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）

（1）　試験方法

健康被験者を対象として、ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ）の薬物動態の変化を指標に L-105 の CYP3A4 への影響について検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-88 に示した。

表 2.7.6-88. 試験方法の概略（RFDI1008）

治験の標題	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）の影響について検討する、第 I 相、単一用量、非盲検試験
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	2008 年 8 月 [redacted] 日～2008 年 10 月 [redacted] 日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	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。
治験デザイン	非盲検、1 群試験
被験者数	計画時：24 名 解析時：24 名
主な組入れ基準	18～45 歳の健康な男女で、被験者数の 33～66%を同性とした。
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]） ミダゾラム 2 mg シロップ（2 mg/mL）（Lot No. [redacted]）
投与量	L-105 1650 mg（L-105 550mg を 1 日 3 回） ミダゾラム 2 mg（ミダゾラム 2 mg シロップを 1 日 1 回）

表 2.7.6-88. 試験方法の概略（RFDI1008）（続き 1）

投与方法	【Day 1】 ミダゾラム 2 mg を経口投与した。 ミダゾラム及びその代謝物である 1’-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度を測定した。採血時間（0.25、0.5、1、2、4、6、8、10、12 時間）。 【Day 2～15】 L-105 550mg を 1 日 3 回、14 日間経口投与した。 血漿中 L-105 濃度を測定した。採血時間（Day 2～16 の投与前：トラフ値の測定）。 【Day 9】 ミダゾラム 2 mg を上乗せ投与し、ミダゾラム、1’-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 L-105 濃度を測定した。採血時間（0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 12 時間）。8 時間後の採血は L-105 の 2 回目の投与前に実施した。 【Day 16】 ミダゾラム 2 mg を上乗せ投与し、ミダゾラム、1’-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 L-105 濃度を測定した。採血時間（0.25、0.5、1、2、4、6、8、10 及び 12 時間）。8 時間後の採血は L-105 の投与前に実施した。 Day 1、9 及び 16（ミダゾラム投与日）は投与 8 時間前から投与 4 時間後まで絶食。その他の日は、投与 8 時間前から投与 2 時間後まで絶食とした。
評価項目	薬物動態： 薬物動態解析はノンコンパートメントモデルを用いた。解析は WinNonlin Professional ver.4.1 を使用して実施した。1’-ヒロドキシミダゾラム、ミダゾラム及び L-105 について、以下の血漿中薬物動態パラメーターを算出した。 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-8}（L-105 のみ）、CL/F、λ_z、$t_{1/2}$ 及び定常状態到達時間（L-105 のみ） 安全性： 有害事象はタイプ（器官別大分類及び基本語）、程度及び治験薬との関連性で要約した。さらに、臨床検査値の変動、一般所見及びバイタルサインで判断した。

表 2.7.6-88. 試験方法の概略（RFDI1008）（続き 2）

統計手法	ミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態解析集団は、Day 1 でミダゾラム投与、L-105 の反復投与下で Day 9 又は 16 にミダゾラム投与を受け、ミダゾラム又は 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメーターの妥当な推定値に対して十分な血漿中濃度データを有する全ての被験者とした。 L-105 の薬物動態評価集団は、Day 9 又は 16 に L-105 の薬物動態パラメーターの妥当な推定値に対して十分な血漿濃度データを有する全ての被験者とした。 個々のミダゾラム、1'-ヒドロキシミダゾラム及び血漿中 L-105 濃度と薬物動態パラメーターは記述統計量（被験者数、算術平均・幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値、最大値）で要約した。 ジャックナイフ分散法による調和平均及び疑似標準偏差は $t_{1/2}$ のために算出した。 L-105 の薬物相互作用を評価するために、ミダゾラム + L-105 併用下とミダゾラム単独における C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%信頼区間を求めた。 治療レジメ（ミダゾラム単独とミダゾラム + L-105 7 日間反復投与及びミダゾラム + L-105 14 日間反復投与）の比較のため、FDA ガイダンス［Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence (January 2001)］をガイドラインとして用いた。 対数変換（自然対数）した後、両側、片側 t 検定を用いて、治療レジメ間で C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$を比較した。同様の計算及び統計的検定は、ミダゾラム代謝物（1'-ヒドロキシミダゾラム）についても実施した。 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$の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断した。 λ_z 及び T_{max} の比較にはパラメトリック検定、又はノンパラメトリック検定をそれぞれ用いた。有意水準は 0.05 とした。 L-105 の定常状態への到達は、Day 3～16 までのトラフ値間で全体との差の統計学的有意差を評価する分散分析法により決定した。F 検定での p 値が 0.05 より大きければ、Day 3～16 間で定常状態であると判断した。p 値が有意であれば（$p < 0.05$）、Day 4～16 間で同様の方法で検定し、有意でなければ（$p > 0.05$）、定常状態であると判断した。本検定は定常状態が確立されるまで続けた。安全性の結果は、AE を MedDRA の器官別分類コードと基本語コードで要約した。AE を程度、治験薬との関連性ごとにも要約した。 臨床検査の結果は、記述統計量で要約し、ベースライン（低値、正常値、高値）から変動した（低値へ、正常値へ又は変動なし、高値へ）被験者数とその割合を示した。

（2） 試験成績

本治験では、全被験者 24 名が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

24 名の被験者が登録され、20 名が治験を完了した。治験薬が投与された 24 名全ての被験者で、薬物動態パラメーターを算出するのに十分な血液量が採取され、Day 12 まで薬物動態解析集団に組み入れた。4 名の被験者が Day 12、15、16 に同意撤回のため、治験を中止した。男性が 14 名、女性が 10 名であった。被験者の年齢の平均（± SD）は 32.5（± 6.92）歳、スクリーニング時の BMI の平均（± SD）は 27.0（± 2.62）kg/m^2 であった。

2） 薬物動態の解析

L-105 併用ミダゾラムのミダゾラム単独に対する C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$及び幾何平均の比の 90%信頼区間及び Day 1 に対する Day 9 又は 16 のミダゾラムパラメーターの差に対する検定の結果を表 2.7.6-89 に示した。

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

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

[a] ミダゾラム単独に対するミタゾラム+L-105 の幾何平均比

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

7 日間及び 14 日間の L-105 反復投与により、ミダゾラムの全身曝露量はミダゾラム単独投与と比較してわずかに低下した。L-105（550 mg TID）を 7 日間反復投与した際のミダゾラムの幾何平均の比は、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$でそれぞれ 95.3、95.5 及び 96.2%であった。

さらに、L-105 反復投与時（7 日間及び 14 日間）のミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$に対する幾何平均の比の 90%信頼区間の下限は、全て 80%（生物学的同等性の判定基準である 80～125%の範囲）未満であり、ミダゾラム単独に対して、生物学的同等性試験の判定基準を満たさなかった［L-105（7 日間）併用ミダゾラム（Day 9）の C_{max} を除く）］。したがって、生物学的同等性試験の判定基準 80～125%に基づき、L-105 は CYP3A4 を介した代謝の誘導剤であることが明らかとなった。ただし、幾何平均の比の 90%信頼区間の下限が生物学的同等性下限である 80%の 5%以内にあることから、L-105 による誘導の程度は弱かった。

L-105 併用ミダゾラムの C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の低下から、L-105 550 mg（TID）の併用で 1'-ヒロドキシミダゾラムの産生増加が予測された。1'-ヒロドキシミダゾラムの AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、L-105（7 日間）反復投与ミダゾラムと比べて有意に高かった（幾何平均の比の 90%信頼区間の上限>125%）。ただし、14 日間併用投与では、有意に低下した（幾何平均の比の 90%信頼区間の下限 ＜80%）。1'-ヒロドキシミダゾラムの C_{max} は、14 日間反復投与でのみ有意に低下した。例えば、ミダゾラム単独投与に対する L-105 反復投与の 1'-ヒロドキシミダゾラムの AUC_{0-t} の幾何

平均の比は、Day 9 で 113.8%（90%信頼区間：95.3～136.0%）、Day 16 で 93.0%（90%信頼区間：75.4～114.7%）であった。1'-ヒロドキシミダゾラムの結果のみでは、L-105 は CYP3A4 の誘導剤であると示唆されなかった。

ミタゾラムの被験者における個々のデータの検討では、全体的な誘導効果は全例にはみられなかった。Day 1 に対して Day 16 では、10 名の被験者で、ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$が 20%以上減少し（誘導を示唆）、5 名で 20%以上増加し（阻害を示唆）、5 名で変化なし、又は 20%未満の減少あるいは小さな増加であった。また、誘導又は阻害（$AUC_{0-\infty}$の増加又は減少）の大部分は、Day 9 までに完了した。Day 9～16 までに、4 名のみにミダゾラムにおける $AUC_{0-\infty}$の 20%以上の低下が見られた（$AUC_{0-\infty}$の平均値で 23.4 から 22.2 ng·hr/mL へのわずかな低下）。ミダゾラムの $AUC_{0-\infty}$と同様の結果は、C_{max}、AUC_{0-t}の変化でも見られた。

ミダゾラムの $t_{1/2}$ はミダゾラム単独（$t_{1/2}$ = 1.98 hr）と比べて、L-105 14 日間反復投与（$t_{1/2}$ = 1.49 hr）で有意に短くなった。L-105 反復投与 7 日目では、$t_{1/2}$ の有意な低下は認められなかった。これらの所見は、ミダゾラムの弱い代謝誘導作用と一致している。

本治験の投与期間を通じて、ミダゾラムの T_{max} に有意な差はなかった。

別の薬物相互作用試験（5.3.3.4-2：RFDI1002）では、L-105 の低用量で短期（L-105-200mg 錠、TID 3 日又は 9 日）併用ミダゾラム（6 mg）投与における薬物動態への影響を検討した。本治験では、RFDI1002 と比較して、投与用量が L-105 で 2.75 倍高く、ミダゾラムで 3 倍低かった。用量レジメでのこれらの違いと一致して、L-105 曝露パラメーターは、RFDI1002 と比較して、本治験で約 3 倍高く、ミダゾラムパラメーターは約 3 倍低下した。RFDI1002 では、ミダゾラム C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比は、それぞれ 100.98、96.15 及び 95.24%であった。C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比に対する 90%信頼区間は、生物学的同等性の 80～125%の範囲内にあり、これは、低用量の L-105（L-105 1650 mg/day）では、CYP3A4 代謝を変化させないことを示している。

代謝誘導が観察されなかった別の治験（RFDI1002）と比べて、本治験では、弱い CYP3A4 代謝誘導作用が見られたが、これは投与量及び投与期間の違いによる両治験の L-105 の全身曝露量の差が原因であると考えられた。

3） 安全性の解析

健康な被験者へ 14 日間、L-105 550 mg 及びミダゾラム 2 mg を経口投与した結果、安全で、かつ良好な忍容性が示された。有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-90 に示した。

24 名中 5 名（20.8%）に少なくとも 1 回以上の有害事象が発現したが、全て軽度な事象であった。頭痛、腹部膨満感及び便秘が各 2 名（8.3%）に発現した。副作用は 24 名中 4 名（16.7%）に発現し、そのうち 2 名が頭痛であった。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軽微なものであり、有害事象の報告はなかった。

表 2.7.6-90. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1008）

器官別大分類 基本語	L-105 550 mg TID（Day 2 から Day 16） + ミダゾラム 2 mg（Day 1、9 及び 16） （N=24)	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	5	20.8
感染症および寄生虫症	1	4.2
咽頭炎	1	4.2
神経系障害	4	16.7
浮動性めまい	1	4.2
頭痛	2	8.3
傾眠	1	4.2
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	4.2
咳嗽	1	4.2
鼻閉	1	4.2
胃腸障害	4	16.7
腹部膨満	2	8.3
腹痛	1	4.2
便秘	2	8.3
口腔内潰瘍形成	1	4.2
悪心	1	4.2
口腔内痛	1	4.2

MedDRA/J Ver.18.0

4） 結論

L-105 は弱い CYP3A4 誘導作用を示した。この誘導は本治験と別の薬物相互作用試験（RFDI1002）とで実証されたように、L-105 の投与量と投与期間より影響を受ける。L-105 の高用量（550 mg TID）を少なくとも 7～14 日間服用すると、ミダゾラム（CYP3A4 のプローブ）の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ の減少は 25%未満であった。

安全性では健康な被験者へ 14 日間、L-105 550 mg（TID）及びミダゾラム 2 mg の経口投与において、良好な忍容性が示された。副作用は 24 名中 4 名（16.7%）に発現し、そのうち 2 名が頭痛であった。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。

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）

（1） 試験方法

健康な被験者を対象として、ミダゾラム 2 mg 単回静脈内投与（30 分以上投与）又はミダゾラム 6 mg シロップの単回経口投与の薬物動態に対する、8 時間ごと 3 日間（9 回連続投与）及び 7 日間（21 回連続投与）、経口投与した L-105 200 mg の影響について検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-91 に示した。

表 2.7.6-91. 試験方法の概略（RFDI1002）

治験の標題	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
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	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。
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、 薬物動態、薬物相互作用試験
被験者数	計画時：登録例；26 名、完了例；20 名 解析時：登録例；27 名（男性 13 名、女性 14 名）
主要な組入れ基準	18～55 歳の健康な男女の被験者
治験薬	・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]）
投与量	・L-105-200mg 錠を 1 回 1 錠、1 日 3 回、3 又は 7 日間、経口投与した。 ・ミダゾラム（1 mg/mL）静注用 2 mL を一定の注入速度で静脈内投与した。 ・ミダゾラム（2 mg/mL）シロップは 3 mL を投与した。

表 2.7.6-91. 試験方法の概略（RFDI1002）（続き）

評価項目	評価基準： 本治験の評価項目は、L-105 の投与前、9 回及び 21 回連続投与後に算出した静脈内及び経口ミダゾラム投与後のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメーターの比較である。 薬物動態： Day 0、6、10、26、32 及び 36 に、ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態解析のため、ミダゾラム投与 0（投与前 30 分以内）、15、30、45 分、1、1.5、2、3、4、5、6、8、10 及び 12 時間後の血液を採取した。 Day 6、10、32 及び 36 に、血漿中 L-105 濃度の薬物動態解析のため、L-105 投与 0（投与前 30 分以内）、0.5、1、2、4、8 時間後の血液を採取した。 安全性： 臨床検査、身体所見、パルスオキシメトリー、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸数）は、スクリーニング時、治験終了時及び臨床上必要時に測定した。全ての有害事象は、試験期間中に評価し、症例報告書に記録した。
統計手法	データの要約及び統計モデルは、Windows 版 SAS Ver.8.2 を用いて実施した。ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$、$AUC_{0\text{-}\infty}$、L-105 の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ を含む薬物動態パラメーターは、混合効果モデルの分散分析によって解析し、投与間の比較に必要な信頼区間はモデルから導出した。 静注及び経口投与後のミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態パラメーターは、それぞれの解析にあてはめた。これらのモデルは、投与順序（静脈内投与から経口投与、又は経口投与から静脈内投与）、固定効果としての L-105 の投与回数（0、9 又は 21 回投与）、順序効果を持つランダム化された被験者を含めた。 L-105 の薬物動態パラメーターは、投与順序、時期、投与フェーズ（静脈内投与又は経口投与）、L-105 投与回数（9 又は 21 回投与）、順序効果を持つランダム化された被験者の固定効果を含めたモデルにあてはめた。 他の全てのデータの要約は記述的であり、分類別の結果の記述的な要約は、被験者数及び割合を含んでいる。他の測定値の記述的な要約には、平均、標準偏差、中央値、最小値、最大値及び変動係数が含まれている。また、幾何平均も示した。

（2） 試験成績

本治験では全被験者 27 名が登録され、安全性の解析に採用され、全てのデータを解析対象とした。そのうち 2 名が治験中に中止となった。25 名の被験者が静注ミダゾラムに対する薬物動態の評価可能な集団となり、26 名の被験者が経口ミダゾラム及び L-105 の薬物動態の評価可能な集団となった。したがって、26 名の被験者が全薬物動態の解析対象集団となった。

1） 被験者背景

27 名が登録され、男性 13 名（48.1%）、女性 14 名（51.9%）であった。白人が 17 名（63.0%）、ラテン系アメリカ人が 6 名（22.2%）、アフリカ系アメリカ人が 4 名（14.8%）であった。平均年齢は 27.6 歳（範囲 18.0～51.0 歳）、平均身長は 171.2 cm（範囲 157.5～190.5 cm）、平均体重は 72.0 kg（範囲 49.9～101.2 kg）であった。

2） 薬物動態の解析

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} 及び AUC の幾何平均の比及び 90%信頼区間を静脈内投与時は表 2.7.6-92 に、経口投与時は表 2.7.6-93 に示した。

a) ミダゾラム

静注ミダゾラム単独投与後の C_{max} の平均±標準偏差（SD）は、45.68 ± 11.49 ng/mL、変動係数の百分率（%CV）は 25.14%となり、中程度のバラツキによって特徴づけられた。9 回目と 21 回目の L-105 経口投与と同時にミダゾラムを静脈内投与したとき、C_{max} の平均±SD はそれぞれ 44.62 ± 10.96 及び 48.84 ± 9.06 ng/mL であった。T_{max} の中央値は 0.50 hr（範囲 0.50～0.75 hr）であった。

$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は、静注ミダゾラム単独投与で 78.81 ng·hr/mL、9 回目の L-105 投与時の静注ミダゾラム投与は 74.77 ng·hr/mL、21 回目の L-105 投与時の静注ミダゾラム投与では 77.30 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$の推定値は、3 回全てのミダゾラム投与で類似し、$AUC_{0\text{-}last}$ の推定値より約 4～9%大きかった。

ミダゾラム CL 及び $t_{1/2}$ は、3 回の静注ミダゾラム投与で類似していた。CL の幾何平均はそれぞれ 24.20、24.77 及び 24.23 L/hr であり、推定 $t_{1/2}$ の幾何平均はそれぞれ 4.13、4.40 及び 3.89 hr であった。

ミダゾラム単独経口投与時、9 回目の L-105 投与後のミダゾラム経口投与時、21 回目の L-105 投与後のミダゾラム経口投与時の C_{max} 値の平均±SD は、それぞれ 32.40 ± 15.54、29.12 ± 8.79 及び 31.87 ± 12.00 ng/mL であった。被験者間の変動推定値はそれぞれ 47.98、30.21 及び 37.66%であった。T_{max} の中央値はそれぞれ 0.50、0.50 及び 0.64 hr であった。

$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は、ミダゾラム経口投与で 67.86 ng·hr/mL、9 回目の L-105 投与後のミダゾラム経口投与で 62.56 ng·hr/mL、21 回目の L-105 投与後のミダゾラム経口投与で 65.25 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$推定値の幾何平均は順に 72.31、67.74 及び 65.98 ng·hr/mL であった。経口シロップ処方からのミダゾラムに対する絶対的バイオアベイラビリティの推定値の幾何平均は、それぞれ 28、27 及び 27%であった。CL の幾何平均はそれぞれ 24.15、24.19 及び 24.89 L/hr であり、ミ

ダゾラムの $t_{1/2}$ の幾何平均は 3.72、3.93 及び 3.52 hr であった。ミダゾラム CL 及び $t_{1/2}$ の同様の推定値は、静注及び経口ミダゾラム投与においても得られた。

b) 1'-ヒドロキシミダゾラム

静注ミダゾラム単独投与、L-105 の 9 回目及び 21 回目の連続投与と同時の静注ミダゾラム投与後の 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の平均±SD は、それぞれ 29.58 ± 8.69、29.63 ± 7.62 及び 30.96 ± 7.38 ng/mL であった。3 回の静注ミダゾラム投与における 1'-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} の中央値は、1.00 hr（範囲 0.75～1.53 hr）であった。

1'-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ は、ミダゾラム静脈内投与の各々に対して類似していた。$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均はそれぞれ 110.44、108.04 及び 113.03 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$ は 3 回の静注ミダゾラム投与で類似しており、$AUC_{0\text{-last}}$ より 23～25%大きかった。$t_{1/2}$ に対する幾何平均はそれぞれ 5.11、5.63 及び 5.41 hr であった。

経口ミダゾラム単独、L-105 の 9 回目及び 21 回目連続投与との同時の静注ミダゾラム投与後の 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max} の平均±SD は、それぞれ 163.50 ± 34.16、162.12 ± 29.37 及び 166.81 ± 34.43 ng/mL であった。3 回の経口ミダゾラム投与後で 1'-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} の中央値は、0.75 hr（範囲 0.50～1.00 hr）であった。

1'-ヒドロキシミダゾラムの $AUC_{0\text{-last}}$ は、各々のミダゾラム経口投与に対して類似していた。幾何平均は、それぞれ 345.76、340.84 及び 351.80 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$ の幾何平均は、それぞれ 407.18、372.44 及び 375.28 ng·hr/mL であった。1'-ヒドロキシミダゾラムの $t_{1/2}$ の幾何平均は、それぞれ 4.50、4.45 及び 3.57 hr であった。

c) L-105

9 回目の L-105 連続経口投与後の L-105 の C_{max} は、静注ミダゾラム投与時と経口ミダゾラム投与時で類似していた（それぞれの平均は 1.38 及び 1.37 ng/mL）。21 回目の L-105 経口投与後の L-105 の C_{max} も静注と経口ミダゾラム投与期間のものとで類似していた（それぞれ 1.29 及び 1.21 ng/mL）。しかしながら、L-105 の C_{max} は、静注と経口ミダゾラム投与時の両方において、9 回目の L-105 経口投与後の C_{max} 値と比べて、21 回目の L-105 経口投与後でわずかに低くなった。

静注ミダゾラム投与時の場合、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均は、9 回目及び 21 回目の L-105 連続経口投与後にそれぞれ 5.19 及び 4.29 ng·hr/mL であった。経口ミダゾラム投与時には、$AUC_{0\text{-last}}$ の幾何平均は、9 回目及び 21 回目の L-105 連続経口投与後にそれぞれ 5.05 及び 4.29 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-last}}$ は静注及び経口ミダゾラム投与時の両方に対する 9 回目の L-105 連続経口投与後と比べて、21 回目の連続経口 L-105 投与後で低かった。

ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の L-105 9 回投与と L-105 未投与時の静注ミダゾラム比の 6 つの 90%信頼区間は、それぞれ生物学的同等性試験の判定基準 80～125%の範囲内であり、解析計画書における L-105 と静注投与ミダゾラムの間の薬物相互作用の仮説は棄却された。ミダゾラム及び 1'-ヒドロキシミダゾラムの C_{max}、$AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$ の

L-105 9 回投与と未投与時の経口ミダゾラム比の 6 つの 90%信頼区間も 80～125%の範囲内にあった。生物学的同等性試験の判定基準により、L-105 と経口投与のミダゾラムの間の薬物相互作用はないものと考えられた。

21 回目の L-105 投与との同時投与の静注又は経口ミダゾラムを比較する薬物相互作用の評価は、ミダゾラム単独投与と比べて、薬物相互作用の仮説の棄却を支持した。解析計画書によって対数変換した L-105 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ に対する混合効果モデルの分散分析は、投与順序（静注から経口又は経口から静注）、試験時期、静注及び経口期、投与量（9 回目又は 21 回目）の効果と治療順序内の被験者のランダム効果を含んでいた。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の主要な効果モデルでは、統計的に有意な（$p<0.05$）投与量効果があることが示された。試験期間及び投与量の間で、統計的な交互作用効果は認められなかった（各 $p>0.50$）。

L-105 の C_{max} の 21 回目投与/9 回目投与の比における 90%信頼区間は、82.40～96.43%であった。L-105 の $AUC_{0\text{-}last}$ の 21 回目投与/9 回目投与の比における 90%信頼区間は、70.11～86.11%であった。生物学的同等性試験の判定基準 80～125%によると、L-105 のバイオアベイラビリティが同等であるという仮説は、9 日目の L-105 用量に比して 21 日目の L-105 用量の投与後の C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}last}$ の同時評価に基づいて、棄却された。

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

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

a ミダゾラム単独に対するミタゾラム + L-105 の幾何平均の比

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

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

[a] ミダゾラム単独に対するミタゾラム + L-105 の幾何平均の比

3） 安全性の解析

治験薬を少なくとも 1 回以上投与された 27 名の被験者を、安全性の解析対象集団とした。

全体的にミダゾラム（経口及び静注）単独又は L-105 との併用では良好な忍容性が示された。有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-94 に示した。治験薬が投与された全ての期間内で有害事象を報告している被験者数は類似していた。1a、1b 及び 2b の期間でそれぞれ 22 名の被験者で有害事象が発現し、2a の期間で 20 名の被験者で有害事象が発現した。

表 2.7.6-94. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1002）

器官別大分類 基本語	静注ミダゾラム 1a （N=27）		静注ミダゾラム 1b （N=27）		経口ミダゾラム 2a （N=27）		経口ミダゾラム 2b （N=27）		休薬期間 （N=27）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	22	81.5	22	81.5	20	74.1	22	81.5	3	11.1
感染症および寄生虫症	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
ウイルス感染	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
空腹	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
神経系障害	18	66.7	20	74.1	15	55.6	17	63.0	1	3.7
浮動性めまい	1	3.7	5	18.5	4	14.8	4	14.8	0	0.0
頭痛	4	14.8	3	11.1	1	3.7	3	11.1	1	3.7
錯感覚	1	3.7	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
傾眠	15	55.6	19	70.4	11	40.7	17	63.0	0	0.0
耳および迷路障害	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
耳痛	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0
血管障害	1	3.7	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血腫	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
静脈炎	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	5	18.5	0	0.0	5	18.5	0	0.0
咳嗽	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0
しゃっくり	0	0.0	0	0.0	0	0.0	4	14.8	0	0.0

表 2.7.6-94. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1002）（続き 1）

器官別大分類 基本語	静注ミダゾラム 1a （N=27）		静注ミダゾラム 1b （N=27）		経口ミダゾラム 2a （N=27）		経口ミダゾラム 2b （N=27）		休薬期間 （N=27）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
咽喉刺激感	0	0.0	5	18.5	0	0.0	2	7.4	0	0.0
胃腸障害	1	3.7	6	22.2	2	7.4	6	22.2	1	3.7
腹痛	0	0.0	2	7.4	1	3.7	1	3.7	1	3.7
アフタ性口内炎	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
便秘	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0
下痢	0	0.0	1	3.7	1	3.7	0	0.0	0	0.0
消化不良	0	0.0	1	3.7	0	0.0	1	3.7	0	0.0
変色便	0	0.0	1	3.7	1	3.7	1	3.7	0	0.0
放屁	0	0.0	2	7.4	0	0.0	1	3.7	0	0.0
悪心	1	3.7	1	3.7	0	0.0	2	7.4	0	0.0
口腔内痛	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
皮膚刺激	0	0.0	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.4	0	0.0
側腹部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0
頚部痛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7	0	0.0
生殖系および乳房障害	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.4	1	3.7

表 2.7.6-94. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1002）（続き 2）

器官別大分類 基本語	静注ミダゾラム 1a （N=27）		静注ミダゾラム 1b （N=27）		経口ミダゾラム 2a （N=27）		経口ミダゾラム 2b （N=27）		休薬期間 （N=27）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
月経遅延	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	3.7
不規則月経	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	7.4	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	8	29.6	2	7.4	5	18.5	5	18.5	0	0.0
疲労	5	18.5	2	7.4	5	18.5	5	18.5	0	0.0
ゆったり感	3	11.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
血管穿刺部位反応	1	3.7	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0

1a：A 群（Day 0～2)又は B 群（Day 26～28)、1b：A 群（Day 3～10)又は B 群（Day 29～36)、2a：A 群（Day 26～28)又は B 群（Day 0～2)、2b：A 群（Day 29～36)又は B 群（Day 3～10)

MedDRA/J Ver.18.0

4 名の被験者で、臨床的意義のある臨床検査所見の変化が見られた。2 名の被験者で Day 36 に白血球数が増加したが、Day 42 及び 48 の検査で正常範囲内になったことが報告されている。また、1 名の被験者で、Day 29、36、48 及び 55 において、ヘモグロビン及びヘマトクリット値が長期に低値であると判断された。治験責任医師は、この減少は生理中に起こる失血と同様に、本治験に必要な総血液量が 470 mL であるため、おそらく 2 次的に起こったものと判断した。この被験者は後に鉄欠乏性貧血と診断され、以前、かかりつけ医に診断されたことがあるとのことであった。さらに、1 名の被験者で Day 29 の血糖値が増加していることが報告された。この被験者は、Day 13 に記録された初期の血糖値は 92 mg/dL であった。連続の検査で、被験者の血糖値は Day 36 に正常値に戻った（92 mg/dL）。

被験者番号 019 は、有害事象（ウイルス感染）により早期に脱落した。この事象は治験医師によって治験薬との関連性がないと判断された。死亡はなく、他の重篤な有害事象又は治験の中止に至る有害事象はなかった。治験期間中に妊娠した被験者はいなかった。生化学検査の所見又は尿検査で臨床的に重要な変動が生じた被験者は、見られなかった。スクリーニング時から治験終了の間で、被験者の身体所見で臨床的に重要な変化はなかった。

ミダゾラム（経口又は静注）に対する L-105 の併用では、有害事象が報告された被験者数、又は報告された有害事象の重篤度の著しい増減はなかった。一方、L-105 が投与された被験者で、それらの期間中に胃腸不快感を訴えた被験者数が増加しているが、これらの有害事象名は、L-105 の投与で以前に記述されており、予測できないものではなかった。

ミダゾラム単独投与で最も高頻度に現れた有害事象の器官別大分類は、L-105 併用投与時に、有害事象を報告した被験者数より少なくなかった。CYP3A4 プローブであるミダゾラムを併用した L-105 の投与では、予想されるミダゾラムの副作用発現のプロファイルを変化させることはなかった。安全性プロファイルが変化しなかったことは、静注及び経口投与後のミダゾラム及びその主要な代謝物である 1’-ヒドロキシミダゾラムが、L-105 の経口での併用で変化がなかったという薬物動態の所見と一致している。

4） 結論

静注及び経口投与後のミダゾラム及びその主要な代謝物である 1’-ヒドロキシミダゾラムの薬物動態は、3 日間（9 回連続投与）又は 7 日間（21 回連続投与）に 8 時間ごとの 200 mg 経口 L-105 の併用において不変であった。

全体として、ミダゾラム（経口又は静注）単独又は L-105 との併用投与は、忍容性が高いことが示された。22 名の被験者で 1a、1b 及び 2b の期間で有害事象が報告され、一方、20 名の被験者で、2a の期間に有害事象が報告された。ミダゾラム（経口又は静注）に L-105 を併用することで有害事象が報告された被験者数、又は有害事象の重篤度の著しい増減はなかった。したがって、L-105 に CYP3A4 プローブであるミダゾラムを併用投与しても、予想されるミダゾラムの副作用発現のプロファイルは変わらなかった。安全性プロファイルが変化しなかったことは、静注及び経口投与後のミダゾラム及びその主要な代謝物である 1’-ヒドロキシミダゾラムが、L-105 の経口での併用で変化がなかったという薬物動態の所見と一致している。

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）

（1）　試験方法

健康な女性被験者を対象として、経口避妊薬［[redacted]：エチニルエストラジオール（EE）0.025 mg 及びノルゲスチメート（NGM）0.25 mg を含有］経口投与時の薬物動態に対する L-105 550mg、1 日 3 回投与の影響を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-95 に示した。

表 2.7.6-95. 試験方法の概略（RFDI1009）

治験の標題	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 550mg、1 日 3 回投与の影響を検討する第 I 相試験
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。
治験デザイン	非盲検、薬物動態、薬物相互作用試験
被験者数	計画時：42 名 解析時：薬物動態の評価可能な集団：39 名、 安全性の解析対象集団：42 名
主な組入れ基準	非妊娠、閉経前の、授乳中でない、出産可能な一般に健康である 18～45 歳の女性。 ・結果（出産、中絶など）に関係なく、最終の妊娠の終了から最短で 6 ヵ月以上 ・治験参加期間中、好ましい避妊法を用いることに同意する。好ましい避妊法は総括報告書に定義する。
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No.[redacted]） [redacted] 錠（Lot No. [redacted]）
投与量	L-105 1650 mg（L-105-550mg 錠 1 日 3 回）、 [redacted] として 1 錠中にエチニルエストラジオール（EE）0.025 mg 及びノルゲスチメート（NGM）0.25 mg

表 2.7.6-95. 試験方法の概略（RFDI1009）（続き 1）

投与方法	L-105 550mg を Day 8 に 2 回投与（8 時間ごとに 1 回）、Day 9～14 まで 1 日 3 回投与、Day 15 の朝に 1 回投与 [redacted] として、EE 0.025 mg 及び NGM 0.25 mg : Day 1 及び 15 にそれぞれ 1 錠の単回投与
評価項目	薬物動態： 採血は Day 1 及び 15 の [redacted] 投与前、投与 0.5、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、6、8、12、16、20、24、32、48、72、96 及び 120 時間後に実施した。 薬物動態パラメーターは、ノンコンパートメント法を用いて計算した。血漿中の EE、NGM の活性代謝物である 17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）及びノルゲストレル（NG）、L-105 に対する以下の薬物動態パラメーターは、各被験者に対する実時間濃度プロファイルを用いて計算した。 C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、時点 0 から L-105 投与区間の終了（τ=8）までの AUC（L-105 のみ、AUC_{0-8}）、CL/F、λ_z 及び $t_{1/2}$ 安全性： ・ 有害事象は、有害事象名（器官別大分類、基本語）、程度、治験責任医師によって判断された治験薬との関連に分類した。 ・ 臨床検査パラメーターの変動 ・ 身体検査所見 ・ バイタルサイン

表 2.7.6-95. 試験方法の概略（RFDI1009）（続き 2）

統計手法	薬物動態： EE、NGMN、NG 及び L-105 に対する薬物動態の評価可能な集団は、経口避妊薬と L-105 治療レジメを完了し、薬物動態パラメーターの妥当な推定値に対して十分な血漿中濃度データを有する全ての被験者とした。 個々の EE、NGMN、NG 及び L-105 の血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは記述統計量で要約した（例数、算術平均・幾何平均、SD、変動係数、中央値、最小値、最大値）。薬物動態パラメーターはノンコンパートメント法を用いて計算した。ジャックナイフ分散技法による調和平均と擬似標準偏差は $t_{1/2}$ のために算出した。 薬物相互作用は、経口避妊薬単独（L-105 無）と経口避妊薬に L-105 を併用する（L-105 + 経口避妊薬）群間で、EE、NG 及び NGMN の薬物動態パラメーターである C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%信頼区間の比較によって評価した。FDA のドラフトガイダンス「Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (2006)」で記述されているように、90%信頼区間が 80～125%の範囲内に全体で収まるのであれば、経口避妊薬と L-105 の間に薬物相互作用はないと結論づけた。さらに、λ_z 及び T_{max} の比較には、パラメトリック検定とノンパラメトリック検定をそれぞれ用いた。有意差は $p < 0.05$ として事前に定義した。 血漿中濃度の定常状態への到達（L-105 のみ）は、治験実施計画書及び解析計画書に記述されている分散分析によって評価した。そのため、線形回帰法を適用した。各被験者における線形回帰から得られた傾きの平均は、その差がゼロとなるように検定し、平均に対する 90%信頼区間を計算した。傾きの平均に対する 90%信頼区間の指数が 0.9 から 1.1 以内にあれば、定常状態であると判断した。0.9 から 1.1 の範囲であれば、定常状態での日間変動として、一定の範囲内と判断した。 安全性： 安全性評価には治験薬を投与された全ての被験者を含めた。安全性の結果は、表及び被験者ごとにデータ一覧で表した。有害事象は、MedDRA/J の器官別大分類、基本語によって要約した。また、有害事象は程度別及び治験医師によって判断された治験薬との関連別によって要約した。試験の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は表及び被験者ごとにデータ一覧で表した。臨床検査の結果は、記述統計量によって要約し、また、ベースライン（低、正常、高）から低へ、正常へ又は変化なし、高へ変動する被験者数及び被験者の百分率で要約した。

（2） 試験成績

全被験者 42 名が登録され、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを安全性の解析対象集団とした。また、試験を完了した 39 名の被験者のうち、全ての被験者を薬物動態の評価可能な集団とした。

1） 被験者背景

42 名の被験者を試験に登録し、Day 1 に経口避妊薬（EE+NG）を投与した。3 名の被験者は早期に中止し、1 名は頭痛により Day 1 で、1 名は嘔吐により Day 9 で、1 名は妊娠により Day 1 で中止した。

試験を完了した 39 名の被験者のうち、全ての被験者が、治験実施計画書で計画された EE + NG 及び L-105 の投与を受けた。

治験の被験者は白人（66.7%）又は黒人（33.3%）女性であり、被験者の年齢の平均は 28（± 6.99）歳で、BMI の平均は 25.48（± 3.595）kg/m^2 であった。

2） 薬物動態の解析

経口避妊薬の成分 EE 及び NGM の代謝物である NG 及び NGMN に対する薬物動態パラメーターを表 2.7.6-96 に示した。EE、NGMN 及び NG の全身曝露量パラメーターである AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$を経口避妊薬単独（Day 1）と比較すると、経口避妊薬 + L-105 投与後（Day 15）と量的に等しかった。3 つの成分解析で、C_{max} の平均は経口避妊薬と L-105 の併用投与後でわずかに低かった。

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）］

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

[a] 中央値（範囲）、[b] 調和平均（ジャックナイフ分散に基づく擬似 SD）

経口避妊薬単独（Day 1）に対する経口避妊薬 + L-105（Day 15）の幾何平均の比及び 90%信頼区間は、EE、NG 及び NGMN の薬物動態パラメーター（表 2.7.6-97）について求めた。AUC の結果（C_{max} ではなく）より、経口避妊薬単独と経口避妊薬 + L-105 の間の EE 及び NGMN について生物学的同等性が示された（すなわち、90%信頼区間は 80～125%の範囲内にあった）。NG では経口避妊薬単独投与と L-105 併用投与とで生物学的同等性が示されなかった。

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

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

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

[b] 百分率で表示

L-105 のトラフ血漿中濃度は Day 12～15 で数値的に類似していた。ロジスティック回帰分析で、Day 12～15 で L-105 のトラフ血漿中濃度の変化に有意な差がなかった。トラフ濃度の変化の平均は 1.002 であり（90%信頼区間で 1.001～1.003）、これは定常状態と判断する 0.9～1.1 の範囲内にあった。そのため、L-105 のトラフ血漿中濃度は Day 12 までに定常状態に達し、Day 15 まで持続した。

3） 安全性の解析

L-105-550mg 錠及び [redacted]（EE 0.025 mg 及び NGM 0.25 mg を含有）は、本治験で用いられた投与レジメのもと、健康な女性被験者において良好な忍容性を示した。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-98 に示した。治験期間中に 42 名の被験者のうち、29 名（69.0%）で TEAE が発現した。被験者の 10%以上でみられた TEAE は、頭痛が 28.6%（12/42 名）、悪心が 26.2%（11/42 名）であった。

治験医師によって重度と判断された TEAE を発現した被験者はなく、5 名の被験者（11.9%）は中等度の TEAE であり、24 名の被験者（57.1%）が軽度の TEAE であった。42 名の被験者のうち、17 名（40.5%）で治験医師によって L-105 と関連があると判断された TEAE が発現した。L-105 と関連があると判断された TEAE（3 名以上）は、頭痛（8 名）、悪心（7 名）、そう痒症（4 名）及び腹痛（3 名）であった。

42 名の被験者のうち 9 名（21.4%）で、治験医師によって、EE + NGM と関連があると判断された TEAE が発現した。EE + NGM と関連があると判断された TEAE（3 名以上）は、頭痛（6 名）及び悪心（4 名）であった。42 名の被験者のうち 2 名で、有害事象により治験を中止した。1 名の被験者は、頭痛を発現し（EE + NGM と関連があると判断）、Day 1 で治験中止となった。別の被験者は嘔吐を発現し（L-105 に関連があると判断）、Day 9 に治験中止となった。治験中に死亡、又は重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

治験期間中に、被験者で臨床検査結果の変動がわずかに観察された。治験医師によって TEAE と判断された臨床検査結果はなかった。

表 2.7.6-98. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1009）

器官別大分類 基本語	有害事象（Day 1 から Day 20） （N=42）	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	29	69.0
神経系障害	13	31.0
浮動性めまい	2	4.8
頭痛	12	28.6
感覚鈍麻	1	2.4
失神	3	7.1
胃腸障害	16	38.1
歯肉炎	1	2.4
腹痛	4	9.5
便秘	3	7.1
下痢	1	2.4
口内乾燥	1	2.4
消化不良	1	2.4
放屁	1	2.4
歯肉痛	1	2.4
悪心	11	26.2
嘔吐	2	4.8
皮膚および皮下組織障害	5	11.9
ざ瘡	1	2.4
そう痒症	4	9.5
筋骨格系および結合組織障害	4	9.5
筋痙縮	1	2.4
筋肉痛	2	4.8
頚部痛	1	2.4
生殖系および乳房障害	3	7.1
月経困難症	3	7.1

MedDRA/J Ver.18.0、注：1 回以上の同一の TEAE を報告する被験者は、基本語当たり 1 回及び器官大分類当たり 1 回を合計した。

4） 結論

EE 及び NGMN の AUC の結果（C_{max} ではなく）から、経口避妊薬単独投与と L-105 との併用投与で生物学的同等性が示された。NG 代謝物では、AUC の数値変化により、経口避妊薬単独と L-105 との併用投与の間で生物学的同等性はないことが示された。L-105 の併用投与により、経口避妊薬の各成分に対する C_{max} の低下及び NG の C_{max} 及び AUC の低下が見られたことから、L-105 が CYP3A4 の弱い誘導作用を有していることが示唆された。

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）

（1）　試験方法

健康な女性被験者を対象として、経口避妊薬の単回投与の薬物動態に対する L-105 200 mg、8 時間ごと 3 日間（9 回連続）経口投与の影響を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-99 に示した。

表 2.7.6-99. 試験方法の概略（RFDI1001）

治験の標題	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
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［[redacted]として 2 錠、結果としてエチニルエストラジオール（EE）0.07 mg 及びノルゲスチメート（NGM）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。
治験デザイン	非盲検、クロスオーバー、薬物動態、薬物相互作用試験
被験者数	登録例数：28 名
主要な組入れ基準	18～45 歳の健康な女性被験者
治験薬	L-105-200mg 錠（Lot No.[redacted]） [redacted]錠（Lot No.[redacted]）
投与量	L-105 200 mg を 8 時間ごとに 3 日間（9 回連続経口投与）
投与方法	治療 A：Day 0 で経口避妊薬[redacted]の単回投与（2 錠） Day 1～7 の 1 週間休薬後に、Day 8～10 の 3 日間に 8 時間ごと、L-105 200 mg を経口投与：Day 11 に 2 回投与、Day 12 及び 13 に 3 回投与、Day 14 に 1 回投与 治療 B：治療 A に引き続き、Day 14 に L-105 200 mg の単回投与と共に[redacted]の単回経口投与

表 2.7.6-99. 試験方法の概略（RFDI1001）（続き）

評価項目	[redacted]単独投与及び 9 回連続 8 時間ごとに投与される L-105 200 mg との併用後に測定した[redacted]成分の薬物動態パラメーターを評価項目とした。 薬物動態： Day 0 から EE、ノルゲストレル（NG）及び 17-デアセチルノルゲスチメート（NGMN）の分析のために、血液を投与後 0（投与前 30 分以内）、0.5、1、2、3、4、6、8、12、16、20、24、32 ± 2、48 ± 2、72 ± 2 及び 96 ± 2 時間に採取した。 Day 14 に、L-105、EE、NG 及び NGMN の分析のために、血液は、投与後 0（投与前 30 分以内）、0.5、1、2、3、4、6、8 時間に採取した。 Day 14 から EE、NG 及び NGMN の分析のために、血液は、投与後 12、16、20、24、32 ± 2、48 ± 2、72 ± 2 及び 96 ± 2 時間に採取した。 安全性： 有害事象は、治験医師によって決定され、有害事象名（器官別大分類、基本語）、有害事象の程度、治験薬との関連性によってグループごとに要約した。 日常的な臨床検査、身体所見、バイタルサイン（体温、脈拍数、血圧、呼吸数）は、スクリーニング期間、治験終了時点及び臨床上必要時に測定した。全ての有害事象は、試験期間中に評価され、症例報告書に記録した。
統計手法	データの要約及び統計モデルは、Windows 版 SAS Ver.8.2 を用いて実施した。選択された薬物動態パラメーターは、混合効果モデルの分散分析によって解析し、投与間の比較に必要な信頼区間はモデルから導出した。薬物相互作用は、9 種類のバイオアベイラビリティの幾何平均の比に対する治療 B（経口避妊薬 + L-105）／治療 A（経口避妊薬単独）の 90%信頼区間を求めることによって評価した（EE C_{max}、EE $AUC_{0\text{-}last}$、EE $AUC_{0\text{-}\infty}$、NG C_{max}、NG $AUC_{0\text{-}last}$、NG $AUC_{0\text{-}\infty}$、NGMN C_{max}、NGMN $AUC_{0\text{-}last}$、NGMN $AUC_{0\text{-}\infty}$）。各 90%信頼区間が 80～125%以内であれば、L-105 と経口避妊薬間の薬物相互作用はないと判断した。

（2） 試験成績

全被験者 28 名を治験に登録し、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを薬物動態及び安全性の解析対象集団とした。そのうち 26 名の被験者が治験を完了し、全ての被験者で薬物動態の評価が可能であった。

1） 被験者背景

28 名の女性被験者を治験に登録し、白人が 12 名（42.9%）、ラテン系アメリカ人が 10 名（35.7%）、アフリカ系アメリカ人が 5 名（17.9%）、その他が 1 名（3.6%）であった。平均年齢は 28.5 歳（範囲 19.0～44.0 歳）、平均身長は 164.9 cm（範囲 152.8～183.0 cm）、平均体重は 65.8 kg（範囲 46.8～98.3 kg）であった。

2） 薬物動態の解析

経口避妊薬単独投与及び経口避妊薬+L-105 投与時の経口避妊薬成分の薬物動態パラメーター（平均値 ± 標準偏差）を表 2.7.6-100 に、その幾何平均の比及び 90%信頼区間を表 2.7.6-101 に示した。

a) EE

Day 0（治療 A：経口避妊薬単独）における EE の C_{max} は、中程度のバラツキで、その変動係数（%CV）は 29.4%であった。C_{max}（平均 ± SD）は 0.20 ± 0.06 ng/mL であり、幾何平均は 0.19 ng/mL であった。Day 14（治療 B：経口避妊薬+L-105）における C_{max} の変動係数は 29.8%で、C_{max} の平均は 0.19 ± 0.06 ng/mL であり、Day 0 と比べてほとんど変化は認められなかった。また、幾何平均は 0.18 ng/mL であった。EE の $AUC_{0\text{-}last}$ は、Day 0 で 1.97 ± 0.69 ng·hr/mL、Day 14 で 1.82 ± 0.58 ng·hr/mL であった。幾何平均は Day 0 で 1.86 ng·hr/mL、Day 14 で 1.74 ng·hr/mL であり、被験者間のバラツキの推定値はそれぞれ 35.2 及び 31.7%であった。EE の $t_{1/2}$ の幾何平均は、Day 0 及び 14 でそれぞれ 15.08 及び 17.26 hr であった。

b) NG

Day 0 における NG の C_{max} は、中程度のバラツキを示し（36.1%）、C_{max}（平均 ± SD）は 1.03 ± 0.37 ng/mL、幾何平均は 0.96 ng/mL であった。Day 14 における C_{max} の%CV は 44.1%で、Day 0 と類似していた。C_{max} は 1.09 ± 0.48 ng/mL であり、幾何平均は 0.99 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の推定平均は Day 0 及び 14 で類似していた。$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均は Day 0 及び 14 でそれぞれ 25.08 及び 28.07 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}last}$ のバラツキは、Day 0 及び 14 で 40%以上となり、$AUC_{0\text{-}\infty}$では 40%に近かった。$t_{1/2}$ における幾何平均は Day 0 で 44.82 hr、Day 14 で 51.13 hr であった。

c) NGMN

Day 0 における NGMN の C_{max} は中程度のバラツキ（28.0%）であった。C_{max}（平均±SD）は 3.48 ± 0.98 ng/mL であり、幾何平均は 3.35 ng/mL であった。Day 14 における C_{max} は Day 0 の値と類似しており、バラツキは 30.9%で、幾何平均は 3.24 ng/mL であった。$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$の平均は Day 0 及び 14 で類似していた。$AUC_{0\text{-}last}$ は Day 0 及び 14 において、それぞれ 34.30 ± 8.72 及び 36.05 ± 8.39 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}last}$ の幾何平均はそれぞれ 33.37 及び 35.21 ng·hr/mL であった。

NGMN の $AUC_{0\text{-last}}$ 及び $AUC_{0\text{-}\infty}$のバラツキは中程度であり、23.3～33.3%の範囲にあった。$t_{1/2}$ の幾何平均は、Day 0 で 27.46 hr、Day 14 で 27.78 hr であった。

表 2.7.6-100. 薬物動態パラメーター（RFDI1001）

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

平均値 ± 標準偏差

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

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）

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

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

[b] 百分率で表示

d) L-105

Day 14 における L-105 の C_{max} は中程度のバラツキ（36.8%）で、0.80～2.96 ng/mL の範囲内にあった。C_{max}（平均±SD）は 1.60 ± 0.59 ng/mL で、幾何平均は 1.51 ng/mL であった。

T_{max} の平均は 0.96 hr であった。$AUC_{0\text{-}last}$ のバラツキの程度（37.7%）は、C_{max} のそれと類似していた。$AUC_{0\text{-}last}$ は 5.95 ± 2.24 ng·hr/mL で、幾何平均は 5.49 ng·hr/mL であった。$AUC_{0\text{-}\infty}$は 28.0%のバラツキで 9.90 ± 2.77 ng·hr/mL であり、幾何平均は 9.47 ng·hr/mL であった。$t_{1/2}$ の平均は 3.66 hr であり、変動係数は 37.4%であった。L-105 の $t_{1/2}$ の幾何平均は 3.43 hr であった。L-105 血漿中濃度は投与後約 8 時間までしか一般的に定量化できないため、λ_z 及び $t_{1/2}$ は L-105 の消失指数相が 8 時間以後から始まるとの予想から、予備的な値であると考えられた。

EE、NG 及び NGMN の C_{max}、$AUC_{0\text{-}last}$ 及び $AUC_{0\text{-}8}$ の幾何平均の比［治療 B（経口避妊薬に L-105 併用）/治療 A（経口避妊薬単独）］の 90%信頼区間は、いずれも 86～118%であった。この範囲が 80～125%以内であったため、L-105 と経口避妊薬の間の薬物相互作用はないものと推察された。

3） 安全性の解析

発現した有害事象の程度はほとんど軽度であった。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-102 に示した。治験に登録された 28 名のうち、24 名（85.7%）で少なくとも一つの有害事象が報告された。一番多く報告された有害事象は、経口避妊薬単独投与期間中では頭痛と悪心であり、L-105 が単独投与されたときは頭痛であった。これらの有害事象は、経口避妊薬と L-105 の使用に関連し、記録された有害事象と一致しており、予期されない有害事象ではなかった。経口避妊薬と L-105 投与期間中に、治験実施計画書に従って治験を完了した 26 名において、一番多く報告された有害事象は、浮動性めまい、悪心及び腹痛であった。

表 2.7.6-102. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1001）

器官別大分類 基本語	期間 I [a] （N=28）		期間 II [b] （N=26）		期間 III [c] （N=26）	
	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	24	85.7	15	57.7	12	46.2
精神障害	1	3.6	0	0.0	0	0.0
不安	1	3.6	0	0.0	0	0.0
神経系障害	15	53.6	10	38.5	7	26.9
浮動性めまい	3	10.7	2	7.7	5	19.2
味覚異常	1	3.6	0	0.0	0	0.0
頭痛	12	42.9	9	34.6	3	11.5
傾眠	0	0.0	2	7.7	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	7	25.0	3	11.5	1	3.8
咽頭炎	4	14.3	1	3.8	1	3.8
咳嗽	2	7.1	0	0.0	0	0.0
呼吸困難	1	3.6	0	0.0	0	0.0
鼻閉	3	10.7	2	7.7	0	0.0
鼻漏	1	3.6	0	0.0	0	0.0
上気道分泌増加	1	3.6	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	13	46.4	5	19.2	7	26.9
腹部膨満	0	0.0	1	3.8	0	0.0
腹痛	4	14.3	2	7.7	4	15.4
消化不良	0	0.0	1	3.8	0	0.0
放屁	0	0.0	2	7.7	0	0.0
悪心	12	42.9	0	0.0	4	15.4
嘔吐	3	10.7	0	0.0	1	3.8
皮膚および皮下組織障害	3	10.7	2	7.7	0	0.0
多汗症	1	3.6	2	7.7	0	0.0
皮膚刺激	1	3.6	0	0.0	0	0.0
皮膚臭異常	1	3.6	0	0.0	0	0.0
顔面腫脹	0	0.0	1	3.8	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	4	14.3	2	7.7	3	11.5
関節痛	1	3.6	0	0.0	0	0.0
背部痛	1	3.6	0	0.0	1	3.8
筋痙縮	2	7.1	1	3.8	2	7.7
四肢痛	1	3.6	1	3.8	0	0.0
生殖系および乳房障害	5	17.9	1	3.8	1	3.8

表 2.7.6-102. 有害事象発現例数及び発現率（RFDI1001）（続き）

器官別大分類 基本語	期間 I [a] （N=28）		期間 II [b] （N=26）		期間 III [c] （N=26）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
乳房圧痛	1	3.6	0	0.0	0	0.0
月経遅延	1	3.6	0	0.0	0	0.0
不規則月経	4	14.3	0	0.0	1	3.8
陰部そう痒症	0	0.0	1	3.8	0	0.0
外陰腟灼熱感	0	0.0	1	3.8	0	0.0
一般・全身障害および投与部位の状態	3	10.7	3	11.5	0	0.0
嗜眠	1	3.6	0	0.0	0	0.0
胸部不快感	1	3.6	0	0.0	0	0.0
悪寒	1	3.6	2	7.7	0	0.0
疲労	1	3.6	0	0.0	0	0.0
冷感	0	0.0	1	3.8	0	0.0

MedDRA/J Ver.18.0、[a] Day 0～10、[b] II=Day 11～13、[c] III=Day 14～18

本治験期間に報告された有害事象は、経口避妊薬又は L-105 使用時で以前より関連性が上がっていたが、特定の治験薬との関連性を明らかにすることはできなかった。一つの有害事象を除いて、全ての有害事象は、治験の完了時点で回復と報告された。有害事象により治験から脱落した被験者はいなかった。死亡、他の重篤な有害事象又は治験中に治験の中止に至った有害事象はなかった。本治験のコース中に妊娠した被験者はいなかった。最も高頻度に観測された臨床的に意義のある臨床検査所見は、スクリーニング時と臨床検査終了の間のヘモグロビン及びヘマトクリット値の減少であった。これは 9 名の被験者で観測された。この減少は女性被験者の月経期間中の失血と同様に、本治験中の採血による二次的なものであると考えられた。全ての被験者のヘモグロビン及びヘマトクリット値は、その後は正常水準まで回復した。

生化学検査又は尿検査において、臨床的に重要な変動があった被験者はいなかった。スクリーニング時と治験終了の間で、被験者の身体所見で臨床的に重要な変動はなかった。

4） 結論

EE 及び NGM の代謝物である、NG 及び NGMN の薬物動態プロファイルは、L-105 200 mg を 8 時間ごと 3 日間（9 回連続投与）経口投与した後でも変化がなかった。全体的に、単独又は [redacted] との併用のいずれかで投与された L-105 で、良好な忍容性が示された。有害事象により早期に脱落する被験者はなく、重篤な有害事象又は死亡報告もなかった。

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）

（1）　試験方法

健康な被験者を対象として、経口投与後の L-105 の薬物動態に対する経口投与時のシクロスポリンの影響を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-103 に示した。

表 2.7.6-103. 試験方法の概略（RFDI1045）

治験の標題	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 I 相試験
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。
治験デザイン	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
被験者数	計画時：30 名 解析時：登録例：30 名 評価可能：27 名
主な組入れ基準	18～45 歳の健康な男女
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No. [redacted]） シクロスポリン：[redacted]（Lot No. [redacted]）
投与量	L-105 550 mg シクロスポリン 600 mg
投与方法	L-105 550 mg は単回経口投与又は、シクロスポリン 600 mg の単回経口投与と併用した。 被験者を群 1（Day 1：L-105 単独；Day 8：L-105 + シクロスポリン）又は群 2（Day 1：L-105 + シクロスポリン；Day 8：L-105 単独）に 1 対 1 にランダムに割り付けた。 休薬期間は 7 日間であった。

表 2.7.6-103. 試験方法の概略（RFDI1045）（続き 1）

評価項目	薬物動態： 採血は Day 1 及び 8 の投与前、投与 0.25、0.5、0.75、1、1.25、1.5、1.75、2、3、4、6、8、12、16、20、24、32 及び 48 時間後に実施した。以下の L-105 の薬物動態学的パラメーターを算出した。 AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、C_{max}、CL/F、λ_z、T_{max}、$t_{1/2}$ 安全性： 安全性評価項目は以下のものとした。 · 器官別大分類、基本語、治験薬との関連性及び重篤度でグループ化された TEAE 及び重篤な有害事象の発現 · Day 10 又は中止時で、臨床検査：血液学的検査、生化学検査、尿検査におけるベースラインからの変化 · Day 10 又は中止時で、バイタルサインにおけるベースラインからの変化 · 身体検査の所見

表 2.7.6-103. 試験方法の概略（RFDI1045）（続き 2）

統計手法	薬物動態： 個々の L-105 血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは記述統計量（被験者数、算術・幾何平均、標準偏差、変動係数、中央値、最小値及び最大値）で要約した。薬物動態パラメーターはノンコンパートメント解析を用いて計算した。ジャックナイフ分散法に基づく調和平均及び擬似標準偏差により $t_{1/2}$ を算出した。薬物相互作用は L-105 単独（シクロスポリンなし）と L-105 + シクロスポリン併用群間で、L-105 の薬物動態パラメーター、C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比の 90%信頼区間を比較することで評価した。FDA のドラフトガイダンス「Drug Interaction Studies-Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling (2006)」で記述されているように、90%信頼区間が 80～125%の範囲内に収まるのであれば、L-105 とシクロスポリンとの間に薬物相互作用はないと結論づけた。さらに、λ_z 及び T_{max} の比較にはパラメトリック検定とノンパラメトリック検定をそれぞれ用いた。有意差は $p<0.05$ として事前に定義した。 安全性： 治験薬を投与された全ての被験者を安全性評価に含めた。安全性の結果は、要約表及び被験者ごとにデータ一覧で表した。有害事象は MedDRA/J の器官別大分類、基本語で要約した。有害事象は程度別及び治験医師によって判断された治験薬との関連別にて要約した。治験の中止に至った有害事象及び重篤な有害事象は表及び被験者ごとのデータ一覧で表した。臨床検査の結果は記述統計量によって要約し、また、ベースライン（低、正常、高）から低へ、正常へ又は変化なし、高へ変動する被験者数及び被験者の百分率で要約した。

（2） 試験成績

本治験では 30 名を登録し、解析から除外された被験者はなく、全てのデータを安全性の解析対象集団とした。また、治験を完了した 27 名の被験者のうち、全ての被験者を薬物動態の評価可能な集団に含めた。

1） 被験者背景

30 名の被験者を試験に登録し、群 1（Day 1：L-105 単独；Day 8：L-105 + シクロスポリン）又は群 2（Day 1：L-105 + シクロスポリン；Day 8：L-105 単独）に 1 対 1 にランダムに割り付け、治験薬を 1 回以上投与した。27 名の被験者が治験を完了した。中止例における中止理由は、同意

の撤回（2 名）及び有害事象（1 名）であった。被験者の平均年齢は 27 歳、多くは白人（67%）で、53%が男性であった。

2） 薬物動態の解析

L-105 の全身曝露量（C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$）は、シクロスポリンと L-105 の併用投与により増加した。L-105 とシクロスポリン併用時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$の平均値はそれぞれ 40.0 ng/mL 及び 314 ng·hr/mL であり、L-105 単独投与時では 0.48 ng/mL 及び 2.53 ng·hr/mL であった。以下の表 2.7.6-104 に示したように、L-105 の C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$の幾何平均の比（併用/単独の比）の 90%信頼区間の上限は、全て生物学的同等性の上限である 125%を上回った。そのために、生物学的同等性の判定基準 80～125%に従って、シクロスポリン 600 mg の投与によって L-105 の全身曝露量が増加したと考えられた。それは、シクロスポリンが P-糖タンパク質（P-gp）を阻害することで、消化管上皮細胞からの L-105 の排出を阻害した結果と考えられた。

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

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

3） 安全性の解析

治験期間中に 27 名（90%）の被験者で TEAE が発現した。被験者の大多数で、L-105 + シクロスポリン投与期間中に TEAE が発現した（29 名のうち 27 名 ; 93%）。対照的に L-105 投与期間中では、7 名（25%）のみに TEAE が発現した。

被験者の 10%以上で起こった TEAE の発現例数及び発現率を表 2.7.6-105 に示した。高頻度に起こった TEAE（>10%）は、熱感（53%）、悪心（47%）、頭痛（33%）、咽喉刺激感（27%）、血管穿刺部位疼痛（17%）、嘔吐（17%）、腹部不快感（13%）、浮動性めまい（13%）及び錯感覚（13%）であった。

上記で述べたように、ほとんどの TEAE は L-105 + シクロスポリン投与期間中に発現した。本治験期間に観測された AE のパターンは、シクロスポリンの以前の臨床試験で観察された有害事象のパターンと一致していた。

治験中の TEAE の多くは、治験医師によって治験薬との関連性があると判断され、全ての TEAE と同様に、治験薬との関連がある TEAE は、L-105 + シクロスポリン投与期間で更に頻繁に発現した。治験中に高度な TEAE、重篤な有害事象又は死亡はなかった。

臨床検査の結果で検査値のわずかな変動が見られたが、いずれの投与期間においても臨床的に重要となる変化は観察されなかった。治験医師に TEAE と判断された臨床検査の結果はなかった。

表 2.7.6-105. TEAE 発現例数及び発現率（RFDI1045）（≧10%）

器官別大分類 基本語	L-105 550 mg （N=28）		L-105 550 mg + シクロスポリン 600 mg （N=29）		合計 （N=30）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
神経系障害	3	10.7	13	44.8	13	43.3
浮動性めまい	1	3.6	3	10.3	4	13.3
頭痛	2	7.1	9	31.0	10	33.3
錯感覚	0	0.0	4	13.8	4	13.3
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	8	27.6	8	26.7
咽喉刺激感	0	0.0	8	27.6	8	26.7
胃腸障害	2	7.1	19	65.5	19	63.3
腹部膨満	1	3.6	3	10.3	4	13.3
腹痛	0	0.0	3	10.3	3	10.0
下痢	1	3.6	2	6.9	3	10.0
消化不良	0	0.0	3	10.3	3	10.0
悪心	1	3.6	14	48.3	14	46.7
嘔吐	1	3.6	5	17.2	5	16.7
一般・全身障害および投与部位の状態	4	14.3	20	69.0	21	70.0
熱感	1	3.6	16	55.2	16	53.3
血管穿刺部位疼痛	2	7.1	3	10.3	5	16.7

MedDRA/J Ver.18.0

4） 結論

シクロスポリン単回経口投与による体内の P-gp 阻害が、L-105 の全身曝露量の有意な増加を引き起こす原因と考えられるが、全身曝露量の増加が L-105 の安全性プロファイルを悪化させる可能性は低いと推察される。また、L-105 の作用部位は消化管腔内に存在するため、P-gp の阻害が L-105 の有効性に強く影響しないものと考えられる。今回の治験で、P-gp 阻害の存在下で発現した副作用は、一般的に臨床で見られるシクロスポリン（プローブ阻害剤）の副作用と一致している。

2.7.6.4　有効性及び安全性試験

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

（1） 試験方法

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を対象として、ラクチトール標準療法との比較により、L-105 の有効性と安全性を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-106 に示した。

表 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701）

治験の標題	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
治験責任（担当）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	III
目的	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。
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、ダブルダミー、実薬対照、並行群間比較試験
被験者数	計画時：120 名（評価可能例） Intention to treat（ITT）解析対象集団：103 名（L-105 群 50 名、ラクチトール群 53 名） 完了例：87 名（L-105 群 41 名、ラクチトール群 46 名）

表 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701）（続き 1）

選択基準	・ 18 歳以上の男女 ・ 臨床データ及び検査値から肝硬変と診断された患者 ・ ランダム化前 48 時間以内に 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た患者 ・ HE 指数 > 0 ・ 治験に先立ち、治験に関する詳細な説明を受け、本人の口頭同意又は法定代理人の文書同意が得られた患者
除外基準	・ 中枢神経疾患の合併のある患者 ・ リファマイシン系抗菌薬及び（又は）合成二糖類に対する既知の過敏症を有する患者 ・ 治験薬投与前 7 日以内に抗菌薬を使用した患者 ・ 脳症を誘発する可能性のある薬剤で治療中の患者 ・ 本試験への登録前 4 週以内に臨床試験に参加していた患者 ・ 妊娠又は授乳中の女性若しくは適切な避妊が不可能な女性 ・ 治験責任（分担）医師が治験実施計画書の要件に不適格と判断した患者
治験薬	被験薬：L-105-200mg 錠（Batch No. [redacted]）及びプラセボ錠（Batch No. [redacted]） 対照薬：ラクチトール 10 g 分包（Batch No. [redacted]）及びプラセボ分包（Batch No. [redacted]）
投与量	L-105：1200 mg/day ラクチトール：60 g/day
投与方法	L-105 群：L-105-200mg 錠 2 錠及びプラセボ分包 2 包をそれぞれ 1 日 3 回経口投与する ラクチトール群：ラクチトール 10 g 分包 2 包及びプラセボ錠 2 錠をそれぞれ 1 日 3 回経口投与する 投与期間は、臨床転帰が得られるまで、5 日以上、最大 10 日間とした
評価項目と評価基準	有効性： 主要評価項目 ・ 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の改善 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：ときに傾眠及び見当識障害、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

表 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701）（続き 2）

評価項目と評価基準	・ HE 指数の変化率（HE efficacy index）による治療効果 HE 指数の変化率（HE efficacy index、%）=（ベースラインの HE 指数 - 最終評価時の HE 指数）/ ベースラインの HE 指数 × 100 ・ 血中アンモニア濃度の減少 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 ・ HE 指数（HE index）の減少 HE 指数（%） = [3 × 精神状態グレード（Conn スコア） + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + Number Connection Test (NCT) グレード + 脳波グレード] / 28 （NCT グレードを用いない算出） HE 指数（%）= [3 × 精神状態グレード（Conn スコア） + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + 脳波グレード] / 24 副次評価項目 ・ 羽ばたき振戦の減少 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（NCT）スコアの減少 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 ・ EEG 値の減少 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

表 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701）（続き 3）

評価項目と評価基準	・ HE punctuation score sum（HE sum）の減少 HE sum = [3 × 精神状態グレード（Conn スコア）] + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + NCT グレード + 脳波グレード（NCT グレードを用いない算出） HE sum = [3 × 精神状態グレード（Conn スコア）] + 血中アンモニアグレード + 羽ばたき振戦グレード + 脳波グレード） ・ 排便回数 ・ 全般的有効性評価（医師による評価） 回復：血中アンモニア濃度の正常範囲内への推移、かつ肝性脳症症状の消失 改善：血中アンモニア濃度の減少、かつ肝性脳症症状の改善（Conn スコアの 1 以上の減少）又は HE 指数の有意な減少 不変：肝性脳症症状の改善・悪化なし、かつ血中アンモニア濃度の減少なし 悪化：血中アンモニア濃度の増加、肝性脳症症状の悪化又は HE 指数の増加 安全性： ・ 有害事象（患者報告又は医師記載） ・ 血液学的検査及び血液生化学的検査 ＜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」、「不明」の 6 段階で判定した。 ＜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 2.7.6-106. 試験方法の概略（RFHE9701）（続き 4）

統計手法	有効性： ・ ITT 集団（ベースラインの来院後に少なくとも 1 項目の有効性評価を受けた患者集団）を対象として解析を行った。得られた全ての有効性のデータは対応する観察時期について群間比較した。各来院時の検査値はベースライン値と比較した。 主要評価項目 ・ 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）が改善した患者の頻度は、カイ二乗検定で群間比較した。 ・ 各群で算出した HE 指数の変化率（治療効果）は Mann-Whitney U-test で群間比較した。 ・ ベースライン、Day 5 及び投与後に測定された血中アンモニア濃度の平均値並びに HE 指数は t 検定で群間比較した。 副次評価項目 羽ばたき振戦、NCT、EEG 値及び HE sum は、それらの特性（連続又はカテゴリ）を考慮してパラメトリック又はノンパラメトリック検定で解析した。 安全性： ・ 治験薬を投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。 ・ 有害事象は全て頻度別に集計し、カイ二乗検定又は Fischer の正確確率検定で群間比較した。 ・ 検査データは表に集計及び分類し、治療前及び治療後並びに正常及び異常で分類した。分類別の変化は、McNemar 検定及び Fisher の正確確率検定により群内及び群間で比較した。 ・ 全て両側検定を実施し、p 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。

（2） 試験成績

本治験には 104 名が登録され、そのうち治験薬の投与を受けた 103 名が ITT 解析対象集団となった。治験薬の投与を受けなかった 1 名（ラクチトール群）を除く、全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者の背景

ITT 解析対象集団 103 名の内訳は、L-105 群が 50 名、ラクチトール群が 53 名であった。中止例は 16 名であり、中止理由は、効能不発揮が 7 名（L-105 群が 3 名、ラクチトール群が 4 名）、有害事象が 8 名（L-105 群が 5 名、ラクチトール群が 3 名）、併用禁止薬の使用が 1 名（L-105 群）であった。完了例は 87 名であり、そのうち L-105 が 41 名、ラクチトールが 46 名であった。

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 2.7.6-107～表 2.7.6-109 に示した。

投与群は性別、年齢及び体重について均一であった。身長については群間で統計的に有意な差（p=0.024）が見られたが、臨床的な意義はないと判断された（表 2.7.6-107）。

肝性脳症の診断及び罹患期間については、罹患期間（月数）に群間で統計学的に有意な差（p=0.008）が見られた以外、差は見られなかった（表 2.7.6-108）。

肝性脳症のベースライン特性については、NCT グレードを除き、群間で統計学的に有意な違いは認められなかった。NCT グレードは群間で統計学的に有意な差（p=0.0391）が見られたが、NCT の完遂時間（秒）のベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群（158.9 ± 78.5 sec）及びラクチトール群（179.6 ± 238.2 sec）で群間に有意な違いはなかった（表 2.7.6-109）。

表 2.7.6-107. 被験者特性（RFHE9701）

項目	単位	要約統計量	L-105 群（50 名）	ラクチトール群（53 名）	p 値
性別	男性	例数（%）	33 (66.0)	39 (73.6)	n.s.
	女性	例数（%）	17 (34.0)	14 (26.4)	
年齢	歳	平均	62.52	63.34	n.s.
		標準偏差	10.3	10.6	
		最小値	34	37	
		最大値	87	90	
身長	cm	例数	36	38	0.024
		平均	163.19	167.13	
		標準偏差	7.43	7.23	
		最小値	148	147	
		最大値	180	179	
体重	kg	例数	38	41	n.s.
		平均	67.39	69.24	
		標準偏差	10.44	11.77	
		最小値	45	40	
		最大値	94	95	
人種	白人	例数（%）	46 (92.0)	51 (96.2)	n.s.
	黒人	例数（%）	4 (8.0)	2 (3.8)	
肝硬変の病因	アルコール性	例数（%）	25 (50.0)	24 (45.3)	n.s.
	肝後性	例数（%）	15 (30.0)	22 (41.5)	
	他の病因	例数（%）	10 (20.0)	7 (13.2)	

n.s.：有意差なし

表 2.7.6-108. 肝性脳症の診断及び罹患期間（RFHE9701）

項目	単位	要約統計量	L-105 群（50 名）	ラクチトール群（53 名）	p 値
診断	急性	例数（%）	25 (50)	25 (47.2)	n.s.
	再発	例数（%）	24 (48)	28 (52.8)	
	その他	例数（%）	1 (2)	0 (0)	
罹患期間	日	例数	12	9	n.s.
		平均	4.42	2.56	
		標準偏差	5.05	2.51	
		最小値	1	1	
		最大値	15	9	
	月	例数	6	5	0.008
		平均	8.33	3.2	
		標準偏差	2.07	3.35	
		最小値	5	1	
		最大値	10	9	
	年	例数	28	34	n.s.
		平均	5.96	6.23	
		標準偏差	4.23	4.94	
		最小値	1	1	
		最大値	15	20	
	欠測	例数	4	5	-

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）

表 2.7.6-109. 肝性脳症のベースライン特性（RFHE9701）

項目	単位	要約統計量	L-105 群（50 名）	ラクチトール群（53 名）	p 値
昏睡度（Conn スコア）	グレード 0	例数（%）	0 (0)	0 (0)	n.s.
	グレード I	例数（%）	13 (26)	18 (34)	
	グレード II	例数（%）	27 (54)	23 (43.4)	
	グレード III	例数（%）	10 (20)	12 (22.6)	
	グレード IV	例数（%）	0 (0)	0 (0)	
	GLOBAL	平均	1.94	1.88	
		標準偏差	0.68	0.75	
昏睡度（Conn スコア）	グレード	平均	1.82	1.81	n.s.
		標準偏差	0.63	0.81	
羽ばたき振戦	グレード	平均	2.51	2.54	n.s.
		標準偏差	1.24	1.07	
NCT	グレード	平均	3.98	3.82	0.0391
		標準偏差	0.15	0.49	
脳波検査	グレード	平均	2.67	2.35	n.s.
		標準偏差	0.89	1.19	
血中アンモニア濃度	グレード	平均	1.24	1.31	n.s.
		標準偏差	1.25	1.29	

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）

2） 有効性の解析

a) 主要評価項目

i) 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）

昏睡度は、両群で大きく改善し、ベースラインと比較して各来院時に認められた差は統計学的に有意であった（表 2.7.6-110）。投与終了後の昏睡度グレードは、L-105 群では 1.82 から 0.58 へ（p=0.0000）、ラクチトール群では 1.81 から 0.66 へ（p<0.0001）それぞれ減少した。昏睡度の改善は L-105 群でやや良好であったが、各評価時点での Conn スコアには群間で有意な差はなかった。肝性脳症症状の消失又は改善（Conn スコアの減少）は、ITT 患者 103 名のうち 84 名（81.6%）に見られ、L-105 群が 40 名（80%）、ラクチトールが 44 名（83%）であった。この 2 群間での差は統計学的に有意ではなかった。

表 2.7.6-110. 肝性脳症昏睡度（Conn スコア）グレード（RFHE9701）

時期	要約統計量	グレード		
		L-105 群	ラクチトール群	**p 値 [b]**
ベースライン	平均値	1.82	1.81	n.s.
	標準偏差	0.63	0.81	
	例数	50	53	
Day 2	平均値	1.40	1.37	n.s.
	標準偏差	1.03	0.92	
	例数	50	53	
	p 値（ベースラインとの比較）[a]	0.0030	0.0009	
Day 3	平均値	0.98	1.13	n.s.
	標準偏差	0.96	1.03	
	例数	48	52	
	p 値（ベースラインとの比較）[a]	<0.0001	<0.0001	
Day 4	平均値	0.74	0.84	n.s.
	標準偏差	0.89	0.95	
	例数	47	51	
	p 値（ベースラインとの比較）[a]	<0.0001	<0.0001	
Day 5	平均値	0.68	0.69	n.s.
	標準偏差	0.91	1.08	
	例数	44	49	
	p 値（ベースラインとの比較）[a]	<0.0001	<0.0001	
投与終了後	平均値	0.58	0.66	0.9110
	標準偏差	0.99	1.16	
	例数	50	53	
	p 値（ベースラインとの比較）[a]	<0.0001	<0.0001	
昏睡度の改善（グレードの低下）	グレード低下例数	40	44	n.s.
	グレード低下例数（%）	80.0	83.0	
	例数	50	53	

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）、[a]Wilcoxon 符号付順位検定、[b]Wilcoxon 順位和検定

ii) HE 指数の変化率

NCT を含めた場合の治療効果（HE 指数の変化率）を表 2.7.6-111 に示した。ラクチトール群（52.70%）と比較して L-105 群（67.27%）がより良好であり、群間で統計学的に有意であった（p=0.0083）。

表 2.7.6-111. HE 指数の変化率（治療効果）

（%）

要約統計量	L-105 群	ラクチトール群	p 値 [a]
平均値	67.27	52.70	0.0083
標準偏差	23.52	27.89	
例数（N）	38	29	

[a]Wilcoxon 順位和検定

iii) 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度は両群共に投与開始後に明らかに低下し、投与開始 5 日後にはほぼ正常範囲内となった（表 2.7.6-112）。血中アンモニア濃度に対してはラクチトール群と比較して L-105 群がより有効性が高く、投与終了後の比較ではその違いはより明らかであった（p=0.0084）。

表 2.7.6-112. 血中アンモニア濃度（RFHE9701）

時期	要約統計量	グレード			μg/dL		
		L-105 群	ラクチトール群	p 値 [b]	L-105 群	ラクチトール群	p 値 [b]
ベースライン	平均値	1.24	1.31	n.s.	131.5	150.7	n.s.
	標準偏差	1.25	1.29		68.9	104.0	
	例数	50	51		50	51	
Day 5	平均値	0.60	1.04	n.s.	96.6	125.7	n.s.
	標準偏差	0.94	1.26		55.7	108.9	
	例数	35	45		35	45	
	p 値 [a]	0.0005	n.s.	-	0.0024	0.0490	-
投与終了後	平均値	0.50	1.11	0.0068	85.7	126.0	0.0084
	標準偏差	0.90	1.22		54.1	83.1	
	例数	44	47		43	46	
	p 値 [a]	0.0002	0.1036	-	0.000	0.0378	-

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）、[a]Wilcoxon 符号付順位検定によるベースラインとの比較、[b]Wilcoxon 順位和検定

iv) HE 指数及び HE sum

NCT を含めた場合の HE 指数（表 2.7.6-113）及び HE sum（表 2.7.6-114）は、ベースラインは両群で同等であったが、投与終了後ではラクチトール群と比較して L-105 群では統計学的に有意に減少した（HE 指数：p=0.0103、HE sum：p=0.0103）。

表 2.7.6-113. HE 指数（RFHE9701）

時期	要約統計量	L-105 群	ラクチトール群	p 値
ベースライン	平均値	0.56	0.56	n.s.
	標準偏差	0.13	0.16	
	例数	43	38	
Day 5	平均値	0.22	0.27	n.s.
	標準偏差	0.17	0.19	
	例数	32	35	
	p 値（ベースラインとの比較）	<0.0001	<0.0001	-
投与終了後	平均値	0.18	0.25	0.0103
	標準偏差	0.15	0.14	
	例数	39	31	
	p 値（ベースラインとの比較）	<0.0001	<0.0001	-

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）

表 2.7.6-114. HE sum（RFHE9701）

時期	要約統計量	L-105 群	ラクチトール群	p 値
ベースライン	平均値	15.60	15.63	n.s.
	標準偏差	3.59	4.48	
	例数	43	38	
Day 5	平均値	5.31	6.48	n.s.
	標準偏差	4.15	4.73	
	例数	32	35	
	p 値（ベースラインとの比較）	<0.0001	<0.0001	-
投与終了後	平均値	5.13	7.03	0.0103
	標準偏差	4.09	4.07	
	例数	39	31	
	p 値（ベースラインとの比較）	<0.0001	<0.0001	-

n.s.：有意差なし（有意水準 0.05）

b) 副次評価項目

i) 羽ばたき振戦

羽ばたき振戦グレードの解析結果を表 2.7.6-115 に示した。

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

表 2.7.6-115. 羽ばたき振戦グレード（RFHE9701）

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

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

ii) Number connection test

Number connection test（グレード）の解析結果を表 2.7.6-116 に示した。

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

表 2.7.6-116. Number connection test（グレード）（RFHE9701）

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

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

Number connection test の解析結果を表 2.7.6-117 に示した。

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

表 2.7.6-117. Number connection test（RFHE9701）

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

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

iii) 脳波（グレード）

脳波グレードの解析結果を表 2.7.6-118 に示した。

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

表 2.7.6-118. 脳波グレード（RFHE9701）

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

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

iv) その他

排便回数に群間差は見られなかった。

全般的有効性評価では､回復及び改善を示した割合が L-105 群で 81.6%､ラクチトール群で 80.4%であった。さらに､回復とされた割合が L-105 群の 53.1%に対しラクチトール群では 39.2%であった点は注目すべきである。

3） 安全性の解析

L-105 200 mg 1 日 3 回での曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 5.65 ± 1.59 日であった。

25/103 名に有害事象が発現した。治験中又は治験中止後 30 日以内に 34 件の有害事象が発現した。このうち、有害事象は、L-105 群で 10/50 名（20%）に、ラクチトール群で 15/53 名（28%）に発現した。

いずれかの群で 2 名以上に発現した有害事象は、肝性脳症（L-105 群 3 名、ラクチトール群 3 名）、胃腸出血（3 名、1 名）、下痢（2 名、1 名）、嘔吐（0 名、2 名）であった。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-119 に示した。治験薬との因果関係が否定できなかった有害事象は、L-105 群で下痢（2 名）及びラクチトール群で上腹部痛、消化不良及び下痢（各 1 名）が認められた。

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 12 名（L-105 群 8 名、ラクチトール群 4 名）であった。治験薬と関連のある事例はなかったが、治験薬との関連性について報告のない事例も含まれていた。死亡した事例の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1 の 3.1 項に詳細を記載）。

i) 被験者番号 10（RFHE-9701-01-010）

・有害事象（基本語）：門脈圧亢進症、胃腸出血

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：59 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：門脈圧亢進症は投与開始 1 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、胃腸出血は投与開始 4 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：門脈圧亢進症、胃腸出血のいずれも治験薬と関連なし

・処置：中止

・死因：*治験薬投与開始8日目まで被験者はほとんど動けなかった。動脈圧は低下し利尿は悪化。*治験薬投与開始13日目に状態悪化。19[redacted]年[redacted]月に死亡したが日付及び死因の記載はなかった。19[redacted]年*治験薬投与開始19日目に治験薬最終投与。医師による治験薬との関連性は報告されなかった。追加情報なし。

・医師の見解：門脈圧亢進症及び胃腸出血は治験薬と関連なし。死亡は死因及び治験薬との関連の報告なし。

・病歴（既往歴）：肝硬変、慢性 C 型肝炎に続発したグレード 1 の再発性肝性脳症（5 年間）、胃腸出血（肝性脳症に起因）、肝硬変及び骨髄炎に続発した機能性腎不全、黄疸、腹水

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

・経過：

*治験薬投与開始1日目　治験薬の投与を開始。治験期間中入院。投与前の臨床検査値はヘマトクリット値 27%、血清クレアチニン 0.7 mg/dL、総ビリルビン 17.4 mg/dL、血小板数 22 k/mm3。医師によれば、これらの結果は肝機能悪化（高度）及び投与前からの胃腸出血に関連していた。同日に門脈圧亢進症（SAE）を発現。医師は本事象の程度を高度と判断。

*治験薬投与開始2日目　尿路感染症に対し抗生剤を静脈内点滴。低血圧及び腎機能悪化が発現。

*治験薬投与開始3日目　嘔吐、腎機能悪化、黄疸及び腹水が発現し、利尿を継続。門脈圧亢進症及び胃腸出血のため、この日を最後に治験薬の投与を中止した。

*治験薬投与開始4日目　治験薬最終投与 1 日後に胃腸出血が発現。Somatostatin 及び propanolol で治療。医師は本事象の程度を軽度と判断。

*治験薬投与開始5日目　SAE は回復と判断（門脈圧亢進症は続発症で回復）。治験薬と関連なし。

ii) 被験者番号 11（RFHE9701-01-011）

・有害事象（基本語）：肝性脳症（AE）

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：64 歳

・投与群（投与量）：ラクチトール 6000 mg/day

・発現日：肝性脳症（AE）は投与開始 5 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肝性脳症（SAE）は投与開始 14 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：肝性脳症（AE、SAE）は治験薬と関連なし

・処置：中止

・死因：進行疾患のため。追加情報なし。

・医師の見解：肝性脳症（AE）の程度を高度、継続、治験薬と関連なしと判断。本事象の中止日の記載はないが、転帰は *治験薬投与開始14日目 に死亡。

・病歴（既往歴）：肝硬変、ヘモクロマトーシス、C 型肝炎感染症に続発したグレード 3 の再発性肝性脳症（15 年間）、腎不全（肝性脳症に起因）、非インスリン依存性糖尿病、特発性肺高血圧症、右下肢蜂巣炎、投与前の臨床検査値はクレアチニン 2.6 mg/dL、血清カリウム 5.6 mmol/L であり機能的腎不全。

・併用薬：Insulin、Ranitidine、Calcium resin

iii) **被験者番号 17（RFHE9701-01-017）**

・有害事象（基本語）：気管支肺炎

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：75 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：投与開始 7 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：治験薬と関連なし

・処置：中止

・死因：SAE の気管支肺炎

・医師の見解：気管支肺炎及び転帰死亡の程度を高度と判断し、治験薬との関連なし。追加情報なし。

・病歴（既往歴）：原因不明の肝硬変、腹水を伴うグレード 3 の再発性肝性脳症（5 ヵ月間）、脱水（肝性脳症に起因）、非インスリン依存性糖尿病、収縮期雑音、緑内障、浮腫、白内障、非代償性腹水、退化性肝硬変、胆石症

・併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：経口血糖降下剤（不明）、インスリン注射（治験期間中に開始、ただし時期不明。被験者は経口錠剤を服用できなかったため）、Cefotaxime（ *治験薬投与開始7日目 服用開始）、Clindamycin（ *治験薬投与開始9日目 服用開始）

iv) 被験者番号 18（RFHE9701-01-018）

・有害事象（基本語）：敗血症性ショック

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：37 歳

・投与群（投与量）：ラクチトール 6000 mg/day

・発現日：投与開始 24 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：報告なし

・処置：完了

・死因：敗血症性ショックのため。追加情報なし。

・医師の見解：敗血症性ショックについて治験薬との関連及び程度は報告なし。敗血症性ショックを死因と判断。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、黄疸を伴うグレード 3 の再発性肝性脳症（2 年間）、（消化性）食道炎、急性アルコール性肝炎、高血圧、抑うつ、最近の腹水。

・併用薬：報告なし

・経過：

*治験薬投与開始1日目　治験薬の投与を開始。治験期間中入院。広範性の脳機能障害を疑う所見を伴う昏睡を発現。

*治験薬投与開始4日目　腹水、黄疸、肝性脳症を伴う肝不全の徴候のある肝硬変を継続。

*治験薬投与開始5日目　治験を完了。

*治験薬投与開始6日目　状態悪化。言語刺激に無反応、経口投与を拒絶。

*治験薬投与開始7日目　言語刺激、痛みに無反応。

*治験薬投与開始10日目　血圧 250/140 mmHg、高血圧を発現。

*治験薬投与開始16日目　呼吸障害を伴う敗血症性ショックに進行。

*治験薬投与開始24日目　大腸菌による敗血症性ショック（SAE）を発現し、死亡。

v) 被験者番号 27（RFHE9701-02-027）

・有害事象（基本語）：肝性脳症、黄疸、腹水増加、急性・重度肝不全

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：61 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：肝性脳症（AE）は投与開始 5 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）、SAE の黄疸、腹水増加、急性・重度肝不全は投与開始 9 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：肝性脳症（AE）は治験薬と関連なし、SAE の黄疸、腹水増加、急性・重度肝不全は医師による報告なし。

・処置：中止

・死因：SAE の黄疸、腹水増加、急性・重度肝不全、他の事象は死因と直接関連なし。

・医師の見解：SAE と治験薬との関連は報告なし。黄疸及び腹水の程度は記載なし。肝不全の程度は高度と判断。追加情報なし。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、腹水、脾腫、黄疸を伴うグレード 2 の急性肝性脳症（8 年間）、便秘（肝性脳症に起因）、大腿骨骨折、（輸血が必要な）10 年前からの潰瘍のため消化管出血、（手術が必要な）穿孔性潰瘍、結腸ポリープ、結腸腺腫、入院時、食道静脈瘤のない門脈圧亢進症、人工股関節、黄疸（皮膚／爪）、排尿障害、腹水、失見当識、尿路感染（投与前）

・併用薬（有害事象発現までに使用されていた薬剤）：Curoxime、Sumal、Toriol、Konekion、Calcium

・経過：

*治験薬投与開始1日目　肝性脳症（グレード 2）。羽ばたき振戦（グレード 4）。治験薬の投与を開始。治験期間中入院。

*治験薬投与開始2日目　肝性脳症（グレード 2）。羽ばたき振戦（グレード 4）。

*治験薬投与開始3日目　肝性脳症（グレード 2）。羽ばたき振戦（グレード 3）。

*治験薬投与開始4日目　肝性脳症（グレード 2）。羽ばたき振戦（グレード 4）。

*治験薬投与開始5日目　肝性脳症（グレード 2）。羽ばたき振戦（グレード 4）。肝性脳症（AE）のため、この日を最後に治験薬の投与を中止した。本事象の転帰は不明、程度は高度、治験薬との関連はなしと判断した。

*治験薬投与開始6日目　上腹部痛を発現。

*治験薬投与開始7日目　嘔吐を発現。

*治験薬投与開始8日目　出血、全身倦怠感、幻覚を伴う精神緩慢、羽ばたき振戦。

*治験薬投与開始9日目　SAE の黄疸、腹水増加、急性・重度肝不全を発現。

*治験薬投与開始10日目　治験薬最終投与 5 日後に死亡。

vi) **被験者番号 28**（RFHE9701-02-028）

・有害事象（基本語）：肝性脳症、肝不全

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：63 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：肝性脳症は投与開始 2 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、肝不全は投与開始 3 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）。

・因果関係：肝性脳症、肝不全のいずれも治験薬と関連なし

・処置：中止

・死因：疾患進行のため。追加情報なし。

・医師の見解：肝性脳症及び肝不全による死亡の程度を高度、治験薬と関連なし、死因は疾患進行のためと判断。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、黄疸を伴うグレード 3 の再発性肝性脳症（9 年間）、心不全、慢性気管支炎、胃癌、黄疸

・併用薬：報告なし

vii) **被験者番号 31**（RFHE9701-03-031）

・有害事象（基本語）：胃腸出血

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：50 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：投与開始 9 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：治験薬と関連なし

・処置；中止

・死因：肝不全及び疾患進行に関連のため。追加情報なし。

・医師の見解：胃腸出血及び死亡の程度を高度、治験薬と関連なしと判断。追加情報なし。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、グレード 2 の急性肝性脳症（1 年間）、脱水（肝性脳症に起因）、進行性肝硬変、（心臓血管の）収縮期異常、肝腫大、投与前の臨床検査値はヘマトクリット値 25%、ヘモグロビン 9.0 g/dL、総ビリルビン 10.7 mg/dL。

・併用薬：Metamizol、Somatostatin、Furosemide など（胃腸出血に対し）

viii) **被験者番号** 61（RFHE9701-01-061）

・有害事象（基本語）：多臓器不全

・人種：白人

・性別：女性

・年齢：62 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：投与開始 13 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）、24 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：報告なし

・処置：完了

・死因：医師による記載なし。追加情報なし。

・医師の見解：治験薬との関連性及び程度について報告なし。

・病歴（既往歴）：肝炎後肝硬変、腹水を伴うグレード 3 の再発性肝性脳症（3 年間）、脾腫、黄疸、脱水（肝性脳症に起因）、肝硬変、C 型肝炎ウイルス、非代償性腹水、浮腫、特発性細菌性腹膜炎、利尿薬に続発した腎不全、肝右葉の石灰化を伴う肝構造の変化、肝・腎・中枢神経系の詳細不明の異常

・併用薬：記載なし

・経過：

*治験薬投与開始1日目　治験薬の投与を開始。治験期間中入院。

*治験薬投与開始2日目　腎不全を伴い昏睡、十分な利尿薬を投与。

*治験薬投与開始4日目　低ナトリウム血症を発現、喘鳴及び分泌物が見られたため気管支拡張を実施。

*治験薬投与開始6日目　呼吸器感染が報告。

*治験薬投与開始7日目　治験を完了。呼吸器感染を発現、発熱ないが分泌部増加。培養により肺炎連鎖球菌陽性。

*治験薬投与開始8日目　羽ばたき振戦、腹水、低ナトリウム血症、貧血を伴い、一時的に失見当識を発現。

*治験薬投与開始9日目　意識レベルは悪化。片側不全麻痺及び顔面麻痺を伴い眠くなった。

*治験薬投与開始11日目　血管障害、虚血、強直間代性運動、左眼の片麻痺、塞栓に続発したてんかんに苦しんでいた。左下肢の不全麻痺は*治験薬投与開始12日目まで継続。

*治験薬投与開始13日目　失見当識、せん妄状態、低血圧、徐脈、心因性の危機に陥って、チアノーゼ状態となり、瞳孔のわずかな反応が発現し、器質的不全（体組織不全）が示された。

*治験薬投与開始24日目　死亡。

ix) **被験者番号 68（RFHE9701-07-068）**

・有害事象（基本語）：敗血症、急性肺水腫

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：70 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：敗血症は投与開始 4 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、急性肺水腫は投与開始 9 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：敗血症は治験薬と関連なし、急性肺水腫は医師による報告なし

・処置：中止

・死因：急性肺水腫のため。追加情報なし。

・医師の見解：敗血症について転帰は継続、程度は高度、治験薬と関連なし。急性肺水腫の治験薬との関連性及び程度は報告なし。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、門脈大静脈吻合を伴うグレード 1 の急性肝性脳症（期間は報告なし）、腹水、黄疸、脱水及び便秘（肝性脳症に起因）、ペニシリンアレルギー、右側肺炎、胆石除去、19[redacted]年からアルコール性慢性肝障害、食道静脈瘤、肝癌の可能性、尿路感染、脱水、肝障害に続発した血液凝固障害、腹水増加、浮腫（15 日間）、門脈圧亢進症、便秘、歩行困難。*治験薬投与開始前日の CT では癌の疑いのある占拠性病変を示したが不明確。

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

・経過：

*治験薬投与開始1日目　治験薬の投与を開始。治験期間中入院。

*治験薬投与開始3日目　発熱、黄疸、浮腫、急性胆嚢炎、腹痛を発現。

*治験薬投与開始4日目　敗血症（SAE）を発現し、Norfloxacin で治療。この日を最後に治験薬の投与を中止した。医師によれば転帰は継続、程度は高度、治験薬と関連なし。

*治験薬投与開始5日目　羽ばたき振戦、黄疸、腹水、眠気、徐脈を発現。腹痛及び足の浮腫なし。

*治験薬投与開始8日目　穿刺を実施し、5 L の体液を除去。

*治験薬投与開始9日目　チアノーゼ、少しの咳、急性肺水腫、呼吸性アシドーシス、肺の摩擦音、血圧低下を伴う呼吸困難を発現。急性肺水腫のため死亡。

x) 被験者番号 91（RFHE9701-09-091）

・有害事象（基本語）：肺炎、多臓器不全

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：41 歳

・投与群（投与量）：ラクチトール 6000 mg/day

・発現日：肺炎は投与開始 1 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）、多臓器不全は投与開始 28 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：肺炎、多臓器不全のいずれも治験薬と関連なし

・処置：完了

・死因：疾患進行、肺炎、腎不全のため。追加情報なし。

・医師の見解：肺炎の程度は高度、継続、治験薬と関連なし、転帰は死亡と判断。多臓器不全による死亡の程度は高度、治験薬と関連なし、転帰は死亡と判断。剖検は未実施。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、腹水及び黄疸を伴うグレード 3 の再発性肝性脳症（1 ヵ月）、肝性脳症に起因は細菌感染（肺炎）、胃腸出血、利尿薬及びアルコール性肝炎

・併用薬：Ranitidine、Imipenen、Cefoxamine

xi) 被験者番号 93（RFHE9701-09-093）

・有害事象（基本語）：胃腸出血、敗血症性ショック

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：61 歳

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：胃腸出血、敗血症性ショックのいずれも投与開始 2 日目（19[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

・因果関係：胃腸出血、敗血症性ショックのいずれも治験薬と関連なし

・処置：中止

・死因：肝硬変、胃腸出血及び敗血症性ショックのため。追加情報なし。

・医師の見解：胃腸出血及び敗血症性ショックの程度は高度、治験薬と関連なしと判断。剖検は未実施。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、グレード 3 の急性肝性脳症（10 年間）、胃腸出血（肝性脳症に起因）、てんかん、腎結石症、投与前の臨床検査値はヘマトクリット値 29%、血中尿素 60 mg/dL。

・併用薬：報告なし

xii) 被験者番号 96（RFHE9701-09-096）

・有害事象（基本語）：細菌性腹膜炎

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：63 歳

・投与群（投与量）：ラクチトール 6000 mg/day

・発現日：投与開始 4 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）

・因果関係：治験薬と関連なし

・処置：完了

・死因：疾患進行及び特発性細菌性腹膜炎のため。追加情報なし。

・医師の見解：細菌性腹膜炎の程度は高度、治験薬と関連なし、転帰は死亡と判断。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、腹水及び脾腫並びに黄疸を伴うグレード 2 の再発性肝性脳症（5 年間）、脱水及び便秘（肝性脳症に起因）

・併用薬：報告なし

b) その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は 2 名（L-105 群 1 名、ラクチトール群 1 名）に認められ、重篤な有害事象は肝性脳症及び胃腸出血であった。いずれも治験薬と関連はなかった。その他の重篤な有害事象の詳細を以下に示す（5.3.5.1-1 の 3.2 項に詳細を記載）。

i) 被験者番号 104（RFHE9701-10-104）

・有害事象（基本語）：肝性脳症

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：記載なし

・投与群（投与量）：L-105（1200 mg/day）

・発現日：投与開始 4 日目（19[redacted]年 [redacted]月 [redacted]日）

・因果関係：治験薬と関連なし

・処置：中止

・医師の見解：肝性脳症の程度を中等度、転帰は不明、治験薬と関連なしと判断。追加情報なし。

・病歴（既往歴）：肝硬変、腹水及び脾腫を伴うグレード 2 の急性肝性脳症（期間の記載なし）、利尿薬及び低ナトリウム血症（肝性脳症に起因）、胃ポリープ、肝肥大

・併用薬：Omeprazole、Almax、Nimodipine

ii) 被験者番号 55（RFHE-9701-06-055）

・有害事象（基本語）：胃腸出血

・人種：白人

・性別：男性

・年齢：53 歳

・投与群（投与量）：ラクチトール 6000 mg/day

・発現日：投与開始 5 日目（19[redacted]年[redacted]月 [redacted]日）

・因果関係：治験薬と関連なし

・処置：完了

・医師の見解：胃腸出血の程度は高度、治験薬と関連なしと判断。

・病歴（既往歴）：アルコール性肝硬変、腹水及び黄疸を伴うグレード 2 の急性肝性脳症（9ヵ月）、胃腸出血（肝性脳症に起因）、非インスリン依存性糖尿病、肝腫大、投与前の臨床検査値はヘマトクリット値 27.7%、総ビリルビン 3.7 mg/dL。

・併用薬：Somatostatin、Primeran

c) 治験の中止例及び程度別の有害事象

有害事象（死亡及び重篤な有害事象を除く）のために治験の中止に至ったのは 4 名（ラクチトール群 4 名）であった。治験の中止に至った有害事象は、消化不良、上腹部痛、肝性脳症、腹膜炎及び尿路感染であった。このうち、1 名（消化不良及び上腹部痛）は治験薬との関連が否定されなかった。

程度別の有害事象について、L-105 群では、軽度が 3/50 名（6.0%）、中等度が 2/50 名（4.0%）及び高度が 7/50 名（14.0%）であり、ラクチトール群では軽度が 2/53 名（3.8%）、中等度が 7/53 名（13.2%）及び高度が 5/53 名（9.4%）であった。高度の有害事象は、L-105 群で肝性脳症、肝性脳症と肝不全合併、胃腸出血、胃腸出血と敗血症性ショック合併、気管支肺炎、敗血症、門脈圧亢進症（各 1 名）であり、ラクチトール群で肝性脳症（2 名）、細菌性腹膜炎、胃腸出血、肺炎と多臓器不全合併（各 1 名）であり、それ以外は軽度又は中等度であった。

臨床検査値について、2 つの解析を実施し、1 つは治験終了時の臨床検査異常値の割合を L-105 群とラクチトール群で比較したところ、カリウム（L-105 群 24.3%、ラクチトール群 7.5%）で統計学的有意差がみられた以外、2 群間で差は認めらなかった。もう 1 つはベースラインと治験終了時の臨床検査値を比較したところ、単球（L-105 群でベースライン 7.9%、終了時 21.2%）、GPT（ラクチトール群でベースライン 42.0%、終了時 61.0%）で統計学的有意差がみられた以外、差は認めれらなかった。

表 2.7.6-119. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE9701）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=50）		ラクチトール群 （N=53）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
全有害事象	10	20.0	15	28.3
感染症および寄生虫症	3	6.0	5	9.4
気管支肺炎	1	2.0	0	0.0
帯状疱疹	0	0.0	1	1.9
腹膜炎	0	0.0	1	1.9
肺炎	0	0.0	1	1.9
敗血症	1	2.0	0	0.0
敗血症性ショック	1	2.0	0	0.0
尿路感染	0	0.0	1	1.9
細菌性腹膜炎	0	0.0	1	1.9
代謝および栄養障害	0	0.0	1	1.9
高カリウム血症	0	0.0	1	1.9
神経系障害	3	6.0	3	5.7
肝性脳症	3	6.0	3	5.7
血管障害	0	0.0	1	1.9
高血圧	0	0.0	1	1.9
胃腸障害	5	10.0	4	7.5
上腹部痛	1	2.0	1	1.9
下痢	2	4.0	1	1.9
消化不良	0	0.0	1	1.9
胃腸出血	3	6.0	1	1.9
嘔吐	0	0.0	2	3.8
肝胆道系障害	2	4.0	0	0.0
肝不全	1	2.0	0	0.0
門脈圧亢進症	1	2.0	0	0.0
腎および尿路障害	0	0.0	1	1.9
急性腎不全	0	0.0	1	1.9
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0.0	2	3.8
多臓器不全	0	0.0	1	1.9
発熱	0	0.0	1	1.9

MedDRA/J ver18.0

4） 結論

L-105 は有用かつ忍容性が良好な肝性脳症治療の選択肢であり、短期治療においてラクチトールと同様の有効性を示した。L-105 はラクチトールと比較して、血中アンモニア濃度及び PSE 指数の変化率を統計学的に有意に改善した。L-105 は肝性脳症の治療に適した難吸収性抗菌薬と考えられた。

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

（1）　試験方法

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した。

試験方法の概略を表 2.7.6-120 に示した。

表 2.7.6-120. 試験方法の概略（RFHE9901）

治験の標題	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
治験責任（担当）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 III 相
目的	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。
治験デザイン	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
被験者数	計画時：112 名（各群 56 名） 解析時：登録及びランダム化 93 名（L-105 群 48 名、プラセボ群 45 名）

表 2.7.6-120. 試験方法の概略（RFHE9901）（続き 1）

主な組入れ基準	18 歳以上 75 歳以下の男女 慢性、軽度又は中等度の肝性脳症患者（精神状態グレード 1 又は 2） 肝硬変患者 ベンゾジアゼピン尿検査陰性の患者 ラクツロース又はラクチトールに不耐性の患者 試験の登録前に少なくとも 6 ヵ月間、アルコール依存症でない患者
治験薬	L-105 群：L-105-200mg 錠（Batch No. [redacted]） プラセボ群：プラセボ錠（Batch No. [redacted]）
投与量	L-105 群：L-105 1200 mg
投与方法	L-105 群：1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠、1 日 3 回）を 14 日間投与 プラセボ群：6 錠/day（2 錠、1 日 3 回）を 14 日間投与
評価項目	有効性： （1）主要評価項目： 奏効率；ベースライン（Day 1、治療前）と比較して、治療完了後に精神状態グレードが 1 以上改善した患者の割合 （2）副次評価項目： PSE 指数 羽ばたき振戦グレード NCT グレード 血中アンモニア濃度グレード 血中アンモニア濃度 MMSE スコア EEG（可能な場合） 安全性： 有害事象、臨床検査値データ（血液学、血液生化学及び尿検査）、身体所見及びバイタルサイン ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終投与後までとした。 ＜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」、「不明」の 6 段階で判定した。なお、「おそらく関連なし」、「関連があるかもしれない」、「おそらく関連あり」、「関連あり」、「不明」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。 ＜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 2.7.6-120. 試験方法の概略（RFHE9901）（続き 2）

統計手法	ランダム化され、L-105 を 1 回以上投与された全ての患者を ITT 集団と定義する。主な選択除外基準を満たし、スクリーニング及びベースライン（Day 1）の精神状態グレード 1 又は 2 であり、治験薬を 10 日間以上投与し、Day 14 又は次の 10 日間で精神状態グレードを有する患者を有効性解析対象集団と定義する。 （1）有効性の統計： 有効性解析対象集団と ITT 集団の奏効率:ベースラインに対する、Day 14 又は Day 14 前の利用可能な最終観察時点（治験治療 10 日以後）の精神状態グレードと比較する。ベースラインと比較して、精神状態グレードが 1 以上改善した場合、奏効例として分類する。 他の ITT 集団の奏効率：有害事象又は治療効果なしのために試験を中止した患者、治療後の有効性データが全くない患者は無効例とした。 治験治療と関連のない理由で中止した患者（例；同意の撤回、治験担当医師の決定、治験実施計画書の逸脱）を対象とした奏効率：利用可能なデータに基づく（利用可能な最終観察時の精神状態グレード）。全ての奏効についての決定は、割付けを開鍵する前に実施する。投与群は、連続補正をしたカイ二乗検定で比較する。95%信頼区間は、奏効率の差に対して求める。確認の解析は、地域（EU、北米）の効果を調整した奏効率を評価する。Cochran-Mantel-Haenstzel（CMH）検定は、地域で層別化して適用する。 PSE 指数のベースラインからの変化は、2 標本 t 検定で、投与群間を比較する。ベースラインの PSE 指数を共変量として、投与群間と施設を因子として、共分散分析検定を利用して比較した。PSE 指数の変化は、各観察時点又は最終観察時点（利用可能な最終の追跡）で解析した。 羽ばたき振戦グレード、NCT グレード、血中アンモニア濃度グレード：各グレードの患者数と割合ごと、投与群ごとに、ベースライン、Day 3、7、10、14 と最終観察時点で、カテゴリー別に要約した。改善した（ベースラインからのスコアの減少）患者集団：カイ二乗検定又は Fisher の正確確率検定を利用して投与群間を比較した。 ベースラインから Day 3、7、10、14 と最終時点の変化：投与群ごとに連続尺度で要約、PSE 指数を特定した方法と類似の方法（2 標本 t 検定、共分散分析検定）を使用して投与群間を比較した。 MMSE スコアは最大 30 であり、認知機能障害の程度として次の 3 分類で評価した。認知機能障害なし（スコア 24～30）、軽度認知機能障害（スコア 18～23）又は重度の認知機能障害（スコア 0～17）として評価した。MMSE スコアは投与群ごとに、ベースライン、Day 3、7、10、14 と最終観察時点での認知機能障害の各カテゴリーの患者の数と割合ごとに要約した。

表 2.7.6-120. 試験方法の概略（RFHE9901）（続き 3）

統計手法（続き）	症状が改善した（ベースラインからスコアが増加した）患者集団：カイ二乗検定又は Fisher の正確確率検定を使用し投与群間で比較した。 ベースラインスコア、ベースラインから Day 3、7、10、14、最終観察時点の変化は投与群ごとに連続尺度として要約した。ベースラインからの変化は 2 標本 t 検定法と共分散分析検定を使用して投与群間を比較する。 （2）安全性の統計： 有害事象：器官別大分類、基本語ごとに、各イベントの患者数（発現）と割合（発現率）に要約する。発現率は Fisher の正確確率検定を使用して投与群間を比較する。 臨床検査データ：記述統計学（例数、平均、標準偏差、中央値、最大値、最小値）を使用して、ベースライン（スクリーニング）と Day 14／最終時点（実測値、ベースラインからの変化）で要約する。 臨床検査データ：ベースラインと比較して Day 14／最終時点で、正常範囲内外について、患者数と割合を推移表に示す。 推論に基づいた検定：個々の臨床検査パラメーターの変動表を示す。 ベースラインと Day 14／早期中止時の身体所見：ベースラインの正常値から Day 14／早期中止時の異常値へ変動した患者集団について、投与群間を比較する。 投与群は、連続補正をしたカイ二乗検定を使用して比較する。 バイタルサインは要約するが、推論に基づいた検定は行わない。

（2） 試験成績

登録された被験者は 93 名で、L-105 群が 48 名、プラセボ群が 45 名であった。そのうちの 14 名（L-105 群で 8 名、プラセボ群で 6 名）が、治験完了前に治験を中止した。中止理由は、有害事象が 9 名（L-105 群で 6 名、プラセボ群で 3 名）、効能不発揮が 3 名（L-105 群で 2 名、プラセボ群で 1 名）、同意の撤回が 1 名（プラセボ群）、治験実施計画書違反が 1 名（プラセボ群）であった。

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

1） 被験者背景

ITT 集団に対する被験者背景（年齢、人種、性別、身長、体重及び肝硬変）は、L-105 群及びプラセボ群で類似であった（表 2.7.6-121）。平均年齢は L-105 群で 53.6 歳であり、プラセボ群で 53.3 歳であった。ほとんどの患者が白人であった（L-105 群で 85.4%、プラセボ群で 82.2%）。半数以上の患者が男性であった（L-105 群で 64.6%、プラセボ群で 51.1%）。

血中アンモニア濃度は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 0 が 18、12 名、グレード 1 が 14、17 名、グレード 2 が 6、6 名、グレード 3 が 4、4 名、グレード 4 が 5、3 名であった。PSE 指数（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 0.30 ± 0.14、プラセボ群で 0.29 ± 0.10 であった。スクリーニング時の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 1 が 39、42 名、グレード 2 が 9、3 名であった。なお、スクリーニング後に症状が改善し、投与開始時に肝性脳症昏睡度 0 の被験者が存在した（L-105 群で 5 名、プラセボ群で 3 名）。

その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で差はなかった。

表 2.7.6-121. 被験者背景（RFHE9901）

項目	単位	要約統計量	L-105 群 (N=48)	プラセボ群 (N=45)
年齢	歳	被験者数	48	45
		平均値	53.6	53.3
		標準偏差	7.7	10.9
		最小値	37	27
		最大値	73	76
性別	男性	被験者数（%）	31 (64.6)	23 (51.1)
	女性	被験者数（%）	17 (35.4)	22 (48.9)
身長	cm	被験者数	48	45
		平均値	170.3	169.2
		標準偏差	8.6	9.2
		最小値	150	149
		最大値	185	193
体重	kg	被験者数	48	44
		平均値	79.1	75.0
		標準偏差	16.1	20.6
		最小値	53	37
		最大値	128	118
人種	白人	被験者数（%）	41 (85.4)	37 (82.2)
	黒人	被験者数（%）	0 (0.0)	3 (6.7)
	その他	被験者数（%）	7 (14.6)	5 (11.1)
肝硬変	Child-B のみ	被験者数（%）	24 (50.0)	19 (42.2)
	Child-C のみ	被験者数（%）	15 (31.3)	15 (33.3)
	Child-B 及び生検	被験者数（%）	4 (8.3)	8 (17.8)
	Child-C 及び生検	被験者数（%）	1 (2.1)	1 (2.2)
	生検のみ	被験者数（%）	4 (8.3)	2 (4.4)

表 2.7.6-121. 被験者背景（RFHE9901）（続き）

項目	単位	要約統計量	L-105 群 (N=48)	プラセボ群 (N=45)
血中アンモニア濃度グレード	0	被験者数（%）	18 (38.3)	12 (28.6)
	1	被験者数（%）	14 (29.8)	17 (40.5)
	2	被験者数（%）	6 (12.8)	6 (14.3)
	3	被験者数（%）	4 (8.5)	4 (9.5)
	4	被験者数（%）	5 (10.6)	3 (7.1)
PSE 指数	-	被験者数	46	43
		平均値	0.30	0.29
		標準偏差	0.14	0.10
肝性脳症昏睡度（Conn スコア）（スクリーニング時）	1	被験者数（%）	39 (81.3)	42 (93.3)
	2	被験者数（%）	9 (18.8)	3 (6.7)

2） 有効性の解析

a) 主要評価項目

i）奏効率

奏効率は、投与群間で有意差を示さなかった（p=0.623 ; カイ二乗検定）（表 2.7.6-122 参照）。

交互作用は、地域ごとの投与群に対する奏効率で示された。北米施設は、L-105 群 83%、プラセボ群 62%であり、EU 施設は、L-105 群 42%、プラセボ群 54%であった（非白人集団で、プラセボ群に比して、L-105 群が高い奏効率であったことに起因している。全ての非白人患者は北米施設で登録された。また、考えられるあらゆる因子について、重要な交互作用はみられなかった（性別、年齢、身長、体重、総投与量、ラクツロース／ラクチトールの投与時点、スクリーニング時の精神状態グレードスコア、Day 1 の精神状態グレード、アルコール歴、アルコール摂取）。

表 2.7.6-122. 奏効率

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

[a] ベースラインと比べて、肝性脳症昏睡度（Conn スコア）がグレード 1 以上改善した被験者数及びその割合、[b] 連続修正を有するカイ二乗検定、[c] プラセボに対する L-105 の相対リスク、[d] 奏効割合の差（L-105 - プラセボ）の 95%信頼区間

b) 副次評価項目

i）PSE 指数

PSE 指数の解析結果を表 2.7.6-123、表 2.7.6-124 及び表 2.7.6-125 に示した。

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

表 2.7.6-123. PSE 指数（Day 14）

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

表 2.7.6-124. PSE 指数（最終評価時）

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

表 2.7.6-125. PSE 指数の変化

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

[a] t 検定

ii）羽ばたき振戦グレード

羽ばたき振戦グレードは、プラセボ群と比べて L-105 群でカテゴリー別に統計学的有意に改善（ベースラインからの減少）した（Day 7 が p=0.034、Day 10 が p=0.014、Day 14 が p=0.003、最終

評価時が p=0.003；連続修正を有するカイ二乗検定）。最終評価時の羽ばたき振戦のベースラインからの変化は、L-105 群で 38.3%、プラセボ群で 9.3%であった。

ベースラインからの Day 14 又は最終評価時の羽ばたき振戦グレードの変化（平均値）は、プラセボ群と比べて L-105 群で有意であった（それぞれ、p=0.007、0.008；Wilcoxon 順位和検定）（表 2.7.6-126）。

表 2.7.6-126. ベースラインからの羽ばたき振戦の変化

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

[a] Wilcoxon 順位和検定

iii）NCT グレード

NCT は、統計学的な有意差はないものの、Day 10、14 又は最終評価時にベースラインから改善した被験者は、プラセボ群と比べて L-105 群でより多かった（L-105 群、プラセボ群の順で、Day 10 が 44.2、40.0%、Day 14 が 45.7、35.7%、最終評価時が 44.7、34.9%）。

iv）血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の解析結果を、表 2.7.6-127 に示した。

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

表 2.7.6-127. ベースラインからの血中アンモニア濃度の変化

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

[a] Wilcoxon 順位和検定

v）MMSE スコア

ベースラインからの Day 14 又は最終評価時の MMSE スコアの変化は、投与群間で有意差を示さなかった（それぞれ、p=0.329、0.367；t 検定）。

3） 安全性の解析

L-105 400 mg 1 日 3 回の曝露期間（平均値 ± 標準偏差）は 13.02 ± 2.69 日であり、曝露期間の範囲は 2 日から 14 日であった。

有害事象は 34/93 名（L-105 群 20/48 名、プラセボ群 14/45 名に発現した。いずれかの群で 2 名以上に見られた有害事象は、高カリウム血症（L-105 群 0 名、プラセボ群 2 名）、不眠症（2 名、1 名）、頭痛（2 名、3 名）、腹部膨満（2 名、1 名）、腹痛（0 名、2 名）、下痢（1 名、3 名）、消化不良（2 名、0 名）、放屁（2 名、2 名）、悪心（4 名、1 名）、そう痒症（2 名、0 名）、疲労（0 名、3 名）及び発熱（0 名、2 名）であった。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-128 に示した。

治験薬と関連のある有害事象は、L-105 群で 12/48 名及びプラセボ群で 10/45 名に発現した。いずれかの群で 2 名以上に見られた有害事象は、不眠症（L-105 群 2 名、プラセボ群 1 名）、頭痛（2 名、3 名）、腹部膨満（2 名、1 名）、下痢（1 名、2 名）、消化不良（2 名、0 名）、放屁（2 名、2 名）、悪心（3 名、1 名）及びそう痒症（1 名、0 名）であった。

治験期間中に死亡した被験者は 1 名（L-105 群）であり、肝機能異常及び急性腎不全が有害事象として見られたが、治験薬との関連はなかった。

死亡 1 名を除くその他の重篤な有害事象は 9 名（L-105 群 5 名、プラセボ群 4 名）であった。このうち、プラセボ群の 2 名（偽膜性大腸炎及び肝性脳症）は治験薬との関連が否定されなかった。

3 名（L-105 群 2 名、プラセボ群 1 名）の被験者が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。治験の中止に至った有害事象は、徐脈、消化管感染及び下痢であった。いずれも治験薬との関連はなかった。

程度別の有害事象 L-105 群での程度別の有害事象は、軽度が 6/48 名（12.5%）、中等度及び高度が 7/48 名（14.6%）、プラセボ群では、軽度が 4/45 名（8.9%）、中等度が 6/45 名（13.3%）及び高度が 4/45 名（8.9%）であった。高度の有害事象は、L-105 群で腹膜出血と徐脈と肝不全合併、食道静脈瘤出血、急性腎不全と肝機能異常合併、便秘と浮動めまい合併、腎結石症、腹水と肋骨骨折合併、自殺念慮と精神状態変化合併（各 1 名）であり、プラセボ群で偽膜性大腸炎、肝性脳症、胃腸出血、胆石症（各 1 名）であり、それ以外は軽度又は中等度であった。L-105 群は胃腸障害、肝胆道系障害、腎および尿路障害でプラセボ群より高度な事象が多かった。有害事象の程度で群間に大きな違いは認められなかった。

また、臨床検査について、治験中の臨床検査値について異常な所見はなかった。ベースライン（正常値）から最終観察日（異常値）の変化において、群間で差は認められなかった。バイタルサイン及び身体所見の結果について、臨床的に問題となる傾向はなかった。

表 2.7.6-128. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE9901）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=48）		プラセボ群 （N=45）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	20	41.7	14	31.1
感染症および寄生虫症	1	2.1	2	4.4
消化管感染	1	2.1	0	0.0
ヘルペスウイルス感染	0	0.0	1	2.2
偽膜性大腸炎	0	0.0	1	2.2
血液およびリンパ系障害	0	0.0	2	4.4
貧血 [a]	0	0.0	1	2.2
貧血 [b]	0	0.0	1	2.2
代謝および栄養障害	2	4.2	2	4.4
体液貯留	1	2.1	0	0.0
高カリウム血症	0	0.0	2	4.4
高尿酸血症	0	0.0	1	2.2
低カリウム血症	1	2.1	0	0.0
精神障害	4	8.3	1	2.2
不安	1	2.1	0	0.0
不眠症	2	4.2	1	2.2
自殺念慮	1	2.1	0	0.0
精神状態変化	1	2.1	0	0.0
神経系障害	4	8.3	4	8.9
浮動性めまい	1	2.1	0	0.0
頭痛	2	4.2	3	6.7
肝性脳症	0	0.0	1	2.2
過眠症	1	2.1	0	0.0
錯感覚	1	2.1	0	0.0
眼障害	1	2.1	0	0.0
霧視	1	2.1	0	0.0
心臓障害	1	2.1	0	0.0
徐脈	1	2.1	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0.0	1	2.2
あくび	0	0.0	1	2.2

表 2.7.6-128. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE9901）（続き 1）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=48）		プラセボ群 （N=45）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
胃腸障害	12	25.0	8	17.8
腹部膨満	2	4.2	1	2.2
腹痛	0	0.0	2	4.4
腹水	1	2.1	0	0.0
便秘	1	2.1	1	2.2
下痢	1	2.1	3	6.7
消化不良	2	4.2	0	0.0
放屁	2	4.2	2	4.4
胃腸出血	0	0.0	1	2.2
悪心	4	8.3	1	2.2
口腔浮腫	1	2.1	0	0.0
食道静脈瘤出血	1	2.1	0	0.0
腹膜出血	1	2.1	0	0.0
歯痛	1	2.1	1	2.2
嘔吐	0	0.0	1	2.2
肝胆道系障害	2	4.2	1	2.2
胆石症	0	0.0	1	2.2
肝不全	1	2.1	0	0.0
肝機能異常	1	2.1	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	2	4.2	0	0.0
そう痒症	2	4.2	0	0.0
筋骨格系および結合組織障害	2	4.2	0	0.0
筋痙縮	1	2.1	0	0.0
筋骨格系胸痛	1	2.1	0	0.0
腎および尿路障害	4	8.3	1	2.2
高窒素血症	0	0.0	1	2.2
血尿	1	2.1	0	0.0
腎結石症	1	2.1	0	0.0
頻尿	1	2.1	0	0.0
急性腎不全	1	2.1	0	0.0

表 2.7.6-128. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE9901）（続き 2）

器官別大分類 基本語	L-105 群 （N=48）		プラセボ群 （N=45）	
	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	1	2.1	5	11.1
胸痛	0	0.0	1	2.2
疲労	0	0.0	3	6.7
末梢性浮腫	1	2.1	0	0.0
疼痛	0	0.0	1	2.2
発熱	0	0.0	2	4.4
臨床検査	0	0.0	1	2.2
血中クレアチニン増加	0	0.0	1	2.2
血中尿素増加	0	0.0	1	2.2
傷害、中毒および処置合併症	1	2.1	1	2.2
肋骨骨折	1	2.1	0	0.0
皮膚擦過傷	0	0.0	1	2.2

MedDRA ver18.0

[a] 読替前は Anaemia NOS、[b] 読替前は Anaemia NOS aggravated

4）　結論

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

有害事象の発現は、L-105 群及びプラセボ群で類似していた。臨床検査値、バイタルサイン及び身体所見について、臨床的に問題となる傾向はなかった。

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

（1）　試験方法

肝性脳症の既往を有する患者を対象に、L-105 1100 mg/day を 6 ヵ月間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-129 に示した。

表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001）

治験の標題	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
治験責任（担当）医師	[redacted]ら　計 69 名
治験実施施設	[redacted]　他　計 70 施設
治験実施期間	2005 年 12 月 [redacted]日～2008 年 8 月 [redacted]日
開発のフェーズ	第 III 相
目的	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。
治験デザイン	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
被験者数	計画時：250 名 解析時：登録、ランダム割付け 299 名（L-105 140 名、プラセボ 159 名）
主な組入れ基準	• 18 歳以上の男女 • スクリーニング前 6 ヵ月以内に、肝硬変又は、門脈圧亢進症（Conn スコア 2 以上）と同等の肝性脳症症状が 2 回以上発症した者 • 上記事象についてカルテに一つ以上記載があること • ベースラインで、肝性脳症が寛解（Conn スコアで 0 又は 1）した者 • 消化管出血、薬物（麻薬、向精神薬、鎮静剤）、透析を要する腎不全、中枢神経発作に起因する場合は、肝性脳症発作とは扱わないこととした
治験薬	L-105 群：L-105-550mg 錠（[redacted]、[redacted]、[redacted]） プラセボ群：プラセボ錠（[redacted]、[redacted]、[redacted]）
投与量	L-105 群：L-105 1100 mg
投与方法	L-105 群：1100 mg/day（550 mg 錠 1 錠、1 日 2 回）を 6 ヵ月間服用 プラセボ群：2 錠/day（1 錠、1 日 2 回）を 6 ヵ月間服用

表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001）（続き 1）

評価項目	（1）主要評価項目： 肝性脳症が再発するまでの期間（初回投与から最初の肝性脳症発作までの期間） 肝性脳症発作は下記のように定義された ; ①Conn スコアでグレード 2 以上の悪化（0 又は 1→2 以上）、又は②Conn スコアと羽ばたき振戦スコアがそれぞれグレード 1 以上の悪化（登録時 Conn スコアは 0 であること） 治験が終了し、肝性脳症発作が再発しなかった被験者は 6 ヵ月時点で打ち切りとした。 肝性脳症再発前に他の事由で治験中止となった被験者については、登録から 6 ヵ月の時点で肝性脳症発作の有無について確認した。肝性脳症発作が発現していない場合には、打ち切りとした。 （2）副次評価項目： 肝性脳症起因の最初の入院までの期間 Conn スコアが悪化するまでの期間 羽ばたき振戦グレードが悪化するまでの期間 治験終了時の慢性肝疾患質問票（CLDQ）の疲労ドメインスコアのベースラインからの変化 治験終了時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化 （3）その他の副次評価項目： 特発性細菌性腹膜炎（SBP）と診断されるまでの期間 各観察時点又は最終観察時点での臨界フリッカー頻度（CFF）値のベースラインからの変化 各観察時点での血中アンモニア濃度の変化 各観察時点又は最終観察時点での Conn スコアが変化した被験者数とその割合 各観察時点又は最終観察時点での羽ばたき振戦グレードが変化した被験者数とその割合 （4）三次評価項目： 各観察時点又は最終観察時点での CLDQ の変化 各観察時点又は最終観察時点でのエプワース眠気尺度（ESS）の変化 各観察時点又は最終観察時点で ESS が 10 以上となった被験者の割合 各観察時点又は最終観察時点での SF-36 QOL スコアの平均変化 1 日当たりのラクツロースの平均使用量（cup/day、1 cup=15 mL） 肝性脳症と関連した重篤な有害事象に起因した入院の期間（日数）

表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001）（続き 2）

評価項目（続き）	（5）安全性の評価： 有害事象（TEAE）の発現と重篤な有害事象の発現 Day 28、84、168 及び治験終了時点での臨床検査値のベースラインからの変動 各来院及び治療終了時点でのバイタルサインのベースラインからの変動 全ての原因による死亡率 ＜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。ただし、重篤な有害事象は最終投与後 30 日以内までとした。 ＜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」の 2 段階で判定した。なお、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。 ＜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	ITT 集団は、割付後、治験薬が 1 回以上投与された被験者の集団とする。また、安全性の解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与され、1 回以上安全性を評価された被験者の集団とする。 主要評価項目の解析： Cox 比例ハザードモデルを用いて、L-105 群とプラセボ群の間の明らかな肝性脳症発作が再発するまでの期間を両側検定（解析領域で調整した Log rank 検定）で比較する（有意水準 0.05）。ただし、比例ハザード性の仮定に反する場合、非比例ハザードを有する Cox モデルのような代替法を用いる。 また、Kaplan-Meier 法を用いて、各投与群の Day 28、56、84、140、168 での肝性脳症発作を再発した被験者の割合を推定した。臨床的に重要な変数に対するベースラインで不均衡が生じた場合は、その共変量（MELD スコア、Conn スコア、羽ばたき振戦グレード、寛解持続期間）をモデルに組み入れる。肝性脳症を再発しなかった被験者は打ち切りとする。 さらに、2 種類の感度解析を実施し、ITT 集団と以下の集団の差異が見られる場合は、主要評価項目の効果の差を議論する。 ①ランダム化の時点で継続中の既知の増悪因子［高窒素尿症、鎮静剤、精神安定剤、鎮痛剤の服用、消化管出血、食品タンパクの過剰摂取、代謝性アルカローシス、感染、便秘、外科手術、経内頸静脈的肝内門脈体循環短絡術（TIPS）］を有する被験者を除いた解析対象集団で解析する。 ②治験期間中に肝性脳症の治療又は予防の目的で併用薬を投与した被験者を除いた解析集団で解析する。

表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001）（続き 3）

統計手法（続き）	副次評価項目の解析： ITT 集団で解析する。副次評価項目である下記 1～5 について階層的なやり方で解析する。全ての副次評価項目に対して有意性検定を実施する。有意性検定の結果は、項目 1 から項目 5 まで階層順に、有意でない p 値（$p > 0.05$）が見出されるまで、報告する。有意でない p 値が見出された場合、以後の項目の全ての有意性検定は、探索的に考察する。 イベント発現までの時間の評価項目は主要評価項目で記述したように解析する。 血中アンモニア濃度と CLDQ の疲労ドメインスコアでのベースラインからの変化は、治療効果と解析領域効果とベースライン値を共変量とする共分散分析を実施する。 1) 肝性脳症起因の最初の入院までの期間 2) Conn スコアが悪化するまでの期間 3) 羽ばたき振戦グレードが悪化するまでの期間 4) 治験終了時の慢性肝疾患質問票（CLDQ）の疲労ドメインスコアのベースラインからの変化 5) 治験終了時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化 推測統計学は、その他の副次評価項目及び三次評価項目に対して実施する。 安全性の解析： 全ての有害事象をリスト化し、TEAE について要約する。TEAE の発現は投与群、器官別大分類、基本語ごとに示す。また、有害事象の発現は治験薬との関連性と程度によって示す。重篤な有害事象は投与群ごとにリスト化し、要約する。 治験薬投与の早期中止の原因となった TEAE は表とリストで示し、全ての有害事象、重篤な有害事象及び治験からの早期脱落の原因となった有害事象は個別にリスト化する。また、被験者の死亡の詳細は被験者ごとにリスト化する。 肝性脳症発作が有効性の転帰であるため、肝性脳症（PT）と報告された TEAE について、被験者ごとに肝性脳症発作が再発したかを確認する。報告された全ての TEAE のうちで、肝性脳症はプロトコールで定義した肝性脳症の再発に該当する（L-105 群の 1 名；901-0001 を除く）。したがって、TEAE を要約した b 系の表は、肝性脳症（PT）としてコード化された TEAE を除いたものである。ただし、プロトコールで定義した重篤な有害事象（例えば、入院による）に該当した肝性脳症は、b 系の表に含めた。

表 2.7.6-129. 試験方法の概略（RFHE3001）（続き 4）

統計手法（続き）	a 系の表及び有害事象データリストには、肝性脳症（PT）を含める。 血液学的検査、血液生化学検査、尿検査（臨床検査値）の結果は、各パラメーターに対してベースラインから Day 28、84、168 及び治験終了までの変動を時間ごとに要約表を示す。また、ベースラインと比べて、潜在的、臨床的に有意に悪化した臨床検査値の結果（プロトコールで定義したような）を要約表に示す。バイタルサイン、前治療薬、併用薬、新規に開始された治療、治験終了後の治療を要約表に示し、被験者ごとにリスト化する。 さらに、ラクツロースの使用量について要約表とリストを示す。

（2） 試験成績

登録された被験者は 299 名で、L-105 群が 140 名、プラセボ群が 159 名であった。そのうち 154 名（L-105 群 88 名、プラセボ群 66 名）が治験を完了し、145 名が 6 ヵ月投与完了前に治験を中止した。中止理由は、肝性脳症発現が 97 名（L-105 群で 28 名、プラセボ群で 69 名）、有害事象が 15 名（8 名、7 名）、被験者都合が 15 名（6 名、9 名）、死亡が 9 名（6 名、3 名）、除外基準と関連した事項の悪化が 4 名（1 名、3 名）、肝移植が 1 名（0 名、1 名）、その他が 4 名（3 名、1 名）であった。肝性脳症発現による中止を除いて、投与群間で差はなかった。

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

1） 被験者背景

登録された被験者の年齢の中央値は 56.0 歳（範囲 21～82 歳）、65 歳以上の被験者は 19.4%であった。ほとんどの被験者は、白人（86%）であり、大部分は男性（60.9%）であった。

進行性肝疾患の初回診断からの平均経過日数は 56.2 ヵ月（範囲 1.7～323.4 ヵ月）であった。ほとんどの被験者の MELD スコアは、10 以下（27.4%）又は 11～18（63.5%）のいずれかであった。

血中アンモニア濃度（平均 ± 標準偏差）は、L-105 群で 87.9 ± 47.76 μg/dL 及びプラセボ群で 92.1 ± 55.24 μg/dL であった（対象は、それぞれ 132、149 名）。肝性脳症昏睡度（Conn スコア）は、L-105 群及びプラセボ群の順で、グレード 0 が 93、107 名、グレード 1 が 47、52 名であった（対象は、それぞれ 140、159 名）。

その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で差はなかった（表 2.7.6-130）。

表 2.7.6-130. 被験者背景（RFHE3001）

項目	単位	要約統計量	L-105 群 (N=140)	プラセボ群 (N=159)	合計 (N=299)
性別	男性	被験者数 (%)	75 (53.6)	107 (67.3)	182 (60.9)
	女性	被験者数 (%)	65 (46.4)	52 (32.7)	117 (39.1)
年齢	歳	被験者数	140	159	299
		平均値	55.5	56.8	56.2
		標準偏差	9.57	9.18	9.38
		中央値	55.0	57.0	56.0
		最小値	26	21	21
		最大値	82	78	82
体重	kg	平均値	87.02	88.04	87.56
		標準偏差	22.857	19.108	20.917
		最小値	40.4	46.1	40.4
		最大値	165.6	135.7	165.6
肝硬変	なし	被験者数 (%)	41 (29.3)	47 (29.6)	88 (29.4)
	あり	被験者数 (%)	99 (70.7)	112 (70.4)	211 (70.6)
人種	アメリカインディアン・アラスカ原住民	被験者数 (%)	5 (3.6)	3 (1.9)	8 (2.7)
	アジア人	被験者数 (%)	4 (2.9)	8 (5.0)	12 (4.0)
	黒人	被験者数 (%)	7 (5.0)	5 (3.1)	12 (4.0)
	原住ハワイ人・太平洋諸島系	被験者数 (%)	2 (1.4)	1 (0.6)	3 (1.0)
	白人	被験者数 (%)	118 (84.3)	139 (87.4)	257 (86.0)
	その他	被験者数 (%)	3 (2.1)	3 (1.9)	6 (2.0)
	欠測	被験者数 (%)	1 (0.7)	0	1 (0.3)
肝性脳症発現期間	ヵ月	被験者数	139	159	298
		平均値	20.8	21.9	21.4
		標準偏差	23.13	26.4	24.9
		最小値	0.5	0.6	0.5
		最大値	125.1	179.4	179.4

表 2.7.6-130. 被験者背景（RFHE3001）（続き）

項目	単位	要約統計量	L-105 群 (N=140)	プラセボ群 (N=159)	合計 (N=299)
血中アンモニア濃度	μg/dL	被験者数	132	146	278
		平均値	87.9	90.3	89.2
		標準偏差	47.76	52.48	50.22
		中央値	76.5	84	79.5
		最小値	20	20	20
		最大値	290	465	465
精神状態グレード	0	被験者数（%）	93 (66.4)	107 (67.3)	200 (66.9)
	1	被験者数（%）	47 (33.6)	52 (32.7)	99 (33.1)
ラクツロースの使用	あり	被験者数（%）	128 (91.4)	145 (91.2)	273 (91.3)
	なし	被験者数（%）	12 (8.6)	14 (8.8)	26 (8.7)

2） 有効性の解析

a) 主要評価項目

i）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）

本治験で定義した明らかな肝性脳症発作は、顕著な神経機能の低下であった。明らかな肝性脳症発作は、6 ヵ月の治療期間（Day 170 まで）で、L-105 群で 140 名中 31 名、プラセボ群で 159 名中 73 名が再発した。

両群間の肝性脳症発作の再発までの時間の Kaplan-Meier 推定値を比較した結果、L-105 の高度に有意な再発抑制効果が示された（p<0.0001）。プラセボ群と比較して L-105 群の肝性脳症発作の再発リスクに対するハザード比は、6 ヵ月の治療期間で 0.421（95%信頼区間：0.276～0.641）であった。

これらのデータは、プラセボ群と比較して、L-105 群の治験期間中の肝性脳症再発リスクが 57.9%減少したことを示した（図 2.7.6-11）。

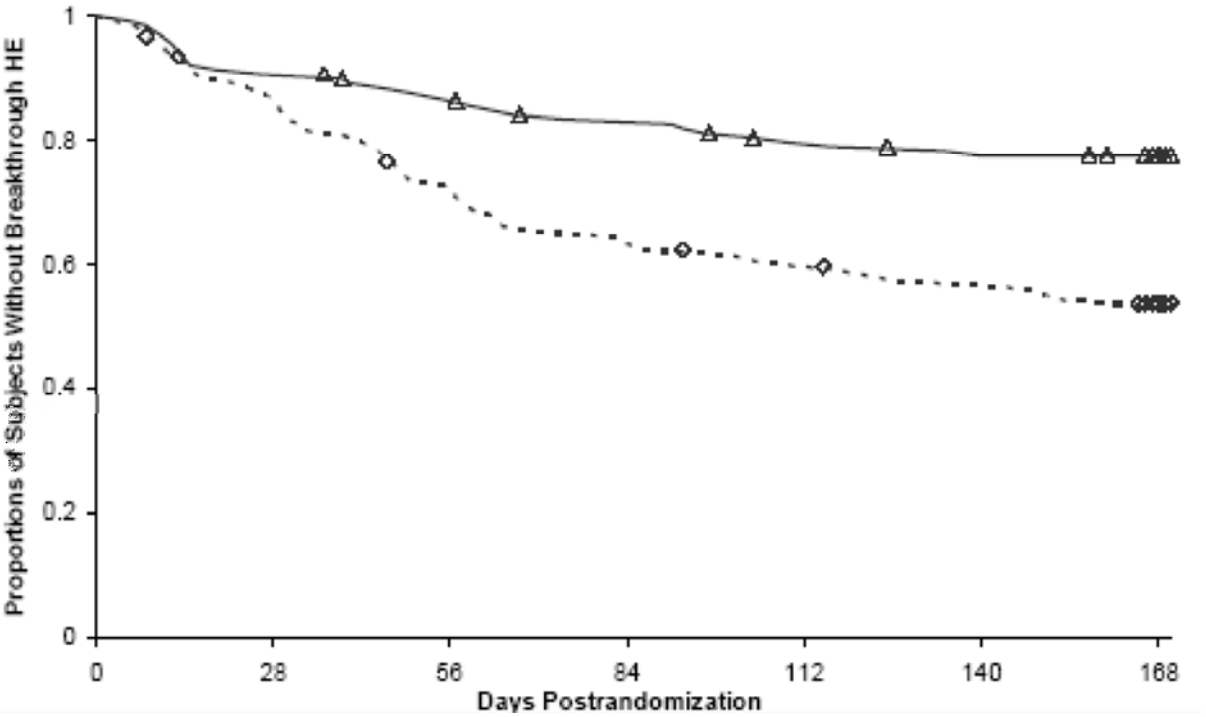


図 2.7.6-11. 肝性脳症が再発するまでの期間（初回投与から最初の肝性脳症発作までの期間）

実線：L-105 群、破線：プラセボ群

ii）共変量解析による予後因子を調整した治療効果

ベースライン年齢（p=0.0160）、MELD スコア（p=0.0003）、直近の寛解維持期間（p=0.1089）及び過去の肝性脳症発作の回数（p=0.0022）は、肝性脳症発作の独立した強い予後因子になることを検出した。

両群間での偶然の不均衡の変化による結果のうち、これらの因子の効果を制御するために、投与群、年齢、MELD スコア、直近の寛解維持期間、肝性脳症発作の回数を含む Cox 比例ハザードモデルを用いて多変量解析を実施した。これらの有意な予後因子を調整した結果、プラセボ群と比較して、L-105 群の治験期間中の肝性脳症再発リスクが 60%減少したことを示した（p<0.0001）。したがって、上述の治療効果での、統計的に有意な競合因子の存在が示された。

iii）感度解析

一度又は複数の精神機能障害によって再発した肝性脳症発作は、通常、特定の条件又はリスク因子によって惹き起こされる（すなわち、合併症状の状態）。割付けの時点で、合併症状の状態（すなわち、肝性脳症発作の既知の増悪因子）を継続中の被験者が不安定であるため、有効性の主要評価項目の感度解析は、これらの被験者を除外して実施した。継続中の合併症状は、鎮痛剤の使用、便秘、感染、門脈シャント術を含めた。結果として、合併症状の有無にかかわらず、L-105 群の再発リスクは有意に減少した。

合併症状を有する被験者では、プラセボ群に対する L-105 群のハザード比は 0.248（95%信頼区間：0.108～0.571、p=0.0004）であった。また、合併症状のない被験者では、プラセボ群に対する L-105 群のハザード比は 0.512（95%信頼区間：0.313～0.839、p=0.0068）であった。

治験期間中に肝性脳症発作の治療を行った（主要評価項目に影響すると考える）被験者を除外して解析を行った結果、ハザード比は 0.419（95%信頼区間：0.275～0.640、p=0.0001）であった。

肝性脳症発作の治療又は予防目的で併用薬を服用した被験者が、主要評価項目の結果における L-105 の効果に影響を及ぼすため、副次的な評価項目の感度解析は ITT 集団から除外された上記の条件を満たす被験者によって実施された。併用薬を服用した被験者が解析から除外された場合、プラセボ群と比較して、L-105 群の肝性脳症発作リスクの減少に対するハザード比は 0.419（95%信頼区間：0.275～0.640）であった（p<0.0001）。

iv）サブグループ解析

サブグループ解析は、主要評価項目での L-105 の治療効果の頑健性及び正確性を確認するために実施した。

主要評価項目での結果を、地理的解析の領域（北アメリカ vs.ロシア）、性別、年齢（65 歳未満 vs.65 歳以上）、人種（白人 vs.それ以外）、MELD のベースライン値（10 以下、11-18、19-24）、Conn スコアのベースライン値（0 vs. 1）、ラクツロースの使用歴（有 vs.無）、糖尿病の既往歴（有 vs.無）、直近の寛解維持期間（90 日未満 vs. 90 日以上）、治験開始前 6 ヵ月以内からランダム化までにおける肝性脳症発作の回数（2 回 vs. 2 回超）のサブグループについて評価した。

6 ヵ月の治験期間中に L-105 の治療の効果は、肝性脳症発作を再発するリスクを減少させ、全てのサブグループを通じて矛盾しなかった。

b) 副次評価項目

i）最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間

肝性脳症起因の入院は、それぞれ L-105 群で 140 名中 19 名、プラセボ群で 159 名中 36 名であった。L-105 は、6 ヵ月の治療期間で肝性脳症関連の症状での入院を有意に抑制した。プラセボ群に比して L-105 群のハザード比は、肝性脳症関連の症状での入院のリスクに対して 0.500（95%信頼区間：0.287～0.873、p=0.0129）であった。

したがって、プラセボ群と比較して、L-105 群の肝性脳症起因の入院のリスクは 50%減少した（図 2.7.6-12）。

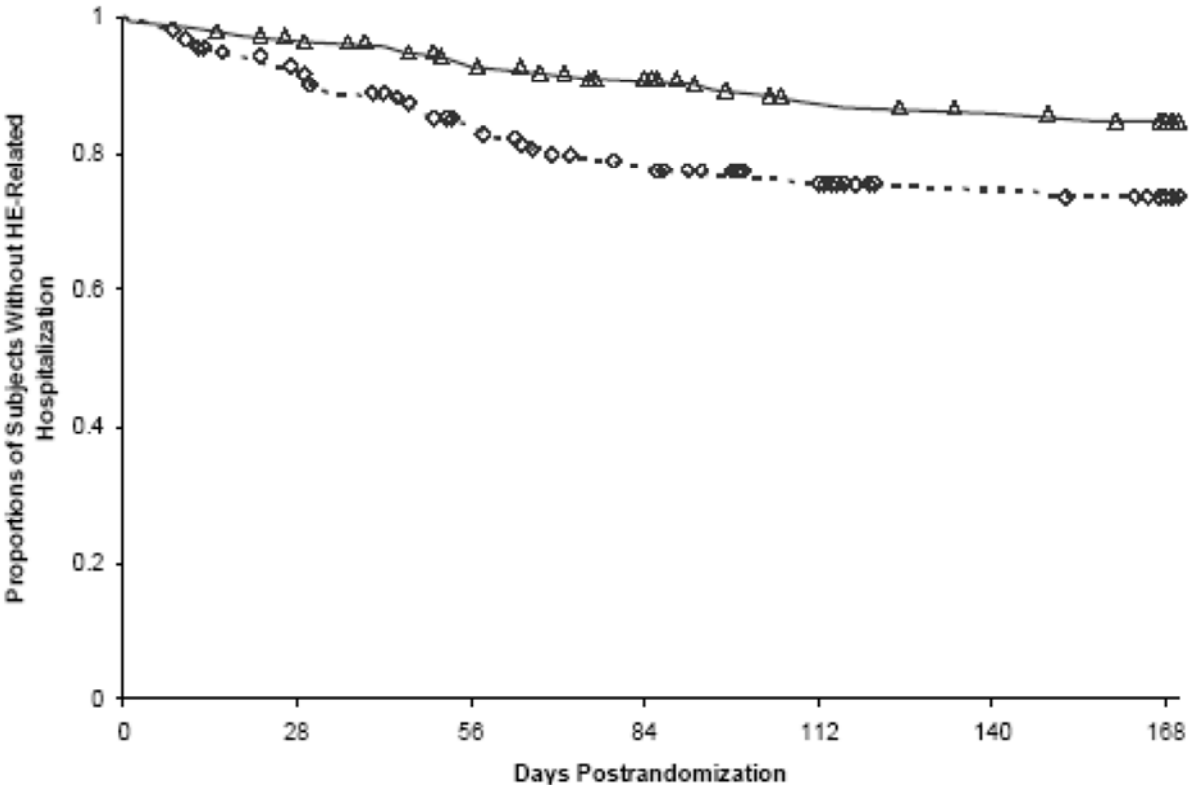


図 2.7.6-12. 最初の肝性脳症関連の症状で入院するまでの期間

実線：L-105 群、破線：プラセボ群

ii）Conn スコアが悪化するまでの期間

6 ヵ月の治療期間で Conn スコアが悪化した被験者は、L-105 群が 140 名中 37 名、プラセボ群が 159 名中 77 名であった。

両群間の Conn スコアが悪化するまでの期間の Kaplan-Meier 推定値を比較した結果、L-105 の高度に有意な抑制効果が示された（p<0.0001）。プラセボ群と比較して L-105 群の Conn スコア悪化（すなわち、精神状態の悪化）リスクに対するハザード比は、0.463（95%信頼区間 : 0.312～0.685）であった（図 2.7.6-13）。

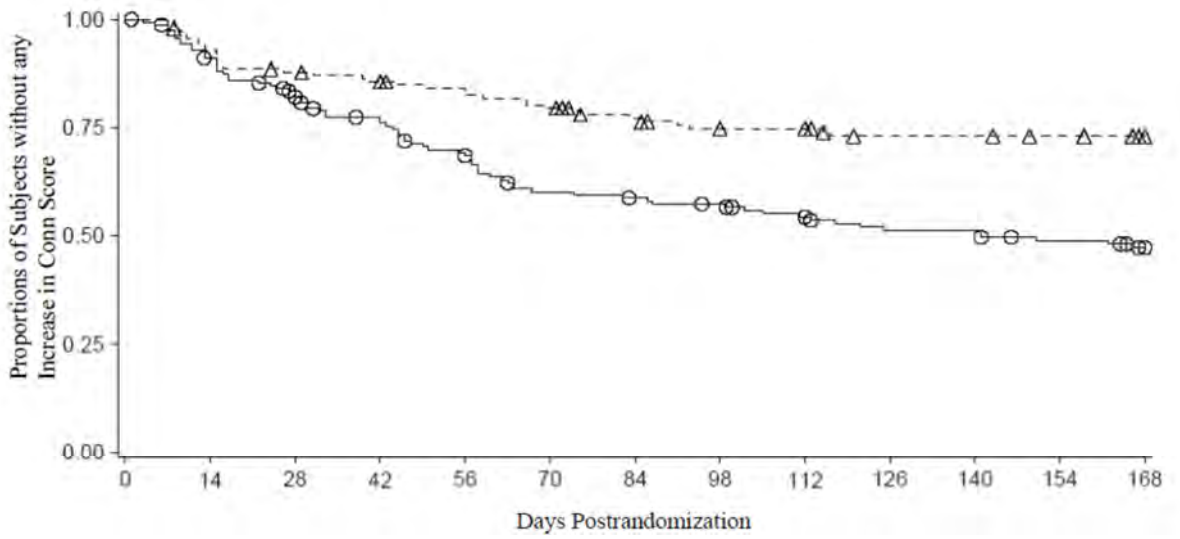


図 2.7.6-13. Conn スコアが悪化するまでの期間（RFHE3001）

破線：L-105 群、実線：プラセボ群

iii）羽ばたき振戦グレードが悪化するまでの期間

プラセボ群に比して L-105 群の羽ばたき振戦グレードの増加（すなわち、神経運動機能の悪化）リスクに対するハザード比は、0.646（95%信頼区間：0.414～1.008、p=0.0523）であり、L-105 の有意な抑制効果が示された。

iv）治験終了時の慢性肝疾患質問票（CLDQ）の疲労ドメインスコアのベースラインからの変化

L-105 群とプラセボ群の間の CLDQ の最小差は、CLDQ の疲労ドメインスコアでのベースラインからの変化で観察された。精神状態と運動神経状態が変化するため、肝性脳症発作中に CLDQ 評価を完了することができない被験者がいたことに注意することは重要である。そのため、精神状態は治療評価の終了の時点でベースラインの水準に近づいていたように、CLDQ の結果は、肝性脳症の発作を生じた被験者のベースライン水準とほぼ同様になっているかもしれない。

v）治験終了時の血中アンモニア濃度のベースラインからの変化

血中アンモニアの解析結果を、表 2.7.6-131 及び表 2.7.6-132 に示した。

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は、L-105 群で顕著に減少し、その減少はプラセボ群に比して統計学的に有意な傾向を示した（p=0.0818；共分散分析）。

表 2.7.6-131. 血中アンモニア濃度

投与群	時期	被験者数	血中アンモニア濃度（平均）（μg/dL）	標準偏差
L-105	ベースライン	132	87.9	47.76
	治験終了後	132	83.9	45.02
プラセボ	ベースライン	149	92.1	55.24
	治験終了後	141	88.4	45.75

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

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

[a] ベースラインを共変量とした共分散分析

c) その他の副次評価項目および三次評価項目

i）肝性脳症昏睡度（Conn スコア）、羽ばたき振戦グレードの変化

肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の解析結果を、表 2.7.6-133 に示した。

ベースラインから治験終了時（最終事後ベースライン評価又は発作時点での評価）の Conn スコアの変化［-1（改善）、0（変化なし）、+1、+2 又は+3（悪化）］を有する被験者の割合を評価した結果、L-105 群で統計学的に有意な治療効果が示された。すなわち、プラセボ群と比べて、L-105 群の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の悪化は有意に抑制された（プラセボの 2.46 倍、$p<0.0001$；ロジスティック回帰モデル）。プラセボ群と比べて、L-105 群の肝性脳症昏睡度（Conn スコア）の変化は-1 又は 0 の割合が高く（L-105 群で 77.1%、プラセボ群で 53.9%）、+1～+4 の割合は低かった（L-105 群で 22.9%、プラセボ群で 46%）。

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

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

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

ベースラインから治験終了時点までの羽ばたき振戦グレードの変化に対して、プラセボ群に対する L-105 群での被験者の比率が有意に高かったのは、羽ばたき振戦グレードでのベースラインからの-2、-1、0（88.5% vs. 77.0%）の変化であり、有意に低い被験者の比率は、+1～+4 の変化であった（11.6% vs. 23.2%）。すなわち、プラセボ群と比べて、L-105 群の羽ばたき振戦の悪化は有意に抑制された（プラセボの 1.92 倍、p=0.0262）。

他の副次評価項目および三次評価項目の解析結果は、主要評価項目、主要な副次評価項目の結果と一致していた。

計画された有効性の評価項目である SBP と診断されるまでの期間及び、肝性脳症起因の重篤な有害事象が発現し、入院を要した期間は解析されなかった。SBP と診断されるまでの期間は、SBP と診断された被験者が 7 名のみであったため、解析されなかった。

これらの SBP データはデータリストに表示した。肝性脳症起因の重篤な有害事象が発現し、入院を要した期間は、解析するのに利用可能なデータが不十分であった。

3） 安全性の解析

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

有害事象、重度の有害事象、治験薬に関連のある有害事象、中止の原因となった有害事象が発現した被験者、死亡した被験者の割合は両群間で類似していた。

有害事象（TEAE）は 79.9%（239/299 名）に発現し、L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 80.0%（112/140 名）及び 79.9%（127/159 名）であった。

L-105 群又はプラセボ群のいずれかの群で 2%以上に発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率を表 2.7.6-134 に示した。

いずれかの群で 10%以上に発現した有害事象（TEAE）は、末梢性浮腫（L-105 群 15.0%、プラセボ群 8.2%）、悪心（14.3%、13.2%）、浮動性めまい（12.9%、8.2%）、疲労（12.1%、11.3%）、腹水（11.4%、9.4%）、下痢（10.7%、13.2%）、頭痛（10.0%、10.7%）及び肝性脳症（12.1%、21.4%）であった。

L-105 群の方が発現率が高かった有害事象（TEAE）は、末梢性浮腫（L-105 群 15.0%、プラセボ群 8.2%）、浮動性めまい（12.9%、8.2%）、貧血（7.9%、3.8%）、発熱（6.4%、3.1%）及び関節痛（6.4%、2.5%）であった。

表 2.7.6-134. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE3001）（≧2%）

器官別大分類 基本語	L-105 （N=140）		プラセボ （N=159）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
全有害事象	112	80.0	127	79.9
感染症および寄生虫症	46	32.9	49	30.8
蜂巣炎	3	2.1	3	1.9
肺炎	4	2.9	1	0.6
鼻炎	3	2.1	1	0.6
上気道感染	3	2.1	3	2.1
尿路感染	8	5.7	14	8.8
血液およびリンパ系障害	15	10.7	8	5.0
貧血	11	7.9	6	3.8
代謝および栄養障害	28	20.0	21	13.2
脱水	5	3.6	2	1.3
高血糖	3	2.1	2	1.3
高カリウム血症	5	3.6	2	1.3
低血糖症	3	2.1	2	1.3
低ナトリウム血症	3	2.1	2	1.3
食欲減退[a]	3	2.1	6	3.8
食欲減退[b]	3	2.1	2	1.3
精神障害	27	19.3	29	18.2
不安	5	3.6	7	4.4
錯乱状態	5	3.6	5	3.1
うつ病	10	7.1	8	5.0
不眠症	10	7.1	11	6.9
神経系障害	53	37.9	64	40.3
健忘	3	2.1	1	0.6
注意力障害	3	2.1	0	0.0
浮動性めまい	18	12.9	13	8.2
頭痛	14	10.0	17	10.7
肝性脳症	17	12.1	34	21.4
感覚鈍麻	3	2.1	0	0.0
記憶障害	3	2.1	1	0.6
振戦	4	2.9	4	2.5
血管障害	8	5.7	7	4.4
低血圧	3	2.1	2	1.3

表 2.7.6-134. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE3001）（≧2%）（続き 1）

器官別大分類 基本語	L-105 （N=140）		プラセボ （N=159）	
	発現例数	発現率（%）	発現例数	発現率（%）
呼吸器、胸郭および縦隔障害	36	25.7	39	24.5
咳嗽	10	7.1	11	6.9
呼吸困難	9	6.4	7	4.4
鼻出血	6	4.3	6	3.8
喉頭痛	3	2.1	4	2.5
胃腸障害	72	51.4	67	42.1
腹部不快感	3	2.1	1	0.6
腹部膨満	11	7.9	12	7.5
腹痛	12	8.6	13	8.2
下腹部痛	3	2.1	2	1.3
上腹部痛	9	6.4	8	5.0
腹部圧痛	3	2.1	2	1.3
腹水	16	11.4	15	9.4
便秘	9	6.4	10	6.3
下痢	15	10.7	21	13.2
口内乾燥	4	2.9	3	1.9
放屁	3	2.1	6	3.8
悪心	20	14.3	21	13.2
食道静脈瘤出血	4	2.9	2	1.3
嘔吐	10	7.1	14	8.8
肝胆道系障害	11	7.9	14	8.8
肝硬変	3	2.1	6	3.8
黄疸	5	3.6	7	4.4
皮膚および皮下組織障害	29	20.7	24	15.1
そう痒症	13	9.3	10	6.3
発疹	7	5.0	6	3.8
筋骨格系および結合組織障害	31	22.1	32	20.1
関節痛	9	6.4	4	2.5
背部痛	9	6.4	10	6.3
筋痙縮	13	9.3	11	6.9
筋肉痛	3	2.1	1	0.6
四肢痛	3	2.1	2	1.3

表 2.7.6-134. 有害事象の発現例数及び発現率（RFHE3001）（≧2%）（続き 2）

器官別大分類 基本語	L-105 （N=140）		プラセボ （N=159）	
	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	56	40.0	52	32.7
無力症	4	2.9	12	7.5
胸痛	3	2.1	2	1.3
疲労	17	12.1	18	11.3
全身性浮腫	3	2.1	2	1.3
浮腫	3	2.1	6	3.8
末梢性浮腫	21	15.0	13	8.2
疼痛	4	2.9	3	1.9
発熱	9	6.4	5	3.1
臨床検査	13	9.3	19	11.9
体重増加	3	2.1	3	1.9
傷害、中毒および処置合併症	16	11.4	16	10.1
転倒	3	2.1	1	0.6
挫傷	5	3.6	3	1.9
処置による疼痛	3	2.1	1	0.6

MedDRA/J Version 18.0

[a] 読替前は Decreased appetite、[b] 読替前は Anorexia

治験薬と関連のある有害事象（TEAE）は 20.4%（61/299 名）に発現し、L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 19.3%（27/140 名）及び 21.4%（34/159 名）であった。いずれかの群で 5%以上に発現した TEAE は、下痢（L-105 群 3.6%、プラセボ群 6.9%）及び悪心（2.9%、7.5%）であった。治験期間中又は最終投与後 30 日以内に SAE が発現し死亡した被験者数は 21 名であり、L-105 群で 10 名、プラセボ群で 11 名であった。死因の大部分は疾患進行によるものであった（肝硬変、非代償性肝硬変、肝不全、アルコール性肝硬変、末期肝不全、食道静脈瘤、食道静脈瘤出血）。食道静脈瘤出血で死亡した L-105 群の 3 名について、食道静脈瘤出血の発現日はそれぞれ L-105 投与中止の 104、27、125 日後であった（全 3 名に門脈圧亢進症の病歴があり、2 名に食道静脈瘤の病歴があった。1 名は門脈大静脈バイパス術の準備のために食道静脈瘤出血発現の 27 日前に試験を中止した）。治験薬と関連のある死亡例はなかった。

肝性脳症を除く重篤な有害事象（TEAE）は 29.1%（88/299 名）に認められ、L-105 群で 34.3%（48/140 名）、プラセボ群で 25.2%（40/159 名）であった。また、両群で 5 名以上に発現した重篤な有害事象（TEAE）の発現例数は、腹水（L-105 群 4 名、プラセボ群 4 名）、食道静脈瘤（4 名、2 名）、肺炎（4 名、1 名）、肝硬変（3 名、6 名）、蜂巣炎（3 名、2 名）、全身性浮腫（3 名、2 名）及び急性腎不全（2 名、4 名）であった。治験薬と関連のある重篤な有害事象（TEAE）は、L-105

群で 4/140 名、プラセボ群で 3/159 名に発現し、L-105 群では肝性脳症及びクロストリジウム性大腸炎（各 2 名）、下痢、腹水及び発熱（各 1 名）、プラセボ群では肝性脳症（3 名）であった。プラセボ群と比較して、L-105 群で多く発現した重篤な有害事象（TEAE）は、貧血（L-105 群 4 名、プラセボ群 0 名）、嘔吐（3 名、0 名）、肺炎（4 名、1 名）、クロストリジウム性大腸炎（2 名、0 名）、高カリウム血症（2 名、0 名）、胸水（2 名、0 名）であった。これらのうち、クロストリジウム性大腸炎のみが L-105 と関連ありと判断された。有害事象が原因で治療を中止した被験者は 25.1%（75/299 名）であり、L-105 群で 21.4%（30/140 名）、プラセボ群で 28.3%（45/159 名）であった。中止例で最も多かった有害事象は肝性脳症であり、L-105 群で 14/140 名（10.0%）、プラセボ群で 30/159 名（18.9%）であった。重篤な TEAE（死亡も含む）及び肝性脳症を除いた TEAE は、下痢、脱水、発疹及び錯乱状態であった。このうち、下痢（L-105 群 1 名）及び発疹（L-105 群 1 名、プラセボ群 1 名）は治験薬との関連が否定されなかった。

高度の有害事象（TEAE）は 28.8%（86/299 名）に発現し、L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 26.1%（37/140 名）及び 30.8%（49/159 名）であった。両群で 5 名以上に発現した有害事象（TEAE）は、L-105 群、プラセボ群の順で、貧血（4 名、2 名）、腹水（4 名、3 名）、腹痛（4 名、3 名）、肝不全（1 名、4 名）、肝性脳症（9 名、22 名）、食道静脈瘤（3 名、2 名）であった。

臨床検査値及びバイタルサインについて、ベースラインから最終観察日までの変化が少なく、プラセボ群と L-105 群との間に一貫性のある差はなかった。

4） 結論

本治験は､肝性脳症の既往歴のある患者を対象としてL-105の効果を証明する臨床試験であり、その結果を公表するまでに長年を要した（1984 年開始）。大規模（299 名）、プラセボ対照、ランダム化、二重盲検、長期（6 ヵ月）、多施設共同（米国、カナダ、ロシア）試験を実施し、肝性脳症の既往歴のある患者に対する L-105 の効果（肝性脳症の寛解維持）を確認した。

肝性脳症の既往歴のある患者を対象とした、L-105（550 mg、BID）の 6 ヵ月間投与が、プラセボと比較して、肝性脳症発作を有意に抑制した。また、本治験で評価した肝性脳症発作は、臨床的に意味のある神経症状の悪化を示し、重要なことに、本治験で肝性脳症発作を発症した患者の 56%が入院を必要とした。

L-105 の予防効果は、共変量解析、感度解析及びサブグループ解析の有意な結果と一致し、再発リスクを減少させた。治療必要数を算出したところ、肝性脳症発作の再発がプラセボ投与と比較して 1 名少なくなるのに必要な L-105 投与患者数は 4 名であった。肝性脳症発作の発現頻度が減少したことで、L-105 はセルフケアできない患者に別の形で寄与し、ケアが必要な患者の家族の負担をやわらげ、患者及び医療保険制度において入院の負担を減少させた。

L-105 の効果を示す有意な結果が、肝性脳症関連の入院回避、Conn スコア増加の抑制などの主要な副次評価項目で示された。

治療必要数を算出したところ、肝性脳症を原因とする入院がプラセボ投与と比較して 1 名少なくなるのに必要な L-105 投与患者数は 9 名であった。プラセボ群と比較して、L-105 群で肝性脳症起因の入院リスクが有意に減少したことから、本治験での有効性における臨床意義が示された。

また、Conn スコアを指標とした肝性脳症症状の寛解維持又は改善が広く浸透しており、肝性脳症症状の悪化は、プラセボ群と比較して L-105 群で有意に少なかった（p<0.0001）（ベースラインから治験終了時点での Conn スコアの変化が-1 又は 0 の場合、寛解維持又は改善とし、+1～+3 の場合、悪化とした）。

重度の慢性肝疾患を有する患者を対象とした本治験で、L-105 の忍容性は良好であった。有害事象（TEAE）の発現頻度は L-105 群とプラセボ群とで類似していた。有害事象及び臨床検査値の所見は、ラクツロース治療を受けた慢性肝疾患を有する患者で通常見られる有害事象（下痢、悪心、末梢性浮腫及び貧血など）で、予測可能なものであった。

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）

（1） 試験方法

先行する「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）を完了した患者を対象に、L-105 の 400 mg（200 mg × 2 錠）を 1 日 3 回、10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を確認した。試験方法の概略を表 2.7.6-135 に示した。

表 2.7.6-135. 試験方法の概略（L-105/3-A）

治験の標題	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）
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 III 相
目的	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。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：最大 180 名［先行試験（L-105/2-A）を完了した患者］ 解析時：安全性の解析対象集団　L-105 群 69 名、ラクチトール群 73 名 FAS　L-105 群 69 名、ラクチトール群 73 名 先行試験を完了した患者を対象として、有効性及び安全性を探索的に検討することを目的としているため、被験者数は統計的に設定しなかった。
選択基準	1. 先行試験（L-105/2-A）を完了した患者 2. 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 3. 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 2.7.6-135. 試験方法の概略（L-105/3-A）（続き 1）

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. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上の患者 4. 急性肝炎又は慢性肝炎の急性増悪期の患者 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. 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 7. 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 8. 妊娠中（可能性を含む）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） 9. 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	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。
投与量	1200 mg/day
投与方法	L-105-200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、10 週間、毎食後に反復経口投与する。
評価項目	有効性： 1. 血中アンモニア濃度（実測値及びグレード） 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］ 3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類） 4. 羽ばたき振戦（グレード） 5. 精神神経機能（Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test） 6. 脳波（グレード） 7. QOL

表 2.7.6-135. 試験方法の概略（L-105/3-A）（続き 2）

評価項目（続き）	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 ＜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。
統計手法	有効性： 各評価項目について、測定時期ごとに平均値及び標準偏差などを算出した。また、先行試験（L-105/2-A）の投与群別にも同様に算出した。 安全性： 有害事象の発現率などを算出した。その他の各評価項目について、測定時期ごとに要約統計量を算出した。

（2） 試験成績

本治験では、計 142 名の被験者が登録され、全ての被験者を FAS 及び安全性の解析対象集団とした。

1） 被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6-14 に示した。治験薬を投与された 142 名の投与群の内訳は、先行試験の L-105 群が 69 名、ラクチトール群が 73 名であった。

全体での治験完了例は、124 名（87.3%）であり、中止例は 18 名（12.7%）であった。中止理由は、「有害事象が発現し、治験責任（分担）医師が治験継続は困難と判断した場合」が 10 名（7.0%）、「その他」が 3 名（2.1%）、「被験者の同意撤回」及び「治験実施計画書違反により治験責任（分担）医師が中止すべきと判断した場合」が各 2 名（1.4%）、並びに「肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上」が 1 名（0.7%）であった。「その他」の内訳は、合併症の治療のため、除外基準に抵触していることが判明したため、及び転院のためが各 1 名であった。

治験実施計画書から逸脱した被験者は、全体では 142 名中 5 名（3.5%）で、逸脱内容は、「併用禁止療法に関する違反」が 3 名及び「選択／除外基準違反」が 2 名であった。

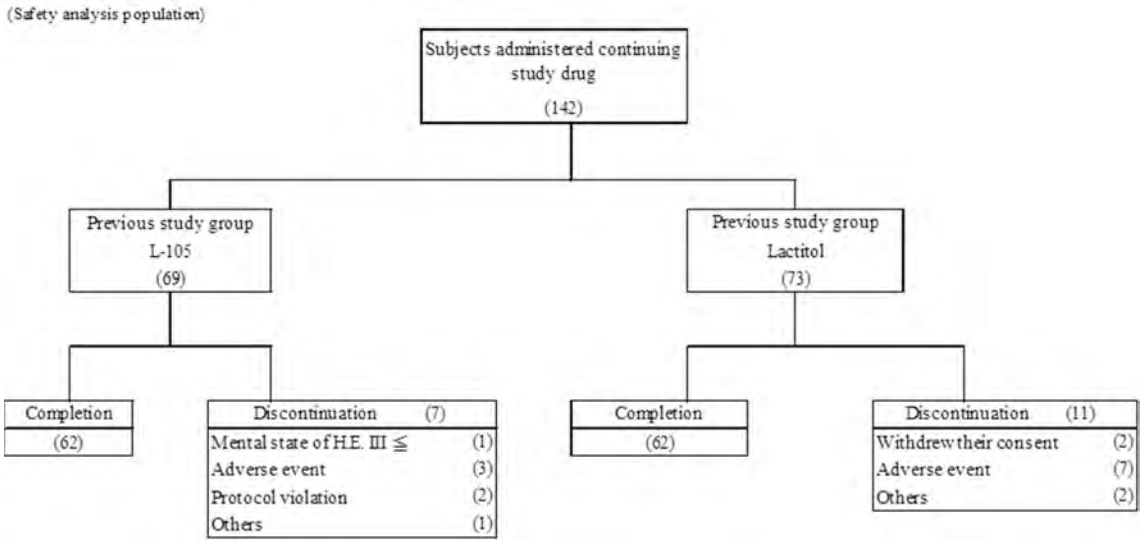


図 2.7.6-14. 被験者の内訳（L-105/3-A）

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での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-136 に示した。

性別は男性が先行試験の L-105 群で 50.7%（35/69 名）及びラクチトール群で 50.7%（37/73 名）（以下同順）、並びに女性が 49.3%（34/69 名）及び 49.3%（36/73 名）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は 64.0 ± 8.3 及び 61.4 ± 10.3 歳、並びに体重は 63.35 ± 15.38 及び 65.56 ± 12.37 kg であった。

また、先行試験（L-105/2-A）で、投与群間で有意（有意水準 0.10）となった場合に追加解析をすることとしていた項目のうち、割合の高い（50%超）カテゴリーは、原疾患（肝硬変）「有」、原疾患（門脈大循環短絡）「有」及び前治療歴（合成二糖類の使用）「有」であった。

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）

(FAS)

(%)

Item	Unit	Summary statistics		Previous study group (L-105/2-A)		
			Overall total N=142	L-105 N=69	Lactitol N=73
Sex		Male	72 (50.7)	35 (50.7)	37 (50.7)
		Female	70 (49.3)	34 (49.3)	36 (49.3)
Age	(years)	N	142	69	73
		Mean	62.7	64.0	61.4
		SD	9.4	8.3	10.3
		Median	64.0	66.0	64.0
		Min	28	39	28
		Max	74	74	74
		20-39 years	5 (3.5)	1 (1.4)	4 (5.5)
		40-49 years	6 (4.2)	2 (2.9)	4 (5.5)
		50-59 years	29 (20.4)	15 (21.7)	14 (19.2)
		60-69 years	63 (44.4)	27 (39.1)	36 (49.3)
		70-74 years	39 (27.5)	24 (34.8)	15 (20.5)
Weight	(kg)	N	142	69	73
		Mean	64.48	63.35	65.56
		SD	13.91	15.38	12.37
		Median	63.00	61.20	64.00
		Min	36.7	39.6	36.7
		Max	131.2	131.2	97.0
Medical history		No	41 (28.9)	16 (23.2)	25 (34.2)
		Yes	101 (71.1)	53 (76.8)	48 (65.8)
Concomitant symptoms of primary disease		No	12 (8.5)	6 (8.7)	6 (8.2)
		Yes	130 (91.5)	63 (91.3)	67 (91.8)
Concomitant symptoms of primary disease (splenomegaly)		No	29 (20.4)	13 (18.8)	16 (21.9)
		Yes	101 (71.1)	50 (72.5)	51 (69.9)
Concomitant symptoms of primary disease (jaundice)		No	116 (81.7)	58 (84.1)	58 (79.5)
		Yes	14 (9.9)	5 (7.2)	9 (12.3)
Concomitant symptoms of primary disease (ascites)		No	83 (58.5)	37 (53.6)	46 (63.0)
		Yes	47 (33.1)	26 (37.7)	21 (28.8)
Concomitant symptoms of primary disease (gastroesophageal varices)		No	45 (31.7)	26 (37.7)	19 (26.0)
		Yes	85 (59.9)	37 (53.6)	48 (65.8)
Concomitant symptoms of primary disease (others)		No	54 (38.0)	28 (40.6)	26 (35.6)
		Yes	76 (53.5)	35 (50.7)	41 (56.2)
Concomitant diseases		No	4 (2.8)	1 (1.4)	3 (4.1)
		Yes	138 (97.2)	68 (98.6)	70 (95.9)
Previous medication		No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
		Yes	142 (100.0)	69 (100.0)	73 (100.0)
Previous medication (synthetic disaccharides)		No	50 (35.2)	24 (34.8)	26 (35.6)
		Yes	92 (64.8)	45 (65.2)	47 (64.4)
Cirrhosis		No	3 (2.1)	1 (1.4)	2 (2.7)
		Yes	139 (97.9)	68 (98.6)	71 (97.3)
		Cause Hepatitis B	14 (10.1)	6 (8.8)	8 (11.3)
		Hepatitis C	55 (39.6)	26 (38.2)	29 (40.8)
		Alcoholic liver disease	31 (22.3)	15 (22.1)	16 (22.5)
		Others	39 (28.1)	21 (30.9)	18 (25.4)
Child-Pugh score		A	28 (19.7)	12 (17.4)	16 (21.9)
		B	87 (61.3)	45 (65.2)	42 (57.5)
		C	27 (19.0)	12 (17.4)	15 (20.5)
Portal-systemic shunt		No	49 (34.5)	27 (39.1)	22 (30.1)
		Yes	93 (65.5)	42 (60.9)	51 (69.9)
		History of TIPS No	92 (98.9)	42 (100.0)	50 (98.0)
		Yes	1 (1.1)	0 (0.0)	1 (2.0)
Hepatic encephalopathy		New-onset	91 (64.1)	41 (59.4)	50 (68.5)
		Recurrent	51 (35.9)	28 (40.6)	23 (31.5)

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）（続き）

(FAS)

(%)

Item	Unit	Summary statistics		Previous study group (L-105/2-A)	
			Overall total N=142	L-105 N=69	Lactitol N=73
Duration of H.E.	(months)	N	142	69	73
		Mean	23.2	23.0	23.3
		SD	27.8	25.6	29.9
		Median	12.0	15.0	9.0
		Min	0	0	0
		Max	126	104	126
Cause for the development of H.E.		Protein overload	11 (7.7)	7 (10.1)	4 (5.5)
		Constipation	51 (35.9)	23 (33.3)	28 (38.4)
		Gastrointestinal haemorrhage	4 (2.8)	0 (0.0)	4 (5.5)
		Dehydration	19 (13.4)	5 (7.2)	14 (19.2)
		Infection	2 (1.4)	1 (1.4)	1 (1.4)
		Others	55 (38.7)	33 (47.8)	22 (30.1)
Mental state of H.E.		Normal	29 (20.4)	0 (0.0)	29 (39.7)
		I	88 (62.0)	55 (79.7)	33 (45.2)
		II	25 (17.6)	14 (20.3)	11 (15.1)
Blood ammonia level	(μg/dL)	166＞	115 (81.0)	55 (79.7)	60 (82.2)
		166≦	27 (19.0)	14 (20.3)	13 (17.8)
ECG Abnormality		No	87 (61.3)	41 (59.4)	46 (63.0)
		Yes; Not clinically significant	55 (38.7)	28 (40.6)	27 (37.0)
		Yes; Clinically significant	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

b)　肝性脳症の基準値の特性

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験（L-105/2-A）の L-105 群が 134.47 ± 49.95 μg/dL、及びラクチトール群が 123.91 ± 57.12 μg/dL（以下同順）、並びに PSE 指数は 0.33 ± 0.11 及び 0.24 ± 0.17 であった。

肝性脳症昏睡度で最も割合の高いカテゴリーは、「I」であった［先行試験の L-105 群が 79.7%（55/69 名）、及びラクチトール群が 45.2%（33/73 名）］。また、先行試験のラクチトール群（先行試験でラクチトールを 14 日間経口投与した被験者集団）については、本治験の L-105 服薬開始時点を基準（ベースライン）にして集計したため、肝性脳症昏睡度「異常なし」が 39.7%（29/73 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、先行試験の L-105 群では「1」及び「2」［それぞれ、30.4%（21/69 名）及び 29.0%（20/69 名）］、ラクチトール群では「2」及び「1」「3」［それぞれ、26.0%（19/73 名）及び 20.5%（15/73 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」であった［先行試験の L-105 群では 49.3%（34/69 名）及び 39.1%（27/69 名）、ラクチトール群では 72.2%（52/73 名）及び 20.8%（15/73 名）］。

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、先行試験の L-105 群では「1」及び「2」［それぞれ、40.6%（28/69 名）及び 34.8%（24/69 名）］、ラクチトール群では「1」及び「0」［それぞれ、44.4%（32/73 名）及び 30.6%（22/73 名）］であった。

3） 有効性の解析

肝性脳症患者に L-105 を 1 日 3 回、10 週間経口投与した際の有効性を評価した。また、先行試験（L-105/2-A）の投与群別（L-105 群、ラクチトール群）にも同様に評価した。

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

有効性評価の解析対象集団は FAS とし、要約統計量を表 2.7.6-137 に示した。

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Overall total	Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	142	129.04	53.83	114.00	27.0	302.0
			Day 15	140	114.79	62.28	92.00	25.0	325.3
			Day 29	134	109.09	50.64	98.00	20.0	302.0
			Day 43	130	104.80	45.35	92.00	27.0	229.0
			Day 57	124	103.79	48.65	92.50	33.0	285.0
			Day 71	124	107.07	47.59	103.50	21.0	254.0
			Day 85	59	105.97	42.81	97.00	38.0	239.0
			Final visit	140	107.97	50.94	100.00	21.0	282.0
	PSE index		Baseline	140	0.29	0.15	0.29	0.00	0.67
			Day 15	140	0.19	0.14	0.17	0.00	0.67
			Day 29	134	0.17	0.12	0.13	0.00	0.54
			Day 43	130	0.16	0.12	0.13	0.00	0.54
			Day 57	124	0.16	0.12	0.13	0.00	0.54
			Day 71	124	0.16	0.13	0.13	0.00	0.54
			Day 85	59	0.15	0.11	0.13	0.00	0.46
			Final visit	140	0.16	0.13	0.13	0.00	0.54
	PSE index percent change form baseline	(%)	Day 15	131	22.19	68.67	33.33	-400.00	100.00
			Day 29	126	29.72	60.99	42.26	-400.00	100.00
			Day 43	122	33.77	51.25	38.75	-200.00	100.00
			Day 57	116	37.98	52.73	50.00	-200.00	100.00
			Day 71	116	36.06	54.15	44.60	-200.00	100.00
			Day 85	59	55.09	31.57	60.00	-37.50	100.00
			Final visit	131	34.07	56.49	42.86	-200.00	100.00
	Mental state of H.E.		Baseline	142	1.0	0.6	1.0	0	2
			Day 15	140	0.5	0.6	0.0	0	2
			Day 29	134	0.4	0.5	0.0	0	2
			Day 43	130	0.4	0.5	0.0	0	2
			Day 57	124	0.4	0.6	0.0	0	2
			Day 71	124	0.4	0.6	0.0	0	2
			Day 85	59	0.3	0.5	0.0	0	2
			Final visit	140	0.4	0.6	0.0	0	2
	Blood ammonia grade		Baseline	142	2.2	1.2	2.0	0	4
			Day 15	140	1.7	1.4	1.0	0	4
			Day 29	134	1.7	1.3	1.0	0	4
			Day 43	130	1.6	1.3	1.0	0	4
			Day 57	124	1.5	1.2	1.0	0	4
			Day 71	124	1.7	1.3	2.0	0	4
			Day 85	59	1.6	1.2	1.0	0	4
			Final visit	140	1.7	1.3	2.0	0	4
	Asterixis grade		Baseline	141	0.5	0.7	0.0	0	2
			Day 15	140	0.3	0.5	0.0	0	2
			Day 29	134	0.1	0.3	0.0	0	1
			Day 43	130	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 57	124	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 71	124	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 85	59	0.2	0.4	0.0	0	1
			Final visit	140	0.2	0.4	0.0	0	2
	Number connection test-A grade		Baseline	141	1.3	1.0	1.0	0	4
			Day 15	140	1.0	0.9	1.0	0	4
			Day 29	134	1.0	0.8	1.0	0	4
			Day 43	130	0.8	0.8	1.0	0	4
			Day 57	124	0.8	0.8	1.0	0	4
			Day 71	124	0.8	0.8	1.0	0	4
			Day 85	59	0.8	0.8	1.0	0	4
			Final visit	140	0.8	0.8	1.0	0	4
	Number connection test-A	(sec)	Baseline	141	48.73	23.93	40.30	17.4	120.0
			Day 15	140	40.82	19.63	35.10	14.7	120.0
			Day 29	134	40.13	18.35	35.40	17.8	120.0
			Day 43	130	38.04	16.17	33.65	16.6	120.0
			Day 57	124	38.25	18.63	32.45	17.8	120.0
			Day 71	124	36.57	16.67	31.80	15.2	120.0
			Day 85	59	37.56	16.56	32.90	19.5	120.0
			Final visit	140	37.30	17.94	31.90	15.2	120.0

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）（続き 1）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Overall total	Number connection test-B	(sec)	Baseline	141	102.70	51.02	90.40	29.4	180.0
			Day 15	140	85.78	45.16	71.10	21.5	180.1
			Day 29	134	80.16	42.52	66.80	24.9	180.0
			Day 43	130	78.61	45.50	65.70	23.7	180.0
			Day 57	124	73.19	42.36	57.95	20.4	180.0
			Day 71	124	73.96	40.06	61.85	26.5	180.0
			Day 85	59	83.00	43.90	72.20	31.1	180.0
			Final visit	140	76.99	41.86	61.95	26.5	180.0
	Digit symbol test	(counts)	Baseline	141	11.4	6.9	11.0	0	29
			Day 15	140	13.2	6.7	13.0	0	29
			Day 29	134	14.1	6.6	14.5	0	32
			Day 43	130	14.6	6.7	14.0	0	29
			Day 57	124	15.2	6.9	15.0	0	33
			Day 71	124	15.2	6.5	15.0	0	30
			Day 85	59	14.0	6.3	14.0	2	32
			Final visit	140	14.9	6.9	14.0	0	32
	EEG grade		Baseline	42	1.0	0.9	1.0	0	3
			Day 15	20	1.0	0.9	1.0	0	3
			Day 71	16	0.5	0.7	0.0	0	2
			Day 85	17	0.6	0.8	0.0	0	2
			Final visit	37	0.6	0.8	0.0	0	2
	QOL (SF-8) Physical summary score	(%)	Baseline	142	46.20	7.81	47.16	20.31	60.27
			Day 15	140	46.63	7.93	47.98	24.08	58.85
			Day 29	134	46.43	8.22	47.64	19.12	57.09
			Day 43	130	46.76	7.81	48.10	24.32	58.39
			Day 57	124	46.17	8.34	47.71	17.45	57.51
			Day 71	124	45.50	9.05	47.39	12.88	59.32
			Day 85	59	47.27	8.69	48.27	27.09	58.21
			Final visit	140	45.42	9.20	47.37	12.88	59.12
	QOL (SF-8) Physical summary score change from baseline	(%)	Day 15	140	0.50	8.66	0.00	-28.01	30.70
			Day 29	134	0.33	8.19	0.28	-39.60	21.76
			Day 43	130	0.31	7.55	1.29	-27.45	22.36
			Day 57	124	-0.23	8.37	-0.02	-25.69	25.89
			Day 71	124	-0.97	8.60	0.00	-42.32	16.26
			Day 85	59	2.10	8.50	1.90	-21.44	25.08
			Final visit	140	-0.71	9.92	0.00	-42.32	25.89
	QOL (SF-8) Mental summary score	(%)	Baseline	142	48.71	7.28	49.99	22.40	59.57
			Day 15	140	49.54	7.06	51.11	28.42	61.15
			Day 29	134	49.47	6.83	51.27	27.83	63.13
			Day 43	130	49.92	5.93	51.39	29.76	60.05
			Day 57	124	49.64	6.42	50.21	25.98	59.89
			Day 71	124	49.13	6.94	50.65	24.85	59.66
			Day 85	59	50.00	5.85	51.58	33.82	58.79
			Final visit	140	48.95	6.81	50.19	24.85	58.79
	QOL (SF-8) Mental summary score change from baseline	(%)	Day 15	140	0.69	6.12	0.40	-18.28	29.24
			Day 29	134	0.55	6.70	0.12	-17.81	23.08
			Day 43	130	0.64	6.07	0.00	-19.07	23.08
			Day 57	124	0.29	5.89	0.09	-18.68	17.22
			Day 71	124	-0.09	7.04	0.19	-33.46	23.08
			Day 85	59	1.03	6.20	-0.10	-15.00	17.06
			Final visit	140	0.10	7.14	0.13	-33.46	22.09
	PSE index (including EEG)		Baseline	41	0.29	0.14	0.30	0.00	0.59
			Day 15	20	0.25	0.16	0.22	0.00	0.56
			Day 71	16	0.19	0.13	0.19	0.00	0.52
			Day 85	17	0.17	0.13	0.15	0.00	0.44
			Final visit	37	0.19	0.12	0.19	0.00	0.52

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）（続き 2）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
L-105	Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	69	134.47	49.95	118.00	80.0	268.0
			Day 15	69	122.22	62.42	105.00	28.0	325.3
			Day 29	66	113.23	53.36	101.00	20.0	302.0
			Day 43	63	104.75	45.63	96.00	27.0	219.0
			Day 57	61	102.80	43.63	95.00	35.0	253.0
			Day 71	62	110.90	47.10	107.14	35.0	249.0
			Day 85	59	105.97	42.81	97.00	38.0	239.0
			Final visit	69	111.94	53.08	101.00	35.0	282.0
	PSE index		Baseline	69	0.33	0.11	0.29	0.17	0.63
			Day 15	69	0.20	0.14	0.21	0.00	0.58
			Day 29	66	0.18	0.11	0.17	0.00	0.54
			Day 43	63	0.16	0.12	0.13	0.00	0.50
			Day 57	61	0.16	0.11	0.13	0.00	0.50
			Day 71	62	0.16	0.12	0.15	0.00	0.50
			Day 85	59	0.15	0.11	0.13	0.00	0.46
			Final visit	69	0.16	0.12	0.17	0.00	0.54
	PSE index percent change form baseline	(%)	Day 15	69	39.04	38.53	50.00	-57.14	100.00
			Day 29	66	44.35	32.63	57.14	-37.50	100.00
			Day 43	63	48.93	36.49	57.14	-50.00	100.00
			Day 57	61	52.17	34.57	66.67	-50.00	100.00
			Day 71	62	52.06	35.25	60.00	-50.00	100.00
			Day 85	59	55.09	31.57	60.00	-37.50	100.00
			Final visit	69	51.46	34.91	60.00	-42.86	100.00
	Mental state of H.E.		Baseline	69	1.2	0.4	1.0	1	2
			Day 15	69	0.5	0.6	0.0	0	2
			Day 29	66	0.4	0.6	0.0	0	2
			Day 43	63	0.4	0.5	0.0	0	2
			Day 57	61	0.4	0.6	0.0	0	2
			Day 71	62	0.4	0.5	0.0	0	2
			Day 85	59	0.3	0.5	0.0	0	2
			Final visit	69	0.3	0.5	0.0	0	2
	Blood ammonia grade		Baseline	69	2.3	1.1	2.0	1	4
			Day 15	69	1.9	1.4	2.0	0	4
			Day 29	66	1.8	1.3	2.0	0	4
			Day 43	63	1.7	1.3	1.0	0	4
			Day 57	61	1.6	1.2	1.0	0	4
			Day 71	62	1.8	1.3	2.0	0	4
			Day 85	59	1.6	1.2	1.0	0	4
			Final visit	69	1.7	1.3	2.0	0	4
	Asterixis grade		Baseline	69	0.6	0.7	1.0	0	2
			Day 15	69	0.3	0.5	0.0	0	2
			Day 29	66	0.1	0.3	0.0	0	1
			Day 43	63	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 57	61	0.2	0.4	0.0	0	1
			Day 71	62	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 85	59	0.2	0.4	0.0	0	1
			Final visit	69	0.2	0.4	0.0	0	2
	Number connection test-A grade		Baseline	69	1.5	0.9	1.0	0	4
			Day 15	69	1.1	0.9	1.0	0	4
			Day 29	66	1.1	0.8	1.0	0	4
			Day 43	63	0.9	0.8	1.0	0	4
			Day 57	61	0.8	0.8	1.0	0	3
			Day 71	62	0.8	0.8	1.0	0	3
			Day 85	59	0.8	0.8	1.0	0	4
			Final visit	69	0.9	0.9	1.0	0	4
	Number connection test-A	(sec)	Baseline	69	52.69	22.28	47.20	21.7	120.0
			Day 15	69	42.82	20.67	35.80	16.1	120.0
			Day 29	66	41.19	17.45	36.60	18.2	120.0
			Day 43	63	39.02	15.24	36.50	18.5	120.0
			Day 57	61	38.47	16.07	33.70	17.9	100.2
			Day 71	62	38.17	16.45	33.20	18.3	117.5
			Day 85	59	37.56	16.56	32.90	19.5	120.0
			Final visit	69	39.20	19.42	32.90	18.3	120.0

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）（続き 3）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
L-105	Number connection test-B	(sec)	Baseline	69	111.44	48.71	95.00	44.5	180.0
			Day 15	69	89.52	45.52	76.90	25.3	180.1
			Day 29	66	84.93	44.43	69.25	30.2	180.0
			Day 43	63	82.86	47.78	66.50	30.0	180.0
			Day 57	61	76.64	42.30	64.10	20.4	180.0
			Day 71	62	79.12	42.61	65.75	30.8	180.0
			Day 85	59	83.00	43.90	72.20	31.1	180.0
			Final visit	69	83.31	44.88	72.20	31.1	180.0
	Digit symbol test	(counts)	Baseline	69	9.3	6.0	9.0	0	27
			Day 15	69	11.8	6.1	13.0	0	28
			Day 29	66	12.8	6.1	13.0	2	28
			Day 43	63	13.5	6.0	14.0	0	29
			Day 57	61	13.9	6.3	15.0	3	33
			Day 71	62	13.8	5.8	14.0	2	29
			Day 85	59	14.0	6.3	14.0	2	32
			Final visit	69	13.8	6.7	14.0	0	32
	EEG grade		Baseline	21	1.2	1.0	1.0	0	3
			Day 15	20	1.0	0.9	1.0	0	3
			Day 85	17	0.6	0.8	0.0	0	2
			Final visit	21	0.7	0.8	1.0	0	2
	QOL (SF-8) Physical summary score	(%)	Baseline	69	44.29	8.65	45.70	20.31	60.27
			Day 15	69	47.51	7.43	49.50	24.08	57.09
			Day 29	66	46.75	8.05	47.81	26.45	56.31
			Day 43	63	47.55	7.55	49.04	27.84	57.04
			Day 57	61	46.63	8.46	47.91	17.45	56.31
			Day 71	62	46.64	8.44	47.75	24.41	59.32
			Day 85	59	47.27	8.69	48.27	27.09	58.21
			Final visit	69	46.99	8.59	48.04	26.45	58.21
	QOL (SF-8) Physical summary score change from baseline	(%)	Day 15	69	3.22	8.85	1.90	-27.83	30.70
			Day 29	66	2.41	7.61	2.35	-19.25	21.76
			Day 43	63	2.73	6.65	2.63	-18.78	22.36
			Day 57	61	1.78	8.67	1.90	-25.00	25.89
			Day 71	62	1.52	7.44	1.56	-20.99	16.26
			Day 85	59	2.10	8.50	1.90	-21.44	25.08
			Final visit	69	2.71	9.53	2.12	-21.44	25.89
	QOL (SF-8) Mental summary score	(%)	Baseline	69	48.50	7.43	50.33	26.47	59.57
			Day 15	69	49.79	7.22	52.54	28.42	61.15
			Day 29	66	50.13	6.92	52.90	31.38	63.13
			Day 43	63	49.81	5.53	50.94	33.30	60.05
			Day 57	61	49.88	6.28	49.97	29.28	58.79
			Day 71	62	49.44	6.79	52.07	32.23	59.66
			Day 85	59	50.00	5.85	51.58	33.82	58.79
			Final visit	69	49.23	6.54	51.18	31.38	58.79
	QOL (SF-8) Mental summary score change from baseline	(%)	Day 15	69	1.28	4.88	0.23	-13.45	13.22
			Day 29	66	1.56	6.33	0.91	-16.04	23.08
			Day 43	63	0.85	5.73	0.00	-12.83	23.08
			Day 57	61	0.73	5.73	0.85	-18.68	17.22
			Day 71	62	0.46	6.72	0.06	-16.83	23.08
			Day 85	59	1.03	6.20	-0.10	-15.00	17.06
			Final visit	69	0.72	6.22	-0.02	-16.04	17.06
	PSE index (including EEG)		Baseline	21	0.35	0.13	0.33	0.15	0.59
			Day 15	20	0.25	0.16	0.22	0.00	0.56
			Day 85	17	0.17	0.13	0.15	0.00	0.44
			Final visit	21	0.19	0.13	0.19	0.00	0.44

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）（続き 4）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Lactitol	Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	73	123.91	57.12	111.30	27.0	302.0
			Day 15	71	107.58	61.73	88.00	25.0	310.0
			Day 29	68	105.06	47.90	93.00	36.0	247.0
			Day 43	67	104.85	45.44	90.00	47.0	229.0
			Day 57	63	104.75	53.40	90.00	33.0	285.0
			Day 71	62	103.24	48.15	98.50	21.0	254.0
			Final visit	71	104.11	48.83	100.00	21.0	254.0
	PSE index		Baseline	71	0.24	0.17	0.21	0.00	0.67
			Day 15	71	0.17	0.14	0.17	0.00	0.67
			Day 29	68	0.16	0.12	0.13	0.00	0.50
			Day 43	67	0.16	0.13	0.13	0.00	0.54
			Day 57	63	0.16	0.13	0.13	0.00	0.54
			Day 71	62	0.16	0.14	0.13	0.00	0.54
			Final visit	71	0.16	0.14	0.13	0.00	0.54
	PSE index percent change form baseline	(%)	Day 15	62	3.44	87.85	13.39	-400.00	100.00
			Day 29	60	13.63	78.77	35.42	-400.00	100.00
			Day 43	59	17.58	59.50	28.57	-200.00	100.00
			Day 57	55	22.24	64.14	33.33	-200.00	100.00
			Day 71	54	17.68	65.50	26.79	-200.00	100.00
			Final visit	62	14.70	68.70	26.79	-200.00	100.00
	Mental state of H.E.		Baseline	73	0.8	0.7	1.0	0	2
			Day 15	71	0.5	0.6	0.0	0	2
			Day 29	68	0.4	0.5	0.0	0	2
			Day 43	67	0.4	0.6	0.0	0	2
			Day 57	63	0.5	0.6	0.0	0	2
			Day 71	62	0.4	0.6	0.0	0	2
			Final visit	71	0.5	0.6	0.0	0	2
	Blood ammonia grade		Baseline	73	2.1	1.3	2.0	0	4
			Day 15	71	1.5	1.4	1.0	0	4
			Day 29	68	1.6	1.3	1.0	0	4
			Day 43	67	1.6	1.3	1.0	0	4
			Day 57	63	1.5	1.2	1.0	0	4
			Day 71	62	1.6	1.2	1.5	0	4
			Final visit	71	1.6	1.2	2.0	0	4
	Asterixis grade		Baseline	72	0.3	0.6	0.0	0	2
			Day 15	71	0.3	0.5	0.0	0	2
			Day 29	68	0.1	0.4	0.0	0	1
			Day 43	67	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 57	63	0.2	0.4	0.0	0	2
			Day 71	62	0.2	0.4	0.0	0	2
			Final visit	71	0.2	0.4	0.0	0	2
	Number connection test-A grade		Baseline	72	1.1	1.0	1.0	0	4
			Day 15	71	0.9	0.9	1.0	0	4
			Day 29	68	0.9	0.9	1.0	0	4
			Day 43	67	0.8	0.8	1.0	0	4
			Day 57	63	0.8	0.9	1.0	0	4
			Day 71	62	0.7	0.8	1.0	0	4
			Final visit	71	0.7	0.8	1.0	0	4
	Number connection test-A	(sec)	Baseline	72	44.93	24.97	38.25	17.4	120.0
			Day 15	71	38.88	18.50	33.10	14.7	120.0
			Day 29	68	39.10	19.25	34.40	17.8	120.0
			Day 43	67	37.12	17.06	32.10	16.6	120.0
			Day 57	63	38.05	20.94	31.60	17.8	120.0
			Day 71	62	34.97	16.86	30.70	15.2	120.0
			Final visit	71	35.45	16.31	31.40	15.2	120.0

表 2.7.6-137. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）（続き 5）

(FAS)

Previous study group (L-105/2-A)	Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Median	Min	Max
Lactitol	Number connection test-B	(sec)	Baseline	72	94.31	52.09	77.05	29.4	180.0
			Day 15	71	82.15	44.83	67.80	21.5	180.0
			Day 29	68	75.53	40.37	64.45	24.9	180.0
			Day 43	67	74.61	43.23	63.20	23.7	180.0
			Day 57	63	69.86	42.50	55.90	26.4	180.0
			Day 71	62	68.81	36.97	60.35	26.5	180.0
			Final visit	71	70.85	38.03	60.60	26.5	180.0
	Digit symbol test	(counts)	Baseline	72	13.5	7.1	12.0	0	29
			Day 15	71	14.6	7.0	14.0	0	29
			Day 29	68	15.3	6.9	16.0	0	32
			Day 43	67	15.6	7.1	15.0	0	28
			Day 57	63	16.5	7.2	16.0	0	32
			Day 71	62	16.7	6.9	17.0	0	30
			Final visit	71	15.9	6.9	16.0	0	30
	EEG grade		Baseline	21	0.8	0.8	1.0	0	2
			Day 71	16	0.5	0.7	0.0	0	2
			Final visit	16	0.5	0.7	0.0	0	2
	QOL (SF-8) Physical summary score	(%)	Baseline	73	48.01	6.49	49.75	29.23	58.72
			Day 15	71	45.77	8.35	47.55	24.26	58.85
			Day 29	68	46.13	8.43	47.45	19.12	57.09
			Day 43	67	46.02	8.04	46.81	24.32	58.39
			Day 57	63	45.73	8.28	47.17	22.34	57.51
			Day 71	62	44.37	9.56	46.56	12.88	59.12
			Final visit	71	43.89	9.57	45.34	12.88	59.12
	QOL (SF-8) Physical summary score change from baseline	(%)	Day 15	71	-2.14	7.65	-1.67	-28.01	18.04
			Day 29	68	-1.68	8.29	-0.17	-39.60	19.92
			Day 43	67	-1.97	7.68	-0.81	-27.45	19.92
			Day 57	63	-2.18	7.64	-1.07	-25.69	17.29
			Day 71	62	-3.47	9.00	-2.82	-42.32	12.53
			Final visit	71	-4.03	9.20	-2.92	-42.32	12.53
	QOL (SF-8) Mental summary score	(%)	Baseline	73	48.90	7.18	49.56	22.40	58.63
			Day 15	71	49.31	6.96	50.19	29.28	59.98
			Day 29	68	48.82	6.73	50.35	27.83	58.37
			Day 43	67	50.02	6.32	51.45	29.76	60.01
			Day 57	63	49.41	6.60	50.35	25.98	59.89
			Day 71	62	48.83	7.14	49.72	24.85	58.63
			Final visit	71	48.68	7.11	49.65	24.85	58.63
	QOL (SF-8) Mental summary score change from baseline	(%)	Day 15	71	0.12	7.11	0.57	-18.28	29.24
			Day 29	68	-0.43	6.94	-0.05	-17.81	22.09
			Day 43	67	0.43	6.41	0.00	-19.07	13.49
			Day 57	63	-0.14	6.05	0.00	-12.14	17.04
			Day 71	62	-0.64	7.37	0.55	-33.46	11.94
			Final visit	71	-0.51	7.93	0.27	-33.46	22.09
	PSE index (including EEG)		Baseline	20	0.22	0.12	0.22	0.00	0.44
			Day 71	16	0.19	0.13	0.19	0.00	0.52
			Final visit	16	0.19	0.13	0.19	0.00	0.52

a) 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 134.47 ± 49.95 μg/dL から Day 15 の 122.22 ± 62.42 μg/dL へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 102.80 μg/dL から 113.23 μg/dL の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

b) PSE 指数

PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 0.33 ± 0.11 から Day 15 の 0.20 ± 0.14 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.15 から 0.18 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。ベースラインからの PSE 指数変化率（平均値 ± 標準偏差）は Day 15 に 39.04 ± 38.53%であり、それ以後の平均値は 44.35%から 55.09%の間で推移した。

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

c) 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 1.2 ± 0.4 から Day 15 の 0.5 ± 0.6 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.3 から 0.4 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

d) 血中アンモニア（グレード）

血中アンモニアグレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 2.3 ± 1.1 から Day 15 の 1.9 ± 1.4 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 1.6 から 1.8 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

e) 羽ばたき振戦（グレード）

羽ばたき振戦グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 0.6 ± 0.7 から Day 15 の 0.3 ± 0.5 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.1 から 0.2 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

f) 精神神経機能

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

精神神経機能（Number connection test-A）グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 1.5 ± 0.9 から Day 15 の 1.1 ± 0.9 へと減少した。それ以後の平均値は Day 85 まで 0.8 から 1.1 の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

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

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

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

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

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

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

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

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

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（先行試験の L-105 群及びラクチトール群で、それぞれ 21 名）。

脳波グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、ベースラインの 1.2 ± 1.0 から Day 15 の 1.0 ± 0.9 へと減少し、Day 85 では 0.6 ± 0.8 へと推移した。

また、先行試験のラクチトール群の脳波グレードは、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

h) 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）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 44.29 ± 8.65%から Day 15 の 47.51 ± 7.43%へと増加した。それ以後の平均値は Day 85 まで 46.63%から 47.55%の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。ベースラインからの身体的サマリースコア変化量（平均値 ± 標準偏差）は Day 15 に 3.22 ± 8.85%であり、それ以後の平均値は Day 85 まで 1.52%から 2.73%の間で推移した。

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

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

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

iii) QOL（SF-8：下位尺度の集計）

「1. 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（Excellent）～とても良い（Very good）」と回答した被験者割合は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 10.1%（7/69 名）から Day 15 の 37.7%（26/69 名）へと増加した。それ以後は Day 85 まで 31.1%（19/61 名）から 38.1%（24/63 名）の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。また、「良くない（Poor）～ぜんぜん良くない（Very poor）」と回答した被験者割合は、ベースラインの 11.6%（8/69 名）から Day 15 の 2.9%（2/69 名）へと減少した。それ以後は Day 85 まで 3.3%（2/61 名）から 5.1%（3/59 名）の間で推移した。

L-105 投与により、健康状態が改善した被験者割合は増加し、健康状態が悪化した被験者割合は減少した。

また、先行試験のラクチトール群（73 名）でも、L-105 の投与期間を通して、健康状態を改善する効果は持続していた。

i)　PSE 指数（脳波を含む）

PSE 指数（脳波を含む）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（21 名）では、ベースラインの 0.35 ± 0.13 から Day 15 の 0.25 ± 0.16 へと減少した。Day 85 では 0.17 ± 0.13 へと推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

また、先行試験のラクチトール群（20 名）の PSE 指数（脳波を含む）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

4）　安全性の解析

安全性の解析対象集団での治験薬の投与期間を表 2.7.6-138 に示した。

治験薬の投与期間の平均値は、全体では 72.7 日（先行試験の L-105 群で 79.6 日、先行試験のラクチトール群で 66.1 日）であった。計画した用法・用量は、L-105-200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与であり、治験期間全体の服薬率の平均値は 98.78%（先行試験の L-105 群で 99.23%、先行試験のラクチトール群で 98.34%）であった。

表 2.7.6-138. 治験薬の投与期間（L-105/3-A）

(Safety analysis population)

Previous study group	Duration of treatment (days)					Number of administrated subjects (N)							
(L-105/2-A)	Mean	SD	Median	Min	Max	1-14 day	15-28 day	29-42 day	43-56 day	57-70 day	71-84 day	85 day-	Total
Overall total	72.7	15.7	76.0	8	92	2	3	5	5	41	69	16	142
L-105	79.6	14.3	83.0	15	92	0	1	4	0	1	47	16	69
Lactitol	66.1	14.1	70.0	8	77	2	2	1	5	40	22	-	73

Previous study group	Final compliance (%)				
(L-105/2-A)	Mean	SD	Median	Min	Max
Overall total	98.78	2.28	99.60	83.9	100.0
L-105	99.23	1.39	100.00	92.5	100.0
Lactitol	98.34	2.83	99.52	83.9	100.0

a) 有害事象の発現例数及び発現率

症状別の有害事象発現例数及び発現率を表 2.7.6-139 に示した。症状別の有害事象の発現は、142 名中 90 名（63.4%）に 181 件であった。

主な有害事象（発現率 2%以上）は、鼻咽頭炎が 11.3%（16/142 名）、下痢が 8.5%（12/142 名）、便秘が 7.7%（11/142 名）、挫傷が 4.2%（6/142 名）、そう痒症及び背部痛が各 3.5%（5/142 名）、発熱が 2.8%（4/142 名）、脱水、高尿酸血症、不眠症、腹部不快感、腹痛、腹水、悪心、皮膚炎及び末梢性浮腫が各 2.1%（3/142 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、142 名中 36 名（25.4%）に 52 件であった。その主な事象の内訳は、下痢が 8.5%（12/142 名）、便秘が 7.7%（11/142 名）、並びに腹部不快感、腹痛、腹水及び悪心が各 2.1%（3/142 名）であった。

症状別の副作用の発現は、142 名中 19 名（13.4%）に 27 件であった。副作用は、発現率の高い順に便秘が 2.8%（4/142 名）、次いで下痢が 1.4%（2/142 名）であり、他の副作用の発現率はいずれも 0.7%（1/142 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、142 名中 10 名（7.0%）に 11 件であった。その主な事象の内訳は、便秘が 2.8%（4/142 名）及び下痢が 1.4%（2/142 名）であった。

表 2.7.6-139. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/3-A）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 （142 名）	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	90	63.4
感染症および寄生虫症	28	19.7
菌血症	1	0.7
気管支炎	1	0.7
結膜炎	1	0.7
胃腸炎	1	0.7
ウイルス性胃腸炎	1	0.7
インフルエンザ	2	1.4
鼻咽頭炎	16	11.3
咽頭炎	1	0.7
歯髄炎	1	0.7
敗血症	1	0.7
尿路感染	2	1.4
感染性腸炎	1	0.7
感染性皮膚嚢腫	1	0.7
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	1.4
肝細胞癌	2	1.4
血液およびリンパ系障害	2	1.4
貧血	1	0.7
脾静脈血栓症	1	0.7
代謝および栄養障害	9	6.3
脱水	3	2.1
糖尿病	1	0.7
高カルシウム血症	1	0.7
高尿酸血症	3	2.1
食欲減退	1	0.7
精神障害	3	2.1
不眠症	3	2.1

表 2.7.6-139. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/3-A）（続き 1）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 （142 名）	
	発現例数	発現率（%）
神経系障害	6	4.2
アルツハイマー型認知症	1	0.7
浮動性めまい	1	0.7
味覚異常	1	0.7
頭痛	2	1.4
頭蓋内動脈瘤	1	0.7
眼障害	1	0.7
後嚢部混濁	1	0.7
耳および迷路障害	1	0.7
回転性めまい	1	0.7
心臓障害	3	2.1
第二度房室ブロック	1	0.7
動悸	1	0.7
洞性徐脈	1	0.7
血管障害	2	1.4
高血圧	2	1.4
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3	2.1
鼻出血	1	0.7
しゃっくり	1	0.7
喉頭腫瘤	1	0.7
胃腸障害	36	25.4
腹部不快感	3	2.1
腹部膨満	1	0.7
腹痛	3	2.1
上腹部痛	1	0.7
腹水	3	2.1
口唇炎	1	0.7
便秘	11	7.7
齲歯	1	0.7
下痢	12	8.5
排便回数増加	1	0.7
悪心	3	2.1

表 2.7.6-139. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/3-A）（続き 2）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 （142 名）	
	発現例数	発現率（%）
食道静脈瘤出血	1	0.7
口内炎	2	1.4
臍ヘルニア	1	0.7
上部消化管出血	1	0.7
嘔吐	1	0.7
痔出血	1	0.7
肝胆道系障害	3	2.1
肝硬変	1	0.7
肝機能異常	1	0.7
高ビリルビン血症	1	0.7
皮膚および皮下組織障害	12	8.5
皮膚炎	3	2.1
接触性皮膚炎	1	0.7
湿疹	1	0.7
白斑	1	0.7
そう痒症	5	3.5
発疹	1	0.7
蕁麻疹	1	0.7
筋骨格系および結合組織障害	12	8.5
関節痛	1	0.7
背部痛	5	3.5
筋肉内出血	1	0.7
筋骨格痛	2	1.4
四肢痛	1	0.7
顎関節症候群	1	0.7
筋骨格硬直	2	1.4
腎および尿路障害	1	0.7
血尿	1	0.7
生殖系および乳房障害	1	0.7
女性化乳房	1	0.7

表 2.7.6-139. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/3-A）（続き 3）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 （142 名）	
	発現例数	発現率（%）
一般・全身障害および投与部位の状態	9	6.3
倦怠感	1	0.7
浮腫	1	0.7
末梢性浮腫	3	2.1
発熱	4	2.8
臨床検査	5	3.5
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1	0.7
血中クレアチニン増加	1	0.7
尿中ブドウ糖陽性	1	0.7
尿中血陽性	2	1.4
血中アルカリホスファターゼ増加	1	0.7
傷害、中毒および処置合併症	12	8.5
大腿骨頚部骨折	1	0.7
足骨折	1	0.7
上腕骨骨折	1	0.7
靭帯捻挫	1	0.7
擦過傷	1	0.7
挫傷	6	4.2
眼外傷	1	0.7
骨亀裂	1	0.7
外傷後頚部症候群	1	0.7

MedDRA/J Version 18.0

程度別の有害事象発現率は、軽度が 44.4%（63/142 名）、中等度が 15.5%（22/142 名）及び高度が 3.5%（5/142 名）であった。

高度の有害事象は、食道静脈瘤出血、臍ヘルニア、肝硬変、高ビリルビン血症、及び筋肉内出血が各 1 名に発現し、肝硬変（死亡）の 1 名を除き、いずれも発現後 6～45 日で軽快又は回復した。また、これらの事象はいずれも重篤な有害事象に該当していた。

程度別の副作用発現率は、軽度が 12.0%（17/142 名）、中等度及び高度が各 0.7%（1/142 名）であった。

中等度及び高度の副作用はそれぞれ、敗血症及び高ビリルビン血症が各 1 名に発現し、いずれの被験者も治験を中止して薬剤治療を受け、それぞれ発現後 26 日で回復及び発現後 45 日で軽快した。

また、軽度の副作用として、被験者 1 名（被験者番号 1095）で動悸（程度：軽度）が発現し、無処置にて発現後 1 日で回復した。なお、ベースライン及び終了時（Day 71）の心電図検査の結果は、いずれも「異常有（臨床的に問題なし）」であった。

治験薬との関連性別の有害事象発現率は、因果関係「無」が 50.0%（71/142 名）、「有」が 4.9%（7/142 名）及び「不明」が 8.5%（12/142 名）であった。

因果関係「有」の有害事象は便秘が 2.1%（3/142 名）、敗血症、味覚異常、高ビリルビン血症、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.7%（1/142 名）であった。「不明」の有害事象は下痢が 1.4%（2/142 名）、並びに頭蓋内動脈瘤、回転性めまい、動悸、高血圧、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、便秘、悪心、痔出血、湿疹、発疹、背部痛、発熱及び尿中血陽性が各 0.7%（1/142 名）であった。

被験者 1 名が高度の肝硬変で、発現後 23 日で死亡した。治験責任医師は、本事象が原疾患の悪化のために発現したと判断し、治験薬との因果関係を「無」と判定した。

その他の重篤な有害事象は 142 名中 13 名に 13 件発現し、肝細胞癌が 2 名に 2 件、並びに喉頭腫瘤、大腿骨頚部骨折、高ビリルビン血症、敗血症、菌血症、腹水、食道静脈瘤出血、筋肉内出血、臍ヘルニア、尿路感染及び胃腸炎が各 1 名に 1 件であった。

これらの事象 13 名 13 件の程度はいずれも中等度又は高度であり、転帰は軽快又は回復であった。治験薬との因果関係が「有」と判定された重篤な有害事象は 2 名に 2 件で、高ビリルビン血症（程度：高度）及び敗血症（程度：中等度）であった。13 名中 8 名の被験者が、本有害事象の発現により治験を中止した。

治験中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は、142 名中 2 名に 2 件発現し、いずれも尿路感染で、程度は軽度及び中等度であった。また、これらの事象は、いずれも治験薬との因果関係が「無」と判定され、転帰は回復であった。

死亡例について、以下に詳細を記載した（5.3.5.2-1 の 14.3.3 項に詳細を記載）。

i) 被験者番号：1096（先行試験の L-105 群）

1）有害事象名

肝硬変（医師記載名：肝硬変の悪化）

2）背景

被験者：73 歳、男性

肝性脳症：再発（罹病期間：4 ヵ月）

肝性脳症の誘因：蛋白の過剰摂取

肝性脳症昏睡度：II

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、腹水、食道・胃静脈瘤、その他（こむらがえり、胸水、下肢浮腫、皮膚掻痒症）、それ以外の合併症；胃食道逆流性疾患、不眠症、肝細胞癌

既往歴：口唇炎

前治療歴：ラクツロース、タケプロン、マグラックス、ウルソ、クラシエ芍薬甘草湯エキス細粒、レンドルミン、エルカルチン、アローゼン、ラキソベロン、レスタミン、デキサルチン、テレミンソフト、ソルデム 3A、アミノレバン

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 21 日目）

重篤度分類：死亡、入院又は入院期間の延長

程度：高度

転帰（転帰日）：死亡（*治験薬投与開始43日目

発現期間：23 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：ラシックス錠、アルダクトン A 錠、ソルデム、セフォチアム、アルブミン点滴、ラシックス静注

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：原疾患の悪化であるため）

4）コメント

治験薬内服中に肝硬変の悪化（下肢浮腫、腹水）を認め、加療のために入院期間を延長していた。加療中に感染症による発熱及び肝性脳症 III 度を認めた。抗生剤投与の必要もあり、治験薬投与を中止した。その後、消化管出血が発現。それに伴い肝不全が進行し死亡に至った。

今回の事象は、原疾患の悪化であり治験薬との因果関係はないと判断した。

その他の重篤な有害事象について､以下に詳細を記載した(5.3.5.2-1 の 14.3.3 項に詳細を記載)。

i) 被験者番号：1003（先行試験の L-105 群）

1）有害事象名

喉頭腫瘤（医師記載名：声帯腫瘤）

2）背景

被験者：64 歳、男性

肝性脳症：初発（罹病期間：62 ヵ月）

肝性脳症の誘因：便秘

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：有

Child-Pugh 分類：A

合併症：原疾患の随伴症状；無、それ以外の合併症；慢性腎臓病、てんかん、高血圧、高尿酸血症

既往歴：大腸ポリープ、被殻出血

前治療歴：グラケー、アミノレバン EN、ディオバン、アダラート L、ザンタック、サアミオン、フェノバール、ガバペン、炭酸水素ナトリウム、フェブリク、カリメート、クレメジン

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 84 日目）

重篤度分類：上記に準じて重篤

程度：中等度

転帰（転帰日）：軽快（*治験薬投与開始106日目

発現期間：23 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：顕微鏡下喉頭微細手術

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：当該事象は*治験薬投与開始84日目時点で T2N1M0 であり、治験薬投与開始前より既に存在していたことが考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。）

4）コメント

喉頭がんは*治験薬投与開始84日目時点で T2N1M0 であり、治験薬投与開始前より既に存在していたことが考えられるため、治験薬との因果関係はないと判断した。

ii) **被験者番号**：1005（**先行試験の** L-105 **群**）

1）有害事象名

高ビリルビン血症（医師記載名：高ビリルビン血症）

2）背景

被験者：52 歳、男性

肝性脳症：初発（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：無

Child-Pugh 分類：B

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、食道・胃静脈瘤、それ以外の合併症；胃食道逆流性疾患、高脂血症、高血圧

既往歴：無

前治療歴：ウルソ、ゼチーア、リーバクト、ネキシウム、ユニシア

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 77 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）：軽快（*治験薬投与開始121日目

発現期間：45 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：キドミン輸液、ソリタ-T1 号、強力ネオミノファーゲンシー、チエナム、ファンギゾンシロップ、塩酸バンコマイシン散、クラビット錠、ロキソニン錠、タウリン、マーズレン S 配合顆粒、ミヤ BM、ビリルビン吸着療法、血漿交換療法

治験薬との因果関係：有

4）コメント

治験薬服薬期間中に発現した事象であり、他の原因も特定できないことから、治験薬との因果関係は否定できないと考える。

iii) **被験者番号**：1023（**先行試験のラクチトール群**）

1）有害事象名

敗血症（医師記載名：敗血症）

2）背景

被験者：67 歳、男性

肝性脳症：再発（罹病期間：35 ヵ月）

肝性脳症の誘因：脱水

肝性脳症昏睡度：II

肝硬変：有（不明）、門脈大循環短絡：有

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（浮腫、肝のう胞）、それ以外の合併症；高血圧、胆石症、鼻咽頭炎

既往歴：鼠径ヘルニア

前治療歴：ウルソ、リーバクト、ヘパン ED、パリエット、ラシックス、アルダクトン A、エルカルチン、タウリン、ベザトール SR

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29日目

発現期間：26 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：ファンギゾン、バンコマイシン、マーズレン、エンテロノン、クラビット、ソリタ-T3、ラシックス注、ソルダクトン、メロペン、献血アルブミン、ソリタ-T1、メチロン、ボルタレン、マイスリー、フィジオ、キンダベート、ルプラック、ノイアート、ケイツーエヌ、FFP（新鮮凍結血漿）、RCC-LR（濃厚赤血球）

治験薬との因果関係：有

4）コメント

治験薬投与開始前より微熱は発現していたが、血液培養検査では陰性であった。本件は治験薬服薬期間中に発現した事象であり、感染原因も特定できないことから治験薬との因果関係は否定できないと考える。

iv) **被験者番号**：1034（**先行試験のラクチトール群**）

1）有害事象名

肝細胞癌（医師記載名：肝細胞癌の再発）

2）背景

被験者：47 歳、女性

肝性脳症：再発（罹病期間：8 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：有

Child-Pugh 分類：C

合併症：原疾患の随伴症状；腹水、食道・胃静脈瘤、それ以外の合併症；2 型糖尿病、慢性胃炎、不眠症

既往歴：肝細胞癌、細菌性腸炎、敗血症性ショック、頭痛

前治療歴：アルダクトン A、シナール、ガスターD、アリナミン F、ウルソ、ガスモチン、エルカルチン、マグラックス、レンドルミン、ノボラピッド 70 ミックス、ソリタ-T3 号

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 50 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤

程度：中等度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始148日目

発現期間：99 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：肝動脈塞栓術

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

4）コメント

PIVKA-II 上昇のため、入院にて画像検査した結果、肝細胞癌再発を認めたため、TACE 施行した。よって重篤な有害事象として報告する。被験者は 20[redacted]年に肝細胞癌の既往歴がある。今回の肝細胞癌の再発は、原疾患の悪化によるものであり、治験薬との因果関係は否定できると考える。

v) **被験者番号**：1038（**先行試験の** L-105 **群**）

1）有害事象名

大腿骨頚部骨折（医師記載名：大腿骨頚部骨折）

2）背景

被験者：63 歳、女性

肝性脳症：初発（罹病期間：39 ヵ月）

肝性脳症の誘因：便秘

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（nonBnonC）、門脈大循環短絡：有

Child-Pugh 分類：A

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、食道・胃静脈瘤、その他（傍臍静脈拡張）、それ以外の合併症；便秘、血小板無力症、白内障、眼乾燥、熱傷、慢性胃炎、疼痛、マロリー・ワイス症候群、胃ポリープ、胆石症

既往歴：腹水

前治療歴：ラシックス、アルダクトン A、ウルソ、ムコスタ、酸化マグネシウム、ガスモチン、パントシン、ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒（医療用）、タウリン、リーバクト、ツムラ大建中湯エキス顆粒（医療用）、ツムラ麻子仁丸エキス顆粒（医療用）、レシカルボン、プロラノン、カリーユニ、ヒアレイン、セルタッチ

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 36 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）：軽快（*治験薬投与開始47日目

発現期間：12 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：手術

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：転倒によるもの）

4）コメント

転倒時、当該被験者にめまいなどの症状は無く、治験薬の既知の有害事象「浮動性めまい」や「回転性めまい」による転倒は否定できる。また、L-105 錠は難吸収性抗菌剤（吸収率 0.4%）であり、海外の試験結果から他剤との相互作用のリスクは低く、2 年間の長期投与臨床試験においても安全性が概ね確認されている。当該被験者についても、先行の L-105/2-A 試験において 14 日間の服薬期間を完了しているが、転倒を来すほどの貧血などの検査値の変動は認められていなかった。転倒要因のひとつとして疑われる血圧の低下については、治験薬服薬開始以前から既に比較的低値で推移しており、肝性浮腫の治療目的で内服していたラシックス錠及びアルダクトン A 錠の関与が否定できない。

本事象の発生については、被験者本人が「体重計から降りる時にシューズを履こうとしてふらついた」と述べていることからも、転倒の要因は、年齢・段差によるところが大きいと考えられる。以上のことから、今回報告した事象と治験薬との因果関係は否定できるものと判断する。

vi) **被験者番号**：1057（**先行試験の** L-105 **群**）

1）有害事象名

臍ヘルニア（医師記載名：臍ヘルニアの悪化）

2）背景

被験者：73 歳、女性

肝性脳症：初発（罹病期間：2 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：B

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、腹水、食道・胃静脈瘤、その他（低アルブミン血症、低カリウム血症、こむら返り、皮膚掻痒症、門脈血栓症）、それ以外の合併症；2 型糖尿病、便秘、びらん性胃炎、高尿酸血症、腸憩室、大腸ポリープ、臍ヘルニア、鉄欠乏性貧血、鼻咽頭炎、骨壊死

既往歴：出血性腸憩室、胆嚢炎、肝細胞癌

前治療歴：ルプラック、フェロチーム、マグラックス、ウルサミック、リックル、ザイザル、ラクツロース、フスタゾール糖衣、ノボラピッド、プルゼニド、人血清アルブミン

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 77 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93日目

発現期間：17 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：手術療法

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：原疾患に伴うもの）

4）コメント

治験薬終了時に発生した事象であるが、原疾患の進行に伴うものであり、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

vii) **被験者番号**：1060（**先行試験の** L-105 **群**）

1）有害事象名

肝細胞癌（医師記載名：肝細胞癌の再発）

2）背景

被験者：71 歳、男性

肝性脳症：再発（罹病期間：50 ヵ月）

肝性脳症の誘因：不明

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：B

合併症：原疾患の随伴症状；食道・胃静脈瘤、それ以外の合併症；胆石症、慢性胃炎、皮膚炎、便秘、鉄欠乏性貧血

既往歴：肝細胞癌

前治療歴：パリエット、プロマック、ウルソ、マグミット、リンデロン-VG、フェルム、ビタメジン、リーバクト、エルカルチン、ポルトラック

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 81 日目）

重篤度分類：入院又は入院期間の延長、上記に準じて重篤

程度：中等度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始117日目

発現期間：37 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：TACE、RFA

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：肝硬変に起因する肝細胞癌の再発であるため）

4）コメント

L-105/2-A 及び 3-A の治験参加以前より肝細胞癌の再発を繰り返しているため、肝硬変に起因する肝細胞癌の再発であると考え、治験薬との因果関係は「否定できる」と判断した。

viii) **被験者番号**：1067（**先行試験のラクチトール群**）

1）有害事象名

食道静脈瘤出血（医師記載名：食道静脈瘤破裂）

2）背景

被験者：55 歳、男性

肝性脳症：初発（罹病期間：12 ヵ月）

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；脾腫、腹水、食道・胃静脈瘤、その他（こむら返り、門脈血栓症）、それ以外の合併症；良性前立腺肥大症、不眠症

既往歴：脳梗塞

前治療歴：ラシックス、アルダクトン A、アミノレバン EN、バラクルード、パリエット、ユリーフ、デパス、プレタール OD、バファリン 81 mg、スローケー

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 24 日目）

重篤度分類：死亡のおそれ

程度：高度

転帰（転帰日）：回復（*治験薬投与開始29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：ヴィーン F、ソルラクト、ドルミカム、ノボヘパリン、タケプロン、ユナシン S、ノイアート、プロカイン、マルトス、赤血球濃厚液、新鮮凍結血漿、内視鏡的食道静脈瘤結紮術、輸血、酸素吸入

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無［判定理由：治験開始前より本事象の高危険状態であり、原疾患、及び併用薬（抗凝固薬）によるものと考えられるため。］

4）コメント

診断：食道静脈瘤破裂（内視鏡的に出血を確認し、止血操作を実施）

重篤性：Hb が 10 g/dL から 6.9 g/dL へと急速に減少し、収縮期血圧も 80 mmHg 程度、脈拍も 140/分以上と出血性ショック状態であり、生命を脅かす危険性のある状態。

治験薬との因果関係：治験薬との因果関係を考慮しなくても、当該有害事象の発生を容易に説明しうる状況

判断根拠：

1. 下記の諸条件より、食道静脈瘤破裂の高危険状態だった。

1）門脈体循環短絡路の発達があり、食道静脈瘤に対して内視鏡的硬化療法の既往がある。

2）20[redacted]年[redacted]月の最終内視鏡実施後 6 ヶ月で、経過観察の内視鏡を実施する時期であった。

3）門脈壁在血栓があり、単純な肝硬変に比し門脈圧が亢進し易い背景だった。

4）脳梗塞の既往に対してバファリンとプレタールによる抗凝固療法が実施されていた。

5）水分出納の自己管理が困難で、急速な体重増加を来していた。

2. 治験薬投与に伴い、蛋白合成能・凝固能の低下や、門脈血栓の進展を示唆する肝障害の増悪、さらには併用抗凝固薬の効果増強など、静脈瘤破裂の誘因となりうる変化を認めていなかった。

ix) **被験者番号**：1070（**先行試験のラクチトール群**）

1）有害事象名

腹水（医師記載名：腹水の増悪）

2）背景

被験者：60 歳、男性

肝性脳症：初発（罹病期間：0 ヵ月）

肝性脳症の誘因：消化管出血

肝性脳症昏睡度：異常なし

肝硬変：有（アルコール性肝疾患）、門脈大循環短絡：有

Child-Pugh 分類：B

合併症 : 原疾患の随伴症状 ; 腹水、食道・胃静脈瘤、その他（低カリウム血症、鉄欠乏性貧血）、それ以外の合併症 ; 2 型糖尿病、高血圧、高尿酸血症、腎障害、企図振戦、頻脈、関節痛

既往歴：無

前治療歴：グルファスト、プレミネント、アムロジピン OD、ラベプラゾール Na、ウルソ、ザイロリック、アダント、スミルスチック

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 64 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）：軽快（*治験薬投与開始79日目

発現期間：16 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：アルダクトンA、ラシックス、腹水穿刺実施

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：肝硬変という原病が明確。食生活も貧困のため関与。）

4）コメント

治験薬との因果関係はないと考える。

肝硬変という原病が明確であり、貧困のための食生活も関与していると考えられる。

x) 被験者番号：1103（先行試験のラクチトール群）

1）有害事象名

菌血症（医師記載名：菌血症）

2）背景

被験者：67 歳、女性

肝性脳症：再発（罹病期間：24 ヵ月）

肝性脳症の誘因：便秘

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、黄疸、食道・胃静脈瘤、その他（全身掻痒感）、それ以外の合併症；無

既往歴：上腕骨骨折、裂傷

前治療歴：アミノレバン EN、ウルソデオキシコール酸

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 45 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58日目

発現期間：14 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：スルバシリン、バンコマイシン、セファゾリン、ビーフリード、ヴィーン D、ソリタックス H、ソルデム 3A

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：菌血症の原因は肝硬変によるものと考えられるため）

4）コメント

被験者は*治験薬投与開始1日目より治験薬リファキシミンを服用中であった。*治験薬投与開始47日目被験者より近医に入院した旨の連絡があり、菌血症に対する治療を行っていることを確認し、重篤な有害事象と判断した。肝硬変患者は感染のリスクが高く、菌血症の原因は肝硬変によるものと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断した。プロトコールの規定により、治験は中止した。

入院先の担当医師より、*治験薬投与開始57日目に退院したことを電話で確認したため、第 3 報として報告する。*治験薬投与開始49日目から退院時までの経過については、入院先の担当医師への問い合わせ中のため、詳細を入手次第第 4 報で報告予定。*治験薬投与開始64日目、入院先の担当医師より退院時までの検査データや治療経過について情報を得たため、経過を追記し第 4 報として報告する。なお、事象の転帰日（退院日）について、*治験薬投与開始58日目であったことが判明したため、修正とした。

xi) 被験者番号：1122（先行試験のラクチトール群）

1）有害事象名

尿路感染（医師記載名：尿路感染症）

2）背景

被験者：70 歳、男性

肝性脳症：再発（罹病期間：71 ヵ月）

肝性脳症の誘因：内服薬自己中断

肝性脳症昏睡度：異常なし

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：A

合併症：原疾患の随伴症状；脾腫、それ以外の合併症；糖尿病、糖尿病性ニューロパチー、肝新生物、慢性胃炎、貧血、肝癌

既往歴：大腸ポリープ

前治療歴：ウルソデオキシコール酸、リーバクト、アマリール、パリエット、キネダック

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 38 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47日目

発現期間：10 日間

治験薬の処置：該当せず

その他の処置：ソルアセト F 輸液、ソルデム 3A 輸液、セフキソン静注用、ロピオン静注、コカール錠

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：細菌感染による偶発的な事象）

4）コメント

本事象は入院治療が必要となったため、重篤と判断した。本事象は細菌感染による偶発的な事象と考え、治験薬との因果関係は否定できると判断した。

尚、今回の治療に伴って併用禁止薬である抗生剤が投与されたため、本来であれば投与中止が妥当であるが、「治験薬継続が患者にとって有益であること」、「患者本人が治験薬の継続を強く希望した」ことから治験薬継続となった。

xii) **被験者番号**：1136（**先行試験の** L-105 **群**）

1）有害事象名

胃腸炎（医師記載名：胃腸炎）

2）背景

被験者：66 歳、男性

肝性脳症：初発（罹病期間：12 ヵ月）

肝性脳症の誘因：原疾患の悪化

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（C 型肝炎）、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；緑内障、胃炎、そう痒症

既往歴：肝細胞癌、鼻咽頭炎

前治療歴：ウルソ、アタラックス、アルダクトン A、ラシックス、リーバクト、スオード、ロキソプロフェン、アスベリン、ムコダイン

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 63 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86日目

発現期間：24 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：ラクテック注、メチロン注、ツムラ葛根湯エキス顆粒、カロナール錠、アシノン錠、ラクテック D、ラクテック注、クラビット錠、ビオフェルミン配合散、ロペラミド錠、アミノレバン点滴静注、ソルデム 3A 輸液、ロキソプロフェン Na 錠、ムコスタ錠、ファモチジン口腔内崩壊錠

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：感染によるもの）

4）コメント

感染によるものと考えられるため、治験薬との因果関係は否定できると判断する。

xiii) **被験者番号**：1139（**先行試験のラクチトール群**）

1）有害事象名

筋肉内出血（医師記載名：腸腰筋血腫）

2）背景

被験者：69 歳、女性

肝性脳症：再発（罹病期間：8 ヵ月）

肝性脳症の誘因：門脈大循環シャント

肝性脳症昏睡度：I

肝硬変：有（先天性肝線維症）、門脈大循環短絡：有

Child-Pugh 分類：C

合併症：原疾患の随伴症状；無、それ以外の合併症；深部静脈血栓症、高尿酸血症、貧血、不眠症、便秘、糖尿病、緊張性膀胱、胆管結石

既往歴：十二指腸潰瘍

前治療歴：ワーファリン、エルカルチン、マグラックス、アミノレバン EN、ハルシオン、パリエット、フェロミア

3）有害事象の内容

発現日：20[redacted]（治験薬投与開始 54 日目）

重篤度分類：死亡のおそれ、入院又は入院期間の延長

程度：高度

転帰（転帰日）：軽快（*治験薬投与開始92日目

発現期間：39 日間

治験薬の処置：治験中止

その他の処置：ロセフィン、フルマリン、メロペン、アルブミナー、ケイツーN、フェジン、輸血、酸素吸入

治験薬との因果関係（治験責任医師による判定）：無（判定理由：合併症に対する抗凝固療法施行中の転倒が発症の原因と考えられるため）

4）コメント

診断 ：腸腰筋血腫

重篤性：38.5 度の発熱が先行した後、出血性ショックを呈し、生命を脅かす危険性がある状態であったが輸血によりショック状態からの離脱と、止血が確認された。その後、抗生剤投与により炎症は軽快し、血腫も縮小した。

治験薬との因果関係：腸腰筋血腫の原因はほとんどが外傷とされているが、それ以外に抗凝固薬の使用、肝硬変や血液疾患の存在による出血性素因の関与が指摘されている。

本症例では、1）事象発症直前に転倒による当該部位の外傷病歴 *治験薬投与開始54日目 が確認されている。2）深部静脈血栓症に対してワーファリンによる抗凝固療法が施行されており、事象発生時には易出血傾向であった。以上のことから、治験薬との因果関係を考慮しなくても当該有害事象の発生を容易に説明できる状況であり、治験薬との因果関係は否定的と考える。

本事象の転帰については、現時点では完治しておらず「軽快」としたが、被験者の ADL は点滴スタンドを支えとしての自立歩行が可能なまでに回復しており、本事象報告を最終報とする。

b) 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かった。

個々の被験者における変化では、いずれの被験者でも、ベースラインに対する投与後（Day 15、Day 29、Day 43、Day 57、Day 71 及び Day 85）の臨床検査値に特定の変動はなかった。ただし、被験者 1 名（被験者番号 1058）で、総ビリルビン値がベースラインの 3.7 mg/dL から Day 57 の 7.4 mg/dL へ増加した。それ以後は無処置で Day 71 の 4.8 mg/dL まで減少し、この変動は有害事象とは判断されなかった。なお、本被験者は、治験薬投与前の Child-Pugh 分類が C の重度の肝硬変患者であった。

臨床検査値に関する有害事象は、尿中血陽性が 1.4%（2/142 名）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中クレアチニン増加、尿中ブドウ糖陽性、及び血中アルカリホスファターゼ増加が各 0.7%（1/142 名）であった。

いずれの事象も非重篤であり、程度は軽度であった。治験薬との因果関係は、血中アルカリホスファターゼ増加が「有」及び尿中血陽性（1 名）が「不明」と判定され、他の事象は「無」であった。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。

c) 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 38.7%（55/142 名）であった。

治験薬投与後に異常有（臨床的に問題あり）と判定された被験者はいなかった。また、異常有（臨床的に問題なし）と判定された被験者は、Day 15 が 42.0%（29/142 名）、Day 71 が 37.1%（23/142 名）及び Day 85 が 42.4%（25/142 名）であった。

5） 結論

有効性評価項目（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test 及び QOL）で、L-105 の効果が投与期間（3 ヵ月）を通じて持続しており、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が示された。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、その主な事象の内訳は、下痢が 8.5%（12/142 名）及び便秘が 7.7%（11/142 名）であった。そのうちで、L-105 との因果関係が否定されなかった事象は、それぞれ 1.4%（2/142 名）及び 2.8%（4/142 名）であったが、いずれも無処置若しくは合成二糖類、下剤又は制酸剤などを調整することで回復した。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。

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

（1）　試験方法

肝性脳症の既往歴のある患者（RFHE3001 からの継続例又は新規例）を対象として、L-105 1100 mg/day の長期投与の安全性と忍容性を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-140 に示した。

表 2.7.6-140. 試験方法の概略（RFHE3002）

治験の標題	肝性脳症の既往歴のある患者を対象とした、L-105（550 mg を 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
治験責任（担当）医師	[redacted]ら　計 56 名
治験実施施設	[redacted]他　計 57 施設
治験実施期間	2007 年 3 月 [redacted]日 ～ 2010 月 12 年[redacted]日
開発のフェーズ	第 III 相
目的	肝性脳症の既往歴のある患者を対象として、L-105（550 mg、1 日 2 回投与）の長期投与の安全性と忍容性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
被験者数	計画時：500 名 解析時：RFHE3001 からの継続例（L-105 群から 70 名、プラセボ群から 82 名）：152 名、新規 L-105 登録例：170 名 安全性解析対象集団：322 名
主な組入れ基準	18 歳以上の男女（妊娠又は授乳中の女性は除く） 肝性脳症の既往があり、Conn スコア 0～2 の者 担当医及び本人が L-105 による治療が有益であると判断した者 RFHE3001 が終了した者、又は RFHE3001 に参加していない場合は、登録時から 12 ヵ月以内に肝硬変又は門脈圧亢進と関連した Conn スコア 2 以上の肝性脳症症状を 1 回以上発症した者 RFHE3001 に参加していた場合、有害事象により治験中止となった被験者は除く。また、服薬遵守が 80～120%であること
治験薬	L-105-550mg 錠（Lot No.[redacted]、[redacted]及び[redacted]）
投与量	L-105-1100 mg
投与方法	L-105-550mg 錠（1 日 2 回投与）を 24 ヵ月間以上、顕性肝性脳症の再発リスクの減少で承認を取得するまで又は治験依頼者が治験を終了するまでのうちいずれか早い時点まで経口投与

表 2.7.6-140. 試験方法の概略（RFHE3002）（続き 1）

評価項目	（1）有効性： ・Conn スコア及び羽ばたき振戦グレードでのベースラインからの変化 ・全ての肝性脳症発作の再発 （2）安全性： ・試験治療下で発現した有害事象（TEAE）及び重篤な有害事象（SAE）の発現は、器官別大分類、基本語、治験薬との関連性及び重症度別にグループ化した・1 ヵ月及び 3 ヵ月、治験終了時点まで 3 ヵ月ごとの時点におけるベースラインからの臨床検査値の変動 ・1 ヵ月及び 3 ヵ月、治験終了時点まで 3 ヵ月ごとの時点におけるベースラインからのバイタルサインの変動 ＜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。ただし、重篤な有害事象は最終投与後 30 日以内までとした。 ＜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」の 2 段階で判定した。なお、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。 ＜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。 （3）薬物動態： 本治験のサブ試験である、5.3.3.2-2：RFHE3002PK を参照。

表 2.7.6-140. 試験方法の概略（RFHE3002）（続き 2）

統計手法	本治験の主要目標は、肝性脳症の既往歴を有する患者において、L-105-550mg 1 日 2 回投与の長期安全性情報を収集することであった。したがって、被験者数は、収集可能であると考えられる被験者数に基づいて設定した（約 500 名）。 全ての解析は、安全性解析対象集団を用いて実施され、少なくとも 1 回以上 L-105 を投与され、ベースライン後に 1 回以上の安全性評価を受けた全被験者を含めた。 要約表では、データを 2 群（RFHE3001 の L-105 群で継続して L-105 を投与した群：継続 L-105 群、RFHE3001 のプラセボ群及び新規に登録され L-105 の投与を受けた群：新規 L-105 群）と全被験者（全 L-105 群）で示した。 治験薬の曝露期間を記述的に要約した。 全有害事象を MedDRA Version 18.0 を使用してコード化し、一覧に示した（ただし、TEAE は要約した）。TEAE 発現率を投与群、器官別大分類、基本語ごとに示した。また、TEAE 発現率を程度、L-105 との関連性ごとに表に示した。治験中止に至った重篤な有害事象及び TEAE を投与群ごと及び全体で要約した。全有害事象、重篤な有害事象、死亡及び治験中止に至った有害事象を個別に一覧にした。 ベースラインからの血液検査、凝固（プロトロンビン時間／国際標準比）、血液生化学検査、尿検査のパラメーターの変動は、それぞれ予定された各来院時及び最終検査時の値を要約した。 各要約統計量は、例数、平均値、中央値、標準偏差（SD）、最小値、最大値を示した。ベースラインから各来院時及び最終検査時の値の変動についても、各パラメーターに対して要約した。各パラメーターの正常範囲を使用して、低値、正常値、高値にカテゴリーを作成した。 正常値の上限より高値、正常値の下限より低値のあらゆる検査結果について、それぞれ高値、低値としてカテゴリー化し、その間の検査値を正常値としてカテゴリー化した。 ベースラインから最終評価で変動した各カテゴリーの被験者数とその割合を各パラメーターに対して示した。 ベースライン後に、1 回以上の臨床的に有意な可能性のある血液検査結果を有する被験者数とその割合を要約した。 バイタルサイン・パラメーターの平均値とベースラインからの変動を予定された来院時点、最終検査時点で要約した。身体所見の結果をリスト化した。

（2） 試験成績

本治験には 322 名が登録された。全例がランダムに割り付けられ、154 名の被験者が治験を完了した。登録例 322 名全てが、安全性解析対象集団に採用された。

1） 被験者背景

本治験に322名が登録され、RFHE3001からの継続登録が152名（47%）、新規登録が170名（53%）であった。治験を中止した被験者は168名（52%）であり、そのうち死亡が59名（18%）、肝移植が31名（10%）、被験者都合が28名（9%）、有害事象が12名（4%）、除外基準に抵触が3名（1%）、肝性脳症が3名（1%）、その他が32名（10%）であった。複数の理由を持つ被験者の場合は（例：有害事象/重篤な有害事象と肝性脳症）、主な理由のみを上記に示した。

本治験に登録された被験者の背景を表 2.7.6-141 に示した。年齢の中央値は57.0歳（範囲21～82歳）であり、ほとんどの被験者が白人（91%）であり、多くが男性（61%）であった。新規L-105群及び継続L-105群の人口統計学的特性はほぼ同様であり、RFHE3002とRFHE3001でも類似していた。肝性脳症の初回診断からの平均経過期間は20.14ヵ月（範囲0.4～162.7ヵ月）であった。末期肝疾患モデル（Model for end-stage liver disease：MELD）スコアの平均（標準偏差）は12.5（3.99）であり、ほとんどの被験者はMELDスコアが10以下（34%）又は11～18（57%）であった。これらの特徴は、新規L-105群と継続L-105群で同様であり、二重盲検試験のRFHE3001と類似していた。ほとんどの被験者のベースライン時のConnスコアは0（66%）又は1（30%）であり、羽ばたき振戦グレードはグレード0（71%）又はグレード1（24%）であった。

曝露期間の中央値は512.5（2～1260）日、平均 ± 標準偏差は522.5 ± 313.53日であった。平均 ± 標準偏差は継続L-105群（617.4 ± 307.22日）の方が、新規L-105群（496.1 ± 310.73日）よりも長かった。被験者の約2/3（66%）が12ヵ月間以上、39%が24ヵ月間以上L-105を投与された。

L-105の曝露量を曝露人年（[平均曝露量/365.25]×被験者数）として示すと、RFHE3002の曝露量はRFHE3001の約9倍であった（RFHE3002：460.6曝露人年、RFHE3001のL-105：50.0曝露人年、RFHE3001のプラセボ：46.0曝露人年）。

表 2.7.6-141. 被験者背景（RFHE3002）

項目	単位	要約統計量	新規 L-105 群（N=252）	継続 L-105 群（N=70）	全 L-105 群（N=322）
年齢	歳	平均値	57.6	56.7	57.4
		標準偏差	8.90	9.36	9.00
		中央値	57.0	56.5	57.0
		最小値	21	34	21
		最大値	81	82	82
性別	男	被験者数（%）	158 (62.7)	38 (54.3)	196 (60.9)
	女	被験者数（%）	94 (37.3)	32 (45.7)	126 (39.1)
民族	ヒスパニック・ラテン	被験者数（%）	31 (12.3)	10 (14.3)	41 (12.7)
	上記以外	被験者数（%）	221 (87.7)	60 (85.7)	281 (87.3)
人種	アメリカインディアン・アラスカ原住民	被験者数（%）	2 (0.8)	2 (2.9)	4 (1.2)
	アジア人	被験者数（%）	6 (2.4)	2 (2.9)	8 (2.5)
	黒人	被験者数（%）	10 (4.0)	3 (4.3)	13 (4.0)
	原住ハワイ人・太平洋諸島系	被験者数（%）	0	2 (2.9)	2 (0.6)
	白人	被験者数（%）	233 (92.5)	59 (84.3)	292 (90.7)
	その他	被験者数（%）	1 (0.4)	2 (2.9)	3 (0.9)
体重	kg	平均値	87.61	87.97	87.69
		標準偏差	19.847	22.391	20.391
		最小値	49.0	45.1	45.1
		最大値	170.1	167.4	170.1

2） 有効性の解析

L-105 の 6 ヵ月以上の治療期間は顕性肝性脳症発作を発症することなく、寛解維持効果を失わなかった。本治験において最初に顕性肝性脳症発作を発症するプロファイルまでの時間は、新規 L-105 群（RFHE3001 のプラセボからの切替えを含める）及び継続 L-105 群（RFHE3001 からの L-105 投与の継続）で長期間の寛解維持を示した。

RFHE3001 で L-105 群に割り付けられ、RFHE3001 の終了時点（6 ヵ月間治療）で寛解となった被験者を本治験の期間を通して追跡した（70 名）。継続 L-105 群の肝性脳症発作の発症率は、

RFHE3001 におけるプラセボ群よりも著しく低いものであった（曝露期間で調整した継続 L-105 群のプラセボ群に対する比は 0.1285、継続 L-105 群とプラセボ群の差に対して p<0.0001）。これらの結果は、RFHE3001 で始まり本治験まで継続する L-105 の持続的な予防効果を明らかにした。

長期治療の入院を指標とした L-105 の予防効果を評価するための分析では、本治験の新規 L-105 群のあらゆる理由による入院の割合は 0.44 事象/曝露人年であったのと比較して、RFHE3001 の L-105 群が 0.92 事象/曝露人年、プラセボ群が 1.31 事象/曝露人年であったことから、本治験の結果は短期間の二重盲検 RFHE3001 と類似していた。同様に顕性肝性脳症の発症が原因による入院の割合は、RFHE3001 での L-105 群が 0.38 事象/曝露人年及びプラセボ群が 0.78 事象/曝露人年であったのに比して、RFHE3001 からの新規 L-105 群は 0.23 事象/曝露人年であった。

3） 安全性の解析

3%以上に発現した有害事象（TEAE）の発現例数及び発現率を表 2.7.6-142 に示した。

表 2.7.6-142. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE3002）（≧3%）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		合計 （N=322）	
	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	236	93.7	64	91.4	300	93.2
感染症および寄生虫症	147	58.3	37	52.9	184	57.1
蜂巣炎	26	10.3	5	7.1	31	9.6
肺炎	26	10.3	5	7.1	31	9.6
上気道感染	16	6.3	4	5.7	20	6.2
尿路感染	56	22.2	18	25.7	74	23.0
細菌性腹膜炎	12	4.8	5	7.1	17	5.3
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	22	8.7	6	8.6	28	8.7
肝癌	11	4.4	4	5.7	15	4.7
血液およびリンパ系障害	61	24.2	21	30.0	82	25.5
貧血	39	15.5	12	17.1	51	15.8
凝血異常	9	3.6	3	4.3	12	3.7
血小板減少症	11	4.4	4	5.7	15	4.7
代謝および栄養障害	105	41.7	27	38.6	132	41.0
脱水	15	6.0	6	8.6	21	6.5
糖尿病	12	4.8	5	7.1	17	5.3
体液貯留	10	4.0	1	1.4	11	3.4
高血糖	15	6.0	5	7.1	20	6.2
高カリウム血症	22	8.7	6	8.6	28	8.7
低アルブミン血症	7	2.8	3	4.3	10	3.1
低血糖症	11	4.4	3	4.3	14	4.3
低カリウム血症	37	14.7	8	11.4	45	14.0
低マグネシウム血症	15	6.0	5	7.1	20	6.2
低ナトリウム血症	20	7.9	3	4.3	23	7.1
精神障害	80	31.7	21	30.0	101	31.4
不安	15	6.0	8	11.4	23	7.1
錯乱状態	10	4.0	0	0.0	10	3.1
うつ病	30	11.9	9	12.9	39	12.1
不眠症	30	11.9	4	5.7	34	10.6

表 2.7.6-142. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE3002）（≧3%）（続き 1）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		合計 （N=322）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
神経系障害	126	50.0	30	42.9	156	48.4
浮動性めまい	26	10.3	7	10.0	33	10.2
頭痛	22	8.7	5	7.1	27	8.4
肝性脳症	80	31.7	18	25.7	98	30.4
心臓障害	35	13.9	9	12.9	44	13.7
うっ血性心不全	9	3.6	1	1.4	10	3.1
血管障害	49	19.4	11	15.7	60	18.6
高血圧	16	6.3	4	5.7	20	6.2
低血圧	17	6.7	4	5.7	21	6.5
呼吸器、胸郭および縦隔障害	94	37.3	19	27.1	113	35.1
咳嗽	18	7.1	5	7.1	23	7.1
呼吸困難	34	13.5	7	10.0	41	12.7
鼻出血	10	4.0	1	1.4	11	3.4
胸水	20	7.9	3	4.3	23	7.1
胃腸障害	172	68.3	43	61.4	215	66.8
腹部膨満	9	3.6	3	4.3	12	3.7
腹痛	36	14.3	10	14.3	46	14.3
上腹部痛	16	6.3	6	8.6	22	6.8
腹水	44	17.5	7	10.0	51	15.8
便秘	33	13.1	4	5.7	37	11.5
下痢	30	11.9	9	12.9	39	12.1
胃食道逆流性疾患	9	3.6	3	4.3	12	3.7
胃腸出血	11	4.4	3	4.3	14	4.3
痔核	9	3.6	4	5.7	13	4.0
メレナ	9	3.6	2	2.9	11	3.4
悪心	54	21.4	15	21.4	69	21.4
臍ヘルニア	10	4.0	2	2.9	12	3.7
上部消化管出血	11	4.4	2	2.9	13	4.0
嘔吐	35	13.9	10	14.3	45	14.0
大腸ポリープ	11	4.4	0	0.0	11	3.4
食道静脈瘤	15	6.0	7	10.0	22	6.8

表 2.7.6-142. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE3002）（≧3%）（続き 2）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		合計 （N=322）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
肝胆道系障害	72	28.6	25	35.7	97	30.1
胆石症	9	3.6	4	5.7	13	4.0
肝硬変	10	4.0	8	11.4	18	5.6
肝不全	23	9.1	6	8.6	29	9.0
肝腎症候群	5	2.0	5	7.1	10	3.1
黄疸	9	3.6	1	1.4	10	3.1
皮膚および皮下組織障害	73	29.0	21	30.0	94	29.2
そう痒症	20	7.9	3	4.3	23	7.1
発疹	19	7.5	4	5.7	23	7.1
筋骨格系および結合組織障害	90	35.7	23	32.9	113	35.1
関節痛	10	4.0	6	8.6	16	5.0
背部痛	24	9.5	5	7.1	29	9.0
筋痙縮	30	11.9	8	11.4	38	11.8
筋力低下	10	4.0	1	1.4	11	3.4
四肢痛	8	3.2	4	5.7	12	3.7
腎および尿路障害	74	29.4	16	22.9	34	28.0
腎不全	20	7.9	4	5.7	24	7.5
急性腎不全	39	15.5	5	7.1	44	13.7
一般・全身障害および投与部位の状態	118	46.8	28	40.0	146	45.3
無力症	16	6.3	4	5.7	20	6.2
胸痛	11	4.4	3	4.3	14	4.3
疲労	31	12.3	7	10.0	38	11.8
浮腫	20	7.9	2	2.9	22	6.8
末梢性浮腫	51	20.2	13	18.6	64	19.9
発熱	15	6.0	6	8.6	21	6.5
臨床検査	62	24.6	18	25.7	80	24.8
血中クレアチニン増加	12	4.8	2	2.9	14	4.3

表 2.7.6-142. 有害事象発現例数及び発現率（RFHE3002）（≧3%）（続き 3）

器官別大分類 基本語	新規 L-105 群 （N=252）		継続 L-105 群 （N=70）		合計 （N=322）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
傷害、中毒および処置合併症	69	27.4	24	34.3	93	28.9
挫傷	8	3.2	5	7.1	13	4.0
処置による疼痛	16	6.3	3	4.3	19	5.9
外科および内科処置	22	8.7	7	10.0	29	9.0
肝移植	22	8.7	7	10.0	29	9.0

MedDRA/J Version 18.0

TEAE は 300/322 名（93.2%）に発現した。新規 L-105 群と継続 L-105 群をあわせた全 L-105 群で発現率が 10%以上の TEAE は、肝性脳症（30.4%）、尿路感染（23.0%）、悪心（21.4%）、末梢性浮腫（19.9%）、貧血（15.8%）、腹水（15.8%）、腹痛（14.3%）、低カリウム血症（14.0%）、嘔吐（14.0%）、急性腎不全（13.7%）、呼吸困難（12.7%）、下痢（12.1%）、うつ病（12.1%）、疲労（11.8%）、筋痙縮（11.8%）、便秘（11.5%）、不眠症（10.6%）及び浮動性めまい（10.2%）であった。

新規 L-105 群の方が継続 L-105 群よりも発現率が高かった TEAE（新規 L-105 群の発現率が 5%以上かつ継続 L-105 群の 1.5 倍以上）は、腹水（新規 L-105 群 17.5%、継続 L-105 群 10.0%）、急性腎不全（15.5%、7.1%）、不眠症（11.9%、5.7%）、便秘（13.1%、5.7%）、低ナトリウム血症、胸水、そう痒症（7.9%、4.3%）であった。継続 L-105 群の方が新規 L-105 群よりも発現率が高かった TEAE（継続 L-105 群の発現率が 5%以上かつ新規 L-105 群の 1.5 倍以上）は、不安（6.0%、11.4%）であった。治験薬と関連のある TEAE は 9.0%（29/322 名）に発現した。全 L-105 群で 1%以上に発現した有害事象（TEAE）は、悪心（1.9%）、腹痛及び浮動性めまい（1.6%）、下痢、放屁及び嘔吐（1.2%）であった。治験薬と関連のある TEAE は 29 名（9%）に発現し、治験薬と関連のある TEAE は、新規 L-105 群と継続 L-105 群で同等であった。

治験期間中又は最終投与後 30 日以内に SAE が発現し死亡した被験者は 67 名（新規 L-105 群 52 名、継続 L-105 群 15 名）であった。このうち 33 名は治験期間中（最終投与後 5 日以内を含む）に死亡した（新規 L-105 群 26 名、継続 L-105 群 7 名）。死因で最も多かったのは疾患進行によるもの（肝癌、肝障害、肝癌破裂、肝硬変、非代償性肝硬変、肝不全、アルコール性肝硬変、末期肝不全、肝腎不全、多臓器不全、食道静脈瘤及び食道静脈瘤出血を含む胃腸出血、脂肪肝、肝性脳症）であり、41 名に見られた。治験薬と関連のある死亡例はなかった。重篤な TEAE は 64.3%（207/322 名）に発現し、新規 L-105 群で 62.7%（158/252 名）、継続 L-105 群で 70.0%（49/70 名）であった。全 L-105 群で 5%以上に発現した重篤な TEAE は、肝性脳症（30.1%）、急性腎不全（10.9%）、肝移植（9.0%）、肝不全（8.7%）、貧血（7.8%）、腹水（5.3%）、蜂巣炎及び肺炎（各 5.0%）で

あった。治験薬と関連のある重篤な TEAE は 2 名であり、新規 L-105 群で 1/252 名（腹痛及び浮動性めまい）、継続 L-105 群で 1/70 名（低カリウム血症及びカンピロバクター腸感染）であった。

TEAE のために治験中止に至ったのは 31.4%（101/322 名）であり、新規 L-105 群が 30.6%（77/252 名）、継続 L-105 群が 34.3%（24/70 名）であった。このうち 29.8%（96/322 名）は重篤な有害事象（TEAE）のために治験を中止した。治験中止となった TEAE のほとんどは、肝関連事象（肝硬変、肝不全、脂肪肝、肝腎不全、肝腎症候群、肝障害、胆管癌、肝癌、肝癌破裂、肝性脳症、肝肺症候群及び肝移植）であった。重篤な TEAE（死亡例も含む）及び肝性脳症を除いた TEAE は、腹痛（2 名）、不安、便秘及び発疹（各 1 名）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

程度が高度の TEAE は 55.6%（179/322 名）に発現した。このうち 5%以上に発現した高度の TEAE は、肝性脳症（20.2%）、急性腎不全（9.6%）、肝不全（8.1%）及び貧血（5.6%）であった。

5%以上に発現した臨床検査値に関連した TEAE は、貧血（15.8%）、低カリウム血症（14.0%）、高カリウム血症（8.7%）、低ナトリウム血症（7.1 %）、高血糖及び低マグネシウム血症（各 6.2%）であった。臨床検査値について、新規 L-105 群と継続 L-105 群の被験者間で一貫性のある差はなかった。

ベースラインから最終観察日までのバイタルサインの変化は少なく、新規 L-105 群と継続 L-105 群との間で一貫性のある差はなく、臨床的に関連のあるバイタルサインの変動は見られなかった。

治験期間中に 99.7%の被験者が併用薬を使用した。併用薬は、新規 L-105 群と継続 L-105 群の間でおおむね類似していた。ラクツロースは最も多く使用された併用薬（88%）であり、新規 L-105 群（87%）と継続 L-105 群（89%）で同程度に使用された。

4） 結論

本治験は、肝性脳症の既往歴のある患者における L-105 の長期投与データを示しており、L-105 の曝露期間は RFHE3001 より約 9 倍長かった。

最初に顕性肝性脳症発作を発症するまでの時間及び顕性肝性脳症の発現率、Conn スコア、羽ばたき振戦グレードの維持及び改善並びにあらゆる理由による入院及び肝性脳症関連の入院の割合を含めた有効性の解析結果により、本治験の前に行った 6 ヵ月間の RFHE3001 の結果の確証が得られ、さらにその解析結果は L-105 長期投与中の顕性肝性脳症の再発リスク及び肝性脳症に関連した入院リスクの持続的な低減を強く裏付けている。

L-105 は、肝性脳症の既往歴のある患者を対象とした治験において、安全性の面で良好であった。RFHE3002 の TEAE 及び発現率は RFHE3001 の結果と類似しており、TEAE 及び重篤な TEAE 等は、ラクツロースを投与された慢性肝疾患患者集団から予測できるものであった。

RFHE3002 での末梢性浮腫、腹水及び呼吸困難のような代償不全を伴う TEAE の曝露正規化後の発現率は、RFHE3001 に比して類似しているか又はそれよりも低かった。腹水に対する割合は、RFHE3001 での L-105 群及びプラセボ群でそれぞれ 0.32 及び 0.33 事象/曝露人年に比して、RFHE3002 での新規 L-105 群で 0.13 事象/曝露人年であり、呼吸困難に対する割合は、それぞれ 0.18

及び 0.15 に比して、0.10 であった。すなわち、L-105 に対する長期曝露は、末期肝疾患患者において、これらの事象に悪影響を与えない。

高度な TEAE、死亡、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE は、RFHE3001 と RFHE3002 で類似していた。曝露正規化基準（事象/曝露人年）では、RFHE3002 での新規 L-105 群は、生存、高度な TEAE、重篤な TEAE 及び治験中止に至った TEAE において、RFHE3001 での L-105 群とプラセボ群と同等又はそれらより改善していた。事象/曝露人年を表 2.7.6-143 に示した。

表 2.7.6-143. 事象/曝露人年

	RFHE3001 L-105 曝露人年=50.0 (N=140)	**RFHE3001 プラセボ 曝露人年=46.0 (N=159)**	**RFHE3002 新規 L-105 曝露人年=342.3 (N=252)**
死亡（事象/曝露人年）	0.20	0.24	0.17
高度な TEAE（事象/曝露人年）	0.74	1.06	0.41
重篤な TEAE（事象/曝露人年）	1.02	1.37	0.46
中止に至った TEAE（事象/曝露人年）	0.60	0.98	0.23

これらのデータは、L-105 の長期投与が末期肝疾患患者において、死亡率及び重大な TEAE の発現率に悪影響を与えないことを示唆している。クロストリジウム・ディフィシル感染は RFHE3001 の L-105 群で 2 名に、RFHE3002 の新規 L-105 群で 4 名（3 名が重篤な TEAE 及び 1 名が非重篤な TEAE）であった（RFHE3002 全体で 1%）。RFHE3002 の 1 名でカンピロバクター腸感染が見られたが、RFHE3001 ではカンピロバクター腸感染は見られなかった。したがって、胃腸感染症全体において、2 試験間で類似していた。

全体として、RFHE3002 の結果は、L-105 が慢性肝疾患患者において、安全性の面で良好であることを示している。