リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更申請書
添付資料

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法 4
2.7.1.1 背景及び概観 4
2.7.1.2 個々の試験結果の要約 5
2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析 5
2.7.1.4 付録 5

表

表 2.7.1-1. 成人又は小児を対象とした試験で用いた L-105 の LC-MS/MS による定量法 4
表 2.7.1-2. 成人及び小児を対象とした臨床試験で使用した製剤の処方一覧 5

略語一覧表

略語	正式名	
	日本語	英語
BA	バイオアベイラビリティ	Bioavailability
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計	Liquid chromatography tandem mass spectrometry
QC	品質管理	Quality control

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1　背景及び概観

あすか製薬株式会社は、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（L-105/1-A）、成人肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び国内第 III 相試験（L-105/3-A）を実施し、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能又は効果とする「リフキシマ®錠 200mg」の製造販売承認を 2016 年 9 月 28 日付で取得している。

現在市販中の「リフキシマ®錠 200mg」では用法・用量は 1200 mg/day（200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回投与）と設定されているが、小児肝性脳症患者を対象とした開発には、「リフキシマ®錠 200mg」と同一の製剤（L-105-200mg 錠）を用いた。従って、製剤特性を取得する試験、バイオアベイラビリティ（BA）試験等は、新たに実施していない。

2.7.1.1.1　生体試料中の L-105 の分析に用いた分析法

成人を対象とした L-105/1-A 及び L-105/2-A 試験において、ヒト生体試料中 L-105 濃度分析にはバリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデム質量分析計（LC-MS/MS）法を用いた。LC-MS/MS 法による生体試料中 L-105 濃度測定法の精度及び真度はそれぞれの定量範囲内で 4 濃度水準（定量下限、低濃度、中濃度及び高濃度）の QC 試料を用いて評価し、全て合格基準（精度及び真度は定量下限で 20%及び± 20%以内、その他で 15%及び± 15%以内）を満たし、信頼性の高い測定法であった。

小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-B）においては、成人と同様のヒト生体試料中 L-105 濃度分析を用いた。小児の検体を対象とすることから、血漿使用量を減量したパーシャルバリデーションを実施した。LC-MS/MS 法による生体試料中 L-105 濃度測定法の精度及び真度はそれぞれの定量範囲内で 5 濃度水準（定量下限、低濃度、中濃度、高濃度及び定量上限）の QC 試料を用いて評価し、全て合格基準（精度及び真度は定量下限で 20%及び± 20%以内、その他で 15%及び± 15%以内）を満たし、信頼性の高い測定法であった。L-105/2-B 試験で用いた L-105 の定量法を表 2.7.1-1 に示した。

表 2.7.1-1. 成人又は小児を対象とした試験で用いた L-105 の LC-MS/MS による定量法

生体試料	実施機関	該当する臨床試験	定量範囲 内標準物質 前処理	生体試料中安定性	CTD 番号
血漿	[redacted]	L-105/2-B（小児患者） L-105/1-A（健康成人） L-105/2-A（成人患者）	0.250～10.0 ng/mL 11-デスメチルリファキシミン 固相抽出	・室温：25 時間 ・凍結融解：3 回 ・凍結保存（–25～–15°C）：182 日間 ・凍結保存（–90～–70°C）：182 日間	5.3.1.4-2 5.3.1.4-1（ARX5RM1001）

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

該当事項なし

2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.1.3.1　臨床開発で使用された製剤

小児を対象とした試験（L-105/2-B）で用いた L-105-200mg 錠の処方を表 2.7.1-2 に示した。L-105-200mg 錠は成人を対象とした試験（L-105/2-A、L-105/3-A）と同一の製剤を用いた。

表 2.7.1-2. 成人及び小児を対象とした臨床試験で使用した製剤の処方一覧

項目		L-105-200 mg 錠
素錠成分処方量（mg/錠）	L-105	200.0
	結晶セルロース	[redacted]
	デンプングリコール酸ナトリウム	
	タルク	
	グリセリン脂肪酸エステル	
	軽質無水ケイ酸	
素錠成分部　小計		
フィルム成分処方量（mg/錠）	ヒプロメロース	
	酸化チタン	
	プロピレングリコール	
	三二酸化鉄	
	エデト酸ナトリウム	—
フィルム成分部　小計		[redacted]
合計		
臨床試験製剤の使用用途		L-105/2-A（5.3.5.1-1）、 L-105/3-A（5.3.5.2-2） L-105/2-B（5.3.5.2-1）

2.7.1.4　付録

該当なし

リフキシマ 200mg 錠

医薬品製造販売承認事項一部変更申請書
添付資料

2.7.2 臨床薬理試験

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.7.2 臨床薬理試験 4
2.7.2.1 背景及び概観 4
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 4
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.2.4 特別な試験（臨床微生物学） 14
2.7.2.5 付録 23

表

表 2.7.2-1. 小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験一覧 4
表 2.7.2-2. 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景 6
表 2.7.2-3. 最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメーター 7
表 2.7.2-4. シミュレーションにより推定した 1 回 400 mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態における薬物動態パラメーター 9
表 2.7.2-5. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター（Child-Pugh 分類別） 11
表 2.7.2-6. 小児肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときのシミュレーション結果から算出した血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター 12
表 2.7.2-7. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター 12
表 2.7.2-8. 成人第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC 15
表 2.7.2-9. 小児第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC 17
表 2.7.2-10. 小児及び成人第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC 範囲の比較 18
表 2.7.2-11. 小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の要約 23

図

図 2.7.2-1. 小児肝性脳症患者に L-105 を投与したときの血漿中 L-105 濃度の散布図 5
図 2.7.2-2. 母集団薬物動態最終モデルの診断プロット 8
図 2.7.2-3. シミュレーションにより推定した 1 回 400 mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態の薬物濃度推移 薬物濃度推移の中央値（実線）及び 90%区間（網掛け） 9
図 2.7.2-4. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（片対数プロット）（Child-Pugh 分類別） 10
図 2.7.2-5. 小児又は成人肝性脳症患者に L-105 を 1 日 3 回投与した時の 投与 1 回目の血漿中濃度 小児患者における薬物濃度の中央値（実線）及び 90%区間（網掛け） 成人患者における実測値（白丸） 13
図 2.7.2-6. 小児 L-105/2-B における腸内細菌分類（科）の要約 21

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積	Area under the plasma concentration -time curve
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
CL/F	見かけの全身クリアランス	Apparent clearance
Ka	吸収速度定数	Absorption rate constant
MIC	最少発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
RNA	リボ核酸	Ribonucleic acid
rRNA	リボソームリボ核酸	Ribosomal ribonucleic acid
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to reach the maximum plasma concentration
V/F	見かけの分布容積	Apparent volume of distribution

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

あすか製薬株式会社は、健康成人を対象とした国内第 I 相試験（L-105/1-A）、成人肝性脳症患者を対象とした国内第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び国内第 III 相試験（L-105/3-A）を実施し、「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」を効能又は効果とする製造販売承認を 2016 年 9 月 28 日付で取得している。

L-105/2-A 試験においては成人肝性脳症患者に L-105 を 14 日間反復投与したときの血漿中薬物濃度データを取得し、薬物動態の解析を実施した。小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相試験（L-105/2-B）でも、L-105 の血漿中濃度データを取得し、これを用いて母集団薬物動態解析を実施して小児における L-105 の薬物動態を評価した（表 2.7.2-1）。また、小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の要約を付録 2.7.2.5 表 2.7.2-11 に示した。

L-105/2-B 試験では L-10/2-A 試験と同一の製剤（L-105-200mg 錠：リフキシマ®錠 200mg）を用いた。

表 2.7.2-1. 小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験一覧

試験番号（対象）	試験の目的	試験の相、デザイン	CTD 番号
L-105/2-B （小児）	有効性 安全性 薬物動態	第 II/III 相 多施設共同、非盲検	5.3.5.2-1
L-105/2-A （成人）	有効性 安全性 薬物動態	第 II/III 相 多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験	5.3.5.1-1

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 小児肝性脳症患者を対象とした試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

（1） 血漿中濃度の分布

日本人小児肝性脳症患者 21 例に L-105 を 1 日 3 回投与した第 II/III 相臨床試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）では、小児肝性脳症患者に L-105-200 mg 錠を 12 週間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した。小児患者から反復投与第 1 日目 3 時点（第 1 日目は 1 回のみ投与し、投与 1～2 時間後、3～6 時間後及び 7 時間後から 2 回目投与直前）、第 8 日目及び第 15 日目付近の 1 回目の投与直前（トラフ値）計 5 時点で採血を行い、21 例から合計 103 点の血漿中濃度データを得た。

小児患者から得た血漿中濃度データの散布図を図 2.7.2-1 に示す。血漿中濃度の最大値は 68.9 ng/mL であった。また、第 8 日目及び第 15 日目のトラフにおける最大値は 26.7 ng/mL であった。

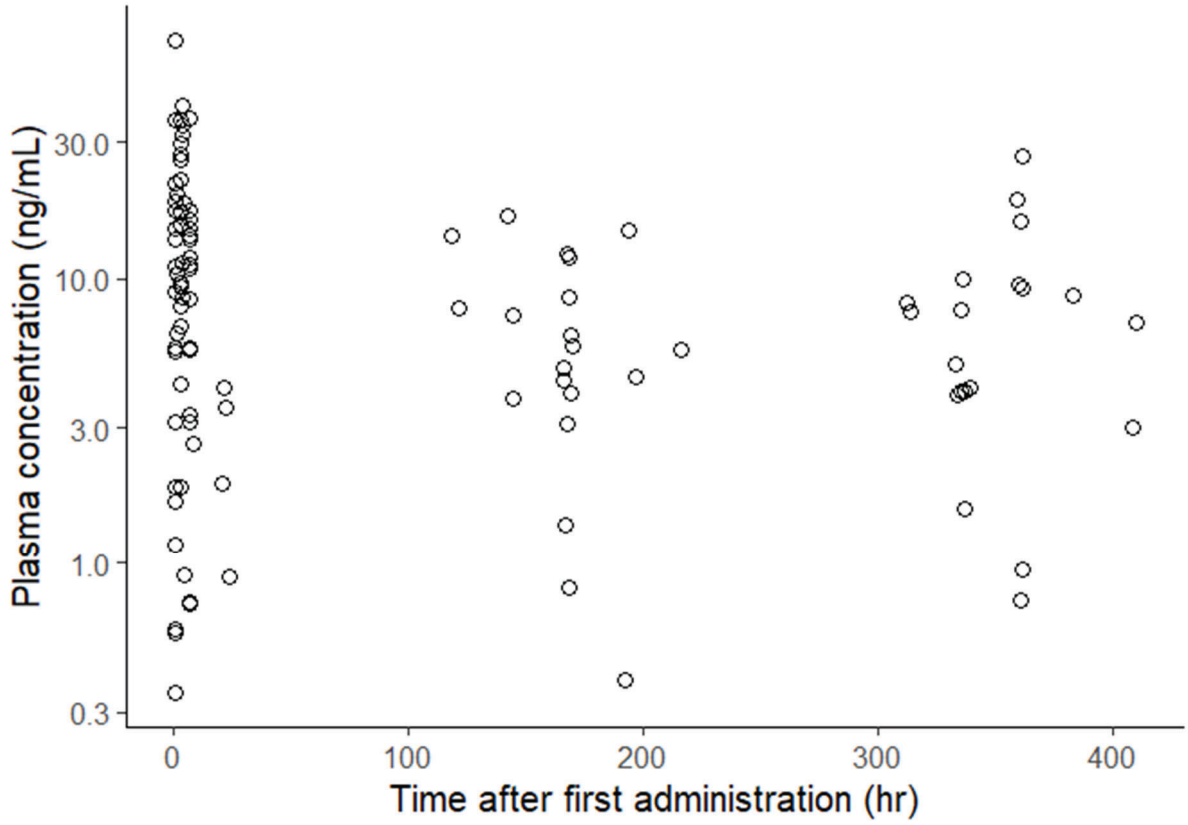


図 2.7.2-1. 小児肝性脳症患者に L-105 を投与したときの血漿中 L-105 濃度の散布図

（2） 母集団薬物動態解析による薬物動態の推定

L-105/2-B 試験で得た 21 例 103 時点の血漿中薬物濃度データを用いて母集団薬物動態解析を行い、小児の薬物動態に影響を与える患者因子を探索し、さらに、小児患者における薬物動態パラメーターを推定した。

1） 母集団薬物動態解析モデルの構築

投与開始日（Day1）の投与 1～2 時間後、3～6 時間後、及び 7 時間後から 2 回目投与直前までの 3 時点，及び Day 8 及び Day 15 の当日初回投与直前各 1 時点の計 5 時点で採血し、合計 103 点の L-105 血漿中濃度データを得た。これを用いて母集団薬物動態モデルを構築し、L-105 の薬物動態に影響を及ぼす共変量を検討した。解析プログラムは Phoenix NLME™ を使用した。母集団薬物動態解析に用いた被験者背景を表 2.7.2-2 に示した。

検討した共変量は、満年齢（Age）、体重（Body weight：BW）、血液学的検査：ヘモグロビン量（Hemoglobin)、ヘマトクリット値（Hematocrit）、血液生化学的検査：総蛋白（Total

protein）、アルブミン（Albumin）、総ビリルビン（Total bilirubin）、直接ビリルビン（Direct bilirubin）、AST、ALT、ALP、LDH、γ-GT、総コレステロール（Total cholesterol）、中性脂肪（Triglyceride）、BUN、クレアチニン（Serum creatinine）、性別（Sex）、肝硬変の有無、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）の有無、便秘の有無、食道静脈瘤の有無とした。

表 2.7.2-2. 母集団薬物動態解析に用いた被験者背景

Variable	Unit	Mean	SD	Min	Median	Max
Sex		Male: 7, Female: 14				
Age	(years)	11.2	3.6	5	11.0	16
Body weight	(kg)	42.3	18.7	17.8	43.8	93.5
Hemoglobin	(g/dL)	12.4	1.6	8.1	12.7	15.1
Hematocrit	(%)	37.6	4.6	26.3	36.7	46.4
Total protein	(g/dL)	6.6	0.4	5.9	6.6	7.6
Albumin	(g/dL)	3.9	0.4	2.9	4.0	4.5
Total bilirubin	(mg/dL)	1.61	0.90	0.4	1.4	3.84
Direct bilirubin	(mg/dL)	0.39	0.65	0.1	0.1	3.08
AST	(IU/L)	45.1	28.2	15	35	114
ALT	(IU/L)	31.7	23.6	9	22	96
ALP	(IU/mL)	351.2	260.0	68	303	1124.9
LDH	(IU/L)	236.3	56.5	159	233	380
γ-GT	(IU/L)	36.2	44.9	8	19	171
Total cholesterol	(mg/dL)	164.4	40.0	110	164	298
Triglyceride	(mg/dL)	54.4	46.5	26	39	243
BUN	(mg/dL)	10.0	3.1	5	9.3	16.1
Serum creatinine	(mg/dL)	0.41	0.13	0.23	0.41	0.68

構造モデルに吸収相のある線形 1-コンパートメントモデルを当てはめ、個体間変動は CL/F, V/F のみに仮定し、個体内変動は比例誤差モデルとして検討し、基本モデルを得た。基本モデルは、Ka を 1 に固定し、個体間変動に CL/F と V/F を仮定（独立）し、個体内変動に比例誤差モデルを仮定した。さらに、CL/F は体重の 0.75 乗（固定）、V/F は体重の 1 乗（固定）に比例するモデルを想定した。また、小児における成長の影響を考慮することを意図して、CL/F 及び V/F の共変量として体重を設定した。

共変量モデルを検討した結果、基本モデルに追加して組み込む共変量はなく、基本モデルを最終モデルとした。最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメーターを表 2.7.2-3 に示した。最終モデルのパラメーター推定値の妥当性を診断するために、診断プロットを図 2.7.2-2 に示した。

$$CL/F\ (kL/hr) = 4.04 \times \left(\frac{BW}{60}\right)^{0.75}$$
$$V/F\ (kL) = 34.2 \times \frac{BW}{60}$$
$$Ka(1/hr) = 1$$

表 2.7.2-3. 最終モデルから算出された母集団薬物動態パラメーター

Parameter	Unit	Estimate	RSE (%)	Shrinkage (%)
Population mean				
$CL/F=\theta_1\times(BW/60)^{\theta_2}$				
θ_1	(kL/hr)	4.04	18.0	
θ_2	(-)	0.75	(fixed)	
$V/F=\theta_3\times(BW/60)^{\theta_4}$				
θ_3	(kL)	34.2	19.0	
θ_4	(-)	1	(fixed)	
$Ka=\theta_5$				
θ_5	(1/hr)	1	(fixed)	
Inter-individual variability				
ωCL	(%)	58.2	43.6	11.3
ωV	(%)	58.4	44.3	20.0
Residual variability				
Σ	(%)	60.5	9.7	17.5

RSE: relative standard error, BW: body weight

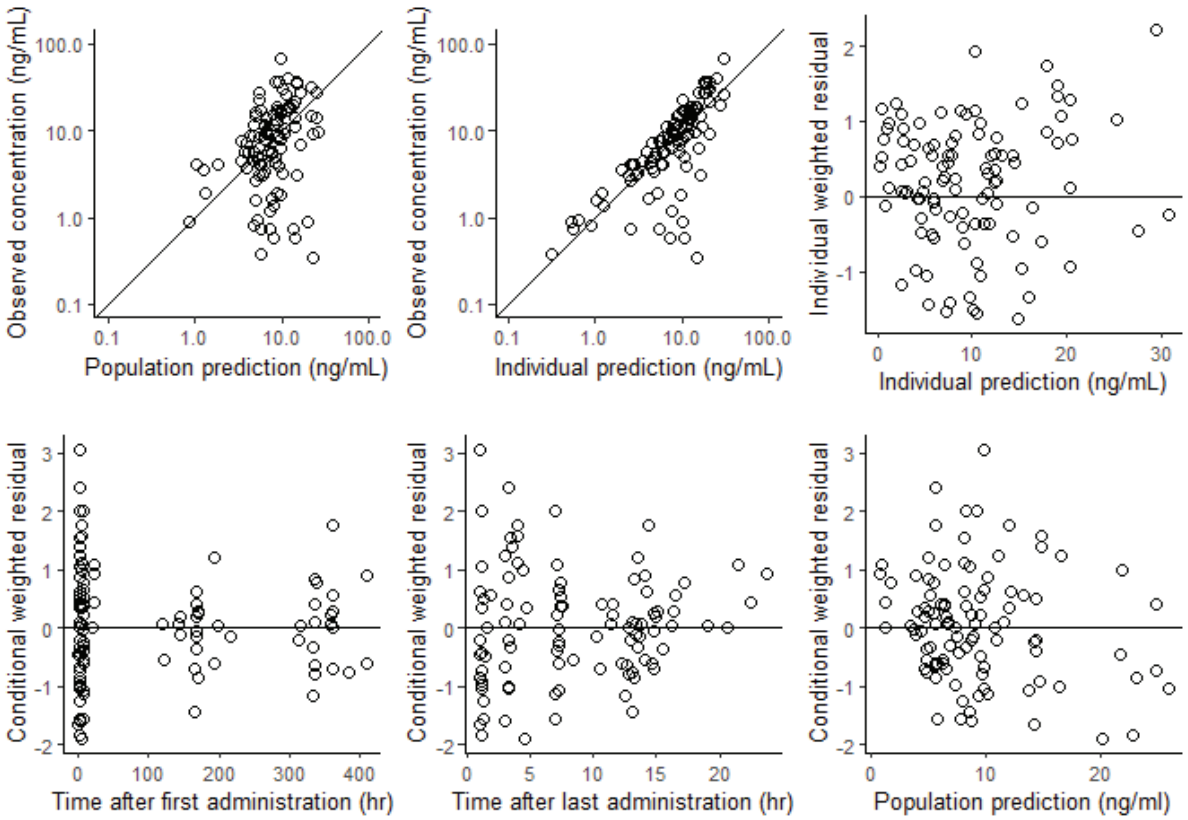


図 2.7.2-2. 母集団薬物動態最終モデルの診断プロット

最終モデルでは、固定効果及び個体内変動分散の相対標準誤差（relative standard error, RSE）はいずれも 20%未満であり、良好に推定できたと判断した。一方、個体間変動分散の RSE は 44%程度と比較的大きかった。Shrinkage は η_{CL} で 11.3%、η_V で 20.0%であり大きな変動ではないと判断した。

最終モデルの診断プロットでは、一部、予測値が実測値より高値を示す点が認められたが、それ以外に大きな偏りは認められなかった。Jackknife 法 [1) 2)]を用いてモデルの安定性を検討した結果、全例においてパラメーターは正常に収束し、いずれの場合においてもパラメーターの推定値は事前に規定した 50～200%の範囲内であったことからモデルの安定性は保証されていると判断した。

以上より、モデルの診断プロットとモデルの安定性を検討した結果から、最終モデルの選択が妥当であると判断した。

2)　薬物動態濃度シミュレーション及びパラメーターの推定

得られた最終モデルを用いて 1 回 400 mg を 1 日 3 回（0、5 及び 11 時間）投与したときの定常状態における各患者の薬物濃度をシミュレーションにより求めた。また、体格差を考慮したモンテカルロシミュレーションを行い、薬物濃度推移の中央値及び 90%区間を推定した（図 2.7.2-3）。なお、個体差のパラメーターとしては、最終モデルにおける個体間変動分散推定値（CV%

として、ω_{CL} = 58.2%, ω_V=58.4%）を分散とし、平均を 0 とした正規分布に従う乱数を指数変換して用いた。さらに、推定した患者ごとの $AUC_{0-\tau}$ 及び C_{max} の要約統計量を表 2.7.2-4 に示した。

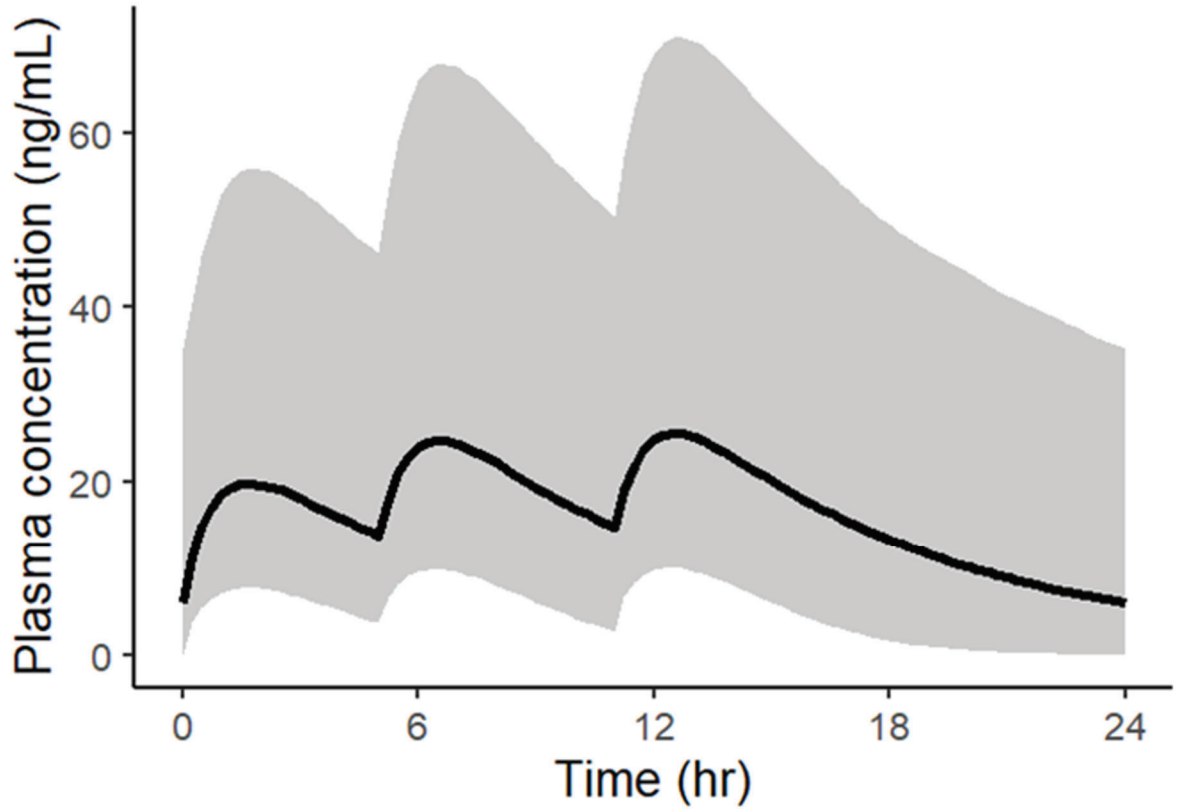


図 2.7.2-3. シミュレーションにより推定した 1 回 400 mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態の薬物濃度推移

薬物濃度推移の中央値（実線）及び 90%区間（網掛け）

表 2.7.2-4. シミュレーションにより推定した 1 回 400 mg を 1 日 3 回投与したときの定常状態における薬物動態パラメーター

Pharmacokinetic parameters	N	Mean	SD	Min	Median	Max
C_{max} (ng/mL)	21	29.3	13.3	8.6	25.2	55.6
$AUC_{0-\tau}$ (ng·hr/mL)	21	157.1	72.2	41.4	155.1	303.3

τ = 8

2.7.2.2.2 成人肝性脳症患者を対象とした試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

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：5.3.5.1-1）は、日本人肝性脳症患者を対象に L-105 を 1200 mg 又は対照薬（ラクチトール）を 14 日間投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価した試験である。血漿中薬物濃度の検討は、L-105 群（400 mg を

1 日 3 回）の被験者で実施可能な被験者のみを対象に、Day 8 以後の治療期に実施した。採血時期は、1 回目（朝）の投与前、投与後 1、2、3 及び 4 時間（合計 5 ポイント）とした。

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

全被験者での血漿中 L-105 濃度は投与後、緩やかに上昇した（図 2.7.2-4）。最高血漿中濃度（C_{max}、平均値 ± 標準偏差）は、全被験者で 32.9 ± 20.6 ng/mL であり、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順で、27.04 ± 17.36、32.3 ± 21.0 及び 37.36 ± 22.18 ng/mL であった。最高血漿中濃度到達時間［T_{max}、中央値（範囲）］は、全被験者で 2.0 hr（0～4 hr）であり、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順でそれぞれ 2.5 hr（1～4 hr）、2.0 hr（0～4 hr）及び 4.0 hr（0～4 hr）であった。血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC_τ、平均値 ± 標準偏差）は、全被験者で 88.09 ± 55.80 ng·hr/mL、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順でそれぞれ 73.12 ± 55.27、82.41 ± 44.62 及び 110.52 ± 80.64 ng·hr/mL であり、肝機能障害が重度の被験者で、C_{max} 及び AUC_τ が高い傾向であった（表 2.7.2-5）。

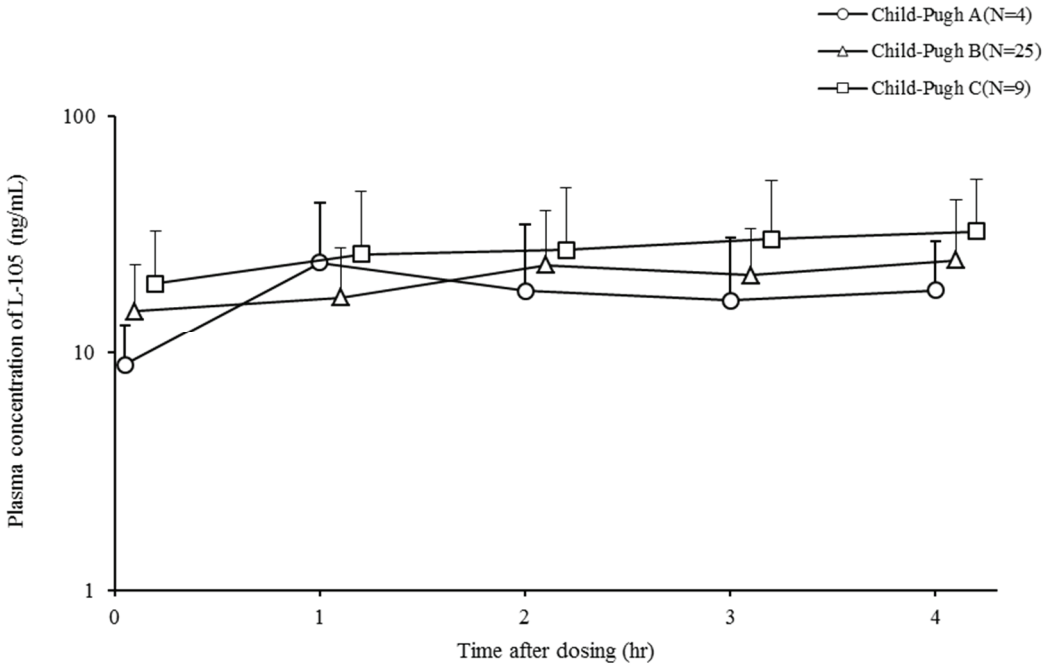


図 2.7.2-4. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 濃度の推移（平均値 + 標準偏差）（片対数プロット）（Child-Pugh 分類別）

表 2.7.2-5. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター（Child-Pugh 分類別）

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

平均値 ± 標準偏差

[a] 中央値（最小値-最大値）

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の要約表を 2.7.2.5 付録に示した（表 2.7.2-11）。

2.7.2.3.1 小児肝性脳症患者と成人肝性脳症患者の血漿中濃度の比較

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）と成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）でそれぞれ得られた定常状態時の薬物動態パラメーター及び L-105 の血漿中濃度範囲を比較した。図 2.7.2-3 に示した小児患者のシミュレーション結果から、1 日 3 回の投与のうち 1 回目投与時の薬物動態パラメーターを算出し、表 2.7.2-6 に示した。また、成人患者の薬物動態パラメーターについて、Child-Pugh 分類によらない結果を表 2.7.2-7 に示した。さらに、小児患者のシミュレーション結果に成人患者での血漿中濃度を重ねた図を図 2.7.2-5 に示した。

薬物動態パラメーターの結果及び血漿中濃度範囲を示した図 2.7.2-5 より、小児の血漿中濃度はおおむね成人と同様の範囲内にあると考えられ、小児患者で成人患者より著しく血漿中濃度が高くなる可能性は低いと推察された。

表 2.7.2-6. 小児肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときのシミュレーション結果から算出した血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター

Pharmacokinetic parameters	N	Mean	SD	Min	Median	Max
C_{max} (ng/mL)	21	21.4	9.5	6.2	19.3	39.9
T_{max} (hr)	21	2.0	0.1	1.8	2.0	2.0
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	21	75.7	33.7	21.2	71.8	142.3

t = 4

表 2.7.2-7. 成人肝性脳症患者に L-105 を反復投与したときの定常状態における血漿中 L-105 の薬物動態パラメーター

Pharmacokinetic parameters	N	Mean	SD	Min	Median	Max
C_{max} (ng/mL)	38	32.9	20.6	6.00	27.6	100
T_{max} (hr)	38	2.5	1.4	0	2.0	4
$AUC_{0\text{-}t}$ (ng·hr/mL)	38	88.09	55.80	17.7	65.48	275.9

t = 4

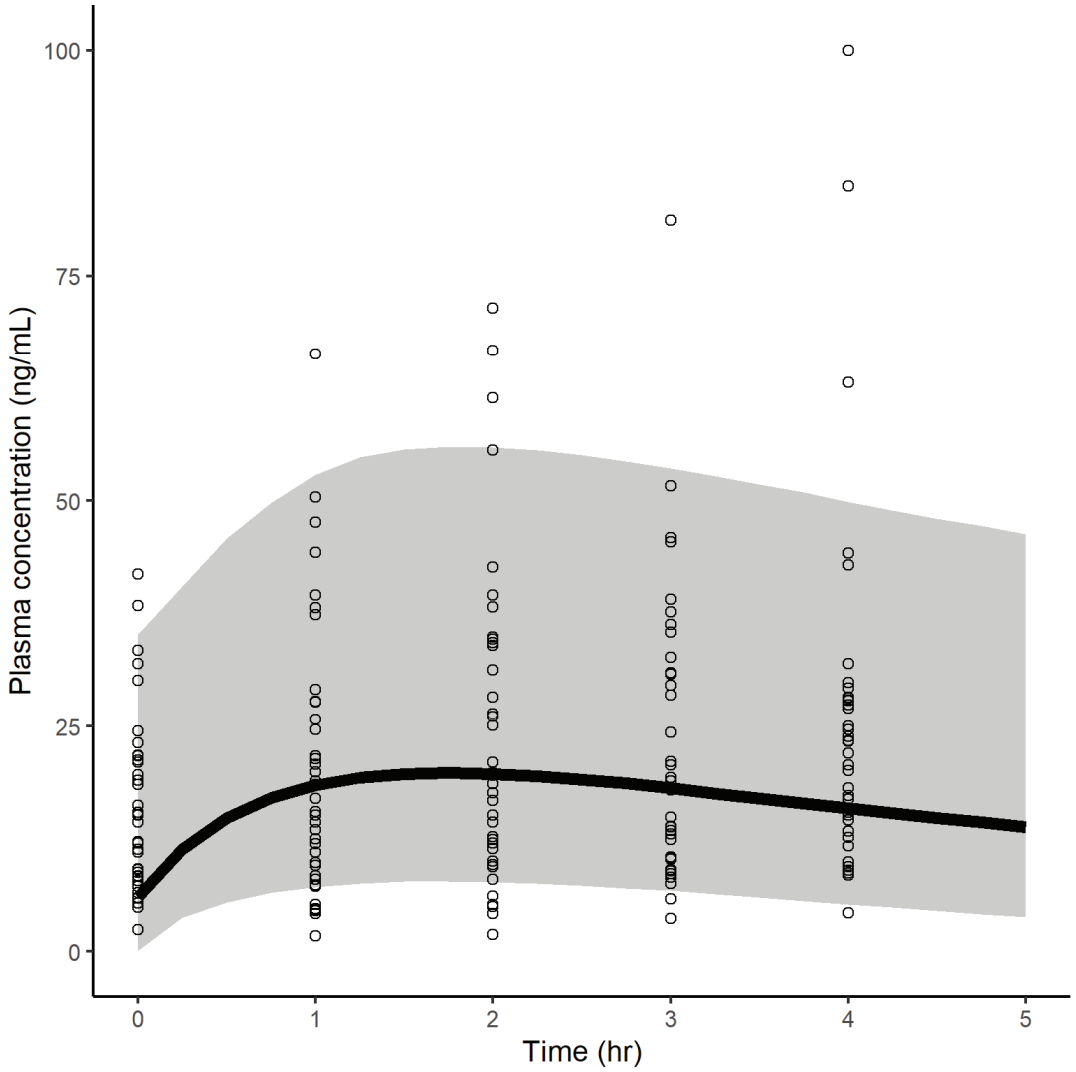


図 2.7.2-5. 小児又は成人肝性脳症患者に L-105 を 1 日 3 回投与した時の投与 1 回目の血漿中濃度

小児患者における薬物濃度の中央値（実線）及び 90%区間（網掛け）

成人患者における実測値（白丸）

2.7.2.4 特別な試験（臨床微生物学）

2.7.2.4.1 抗菌活性

（1） 成人 L-105/2-A 試験で測定した臨床分離株に対する抗菌活性（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、L-105 の *in vitro* 抗菌活性を肝性脳症被験者の糞便から得られた臨床分離株（好気性菌 122 株、嫌気性菌 51 株）を用いて評価した（表 2.7.2-8）。

測定株数が 7 以上の菌種のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったものは、*Staphylococcus aureus*（*S. aureus*）、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium* 及び *Enterococcus spp*（MIC_{50} ≦ 0.001 μg/mL 、MIC 範囲 ≦ 0.001 μg/mL）、*α-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} = 0.5 μg/mL、MIC 範囲 = 0.12～2 μg/mL）並びに *γ-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} = 1 μg/mL、MIC 範囲 = 0.5～32 μg/mL）であった。

測定株数が 7 以上の菌種のうちで、嫌気性菌で MIC_{50} が 1 μg/mL 以下であったものは、*Clostridium perfringens*（*C. perfringens*）（MIC_{50} = 0.03 μg/mL、MIC 範囲 = 0.03～0.12 μg/mL）、*Bacteroides vulgatus*（MIC_{50} = 0.5 μg/mL、MIC 範囲 = 0.06～0.5 μg/mL）及び *Bacteroides fragilis*（*B. fragilis*） *group*（MIC_{50} = 0.5 μg/mL、MIC 範囲 = 0.12～2 μg/mL）であった。

表 2.7.2-8. 成人第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC

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

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

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

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

（2） 小児 L-105/2-B 試験で測定した臨床分離株に対する抗菌活性（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、実施可能な被験者を対象に L-105 の *in vitro* 抗菌活性を、スクリーニング時に採便した糞便から得られた臨床分離株（好気性菌 23 株、嫌気性菌 12 株）を用いて評価した（表 2.7.2-9）。糞便検査が実施可能であった被験者は 4 例であった。

測定株数が 3 以上の菌種のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったものは、*Staphylococcus aureus* 及び *Enterococcus species*（MIC_{50} 及び MIC 範囲がいずれも≦0.001 μg/mL）であった。

測定株数が 3 以上の菌種のうちで、嫌気性菌で MIC_{50} が 1 μg/mL 以下であったものは、その他の *Bacteroides fragilis group*（MIC_{50} が 0.12 μg/mL 及び MIC 範囲が 0.06～2 μg/mL）であった。

表 2.7.2-9. 小児第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC

菌種		株数	MIC_{50} (μg/mL)	MIC_{90} (μg/mL)	MIC 範囲 (μg/mL)
好気性菌	*Staphylococcus aureus*	3	≦0.001*	≦0.001*	≦0.001
	α-hemolytic *Streptococcus*	1	0.25*	0.25*	-
	β-hemolytic *Streptococcus*	1	0.5*	0.5*	-
	γ-hemolytic *Streptococcus*	1	>256*	>256*	-
	Enterococcus faecalis	1	≦0.001*	≦0.001*	-
	Enterococcus faecium	1	≦0.001*	≦0.001*	-
	Enterococcus avium	2	≦0.001*	≦0.001*	≦0.001
	Enterococcus species[a]	3	≦0.001*	≦0.001*	≦0.001
	Escherichia coli	4	16*	>256*	16 - >256
	Klebsiella pneumonia	2	64*	64*	64
	Citrobacter freundii	2	128*	128*	128
	Enterobacter cloacae	1	128*	128*	-
	その他の *Enterobacteriaceae*[b]	1	128*	128*	-
嫌気性菌	*Bacteroides fragilis*	1	0.5*	0.5*	-
	Bacteroides ovatus	2	2*	>256*	2 - >256
	Bacteroides thetaiotaomicron	2	1*	1*	1
	Bacteroides uniformis	1	0.12*	0.12*	-
	Parabacteroides distasonis	1	0.5*	0.5*	-
	その他の *Bacteroides fragilis* group[c]	3	0.12*	2*	0.06 – 2
	Fusobacterium	2	>256*	>256*	>256

*: 測定株数が 10 株未満

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

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

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

（3） 小児 L-105/2-B と成人 L-105/2-A の臨床分離株に対する抗菌活性の比較

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）で検出された臨床分離株のうち、好気性菌では *Coagulase negative Staphylococcus*、*Klebsiella oxytoca*、*Enterobacter aerogenes*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris* 及び *Morganella morganii* が、嫌気性菌では *Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides distasonis*、*Clostridium difficile* 及び *Clostridium perfringens* がそれぞれ分離されなかった。一方、小児 L-105/2-B で分離された嫌気性菌の *Bacteroides uniformis* は成人 L-105/2-A では分離されなかった。小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/2-A で共通して分離された臨床分離株に対する L-105 の抗菌活性はほぼ同様であった（表 2.7.2-10）。

表 2.7.2-10. 小児及び成人第 II/III 相試験の臨床分離株における L-105 の MIC 範囲の比較

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

*: 測定株数が 10 株未満
**: 小児では分離されなかった
***: 成人では分離されなかった
[a] *Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、 *Enterococcus avium* 以外の *Enterococcus*
[b] *Escherichia coli*、*Klebsiella pneumoniae*、*Klebsiella oxytoca*、*Citrobacter freundii*、*Enterobacter cloacae*、*Enterobacter aerogenes*、*Proteus mirabilis*、*Proteus vulgaris*、*Morganella morganii* 以外の *Enterobacteriaceae*
[c] *Bacteroides fragilis*、*Bacteroides vulgatus*、*Bacteroides ovatus*、*Bacteroides thetaiotaomicron*、*Bacteroides eggerthii*、*Bacteroides distasonis* 以外の *Bacteroides*

2.7.2.4.2　大腸細菌叢に対する影響

（1）　健康被験者での検討（L-105/1-A：5.3.1.1-1、参考資料）

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

総菌数は、いずれの投与群でも治験期間中に大きな変動はなかった。腸内細菌叢の中で多数を占める菌種について、*Bacteroides*、*Bifidobacterium* 及び *Eubacterium* は、いずれの投与群でも治験期間中に大きな変動はなかった。

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

（2）　成人肝性脳症患者での検討（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、実施可能な被験者を対象に Day 14～Day 1（投与前）に糞便検査を実施した。さらに、L-105 群の被験者において、事前検査で糞便検査を実施した被験者のみ、Day 8 以後の治療期に 1 回実施した。L-105 群の被験者で投与前後の 2 回の糞便検査が実施可能であった被験者について腸内細菌叢を解析した。治験薬を投与した L-105 群の 84 名のうち、投与前後の 2 回の糞便検査が実施可能であった被験者は 7 名であった。

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

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

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

嫌気性菌のうち、L-105 投与前に糞便検査が実施された全 7 名で検出された菌種（菌数）は、*Bacteroides*［10.34（9.5 - 10.7） log/g］、*Bifidobacterium*［10.30（8.1 - 10.9） log/g］、その他 *Bacteroides fragilis group*［9.99（9.5 - 10.6） log/g］、*Lactobacillus*［8.60（6.6 - 9.4） log/g］及び *Clostridium*［7.68（6.8 - 8.4） log/g］であった。6 名で検出された菌種は、*Veillonella*［7.36（4.3 -

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

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

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

L-105 投与前後の総菌数に大きな変化はなく、L-105 は総菌数へ影響しない又は影響が少ないと考えられた。また、L-105 投与後に一部の好気性及び嫌気性菌について細菌数が減少する方向にあったが、L-105 は腸内細菌叢に対して大きな影響を及ぼさないと考えられた。

（3） 小児肝性脳症患者での検討（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、原則として全被験者を対象に糞便試料から抽出した DNA 検体を用いて 16S rRNA 次世代シーケンシング解析を実施した。採便は、Day -14～投与開始前（Visit 1）、Day 8～Day 15（Visit 4）及び終了時（Day 85：Visit 7）に各 1 回の合計 3 回実施した。糞便試料が採取できた被験者は 18/21 例であった。そのうち 3 回全ての糞便試料が採取できた被験者は 9 例、2 回採取できた被験者は 7 例（Visit 1 及び 4 が 5 例、Visit 4 及び 7 が 2 例）、1 回のみが 2 例（いずれも Visit 7）であった。16S rRNA 次世代シーケンシング解析結果は、腸内細菌叢分類の科レベルの割合で表示し、細菌科の凡例は解析結果が得られた上位 36 科を示した（図 2.7.2-6）。

Visit 1（スクリーニング検査時）の糞便では、*Bifidobacteriaceae*、*Lachnospiraceae*、*Ruminococcaceae*、*Streptococcaceae*、*Bacteroidaceae*、*Enterobacteriaceae*、*Veillonellaceae*、*Coriobacteriaceae*、*Erysipelotrichaceae*、*Lactobacillaceae* 等の細菌科の細菌が大多数を占めており、これらの構成比は被験者ごとに大きく異なっていた。Visit 1 で糞便試料が採取できた被験者では、Visit 1 と比較して Visit 4（Week 2 時点）及び Visit 7（Week 12 時点）における細菌叢のバランス及び多様性に顕著な改変等の変動は見られず、また、腸内細菌の被験者内及び被験者間の変動に一定の傾向は認められなかった。以上から、L-105 は腸内細菌叢の多様性及び構成細菌のバランスに対して顕著な影響を及ぼさないと考えられた。

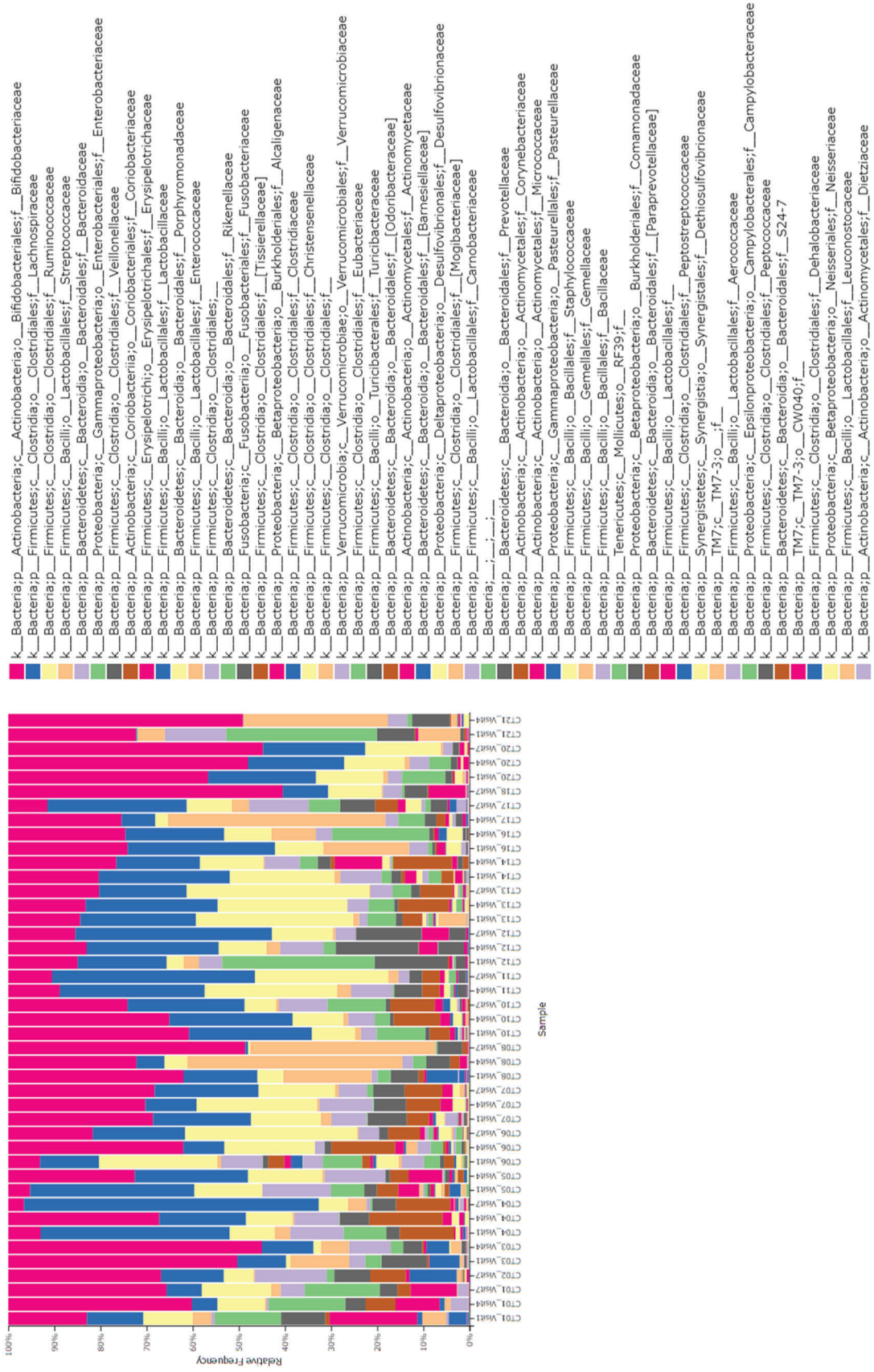


図 2.7.2-6. 小児 L-105/2-B における腸内細菌分類（科）の要約

（4） 小児 L-105/2-B と成人 L-105/2-A 及び L-105/1-A での大腸細菌叢に対する影響の比較

L-105 の大腸細菌叢に対する影響に関し、小児肝性脳症患者（L-105/2-B）で得られた結果と成人肝性脳症患者（L-105/2-A）及び成人健康被験者（L-105/1-A）で得られた結果とでは、解析方法がそれぞれ異なるために直接比較することができない。しかしながら、小児及び成人ともに L-105 1200 mg/day を最長 12 週間経口投与しても、抗菌薬投与に起因する菌交代現象を背景とする偽膜性大腸炎は認められておらず、L-105 は細菌叢の大幅な改変など腸内細菌叢の多様性及び構成細菌のバランスに対して顕著な影響を及ぼすリスクは低いと考えられた。

2.7.2.5 付録

表 2.7.2-11. 小児及び成人肝性脳症患者を対象とした臨床薬理試験の要約

試験番号（対象）	試験の目的	試験の相、デザイン	被験者数/投与数/対象数	検討した共変量	統計パラメーターの要約 Estimate (RSE)	PK パラメーターの最終推定値 平均（標準偏差） 中央値（最小-最大）				CTD 番号
						分類	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC (ng*hr/mL)	
L-105/2-B（小児）	母集団薬物動態	第 II/III 相多施設共同、非盲検	N=21/ N=21	満年齢、体重、ヘモグロビン量、ヘマトクリット値、総蛋白、アルブミン、総ビリルビン、直接ビリルビン、AST (GOT)、ALT (GPT)、ALP、LDH、γ-GT (γ-GTP)、総コレステロール、中性脂肪、BUN、クレアチニン、性別、肝硬変の有無、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）の有無、便秘の有無、食道静脈瘤の有無	$CL/F=\theta_1\times(BW/60)^{\theta 2}$ θ_1: 4.04 (18.0) θ_2: 0.75 (fixed) $V/F=\theta_3\times(BW/60)\theta_4$ $Ka=\theta_5$ θ_3: 34.2 (19.0) $\theta_4=\theta_5$ =1 (fixed)	-	29.3 (13.3)	-	157.1 (72.2)	5.3.5.2-1
L-105/2-A（成人）	薬物動態	第 II/III 相多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験	N=84 /N=34 (Child-Pugh A:N=4、B:N=25、C:N=9)	該当なし	-	Child-Pugh A	27.04 (17.36)	2.5 (1 - 4)	73.12 (55.27)	5.3.5.2-2
						Child-Pugh B	32.3 (21.0)	2.0 (0 - 4)	82.41(44.62)	
						Child-Pugh C	37.36 (22.18)	4.0 (0 - 4)	110.52 (80.64)	

（2.7.2 引用文献）

1) Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, et al. Population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in healthy subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23(6):447-55.【5.4-41】

2) Tsushima T, Kasai H, Tanigawara Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of neutropenia following nab-paclitaxel administration in Japanese patients with metastatic solid cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(4):487-95.【5.4-42】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更申請書
添付資料

2.7.3 臨床的有効性

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 5
2.7.3 臨床的有効性 6
2.7.3.1 背景及び概観 6
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 18
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 49
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 64
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 64
2.7.3.6 付録 64

表

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧 7
表 2.7.3-2. 小児及び成人における試験のデザイン 9
表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義 13
表 2.7.3-4. 解析対象集団の定義 17
表 2.7.3-5. 有効性評価項目の統計手法 18
表 2.7.3-6. 血中アンモニア濃度の要約統計量（小児 L-105/2-B） 20
表 2.7.3-7. 血中アンモニア濃度の差の信頼区間（小児 L-105/2-B） 21
表 2.7.3-8. 肝性脳症昏睡度の要約統計量（小児 L-105/2-B） 21
表 2.7.3-9. 肝性脳症昏睡度の差の信頼区間（小児 L-105/2-B） 21
表 2.7.3-10. 精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）の要約統計量（小児 L-105/2-B） 23
表 2.7.3-11. 精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）の差の信頼区間（小児 L-105/2-B） 23
表 2.7.3-12. 血中アンモニア濃度（成人 L-105/2-A） 27
表 2.7.3-13. PSE 指数の変化率（成人 L-105/2-A） 28
表 2.7.3-14. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（成人 L-105/2-A） 28
表 2.7.3-15. 精神神経機能（Number connection test-B）（成人 L-105/2-A） 29
表 2.7.3-16. 有効性の評価項目の要約統計量（成人 L-105/2-A） 30
表 2.7.3-17. 選択・除外基準（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A） 51
表 2.7.3-18. 被験者の内訳（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A、L-105/3-A） 53
表 2.7.3-19. 人口統計学的データ及び被験者背景（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A） 55
表 2.7.3-20. 小児 L-105/2-B と成人 L-105/2-A の有効性の結果の比較 64
表 2.7.3-21. 小児 L-105/2-B と成人 L-105/3-A の有効性の結果の比較 64

図

図 2.7.3-1. 血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）（小児 L-105/2-B） 20

図 2.7.3-2. 肝性脳症昏睡度の経時推移図（小児 L-105/2-B） 22
図 2.7.3-3. 精神神経機能（Number connection test-A の所要時間）の経時推移図 （小児 L-105/2-B） 24
図 2.7.3-4. 精神神経機能（Number connection test-B の所要時間）の経時推移図 （小児 L-105/2-B） 24
図 2.7.3-5. 血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 32
図 2.7.3-6. PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 33
図 2.7.3-7. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移 （平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 34
図 2.7.3-8. 血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 35
図 2.7.3-9. 精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移 （平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 36
図 2.7.3-10. 精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 37
図 2.7.3-11. 精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A） 38
図 2.7.3-12. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 41
図 2.7.3-13. L-105 服薬開始時点をベースラインとした PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 42
図 2.7.3-14. L-105 服薬開始時点をベースラインとした肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 43
図 2.7.3-15. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア（グレード）の推移 （平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 44
図 2.7.3-16. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 46
図 2.7.3-17. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 47
図 2.7.3-18. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能 （Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A） 48
図 2.7.3-19. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（小児 L-105/2-B） 58
図 2.7.3-20. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（成人 L-105/2-A） 58
図 2.7.3-21. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（小児 L-105/2-B） 58
図 2.7.3-22. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（成人 L-105/3-A） 59
図 2.7.3-23. 血中アンモニア濃度の相対比率の経時推移 （小児 L-105/2-B、成人 L-105/3-A） 59
図 2.7.3-24. 血中アンモニア濃度の累積平均悪化回数（小児 L-105/2-B、成人 L-105/3-A） 60

図 2.7.3-25. 肝性脳症昏睡度の相対比率の経時推移（小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A） 61
図 2.7.3-26. Number connection test-A の相対比率の経時推移 （小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A） 62
図 2.7.3-27. Number connection test-B の相対比率の経時推移 （小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A） 63

略語一覧表

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

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

リファキシミン（以下、L-105 という）の小児肝性脳症患者における有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.3-1 に示した。

L-105 の小児肝性脳症患者における有効性については、新たに国内で実施された小児肝性脳症患者を対象とした以下の 1 試験の結果を評価資料とし、検討した。

- 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

L-105 の小児肝性脳症患者における有効性については、本剤の過去の承認申請に用いた国内で実施された成人肝性脳症患者を対象とした以下の 2 試験の結果を参考資料とし、検討した。なお、成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）からの継続投与試験である。

- 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）
- 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

成人 L-105/2-A は合成二糖類であるラクチトールを対照に設定した優越性試験として計画され、主要評価項目の血中アンモニア濃度の低下は観察されたものの統計学的な有意性は検証できなかった。その後、成人 L-105/2-A 及び成人 L-105/3-A の結果についての解析を実施し、L-105 の血中アンモニア濃度及びその他の評価項目への効果及びその経時推移から本剤の有効性を提示して、承認申請を行った。

今回、小児 L-105/2-B（投与期間：12 週間）の有効性の結果を成人の結果と比較する際には、同一の投与期間で比較するため、成人 L-105/2-A 及び成人 L-105/3-A を通して L-105 が投与された群（投与期間：合計 12 週間）の結果を参考資料として使用した。

表 2.7.3-1. 有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験区分 ［試験番号］	試験 デザイン	対象	用法・用量	被験者数 （投与例）	投与期間	目的	主要評価項目	CTD 番号
小児 第 II/III 相試験 ［L-105/2-B］	多施設共同、 非盲検 非対照	肝性脳症患者	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・減量規定あり：600 mg/day（200 mg を 1 日 3 回）	・21 名	12 週間	有効性及び安全性を評価する	血中アンモニア濃度	5.3.5.2-1 （評価資料）
成人 第 II/III 相試験 ［L-105/2-A］	多施設共同、 ランダム化、 評価者盲検、 実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較	肝性脳症患者	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ・ラクチトール：18～36 g（6～12 g を 1 日 3 回）	合計 171 名 ・L-105：84 名 ・ラクチトール：87 名	14 日間	有効性及び安全性を評価する	血中アンモニア濃度、PSE 指数	5.3.5.1-1 （参考資料）
成人 第 III 相試験 ［L-105/3-A］	多施設共同、 非盲検 非対照	先行する成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者	・L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）	・142 名	10 週間	有効性及び安全性を評価する	- （主要評価項目なし）	5.3.5.2-2 （参考資料）

2.7.3.1.1 治験デザイン上の特徴

（1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）は、小児肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 12 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非盲検試験である。

用法・用量は成人と同様で、L-105-200mg 錠 2 錠（400mg）を 1 日 3 回経口投与とした。主要評価項目は血中アンモニア濃度、その他の評価項目は肝性脳症昏睡度［小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類］、精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）とした。

本治験の対象となる小児の被験者数は極めて限られており、成人と同様に対照薬あるいはプラセボを設定した比較試験として計画することは難しかったため、開始前に医薬品医療機器総合機構と協議［1.13.2-2：医薬品追加相談（オーファン）、20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日］を行い、L-105 の単群設定での非盲検試験として実施することとした。

（2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）は、肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験である。

用法・用量は、L-105 群で L-105-200mg 錠 2 錠、ラクチトール群で L-105-対照薬 1～2 包（ラクチトール水和物として 6～12 g）を 1 日 3 回、毎食後に経口投与とした。主要評価項目は、血中アンモニア濃度及び PSE 指数とし、副次評価項目は、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波及び QOL とした。

対照薬にラクチトール（販売名：ポルトラック®原末）を選択した理由は、肝性脳症患者を対象とした海外第 III 相試験（RFHE9701）で L-105 の対照薬として使用されていたこと、また、現在、ラクチトールが国内で肝性脳症の治療に広く使用されている合成二糖類の一つで、日本の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）[1)]で使用が推奨されていることによる。

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

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

（3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

成人第 III 相試験（L-105/3-A）は、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）からの継続投与試験であり、先行する成人 L-105/2-A を完了した患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、非盲検試験である。対照群は設定しなかった。

用法・用量は、L-105-200mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与とした。有効性の評価項目は、血中アンモニア、PSE 指数、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波及び QOL とした。

対象は、先行する成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者であり、先行試験で L-105 群であった患者及びラクチトール群であった患者両方に L-105 が投与された。また、合成二糖類の併用を可能とした。

2.7.3.1.2 治験デザインの比較

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）のデザインを表 2.7.3-2 に示した。

表 2.7.3-2. 小児及び成人における試験のデザイン

項目	小児第 II/III 相試験 （L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験 （L-105/2-A） 5.3.5.1-1	成人第 III 相試験 （L-105/3-A） 5.3.5.2-2
対象	肝性脳症患者	肝性脳症患者	肝性脳症患者
用法・用量	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） 副作用発現時の減量規定を設定	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回） ラクチトール：18～36 g（6～12 g を 1 日 3 回）	L-105：1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）
	12 週間投与	14 日間投与	10 週間投与
盲検化	非盲検	評価者盲検	非盲検
有効性評価項目	[主要評価項目] 血中アンモニア濃度 [その他の評価項目] 肝性脳症昏睡度（小児肝性脳症昏睡度分類又は犬山シンポジウム昏睡度分類）、精神神経機能	[主要評価項目] 血中アンモニア濃度、PSE 指数 [副次評価項目] 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア（グレード）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波、QOL	血中アンモニア濃度、PSE 指数 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波、QOL

（1） 対象

いずれの試験においても、対象は症状を有する肝性脳症患者であった。

選択基準として、小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）では、肝性脳症昏睡度（小児肝性脳症昏睡度分類[2]又は犬山シンポジウム昏睡度分類[3]）I 又は II に加え、医薬品医療機器総合機構との協議［1.13.2-2：医薬品追加相談（オーファン）、20■年■月■日］に基づき、「その疑いがあると医師により診断され内科的治療を必要とする者（スクリーニング期）」が設定された。さらに、肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson 病、尿素サイクル異常症（慢性期）又はリジン尿性蛋白不耐症のいずれかの基礎疾患を有すること及び血中アンモニア濃度（≧66 μg/dL）が設定された。

選択基準として、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では、肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II が設定された（治験の実施可能性を考慮して肝性脳症昏睡度 III を対象から除外した）。さらに、肝硬変又は門脈大循環短絡を有すること及び血中アンモニア濃度（≧80 μg/dL）が設定された。成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人 L-105/2-A からの継続試験であるため試験の対象は基本的に同一である。

（2） 用法・用量

小児の用法・用量については一部の国又は地域において成人より減量したものが承認されているものの、当該用法・用量の設定根拠は不明であること、本剤が難吸収性であることはこれまでの成人試験でも確認されていることから、医薬品医療機器総合機構との協議［1.13.2-2：医薬品追加相談（オーファン）、20■年■月■日］に基づき、小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の L-105 の用量は成人試験と同様の 1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）に設定した。ただし、小児における安全性の担保の見地から、被験者に胃腸障害（下痢、便秘、腹部膨満、嘔気、嘔吐、腹痛等）が発現し、治験責任（分担）医師により治験薬の副作用（中等度以上）と判断された場合には、1 回 1 錠（リファキシミンとして 200 mg）、1 日 3 回へ治験薬を減量することとした。なお、発現した副作用の回復が認められた場合、治験責任（分担）医師の判断で用量をもとに戻すことを可能とした。

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 の用量は 1200 mg/day（400 mg を 1 日 3 回）に設定した（2.7.3.2.2 及び 2.7.3.2.3）。

（3） 投与期間

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の投与期間は成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の投与期間の 14 日間及び継続試験である成人第 III 相試験（L-105/3-A）の投与期間 10 週間の合計となる 12 週間に設定した。

成人 L-105/2-A の投与期間は 14 日間に設定した。成人 L-105/3-A の投与期間は、成人 L-105/2-A からの切換え後 10 週間とした。

（4） 盲検化

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）は、①国内では肝性脳症治療のための小児適応を有する医薬品がないことから陽性対照薬の設定は困難であること、②脳の発達段階にある小児で高度の脳症が持続した場合には神経学的後遺症を残すことがあり[4]、プラセボの使用は倫理的に不適当であることから、小児 L-105/2-B においては対照群を設定せず、非盲検で実施した。

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

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

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

成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人 L-105/2-A からの継続投与試験であり、L-105 投与の単群で構成され非盲検で実施した。

2.7.3.1.3 有効性評価項目

有効性評価項目の項目別の設定状況は、以下のとおりであった。

（1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）

主要評価項目として血中アンモニア濃度を設定した。成人の試験で主要評価項目に採用した PSE 指数については、成人の試験では主に海外試験結果との比較を目的に設定していたこと、また、PSE 指数算出に使用する四つの評価項目（肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦、Number connection test）の内、肝性脳症昏睡度の評価（昏睡度分類 I～V）については小児では「肝性脳症疑い」を追加したためそのスコアの扱いが問題となること、羽ばたき振戦は本試験の対象となる小児患者ではほとんど見られないことから、今回の試験の有効性評価項目としては採用しなかった。

その他の評価項目として肝性脳症昏睡度及び精神神経機能を採用した。肝性脳症昏睡度は小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類に基づいて判定することとした（小児肝性脳症昏睡度分類は、一般に乳幼児では意識障害の判定が困難なことが多いため、国内で広く用いられている乳幼児の意識レベル評価法を参考にして肝性脳症昏睡度を成人と同様に I-V で分類する工夫がなされたものである）。なお、これらの昏睡度分類（I～V）に加え、本試験では、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合に

は「肝性脳症疑い」として評価（平均スコアの算出に当たっては昏睡度のスコアを 0.5 とした）することとした。精神神経機能の評価には Number connection test-A 及び Number connection test-B を採用した。成人の試験で副次項目に設定した脳波及び QOL（SF-8）については、小児での実施可能性及び妥当性の観点から採用しなかった。

（2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）

主要評価項目として血中アンモニア濃度及び PSE 指数を設定した。PSE 指数は、四つの項目（肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦、Number connection test）から算出され、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では PSE 指数の変化率、成人第 III 相試験（L-105/3-A）では PSE 指数が評価に用いられた。

副次評価項目として肝性脳症昏睡度、羽ばたき振戦、精神神経機能、脳波及び患者の薬物治療への満足度を検討するための QOL を設定した。肝性脳症昏睡度の判定は、犬山シンポジウム昏睡度分類[3)]に基づいて実施された。犬山シンポジウム昏睡度分類は、1981 年に国内での劇症肝炎の診断基準の一部として確立され、2000 年に厚生労働省の「難治性の肝疾患に関する研究班」によりその妥当性が確認された診断基準であり[5)]、今日でも肝疾患を有する患者での昏睡度評価のスタンダードとして汎用されている。精神神経機能は Number connection test-A、Number connection test-B 及び Digit symbol test を採用した。QOL には SF-8 を採用した。

（3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2）

成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）からの継続投与試験であり、有効性評価項目は L-105/2-A に準じたものである。

各試験の有効性評価項目とその定義を表 2.7.3-3 に示した。なお、成人 L-105/3-A は成人第 L-105/2-A からの継続試験であるため記載を割愛した。

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義

評価項目	小児第 II/III 相試験（L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験（L-105/2-A） 5.3.5.1-1
血中アンモニア濃度（μg/dL）	μmol/L 単位で測定された場合は以下の式を用いて μg/dL 単位に変換した。 μg/dL = μmol/L×1.703	μmol/L 単位で測定された場合は以下の式を用いて μg/dL 単位に変換した。 μg/dL = μmol/L×1.703 グレード換算は以下の算出表に従った。 グレード 0：≤ 66 グレード 1：66 超-100 未満 グレード 2：100-133 未満 グレード 3：133-166 未満 グレード 4：≥ 166
PSE 指数 （PSE 指数の変化率を含む）	−	PSE 指数 = {3 × 肝性脳症昏睡度スコア + 血中アンモニアスコア + 羽ばたき振戦スコア+ 精神神経機能 (Number connection test-A) スコア} / 24 肝性脳症昏睡度については、以下のスコア算出表に従った。 スコア 0：異常なし スコア 1：I スコア 2：II スコア 3：III スコア 4：IV、V それ以外については、以下のスコア算出表に従った。 スコア 0：グレード 0 スコア 1：グレード 1 スコア 2：グレード 2 スコア 3：グレード 3 スコア 4：グレード 4 PSE 指数の変化率 (%) = 100 × (ベースライン - 最終評価時) / ベースライン

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 1）

評価項目	小児第 II/III 相試験（L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験（L-105/2-A） 5.3.5.1-1
肝性脳症 昏睡度	以下の小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類により昏睡度を判定した。なお、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合には「肝性脳症疑い」とした。 ＜小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）＞ 昏睡度 I： （年長児） ・意識が清明であるとはいえない （乳児） ・あやすと笑うが、声を出して笑わない ・あやしても笑わないが視線は合う ・母親と視線が合わない[a] 昏睡度 II： （年長児） ・見当識障害がある ・自分の名前、生年月日が言えない ・合目的な運動（たとえば右手を握れ、離せ）をする ・言葉も出るが、間違いも多い （乳児） ・母親と視線が合わない[a] ・飲み物を見せると飲もうとする、あるいは乳首を見せれば欲しがって吸う ・呼びかけると開眼して目を向ける 昏睡度 III： （年長児） ・簡単な命令に応ずる（たとえば握手） ・呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する （乳児） ・呼びかけを繰り返すとかろうじて開眼する 昏睡度 IV： ・痛み刺激でも覚醒しないが、顔をしかめたり、払いのけようとする 昏睡度 V： ・痛み刺激にもまったく反応しない [a] 生後 3 ヵ月までは I 度に、3 ヵ月以降は II 度に分類される ＜犬山シンポジウム昏睡度分類＞ 同右	＜犬山シンポジウム昏睡度分類＞ 昏睡度 I： ・睡眠－覚醒リズムの逆転 ・多幸気分、時に抑鬱状態 ・だらしなく、気にとめない態度 昏睡度 II： ・指南力（時、場所）障害、物を取り違える（confusion） ・異常行動（例：お金をまく、化粧品をゴミ箱に捨てるなど） ・時に傾眠状態（普通の呼びかけで開眼し、会話ができる） ・無礼な言動があったりするが、医師の指示に従う態度を見せる 昏睡度 III： ・しばしば興奮状態またはせん妄状態を伴い、反抗的態度を見せる ・嗜眠状態（ほとんど眠っている） ・外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない。または従えない（簡単な命令には応ずる） 昏睡度 IV： ・昏睡（完全な意識の消失） ・痛み刺激に反応する 昏睡度 V： ・深昏睡 ・痛み刺激にもまったく反応しない

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 2）

評価項目	小児第 II/III 相試験（L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験（L-105/2-A） 5.3.5.1-1
羽ばたき振戦	－	グレード 0： 振戦の存在は認められない グレード 1： ・自発的な発現は認められないが、誘発姿勢[a]をとることにより、わずかに発現する グレード 2： ・自発的な発現は認められないが、誘発姿勢[a]をとることにより、容易に発現する グレード 3： ・誘発姿勢[a]をとらなくても、発現が認められる グレード 4： ・誘発姿勢[a]をとらなくても、ほぼ連続的に発現が認められる [a]手を開いて腕を伸ばし、背屈（手首の関節で手の甲側に曲げる）させる
精神神経機能	＜Number connection test-A＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒） 連続数値を結ぶまでの経過時間をもとに、以下のグレードに従った。 グレード 0：≤30.0 秒 グレード 1：30.1 - 50.0 秒 グレード 2：50.1 - 80.0 秒 グレード 3：80.1 - 120.0 秒 グレード 4：≥120.0 秒（時間切れ）又は実施不能	＜Number connection test-A＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒） 連続数値を結ぶまでの経過時間をもとに、以下のグレードに従った。 グレード 0：≤30.0 秒 グレード 1：30.1 - 50.0 秒 グレード 2：50.1 - 80.0 秒 グレード 3：80.1 - 120.0 秒 グレード 4：≥120.0 秒（時間切れ）又は実施不能
	＜Number connection test-B＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒）	＜Number connection test-B＞ 開始時間から終了時間までの経過時間（秒）

表 2.7.3-3. 有効性評価項目とその定義（続き 3）

評価項目	小児第 II/III 相試験（L-105/2-B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験（L-105/2-A） 5.3.5.1-1
精神神経機能 （続き）	－	＜Digit symbol test＞ 正解数（個数） なお、正解数が 9 個以下のときは、操作に問題があると考えられるため再検査を検討する
脳波	－	グレード 0：正常、α 波、8 - 12 Hz グレード 1：7 - ＜8 Hz グレード 2：5 - ＜7 Hz グレード 3：3 - ＜5 Hz グレード 4：＜3 Hz
QOL	－	身体的及び精神的サマリースコアを算出

2.7.3.1.4　解析対象集団

有効性評価に用いた小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）の解析対象集団の定義を表 2.7.3-4 に示した。なお、成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の継続試験であるため記載を割愛した。

いずれも、最大の解析対象集団（Full analysis set；FAS）に基づいた解析結果を「2.7.3.2 個々の試験結果の要約」に示した。

表 2.7.3-4. 解析対象集団の定義

試験	解析対象集団	定義
小児 **L-105/2-B** **5.3.5.2-1**	FAS	登録された症例のうち以下に該当する被験者を除いた集団 薬剤が全く投与されていないことが明らかな被験者 対象外の被験者 有効性の評価が全く行われていない被験者
成人 **L-105/2-A** **5.3.5.1-1**	FAS	登録された症例のうち以下に該当する被験者を除いた集団 薬剤が全く投与されていないことが明らかな被験者 対象外の被験者 有効性の評価が全く行われていない被験者
	PPS	FAS のうち、以下の項目に該当する被験者を除いた集団 適格基準違反被験者（選択基準に合致しない、又は除外基準に該当する被験者） 治療違反（併用禁止違反、用法・用量違反）。用法・用量違反には、ラクチトールの用量調節などが適切に行われなかった場合を含む 全体の服薬率（L-105 群：予定される服薬錠数に対する実際の服薬錠数の割合、ラクチトール群：予定される服薬回数に対する実際の服薬回数の割合）が 80%未満又は 120%超の被験者 Day 8 の有効性の評価が全く行われていない被験者

2.7.3.1.5　統計手法

有効性評価項目に用いた小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）の統計手法を表 2.7.3-5 に示した。なお、成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の継続試験であるため記載を割愛した。

表 2.7.3-5. 有効性評価項目の統計手法

試験	評価項目		統計手法
小児 **L-105/2-B** **5.3.5.2-1**	主要	血中アンモニア濃度	平均値及び標準偏差の経時推移図を作成する。また、ベースラインから各測定時期及び最終評価時の変化量とその 95%信頼区間を算出する。
	その他	肝性脳症昏睡度	平均値及び標準偏差の経時推移図を作成する。また、ベースラインから各測定時期及び最終評価時の変化量とその 95%信頼区間を算出する。
		精神神経機能	
成人 **L-105/2-A** **5.3.5.1-1**	主要	血中アンモニア濃度	最終評価時のデータは、L-105 のラクチトールに対する優越性をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて検証する。
		PSE 指数の変化率	血中アンモニア濃度で有効性が検証された場合に、PSE 指数の変化率について、L-105 のラクチトールに対する優越性を t 検定を用いて検証する。
	副次	肝性脳症昏睡度	L-105 のラクチトールに対する最終評価時の各評価項目の差を、ベースラインを共変量とした共分散分析で比較する。
		血中アンモニア（グレード）	
		羽ばたき振戦	
		精神神経機能	
		脳波	
		QOL	L-105 のラクチトールに対する身体的及び精神的サマリースコアの最終評価時とベースラインの差を、t 検定で比較した。また、測定時期ごとに各投与群の下位尺度を集計する。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

評価資料の小児 1 試験（小児 L-105/2-B）及び参考資料の成人 2 試験（成人 L-105/2-A、成人 L-105/3-A）について、個々の試験結果を要約した。

2.7.3.2.1　小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）は、小児肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 12 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、非対照、非盲検試験である。

（1）　被験者内訳

本治験では、スクリーニング検査で適格と判定された、合計 21 例の症例が登録され、治験薬の投与を受けた。治験の完了例は 18 例（85.7%）で、中止例は 3 例（14.3%）であった。中止理

由の内訳は、「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」が 1 例、「その他」が 2 例であった。「その他」の内訳は、「代諾者と被験者から学校生活との両立が不可能であるため中止希望との申し出」が 1 例、「合併症による掻痒の発現、それに伴う併用禁止薬の使用」が 1 例であった。

安全性の解析対象集団及び薬物動態の解析対象集団には、登録された全被験者 21 例が採用され、FAS には 20 例（95.2%）が採用された。FAS から除外された 1 例は、有効性の評価が全く行われていない被験者であった。

本治験の有効性評価の対象となった被験者 20 例（FAS）の年齢の範囲は 5 歳から 16 歳であり、平均値 ± 標準偏差は 11.2 ± 3.7 歳であった。事前に設定した年齢カテゴリーにおいて、5 歳未満の被験者の組み入れはなく、5 歳以上 11 歳以下が 11 例（55.0%）、12 歳以上 17 歳以下が 9 例（45.0%）であった。基礎疾患は、先天性門脈欠損症が 7 例（35.0%）と最も多く、続いて門脈圧亢進症が 6 例（30.0%）、肝硬変が 5 例（25.0%）、胆道閉鎖症が 4 例（20.0%）、リジン尿性蛋白不耐症が 1 例（5.0%）であった（選択基準とした基礎疾患のうち、Wilson 病及び慢性期尿素サイクル異常症での組み入れは無かった）。ただし複数の基礎疾患を持つ被験者については、複数選択を可能としたため重複集計されている。

スクリーニング検査時の血中アンモニア濃度は 96.99 ± 33.40 μg/dL（平均値 ± 標準偏差）であった。肝性脳症昏睡度は「肝性脳症疑い」が 12 例（60.0%）と最も多く、続いて昏睡度 I が 8 例（40.0%）であった。昏睡度 II の被験者の組み入れは無かった。Number connection test-A の所要時間は 60.23 ± 35.61 秒（平均値 ± 標準偏差、以下同様）で、Number connection test-A グレードは 1.6 ± 1.4 であった。Number connection test-B の所要時間は 102.26 ± 52.86 秒であった。

（2） 有効性の結果

有効性に関する主要評価項目の血中アンモニア濃度、その他項目の肝性脳症昏睡度及び精神神経機能に関する結果を以下に示した。

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の要約統計量を表 2.7.3-6 に示し、血中アンモニア濃度の推移について血中アンモニア濃度の経時推移図を図 2.7.3-1 に示した（各時点での血中アンモニア濃度の分布に正規分布を仮定するよりも，分布を仮定しない方法でのプロットの方が、分布をより詳細に捉えることができると判断したため、Box plot を用いた）。また、差の信頼区間を表 2.7.3-7 に示した。

血中アンモニア濃度は、スクリーニング検査時に 96.99 ± 33.40 μg/dL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であったが、Week 2 時点では 83.33 ± 37.65 μg/dL へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week 12 時点では 90.10 ± 31.77 μg/dL であった。なお最終評価時は 86.04 ± 30.82 μg/dL であった。

血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）において、×が平均値を、箱が第 1 四分位点、中央値、第 3 四分位点を、ひげが最大値及び最小値を、○が外れ値を表している。血中アンモニア濃度はスクリーニング検査時から Week 4 時点にかけてスクリーニング検査時より低値で推移し、その後は低値に裾をひく分布を示した。

血中アンモニア濃度のベースライン（スクリーニング検査時、以下同様）からの変化量は、Week 2 時点で−13.66 μg/dL（95%信頼区間：−32.24～4.93 μg/dL、以下同様）であり、Week 12 時点では−10.30 μg/dL（−30.22～9.62 μg/dL）であった。なお最終評価時は−10.95 μg/dL（−27.64～5.73 μg/dL）であった。いずれの時点においてもベースラインからの血中アンモニア濃度の変化量は有意ではなかった。

表 2.7.3-6. 血中アンモニア濃度の要約統計量（小児 L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Blood ammonia level	(μg/dL)	Baseline	20	96.99	33.40	67.0	74.93	83.00	112.11	182.0
		Visit 4 (Week 2)	20	83.33	37.65	34.0	60.30	70.50	100.68	181.0
		Visit 5 (Week 4)	19	84.37	33.54	21.0	62.00	76.00	110.00	157.0
		Visit 6 (Week 8)	17	91.84	38.07	39.0	62.00	91.00	113.00	199.0
		Visit 7 (Week 12)	17	90.10	31.77	42.0	69.00	91.00	109.00	171.0
		End of Treatment	20	86.04	30.82	42.0	63.00	86.85	103.00	171.0

.

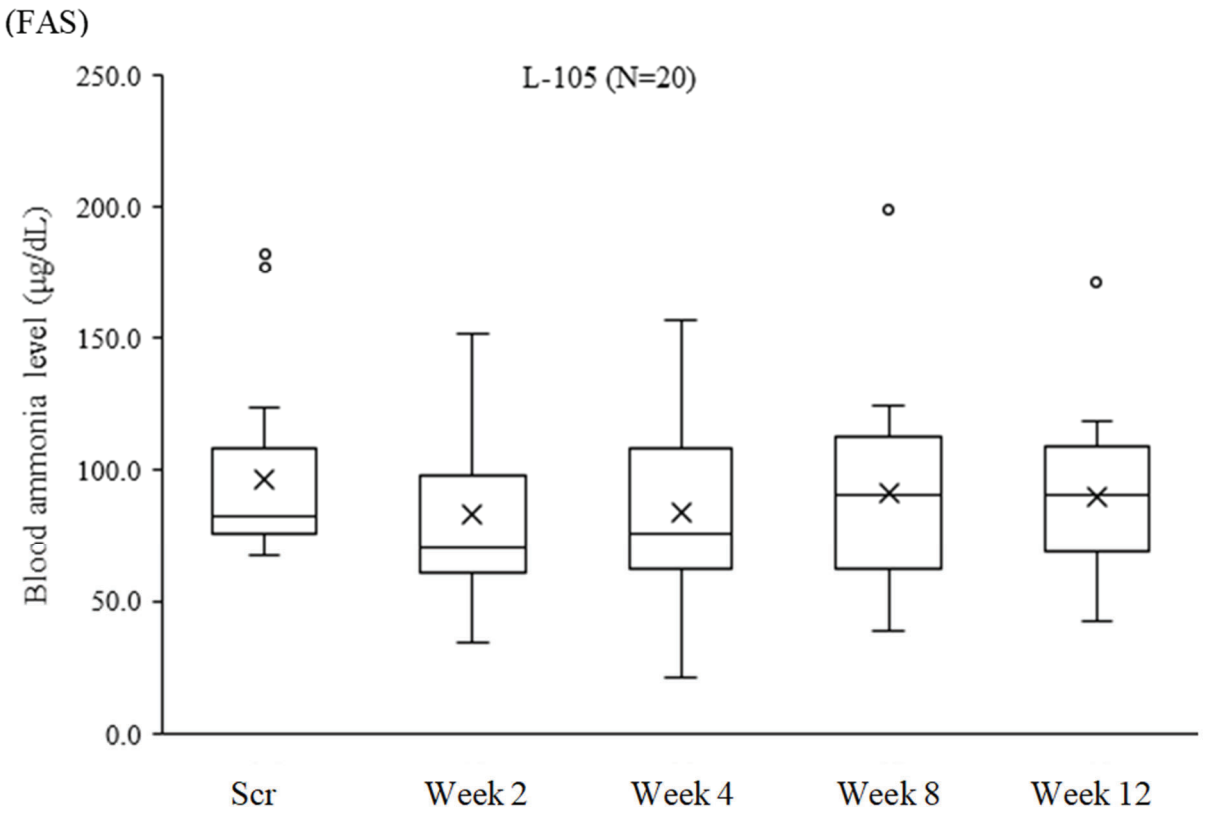


図 2.7.3-1. 血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）（小児 L-105/2-B）

表 2.7.3-7. 血中アンモニア濃度の差の信頼区間（小児 L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit		N	Diff	95%CI Lower	95%CI Upper
Blood ammonia level	(μg/dL)	Visit 4 (Week 2)	Visit 4 - Baseline	20	-13.66	-32.24	4.93
		Visit 5 (Week 4)	Visit 5 - Baseline	19	-13.67	-31.11	3.78
		Visit 6 (Week 8)	Visit 6 - Baseline	17	-6.62	-27.92	14.69
		Visit 7 (Week 12)	Visit 7 - Baseline	17	-10.30	-30.22	9.62
		End of Treatment	EOT - Baseline	20	-10.95	-27.64	5.73

EOT: End of Treatment

2） 肝性脳症昏睡度

肝性脳症昏睡度の要約統計量を表 2.7.3-8 に、差の信頼区間を表 2.7.3-9 に示した。肝性脳症昏睡度の経時推移図を図 2.7.3-2 に示した。

肝性脳症昏睡度はスクリーニング検査時に 0.70 ± 0.25（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であったが、Week 2 時点では 0.53 ± 0.26 へ減少し、その後も減少は続いて、Week 12 時点では 0.44 ± 0.30 であった。なお最終評価時は 0.45 ± 0.32 であった。ただし、本試験においては「肝性脳症疑い」を昏睡度 0.5 として取扱い、要約統計量の算出に用いた。

肝性脳症昏睡度のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−0.18（95%信頼区間：−0.33〜−0.02、以下同様）であり、Week 12 時点では−0.24（−0.42〜−0.05）であった。なお最終評価時は−0.25（−0.43〜−0.07）であった。いずれの時点でもベースラインからの変化量は有意であった。

表 2.7.3-8. 肝性脳症昏睡度の要約統計量（小児 L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Mental state of H.E.		Baseline	20	0.70	0.25	0.5	0.50	0.50	1.00	1.0
		Visit 4 (Week 2)	20	0.53	0.26	0.0	0.50	0.50	0.50	1.0
		Visit 5 (Week 4)	18	0.53	0.27	0.0	0.50	0.50	0.50	1.0
		Visit 6 (Week 8)	18	0.47	0.32	0.0	0.50	0.50	0.50	1.0
		Visit 7 (Week 12)	17	0.44	0.30	0.0	0.50	0.50	0.50	1.0
		End of Treatment	20	0.45	0.32	0.0	0.25	0.50	0.50	1.0

表 2.7.3-9. 肝性脳症昏睡度の差の信頼区間（小児 L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit		N	Diff	95%CI Lower	95%CI Upper
Mental state of H.E.		Visit 4 (Week 2)	Visit 4 - Baseline	20	-0.18	-0.33	-0.02
		Visit 5 (Week 4)	Visit 5 - Baseline	18	-0.17	-0.31	-0.02
		Visit 6 (Week 8)	Visit 6 - Baseline	18	-0.22	-0.40	-0.05
		Visit 7 (Week 12)	Visit 7 - Baseline	17	-0.24	-0.42	-0.05
		End of Treatment	EOT - Baseline	20	-0.25	-0.43	-0.07

EOT: End of Treatment

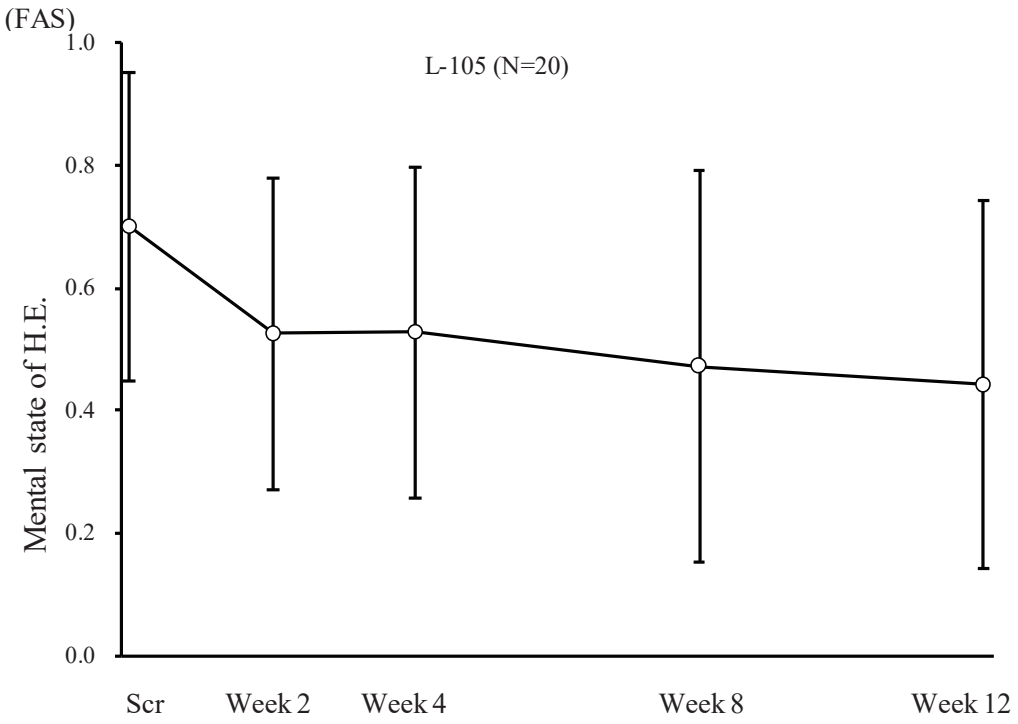


図 2.7.3-2. 肝性脳症昏睡度の経時推移図（小児 L-105/2-B）

3） 精神神経機能

精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）の要約統計量を表 2.7.3-10 に、差の信頼区間を表 2.7.3-11 に示した。精神神経機能検査の経時推移図を図 2.7.3-3 及び図 2.7.3-4.に示した。

Number connection test-A の所要時間については、スクリーニング検査時に 60.23 ± 35.61 秒であったが、Week 2 時点では 55.44 ± 39.76 秒へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week 12 時点では 56.24 ± 38.94 秒であった。なお最終評価時は 52.74 ± 38.18 秒であった。Number connection test-B の所要時間については、スクリーニング検査時に 102.26 ± 52.86 秒であったが、Week 2 時点では 89.67 ± 54.60 秒へ減少し、その後もスクリーニング検査時より低値で推移し、Week 12 時点では 80.00 ± 55.78 秒であった。なお最終評価時は 76.27 ± 53.86 秒であった。

Number connection test-A のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−5.65 秒（95%信頼区間：−13.77～2.47 秒、以下同様）であり、Week 12 時点では−3.76 秒（−13.30～5.78 秒）であった。なお最終評価時は−4.34 秒（−12.97～4.29 秒）であった。いずれの時点においてもベースラインからの変化は有意でなかった。Number connection test-B のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−14.76 秒（−26.58～−2.94 秒）であり、Week 12 時点では−18.40 秒（−31.86～−4.94 秒）であった。なお最終評価時は−21.89 秒（−35.35～−8.44 秒）であった。投与期間の多くの時点（Week 2 時点、Week 12 時点及び最終評価時）においてベースラインからの変化量は有意であった。

表 2.7.3-10. 精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）の要約統計量（小児 L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Number connection test-A	(sec)	Baseline	20	60.23	35.61	23.9	33.80	44.70	91.30	120.0
		Visit 4 (Week 2)	19	55.44	39.76	17.2	23.60	33.20	80.00	120.0
		Visit 5 (Week 4)	19	57.30	36.37	16.8	26.60	50.90	65.40	120.0
		Visit 6 (Week 8)	18	52.92	36.03	17.2	28.20	39.85	76.20	120.0
		Visit 7 (Week 12)	17	56.24	38.94	15.0	24.30	41.40	72.50	120.0
		End of Treatment	19	52.74	38.18	15.0	22.30	37.20	72.50	120.0
Number connection test-B	(sec)	Baseline	20	102.26	52.86	32.9	57.65	83.35	150.40	180.0
		Visit 4 (Week 2)	19	89.67	54.60	27.0	48.30	71.30	119.90	180.0
		Visit 5 (Week 4)	19	93.69	59.53	27.5	45.50	77.00	180.00	180.0
		Visit 6 (Week 8)	18	83.84	53.18	19.8	43.70	65.50	116.70	180.0
		Visit 7 (Week 12)	17	80.00	55.78	19.1	42.80	55.80	109.50	180.0
		End of Treatment	19	76.27	53.86	19.1	35.10	54.30	109.50	180.0

表 2.7.3-11. 精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）の差の信頼区間（小児 L-105/2-B）

(FAS)

						95%CI	
Item	Unit	Visit		N	Diff	Lower	Upper
Number connection test-A	(sec)	Visit 4 (Week 2)	Visit 4 - Baseline	19	-5.65	-13.77	2.47
		Visit 5 (Week 4)	Visit 5 - Baseline	19	-4.22	-12.33	3.89
		Visit 6 (Week 8)	Visit 6 - Baseline	18	-5.75	-14.32	2.82
		Visit 7 (Week 12)	Visit 7 - Baseline	17	-3.76	-13.30	5.78
		End of Treatment	EOT - Baseline	19	-4.34	-12.97	4.29
Number connection test-B	(sec)	Visit 4 (Week 2)	Visit 4 - Baseline	19	-14.76	-26.58	-2.94
		Visit 5 (Week 4)	Visit 5 - Baseline	19	-8.16	-23.13	6.82
		Visit 6 (Week 8)	Visit 6 - Baseline	18	-13.67	-28.25	0.92
		Visit 7 (Week 12)	Visit 7 - Baseline	17	-18.40	-31.86	-4.94
		End of Treatment	EOT - Baseline	19	-21.89	-35.35	-8.44

EOT: End of Treatment

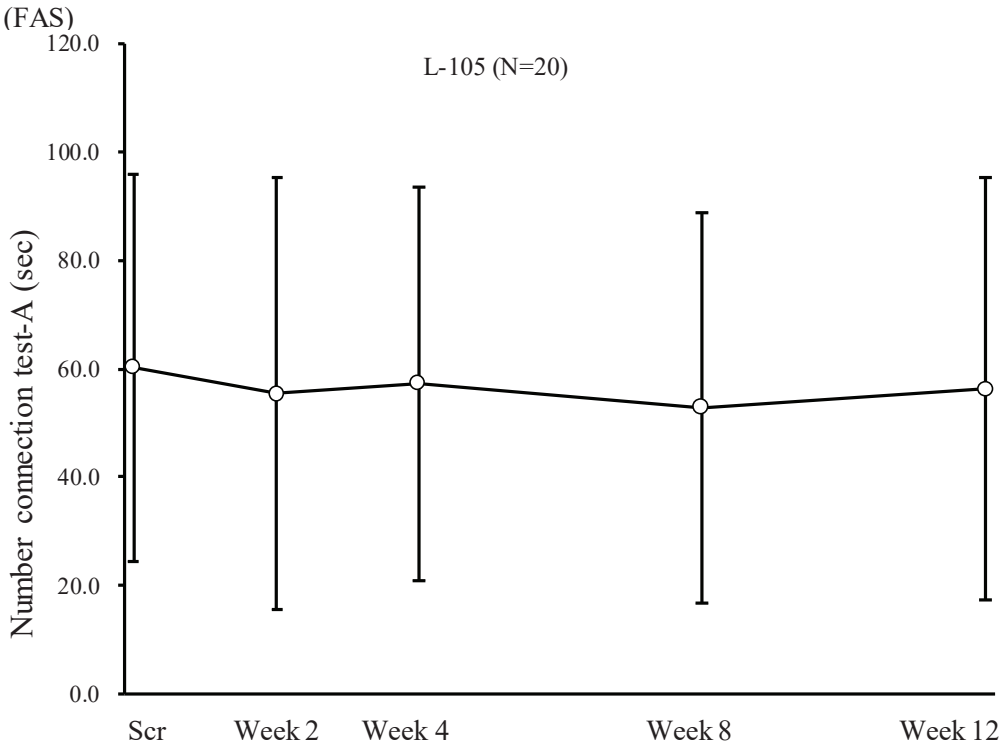


図 2.7.3-3. 精神神経機能（Number connection test-A の所要時間）の経時推移図
（小児 L-105/2-B）

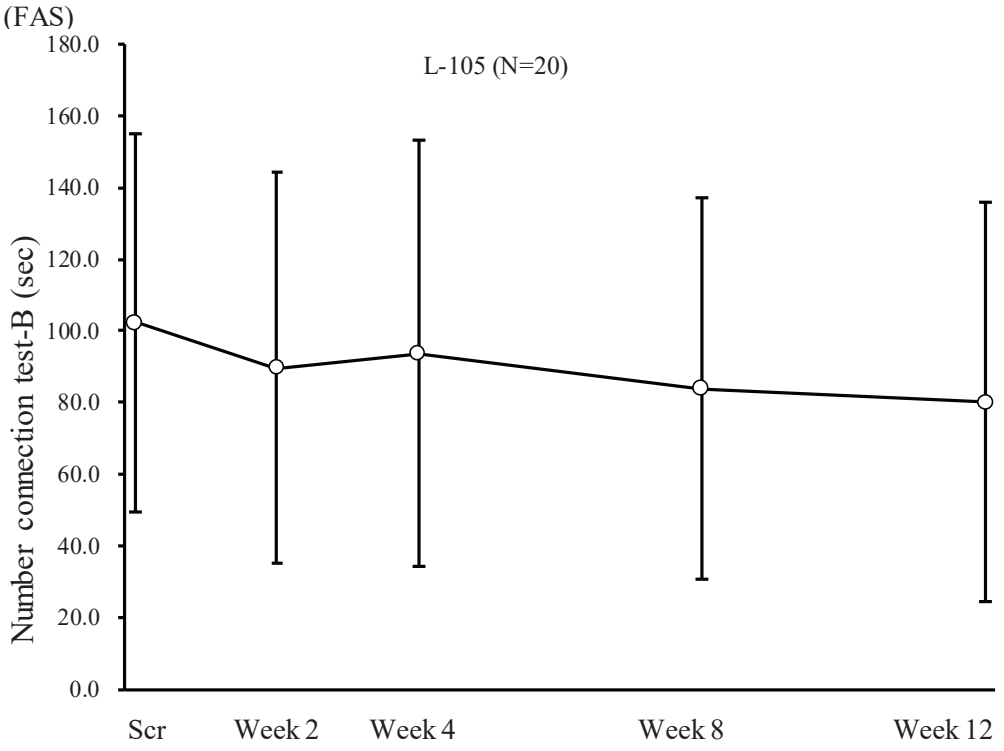


図 2.7.3-4. 精神神経機能（Number connection test-B の所要時間）の経時推移図
（小児 L-105/2-B）

4）　減量規定適用例

1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）において中等度の胃腸障害の副作用が発現したため減量規定が適用された。当該被験者では Day 4 に中等度の悪心が発現し、治験薬との因果関係が否定できず副作用と判断されたため、Day 8 から減量規定に基づき投与量を 1 回 2 錠 1 日 3 回から 1 回 1 錠 1 日 3 回に変更した。副作用は Day 29 に回復したが、試験終了（Day 85）までこの用法用量が維持された。当該被験者では、有効性の主要評価項目である血中アンモニア濃度について、スクリーニング検査時に 72 μg/dL であったものが、Day 15、29、57、85 でそれぞれ 40、45、60、48 μg/dL へ推移しており、投与期間を通じスクリーニング検査時より低値であった。有効性のその他の評価項目である肝性脳症昏睡度は、スクリーニング検査時の昏睡度 I が、Day 15、29、57、85 でそれぞれ I、I、I、「肝性脳症なし」へ、Number connection test-A の所要時間はスクリーニング検査時の 36.0 秒が、Day 15、29、57、85 でそれぞれ 35.5、50.9、23.8、29.4 秒へ、Number connection test-B の所要時間はスクリーニング検査時の 82.4 秒が、Day 15、29、57、85 でそれぞれ 48.3、30.7、54.1、29.4 秒へ推移しており、いずれの項目においても投与期間を通じほとんどの時点でスクリーニング検査時より低値であった。

当該症例では血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能の検査値はいずれも投与期間を通じほとんどの時点でスクリーニング検査時より低値であり、L-105 の有効性は示されたと推察した。

（3）　小児 L-105/2-B の結論

主要評価項目である血中アンモニア濃度は経時推移図（Box plot）に見られるように、ベースライン（スクリーニング検査時、以下同様）から Week 4 時点にかけてベースラインより低値で推移し、その後は低値に裾をひく分布を示した。血中アンモニア濃度のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−13.66 μg/dL、Week 12 時点で−10.30 μg/dL、最終評価時で−10.95 μg/dL であり、いずれの時点においてもベースラインより低値であったが有意ではなかった。

その他の評価項目である肝性脳症昏睡度のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−0.18、Week 12 時点では−0.24、最終評価時では−0.25 であり、いずれの時点においてもベースラインより有意に低値であった。

その他の評価項目である精神神経機能の評価に用いた Number connection test-A の所要時間のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−5.65 秒、Week 12 時点で−3.76 秒、最終評価時で−4.34 秒であり、いずれの時点においてもベースラインより低値であったが有意ではなかった。また、Number connection test-B の所要時間のベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−14.76 秒、Week 12 時点で−18.40 秒、最終評価時で−21.89 秒であり、投与期間の多くの時点においてベースラインより有意に低値であった。

主要評価項目である血中アンモニア濃度については、L-105 の投与期間のいずれの時点においても一貫してベースラインより低値を示したが統計学的な有意性を提示できなかった主な原因は、小児の被験者の基礎疾患がいずれも希少疾患で登録条件を満たす小児被験者の確保が非常に困難であり、更に選択基準及び除外基準に合致し、実際に有効性評価を行うことができたのは

20 例と極めて限られていたことにあると思われた。一方、その他の項目である肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B）についても L-105 の投与期間を通じて一貫してベースラインより低値に推移したことは、血中アンモニア濃度の低下と矛盾のない結果であり、L-105 の効果（高アンモニア血症の改善）を支持しているものと推察された。

2.7.3.2.2 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）は、肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を評価することを目的とした、多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬（ラクチトール）対照、並行群間比較試験である。

（1） 被験者内訳

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

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

ベースラインの血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、L-105 群で 134.89 ± 49.24 μg/dL 及びラクチトール群で 136.44 ± 42.72 μg/dL であった。ベースラインの PSE 指数は L-105 群で 0.335 ± 0.113 及びラクチトール群で 0.333 ± 0.104 であった。ベースラインの肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）は、L-105 群及びラクチトール群の順で、I が 78.6%（66/84 名）、78.2%（68/87 名）、II が 21.4%（18/84 名）、21.8%（19/87 名）であった。その他、人口統計学的データを評価した結果、投与群間で比較可能であった。なお、投与群間で有意（有意水準 0.10）であった年齢の有効性評価に与える影響については、共変量に年齢を加えた追加解析で検討することとした（「2.7.3.2.2（3）1）血中アンモニア（共変量による調整）」）。

（2） 有効性の結果

最終評価時の各有効性評価項目を投与群間で比較した結果、Number connection test-B のみが L-105 群で有意であり、その他（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-

A、Digit symbol test、脳波及び QOL）は投与群間で有意ではなかった。以下に、主な有効性評価項目の結果を示した。

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度の解析結果を表 2.7.3-12 に示した。

解析の結果、血中アンモニア濃度について、L-105 のラクチトールに対する優越性を示すことはできなかった。すなわち、ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は L-105 群が 119.94 μg/dL 及びラクチトール群が 124.94 μg/dL で、群間差は-4.99 μg/dL（95%信頼区間：-21.25～11.26 μg/dL）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.5449；ベースラインを共変量とした共分散分析）。

表 2.7.3-12. 血中アンモニア濃度（成人 L-105/2-A）

(FAS)

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

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

2） PSE 指数（参考）

本治験の検定は閉手順で実施し、血中アンモニア濃度の優越性を検証した後、PSE 指数の変化率の優越性を証明することとしていた。解析した結果、血中アンモニア濃度の優越性が検証されなかったが、参考として、PSE 指数の最終評価時とベースラインの変化率について解析した結果を、表 2.7.3-13 に示した。

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

表 2.7.3-13. PSE 指数の変化率（成人 L-105/2-A）

(FAS)

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

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の解析結果を、表 2.7.3-14 に示した。

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

表 2.7.3-14. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（成人 L-105/2-A）

(FAS)

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

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

4） 精神神経機能（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test-B）の解析結果を、表 2.7.3-15 に示した。

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

表 2.7.3-15. 精神神経機能（Number connection test-B）（成人 L-105/2-A）

(FAS)

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

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

（3） 有効性の結果（追加解析）

1） 血中アンモニア（共変量による調整）

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

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

（4） 有効性の結果（その他の評価項目の解析）

有効性の評価項目の要約統計量を、表 2.7.3-16 に示した。

表 2.7.3-16. 有効性の評価項目の要約統計量（成人 L-105/2-A）

(FAS)

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

表 2.7.3-16. 有効性の評価項目の要約統計量（成人 L-105/2-A）（続き）

(FAS)

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

1） 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-5.に示した。

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

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

(FAS)

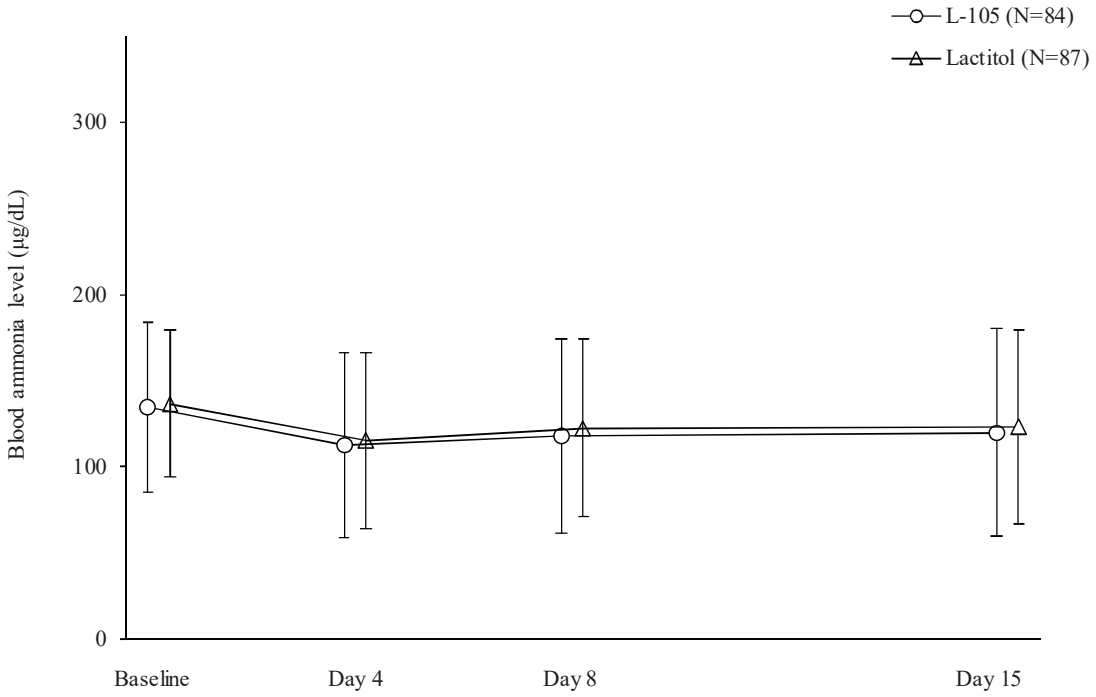


図 2.7.3-5. 血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

2） PSE 指数

FAS での PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-6 に示した。

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

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

(FAS)

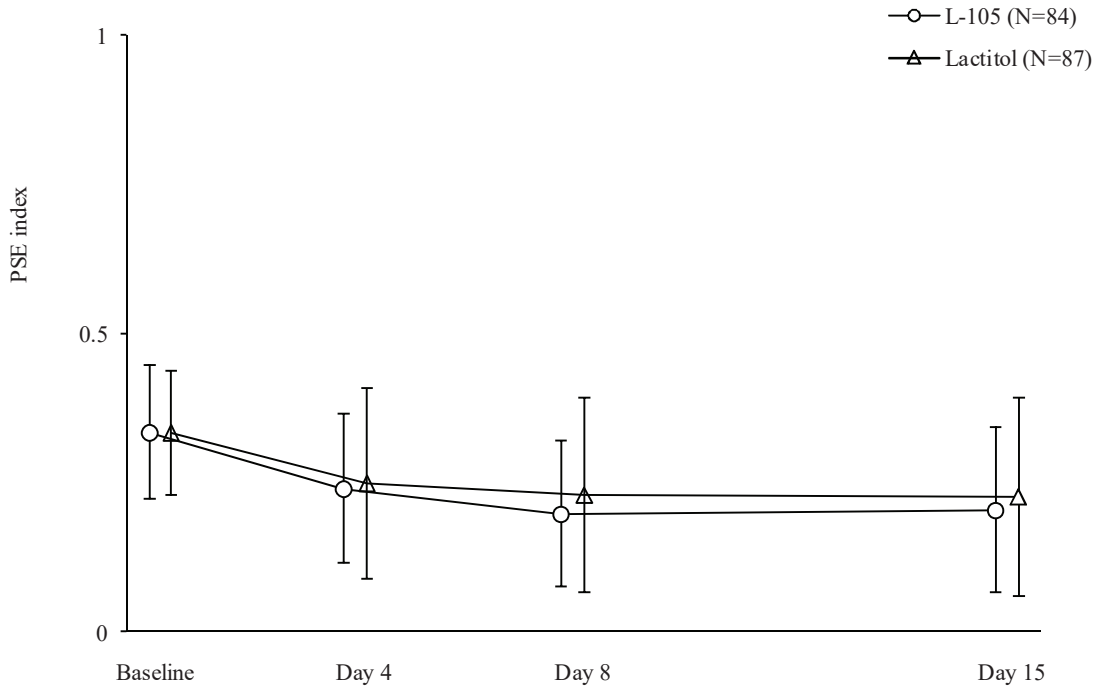


図 2.7.3-6. PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

肝性脳症昏睡度の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-7.に示した。

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

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

(FAS)

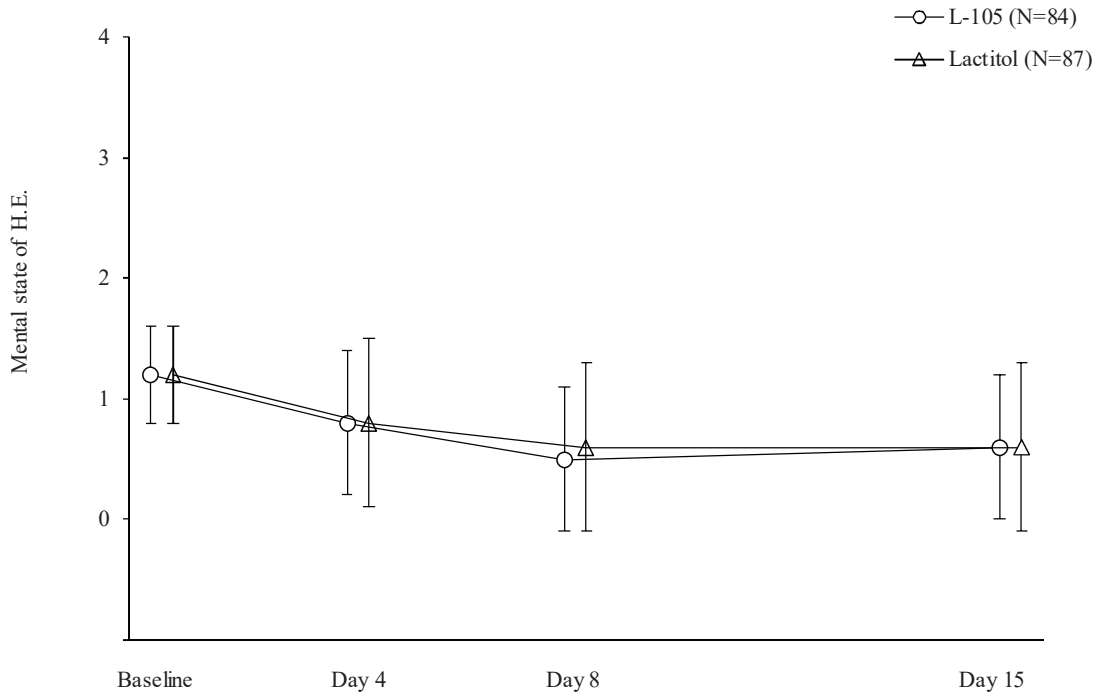


図 2.7.3-7. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

4） 血中アンモニア（グレード）

血中アンモニアグレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-8.に示した。

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

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

(FAS)

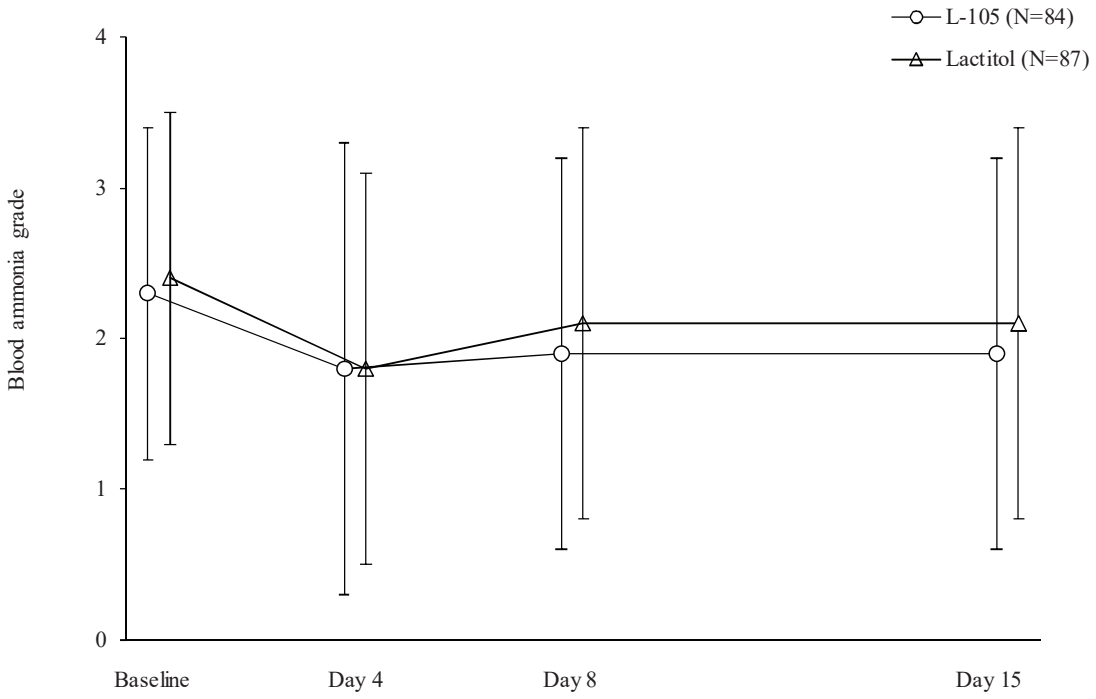


図 2.7.3-8. 血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

5） 羽ばたき振戦（グレード）

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

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

6） 精神神経機能

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

精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-9. に示した。

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

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

(FAS)

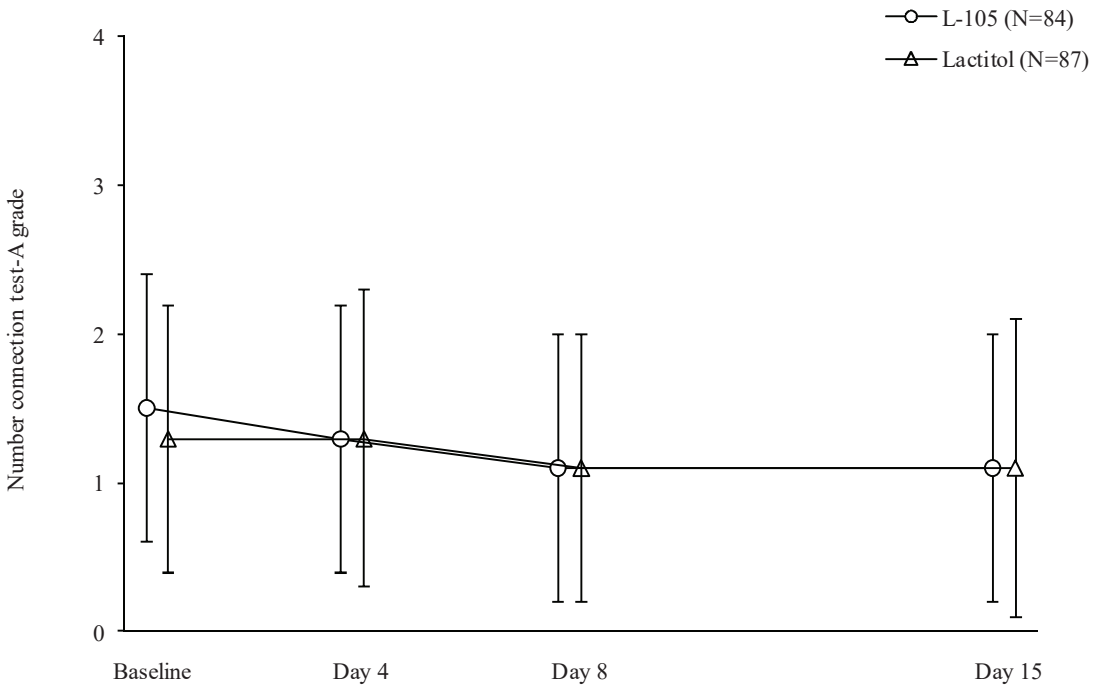


図 2.7.3-9. 精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

b) 精神神経機能（Number connection test-A）

精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-10. に示した。

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

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

(FAS)

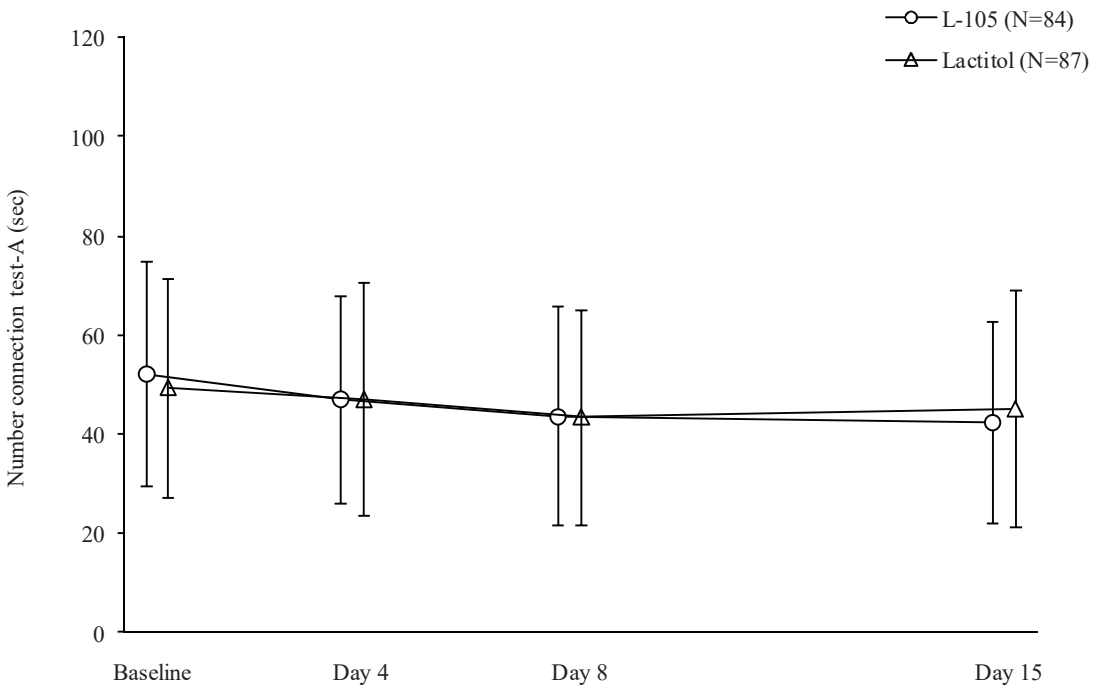


図 2.7.3-10. 精神神経機能（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

c) 精神神経機能（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-11.に示した。

L-105 は精神神経機能（Number connection test-B）を Day 4 で減少させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の精神神経機能（Number connection test-B）（平均値 ± 標準偏差）

は、ベースラインの 111.02 ± 48.28 秒に対して、最終評価時に 89.33 ± 47.44 秒であり、有意に減少させた（p<0.0001；t 検定）。

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

(FAS)

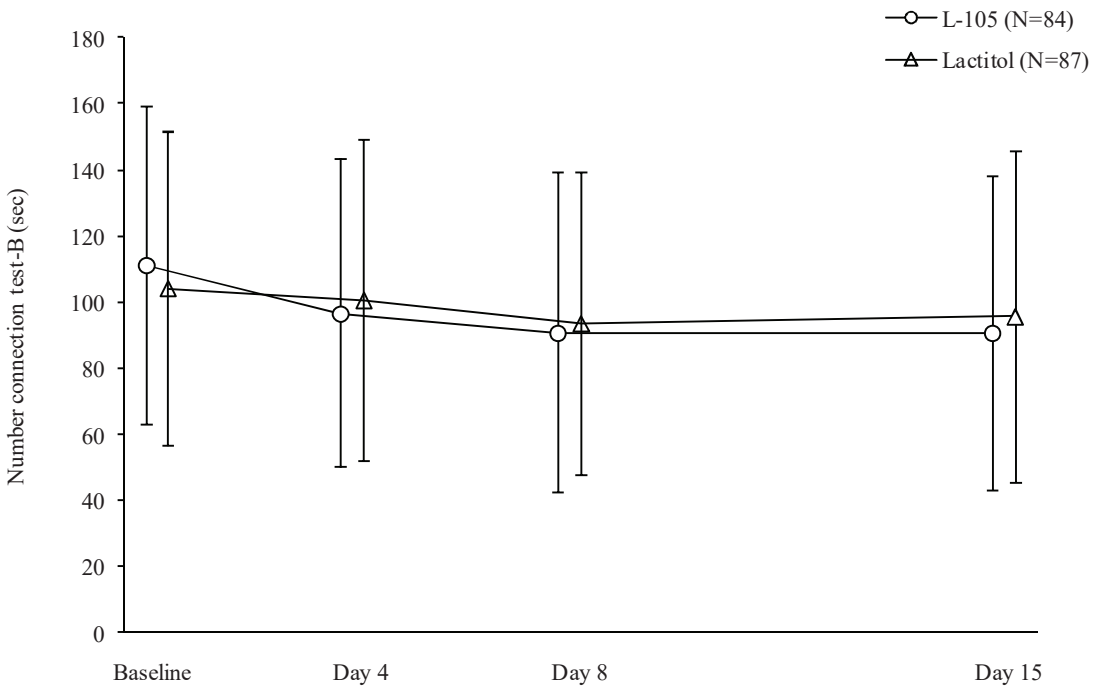


図 2.7.3-11. 精神神経機能（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/2-A）

d) 精神神経機能（Digit symbol test）

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

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

7） 脳波（グレード）

脳波は、実施困難であれば、事前検査は未実施でもよいこととし、終了／中止時は事前検査で実施した被験者のみで実施した（L-105 群が 84 名中 26 名及びラクチトール群が 87 名中 27 名）。その結果、脳波の解析対象例（中止例及び欠測例を除く）は、L-105 群が 22 名及びラクチトール群が 24 名のみと少なく、さらに、ベースラインの脳波が正常な被験者（グレード 0 がそれぞれ 7 及び 9 名）が存在しており、十分な有効性の評価はできないと判断した。

8） QOL

a) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

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

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

b) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

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

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

（5） 成人 L-105/2-A の結論

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

2.7.3.2.3 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

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

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

（1） 被験者内訳

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

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

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

（2） 有効性の結果

1） 血中アンモニア

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

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群（69 名）では、ベースラインの 134.47 ± 49.95 μg/dL から Day 15 の 122.22 ± 62.42 μg/dL へと減少した。それ以後の平均値

は Day 85 まで 102.80 μg/dL から 113.23 μg/dL の間で推移し、投与期間を通して L-105 の効果が持続していた。

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

(FAS)

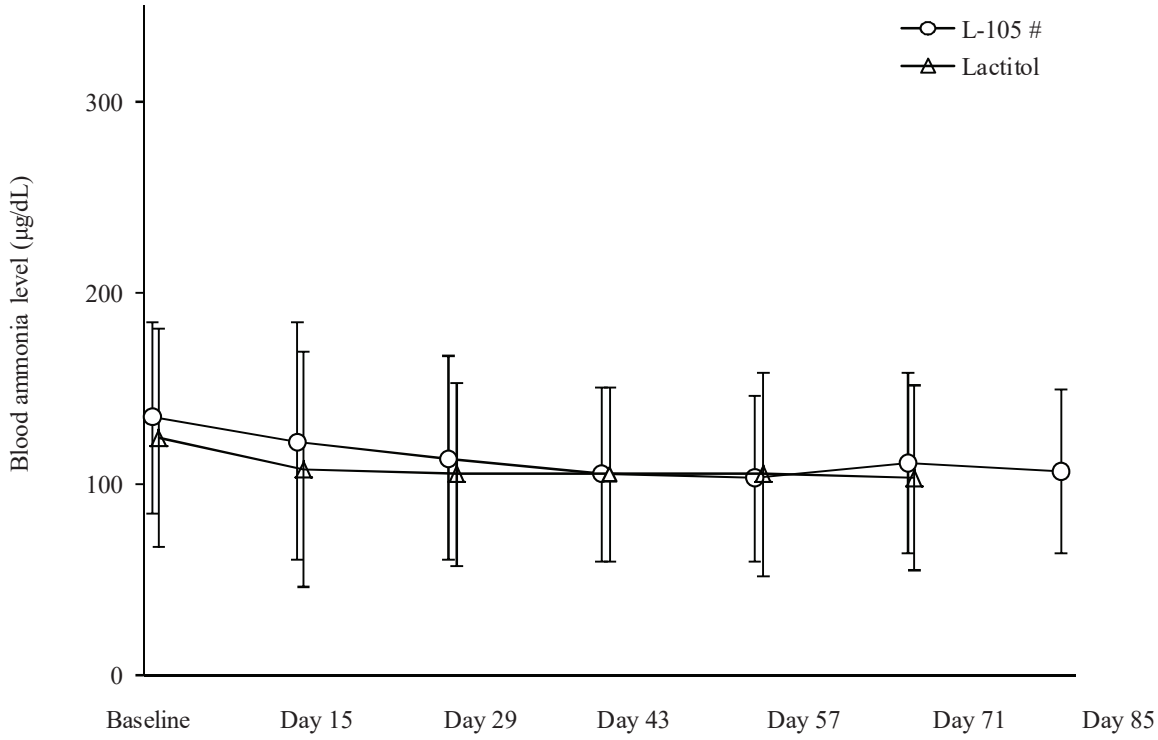


図 2.7.3-12. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

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

2） PSE 指数

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

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

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

(FAS)

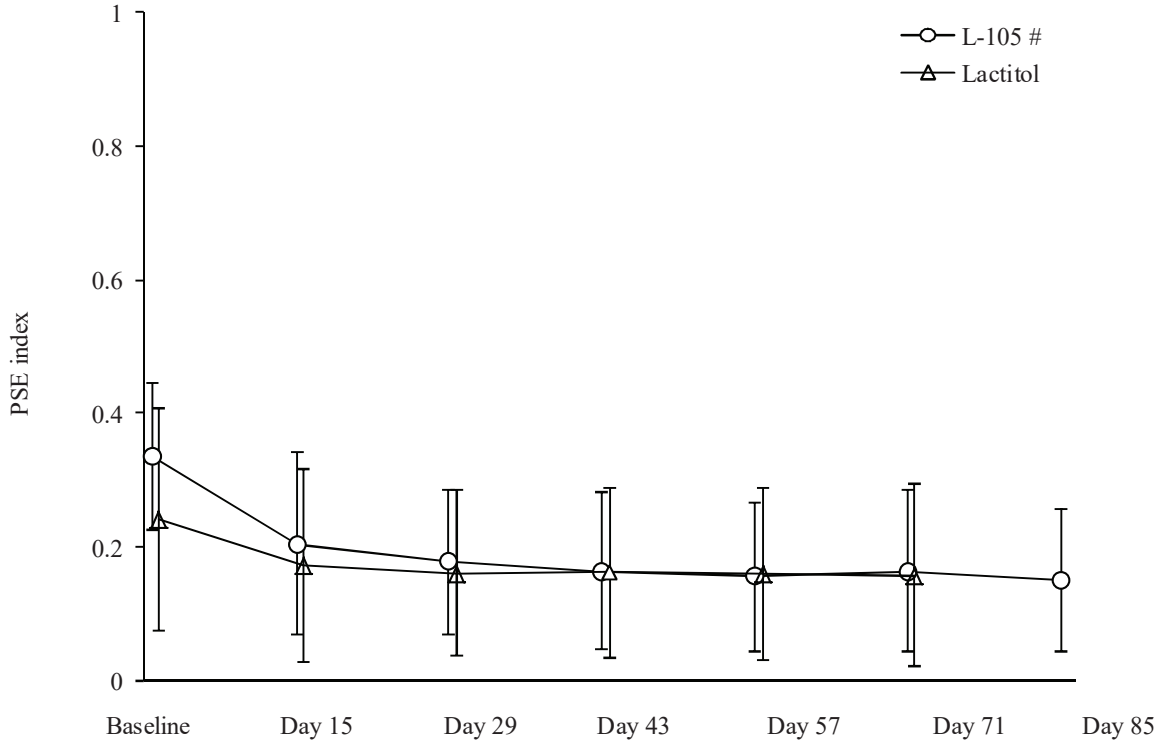


図 2.7.3-13. L-105 服薬開始時点をベースラインとした PSE 指数の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

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

3） 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

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

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

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

(FAS)

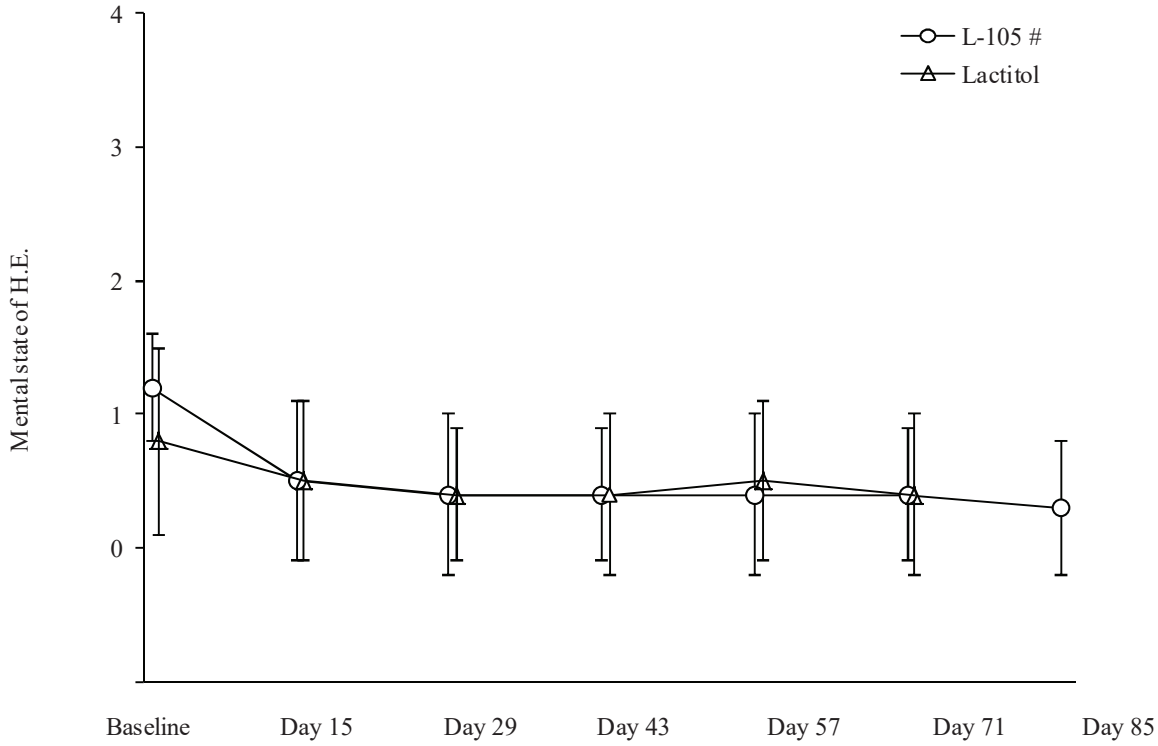


図 2.7.3-14. L-105 服薬開始時点をベースラインとした肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

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

4） 血中アンモニア（グレード）

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

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

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

(FAS)

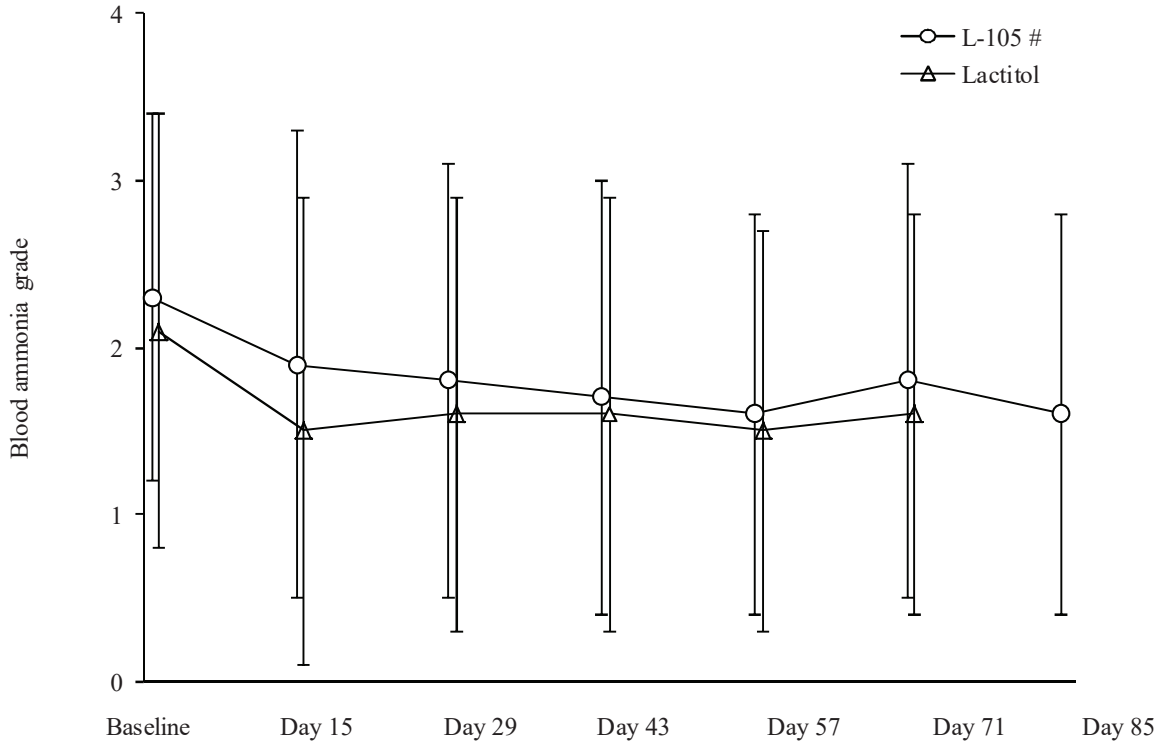


図 2.7.3-15. L-105 服薬開始時点をベースラインとした血中アンモニア（グレード）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

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

5） 羽ばたき振戦（グレード）

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。

6） 精神神経機能

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

L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）を図 2.7.3-16.に示した。

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

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

(FAS)

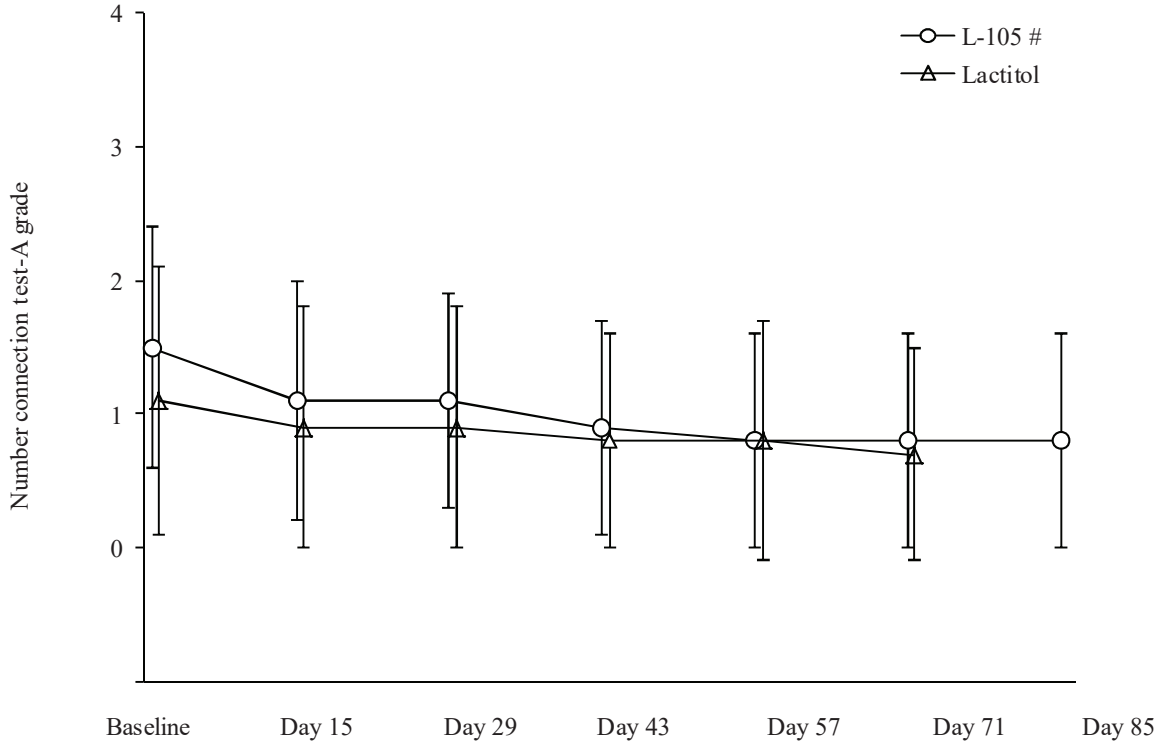


図 2.7.3-16. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能
（Number connection test-A）グレードの推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

#：先行試験（L-105/2-A）の投与群を示す

横軸は測定時期を示し、L-105 群については、先行試験での L-105 服薬開始時点

（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

b)　精神神経機能（Number connection test-A）

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

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

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

(FAS)

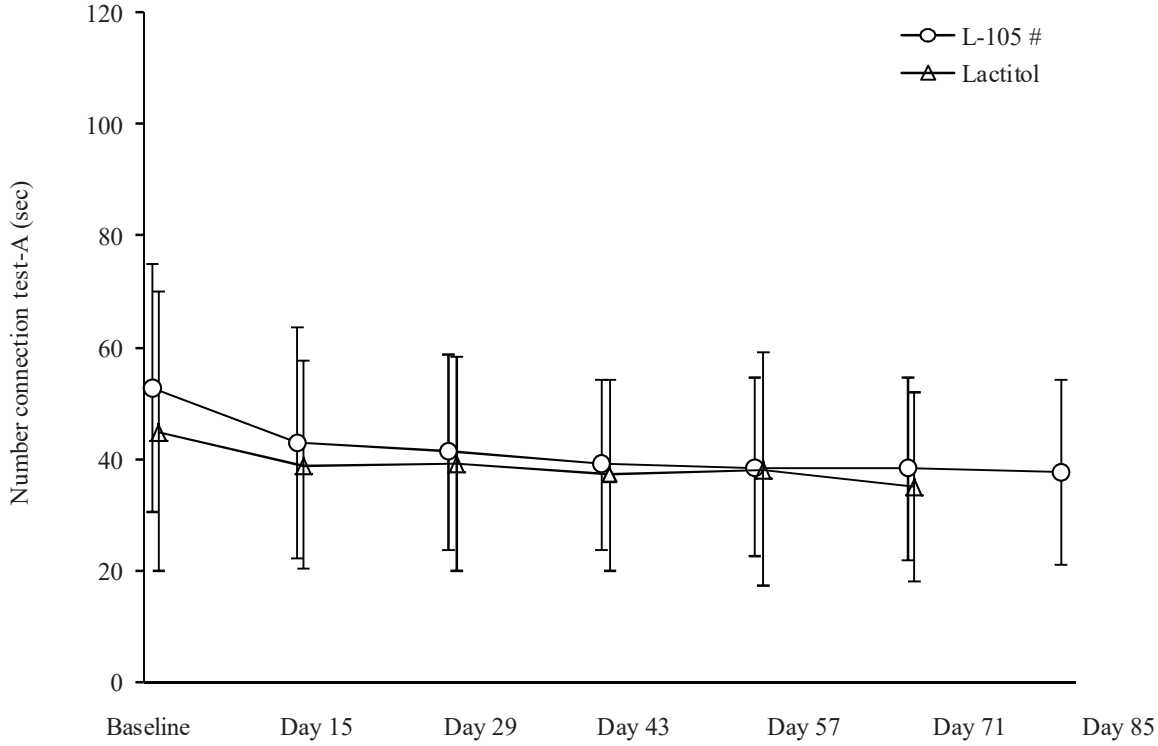


図 2.7.3-17. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能
（Number connection test-A）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

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

c) 精神神経機能（Number connection test-B）

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

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

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

(FAS)

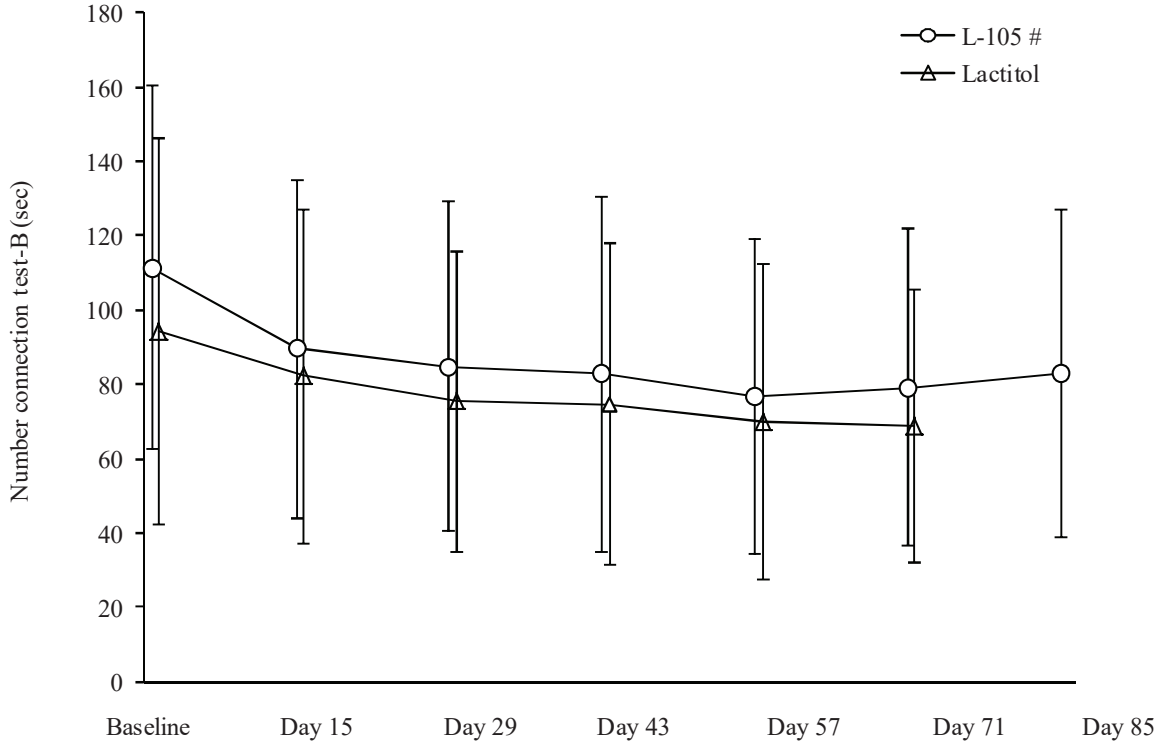


図 2.7.3-18. L-105 服薬開始時点をベースラインとした精神神経機能
（Number connection test-B）の推移（平均値 ± 標準偏差）（成人 L-105/3-A）

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

d) 精神神経機能（Digit symbol test）

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。

7） 脳波（グレード）

脳波の解析対象例（中止例及び欠測例を除く）は、先行試験の L-105 群が 17 名及びラクチトール群が 15 名のみと少なく、さらに、ベースラインの脳波が正常な被験者（グレード 0 がそれぞれ 5 及び 7 名）が存在しており、十分な有効性の評価はできないと判断した。

8） QOL

a) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）（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。

b) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）（平均値 ± 標準偏差）は、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。

（3） 成人 L-105/3-A の結論

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

2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1 治験対象集団

今回実施した小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）、過去の L-105（リフキシマ®錠）の承認申請時に使用した成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2）の対象集団について検討した。

（1） 選択・除外基準の比較

有効性の検証を目的とした小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/2-A の選択・除外基準を表 2.7.3-17 に示した。なお、成人 L-105/3-A は成人 L-105/2-A からの継続試験であるため割愛した。

小児 L-105/2-B の対象は成人 L-105/2-A と同様の肝性脳症の症状を有し高アンモニア血症を呈する患者であるが、肝性脳症を誘発していると推測される基礎疾患及び対象年齢についての選択基準において大きな違いがあった。成人 L-105/2-A における基礎疾患としては、ほとんどの肝性脳症患者が該当すると想定される肝硬変に加え、門脈大循環短絡を設定した。一方、小児の肝性脳症患者における肝硬変の割合は成人ほど高くはなく、先天性の器官形成異常あるいは先天性の代謝異常に基づく疾患の割合が相対的に高いため、小児 L-105/2-B における基礎疾患としては、肝硬変に加え、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson 病、尿素サイクル異常症（慢性期）及びリジン尿性蛋白不耐症を選択基準に設定した。対象年齢については、成人 L-105/2-A では同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満、一方、小児 L-105/2-B では同意取得時の年齢が 18 歳未満であり、両試験において対象年齢が重なる部分は無かった。

その他の選択基準の相違点として、肝性脳症昏睡度は、成人 L-105/2-A では I 又は II と設定したのに対して、小児 L-105/2-B では I 又は II に加え、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合において「肝性脳症疑い」とする分類を新たに追加設定した。成人における肝性脳症の原因となる基礎疾患は肝炎等に由来する肝硬変がそのほとんどであるが、小児での基礎疾患の多くは先天的なものであり、重症例では早期（乳幼児期）に肝移植の対象となる場合が多いこと、また保護者の管理下にあるために医療機関への受診や栄養管理が成人患者の場合よりも適切に実施されることが多いことなどから、小児の肝性脳症の程度は成人よりも低いと推測されたことが設定の背景であった。

高アンモニア血症の診断基準は一般的に血中アンモニア濃度 ＞66 μg/dL である。被験者のほとんどが非代償性肝硬変の患者で構成される成人 L-105/2-A では、より確実な患者選択や、海外試験との結果の比較のため、この診断基準値よりも若干高めの濃度（≥ 80 μg/dL）を選択基準に設定した。一方、小児では、前述の肝性脳症昏睡度と同様の理由で血中アンモニア濃度も成人と比べ相対的に低くなると考えられたことから、小児 L-105/2-B における選択基準は高アンモニア血症の診断基準である＞66 μg/dL に設定した。

いずれの試験も、除外基準に「併用禁止薬の使用を中止することが不可能な者」が設定された。ただし、成人 L-105/2-A では比較試験の対照薬がラクチトールであったために合成二糖類を併用禁止薬としたが、小児 L-105/2-B では併用禁止薬とはしなかった。なお、成人 L-105/2-A の継続試験となる成人 L-105/3-A においては小児 L-105/2-B と同様に合成二糖類は併用禁止薬とはしなかった。

上記以外では、試験の比較において特段重要な影響を与えると思われる選択基準あるいは除外基準の相違は無かった。

表 2.7.3-17. 選択・除外基準（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A）

	小児第 II/III 相試験 （L-105/2- B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験 （L-105/2- A） 5.3.5.1-1
選択基準	以下のいずれかの基礎疾患を有する者 • 肝硬変 • 胆道閉鎖症 • 門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む） • 先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む） • Wilson 病 • 尿素サイクル異常症（慢性期） • リジン尿性蛋白不耐症	肝硬変と診断された患者。ただし、肝硬変でなくとも、門脈大循環短絡を有する患者であれば治験に参加することができる
	高アンモニア血症（血中アンモニア濃度 > 66 μg/dL）の者（スクリーニング期）	高アンモニア血症（血中アンモニア濃度 ≥ 80 μg/dL）の患者（登録時）
	肝性脳症昏睡度（小児肝性脳症昏睡度分類又は犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II、若しくはその疑いがあると医師により診断され内科的治療を必要とする者（スクリーニング期）	肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II の患者（登録時）
	同意取得時の年齢が 18 歳未満の日本人	同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の日本人患者
	治験内容について十分な説明を受け、代諾者（親又は法的保護者）の文書同意が得られた者。ただし、被験者となるべき者へも可能な限り説明し、同意能力があると治験責任（分担）医師が判断した場合は、被験者本人からも同意（アセント）を得ることとする。	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。
	-	治験期間中の必要な時期に入院又は来院が可能な患者
除外基準	-	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
	合併症及び既往歴［精神疾患、代謝異常症（Wilson 病、尿素サイクル異常症及びリジン尿性蛋白不耐症を除く）、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、結核菌感染症など］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者	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
	慢性肝疾患の急性増悪期の者	急性肝炎又は慢性肝炎の急性増悪期の患者
	-	肝細胞癌を合併している患者。ただし、治験薬投与 4 週前までに肝切除、ラジオ波焼灼術（RFA）、肝動脈塞栓療法（TAE）又は経皮的エタノール注入療法（PEIT）で局所治療し得た患者は治験に参加することができる

表 2.7.3-17. 選択・除外基準（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A）（続き）

	小児第 II/III 相試験 （L-105/2- B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験 （L-105/2- A） 5.3.5.1-1
除外基準（続き）	-	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
	-	登録後 6 ヵ月以内に肝移植の可能性のある患者
	以下のいずれかを合併している者 ・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	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
	スクリーニング期の検査値が以下のいずれかに該当する者 ・BUN ≥ 25 mg/dL かつ血清クレアチニン ≥ 2.0 mg/dL ・ヘモグロビン ≤ 7 g/dL ・血清カリウム ≤ 2.5 mEq/L	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
	-	治験薬投与前 4 週以内に経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）を受けた患者
	以下のいずれかの期間に抗菌薬（外用薬は除く）を使用した者 ・血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能検査前 6 日以内 ・治験薬投与前 1 週以内	治験薬投与前 1 週以内に抗菌薬（外用薬は除く）を使用した患者
	併用禁止薬の使用を中止することが不可能な者	併用禁止薬の使用を中止することが不可能な患者
	リファマイシン系抗菌薬に対しアレルギーの既往のある者	リファマイシン系抗菌薬若しくは合成二糖類に対しアレルギーの既往のある患者又はガラクトース血症の患者
	生殖可能年齢に該当する者で、妊娠中（可能性を含む）若しくは授乳中の者又は妊娠の意思のある者（適切な避妊が不可能な場合も含む）	妊娠中（可能性を含む）若しくは授乳中の患者又は妊娠の意思のある患者（適当な避妊が不可能な場合も含む）
	治験薬投与前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた者	治験薬投与前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は過去にリファキシミンの投与を受けた患者
	錠剤（直径 10.2 mm）の服用が困難な者	-
	2 週間以上の治験薬投与が不可能であると判明している者	-
	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者	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

（2） 被験者の内訳の比較

有効性の検証を目的とした成人での試験（成人 L-105/2-A、L-105/3-A）及び小児での試験（小児 L-105/2-B）の被験者の内訳を表 2.7.3-18 に示した。

それぞれの投与群で、完了例は 85.7～92.9%とほぼ同様であった。また、治験を中止した理由及びその割合に、試験間で特に意味のあると思われる差は見られなかった。

表 2.7.3-18. 被験者の内訳（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A、L-105/3-A）

項目	小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験（L-105/2-A 5.3.5.1-1	成人第 III 相試験（L-105/3-A）5.3.5.2-2
投与群	L-105	L-105[a]	L-105[b]
	1200 mg	1200 mg	1200 mg
治験薬投与	21	84	69
完了	18 (85.7)	78 (92.9)	62 (89.9)
中止	3 (14.3)	6 (7.1)	7 (10.1)
有害事象	1 (4.8)	2 (2.4)	3 (4.3)
効能不発揮	0	3 (3.6)	1 (1.4)
適格性違反	0	1 (1.2)	2 (2.9)
その他	2 (9.5)	0	1 (1.4)

N（%）

[a]：比較試験として実施された L-105/2-A の二つの投与群の内、L-105 投与群について示した

[b]：先行試験（L-105/2-A）で L-105 を投与し、L-105/3-A で L-105 を継続した投与群を示した

小児での試験（L-105/2-B）では中止理由がその他に該当する 1 例は FAS 除外症例である

（3） 人口統計学的データ及び被験者背景等の比較

有効性の検証を目的とした小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の主な人口統計学的データ及び被験者背景を表 2.7.3-19 に示した。成人第 III 相試験（L-105/3-A）は成人 L-105/2-A からの継続試験であるため割愛した。

性別は、小児第 L-105/2-B では男性が 35.0%で女性が 65.0%であり、女性の割合が高かった。成人 L-105/2-A では男性が 51.2%で女性が 48.8%とほぼ同等の割合であった。

年齢（平均及び最小～最大）は、小児第 L-105/2-B で 11.2（5～16）歳、成人 L-105/2-A では 64.4 歳（39～76）歳であった。小児と成人では年齢に大きな差異があった。

体重（平均及び最小～最大）は、小児第 L-105/2-B で 41.90（17.8～93.5）kg、成人 L-105/2-A では 63.35（39.6～131.2） kg であった。小児と成人では体重に差異が認められた。

肝性脳症（高アンモニア血症）の原因となっていると考えられる基礎疾患については、2.7.3.1 で述べたように、小児と成人で異なる選択基準を設定しており、実際に試験に参加した被験者の

基礎疾患についても両者の間に大きな差異がある。成人の試験では 98.8%の被験者が肝硬変と診断された患者であったのに対し、小児の試験で肝硬変と診断されたのは 25.0%と成人よりその比率は少なく、その他は胆道閉鎖症、門脈圧亢進症、先天性門脈欠損症、リジン尿性蛋白不耐症などの主に先天性と考えられる疾患と診断されていた。

被験者背景としての血中アンモニア濃度については、小児試験で 96.99 ± 33.40 μg/dL、成人試験で 134.89 ± 49.24 μg/dL と小児試験の方が低値であった。小児試験と成人試験における血中アンモニア濃度の相違の要因としては、両試験の選択基準に設定した血中アンモニア濃度（小児：> 66 μg/dL、成人：≥ 80 μg/dL）や基礎疾患が異なること、また肝障害に対する治療実態（特に肝移植）の相違による昏睡度の分布の違いなどが考えられた。

肝性脳症昏睡度については、成人試験と比べて小児試験で軽度の被験者が多く、肝性脳症昏睡度 I 及び II の割合は、成人試験では各々78.6%及び 21.4%に対し、小児試験では 40.0%及び 0.0%であり、残る 60.0%は昏睡度 I よりも軽度と考えられる「肝性脳症疑い」（小児試験においてのみ設定した昏睡度）であった。

小児 L-105/2-B と成人 L-105/2-A の人口統計学的データ及び被験者背景等の比較においては、上記のような箇所において相違が認められた。

表 2.7.3-19. 人口統計学的データ及び被験者背景（小児 L-105/2-B、成人 L-105/2-A）

（FAS）

項目		小児第 II/III 相試験 （L-105/2- B） 5.3.5.2-1	成人第 II/III 相試験 （L-105/2- A） 5.3.5.1-1
投与群		L-105 1200 mg	L-105 1200 mg
性別	男	7 (35.0)	43 (51.2)
	女	13 (65.0)	41 (48.8)
年齢（歳）	N	20	84
	平均	11.2	64.4
	標準偏差	3.7	8.0
	最小値	5	39
	最大値	16	76
体重（kg）	N	20	84
	平均	41.90	63.35
	標準偏差	19.12	14.79
	最小値	17.8	39.6
	最大値	93.5	131.2
肝硬変（成人）	なし	-	1 (1.2)
	あり	-	83 (98.8)
	B 型肝炎	-	10 (12.0)
	C 型肝炎	-	31 (37.3)
	アルコール性	-	18 (21.7)
	その他	-	24 (28.9)
基礎疾患（小児）	肝硬変	5 (25.0)	-
	胆道閉鎖症	4 (20.0)	-
	門脈圧亢進症	6 (30.0)	-
	先天性門脈欠損症	7 (35.0)	-
	Wilson 病	0 (0.0)	-
	尿素サイクル異常症	0 (0.0)	-
	リジン尿性蛋白不耐症	1 (5.0)	-
血中アンモニア濃度（μg/dL）	N	20	84
	平均	96.99	134.89
	標準偏差	33.40	49.24
PSE 指数	N	-	84
	平均	-	0.335
	標準偏差	-	0.113
肝性脳症昏睡度	異常なし (0)	0	0
	肝性脳症疑い[a]	12 (60.0)	-
	I	8 (40.0)	66 (78.6)
	II	0 (0.0)	18 (21.4)

N（%）

[a]：小児試験（L-105/2-B）のみの設定

（4） 試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差

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

小児 L-105/2- B の対象集団は「肝性脳症患者」であり、肝性脳症昏睡度（小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II の患者に加え、本試験では分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された「肝性脳症疑い」の患者（血中アンモニア濃度は基準値以上）も試験の対象とした。小児第 L-105/2- B のスクリーニング時の昏睡度別の内訳は「肝性脳症疑い」が 61.9%、昏睡度 I が 38.1%、昏睡度 II が 0%であり、成人第 II/III 相試験（L-105/2- A）での昏睡度（I が 78.6%、II が 21.4%）に比べ軽度な患者が多かった。小児で肝性脳症を呈するような肝障害は先天的な原因によるものが多く、重症例では早期（乳幼児期）に肝移植の対象となること、また小児の患者は一般的に保護者の管理下にあり、診療や栄養管理も適切に実施されることが多いことなどから、結果として内科的治療（薬剤投与）の対象となる小児患者の昏睡度は成人の患者のそれより軽くなる場合が多いと推定された。なお、昏睡度 III 以上の重篤な患者は今回の試験の対象としていないが、それら重症度の高い患者の多くは肝移植の対象となること、昏睡度 III 以上では経口での薬物投与は困難であることなどから、市販後の臨床において L-105 を使用する対象とはなりにくいと思われた。以上のような理由から、今回の試験対象集団の肝性脳症昏睡度における特徴（成人に比べ軽度）は、市販後に使用が予想される患者集団のそれとかなり類似していると推察された。

今回の小児試験では選択基準として基礎疾患（肝硬変、胆道閉鎖症、門脈圧亢進症（バンチ症候群を含む）、先天性門脈欠損症（門脈大循環短絡を含む）、Wilson 病、尿素サイクル異常症（慢性期）及びリジン尿性蛋白不耐症）を設定したが、それら疾患はいずれも高アンモニア血症を誘発し、肝性脳症の原因となっていると考えられるものである。実際の試験で登録された 21 例の内訳（重複あり）は、先天性門脈欠損症 8 例（38.1%）、門脈圧亢進症 7 例（33.3%）、肝硬変 5 例（23.8%）、胆道閉鎖症 4 例（19.0%）及びリジン尿性蛋白不耐症 1 例（4.8%）であり、Wilson 病及び尿素サイクル異常症の登録は無かった。総登録数自体が 21 例と極めて限らているため市販後の患者集団の基礎疾患がこのような比率となるかは推測が難しいが、先天性門脈欠損症、門脈圧亢進症、肝硬変、胆道閉鎖症及びリジン尿性蛋白不耐症については実際に被験者が登録されたこと、また、Wilson 病及び尿素サイクル異常症については今回の試験では選択基準や除外基準の観点から登録には至らなかったものの、被験者の候補としては存在していたことから、試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団の有する基礎疾患はほぼ同様のものになろうと推察した。

以上の検討結果より、小児 L-105/2-B の試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考えた。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1）と成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2）の有効性の結果の類似性について以下に検討した。

1） 血中アンモニア濃度（主要評価項目）

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の有効性の主要評価項目である血中アンモニア濃度は、薬剤を 14 日間投与した後に評価する計画であった。小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/2-A の同時点（Day 15）における L-105 の血中アンモニア濃度に対する効果を以下に比較検討した。両試験のベースラインから Day15 への血中アンモニア濃度の経時推移について図 2.7.3-19 及び図 2.7.3-20 に示した。

血中アンモニア濃度のベースラインでの値は試験間で相違があり、成人の 134.89 ± 49.24 μg/dL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）に比べ小児で 96.99 ± 33.40 μg/dL と低値であったことから、小児患者集団の方が成人患者集団より肝障害の程度が軽度である可能性が推測されたが、小児試験でも L-105 の投与により Day15 において成人試験と同様にその濃度が減少することが観察された。成人患者では血中アンモニア濃度がベースラインの 134.89 ± 49.24 μg/dL から Day 15 の 119.87 ± 60.07 μg/dL へと有意に減少し、小児患者ではその変化（96.99 ± 33.40 μg/dL から 83.33 ± 37.65 μg/dL）は有意ではなかったが、その理由は小児試験の患者数について実施可能性を元に 20 例以上と設定したため、これを検出できるほどの例数設定ではなかったためと推察された。

小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A の 12 週間の投与期間を通しての血中アンモニア濃度の推移を図 2.7.3-21 及び図 2.7.3-22 に示した。また、ベースラインの血中アンモニア濃度に相違があることから、変化率で比較したグラフを図 2.7.3-23 に示した。小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A のいずれにおいても、Day 15 で減少の見られた血中アンモニア濃度はその後、Day85 まで試験期間を通してベースラインより低値で推移する類似の挙動を示した。変化率で比較したときも、おおむねその推移は類似していた。

血中アンモニア濃度については上述のような数値の推移の検討に加え、悪化という観点からその頻度を比較することで小児 L-105/2-B 試験と成人 L-105/3-A 試験の有効性の結果の類似性について検討した（図 2.7.3-24）。ここでは、血中アンモニア濃度がベースラインの測定値より高くなったことを悪化のイベントと定義し、個人内の複数の再発を区別しない再発事象データに対する解析として Nelson-Aalen 推定量（累積平均悪化回数）を算出した。平均悪化回数とは各時期の 1 人当たり悪化する回数を示しており、累積平均悪化回数は各時期（Day 15, Day 29, Day 57 及び Day 85）までに 1 人当たり悪化する回数を示している。累積平均悪化回数の図より、小児と成人の累積平均悪化回数の推移は最終評価時点である Day85 まで類似した傾向が見られた。

以上の検討結果より、小児での L-105 投与における血中アンモニア濃度の減少とその後の推移は、成人のふるまいと類似していることが示唆された。

(FAS)
L-105/2-B



図 2.7.3-19. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（小児 L-105/2-B）

(FAS)
L-105/2-A

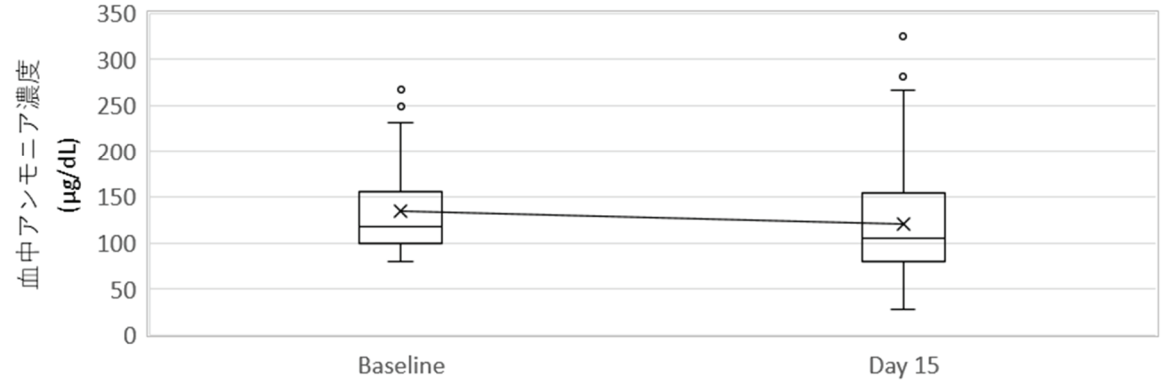


図 2.7.3-20. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（成人 L-105/2-A）

(FAS)
L-105/2-B

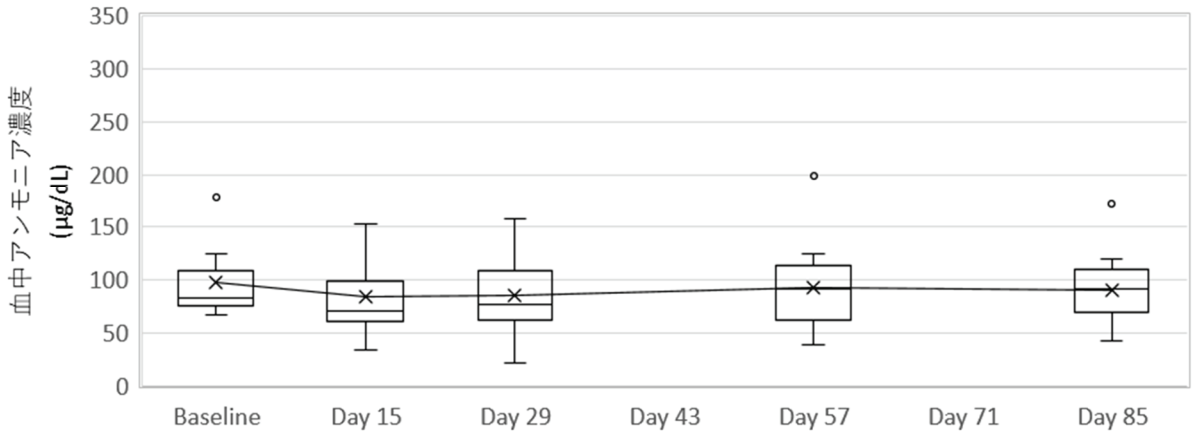


図 2.7.3-21. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（小児 L-105/2-B）

(FAS)
L-105/3-A

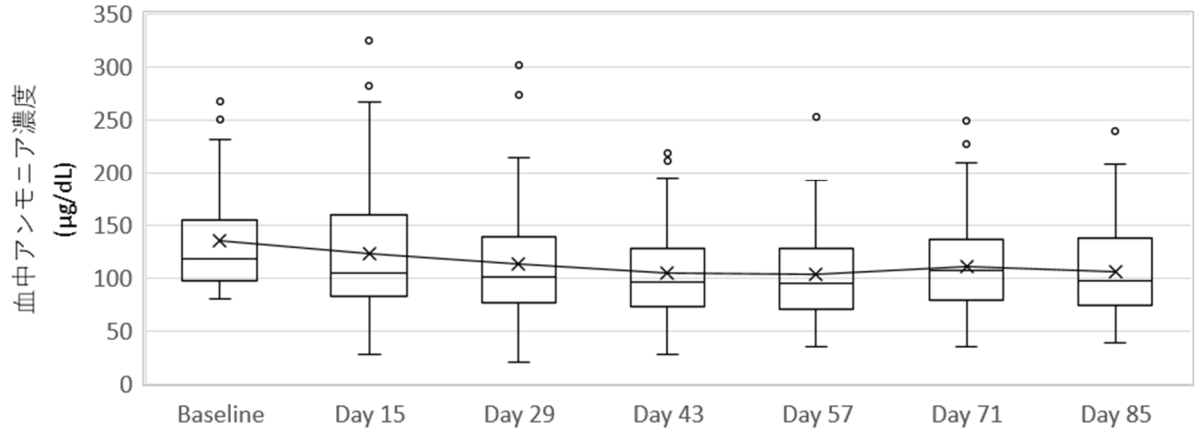


図 2.7.3-22. 血中アンモニア濃度の経時推移（Box plot）（成人 L-105/3-A）

先行する試験（成人 L-105/2-A、2 週間）部分も含めて表示した。

(FAS)

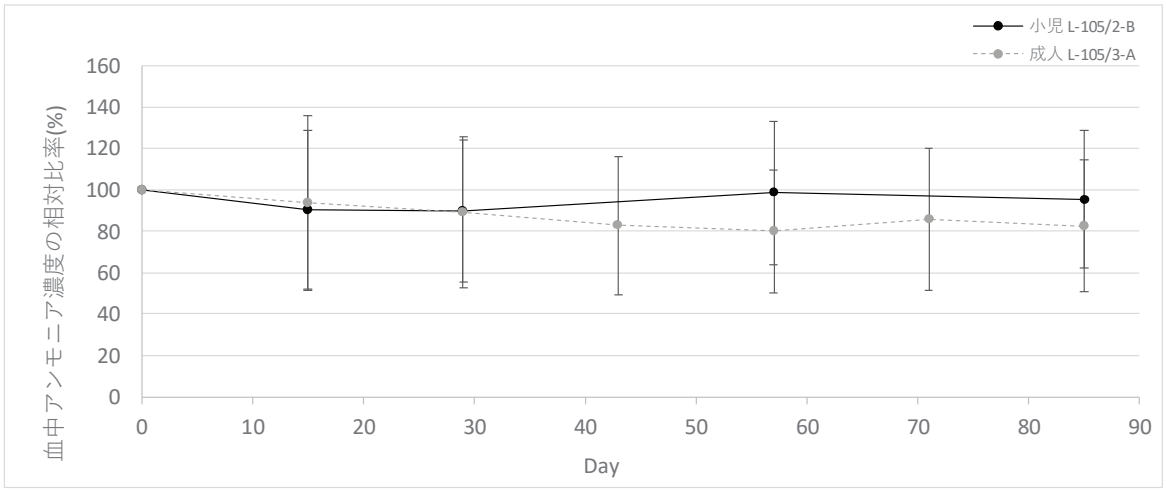


図 2.7.3-23. 血中アンモニア濃度の相対比率の経時推移
（小児 L-105/2-B、成人 L-105/3-A）

横軸は測定時期を示し、成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 群については、
先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。
相対比率 (%)は次のとおりに算出した。
相対比率 (%) = 各時点の測定値 / ベースラインの測定値 × 100

(FAS)

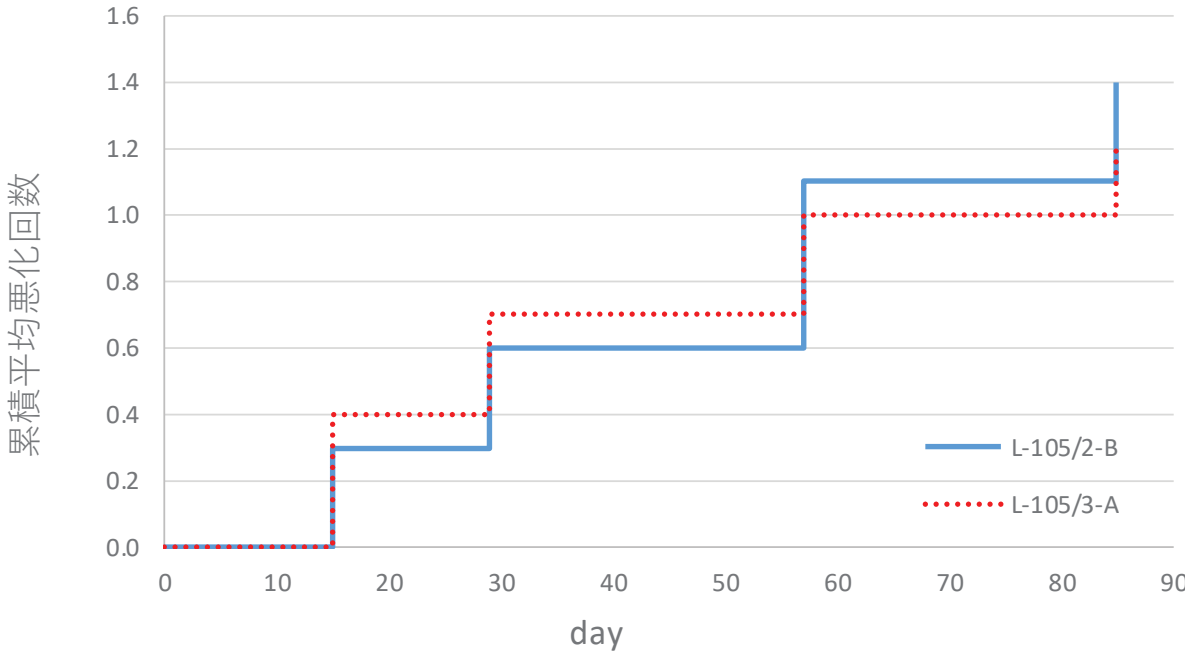


図 2.7.3-24. 血中アンモニア濃度の累積平均悪化回数（小児 L-105/2-B、成人 L-105/3-A）

悪化の評価時点は Day 15, Day 29, Day 57 及び Day 85 とした。

横軸は測定時期を示し、成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 群については、

先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。

2） 肝性脳症昏睡度（その他の評価項目）

小児の肝性脳症昏睡度は、ベースラインの 0.70 ± 0.25 から Day 15 の 0.53 ± 0.26 へと有意に減少した。成人の肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの 1.2 ± 0.4 から Day 15 の 0.6 ± 0.6 へと有意に減少した。いずれの試験でも、肝性脳症昏睡度が L-105 の投与により減少したことは、血中アンモニア濃度の減少と矛盾のない結果を示していると思われた。

小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A のいずれにおいても、Day 15 で減少の見られた肝性脳症昏睡度はその後、Day85 まで試験期間を通してベースラインより低値で推移する類似の挙動を示した（図 2.7.3-25）。これらの観察から、L-105 は小児においても成人同様に肝性脳症の症状に対して、一定の有効性を有することが示唆された。

なお、肝性脳症昏睡度の判定には、成人では犬山シンポジウム昏睡度分類を、小児では小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）又は犬山シンポジウム昏睡度分類を使用した。小児肝性脳症昏睡度分類（第 5 回小児肝臓ワークショップ）は犬山シンポジウム昏睡度分類を元に、判定の難しい小児での診断の参考となる具体的なポイントを記載したもので、評価の段階の設定もその内容も実質的にはほぼ同一のものと考えられる。一方、今回の小児試験では、昏睡度の選択基準を成人と同様の I 又は II に加え、分類不能で肝性脳症の疑いがあると医師により診断された場合において「肝性脳症疑い」とする分類を追加設定し、統計学的な昏睡度の評価においては、昏睡度のスコアを 0.5 の値に設定して計算に用いた。そのため、成人と小児の昏睡度

の数値を直接比較することは必ずしも妥当とは言えないが、L-105 の効果やその経時推移を比べる上でおおむね問題はないと考えた。

(FAS)

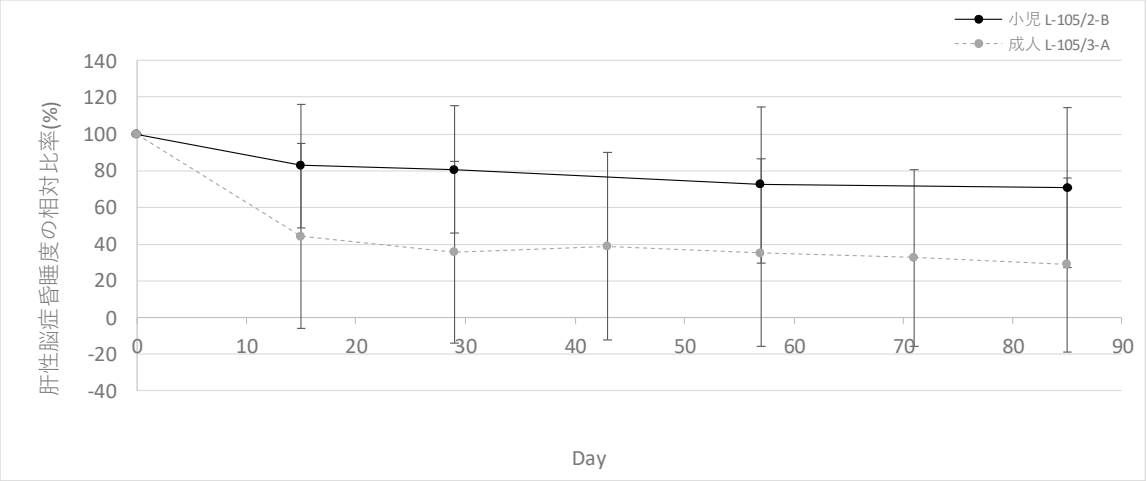


図 2.7.3-25. 肝性脳症昏睡度の相対比率の経時推移（小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A）

横軸は測定時期を示し、成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 群については、
先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。
相対比率 (%)は次のとおりに算出した。
相対比率 (%) = 各時点の測定値 / ベースラインの測定値 × 100

3） 精神神経機能（その他の評価項目）

精神神経機能については小児で実施した Number connection test-A 及び Number connection test-B について成人との比較が可能である。ただし、これら試験は成人用に開発されたものであり、小児については成人の場合のように評価の妥当性を支持するデータが揃っていないことなどから、その解釈には留意が必要と思われる。一方、実際の試験結果では、Number connection test-A のベースラインでの検査所要時間が小児で 60.23 ± 35.61 秒、成人で 52.23 ± 22.57 秒、Number connection test-B が小児で 102.26 ± 52.86 秒、成人で 111.02 ± 48.28 とおおむね同様の数値であったことから、小児についてもこれら検査において成人と同程度のパフォーマンスを有していると思われた。

小児の Number connection test-A はベースラインの 60.23 ± 35.61 秒が Day 15 に 55.44 ± 39.76 秒へと有意ではないが減少し、Number connection test-B はベースラインの 102.26 ± 52.86 秒が Day 15 に 89.67 ± 54.60 秒へと有意に減少した。成人の Number connection test-A は、ベースラインの 52.23 ± 22.57 秒が Day15 に 42.40 ± 20.16 秒へ、Number connection test-B はベースラインの 111.02 ± 48.28 秒が Day15 に 90.46 ± 47.51 秒へと有意に減少した。いずれの検査でも、所要時間が L-105 の投与により減少したことは、血中アンモニア濃度の減少と矛盾のない結果を示していると思われた。

小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A のいずれにおいても、L-105 により Day 15 で減少の見られた精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）はその後、Day 85 まで試験期間を通してベースラインより低値で推移する類似の挙動を示した（図 2.7.3-26 及び図 2.7.3-27）。

小児の精神神経機能の評価のために実施した Number connection test-A 及び Number connection test-B のいずれにおいても成人と同様の検査の所要時間の減少が観察されたことは、L-105 による精神神経機能の改善を示していると考えられた。

(FAS)

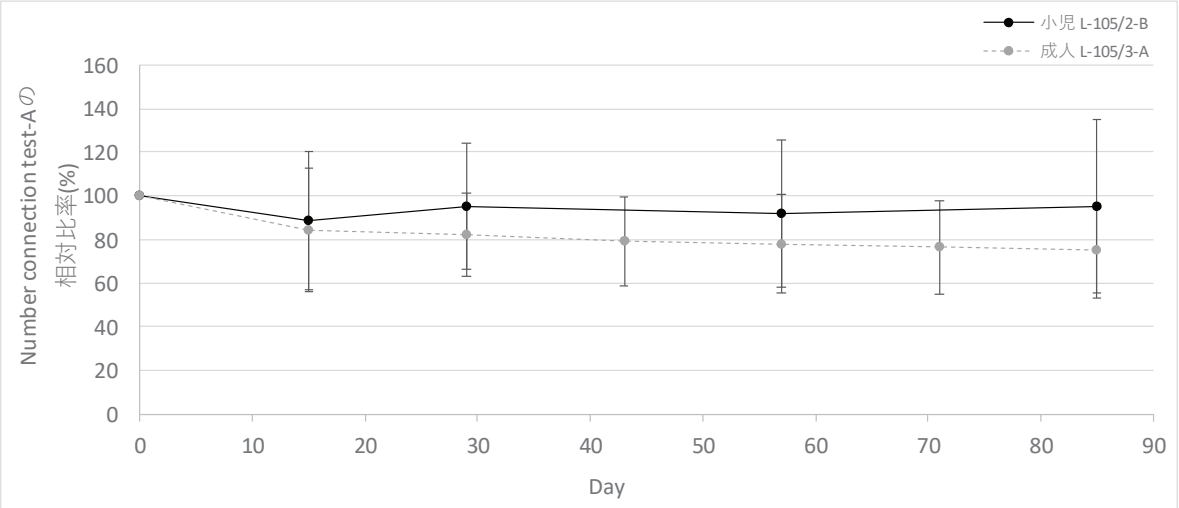


図 2.7.3-26. Number connection test-A の相対比率の経時推移
（小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A）

横軸は測定時期を示し、成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 群については、
先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。
相対比率 (%)は次のとおりに算出した。
相対比率 (%) = 各時点の測定値 / ベースラインの測定値 × 100

(FAS)

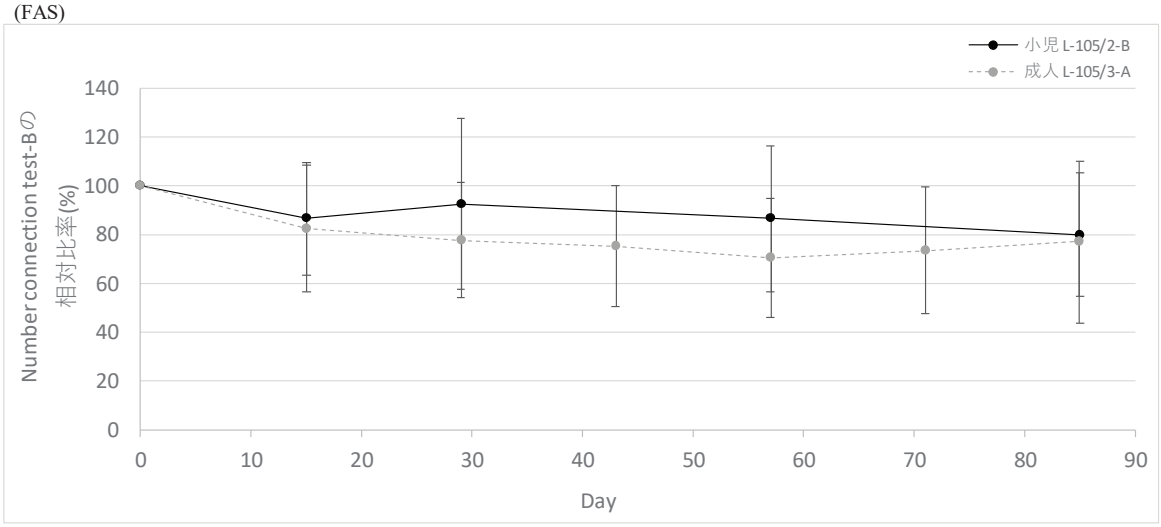


図 2.7.3-27. Number connection test-B の相対比率の経時推移
（小児 L-105/2-B 及び成人 L-105/3-A）

横軸は測定時期を示し、成人第 III 相試験（L-105/3-A）の L-105 群については、
先行試験での L-105 服薬開始時点（本治験の服薬開始 2 週間前）を基準（ベースライン）にして集計した。
相対比率 (%)は次のとおりに算出した。
相対比率 (%) = 各時点の測定値 / ベースラインの測定値 × 100

4） 有効性の結果の類似性のまとめ

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）の有効性の主要評価項目である血中アンモニア濃度について、小児においても成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）の場合と同様に L-105 の投与により Day15 での減少が認められた。同時にその他の評価項目である肝性脳症昏睡度及び精神神経機能（Number connection test-A 及び Number connection test-B の所要時間）においても成人と同様に Day15 での減少が認められた（表 2.7.3-20）が、これらの変化は L-105 による血中アンモニア濃度の低下と矛盾しない所見であった。

Day 15 で観察されたこれら有効性評価項目のベースラインからの減少はいずれも、その後、試験期間終了の Day 85 まで維持されることが観察され、成人と類似の推移であった（表 2.7.3-21）。また、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、ベースラインからの悪化という観点からその頻度を検討した場合（累積平均悪化回数）においても小児と成人の結果はよく一致していた。

小児試験で有効性の評価項目に設定した血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度及び精神神経機能において、いずれも成人試験と同様の一貫した減少とその維持が認められたことから、L-105 は小児においても成人と同様の有効性（高アンモニア血症の改善）が期待されるものと推測した。

表 2.7.3-20. 小児 L-105/2-B と成人 L-105/2-A の有効性の結果の比較

評価項目		小児 L-105/2-B		成人 L-105/2-A	
		ベースライン	Day 15	ベースライン	Day 15
血中アンモニア濃度（μg/dL）		96.99 ± 33.40	83.33 ± 37.65	134.89 ± 49.24	119.87 ± 60.07
肝性脳症昏睡度		0.70 ± 0.25	0.53 ± 0.26	1.2 ± 0.4	0.6 ± 0.6
精神神経機能	NCT-A（秒）	60.23 ± 35.61	55.44 ± 39.76	52.23 ± 22.57	42.40 ± 20.16
	NCT-B（秒）	102.26 ± 52.86	89.67 ± 54.60	111.02 ± 48.28	90.46 ± 47.51

表 2.7.3-21. 小児 L-105/2-B と成人 L-105/3-A の有効性の結果の比較

項目	試験	ベースライン	Day 15	Day 29	Day 57	Day 85
血中アンモニア濃度（μg/dL）	成人	134.47 ± 49.95	122.22 ± 62.42	113.23 ± 53.36*	102.80 ± 43.63*	105.97 ± 42.81*
	小児	96.99 ± 33.40	83.33 ± 37.65	84.37 ± 33.54	91.84 ± 38.07	90.10 ± 31.77
肝性脳症昏睡度	成人	1.2 ± 0.4	0.5 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.4 ± 0.6*	0.3 ± 0.5*
	小児	0.70 ± 0.25	0.53 ± 0.26*	0.53 ± 0.27*	0.47 ± 0.32*	0.44 ± 0.30*
精神神経機能 NCT-A（秒）	成人	52.69 ± 22.28*	42.82 ± 20.67*	41.19 ± 17.45*	38.47 ± 16.07*	37.56 ± 16.56*
	小児	60.23 ± 35.61	55.44 ± 39.76	57.3 ± 36.37	52.9 ± 36.03	56.24 ± 38.94
精神神経機能 NCT-B（秒）	成人	111.44 ± 48.71	89.52 ± 45.52*	84.93 ± 44.43*	76.64 ± 42.30*	83.00 ± 43.90*
	小児	102.26 ± 52.86	89.67 ± 54.60*	93.69 ± 59.53	83.84 ± 53.18	80.00 ± 55.78*

成人：成人L-105/3-A（n=59~69、先行する成人L-105/2-A部分も含む）、小児：小児L-105

* ベースラインに対して有意（95%信頼区間）

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

該当なし

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

該当なし

2.7.3.6　付録

該当なし

（2.7.3 引用文献）

1) 日本消化器病学会編. 4 肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂. 2015.p.136-51.【5.4-38】

2) 白木 和夫. 小児劇症肝炎診断基準（案） 第 5 回大山（小児肝臓）ワークショップ. 日本小児科学会雑誌. 1989; 93(12):2804-6.【5.4-10】

3) 高橋 善彌太, 武藤 泰敏, 清水 勝, 小島 孝雄, 江崎 治, 吉田 洋, 他. 劇症肝炎の全国集計 -初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討-: 第 12 回犬山シンポジウム「A 型肝炎・劇症肝炎」. 中外医学社. 東京. 1982;116-25.【5.4-43】

4) 十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 肝性脳症. 小児内科. 2013; 45(2):385-9.【5.4-8】

5) 持田 智. 特集 急性肝不全と再生医療. 1 劇症肝炎の現状（2）劇症肝炎の診断. 臨消内科. 2008;23(13):1749-58.【5.4-44】

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更申請書
添付資料

2.7.4 臨床的安全性

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 3
2.7.4 臨床的安全性 4
2.7.4.1 医薬品への曝露 4
2.7.4.2 有害事象 13
2.7.4.3 臨床検査値の評価 28
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 28
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 29
2.7.4.6 市販後データ 30
2.7.4.7 付録 32

表

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧 5
表 2.7.4-2. 安全性の評価に用いた試験の安全性評価項目 7
表 2.7.4-3. 曝露状況（L-105/2-B） 8
表 2.7.4-4. 曝露状況（L-105/2-A） 8
表 2.7.4-5. 曝露状況（L-105/3-A） 9
表 2.7.4-6. 曝露状況（L-105/2-B、L-105/2-A の L-105 群並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群から L-105/3-A への継続例） 9
表 2.7.4-7. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B） 10
表 2.7.4-8. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A） 11
表 2.7.4-9. L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性 11
表 2.7.4-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群から L-105/3-A への継続例） 13
表 2.7.4-11. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-B） 14
表 2.7.4-12. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 例以上）（L-105/2-A） 15
表 2.7.4-13. 有害事象の発現例数及び発現率（2%以上）（L-105/3-A） 17
表 2.7.4-14. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの投与群で 2%以上発現）（L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A へ移行した継続例） 19
表 2.7.4-15. 死亡した被験者の一覧（L-105/3-A） 20
表 2.7.4-16. 重篤な有害事象の一覧（L-105/2-B） 22
表 2.7.4-17. 重篤な有害事象の一覧（L-105/2-A） 22
表 2.7.4-18. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A） 23
表 2.7.4-19. 治験の中止に至った有害事象（L-105/2-A） 26
表 2.7.4-20. 治験の中止に至った有害事象（L-105/3-A） 26
表 2.7.4-21. 重篤な副作用の器官別大分類ごとの発現件数一覧 32
表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧 33

略語一覧表

略語	省略しない形	
	日本語	英語
BTR	総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比	Branched chain amino acid to tyrosine ratio
IBS-D	下痢型過敏性腸症候群	Diarrhea Predominant Irritable Bowel Syndrome
MedDRA	ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集	Medical dictionary for regulatory activities
PT	基本語	Preferred terms
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
SOC	器官別大分類	System organ class

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

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

L-105 の安全性については、小児肝性脳症患者を対象に反復経口投与（L-105 1200 mg/day、12 週間）で実施した第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）、成人肝性脳症患者を対象に反復経口投与（L-105 1200 mg/day、14 日間）で実施した第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）を完了した患者を対象に反復経口投与（L-105 1200 mg/day、10 週間）で実施した第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）の 3 試験を用いて検討した。いずれの試験も日本人被験者を対象として国内で実施された。

表 2.7.4-1. 安全性評価に用いた臨床試験の一覧

試験番号	試験内容	治験デザイン	対象	被験者数	被験薬 投与経路 投与方法	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	資料番号
L-105/2-B	小児肝性脳症患者を対象とした非盲検試験	OT	日本人 肝性脳症患者 （小児）	21	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 12 週	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-1 （評価資料）
L-105/2-A	ラクチトール対照比較試験	OT*	日本人 肝性脳症患者 （成人）	計 171 84 87	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 14 日 ラクチトール 6～12 g、経口 ・1 日 3 回 14 日	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-1 （参考資料）
L-105/3-A	L-105/2-A を完了した患者を対象とした継続又は切替え投与試験	OT	日本人 肝性脳症患者 （成人）	142	200 mg 錠、経口 ・400 mg 1 日 3 回 10 週	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-2 （参考資料）

試験デザイン　OT：オープン試験、＊評価者盲検

安全性評価に用いた 3 試験（L-105/2-A、L-105/2-B 及び L-105/3-A）のデザイン及び安全性の評価方法の概括を以下に示した。

（1） 安全性評価に用いた臨床試験のデザインの概括

1） 肝性脳症患者を対象とした試験

a) 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

小児肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 12 週間経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を、多施設共同、非盲検試験で評価した。L-105 200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（21 例）とした。

b) 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

成人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多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験で比較した。L-105 群は L-105-200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与し、ラクチトール群は L-105-対照薬 1～2 包（ラクチトール水和物として 6～12 g）を 1 日 3 回、毎食後に経口投与した。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（171 例）とした。

c) 国内第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

肝性脳症患者を対象に、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多施設共同、非盲検試験で確認した。L-105 200 mg 錠は 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与した。本試験の対象は、先行試験（L-105/2-A）を完了し、L-105 投与からの継続投与又はラクチトール投与からの切替え投与を希望する被験者とした。

安全性の解析対象集団は、治験薬を投与した全例（L-105/2-A における L-105 群 69 例及びラクチトール群 73 例、合計 142 例）とした。

（2） 安全性の評価方法の概括

1） 安全性の評価項目

安全性の評価に用いた 3 試験（L-105/2-B、L-105/2-A 及び L-105/3-A）の安全性評価項目を表 2.7.4-2 に示した。

表 2.7.4-2. 安全性の評価に用いた試験の安全性評価項目

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

*安全性評価項目のうち、薬物濃度及び糞便検査は 2.7.2 に記載

2） 有害事象の収集期間

有害事象の収集期間は、L-105/2-B、L-105/2-A 及び L-105/3-A ともに、治験薬投与後から最終観察日までとした。

3） 有害事象の治験薬との因果関係の分類

試験ごとの有害事象の治験薬との因果関係の分類を以下に示す。

L-105/2-B では、治験薬との因果関係を「否定できる」、「否定できない」の 2 段階で判定し、「否定できない」と判定された事象を副作用とした。

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

4） 有害事象の程度

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

5） 有害事象の事象名

有害事象名は、全て ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）Version 25.1 を使用して読み替えた。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

安全性評価に用いた肝性脳症患者を対象とした試験 3 試験では合計 247 例（L-105/2-B では 21 例、L-105/2-A では 84 例、L-105/3-A では 142 例）の被験者に L-105 が投与された。

（1） 肝性脳症患者を対象とした試験

1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

L-105/2-B では、L-105 が投与された 21 例のうち、18 例が治験を完了し、3 例が治験を中止した。中止理由は、「有害事象」が 1 例、「その他」が 2 例であった。L-105/2-B での曝露状況を表 2.7.4-3 に示した。L-105 400 mg を 1 日 3 回 12 週間投与した本試験での曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 74.4 ± 25.0 日であった。なお、1 例の被験者においては、Day 4 に中等度の胃腸障害の副作用が発現したため減量規定（1 回 1 錠、1 日 3 回）に従い Day 8 から投与量を 1 回 2 錠 1 日 3 回から 1 回 1 錠 1 日 3 回に変更した。副作用は Day 29 に回復したが、試験終了（Day 85）まで減量投与を継続した。

表 2.7.4-3. 曝露状況（L-105/2-B）

曝露期間（日）	400 mg 1 日 3 回（N=21）
平均値	74.4
標準偏差	25.0
最小値	3
最大値	87

2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

L-105/2-A では、治験薬が投与された 171 例（L-105 群 84 例、ラクチトール群 87 例）のうち、160 例（L-105 群 78 例、ラクチトール群 82 例）が治験を完了し、11 例（L-105 群 6 例、ラクチトール群 5 例）が治験を中止した。中止理由は、「肝性脳症昏睡度 III 以上」が 8 例（L-105 群 3 例、ラクチトール群 5 例）、「有害事象」が 2 例（L-105 群）、「治験実施計画書違反」が 1 例（L-105 群）であった。表 2.7.4-4 に L-105 群での曝露状況を示した。L-105 400 mg を 1 日 3 回 14 日間投与した本試験での曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 13.0 ± 2.3 日であった。

表 2.7.4-4. 曝露状況（L-105/2-A）

曝露期間（日）	L-105 400 mg 1 日 3 回（N=84）
平均値	13.0
標準偏差	2.3
最小値	1
最大値	16

3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

L-105/3-A では、L-105 が投与された 142 例のうち、124 例が治験を完了し、18 例が中止した。中止理由は、「有害事象」が 10 例（7.0%）、「その他」が 3 例（2.1%）、「被験者の同意撤回」及び「治験実施計画書違反」が各 2 例（1.4%）、並びに「肝性脳症昏睡度 III 以上」が 1 例（0.7%）であった。L-105/3-A での曝露状況を表 2.7.4-5 に示した。L-105 400 mg を 1 日 3 回 10 週間投与した本試験での曝露期間の平均値 ± 標準偏差は 72.7 ± 15.7 日であった。

表 2.7.4-5. 曝露状況（L-105/3-A）

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

4） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）と成人試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）との比較

肝性脳症患者を対象とした小児試験及び成人試験の比較のため、L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A に移行し、投与期間が 10 週間及び 12 週間となった被験者の曝露状況を表 2.7.4-6 に示した。L-105 400 mg を 1 日 3 回 12 週間投与した小児並びに 14 日間、10 週間及び 12 週間投与した成人被験者における曝露期間の平均値 ± 標準偏差は、それぞれ 74.4 ± 25.0、13.0 ± 2.3、65.2 ± 16.0 及び 79.6 ± 14.3 日であった。

表 2.7.4-6. 曝露状況（L-105/2-B、L-105/2-A の L-105 群並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群から L-105/3-A への継続例）

	区分	小児	成人		
		L-105/2-B	L-105/2-A[a)]	L-105/2-A → 3-A[b)]	L-105/2-A → 3-A[c)]
治験薬投与日数 (日)	例数	21	84	73	69
	平均値	74.4	13.0	65.2	79.6
	標準偏差	25.0	2.3	16.0	14.3
	最小値	3	1	0	15
	中央値	84.0	14.0	70.0	83.0
	最大値	87	16	77	92

a) L-105群を対象とする
b) L-105/2-AのLactitol群からL-105/3-Aへの継続例を対象とする
c) L-105/2-AのL-105群からL-105/3-Aへの継続例を対象とし、L-105/2-Aから起算する

2.7.4.1.3 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1） 肝性脳症患者を対象とした試験

1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

L-105/2-B の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-7 に示した。年齢の範囲は 5 歳から 16 歳であり、平均値 ± 標準偏差は 11.2 ± 3.6 歳であった。5 歳未満の被験者の組み入れはなく、5 歳以上 11 歳以下が 11 例（52.4%）、12 歳以上 17 歳以下が 10 例（47.6%）であった。性別は男性 7/21 例及び女性 14/21 例であった。体重の平均値 ± 標準偏差は 42.32 ± 18.74 kg であり、体重の最小値及び最大値それぞれ 17.8 kg 及び 93.5 kg であった。

表 2.7.4-7. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B）

項目	単位	要約統計量	L-105 1200 mg/day（N=21）
年齢	歳	平均値	11.2
		標準偏差	3.6
		最小値	5
		中央値	11.0
		最大値	16
		<5 歳（%）	0 (0.0)
		5-11 歳（%）	11 (52.4)
		12-17 歳（%）	9 (47.6)
性別	男性	被験者数（%）	7 (33.3)
	女性	被験者数（%）	14 (66.7)
体重	kg	平均値	42.32
		標準偏差	18.74
		最小値	17.8
		中央値	43.80
		最大値	93.5

2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

L-105/2-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-8 に示した。年齢の平均値 ± 標準偏差は L-105 群及びラクチトール群でそれぞれ 64.4 ± 8.0 歳及び 61.9 ± 10.0 歳、性別はそれぞれ男性 43/84 例及び 46/87 例、女性 41/84 例及び 41/87 例、体重はそれぞれ 63.35 ± 14.79 kg 及び 65.73 ± 12.02 kg であった。いずれの項目でも投与群間に大きな違いは認められなかった。

表 2.7.4-8. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）

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

3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性（安全性の解析対象集団）を表 2.7.4-9 に示した。L-105/3-A の L-105 1200 mg/day の投与期間は 10 週間であった。

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

表 2.7.4-9. L-105/3-A の主な人口統計学的及び他の基準値の特性

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

4） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）と成人試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）との比較

肝性脳症患者を対象とした小児試験及び成人試験の比較のため、L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A に移行し、投与期間が 10 週間及び 12 週間となった被験者集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4-10 に示した。

小児被験者及び成人被験者で、上記の 4 被験者集団における性別の割合は、それぞれ男性が 33.3%、51.2%、50.7%及び 50.7%、女性が 66.7%、48.8%、49.3%及び 49.3%であり、小児被験者では性別に偏りが認められた。

年齢の平均値 ± 標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ同様に、11.2 ± 3.6 歳（5～16 歳）、64.4 ± 8.0 歳（39～76 歳）、61.4 ± 10.3 歳（28～74 歳）及び 64.0 ± 8.3 歳（39～74 歳）であった。小児被験者では、5～11 歳及び 12 歳～16 歳の被験者数はほぼ 1:1 の割合であった。成人被験者ではいずれの患者集団でも 60 歳以上が約 70%、50～59 歳が約 20%であり、50 歳以上の被験者が全体の 90%以上の割合であった。

体重の平均値 ± 標準偏差（最小値～最大値）はそれぞれ同様に、42.32 ± 18.74 kg（17.8～93.5 kg）、63.35 ± 14.79 kg（39.6～131.2 kg）、65.56 ± 12.37 kg（36.7～97.0 kg）及び 63.35 ± 15.38 kg（39.6～131.2 kg）であった。

基礎疾患の割合は、小児被験者 21 例では肝硬変が 23.8%、胆道閉鎖症が 19.0%、門脈圧亢進症が 33.3%、先天性門脈欠損症が 38.1%、Wilson 病及び尿素サイクル異常症が 0%、並びにリジン尿性蛋白不耐症が 4.8%であった。なお、複数の基礎疾患を持つ小児被験者については、複数選択を可能としたため重複集計されている。成人被験者では、L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A に移行した被験者でそれぞれ肝硬変が 98.8%、97.3%及び 98.6%、門脈大循環短絡が 1.2%、2.7%及び 1.4%であった。小児被験者と成人被験者の基礎疾患の違いは、肝性脳症の発症が小児ではほぼ先天性疾患に起因するのに対し、成人ではほとんどの患者が後天的な肝疾患による肝硬変に起因することから、これらの疾患背景を考慮して被験者の選択基準を設定したことによる。

表 2.7.4-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群から L-105/3-A への継続例）

		区分	小児		成人					
			L-105/2-B		L-105/2-A[a)]		L-105/2-A → 3-A[b)]		L-105/2-A → 3-A[c)]	
			N	%	N	%	N	%	N	%
SAF			21		84		73		69	
性別		男	7	33.3	43	51.2	37	50.7	35	50.7
		女	14	66.7	41	48.8	36	49.3	34	49.3
年齢	(歳)	例数	21		84		73		69	
		平均値	11.2		64.4		61.4		64.0	
		標準偏差	3.6		8.0		10.3		8.3	
		最小値	5		39		28		39	
		中央値	11.0		66.0		64.0		66.0	
		最大値	16		76		74		74	
	(小児)	<5	0	0.0	-	-	-	-	-	-
		5-11	11	52.4	-	-	-	-	-	-
		12-17	10	47.6	-	-	-	-	-	-
	(成人)	20-39	-	-	1	1.2	4	5.5	1	1.4
		40-49	-	-	2	2.4	4	5.5	2	2.9
		50-59	-	-	17	20.2	14	19.2	15	21.7
		60-69	-	-	35	41.7	36	49.3	27	39.1
		70≦	-	-	29	34.5	15	20.5	24	34.8
体重	(kg)	例数	21		84		73		69	
		平均値	42.32		63.35		65.56		63.35	
		標準偏差	18.74		14.79		12.37		15.38	
		最小値	17.8		39.6		36.7		39.6	
		中央値	43.80		61.10		64.00		61.20	
		最大値	93.5		131.2		97.0		131.2	
基礎疾患	(小児)	肝硬変	5	23.8	-	-	-	-	-	-
		胆道閉鎖症	4	19.0	-	-	-	-	-	-
		門脈圧亢進症	7	33.3	-	-	-	-	-	-
		先天性門脈欠損症	8	38.1	-	-	-	-	-	-
		Wilson病	0	0.0	-	-	-	-	-	-
		尿素サイクル異常症	0	0.0	-	-	-	-	-	-
		リジン尿性蛋白不耐症	1	4.8	-	-	-	-	-	-
	(成人)	肝硬変	-	-	83	98.8	71	97.3	68	98.6
		門脈大循環短絡[d)]	-	-	1	1.2	2	2.7	1	1.4

a) L-105群を対象とする
b) L-105/2-AのLactitol群からL-105/3-Aへの継続例を対象とする
c) L-105/3-AはL-105/2-AからのL-105群の継続例を対象としているため、同一の背景情報を用いる
d) 肝硬変には該当せず

2.7.4.2　有害事象

2.7.4.2.1　有害事象の解析

（1）　比較的よく見られる有害事象

1）　肝性脳症患者を対象とした試験

a)　小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

有害事象は 11/21 例（52.4%）に発現した。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-11 に示した。

最も発現率の高かった有害事象は発熱で、3 例（14.3%）に発現した。続いて上咽頭炎、下痢及び悪心が各 2 例（9.5%）に、その他の有害事象は全て各 1 例（4.8%）に発現した。

程度別の有害事象の発現率は、軽度が 10 例（47.6%）、中等度が 3 例（14.3%）であり、高度の有害事象の発現はなかった。中等度の有害事象の内訳は、悪心が 2 例（9.5%）、腸炎及び第 2

度熱傷が各 1 例（4.8%）であり、中等度の腸炎が発現した症例は、当該有害事象のため治験を中止した。また、中等度の悪心が発現した 2 例中 1 例では副作用と判断され、本治験の減量規定に従って減量投与となった。

有害事象のうち、副作用は腹痛、悪心及び血中ビリルビン増加であり各 1 例（4.8%）に発現した。副作用の発現率は 14.3%であった。副作用の程度別の発現率は、軽度が 2 例（腹痛、血中ビリルビン増加各 1 例、9.5%）、中等度が 1 例（悪心、4.8%）であり、高度の副作用の発現はなかった。

表 2.7.4-11. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-B）

器官別大分類(SOC)	N=21	
基本語(PT)	発現例数	発現率(%)
合計	11	52.4
感染症および寄生虫症	3	14.3
麦粒腫	1	4.8
上咽頭炎	2	9.5
神経系障害	1	4.8
頭痛	1	4.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	9.5
鼻出血	1	4.8
アレルギー性鼻炎	1	4.8
胃腸障害	6	28.6
腹痛	1	4.8
下痢	2	9.5
腸炎	1	4.8
悪心	2	9.5
嘔吐	1	4.8
皮膚および皮下組織障害	1	4.8
紅斑	1	4.8
そう痒症	1	4.8
一般・全身障害および投与部位の状態	5	23.8
インフルエンザ様疾患	1	4.8
末梢性浮腫	1	4.8
発熱	3	14.3
臨床検査	1	4.8
血中ビリルビン増加	1	4.8
傷害、中毒および処置合併症	1	4.8
第２度熱傷	1	4.8

MedDRA/J Version 25.1

b) 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

有害事象は L-105 群で 29/84 例（34.5%）、ラクチトール群で 24/87 例（27.6%）に発現した。L-105/2-A でいずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-12 に示した。いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、上咽頭炎（L-105 群 1 例、ラクチトール群 2 例）、脱水（1 例、2 例）、不眠症（2 例、1 例）、肝性脳症（3 例、1 例）、便秘（5 例、0 例）、下痢（2 例、4 例）、悪心（3 例、2 例）及び背部痛（2 例、1 例）であった。これらの L-105 群の有害事象のうちで、L-105 との因果関係が否定されなかった事象は肝性脳症（1 例）及び背部痛（1 例）であり、高度の事象は肝性脳症（1 例）であった。それ以外の有害事象はいずれも L-105 との因果関係はなく、程度は軽度又は中等度であった。

副作用の発現率は、L-105 群が 6.0%（5/84 例）及びラクチトール群が 13.8%（12/87 例）であった。L-105 群の副作用は、肝性脳症、声帯の炎症、腹痛、痔出血及び背部痛で、発現率はいずれも 1.2%（1/84 名）であった。ラクチトール群の副作用は、下痢が 4.6%（4/87 名）、脱水、体位性めまい、動悸、腹部不快感、悪心、口内炎、嘔吐、肛門出血、倦怠感及び発熱が各 1.1%（1/87 名）であった。いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は下痢（ラクチトール群 4 例）のみであった。

表 2.7.4-12. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの群で 2 例以上）（L-105/2-A）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg/day （N=84）		ラクチトール （N=87）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
感染症および寄生虫症				
上咽頭炎	1	1.2	2	2.3
代謝および栄養障害				
脱水	1	1.2	2	2.3
精神障害				
不眠症	2	2.4	1	1.1
神経系障害				
肝性脳症	3	3.6	1	1.1
胃腸障害				
便秘	5	6.0	0	0.0
下痢	2	2.4	4	4.6
悪心	3	3.6	2	2.3
筋骨格系および結合組織障害				
背部痛	2	2.4	1	1.1

MedDRA/J Version 25.1

c) 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

有害事象は 90/142 例（63.4%）に発現した。L-105/3-A で 2%以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.4-13 に示した。2%以上に発現した有害事象は、上咽頭炎が 11.3%（16 例）、下痢が 8.5%（12 例）、便秘が 7.7%（11 例）、挫傷が 4.2%（6 例）、そう痒症及び背部痛が各 3.5%（5 例）、発熱が 2.8%（4 例）、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 例）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 例に発現し、このうち、副作用は高ビリルビン血症のみであった。

副作用は 19/142 例（13.4%）に発現し、発現率の高い順に便秘が 2.8%（4 例）、次いで下痢が 1.4%（2 例）であり、敗血症、味覚不全、頭蓋内動脈瘤、回転性めまい、動悸、高血圧、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、悪心、痔出血、高ビリルビン血症、湿疹、発疹、背部痛、発熱、尿中血陽性及び血中アルカリホスファターゼ増加はいずれも 0.7%（1 例）であった。

表 2.7.4-13. 有害事象の発現例数及び発現率（2%以上）（L-105/3-A）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg/day （N=142）	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	90	63.4
感染症および寄生虫症		
上咽頭炎	16	11.3
代謝および栄養障害		
脱水	3	2.1
高尿酸血症	3	2.1
精神障害		
不眠症	3	2.1
胃腸障害		
腹部不快感	3	2.1
腹痛	3	2.1
腹水	3	2.1
便秘	11	7.7
下痢	12	8.5
悪心	3	2.1
皮膚および皮下組織障害		
皮膚炎	3	2.1
そう痒症	5	3.5
筋骨格系および結合組織障害		
背部痛	5	3.5
一般・全身障害および投与部位の状態		
末梢性浮腫	3	2.1
発熱	4	2.8
傷害、中毒および処置合併症		
挫傷	6	4.2

MedDRA/J Version 25.1

d)　小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）と成人試験（L-105/2-A 及び L-105/3-A）との比較

肝性脳症患者を対象とした小児試験及び成人試験の比較のため、L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A に移行し、投与期間が 10 週間及び 12 週間となった被験者集団で比較的よくみられた有害事象を表 2.7.4-14 に示した。

小児被験者及び成人被験者で、上記の 4 被験者集団において比較的よくみられた有害事象は、それぞれ 11/21 例（52.4%）、29/84 例（34.5%）、48/73 例（65.8%）及び 42/69 例（60.9%）に発現した。有害事象が認められた器官別大分類のうち「代謝および栄養障害」、「精神障害」及び「骨格筋系および結合組織障害」ではいずれも成人のみで有害事象が認められた。一方、小児のみで有害事象が発現した器官別大分類はなく、また、小児のみで発現した有害事象（麦粒腫、腸炎、紅斑、インフルエンザ様疾患、血中ビリルビン増加、第２度熱傷）のうち血中ビリルビン増加のみが副作用と判断され、他の 5 事象は治験薬との因果関係はなかった。なお、小児では器官別大分類「一般・全身障害および投与部位の状態」の有害事象の発現率が高かったが、成人と比較して被験者数が少ないことに起因する相対的な結果と考えられ、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定されていることから、小児に特有の傾向ではないと考えられた。小児と成人では被験者集団の例数に違いがあるものの、上述以外の器官別大分類における有害事象の発現率はおおむね同様であり、いずれの被験者集団でも器官別大分類の「胃腸障害」に該当する有害事象の発現率が比較的高かった点も共通していた。本剤は消化管内でのみ作用する難吸収性の抗菌薬であることから、器官別の有害事象では胃腸障害の発現が予測されるが、小児と成人とで胃腸障害の発現傾向は類似しており、小児肝性脳症患者においても成人患者と同様に忍容性は高いと考えられた。

表 2.7.4-14. 有害事象の発現例数及び発現率（いずれかの投与群で 2%以上発現）（L-105/2-B 及び L-105/2-A の L-105 群、並びに L-105/2-A のラクチトール群及び L-105 群からそれぞれ L-105/3-A へ移行した継続例）

SOC	小児		成人					
	L-105/2-B		L-105/2-A[a)]		L-105/2-A → 3-A[b)]		L-105/2-A → 3-A[c)]	
PT	N	%	N	%	N	%	N	%
安全性の解析対象集団	21		84		73		69	
有害事象発現例数	11	52.4	29	34.5	48	65.8	42	60.9
感染症および寄生虫症	3	14.3	2	2.4	14	19.2	14	20.3
麦粒腫	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0
上咽頭炎	2	9.5	1	1.2	7	9.6	9	13.0
尿路感染	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0
代謝および栄養障害	0	0.0	3	3.6	4	5.5	5	7.2
脱水	0	0.0	1	1.2	2	2.7	1	1.4
高尿酸血症	0	0.0	1	1.2	1	1.4	2	2.9
精神障害	0	0.0	2	2.4	1	1.4	2	2.9
不眠症	0	0.0	2	2.4	1	1.4	2	2.9
神経系障害	1	4.8	3	3.6	4	5.5	2	2.9
頭痛	1	4.8	0	0.0	0	0.0	2	2.9
肝性脳症	0	0.0	3	3.6	0	0.0	0	0.0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	9.5	2	2.4	0	0.0	3	4.3
鼻出血	1	4.8	1	1.2	0	0.0	1	1.4
アレルギー性鼻炎	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
胃腸障害	6	28.6	12	14.3	17	23.3	19	27.5
腹部不快感	0	0.0	1	1.2	2	2.7	1	1.4
腹痛	1	4.8	1	1.2	1	1.4	2	2.9
腹水	0	0.0	0	0.0	1	1.4	2	2.9
便秘	0	0.0	5	6.0	4	5.5	7	10.1
下痢	2	9.5	2	2.4	5	6.8	7	10.1
腸炎	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
悪心	2	9.5	3	3.6	1	1.4	2	2.9
口内炎	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	2.9
嘔吐	1	4.8	0	0.0	1	1.4	0	0.0
皮膚および皮下組織障害	1	4.8	1	1.2	9	12.3	3	4.3
皮膚炎	0	0.0	0	0.0	2	2.7	1	1.4
紅斑	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
そう痒症	1	4.8	1	1.2	3	4.1	2	2.9
筋骨格系および結合組織障害	0	0.0	6	7.1	5	6.8	7	10.1
背部痛	0	0.0	2	2.4	2	2.7	3	4.3
一般・全身障害および投与部位の状態	5	23.8	1	1.2	5	6.8	4	5.8
インフルエンザ様疾患	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
末梢性浮腫	1	4.8	0	0.0	2	2.7	1	1.4
発熱	3	14.3	1	1.2	2	2.7	2	2.9
臨床検査	1	4.8	1	1.2	3	4.1	2	2.9
血中ビリルビン増加	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	2	2.7	0	0.0
傷害、中毒および処置合併症	1	4.8	1	1.2	6	8.2	6	8.7
第2度熱傷	1	4.8	0	0.0	0	0.0	0	0.0
挫傷	0	0.0	1	1.2	4	5.5	2	2.9

MedDRA/J Version 25.1
N: 被験者数
a) L-105群を対象とする
b) L-105/2-AのLactitol群からL-105/3-Aへの継続例を対象とする
c) L-105/2-AのL-105群からL-105/3-Aへの継続例を対象とする

（2） 死亡

L-105/2-B 及び L-105/2-A では、治験期間中に死亡例は認められなかった。

L-105/3-A では治験期間中の死亡例は 1 例であった。死亡した被験者一覧を表 2.7.4-15 に示した。発現した有害事象は高度の肝硬変であり、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4-15. 死亡した被験者の一覧（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	[redacted]	1200	7[redacted]	男	肝硬変の悪化	肝胆道系障害	肝硬変	21	23	無	高度	中止	死亡

MedDRA/J Version 25.1

（3） その他の重篤な有害事象

1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

1 例に重篤な有害事象（腸炎）が発現した。治験薬との因果関係は否定され、有害事象の程度は中等度と判断された。当該有害事象のため治験が中止され、中止時の転帰は未回復であったが、その後回復が確認された。重篤な有害事象の一覧（L-105/2-B）を表 2.7.4-16 に示した。

2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

4 例に重篤な有害事象（いずれも肝性脳症）が発現し、L-105 群で 3 例、ラクチトール群で 1 例であった。このうち、L-105 群の 1 例（肝性脳症）は治験薬との関連が否定されなかった。全ての被験者が本有害事象の発現により治験を中止した。転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象の一覧（L-105/2-A）を表 2.7.4-17 に示した。

3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

13 例に重篤な有害事象が認められた。重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）を表 2.7.4-18 に示した。肝細胞癌が 2 例に、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 例の被験者に認められた。これらの程度はいずれも中等度又は高度であり、転帰は軽快又は回復であった。このうち、高ビリルビン血症（高度）及び敗血症（中等度）の各 1 例は治験薬との因果関係が「有」であった。13 例中 8 例の被験者が、本有害事象の発現により治験を中止した。

表 2.7.4-16. 重篤な有害事象の一覧（L-105/2-B）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	[redacted]	1200	女	1[redacted]	急性腸炎	胃腸障害	腸炎	3	14	無	中等度	中止	回復

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-17. 重篤な有害事象の一覧（L-105/2-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類 (SOC)	基本語 (PT)	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	[redacted]	1200	男	7[redacted]	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	4	41	無	中等度	中止	回復
L-105	[redacted]	1200	男	6[redacted]	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	4	6	有	高度	中止	回復
L-105	[redacted]	1200	女	7[redacted]	肝性脳症	神経系障害	肝性脳症	14	2	無	中等度	中止	回復
ラクチトール	[redacted]	1200	男	5[redacted]	肝性脳症の悪化	神経系障害	肝性脳症	6	8	無	中等度	中止	回復

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-18. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105	[redacted]	1200	男	6[redacted]	声帯腫瘤	呼吸器、胸郭および縦隔障害	喉頭腫瘤	84	23	無	中等度	完了	軽快
	[redacted]	1200	女	6[redacted]	大腿骨頚部骨折	傷害、中毒および処置合併症	大腿骨頚部骨折	36	12	無	中等度	中止	軽快
	[redacted]	1200	男	5[redacted]	高ビリルビン血症	肝胆道系障害	高ビリルビン血症	77	45	有	高度	中止	軽快
	[redacted]	1200	男	6[redacted]	敗血症	感染症および寄生虫症	敗血症	4	26	有	中等度	中止	回復
	[redacted]	1200	男	7[redacted]	肝細胞癌の再発	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝細胞癌	81	37	無	中等度	完了	回復
	[redacted]	1200	女	6[redacted]	菌血症	感染症および寄生虫症	菌血症	45	14	無	中等度	中止	回復
	[redacted]	1200	男	6[redacted]	腹水の増悪	胃腸障害	腹水	64	16	無	中等度	完了	軽快

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-18. 重篤な有害事象の一覧（L-105/3-A）（続き）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	終了状況	転帰
L-105（続き）	[redacted]	1200	女	4[redacted]	肝細胞癌の再発	良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	肝細胞癌	50	99	無	中等度	中止	回復
	[redacted]	1200	男	5[redacted]	食道静脈瘤破裂	胃腸障害	食道静脈瘤出血	24	6	無	高度	中止	回復
	[redacted]	1200	女	6[redacted]	腸腰筋血腫	筋骨格系および結合組織障害	筋肉内出血	54	39	無	高度	中止	軽快
	[redacted]	1200	女	7[redacted]	臍ヘルニアの悪化	胃腸障害	臍ヘルニア	77	17	無	高度	完了	回復
	[redacted]	1200	男	7[redacted]	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染	38	10	無	中等度	完了	回復
	[redacted]	1200	男	6[redacted]	胃腸炎	感染症および寄生虫症	胃腸炎	63	24	無	中等度	中止	回復

MedDRA/J Version 25.1

（4） その他の重要な有害事象

1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

試験の中止に至った有害事象（死亡及び重篤な有害事象を除く）は認められなかった。

2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

2 例（いずれも L-105 群）が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。治験の中止に至った有害事象は、声帯の炎症及び便秘であった。声帯の炎症は、程度が軽度及び治験薬との因果関係が「不明」と判定された。便秘は、程度が中等度及び治験薬との因果関係が「無」と判定された。転帰はいずれも回復であった。重篤な有害事象を除いた治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-19 に示した。

3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

2 例が有害事象（重篤な有害事象を除く）により治験を中止した。治験の中止に至った有害事象は、いずれも尿路感染で、程度は軽度又は中等度であった。またいずれも治験薬との関連はなく、転帰は回復であった。治験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.4-20 に示した。

表 2.7.4-19. 治験の中止に至った有害事象（L-105/2-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	転帰
L-105	[redacted]	1200	女	6[redacted]	声帯炎	呼吸器、胸郭および縦隔障害	声帯の炎症	5	9	不明	軽度	回復
L-105	[redacted]	1200	男	7[redacted]	便秘の悪化	胃腸障害	便秘	8	6	無	中等度	回復

MedDRA/J Version 25.1

治験の中止に至った有害事象の一覧からは重篤な有害事象を除いた。

表 2.7.4-20. 治験の中止に至った有害事象（L-105/3-A）

投与群	被験者番号	投与量 (mg/day)	性別	年齢	有害事象名	器官別大分類（SOC）	基本語（PT）	治験薬投与開始からの日数	持続期間	因果関係	程度	転帰
L-105	[redacted]	1200	男	7[redacted]	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染症	50	7	無	軽度	回復
	[redacted]	1200	女	5[redacted]	尿路感染症	感染症および寄生虫症	尿路感染症	7	16	無	中等度	回復

MedDRA/J Version 25.1

治験の中止に至った有害事象の一覧からは重篤な有害事象を除いた

（5） 器官別又は症候群別有害事象の解析

L-105 は消化管内で作用する抗菌薬であることから、器官別大分類（SOC）の「胃腸障害」及び「感染症および寄生虫症」について、3 試験（L-105/2-B、L-105/2-A 及び L-105/3-A）での L-105 の副作用を以下に示した。

また、国内で肝性脳症に対し適応外で使用されているアミノグリコシド系抗菌薬（カナマイシン）やグリコペプチド系（バンコマイシン）は腎機能障害や聴覚障害など重篤な副作用のおそれがあることから、器官別大分類の「耳および迷路障害」及び「腎および尿路障害」についても、L-105 の副作用を以下に示した。

1） 胃腸障害

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B、21 例）では腹痛及び悪心が各 1 例で発現した。程度はそれぞれ軽度及び中等度であった。

成人第 II/III 相試験（L-105/2-A、84 例）では腹痛及び痔出血が各 1 例で発現した。いずれも程度は軽度であった。

成人第 III 相試験（L-105/3-A、142 例）では便秘（4 例）、下痢（2 例）、腹部不快感、腹痛、上腹部痛、悪心及び痔出血（各 1 例）が発現した。いずれも程度は軽度であった。

2） 感染症および寄生虫症

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では本器官別大分類に該当する副作用の発現はなかった。

成人第 III 相試験（L-105/3-A）では敗血症が 1 例に発現し、程度は中等度であった。

3） 耳および迷路障害

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）及び成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）では本器官別大分類に該当する副作用の発現はなかった。

成人第 III 相試験（L-105/3-A）では回転性めまいが 1 例に発現し、程度は軽度であった。

4） 腎および尿路障害

小児第 II/III 相試験（L-105/2-B）、成人第 II/III 相試験（L-105/2-A）及び成人第 III 相試験（L-105/3-A）では本器官別大分類に該当する副作用の発現はなかった。

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象について、評価資料の L-105/2-B 並びに参考資料の L-105/2-A 及び L-105/3-A の各治験総括報告書における個別症例の詳細（経過）は、いずれも「12.3 死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象」に記載した。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

安全性評価に用いた 3 試験における臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）について検討した。

（1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

臨床検査値に関連する有害事象として血中ビリルビン増加が 1 例（4.8%）に 1 件発現した。治験薬との因果関係は「否定できない」と判断され、有害事象の程度は軽度であった。有害事象として取り扱った本事象以外には、臨床検査値に特記すべき変動は認められなかった。

（2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

全ての臨床検査値で、投与後に一定の動きを示すような傾向はなく、L-105 群とラクチトール群の平均値は、いずれの時点も同程度であった。

（3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

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。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

安全性評価に用いた 3 試験について、バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目を検討した。

（1） 小児第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

治験期間を通じて、バイタルサイン及び体重に特記すべき変動はみられず、心電図検査においても異常有（臨床的に問題あり）と判定された被験者はいなかった。なお、バイタルサインに関連する有害事象として発熱が 3 例（14.3%）に発現したが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

（2） 成人第 II/III 相試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

バイタルサインは安全性の評価項目としなかった。また、心臓障害に関する有害事象として、L-105 群で 1 例に洞性徐脈が発現したが、治験薬との因果関係は否定されており、L-105 による心臓関連又は QT 延長に関する副作用は認められなかった。心電図について治験薬の投与により臨床的に重要な変化や変動はなかった。

（3） 成人第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料）

バイタルサインは安全性の評価項目としなかった。また、心臓障害に関する有害事象として、第二度房室ブロック、洞性徐脈及び動悸が各 1 例に発現した。第二度房室ブロック及び洞性徐脈については治験薬との因果関係が否定されたが、動悸は不明と判定された。動悸は軽度で発現期間が 1 日間のみであり、先行する L-105/2-A の開始前より動悸が発現していたこと、及びラクチトール群に割り付けられた L-105/2-A の期間中でも動悸が発現しており、L-105/3-A 期間中に回復したことから治験薬との関連性は低いと考えられた。心電図について治験薬の投与により臨床的に重要な変化や変動はなかった。

なお、日本人と外国人の薬物動態特性に類似性が認められること、非臨床試験で QT 間隔に及ぼす影響が認められなかったこと、消化管からの吸収が少ない薬物であること、及び海外臨床試験及び市販後の安全性報告において QT 延長に関連する特定の有害事象の発現率の増加は報告されていないことなどから、L-105 による QT 延長のリスクは低いと考え Thorough QT/QTc 試験は実施しなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

今回の一部変更申請において、新たな検討は実施していない。

2.7.4.5.2 外因性要因

今回の一部変更申請において、新たな検討は実施していない。

2.7.4.5.3 薬物相互作用

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用

（1） 妊婦

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では妊婦は含まれておらず、妊娠例も報告されなかった。

（2） 授乳婦

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105/2-B では授乳婦は含まれていなかった。

2.7.4.5.5 過量投与

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105 の臨床試験では過量投与された被験者はいなかった。

2.7.4.5.6　薬物乱用

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105 の臨床試験では薬物乱用の報告はなかった。

2.7.4.5.7　離脱症状及び反跳現象

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105 の臨床試験では離脱症状及び反跳現象を検討していないが、投与終了後にこれらに関連するような症状の発現の報告はなかった。

2.7.4.5.8　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

今回の一部変更申請において、特記すべき新たな情報は得られていない。

L-105 の臨床試験では、自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害に関する検討は実施しなかった。

2.7.4.6　市販後データ

Alfasigma 社の前身である Alfa Wassermann 社がイタリアで 1985 年 4 月 23 日に初めて製造販売承認を取得して以来、200 mg フィルムコーティング錠は既に 63 の国又は地域で承認・販売されており、400 mg フィルムコーティング錠は 4 箇国、2 g/100 mL 懸濁用顆粒剤は 9 箇国で販売されている。また 550 mg フィルムコーティング錠は米国で 2010 年 3 月に初めて承認され、現在、32 の国又は地域で承認されている（2022 年 4 月現在）。

リファキシミンは、200 mg フィルムコーティング錠、400 mg フィルムコーティング錠、2 g/100 mL 懸濁用顆粒剤、及び 550 mg フィルムコーティング錠が販売されており、使用患者数はこれらの販売数量から推定した。200 mg フィルムコーティング錠、400 mg フィルムコーティング錠と 2 g/100 mL の懸濁用顆粒剤は、適応症ごとに「600 mg/日を 3～7 日間」から最大で「1200 mg/day 日を 84 日間」と様々な用法・用量で処方される。Alfasigma 社が作成した定期的安全性最新報告（5.3.6-1）によれば、直近 1 年間（調査単位期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）の使用患者数は、200 mg フィルムコーティング錠及び 400 mg フィルムコーティング錠では約[redacted]万人、2 g/100 mL の懸濁用顆粒剤では、約[redacted]人と推定されている。また、550 mg フィルムコーティング錠の推奨される用法・用量は肝性脳症治療で「1100 mg/day」、IBS-D 治療で「1650 mg/day」であり、本調査単位期間の使用者数は約[redacted]人と推定されている。

当該期間に国内臨床試験から重篤な副作用は報告されておらず、特に注目すべきシグナルは検出されていない。また、海外提携企業から入手した情報からも、有害事象による死亡例などの新たに明らかになった安全性の問題はなかった。また、安全性上の理由による、試験の中止、治験薬の回収、治験実施計画書の変更、対象被験者群又は適応症の制限、同意説明文書の変更、剤型変更、規制当局による特別な安全性報告要件の追加、治験責任医師等又は医療専門家への連絡文書の発行、安全性の問題を調査するための新しい試験の計画等の措置は実施されていない。

以上、累積安全性情報からは、新たに明らかになった安全性の問題はなく、本剤のベネフィット－リスクのバランスに影響はない。

イタリアで承認を取得した 1985 年 4 月 23 日以降、2022 年 3 月 31 日までに Alfasigma 社に集積された重篤な副作用の器官別大分類ごとの発現件数一覧を表 2.7.4-21 に、重篤な副作用の発現件数詳細一覧を表 2.7.4-22（付録）にそれぞれ示した。

表 2.7.4-21. 重篤な副作用の器官別大分類ごとの発現件数一覧

器官別大分類	発現件数
感染症および寄生虫症	971
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）	356
血液およびリンパ系障害	162
免疫系障害	28
内分泌障害	11
代謝および栄養障害	294
精神障害	474
神経系障害	1508
眼障害	42
耳および迷路障害	29
心臓障害	282
血管障害	247
呼吸器、胸郭および縦隔障害	352
胃腸障害	1201
肝胆道系障害	1367
皮膚および皮下組織障害	175
筋骨格系および結合組織障害	129
腎および尿路障害	393
妊娠、産褥および周産期の状態	1
生殖系および乳房障害	18
先天性、家族性および遺伝性障害	19
一般・全身障害および投与部位の状態	1717
臨床検査	1176
傷害、中毒および処置合併症	874
外科および内科処置	865
社会環境	71
製品の問題	7

MedDRA/J Version 25.1

2.7.4.7 付録

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧

器官別大分類 基本語	発現件数
感染症および寄生虫症	**971**
腹部感染	8
腹部敗血症	1
膿瘍	2
腸管膿瘍	1
四肢膿瘍	2
肛門膿瘍	1
虫垂炎	1
細菌性関節炎	1
感染性関節炎	1
異型肺炎	1
菌血症	14
細菌感染	9
細菌性前立腺炎	2
細菌性敗血症	2
胆道性敗血症	2
骨膿瘍	1
脳膿瘍	1
気管支炎	10
気管支肺アスペルギルス症	2
カンジダ感染	3
心感染	2
心臓弁疣贅	1
蜂巣炎	40
壊疽性蜂巣炎	1
ブドウ球菌性蜂巣炎	1
感染性胆嚢炎	4
慢性Ｂ型肝炎	2
シトロバクター感染	1
クロストリジウム感染	1
クロストリジウム・ディフィシレ大腸炎	17
クロストリジウム・ディフィシレ感染	29
結腸膿瘍	1
ＣＯＶＩＤ－１９	39
ＣＯＶＩＤ－１９肺炎	2
膀胱炎	8
皮膚皮下組織炎	2
医療機器関連菌血症	1
医療機器関連感染	2
憩室炎	14
赤痢	1
耳感染	2
蓄膿	1
脳炎	2
心内膜炎	4
腸球菌感染	4
腸球菌性敗血症	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 1）

器官別大分類 基本語	発現件数
丹毒	1
大腸菌感染	8
大腸菌性敗血症	1
大腸菌性尿路感染	4
真菌感染	6
壊疽	1
胃感染	2
胃腸炎	2
ウイルス性胃腸炎	3
細菌性消化管感染	7
消化管内細菌過剰増殖	6
真菌性消化管感染	1
消化管感染	7
ジアルジア症	1
Ｈ１Ｎ１インフルエンザ	1
ヘリコバクター感染	3
蠕虫感染	1
肝感染	7
Ａ型肝炎	1
Ｂ型肝炎	2
Ｃ型肝炎	17
ヘルペス性食道炎	1
帯状疱疹	4
ヒストプラスマ症	1
感染性皮膚潰瘍	2
感染	35
インフルエンザ	12
腎感染	12
クレブシエラ性菌血症	1
クレブシエラ感染	2
クレブシエラ性敗血症	2
大腸感染	3
喉頭炎	1
限局性感染	10
下気道感染	4
細菌性下気道感染	1
ライム病	2
結核性髄膜炎	1
上咽頭炎	4
壊死性筋膜炎	2
食道カンジダ症	1
口腔カンジダ症	1
口腔感染	1
骨髄炎	4
細菌の過剰増殖	1
真菌の過剰増殖	1
爪囲炎	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 2）

器官別大分類 基本語	発現件数
病原体耐性	5
会陰感染	1
腹膜炎	7
細菌性腹膜炎	3
肺炎球菌性敗血症	1
肺炎	168
誤嚥性肺炎	11
細菌性肺炎	1
クレブシエラ菌性肺炎	1
レンサ球菌性肺炎	1
処置後蜂巣炎	1
術後創感染	1
前立腺感染	1
偽膜性大腸炎	5
腎盂腎炎	3
ＲＳウイルス感染	1
気道感染	2
鼻炎	1
サルモネラ症	2
陰嚢感染	1
敗血症	107
敗血症性ショック	23
セラチア性菌血症	1
副鼻腔炎	4
皮膚細菌感染	1
皮膚感染	1
特発性細菌性腹膜炎	17
ブドウ球菌性菌血症	4
ブドウ球菌感染	11
ブドウ球菌性敗血症	3
レンサ球菌性菌血症	2
レンサ球菌感染	2
レンサ球菌性敗血症	1
全身性感染	1
全身性真菌症	1
化膿性血栓静脈炎	1
結核	1
上気道感染	5
尿路感染	106
細菌性尿路感染	2
腸球菌性尿路感染	1
血管デバイス感染	1
ウイルス血症	1
ウイルス性疾患病原体キャリアー	1
ウイルス性喉頭蓋炎	1
ウイルス感染	8
創傷感染	3

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 3）

器官別大分類 基本語	発現件数
細菌性創感染	2
エルシニア感染	2
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）	**356**
腹部新生物	1
腺癌	1
膵腺癌	1
良性腺腫	1
副腎癌	1
肛門癌	1
異型線維黄色腫	1
基底細胞癌	3
胆管癌	3
膀胱癌	4
膀胱癌第４期	1
骨癌	1
脳新生物	3
乳癌	12
遠隔転移を伴う乳癌	2
肝カルチノイド腫瘍	1
中枢神経系リンパ腫	1
胆管細胞癌	3
慢性リンパ性白血病	1
結腸癌	4
遠隔転移を伴う結腸癌	5
再発結腸癌	1
結腸癌第４期	4
濾胞性リンパ腫	1
胆嚢癌	2
胆嚢新生物	1
胃癌第４期	1
頭頚部癌	1
肝癌	139
遠隔転移を伴う肝癌	5
肝癌第３期	1
肝癌第４期	3
肝新生物	10
肝細胞癌	21
ホルモン受容体陽性乳癌	1
膵管内乳頭粘液性腫瘍	1
大腸の良性新生物	1
白血病	1
口唇および口腔内癌	1
肝癌破裂	1
遠隔転移を伴う肺癌	2
肺癌第３期、細胞タイプ不明	1
肺の悪性新生物	12

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 4）

器官別大分類 基本語	発現件数
リンパ腫	1
悪性黒色腫	1
悪性新生物進行	1
中皮腫	1
骨転移	1
肝転移	4
肺転移	1
リンパ節転移	1
転移	1
遠隔転移を伴う新生物	2
骨髄異形成症候群	2
骨髄線維症	1
新生物	1
悪性新生物	29
新生物進行	1
神経内分泌腫瘍	3
非ホジキンリンパ腫	2
食道腺癌	1
食道癌	2
膵癌	7
形質細胞性骨髄腫	1
前立腺癌	5
直腸癌	2
再発癌	2
腎癌	4
腎細胞癌	1
唾液腺新生物	1
皮膚癌	3
脊髄新生物	1
良性脊髄髄膜腫	1
頭頚部扁平上皮癌	1
皮膚有棘細胞癌	1
咽喉癌	5
甲状腺癌	1
子宮癌	1
子宮新生物	1
血液およびリンパ系障害	**162**
凝固因子異常	1
無顆粒球症	2
貧血	45
血液障害	3
失血性貧血	4
骨髄障害	2
凝血異常	4
血球減少症	1
播種性血管内凝固	2
好酸球増加症	5

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 5）

器官別大分類 基本語	発現件数
発熱性好中球減少症	1
顆粒球減少症	1
溶血性貧血	2
出血性素因	1
鉄欠乏性貧血	7
白血球増加症	1
白血球減少症	3
リンパ節症	1
小球性貧血	2
単球増加症	1
好中球減少症	8
汎血球減少症	14
赤血球異常	1
脾臓障害	4
脾臓血栓症	1
脾静脈瘤	1
脾静脈血栓症	1
脾腫	6
血小板減少症	37
免疫系障害	**28**
アミロイドーシス	1
アナフィラキシー反応	2
アナフィラキシーショック	4
自己免疫障害	1
免疫応答低下	1
薬物過敏症	3
食物アレルギー	1
移植片対宿主病	1
過敏症	8
免疫系障害	3
免疫不全症	3
内分泌障害	**11**
副腎肥大	1
糖尿病	1
副甲状腺機能亢進症	1
甲状腺機能亢進症	3
甲状腺機能低下症	3
甲状腺萎縮	1
甲状腺腫瘤	1
代謝および栄養障害	**294**
成人ＦＴＴ	1
銅代謝障害	1
食欲減退	12
脱水	67
糖尿病	44
コントロール不良の糖尿病	1
糖尿病合併症	3

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 6）

器官別大分類 基本語	発現件数
電解質失調	4
発育不全	3
栄養補給障害	3
体液貯留	60
痛風	1
ヘモクロマトーシス	3
高アンモニア血症	5
高カルシウム血症	1
高血糖	3
高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群	2
高カリウム血症	9
血液量増加症	18
低アルブミン血症	1
低血糖	2
低カリウム血症	7
低マグネシウム血症	1
低ナトリウム血症	10
過小食	1
インスリン必要２型糖尿病	1
ケトアシドーシス	1
乳酸アシドーシス	5
栄養障害	4
代謝性アシドーシス	4
肥満	1
リン代謝障害	1
低血糖ショック	1
飢餓性衰弱	1
テタニー	1
２型糖尿病	8
ビタミンＤ欠乏	1
体重変動	2
精神障害	**474**
異常行動	6
異常な夢	2
感情障害	1
攻撃性	2
激越	5
アルコール乱用	4
アルコール使用障害	1
アルコール離脱症候群	2
アルコール症	5
怒り	1
不安	5
不安障害	1
双極性障害	2
境界性パーソナリティ障害	1
歯ぎしり	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 7）

器官別大分類 基本語	発現件数
カタトニー	2
コミュニケーション障害	3
自殺既遂	2
錯乱状態	205
譫妄	20
振戦譫妄	1
妄想	2
依存	1
抑うつ気分	1
うつ病	8
まとまりのない会話	1
失見当識	33
薬物乱用	5
薬物依存	1
ディスフェミア	1
摂食障害	4
遺尿	1
多幸気分	1
幻覚	24
幻視	4
殺人念慮	1
不眠症	5
故意の自傷行為	6
自発発語の減少	1
大うつ病	4
躁病	1
精神障害	8
精神状態変化	49
中期不眠症	1
臨死体験	4
悪夢	1
パニック発作	2
パニック反応	1
妄想症	2
発語の乏しさ	1
退行行動	1
落ち着きのなさ	1
統合失調症	2
睡眠障害	1
昏眠	4
凝視	2
ストレス	1
自殺念慮	8
自殺企図	3
思考異常	5

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 8）

器官別大分類 基本語	発現件数
神経系障害	**1508**
味覚消失	2
意識変容状態	6
健忘	16
筋萎縮性側索硬化症	1
失語症	13
固定姿勢保持困難	4
運動失調	1
平衡障害	18
ベル麻痺	2
脳損傷	4
脳浮腫	4
脳幹出血	1
灼熱感	3
頚動脈閉塞	3
頚動脈狭窄	2
手根管症候群	1
中枢神経系病変	1
小脳症候群	1
大脳萎縮	5
大脳障害	8
脳血腫	2
脳出血	24
脳梗塞	1
脳虚血	2
脳血栓症	1
髄液貯留	1
脳血管発作	73
舞踏病	2
慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	1
概日リズム睡眠障害	1
群発頭痛	1
認知障害	6
昏睡	60
肝性昏睡	9
協調運動異常	1
認知症	32
アルツハイマー型認知症	7
意識レベルの低下	11
糖尿病性昏睡	2
糖尿病性ニューロパチー	1
注意力障害	4
浮動性めまい	47
よだれ	1
転倒発作	1
構語障害	7
書字障害	2

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 9）

器官別大分類 基本語	発現件数
ジスキネジア	1
起立障害	12
ジストニア	1
塞栓性脳卒中	2
脳症	49
てんかん	4
伸展性足底反応	1
顔面麻痺	2
全身性強直性間代性発作	1
ギラン・バレー症候群	2
頭蓋内出血	4
出血性脳梗塞	1
出血性卒中	4
頭部不快感	2
頭痛	16
不全片麻痺	2
肝性脳症	566
高アンモニア血性脳症	1
反射亢進	1
過眠症	10
感覚鈍麻	4
運動低下	2
嗅覚減退	1
低酸素性虚血性脳症	1
特発性全般てんかん	1
思考散乱	10
知的能力障害	2
頭蓋内動脈瘤	1
頭蓋内腫瘤	1
虚血性脳卒中	1
判断力低下	1
嗜眠	13
意識消失	84
記憶障害	25
精神的機能障害	29
代謝性脳症	8
片頭痛	2
不全単麻痺	1
単麻痺	1
運動機能障害	3
運動障害	7
多発性硬化症	2
重症筋無力症	1
神経系障害	2
神経学的症状	1
末梢性ニューロパチー	9
神経サルコイドーシス	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 10）

器官別大分類 基本語	発現件数
神経毒性	3
錯感覚	7
麻痺	3
パーキンソン病	7
多発ニューロパチー	2
失神寸前の状態	3
精神運動亢進	1
反復言語	1
下肢静止不能症候群	1
痙攣発作	64
感覚消失	1
傾眠	14
会話障害	15
脊髄圧迫	1
てんかん重積状態	1
くも膜下出血	1
失神	14
味覚障害	2
中毒性脳症	2
一過性脳虚血発作	10
振戦	25
刺激無反応	35
迷走神経障害	1
声帯麻痺	2
眼障害	**42**
加齢黄斑変性	1
失明	3
片側失明	2
白内障	11
皮質白内障	1
結膜出血	1
糖尿病網膜症	1
複視	2
網膜上膜	1
眼運動障害	1
眼そう痒症	1
眼部腫脹	2
眼瞼浮腫	1
虹彩毛様体炎	1
開放隅角緑内障	1
網膜動脈閉塞	1
網膜剥離	2
霧視	3
視野欠損	1
視力障害	5

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 11）

器官別大分類 基本語	発現件数
耳および迷路障害	**29**
難聴	13
一過性難聴	1
片耳難聴	2
聴力低下	2
中耳滲出液	1
耳鳴	3
回転性めまい	7
心臓障害	**282**
急性心筋梗塞	2
狭心症	6
不安定狭心症	1
不整脈	10
冠動脈硬化症	2
心房細動	32
心房粗動	3
房室ブロック	4
完全房室ブロック	1
徐脈	2
心停止	26
心不快感	1
心障害	28
心不全	40
急性心不全	1
うっ血性心不全	33
心臓弁膜疾患	3
心肺停止	8
心原性ショック	1
心拡大	1
心筋症	1
心肺不全	1
心血管障害	2
心血管不全	1
慢性左室不全	1
冠動脈疾患	4
心臓弁閉鎖不全	2
高血圧性心疾患	1
左室不全	2
僧帽弁閉鎖不全症	2
心筋梗塞	33
心筋損傷	1
心筋炎	1
動悸	4
心嚢液貯留	7
心膜炎	1
無脈性電気活動	1
右室不全	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 12）

器官別大分類 基本語	発現件数
洞性頻脈	1
上室性頻脈	1
頻脈性不整脈	1
頻脈	6
三尖弁閉鎖不全症	1
心室性頻脈	1
血管障害	**247**
動脈瘤	1
血管障害	4
大動脈障害	1
大動脈狭窄	2
大動脈血栓症	1
動脈閉塞性疾患	2
出血性静脈瘤	1
血圧変動	4
循環虚脱	8
深部静脈血栓症	4
塞栓症	1
潮紅	4
多発血管炎性肉芽腫症	1
血腫	3
出血	57
股関節部骨折	1
ほてり	1
高血圧	15
低血圧	37
血液量減少性ショック	1
梗塞	1
内出血	40
リンパ浮腫	1
マイ・トゥルナー症候群	1
起立性低血圧	1
蒼白	2
末梢動脈瘤	1
末梢静脈疾患	1
処置合併症	1
ショック	7
出血性ショック	2
血栓症	29
食道静脈瘤	1
静脈瘤	1
血管閉塞	1
血管破裂	3
血管シャント	1
血管炎	1
血管拡張	1
静脈破裂	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 13）

器官別大分類 基本語	発現件数
大静脈血栓症	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	**352**
急性呼吸窮迫症候群	3
急性呼吸不全	8
失声症	2
無呼吸	1
誤嚥	6
喘息	2
徐呼吸	1
息詰まり	7
慢性閉塞性肺疾患	22
慢性呼吸不全	3
咳嗽	9
レスピレータ依存	1
発声障害	3
呼吸困難	85
肺気腫	3
鼻出血	5
喀血	3
血胸	1
肝性胸水	2
胸水症	2
過敏性肺臓炎	1
減呼吸	1
低酸素症	6
間質性肺疾患	3
喉頭浮腫	2
喉頭痙攣	1
肺障害	14
肺穿孔	1
口腔咽頭痛	3
咽頭紅斑	1
咽頭出血	1
咽頭浮腫	2
咽頭腫脹	1
ピックウィック症候群	1
胸水	41
気胸	2
湿性咳嗽	1
肺塞栓症	2
肺線維症	3
肺高血圧症	7
肺腫瘤	1
肺水腫	19
肺血栓症	2
呼吸異常	1
呼吸停止	8

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 14）

器官別大分類 基本語	発現件数
呼吸障害	6
呼吸窮迫	4
呼吸不全	36
気道うっ血	1
鼻漏	3
睡眠時無呼吸症候群	2
喘息発作重積	1
頻呼吸	1
咽喉刺激感	1
声帯障害	1
喘鳴	2
胃腸障害	**1201**
腹部不快感	11
腹部膨満	38
腹部ヘルニア	3
腹部腫瘤	1
腹痛	61
下腹部痛	7
上腹部痛	26
腹部硬直	1
肛門出血	1
肛門失禁	5
肛門直腸不快感	1
腹水	158
バレット食道	1
カンジダ感染	1
口唇のひび割れ	1
クロストリジウム・ディフィシレ感染	1
セリアック病	1
大腸炎	3
虚血性大腸炎	1
顕微鏡的大腸炎	2
潰瘍性大腸炎	6
便秘	17
クローン病	9
齲歯	1
横隔膜ヘルニア	1
下痢	90
血性下痢	10
変色吐物	1
憩室	3
口内乾燥	1
十二指腸穿孔	1
十二指腸潰瘍	3
消化不良	2
嚥下障害	10
腸炎	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 15）

器官別大分類 基本語	発現件数
びらん性食道炎	1
おくび	1
吐糞症	1
糞塊	1
変色便	7
軟便	1
鼓腸	5
食中毒	1
排便回数増加	3
機能性胃腸障害	1
胆嚢手術	1
胃前庭部毛細血管拡張症	11
胃拡張	1
胃障害	4
胃出血	15
胃穿孔	1
胃ポリープ	1
胃潰瘍	11
出血性胃潰瘍	3
胃静脈瘤	10
胃静脈瘤出血	5
胃炎	4
びらん性胃炎	2
胃腸障害	11
胃腸出血	59
胃腸の炎症	2
消化管運動障害	2
胃腸管閉塞	2
消化器痛	1
消化管刺激症状	1
出血性胃腸潰瘍	2
胃腸血管奇形	1
胃食道逆流性疾患	3
歯肉出血	5
歯肉腫脹	1
吐血	37
血便排泄	46
血性腹水	1
痔出血	4
痔核	2
裂孔ヘルニア	2
胃排出不全	2
嵌頓臍ヘルニア	1
炎症性腸疾患	3
鼡径ヘルニア	2
腸管拡張症	1
腸出血	5

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 16）

器官別大分類 基本語	発現件数
腸管虚血	1
腸管腫瘤	1
腸閉塞	17
腸管穿孔	4
偽性腸閉塞	2
腸潰瘍	1
腹腔内液貯留	48
腹腔内血腫	1
腹腔内出血	1
過敏性腸症候群	6
大腸出血	3
大腸穿孔	1
大腸ポリープ	5
口唇乾燥	1
口唇浮腫	4
口唇そう痒症	1
下部消化管出血	2
巨大結腸	4
メレナ	16
腸間膜静脈血栓症	4
粘液便	1
悪心	37
食道出血	10
食道感染	1
食道穿孔	1
食道ポリープ	2
食道破裂	2
食道潰瘍	1
食道静脈瘤出血	34
食道炎	1
口腔内不快感	1
口蓋浮腫	1
膵萎縮	1
膵嚢胞	4
膵臓障害	4
膵不全	1
膵臓出血	1
膵腫瘤	1
膵炎	13
急性膵炎	2
慢性膵炎	2
パニック発作	1
口の錯感覚	1
消化性潰瘍	1
穿孔性消化性潰瘍	1
腸壁気腫症	1
気腹	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 17）

器官別大分類 基本語	発現件数
門脈圧亢進性胃障害	18
直腸炎	1
直腸裂	1
直腸出血	35
レッチング	3
流涎過多	1
小腸閉塞	6
小腸穿孔	1
胃腫瘤	2
口内炎	1
絞扼性臍ヘルニア	1
舌腫脹	3
失神	1
舌出血	1
舌新生物	1
舌浮腫	4
舌潰瘍	1
歯の障害	1
歯の脱落	1
歯痛	1
臍ヘルニア	6
臍ヘルニア穿孔	1
上部消化管出血	9
尿失禁	1
食道静脈瘤	28
腸の軸捻転	1
嘔吐	53
噴出性嘔吐	1
肝胆道系障害	**1367**
急性肝不全	5
急性C型肝炎	1
慢性肝不全の急性増悪	1
アルコール性肝疾患	6
自己免疫性肝炎	3
胆道仙痛	3
胆道閉塞	2
心臓性肝硬変	1
胆管炎	2
硬化性胆管炎	3
胆嚢炎	1
胆石症	12
胆汁うっ滞	5
慢性肝不全	70
慢性肝炎	1
アルコール性肝硬変	30
特発性肝硬変	6
薬物性肝障害	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 18）

器官別大分類 基本語	発現件数
アルコール性脂肪肝	1
胆嚢障害	6
胆嚢機能低下	1
胆嚢破裂	2
肝動脈血栓症	1
肝硬変	452
肝細胞融解	1
肝性脳症	4
肝不全	266
肝線維症	2
肝機能異常	14
肝出血	4
肝病変	6
肝腫瘤	8
肝臓痛	2
脂肪肝	6
肝炎	4
急性肝炎	2
アルコール性肝炎	4
胆汁うっ滞性肝炎	2
中毒性肝炎	1
肝腫大	2
肝腎不全	44
肝腎症候群	10
肝脾腫大	1
肝毒性	2
高アンモニア血症	1
高ビリルビン血症	1
高トランスアミナーゼ血症	1
黄疸	12
肝障害	261
肝損傷	9
非アルコール性脂肪性肝炎	26
非アルコール性脂肪性肝疾患	1
門脈圧亢進症	22
門脈シャント	4
門脈狭窄	1
門脈血栓症	17
処置後胆汁漏出	1
原発性胆汁性胆管炎	6
胆管消失症候群	2
静脈閉塞性肝疾患	1
皮膚および皮下組織障害	**175**
急性汎発性発疹性膿疱症	2
血管浮腫	14
水疱	4
皮膚エリテマトーデス	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 19）

器官別大分類 基本語	発現件数
褥瘡性潰瘍	1
アレルギー性皮膚炎	1
水疱性皮膚炎	2
剥脱性皮膚炎	2
全身性剥脱性皮膚炎	1
糖尿病性足病変	1
糖尿病性潰瘍	2
薬疹	2
好酸球増加と全身症状を伴う薬物反応	2
皮膚乾燥	2
湿疹	2
紅斑	7
多形紅斑	1
剥脱性発疹	2
環状肉芽腫	1
皮下出血	1
毛質異常	1
多汗症	1
爪破損	1
丘疹	2
点状出血	1
そう痒症	21
紫斑	3
発疹	27
紅斑性皮疹	6
斑状丘疹状皮疹	6
丘疹性皮疹	2
そう痒性皮疹	5
ＳＪＳ－ＴＥＮオーバーラップ	1
皮膚灼熱感	1
皮膚分泌物	1
皮膚変色	1
皮膚剥脱	1
皮膚壊死	4
皮膚腫脹	1
皮膚潰瘍	4
日光黒子	1
スティーヴンス・ジョンソン症候群	1
中毒性表皮壊死融解症	3
中毒性皮疹	1
裂毛	1
蕁麻疹	25
黄色皮膚	2
筋骨格系および結合組織障害	**129**
関節痛	14
関節障害	4
背部障害	4

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 20）

器官別大分類 基本語	発現件数
背部痛	18
骨障害	2
骨痛	1
頚部脊柱管狭窄症	1
外骨腫	2
痛風性関節炎	1
椎間板障害	1
椎間板突出	2
関節不安定	1
関節硬直	1
関節腫脹	7
運動性低下	8
筋痙縮	5
筋攣縮	2
筋力低下	6
筋骨格系胸痛	1
筋骨格障害	3
筋骨格硬直	1
筋肉痛	5
頚部痛	4
骨軟化症	1
骨壊死	1
骨粗鬆症	2
骨粗鬆症性骨折	1
四肢痛	7
顎痛	1
関節周囲炎	1
乾癬性関節症	3
横紋筋融解症	8
関節リウマチ	2
肩回旋筋腱板症候群	2
強皮症	1
シェーグレン症候群	1
脊椎障害	1
変形性脊椎症	1
脊柱管狭窄症	1
斜頚	1
腎および尿路障害	**393**
急性腎障害	51
無尿	4
高窒素血症	2
膀胱障害	1
膀胱タンポナーデ	1
慢性腎臓病	11
萎縮膀胱	1
結晶尿	1
排尿困難	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 21）

器官別大分類 基本語	発現件数
末期腎疾患	16
血尿	6
高シュウ酸尿症	1
失禁	1
排尿異常	1
腎結石症	16
腎症	2
腎硬化症	1
浮腫性腎	1
乏尿	1
頻尿	2
多尿	1
蛋白尿	1
腎盂腎杯拡張症	1
腎萎縮	1
腎嚢胞	4
腎障害	56
腎不全	154
腎機能障害	33
新生児腎障害	1
腎損傷	2
腎腫瘤	1
腎臓痛	1
腎尿細管壊死	1
有痛性排尿困難	1
尿細管間質性腎炎	3
尿失禁	6
尿閉	4
尿臭異常	1
妊娠、産褥および周産期の状態	**1**
自然流産	1
生殖系および乳房障害	**18**
死亡	1
勃起不全	2
乳汁漏出症	1
性器腫脹	1
重度月経出血	1
企図的製品使用の問題	1
月経中間期出血	1
乳頭痛	1
卵巣嚢胞	2
卵巣破裂	1
頻発月経	1
閉経後出血	1
陰嚢障害	1
陰嚢腫脹	2
子宮出血	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 22）

器官別大分類 基本語	発現件数
先天性、家族性および遺伝性障害	**19**
α１アンチトリプシン欠乏症	5
動静脈奇形	4
先天性白内障	1
胃腸管動静脈奇形	1
血友病	1
遺伝性ヘモクロマトーシス	1
陰嚢水瘤	1
ヒポキサンチングアニンホスホリボシルトランスフェラーゼ欠損症	1
包茎	2
気管食道瘻	1
５型高脂血症	1
一般・全身障害および投与部位の状態	**1717**
無力症	65
胸部不快感	2
胸痛	27
悪寒	6
医療機器関連合併症	1
状態悪化	381
重篤疾患	2
嚢胞	1
死亡	331
不快感	1
疾患合併症	56
疾患進行	25
疾患再発	68
溺死	1
未承認適応に対する薬剤の効果	6
薬効欠如	34
未承認適応に対する薬効欠如	7
薬物相互作用	8
薬物不耐性	3
薬剤耐性	1
顔面浮腫	8
疲労	24
異常感	22
冷感	1
熱感	1
口腔内泡沫	1
歩行障害	33
歩行不能	25
全身健康状態悪化	36
全身性浮腫	5
生気のない目	1
ヘルニア	18
ヘルニア穿孔	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 23）

器官別大分類 基本語	発現件数
低体温	1
不明確な障害	43
疾患	29
治癒不良	2
嵌頓ヘルニア	4
インフルエンザ様疾患	2
注射部位出血	1
限局性浮腫	4
倦怠感	36
粘膜乾燥	1
多臓器機能不全症候群	37
壊死	1
非心臓性胸痛	1
浮腫	13
末梢性浮腫	25
臓器不全	11
疼痛	24
穿孔性潰瘍	1
末梢腫脹	22
ポリープ	2
発熱	47
不活発	2
絞扼性ヘルニア	2
心突然死	1
腫脹	16
顔面腫脹	4
症状再発	46
圧痛	1
終末期状態	20
治療用製品効果減弱	3
治療用製品効果不十分	5
治療ノンレスポンダー	4
部分的治療レスポンダー	2
治療不成功	2
治療非遵守	69
潰瘍	7
潰瘍性出血	14
評価不能の事象	10
臨床検査	**1176**
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	2
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2
アンモニア異常	248
アンモニア減少	2
アンモニア増加	402
アミラーゼ増加	1
血管造影	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	2

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 24）

器官別大分類 基本語	発現件数
胸腔吸引	3
血中アルブミン減少	1
血中アルコール増加	1
血中ビリルビン異常	3
血中ビリルビン減少	1
血中ビリルビン増加	6
血中カルシウム増加	2
血中クレアチンホスホキナーゼ異常	1
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3
血中クレアチニン異常	1
血中クレアチニン増加	7
血中電解質異常	1
血中電解質減少	2
血中電解質増加	1
血中ブドウ糖異常	16
血中ブドウ糖減少	10
血中ブドウ糖変動	1
血中ブドウ糖増加	27
血中鉄減少	2
血中乳酸増加	1
血中マグネシウム異常	1
血中マグネシウム減少	2
血中リン減少	1
血中カリウム異常	3
血中カリウム減少	15
血中カリウム増加	19
血圧異常	6
血圧低下	7
拡張期血圧異常	1
拡張期血圧低下	1
血圧上昇	18
収縮期血圧異常	1
血中ナトリウム異常	2
血中ナトリウム減少	20
血中甲状腺刺激ホルモン増加	2
血中尿素増加	1
血中尿酸増加	1
尿中血陽性	5
体温低下	1
体温上昇	3
脳スキャン異常	1
Ｃ－反応性蛋白増加	1
心カテーテル検査	1
クロストリジウム検査陽性	4
凝固検査異常	1
凝固時間延長	1
心電図ＱＴ延長	2

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 25）

器官別大分類 基本語	発現件数
エンテロコッカス検査陽性	1
好酸球数増加	2
全血球数異常	11
全血球数減少	4
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1
グリコヘモグロビン増加	2
ヘマトクリット減少	2
ヘマトクリット増加	1
ヘモグロビン異常	2
ヘモグロビン減少	28
ヘモグロビン増加	1
心拍数異常	2
心拍数減少	5
心拍数増加	12
心拍数不整	2
肝酵素上昇	12
Ｂ型肝炎抗体陽性	1
免疫抑制剤濃度増加	1
国際標準比異常	4
国際標準比減少	2
国際標準比増加	7
臨床検査異常	4
リパーゼ異常	1
リパーゼ増加	1
肝機能検査異常	2
肝機能検査値上昇	1
肝内鉄濃度増加	1
医学的観察	1
末期肝疾患モデルスコア異常	3
末期肝疾患モデルスコア増加	2
好中球数増加	1
便潜血陽性	2
酸素飽和度低下	7
穿刺	25
パスツレラ検査陽性	1
血小板数異常	3
血小板数減少	23
門脈血流減少	1
前癌細胞陽性	1
残留製品存在	1
前立腺特異性抗原増加	1
総蛋白異常	1
プロトロンビン時間延長	1
脈拍異常	1
赤血球数異常	2
赤血球数減少	5
赤血球数増加	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 26）

器官別大分類 基本語	発現件数
腎機能検査異常	1
レニン増加	1
呼吸数増加	1
尿比重増加	1
ブドウ球菌検査陽性	1
毒性学的検査異常	1
トランスアミナーゼ上昇	3
移植適応の評価	1
トロポニンＩ増加	1
循環血液量低下	1
ウエスト周囲径増加	1
体重減少	58
体重増加	30
白血球数異常	3
白血球数減少	2
白血球数増加	3
傷害、中毒および処置合併症	**874**
事故	1
偶発的過量投与	1
偶発的過少量投与	2
アルコール中毒	1
吻合部潰瘍	1
足関節部骨折	12
動静脈瘻閉塞	1
背部損傷	8
脳挫傷	1
白内障手術合併症	1
頚椎骨折	2
胸部損傷	2
鎖骨骨折	5
移植手術における合併症	2
移植肝の合併症	2
圧迫骨折	3
脳振盪	2
挫傷	12
頭蓋脳損傷	2
放射線性膀胱炎	1
眼挫傷	1
眼外傷	1
顔面損傷	4
顔面骨骨折	5
転倒	297
大腿骨頚部骨折	2
大腿骨骨折	14
妊娠時の胎児の曝露	1
足骨折	8
咽頭異物	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 27）

器官別大分類 基本語	発現件数
骨折	4
尾骨骨折	1
仙骨骨折	2
胃腸吻合部漏出	1
消化管損傷	1
消化管ストーマ合併症	1
胃瘻管部合併症	1
手骨折	4
頭部損傷	34
股関節部骨折	55
上腕骨骨折	5
誤用量投与	1
損傷	7
企図的投薬欠落	1
企図的過量投与	4
企図的製品使用の問題	63
企図的過少量投与	6
内臓損傷	1
椎間板損傷	1
関節脱臼	1
関節損傷	4
ラベル表示された薬物－疾患相互作用による投薬過誤	1
喉頭損傷	1
靭帯捻挫	2
四肢損傷	5
口唇損傷	3
下肢骨折	12
腰椎骨折	7
妊娠時の母体の曝露	1
多発骨折	4
筋挫傷	1
肉離れ	1
神経損傷	1
適応外使用	3
過量投与	4
膝蓋骨骨折	1
骨盤骨折	11
中毒	3
処置後合併症	7
処置後出血	1
処置後腫脹	1
処方に基づく過量投与	21
処方に基づく過少量投与	1
処置合併症	5
処置による出血	1
処置による疼痛	1
製品適用過誤	1

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 28）

器官別大分類 基本語	発現件数
過誤による製品投与欠落	1
製品投与の欠落の問題	2
製品処方過誤	3
製品処方の問題	1
製品使用の苦情	2
未承認の適応に対する製品使用	7
製品使用の問題	3
肺挫傷	1
放射線性直腸炎	1
肋骨骨折	20
交通事故	17
シャント機能不全	1
シャント閉塞	2
シャント狭窄	1
シャント血栓症	1
皮膚損傷	1
皮膚裂傷	2
皮膚創傷	1
脊椎圧迫骨折	3
脊髄損傷	2
胸髄損傷	1
脊椎骨折	12
胸骨骨折	1
ストーマ部反応	1
ストレス骨折	2
硬膜下血腫	5
腱断裂	2
胸椎骨折	5
脛骨骨折	1
歯牙破折	1
歯牙損傷	1
各種物質毒性	2
外傷性頭蓋内出血	1
外傷性肝損傷	1
外傷性肺損傷	1
尺骨骨折	1
過少量投与	1
上肢骨折	49
創傷	6
創合併症	1
創離開	1
手首関節骨折	8
製品使用過程における誤った技法	4
外科および内科処置	**865**
腹腔ドレナージ	18
アルコールの解毒	4
足関節手術	2

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 29）

器官別大分類 基本語	発現件数
動脈治療手技	1
膀胱カテーテル留置	1
骨髄移植	1
人工骨挿入	1
癌手術	1
心臓手術	4
心臓ペースメーカー挿入	2
白内障手術	9
カテーテル留置	2
中心静脈カテーテル留置	1
化学療法	2
胆嚢切除	7
結腸切除	1
結腸全摘除	1
結腸手術	5
冠動脈ステント挿入	1
冠動脈バイパス	1
頭蓋骨部分切除	1
開頭	1
透析	19
ドレナージ	1
耳手術	1
気管内挿管	3
眼部手術	2
補液	2
足切断	2
足部手術	2
胆嚢手術	1
胃切除	1
胃バイパス	1
胃腸手術	1
胃腸管挿入	2
胃瘻造設術	1
歯肉手術	1
心臓弁置換	1
ヘルニア修復	9
股関節形成	2
股関節手術	3
入院	477
回腸瘻造設	1
集中治療	1
腸切除	1
腸管移植	1
空腸瘻造設	1
膝関節形成	6
膝手術	7
下肢切断	4

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 30）

器官別大分類 基本語	発現件数
病変部切除	1
四肢手術	3
肝透析	1
肝臓手術	5
肝移植	71
リンパ節切除	1
機械的換気	1
医療機器変更	2
医療処置	2
メタボリック手術	1
マイクロ波療法	1
腎摘除	1
食道静脈瘤結紮	7
卵巣摘除	1
口腔手術	1
卵巣嚢腫摘出術	1
酸素療法	1
緩和的鎮静	1
膵移植	1
膵病変部切除	1
膵管ステント留置	1
膵頭十二指腸切除術	1
腹膜潅流	1
顔面形成手術	1
血小板輸血	1
ポリープ切除	1
門脈シャント術	20
前立腺手術	1
異物除去	1
腎移植	3
肩回旋筋腱板修復	1
肩関節形成	1
肩関節手術	2
副鼻腔手術	1
皮膚新生物切除	1
蝶形骨洞手術	1
脊髄手術	1
外科的脊椎固定	3
脊椎椎弓切除	2
脊椎手術	6
ステント留置	8
ステント除去	1
外科手術	23
治療的塞栓術	3
治療手技	1
治療中断	3
胸腔ドレナージ	3

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.4-22. 重篤な副作用の発現件数詳細一覧（続き 31）

器官別大分類 基本語	発現件数
開胸	1
血栓除去	2
足指切断	5
経カテーテル動脈化学塞栓術	3
輸血	20
移植	9
臍ヘルニア修復	1
尿管口切開	1
ウロストミー	1
血管焼灼	1
血管グラフト	1
血管手術	1
硝子体切除	1
手首手術	1
社会環境	**71**
アルコール摂取	2
肢切断者	1
寝たきり	9
人工心臓弁使用者	1
障害者	12
運動不能	2
運転能力障害者	5
ＱＯＬ障害	2
就労能力障害者	6
入獄	1
薬剤の費用負担不能	4
余命短縮	1
施設での生活	2
日常活動における個人の自立の喪失	19
身体障害者	2
患者による治療拒否	1
歩行補助用具使用者	1
製品の問題	**7**
医療機器位置異常	1
医療機器の問題	1
医療機器機能不良	1
医療機器閉塞	1
製品供給力の問題	1
製品の異臭	1
製品の異味	1

MedDRA/J Version 25.1

リフキシマ錠 200mg

医薬品製造販売承認事項一部変更申請書
添付資料

2.7.5 参考文献

あすか製薬株式会社

目次

2.7.5　参考文献.....3

2.7.5 参考文献

（1） モジュール 2.5 引用文献

1) Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25 suppl 1:3-9.【5.4-1】

2) 村上 啓雄, 森脇 久隆. 慢性肝不全 1 肝性脳症の発症機序と治療. 治療学. 2007;41(4):39-43.【5.4-2】

3) Blei AT. Section 9 Hepatic encephalopathy. In: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. Oxford textbook of clinical hepatology, 2nd ed. New York: Oxford: Oxford University Press; 1999.p.765-83.【5.4-3】

4) Dbouk N, McGuire BM. Hepatic encephalopathy: a review of its pathophysiology and treatment. Curr Treat Options Gastroenterol. 2006;9(6):464-74.【5.4-4】

5) Prakash R, Mullen KD. Mechanisms, diagnosis and management of hepatic encephalopathy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2010 Sep;7(9):515-25.【5.4-5】

6) Chung RT, Podolsky DK. Cirrhosis and its complications. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser S, Jameson JL, editor. Harrison's principles of internal medicine. 16th ed. McGraw-Hill Companies Inc; 2005.p.1858-69.【5.4-6】

7) 十河 剛, 角田 知之, 川本 愛理, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 急性肝不全. 小児内科. 2014; 46 増刊号:606-12.【5.4-7】

8) 十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 肝性脳症. 小児内科. 2013; 45(2):385-9.【5.4-8】

9) 十河 剛, 小松 陽樹, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 小児の急性肝不全. 肝・胆道系症候群（第 2 版）I 肝臓編（上）- その他の肝・胆道系疾患を含めて - 2010 年別冊新領域別症候群シリーズ; p582-7.【5.4-9】

10) 白木 和夫. 小児劇症肝炎診断基準（案） 第 5 回大山（小児肝臓）ワークショップ. 日本小児科学会. 1989; 93(12):2804-6.【5.4-10】

11) 松井 陽. 胆道閉鎖症. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. p.411-5.【5.4-11】

12) 近藤 宏樹. 肝不全 2)肝硬変, 慢性肝不全. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. P502-7.【5.4-12】

13) 日衛嶋 栄太郎. 門脈圧亢進症と静脈瘤. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. P490-3.【5.4-13】

14) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 先天性門脈欠損症 概要 (バージョン 2.0: 2015 年 5 月 29 日更新). 小児慢性特定疾病情報センター. Available from: http://www.shouman.jp/details/12_16_28.html.【5.4-14】

15) 高柳 正樹. Wilson 病. 日本小児栄養消化器肝臓学会 編. 小児栄養消化器肝臓病学. 東京: 診断と治療社; 2014. P454-6.【5.4-15】

16) 小児慢性特定疾患登録管理事務局（国立成育医療研究センター政策科学研究部）. 平成 24 年度の小児慢性特定疾患治療研究事業の全国登録状況〔速報値〕. 平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）「今後の小児慢性特定疾患治療研究事業のあり方に関する研究」分担研究報告書.【5.4-16】

17) 概要. 指定難病 251 尿素サイクル異常症. 公益財団法人難病医学研究財団難病情報センター. 2015.【5.4-17】

18) 日本先天代謝異常学会 診断基準策定委員会. 尿素サイクル異常症の診療ガイドライン. 2014.【5.4-18】

19) 尿素サイクル異常症. 藤澤 知雄, 乾 あやの, 河上 牧夫 編著. 小児臨床肝臓学. 東京: 東京医学社; 2017. p.127-31.【5.4-19】

20) 加藤 章信, 鈴木 一幸. 肝性脳症：診断・検査. 日消誌. 2007; 104: 344-51.【5.4-20】

21) 高橋 勉. 厚生労働省研究班「リジン尿性蛋白不耐症おける最終診断への診断プロトコールと治療指針の作成に関する研究」 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 平成 22 年度総括分担研究報告書. 2011; 1-27.【5.4-21】

22) 9. リジン尿性蛋白不耐症: 日本先天性代謝異常学会 編. 新生児マススクリーニング対象疾患等診療ガイドライン 2019. 東京: 診断と治療社; 2019. p.93-100.【5.4-22】

23) Odamaki T, Kato K, Sugahara H, Hashikura N, Takahashi S, Xiao J, et al. Age-related changes in gut microbiota composition form newborn to centenarian: a cross-sectional study. BMC Microbiology. 2016;16:90-101.【5.4-23】

24) Malla I, Torres Cerino V, Villa A, Cheang Y, Giacove G, Pedreira A, et al. Rifaximin for hepatic encephalopathy in children. Case report [Article in Spanish]. Arch Argent Pediatr. 2011 Dec;109(6):113-5.【5.4-24】

25) Ambrosioni G, Giovannini G, Lambertini A, Dallosso T, Fegli Esposti A. Activity and tolerance evaluation in children of a new antidiarrhoeal drug: Rifaximin. Clin Ped. 1984;66: 1-10.【5.4-25】

26) Lombardo S, Santangelo G. Therapeutic effectiveness of L 105, given in three pediatric formulations, as an intestinal antibacterial agent. Farmaco Prat. 1984;39:170-5.【5.4-26】

27) Sanfilippo A, Longo GR, Longo AR. Clinical experience with Rifaximin in pediatric diarrhoeal syndromes. Med Praxis. 1984;5(4):375-83.【5.4-27】

28) Macias PM, Gonzalez SN, Ramirez SP, Gutierrez CP, Rodriguez WMA, Arzate BP, et al. Efficacy and safety of rifaximin in the treatment of six-month to five-year-old children with acute diarrhoeal episodes [Article in Spanish]. Rev Enf Inf Ped, 2002;16(61):23-28【5.4-28】

29) Beseghi U, De'Angelis GL. Comparison of two non-absorbable antibiotics for treatment of bacterial enteritis in children. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 1998;2(3-4):131-6.【5.4-29】

30) De Castro R, Domenichelli V, Di Lorenzo FP, Prestippino M, Perrotta ML. Rifaximin treatment for acute recurrent diarrhoea in children with genitourinary disorders. Curr Ther Res Clin Exp 1998;59(10):746-52.【5.4-30】

31) Frisari L, Viggiano V, Pelagalli M. An open, controlled study of two non-absorbable antibiotics for the oral treatment of paediatric infectious diarrhoea. Curr Med Res Opin. 1997;14(1):39-45.【5.4-31】

32) Stornello C, Salanitri G. Controlled trial on the clinical effectiveness of the new antidiarrhoeal drug Rifaximin. Med Praxis. 1987;8:69–78.【5.4-32】

33) Scarpellini E, Giorgio V, Gabrielli M, Filoni S, Vitale G, Tortora A, et al. Rifaximin treatment for small intestinal bacterial overgrowth in children with irritable bowel syndrome. Eur Rev Med Pharmscol Sci. 2013;17:1314-20.【5.4-33】

34) Nizhevitch AA, Shcherbakov PL, Akhmadeeva EN. Rifaksimin in complex treatment of *Helicobacter pylori* infection in children. Eksp Klin Gastroenterol. 2011;1:85-7[Russian:Abstract].【5.4-34】

35) Muniyappa P, Gulati R, Mohr F, Hupertz. Use and safety of rifaximin in children with inflammatory bowel disease. J Pediatr gastroenterol Nutr. 2009;49: 400-4.【5.4-35】

36) Trehan I, Shulman RJ, Ou CN, Maleta K, Manary MJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of rifaximin, a nonabsorbable antibiotic, in the treatment of tropical enteropathy. Am J Gastroenterol. 2009;104(9):2326-33.【5.4-36】

37) Collins BS, Lin HC. Double-blind, placebo-controlled antibiotic treatment study of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic abdominal pain. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2011;52(4):382-6.【5.4-37】

38) 日本消化器病学会・日本肝臓学会編. 第 4 章（4）肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン 2020. 東京: 南江堂. 2020.p.99-112.【5.4-39】

39) 米国 Salix 社. Xifaxan®の添付文書. 2022 年 9 月. (Xifaxan®550mg Full prescribing information, Revised 5/2015).【5.4-40】

（2） モジュール 2.7.2 引用文献

1) Honda N, Nakade S, Kasai H, Hashimoto Y, Ohno T, Kitagawa J, et al. Population pharmacokinetics of landiolol hydrochloride in healthy subjects. Drug Metab Pharmacokinet. 2008;23(6):447-55.【5.4-41】

2) Tsushima T, Kasai H, Tanigawara Y. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of neutropenia following nab-paclitaxel administration in Japanese patients with metastatic solid cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(4):487-95.【5.4-42】

（3） モジュール 2.7.3 引用文献

1) 日本消化器病学会編. 4 肝性脳症: 肝硬変診療ガイドライン. 東京: 南江堂. 2015.p.136-51.【5.4-38】

2) 白木 和夫. 小児劇症肝炎診断基準（案） 第 5 回大山（小児肝臓）ワークショップ. 日本小児科学会雑誌. 1989; 93(12):2804-6.【5.4-10】

3) 高橋 善彌太, 武藤 泰敏, 清水 勝, 小島 孝雄, 江崎 治, 吉田 洋, 他. 劇症肝炎の全国集計 -初発症状から意識障害発現までの日数と予後および定義の検討-: 第 12 回犬山シンポジウム「A 型肝炎・劇症肝炎」. 中外医学社. 東京. 1982;116-25.【5.4-43】

4) 十河 剛, 乾 あやの, 藤澤 知雄. 肝性脳症. 小児内科. 2013; 45(2):385-9.【5.4-8】

5) 持田 智. 特集 急性肝不全と再生医療. 1 劇症肝炎の現状（2）劇症肝炎の診断. 臨消内科. 2008;23(13):1749-58.【5.4-44】