

審議結果報告書

平成 29 年 12 月 6 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] グーフィス錠 5mg
[一 般 名] エロビキシバット水和物
[申 請 者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 1 日

[審議結果]

平成 29 年 12 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 8 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

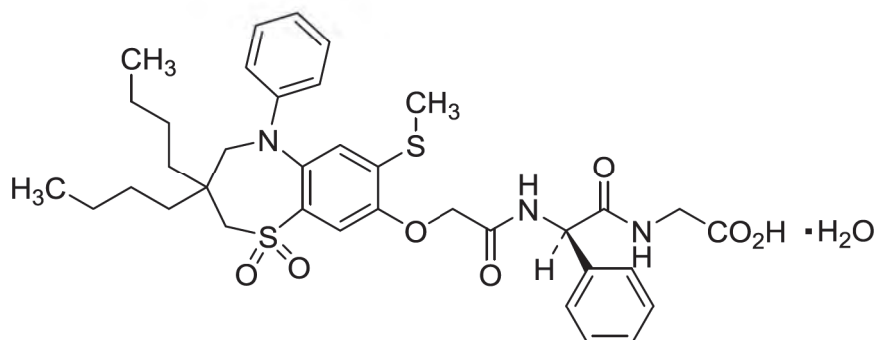
平成 29 年 11 月 16 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販売名] グーフィス錠 5 mg
[一般名] エロビキシバット水和物
[申請者] EA ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 29 年 2 月 1 日
[剤形・含量] 1 錠中にエロビキシバット 5 mg (エロビキシバット水和物として 5.13 mg) を含有する錠剤
[申請区分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造]



分子式: $C_{36}H_{45}N_3O_7S_2 \cdot H_2O$

分子量: 713.90

化学名:

(日本名)

[(2R)-2-(2-([3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル]オキシ)アセトアミド)-2-フェニルアセトアミド]酢酸 一水和物

(英名)

[(2R)-2-(2-([3,3-Dibutyl-7-(methylsulfonyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy)acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

[特記事項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の慢性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

[用法及び用量]

通常、成人にはエロピキシバットとして 10 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成29年10月24日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] グーフィス錠 5mg
[一般名] エロビキシバット水和物
[申請者] EAファーマ株式会社
[申請年月日] 平成29年2月1日
[剤形・含量] 1錠中にエロビキシバット 5mg (エロビキシバット水和物として 5.13 mg) を含有する錠剤
[申請時の効能・効果] 慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)
[申請時の用法・用量] 通常、成人にはエロビキシバットとして 10 mg を 1日 1回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	7
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	9
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	14
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	21
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	38
9. 審査報告(1) 作成時における総合評価	39

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

便秘は、便が大腸内に滞留し排便が順調に行われない状態であり、排便回数の減少、便の硬さ、排便困難感、残便感等により診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。本邦において、便秘は発症経過から急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因・病態等により機能性便秘、器質性便秘等に分類されている（「慢性便秘症診療ガイドライン 2017」日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編）。

便秘に対する薬物治療として、大腸刺激性下剤（センノシド、ピコスルファートナトリウム水和物等）、塩類下剤（酸化マグネシウム等）及び上皮機能変容薬（ルビプロストン）等が単独又は併用で使用されているが、それぞれ長期連用による耐性又は習慣性、高マグネシウム血症を含む電解質異常、悪心の発現等が課題となっている。

エロビキシバット（以下、「本薬」）は、回腸における胆汁酸再吸収に関わるトランスポーターである IBAT (Ileal bile acid transporter) に対する阻害作用を有する薬剤である。本薬は IBAT の阻害を介して回腸における胆汁酸の再吸収を抑制し、大腸内の胆汁酸量を増加させる。その結果、腸管内の水分・電解質分泌及び消化管運動が促進されることから、便秘を改善することが期待され、開発に至った。

今般、申請者は国内臨床試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

本薬は、2017年9月現在、海外において承認を取得している国はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は白色の粉末であり、性状、溶解性、吸湿性、収着－脱着等温線、融点、解離定数（pKa）、分配係数（logP）、旋光度、結晶多形について検討されている。原薬には、少なくとも4種類の結晶形（████、████、████ 及び █████）が認められており、実生産における製造方法では █████（████）のみが生成され、室温条件下で安定であることが確認されている。

原薬の化学構造は、元素分析、MS、UV、IR、NMR (^1H -、 ^{13}C -NMR)、旋光度及び単結晶 X 線結晶構造解析により確認されている。また、エロビキシバット水和物は、1つの不斉炭素を有しており、原薬は R-エナンチオマーである。

2.1.2 製造方法

原薬は █████

及び █████

を出発物質として合成される。

重要工程として、████、████

及び █████

が設定されている。また、重要中間体

として █████

及び █████

が管理されている。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（UV、IR）、純度試験〔重金属、類縁物質（HPLC）、鏡像異性体（HPLC）〕、水分、強熱残分及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬で実施された主な安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に不安定であった。

表 1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	██████████ ポリエチレン袋	18 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH	／██████████ ポリエチレンドラム	6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、██████████ ポリエチレン袋に入れ、これを██████████ ポリエチレンドラムで室温保存するとき、██████████ カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████ カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 錠中に原薬 5.13 mg（エロピキシパットとして 5 mg）を含有するフィルムコーティング錠である。製剤には、素錠部分に結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸及びステアリン酸マグネシウムが、フィルムコーティング層にヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄及びカルナウバロウが添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は██████████、██████████、██████████、██████████、██████████ からなる工程により製造される。なお、██████████ 工程と██████████ 工程が重要工程とされ、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（目視）、確認試験（UV）、純度試験〔類縁物質（HPLC）〕、製剤均一性〔含量均一性（UV）〕、溶出性（HPLC）及び定量法（HPLC）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表 2 のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表 2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	PTP/アルミニウムラミ ネートフィルム/白箱	18 カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（ポリプロピレンフィルム/アルミニウム箔）及びアルミニウムラミネートフィルムに包装し室温保存するとき██████████ カ月と設定された。なお、長期保存試験は██████████ カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

効力を裏付ける試験として、胆汁酸トランスポーターに対する阻害作用、胆汁酸再吸収抑制作用及び便秘に対する改善作用が検討された。副次的薬理試験として、胆汁酸トランスポーター以外の受容体等に対する選択性が検討された。安全性薬理試験として、中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系が検討された。

3.1 効力を裏付ける試験

3.1.1 胆汁酸トランスポーターに対する阻害作用 (CTD 4.2.1.1-1 : 試験番号 ■■■■)

IBAT 又はヒト肝細胞由来胆汁酸トランスポーター (以下、「LBAT」) を強制発現させた HEK293 細胞株を用いて、IBAT 及び LBAT に対する本薬の阻害活性が検討された。本薬のヒト IBAT 及び LBAT に対する IC₅₀ 値の平均値はそれぞれ 0.53 及び 240 nmol/L であった。

3.1.2 胆汁酸再吸収抑制作用 (CTD 4.2.1.1-2 及び 3 : 試験番号 ■■■■ 及び ■■■■)

雌性の ApoE ノックアウトマウスに本薬 0.109、0.435 及び 1.7 mg/kg 又は溶媒 (70% PEG 及び 10% エタノール混合液) を単回経口投与した 0.5 時間後に、胆汁酸吸収のトレーサーとしてタウロコール酸アナログである ⁷⁵SeHCAT を経口投与し、24 時間後の各本薬群の溶媒対照群に対する ⁷⁵SeHCAT の吸収抑制率を算出した。本薬 0.109、0.435 及び 1.7 mg/kg 群の吸収抑制率は 36%、59% 及び 70% であり用量依存的に吸収が抑制され、本薬の ED₅₀ 値は 0.274 mg/kg であった。

また、雌性の ApoE ノックアウトマウスに本薬 1.7 mg/kg 又は溶媒 (70% PEG 及び 10% エタノール混合液) を単回経口投与した 0.5、3 及び 8 時間後に ⁷⁵SeHCAT を経口投与し、24 時間後の本薬 1.7 mg/kg 群の溶媒対照群に対する ⁷⁵SeHCAT の吸収抑制率を算出した。本薬 1.7 mg/kg 群の吸収抑制率は 0.5 時間後 70%、3 時間後 71% 及び 8 時間後 31% であり、マウスの回腸における本薬の胆汁酸再吸収抑制作用は少なくとも投与後 3 時間は持続するが、8 時間後には減弱することが示された。

3.1.3 ロペラミド塩酸塩誘発便秘に対する改善作用 (CTD 4.2.1.1-4 : 試験番号 ■■■■)

雄性ラットに本薬 3、10 及び 30 mg/kg 又は溶媒 (注射用水) を単回経口投与した 1 時間後に、ロペラミド塩酸塩 (ロペラミドとして 5 mg/kg) を経口投与した。ロペラミド塩酸塩投与 8 時間後までの糞便湿重量は表 3 のとおりであり、本薬群では糞便湿重量が用量依存的に増加し、本薬 30 mg/kg 群で溶媒対照群と比較して糞便湿重量の有意な増加が認められた。

表 3 ロペラミド塩酸塩誘発便秘ラットにおける投与 8 時間後までの糞便湿重量

投与群	糞便湿重量 (g)	
溶媒対照群	0.95±0.57	
本薬群 (mg/kg)	3	0.95±0.65
	10	1.13±0.71
	30	1.45±0.71*

平均値±標準偏差、n=20

* : p<0.05 (vs. 溶媒対照群, Dunnett's 検定)

3.2 副次的薬理試験

3.2.1 選択性の検討 (CTD 4.2.1.2-1 : 試験番号 █████ (参考))

胆汁酸トランスポーター以外の 23 種類の酵素、受容体及びトランスポーター並びに 11 種類の組織標本に対する本薬の作用が検討された。本薬 30 $\mu\text{mol/L}$ はソマトスタチン sst_2 受容体に対して 99% のアゴニスト活性を示した一方、本薬 0.3 及び 3 $\mu\text{mol/L}$ では -1% 及び 28% のアゴニスト活性を示した。また、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ は COX-1 に対して 112% の活性化作用を示した一方、本薬 0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ は 1% 及び 21% の阻害作用を示した。さらに、本薬 10 $\mu\text{mol/L}$ はタキキニン NK_2 受容体へのリガンド結合に対して 134% の阻害作用を示した一方、本薬 0.1 及び 1 $\mu\text{mol/L}$ は 10% 及び 95% の阻害作用を示した。

以上から、本薬 10 及び 30 $\mu\text{mol/L}$ では作用が比較的強くみられた標的分子においても、本薬 0.1 及び 0.3 $\mu\text{mol/L}$ ではその作用はほとんど認められず、臨床最大用量 15 mg 投与時における C_{max} は 0.63 nmol/L であることから、本薬が臨床使用時に IBAT 以外の分子標的に作用する可能性は低いことが示唆された。

3.3 安全性薬理試験

安全性薬理試験として、表 4 に示す試験成績が提出された。なお、*in vitro* 試験では 0.3% DMSO 含有 HEPES 緩衝生理食塩液、*in vivo* 試験では 20% PEG400 水溶液が溶媒として用いられた。

表 4 安全性薬理試験成績の概略

項目	試験系	評価項目・方法等	投与量	投与経路	所見	CTD (試験番号)
中枢神経系	ラット (雄各群 8 例)	Irwin 法	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	3.5 mg/kg 群で投与 6 時間後に糞量が有意に減少したが、それ以外の評価時点並びに本薬 35 及び 350 mg/kg 群で影響は認められなかったことから、本薬の毒性作用ではないと判断した。	4.2.1.3-1 (█████)
	ラット (雄各群 8 例)	自発運動量等	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	自発運動量が 35 mg/kg 群で投与 0.5 時間後に有意に増加し、350 mg/kg 群で投与 2 時間後に有意に減少したが、いずれも軽微な変化であった。	4.2.1.3-2 (█████)
	ラット (雄各群 10 例)	協調運動 (回転棒法)	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	350 mg/kg まで影響はなかった。	4.2.1.3-3 (█████)
心血管系	HEK293 細胞 (溶媒対照群 3 標本、本薬群 6 標本)	hERG 電流	0, 0.65 $\mu\text{mol/L}$	<i>in vitro</i>	0.65 $\mu\text{mol/L}$ 群における hERG 電流阻害率は 6.0% であり軽微な変化であった。	4.2.1.3-4 (█████)
	イヌ (雌雄各群 3 例)	動脈圧、心拍数、肺動脈圧、心電図、血液ガス等 (麻酔下)	0, 0.0035, 0.035, 0.35, 3.5 mg/kg	静脈内	0.35 mg/kg 以上の群で冠動脈血流量の有意な減少、3.5 mg/kg 群で冠動脈抵抗の有意な増加が認められた。3.5 mg/kg 群で投与 29.5 分後に動脈血 HCO_3^- 濃度が有意に低下した。	4.2.1.3-5 (█████)
	ラット (雄各群 8 例)	血圧、心拍数	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	350 mg/kg まで影響はなかった。	4.2.1.3-6 (█████)
呼吸系	ラット (雄各群 8 例)	WBP (呼吸数、1 回換気量、分時換気量等)	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	350 mg/kg まで影響はなかった。	4.2.1.3-7 (█████)
胃腸管系	ラット (雄各群 8 例)	消化管輸送能	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	350 mg/kg 群で小腸における炭末輸送能が有意に低下した (溶媒対照群に対して約 30% 低下)。	4.2.1.3-8 (█████)
腎・泌尿器系	ラット (雄各群 8 例)	尿量、尿中及び血漿中パラメータ (Na^+ 濃度、 K^+ 濃度等)、クレアチニンクリアランス	0, 3.5, 35, 350 mg/kg	経口	350 mg/kg 群で投与 0~24 時間後に尿中 Na^+ 排泄量が有意に減少 (26%) し、投与 6~24 時間後に尿中尿素濃度が有意に上昇 (82%) した。	4.2.1.3-9 (█████)

3.R 機構における審査の概略

3.R.1 薬理作用について

申請者は、本薬の薬理作用について以下のように説明している。

胆汁酸は肝臓で生合成され、十二指腸で管腔内に分泌された後、回腸末端部の上皮細胞の管腔側に存在する胆汁酸トランスポーターである IBAT により再吸収される (Scand J Gastroenterol 45: 645-664, 2010)。本薬は IBAT を管腔側から阻害することにより胆汁酸再吸収を抑制し、大腸に流入する胆汁酸の量を増加させる。その結果、大腸管腔内で増加した胆汁酸が水分及び電解質を大腸管腔側へ分泌させるとともに消化管運動を亢進させることで、大腸輸送能を改善し、便秘に対し効果を発揮すると考えられる (Ther Adv Gastroenterol 7: 167-175, 2014、Gut 16: 894-902, 1975 等)。

今般提出した試験において、本薬は IBAT に対する阻害作用を有し、回腸における胆汁酸再吸収を抑制することが示された。また、本薬はロペラミド塩酸塩経口投与で誘発されるラット便秘モデルにおいて便秘に対する改善作用を示した。以上から、本薬は IBAT を阻害し、大腸における胆汁酸再吸収を抑制することで便秘を改善すると考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、本薬は IBAT 阻害による胆汁酸再吸収抑制作用を有しており、便秘に対して効果を発揮すると考える。

3.R.2 安全性薬理試験について

申請者は、各安全性薬理試験で認められた所見について以下のように説明している。

イヌに本薬 0.0035~3.5 mg/kg を単回静脈内投与した結果、0.35 mg/kg 以上の群で冠動脈血流量の有意な減少が認められたことから、無影響量は 0.035 mg/kg と考えられた。冠動脈に影響が認められた 0.35 mg/kg をイヌに静脈内投与した際の血漿中本薬濃度は 959~999 nmol/L であり、臨床最大用量 15 mg 投与時における C_{max} (0.63 nmol/L) の約 1,500 倍であることから、臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いと考える。また、3.5 mg/kg 群で動脈血 HCO_3^- 濃度の低下が認められたものの、軽微かつ一過性的な変化であり、動脈血 pH 及び pCO_2 の変動を伴わなかったことから、毒性学的意義の乏しい変化と考えられた。

ラットに本薬 350 mg/kg を経口投与した結果、溶媒対照群と比較して小腸輸送能の約 30%の低下が認められたものの、その機序については不明である。しかしながら、ヒトの体重を 60 kg と仮定した場合、ラットにおける 350 mg/kg はヒトの臨床最大用量 15 mg (0.25 mg/kg) の約 1,400 倍に相当することから、臨床使用時に小腸輸送能の低下が発現する可能性は低いと考える。

ラットに本薬 350 mg/kg を経口投与した結果、尿中 Na^+ 排泄量の減少及び尿中尿素濃度の上昇が認められたものの、ラット反復投与毒性試験において 350 mg/kg 群で腎臓に特段懸念される所見は認められていないこと (5.2.4 参照) から、腎機能障害を示唆する変化ではないと考えられた。また、ラット 350 mg/kg 投与時と臨床最大用量 15 mg 投与時の AUC 及び C_{max} の比較から、雄では 271~502 倍、雌では 346~465 倍の安全域が認められることから、臨床使用時にこれらの変化が発現する可能性は低いと考える。

機構は、今般提出された安全性薬理試験成績及び申請者の考察を踏まえると、臨床使用時に本薬が中枢神経系、心血管系、呼吸系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に重大な薬理作用を示す可能性は低いと考える。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

ラット及びイヌに本薬又は本薬の [¹⁴C] 標識体を経口又は静脈内投与したときの薬物動態が検討された。本薬の血漿中未変化体濃度の測定には、ラットについては LC/MS/MS 法が用いられ、定量下限値は 1 nmol/L (CTD 4.2.3.2-5) であった。イヌについては LC/MS 法 (CTD 4.2.2.2-2) 又は LC/MS/MS 法 (CTD 4.2.3.2-9) が用いられ、定量下限値はそれぞれ 20 nmol/L 及び 1 nmol/L であった。

本薬の [¹⁴C] 標識体使用時の放射能の測定は、液体シンチレーションカウンター、定量的全身オートラジオグラフィ法及びラジオ HPLC 法が用いられた。

4.1 吸収

4.1.1 単回投与

4.1.1.1 イヌ単回経口投与 (CTD 4.2.2.2-2 (参考) : 試験番号 █████)

絶食下の雌雄イヌに本薬を単回経口投与又は単回静脈内投与したときの血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。本薬経口投与後の全身移行性は低いことが示唆された。

表 5 イヌ単回経口投与及び単回静脈内投与時における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC _{0-∞} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h)	生物学的利用率 ^{b)} (%)
経口	7.0	146 (82, 233)	1 (0.5, 1)	314 (231, 445)	0.5 (0.3, 0.9)	2.0 (1.5, 2.9)
	35	256 (199, 322)	2 (0.5, 3)	943 (797, 1190)	1.5 (0.8, 2.6)	1.2 (0.9, 1.5)
静脈内	1.7	-	-	3,960 (3,300, 4,900)	0.3 (0.2, 0.4)	-

幾何平均値 (最小値, 最大値) n=3

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) 1.7 mg/kg における静脈内投与後の AUC_{0-∞} を用いて算出

4.1.2 反復投与

4.1.2.1 ラット及びイヌ反復経口投与 (CTD 4.2.3.2-5 及び 9 : 試験番号 █████ 及び █████)

毒性試験において、雌雄ラット及び雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 12 週間及び 13 週間反復経口投与したときのトキシコキネティクスが検討された。雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 12 週間反復経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。性差は認められなかった。

表 6 ラット 12 週間反復経口投与時における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	性別	測定時点	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (nmol·h/L)
3.5	雄	1 日	4	2	12
		12 週	4	1	5
	雌	1 日	3	1	8
		12 週	4	2	5
35	雄	1 日	47	1	141
		12 週	40	1	99
	雌	1 日	37	1	115
		12 週	27	1	66
350	雄	1 日	302	1	3,400
		12 週	523	2	2,900
	雌	1 日	451	1	3,220
		12 週	302	1	2,200

各パラメータは各測定時点 3 例の平均血漿中濃度から検討された

雌雄イヌに本薬を1日1回13週間反復経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表7のとおりであった。性差は認められなかった。

表7 イヌ13週間反復経口投与時における血漿中本薬未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量 (mg/kg/日)	性別	測定時点	C _{max} (nmol/L)	t _{max} ^{a)} (h)	AUC ₀₋₁ (nmol·h/L)
3.5	雄	1日	8±5	(1, 2)	16±12
		13週	8±4	(1, 2)	24±8
	雌	1日	12±4	1 ^{b)}	26±15
		13週	10±3	(1, 2)	28±5
17.5	雄	1日	61±30	(1, 2)	139±55
		13週	44±20	(1, 1)	106±44
	雌	1日	56±28	(1, 2)	134±92
		13週	34±9	1 ^{b)}	118±41
140	雄	1日	114±46	(1, 2)	361±144
		13週	113±41	(1, 2)	520±200
	雌	1日	130±52	(1, 2)	436±104
		13週	101±60	(1, 2)	385±198

平均値±標準偏差 n=4

a) (最小値, 最大値) b) 全ての個体でt_{max}が投与1時間後

4.2 分布

4.2.1 ラットにおける組織分布 (CTD 4.2.2.3-1 : 試験番号 █████)

雄性有色ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与又は 1.3 mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与7日後までの各組織中の放射能濃度が検討された¹⁾。

本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5 mg/kg を経口投与したとき、放射能の大部分は胃粘膜及び小腸内容物に認められた。投与4時間後までに肝臓、胆汁、腎皮質、前立腺、尿、皮膚及び腸壁にも放射能が検出されたが、投与24時間後には腸管内容物においてのみ放射能が検出され、投与2日後には体内に放射能は検出されなかった。

本薬の [¹⁴C] 標識体 1.3 mg/kg を静脈内投与したとき、放射能濃度はほとんどの組織において投与後1時間までに最高値を示し、経時的に減少した。投与5分後に肝臓、胆汁、腎皮質及び肺で血液中よりも高い放射能濃度が認められた。腸管内容物について、小腸内容物の放射能濃度は投与1時間後に最高値を示し、盲腸及び結腸内容物は投与4時間後に最大値を示した。投与24時間では肝臓、盲腸及び結腸内容物にのみ放射能が検出された。投与7日後では体内には放射能は検出されなかった。メラニン親和性は認められなかった。また、いずれの測定時点においても中枢神経系に放射能は検出されなかった。

4.2.2 ラットにおける胎盤透過 (CTD 4.2.2.3-1 : 試験番号 █████)

妊娠ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 1.3 mg/kg を妊娠18~19日目に単回静脈内投与したときの、母体及び胎児の組織中放射能濃度が測定された。放射能濃度は母体のほとんどの組織で投与後15分以内に最高値を示した後、経時的に減少した。肝臓及び羊膜においては投与4時間後にも放射能が検出されたが、投与24時間後では全ての組織で放射能は検出されなかった。胎児における放射能濃度はいずれの測定時点においても検出限界未満であった。

¹⁾ 経口投与については、脳、心臓血液、心筋、肺、肝臓、胆汁、脾臓、腎皮質、腎髄質(内側)、腎髄質(外側)、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、尿、骨格筋、皮膚、胃粘膜、腸壁、小腸内容物、盲腸内容物及び結腸内容物における放射能濃度が検討された。静脈内投与については、脳、松果体、脳下垂体、水晶体、ブドウ膜+網膜色素上皮、硝子体、眼窩外涙腺、ハーダー氏腺、舌下唾液腺、顎下唾液腺、耳下唾液腺、甲状腺、心臓血液、心筋、胸腺、肺、肝臓、胆汁、脾臓、腎皮質、腎髄質(内側)、腎髄質(外側)、副腎、精巣、精巣上体、前立腺、精囊、尿、骨、骨髄、脊髄、骨格筋、褐色脂肪、皮膚、色素性皮膚、胃粘膜、脾臓、腸壁、リンパ節、小腸内容物、盲腸内容物、結腸内容物における放射能濃度が検討された。

4.3 代謝

4.3.1 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1: 試験番号 █████)

ラット、マウス及びイヌの肝ミクロソームを用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝について検討された。いずれの動物種においても主な代謝物として2種類の一水酸化体 (M2 及び M3) が認められた。120 分間反応後の試料中全放射能に対する一水酸化体 (M2 及び M3 の総和) 及び未変化体の割合はラットで 23.0%及び 65.4%、マウスで 16.6%及び 63.0%、イヌで 40.3%及び 35.0%であった。

4.4 排泄

4.4.1 ラットにおける尿中、糞中及び胆汁中排泄 (CTD 4.2.2.3-1 及び 4.2.2.5-1: 試験番号 █████ 及び █████)

雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 2.5 mg/kg を単回経口投与したとき、尿中には投与 15 分後から 1 時間後で放射能が検出されたが、放射能濃度はわずかであった。胆汁及び腸管内容物の放射能濃度は投与 1 ～4 時間後で最大となり、経時的に減少した。投与 24 時間後では腸管内容物においてのみ放射能が検出された。

また、胆管カニューレを施した雄ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 50 mg/kg を単回経口投与又は 3 mg/kg を単回静脈内投与したときの、投与 48 時間後における尿中、糞中及び胆汁中排泄率は表 8 のとおりであった。

表 8 胆管カニューレを施したラットに本薬 [¹⁴C] 標識体単回投与時の排泄率

投与経路	本薬投与量 (mg/kg)	尿中排泄率 (%)	糞中排泄率 (%)	胆汁中排泄率 (%)
経口	50	0.6±0.1	81.0±5.1	7.6±4.0
静脈内	3	1.2±0.1	0.4±0.1	94.6±1.3

平均値±標準偏差 n=3

ラットでは本薬は経口投与後ほとんど吸収されず糞中に排泄され、また、吸収された本薬の多くは胆汁を介して糞中に排泄されることが示された。

4.4.2 ラットにおける乳汁中排泄 (CTD 4.2.2.5-2: 試験番号 █████)

授乳ラットに本薬の [¹⁴C] 標識体 50 mg/kg を単回経口投与したときの、血漿中及び乳汁中放射能が測定された。血漿中及び乳汁中放射能濃度はそれぞれ投与 2 時間後及び投与 8 時間後に最大値を示し、経時的に減少した。投与 8 時間後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度の 1.3 倍であった。経口投与後の乳汁中放射能濃度は血漿中放射能濃度を大きく上回らず、血漿中放射能濃度と同様の推移で消失した。ラットにおいて、本薬経口投与後、乳汁中への移行が確認された。

4.R 機構における審査の概略

機構は、本薬の非臨床薬物動態について、特段の問題はないと考える。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び生殖発生毒性試験が実施された。なお、各試験において本薬の投与量はすべてフリー体換算で表記した。

また、特に言及しない限り、溶媒として 0.5% Tween 80 を含有する 1%メチルセルロース水溶液が用いられた。

5.1 単回投与毒性試験

5.1.1 マウス単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-1 : 試験番号 ■■■■■)

雄性マウスに 20% PEG400 水溶液を溶媒とし、本薬 2,000 mg/kg を単回経口投与した。死亡はなく、肛門/尾及び生殖器周辺の汚れ、軟便が認められた。概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.2 ラット単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-2 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄ラットに 20% PEG400 水溶液を溶媒とし、本薬 2,000 mg/kg を単回経口投与した。死亡はなく、肛門/尾及び生殖器周辺の汚れ、軟便等が認められた。概略の致死量は 2,000 mg/kg 超と判断された。

5.1.3 イヌ単回経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.1-3 (参考) : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本薬 8.4、17、35、70 及び 140 mg/kg 又は溶媒 (1.0% polyvinyl pyrrolidone、0.2% Sodium dodecylsulphate、5% マンニトール水溶液) を用量漸増法で単回経口投与した。死亡はなく、8.4~70 mg/kg で軟便又は下痢、35 mg/kg 以上で嘔吐が認められた。概略の致死量は 140 mg/kg 超と判断された。

5.2 反復投与毒性試験

マウス (13 週間)、ラット (4、13 及び 26 週間) 及びイヌ (4、13 及び 52 週間) における経口投与毒性試験が実施された。主な所見は、マウスでは肝細胞の空胞変性、ラットでは体重増加抑制及び摂餌量の低値、イヌでは嘔吐、便の性状の変化及び毛包虫症に関連した変化であった。マウス (13 週間)、ラット (26 週間) 及びイヌ (52 週間) における無毒性量 (マウス : 200 mg/kg/日、ラット : 350 mg/kg/日、イヌ : 140/17.5 (雄/雌) mg/kg/日) での曝露量 (AUC) は、予定臨床用量 (15 mg/日) 投与時の曝露量 (AUC) と比較して、マウスで 721/588 (雄/雌) 倍、ラットで 502/465 (雄/雌) 倍、イヌで 116/69 (雄/雌) 倍であった。

5.2.1 マウス 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-1 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄マウスに本薬 200、500 及び 1,500mg/kg/日 (投与 1 及び 2 日目には 80 mg/kg/日) 又は溶媒を 1 日 1 回 13 週間経口投与した。500 mg/kg/日群の雌雄各 1/12 例、1,500 mg/kg/日群の雄 3/12 例及び雌 1/12 例は一般状態悪化のため切迫屠殺した。これらの動物では立毛、腹部膨満、軟便、泌尿生殖器の汚れ、蒼白、体温低下及び自発運動低下等が認められた。このうち 1,500 mg/kg/日群の雄 1/12 例で本薬投与に関連する重度の肝細胞の空胞変性が認められた。500 mg/kg/日群の雌雄各 1/12 例、1,500 mg/kg/日群の雄 2/12 例で投与液の逆流に起因する鼻炎が認められた。200 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、血中 AST 及び ALT の高値が認められた。申請者は、血中 AST 及び ALT の高値は 200 mg/kg/日以上群で認められるものの、発現頻度及び変化量に用量依存性がなく、関連する肝臓の病理組織学的変化がないことから、毒性学的意義は乏しいと説明している。無毒性量については、雌雄ともに 200 mg/kg/日と判断された。

5.2.2 ラット 4 週間経口投与毒性試験及び 5 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄ラットに本薬 3.48、34.8 及び 348 mg/kg/日又は溶媒 (20% PEG 400 水溶液 (pH 7.5)) を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、348 mg/kg/日群及び溶媒対照群について、5 週間休薬後の回復性を検討した。348 mg/kg/日群の雌雄で尿量の低値及び尿比重の高値が認められたが、腎臓重量及び病理組織学的検査に変化は認められなかった。348 mg/kg/日群の雌で APTT 短縮が認められたが、雄では認められず、また雌雄の PT に変化はなかったことから、偶発的な変化であると申請者は説明している。休薬によりこれらの変化に回復が認められた。無毒性量については、雌雄ともに 348 mg/kg/日と判断された。

5.2.3 ラット 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-5 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄ラットに本薬 3.5、35 及び 350 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 13 週間経口投与した。350 mg/kg/日群で体重増加抑制、摂餌量の低値、尿比重の高値、尿量及び pH の低値、尿中のリン酸結晶の発生頻度及び潜血の頻度の高値等が認められたが、腎臓重量の変化及び腎臓の病理組織学的変化は認められなかった。無毒性量については、雌雄ともに 350 mg/kg/日と判断された。

5.2.4 ラット 26 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-6 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄ラットに本薬 3.5、35 及び 350 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 26 週間経口投与した。3.5 mg/kg/日以上群の雌で血中 AST 及び ALT の高値、350 mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の低値、350 mg/kg/日群の雌雄で血中無機リンの高値が認められた。申請者は、血中 AST 及び ALT の高値は病理組織学的変化を伴っていないことから、毒性学的意義は乏しいと説明している。無毒性量については、雌雄ともに 350 mg/kg/日と判断された。

5.2.5 イヌ 4 週間経口投与毒性試験及び 4 週間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-8 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本薬 3.48、17.4 及び 139.2 mg/kg/日又は溶媒 (20% PEG400 水溶液 (pH 7.0)) を 1 日 1 回 4 週間経口投与し、139.2 mg/kg 群及び溶媒対照群について、4 週間休薬後の回復性を検討した。17.4 mg/kg/日以上群で軟便又は液状便、血中トリグリセリド減少、139.2 mg/kg/日群で嘔吐が認められた。軟便及び液状便は本薬の薬理作用、血中トリグリセリド減少は本薬による胆汁酸増加が脂質代謝へ影響したことと起因すると申請者は説明している。休薬によりこれらの変化は回復が認められた。無毒性量については、雌雄ともに 17.4 mg/kg/日と判断された。

5.2.6 イヌ 13 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-9 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本薬 3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 13 週間経口投与した。3.5 mg/kg/日以上群で液状便、140 mg/kg/日群で嘔吐 (雌のみ) 及び血中総コレステロール減少が認められた。無毒性量については、雄では 140 mg/kg/日、雌では 17.5 mg/kg/日と判断された。

5.2.7 イヌ 52 週間経口投与毒性試験 (CTD 4.2.3.2-10 : 試験番号 ■■■■■)

雌雄イヌに本薬 3.5、17.5 及び 140 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 52 週間経口投与した。なお、雌の 140 mg/kg/日群については、投与 29 週目以降一般状態悪化のため 70 mg/kg/日に減量した。17.5 mg/kg/日以上群で軟便又は液状便、140 mg/kg/日群の雌で毛包虫症が認められ、毛包虫症に起因する皮膚の発赤、びらん、外傷、薄毛並びに赤血球数、ヘマトクリット値及びヘモグロビン濃度の減少も認められた。

140 mg/kg/日群の雌で胸腺及びリンパ組織への影響は認められず、毛包虫症以外に免疫抑制を示唆する変化はなかったことから、本薬による毛包虫症の発症機序は不明であると申請者は説明している。無毒性量については、雄では 140 mg/kg/日、雌では 17.5 mg/kg/日と判断された。

5.3 遺伝毒性試験 (CTD 4.2.3.3.1-1、4.2.3.3.1-2 及び 4.2.3.3.2-1 : 試験番号 [REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED])

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ L5178Y 細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びラットを用いた骨髄小核試験が実施され、いずれの試験においても本薬は遺伝毒性を示さなかった。

5.4 がん原性試験

マウス及びラットを用いたがん原性試験が実施され、いずれの試験においてもがん原性は示さなかった。マウス及びラットにおいて腫瘍が認められなかった用量 (マウス : 125/200 mg/kg/日 (雄/雌) 及びラット : 285 mg/kg/日) での曝露量 (AUC) は、予定臨床用量 (15 mg/日) 投与時の曝露量と比較して、マウスで 395/415 (雄/雌) 倍、ラットで 831/621 (雄/雌) 倍であった。

5.4.1 マウス 2 年間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-1 : 試験番号 [REDACTED])

雌雄マウスに本薬 25、75 及び 200 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回、雄は 104 週間、雌は 92 週間経口投与した。75 及び 200 mg/kg/日群の雄で死亡例が多数認められたため、投与 25 週目以降、雄の投与量をそれぞれ 50 及び 125 mg/kg/日に減量した。死亡例では鼻炎及び腸管膨満が認められており、被験薬が逆流し鼻炎が生じ、鼻炎がさらに気道閉塞及び腸管膨満を引き起こしたと推測されると申請者は説明している。なお、被験薬の逆流は投与液の粘度や投与手技が関連している可能性があるとして申請者は説明している。

本薬に起因した腫瘍性病変は認められず、本薬はマウスにおいてがん原性を示さなかった。

5.4.2 ラット 2 年間経口投与がん原性試験 (CTD 4.2.3.4.1-2 : 試験番号 [REDACTED])

雌雄ラットに本薬 35、100 及び 285 mg/kg/日又は溶媒を 1 日 1 回 104 週間経口投与した。285 mg/kg/日群の雄で下垂体腫瘍が死因となった動物数が溶媒対照群よりもやや多く認められたものの、下垂体腫瘍の発生頻度の増加は認められず、また用量依存性もなかった。本薬に起因した腫瘍性病変は認められず、本薬はラットにおいてがん原性を示さなかった。非腫瘍性病変として、各群で肝臓の胆管過形成及び好塩基性細胞巢の発生頻度又は程度が増加したが、これらの所見は、自然発生性の加齢性変化と考えられていること (新毒性病理組織学 初版、西村書店; 2017、p238-251) 及び肝臓や胆管に腫瘍性病変は認められないことから、毒性学的意義は乏しいと申請者は説明している。

5.5 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が実施された。胚・胎児発生に対する無毒性量 (ラット : 1,000 mg/kg/日、ウサギ : 150 mg/kg/日) での曝露量 (AUC) は、予定臨床用量 (15 mg/日) 投与時の曝露量と比較して、ラットで 648 倍、ウサギで 81 倍

であった。なお、本薬については、胎盤通過はほとんどないこと及び乳汁へは移行することが示唆されている（4.2.2 及び 4.4.2 参照）。

5.5.1 ラット受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-2：試験番号 ████████）

雌雄ラットに本薬 175、350 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を、交配前 2 週間及び交配期間を経て、雄には剖検前日まで、雌には妊娠 17 日まで 1 日 1 回経口投与した。親動物及び胚・胎児発生に対する影響は認められなかった。無毒性量について、親動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生は 1,000 mg/kg/日と判断された。

5.5.2 ウサギ胚・胎児発生に関する試験（CTD 4.2.3.5.2-5：試験番号 ████████）

妊娠ウサギに本薬 20、55 及び 150 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 7～19 日に 1 日 1 回経口投与した。55 mg/kg/日群の 1/21 例を消瘦のため妊娠 17 日に切迫屠殺したが、本動物は投与前より摂餌量が著しく低かったことから、申請者は投与に関連した影響ではないと説明している。150 mg/kg/日群の 2/19 例が妊娠 19 及び 27 日にそれぞれ流産した。妊娠 19 日に流産した 1 例は一般症状、体重及び剖検において変化は認められず原因は不明であったが、子宮内検査において胚・胎児への影響は認められなかったことから、投与に関連した影響ではなく偶発的な事象であると申請者は説明している。妊娠 27 日に流産した 1 例は摂餌量低下に伴う一般状態の悪化に起因すると申請者は説明している。母動物及び胚・胎児に対する影響は認められなかった。無毒性量について、母動物の一般毒性及び生殖能並びに胚・胎児の発生は 150 mg/kg/日と判断された。

5.5.3 ラット出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験（CTD 4.2.3.5.3-1：試験番号 ████████）

妊娠ラットに本薬 100、350 及び 1,000 mg/kg/日又は溶媒を妊娠 6 日から哺育 20 日まで 1 日 1 回経口投与した。母動物では 1,000 mg/kg/日群の 11/22 例を哺育 0～5 日に切迫屠殺した。これらの 10/11 例では全同腹児死亡のために切迫屠殺したが、大部分の動物で円背位、糞便異常及び立毛、哺育行動の低下が認められ、分娩前の最後の数日で体重増加抑制又は体重減少が認められた。残りの 1 例については、さらに自発運動低下及び部分閉眼が認められた。これらの動物では消化管の異常（膨満及び異常変色内容物）が認められた。1,000 mg/kg 群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められた。出生児では、1,000 mg/kg/日群で接触冷感、緩徐呼吸及び乳汁未摂取が認められ、生後 5 日までに多数の出生児が死亡した（10 腹で全同腹児死亡）。生後 7 日までの生存率及び哺育率の低下が認められ、申請者は、母動物の哺育行動の低下に関連していると説明している。350 mg/kg/日以上群で体重増加抑制、1,000 mg/kg/日群で発育分化（耳介の開展及び眼瞼開裂）の遅延及び静的正向反射成功率の低下が認められた。無毒性量について、母動物の一般毒性及び生殖能は 350 mg/kg/日、出生児は 100 mg/kg/日と判断された。

5.R 機構における審査の概略

申請者は、本薬の母動物毒性について以下のように説明している。

本薬 1,000 mg/kg/日群の母動物における分娩の数日前までの忍容性は良好であり、妊娠末期から母動物毒性が認められた（5.5.3 参照）。妊娠末期及び授乳初期の雌ラットでは、非妊娠ラット又は雄ラットと比較して胆汁産生が増加することが報告されている（Drug Metab Dispos 6: 120-124, 1978、Hepatology

4: 633-638, 1984) ことから、妊娠末期及び授乳初期に起こる生理的な胆汁産生増加に、本薬による胆汁酸増加作用が加わり、消化管障害が誘発され、母動物の哺育行動及び乳汁産生に影響を及ぼした可能性が考えられる。

機構は、母動物毒性に関する申請者の考察は理解する。また、出生児に影響を与えない 100 mg/kg/日における母動物の曝露量 (AUC) は、予定臨床用量 (15 mg/日) 投与時の曝露量と比較して、207 倍であるが、現時点において、本薬を妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に投与した経験がないことから、添付文書の「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」項において、「妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること」と注意喚起する必要があると考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、表 9 に示す製剤が用いられた。製剤 b から製剤 c (申請製剤) への変更については、XXXXXXXXXX の組成及び含量が異なり、「経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドライン」(平成 12 年 2 月 14 日付け 医薬審第 67 号<平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号により一部改正) による処方変更水準の XXXXXX 水準に相当するため、溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。

表 9 各臨床試験 (評価資料) で使用された製剤

臨床試験	製剤
国内第 I 相試験 (AJG533/CP1 試験) 海外薬物相互作用試験 (000132 試験)	製剤 a : フィルムコーティング錠 (1 錠中にエロピキシバットを 2.5、5、10 又は 15 mg 含有する製剤) なお、海外薬物相互作用試験では 5 mg 錠のみ用いられた
国内第 II 相試験 (AJG533/ET1 試験)	製剤 b : フィルムコーティング錠 (1 錠中にエロピキシバットを 5 mg 含有する製剤)
国内第 III 相試験 (AJG533/CT1 試験) 長期投与試験 (AJG533/LT1 試験)	製剤 c (申請製剤) : フィルムコーティング錠 (1 錠中にエロピキシバットを 5 mg 含有する製剤)

本薬の未変化体の血漿中及び尿中濃度は LC/MS/MS 法で測定された。定量下限値について、血漿中の本薬未変化体は国内第 I 相試験では 10.0 pg/mL、海外薬物相互作用試験では 0.1 nmol/L であった。尿中の本薬未変化体の定量下限値は 10.0 pg/mL であった。コレステロールから胆汁酸が合成される際の間体である C4 が薬力学的指標として用いられ、C4 の血漿中濃度は LC/MS/MS 法で測定され、定量下限値は 2.0 ng/mL であった。

ダビガトラン及びミダゾラムの血漿中濃度は LC/MS/MS 法で測定され、定量下限値はそれぞれ 1.0 ng/mL 及び 0.1 ng/mL であった。

6.1.1 ヒト生体試料を用いた試験

6.1.1.1 血漿タンパク結合及び血球移行性 (CTD 4.2.2.3-2 : 試験番号 XXXXXXXXXX)

ヒト血漿に本薬の [¹⁴C] 標識体 400 nmol/L を添加した時の血漿タンパク結合率は 99.5±0.0%であった。また、ヒト血液に本薬の [¹⁴C] 標識体 100 及び 400 nmol/L を添加したときの血球移行率はいずれも 5%未満であった。

6.1.1.2 *in vitro* における代謝物の検討 (CTD 4.2.2.4-1 : 試験番号 █████)

ヒトの肝ミクロソームを用いて、本薬の [¹⁴C] 標識体の代謝が検討された。主な代謝物として 2 種類の一水酸化体 (M2 及び M3) が認められた。120 分間反応後の試料中放射能に対する M2、M3 及び未変化体の割合は 4.3%、11.6%及び 75.2%であり、多くが未変化体として残存した。

6.1.1.3 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の阻害作用 (CTD 5.3.2.2-1 : 試験番号 █████)

ヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種²⁾ (CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5) に対する本薬 (0.2~200 nmol/L、CYP3A4/5 のみ 0.12~120 µmol/L) の阻害作用が検討された。その結果、CYP3A4/5 に対して阻害作用を示し、CYP3A4/5 の典型基質であるテストステロン及びミダゾラムの代謝に対する阻害定数 (K_i) は、それぞれ 25 及び 7.7 µmol/L であった。また、本薬は CYP3A4/5 に対するブレインキュベーション時間依存的な阻害を示し、k_{inact} 及び K_i 値は、テストステロンの代謝に対しては 0.057 min⁻¹ 及び 7.3 µmol/L、ミダゾラムの代謝に対しては 0.037 min⁻¹ 及び 3.1 µmol/L であった。本薬とインキュベーションしたミクロソームを再単離又はフェリシアン化カリウムにて処理後再単離しても、CYP3A4/5 の酵素活性が完全には回復しないことから、本薬の CYP3A4/5 に対する阻害作用は不可逆的であることが確認された。なお、他の CYP 分子種については、阻害作用は確認されなかった。

6.1.1.4 本薬のヒト肝薬物代謝酵素の誘導作用 (CTD 5.3.2.2-2 : 試験番号 █████)

ヒト凍結肝細胞を用いて、本薬 (0.0005~15 µmol/L) の CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 に対する誘導作用が検討された。本薬は検討された濃度範囲ではいずれの CYP 分子種に対しても誘導作用を示さなかった。

6.1.1.5 P-gp 及び BCRP を介した輸送に関する検討 (CTD 5.3.2.2-3 : 試験番号 █████)

Caco-2 細胞及び Caco-2 細胞の P-gp をノックダウンした CPT-P1 細胞を用いて本薬 (0.625~10 µmol/L) の P-gp を介した輸送に関する検討が行われた結果、本薬は P-gp 基質にはならないと考えられた。

また、Caco-2 細胞を用いて本薬 (0.0412~10 µmol/L) の P-gp 阻害作用の検討が行われた結果、本薬は P-gp 基質であるジゴキシンの輸送を阻害し、IC₅₀ 値は 2.65 µmol/L であった。

Caco-2 細胞を用いて本薬 (2.5 µmol/L) の BCRP を介した輸送に関する検討が行われ、本薬は BCRP 基質にはならないと考えられた。

また、Caco-2 細胞を用いて本薬 (0.0412~10 µmol/L) の BCRP 阻害作用の検討が行われた結果、BCRP 基質であるクラドリビンの輸送に対する IC₅₀ 値は約 6 µmol/L と考えられた。申請者は、本薬の臨床最大用量である 15 mg を投与したときの消化管内の予想最高濃度は 50.7~67.0 µmol/L であり IC₅₀ 値の約 10 倍であること等から、本薬は臨床使用時に BCRP に対する阻害作用を示す可能性は低いと説明している。

²⁾ 以下の基質が標準物質とされた。

CYP1A2 : フェナセチン、2B6 : エファビレンツ、2C8 : アモジアキン、2C9 : ジクロフェナク、2C19 : S-メフェニトイン、2D6 : デキストロメトルフアン、3A4/5 : テストステロン及びミダゾラム

6.1.1.6 OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K 輸送に関する検討 (CTD 5.3.2.2-4 : 試験番号 ████████)

OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の阻害作用について、各種トランスporter発現細胞を用いて、本薬 (60 及び 600 nmol/L (OATP1B1 のみ 3、10、30、100、300、600 及び 1,000 nmol/L)) の標準物質³⁾の輸送に与える影響について検討された。本薬の OATP1B1 の標準物質の輸送に対する IC₅₀ 値は 258 nmol/L であり、その他のトランスporterについては標準物質の輸送に対する IC₅₀ 値は 600 nmol/L を超えると考えられた。申請者は、予定している本薬の臨床最大用量 (15 mg/日) における本薬未変化体の C_{max} (0.39 ng/mL (食事摂取有り) 及び 2.19 ng/mL (食事摂取無し)) (6.2.1 参照) を踏まえると、これらのトランスporterに対し、本薬の臨床使用時に本薬が阻害作用を示す可能性は低いと説明している。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内第 I 相単回及び反復投与試験 (食事の影響) (CTD 5.3.3.2-1 : 試験番号 AJG533/CP1 <2013 年 4 月~2013 年 10 月>)

20 歳以上 65 歳未満の日本人慢性便秘症患者 (目標症例数 120 例 (単回投与パート及び反復投与パート各 60 例) : プラセボ群 10 例及び本薬各用量群 10 例) を対象に、本薬の薬物動態、薬物動態に及ぼす食事の影響及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験 (食事の影響についてはクロスオーバー試験) が国内 1 施設で実施された。

① 単回経口投与

用法・用量は、プラセボ、本薬 2.5、5、10、15 又は 20 mg を絶食時及び朝食前に単回投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 60 例 (プラセボ群 10 例、本薬各用量群 10 例) 全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 50 例全例が薬物動態及び薬力学解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬未変化体の薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。本薬未変化体の血漿中濃度は朝食前と比較し、絶食時で上昇した。

本薬未変化体の尿中排泄率の平均値については、絶食時及び朝食前ともに本薬の全ての用量において 0.01%未満であった。

表 10 本薬を絶食時及び朝食前に単回経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬投与量	食事	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC ₀₋₄ (pg・h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5 mg	絶食時	10	490±325	2.5±0.7	1,861±989	2.3±0.9
	朝食前	10	140±127	1.1±0.7 ^{a)}	264±158	2.0±1.4
5 mg	絶食時	10	643±262	2.6±0.7	2,982±992	4.6±2.7
	朝食前	10	187±87	1.8±1.6	745±460	3.3±3.1
10 mg	絶食時	10	1,611±1,048	2.0±0.7	6,265±3,769	6.6±4.1
	朝食前	10	386±215	1.9±1.6	1,217±644	2.5±1.5
15 mg	絶食時	10	2,194±1,002	2.5±1.5	8,871±3,731	13.7±13.0
	朝食前	10	390±104	1.8±0.6	1,565±458	3.2±1.5
20 mg	絶食時	9	3,767±2,038	2.3±0.8	14,194±5,808	13.4±6.0
	朝食前	10	890±682	1.3±0.6	3,569±2,551	5.8±5.6

平均値±標準偏差 a) n=8

³⁾ 以下の基質が標準物質とされた。OATP1B1、OATP1B3 : エストラジオール-17β-グルクロニド、OAT1 : p-アミノ馬尿酸、OAT3 : エストロン-3-硫酸、OCT2 : メトホルミン、MATE1、MATE2-K : メトホルミン

また、胆汁酸合成の中間体である C4 の血漿中濃度が薬力学パラメータとして測定され、絶食時及び朝食前にプラセボ又は本薬を投与したときの血漿中 C4 濃度の AUC₀₋₄ は表 11 のとおりであった。本薬群の血漿中 C4 濃度の AUC₀₋₄ は絶食時と比較し、朝食前で上昇した。

表 11 本薬を絶食時及び朝食前に単回経口投与したときの血漿中 C4 濃度の AUC₀₋₄ (ng・h/mL)

本薬 投与量	食事	例数	AUC ₀₋₄ (ng・h/mL)	
			投与前日	投与 1 日目
プラセボ	絶食時	10	416±295	377±285
	朝食前	10	484±494	490±466
2.5 mg	絶食時	10	361±183	392±233
	朝食前	10	402±293	684±652
5 mg	絶食時	10	432±221	485±324
	朝食前	10	395±203	713±311
10 mg	絶食時	10	497±268	544±312
	朝食前	10	415±276	705±390
15 mg	絶食時	10	599±516	724±671
	朝食前	10	586±593	1,286±1,184
20 mg	絶食時	9	500±229	620±287
	朝食前	10	474±229	1,217±544

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は、絶食時投与においてプラセボ群 40.0% (4/10 例)、本薬 2.5 mg 群 40.0% (4/10 例)、5 mg 群 50.0% (5/10 例)、10 mg 群 30.0% (3/10 例)、15 mg 群 100.0% (10/10 例) 及び 20 mg 群 44.4% (4/9 例) に認められ、朝食前投与においては、プラセボ群 70.0% (7/10 例)、2.5 mg 群 40.0% (4/10 例)、5 mg 群 80.0% (8/10 例)、10 mg 群 20.0% (2/10 例)、15 mg 群 60.0% (6/10 例) 及び 20 mg 群 40.0% (4/10 例) に認められた。副作用は、絶食時投与においてプラセボ群 20.0% (2/10 例)、2.5 mg 群 30.0% (3/10 例)、5 mg 群 50.0% (5/10 例)、10 mg 群 30.0% (3/10 例)、15 mg 群 100.0% (10/10 例) 及び 20 mg 群 33.3% (3/9 例) に認められ、朝食前投与においては、プラセボ群 50.0% (5/10 例)、2.5 mg 群 40.0% (4/10 例)、5 mg 群 80.0% (8/10 例)、10 mg 群 20.0% (2/10 例)、15 mg 群 60.0% (6/10 例) 及び 20 mg 群 30.0% (3/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 12 及び表 13 のとおりであり、絶食時投与の 5 mg 群で認められた「下腹部痛」1 例以外は副作用とされた。投与中止に至った有害事象は朝食前投与時の 20 mg 群で 10.0% (1/10 例：「頭痛」) に認められ、副作用とされたが、軽度であり投与中止後に回復した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。また、絶食時投与と朝食前投与で有害事象及び副作用の発現割合に大きな差異は認められなかった。

表 12 絶食時投与時にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (10 例)	本薬 2.5 mg 群 (10 例)	本薬 5 mg 群 (10 例)	本薬 10 mg 群 (10 例)	本薬 15 mg 群 (10 例)	本薬 20 mg 群 (9 例)
全体	40.0 (4)	40.0 (4)	50.0 (5)	30.0 (3)	100.0 (10)	44.4 (4)
腹部膨満	10.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	20.0 (2)	11.1 (1)
下痢	0 (0)	0 (0)	30.0 (3)	0 (0)	70.0 (7)	0 (0)
下腹部痛	10.0 (1)	10.0 (1)	20.0 (2)	10.0 (1)	30.0 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

表 13 朝食前投与時にいずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (10 例)	本薬 2.5 mg 群 (10 例)	本薬 5 mg 群 (10 例)	本薬 10 mg 群 (10 例)	本薬 15 mg 群 (10 例)	本薬 20 mg 群 (10 例)
全体	70.0 (7)	40.0 (4)	80.0 (8)	20.0 (2)	60.0 (6)	40.0 (4)
腹部膨満	20.0 (2)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	20.0 (2)
下腹部痛	30.0 (3)	20.0 (2)	40.0 (4)	10.0 (1)	10.0 (1)	10.0 (1)
下痢	10.0 (1)	0 (0)	40.0 (4)	0 (0)	50.0 (5)	0 (0)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

② 反復経口投与

用法・用量は、プラセボ、本薬 2.5、5、10、15 又は 20 mg を朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復投与することとされた。ランダムに割り付けられた 60 例のうち、59 例⁴⁾が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 49 例が薬物動態解析対象集団とされた。有害事象は、プラセボ群 60.0% (6/10 例)、2.5 mg 群 80.0% (8/10 例)、5 mg 群 90.0% (9/10 例)、10 mg 群 100.0% (9/9 例)、15 mg 群 90.0% (9/10 例) 及び 20 mg 群 90.0% (9/10 例) に認められ、副作用は、プラセボ群 50.0% (5/10 例)、2.5 mg 群 80.0% (8/10 例)、5 mg 群 80.0% (8/10 例)、10 mg 群 88.9% (8/9 例)、15 mg 群 80.0% (8/10 例) 及び 20 mg 群 90.0% (9/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 14 のとおりであり、10 mg 群で認められた「鼻咽頭炎」2 例及び 20 mg 群で認められた「下痢」1 例を除き全て副作用とされた。投与中止に至った有害事象は 10 mg 群で 11.1% (1/10 例：「蕁麻疹」) に認められ、副作用とされたが、軽度であり投与中止後に回復した。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

表 14 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (10 例)	本薬 2.5 mg 群 (10 例)	本薬 5 mg 群 (10 例)	本薬 10 mg 群 (9 例)	本薬 15 mg 群 (10 例)	本薬 20 mg 群 (10 例)
全体	60.0 (6)	80.0 (8)	90.0 (9)	100 (9)	90.0 (9)	90.0 (9)
下痢	0 (0)	10.0 (1)	40.0 (4)	44.4 (4)	40.0 (4)	80.0 (8)
腹部膨満	30.0 (3)	30.0 (3)	30.0 (3)	22.2 (2)	40.0 (4)	60.0 (6)
下腹部痛	20.0 (2)	40.0 (4)	30.0 (3)	33.3 (3)	40.0 (4)	50.0 (5)
上腹部痛	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	22.2 (2)	0 (0)	20.0 (2)
ALT 増加	0 (0)	10.0 (1)	10.0 (1)	0 (0)	30.0 (3)	10.0 (1)
AST 増加	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	20.0 (2)	10.0 (1)
鼻咽頭炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	22.2 (2)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.16.0 発現割合% (発現例数)

薬物動態パラメータは表 15 のとおりであった。反復投与による顕著な蓄積性は認められなかった。本薬未変化体の投与 1 日目及び 14 日目における尿中排泄率の平均値については、本薬の全ての用量において 0.01%未満であった。

表 15 本薬を朝食前に 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの血漿中未変化体の薬物動態パラメータ

本薬 投与量	測定時点	例数	C _{max} (pg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (pg·h/mL)	t _{1/2} (h)
2.5 mg	1 日目	10	112.5±64.0	1.8±1.6	386.1±89.0 ^{a)}	2.1±0.8 ^{a)}
	14 日目	10	90.6±45.7	1.3±0.8	314.4±66.9 ^{a)}	2.7±1.3 ^{a)}
5 mg	1 日目	10	192.7±105.4	1.2±0.5	675.1±247.5	2.5±0.8
	14 日目	10	178.1±62.3	1.3±0.5	867.6±240.1	4.1±2.5
10 mg	1 日目	9	307.1±121.6	1.2±0.5	1,254.2±265.3	2.8±0.9
	14 日目	8	250.5±86.3	1.7±0.8	1,667.3±679.1	10.5±15.4
15 mg	1 日目	10	531.2±338.2	1.2±0.5	2,047.9±1,021.9	3.9±3.0
	14 日目	10	449.9±330.7	1.4±0.5	2,305.8±1,025.4	7.4±5.5
20 mg	1 日目	10	1,139.4±868.9	1.1±0.6	3,423.1±1,696.2	3.7±2.3
	14 日目	10	1,100.3±590.1	1.0±0.6	3,785.8±1,131.1	7.8±2.9

平均値±標準偏差 a) n=9

6.2.2 海外第 I 相試験 (マスバランス試験) (CTD5.3.3.1-2 (参考) : 試験番号 A3309-004 <2010 年 2 月~2010 年 3 月>)

30 歳以上 60 歳以下の外国人健康成人男性 (目標症例数 6 例) を対象に、本薬の [¹⁴C] 標識体を単回経口投与したときのマスバランスを検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

^{a)} 1 例が GCP 違反 (偽名) のため治験終了後に解析対象から除外

用法・用量は、本薬の [¹⁴C] 標識体 5 mg を食前に単回経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。全血及び血漿中濃度は、検出限界をわずかに上回る程度であり、本薬経口投与後の全身移行性は低いと考えられた。また、血漿中には本薬の代謝物は認められなかった。

表 16 本薬の [¹⁴C] 標識体を単回投与後の血漿中薬物動態パラメータ

本薬 投与量	例数	C _{max} (nmol/L)	t _{max} (h) ^{a)}	AUC _{0-t} (nmol·h/L)	t _{1/2} (h) ^{b)}
5 mg	6	0.5±0.3	0.8 (0.5, 2.0)	0.7±0.5	0.8±0.2

平均値±標準偏差 a) 中央値 (最小値, 最大値) b) n=3

本薬の [¹⁴C] 標識体の投与 72 時間後までに投与放射能の 99.2%が糞中へ排泄された。糞中代謝物として本薬一水酸化体の 4 種の異性体が認められ、糞中放射能に対する割合は合計 3.1%であった。糞中放射能の 1%を超える代謝物は他には認められなかった。投与放射能の 0.02%が尿中へ排泄された。

安全性について、有害事象は 83.3% (5/6 例) に認められ、いずれも副作用とされた。2 例以上に認められた有害事象は「腹部不快感」及び「下痢」各 50.0% (3/6 例) であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 海外第 I 相試験 (CYP3A4 基質及び P-gp 基質との薬物相互作用試験) (CTD 5.3.3.4-1 : 試験番号 000132 <2014 年 2 月~2014 年 4 月>)

18 歳以上 45 歳未満の外国人健康成人 (目標症例数 25 例) を対象に、本薬がミダゾラム (CYP3A4 基質) 及びダビガトラン (P-gp 基質) の薬物動態に及ぼす影響を検討する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬は 10 mg を 1 日 1 回 5 日目から 9 日目に反復経口投与、ミダゾラムは 2 mg を 1 日 1 回 1 日目、5 日目及び 9 日目に、ダビガトランエテキシラートは 150 mg を 1 日 1 回 1 日目及び 5 日目の空腹時に経口投与することとされた。

本試験に組み入れられた 25 例全例に治験薬が投与され、薬物動態解析対象集団とされた。

ミダゾラム及びダビガトランの C_{max} 及び AUC_{0-t} について、ミダゾラム及びダビガトランエテキシラート単独 (本薬非併用) 投与時 (1 日目) に対する、ミダゾラム及びダビガトランエテキシラートと本薬 10 mg 単回併用投与時 (5 日目)、ミダゾラムと本薬 10 mg 5 日間反復併用投与時 (9 日目) との幾何平均値比 (併用投与時/非併用投与時) は表 17 のとおりであった。本薬とダビガトランエテキシラートを併用した時、ダビガトランの、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比 (90%信頼区間) は、0.80~1.25 の範囲から逸脱したことから、相互作用があると判断した。

表 17 ミダゾラム及びダビガトランエテキシラートの血漿中薬物動態パラメータの幾何平均値比

投与条件	被併用薬 (経口投与)	測定対象	幾何平均値比 [90%信頼区間] ^{a)}	
			C _{max}	AUC _{0-t}
本薬単回併用投与 ^{b)}	ミダゾラム 2 mg 単回投与	ミダゾラム未変化体	1.09 [1.01, 1.18]	1.08 [1.01, 1.16]
本薬 5 日間 反復併用投与 ^{c)}	ミダゾラム 2 mg 単回投与	ミダゾラム未変化体	0.94 [0.87, 1.01]	0.78 [0.73, 0.83]
本薬単回併用投与 ^{d)}	ダビガトランエテキ シラート 150 mg	ダビガトラン	1.13 [0.96, 1.33]	1.17 [1.00, 1.36]

n=25

a) 本薬 10 mg 併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t}/本薬 10 mg 非併用時の C_{max} 又は AUC_{0-t}

b) 1 日目にミダゾラム 2 mg を単回投与、5 日目にミダゾラム 2 mg と本薬 10 mg を単回併用投与

c) 1 日目にミダゾラム 2 mg を単回投与、5~9 日目は本薬 10 mg を 1 日 1 回反復投与、5 日目及び 9 日目にミダゾラム 2 mg を単回併用投与

d) 1 日目にダビガトランエテキシラート 150 mg を単回投与、5 日目にダビガトランエテキシラート 150 mg と本薬 10 mg を単回併用投与

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 ミダゾラムとの相互作用について

申請者は、本薬とミダゾラムとの相互作用について以下のように説明した。

ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験 (6.1.1.3 参照) において、本薬が CYP3A4 に対して不可逆的に阻害作用を示すことが確認され、k_{inact} 及び K_i 値は、テストステロンの代謝に対しては 0.057 min⁻¹ 及び 7.3 μmol/L、ミダゾラムの代謝に対しては 0.037 min⁻¹ 及び 3.1 μmol/L であった。予定している本薬の臨床最大用量 (15 mg/日、食前投与) における本薬未変化体の血中濃度の C_{max} は 0.63 nmol/L (6.2.1 参照) であることから、本薬が CYP3A4 に対し臨床使用時に阻害作用を示す可能性は低いと考える。

一方、海外薬物相互作用試験 (6.2.3 参照) において、本薬とミダゾラムを併用した時のミダゾラムの AUC_{0-t} はミダゾラム単独投与時と比較して 0.78 倍 (90%信頼区間: 0.73~0.83) に低下した。海外薬物相互作用試験において、ヒト肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果と異なり、本薬非併用時と比較し本薬併用時にミダゾラムの血中濃度が低値を示した理由は明らかではない。しかし、CYP3A4 を介した相互作用であればミダゾラムの血中濃度は上昇するが、本薬とミダゾラムを併用した時にはミダゾラムの血中濃度が低下したこと、国内第 II 相試験、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験のいずれにおいても、CYP3A4 基質薬の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかったことから、本薬と CYP3A4 基質薬の併用については、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、臨床試験において本薬とミダゾラムを併用した際に、本薬非併用時と比較しミダゾラムの血中濃度が低値を示した理由は現時点で明確にはなっていないものの、本薬とミダゾラムの併用時においてミダゾラムの AUC_{0-t} が単独投与時と比較して 0.78 倍 (90%信頼区間: 0.73~0.83) に低下したこと等から、添付文書において本薬とミダゾラムとの併用について注意喚起する必要があると考える。

6.R.2 P-gp 基質薬との相互作用について

申請者は、本薬と P-gp 基質薬との相互作用について以下のように説明した。

Caco-2 細胞を用いた *in vitro* 試験において、本薬がジゴキシシン (P-gp 基質薬) の輸送を阻害したことが確認され (6.1.1.5 参照)、また、海外薬物相互作用試験においてダビガトランエテキシラート (P-gp 基質薬) で本薬の P-gp 阻害作用が認められたこと (6.2.3 参照) から、本薬とジゴキシシンを併用した場合の影響については添付文書で注意喚起する予定である。

P-gp 基質薬併用時の安全性について、国内第 II 相試験、国内第 III 相試験及び国内長期投与試験において P-gp 基質薬の併用が安全性に及ぼす影響について検討した（表 18）。なお、治験薬服薬中に 1 回でも P-gp 基質薬を使用した患者を P-gp 基質薬併用例とした。

表 18 P-gp 基質薬の併用有無別の有害事象発現割合

	P-gp 基質薬併用群	P-gp 基質薬非併用群
国内第 II 相試験	35.3% (6/17 例) (プラセボ群：25.0% (1/4 例))	30.2% (32/106 例) (プラセボ群：13.9% (5/36 例))
国内第 III 相試験	55.6% (5/9 例) (プラセボ群：40.0% (2/5 例))	36.7% (22/60 例) (プラセボ群：15.5% (9/58 例))
国内長期投与試験	97.1% (68/70 例)	72.6% (196/270 例)

国内第 II 相試験では P-gp 併用の有無による有害事象の発現割合に大きな違いは認められなかった。国内第 III 相試験では本薬群において P-gp 基質薬非併用群と比較し P-gp 基質薬併用群での有害事象の発現割合が高かったが、プラセボ群においても P-gp 基質薬非併用群と比較し P-gp 基質薬併用群で有害事象の発現割合が同様に高かったことから、本薬と P-gp 基質薬の薬物相互作用による影響ではないと考える。また、国内長期投与試験において、P-gp 基質薬非併用群と比較して P-gp 基質薬併用群で有害事象の発現割合が高かったが、P-gp 基質薬併用群において有害事象の発現が認められた 68 例のうち、本薬と P-gp 基質薬を同時に使用していた患者が 36 例、本薬投与中に有害事象が発現しその処置のために P-gp 基質薬を使用した患者が 32 例であった。本薬と P-gp 基質薬を同時に使用していた場合の有害事象の発現割合は 51.4% (36/70 例) であり、P-gp 基質薬非併用群と比較して高くないことから、P-gp 基質薬の併用により有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。ジゴキシシンについては、国内長期投与試験において 2 例で本薬と併用されており、有害事象の発現割合は 100% (2/2 例) であった。以上より、現時点では本薬とジゴキシシン以外の P-gp 基質薬との薬物相互作用について、添付文書で注意喚起する必要はないと考える。

機構は、ダビガトランエテキシラートを用いて実施した海外薬物相互作用試験において本薬の併用によりダビガトランの血中濃度への影響が認められていること等から、本薬とダビガトランエテキシラートとの併用について添付文書で注意喚起する必要があると考える。また、現時点において本薬の相互作用について検討されたデータは限られていることから、製造販売後調査等において本薬との相互作用について引き続き情報収集確認が必要と考える。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、慢性便秘症患者を対象とした国内第 II 相試験 1 試験、国内第 III 相試験 2 試験が提出された（表 19）。第 II 相試験及び第 III 相試験における主な選択・除外基準、有効性評価項目の定義及びプリストル便形状スケール（以下、「BSS」）を表 20、表 21 及び表 22 に示した。

表 19 有効性及び安全性に関する評価資料（各国内試験）の概略

相	試験番号	対象患者	試験デザイン	投与期間	群（投与例数）	主な評価項目
第Ⅱ相	AJG533/ ET1 試験	慢性便秘症患者	二重盲検 並行群間比較	2 週間	プラセボ（40 例） 本薬 5 mg（43 例） 本薬 10 mg（39 例） 本薬 15 mg（41 例）	投与期間第 1 週における SBM 回数の観察期 間第 2 週からの変化量（平均値±標準偏差） プラセボ：2.60±2.89 回 本薬 5 mg：3.50±2.96 回 本薬 10 mg：5.66±4.15 回 本薬 15 mg：5.59±3.51 回
第Ⅲ相	AJG533/ CT1 試験	慢性便秘症患者	二重盲検 並行群間比較	2 週間	プラセボ（63 例） 本薬 10 mg（69 例）	投与期間第 1 週における SBM 回数の観察期 間第 2 週からの変化量（平均値±標準偏差） プラセボ：1.73±1.88 回 本薬 10 mg：6.40±4.73 回
第Ⅲ相	AJG533/ LT1 試験	慢性便秘症患者	非盲検 非対照	52 週間	本薬（340 例） 開始用量 10 mg 調節範囲 5～15 mg	安全性評価 投与期間第 52 週における SBM 回数の観察期 間第 2 週からの変化量（平均値±標準偏差） 本薬：3.12±2.40 回

表 20 主な選択・除外基準

<p><選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 週間の観察期間中の SBM 回数が 6 回未満である患者 ・ SBM に関連した以下の 3 つの症状のうち 1 つ以上有している患者 <ul style="list-style-type: none"> ①排便の 25%以上にいきみがある ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある ③排便の 25%以上に残便感がある ・ 5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者 <p><除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 2 週間の観察期間中の SBM において軟便又は水様便（BSS 6 又は 7）が認められた患者 ・ 症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者
--

表 21 主な有効性の評価項目及び評価方法

SBM	下剤、浣腸又は摘便なしに発現する排便（救済薬投与 24 時間以内の排便は SBM としない）
1 週間あたりの SBM 回数	7×（観測期間中の総 SBM 回数） / （観測日数）
SBM レスポンダー率	1 週間あたりの SBM 回数が 3 回以上かつ観察期間第 2 週からの変化量が 1 以上に該当する患者割合
CSBM	残便感のない SBM
CSBM レスポンダー率	1 週間あたりの CSBM 回数が 3 回以上かつ CSBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上に該当する患者割合

表 22 BSS

1	硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便
2	ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便
5	はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便
6	端がほぐれて、ふにやふにやの不定形の小片便、泥状の便
7	水様で、固形物を含まない液体状の便

7.1 国内第Ⅱ相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 AJG533/ET1 <2014 年 7 月～2014 年 12 月>）

20 歳以上 75 歳未満の慢性便秘症患者（表 20）（目標症例数 176 例：各群 44 例）を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 16 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 5、10 又は 15 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前に経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 163 例（プラセボ群 40 例、本薬 5 mg 群 43 例、10 mg 群 39 例及び 15 mg 群 41 例）全例に治験薬が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 9 例であり、プラセボ群 1 例（「有効性の欠如」1 例）、本薬 5 mg 群 4 例

（「有害事象」4例）、10 mg 群 1例（「有害事象」1例）及び15 mg 群 3例（「有害事象」2例及び「被験者都合」1例）であった。

有効性について、主要評価項目である「投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量」は表23のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬10 mg 群及び15 mg 群で統計学的な有意差が認められた（10 mg 群 $p=0.0005$ 、15 mg 群 $p=0.0001$ 、共分散分析、有意水準両側5%、閉手順による検定の多重性の調整）。

表 23 投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量（FAS）

	プラセボ群 (40例)	本薬5 mg 群 (43例)	本薬10 mg 群 (39例)	本薬15 mg 群 (41例)
観察期間第2週のSBM回数	1.80±1.07	1.81±0.82	1.62±0.96	1.78±0.82
投与期間第1週のSBM回数	4.40±2.94	5.33±2.98 [○]	7.24±4.26 [○]	7.31±3.81 [○]
観察期間からの SBM回数の変化量	2.60±2.89	3.50±2.96	5.66±4.15	5.59±3.51
SBM回数の変化量の最小二乗 平均値の群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間] ^{a)}		0.91 [-0.38, 2.20]	3.00 [1.36, 4.64]	3.00 [1.54, 4.45]
p 値 ^{a) b)}		0.1629	0.0005	0.0001

平均値±標準偏差

a) 観察期間第2週のSBM回数を共変量とした共分散分析（ANCOVA）、高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整

b) 有意水準両側5%

c) 5 mg 群 41例、10 mg 群 38例、15 mg 群 39例。投与5日未満の中止例5例（5 mg 群 2例、10 mg 群 1例、15 mg 群 2例）が欠測とされ除外

安全性について、有害事象はプラセボ群 15.0%（6/40例）、本薬5 mg 群 41.9%（18/43例）、本薬10 mg 群 30.8%（12/39例）及び本薬15 mg 群 19.5%（8/41例）に、副作用はプラセボ群 5.0%（2/40例）、本薬5 mg 群 32.6%（14/43例）、本薬10 mg 群 28.2%（11/39例）及び本薬15 mg 群 17.1%（7/41例）に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は表24及び表25のとおりであった。

表 24 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (40例)	本薬5 mg 群 (43例)	本薬10 mg 群 (39例)	本薬15 mg 群 (41例)
全有害事象	15.0 (6)	41.9 (18)	30.8 (12)	19.5 (8)
腹痛	0 (0)	23.3 (10)	25.6 (10)	12.2 (5)
下痢	0 (0)	9.3 (4)	5.1 (2)	7.3 (3)
腹部膨満	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)	2.4 (1)
頭痛	0 (0)	0 (0)	5.1 (2)	0 (0)
鼻咽頭炎	2.5 (1)	9.3 (4)	0 (0)	0 (0)

MedDRA/J ver.17.0 発現割合%（発現例数）

表 25 いずれかの群で2例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (40例)	本薬5 mg 群 (43例)	本薬10 mg 群 (39例)	本薬15 mg 群 (41例)
全副作用	5.0 (2)	32.6 (14)	28.2 (11)	17.1 (7)
腹痛	0 (0)	23.3 (10)	25.6 (10)	12.2 (5)
下痢	0 (0)	9.3 (4)	5.1 (2)	7.3 (3)
腹部膨満	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)	2.4 (1)

MedDRA/J ver.17.0 発現割合%（発現例数）

死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬5 mg 群 9.3%（4/43例：「下痢・腹痛・悪心」、「便意切迫・腹痛」、「浮

動性めまい・異常感・あくび・意識消失」及び「下痢・腹痛」各1例)、本薬10mg群2.6%(1/39例:「頭痛・悪心・下腹部痛・倦怠感」1例)及び本薬15mg群4.9%(2/41例:「下痢・腹痛」2例)に認められ、いずれも副作用とされたが、軽度又は中等度であり転帰は回復であった。

7.2 国内第III相試験(CTD 5.3.5.1-3:試験番号 AJG533/CT1 <2015年11月~2016年6月>)

20歳以上の慢性便秘症患者(表20)(目標症例数120例:各群60例)を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内16施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬10mgを1日1回14日間朝食前に経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた133例(プラセボ群63例及び本薬群70例)のうち、登録後に来院がなかった本薬群1例を除外した132例(プラセボ群63例、本薬群69例)に治験薬が投与され、FAS及び安全性解析対象集団とされ、FASが主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は4例であり、プラセボ群では認められず、いずれも本薬群(「有害事象」4例)であった。

有効性について、「投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量」は表26のとおりであり、本薬群とプラセボ群の群間差[95%信頼区間]は4.69[3.45, 5.93]回であり、統計学的な有意差が認められた($p < 0.0001$ 、共分散分析、有意水準両側5%)。

表26 投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

	プラセボ群 (63例)	本薬10mg群 (69例)
観察期間第2週のSBM回数	1.70±0.96	1.77±0.93
投与期間第1週のSBM回数	3.43±2.00	8.19±4.82 ^{c)}
観察期間からのSBM回数の変化量	1.73±1.88	6.40±4.73
SBM回数の変化量の最小二乗平均値の群間差 (本薬群-プラセボ群)[95%信頼区間] ^{a)}	4.69 [3.45, 5.93]	
p値 ^{a) b)}	p<0.0001	

平均値±標準偏差

a) 観察期間第2週のSBM回数を共変量とした共分散分析(ANCOVA)

b) 有意水準両側5%

c) 67例。投与5日未満の中止例2例は欠測とし除外

安全性について、有害事象はプラセボ群17.5%(11/63例)及び本薬群39.1%(27/69例)に、副作用はプラセボ群7.9%(5/63例)及び本薬群30.4%(21/69例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用は表27及び表28のとおりであった。

表27 いずれかの群で2例以上に認められた有害事象

	プラセボ群 (63例)	本薬10mg群 (69例)
全有害事象	17.5 (11)	39.1 (27)
腹痛	1.6 (1)	18.8 (13)
下痢	0 (0)	13.0 (9)
下腹部痛	0 (0)	4.3 (3)
悪心	0 (0)	2.9 (2)
肝機能検査異常	3.2 (2)	1.4 (1)
鼻咽頭炎	4.8 (3)	0 (0)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合%(発現例数)

表 28 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

	プラセボ群 (63 例)	本薬 10 mg 群 (69 例)
全副作用	7.9 (5)	30.4 (21)
腹痛	1.6 (1)	18.8 (13)
下痢	0 (0)	13.0 (9)
下腹部痛	0 (0)	4.3 (3)
悪心	0 (0)	2.9 (2)
肝機能検査異常	3.2 (2)	1.4 (1)

MedDRA/J ver.18.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群では認められず、本薬群 5.8% (4/69 例: 「下痢・腹痛」 3 例、「下痢・腹痛・悪心」 1 例) に認められ、いずれも副作用とされたが、軽度又は中等度であり転帰は回復であった。

7.3 国内長期投与試験 (CTD 5.3.5.2-2: 試験番号 AJG533/LT1 <2015 年 10 月~2017 年 3 月>)

20 歳以上の慢性便秘症患者 (表 20) (目標症例数 360 例) を対象に、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 36 施設で実施された。

用法・用量は、表 29 に従い本薬を 1 日 1 回 52 週間経口投与することとされた。

表 29 用法・用量

開始用量	10 mg
用量調節範囲	5~15 mg
用量調節方法	<p><増量> 以下のいずれの基準も満たす場合に増量。ただし、5 mg から 15 mg への増量は行わない。 ・増量予定日の前日までの 7 日間において、治験薬服薬日数が 6 日以上 ・増量予定日の前日までの 7 日間において、CSBM 回数が 3 回未満</p> <p><減量> 効果が強い又は不快な症状がある場合に、医師の指示又は患者の判断で減量。</p> <p><休薬・再開> 有害事象の発現又は消化管検査の実施等に際して、医師の指示又は患者の判断で休薬。 なお、投与を再開する場合は休薬前の最終投与量以下で開始する。</p>

本試験に組み入れられた 341 例のうち、本薬が投与されなかった 1 例⁵⁾を除く 340 例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 49 例であり、中止理由の内訳は「有害事象」 23 例、「被験者都合」 14 例、「有効性の欠如」 9 例並びに「選択・除外基準に不適格」、「来院せず」及び「妊娠」各 1 例であった。

有効性について、「投与期間 52 週の SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は 3.12 ± 2.40 回であった (表 30)。

表 30 投与期間第 52 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (FAS)

	本薬群 (340 例)
観察期間第 2 週の SBM 回数	1.47±0.97
投与期間第 52 週の SBM 回数	4.59±2.43
観察期間からの SBM 回数の変化量	3.12±2.40

平均値±標準偏差

⁵⁾ 観察期間中に規定外に救済薬を使用した疑いがあったことから投与開始前に中止

安全性について、有害事象は 77.6% (264/340 例)、副作用は 47.9% (163/340 例) に認められ、2.0% 以上に認められた有害事象及び副作用は表 31 及び 32 のとおりであった。

表 31 2.0%以上に認められた有害事象

	本薬群 (340 例)		本薬群 (340 例)
全有害事象	77.6 (264)	咽頭炎	2.9 (10)
鼻咽頭炎	25.6 (87)	気管支炎	2.6 (9)
腹痛	25.0 (85)	胃腸炎	2.6 (9)
下痢	15.9 (54)	上腹部痛	2.6 (9)
下腹部痛	5.0 (17)	背部痛	2.6 (9)
悪心	5.0 (17)	湿疹	2.4 (8)
上気道の炎症	3.8 (13)	齲歯	2.1 (7)
インフルエンザ	3.5 (12)	胃炎	2.1 (7)
腹部膨満	3.5 (12)	軟便	2.1 (7)
肝機能検査異常	3.5 (12)	血中 CPK 増加	2.1 (7)
腹部不快感	3.2 (11)		

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 32 2.0%以上に認められた副作用

	本薬群 (340 例)		本薬群 (340 例)
全副作用	47.9 (163)	腹部膨満	3.2 (11)
腹痛	24.1 (82)	悪心	2.9 (10)
下痢	14.7 (50)	肝機能検査異常	2.9 (10)
下腹部痛	5.0 (17)	腹部不快感	2.1 (7)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 1.5% (5/340 例: 「くも膜下出血・硬膜下血腫・頭蓋骨骨折・硬膜下ヒグローム」、「マイコプラズマ性肺炎」、「手根管症候群」、「網膜剥離」及び「鼠径ヘルニア」各 1 例) に認められ、「鼠径ヘルニア」は副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象は 6.8% (23/340 例: 「腹痛・下痢」4 例、「下痢」2 例、「肝機能検査異常」2 例、「発疹」、「腹痛」、「腹痛・上腹部痛」、「腹部膨満」、「腹部膨満・腹部不快感・鼓腸」、「肝機能異常」、「蕁麻疹・腹痛」、「閉経期症状」、「抑うつ気分」、「軟便」、「鼠径ヘルニア」、「マイコプラズマ性肺炎」、「くも膜下出血・硬膜下血腫・頭蓋骨骨折・硬膜下ヒグローム」、「顔面麻痺」、「末梢性浮腫・血管痛」各 1 例) に認められ、「肝機能異常」、「閉経期症状」、「抑うつ気分」、「マイコプラズマ性肺炎」、「くも膜下出血・硬膜下血腫・頭蓋骨骨折・硬膜下ヒグローム」、「血管痛」以外は副作用とされたが、転帰は回復又は軽快であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の 7.R.1.1~7.R.1.4 の検討及び確認から、慢性便秘症に対する本薬の有効性は示されたと考える。

本薬の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は国内第 III 相試験の主要評価項目の設定根拠について以下のように説明している。

国際的に用いられている Rome 基準⁶⁾では、機能的便秘の診断基準に週あたりの排便回数が規定されていること及び救済薬の使用による排便は有効性の評価に入れるのは妥当ではないと考えられることから、SBM 回数を評価項目とした。また、本薬は速やかな効果発現が期待されることから、国内第 II 相試験及び第 III 相試験では「治験薬投与開始後 1 週目における観察期間第 2 週（治験薬投与開始の直前の 1 週間）からの変化量」を主要評価項目として設定した。

国内第 III 相試験において、主要評価項目である「投与期間第 1 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 1.73±1.88 回、本薬群 6.40±4.73 回であり、本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証された（ $p<0.0001$ 、共分散分析、有意水準両側 5%）。

以上より、本薬の慢性便秘症に対する有効性は示されたと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験の主要評価項目を「投与期間第 1 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」と設定したことについては特段問題ない。国内第 III 相試験において本薬群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本薬の慢性便秘症に対する有効性は示された。

7.R.1.2 主な副次評価項目について

国内第 III 相試験において、「投与期間第 1 週における CSBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」、「投与期間第 1 週における SBM レスポンダー率」、「投与期間第 1 週における CSBM レスポンダー率」及び「投与期間第 1 週における BSS に基づく便硬度の 1 週間あたりの中央値」は表 33 のとおりであった。SBM 及び CSBM に関するいずれの評価項目においても本薬群はプラセボ群よりも効果が高い傾向が認められた。また、BSS に基づく便硬度が変化する傾向が認められた。

表 33 主な副次評価項目の結果（国内第 III 相試験、FAS）

	プラセボ群 (63 例)	本薬 10 mg 群 (69 例)
投与期間第 1 週における CSBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量（平均値±標準偏差）	0.62±1.44 (63 例)	3.39±3.86 (67 例)
CSBM 回数の変化量の最小二乗平均値の群間差（本薬群－プラセボ群） [95%信頼区間]	2.77 [1.76, 3.78]	
投与期間第 1 週における SBM レスポンダー率 [95%信頼区間]	60.3% (38/63 例) [48.0, 71.5]	94.0% (63/67 例) [85.6, 97.7]
投与期間第 1 週における CSBM レスポンダー率 [95%信頼区間]	17.5% (11/63 例) [10.0, 28.6]	52.2% (35/67 例) [40.5, 63.8]
投与期間第 1 週における BSS に基づく便硬度の 1 週間あたりの中央値（平均値±標準偏差）	2.5±1.2 (61 例)	4.4±1.3 (66 例)

括弧内は検討例数（投与 5 日未満の中止例は欠測とし除外）

7.R.1.3 長期投与時の有効性について

長期投与試験における「投与期間各週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」の推移は図 1 のとおりであり、投与期間第 2 週以降においても一定の効果が維持されることが確認された。

⁶⁾ 試験計画立案時に発表されていた Rome III (Gastroenterology 130: 1480-1491, 2006) を用いた。なお、2016 年 5 月に Rome IV (Bowel Dis Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016) が発表されたが、機能的便秘の診断基準は Rome III と同様である

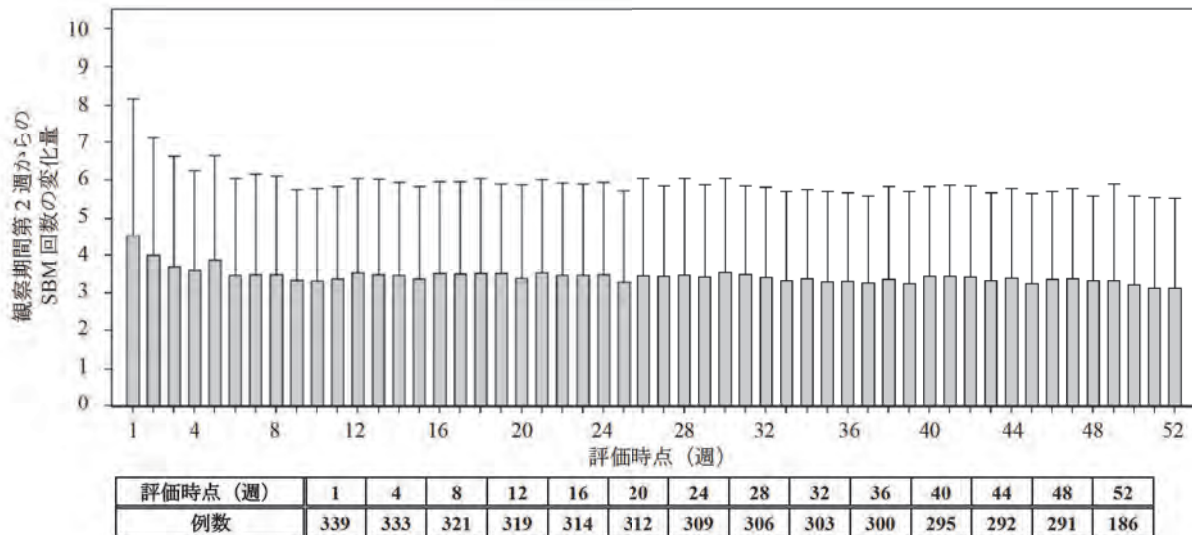


図1 観察期間第2週からのSBM回数の変化量の推移(国内長期投与試験)

7.R.1.4 患者背景別の有効性について

国内第III相試験において、主な患者背景別の「投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量」は表34のとおりであり、本薬群はプラセボ群に比べ概ね変化量大きい傾向が認められた。「観察期間第2週におけるSBM回数が0の患者」及び「観察期間第2週における便秘の重症度がなし(便秘の症状が全くない)の患者」については明確な群間差は認められなかったものの、症例数が限られており検討が困難であった。

表34 患者背景別の投与期間第1週におけるSBM回数の観察期間第2週からの変化量(国内第III相試験:FAS)

層別項目	カテゴリー	プラセボ群 (63例)	本薬10mg群 (67例)	群間差 (本薬群-プラセボ群) [95%信頼区間]
性別	男性	1.3 (11)	5.3 (12)	4.1 [1.4, 6.7]
	女性	1.8 (52)	6.6 (55)	4.8 [3.4, 6.2]
年齢	65歳未満	1.6 (58)	6.2 (61)	4.5 [3.2, 5.8]
	65歳以上	3.0 (5)	8.8 (6)	5.8 [0.0, 11.6]
BMI	25 kg/m ² 未満	1.8 (55)	6.5 (62)	4.6 [3.3, 6.0]
	25 kg/m ² 以上	1.1 (8)	5.8 (5)	4.7 [1.4, 7.9]
合併症	あり	1.9 (36)	7.3 (43)	5.4 [3.7, 7.2]
	なし	1.6 (27)	4.8 (24)	3.3 [1.6, 4.9]
既往歴	あり	1.7 (11)	5.7 (10)	4.0 [2.2, 5.8]
	なし	1.7 (52)	6.5 (57)	4.8 [3.3, 6.3]
IBS-C ^{a)}	基準に合致	1.2 (13)	6.4 (22)	5.2 [2.9, 7.5]
	基準に不一致	1.9 (50)	6.4 (45)	4.5 [3.0, 6.1]
観察期間第2週におけるSBM回数	0	1.6 (8)	3.3 (6)	1.7 [-0.6, 4.0]
	1	2.6 (15)	7.4 (18)	4.8 [2.3, 7.3]
	2	1.5 (30)	7.1 (27)	5.7 [3.4, 7.9]
	3	1.0 (8)	5.2 (16)	4.2 [1.6, 6.9]
	4	2.5 (2)	— (0)	—
観察期間第2週における便秘の重症度 ^{b)}	なし	6.0 (2)	1.0 (1)	-5.0 [-71.0, 61.0]
	軽度	— (0)	3.0 (2)	—
	中程度	1.0 (18)	6.2 (23)	5.2 [3.6, 6.9]
	重度	1.8 (33)	6.9 (30)	5.0 [3.0, 7.1]
	きわめて重度	1.6 (9)	6.5 (11)	5.0 [1.2, 8.8]
BSSに基づく便硬度	1~2	1.9 (40)	6.4 (37)	4.5 [2.7, 6.4]
	3~5	1.4 (15)	7.1 (24)	5.7 [3.7, 7.8]

変化量(例数)。なお、投与5日未満の中止例は欠測とし除外)

a) Rome IIIの診断基準に基づき判断

b) なし:便秘の症状が全くない、軽度:便秘の症状がほんのわずかある、中程度:便秘ではあるが、便秘の症状は強くない、重度:便秘が強く排便が困難である又はトイレに行ってもわずかな排便感がない、きわめて重度:頑固な便秘、排便がほとんどない又はトイレに行ってもほとんど排便感がない

機構は、患者背景別の有効性については、製造販売後の調査等で引き続き情報収集し、本薬の有効性に影響を及ぼす要因について検討する必要があると考える。

7.R.2 安全性について

機構は、以下の 7.R.2.1～7.R.2.6 の検討及び確認から、慢性便秘症における本薬の安全性は許容可能と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 プラセボとの比較について

申請者は、プラセボと比較した本薬の安全性について、国内第 II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データに基づき以下のように説明している。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおける有害事象及び副作用の発現状況は表 35 及び 36 のとおりであり、本薬合計群ではプラセボ群と比較して有害事象及び副作用の発現割合が高く、「腹痛」及び「下痢」が多く認められた。

表 35 本薬合計群で 2.0%以上に認められた有害事象の概要
(国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ)

	プラセボ群 (103 例)	本薬 5 mg 群 (43 例)	本薬 10 mg 群 (108 例)	本薬 15 mg 群 (41 例)	本薬合計群 (192 例)
全有害事象	16.5 (17)	41.9 (18)	36.1 (39)	19.5 (8)	33.9 (65)
腹痛	1.0 (1)	23.3 (10)	21.3 (23)	12.2 (5)	19.8 (38)
下痢	0 (0)	9.3 (4)	10.2 (11)	7.3 (3)	9.4 (18)
下腹部痛	1.0 (1)	0 (0)	3.7 (4)	2.4 (1)	2.6 (5)
腹部膨満	1.0 (1)	7.0 (3)	0 (0)	2.4 (1)	2.1 (4)
悪心	0 (0)	2.3 (1)	2.8 (3)	0 (0)	2.1 (4)
鼻咽頭炎	3.9 (4)	9.3 (4)	0 (0)	0 (0)	2.1 (4)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 36 本薬合計群で 2.0%以上に認められた副作用の概要
(国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ)

	プラセボ群 (103 例)	本薬 5 mg 群 (43 例)	本薬 10 mg 群 (108 例)	本薬 15 mg 群 (41 例)	本薬合計群 (192 例)
全副作用	6.8 (7)	32.6 (14)	29.6 (32)	17.1 (7)	27.6 (53)
腹痛	1.0 (1)	23.3 (10)	21.3 (23)	12.2 (5)	19.8 (38)
下痢	0 (0)	9.3 (4)	10.2 (11)	7.3 (3)	9.4 (18)
下腹部痛	1.0 (1)	0 (0)	3.7 (4)	2.4 (1)	2.6 (5)
腹部膨満	0 (0)	7.0 (3)	0 (0)	2.4 (1)	2.1 (4)
悪心	0 (0)	2.3 (1)	2.8 (3)	0 (0)	2.1 (4)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った有害事象は表 37 のとおりであった。本薬群で認められた事象はいずれも副作用とされたが、軽度又は中等度であり転帰は回復であった。

表 37 投与中止に至った有害事象
(国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ)

投与群	発現割合 (発現例数)	内訳
プラセボ群	0% (0/103 例)	なし
本薬 5 mg 群	9.3% (4/43 例)	「下痢・腹痛・悪心」、「便秘切迫・腹痛」、「浮動性めまい・異常感・あくび・意識消失」、「下痢・腹痛」各 1 例
本薬 10 mg 群	4.6% (5/108 例)	「下痢・腹痛」3 例、「下痢・腹痛・悪心」、「頭痛・悪心・下腹部痛・倦怠感」各 1 例
本薬 15 mg 群	4.9% (2/41 例)	「下痢・腹痛」2 例

機構は、国内第 II 相試験と国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、プラセボ群に比べ本薬合計群で「腹痛」及び「下痢」以外の有害事象の発現傾向に臨床的大きな違いは認められなかったことを確認した。本薬合計群で発現割合が高い傾向が認められた「腹痛」及び「下痢」を含む胃腸障害については、「7.R.2.3 胃腸障害について」の項で検討する。

7.R.2.2 長期投与時の安全性について

申請者は、本薬の長期投与時の安全性について以下のように説明している。

国内長期投与試験において、時期別の有害事象の発現割合は表 38 のとおりであり、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。また、「腹痛」及び「下痢」は投与開始 28 日までの発現割合が高く、以降は増加する傾向はなかった。

表 38 時期別の有害事象の発現状況 (国内長期投与試験)

	1~28 日 (340 例)	29~56 日 (330 例)	57~84 日 (320 例)	85~112 日 (319 例)	113~140 日 (314 例)	141~168 日 (309 例)	169~196 日 (308 例)
全有害事象	36.2 (123)	15.5 (51)	16.3 (52)	14.7 (47)	15.9 (50)	13.3 (41)	13.0 (40)
腹痛	15.9 (54)	2.4 (8)	1.9 (6)	0.6 (2)	1.3 (4)	1.0 (3)	1.3 (4)
下痢	8.2 (28)	1.5 (5)	1.6 (5)	1.3 (4)	1.6 (5)	0.3 (1)	0.3 (1)
	197~224 日 (305 例)	225~252 日 (302 例)	253~280 日 (298 例)	281~308 日 (294 例)	309~336 日 (292 例)	337 日以上 (291 例)	全期間 (340 例)
全有害事象	11.8 (36)	12.3 (37)	14.1 (42)	10.9 (32)	15.4 (45)	10.3 (30)	77.6 (264)
腹痛	0.3 (1)	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0 (0)	25.0 (85)
下痢	0 (0)	0.3 (1)	0 (0)	0.7 (2)	0.3 (1)	0.3 (1)	15.9 (54)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

7.R.2.3 胃腸障害について

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、本薬群でプラセボ群と比較して「腹痛」及び「下痢」が多く認められた (7.R.2.1)。申請者は本薬投与による「腹痛」及び「下痢」等の胃腸障害の発現状況について以下のように説明している。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、本薬合計群で 2.0%以上に認められた有害事象 (表 35) のうち「鼻咽頭炎」以外は胃腸障害に関連する事象であり、発現割合が高い主な胃腸障害関連事象は「腹痛」及び「下痢」であった。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験で認められた「腹痛」及び「下痢」の発現状況は表 39 及び 40 のとおりであり、用量増加に伴う発現割合の増加は認められず、いずれも軽度又は中等度であった。

表 39 腹痛の発現状況（国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ）

	プラセボ群 (103 例)	本薬 5 mg 群 (43 例)	本薬 10 mg 群 (108 例)	本薬 15 mg 群 (41 例)	本薬合計群 (192 例)
合計	1.0 (1)	23.3 (10)	21.3 (23)	12.2 (5)	19.8 (38)
軽度	1.0 (1)	23.3 (10)	19.4 (21)	7.3 (3)	17.7 (34)
中等度	0 (0)	0 (0)	1.9 (2)	4.9 (2)	2.1 (4)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った腹痛	0 (0)	7.0 (3)	3.7 (4)	4.9 (2)	4.7 (9)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

表 40 下痢の発現状況（国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ）

	プラセボ群 (103 例)	本薬 5 mg 群 (43 例)	本薬 10 mg 群 (108 例)	本薬 15 mg 群 (41 例)	本薬合計群 (192 例)
合計	0 (0)	9.3 (4)	10.2 (11)	7.3 (3)	9.4 (18)
軽度	0 (0)	9.3 (4)	10.2 (11)	4.9 (2)	8.9 (17)
中等度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.4 (1)	0.5 (1)
高度	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
投与中止に至った下痢	0 (0)	4.7 (2)	3.7 (4)	4.9 (2)	4.2 (8)

MedDRA/J ver.19.0 発現割合% (発現例数)

国内長期投与試験において「腹痛」が 25.0% (85/340 例、126 件)、「下痢」が 15.9% (54/340 例、92 件) 認められた (表 38) が、いずれも軽度又は中等度であった。また、「腹痛」及び「下痢」が発現した患者においては、多くは投与量変更なし又は減量することで、回復に至っていた。また、休薬又は中止した患者においても回復していることから、「腹痛」及び「下痢」の発現が認められた場合に適切な処置を行うことで、臨床大大きな問題にはならないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ並びに長期投与試験において、本薬投与例では「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められたが、いずれも軽度又は中等度であり、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、臨床大大きな問題はない。ただし、本薬投与中に「腹痛」及び「下痢」が発現した場合には症状に応じて減量又は休薬等の適切な処置を行うよう添付文書で注意喚起する必要がある。

7.R.2.4 脂質関連パラメータへの影響について

申請者は、脂質関連パラメータへの影響について以下のように説明している。

本薬は回腸における胆汁酸の再吸収を阻害することから、排泄された胆汁酸を補充するために LDL-コレステロールから胆汁酸合成が促進され、結果として LDL-コレステロールの血中濃度が低下することが想定されるため、国内臨床試験において LDL-コレステロール等の脂質関連パラメータ (LDL-コレステロール、HDL-コレステロール及び総コレステロール) への影響について検討した。

国内第 III 相試験における脂質関連パラメータは表 41 のとおりであり、本薬群において投与期間第 2 週に血清 LDL-コレステロール濃度及び総コレステロールの濃度の低下が認められた一方、血清 HDL-コレステロール濃度に変動は認められなかった。

表 41 脂質関連パラメータの推移 (国内第 III 相試験)

	投与期間	プラセボ群 (63 例)	本薬 10 mg 群 (69 例)
血清 LDL-コレステロール濃度 (mg/dL)	登録時	113.4±31.5	117.9±29.9
	投与期間第 2 週	114.9±31.4	104.5±25.9
血清 HDL-コレステロール濃度 (mg/dL)	登録時	67.1±15.9	69.0±12.2
	投与期間第 2 週	69.6±17.2	68.8±12.7
血清総コレステロール濃度 (mg/dL)	登録時	191.0±34.7	197.3±32.8
	投与期間第 2 週	195.9±35.0	185.2±29.8

平均値±標準偏差

また、長期投与試験における脂質関連パラメータは表 42 のとおりであり、血清 LDL-コレステロール濃度は投与開始後 10%程度の低下を示したが、その後は維持されており、経時的に血清 LDL-コレステロール濃度を低下させることはなかった。また、血清 HDL-コレステロール濃度に変動は認められず、総コレステロール濃度は 5%程度低下したが 52 週時には登録時と同程度となった。

表 42 脂質関連パラメータの推移 (国内長期投与試験)

	登録時 (339 例)	4 週 (339 例)	12 週 (322 例)	24 週 (314 例)	36 週 (302 例)	52 週 (289 例)
血清 LDL-コレステロール濃度 (mg/dL)	117.4±31.2	107.8±29.4	108.3±30.5	108.1±30.0	109.9±30.5	111.2±29.5
血清 HDL-コレステロール濃度 (mg/dL)	69.4±15.7	71.8±16.6	70.2±15.8	68.1±16.1	69.1±16.1	72.3±17.2
血清総コレステロール濃度 (mg/dL)	199.0±35.4	191.9±33.9	191.5±33.8	189.8±34.0	192.7±34.7	197.6±34.8

平均値±標準偏差

以上より、国内第 III 相試験及び長期投与試験のいずれにおいても LDL-コレステロールの低下は 10%程度であり、長期投与による経時的な低下も認められなかった。また、いずれの試験においても LDL-コレステロール値の低下の異常変動は発現していないことから、本薬投与により LDL-コレステロール値が大きく低下し、臨床的に問題となる可能性は低いと考える。

機構は、国内第 III 相試験及び長期投与試験における本薬投与による LDL-コレステロール等の脂質関連パラメータの変動は、臨床的大きな問題となる可能性は低いと考える。

7.R.2.5 脂溶性ビタミンへの影響について

申請者は、本薬の脂溶性ビタミンへの影響について以下のように説明している。

本薬は回腸における胆汁酸の再吸収を阻害することから、長期投与時には循環する胆汁酸量の減少等により脂溶性ビタミンの吸収に影響を与える可能性が否定できないため、国内長期投与試験において、脂溶性ビタミンであるビタミン A、ビタミン D 及びビタミン E、並びにビタミン K が関与する PT 及び APTT について変動の有無を確認した。

長期にわたり本薬の投与を継続してもビタミン A、ビタミン D 及びビタミン E 並びにビタミン K が関与する PT 及び APTT に臨床的に問題となるような変動は認められなかった (表 43)。