症）

2）背景

被験者： 71 歳、女性

肝性脳症：初回発症（罹病期間：0 ヵ月）

肝性脳症の誘因：便秘

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（NASH）、門脈大循環短絡：有

Child-Pugh 分類：B

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、腹水、食道・胃静脈瘤、それ以外の合併症；便秘、糖尿病、高血圧、発疹、胃炎、不眠症

既往歴：肝細胞癌、食道静脈瘤出血

前治療歴：ディオバン、ノルバスク、アムロジン、トラゼンタ、アマリール、ボグリボース OD、アレグラ、フェキソフェナジン塩酸塩、アルクレイン、ネキシウム、プルゼニド、トロンビン、ラクツロース、マグミット、エチゾラム、生理食塩液、ソルアセト D、ソルデム 3A、ソルデム 3AG、オメプラゾール、人血清アルブミン、セフメタゾール Na、アドナ、トランサミン、ハプトグロビン、オルダミン、フェジン、ブドウ糖、テルフィス

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 14 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長

程度：中等度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始15日目

発現期間：2 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：ラクツロースシロップ 60%（内服・外用）、テルフィス点滴静注

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：関連なし（判定理由：肝硬変があり、便秘が誘因となったと思われる）

4）コメント

原疾患が基盤にあり、便秘が誘因となったと思われる。また、肝性脳症は回復したため、今回の報告をもって最終報告とする。

c) 臨床検査値の評価

一部の臨床検査値は、原疾患に伴いベースラインで正常範囲外であったが、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。

臨床検査値に関する有害事象は、L-105 群では高カリウム血症、高尿酸血症、低ナトリウム血症及び血中クレアチニン増加が各 1.2%（1/84 名）、ラクチトール群では低血糖症、低カリウム血症、

低ナトリウム血症及び尿中血陽性が各 1.1%（1/87 名）であった。いずれの事象も非重篤であり、程度は軽度、治験薬との因果関係は「無」と判定され、これらの有害事象が原因で治験を中止した被験者はいなかった。

d) 心電図検査

ベースラインの心電図検査で異常有（臨床的に問題あり）と判定された被験者は、L-105 群で 0%（0/84 名）及びラクチトール群で 1.2%（1/86 名）であった。また、異常有（臨床的に問題なし）と判定された被験者は、L-105 群で 36.9%（31/84 名）及びラクチトール群で 39.5%（34/86 名）であった。

Day 15 に異常有（臨床的に問題あり）と判定された被験者はいずれの投与群でもいなかった。また、異常有（臨床的に問題なし）と判定された被験者は、L-105 群で 38.5%（30/78 名）及びラクチトール群で 39.0%（32/82 名）であった。

e) 排便回数

ベースラインの 1 日排便回数（登録前 1 週間程度の 1 日当たりの平均排便回数）（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 群が 1.601 ± 0.995 回/日及びラクチトール群が 1.658 ± 0.853 回/日であった。

Day 1～14 の 1 日排便回数（平均値）は、L-105 群が 1.3～1.6 回/日及びラクチトール群が 1.8～2.1 回/日であった。

f) 糞便検査

糞便検査は、実施可能な被験者のみで、Day -14～Day 1（投与前）に 1 回実施した。さらに、L-105 群の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。

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。

i) 腸内細菌叢（培養法）

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］であった。6 名で検出された菌種は、*Enterococcus*［8.98（7.9 - 10.6） log/g］、*Escherichia coli*［8.41（4.8 - 9.3） log/g］、*Enterococcus species*［8.12（7.5 - 10.6） 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は *Staphylococcus* 及び *Coagulase negative Staphylococcus* であり、*Staphylococcus* は投与前が 5 名［4.36（2.8 - 6.4）log/g］に対して投与後が 1 名［2.60（2.6 - 2.6）log/g］、及び *Coagulase negative*

Staphylococcus は投与前が 4 名［3.99（2.8 - 6.4） log/g］に対して投与後が 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*、*Bacillus* 及び *Klebsiella pneumoniae* であり、*Streptococcus* は投与前が 5 名［7.62（7.3 - 8.4） log/g］に対して投与後が 2 名［6.85（6.4 - 7.3） log/g］、*Bacillus* は投与前が 4 名［3.15（2.3 - 4.6） log/g］に対して投与後が 1 名［8.08（8.1 - 8.1） log/g］、及び *Klebsiella pneumoniae* は投与前が 3 名［6.30（4.9 - 6.6） log/g］に対して投与後が 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］、*Other 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は *Veillonella* であり、投与前が 6 名［7.36（4.3 - 9.1） log/g］に対して投与後が 2 名［2.78（2.3 - 3.3） log/g］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* 及び *Clostridium perfringens* であり、*Lactobacillus* は投与前が 7 名［8.60（6.6 - 9.4） log/g］に対して投与後が 4 名［4.45（4.3 - 5.0） log/g］、及び *Clostridium perfringens* は投与前が 3 名［6.20（3.1 - 7.1） log/g］に対して投与後が 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。

ii) 臨床分離株における L-105 に対する最小発育阻止濃度

臨床分離株における L-105 に対する最小発育阻止濃度（Minimum inhibitory concentration ; MIC）を表 2.7.6-58 に示した。

MIC の検討は、臨床分離株（好気性菌が 122 株及び嫌気性菌が 51 株）を用いて実施した。

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*、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium* 及び *Enterococcus species*［感受性試験最終報告書（試験番号 PNM12B068）の Table 39～41 を除く］（MIC_{50} 及び MIC の範囲がいずれも≤ 0.001 μg/mL）、*α-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} が 0.5 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.12～2 μg/mL）並びに *γ-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} が 1 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.5～32 μg/mL）であった。

測定株数が 7 以上の菌株のうちで、嫌気性菌で MIC_{50} が 1 μg/mL 以下であったものは、*Clostridium perfringens*（MIC_{50} が 0.03 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.03～0.12 μg/mL）、*Bacteroides vulgatus*（MIC_{50} が 0.5 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.06～0.5 μg/mL）及び *Bacteroides fragilis group*［感受性試験最終報告書（試験番号 PNM12B068）の Table 21～26 を除く］（MIC_{50} が 0.5 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.12～2 μg/mL）であった。

表 2.7.6-58. 臨床分離株における L-105 に対する最小発育阻止濃度

(Safety analysis population)

Examination items		Number of Strains	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC range (μg/mL)
Aerobic bacteria	*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 species (other than Table 39 to 41)	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 (other than Table 43 to 51)	3	32	32	32
Anaerobic bacteria	*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 (other than Table 53 to 58)	14	0.5	1	0.12-2
	Fusobacterium species	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

表中のTable番号は、L-105第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験における感受性試験最終報告書（試験番号 PNM12B068）のTable番号を示す。

iii) 腸内細菌叢［Terminal restriction fragment length polymorphism（T-RFLP）法］

L-105 の投与前後で腸内細菌の割合を比較した結果、個体差が大きいものの、腸内細菌は、*Clostridium* を含めて L-105 と関連した安全性に直接影響するような変動はなかった。

9） 結論

本治験を実施した結果、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。ただし、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。さらに、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（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、L-105 は有意な改善を示し、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。なお、脳波については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。

安全性の面では、最も発現率の高い有害事象（SOC）は胃腸障害であった。その主な事象の内訳として、L-105 群でのみ便秘が発現したが、いずれも L-105 との因果関係は否定された。このように、L-105 の特徴（難吸収性）から懸念される胃腸障害、並びに類薬で懸念される副作用（腎機能障害及び聴覚障害など）を含めて問題はなく、L-105 の忍容性は良好であった。

以上より、L-105 が、肝性脳症を有する日本人患者に対する治療法として有効と判断した。

2.7.6.3.2　　海外薬物動態試験（5.3.3.2-2：RFHE3002PK、参考資料）

（1）　試験方法

肝機能障害患者を対象とした主要な治験である RFHE3002 のサブ試験として、L-105（550mg 錠、1 日 2 回）の定常状態における薬物動態を検討し、健康被験者における結果と比較する。試験方法の概略を表 2.7.6-59 に示した。

表 2.7.6-59. 試験方法の概略（RFHE3002PK）

治験の標題	肝機能障害患者での L-105 長期投与における薬物動態の評価（SUBSTUDY）
治験責任（担当）医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	RFHE3002 の 1 例目の初回来院日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 RFHE3002 の中間臨床データのカットオフ：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 III 相
目的	肝機能障害患者を対象に L-105（550 mg を 1 日 2 回）の定常状態における薬物動態を検討し、健康被験者における結果と比較する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
被験者数	計画時：30 名［Child-Pugh（A、B 及び C）で症例を分類し、各 10 名］ 解析時：登録例 25 名、薬物動態の解析対象集団：25 名 安全性の解析対象集団：25 名
主な選択基準	被験者は主要な試験である RFHE3002 の基準に合致し、薬物動態試験に関する以下の基準に合致する症例を登録した。 Child-Pugh で A、B、C のいずれかに分類される者 Conn スコアが 0 又は 1 で、薬物動態測定用の採血前に、L-105 550 mg を 1 日 2 回、7 日間以上投与された者
主な除外基準	ベースライン時に出血リスクが有意に高い者 活動性の消化器出血がある者 薬物動態採血予定日より 30 日以内に失血した者 脱水症状、電解質不均衡、失血による電解質異常の傾向のある者
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No.[redacted]、[redacted]、[redacted]）
投与量	L-105 1100 mg
投与方法	L-105-550mg 錠を 1 日 2 回最低 7 日間以上服用（RFHE3002）

表 2.7.6-59. 試験方法の概略（RFHE3002PK）（続き）

評価項目	薬物動態パラメーターはノンコンパートメント法で算出した。算出した定常状態における薬物動態パラメーターは以下のとおりである。 C_{max}、C_{min}、T_{max}、AUC_{0-t}、AUC_{τ} その他のパラメーター：CL/F、$t_{1/2}$
統計手法	薬物動態の解析対象集団は、治験薬が投与され、薬物動態サンプルの採血が適切に実施された症例とした。血中薬物濃度及び薬物動態パラメーターは、肝機能障害の重症度別（Child-Pugh A、B 及び C）に要約した。また、各薬物動態パラメーターの調和平均値及び擬似標準偏差を算出した。 Child-Pugh 分類別に、AUC_{τ} 及び C_{max} の自然対数変換値を算出し、分散分析を実施した。AUC_{τ} 及び C_{max} の Child-Pugh B/A 比を算出し、点推定値と 90%信頼区間を算出した。 Child-Pugh における分散の不均一性について要約した。また、探索的解析として MELD スコア［MELD スコア 11～18（軽度肝障害患者）及び MELD スコア 11 未満（中等度肝障害患者）］による全身曝露量について検討した。AUC_{τ} 及び C_{max} の MELD 比を算出し、点推定値及び 90%信頼区間を算出した。対応のある分散分析モデルを使用して、投与前及び投与 12 時間後に測定された L-105 の血中濃度の自然対数変換値を評価した。 FDA の肝機能障害患者における薬物動態試験の実施に関するガイダンス（2003 年 5 月）に従い、L-105 の薬物動態パラメーター（AUC_{τ}、C_{max}、CL/F）において、様々な共変量の効果を評価するために多重線形回帰モデルを適用した。 全ての薬物動態パラメーターは自然対数変換値で解析を実施した。また、共変量については Child-Pugh、ベースライン時の臨床検査値（アルブミン、ALP、ALT、AST、クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン、INR、総ビリルビン）について検討した。

（2） 試験成績

本治験では、登録されたのは Child-Pugh で A、B の症例のみであった。Child-Pugh で C に分類される重篤な症例の登録には限界があるため、本治験では Child-Pugh C の症例は登録されなかった。登録例 25 名全てが、薬物動態の解析対象集団及び安全性の解析対象集団に採用され、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者背景

本治験には 25 名が登録された。男性は 17 名（68%）、女性は 8 名（32%）であり、平均年齢は 58 歳（範囲 45～68 歳）であった。22 名（88.0%）が白人、3 名（12.0%）が黒人であった。25 名

中 7 名（28.0%）がラテンアメリカ人であった。18 名が Child-Pugh A（軽度の肝機能障害）、7 名が Child-Pugh B（中等度の肝機能障害）であった。

2)　薬物動態の解析

血中薬物濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.6-8 に示した。なお、全例で 25 名、Child-Pugh A 群は 18 名、Child-Pugh B 群は 7 名であった。

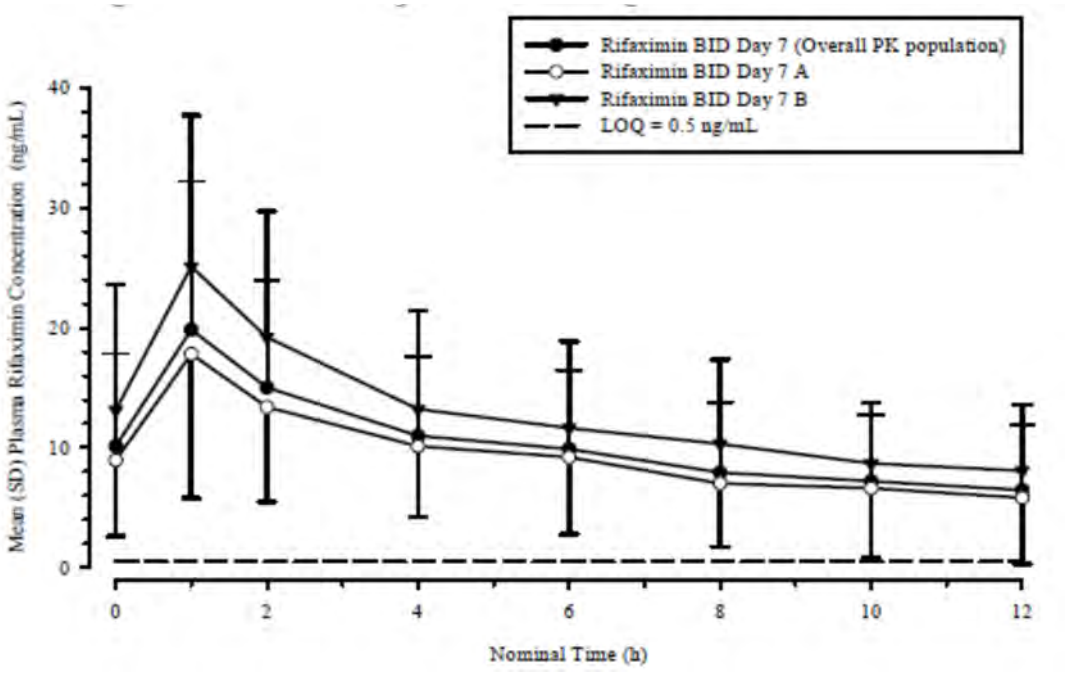


図 2.7.6-8. 血中薬物濃度の推移（平均値 ± 標準偏差）

治験薬投与 1 時間後に C_{max} に達し、12 時間後までに緩徐に減少した。治験薬投与後 12 時間での血漿中薬物濃度は全例で定量下限値以上であった。

a)　Child-Pugh A 及び B の定常状態における薬物動態

肝機能障害患者に L-105-550 mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメーター(平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6-60 に示した。

表 2.7.6-60. 肝機能障害患者での薬物動態パラメーター（平均値 ± 標準偏差）

パラメーター	Child-Pugh A（軽度）N=18	Child-Pugh B（中等度）N=7	全体 N=25
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	113 (68.2)	156 (93.0)	125 (76.4)
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	118 (67.8)[d]	161 (101)[f]	130 (77.6)[b]
C_{max} (ng/mL)	19.5 (11.4)	25.1 (12.6)	21.1 (11.8)
C_{min} (ng/mL)	5.13 (4.01)	7.90 (5.35)	5.91 (4.49)
T_{max} (hr)[a]	1.00 (0.933, 10.0)	1.00 (0.967, 1.00)	1.00 (0.933, 10.0)
$t_{1/2}$ (hr)[h]	8.12 (3.58)[e]	10.5 (1.50)[g]	8.64 (3.63)[c]
CL/F (L/min)	122 (101)[d]	70.6 (29.2)	109 (90.1)[b]

[a] 中央値（最小値，最大値）、[b] N=23、[c] N=19、[d] N=17、[e] N=14、[f] N=6、[g] N=5、[h] 調和平均（擬似 SD)

b) Child-Pugh A 及び B の比較、又は MELD スコア 11 未満（軽度肝機能障害）及び 11～18（中等度肝機能障害）の比較

Child-Pugh B の AUC_{τ} 及び C_{max}（161 ng·hr/mL 及び 25.1 ng/mL）は Child-Pugh A（118 ng·hr/mL 及び 19.5 ng/mL）よりもそれぞれ 36 及び 29%高値を示した。$t_{1/2}$ は Child-Pugh B（10.5 hr）は Child-Pugh A（8.12 hr）よりも 29%延長した。AUC_{τ} の最小二乗平均値（LSM）の比（Child-Pugh B/A）は 151.2%で 90%信頼区間は 98.8～231.5%（p=0.1092）であった。C_{max} の LSM の比（Child-Pugh B/A）は 149.9%で 90%信頼区間は 98.8～227.5%（p=0.1096）であった。

LSM の比に対する信頼区間は非常に大きく、両集団で AUC_{τ} と C_{max} における被験者内変動を示した。探索的な解析として MELD スコアを用いて全身曝露量を比較した。AUC_{τ} 及び C_{max} の LSM の比［MELD スコア 11～18（N=11）/MELD スコア 11 未満（N=15）］の 90%信頼区間を用いて検討した。その結果、全身曝露量は中等度の肝機能障害患者で有意に高かった（$p<0.05$）。

AUC_{τ} の LSM の比［MELD スコア 11～18（N=11）/MELD スコア 11 未満（N=15）］は 168.22%で 90%信頼区間は 110.5～256.2%（p=0.0451）であった。C_{max} の LSM の比は 178.12%で、90%信頼区間は 116.7～271.8%（p=0.0283）であった。

登録された 25 例について MELD スコアと Child-Pugh の間には弱い相関性が見られた（相関係数：ρ=0.386；単純な κ 係数）

L-105 は速やかに吸収され、大多数の被験者において投与後 1 時間で C_{max} に到達した。Child-Pugh A の症例のうち 3 例で吸収の遅延が見られ、T_{max} は 6～10 hr であった。

c) 肝機能正常被験者（RFPK1007）との比較

健康被験者を対象とした試験と比較を行った。健康被験者に L-105 550 mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメーターを表 2.7.6-61 に示した。

表 2.7.6-61. 健康被験者に L-105 550mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメーター（RFPK1007）

パラメーター	健康な被験者 N=14
AUC_{0-t} (ng·hr/mL)	11.5 (6.44)
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	12.3 (4.76)
C_{max} (ng/mL)	3.41 (1.62)
C_{min} (ng/mL)	0.275 (0.333)
T_{max} (hr)[a]	0.76 (0.50-4.00)
$t_{1/2}$ (hr)[b]	4.17 (3.30)
CL/F (L/min)	863 (364)

[a] 中央値（最小値，最大値）、[b] 調和平均（擬似 SD）

本治験の被験者に健康被験者と同用量の L-105 550 mg を 1 日 2 回投与したとき、Child-Pugh A 及び B の AUC_{τ}（118 及び 161 ng·hr/mL）は健康被験者（12.3 ng·hr/mL）よりもそれぞれ 9.6 倍及び 13.1 倍高値を示した。$t_{1/2}$ 以外では、健康被験者における薬物動態の被験者間変動は肝機能障害患者とほぼ同様なものであった。

d) 共変量解析

FDA の肝機能障害患者における薬物動態試験の実施に関するガイダンスに従い、L-105 の薬物動態パラメーター（AUC_{τ}、C_{max}、CL/F）において、様々な共変量の効果を評価するために線形重回帰モデルが構築された。共変量は Child-Pugh スコア及びベースライン時の臨床検査値（アルブミン、ALP、ALT、AST、クレアチニンクリアランス、血清クレアチニン、INR、総ビリルビン）などとした。解析に選択した共変量は、肝臓及び腎臓の機能の指標となっているものである。

以上より、本治験で肝機能障害の生化学マーカー（アルブミン、総ビリルビン、INR の増加）は、L-105 の全身曝露量（AUC_{τ}、C_{max}）増加、及び経口クリアランス（CL/F）低下と相関していることが明らかとなった。C_{max} と ALT 増加で正の相関、CL/F と ALT 増加で負の相関があることがわかった。

3） 安全性の解析

薬物動態のサブ試験では、有害事象を探索的に解析した。評価した有害事象は、薬物動態試験の目的で来院したときに発現していた有害事象及び薬物動態試験前の L-105 の 7 日間の投与期間に発現した有害事象とした。

薬物動態試験前の L-105 の 7 日間の投与期間（Day -7～薬物動態測定用の採血日）での有害事象の発現率は 60.0%（15/25）であった。高頻度に発現した有害事象（器官別大分類）は胃腸障害［20.0%（5 名）］、筋骨格系および結合組織障害［16.0%（4 名）］であった。RFHE3002PK サブ試験中

の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-62 に示した。関節痛、疲労、頭痛、発疹（各 2 名）は、サブ試験中に反復投与した被験者でのみ発現した有害事象であった。サブ試験中に発現した有害事象の程度は、いずれも軽度又は中等度であった。重篤な有害事象及び担当医師が治験薬との関連性ありと判断した有害事象はなかった。Child-Pugh 又は MELD スコアで分類された軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象として、サブ試験中の有害事象の発現率に有意な違いはなかった。

さらに、薬物動態のサブ試験 25 名の被験者を対象として探索的に解析し、RFHE3002 に登録された時点から本薬物動態のサブ試験への参加までの間に発現した全有害事象を評価した。

RFHE3002 から本サブ試験に参加した 25 名を対象として、L-105 の曝露期間の平均値（標準偏差）は 161.0（109.22）日であった。RFHE3002 に参加してから薬物動態のサブ試験までの有害事象の発現率は 64.0%（16/25）であった。本サブ試験では、25 名中 3 名以上で有害事象が発現しなかった。その後、有害事象は 3 名で発現した（疲労、胃腸出血、頭痛、肝性脳症、末梢性浮腫）。Child-Pugh 又は MELD スコアで分類された軽度又は中等度の肝機能障害患者を対象として、試験中に発現した有害事象の発現率に重要な違いや明確な傾向は認められなかった。

表 2.7.6-62. RFHE3002PK サブ試験中の有害事象発現例数及び発現率

器官別大分類 基本語	全被験者 (N=25)	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	15	60.0
感染症および寄生虫症	1	4.0
尿路感染	1	4.0
血液およびリンパ系障害	1	4.0
鉄欠乏性貧血	1	4.0
代謝および栄養障害	1	4.0
低カリウム血症	1	4.0
精神障害	2	8.0
不安	1	4.0
睡眠障害	1	4.0
神経系障害	3	12.0
頭痛	2	8.0
感覚鈍麻	1	4.0
錯感覚	1	4.0
胃腸障害	5	20.0
腹痛	1	4.0
腹水	1	4.0
びらん性胃炎	1	4.0
胃食道逆流性疾患	1	4.0
痔核	1	4.0
メレナ	1	4.0
大腸ポリープ	1	4.0
食道静脈瘤	1	4.0
肝胆道系障害	1	4.0
肝硬変	1	4.0
皮膚および皮下組織障害	2	8.0
そう痒症	1	4.0
発疹	2	8.0
筋骨格系および結合組織障害	4	16.0
関節痛	2	8.0
筋痙縮	1	4.0
筋力低下	1	4.0
頚部痛	1	4.0
変形性脊椎症	1	4.0

表 2.7.6-62. RFHE3002PK サブ試験中の有害事象発現例数及び発現率（続き）

器官別大分類 基本語	全被験者 （N=25）	
	発現例数	発現率（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	3	12.0
疲労	2	8.0
末梢性浮腫	1	4.0
傷害、中毒および処置合併症	2	8.0
脛骨骨折	1	4.0
口腔内損傷	1	4.0

MedDRA/J Ver.18.0

4）　結論

L-105 の薬物動態は、肝性脳症の既往があり、Child-Pugh A 又は B に分類された被験者を対象として評価した。同様の方法（L-105 550 mg、1 日 2 回）での投与された健康被験者（5.3.1.1-4：RFPK1007）と比較して、定常状態の AUC_{τ} は Child-Pugh A 又は B に分類された被験者で、それぞれ約 9.6 倍、約 13.1 倍高値であった。

生理病理学的因子を考慮することで、健康被験者と比較して肝性脳症の既往のある被験者で L-105 曝露量の有意な増加を説明することが可能である。肝性脳症発作は、肝硬変と関連した門脈体静脈シャント及び門脈循環不全が原因で産生される消化管由来の窒素化合物（主にはアンモニア）が中枢神経系に蓄積した結果、発症する。本治験では肝機能障害のある被験者及び肝性脳症の既往のある被験者を対象としたことから、L-105 の高い全身曝露量は、門脈体静脈シャント及び門脈循環不全での全身循環前の代謝の低下が一部関与している可能性がある。

多重線形回帰モデルの結果、肝性脳症の生化学マーカー（アルブミン、総ビリルビン、INR の増加）が、L-105 の全身曝露量（AUC_{τ}、C_{max}）増加及び経口クリアランス（CL/F）低下と相関していることが明らかとなった。C_{max} と ALT 増加で正の相関、CL/F と ALT 増加で負の相関があることがわかった。

L-105 の AUC_{τ} は、肝性脳症の既往のある被験者及び肝機能障害のある被験者で 130 ng·hr/mL、健康被験者で 12.3 ng·hr/mL であった。

L-105 の高い全身曝露量は、肝機能障害のある被験者での、門脈体静脈シャント及び門脈循環不全での全身循環前の代謝の低下が一部関与している可能性がある。消化管からの L-105 の吸収はわずかであるが（用量の 0.32%）、この吸収された一部のうち大部分が初回通過効果を受け（90.6%）、未変化体 L-105 のごく一部が尿中に排泄される（0.03%）結果からも示された（5.3.1.1-5：RFPK9801）。さらに、L-105 の $t_{1/2}$ が健康被験者と比較して肝性脳症被験者で有意に延長した（約 2 倍）ことにより、肝性脳症での高い全身曝露量は薬剤の全身クリアランスの低下が原因であることが示唆された。

（3） 補遺　RFHE3002PK Child-Pugh C データ

RFHE3002 のサブ試験として RFHE3002PK を実施し、RFHE3002 総括報告書の補遺として Child-Pugh C のデータを追加した。

1） 試験方法

RFHE3002PK のサブ試験報告書の最終化時点で、Child-Pugh A（18 名）及び B（7 名）に分類された被験者 25 名のデータが収集されていた。この補遺では Child-Pugh C の 4 名の被験者データを解析し、Child-Pugh A 及び B のデータと共に示した。

2） 試験成績

肝機能障害患者及び健康被験者に L-105 550 mg を 1 日 2 回投与したときの薬物動態パラメーターを表 2.7.6-63 に示した。

肝機能障害患者における L-105 の全身曝露量は低い値であったが、健康被験者の値と比べると高値であった。肝機能障害患者への L-105 550 mg 1 日 2 回連続投与後、Child-Pugh A、B 及び C における AUC_{τ} の平均はそれぞれ 118、161 及び 246 ng·hr/mL であった（RFHE3002PK）。C_{max} の平均は順に 19.5、25.1 及び 35.5 ng/mL であり、健康被験者では 3.41 ng/mL であった。肝機能障害患者における、これら全身曝露量の増加は、薬物代謝酵素の不全及び肝流血量の減少（門脈大静脈シャントの発達に依存する）による肝初回通過低下や全身クリアランスの低下に起因する肝疾患と一致している。

表 2.7.6-63. 肝機能障害患者及び健康被験者における L-105 500 mg、1 日 2 回投与した時の算術平均（± 標準偏差）薬物動態パラメーター

試験	RFHE3002PK			RFPK1007
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	健康被験者 N=14
AUC_{τ} (ng·hr/mL)	118 (67.8)	161 (101)	246 (119)	12.3 (4.76)
C_{max} (ng/mL)	19.5 (11.4)	25.1 (12.6)	35.5 (12.5)	3.41 (1.62)
C_{min} (ng/mL)	5.13 (4.01)	7.90 (5.35)	11.5 (5.46)	0.275 (0.333)
T_{max} (hr) [a]	1.00 (0.933, 10.0)	1.00 (0.967, 1.00)	1.00 (0, 2)	0.76 (0.50, 4.00)
$t_{1/2}$ (hr)	8.12 (3.58)	10.5 (1.50)	6.55 (1.64)	4.17 (3.30)

[a] 中央値（最小値，最大値）

Child-Pugh 分類別の L-105 血中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差）を図 2.7.6-9 に示した。なお、全例で 29 名、Child-Pugh A 群は 18 名、Child-Pugh B 群は 7 名、Child-Pugh C 群は 4 名であった。

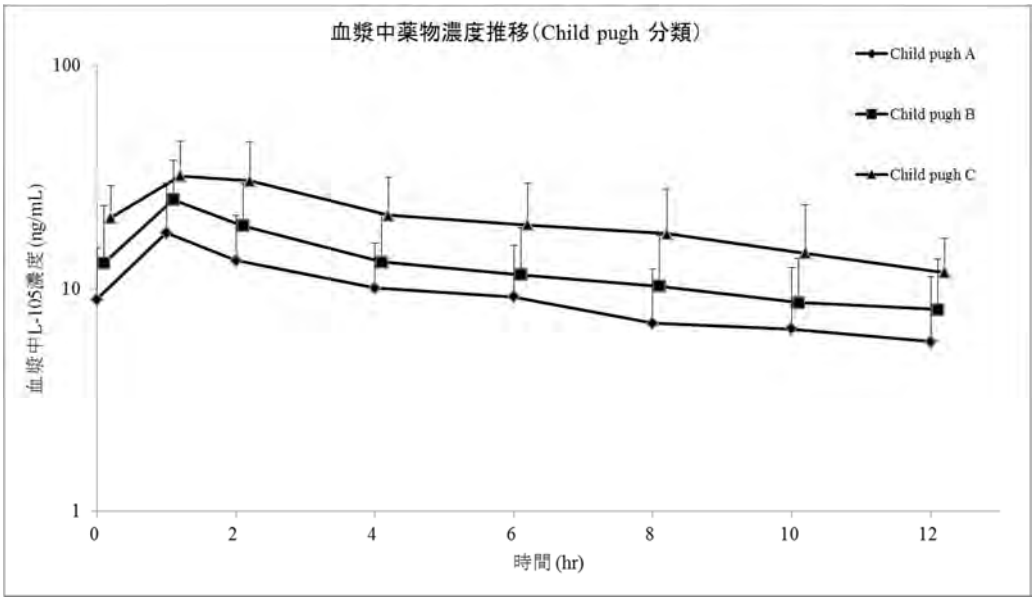


図 2.7.6-9. Child-Pugh 分類別の L-105 血中薬物濃度の推移（平均値 + 標準偏差）

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

（1） 試験方法

肝性脳症患者（Conn スコアグレード I、II 又は III）を対象とした、3 用量（600、1200、2400 mg/day）の L-105 の安全性及び有効性を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-64 に示した。

表 2.7.6-64. 試験方法の概略（RFHE9702）

治験の標題	肝性脳症患者を対象に、L-105 3 用量（600、1200、2400 mg）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、並行群間比較、用量設定試験
治験責任（担当）医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted] UK)
治験実施期間	19[redacted]年[redacted]月[redacted]日～19[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 II 相
目的	肝性脳症治療における L-105 の安全性及び有効性を 3 用量について評価する。
治験デザイン	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
被験者数	計画時：54 名（各群 18 名） 解析時：54 名（600 mg 群 18 名、1200 mg 群 19 名、2400 mg 群 17 名）
選択基準	· 18 歳以上の男女 · 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード I、II 又は III · 治験説明文書及び同意書を読み、治験責任（分担）医師と質疑の機会を経た後、本人の文書同意が得られた患者。患者が同意できない場合、治験への参加が患者の利益になると治験責任医師が考えれば、患者の血縁者が同意することができる。

表 2.7.6-64. 試験方法の概略（RFHE9702）（続き 1）

除外基準	· 治験登録前 24 時間以内に血行動態不安定を伴う重大な消化管出血が認められた患者 · 急性肝不全の患者 · 経口抗菌薬を併用している患者 · 併用禁止の抗菌薬を静脈投与中の患者及び肝性脳症に対する薬剤（ラクツロースなど）を使用している患者 · 妊娠の可能性のある患者 · 3 ヵ月以内に肝性脳症に対する臨床試験に参加した患者
治験薬	L-105 200 mg 錠（Lot No. [redacted]） プラセボ錠（Lot No.[redacted]）
投与量	600 mg 群：L-105 600 mg/day 1200 mg 群：L-105 1200 mg/day 2400 mg 群：L-105 2400 mg/day
投与方法	各群、以下に示す 1 回量を 1 日 3 回、7 日間反復経口投与する。 600 mg 群：L-105 200 mg 錠 1 錠+プラセボ錠 3 錠 1200 mg 群：L-105 200 mg 錠 2 錠+プラセボ錠 2 錠 2400 mg 群：L-105 200 mg 錠 4 錠
評価項目	有効性： 主要評価項目 · PSE 指数（最終評価時） PSE 指数(%) = (3 × Conn スコアグレード + 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

表 2.7.6-64. 試験方法の概略（RFHE9702）（続き 2）

評価項目	有効性： その他の評価項目 · 血中アンモニア濃度グレード グレード 0：< 100 µg/dL グレード 1：101-150 µg/dL グレード 2：151-200 µg/dL グレード 3：201-250 µg/dL グレード 4：> 250 µg/dL · 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード 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：昏睡又は精神状態検査に対して反抗 · 羽ばたき振戦グレード 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 · Number Connection Test グレード 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 · 脳波グレード 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 · 便検査（pH） · 血漿中 L-105 濃度 · 尿中 L-105 濃度

表 2.7.6-64. 試験方法の概略（RFHE9702）（続き 3）

評価項目	安全性： 身体所見、既往歴、血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査、有害事象 ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察日までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 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。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。
統計手法	主要評価項目である最終評価時の PSE 指数は、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、血中アンモニア濃度グレード、羽ばたき振戦グレード、Number Connection Test グレード及び脳波グレードの合計を、最大合計スコア（28）で除した割合（%）で示した。 PSE 指数とその構成グレードは、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。投与群間の比較は、用量反応を確認する予備解析で用量群間の線形性が有意であった場合に実施した。 安全性及び他のデータは、記述統計量を算出した。

（2） 試験成績

本治験に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（図 2.7.6-10）。

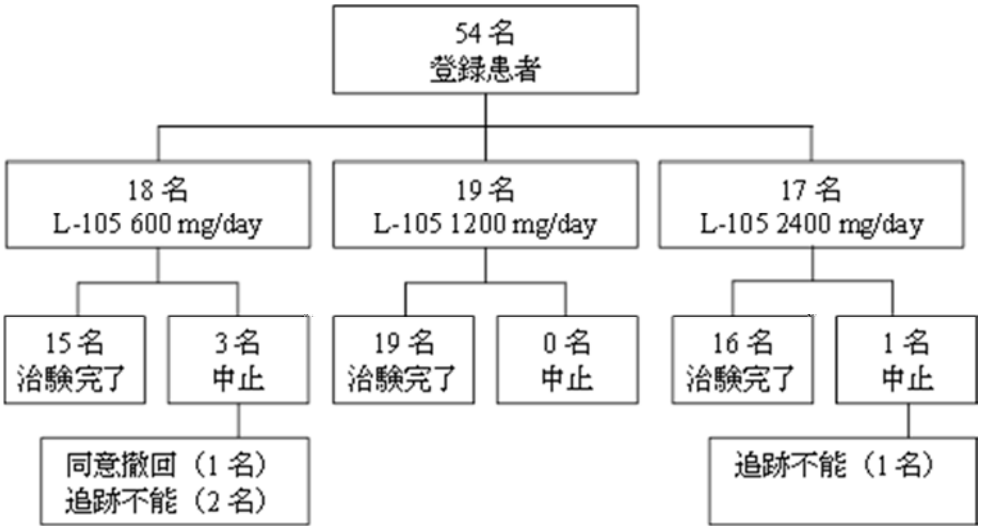


図 2.7.6-10. 被験者の内訳（RFHE9702）

1） 被験者背景

本治験では、登録された全ての被験者（54 名）が Intention to treat（ITT、治療の意図による解析）の解析対象集団に含まれ、全てのデータを ITT に基づく有効性及び安全性の解析対象集団とした。

a) 人口統計学的及び主な基準値の特性

被験者の人口統計学的特性及び主な基準値を表 2.7.6-65～表 2.7.6-70 に示した。群間で特筆すべき差異は認められなかった。

表 2.7.6-65. 被験者特性（RFHE9702）

項目		600 mg 群 (18 名)	1200 mg 群 (19 名)	2400 mg 群 (17 名)	全体 (54 名)
性別	女性	8 (44%)	4 (21%)	10 (59%)	22 (41%)
	男性	10 (56%)	15 (79%)	7 (41%)	32 (59%)
人種	アジア人	1 (6%)	1 (5%)	0 (0%)	2 (4%)
	白人	17 (94%)	18 (95%)	17 (100%)	52 (96%)
年齢（歳）	平均	55.2	52.3	55.3	54.2
	標準偏差	9.4	8.0	12.0	9.8
	最小値	42	36	32	32
	最大値	76	65	82	82

表 2.7.6-66. 体重

項目	体重（kg）			
	600 mg 群	1200 mg 群	2400 mg 群	全体
平均	73.6	74.9	69.6	72.7
標準偏差	17.4	16.6	14.8	16.2
最小値	48	41	50	41
最大値	102	103	99	103
計測被験者数	18	18	17	53
欠測被験者数	0	1	0	1

表 2.7.6-67. 肝性脳症の病歴

項目	肝性脳症と診断されてからの年数（年）			
	600 mg 群	1200 mg 群	2400 mg 群	全体
平均	0.4	0.9	0.8	0.7
標準偏差	0.9	2.1	2.9	2.1
最小値	0	0	0	0
最大値	3	8	12	12
計測被験者数	18	19	17	54
欠測被験者数	0	0	0	0

表 2.7.6-68. PSE 指数のベースライン

項目	PSE 指数（%）			
	600 mg 群	1200 mg 群	2400 mg 群	全体
平均	37.8	38.4	41.7	39.4
標準偏差	11.4	13.8	8.5	11.3
最小値	25	21	18	18
最大値	64	75	50	75
計測被験者数	14	16	16	46
欠測験者数	4	3	1	8

表 2.7.6-69. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）のベースライン

項目		600 mg 群	1200 mg 群	2400 mg 群	全体
Conn スコア	グレード 0	1	1	0	2
	グレード 1	14	12	13	39
	グレード 2	3	5	4	12
	グレード 3	0	1	0	1
	平均	1.1	1.3	1.2	1.2
	標準偏差	0.5	0.7	0.4	0.5
	最小値	0	0	1	0
	最大値	2	3	2	3
	計測被験者数	18	19	17	54
	欠測被験者数	0	0	0	0

表 2.7.6-70. 血中アンモニアグレードのベースライン

項目		600 mg 群	1200 mg 群	2400 mg 群	全体
血中アンモニア濃度（μmol/L）	平均	132.8	143.5	183.3	154.1
	標準偏差	108.9	139.8	155.9	136.1
	最小値	<10	37	33	<10
	最大値	396	460	548	548
	計測被験者数	14	16	16	46
	欠測被験者数	4	3	1	8
血中アンモニアグレード	グレード 0	3	6	3	12
	グレード 1	3	4	2	9
	グレード 2	3	0	3	6
	グレード 3	1	1	1	3
	グレード 4	4	5	7	16
	平均	2.0	1.7	2.4	2.0
	標準偏差	1.6	1.8	1.6	1.7
	最小値	0	0	0	0
	最大値	4	4	4	4

2)　有効性の解析

評価はスクリーニング時（Day 1：ベースライン）、Day 3、5 及び 7 に実施した。

血中アンモニア濃度測定用採血及び便検査（pH）は Day 1、3、5 及び 7 に実施した。精神機能検査及び脳波検査は Day 1 及び 7 に実施した。

血漿中 L-105 濃度測定のための採血は Day 1 の初回投与 3 時間後に実施した。尿中 L-105 濃度測定のための 24 時間蓄尿は Day 7 の初回投与後に開始した。

主要評価項目である PSE 指数の解析結果を表 2.7.6-71 及び表 2.7.6-72 に示した。Day 7 又は中止時の PSE 指数の算出に当たり、各構成グレードのスコアが欠測の場合は、Day 1、3 又は 5 のスコアを用いた。

用量反応を確認する予備解析で、用量群間の線形性は有意ではなかった（p=0.28）。ベースライン（Day 1）を共変量とした分散分析から得られた PSE 指数の調整済み平均値には、投与量群間で明らかな差は見られなかったが、2400 mg 群（25.8%）は PSE 指数の改善効果において他の 2 群より良好である可能性が推測された。

表 2.7.6-71. 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

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	最小値	最大値	平均	95% CI
600 mg	Day 1	14	37.8	11.4	25.0	64.3		
	Day 7 又は中止	17	31.9	16.9	3.6	67.9	32.4	22.9 - 42.7
1200 mg	Day 1	16	38.4	13.8	21.4	75.0		
	Day 7 又は中止	18	28.2	18.9	7.1	82.1	30.8	22.7 - 39.2
2400 mg	Day 1	16	41.7	8.5	17.9	50.0		
	Day 7 又は中止	16	31.0	14.2	7.1	57.1	25.8	18.8 - 34.4

表 2.7.6-72. PSE 指数の共分散分析結果

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	0.4139	18.9	<0.001
施設	3	0.1789	2.61	0.068
用量群	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		

その他の評価項目の解析結果を表 2.7.6-73～表 2.7.6-82 に示した。肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの予備解析において、有意ではないものの、改善効果に用量反応的な傾向が示唆された（p=0.099、表 2.7.6-74）。それ以外の項目では、予備解析で用量群間の線形性を示唆する結果は得られなかった。

表 2.7.6-73. 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

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% CI
600 mg	Day 1	18	1.1	0.5		
	Day 7 又は中止	16	1.1	0.7	1.05	0.59 – 1.59
1200 mg	Day 1	19	1.3	0.7		
	Day 7 又は中止	19	0.8	1.0	0.73	0.35 – 1.21
2400 mg	Day 1	17	1.2	0.4		
	Day 7 又は中止	16	0.8	0.4	0.51	0.18 – 0.97

表 2.7.6-74. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレードの共分散分析結果

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
ベースライン値	1	0.1320	1.78	0.19
施設	3	0.3726	1.67	0.19
用量群	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		

表 2.7.6-75. 羽ばたき振戦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

群	時期	羽ばたき振戦グレード			羽ばたき振戦グレード（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% CI
600 mg	Day 1	18	1.4	0.9		
	Day 7 又は中止	15	0.7	0.8	0.41	0.11 – 0.87
1200 mg	Day 1	19	1.2	1		
	Day 7 又は中止	18	0.7	0.8	0.43	0.13 – 0.88
2400 mg	Day 1	17	1.4	0.9		
	Day 7 又は中止	16	0.6	0.8	0.23	0.03 – 0.60

表 2.7.6-76. 羽ばたき振戦グレードの共分散分析結果

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
ベースライン値	1	0.9019	11.72	0.002
施設	3	0.7276	2.69	0.060
用量群	2	0.0687	0.44	0.65
線形成分	1			0.45
施設×用量	6	0.1943	0.42	0.86
残差	36	2.7946		

表 2.7.6-77. Number Connection Test 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

群	時期	Number Connection Test グレード			Number Connection Test 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% CI
600 mg	Day 1	18	2.6	1.2		
	Day 7 又は中止	14	2	1.2	2.40	1.45 – 3.25
1200 mg	Day 1	19	2.7	1.3		
	Day 7 又は中止	18	2.1	1.4	2.34	1.56 – 3.07
2400 mg	Day 1	17	2.4	1.3		
	Day 7 又は中止	15	2.4	1.3	2.63	1.84 – 3.33

表 2.7.6-78. Number Connection Test グレードの共分散分析結果

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
ベースライン値	1	3.5040	27.72	<0.001
施設	3	0.3222	0.85	0.48
用量群	2	0.0416	0.16	0.85
線形成分	1			0.69
施設×用量	6	0.8582	1.13	0.37
残差	34	9.9659		

表 2.7.6-79. 脳波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

群	時期	脳波グレード			脳波グレード（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% CI
600 mg	Day 1	18	1.3	1.2		
	Day 7 又は中止	13	0.8	1.2	0.64	0.10 – 1.52
1200 mg	Day 1	19	1.4	1.3		
	Day 7 又は中止	16	0.7	1.1	0.40	0.01 – 1.27
2400 mg	Day 1	17	1.4	1.5		
	Day 7 又は中止	15	0.9	1	0.53	0.08 – 1.29

表 2.7.6-80. 脳波グレードの共分散分析結果

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
ベースライン値	1	0.9019	11.72	0.002
施設	3	0.7276	2.69	0.060
用量群	2	0.0687	0.44	0.65
線形成分	1			0.45
施設×用量	6	0.1943	0.42	0.86
残差	36	2.7946		

表 2.7.6-81. 血中アンモニア濃度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

群	時期	血中アンモニアグレード					血中アンモニア濃度（μmol/L）			血中アンモニア濃度グレード（共分散分析による調整済み平均値）	
		0	1	2	3	4	N	平均	標準偏差	平均	95% CI
600 mg	Day 1	3	3	3	1	4	14	132.8	108.9		
	Day 3	4	2	4	2	3	15	115.3	97.6		
	Day5	5	1	3	2	5	16	129.0	98.0		
	Day 7 又は中止	7	1	3	1	5	17	107.1	103.3	0.59	0.32 – 0.86
1200 mg	Day 1	6	4	0	1	5	16	143.5	139.8		
	Day 3	4	4	1	1	7	17	156.2	160.4		
	Day 5	3	3	5	1	5	17	152.9	152.8		
	Day 7 又は中止	5	3	4	1	5	18	143.0	158.6	0.86	0.61 – 1.10
2400 mg	Day 1	3	2	3	1	7	16	183.3	155.9		
	Day 3	1	3	2	3	7	16	190.9	156.0		
	Day 5	3	2	1	1	9	16	185.5	153.4		
	Day 7 又は中止	5	1	3	0	7	16	188.6	180.5	0.74	0.52 – 0.95

表 2.7.6-82. 血中アンモニア濃度グレードの共分散分析結果

変動要因	自由度	タイプ III 平方和	F 値	p 値
ベースライン値	1	3.5134	23.38	<0.001
施設	3	1.1097	2.46	0.080
用量群	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		

各群の血漿中（Day 1 の初回投与 3 時間後）及び尿中（反復投与 7 日目）の L-105 濃度を表 2.7.6-83 ～表 2.7.6-85 に示した。初回投与 3 時間後の各群の血漿中 L-105 濃度は、最小値が測定限界未満（< 0.5 ng/mL）、最大値（平均値 ± 標準偏差）は 600 mg 群で 13.81 ng/mL（2.69 ± 3.95 ng/mL）、1200 mg 群で 57.89 ng/mL（10.50 ± 15.53 ng/mL）及び 2400 mg 群で 40.33 ng/mL（13.47 ± 14.84 ng/mL）の範囲であった。Day 7 の 24 時間蓄尿から求めた尿中未変化体排泄率の平均値 ± 標準偏差（%）及びその範囲は、600 mg 群で 0.061 ± 0.066%（0.003～0.229%）、1200 mg 群で 0.100 ± 0.093%（0.002～0.295%）及び 2400 mg 群で 0.056 ± 0.079%（0.002～0.320%）であった。L-105 の血漿中及び尿

中濃度分析により、肝性脳症患者においても健康被験者と同様に L-105 の体内吸収が極めて低いことが確認された。

表 2.7.6-83. 600 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目）

要約統計量	血漿中濃度 (ng/mL)	尿中濃度 (ng/mL)	尿量 (mL)	総排泄量 (mg)	未変化体排泄率 (%)
平均	2.69	518.3	1308	0.367	0.061
標準偏差	3.95	854.0	603	0.393	0.066
%CV	147	165	46	107	107
最小値	0.00	17.0	225	0.020	0.003
最大値	13.81	3047.1	2000	1.37	0.229
N	16	13	13	13	13

表 2.7.6-84. 1200 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目）

要約統計量	血漿中濃度 (ng/mL)	尿中濃度 (ng/mL)	尿量 (mL)	総排泄量 (mg)	未変化体排泄率 (%)
平均	10.50	966.9	1653	1.199	0.100
標準偏差	15.53	895.6	1193	1.119	0.093
%CV	148	93	72	93	93
最小値	0.000	13.2	500	0.027	0.002
最大値	57.89	2158.0	5300	3.536	0.295
N	13	15	15	15	15

表 2.7.6-85. 2400 mg 群における血漿中 L-105 濃度（初回投与 3 時間後）及び尿中未変化体排泄率（反復投与 7 日目）

要約統計量	血漿中濃度 (ng/mL)	尿中濃度 (ng/mL)	尿量 (mL)	総排泄量 (mg)	未変化体排泄率 (%)
平均	13.47	1102.4	1231	1.350	0.056
標準偏差	14.84	1167.4	495	1.899	0.079
%CV	110	106	40	141	141
最小値	0.00	44.6	465	0.045	0.002
最大値	40.33	3830.5	2400	7.690	0.320
N	14	15	15	15	15

PSE 指数の追加解析結果を表 2.7.6-86 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。その改善は 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 2.7.6-86. ベースラインに対する最終評価時の PSE 指数の変化量（RFHE9702）

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

3） 安全性の解析

身体所見及び既往歴は Day 1 に、臨床検査のための採血は Day 1 及び 7 に実施した。

有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-87 に示した。

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。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（外陰部膣カンジダ症、体重増加、腹水、関節腫脹、嘔吐、下痢）、1200 mg 群の 1 名（カンジダ感染）及び 2400 mg 群の 2 名（悪心）が認められたのみであった。

a) 死亡例

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。死亡した事例の詳細を以下に示す（5.3.3.2-3 の 3.1 項に詳細を記載）。

i) 被験者番号 16（RFHE9702-02-016）

・有害事象（基本語）：胃腸出血、急性腎不全、播種性血管内凝固

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：55 歳

・投与群（投与量）：L-105（2400 mg/day）

・発現日：胃腸出血及び急性腎不全は投与開始 6 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）、播種性血管内凝固は投与開始 7 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）

・因果関係：胃腸出血、急性腎不全、播種性血管内凝固のいずれも治験薬と関連なし

・処置：完了

・死因：肝細胞癌のため。死亡は治験薬と関連なしと判断。追加情報なし。

・医師の見解：胃腸出血、急性腎不全、播種性血管内凝固の程度を高度、治験薬と関連なし、転帰は治験終了時に「治療中」として記載。

・病歴（既往歴）：肝細胞癌のためステージ 4 の原発性胆汁性肝硬変、グレード 1 の肝性脳症（2 ヵ月間）、ブドウ球菌性敗血症、左手首の骨髄炎、抑うつ、肝細胞癌、黄疸、投与前の臨床検査値は正常範囲内。

・併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：Ranitidine、Spironolactone、Tamoxifen、Amitriptyline、Calcichew、Co-codamol、Lactulose

ii) 被験者番号 17（RFHE9702-02-017）

・有害事象（基本語）：急性腎不全、細菌性腹膜炎

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：58 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：急性腎不全、細菌性腹膜炎のいずれも投与開始 6 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）

・因果関係：急性腎不全、細菌性腹膜炎のいずれも治験薬と関連なし

・処置：完了

・死因：急性腎不全及び細菌性腹膜炎のため

・医師の見解：急性腎不全及び細菌性腹膜炎の程度を高度、治験薬と関連なし、転帰は死亡と判断。死亡は治験薬と関連なし。追加情報なし。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、グレード 1 の肝性脳症（4 日間）、黄疸、クモ状母斑、手掌紅斑、長期放出の収縮期雑音（僧房弁逆流雑音）、投与前の臨床検査値は白血球数 16.64 × 10^9/L、好中球 85.7%、カリウム 5.4 mmol/L、ブドウ糖 11.5 mmol/L。医師によれば、これらの値はステロイド使用に関連するものであった。

・併用薬（有害事象発現までの使用されていた薬剤）：Thiamine、Prednisolone、Furosemide

b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 1 名（L-105 600 mg 群）に認められ、重篤な有害事象は体重増加であった。治験薬との関連は否定されなかった。その他の重篤な有害事象の詳細を以下に示す（5.3.3.2-1 の 3.2 項に詳細を記載 ）。

i) 被験者番号 33（RFHE9702-02-033）

・有害事象（基本語）：体重増加

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：60 歳

・投与群（投与量）：L-105（600 mg/day）

・発現日：投与開始 3 日目（19■年■月■日）

・因果関係：治験薬とおそらく関連あり

・処置：完了

・医師の見解：体重増加の程度を中等度、治験薬とおそらく関連あり、転帰は継続（治験終了時）と判断。

・病歴（既往歴）：原発性胆汁性肝硬変、グレード 2 の肝性脳症（3 年間）、身体検査では腹部傷跡、触診可能な肝端、クモ状母斑、手掌紅斑を観察、子宮摘出、虫垂切除、甲状腺機能低下症、腹腔鏡下胆嚢摘出、裂孔ヘルニア、投与前の臨床検査値は白血球数 48×10^9/L、総ビリルビン 30.4 μmol/L、AST 84 U/L。

・併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）: Ranitidine、Thyroxine、Vitamin K、Quinine Sulfate

・経過：

*治験薬投与開始1日目　治験薬の投与を開始。

*治験薬投与開始3日目　体重増加（SAE）を発現し、検査入院。保存療法で治療。

*治験薬投与開始8日目　治験を完了。

*治験薬投与開始19日目　退院。追加情報なし。

c)　治験の中止例及び程度別の有害事象

有害事象のために治験の中止に至ったのは 2 名であった。治験の中止に至った有害事象は肝性脳症、腹水及び関節腫脹であった。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。

程度別の有害事象について、L-105 600 mg 群では、軽度が 4/18 名（22.2%）、中等度が 9/18 名（50.0%）及び高度が 2/18 名（11.1%）であり、L-105 1200 mg 群では軽度が 2/19 名（10.5%）、中等度が 5/19 名（26.3%）及び高度が 1/19 名（5.3%）、L-105 2400 mg 群では軽度が 4/17 名（23.5%）、中等度が 2/17 名（11.8%）及び高度が 3/17 名（17.6%）であった。高度の有害事象は、L-105 600 mg 群で胸水、ヘモグロビン減少が各 1 名、L-105 1200 mg 群で細菌性腹膜炎と急性腎不全合併が 1 名、L-105 2400 mg 群で播種性血管内凝固と胃腸出血と急性腎不全合併、肝性脳症、下痢が各 1 名に認

められ、それ以外は軽度又は中等度であった。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。

表 2.7.6-87. 有害事象発現例数及び発現率（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（%）
全有害事象	10	55.6	7	36.8	7	41.2
感染症および寄生虫症	1	5.6	2	10.5	2	11.8
尿路感染	0	0.0	0	0.0	2	11.8
外陰部腟カンジダ症	1	5.6	0	0.0	0	0.0
細菌性腹膜炎	0	0.0	1	5.3	0	0.0
血管穿刺部位感染	1	5.6	0	0.0	0	0.0
カンジダ感染	0	0.0	1	5.3	0	0.0
血液およびリンパ系障害	0	0.0	0	0.0	1	5.9
播種性血管内凝固	0	0.0	0	0.0	1	5.9
代謝および栄養障害	1	5.6	0	0.0	0	0.0
低カリウム血症	1	5.6	0	0.0	0	0.0
神経系障害	2	11.1	3	15.8	1	5.9
全身性強直性間代性発作	1	5.6	0	0.0	0	0.0
肝性脳症	1	5.6	2	10.5	1	5.9
傾眠	0	0.0	1	5.3	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	11.1	0	0.0	0	0.0
肺硬化	1	5.6	0	0.0	0	0.0
胸水	1	5.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	4	22.2	1	5.3	5	29.4
腹痛	1	5.6	0	0.0	0	0.0
腹水	2	11.1	0	0.0	0	0.0
下痢	2	11.1	0	0.0	1	5.9
胃腸出血	0	0.0	0	0.0	1	5.9
メレナ	0	0.0	0	0.0	1	5.9
悪心	1	5.6	0	0.0	4	23.5
嘔吐	1	5.6	1	5.3	1	5.9
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	0	0.0	2	11.8
そう痒症	0	0.0	0	0.0	1	5.9
発疹	0	0.0	0	0.0	1	5.9

表 2.7.6-87. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE9702）（続き）

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（%）
筋骨格系および結合組織障害	1	5.6	0	0.0	0	0.0
関節腫脹	1	5.6	0	0.0	0	0.0
筋痙縮	1	5.6	0	0.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1	5.3	1	5.9
急性腎不全	0	0.0	1	5.3	1	5.9
生殖系および乳房障害	0	0.0	1	5.3	0	0.0
陰茎障害	0	0.0	1	5.3	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	1	5.6	1	5.3	0	0.0
発熱	1	5.6	1	5.3	0	0.0
臨床検査	3	16.7	1	5.3	0	0.0
内視鏡検査	1	5.6	0	0.0	0	0.0
ヘモグロビン減少	2	11.1	0	0.0	0	0.0
プロトロンビン時間延長	0	0.0	1	5.3	0	0.0
体重増加	1	5.6	0	0.0	0	0.0
穿刺	1	5.6	0	0.0	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	5.6	0	0.0	0	0.0
処置後出血	1	5.6	0	0.0	0	0.0

MedDRA/J Version 18.0

（3） 結論

全ての投与群でベースラインと比較して投与終了時の PSE 指数は改善していたが、600 mg/day 群及び 1200 mg/day 群の差は認められなかった。それに対して 2400 mg/day 群の PSE 指数はやや有効であることが示唆されたが、有意ではなかった。

追加解析で最終評価時の PSE 指数は、ベースラインと比べて、1200 mg/day 群及び 2400 mg/day 群で有意に改善し、その程度は同程度であった。

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。

全ての投与群において L-105 の忍容性は良好であり、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、1200 mg 群の 1 名及び 2400 mg 群の 2 名で認められたのみであった。L-105 による特定の器官系への影響を示唆する有害事象の発現パターン及び徴候は見られなかった。