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）

（1）　試験方法

先行する「L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 II/III 相臨床試験」（L-105/2-A）を完了した患者を対象に、L-105 の 400 mg（200 mg × 2 錠）を 1 日 3 回、10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を確認した。試験方法の概略を表 2.7.6-29 に示した。

表 2.7.6-29. 試験方法の概略（L-105/3-A）

治験の標題	L-105 の肝性脳症患者を対象とした第 III 相臨床試験（L-105/2-A からの継続又は切替え投与試験）
医学専門家	[redacted]
治験責任医師	[redacted]、他（合計 37 名）
治験実施施設	[redacted]、他（合計 37 医療機関）
治験実施期間	最初の被験者の組入れ日：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 III 相
目的	先行する国内第 II/III 相臨床試験（L-105/2-A）を完了した患者を対象に、L-105 1200 mg/day を 10 週間経口投与した際の有効性及び安全性を評価する。
治験デザイン	多施設共同、非盲検試験
被験者数	被験者数（計画時及び解析時）： 計画時：最大 180 名［先行試験（L-105/2-A）を完了した患者］ 解析時：安全性の解析対象集団　L-105 群 69 名、ラクチトール群 73 名 FAS　L-105 群 69 名、ラクチトール群 73 名 先行試験を完了した患者を対象として、有効性及び安全性を探索的に検討することを目的としているため、被験者数は統計的に設定しなかった。
選択基準	1. 先行試験（L-105/2-A）を完了した患者 2. 治験内容について十分な説明を受け、本人の文書同意が得られた患者。ただし、被験者となるべき者の同意能力の欠如などにより、治験責任（分担）医師が同意取得困難と判断した場合は、被験者本人の文書同意と併せて代諾者の文書同意を得ることで治験に参加することができる 3. 治験期間中の必要な時期に入院又は来院が可能な患者

表 2.7.6-29. 試験方法の概略（L-105/3-A）（続き 1）

除外基準	1. 精神性疾患（うつ病、仮面うつ病、統合失調症、認知症など）を合併している患者 2. 合併症及び既往歴（慢性腎不全、高血圧症、糖尿病、低血糖症、心筋梗塞、心不全、脳梗塞、脳変性疾患、悪性腫瘍など）について、治験責任（分担）医師が本治験の評価に影響すると判断した患者 3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）III 以上の患者 4. 急性肝炎又は慢性肝炎の急性増悪期の患者 5. 治験期間中に肝細胞癌に対する新たな治療が予定されている患者 6. 以下のいずれかを合併している患者 ・ 定期的なドレナージを必要とする腹水 ・ 食道・胃静脈瘤破裂による出血 ・ 特発性細菌性腹膜炎 ・ 精神神経機能に影響するような重度の電解質異常 7. 以下の検査値のいずれかに該当する患者（登録時） ・ 総ビリルビン≥5.0 mg/dL ・ BUN≥25 mg/dL かつ血清クレアチニン≥2.0 mg/dL ・ ヘモグロビン≤8 g/dL ・ 血清カリウム≤2.5 mEq/L 8. 妊娠中（可能性を含む）又は妊娠の意思のある患者（適当な避妊が不可能な場合も含む） 9. その他、治験責任（分担）医師が被験者として不適格と判断した患者
治験薬	L-105-200mg 錠（Lot No.[redacted]、[redacted]） 1 錠中に有効成分である L-105 を 200 mg 含有する。
投与量	1200 mg/day
投与方法	L-105-200 mg 錠 2 錠を 1 日 3 回、10 週間、毎食後に反復経口投与する。

表 2.7.6-29. 試験方法の概略（L-105/3-A）（続き 2）

評価項目	有効性： 1. 血中アンモニア濃度（実測値及びグレード） 2. PSE 指数［肝性脳症昏睡度、血中アンモニア、羽ばたき振戦及び精神神経機能（Number connection test-A）の結果を一元化］ 3. 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類） 4. 羽ばたき振戦（グレード） 5. 精神神経機能（Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test） 6. 脳波（グレード） 7. QOL 安全性： 1. 有害事象 2. 臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査）、BTR 3. 心電図検査 ＜有害事象の収集期間＞ 治験薬投与後から最終観察時点までとした。 ＜有害事象の治験薬との因果関係の定義＞ 有害事象の治験薬との因果関係を「無」、「有」、「不明」の 3 段階で判定した。なお、「不明」、「有」と判定された事象を因果関係が否定されない事象（副作用）とした。 ＜有害事象の程度＞ 有害事象の程度は「軽度」、「中等度」、「高度」の 3 段階で判定した。
統計手法	有効性： 各評価項目について、測定時期ごとに平均値及び標準偏差などを算出した。また、先行試験（L-105/2-A）の投与群別にも同様に算出した。 安全性： 有害事象の発現率などを算出した。その他の各評価項目について、測定時期ごとに要約統計量を算出した。

（2） 試験成績

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

1） 被験者背景

被験者の内訳を図 2.7.6-10 に示した。

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

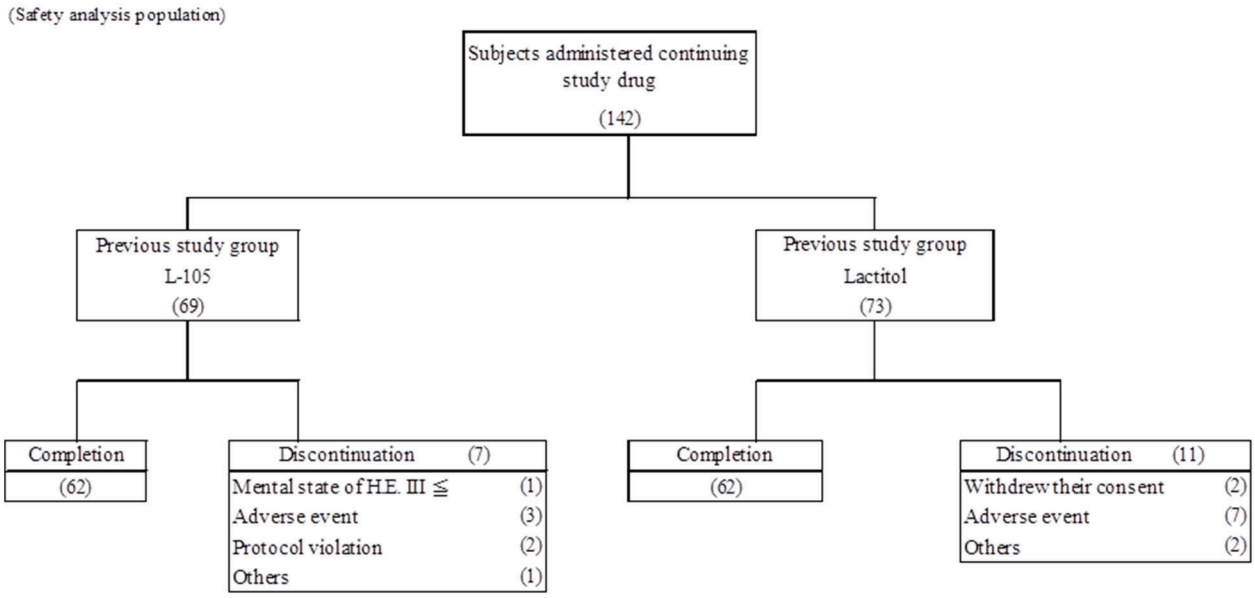


図 2.7.6-10. 被験者の内訳（L-105/3-A）

2） 人口統計学的及び他の基準値の特性

a) 人口統計学的及び他の基準値の特性

FAS 及び安全性の解析対象集団での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6-30 に示した。

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

表 2.7.6-30. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/3-A）

(FAS)

(%)

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

表 2.7.6-136. 人口統計学的及び他の基準値の特性（L-105/3-A）（続き）

(FAS)

(%)

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

b)　肝性脳症の基準値の特性

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

先行試験のラクチトール群（先行試験でラクチトールを 14 日間経口投与した被験者集団）については、本治験の L-105 服薬開始時点を基準（ベースライン）にして集計したため、肝性脳症昏睡度「異常なし」が 39.7%（29/73 名）であった。

血中アンモニアグレードで割合の高いカテゴリーは、先行試験の L-105 群では「1」及び「2」［それぞれ、30.4%（21/69 名）及び 29.0%（20/69 名）］、ラクチトール群では「2」及び「1」「3」［それぞれ、26.0%（19/73 名）及び 20.5%（15/73 名）］であった。

羽ばたき振戦グレードで割合の高いカテゴリーは、「0」及び「1」であった［先行試験の L-105 群では 49.3%（34/69 名）及び 39.1%（27/69 名）、ラクチトール群では 72.2%（52/73 名）及び 20.8%（15/73 名）］。

精神神経機能（Number connection test-A）グレードで割合の高いカテゴリーは、先行試験の L-105 群では「1」及び「2」［それぞれ、40.6%（28/69 名）及び 34.8%（24/69 名）］、ラクチトール群では「1」及び「0」［それぞれ、44.4%（32/73 名）及び 30.6%（22/73 名）］であった。

3） 有効性の解析

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

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

有効性評価の解析対象集団は FAS とし、要約統計量を表 2.7.6-31 に示した。

表 2.7.6-31. 有効性の評価項目の要約統計量（L-105/3-A）

(FAS)

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

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

(FAS)

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

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

(FAS)

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

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

(FAS)

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

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

(FAS)

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

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

(FAS)

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

a) 血中アンモニア濃度

血中アンモニア濃度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の血中アンモニア濃度は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

b) PSE 指数

PSE 指数（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の PSE 指数は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

c) 肝性脳症昏睡度（犬山シンポジウム昏睡度分類）

肝性脳症昏睡度（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の肝性脳症昏睡度は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

d) 血中アンモニア（グレード）

先行試験の L-105 群でベースラインから Day 15 にかけて減少した。それ以後も投与期間を通して 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の血中アンモニアグレードも先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

e) 羽ばたき振戦（グレード）

先行試験の L-105 群でベースラインから Day 15 にかけて減少した。それ以後も投与期間を通して 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の羽ばたき振戦グレーも先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

f) 精神神経機能

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

精神神経機能（Number connection test-A）グレード（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の精神神経機能（Number connection test-A）グレードは、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

ii) 精神神経機能（Number connection test-A）

精神神経機能（Number connection test-A）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の精神神経機能（Number connection test-A）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

iii) 精神神経機能（Number connection test-B）

精神神経機能（Number connection test- B）（平均値 ± 標準偏差）は、先行試験の L-105 群では、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の精神神経機能（Number connection test- B）は、L-105 の投与経過とともに、先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

iv) 精神神経機能（Digit symbol test）

先行試験の L-105 群でベースラインから Day 15 にかけて増加した。それ以後も投与期間を通して 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の精神神経機能（Digit symbol test）も先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

g) 脳波（グレード）

先行試験の L-105 群でベースラインから Day 15 にかけて減少し、Day 85 まで減少し続けた。

また、先行試験のラクチトール群の脳波グレードも先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

h) QOL

i) QOL（SF-8：身体的サマリースコア）

先行試験の L-105 群では、ベースラインから Day 15 にかけて増加し、Day 85 まで投与期間を通して 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の QOL（SF-8：身体的サマリースコア）も先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

ii) QOL（SF-8：精神的サマリースコア）

先行試験の L-105 群では、ベースラインから Day 15 にかけて増加し、それ以後も投与期間を通して 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の QOL（SF-8：精神的サマリースコア）も先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

iii) QOL（SF-8：下位尺度の集計）

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

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

i) PSE 指数（脳波を含む）

先行試験の L-105 群では、ベースラインから Day 15 にかけて減少し、Day 85 まで投与期間を通して 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の PSE 指数（脳波を含む）も先行試験の L-105 群と同様の推移となった。

4） 安全性の解析

安全性の解析対象集団での治験薬の投与期間を表 2.7.6-32 に示した。

表 2.7.6-32. 治験薬の投与期間（L-105/3-A）

(Safety analysis population)

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

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

a) 有害事象の発現例数及び発現率

2%以上に発現した有害事象の発現例数及び発現率を表 2.7.6-33 に示した。有害事象の発現は、142 名中 90 名（63.4%）に 181 件であった。

主な有害事象（発現率 2%以上）は、上咽頭炎が 11.3%（16/142 名）、下痢が 8.5%（12/142 名）、便秘が 7.7%（11/142 名）、挫傷が 4.2%（6/142 名）、そう痒症及び背部痛が各 3.5%（5/142 名）、発熱が 2.8%（4/142 名）、脱水、高尿酸血症、不眠症、腹部不快感、腹痛、腹水、悪心、皮膚炎及び末梢性浮腫が各 2.1%（3/142 名）であった。

被験者 1 名が高度の肝硬変で、発現後 23 日で死亡した。重篤な有害事象は 142 名中 13 名に 13 件発現し、肝細胞癌が 2 名に 2 件、並びに喉頭腫瘤、大腿骨頚部骨折、高ビリルビン血症、敗血症、菌血症、腹水、食道静脈瘤出血、筋肉内出血、臍ヘルニア、尿路感染及び胃腸炎が各 1 名に 1 件であった。治験中止に至った有害事象（重篤な有害事象を除く）は、142 名中 2 名に 2 件発現し、いずれも尿路感染であった。

副作用の発現は、142 名中 19 名（13.4%）に 27 件であった。副作用は、発現率の高い順に便秘が 2.8%（4/142 名）、次いで下痢が 1.4%（2/142 名）であり、他の副作用の発現率はいずれも 0.7%（1/142 名）であった。

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）

（安全性の解析対象集団）

器官別大分類 基本語	L-105 1200 mg (N=142)	
	発現例数	発現率（%）
全有害事象	90	63.4
感染症および寄生虫症		
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

b)　死亡

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

c)　その他の重篤な有害事象

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

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

d)　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かった。

e)　心電図検査

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

5）　結論

有効性評価項目（血中アンモニア濃度、PSE 指数、肝性脳症昏睡度、血中アンモニアグレード、羽ばたき振戦グレード、Number connection test-A グレード、Number connection test-A、Number connection test-B、Digit symbol test 及び QOL）で、L-105 の効果が投与期間（3 ヵ月）を通じて持続しており、各有効性評価項目で一貫した L-105 の効果が示された。なお、脳波については実施した被験者数が不十分であったため、十分に評価することができなかった。

安全性の面では、最も発現率の高い有害事象（SOC）は胃腸障害で、その主な事象の内訳は、下痢が 8.5%（12/142 名）及び便秘が 7.7%（11/142 名）であった。そのうちで、L-105 との因果関係が否定されなかった事象は、それぞれ 1.4%（2/142 名）及び 2.8%（4/142 名）であったが、いずれも無処置若しくは合成二糖類、下剤又は制酸剤などを調整することで回復した。このように、L-105 の特徴（難吸収性）から懸念される胃腸障害、並びに類薬で懸念される副作用（腎機能障害及び聴覚障害など）を含めて問題はなく、L-105 の忍容性は良好であった。

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