

## 審査報告書

平成 30 年 8 月 7 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] ラグノス NF 経口ゼリ一分包 12 g  
[一般名] ラクトロース  
[申請者] 株式会社三和化学研究所  
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日  
[剤形・含量] 1 包 (12 g) 中にラクトロース 6.5 g を含有する経口ゼリー剤  
[申請区分] 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品、(6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤形追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)  
[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、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）
- 高アンモニア血症に伴う下記症候の改善
  - 精神神経障害、手指振戦、脳波異常
- 産婦人科術後の排ガス・排便の促進

(下線部追加)

### [用法及び用量]

- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
  - 通常、成人には本剤 24 g (本剤 2 包) を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72 g (本剤 6 包) までとする。
- 高アンモニア血症に伴う症候の改善

通常、成人には本剤 12~24 g (本剤 1~2 包) を 1 日 3 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

通常、成人には本剤 12~36 g (本剤 1~3 包) を 1 日 2 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加、破線部変更)

## 審査報告 (1)

平成 30 年 7 月 12 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] ラグノス NF 経口ゼリ一分包 12 g  
 [一 般 名] ラクトロース  
 [申 請 者] 株式会社三和化学研究所  
 [申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日  
 [剤形・含量] 1 包 (12 g) 中にラクトロース 6.5 g を含有する経口ゼリ一剤  
 [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）  
      高アンモニア血症に伴う下記症候の改善  
       精神神経障害、手指振戦、脳波異常  
      産婦人科術後の排ガス・排便の促進

(下線部追加)

- [申請時の用法・用量]  慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）  
     通常、成人 1 日量 48 g (本剤 4 包) を 2 回に分けて経口投与する。症状に  
       より適宜増減するが、1 日量 72 g (本剤 6 包) を超えない。  
      高アンモニア血症に伴う症候の改善  
       通常、成人 1 日量 36~72 g (本剤 3~6 包) を 3 回に分けて経口投与する。  
       年齢、症状により適宜増減する。  
      産婦人科術後の排ガス・排便の促進  
       通常、成人 1 日量 36~72 g (本剤 3~6 包) を朝夕 2 回に分けて経口投与す  
       る。年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加)

## [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 .....            | 3  |
| 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 .....                   | 3  |
| 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 .....              | 3  |
| 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 .....            | 4  |
| 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 .....                 | 4  |
| 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.4 |    |
| 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 .....      | 7  |
| 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 .....     | 21 |
| 9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 .....                    | 21 |

[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、以下、「慢性便秘症診療ガイドライン」）。

便秘に対する薬物治療として、塩類下剤（酸化マグネシウム等）、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）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、それぞれ高マグネシウム血症を含む電解質異常、長期運用による耐性又は習慣性、下痢・悪心の発現等が課題となっている。

本剤は、フルクトースとガラクトース各1分子からなる人工二糖類であるラクツロースを有効成分とする経口ゼリー剤である。本剤は、消化・吸収されることなく下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め腸管内への水分の分泌等を促進する浸透圧性下剤である（慢性便秘症診療ガイドライン）。本邦においてラクツロース製剤は、1975年7月に「高アンモニア血症に伴う精神神経障害、手指振戦、脳波異常の改善」を効能・効果として承認されて以降、「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」及び「小児における便秘の改善」<sup>1)</sup>の効能・効果が承認されている。

今般、申請者は、慢性便秘症患者を対象とした国内第II/III相試験により、当該患者に対する本剤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。

なお、ラクツロース製剤は、2017年10月現在、欧米等60カ国以上で「便秘」を適応症として承認されている。

## 2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

剤形追加に係る医薬品の資料として、品質及び生物学的同等性に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として審査を行った結果、大きな問題は認められなかった。

## 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、本剤の緩下作用及び糞便排泄量に対する作用が主に検討された。

### 3.1 効力を裏付ける試験

#### 3.1.1 硫酸バリウム誘発便秘ラットに対する緩下作用及び糞便排泄量増加作用（CTD 4.2.1.1-1：試験番号 [ ]）

雄性ラットに75w/v%硫酸バリウム懸濁液を単回経口投与した1時間後に、本剤5.28、8.04及び12.0g/kg（ラクツロースとして2.86、4.36及び6.50g/kg）を経口投与した。本剤投与後12時間までの下痢の発現状況（発現例数、発現までの時間）、糞便湿重量及び糞便乾燥重量は表1のとおりであり、対照群（無処置群）では下痢の発現は認められなかった一方、本剤8.04g/kg及び12.0g/kg群では全例で下痢の発現が認められ、また本剤12.0g/kg群では下痢発現までの時間短縮が認められた。糞便湿重量及び糞便乾燥重量は本剤群で用量依存的に増加し、本剤8.04g/kg群及び12.0g/kg群では対照群（無処置）と比較して

<sup>1)</sup> 「小児における便秘の改善」について、ラクツロース含有シロップ製剤等が適応を有しているが、用法・用量は体重当たりの投与量として設定されている。本剤は経口ゼリー剤であり、体重換算した投与量を正確に秤量することは困難であること等から、本剤の「小児における便秘の改善」の適応取得の予定はないとの申請者は説明している。

糞便湿重量の有意な増加、本剤 12.0 g/kg 群では糞便乾燥重量の有意な増加が認められた。

表 1 硫酸バリウム誘発便秘ラットにおける投与 12 時間後までの下痢の発現状況、糞便湿重量及び糞便乾燥重量

| 投与群               | 下痢の発現例数（例） | 下痢発現までの時間（h）     | 糞便湿重量（g）    | 糞便乾燥重量（g）     |
|-------------------|------------|------------------|-------------|---------------|
| 対照群 <sup>a)</sup> | 0          | NC <sup>b)</sup> | 3.71 ± 0.21 | 2.24 ± 0.12   |
| 本剤群<br>(g/kg)     | 5.28       | 7                | 8.4 ± 0.4   | 2.58 ± 0.18   |
|                   | 8.04       | 10               | 8.2 ± 0.7   | 2.86 ± 0.11   |
|                   | 12.0       | 10               | 4.1 ± 0.4   | 3.69 ± 0.24** |

平均値±標準誤差、n=10

\* : p < 0.05、\*\* : p < 0.01 (vs. 対照群、Tukey-Kramer 検定)

a) 75 w/v%硫酸バリウム懸濁液を単回経口投与した後は無処置

b) 対照群では下痢の発現は認められなかつたため、算出しなかつた

### 3.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の薬理作用について以下のように説明している。

本剤は、ガラクトースとフルクトース各 1 分子からなる人工二糖類であるラクツロースを有効成分とする経口ゼリー剤である。本剤は経口投与されると大部分が消化・吸収されずに下部消化管に達し、大腸で腸内細菌により分解されて有機酸（乳酸、酪酸等）を生成することが知られている（「モニラック・シロップ 65%」医薬品インタビューフォーム 2017 年 4 月改訂（第 7 版））。本剤の緩下作用の機序については、本剤の未変化体が下部消化管において腸管内容物の浸透圧を高め、腸管内への水分分泌等を促進し、緩下作用を発揮すると考えられている（「便秘の薬物療法」第 1 版、共和企画 2007、基礎と臨床 25: 2271-2276, 1991）。また、腸内細菌による分解物である有機酸（乳酸、酪酸等）が下部消化管で腸管蠕動運動を亢進させ、緩下作用に寄与する可能性が示唆されている（産婦人科の世界 30: 531-539, 1978）。

効力を裏付ける試験において、硫酸バリウム誘発便秘ラットに対する本剤の緩下作用及び糞便排泄量增加作用が示されたことから、本剤は便秘を改善すると考える。

機構は、申請者の説明及び効力を裏付ける試験で硫酸バリウム誘発便秘ラットにおいて本剤により下痢の発現增加及び糞便湿重量の増加に伴う糞便乾燥重量の増加が認められたこと等から、本剤は腸管内の浸透圧を高め、腸管内への水分分泌を促進し糞便中の水分量を増加させること等で便秘に対して効果を発揮すると考える。

### 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

本申請は新効能・新用量に係るものであるが、ラクツロースの非臨床薬物動態については評価済みであることから（「モニラック・シロップ 65%」医薬品インタビューフォーム 2017 年 4 月改訂（第 7 版））、新たな試験成績は提出されていない。

### 5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新効能・新用量に係るものであり、新たな毒性試験成績は提出されていない。

### 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、処方の異なる 2 種の製剤が用いられた（表 2）。「製剤 a」から「製剤 b（申請製剤）」への変更については、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン

ン等の一部改正について」（平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号）に基づき溶出試験を実施し生物学的同等性が示された。

表 2 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 II/III 相試験（LB1001 試験）   | 製剤 a：<br>経口ゼリー剤(1包中に結晶ラクツロースを 6.5 g 含有する製剤)       |
| 国内一般臨床試験（血液透析患者対象、LB1002 試験）、国内一般臨床試験（機能性便秘症患者対象、LB1003 試験）、国内第 III 相試験（高アンモニア血症患者対象、LB1004 試験）、国内第 III 相試験（2 型糖尿病患者対象、LB1005 試験） | 製剤 b（申請製剤）：<br>経口ゼリー剤(1包中に結晶ラクツロースを 6.5 g 含有する製剤) |

また、「剤形が異なる製剤の追加のための生物学的同等性試験ガイドライン」（平成 24 年 2 月 29 日付け 薬食審査発 0229 第 10 号 別紙 4）に基づき、溶出試験において、申請製剤と標準ラクツロース製剤<sup>2)</sup> の溶出挙動の同等性が示された。

#### 6.1.1 高アンモニア血症患者を対象とした国内第 III 相試験（申請製剤と標準ラクツロース製剤の切替え時の安全性及び有効性の比較）（CTD 5.3.1.2-1：試験番号 LB1004 <20■年■月～20■年■月>）

20 歳以上 80 歳未満の既存のラクツロース製剤にて治療中の高アンモニア血症患者<sup>3)</sup>（目標症例数 40 例：各群 20 例）を対象に、本剤と標準ラクツロース製剤<sup>2)</sup>の切替え時の安全性及び有効性を比較する目的で、無作為化非盲検 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、既存のラクツロース製剤<sup>4)</sup> 19.5～39 g/日<sup>5)</sup> を 28 日間経口投与後に、ラクツロースとして同量<sup>6)</sup> に相当する本剤又は標準ラクツロース製剤を 1 日 3 回 14 日間反復経口投与することとされた。各期の休薬期間は設定されなかった。

ランダムに割り付けられた 44 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。

2) モニラック・シロップ 65%（ラクツロースを 650 mg/mL 含有するシロップ剤）。

3) 以下の条件をすべて満たす高アンモニア血症患者。

- ・観察期に高アンモニア血症による症状（昏睡度）が安定している患者
- ・観察期 4 週以上前よりラクツロース製剤をラクツロースとして 19.5～39 g/日（ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」を投与している患者は 18～36 g/日）投与していた患者
- ・昏睡度（犬山分類（「第 12 回犬山シンポジウム A 型肝炎・劇症肝炎」犬山シンポジウム記録刊行会編, 1981））が I 度以下の患者
- ・観察期に空腹時の血中アンモニア濃度を 2 回測定し、いずれの測定値も施設基準値上限の 2 倍未満である患者

4) 既存のラクツロース製剤の内訳は、ラグノスゼリー一分包 16.05 g が 50.0% (22/44 例)、ピアーレシロップ 65% が 27.3% (12/44 例)、カロリールゼリー 40.496% が 11.4% (5/44 例)、ピアーレ DS95% が 6.8% (3/44 例) 及びラクツロース・シロップ 60%「コーワ」が 4.5% (2/44 例) であった。

5) ラクツロース・シロップ 60%「コーワ」の場合は 18～36 g/日。

6) 事前に投与された既存のラクツロース製剤がラクツロースとして 18 又は 19.5 g/日の場合は治験薬 3 包（ラクツロースとして 19.5 g/日）を、ラクツロースとして 36 又は 39 g/日の場合は治験薬 6 包（ラクツロースとして 39 g/日）を投与することとされた。

有効性について、血中アンモニア濃度比率<sup>7)</sup> 及びNumber Connection Test<sup>8)</sup> 値は表3のとおりであり本剤投与時と標準ラクツロース製剤投与時で問題となる差異は認められなかった。また、昏睡度スコア<sup>9)</sup> 及び羽ばたき振戦スコア<sup>10)</sup> について、ほとんどの患者はいずれの測定時点でもスコアは0であり、本剤投与時と標準ラクツロース製剤投与時いずれにおいても臨床上問題となる差異は認められなかった。

表3 本剤及び標準ラクツロース製剤投与時の血中アンモニア濃度比率及びNumber Connection Test 値 (FAS)

|                              | 測定時点   | 例数 | 本剤投与時                    | 標準ラクツロース製剤投与時 |
|------------------------------|--------|----|--------------------------|---------------|
| 血中アンモニア濃度比率 (%)              | 投与1日目  | 44 | 122.3±56.7 <sup>a)</sup> | 108.8±41.6    |
|                              | 投与15日目 | 43 | 109.9±40.0               | 116.3±52.6    |
| Number Connection Test 値 (秒) | 投与1日目  | 44 | 40.5±18.1 <sup>a)</sup>  | 40.3±17.6     |
|                              | 投与15日目 | 44 | 36.8±15.1 <sup>a)</sup>  | 37.7±18.3     |

平均値±標準偏差

a) n=43

安全性について、有害事象は本剤投与時 14.0% (6/43 例)、標準ラクツロース製剤投与時 13.6% (6/44 例) に認められ、いずれかの投与時に2例以上に認められた有害事象は「下痢」(本剤投与時 4.7% (2/43 例)、標準ラクツロース製剤投与時 6.8% (3/44 例))、「鼻咽頭炎」(本剤投与時 4.7% (2/43 例)、標準ラクツロース製剤投与時 4.5% (2/44 例)) であった。副作用は本剤投与時 4.7% (2/43 例)、標準ラクツロース製剤投与時 6.8% (3/44 例) に認められ、いずれの副作用も「下痢」であった。重篤な有害事象は標準ラクツロース製剤投与時 2.3% (1/44 例：「マイコプラズマ性肺炎」) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

申請者は、溶出試験において申請製剤と標準ラクツロース製剤とで溶出挙動の同等性が示されたこと (6.1 参照)、高アンモニア血症患者を対象とした国内第 III 相試験において本剤と標準ラクツロース製剤の切替え前後で安全性及び有効性に問題が認められなかつたことから、本剤と標準ラクツロース製剤は治療学的に同等であると説明している。

## 6.2 臨床薬理試験

### 6.2.1 糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験 (血糖値への影響) (CTD 5.3.5.4-1 : 試験番号 LB1005 <20■年■月～20■年■月>)

7) 施設基準値上限を 100%として算出。

8) Neuro-Physiological Tests for iPad Ver2.3 の検査項目中のナンバーコネクションテスト A を実施。

9) 犬山分類（「第12回犬山シンポジウム A型肝炎・劇症肝炎」犬山シンポジウム記録刊行会編,1981）を一部改変（スコア0を追加）し、昏睡度を6段階評価。

0: 精神症状を認めない、I: 睡眠一覚醒リズムの逆転・多幸気分・時に抑うつ状態・だらしなく、気にとめない状態、II: 指南力(時、場所)障害、物を取り違える・異常行動・時に傾眠状態(普通の呼びかけで開眼し会話ができる)・無礼な言動があつたりするが、医師の指示に従う態度をみせる、III: しばしば興奮状態又はせん妄状態を伴い、反抗的態度をみせる・傾眠傾向(ほとんど眠っている)・外的刺激で開眼しうるが、医師の指示に従わない又は従えない(簡単な命令には応じる)、IV: 昏睡(完全な意識の消失)・痛み刺激に反応する、V: 深昏睡・痛み刺激にも全く反応しない

10) 羽ばたき振戦を4段階で評価。

0: 振戦の存在は認められない、1: 振戦の存在が不明瞭でどちらとも判定しがたい、2: 振戦の存在を認める、3: 明らかに振戦の存在を認める

20歳以上65歳未満の日本人2型糖尿病患者<sup>11)</sup>（目標症例数24例：各群12例）を対象に、本剤又はモニラック原末<sup>12)</sup>の単回投与時の血糖値に及ぼす影響を検討する目的で、無作為化非盲検2群2期クロスオーバー試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤36g又はモニラック原末19.5g（いずれもラクツロースとして19.5g）を空腹時に単回経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた24例全例に治験薬が投与され、血糖値及び安全性解析対象集団とされた。血糖値については表4のとおりであった。

表4 本剤を2型糖尿病患者に投与した際の血糖値及び血糖値変化量（mg/dL）

| 投与製剤             | 測定時点   | 例数 | 血糖値（mg/dL） | 血糖値の投与前からの変化量<br>[95%信頼区間]（mg/dL） |
|------------------|--------|----|------------|-----------------------------------|
| 本剤36g            | 投与前    | 24 | 148.6±37.7 | —                                 |
|                  | 投与後1時間 | 24 | 150.5±38.1 | 1.9±10.0 [-2.3, 6.1]              |
|                  | 投与後2時間 | 24 | 146.0±37.4 | -2.7±13.2 [-8.2, 2.9]             |
| モニラック原末<br>19.5g | 投与前    | 24 | 147.9±36.7 | —                                 |
|                  | 投与後1時間 | 24 | 150.4±35.5 | 2.5±10.0 [-1.8, 6.7]              |
|                  | 投与後2時間 | 24 | 146.7±36.2 | -1.3±15.4 [-7.7, 5.2]             |

平均値±標準偏差

安全性について、いずれの投与時にも有害事象は認められなかった。

## 6.R 機構における審査の概略

機構は、本剤と標準ラクツロース製剤<sup>2)</sup>との同等性が示されたと考える。

## 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/III相試験（LB1001試験）及び国内一般臨床試験（LB1003試験）並びに慢性便秘症の薬物治療中の血液透析患者を対象とした国内一般臨床試験（LB1002試験）の成績が提出された（表5）。国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003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リスト便形状スケール（以下、「BSS」）を表6、表7及び表8に示した。

11) 以下の条件をすべて満たす2型糖尿病患者。

- スクリーニング検査時におけるHbA1cが6.5%以上10.0%未満かつ空腹時血糖値が126mg/dL以上200mg/dL以下の患者
- 8週以上前から食事療法及び／又は運動療法を実施している患者

12) 1g中に結晶性ラクツロース1,000mgを含有する散剤。結晶性ラクツロースはラクツロースを97.0%以上の純度で含有しており、夾雑物としてガラクトース及び乳糖をほぼ含まないことから、血糖値への影響は少ないとして、「モニラック原末」の添付文書で糖尿病患者に対し慎重投与の注意喚起はされていない。なお、日局ラクツロースは夾雑物としてガラクトース及び乳糖を一定の割合で含有することから、「モニラック・シロップ65%」及び「ラグノスゼリ一分包16.05g」の添付文書では糖尿病患者に対し慎重投与するよう注意喚起している。

表 5 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/III 相<br>試験      | LB1001<br>試験 | 慢性便秘症<br>患者                | 二重盲検<br>並行群間比較 | 2 週間 | プラセボ（62 例）<br>本剤 24 g/日群（63 例）<br>本剤 48 g/日群（63 例）<br>本剤 72 g/日群（62 例） | 投与第 1 週における自発排便回数<br>のベースライン（観察期第 2 週）<br>からの変化量 |
| 第 III 相<br>一般臨床<br>試験 | LB1003<br>試験 | 慢性便秘症<br>患者                | 非盲検<br>非対照     | 4 週間 | 本剤（54 例）<br>開始用量 48 g/日<br>調節範囲 24～72 g/日                              | 各評価時点における自発排便回数<br>のベースライン（観察期第 2 週）<br>からの変化量   |
| 第 III 相<br>一般臨床<br>試験 | LB1002<br>試験 | 慢性便秘症の薬<br>物治療中の血液<br>透析患者 | 非盲検<br>非対照     | 4 週間 | 本剤（28 例）<br>開始用量 24 g/日<br>調節範囲 24～72 g/日                              | 安全性評価  |

表 6 主な選択・除外基準

|  |
|--|
| <選択基準>   |
| ・スクリーニング検査開始前に自発排便回数が平均 3 回/週未満が 6 カ月以上持続かつベースラインの自発排便回数が 3 回/週未満である患者         |
| ・スクリーニング検査開始前に自発排便に関する以下の症状が 1 つ以上あり 6 カ月以上持続かつベースラインに自発排便に関する以下の症状が 1 つ以上ある患者 |
| ①排便の 4 回に 1 回以上が硬便である  |
| ②排便後に残便感の残る場合が 4 回に 1 回以上ある  |
| ③排便時にいきむことが 4 回に 1 回以上ある   |
| <除外基準>   |
| ・スクリーニング検査開始前 2 年以内又はスクリーニング検査時に大腸内視鏡又はバリウム注腸検査で器質的便秘症と確認された患者                 |
| ・ガラクトース血症の患者   |

表 7 主な有効性の評価項目及び評価方法

|                         |  |
|-------------------------|--|
| 自発排便                    | 救済薬投与なしに発現した排便（救済薬投与 24 時間以内の排便是除外）  |
| 1 週間の自発排便回数             | （評価可能日における自発排便回数 / 評価可能日数）×7   |
| 自発排便回数のベース<br>ラインからの変化量 | 評価時点の 1 週間の自発排便回数－観察期第 2 週（ベースライン）の 1 週間の自発排便回数  |
| 奏効者の割合                  | 1 週間あたりの自発排便回数が 3 回以上かつベースラインから 2 回以上増加した患者割合  |
| 残便感                     | 残便感を 5 段階で評価<br>0：排便後の残便感なし、1：排便後に軽い残便感あり、2：排便後にある程度の残便感あり、3：排便後に強い残便感あり、4：排便後に非常に強い残便感あり  |
| 便秘の重症度                  | 便秘の重症度を 5 段階で評価<br>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しかない、極めて重度：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 |

表 8 ブリストル便形状スケール（BSS）

|   |                                    |
|---|------------------------------------|
| 1 | 硬くてコロコロの兔糞状の（排便困難な）便               |
| 2 | ソーセージ状であるが硬い便                      |
| 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くるを巻く便 |
| 5 | はっきりとしたしわのある軟らかい半分固形の（容易に排便できる）便   |
| 6 | 境界がぼぐれて、ふにやふにやの不定形の小片便、泥状の便        |
| 7 | 水様で、固体物を含まない液体状の便                  |

## 7.1 国内第 II/III 相試験（CTD 5.3.5.1-1：試験番号 LB1001 試験 <20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 75 歳未満の日本人慢性便秘症患者（表 6）（目標症例数 248 例：各群 62 例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 20 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 12、24 又は 36 g（ラクツロースとして 6.5、13 又は 19.5 g）を 1 日 2 回（朝、夕）2 週間経口投与することとされた。

ランダムに割り付けられた 250 例（プラセボ群 62 例、本剤 24 g/日群 63 例、本剤 48 g/日群 63 例及び本剤 72 g/日群 62 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 2 例（本剤 24 g/日群及び本剤 48 g/日群各 1 例）であり、いずれも有害事象により中止した。

有効性について、主要評価項目である「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」は表 9 のとおりであり、プラセボ群と比較して本剤 48 g/日群及び本剤 72 g/日群で統計学的な有意差が認められた（本剤 48 g/日群  $p=0.003$ 、本剤 72 g/日群  $p<0.001$ 、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 9 投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量 (FAS)

|  | プラセボ群<br>(62 例) | 本剤 24 g/日群<br>(63 例)  | 本剤 48 g/日群<br>(63 例) | 本剤 72 g/日群<br>(62 例) |
|--|-----------------|-----------------------|----------------------|----------------------|
| ベースラインの自発排便回数（回/週）   | 1.47±0.79       | 1.50±0.73             | 1.57±0.61            | 1.55±0.64            |
| 投与第 1 週の自発排便回数（回/週）  | 3.52±2.25       | 3.67±2.15             | 5.34±3.08            | 6.60±5.12            |
| 投与第 1 週におけるベースラインから<br>の自発排便回数の変化量（回/週）                              | 2.05±2.19       | 2.17±2.08             | 3.77±3.08            | 5.05±5.06            |
| 自発排便回数の変化量の<br>最小二乗平均値の群間差<br>(本剤群－プラセボ群)<br>[95%信頼区間] <sup>a)</sup> |                 | 0.13<br>[-1.04, 1.30] | 1.74<br>[0.57, 2.92] | 3.02<br>[1.84, 4.19] |
| p 値 <sup>a)</sup> <sup>b)</sup>                                      |                 | 0.826                 | 0.003                | <0.001               |

平均値±標準偏差

a) 投与群を説明変数、ベースラインの自発排便回数を共変量とした共分散分析

b) 有意水準両側 5%、高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整

安全性について、有害事象はプラセボ群 14.5% (9/62 例)、本剤 24 g/日群 14.3% (9/63 例)、本剤 48 g/日群 17.5% (11/63 例) 及び本剤 72 g/日群 27.4% (17/62 例) に認められ、副作用はプラセボ群 9.7% (6/62 例)、本剤 24 g/日群 3.2% (2/63 例)、本剤 48 g/日群 6.3% (4/63 例) 及び本剤 72 g/日群 21.0% (13/62 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 10 及び表 11 のとおりであった。

表 10 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<br>(62 例) | 本剤 24 g/日群<br>(63 例) | 本剤 48 g/日群<br>(63 例) | 本剤 72 g/日群<br>(62 例) |
|-------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 全有害事象 | 14.5 (9)        | 14.3 (9)             | 17.5 (11)            | 27.4 (17)            |
| 下痢    | 0 (0)           | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 9.7 (6)              |
| 鼻咽頭炎  | 1.6 (1)         | 7.9 (5)              | 3.2 (2)              | 4.8 (3)              |
| 腹部膨満  | 0 (0)           | 1.6 (1)              | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 腹痛    | 3.2 (2)         | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 恶心    | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 3.2 (2)              |
| 胃腸音異常 | 0 (0)           | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 胃腸炎   | 0 (0)           | 0 (0)                | 3.2 (2)              | 0 (0)                |
| 貧血    | 3.2 (2)         | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                |
| 総蛋白減少 | 3.2 (2)         | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                |

MedDRA/J ver.16.1 発現割合% (発現例数)

表 11 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<br>(62 例) | 本剤 24 g/日群<br>(63 例) | 本剤 48 g/日群<br>(63 例) | 本剤 72 g/日群<br>(62 例) |
|-------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 全副作用  | 9.7 (6)         | 3.2 (2)              | 6.3 (4)              | 21.0 (13)            |
| 下痢    | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 9.7 (6)              |
| 腹部膨満  | 0 (0)           | 1.6 (1)              | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 腹痛    | 3.2 (2)         | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 胃腸音異常 | 0 (0)           | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 3.2 (2)              |
| 総蛋白減少 | 3.2 (2)         | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                |

MedDRA/J ver.16.1 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、プラセボ群及び本剤 72 g/日群では認められず、本剤 24 g/日群に 1 例（「腹部膨満」）及び本剤 48 g/日群 1 例（「蕁麻疹」）に認められ、いずれも副作用とされたが、「腹部膨満」は軽度、「蕁麻疹」は中等度であり、いずれも投与中止後に回復した。

## 7.2 国内一般臨床試験（CTD 5.3.5.2-1：試験番号 LB1003 試験 <20■年■月～20■年■月>）

20 歳以上 75 歳未満の日本人慢性便秘症患者（表 6）（目標症例数 52 例）を対象に、本剤を患者の症状に応じて用量調節した際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 5 施設で実施された。

用法・用量は、表 12 のとおり本剤を 1 日 2 回（朝、夕）4 週間経口投与することとされた。

表 12 本剤の用法・用量

|        |  |
|--------|--|
| 開始用量   | 本剤 24 g（ラクツロースとして 13 g）を 1 日 2 回（1 日投与量は本剤 48 g）   |
| 最高用量   | 本剤 36 g（ラクツロースとして 19.5 g）を 1 日 2 回（1 日投与量は本剤 72 g）   |
| 増減量幅   | 1 回あたり本剤 12 g（ラクツロースとして 6.5 g）、1 日あたり本剤 24 g 増量又は減量  |
| 用量調節方法 | <増量><br>排便がない日が 2 日間続いた場合、翌日より增量<br><減量><br>以下のいずれかの場合に、次回服薬より減量<br>・排便時、便の硬さが BSS の 7（水様で、固形物を含まない液体状の便）となった場合<br>・有害事象の発現等により治験担当医師が減量すべきと判断した場合<br><休薬><br>有害事象の発現等により治験担当医師が休薬すべきと判断した場合 |

本試験に組み入れられた 54 例全例に本剤が投与され、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。中止例は認められなかった。

有効性について、「各評価時点における自発排便回数のベースラインからの変化量」は表 13 のとおりであり、いずれの評価時点においてもベースラインと比較して自発排便回数の増加が認められ、4 週間にわたり効果が維持された。

表 13 各評価時点における自発排便回数のベースラインからの変化量（FAS）

|                                      | ベースライン<br>(54 例) | 投与第 1 週<br>(54 例) | 投与第 2 週<br>(54 例) | 投与第 3 週<br>(54 例) | 投与第 4 週<br>(54 例) |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 各評価時点の自発排便回数（回/週）                    | 1.70±0.61        | 5.40±2.58         | 5.39±2.22         | 5.30±2.66         | 5.54±2.22         |
| 各評価時点のベースラインからの<br>自発排便回数の平均変化量（回/週） | —                | 3.70±2.46         | 3.69±2.17         | 3.60±2.54         | 3.84±2.09         |

平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は 25.9% (14/54 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「腹痛」5.6% (3/54 例) 及び「血中アルカリホスファターゼ增加」3.7% (2/54 例) であった。副作用は 13.0% (7/54 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「腹痛」5.6% (3/54 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。

## 7.3 血液透析患者を対象とした国内一般臨床試験（CTD 5.3.5.2-2：試験番号 LB1002 試験 <20■年■月～20■年■月>）

20 歳以上 80 歳未満で慢性便秘症に対する薬物療法中の日本人血液透析患者（表 14）（目標症例数 30 例）を対象に、本剤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 6 施設で実施された。

表 14 主な選択・除外基準

|  |
|--|
| <選択基準>   |
| ・血液透析を週3回実施している患者  |
| ・観察期開始4週以上前より便秘症の薬物治療を行い、観察期開始4週前から本剤の投与前まで薬剤の種類、用法・用量を変更していない患者   |
| ・観察期及び本剤の投与前に便秘症の「治療効果の満足度に関する質問票」で「満足していない（便秘症のお薬の効果が不十分）」と回答した患者 |
| ・観察期と本剤の投与前に「便秘の重症度に関する質問票」で「軽度」、「中程度」又は「重度」のいずれかと回答した患者           |
| <除外基準>   |
| ・器質性便秘症の患者   |
| ・ガラクトース血症の患者   |

用法・用量は、本剤 12 g（ラクツロースとして 6.5 g）を 1 日 2 回より開始<sup>13)</sup>し、表 15 のとおり 4 週間経口投与することとされた。服用中の便秘治療薬は用法・用量を変更せずに併用することとされた。本剤の服薬タイミングについて、服用中の便秘治療薬は透析中に便意を催すことを避け、非透析日に排便するよう用法・用量を調節していることを考慮し、朝夕と規定せず、個々の患者の排便習慣や透析タイミングに応じて服薬すること及び血液透析前日の本剤の投与を控えることが可能とされた。

表 15 本剤の用法・用量

|        |   |
|--------|---|
| 開始用量   | 本剤 12 g（ラクツロースとして 6.5 g）を 1 日 2 回（1 日投与量は本剤 24 g）   |
| 最高用量   | 本剤 36 g（ラクツロースとして 19.5 g）を 1 日 2 回（1 日投与量は本剤 72 g）  |
| 増減量幅   | 1 回あたり本剤 12 g（ラクツロースとして 6.5 g）、1 日あたり本剤 24 g 増量又は減量   |
| 用量調節方法 | <p>&lt;增量&gt;<br/>患者の症状に応じて医師の判断で增量</p> <p>&lt;減量又は休薬&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・患者の症状に応じて医師の判断で減量</li> <li>・有害事象の発現時に医師が減量又は休薬が必要と判断した場合</li> </ul> |

本試験に組み入れられた 28 例全例に本剤が投与され、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。なお、28 例全例が既存の便秘薬を服薬していた。中止例は 1 例であり、有害事象により中止した。

安全性について、有害事象は 39.3% (11/28 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は「下痢」 10.7% (3/28 例) であった。副作用は 17.9% (5/28 例) に認められ、2 例以上に認められた副作用は「下痢」 10.7% (3/28 例) であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2 例（「子宮頸部上皮異形成」及び「急性腎盂腎炎」各 1 例）に認められ、いずれも本剤との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象は「下痢」 1 例が認められ、副作用とされたが、軽度であり投与中止後に回復した。

有効性について、観察期及び投与第 1 週における自発排便回数(平均値±標準偏差)はそれぞれ  $8.13 \pm 5.30$  回/週及び  $9.51 \pm 6.36$  回/週であり、「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」(平均値±標準偏差) は  $1.38 \pm 3.15$  回/週であった。

13) 便秘治療薬を中止することで便秘が重症化し、透析治療の体重管理に影響する可能性があること、また血液透析患者ではリン吸着薬等による薬剤性便秘症が多く、便秘治療薬を中止することは困難であったこと等から、服薬中の便秘症治療薬は変更せずに継続し本剤を上乗せすることとされた。そのため、本試験の開始用量は国内第 II/III 相試験及び国内一般臨床試験 (LB1003 試験) の開始用量の半量とされた。

## 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.1.3 の検討から、慢性便秘症に対する本剤の有効性は示されたと考える。本剤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 II/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。

便秘症の主要症状は自発排便回数の低下であり、国際的に用いられている慢性便秘症の診断基準である Rome 基準<sup>14)</sup>において週あたりの排便回数が規定されていること、救済薬の使用による排便是本剤の有効性評価から除外することが適切であることから、「週あたりの自発排便回数（救済薬投与なしに発現した排便の回数）」を評価項目とした。また、便秘症治療では速やかに効果を発現することが期待されることから、本剤投与開始から 1 週間における効果が重要と考え、「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」を主要評価項目として設定した。

国内第 II/III 相試験において、主要評価項目である「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 2.05±2.19 回/週、本剤 24 g/日群 2.17±2.08 回/週、本剤 48 g/日群 3.77±3.08 回/週及び本剤 72 g/日群 5.05±5.06 回/週であり、本剤 48 g/日群及び本剤 72 g/日群のプラセボ群に対する優越性が検証された（本剤 48 g/日群 p=0.003、本剤 72 g/日群 p<0.001、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）。

以上より、本剤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 II/III 相試験の主要評価項目を「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」と設定したことについては特段問題ない。国内第 II/III 相試験において本剤 48 g/日群及び本剤 72 g/日群のプラセボ群に対する優越性が検証されたことから、本剤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 II/III 相試験において、「投与第 1 週における自発排便回数奏効者の割合」、「投与第 1 週における BSS に基づく便の硬さ」及び「投与第 1 週における残便感の変化量」は表 16 のとおりであり、いずれも本剤 48 g/日群及び本剤 72 g/日群でプラセボ群よりも改善する傾向が認められた。

表 16 主な副次評価項目の結果（国内第 II/III 相試験、FAS）

|  | プラセボ群                | 本剤 24 g/日群           | 本剤 48 g/日群           | 本剤 72 g/日群           |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| 投与第 1 週における<br>自発排便回数奏効者の割合 (%)        | 37.1%<br>(23/62 例)   | 47.6%<br>(30/63 例)   | 73.0%<br>(46/63 例)   | 75.8%<br>(47/62 例)   |
| 投与第 1 週における BSS に基づく便の硬<br>さ（平均値±標準偏差） | 2.57±1.25<br>(59 例)  | 3.04±1.30<br>(61 例)  | 3.24±1.29<br>(61 例)  | 3.79±1.49<br>(59 例)  |
| 投与第 1 週における残便感の変化量<br>(平均値±標準偏差)       | -0.47±0.94<br>(51 例) | -0.46±0.90<br>(53 例) | -0.50±0.85<br>(59 例) | -0.68±0.93<br>(55 例) |

括弧内は評価例数

<sup>14)</sup> 試験計画立案時に発表されていた Rome III (Gastroenterol 130 : 1480-1491, 2006) を用いた。なお、2016 年 5 月に Rome IV (Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016) が発表されたが、慢性便秘の診断基準は Rome III と同様である。

### 7.R.1.3 患者背景別の有効性について

国内第II/III相試験において、主な患者背景別の「投与第1週における自発排便回数のベースラインからの変化量」は表17のとおりであり、本剤48g/日及び本剤72g/日群はプラセボ群に比べ概ね変化量が大きい傾向が認められた。便秘型過敏性腸症候群（以下、「IBS-C」）の基準に合致した患者及びベースラインにおける便秘の重症度が極めて重度の患者については、本剤48g/日群と本剤72g/日群の傾向が異なっていたが、症例数が限られており十分な検討は困難であった。

表17 患者背景別の投与第1週における自発排便回数のベースラインからの変化量  
(国内第II/III相試験、FAS)

| 背景因子                | 区分                     | プラセボ群<br>(62例) | 本剤24g/日群<br>(63例) | 本剤48g/日群<br>(63例) | 本剤72g/日群<br>(62例) |
|---------------------|------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| 性別                  | 男性                     | 1.04 (9)       | 1.46 (9)          | 4.58 (14)         | 7.90 (8)          |
|                     | 女性                     | 2.22 (53)      | 2.29 (54)         | 3.54 (49)         | 4.63 (54)         |
| 年齢                  | 65歳未満                  | 2.07 (61)      | 2.06 (61)         | 3.73 (60)         | 5.14 (59)         |
|                     | 65歳以上                  | 1.15 (1)       | 5.82 (2)          | 4.55 (3)          | 3.23 (3)          |
| BMI                 | 25kg/m <sup>2</sup> 未満 | 2.18 (54)      | 2.27 (56)         | 3.23 (48)         | 4.91 (55)         |
|                     | 25kg/m <sup>2</sup> 以上 | 1.15 (8)       | 1.44 (7)          | 5.49 (15)         | 6.17 (7)          |
| 罹病期間（便秘症）           | 180カ月未満                | 1.52 (28)      | 2.16 (33)         | 3.73 (31)         | 4.93 (34)         |
|                     | 180カ月以上                | 2.48 (34)      | 2.19 (30)         | 3.82 (32)         | 5.20 (28)         |
| 治療歴（便秘症）            | あり                     | 2.19 (33)      | 2.57 (21)         | 3.41 (28)         | 5.11 (31)         |
|                     | なし                     | 1.89 (29)      | 1.97 (42)         | 4.06 (35)         | 4.99 (31)         |
| IBS-C <sup>a)</sup> | 基準に合致                  | 2.68 (7)       | 2.45 (4)          | 4.93 (3)          | 1.95 (6)          |
|                     | 基準に不一致                 | 1.97 (55)      | 2.16 (59)         | 3.71 (60)         | 5.38 (56)         |
| ベースラインにおける自発排便回数    | 0回/週                   | 2.71 (11)      | 2.83 (9)          | 2.35 (4)          | 3.24 (5)          |
|                     | 1回/週                   | 1.79 (12)      | 1.86 (14)         | 4.93 (20)         | 5.58 (19)         |
|                     | 2回/週                   | 1.95 (39)      | 2.14 (40)         | 3.33 (39)         | 5.03 (38)         |
| ベースラインにおける便秘の重症度    | なし                     | 0 (1)          | 0 (0)             | 4.35 (1)          | 0 (0)             |
|                     | 軽度                     | 1.87 (3)       | 3.07 (3)          | 5.59 (4)          | 3.13 (2)          |
|                     | 中程度                    | 1.74 (19)      | 2.40 (27)         | 4.12 (27)         | 5.98 (16)         |
|                     | 重度                     | 2.06 (29)      | 1.98 (28)         | 3.15 (26)         | 5.39 (38)         |
|                     | 極めて重度                  | 2.87 (10)      | 1.51 (5)          | 3.56 (5)          | 1.06 (6)          |
| BSSに基づく便硬度          | 3未満                    | 1.92 (42)      | 1.85 (35)         | 3.70 (43)         | 4.76 (48)         |
|                     | 3以上                    | 1.83 (9)       | 2.47 (19)         | 4.34 (16)         | 7.61 (9)          |

自発排便回数の変化量の平均値(回/週)、括弧内は例数

a) Rome IIIの診断基準に基づき判断

機構は、IBS-Cの基準に合致した患者及びベースラインにおける便秘の重症度が極めて重度の患者において本剤72g/日群でプラセボ群と比較して変化量が小さい傾向であったものの、症例数が限られており検討が困難と考える。また、当該患者において本剤48g/日群ではプラセボ群と比較して変化量が大きい傾向が認められていること、本剤は症状に応じて適宜増減して使用されること等を考慮すると、本剤の慢性便秘症に対する有効性に特段問題はないと考える。

### 7.R.2 安全性について

機構は、以下の7.R.2.1～7.R.2.4の検討から、慢性便秘症における本剤の安全性は許容可能と考える。本剤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 実施した臨床試験における有害事象及び副作用の発現状況について

申請者は、本剤の安全性について、実施した臨床試験成績を踏まえ、以下のように説明している。

国内第II/III相試験における有害事象及び副作用の発現状況は表10及び表11のとおりであり、本剤72g/日群においてプラセボ群と比べ有害事象及び副作用の発現割合が高く、「下痢」が多く認められた。

死亡例及び重篤な副作用はいずれの群でも認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤 24 g/日群で「腹部膨満」1 例及び本剤 48 g/日群で「蕁麻疹」1 例が認められたが、軽度又は中等度であり投与中止後に回復した。以上より、本剤群で「下痢」が一定の割合で認められたが、いずれも軽度であったこと等から、臨床上大きな問題はないと考える（7.R.2.2 参照）。

また、国内第 II/III 相試験、国内一般臨床試験（LB1002 試験、LB1003 試験）及び高アンモニア血症患者を対象とした国内第 III 相試験（LB1004 試験）において血糖値の上昇に関連する有害事象及び副作用が認められなかつたこと、2 型糖尿病患者を対象とした国内第 III 相試験（LB1005 試験）において本剤 36 g（ラクツロースとして 19.5 g）投与時にはモニラック原末 19.5 g 投与時と同様に血糖値の上昇がほとんど認められず、安全性についても特段問題は認められなかつたことから、モニラック原末<sup>12)</sup>と同様に本剤の添付文書において糖尿病患者への慎重投与の注意喚起は不要と考える。

機構は、国内第 II/III 相試験において、いずれの本剤群でもプラセボ群と比較して「下痢」以外の有害事象の発現傾向に臨床上大きな違いは認められなかつたことを確認した。本剤 72 g/日群で発現割合が高い傾向が認められた「下痢」については、「7.R.2.2 下痢について」の項で検討する。また、モニラック原末と同様に本剤の添付文書において糖尿病患者への慎重投与の注意喚起を行わないことは差し支えないと考える。

#### 7.R.2.2 下痢について

申請者は、国内第 II/III 相試験において本剤 72 g/日群でプラセボ群と比較して「下痢」が多く認められていること（7.R.2.1）について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験及び国内一般臨床試験（LB1002 試験、LB1003 試験）で認められた「下痢」の発現状況は表 18 のとおりであった。「下痢」は本剤の薬理作用に起因するものであり、本剤群で「下痢」が一定の割合で認められたものの、いずれも軽度であった。また、「下痢」が発現した患者においては、減量又は休薬することで回復に至っていたことから、「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、臨床上大きな問題はないと考える。

表 18 下痢の発現状況（国内第 II/III 相試験及び国内一般臨床試験（LB1002 試験、LB1003 試験））

|       | 国内 II/III 相試験   |                      |                      |                      | 国内一般臨床試験      |               | 全試験<br>本剤群<br>(270 例) |
|-------|-----------------|----------------------|----------------------|----------------------|---------------|---------------|-----------------------|
|       | プラセボ群<br>(62 例) | 本剤 24 g/日群<br>(63 例) | 本剤 48 g/日群<br>(63 例) | 本剤 72 g/日群<br>(62 例) | 本剤群<br>(54 例) | 本剤群<br>(28 例) |                       |
| 合計    | 0 (0)           | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 9.7 (6)              | 0 (0)         | 10.7 (3)      | 3.7 (10)              |
| 軽度    | 0 (0)           | 0 (0)                | 1.6 (1)              | 9.7 (6)              | 0 (0)         | 10.7 (3)      | 3.7 (10)              |
| 中等度   | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)         | 0 (0)         | 0 (0)                 |
| 高度    | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)         | 0 (0)         | 0 (0)                 |
| 投与中止例 | 0 (0)           | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)                | 0 (0)         | 3.6 (1)       | 0 (0)                 |

発現割合%（発現例数）、国内第 II/III 相試験：MedDRA/J ver.16.1、国内一般臨床試験（LB1003 試験及び LB1002 試験）：MedDRA/J ver.18.0

機構は、以下のように考える。

国内第 II/III 相試験及び国内一般臨床試験（LB1002 試験、LB1003 試験）において、本剤群で「下痢」が一定の割合で認められたが、いずれも軽度であり、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復したことから、臨床上大きな問題はない。ただし、本剤投与中に「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旨を添付文書で注意喚起する必要がある。

### 7.R.2.3 患者背景別の安全性について

国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）において、主な患者背景別の有害事象の発現状況は表19のとおりであった。

表19 患者背景別の有害事象の発現状況（国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験））

| 背景因子                     | 区分                     | 国内第II/III相試験   |                   |                   |                   | 国内一般臨床試験（LB1003試験） | 国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験併合） |
|--------------------------|------------------------|----------------|-------------------|-------------------|-------------------|--------------------|------------------------------------|
|                          |                        | プラセボ群<br>(62例) | 本剤24g/日群<br>(63例) | 本剤48g/日群<br>(63例) | 本剤72g/日群<br>(62例) |                    |                                    |
| 性別                       | 男性                     | 22.2 (2/9)     | 22.2 (2/9)        | 7.1 (1/14)        | 25.0 (2/8)        | 28.6 (6/21)        | 21.2 (11/52)                       |
|                          | 女性                     | 13.2 (7/53)    | 13.0 (7/54)       | 20.4 (10/49)      | 27.8 (15/54)      | 24.2 (8/33)        | 21.1 (40/190)                      |
| 年齢                       | 65歳未満                  | 14.8 (9/61)    | 14.8 (9/61)       | 16.7 (10/60)      | 28.8 (17/59)      | 25.5 (12/47)       | 21.1 (48/227)                      |
|                          | 65歳以上                  | 0 (0/1)        | 0 (0/2)           | 33.3 (1/3)        | 0 (0/3)           | 28.6 (2/7)         | 20.0 (3/15)                        |
| BMI                      | 25kg/m <sup>2</sup> 未満 | 16.7 (9/54)    | 16.1 (9/56)       | 14.6 (7/48)       | 27.3 (15/55)      | 24.5 (12/49)       | 20.7 (43/208)                      |
|                          | 25kg/m <sup>2</sup> 以上 | 0 (0/8)        | 0 (0/7)           | 26.7 (4/15)       | 28.6 (2/7)        | 40.0 (2/5)         | 23.5 (8/34)                        |
| 罹病期間<br>(便秘症)            | 180カ月未満                | 10.7 (3/28)    | 18.2 (6/33)       | 12.9 (4/31)       | 29.4 (10/34)      | 27.0 (10/37)       | 22.2 (30/135)                      |
|                          | 180カ月以上                | 17.6 (6/34)    | 10.0 (3/30)       | 21.9 (7/32)       | 25.0 (7/28)       | 23.5 (4/17)        | 19.6 (21/107)                      |
| 治療歴<br>(便秘症)             | あり                     | 21.2 (7/33)    | 23.8 (5/21)       | 14.3 (4/28)       | 29.0 (9/31)       | 31.3 (5/16)        | 24.0 (23/96)                       |
|                          | なし                     | 6.9 (2/29)     | 9.5 (4/42)        | 20.0 (7/35)       | 25.8 (8/31)       | 23.7 (9/38)        | 19.2 (28/146)                      |
| IBS-C <sup>a)</sup>      | 基準に合致                  | 0 (0/7)        | 0 (0/4)           | 33.3 (1/3)        | 16.7 (1/6)        | 0 (0/2)            | 13.3 (2/15)                        |
|                          | 基準に不一致                 | 16.4 (9/55)    | 15.3 (9/59)       | 16.7 (10/60)      | 28.6 (16/56)      | 26.9 (14/52)       | 21.6 (49/227)                      |
| ベースライン<br>における自発<br>排便回数 | 0回/週                   | 27.3 (3/11)    | 33.3 (3/9)        | 25.0 (1/4)        | 0 (0/5)           | 50.0 (2/4)         | 27.3 (6/22)                        |
|                          | 1回/週                   | 8.3 (1/12)     | 7.1 (1/14)        | 15.0 (3/20)       | 31.6 (6/19)       | 0 (0/9)            | 16.1 (10/62)                       |
|                          | 2回/週                   | 12.8 (5/39)    | 12.5 (5/40)       | 17.9 (7/39)       | 28.9 (11/38)      | 29.3 (12/41)       | 22.2 (35/158)                      |
| ベースライン<br>における便秘<br>の重症度 | なし                     | 100 (1/1)      | 0 (0/0)           | 0 (0/1)           | 0 (0/0)           | 0 (0/0)            | 0 (0/1)                            |
|                          | 軽度                     | 100 (3/3)      | 0 (0/3)           | 0 (0/4)           | 0 (0/2)           | 66.7 (2/3)         | 16.7 (2/12)                        |
|                          | 中程度                    | 5.3 (1/19)     | 11.1 (3/27)       | 11.1 (3/27)       | 37.5 (6/16)       | 21.4 (6/28)        | 18.4 (18/98)                       |
|                          | 重度                     | 10.3 (3/29)    | 17.9 (5/28)       | 26.9 (7/26)       | 23.7 (9/38)       | 28.6 (6/21)        | 23.9 (27/113)                      |
|                          | 極めて重度                  | 10.0 (1/10)    | 20.0 (1/5)        | 20.0 (1/5)        | 33.3 (2/6)        | 0 (0/2)            | 22.2 (4/18)                        |
| BSSに基づく<br>便硬度           | 3未満                    | 11.9 (5/42)    | 8.6 (3/35)        | 14.0 (6/43)       | 29.2 (14/48)      | 20.0 (7/35)        | 18.6 (30/161)                      |
|                          | 3以上                    | 11.1 (1/9)     | 15.8 (3/19)       | 25.0 (4/16)       | 33.3 (3/9)        | 33.3 (5/15)        | 25.4 (15/59)                       |

発現割合%（発現例数）、国内第II/III相試験：MedDRA/J ver.16.1、国内一般臨床試験（LB1003試験及びLB1002試験）：MedDRA/J ver.18.0

a) Rome IIIの診断基準に基づき判断

機構は、国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）において特定の集団で有害事象の発現割合が明らかに増加する傾向は認められていないことを確認した。

### 7.R.2.4 長期投与時の安全性について

ラクツロース製剤は国内及び海外において古くから承認されており、豊富な使用実績があることから、申請者は、本申請において国内長期投与試験は実施せず、長期投与時の安全性について、ラクツロース製剤の国内及び海外における市販後安全性情報等に基づき、以下のとおり説明している。

#### 7.R.2.4.1 国内における市販後安全性情報

本邦におけるラクツロース製剤の長期投与時の安全性について、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」<sup>15)</sup>及びラグノスゼリ一分包16.05gの市販後副作用発現状況（自発報告）に基づいて検討した。

15) 機構の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」：[http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu\\_fukusayou\\_base.jsp](http://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp)

本邦でラクツロース製剤が投与された推計患者数は103,290～114,692人/年<sup>16)</sup>であり、年間10万人程度の患者に投与されていると推計される。ラクツロース製剤の「副作用が疑われる症例報告に関する情報」では、2014年以降に報告された副作用は6例であり、その内訳は、「腸壁気腫症」2例、「急性肝炎・急性腎不全・低血糖・アミラーゼ増加及び肺炎」、「血中ブドウ糖増加」、「γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加」及び「アナフィラキシーショック」各1例であった。

また、ラグノスゼリ一分包16.05gの市販後副作用発現状況（自発報告）では、1998年7月から2018年1月までの間に報告された副作用発現症例は「変色便・軟便」1例、「そう痒性皮疹」1例と少なく、いずれも非重篤であった。

ラクツロース製剤は、本邦で1975年7月に「高アンモニア血症に伴う精神神経障害、手指振戦、脳波異常の改善」の効能・効果で承認されており、肝機能が低下した患者等に対して本剤は長期投与されていると考えられるが、重篤な副作用の報告は非常に少ないとから、慢性便秘症患者に本剤を長期投与した場合、新たに臨床上問題となる有害事象が発現する可能性は低いと考える。

#### 7.R.2.4.2 海外における市販後安全性情報

ラクツロース製剤は、海外では1966年以降60カ国以上で使用されており、欧米等では「便秘症」の適応を有している。Pharmapendium (<https://www.pharmapendium.com>) による米国食品医薬品局（FDA）の Adverse Event Reporting System (AERS) データベースで、2012年11月～2016年9月に報告された有害事象件数は500件であり、最も多い有害事象（SOC）は「胃腸障害」132件、次いで「一般・全身障害および投与部位の状態」69件であった。10件以上の報告があった有害事象（PT）は、「薬効欠如」24件、「下痢」21件、「悪心」13件、「便秘」12件及び「過敏症」10件であり、ほとんどが既知の副作用であった。

以上より、国内及び海外市販後安全性情報等で特段懸念される事象は認められていないことを考慮すると、日本人慢性便秘症患者に対して本剤を長期投与した際の安全性上の懸念は低いと考える。

機構は、ラクツロース製剤は国内外においてこれまでに豊富な使用実績があり、国内外の市販後安全性情報等において特段の懸念は認められていないことから、慢性便秘症患者に対し本剤を長期投与した際に安全性上新たな懸念が生じる可能性は低いと考える。

#### 7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて以下のように説明している。

本邦では、古くから浸透圧性下剤と刺激性下剤が多用されてきた。浸透圧性下剤のうち塩類下剤に分類される酸化マグネシウムが最も多く使用されているが、酸化マグネシウムは、高マグネシウム血症のリスクがあり腎機能障害患者や高齢者では慎重な投与が必要である。また、センノシド等の刺激性下剤は、連用による耐性や習慣性の発現が知られており、長期連用を避けるよう注意喚起されている。上皮機能変容薬であるルビプロストンは、悪心が副作用として報告され、中等度以上の肝機能障害及び重度の腎機能障害を有する患者では慎重な投与が必要である。このように、既存の薬剤には安全性及び長期使用に課題があることが知られている。

16) 最近3年間(20■年■月～20■年■月)のデータ (■■■■■)

本剤は、フルクトースとガラクトース各1分子からなる人工二糖類であるラクツロースを有効成分とする経口ゼリー剤である。本剤は経口投与されると大部分が消化・吸収されずに下部消化管に達し、腸管内容物の浸透圧を高め、腸管内に水分分泌等を促進し、緩下作用を発揮すると考えられ、浸透圧性下剤のうち糖類下剤に分類される。国内臨床試験成績において、慢性便秘症患者の自発排便回数を増加させ、安全性上懸念される有害事象の発現傾向は認められていないこと等から、本剤は慢性便秘症に対する治療選択肢の一つとなり得ると考える。

機構は、慢性便秘症患者を対象とした国内第II/III相試験において有効性が示され（7.R.1参照）、安全性も許容可能であることから（7.R.2参照）、慢性便秘症患者に対する本剤の有用性は示されていると考える。本剤は、浸透圧性下剤として慢性便秘症に対する治療選択肢の一つとなると考える。

#### 7.R.4 効能又は効果について

申請者は、本剤の投与対象について、以下のように説明している。

慢性便秘症は大腸の形態的変化を伴う便秘である「器質性便秘症」と大腸の形態的変化を伴わない「機能性便秘症」に大きく分類され（慢性便秘症診療ガイドライン）、器質性便秘症は本剤の投与対象として適切ではないと考え、国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験、LB1002試験）において除外した。

慢性便秘症には、代謝・内分泌疾患及び神經疾患等の基礎疾患が原因である症候性便秘症並びに薬剤に起因する薬剤性便秘症等の二次性便秘症も含まれるが、これらの便秘については、本剤の作用機序及び海外のラクツロース製剤における便秘症の適応で特段制限されていないこと等を考慮すると本剤の投与対象となると想定し、国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）の対象患者に含めた。

国内第II/III相試験において症候性便秘症に該当する患者<sup>17)</sup>は4例（プラセボ群1例、本剤48g/日群1例、本剤72g/日群2例）であり、いずれも基礎疾患は糖尿病であった。国内一般臨床試験（LB1003試験）では症候性便秘症に該当する患者は認められなかった。国内第II/III相試験の症候性便秘症患者4例において、主要評価項目である「投与第1週のベースラインからの自発排便回数の変化量」は、プラセボ群0回/週、本剤48g/日群2.2回/週及び本剤72g/日群2.4～4.3回/週であった。安全性について、プラセボ群1例で「鼻咽頭炎」が認められたが、本剤48g/日及び72g/日群では有害事象は認められなかった。

国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）における薬剤性便秘症に該当する患者<sup>18)</sup>はそれぞれ6例（プラセボ群1例、本剤24g/日群1例、本剤48g/日群1例、本剤72g/日群3例）及び1例であり、カルシウム拮抗薬又はベンゾジアゼピン系薬剤を内服していた。国内第II/III相試験の薬剤性便秘症患者6例において、主要評価項目である「投与第1週のベースラインからの自発排便回数の変化量」は、プラセボ群0回/週、本剤24g/日群5.3回/週、本剤48g/日群2.2回/週及び本剤72g/日群1.1～4.3回/週であった。安全性について、本剤24g/日群1例で「鼓腸・腹部膨満」が認められ、副作用とされたが、軽度であった。

17) 国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）では、組入れ時に症候性便秘症の確定診断はなされていないため、慢性便秘症診療ガイドラインに基づき、症候性便秘症の患者を推定した。

18) 国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）では、組入れ時に薬剤性便秘症の確定診断はなされていないため、慢性便秘症診療ガイドラインに基づき、薬剤性便秘症の患者を推定した。

以上より、国内第 II/III 相試験において症候性便秘症及び薬剤性便秘症の患者は非常に限られていたものの、これらの患者における有効性及び安全性は全体集団と比較して矛盾する傾向は認められなかつたことから、本剤の投与対象から症候性便秘及び薬剤性便秘を除外する必要はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 II/III 相試験において、器質性便秘症を除く慢性便秘症患者に対する本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、本剤の効能・効果を「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とすることに特段問題はない。また、国内臨床試験における症候性便秘症及び薬剤性便秘症の症例数は非常に限られていたものの、本剤の作用機序、国内臨床試験成績及びラクトロース製剤に関する国内外の使用実績と市販後安全性情報等を勘案すると安全性の懸念は低く、症候性便秘症及び薬剤性便秘症について、本剤の投与を制限する必要はない。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

## 7.R.5 用法及び用量について

### 7.R.5.1 本剤の用法・用量について

申請者は、本剤の用法及び用量について、以下のように説明している。

国内第 II/III 相試験における本剤の用量について、既承認のラクトロース製剤の 1 日投与量はラクトロースとして 19.5～39.0 g/日であること、海外における便秘症に対するラクトロース製剤の 1 日投与量はラクトロースとして 10～20 g/日（必要に応じて最大 40 g/日まで）であることから、本剤の 1 日投与量を 24、48 及び 72 g/日（ラクトロースとしてそれぞれ 13、26 及び 39 g/日）と設定した（本剤の 1 回投与量はそれぞれ 12、24 及び 36 g/回）。

国内第 II/III 相試験における本剤の用法については、ラクトロース製剤は本邦において「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」の効能・効果を有しており、「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」と「慢性便秘症」に対する本剤の作用機序は類似していると考えられることから、「産婦人科術後の排ガス・排便の促進」と同様に 1 日 2 回朝夕投与とした。

国内第 II/III 相試験において、プラセボ、本剤 12、24 及び 36 g/回（ラクトロースとしてそれぞれ 6.5、13 及び 19.5 g/回）を 1 日 2 回（朝、夕）2 週間経口投与した結果、主要評価項目である「投与第 1 週における自発排便回数のベースラインからの変化量」（平均値±標準偏差）は、プラセボ群  $2.05\pm2.19$  回/週、本剤 24 g/日群  $2.17\pm2.08$  回/週、本剤 48 g/日群  $3.77\pm3.08$  回/週、本剤 72 g/日群  $5.05\pm5.06$  回/週であり、本剤 48 g/日群及び 72 g/日群でプラセボ群に対して統計学的な有意差が認められた（表 9）。

安全性については、いずれの群においても死亡、重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現は認められなかった。有害事象はプラセボ群 14.5%（9/62 例）、本剤 24 g/日群 14.3%（9/63 例）、本剤 48 g/日群 17.5%（11/63 例）及び本剤 72 g/日群 27.4%（17/62 例）であり、本剤 72 g/日群で有害事象の発現割合が高かつたが、主な事象は本剤の薬理作用に起因すると考えられる「下痢」であった（表 10）。

以上より、国内第 II/III 相試験の結果から、本剤の 1 日投与量として 48 g（1 回投与量として本剤 24 g）を通常用量（1 日 2 回経口投与）と設定することは妥当と考える。

### 7.R.5.2 本剤の用量調節について

申請者は、本剤の用量調節について、以下のように説明している。

国内一般臨床試験（LB1003 試験）では、本剤の開始用量を 1 回 24 g を 1 日 2 回とし、症状に応じて 12～36 g/回（24～72 g/日）の範囲で適宜増減することを可能とした（7.2 参照）。

国内一般臨床試験（LB1003 試験）の投与第 4 週における 1 日投与量の分布は、本剤 24 g/日以上 48 g/日未満は 11.1%（6/54 例）、本剤 48 g/日以上 72 g/日未満は 40.7%（22/54 例）、本剤 72 g/日は 48.1%（26/54 例）であった。投与期間中に 1 回以上用量調節を行った患者は 61.1%（33/54 例）で、增量例は 50.0%（27/54 例）、減量例は 11.1%（6/54 例）であり、半数以上の患者で投与量が増減されていた。「各評価時点における自発排便回数のベースラインからの変化量」は投与期間を通じて 3.60～3.84 回/週であり（表 13）、いずれの評価時点においてもベースラインと比較し自発排便回数の増加が認められ、4 週間にわたり効果は維持された。

本剤 48 g/日から 72 g/日へ增量した患者における增量前後の「自発排便回数のベースラインからの変化量」は增量前 0.48±2.31 回/週、增量後 2.94±1.84 回/週であり、增量により自発排便回数の改善が認められた。本剤 48 g/日から 72 g/日へ增量した患者における增量前後の有害事象の発現割合は增量前 14.8%（4/27 例）、增量後 18.5%（5/27 例）であり、本剤 72 g/日への增量により有害事象の発現割合が大きく増加する傾向はなく、また增量後に「下痢」の発現も認められなかった。

本剤 48 g/日から 24 g/日へ減量した患者における減量前後の「自発排便回数のベースラインからの変化量」は減量前 6.85±2.41 回/週、減量後 4.78±3.21 回/週であり、減量後においても自発排便回数はベースラインより増加していた。本剤 48 g/日から 24 g/日へ減量した患者における減量前後の有害事象の発現割合は減量前 50.0%（3/6 例）、減量後 0%（0/6 例）であり、減量により有害事象の発現割合は減少する傾向が認められた。

以上より、症状に応じて本剤の用量を 12～36 g/回（1 日量として 24～72 g/日）の範囲内で適宜増減することは妥当と考えた。

#### 7.R.5.3 本剤の服薬タイミングについて

申請者は、本剤の服薬タイミングについて、血液透析患者対象の国内一般臨床試験（LB1002 試験）成績等から、以下のように説明している。

血液透析患者対象の国内一般臨床試験（LB1002 試験）では、透析中の排便を避けるため、服薬タイミングは排便習慣や透析時間に合わせて調節すること及び血液透析前日の本剤の投与を控えることを可能とした。

その結果、国内一般臨床試験（LB1002 試験）における服薬タイミングの内訳は、「昼、夕」42.9%（12/28 例）、「朝、夕」25.0%（7/28 例）、「昼、深夜」21.4%（6/28 例）、「夕、深夜」7.1%（2/28 例）及び「朝、深夜」3.6%（1/28 例）であった。また、服薬タイミングによる服薬量の違いは認められなかった。安全性について、「朝、夕」、「昼、夕」及び「昼、深夜」の有害事象の発現割合は 14.3%（1/7 例）、58.3%（7/12 例）及び 33.3%（2/6 例）であり、「朝、夕」と比較して「昼、夕」で有害事象が多く認められたが、「昼、夕」で認められた有害事象はいずれも軽度又は中等度であり、休薬等により回復したことから、臨床上大きな問題はなかった。

以上より、本剤の服薬タイミングの違いにより安全性等に臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考えられることから、血液透析患者では服薬タイミングを朝夕に固定せずに透析状況等に合わせて適宜調節することに特段問題ないと考えた。

機構は、以下のように考える。

本剤の用法・用量を国内第II/III相試験の成績から、通常用量を本剤24gを1日2回経口投与とし、国内一般臨床試験（LB1003試験）の成績も踏まえ、本剤の1日最高用量を72gとし、症状に応じて適宜増減することは差し支えない。ただし、本剤投与例では「下痢」の発現が一定の割合で認められており、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、本剤投与中に「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とともに、不必要に薬剤に曝露されないように漫然と継続投与しない旨添付文書で注意喚起する必要がある。

本剤の服薬タイミングについて、血液透析患者対象の国内一般臨床試験（LB1002試験）では透析中の排便を避けるために、排便習慣や透析時間に合わせて服薬タイミングを調節することが可能とされたが、服薬タイミングの違いが安全性等に影響する傾向は認められなかった。慢性便秘症患者では血液透析患者に限らず個々のライフサイクルに応じて便秘治療薬を服薬できることが望まれること、血液透析患者対象の国内一般臨床試験（LB1002試験）において服薬タイミングの違いにより安全性に大きな問題は認められていないこと等も踏まえると、本剤の服薬タイミングを朝夕と一律に規定する必要はないと考える。

本剤の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

#### 7.R.6 既存の便秘治療薬との併用について

申請者は、本剤と既存の便秘治療薬との併用時の安全性について、以下のように説明している。

慢性便秘症診療ガイドラインでは、便秘治療薬の適正使用について、生活習慣指導と浸透圧性下剤の投与が基本であり、必要な時には刺激性下剤を併用投与することを勧めている。本剤は浸透圧性下剤であることから、本剤単独で効果不十分な場合においては、刺激性下剤等の便秘治療薬が併用されることが想定される。

国内第II/III相試験及び国内一般臨床試験（LB1003試験）において、便秘治療薬の併用は禁止されていたが、3日間連続して排便が認められない場合に限り、救済薬（ビサコジル坐薬又はグリセリン浣腸液）の使用が認められていた。本剤投与期間中に便秘に対する救済薬を1回以上使用した患者割合は、国内第II/III相試験で5.3%（10/188例）、国内一般臨床試験（LB1003試験）で1.9%（1/54例）であった。いずれの試験においても救済薬との併用時に有害事象の発現は認められなかった。

血液透析患者を対象とした国内一般臨床試験（LB1002試験）は、既存の便秘治療薬を使用している患者に本剤を上乗せして投与したが、併用された便秘治療薬の内訳（重複あり）は、刺激性下剤96.4%（27/28例）、ルビプロストン7.1%（2/28例）、漢方薬7.1%（2/28例）、パンテチン3.6%（1/28例）であった。症例数は非常に限られているものの、併用された便秘治療薬の種類による安全性の差は認められなかつた。

ラクツロース製剤の市販後安全性情報について、ラクツロース製剤が投与された13.4～15.6万人/年<sup>16)</sup>の患者のうち、ラクツロース製剤と他の便秘治療薬が併用されていた患者は5.9～7.8万人/年であり、およそ半数であった。当該期間中にラクツロース製剤の市販後副作用情報において安全性上特段問題となる報告はされていない。

以上から、本剤と既存の便秘治療薬併用時の安全性について、現時点では臨床上大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、現時点で本剤と他の便秘治療薬併用時の安全性に特段の問題はないと考える。

#### 7.R.7 製造販売後の検討事項について

本剤の臨床試験成績等を踏まえると、本申請に関する医薬品リスク管理計画において、新たな安全性の懸念はないと考えられることから、追加の安全性監視活動及びリスク最小化活動は現時点では不要と考える。

### 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

#### 8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

#### 8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.2-1、CTD 5.3.5.2-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

### 9. 審査報告（1）作成時における総合評価

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考える。本品目は結晶ラクツロースを有効成分とする経口ゼリー剤であり、慢性便秘症における新たな治療の選択肢を提供するものであると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

## 審査報告 (2)

平成 30 年 8 月 6 日

### 申請品目

[販売名] ラグノス NF 経口ゼリ一分包 12 g  
[一般名] ラクトロース  
[申請者] 株式会社三和化学研究所  
[申請年月日] 平成 29 年 10 月 25 日

### [略語等一覧]

別記のとおり。

### 1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### 1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】を承認申請された以下のとおりとすることが適切であると判断した。また、機構は、【用法及び用量】及び添付文書の＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

#### 【効能又は効果】

- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
- 高アンモニア血症に伴う下記症候の改善
  - 精神神経障害、手指振戦、脳波異常
- 産婦人科術後の排ガス・排便の促進

（下線部追加）

#### 【用法及び用量】

- 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
  - 通常、成人には本剤 24 g（本剤 2 包）を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72 g（本剤 6 包）までとする。
- 高アンモニア血症に伴う症候の改善

通常、成人には本剤 12~24 g (本剤 1~2 包) を 1 日 3 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

通常、成人には本剤 12~36 g (本剤 1~3 包) を 1 日 2 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加、破線部変更)

<用法及び用量に関する使用上の注意>

本剤投与中に下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の継続投与の必要性を検討すること。

## 2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能又は効果]

○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

○高アンモニア血症に伴う下記症候の改善

精神神経障害、手指振戦、脳波異常

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

(下線部追加)

[用法及び用量]

○慢性便秘症 (器質的疾患による便秘を除く)

通常、成人には本剤 24 g (本剤 2 包) を 1 日 2 回経口投与する。症状により適宜増減するが、1 日最高用量は 72 g (本剤 6 包) までとする。

○高アンモニア血症に伴う症候の改善

通常、成人には本剤 12~24 g (本剤 1~2 包) を 1 日 3 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

○産婦人科術後の排ガス・排便の促進

通常、成人には本剤 12~36 g (本剤 1~3 包) を 1 日 2 回 (1 日量として本剤 3~6 包) 経口投与する。年齢、症状により適宜増減する。

(下線部追加、破線部変更)

以上

## [略語等一覧]

| 略語                    | 英語  | 日本語  |
|-----------------------|---|--|
| BMI                   | Body mass index   | 体格指数   |
| BSS                   | Bristol stool scale   | ブリストル便形状スケール   |
| CTD                   | Common technical document   | コモン・テクニカル・ドキュメント   |
| FAS                   | Full analysis set   | 最大の解析対象集団  |
| FDA                   | US Food and Drug Administration   | 米国食品医薬品局   |
| GCP                   | Good clinical practice  | 医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令   |
| IBS-C                 | Irritable bowel syndrome with constipation  | 便秘型過敏性腸症候群   |
| ICH                   | International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use | 医薬品規制調和国際会議  |
| MedDRA/J              | Medical dictionary for regulatory activities<br>Japanese version                                    | ICH 国際医薬用語集日本語版  |
| NC                    | Not calculated  | 算出せず   |
| PT                    | Preferred terms   | 基本語  |
| Rome III              | —   | 機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Gastroenterol 130 : 1480-1491, 2006) |
| Rome IV               | —   | 機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016)  |
| SOC                   | System organ class  | 器官別大分類   |
| 機構                    | —   | 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構   |
| 副作用                   | —   | 薬剤との因果関係が否定できない有害事象  |
| 本剤                    | —   | ラグノス NF 経口ゼリ一分包 12 g   |
| 慢性便秘症<br>診療ガイド<br>ライン | —   | 「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                                   |