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

2.7.6 個々の試験のまとめ

あすか製薬株式会社

目次

略語一覧表 4
2.7.6 個々の試験のまとめ 5
2.7.6.1 臨床試験一覧 5
2.7.6.2 生物薬剤学試験 9
2.7.6.2.1 国内第 I 相臨床試験（L-105/1-A：5.3.1.1-1、参考資料） 9
2.7.6.3 有効性及び安全性試験報告書 24
2.7.6.3.1 国内第 II/III 相臨床試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料） 24
2.7.6.3.2 国内第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料） 49
2.7.6.3.3 国内第 III 相試験（L-105/3-A：5.3.5.2-2、参考資料） 66

表

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧 6
表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A） 9
表 2.7.6-3. 薬物動態パラメーター（単回投与）（L-105/1-A） 13
表 2.7.6-4. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響）（L-105/1-A） 15
表 2.7.6-5. 薬物動態パラメーターの食事の影響の検討（L-105/1-A） 16
表 2.7.6-6. 薬物動態パラメーター（反復投与）（L-105/1-A） 20
表 2.7.6-7. 有害事象発現例数及び発現率（単回投与）（L-105/1-A） 22
表 2.7.6-8. 有害事象発現例数及び発現率（反復投与）（L-105/1-A） 22
表 2.7.6-9. 試験方法の概略（L-105/2-A） 24
表 2.7.6-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A） 30
表 2.7.6-11. 治験薬の投与期間（L-105/2-A） 32
表 2.7.6-12. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A） 33
表 2.7.6-13. PSE 指数の変化率（L-105/2-A） 33
表 2.7.6-14. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（L-105/2-A） 34
表 2.7.6-15. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード（L-105/2-A） 35
表 2.7.6-16. 精神神経機能（Number connection test-A）（L-105/2-A） 35
表 2.7.6-17. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A） 36
表 2.7.6-18. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A） 38
表 2.7.6-19. 薬物動態パラメーター（L-105/2-A） 44
表 2.7.6-20. 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） 46
表 2.7.6-21. 試験方法の概略（L-105/2-B） 49
表 2.7.6-22. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B） 53
表 2.7.6-23. 治験薬の投与期間と服薬状況（L-105/2-B） 55
表 2.7.6-24. 有効性評価項目の差の信頼区間（L-105/2-B） 58
表 2.7.6-25. 血漿中 L-105 濃度のトラフ値（L-105/2-B） 61
表 2.7.6-26. 薬物動態パラメーターの要約統計量（L-105/2-B） 62

表 2.7.6-27. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-B） 63
表 2.7.6-28. 副作用の発現例数及び発現率（L-105/2-B） 64
表 2.7.6-29. 試験方法の概略（L-105/3-A） 66
表 2.7.6-30. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/3-A） 70
表 2.7.6-31. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A） 73
表 2.7.6-33. 有害事象の発現例数及び発現率（2%以上）（L-105/3-A） 83

図

図 2.7.6-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差） （単回投与）（L-105/1-A） 12
図 2.7.6-2. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差） （単回投与：食事の影響）（L-105/1-A） 14
図 2.7.6-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（反復投与）（L-105/1-A） 18
図 2.7.6-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（反復投与トラフ値） （L-105/1-A） 19
図 2.7.6-5. 被験者の内訳（L-105/2-A） 28
図 2.7.6-6. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（Child-Pugh 分類別）（L-105/2-A） 44
図 2.7.6-7. 治験の終了状況（L-105/2-B） 52
図 2.7.6-8. 血中アンモニア濃度の経時推移図（L-105/2-B） 56
図 2.7.6-9. 血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）（L-105/2-B） 57
図 2.7.6-10. 被験者の内訳（L-105/3-A） 69

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
BMI	体容量指数	Body mass index
BTR	総分岐鎖アミノ酸／チロシンモル比	Branched chain amino acid to tyrosine ratio
BUN	血中尿素窒素	Blood urea nitrogen
CL	クリアランス	Clearance
CL/F	みかけのクリアランス	Apparent clearance
C_{max}	最高血漿中濃度	Maximum plasma concentration
Eq.	等量	Equivalent
EU	欧州連合	European Union
FAS	最大の解析対象集団	Full analysis set
HBs	B 型肝炎表面	Hepatitis B surface
HCV	C 型肝炎	Hepatitis C virus
HIV	後天性ヒト免疫不全症候群ウイルス	Human immunodeficiency virus
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議	International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use
MCH	平均赤血球ヘモグロビン量	Mean corpuscular hemoglobin
MedDRA	ICH 国際医薬用語集、医薬品規制用語集	Medical dictionary for regulatory activities
MIC	最小発育阻止濃度	Minimum inhibitory concentration
MIC_{50}	50%最小発育阻止濃度	50% Minimum inhibitory concentration
MRT	平均滞留時間	Mean residence time
NCT	数字追跡テスト	Number connection test
PEIT	経皮的エタノール注入療法	Percutaneous ethanol injection therapy
PK	薬物動態	Pharmacokinetics
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団	Per protocol set
PSE	門脈−体循環性肝性脳症	Portal systemic hepatic encephalopathy
PT	基本語	Preferred term
QOL	日常生活の質	Quality of life
QTc	心拍数で補正した QT 間隔	QT interval corrected for heart rate
RFA	ラジオ波焼灼術	Radiofrequency ablation
SOC	器官別大分類	System organ class
$t_{1/2}$	（血漿中濃度の）終末相の消失半減期	Plasma terminal elimination half-life
TAE	肝動脈塞栓療法	Transcatheter arterial embolization
TIPS	経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術	Transjugular intrahepatic portosystemic shunt
T_{max}	最高血漿中濃度到達時間	Time to maximum plasma concentration
T-RFLP	末端標識制限酵素断片多型分析	Terminal restriction fragment length polymorphism
Vd/F	みかけの分布容積	Apparent volume of distribution
λ_z	末端相の消失速度定数	Terminal phase rate constant

2.7.6 個々の試験のまとめ

2.7.6.1 臨床試験一覧

申請に使用した臨床試験の一覧を表 2.7.6-1 に示した。

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧

試験名・試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	CTD資料番号
L-105 第 I 相臨床試験 [L-105/1-A]	健康成人男性を対象として L-105 を単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する。また、L-105 の単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する。	第 1 群：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー［空腹時又は食後（高脂肪食）］ 第 2、3 群：非盲検、単回（空腹時）及び反復［食後（普通食）］投与試験	日本人健康成人男性	第 1 群（550 mg 群） 単回：275 mg 錠を 2 錠 （N=8） 第 2 群（1100 mg 群） 単回：275 mg 錠を 4 錠 反復：275 mg 錠を 2 錠、1 日 2 回、7 日間 （N=8） 第 3 群（1650 mg 群） 単回：275 mg 錠を 6 錠 反復：275 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、7 日間 （N=8）	L-105-275mg 錠 （Lot No. [redacted]）	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 ～ 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日	完了・完全な報告書	5.3.1.1-1 （参考資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 1）

試験名・試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	CTD 資料番号
L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 [L-105/2-A]	肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチトールを対照として評価する。	多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験	日本人肝性脳症患者	L-105 群：1200 mg（1 日 3 回、2 錠、14 日間）（N=90）	L-105-200mg 錠（Lot.No. [redacted]、[redacted]）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 ～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.5.1-1（参考資料）
				ラクチトール群：18～36 g（1 日 3 回、1～2 包、14 日間）（N=90）	ラクチトール（Lot.No. [redacted]）			
L-105 の小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験 [L-105/2-B]	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評価する。	多施設共同、非盲検試験	小児肝性脳症患者	400 mg（200 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、12 週間）（N=21）	L-105-200mg 錠（Lot.No. [redacted]、[redacted]）	20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～ 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日	完了・完全な報告書	5.3.5.2-1（評価資料）

表 2.7.6-1. 臨床試験一覧（続き 2）

試験名・試験番号	目的	治験デザイン	対象	用量（被験者数）	使用製剤	実施期間	試験の進行状況・報告書の種類	CTD 資料番号
L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 III 相臨床試験（L-105/2-A からの継続又は切替え投与試験）[L-105/3-A]	先行する国内第 II/III 相臨床試験（L-105/2-A）を完了した患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。	多施設共同、非盲検試験	日本人肝性脳症患者	400 mg（200 mg 錠を 2 錠、1 日 3 回、10 週間）（N=142）	L-105-200mg 錠（Lot.No. [redacted]）	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）

2.7.6.2　生物薬剤学試験

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

（1）　試験方法

健康成人男性を対象として L-105 を単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討した。また、L-105 の単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討した。試験方法の概略を表 2.7.6-2 に示した。

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）

治験の標題	L-105 第 I 相臨床試験
医学専門家	[redacted]
治験責任医師	[redacted]
治験実施施設	[redacted]
治験実施期間	最初の被験者の同意取得日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の最終調査日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 I 相
目的	健康成人男性を対象として L-105 を単回及び反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する。また、L-105 の単回投与時の薬物動態に対する食事の影響を検討する。
治験デザイン	第 1 群：ランダム化、非盲検、2 群 2 期クロスオーバー試験［空腹時又は食後（高脂肪食）］ 第 2、3 群：非盲検、単回（空腹時）及び反復［食後（普通食）］投与試験
被験者数	計画時：各群 8 名、合計 24 名 解析時：薬物動態の解析対象集団 24 名、安全性の解析対象集団 24 名
選択基準	・　同意取得時の年齢が 20 歳以上、45 歳未満の男性 ・　スクリーニング時の BMI が 18.5 以上、25.0 未満（小数第 2 位を四捨五入）の者 ・　内科的診察、身体所見及び臨床検査等のスクリーニング検査を実施し、治験責任（分担）医師が被験者として適当と判断した者 ・　本治験への参加を志願し、治験内容について十分な説明を受け、文書同意が得られた者

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）（続き 1）

除外基準	・ 肝障害、腎障害、心血管系障害、血液疾患、内分泌系疾患などの本治験に不適当と考えられる疾患のある者、又はこれらの既往のある者 ・ てんかんなどの痙攣性疾患のある者又はこれらの既往のある者 ・ アルコール依存症又は薬物依存症の者、又はこれらの既往のある者 ・ 薬物アレルギーのある者 ・ 乱用薬物スクリーニング検査で陽性の者 ・ HBs 抗原、HCV 抗体、HIV 抗原・抗体、梅毒血清反応のいずれかが陽性の者 ・ 体重が 45 kg 未満の者 ・ 本治験薬投与前の 4 週間以内に 200 mL、若しくは 12 週間以内に 400 mL 以上の採血をした者、又は本治験薬投与前の 2 週間以内に成分献血をした者 ・ 本治験薬投与前 1 週間以内の薬剤の使用状況について、治験責任（分担）医師が参加に不適当と判断した者。なお、使用しても問題ないと考えられる薬剤は、外皮用薬、眼科用薬（抗菌性点眼薬を除く）などがあげられる。 ・ 本治験薬投与前の 16 週間以内に他の治験薬の投与を受けた者、又は過去に本薬剤の治験に参加した経験がある者 ・ その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適当と判断した者
治験薬	L-105-275mg 錠（Lot No.[redacted]、1 錠中に有効成分である L-105 を 275 mg 含有する）
投与量	第 1 群（550 mg 群）：L-105-275mg 錠 2 錠 第 2 群（1100 mg 群）：L-105-275mg 錠 4 錠 第 3 群（1650 mg 群）：L-105-275mg 錠 6 錠
投与方法	（1）空腹時投与 10 時間以上絶食させた後、L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）、4 錠（1100 mg）又は 6 錠（1650 mg）を水 200 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とし、その間の飲水量は 360 mL 以下とした。なお、L-105 投与 4 時間後までは安静座位を保つようにさせた。 （2）食後（高脂肪食）投与 高脂肪食（900 kcal 以上、かつ、総エネルギーに対する脂質のエネルギーの占める割合が 35%以上）を 20 分以内に摂り、食事終了後 10 分以内に L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）を水 200 mL と共に経口投与した。投与 4 時間後まで絶食とし、その間の飲水量は 360 mL 以下とした。なお、 L-105 投与 4 時間後までは安静座位を保つようにさせた。 （3）食後（普通食）投与 普通食を摂取した後に L-105-275mg 錠 2 錠（550 mg）を水と共に 1 日 2 又は 3 回経口投与した。なお、反復投与 1 日目及び 7 日目は、朝 1 回のみ経口投与した。

表 2.7.6-2. 試験方法の概略（L-105/1-A）（続き 2）

評価項目	薬物動態： 血漿中 L-105 濃度 C_{max}、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、T_{max}、MRT、λ_z、$t_{1/2}$、CL/F、Vd/F 安全性： 内科的診察、身体所見（血圧、脈拍数、体温、体重）、心電図検査（標準 12 誘導心電図）、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、糞便検査（腸内細菌叢、アンモニア）、有害事象 ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察日までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 有害事象の治験薬との因果関係を「無」、「有」、「不明」の 3 段階で判定した。なお、「不明」、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。
統計手法	薬物動態： 投与群ごとに各観察時期での血漿中薬物濃度並びに薬物動態パラメーターの平均値及び標準偏差等を算出した。第 1 群については、空腹時又は食後に経口投与した時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の対数値の平均値の差の 90%信頼区間を算出した。 安全性： 投与群ごとに有害事象の発現率等を算出した。第 2、3 群については、投与群ごとに各観察時期での腸内細菌数の平均値及び標準偏差等を算出した。

（2） 試験成績

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

1） 被験者背景（L-105/1-A）

本治験には被験者 24 名が組み入れられ、550、1100 及び 1650 mg 群（各 8 名）に割り付けられた。550 mg 群では、2 群 2 期クロスオーバー法を用いて、被験者 8 名に L-105 550 mg を単回経口投与した（休薬期間は 9 日）。また、1100 及び 1650 mg 群では、被験者 16 名（各 8 名）に L-105 を 1100 及び 1650 mg 単回経口投与し、7～9 日の休薬後、1100 及び 1650 mg/day を 7 日間反復経口投与した。L-105 1100 及び 1650 mg/day の各投与群は単回投与群と同一の被験者であった。

年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、550、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 31.0 ± 8.1、30.9 ± 7.9 及び 33.8 ± 5.5 歳であった。体重はそれぞれ 64.6 ± 5.9、60.5 ± 6.6 及び 61.3 ± 5.5 kg、BMI はそれぞれ 21.85 ± 1.60、20.68 ± 1.88 及び 20.78 ± 1.69 kg/m^2 であった。いずれの投与群でも大きな違いは認められなかった。また、550 mg の空腹時投与→食後投与、食後投与→空腹時投与の年齢（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は、それぞれ 28.0 ± 7.9、34.0 ± 8.2 歳、体重は 63.0 ± 4.7、66.3 ± 7.2 kg であった。

2） 薬物動態の解析

a) 単回投与（空腹時）

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6-1 に示した。

L-105 単回経口投与時の血漿中薬物濃度の平均値は、投与群間でほぼ同様のパターンで推移した。血漿中薬物濃度は、投与後 0.75～1 時間に 550、1100 及び 1650 mg 群で、それぞれ 2.970 ± 1.647（平均値 ± 標準偏差）、5.47 ± 3.19 及び 4.596 ± 2.410 ng/mL まで上昇し、ほとんどの被験者で投与後 12～24 時間に定量下限（0.25 ng/mL）未満となった。

薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6-3 に示した。

C_{max}、AUC_{0-t} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、投与量に対して一定の傾向は認められず、いずれの薬物動態パラメーターも投与群間でほぼ一定であった。その他の薬物動態パラメーターについても、同様であった。

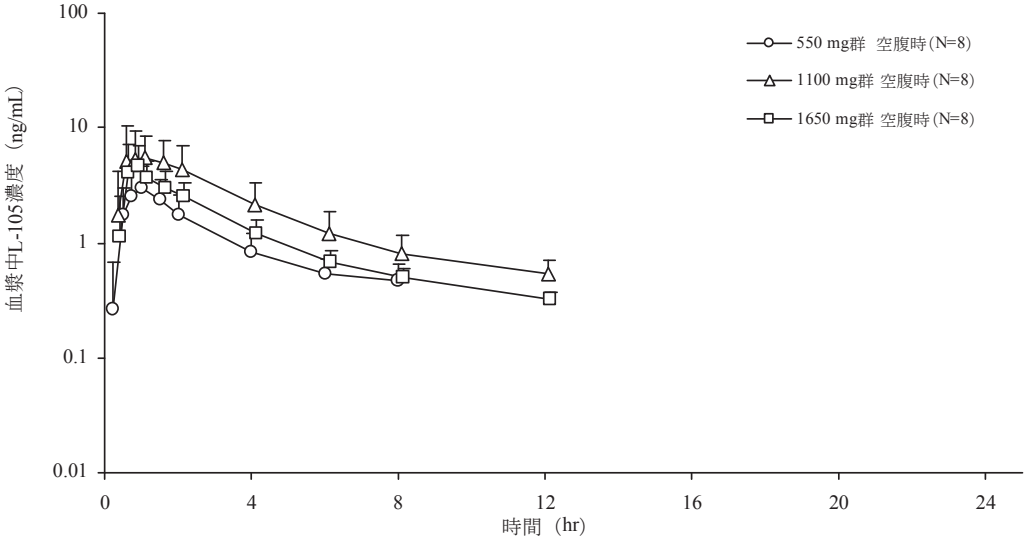


図 2.7.6-1. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（単回投与）（L-105/1-A）
対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-3. 薬物動態パラメーター（単回投与）（L-105/1-A）

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

対象：薬物動態の解析対象集団

b)　単回投与（食事の影響）

血漿中薬物濃度の推移を図 2.7.6-2 に示した。

L-105（550 mg）の食後投与では、空腹時投与に比べ薬剤の消化管吸収の開始が遅く、T_{max} 到達後の血漿中薬物濃度の平均値は高く推移した。いずれも、血漿中薬物濃度の平均値はほとんどの被験者で投与後 12～24 時間に定量下限（0.25 ng/mL）未満となった。

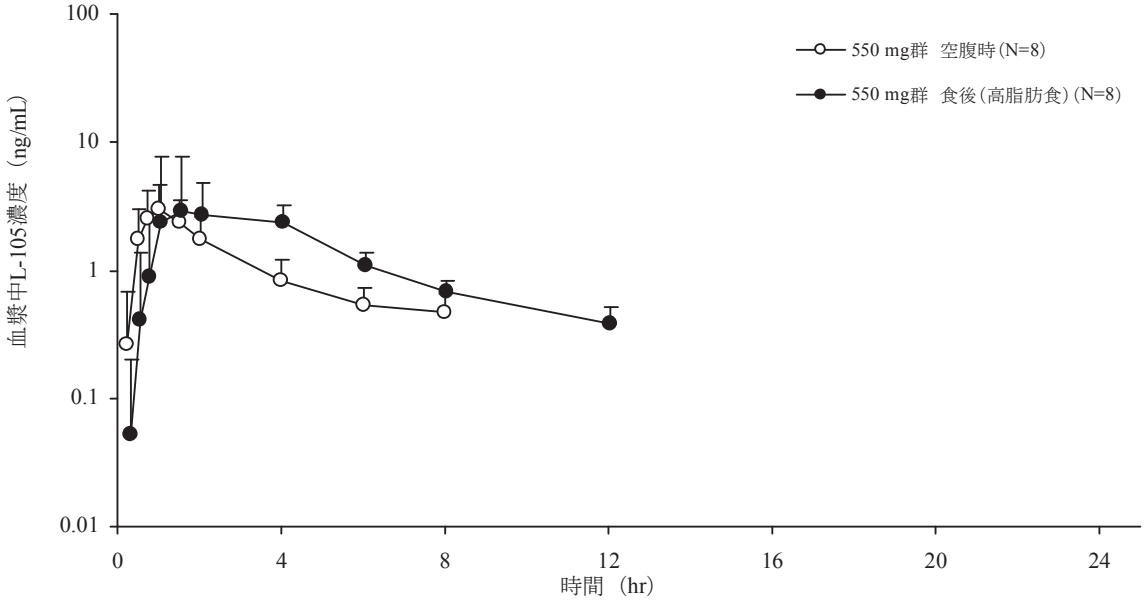


図 2.7.6-2. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）
（単回投与：食事の影響）（L-105/1-A）
対象：薬物動態の解析対象集団

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

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

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

表 2.7.6-4. 薬物動態パラメーター（単回投与：食事の影響）（L-105/1-A）

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

対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-5. 薬物動態パラメーターの食事の影響の検討（L-105/1-A）

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

対象：薬物動態の解析対象集団

c)　反復投与（食後）

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

L-105 反復経口投与時の血漿中薬物濃度の平均値は、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でそれぞれ同様のパターンで推移し、ほとんどの被験者で各投与の 24 時間後には定量下限（0.25 ng/mL）未満となった。

トラフ値（平均値 ± 標準偏差）は投与群内及び投与群間でほぼ一定であった。

C_{max}、$AUC_{0-\tau}$、T_{max} 及び $t_{1/2}$ は、各投与群の反復投与 1 及び 7 日目並びに投与群間でほぼ一定であった。また、その他の薬物動態パラメーターについても同様であった。

反復投与 7 日目の $AUC_{0-\tau}$ は、反復投与 1 日目の $AUC_{0-\infty}$ と比べて大きな違いは認められなかった（表 2.7.6-6）。

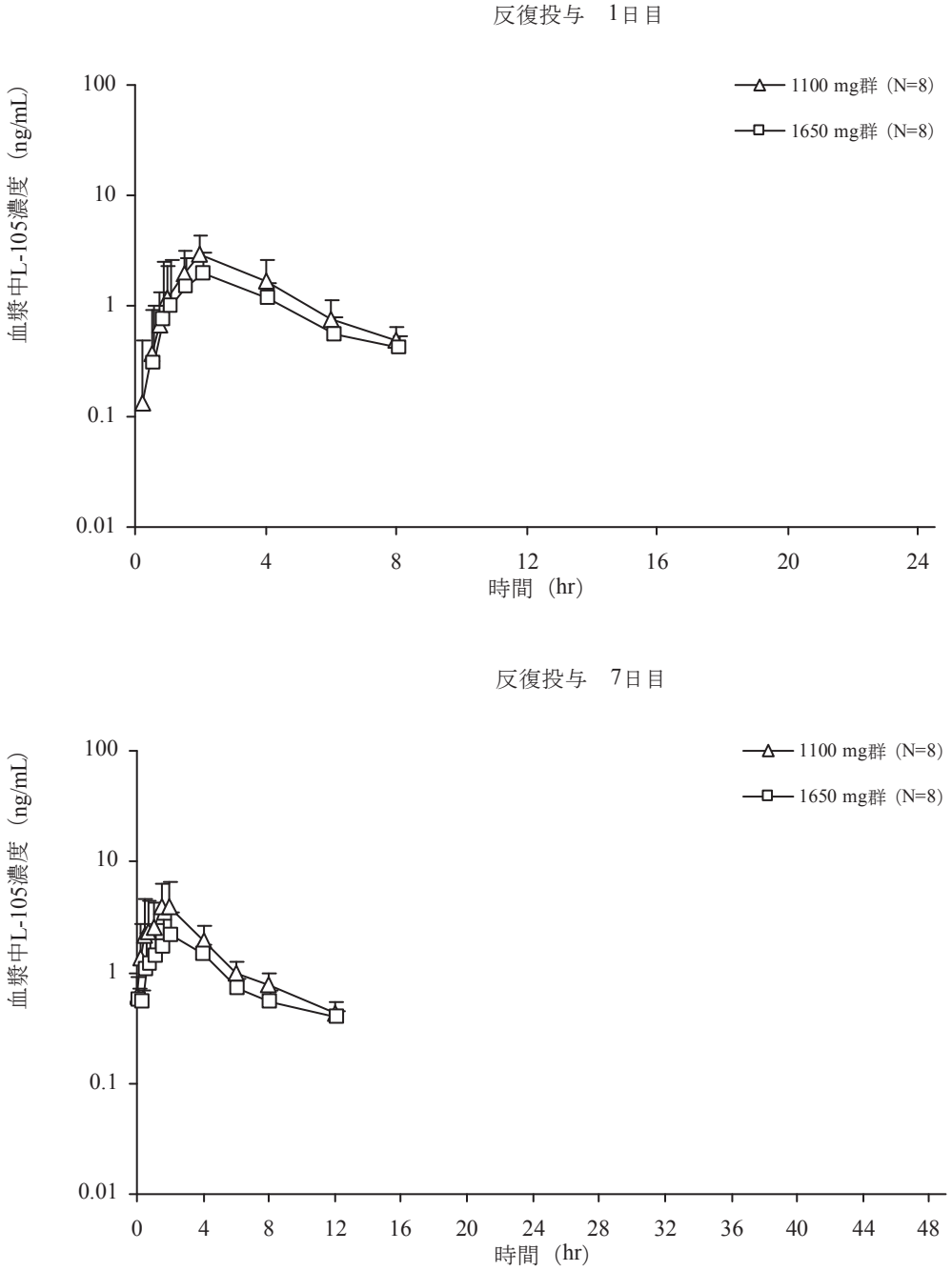


図 2.7.6-3. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（反復投与）（L-105/1-A）

対象：薬物動態の解析対象集団

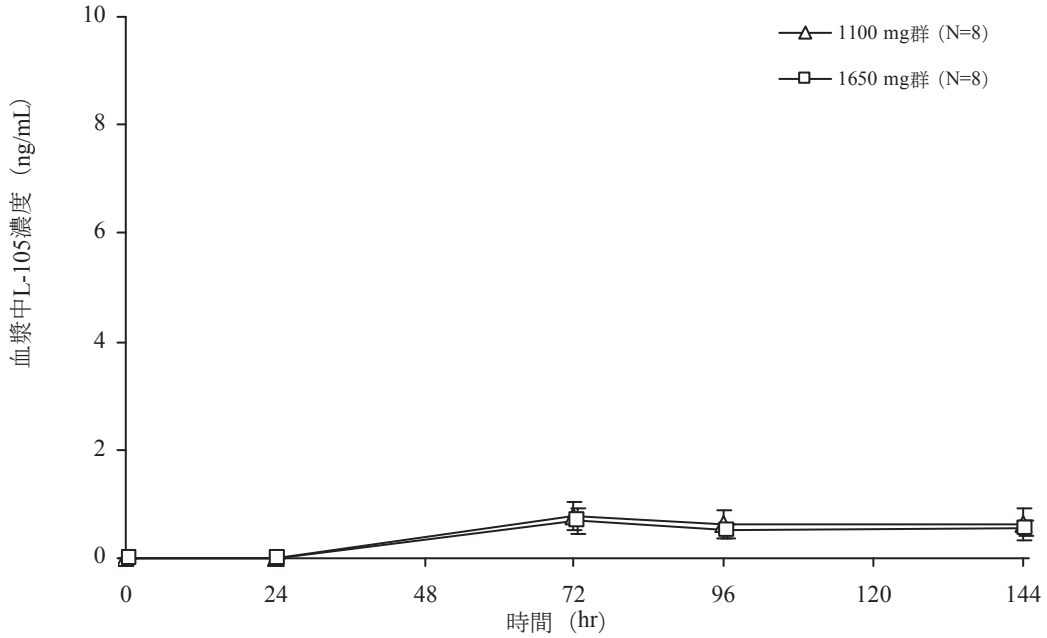


図 2.7.6-4. 血漿中薬物濃度推移（平均値 ± 標準偏差）（反復投与トラフ値）（L-105/1-A）

対象：薬物動態の解析対象集団

表 2.7.6-6. 薬物動態パラメーター（反復投与）（L-105/1-A）

投与群	試験日	要約統計量	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-t} (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\tau}$ (ng•hr/mL)	$AUC_{0-\infty}$ (ng•hr/mL)	T_{max} (hr)	λ_z (1/hr)	$t_{1/2}$ (hr)	CL/F (L/min)	Vd/F (L)	$AUC_{0-\tau,day7}/AUC_{0-\infty,day1}$
1100 mg群	1日目	例数	8	8	8	8	8	8	8	8	8	-
		平均値	3.333	11.64	12.02	13.31	2.0	0.21740	3.54	762.1	234462.8	-
		標準偏差	1.032	4.78	4.58	4.85	1.0	0.07852	1.25	247.9	116504.9	-
		中央値	3.340	10.83	11.26	12.04	2.0	0.21407	3.24	761.6	196309.6	-
		最小値	1.64	5.8	6.5	7.6	0.5	0.1127	1.8	394	112758	-
		最大値	4.85	21.5	21.5	23.3	4	0.3855	6.2	1208	411579	-
		幾何平均値	3.177	10.88	11.34	12.63	-	0.20621	3.36	726.0	211236.3	-
	7日目	例数	8	8	8	-	8	8	8	8	8	8
		平均値	4.660	19.60	18.36	-	1.8	0.12692	6.24	570.3	330841.2	1.430
		標準偏差	2.611	8.45	7.35	-	1.1	0.04643	2.61	218.1	268169.4	0.492
		中央値	3.835	16.74	16.74	-	1.8	0.11749	5.91	551.0	224026.8	1.343
		最小値	1.28	11.9	9.6	-	0.5	0.0601	3.7	282	125150	0.85
		最大値	9.75	38.1	32.5	-	4	0.1885	11.5	954	951463	2.31
		幾何平均値	4.025	18.33	17.16	-	-	0.11907	5.82	534.1	269159.5	1.359
1650 mg群	1日目	例数	8	8	8	6	8	6	6	6	6	-
		平均値	2.294	8.14	7.62	11.17	2.0	0.26006	3.22	950.9	235495.1	-
		標準偏差	1.463	4.66	3.90	4.43	0.9	0.11169	1.62	414.6	93969.1	-
		中央値	1.905	7.68	6.95	10.61	2.0	0.26987	2.68	867.1	218216.1	-
		最小値	0.700	2.4	2.7	5.6	0.75	0.1187	1.8	556	155715	-
		最大値	4.96	14.9	13.1	16.5	4	0.3898	5.8	1636	411077	-
		幾何平均値	1.919	6.92	6.72	10.40	-	0.23774	2.92	881.4	222435.2	-
	7日目	例数	8	8	8	-	8	7	7	8	7	6
		平均値	2.449	11.26	9.75	-	2.6	0.14083	5.74	1053.3	477083.8	1.017
		標準偏差	1.407	4.20	3.46	-	1.2	0.07241	2.05	372.8	251908.7	0.479
		中央値	1.790	10.98	9.12	-	2.0	0.12202	5.68	1030.4	357048.9	1.115
		最小値	1.01	5.6	5.6	-	1	0.0773	2.3	617	282487	0.44
		最大値	4.77	16.8	14.9	-	4	0.2966	9.0	1626	923786	1.64
		幾何平均値	2.120	10.51	9.21	-	-	0.12917	5.37	995.3	431042.4	0.906

対象：薬物動態の解析対象集団

3） 安全性の解析

単回投与において、L-105 550 mg 1 日 1 回（8 名）での曝露期間はクロスオーバー法のため 2 日間であった。L-105 1100 mg 及び 1650 mg 1 日 1 回（各 8 名）での曝露期間は 1 日間であった。

反復投与において、L-105 550 mg 1 日 2 回及び 1 日 3 回（各 8 名）での曝露期間は 7 日間であるが、1 日目及び 7 日目は 1 回のみの投与であった。

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

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

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

その他、臨床検査、内科的診察、身体所見、心電図検査及び糞便検査で臨床的に問題となる変動及び所見は認められなかった。

心電図パラメーターは単回及び反復投与後に問題となる変動は見られなかった。

単回投与における治験期間中の QTc 間隔について、カテゴリカル解析の結果、治験薬投与後に QTc 間隔が 450 ms を超えた被験者はいなかった。ΔQTc が 30 ms を超えた被験者は 24 名中 ΔQTcB で 1100 mg 群の 1 名のみであった。ΔQTcB 及び ΔQTcF で 60 ms を超えた被験者はいなかった。

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

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

また、反復投与における治験期間中の QTc 間隔について、カテゴリカル解析及びクロス集計の結果、治験期間中に QTcB 及び QTcF で 450 ms、ΔQTcB 及び ΔQTcF で 30 ms を超えた被験者はいなかった。

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

表 2.7.6-7. 有害事象発現例数及び発現率（単回投与）（L-105/1-A）

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

MedDRA/J Version 18.0

対象：安全性の解析対象集団

表 2.7.6-8. 有害事象発現例数及び発現率（反復投与）（L-105/1-A）

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

MedDRA/J Version 18.0

対象：安全性の解析対象集団

4）　結論

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

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

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

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

2.7.6.3　有効性及び安全性試験報告書

2.7.6.3.1　国内第 II/III 相臨床試験（L-105/2-A：5.3.5.1-1、参考資料）

（1）　試験方法

肝性脳症患者を対象として、L-105 の 400 mg（200 mg × 2 錠）を 1 日 3 回、14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチトールと比較した。試験方法の概略を表 2.7.6-9 に示した。

表 2.7.6-9. 試験方法の概略（L-105/2-A）

治験の標題	L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験
医学専門家	[redacted]
治験責任医師	[redacted]、他（合計 37 名）
治験実施施設	[redacted]、他（合計 37 医療機関）
治験実施期間	最初の被験者の組入れ日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 II/III 相
目的	肝性脳症患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 14 日間経口投与した際の有効性及び安全性を、ラクチトールを対照として評価する。
治験デザイン	多施設共同、ランダム化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較試験 対照薬にラクチトール（販売名：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 1 つで、日本の肝硬変診療ガイドライン（日本消化器病学会）で使用が推奨されていることによる。 本治験の開始前に医薬品医療機器総合機構と協議（医薬品前期第 II 相試験開始前相談）した結果、ダブルダミー法にて実施することは困難と判断し、評価者盲検にて実施した。 本治験は、動的割付け法を用いた中央登録により、L-105 群又はラクチトール群にランダムに割り付けた。割付け比は 1:1 とし、割付け調整因子を肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）、血中アンモニア濃度及び実施医療機関とした。
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：各群 90 名、合計 180 名 完了例：160 名（L-105 群 78 名、ラクチトール群 82 名） 解析時：安全性の解析対象集団　L-105 群 84 名、ラクチトール群 87 名 FAS　L-105 群 84 名、ラクチトール群 87 名 PPS　L-105 群 80 名、ラクチトール群 82 名 RFHE9701 試験を参考に、最終観察時点の L-105 及びラクチトールの血中アンモニア濃度の平均値をそれぞれ 85.7 及び 126.0 μg/dL、共通の標準偏差を 70.6 と設定した。また、L-105 及びラクチトールの PSE 指数の変化率の平均値をそれぞれ 65.1 及び 48.9%、共通の標準偏差を 32.1 と設定した。 本治験の主要評価項目は、血中アンモニア濃度とそれに次いで PSE 指数であり、閉検定手順により双方を同時に検証することを目標としている。そのため、血中アンモニア濃度についての検定及び PSE 指数の変化率についての検定の同時検出力を 85%以上と設定し、それぞれの検出力が 98.7 及び 87.1%で、第 1 種の過誤率 0.05 とし、両側 t 検定に基づく方法で必要被験者数を算出した。その結果、1 群 76 名となり、中止例及び評価欠測例の発生を考慮して 1 群 90 名とした。

表 2.7.6-9. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 1）

選択基準	1. 肝硬変と診断された患者。ただし、肝硬変でなくとも、門脈大循環短絡を有する患者であれば治験に参加することができる 2. 高アンモニア血症（血中アンモニア濃度 ≥ 80 μg/dL）の患者（登録時） 3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）I 又は II の患者（登録時） 4. 同意取得時の年齢が 20 歳以上、75 歳未満の日本人患者 5. 治験内容について十分な説明を受け、本人の文書同意が得られた患者。ただし、被験者となるべき者の同意能力の欠如などにより、治験責任（分担）医師が同意取得困難と判断した場合は、被験者本人の文書同意と併せて代諾者の文書同意を得ることで治験に参加することができる 6. 治験期間中の必要な時期に入院又は来院が可能な患者
除外基準	1. 精神性疾患（うつ病、仮面うつ病、統合失調症、認知症など）を合併している患者 2. 合併症及び既往歴（慢性腎不全、高血圧症、糖尿病、低血糖症、心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳変性疾患、悪性腫瘍など）について、治験責任（分担）医師が本治験の評価に影響すると判断した患者 3. 急性肝炎又は慢性肝炎の急性増悪期の患者 4. 肝細胞癌を合併している患者。ただし、治験薬投与 4 週前までに肝切除、ラジオ波焼灼術（RFA）、肝動脈塞栓療法（TAE）又は経皮的エタノール注入療法（PEIT）で局所治療し得た患者は治験に参加することができる 5. 治験期間中に肝細胞癌に対する新たな治療が予定されている患者 6. 登録後 6 ヵ月以内に肝移植の可能性のある患者 7. 以下のいずれかを合併している患者 ・ 定期的なドレナージを必要とする腹水 ・ 食道・胃静脈瘤破裂による出血 ・ 特発性細菌性腹膜炎 ・ 精神神経機能に影響するような重度の電解質異常 8. 以下の検査値のいずれかに該当する患者（登録時） ・ 総ビリルビン≥5.0 mg/dL ・ BUN≥25 mg/dL かつ血清クレアチニン≥2.0 mg/dL ・ ヘモグロビン≤8 g/dL ・ 血清カリウム≤2.5 mEq/L 9. 治験薬投与前 4 週以内に経内頸静脈的肝内門脈大循環短絡術（TIPS）を受けた患者 10. 治験薬投与前 1 週以内に抗菌薬（外用薬は除く）を使用した患者 11. 併用禁止薬の使用を中止することが不可能な患者 12. リファマイシン系抗菌薬若しくは合成二糖類に対しアレルギーの既往のある患者又はガラクトース血症の患者 13. 妊娠中（可能性を含む）若しくは授乳中の患者又は妊娠の意思のある患者（適当な避妊が不可能な場合も含む） 14. 治験薬投与前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた患者、又は過去にリファキシミンの投与を受けた患者 15. その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適格と判断した患者
治験薬	被験薬：L-105-200mg 錠（Lot No.[redacted]、[redacted]） 1 錠中に有効成分である L-105 を 200 mg 含有する。 対照薬：L-105-対照薬（Lot No.[redacted]） 16. 1 包（6 g）中ラクチトール水和物 6 g を含有する。

表 2.7.6-9. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 2）

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

表 2.7.6-9. 試験方法の概略（L-105/2-A）（続き 3）

統計手法	有効性： ［主要評価項目の解析］ 1. 最終評価時の血中アンモニア濃度について、L-105 のラクチトールに対する優越性をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて検証した。 2. 血中アンモニア濃度で有効性が検証された場合に、PSE 指数の変化率について、L-105 のラクチトールに対する優越性を t 検定を用いて検証した。 ［副次評価項目の解析］ 1. L-105 のラクチトールに対する最終評価時の各評価項目の差を、ベースラインを共変量とした共分散分析で比較した。 2. L-105 のラクチトールに対する身体的及び精神的サマリースコアの最終評価時とベースラインの差を t 検定で比較した。また、測定時期ごとに各投与群の下位尺度を集計した。 安全性： 1. 各投与群の有害事象の発現率を算出し、発現率の差の 95%信頼区間を構成した。 2. 臨床検査及び BTR について、測定時期ごとに各投与群の要約統計量を算出した。 3. 心電図検査について、測定時期ごとに各投与群で頻度集計した。 4. 各投与群の 1 日排便回数の平均値などを算出した。 5. 血漿中 L-105 濃度及び薬物動態パラメーター（C_{max}、T_{max}、AUC_{0-t}）の平均値及び標準偏差を算出した。 測定時期ごとに各投与群の腸内細菌数の平均値など及び分離菌の L-105 に対する最小発育阻止濃度を算出した。

（2） 試験成績

本治験では、計 172 名の被験者が登録され、そのうちの 1 名（L-105 群）が「除外基準 14」に該当することが判明し、治験薬を投与することなく脱落した。治験薬の投与を受けなかった 1 名を除く、171 名の全てのデータを解析対象とした。

1） 被験者背景

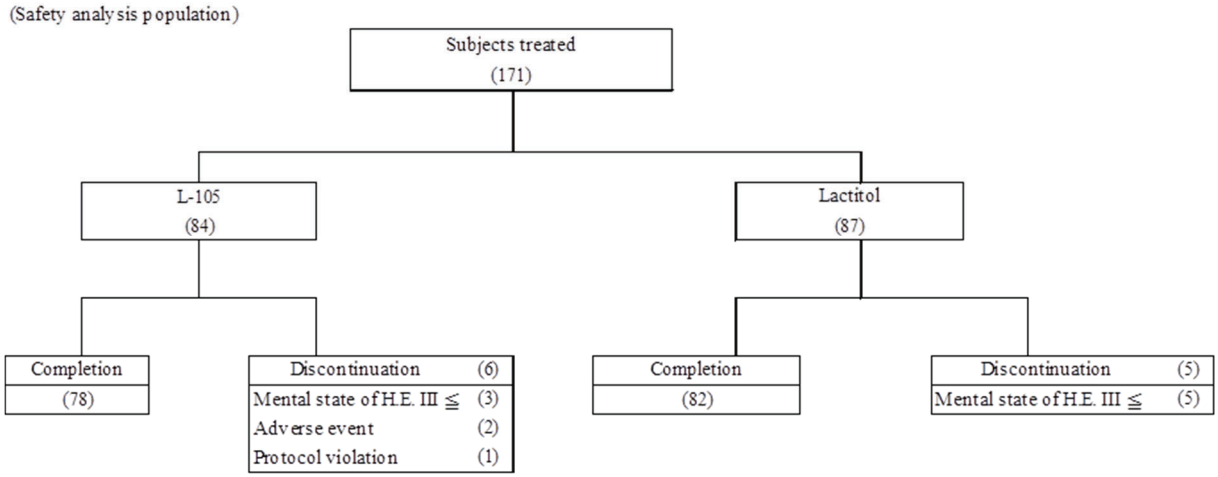


図 2.7.6-5. 被験者の内訳（L-105/2-A）

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

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

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

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

a) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 及び安全性の解析対象集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-10 に示した。

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

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

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

b)　肝性脳症の基準値の特性

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

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

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

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

表 2.7.6-10. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-A）

(FAS)

(%)

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

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

(FAS)

(%)

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

3） 治験の遵守状況の測定

a） 服薬遵守状況

安全性の解析対象集団では、L-105 群及びラクチトール群のいずれも、各調査期間（Day 1～Day 4 の前日、Day 4～Day 8 の前日、Day 8～Day 15 の前日）の服薬率及び全体の服薬率（L-105 群：予定される服薬錠数に対する実際の服薬錠数の割合、ラクチトール群：予定される服薬回数に対する実際の服薬回数の割合）は、ほとんどの被験者で 100%であった。

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

b） 治験薬の投与期間

治験薬の投与期間を表 2.7.6-11 に示した。

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

表 2.7.6-11. 治験薬の投与期間（L-105/2-A）

(FAS)

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

4） 有効性の解析（主要評価項目）

有効性評価の主要な解析対象集団は FAS とした。

a） 血中アンモニア濃度

肝性脳症患者に L-105 又はラクチトールを 1 日 3 回、14 日間経口投与したときの最終評価時の血中アンモニア濃度について、L-105 のラクチトールに対する優越性をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて検証し、表 2.7.6-12 に示した。

主要評価項目である血中アンモニア濃度について、L-105 の優越性を示すことはできなかった（p=0.5449；共分散分析）。すなわち、ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニア濃度の平均値は、L-105 群が 119.94 μg/dL 及びラクチトール群が 124.94 μg/dL で、群間差は-4.99 μg/dL（95%信頼区間：-21.25～11.26 μg/dL）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=05449）。

表 2.7.6-12. 血中アンモニア濃度（L-105/2-A）

(FAS)

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

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

b)　PSE 指数（参考）

本治験の検定は閉手順で実施し、血中アンモニア濃度の優越性を検証した後、PSE 指数の変化率の優越性を証明することとしていた。解析した結果、血中アンモニア濃度の優越性が検証されなかったため、PSE 指数（変化率）の検討には至らなかった。

参考として、PSE 指数の最終評価時とベースラインの変化率について、FAS での L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較し、表 2.7.6-13 に示した。FAS での PSE 指数の変化率（平均値 ± 標準偏差）は L-105 群が 38.575 ± 38.635%及びラクチトール群が 33.000 ± 43.992%で、群間差は 5.575%（95%信頼区間：-7.217～18.367%）と L-105 の方が肝性脳症に対して効果を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.3906）。

表 2.7.6-13. PSE 指数の変化率（L-105/2-A）

(FAS)

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

5）　有効性の解析（副次評価項目）

a)　肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

最終評価時の肝性脳症昏睡度について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-14 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）。

表 2.7.6-14. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）（L-105/2-A）

(FAS)

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

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

b)　血中アンモニア（グレード）

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

ベースラインで調整した最終評価時の血中アンモニアグレードの平均値の群間差は-0.2（95%信頼区間：-0.6～0.2）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.2718）。

c)　羽ばたき振戦（グレード）

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

ベースラインで調整した最終評価時の羽ばたき振戦グレードの平均値の群間差は-0.1（95%信頼区間：-0.3～0.0）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.1688）。

d)　精神神経機能

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

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-A）グレードについて、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-15 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の平均値は L-105 群が 1.0 及びラクチトール群が 1.1 で、群間差は-0.1（95%信頼区間：-0.3～0.2）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.5113）。

表 2.7.6-15. 精神神経機能（Number connection test-A）グレード（L-105/2-A）

(FAS)

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

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

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-A）について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-16 に示した。

ベースラインで調整した最終評価時の精神神経機能（Number connection test-A）の平均値は L-105 群が 41.67 秒及びラクチトール群が 45.81 秒であり、群間差は-4.14 秒（95%信頼区間：-9.38～1.10 秒）と L-105 群の方が低値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.1203）。

表 2.7.6-16. 精神神経機能（Number connection test-A）（L-105/2-A）

(FAS)

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

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

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

最終評価時の精神神経機能（Number connection test-B）について、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較し、表 2.7.6-17 に示した。

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

表 2.7.6-17. 精神神経機能（Number connection test-B）（L-105/2-A）

(FAS)

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

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

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

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

ベースラインで調整した最終評価時の精神神経機能（Digit symbol test）の平均値の群間差は 0.1（95%信頼区間：-1.1～1.4）と L-105 群の方が高値であったものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.8103）。

e) 脳波（グレード）

最終評価時の脳波グレードについて、L-105 のラクチトールに対する群間差をベースラインを共変量とした共分散分析を用いて比較した。ベースラインで調整した最終評価時の脳波グレードの平均値は、投与群間で有意ではなかった（p=0.6700）。

f) QOL

i) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の最終評価時とベースラインの変化量について、L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較した。

QOL（SF-8：身体的サマリースコア）の変化量の群間差は 0.300%（95%信頼区間：-2.346～2.946%）と L-105 の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.8229）。

ii) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の最終評価時とベースラインの変化量について、L-105 のラクチトールに対する群間差を t 検定を用いて比較した。

QOL（SF-8：精神的サマリースコア）の変化量の群間差は 1.344%（95%信頼区間：-0.876～3.565%）と L-105 の方が改善を示したものの、投与群間で有意ではなかった（p=0.2336）。

ii) QOL（SF-8：下位尺度の集計）

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

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

6） 有効性の解析（その他の評価項目）

有効性の評価項目について、要約統計量を表 2.7.6-18 に示した。

表 2.7.6-18. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A）

(FAS)

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

表 2.7.6-54. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/2-A）（続き）

(FAS)

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

a) 血中アンモニア濃度

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

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

b) PSE 指数

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

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

c) 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

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

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

d) 血中アンモニア（グレード）

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

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

e) 羽ばたき振戦（グレード）

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

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

f) 精神神経機能

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

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

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

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

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

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

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

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

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

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

L-105 は精神神経機能（Digit symbol test）を Day 4 で増加させ、その状態を Day 15 まで維持していた。L-105 群の精神神経機能（Digit symbol test）（平均値 ± 標準偏差）は、ベースラインの

9.2 ± 5.9 個に対して、最終評価時に 11.9 ± 6.0 個であり、有意に増加させた（p<0.0001；t 検定）。

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

g) 脳波（グレード）

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

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

h) QOL

i) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

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

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

ii) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

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

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

i) PSE 指数（脳波を含む）

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

PSE 指数の変化率（脳波を含む）の平均値の群間差は-8.196%と L-105 の方が肝性脳症に対して効果を示したものの、投与群間で有意ではなかった（95%信頼区間：-29.870～13.478%）。

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

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

j)　血中アンモニア濃度（共変量に年齢を加えた追加解析）

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

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

7)　薬物動態の解析

a)　血漿中薬物動態の推移

薬物濃度の検討は、L-105 群の実施可能な被験者のみで、Day 8 以後の治療期に実施した。採血時期は、1 回目（朝）の投与前、投与後 1、2、3 及び 4 時間（合計 5 ポイント）とした。

治験薬を投与した L-105 群の 84 名のうち、実施可能な被験者は合計 38 名であった［Child-Pugh 分類（肝機能障害の程度を示す指標で、「C」が最も重度）「A」が 4 名、「B」が 25 名、「C」が 9 名］。

血漿中 L-105 濃度の推移を図 2.7.6-6 に示した。Day 8 以後の治療期での、1 回目（朝）の投与前の血漿中 L-105 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、全被験者が 15.61 ± 9.81 ng/mL であり、Child-Pugh 分類別では「A」、「B」及び「C」の順で、それぞれ 8.87 ± 4.29、15.18 ± 8.72 及び 19.80 ± 12.93 ng/mL であった。

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

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

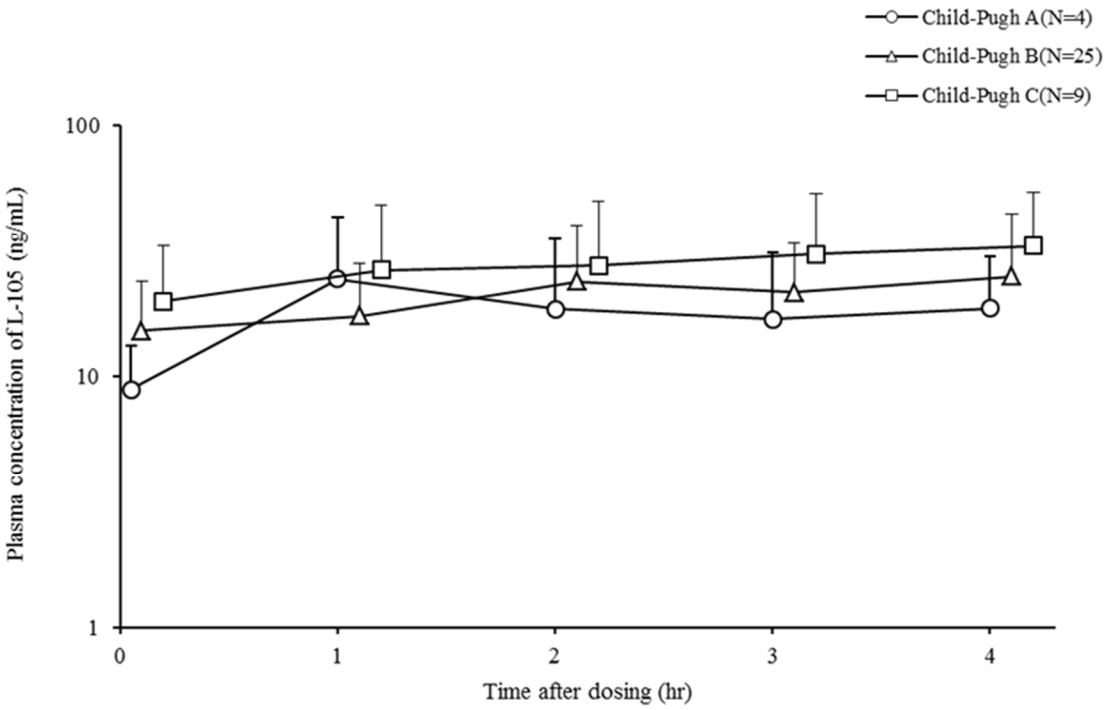


図 2.7.6-6. 血漿中薬物濃度推移（平均値 + 標準偏差）（Child-Pugh 分類別）（L-105/2-A）

b)　**薬物動態パラメーター**

L-105 の薬物動態パラメーターを表 2.7.6-19 に示した。

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

表 2.7.6-19. 薬物動態パラメーター（L-105/2-A）

(Safety analysis population)

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

NC : Not Calculated

8） 安全性の解析

a) 有害事象の分析

安全性の解析対象集団 171 名に発現した有害事象のうち、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 2.7.6-20 に示した。有害事象の発現率は、L-105 群が 34.5%（29/84 名）及びラクチトール群が 27.6%（24/87 名）であった。

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

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

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

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

ラクチトール群の副作用は、下痢が 4.6%（4/87 名）、脱水、体位性めまい、動悸、腹部不快感、悪心、口内炎、嘔吐、肛門出血、倦怠感及び発熱が各 1.1%（1/87 名）であった。

副作用のうち、投与群で発現率に偏りのある事象は下痢で、L-105 群の 0%（0/84 名）に対して、ラクチトール群の 4.6%（4/87 名）に発現した。

表 2.7.6-20. 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）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg （N=84）		ラクチトール （N=87）	
	発現例数	発現率 （%）	発現例数	発現率 （%）
感染症および寄生虫症				
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

b) その他の重篤な有害事象

重篤な有害事象として肝性脳症が 171 名中 4 名に 4 件発現した（L-105 群が 3 名 3 件及びラクチトール群が 1 名 1 件）。

c) 臨床検査値の評価

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。

d) 心電図検査

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

e) 排便回数

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

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

f) 糞便検査

治験薬を投与した L-105 群の 84 名のうち、投与前後の 2 回の糞便検査が実施可能であった被験者は 7 名であった。

i) 腸内細菌叢（培養法）

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

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

ii) 臨床分離株における L-105 に対する最小発育阻止濃度

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

測定株数が 7 以上の菌種のうちで、好気性菌で 50%最小発育阻止濃度（MIC_{50}）が 1 μg/mL 以下であったものは、*Staphylococcus aureus*、*Coagulase negative Staphylococcus*、*Enterococcus faecalis*、*Enterococcus faecium*、*Enterococcus avium* 及び *Enterococcus species*［感受性試験最終報告書（試験番号 PNM12B068）の Table 39～41 を除く］（MIC_{50} 及び MIC の範囲がいずれも≤ 0.001 μg/mL）、*α-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} が 0.5 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.12～2 μg/mL）並びに *γ-hemolytic Streptococcus*（MIC_{50} が 1 μg/mL 及び MIC の範囲が 0.5～32 μg/mL）であった。

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

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

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

9） 結論

本治験を実施した結果、主要評価項目である血中アンモニア濃度について、ラクチトールに対する L-105 の優越性を検証することはできなかった。ただし、副次評価項目では、精神神経機能（Number connection test-B）がラクチトール群と比べて L-105 群で有意に改善した。さらに、有効性評価項目について、L-105 の投与前後で比較した結果、全ての評価項目（血中アンモニア濃度、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test、QOL 及び PSE 指数）で、L-105 は有意な改善を示し、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が明らかとなった。なお、脳波については実施した被験者数が不十分であったため、十分に評価することができなかった。

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

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

2.7.6.3.2　国内第 II/III 相試験（L-105/2-B：5.3.5.2-1、評価資料）

（1）　試験方法

小児肝性脳症患者を対象に、L-105 の 400 mg（200 mg × 2 錠）を 1 日 3 回、12 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価した。試験方法の概略を表 2.7.6-21 に示した。

表 2.7.6-21. 試験方法の概略（L-105/2-B）

治験の標題	L-105 の小児肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験
医学専門家	[redacted]（契約期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） [redacted]（契約期間：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）
治験責任医師	[redacted]、他（合計 26 名）
治験実施施設	[redacted]、他（合計 26 医療機関）
治験実施期間	最初の被験者の登録日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 最後の被験者の完了日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日
開発のフェーズ	第 II/III 相
目的	小児肝性脳症患者に、L-105-200mg 錠を 12 週間経口投与した際の有効性、安全性及び薬物動態を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：20 例以上 解析時：安全性の解析対象集団　21 例 FAS　20 例 血中アンモニア濃度の経時推移を有効性の主要評価項目とし、施設等への聞き取り調査結果等を踏まえて実施可能性の観点から 20 名を設定した。さらに、日本人小児患者におけるより多くの情報を収集することが重要と考えることから、目標例数を「20 名以上」と設定した。なお、登録例数が 20 名に達した場合でも、治験実施期間内に治験終了できる範囲で被験者の登録を継続し、治験薬投与の機会を提供することとした。
選択基準	1）　同意取得時の年齢が 18 歳未満の日本人 2）　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） 3）　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） 4）　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 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。

表 2.7.6-21. 試験方法の概略（L-105/2-B）（続き 1）

除外基準	1） 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 2） 慢性肝疾患の急性増悪期の者 3） 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 4） 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 5） 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 6） 併用禁止薬の使用を中止することが不可能な者 7） 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 8） 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 9） 治験薬投与前 16 週以内に他の治験薬の投与を受けた者 10） 錠剤（直径 10.2 mm）の服用が困難な者 11） 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） 12） 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
治験薬	L-105-200mg 錠 1 錠中に有効成分である L-105（リファキシミン）を 200 mg 含有する。
投与量	L-105：1200 mg/day
投与方法	L-105-200mg 錠 2 錠（リファキシミンとして 400 mg）を 1 日 3 回、毎食後に経口投与する。
評価項目と評価基準	有効性： ［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、精神神経機能 安全性： 有害事象、臨床検査、心電図検査、糞便検査 ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察時点までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 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。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。 薬物動態： 血漿中 L-105 濃度、薬物動態パラメーター（AUC、C_{max}）

表 2.7.6-21. 試験方法の概略（L-105/2-B）（続き 2）

統計手法	有効性： ［主要評価項目の解析］ 血中アンモニア濃度の平均値及び標準偏差の経時推移図を作成した。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%信頼区間を算出した ［その他の評価項目の解析］ 肝性脳症昏睡度及び精神神経機能の平均値及び標準偏差の経時推移図を作成した。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%信頼区間を算出した。ただし、精神神経機能の評価は 3 名以上で実施された場合にのみ実施した 安全性： 1） 有害事象の発現率を算出した 2） 臨床検査について、測定時期ごとに要約統計量を算出した 3） 心電図検査について、測定時期ごとに頻度集計した 4） 糞便検査について、測定時期ごとに 16S rRNA 次世代シーケンシング解析を用いた系統分類を実施し、門レベルから属レベルまでの分類ごとに各検体の菌叢割合の図を作成し、腸内細菌叢の変動を検討した。また、分離菌のリファキシミンに対する最小発育阻止濃度を算出し、その分布の 50 パーセント点、90 パーセント点及びその範囲を算出した 薬物動態： 1） 血漿中 L-105 濃度のトラフ値の平均値及び標準偏差を算出した 母集団薬物動態解析により、薬物動態パラメーター（AUC、C_{max}）を推定した

（2） 試験成績

1） 被験者背景

治験の終了状況を図 2.7.6-7 に示した。

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。

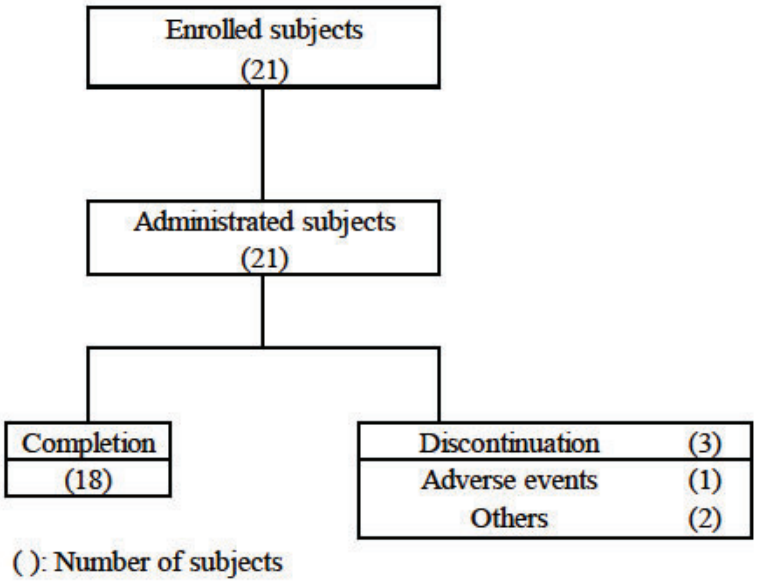


図 2.7.6-7. 治験の終了状況（L-105/2-B）

治験実施計画書からの重要な逸脱は、1 例に 1 件（4.8%）発生した。逸脱の内容は「併用禁止薬に関する逸脱」で、被験者番号[redacted]に発生した。

2)　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（被験者番号：[redacted]）は、有効性の評価が全く行われていない被験者であった。

安全性の解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-22 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。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（52.4%）、12 歳以上 17 歳以下が 10 例（47.6%）であった。基礎疾患は、先天性門脈欠損症が 8 例（38.1%）と最も多く、続いて門脈圧亢進症が 7 例（33.3%）、肝硬変が 5 例（23.8%）、胆道閉鎖症が 4 例（19.0%）、リジン尿性蛋白不耐症が 1 例（4.8%）であった。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 97.18 ± 32.56 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 13 例（61.9%）と最も多く、続いて昏睡度 I が 8 例（38.1%）であった。昏睡度 II の被験者の組み入れはなかった。Number connection test-A は 59.53 ± 34.85 秒（平均値 ± 標準偏差、以下同様）で、Number connection test-A グレードは 1.6 ± 1.3 であった。Number connection test-B は 102.06 ± 51.53 秒であった。

なお、安全性の解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性も、FAS と同様であった。

表 2.7.6-22. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B）

(Safety analysis population)

(%)

Item	Unit	Summary statistics (N=21)	
Sex		Male	7 (33.3)
		Female	14 (66.7)
Age	(years)	N	21
		Mean	11.2
		SD	3.6
		Min	5
		Q1	8.0
		Median	11.0
		Q3	14.0
		Max	16
		<5 years	0 (0.0)
		5-11 years	11 (52.4)
		12-17 years	10 (47.6)
Weight	(kg)	N	21
		Mean	42.32
		SD	18.74
		Min	17.8
		Q1	29.70
		Median	43.80
		Q3	52.00
		Max	93.5
Medical history/ Complications		Yes	21 (100.0)
		No	0 (0.0)
Previous medication		Yes	20 (95.2)
		No	1 (4.8)
Basic diseases[a]		Hepatic cirrhosis	5 (23.8)
		Biliary atresia	4 (19.0)
		Portal hypertension	7 (33.3)
		Congenital absence of the portal vein	8 (38.1)
		Wilson disease	0 (0.0)
		Urea cycle disorder	0 (0.0)
		Lysinuric protein intolerance	1 (4.8)
Standard 12-lead ECG		No	10 (47.6)
		Yes; Not clinically significant	11 (52.4)
		Yes; Clinically significant	0 (0.0)

表 2.7.6-22. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/2-B）（続き）

Item	Unit	Summary statistics (N=21)	
Blood ammonia level	(μg/dL)	N	21
		Mean	97.18
		SD	32.56
		Min	67.0
		Q1	76.64
		Median	84.00
		Q3	105.00
		Max	182.0
Mental state of H.E.		Suspected H.E.	13 (61.9)
		I	8 (38.1)
		II	0 (0.0)
Number connection test-A	(sec)	N	21
		Mean	59.53
		SD	34.85
		Min	23.9
		Q1	35.70
		Median	45.40
		Q3	71.10
		Max	120.0
Number connection test-A grade		N	21
		Mean	1.6
		SD	1.3
		Min	0
		Q1	1.0
		Median	1.0
		Q3	2.0
		Max	4
Number connection test-B	(sec)	N	21
		Mean	102.06
		SD	51.53
		Min	32.9
		Q1	61.00
		Median	84.30
		Q3	139.80
		Max	180.0

a: multiple choice allowed

3)　治療の遵守状況の測定

治験薬の投与期間と服薬状況を表 2.7.6-23 に示した。本章は、全て FAS を対象に解析した。

1 例の被験者（被験者番号：[redacted]）において、中等度の胃腸障害（悪心）が発現し副作用と判断されたため、減量規定に従い用量を 1 回 2 錠 1 日 3 回から 1 回 1 錠 1 日 3 回へ変更した。

表 2.7.6-23. 治験薬の投与期間と服薬状況（L-105/2-B）

(FAS)

(%)

Item	Unit	Summary statistics (N=20)	
Duration of treatment	(days)	N	20
		Mean	78.0
		SD	19.3
		Min	14
		Q1	83.0
		Median	84.0
		Q3	85.0
		Max	87
Number of administrated subjects	(N)	Day 1-Day 7	20 (100.0)
		Day 8-Day 14	20 (100.0)
		Day 15-Day 28	19 (95.0)
		Day 29-Day 56	19 (95.0)
		Day 57-Day 84	18 (90.0)
		Day 85-Day 91	7 (35.0)
		Total	20 (100.0)
Final compliance	(%)	N	20
		Mean	97.52
		SD	3.24
		Min	86.8
		Q1	97.71
		Median	98.50
		Q3	99.22
		Max	100.0

4） 有効性の解析（主要評価項目）

本章は、全て FAS を対象に解析した。

血中アンモニア濃度の経時推移図を図 2.7.6-8 に、血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）を図 2.7.6-9 に示した。また血中アンモニア濃度の差の信頼区間を表 2.7.6-24 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 95%信頼区間が 0 を含んでおり、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。

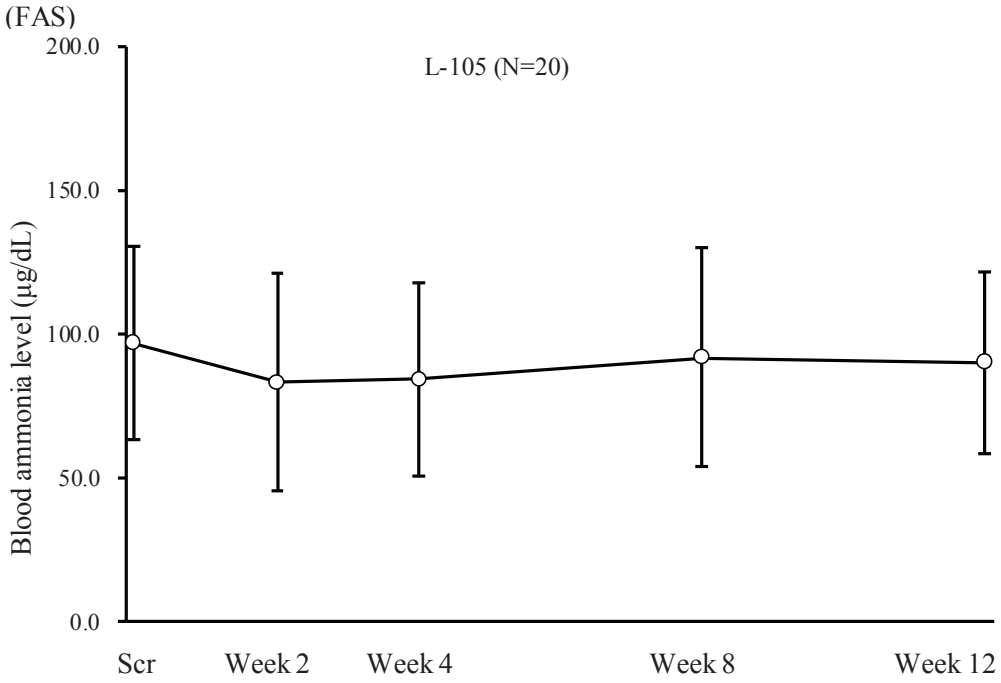


図 2.7.6-8. 血中アンモニア濃度の経時推移図（L-105/2-B）

(FAS)

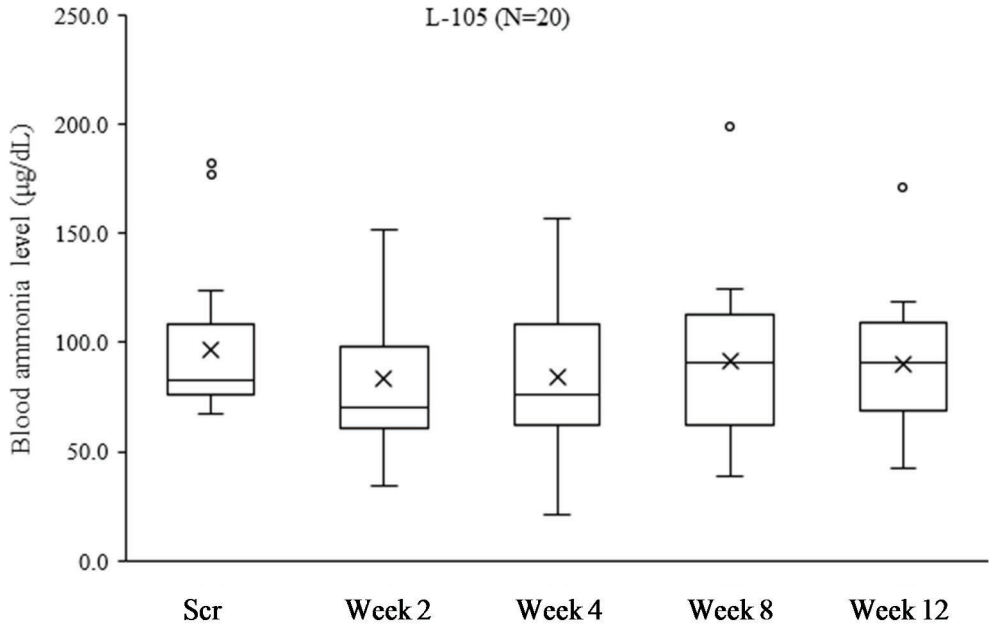


図 2.7.6-9. 血中アンモニア濃度の経時推移図（Box plot）（L-105/2-B）

表 2.7.6-24. 有効性評価項目の差の信頼区間（L-105/2-B）

(FAS)

Item	Unit	Visit		N	Diff	95%CI	
						Lower	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
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

表 2.7.6-24. 有効性評価項目の差の信頼区間（L-105/2-B）（続き）

Item	Unit	Visit		N	Diff	95%CI Lower	95%CI 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-A grade		Visit 4 (Week 2)	Visit 4 - Baseline	19	-0.3	-0.7	0.2
		Visit 5 (Week 4)	Visit 5 - Baseline	19	0.1	-0.4	0.5
		Visit 6 (Week 8)	Visit 6 - Baseline	18	-0.3	-0.8	0.1
		Visit 7 (Week 12)	Visit 7 - Baseline	17	0.0	-0.5	0.5
		End of Treatment	EOT - Baseline	19	-0.1	-0.5	0.4
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

5)　有効性の解析（その他の評価項目）

肝性脳症昏睡度、精神神経機能の差の信頼区間を表 2.7.6-24 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 として取り扱い、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 95%信頼区間が 0 を含まないため、ベースラインからの変化量は有意であり、肝性脳症昏睡度の低下がみられた。

精神神経機能の評価に用いた Number connection test-A 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-A グレードはスクリーニング検査時に 1.6 ± 1.4、Week 2 時点で 1.4 ± 1.6、Week 12 時点で 1.6 ± 1.5 であり、最終評価時は 1.4 ± 1.5 であった。投与期間を通じて大きな変化はみられなかった。Number connection test-B はについて、値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 95%信頼区間が 0 を含んでおり、Number connection test-A においてベースラインからの精神神経機能の有意な改善はみられなかった。Number connection test-A グレードのベースラインからの変化量は、Week 2 時点で−0.3（−0.7〜0.2）であり、Week 12 時点では 0.0（−0.5〜0.5）であった。なお最終評価時は−0.1（−0.5〜0.4）であった。いずれの時点においても 95%信頼区間が 0 を含んでおり、Number connection test-A グレードにおいてベースラインからの精神神経機能の有意な改善はみられなかった。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。Week 2、Week 12 及び最終評価時において 95%信頼区間が 0 を含まないため、ベースラインからの変化量は有意であり、Number connection test-B において、ベースラインからの精神神経機能の改善がみられた。

a)　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 はスクリーニング検査時の 36 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 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、いずれにおいても主要評価項目と同様に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。

6） 薬物動態の解析

薬物動態の検討は、薬物動態の解析対象集団を対象に実施した。なお、安全性の解析対象集団と同一であった。

a） 血漿中 L-105 濃度（トラフ値）

血漿中 L-105 濃度のトラフ値（投与開始後 8 日目及び 15 日目の 1 回目投与直前に採血）の要約統計量を表 2.7.6-25 に示した。

Day 8 及び Day 15 の治験薬投与前の血漿中濃度はそれぞれ 6.92 ± 4.74 ng/mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）及び 7.86 ± 6.42 ng/mL であり、各被験者において両時点で同様の値を示した。

表 2.7.6-25. 血漿中 L-105 濃度のトラフ値（L-105/2-B）

Table 9.4. Plasma drug concentrations of L-105 (Trough value)

(PK analysis population)

Unit: (ng/mL)

Day	Visit	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max
Day 8	Visit 3 (Week 1)	20	6.92	4.74	0.387	3.89	5.72	10.21	16.6
Day 15*	Visit 4 (Week 2)	20	7.86	6.42	0.738	3.97	7.34	9.41	26.7

NC: Not Calculated

*In case of [redacted], administration dose was decreased from 1,200 mg/day to 600 mg/day after the morning of Day 8 because of AE. However, the data on Day 15 of [redacted] was used in the calculation without any change.

b） 薬物動態パラメーター（母集団薬物動態解析）

21 例の被験者を対象とし、血漿中濃度データ 103 点を用いて母集団薬物動態解析を実施した。得られた最終モデルを用いてモンテカルロシミュレーションを行い、患者ごとに L-105 400

mg を 1 日 3 回投与した場合の定常状態の薬物動態パラメーター（$AUC_{0-\tau}$、C_{max}）を推定した。その要約統計量を表 2.7.6-26 に示した。

L-105 400 mg を 1 日 3 回投与した場合の定常状態の薬物動態パラメーターの推定値は、$AUC_{0-\tau}$ が 157.1 ± 72.2 ng·hr/mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、C_{max} が 29.3 ± 13.3 ng/mL であった。

表 2.7.6-26. 薬物動態パラメーターの要約統計量（L-105/2-B）

(PK analysis population)

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

$\tau = 8$

7） 安全性の解析

本章は、全て安全性の解析対象集団を対象に解析した。

a) 有害事象の分析

有害事象は 21 例中 11 例（52.4%）に 24 件発現し、そのうち副作用は 3 例（14.3%）に 3 件発現した。有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-27 に、副作用の発現例数及び発現率を表 2.7.6-28 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、悪心が各 2 例（9.5%）、その他は全て各 1 例（4.8%）であった。副作用の内訳は、腹痛、悪心、血中ビリルビン増加が各 1 例（4.8%）であった。

発現した有害事象で試験終了時に未回復であったものは、その後症状の消失が確認された。

本治験では死亡例は認められなかった。重篤な有害事象（治験薬との因果関係なし）が 1 例に発現した。また治験薬の投与中止に至った有害事象が 1 例に発現し、重篤な有害事象と同一症例同一事象であった。

表 2.7.6-27. 有害事象の発現例数及び発現率（L-105/2-B）

(Safety analysis population)

System organ class (SOC) Preferred terms (PT)	N=21		
	No. of event	No. of subject	Incidence %
Total	24	11	52.4
感染症および寄生虫症	4	3	14.3
麦粒腫	1	1	4.8
上咽頭炎	3	2	9.5
神経系障害	1	1	4.8
頭痛	1	1	4.8
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	9.5
鼻出血	1	1	4.8
アレルギー性鼻炎	1	1	4.8
胃腸障害	8	6	28.6
腹痛	1	1	4.8
下痢	3	2	9.5
腸炎	1	1	4.8
悪心	2	2	9.5
嘔吐	1	1	4.8
皮膚および皮下組織障害	2	1	4.8
紅斑	1	1	4.8
そう痒症	1	1	4.8
一般・全身障害および投与部位の状態	5	5	23.8
インフルエンザ様疾患	1	1	4.8
末梢性浮腫	1	1	4.8
発熱	3	3	14.3
臨床検査	1	1	4.8
血中ビリルビン増加	1	1	4.8
傷害、中毒および処置合併症	1	1	4.8
第２度熱傷	1	1	4.8

MedDRA/J Version 25.1

表 2.7.6-28. 副作用の発現例数及び発現率（L-105/2-B）

(Safety analysis population)

System organ class (SOC) Preferred terms (PT)	N=21		
	No. of event	No. of subject	Incidence %
Total	3	3	14.3
胃腸障害	2	2	9.5
腹痛	1	1	4.8
悪心	1	1	4.8
臨床検査	1	1	4.8
血中ビリルビン増加	1	1	4.8

MedDRA/J Version 25.1

b)　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。

減量投与開始後に、新たに有害事象（上咽頭炎）が発現したが、軽度であり治験薬との因果関係も否定された。他の安全性の評価項目において、特筆すべき異常はみられなかった。

c)　その他の重篤な有害事象

1 例（被験者番号：[redacted]）に腸炎が 1 件発現した。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。

d)　臨床検査値の評価

有害事象として取り扱った事象以外には、臨床検査値に特記すべき変動は認められなかった。

e)　バイタルサイン、体重

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なかった。

f)　心電図検査

治験期間を通じて、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。スクリーニング検査時に異常有（臨床的に問題なし）と判定された被験者は 11 例（52.4%）であった。

Week 2 時点で異常有（臨床的に問題なし）と判定された被験者は 9 例（42.9%）で、Week 12 時点では 11 例（52.4%）であった。

g) 糞便検査（腸内細菌叢 16S rRNA 次世代シーケンシング解析）

Visit 1（スクリーニング検査時）の糞便では、Firmicutes 門及び Actinobacteria 門に属する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 と比較して、Visit 4（Week 2 時点）及び Visit 7（Week 12 時点）の糞便の細菌叢バランスに顕著な変動は見られず、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。

h) 糞便検査（分離菌の薬剤感受性）

実施可能な被験者に対してのみ実施した。

MIC の検討は、臨床分離株（好気性菌が 23 株及び嫌気性菌が 12 株）を用いて実施した。

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。

8） 結論

本治験の主要評価項目である血中アンモニア濃度について、その平均値は Week 2 時点でスクリーニング検査時（ベースライン）より低下し、その後 Week 12、最終評価時のいずれの時点においてもベースラインより低値を維持した。本治験における患者数は、実施可能性を元に 20 例以上としたが、ベースラインからの変化量が有意でなかったことについては、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。

さらに、その他の評価項目について、被験者の臨床的症状を反映する肝性脳症昏睡度及び Number connection test-B においてベースラインからの有意な低下を示した。また Number connection test-A においてもスクリーニング検査時より検査所要時間の短縮が認められた。

これらの結果から、L-105 の投与により高アンモニア血症の改善傾向が示された。

安全性の評価について、高度の有害事象の発現はなく、重篤な副作用の発現もなかった。本治験で発現した副作用は腹痛、悪心、血中ビリルビン増加で各 1 例に発現した。これらはどれもリフキシマ®錠 200 mg の添付文書（成人に対する適応）の安全性情報に記載のある事象であり、新たな臨床的に重要な安全性上の問題はなく、L-105 の忍容性は良好であると考えられた。

以上のことから、L-105 は小児肝性脳症患者においても、成人と同様に高アンモニア血症に対する改善効果並びに高い安全性を有していることが推定された。