

審議結果報告書

平成 20 年 6 月 2 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 イリボー錠 2.5μg、同錠 5μg
〔一 般 名〕 ラモセトロン塩酸塩
〔申 請 者〕 アステラス製薬株式会社
〔申請年月日〕 平成 18 年 1 月 27 日

〔審 議 結 果〕

平成 20 年 4 月 25 日に開催された医薬品第一部会において、添付文書を改訂する必要があるとされたことから、本品目の審議が継続された。

平成 20 年 5 月 26 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに劇薬に該当するとされた。

審査報告書 (2)

平成 20 年 5 月 30 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

[販 売 名] ① イリボー錠 2.5μg、② 同 5μg
[一 般 名] ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 27 日

[審 査 結 果]

平成 20 年 5 月 26 日に開催された薬事・食品衛生審議会医薬品第一部会において、第Ⅲ相試験 (CL-202) における性別の安全性情報について、審査報告書中では有害事象発現率のみが示されていたが、副作用 (注：治験薬との因果関係が否定されない有害事象) 発現率も記載し、添付文書 (案) 【臨床成績】における副作用発現率の記載の根拠となる成績を示すべきであるとの指摘を受けた。この指摘を踏まえ、審査報告書 表 30 (p.41) について、いずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用を集計したものを下表に示した。

<表 第Ⅲ相臨床試験 (CL-202) のいずれかの群で 2.0%以上に認められた副作用>

	プラセボ群						本薬 5μg 群					
	男性 (227 例)		女性 (42 例)		合計 (269 例)		男性 (215 例)		女性 (55 例)		合計 (270 例)	
副作用	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	13.2%	30	14.3%	6	13.4%	36	19.1%	41	43.6%	24	24.1%	65
固形便	0.4%	1	2.4%	1	0.7%	2	6.1%	13	12.7%	7	7.4%	20
便秘	0.9%	2	4.8%	2	1.5%	4	3.3%	7	9.1%	5	4.4%	12
腹部膨満	1.3%	3	2.4%	1	1.5%	4	2.3%	5	12.7%	7	4.4%	12

注：表中の固形便は添付文書 (案) 中の硬便と同義である

審査報告書

平成 20 年 4 月 10 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]	① イリボー錠 2.5μg、② 同 5μg
[一 般 名]	ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中ラモセトロン塩酸塩 2.5μg、5μg を含有するフィルムコーティング錠
[申 請 区 分]	1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 4 月 10 日

[販 売 名] ① イリボー錠 2.5μg、② 同 5μg
[一 般 名] ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 27 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、下痢型過敏性腸症候群に対するラモセトロン塩酸塩（以下、本薬）の有効性及び安全性が以下のように示されたと判断する。

有効性については、下痢型過敏性腸症候群患者を対象とした第Ⅲ相臨床試験（CL-202）で、最終評価時点（投与終了前 4 週間）の「過敏性腸症候群症状の全般改善効果」の月間レスポンス率において、本薬群のプラセボ群に対する有意差が示されたことから、本薬の有効性は認められると判断した。

安全性については、本薬群では便秘及び硬便が多く認められており注意が必要である。また、海外では、5-HT₃受容体拮抗薬である類薬のアロセトロン塩酸塩において重篤な便秘や虚血性大腸炎の発現が報告されている。本薬の臨床試験では腸炎が 1 例認められたほかには重篤な便秘や虚血性大腸炎の発現は認められていないものの、重篤な便秘及び虚血性大腸炎の発現に関して注意喚起するとともに、虚血性大腸炎の成因の一つと考えられている便秘の出現時には本薬の休薬又は中止を考慮するなどの十分な対策をとることについて、周知徹底する必要があると考える。

なお、本薬の薬物動態、有効性及び有害事象の発現頻度において男性と女性では異なる傾向が認められており、提示された臨床試験成績からは女性に対する本薬の至適用量は明確になっておらず、女性に対する有効性及び安全性は確立していないと考える。

以上の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・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

男性における下痢型過敏性腸症候群

【用法・用量】

通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5μg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10μg までとする。

審査報告 (I)

平成 20 年 3 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① イリボー錠 2.5 μ g、② 同 5 μ g
[一 般 名]	塩酸ラモセトロン
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 1 月 27 日
[剤型・含量]	1 錠中塩酸ラモセトロン 2.5 μ g、5 μ g を含有するフィルムコーティング錠
[申請時効能・効果]	過敏性腸症候群（下痢）における便通異常及び消化器症状
[申請時用法・用量]	通常、成人には塩酸ラモセトロンとして、5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 μ g までとする。
[特 記 事 項]	なし

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

過敏性腸症候群（以下、IBS : irritable bowel syndrome）は器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感と便通異常を主体とし、それら消化器症状が長期間持続又は再発・改善を繰り返す機能性疾患であるが、その症状のため行動制限を受け、社会的活動に支障をきたすことが問題となっている。1988 年にローマで開催された国際消化器病学会を契機として、診断基準を統一する目的で、1992 年に Rome I 基準が発表され（Gastroenterol Int 5: 75-91, 1992）、その後、国際的ワーキンググループ（Committee on Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain）により、1999 年に Rome II 基準（Rome II 2nd ed: 351-432, 2000, Degnon Associates; Gut 45: II43-II47, 1999）、さらに、2006 年に Rome III 基準に改定された（Rome III 3rd ed: 490-509, 2006, Degnon Associates; Gastroenterology 130: 1480-1491, 2006）。Rome II 基準では IBS は下痢型と便秘型の 2 つに分類されていたが、Rome III 基準では下痢型、便秘型、混合型及び分類不能型に分類されている。

本邦における現在の IBS 治療は、まずは食事及び生活指導がなされ、改善が見られない場合に薬剤投与が行われる。薬剤治療としては、ポリカルボフィル（以下、PCP : polycarbophil）等の高分子重合体又はトリメブチンマレイン酸塩等の消化管運動調節薬を投与するが、改善が認められない場合は、下痢に対しては乳酸菌製剤、便秘に対しては少量の下剤、腹痛に対しては抗コリン剤を追加している。それでも無効な場合には、ストレス又は心理異常の関与が大きいと判断される患者には抗うつ剤又は抗不安剤が、下痢症状にはロペラミド塩酸塩、便秘症状には消化管運動賦活剤が投与されている。さらにそれでも無効な場合は、専門的な心理療法が施される（心療内科 8: 21-27, 2004）。以上のように、IBS 治療はいくつかの薬剤と心理療法を組み合わせる治療がなされているものの、効果的な治療法は確立していないと考えられる。

一方、IBS 患者において、腸粘膜における 5-HT 代謝の変化が大腸運動異常や痛覚過敏に関

与している可能性等、IBS の病態にかかわる 5-HT の重要性が指摘されている（Br J Pharmacol 141: 1285-1293, 2004）。ラモセトロン塩酸塩（以下、本薬）は、19 年に山之内製薬（現：アステラス製薬株式会社）において合成された選択的セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、非臨床試験でストレス等によって誘発される便排出亢進又は大腸痛覚閾値の低下等の抑制作用が認められたため、下痢を主症状とする IBS の各症状（下痢、腹痛、腹部不快感等）を改善することが期待され、IBS 治療の新たな選択肢として、本薬を開発することは十分に意義があるとの判断のもと、開発が行われた。

本薬は、本邦において 1996 年に「ナゼア注射液 0.3mg」及び 1998 年に「ナゼア OD 錠 0.1mg」として「抗悪性腫瘍剤（シスプラチン等）投与に伴う消化器症状（悪心・嘔吐）」を効能・効果として承認を取得した後、2008 年 1 月現在、韓国、中国等、アジア 5 カ国において承認されている。本申請効能・効果である「過敏性腸症候群（下痢）における便通異常及び消化器症状」においては、現在までに承認を取得している国はない。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

原薬（ラモセトロン塩酸塩）は既承認製剤「ナゼア注射液 0.3mg」及び「ナゼア OD 錠 0.1mg」で用いている原薬と同じである。

2) 製剤

(1) 製剤設計

原薬は水に溶けやすく、吸湿性があり、製剤中の原薬含量が著しく低く、及びで、製剤中の原薬ののが認められたことを踏まえ、として無水クエン酸が添加され、更に、に対する安定化を図ってフィルムコーティングが施されている。また、2.5µg 錠と 5µg 錠の識別性を考慮し、2.5µg 錠は直径 5.6mm、5µg 錠は直径 6.6mm の淡黄色の円形フィルムコーティング錠とされている。

(2) 製造方法

製剤に含有される原薬の量が微量で、原薬をでに製造方法ではをすることが困難であることから、工程において原薬をに溶解したものをしする、が選択されている。

製造工程は以下のとおりである。

第 1 工程：工程

第 2 工程：工程

第 3 工程：混合工程

第 4 工程：打錠工程

第 5 工程：フィルムコーティング工程

第 6 工程：フィルムコーティング工程

第7工程：包装工程

を工程（第工程）が重要工程とされ、第工程で（）、第工程で及び、第工程でが工程管理として設定されている。

(3) 規格及び試験方法

含量、性状（外観）、確認試験（液体クロマトグラフィー、紫外可視吸光度測定法）、純度試験（類縁物質、光学異性体）、製剤均一性（含量均一性試験）、溶出性、乾燥減量、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(4) 安定性

安定性については、表1に示した試験が実施された。

＜表1 安定性試験一覧表＞

試験		温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験		25℃	60%RH	暗所	PTP アルミ包装 (14錠×2シート) PTP アルミ包装 (14錠×10シート) プラスチックボトル (500錠) 乾燥剤、密栓	12ヵ月
中間的試験		30℃	65%RH	暗所	PTP アルミ包装 (14錠×2シート) PTP アルミ包装 (14錠×10シート) プラスチックボトル (500錠) 乾燥剤、密栓	12ヵ月
加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP アルミ包装 (14錠×2シート) PTP アルミ包装 (14錠×10シート) プラスチックボトル (500錠) 乾燥剤、密栓	6ヵ月
苛酷試験	温度	50℃	—	暗所	プラスチックボトル開放	6ヵ月
	温湿度	40℃	75%RH	暗所	プラスチックボトル開放	6ヵ月
	光	—	—	昼光色 蛍光灯 (D65 蛍 光ラン プ)	シャーレ シャーレ/アルミ箔	8週 (総照度として 万 lx・hr、総 近紫外放射エネ ルギーとして W・h/m ²)

① PTP アルミ包装 (14錠×2シート) での安定性試験結果

長期保存試験の結果、2.5μg錠及び5μg錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* 【原料、酸分解物、製剤光分解物】の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

中間的試験の結果、2.5μg錠及び5μg錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

加速試験の結果、2.5μg錠及び5μg錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

② PTP アルミ包装 (14錠×10シート) での安定性試験結果

長期保存試験の結果、2.5μg錠及び5μg錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

中間的試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

加速試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

③ プラスチックボトル包装での安定性試験結果

長期保存試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

中間的試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

加速試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が認められた。

④ 苛酷試験結果

温度に対する試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、乾燥減量値の低下、溶出率の低下、クエン酸量の低下が認められた。

温湿度に対する試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともに、含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加、光学異性体量の増加、乾燥減量値の増加、溶出率の低下、クエン酸量の低下が認められた。

光に対する試験の結果、2.5μg 錠及び 5μg 錠ともにアルミ箔で遮光していない場合、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* の増加が認められた。

以上より、製剤を PTP 包装+アルミ包装、及びプラスチックボトル包装（密栓）+乾燥剤で室温保存するとき、有効期間は 1 年とされた。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続中である。

3) 標準品

既承認製剤「ナゼア注射液 0.3mg」及び「ナゼア OD 錠 0.1mg」で用いているラモセトロン塩酸塩標準品と同じである。

<機構における審査の概略>

機構は、 として添加されているクエン酸は、長期保存試験において ヶ月経過時点で約 %、中間的試験において ヶ月経過時点で約 %、加速試験において ヶ月経過時点で約 %の残存量低下が認められていることを踏まえ、クエン酸残存量低下による製剤の品質及び生体に及ぼす影響及び最低限残存すべき量について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

本製剤の安定性試験におけるクエン酸残存量の低下は、原薬を含まないプラセボ錠において

も同様に認められること、原薬とクエン酸は[]を起こさないことから、原薬はクエン酸と[]していないことが示唆される。また、クエン酸は極めて安定であり、安定性試験の各保存条件下で[]することは考えにくく、クエン酸量が低下した試料を[]で[]した際に、クエン酸の[]が[]することからも、安定性試験におけるクエン酸残存量の低下が、製剤品質及び生体に及ぼす影響は少ないと考えられる。また、本製剤中のクエン酸添加量（[]無水クエン酸の割合で []%）と同等の安定化効果が確認されているクエン酸添加量（[]無水クエン酸の割合で []%）であれば、安定性保存開始時と同等の効果が期待できる。したがって、最低限残存すべきクエン酸量は、[]無水クエン酸の割合で []%、すなわち、本製剤中のクエン酸添加量（[]無水クエン酸の割合で []%）を []%とした場合の残存率として []%以上であると考えられる。

機構は、回答を了承した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験

- i) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する親和性（試験番号 []1386、[]2549、[]2548 及び []2630 : 4.2.1.1-1、2、4 及び 5）

セロトニン 5-HT₃ 受容体に対する本薬、アロセトロン塩酸塩（以下、ALO : alosetron hydrochloride）及びシランセトロン塩酸塩（以下、CIL : cilansetron hydrochloride）、並びに本薬の主要代謝物（M1、M3、M4 及び M8）の pKi 値を表 2 に示した。

＜表 2 各種受容体、イオンチャネル及びトランスポーターにおける
本薬、ALO、CIL 及び本薬の代謝物（M1、M3、M4 及び M8）の pKi 値＞

		本薬	ALO	CIL	本薬の主要代謝物			
					M1	M3	M4	M8
5-HT ₃ 受容体	ラット ¹⁾	9.69±0.12	9.19±0.15	9.22±0.10	—	—	—	—
	ヒト ¹⁾	10.10±0.14	9.57±0.13	9.41±0.23	—	—	—	—
	ヒト ²⁾	10.05±0.07	9.54±0.05	9.26±0.03	10.04±0.09	9.81±0.04	9.47±0.03	9.68±0.04
5-HT _{2A} 受容体	ヒト	—	—	—	—	—	5.49±0.04	—
5-HT _{2B} 受容体	ヒト	—	6.35±0.03	5.59±0.09	—	—	—	—
5-HT _{2C} 受容体	ヒト	—	5.69±0.08	—	—	—	—	—
5-HT ₄ 受容体	モルモット	—	—	5.73±0.02	—	—	5.32±0.04	—
α ₂ 受容体 (非選択的)	ラット	6.03±0.01	—	—	5.77±0.02	5.49±0.01	6.31±0.02	—
H ₂ 受容体	ラット	7.59±0.02	—	—	7.40±0.03	7.53±0.03	7.48±0.04	6.61±0.07
H ₃ 受容体	ラット	5.65±0.12	—	—	—	—	—	—
GABA _A agonist site	ラット	—	—	—	—	—	5.30±0.01	—
GABA _A 受容体 benzodiazepine site	ラット	—	—	—	5.38±0.02	—	—	—
σ 受容体 (非選択的)	モルモット	5.36±0.03	—	—	—	—	—	—
オピオイド受容体 (非選択的)	ラット	—	—	—	—	—	5.82±0.04	—
オピオイド μ 受容体	ヒト	—	—	—	—	—	6.13±0.03	—
オキシトシン受容体	ラット	—	—	—	—	5.54±0.04	—	—
ドパミントランスポーター	ヒト	—	—	—	5.44±0.06	—	—	—
5-HT トランスポーター	ヒト	5.83±0.04	—	—	6.77±0.03	7.25±0.11	5.12±0.09	—
Na チャネル site 2	ラット	—	—	—	5.23±0.05	—	—	—
SK _{Ca} チャネル	ラット	—	—	—	—	5.76±0.01	—	—

平均値±標準誤差、n=3、—: no data

¹⁾ COS-1 cell

²⁾ HEK-293 cell

また、セロトニン 5-HT₃ 受容体以外の 61 種類の受容体、イオンチャネル及びトランスポーター並びに 3 種類の酵素における各種特異的放射性リガンドのうち、本薬、ALO、CIL 及び本薬の代謝物（M1 〈N-脱メチル化体〉、M3 〈インドール環の水酸化体〉、M4 〈インドール環の水酸化体〉及び M8 〈テトラヒドロベンゼン環の水酸化体〉）（それぞれ 10 μ M）による結合阻害率が 50%に達したものについて、pKi 値を表 2 に示した。

ii) モルモット摘出結腸の 5-HT 誘発収縮に対する作用（試験番号 ■■■■1388 : 4.2.1.1-6)

モルモット摘出結腸の 5-HT 0.1~3,000 μ M による収縮に対する pA₂ 値 [95%信頼区間] は、本薬 8.64 [8.45, 9.00]、ALO 7.50 [7.41, 7.62] 及び CIL 8.02 [7.86, 8.25] であった。

② *in vivo* 試験

特に言及しない限り *in vivo* 試験では雄性動物が用いられ、経口投与により行われた。溶媒は静脈内投与時には生理食塩水、経口投与時には 0.5%メチルセルロース水溶液が用いられ、また、PCP の溶媒には蒸留水が用いられた。なお、対照群にはそれぞれ溶媒が投与された。

i) 麻酔ラットにおける一過性徐脈反射に対する作用（試験番号 ■■■■1389 : 4.2.1.1-7)

ラットに 5-HT 30 μ g/kg を静脈内投与すると、5-HT₃ 受容体を介して一過性徐脈反射（以下、BJ 反射：von Bezold-Jarisch 反射）が誘発される。

本薬 10~100ng/kg、ALO 0.1~1 μ g/kg 及び CIL 0.3~3 μ g/kg を 5-HT 投与の 10 分前に静脈内投与することにより BJ 反射は用量依存的に抑制され、ED₅₀ 値 [95%信頼区間] は本薬 0.033 [0.022, 0.052]、ALO 0.45 [0.21, 2.11] 及び CIL 0.82 [0.63, 1.05] μ g/kg であった。

また、本薬 0.3~3 μ g/kg、ALO 3~30 μ g/kg 及び CIL 10~100 μ g/kg を 5-HT 投与の 30 分前に経口投与することにより、BJ 反射は用量依存的に抑制され、ED₅₀ 値 [95%信頼区間] は本薬 1.2 [0.93, 1.61]、ALO 8.98 [6.90, 11.56] 及び CIL 39.98 [25.15, 74.00] μ g/kg であった。

さらに、本薬 3 μ g/kg、ALO 30 μ g/kg 及び CIL 100 μ g/kg 経口投与 1 時間後から 1 時間毎に 5-HT を反復投与したとき、BJ 反射抑制率が 40%以下になる時間（中央値）は、本薬 4.5 時間、ALO 3.5 時間及び CIL 2.0 時間であった（ALO vs. CIL : p<0.05、Steel-Dwass 検定）。

ii) 拘束ストレスモデルにおける作用（試験番号 ■■■■2005 及び ■■■■1975 : 4.2.1.1-8 及び 9)

非絶食下のラットに拘束ストレスを負荷することにより、1 時間後の排便回数と総便重量の増加が認められた。

本薬 0.3~3 μ g/kg、ALO 3~30 μ g/kg、CIL 3~30 μ g/kg 及びロペラミド塩酸塩（以下、LOP : loperamide hydrochloride）0.3~3mg/kg を拘束ストレス負荷 1 時間前に投与することにより、用量依存的な排便重量増加の抑制が認められたが（ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 本薬 0.62 [0.17, 1.2]、ALO 14 [6.9, 56]、CIL 9.0 [2.9, 24] 及び LOP 860 [440, 1,500] μ g/kg）、拘束ストレス負荷 2 時間前に PCP 100~1,000mg/kg を投与しても、抑制効果は認

められなかった (ED₅₀ 値 1,000mg/kg 以上)。

また、絶食下のラットに、本薬 0.3～30μg/kg、ALO 3～300μg/kg、CIL 3～300μg/kg 及び LOP 0.03～3mg/kg を拘束ストレス負荷 1 時間前に投与したとき、並びに PCP 10～1,000mg/kg を拘束ストレス負荷 4 時間前に投与したとき、拘束ストレス負荷で発症する下痢*が用量依存的に抑制された (ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 本薬 1.2 [0.23, 3.0]、ALO 20 [4.1, 60]、CIL 51 [20, 190]、LOP 240 [80, 600] 及び PCP 250,000 [80,000, 3,900,000] μg/kg)。

iii) 恐怖条件付けストレスモデルにおける作用 (試験番号 ■■■1707、■■■1970、■■■1919、■■■1816 及び ■■■1840 : 4.2.1.1-10～13)

非絶食下のラットに恐怖条件付けストレス (以下、CFS : conditioned fear stress) 負荷[†]後 30 分間の排便回数、排便総湿重量、便の水分含有率及び Freezing 時間[‡]が測定され、CFS 負荷による排便回数の増加、排便総湿重量の増加及び CFS 負荷 20 分後までの Freezing 時間延長が認められたものの、便の水分含量率に変化は認められなかった。

本薬 10～100μg/kg、ALO 30～300μg/kg、CIL 30～300μg/kg 及び LOP 3～30mg/kg を CFS 負荷 1 時間前に投与することにより、CSF 負荷で増加した排便総湿重量が用量依存的に抑制された (それぞれの ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 本薬 12 [0.023, 26]、ALO 78 [31, 150]、CIL 94 [41, 210] 及び LOP 9,000 [4,600, 16,000] μg/kg)。

また、本薬の単回投与 (溶媒 1 日 1 回 7 日間投与後、本薬 3～30μg/kg を単回投与) 及び本薬 3～30μg/kg 反復投与 (1 日 1 回 8 日間) により、CFS 負荷による排便総湿重量増加が用量依存的に減少したが、単回投与時及び反復投与時の ED₅₀ 値に大きな差は認められなかった (ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 単回投与 8.6 [5.6, 13] 及び反復投与 9.1 [5.9, 13] μg/kg)。

本薬 100μg/kg 及び CIL 300μg/kg を CFS 負荷 1 時間前に投与したときの排便回数増加抑制作用及び排便総湿重量増加減少作用は同程度であったが、CIL 300μg/kg の作用は CFS 負荷 4 時間前投与では減弱したものの、本薬 100μg/kg の作用は CFS 負荷 8 時間前投与においても持続していた。

なお、これらの薬物による便の水分含有率への影響は認められず、CFS 負荷により延長した Freezing 時間への影響も認められなかったが、LOP 30mg/kg は CFS 負荷終了後 20～29 分の Freezing 時間を延長させた。LOP の Freezing 時間延長作用は、LOP に中枢移行性が認められないため、血圧低下作用による行動抑制が原因であると、申請者は考察している。

一方、近位大腸 (回盲部から 1.5cm 遠位) に装着したカニューレからカルミンレッドを注入し、又は遠位大腸 (肛門から 3cm 近位) にテフロンボールを注入し、CFS 負荷による近位大腸及び遠位大腸における輸送能の変化が検討された。CFS 負荷により近位大腸及

* 拘束ストレス負荷 3 時間のうちに湿って形を成さない便を排泄した場合を下痢とした

† 3 秒間の警告音に続く 5 秒間の電流負荷 (約 2.0mA) 及び光照射 (40W 電球 3 個) を加える条件付けが 1 分間隔で計 15 回行われ、18～24 時間後、再度 3 秒間の警告音に続く 5 秒間の光照射のみを 1 分間隔で 30 分間加える

‡ 30 秒間に呼吸に伴う動き以外の動きを一切しなかった場合

び遠位大腸の輸送能が上昇した。

CFS 負荷ラットの近位大腸における輸送能上昇作用は、本薬 10~100 μ g/kg の投与により用量依存的に抑制された (ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 11 [1.8, 21] μ g/kg)。本薬 100 μ g/kg、ALO 300 μ g/kg、CIL 300 μ g/kg 及び LOP 10mg/kg の近位大腸輸送能抑制効果は同程度であった。しかし、正常ラットの輸送能は本薬、ALO 及び CIL 1mg/kg により影響されなかったが、LOP 10 及び 30mg/kg により輸送能が抑制された (ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 12 [8.9, 16] mg/kg)。

CFS 負荷ラットの遠位大腸における輸送能上昇作用は、本薬 100 μ g/kg、ALO 300 μ g/kg、CIL 300 μ g/kg 及び LOP 10mg/kg によりすべて有意に抑制された (vs. 対照群 : p<0.05、steel 検定)。しかし、正常ラットの輸送能は本薬、ALO 及び CIL 1mg/kg により影響されなかったが、LOP 10mg/kg により輸送能が有意に抑制された (vs. 対照群 : p<0.05、steel 検定)。

iv) 5-HT 誘発下痢モデルにおける作用 (試験番号 ■■■■1965 : 4.2.1.1-14)

非絶食下のマウスに、本薬 1~100 μ g/kg、ALO 3~300 μ g/kg、CIL 10~1,000 μ g/kg 及び LOP 0.3~30mg/kg を 5-HT 投与 1 時間前に、並びに PCP 10~1,000mg/kg を 5-HT 投与 2 時間前に投与したとき、5-HT 3mg/kg の腹腔内投与で発生する下痢[§]が用量依存的に抑制された (ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 本薬 15 [7.3, 39]、ALO 120 [38, 4,400]、CIL 140 [64, 400]、LOP 1,500 [660, 2,900] 及び PCP 260,000 [110,000, 1,200,000] μ g/kg)。

v) コルチコトロピン放出因子誘発排便亢進モデルにおける作用 (試験番号 ■■■■2045、■■■■2046 及び ■■■■0005 : 4.2.1.1-15 及び 16)

コルチコトロピン放出因子 (以下、CRF : corticotropin releasing factor) は、ストレスにより誘発される消化管運動の変動に関与し、中枢の CRF 受容体を介して迷走神経を刺激することにより大腸運動を亢進すると報告されている (Br J Pharmacol 141: 1321-1330, 2004)。

非絶食下のラットに、本薬 1~10 μ g/kg、ALO 10~100 μ g/kg、CIL 10~100 μ g/kg 及び LOP 0.3~3mg/kg を CRF 投与 1 時間前に投与することにより、CRF 10 μ g/kg の脳室内投与で発生する排便回数亢進及び総排便重量増加が用量依存的に抑制された (総排便重量増加抑制作用における ED₅₀ 値 [95%信頼区間] 本薬 7.7 [4.4, 31]、ALO 63 [44, 110]、CIL 74 [39, 610] 及び LOP 1,900 [1,100, 8,900] μ g/kg)。なお、PCP 1,000mg/kg を CRF 投与 1、4、8 及び 16 時間前に投与しても、CRF 誘発排便亢進作用に大きな影響は認められなかった。

一方、絶食下のラットの大腸起始部から 2cm 遠位、肛門から 2cm 近位の部位で結紮し作成した大腸ループに 2mL の生理食塩水を注入後、CRF 30 μ g/kg が脳室内投与され、2 時間後の大腸ループ内の水分消失量が測定された。本薬 3 及び 30 μ g/kg、ALO 300 μ g/kg、

[§] 5-HT 投与後 3 時間のうちに軟便又は水様便を排泄した場合を下痢とした

CIL 300 μ g/kg、並びに LOP 3mg/kg を CRF 投与 1 時間前に投与したとき、CRF による水分消失量減少作用が抑制された (vs. 対照群 : $p < 0.05$ 〈本薬 3 μ g/kg〉、 $p < 0.01$ 〈本薬 30 μ g/kg〉、Dunnett の多重検定 ; vs. 対照群 : $p < 0.01$ 〈ALO、CIL 及び LOP〉、Student の t 検定)。

vi) 塩化ベタネコール誘発排便亢進モデルにおける作用 (試験番号 ■■■■1708 : 4.2.1.1-17)

非絶食下のラットに、本薬 1mg/kg、ALO 1mg/kg 及び CIL 1mg/kg を塩化ベタネコール投与 1 時間前に投与したとき、コリン作動薬である塩化ベタネコール 3mg/kg の皮下投与で発生する排便回数亢進及び総排便湿重量増加は抑制されなかったが、LOP 3~30mg/kg を塩化ベタネコール投与 1 時間前に投与したとき、塩化ベタネコール誘発排便亢進作用は用量依存的に抑制された (総排便湿重量増加抑制作用における LOP の ED_{50} 値 [95%信頼区間] 29 [15, 260] mg/kg)。

vii) 自然排便における作用 (試験番号 ■■■■1746、■■■■1955 及び ■■■■0061 : 4.2.1.1-19~21)

非絶食下のラットに、本薬 0.1 及び 1mg/kg、ALO 1mg/kg 並びに CIL 1mg/kg を投与したとき、投与後 12 時間及び 24 時間の排便回数、総排便湿重量及び便水分含有率に変化は認められなかったが、LOP 1~30mg/kg 投与により、投与後 12 時間及び 24 時間の排便回数、総排便湿重量及び便水分含有率が用量依存的に抑制された (総排便湿重量抑制作用における LOP の ED_{50} 値 [95%信頼区間] 14 [11, 19] mg/kg)。一方、PCP 1,000mg/kg 投与により、投与後 12 時間及び 24 時間の排便回数、総排便湿重量及び便水分含有率の増加が認められた。

また、非絶食下のイヌに、本薬 3mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復投与したとき、最終投与後 24 時間及び 7 日間の総排便湿重量に変化は認められなかったが、臭化チキジウム 3mg/kg の 1 日 1 回 7 日間反復投与により、最終投与後 24 時間及び 7 日間の総排便湿重量が抑制された (vs. 対照群 : $p < 0.01$ 、Student の t 検定)。

viii) 大腸痛覚における作用 (試験番号 ■■■■1966 及び ■■■■2167 : 4.2.1.1-3 及び 22)

非絶食下のラットの大腸内に挿入したバルーンを伸展させると外腹斜筋の筋電図活動の増大が認められ、この時のバルーン内圧が大腸痛覚閾値として測定された。

本薬 3~30 μ g/kg、ALO 30~300 μ g/kg 及び CIL 30~300 μ g/kg により、大腸痛覚閾値は用量依存的に上昇したが (vs. 対照群 : $p < 0.05$ 〈CIL 100 μ g/kg〉、 $p < 0.01$ 〈本薬 30 μ g/kg、ALO 300 μ g/kg 及び CIL 300 μ g/kg〉、Dunnett の多重検定)、LOP 10mg/kg 及び PCP 1,000mg/kg により変化は認められなかった。

また、拘束ストレスラットにおいて低下した大腸痛覚閾値は、本薬 0.3~3 μ g/kg、ALO 3~30 μ g/kg 及び CIL 3~30 μ g/kg により用量依存的に上昇したが (vs. 対照群 : $p < 0.05$ 〈本薬 3 μ g/kg、ALO 30 μ g/kg 及び CIL 30 μ g/kg〉、Dunnett の多重検定)、LOP 10mg/kg 及び

PCP 1,000mg/kg による変化は認められなかった。

(2) 安全性薬理試験

① 中枢神経系に及ぼす影響（試験番号 ■■■1575 : 4.2.1.3-1）

ラットに本薬 0.3～30mg/kg が投与されたが、影響は認められなかった。

② 心血管系及び呼吸器系に及ぼす影響

i) 心筋イオンチャネル電流及び摘出乳頭筋活動電位に及ぼす影響（試験番号 ■■■043 及び ■■■44 : 4.2.1.3-2 及び 3）

本薬 10^{-8} 及び 10^{-7} M で hERG 電流に影響は認められなかったが、本薬 10^{-6} M により、hERG カリウム電流 $19.7 \pm 3.1\%$ （平均値 $\pm$ 標準誤差）の阻害が認められた（vs. 対照群： $p < 0.05$ 、Dunnett の多重検定）。また、本薬 $10^{-8} \sim 10^{-6}$ M でモルモット摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響は認められなかった。

ii) 呼吸循環器系に及ぼす影響（試験番号 ■■■0271 : 4.2.1.3-4）

無麻酔イヌを用いたテレメトリー法において、本薬 0.3 及び 3mg/kg 投与により、一般症状、血圧、心拍数、心電図パラメータ、呼吸数及び血液ガスパラメータに影響は認められなかった。しかし、本薬 30mg/kg 投与により、心拍数の増加及び嘔吐が認められた。なお、本薬 3mg/kg 投与時の $C_{\max}$ は 217ng/mL ($0.69\mu\text{M}$) であった。

③ 代謝物の安全性薬理試験（心筋イオンチャネル電流及び摘出乳頭筋活動電位に及ぼす影響）（試験番号 ■■■015 及び ■■■016 : 4.2.1.3-6 及び 7）

本薬の主要代謝物（M1、M3、M4 及び M8） $10^{-8} \sim 10^{-6}$ M で hERG 電流及びモルモット摘出乳頭筋の活動電位パラメータに影響は認められなかった。

なお、本薬の代謝物の各種受容体等への結合親和性については、「(1) 効力を裏付ける試験 ① *in vitro* 試験 i) 各種受容体、イオンチャネル、トランスポーター及び酵素に対する親和性」の項参照。

<機構における審査の概略>

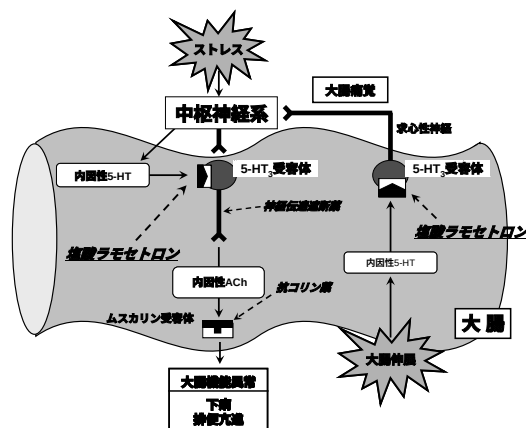
(1) IBS の病態と本薬の作用機序及び作用部位について

申請者は、IBS の病態と本薬の作用機序及び作用部位について、以下のように説明した。

IBS の病態にはストレス等による大腸運動及び内臓痛覚の異常が重要であると考えられており、その病態生理では 5-HT₃ 受容体の活性化が深く関与していることが示唆されている（Am J Gastroenterol 99: 2195-2203, 2004; Gastroenterology 120: A217, 2001; Gut 42: 42-46, 1998）。また、動物においてストレス負荷により、血清中の CRF 濃度及び 5-HT 濃度が上昇することが示唆されている（Neurogastroenterol Motil 17: 744-750, 2005; Thromb Res 80: 307-316, 1995）。そこで、各種モデル動物における本薬の作用を検討したところ、本薬は正常動物の排便には影響しないものの、ストレスモデル動物等の排便異常、大腸輸送能亢進、水分

輸送異常及び大腸痛覚過敏に対する改善作用を示した（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験 ② *in vivo* 試験」の項参照）。

本薬の作用部位については、ラットにおいて本薬の ^{14}C 標識体 1mg/kg 経口投与時の大脳及び小脳における組織内放射能濃度は投与後 0.5～4 時間で血漿中放射能濃度の 2.8～5.0%と極めて低く、脊髄内濃度については脳内移行性と同様に低いと推定される。したがって、本薬は腸管組織に存在する 5-HT₃ 受容体に作用することにより作用を発現すると考えている。また、拘束ストレス、5-HT 及び CRF による異常排便は抗コリン薬や神経伝達遮断薬、神経節遮断薬でも抑制されるため（Br J Pharmacol 141: 1321-1330, 2004）、本薬は神経節上の 5-HT₃ 受容体に拮抗し、内因性 5-HT により促進される神経終末からのアセチルコリン等の神経伝達物質の遊離を抑制することにより、排便異常抑制作用を発揮すると推察された（図 1）。一方、大腸からの痛覚は、腸クロム親和性細胞から遊離した 5-HT が求心性神経に存在する 5-HT₃ 受容体に結合することにより中枢へ伝達されることが考えられることから（Am J Managed Care 7: S252-S260, 2001）、本薬は 5-HT₃ 受容体を遮断し、大腸痛覚の伝達を抑制することにより、ストレスによる大腸痛覚過敏を改善すると考えられる（図 1）。以上の機序により、本薬は、IBS 患者における便通異常と腹痛をともに抑制することが期待される。



＜図 1 本薬の作用機序の概略＞

なお、本薬の主要代謝物（M1、M3、M4 及び M8）は、5-HT₃ 受容体に対し本薬と同程度の親和性を示したことから、本薬の薬効発現に寄与している可能性も考えられる。

機構は、ヒトにおける下痢型 IBS は不定期に症状が繰り返し発生する病態であり、同様な病態変化を示すモデル動物が存在していないものの、今回提示された効力を裏付ける試験から、排便異常に対する本薬の効果は期待可能と推測する。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本申請に際し実施された臨床試験では本薬1μg錠、2.5μg錠、5μg錠及び10μg錠が用いられた。なお、ヒトを対象とした試験での血漿中及び尿中の本薬及び本薬代謝物濃度は、LC-MS/MS法により定量された。

(1) *in vitro* 溶出性の検討（試験番号 PAR04-089 : 5.3.1.2-1）

本薬2.5μg錠及び本薬5μg錠の溶出挙動が比較され、その溶出プロファイルは同等であった。

(2) 臨床薬理試験（食事の影響）（試験番号 060-CL-207 : 5.3.1.1-1 <20●●年●月～20●●年●月>）

健康成人男子（目標症例数20例）を対象に、本薬単回経口投与時の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、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、本薬5μgを空腹時又は食後に経口投与とすることとされ、投与間隔は7日間とされた。

総投与症例20例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、最高血漿中濃度（以下、 C_{max} ）及び血漿中濃度が定量可能な最終サンプル回収時点までの血漿中濃度曲線下面積（以下、AUC : area under the curve）の空腹時投与に対する食後投与の幾何平均値比の90%信頼区間は、いずれも0.8～1.25の範囲内であり、本薬の薬物動態は食事により影響されないと判定された。

安全性について、有害事象は鼻咽頭炎が1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) ヒト試料を用いた*in vitro*試験

① 血漿タンパク結合率について（試験番号 060-ME-212 : 5.3.2.1-1）

本薬の ^{14}C 標識体0.3～10ng/mLを添加して求めた血漿タンパク結合率は、89.1～91.5%であった。

② CYP分子種の同定（試験番号 060-ME-203及び060-ME-204 : 5.3.2.2-1及び2）

本薬の主代謝物であるM1、M2（インドール環の水酸化体）、M3、M4及びM8について、ヒト肝ミクロソームにおいてM1、M3、M4及びM8の生成は7-エトキシレゾルフィンO-脱アルキル化活性（CYP1A1及びCYP1A2活性の指標）と相関し、M2及びM4の生成はデキストロメトルフランO-脱メチル化活性（CYP2D6活性の指標）と相関した。

また、M1、M3、M4及びM8の生成はα-ナフトフラボン（CYP1A1阻害剤）、フルボキサミン（CYP1A1/2阻害剤）及びフラフィリン（CYP1A2阻害剤）によって阻害され、M2及びM4の生成はキニジン（CYP2D6阻害剤）又はテルフェナジン（CYP2D6及びCYP3A4/5阻害剤）によって阻害された。

以上より、本薬の一次代謝にはCYP1A1、CYP1A2及びCYP2D6が主に関与していることが示唆された。

③ 薬物相互作用について（試験番号 060-ME-207 : 5.3.2.2-5）

ヒト肝ミクロソームにおける本薬の代謝物（M1、M2、M3、M4及びM8）の生成に対するフルボキサミン（CYP1A2阻害剤）及びキニジン（CYP2D6阻害剤）の K_i 値を表3に示し

た。CYP1A2又はCYP2D6の阻害作用を示す薬剤は本薬の薬物動態に影響を及ぼす可能性が示唆された。

なお、CYP1A1についてはヒト肝における発現量が低いことから検討されなかった。

<表3 本薬の代謝に対するCYP1A2及びCYP2D6阻害剤の影響>

阻害剤 ($\mu\text{mol/L}$)	治療域濃度上限 ($\mu\text{mol/L}$)	代謝物	K _i ($\mu\text{mol/L}$)
フルボキサミン (0~0.16 $\mu\text{mol/L}$)	0.20	M1	0.14
		M2	—
		M3	0.10
		M4	—
		M8	0.12
キニジン (0~0.2 $\mu\text{mol/L}$)	24.7	M1	—
		M2	0.15
		M3	—
		M4	—
		M8	—

n=1

—: 算出せず

④ 本薬のCYP阻害作用について（試験番号 060-ME-205及び060-ME-208：5.3.2.2-3及び4）

ヒトCYP発現系におけるCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対する本薬（0.114~250 $\mu\text{mol/L}$ ）の50%阻害濃度（以下、IC₅₀値）を表4に示した。

<表4 ヒトCYP分子種の代謝活性に対する本薬のIC₅₀値>

CYP分子種	本薬のIC ₅₀ ($\mu\text{mol/L}$)
CYP1A2	>250
CYP2C9	71.53±21.94
CYP2C19	58.85±5.21
CYP2D6	47.28±7.30
CYP3A4 (BTFC) ^{a)}	14.63±1.19
CYP3A4 (BzRes) ^{b)}	97.48±24.61

平均値±標準偏差、n=4

^{a)} 4-Trifluoromethyl-7-benzoxycoumarinを基質とした

^{b)} 7-Benzoyloxyresorufinを基質とした

本薬はCYP1A2、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6及びCYP3A4に対して弱い阻害作用を示した。また、CYP2B6、CYP2C8及びCYP2E1に対する阻害作用はほとんど示さなかった。

⑤ P糖タンパク輸送阻害作用について（試験番号 060-ME-206：5.3.2.3-1）

MDCK II-MDR1発現細胞の細胞単層膜において、³H-ビンブラスチン（1 $\mu\text{mol/L}$ ）のP糖タンパク介在輸送を本薬（16 $\mu\text{mol/L}$ 及び250 $\mu\text{mol/L}$ ）は阻害しなかった。

(2) 臨床薬理試験（性差の影響）（試験番号 060-CL-205（以下、CL-205）：5.3.3.3-1<20年■月~20■年■月>）

健康成人男子及び女子（目標症例数男性20例及び女性20例）を対象に、本薬単回経口投与時の薬物動態の性差及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本薬5 μg を単回経口投与することとされた。

総投与症例40例（男性20例及び女性20例）全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、男性に対する女性の幾何平均値比〔95%信頼区間〕は、 $C_{\max}$ 1.511 [1.271, 1.797] 及び AUC_{inf} 1.745 [1.439, 2.114] であり、いずれも 1 を含まなかったため、有意な性差が認められると判断された。

安全性について、有害事象は発熱・咽喉頭疼痛が女性 1 例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 薬物相互作用試験（フルボキサミンマレイン酸塩との併用）（試験番号 060-CL-311（以下、CL-311）：5.3.3.4-1<20 年 月～20 年 月>）

健康成人（目標症例数 24 例）を対象に、本薬の薬物動態に及ぼすフルボキサミンマレイン酸塩（以下、FLV：fluvoxamine maleate）の影響、FLV 併用時の安全性及び忍容性を確認する目的で、非盲検試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、1 日目及び 11 日目に本薬 10 μ g を経口投与、また、FLV は 3 日目に 50mg を 1 回経口投与、4 日目から 12 日目まで 50mg を 1 日 2 回反復経口投与することとされた。

総投与症例数 24 例全例が薬物動態及び安全性解析対象とされた。

薬物動態について、本薬単独投与時に対する FLV 併用投与時の幾何平均値比〔90%信頼区間〕は $C_{\max}$ 1.42 [1.35, 1.49] 及び AUC_{inf} 2.78 [2.53, 3.05] であり、本薬の消失に CYP1A2 の関与が示唆され、FLV と相互作用することが示唆された。

安全性について、有害事象は 79.2%（19/24 例）及び治験薬との因果関係の否定されない有害事象（以下、副作用）は 70.8%（17/24 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 5 に示した。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<表 5 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	本薬単独投与時 (24 例)		FLV 反復投与時 (24 例)		FLV 併用投与時 (24 例)		合計 (24 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	4.2%	1	54.2%	13	50.0%	12	79.2%	19
疲労	0.0%	0	37.5%	9	0.0%	0	37.5%	9
便秘	4.2%	1	4.2%	1	12.5%	3	20.8%	5
頭痛	0.0%	0	8.3%	2	8.3%	2	16.7%	4
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0.0%	0	0.0%	0	12.5%	3	12.5%	3
激越	0.0%	0	4.2%	1	8.3%	2	12.5%	3
睡眠障害	0.0%	0	12.5%	3	0.0%	0	12.5%	3
悪心	0.0%	0	4.2%	1	4.2%	1	8.3%	2
ALT 増加	0.0%	0	0.0%	0	8.3%	2	8.3%	2
浮動性めまい	0.0%	0	8.3%	2	0.0%	0	8.3%	2
異常な夢	0.0%	0	0.0%	0	8.3%	2	8.3%	2

(4) 薬物相互作用試験（パロキセチン塩酸塩との併用）（試験番号 060-CL-312（以下、CL-312）：5.3.3.4-2<20 年 月～20 年 月>）

健康成人（目標症例数 40 例）を対象に、本薬の薬物動態に及ぼすパロキセチン塩酸塩（以下、PAX：paroxetine hydrochloride）の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、1 日目及び 11 日目に本薬 10 μ g が経口投与され、PAX 20mg は 3 日目から 12 日目まで 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

総投与症例数 36 例が安全性解析対象とされ、被験者の都合で同意が撤回されたため、本薬と PAX 併用時の血中濃度が測定されていない 1 例を除いた 35 例が薬物解析対象例とされた。

薬物動態について、CYP2D6 の extensive metabolizer (24 例) における本薬単独投与時に対する PAX 併用投与時の幾何平均値比 [90%信頼区間] は、 $C_{\max}$ 1.06 [1.00, 1.11] 及び $AUC_{\inf}$ 1.14 [1.07, 1.22] であり、本薬と PAX との薬物相互作用は認められないと判断された。

安全性について、有害事象及び副作用は 77.8% (28/36 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象を表 6 に示した。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜表 6 2 例以上に認められた有害事象＞

有害事象	本薬単独投与時 (36 例)		PAX 反復投与時 (36 例)		PAX 併用投与時 (35 例)		合計 (35 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	11.1%	4	63.9%	23	48.6%	17	77.8%	28
頭痛	8.3%	3	16.7%	6	17.1%	6	33.3%	12
悪心	0.0%	0	22.2%	8	5.7%	2	27.8%	10
疲労	2.8%	1	13.9%	5	0.0%	0	16.7%	6
傾眠	0.0%	0	13.9%	5	0.0%	0	13.9%	5
異常な夢	0.0%	0	0.0%	0	11.4%	4	11.1%	4
悪夢	0.0%	0	2.8%	1	5.7%	2	8.3%	3
射精障害	0.0%	0	0.0%	0	8.6%	3	8.3%	3
そう痒症	0.0%	0	2.8%	1	5.7%	2	8.3%	3
口渇	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
消化管運動障害	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
流涎過多	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
倦怠感	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
食欲不振	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
振戦	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2
睡眠障害	0.0%	0	2.8%	1	2.9%	1	5.6%	2
子宮出血	0.0%	0	2.8%	1	2.9%	1	5.6%	2
あくび	0.0%	0	5.6%	2	0.0%	0	5.6%	2

＜機構における審査の概略＞

(1) 本薬の薬物動態に及ぼす性差の影響について

機構は、臨床薬理試験（性差の影響）（CL-205）において女性の曝露量は男性に比し高いこと（女/男比〈幾何平均値〉 [95%信頼区間] : $C_{\max}$ 1.511 [1.271, 1.797]、 $AUC_{\inf}$ 1.745 [1.439, 2.114]）から、このような性差が生じた原因について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。臨床薬理試験（性差の影響）（CL-205）において、 $C_{\max}$ 及び $AUC_{\inf}$ の幾何平均値比が男性と比べて女性で有意に高く、体重あたりの経口クリアランス (CL/F) の幾何平均値比 [95%信頼区間] は 0.692 [0.526, 0.911] であり女性で有意に低く、また、体重補正を行った CL/F にも性差が認められた。マスバランス試験 (CL-010) 成績から本薬の吸収率は良好で、腎クリアランスに性差がほとんど認められないため、曝露量の差は吸収及び排泄過程の差よりも男女の代謝能の差に起因していると推察された。

本薬の代謝には CYP1A1、CYP1A2 及び CYP2D6 が関与しているが（「(1) ヒト試料を用

いた *in vitro* 試験 ② CYP 分子種の同定」の項参照)、CYP1A1 は生体内での存在量が少なく、実質的な寄与はほとんど無いと考えられる。また、CYP1A2 阻害作用を有する FLV との薬物相互作用試験 (CL-311) 及び CYP2D6 阻害作用を有する PAX との薬物相互作用試験 (CL-312) 成績から、ヒトにおける本薬の代謝には CYP1A2 が重要な役割を担っていることが示唆された (「(3) 薬物相互作用試験 (フルボキサミンマレイン酸塩との併用)」及び「(4) 薬物相互作用試験 (パロキセチン塩酸塩との併用)」の項参照)。

一方、CYP1A2 の基質である *caffeine*、*paracetamol* 及び *nicotine* については、その曝露量が女性で高値を示すことが報告され (Clin Pharmacokinet 42: 107-121, 2003; Drugs 50: 222-239, 1995)、本薬と同様に CYP1A2 が代謝に関与している類薬 ALO 及びオンダンセトロンにおいても、薬物動態に性差が認められている (Br J Clin Pharmacol 53: 238-242, 2002; Clin Pharmacol Ther 51: 51-55, 1992)。

以上から、本薬で認められている薬物動態に性差が認められた理由は代謝過程、特に薬物代謝酵素 CYP1A2 の影響が大きく関与しているものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬の試験成績や類薬の報告等を勘案すると、本薬の薬物動態に性差が認められた原因として CYP1A2 の影響が寄与していると推測できるものの、現時点でその原因は明確になっていないと考える。

また、本薬の薬物動態に性差が認められることから、有効性及び安全性への影響について十分確認する必要があると考える (本薬の有効性及び安全性の影響については「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (5) 性差について」の項参照)。なお、本薬の薬物動態について、女性の曝露量が高くなることについては、本申請における添付文書 (案) において注意喚起される予定である。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

有効性及び安全性の評価資料として、国内第Ⅱ相臨床試験、国内第Ⅲ相臨床試験及び長期投与試験の計3試験の成績が提出された。なお、これら3試験では、下痢型IBSとして表7の定義による患者選択が行われた。

また、国内第Ⅱ相臨床試験 (CL-201) に先立ち、下痢型、便秘型及び下痢・便秘交替型IBS患者を対象としたより高用量 (0.02~1.2mg/kg) での第Ⅱ相臨床試験 (CL-006、CL-007、CL-008及びCL-009) も実施されているが、本薬0.02~1.2mg/日で本薬の薬理作用に基づくと考えられる便秘、硬便及び腹痛等の有害事象の発現率が高く、用法・用量の再検討が必要と考えられたこと、試験が実施された当時は一般化された有効性の評価項目や診断基準がなかったことから、これらの臨床試験は参考資料として提出されている。

＜表 7 臨床試験における下痢型 IBS の定義（Rome II 診断基準を参考）＞

① 仮登録基準
i) 下記のア)～ウ)のうち、2項目以上が当てはまる腹痛又は腹部不快感が仮登録前の3ヵ月間に3週間以上**認められた患者
ア) 排便により軽快する
イ) 症状の出現は排便回数の変化を伴う
ウ) 症状の出現は便形状（性状）の変化を伴う
ii) 下記のエ)～カ)の項目を1つ以上有し、かつキ)～ケ)の項目を有さない患者
エ) 排便回数が3回/日以上
オ) 泥状便軟便（粥状）又は水様便（ブリストル便形状スケールのタイプ6又は7）
カ) 便意切迫感を有する
キ) 排便の回数が3回/週未満
ク) 兔糞状便又は硬便（ブリストル便形状スケールのタイプ1又は2）
ケ) 排便困難感を伴う
② 治療期移行基準
i) 観察期（1週間）の腹痛・腹部不快感の重症度スコア††が平均0.7以上
ii) 観察期中の便形状（性状）にブリストル便形状スケールのタイプの1及び2 が認められない
iii) 排便回数が3回/週以上

＜提出された資料の概略＞

(1) 第Ⅱ相臨床試験（試験番号 060-CL-201 〈C0601/iPi1、以下、CL-201〉：5.3.5.1-1＜20年 月～20年 月＞）

下痢型 IBS 患者（目標症例数 400 例以上）を対象に（表 7）、本薬の推奨用量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が国内 49 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 1μg、5μg 及び 10μg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた。

総投与症例数 417 例（プラセボ群 108 例、1μg 群 105 例、5μg 群 103 例及び 10μg 群 101 例）全例が安全性解析対象とされ、有効性の評価日数が 2 週間未満、内視鏡検査又は注腸検査の未実施、併用禁止薬の使用等の患者 16 例（プラセボ群 4 例、本薬 1μg 群 2 例、5μg 群 2 例及び 10μg 群 8 例）を除く 401 例（プラセボ群 104 例、本薬 1μg 群 103 例、5μg 群 101 例及び 10μg 群 93 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である最終時点（投与終了前 4 週間）の「IBS 症状の全般改善効果‡‡」の月間レスポンス率〔95%信頼区間〕は、プラセボ群 26.9%（28/104 例）〔18.7%, 36.5%〕、1μg 群 26.2%（27/103 例）〔18.0%, 35.8%〕、5μg 群 42.6%（43/101 例）〔32.8%, 52.8%〕及び 10μg 群 43.0%（40/93 例）〔32.8%, 53.7%〕であった。各用量群とプラセボ群のレスポンス率の差を表 8 に示すが、各用量群とプラセボ群の間に有意差は認められなかった。

** 1 週間に 1 日でも症状が発現した週は有症状週とされ、3週間は連続していなくても良い

†† 0=なし、1=弱い、2=中程度、3=強い、4=非常に強い

‡‡ 患者が 1 週間毎にすべての症状を総合し、観察期の状態と比較しスコア化した（0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった）

§§ 4 週のうち 2 週間以上でスコアが 0 又は 1 であった患者

＜表 8 プラセボ群と各群の最終時点月間レスポンド率の差（PPS）＞

用量群	プラセボ群とのレスポンド率の差	95%信頼区間	有意水準（両側） ¹⁾	p 値 ²⁾
1μg	-0.7%	[-12.7%, 11.3%]	0.0500	1.0000
5μg	15.7%	[2.8%, 28.5%]	0.0250	0.0273
10μg	16.1%	[2.9%, 29.3%]	0.0167	0.0264

¹⁾ Holm の方法

²⁾ χ^2 検定

安全性について、有害事象はプラセボ群 56.5%（61/108 例）、1μg 群 52.4%（55/105 例）、5μg 群 58.3%（60/103 例）及び 10μg 群 61.4%（62/101 例）に認められ、副作用はプラセボ群 16.7%（18/108 例）、1μg 群 12.4%（13/105 例）、5μg 群 26.2%（27/103 例）及び 10μg 群 35.6%（36/101 例）に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 9 に示した。

＜表 9 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	プラセボ群 (108 例)		本薬群					
	発現率	例数	1μg (105 例)	5μg (103 例)	10μg (101 例)	発現率	例数	発現率
全体	56.5%	61	52.4%	55	58.3%	60	61.4%	62
便秘	2.8%	3	1.9%	2	5.8%	6	14.9%	15
鼻咽頭炎	19.4%	21	14.3%	15	10.7%	11	12.9%	13
固形便	0.0%	0	1.0%	1	6.8%	7	8.9%	9
腹部膨満	0.0%	0	1.0%	1	3.9%	4	5.9%	6
上気道の炎症	3.7%	4	2.9%	3	7.8%	8	4.0%	4
腹痛 NOS	0.9%	1	2.9%	3	0.0%	0	4.0%	4
咽頭炎	0.0%	0	1.0%	1	3.9%	4	3.0%	3
血中 ALP 増加	0.0%	0	1.9%	2	1.0%	1	3.0%	3
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	2.8%	3	2.9%	3	7.8%	8	2.0%	2
白血球数増加	6.5%	7	2.9%	3	3.9%	4	2.0%	2
ALT 増加	2.8%	3	2.9%	3	3.9%	4	2.0%	2
尿中タンパク陽性	2.8%	3	1.9%	2	1.0%	1	2.0%	2
下痢 NOS	0.9%	1	2.9%	3	1.9%	2	1.0%	1
上腹部痛	2.8%	3	2.9%	3	1.0%	1	1.0%	1
AST 増加	0.9%	1	2.9%	3	1.0%	1	1.0%	1
肝機能異常 NOS	2.8%	3	1.9%	2	0.0%	0	1.0%	1
頭痛	4.6%	5	2.9%	3	1.9%	2	0.0%	0
扁桃炎	2.8%	3	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中コレステロール増加	2.8%	3	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で出血性胃潰瘍 1 例、急性心筋梗塞 1 例、肝機能異常 NOS1 例、1μg 群で不安障害 1 例、5μg 群で咽頭炎 1 例及び 10μg 群で胃腸炎 NOS 1 例が認められ、プラセボ群の有害事象はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかったが、本薬群の有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定された。

(2) 第Ⅲ相臨床試験（試験番号 060-CL-202 〈以下、CL-202〉：5.3.5.1-2<20 年 月～20 年 月〉）

下痢型 IBS 患者（目標症例数 460 例以上）を対象に（表 7）、本薬の有効性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比較試験が国内 51 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 5μg を 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた。

総投与症例 539 例（プラセボ群 269 例及び本薬群 270 例）が安全性解析対象とされ、有効性の成績がない 2 例（プラセボ群 1 例及び本薬群 1 例）を除く 537 例（プラセボ群 268 例及び本薬群 269 例）が Full Analysis Set（以下、FAS）とされ、有効性の主たる解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である最終時点（投与終了前 4 週間）の「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポンド率 [95%信頼区間] は、プラセボ群 26.5% (71/268 例) [21.3%, 32.2%] 及び本薬 5 μ g 群 45.7% (123/269 例) [39.7%, 51.9%] であった。プラセボ群と本薬 5 μ g 群の月間レスポンド率の差 [95%信頼区間] は 19.2% [11.3%, 27.2%] であり、有意差が認められた (χ^2 検定、 $p<0.001$)。

安全性について、有害事象はプラセボ群 52.4% (141/269 例) 及び本薬群 60.4% (163/270 例) に認められ、副作用はプラセボ群 13.4% (36/269 例) 及び本薬群 24.1% (65/270 例) に認められた。いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象を表 10 に示した。

＜表 10 いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	プラセボ群 (269 例)		本薬群 (270 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	52.4%	141	60.4%	163
鼻咽頭炎	20.1%	54	14.8%	40
固形便	0.7%	2	7.4%	20
便秘	1.9%	5	5.2%	14
白血球数増加	2.6%	7	4.8%	13
腹部膨満	1.5%	4	4.4%	12
上気道の炎症	2.2%	6	3.7%	10
γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.7%	10	3.3%	9
ALT 増加	3.0%	8	2.6%	7
上腹部痛	1.9%	5	2.6%	7
季節性アレルギー	1.5%	4	2.2%	6
血中ビリルビン増加	1.1%	3	2.2%	6
血中 ALP 増加	3.0%	8	1.1%	3

死亡例はプラセボ群で自殺既遂 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象はプラセボ群で 1.9% (5/269 例) に意識消失・挫傷、腰椎骨折、発熱・悪心・好酸球数増加・C-反応性タンパク増加・腹痛・嘔吐・上部消化管出血・逆流性食道炎・便秘、痔出血・ヘモグロビン減少及び腹痛が認められ、腰椎骨折、逆流性食道炎、痔出血及びヘモグロビン減少は治験薬との因果関係が否定された。

(3) 長期投与試験（試験番号 060-CL-203 : 5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-1.1 〈以下、CL-203〉 <20 年 月～20 年 月〉）

下痢型 IBS 患者（目標症例数 250 例以上）を対象に（表 7）、本薬長期投与時における有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 42 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 5 μ g を 1 日 1 回朝食前に経口投与することとされ、投与後 4 週時に表 11 の増減量基準を満たす患者は投与量を 2.5 μ g 又は 10 μ g に変更可能とされた。また、休薬、再開及び 29 週目以降の投与継続基準が表 11 のように設定された。投与期間は 28 週間以上（最長 52 週間）とされた。

<表 11 増量、減量、休薬、再開、29 週目以降の投与継続基準>

① 減量基準 (2.5μgへ減量) : 以下の項目をすべて満たすこと (4週時に判定) i) 投与開始1ヵ月目 (1~4週) でIBS症状の全般改善効果が認められなかった ii) 投与開始から4週までに無排便、ブリストル便形状スケールのタイプ1又は2の便形状が3日以上連続、又は、便秘、硬便、排便困難感、腹部膨満感等、本薬の薬理作用に基づくと考えられる有害事象が発現 iii) 治験責任 (分担) 医師が治験薬の減量を必要と判断 iv) 治験責任 (分担) 医師が安全性 (4週来院時までの症状及び身体徴候) に問題がないと判断 v) 被験者が減量を希望	
② 増量基準 (10μgへ増量) : 以下の項目をすべて満たすこと (4週時に判定) i) 投与開始1ヵ月目 (1~4週) でIBS症状の全般改善効果が認められなかった ii) 4週目 (22日目~28日目) の便形状にブリストル便形状スケールのタイプ4以下がない iii) 治験責任 (分担) 医師が治験薬の増量を必要と判断 iv) 治験責任 (分担) 医師が安全性 (4週来院時までの症状及び身体徴候) に問題がないと判断 v) 被験者が増量を希望	
③ 増減量後の用量調整 (5μgへ戻す) : 以下の項目をすべて満たすこと (原則12週時に判定) i) 治験責任 (分担) 医師が変更必要と判断 ii) 被験者が5μgへ戻すことを希望	
④ 症状改善による休薬基準 : 以下の項目をすべて満たすこと (12週時~24週時に判定) i) 直近の2ヵ月以上連続して、月間でIBS症状の全般改善効果が認められた ii) 治験責任 (分担) 医師が休薬可能と判断 iii) 被験者が休薬を希望	
⑤ 症状改善による休薬からの再開基準 : 以下の項目をすべて満たすこと (16週時~24週時に判定) i) ④ 症状改善による休薬基準による休薬後、月間でIBS症状の全般改善効果が認められなくなった ii) 治験責任 (分担) 医師が再開必要と判断 iii) 治験責任 (分担) 医師が安全性に問題がないと判断 iv) 被験者が再開を希望	
⑥ 29週目以降の投与継続基準 : 以下の項目をすべて満たすこと i) ④ 症状改善による休薬基準による休薬直後の月間でIBS症状の全般改善効果が認められなかった、または、④ 症状改善による休薬基準により休薬しなかったが、投与開始から28週までの間で4ヵ月以上、月間でIBS症状の全般改善効果が認められた ii) 治験責任 (分担) 医師が投与継続必要と判断 iii) 治験責任 (分担) 医師が安全性に問題がないと判断 iv) 被験者が投与継続を希望	

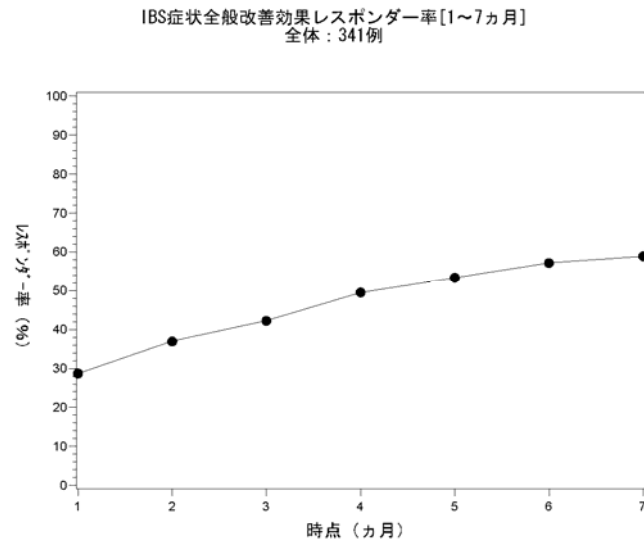
総投与症例 342 例が安全性解析対象集団とされ、有効性の成績がない 1 例を除く 341 例 (2.5μg 減量群 37 例、5μg 維持群 260 例、10μg 増量群 44 例) が FAS とされ、有効性解析対象とされた。

有効性について、「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポonder率 [95%信頼区間] の投与 7 ヶ月目までの推移は、表 12 及び図 2 のとおりであった。また、8 ヶ月目以降の継続基準を満たした患者の「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポonder率 [95%信頼区間] の推移は、表 13 及び図 3 のとおりであった。

<表 12 投与 7 ヶ月目までの IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率 (FAS) >

評価時期	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月	7 ヶ月
例数	341	341	341	341	341	341	341
中止・脱落例数 (累積)	8	27	36	43	47	60	75
月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	28.7% [24.0%, 33.9%] (98)	37.0% [31.8%, 42.3%] (126)	42.2% [36.9%, 47.7%] (144)	49.6% [44.1%, 55.0%] (169)	53.4% [47.9%, 58.8%] (182)	57.2% [51.7%, 62.5%] (195)	58.9% [53.5%, 64.2%] (201)

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポonderとした

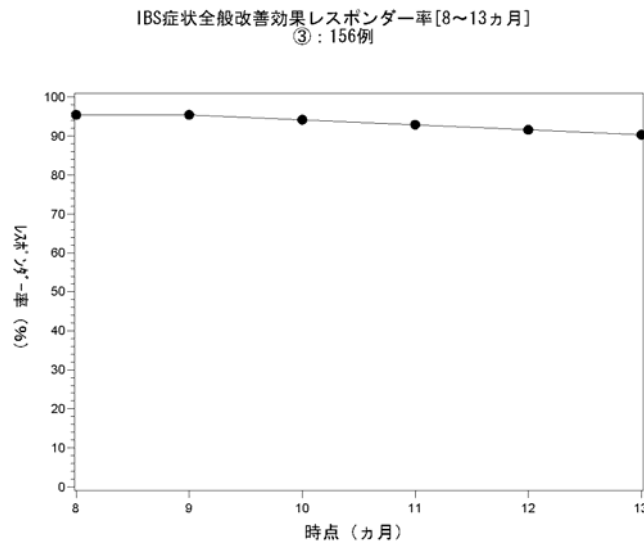


<図2 投与7ヵ月目までのIBS症状の全般改善効果の月間レスポonder率の推移>

<表13 投与8ヵ月目以降のIBS症状の全般改善効果の月間レスポonder率 (FAS) >

評価時期	8ヵ月	9ヵ月	10ヵ月	11ヵ月	12ヵ月	13ヵ月
例数	156	156	156	156	156	156
中止・脱落例数 (累積)	0	1	3	5	10	13
月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	95.5% [91.0%, 98.2%] (149)	95.5% [91.0%, 98.2%] (149)	94.2% [89.3%, 97.3%] (147)	92.9% [87.7%, 96.4%] (145)	91.7% [86.2%, 95.5%] (143)	90.4% [84.6%, 94.5%] (141)

* 1ヵ月のうち評価可能な週が2週未満であった患者をノンレスポonderとした



<図3 投与8ヵ月目以降のIBS症状の全般改善効果の月間レスポonder率の推移>

安全性について、有害事象は 86.0% (294/342 例)、副作用は 34.5% (118/342 例) に認められた。全体で 2.0%以上 に認められた有害事象を表 14 に示した。

＜表 14 全体で 2.0%以上に認められた有害事象＞

有害事象	2.5μg 減量群 (37 例)		5μg 維持群 (261 例)		10μg 増量群 (44 例)		全体 (342 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	97.3%	36	83.9%	219	88.6%	39	86.0%	294
鼻咽頭炎	29.7%	11	34.5%	90	36.4%	16	34.2%	117
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	5.4%	2	9.6%	25	27.3%	12	11.4%	39
便秘	18.9%	7	8.1%	21	2.3%	1	8.5%	29
固形便	35.1%	13	5.4%	14	2.3%	1	8.2%	28
白血球数増加	8.1%	3	5.8%	15	11.4%	5	6.7%	23
腹部膨満	27.0%	10	4.6%	12	2.3%	1	6.7%	23
上腹部痛	2.7%	1	5.4%	14	11.4%	5	5.9%	20
頭痛	5.4%	2	5.4%	14	4.6%	2	5.3%	18
背部痛	0.0%	0	6.5%	17	2.3%	1	5.3%	18
上気道の炎症	5.4%	2	4.2%	11	6.8%	3	4.7%	16
ALT 増加	2.7%	1	2.7%	7	11.4%	5	3.8%	13
インフルエンザ	5.4%	2	3.8%	10	2.3%	1	3.8%	13
AST 増加	2.7%	1	2.7%	7	9.1%	4	3.5%	12
下痢	2.7%	1	3.1%	8	6.8%	3	3.5%	12
血中 ALP 増加	8.1%	3	2.3%	6	6.8%	3	3.5%	12
腹痛	0.0%	0	3.8%	10	4.6%	2	3.5%	12
尿中ブドウ糖陽性	0.0%	0	3.1%	8	6.8%	3	3.2%	11
悪心	2.7%	1	2.3%	6	4.6%	2	2.6%	9
尿中タンパク陽性	0.0%	0	3.1%	8	2.3%	1	2.6%	9
嘔吐	5.4%	2	1.9%	5	2.3%	1	2.3%	8
血中コレステロール増加	2.7%	1	1.2%	3	6.8%	3	2.1%	7
急性気管支炎	0.0%	0	1.9%	5	4.6%	2	2.1%	7
湿疹	2.7%	1	1.5%	4	4.6%	2	2.1%	7
痔核	5.4%	2	1.2%	3	4.6%	2	2.1%	7
胃炎	2.7%	1	2.3%	6	0.0%	0	2.1%	7
上気道感染	2.7%	1	2.3%	6	0.0%	0	2.1%	7

死亡例は 5μg 維持群で頸椎骨折 1 例が認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 3.1% (11/342 例) に認められ、2.5μg 減量群で尿管結石及び卵巣新生物、5μg 維持群でヘルニア、腸炎、ウイルス性髄膜炎、排尿困難、膀胱新生物及び挫傷、10μg 増量群で薬物毒性、メニエール病及び腎盂腎炎が各 1 例に認められ、腸炎は治験薬との因果関係は否定されなかった。

＜機構における審査の概略＞

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) IBS（下痢型）治療の現状と本薬の位置づけについて

機構は、現在の本邦における下痢型 IBS の治療体系とそれを踏まえた本薬の位置づけについて説明するように申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「過敏性腸症候群の診断・治療ガイドライン」（心療内科 8: 21-27, 2004）及び「心身症診断・治療ガイドライン 2006」（心身症 診断・治療ガイドライン 2006: 12-40, 2006）では、腹痛と便通異常を主体とする消化器症状が持続し、器質的疾患を示唆する症状・徴候（発熱、粘血便等）と危険因子（50 歳以上での発症、大腸器質的疾患の既往歴）の有無が評価され、消化管検査や臨床検査値等から器質的疾患が陰性であれば、IBS と診断するとされている。IBS に対する治療としては、食事及び生活指導、消化器症状に対する薬物治療、精神科的治

療（抗うつ剤、抗不安剤、心理療法等）、絶食療法、認知行動療法等を行うとされている。本薬は選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、現在下痢型 IBS の治療薬として推奨されている既存の薬剤とは異なるメカニズムによる治療効果が期待でき、下痢型 IBS の新たな治療の選択肢となりうると考えられ、初期治療の第一選択薬として推奨される治療薬であると考ええる。

機構は、本薬の下痢型 IBS 患者に対する有効性は期待できると考えており（「(2) 有効性について ①主要評価項目について」の項参照）、下痢型 IBS は既存の治療では効果が認められない場合も多く、新たな薬理作用を持つ本薬を治療の選択肢に加える意義はあると考ええる。一方、海外で IBS の適用を有する 5-HT 受容体に作用する ALO（5-HT₃ 受容体拮抗薬、下痢型 IBS 治療薬）及びテガセロド（5-HT₄ 受容体部分作動薬、便秘型 IBS 治療薬）では、製造販売後に安全性に関する重大な問題が明らかになっている（「(3) 安全性について ②類薬で懸念されている有害事象について」の項参照）。IBS は生命予後が不良な疾患ではなく、また、罹患率が一般人口の 10～15%と高いため（Am J Gastroenterol 99: 370-376, 2004、Am J Gastroenterol 97: 1910-1915, 2002）、本薬の対象となる下痢型 IBS 患者も相当数存在すると考えられ、診療科は消化器科以外にも一般内科、心療内科等広範に亘ると考えられる。機構は、このような IBS の特性と、5-HT に作用する海外既承認薬で安全性上の懸念事項があることを勘案すると、本薬の臨床試験では特段注意すべき重篤な有害事象の発現は認められていないものの、医療現場には慎重に導入すべき薬剤であり、現時点では本薬を IBS 治療での初期治療における第一選択薬として広く用いることを推奨することはできないと考える。本薬の位置づけについては、製造販売後調査等において実臨床現場で使用経験を蓄積し、十分な検討を重ねた上で慎重に判断していく必要がある。

(2) 有効性について

① 主要評価項目について

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の主要評価項目は最終評価時点（投与終了前 4 週間）の「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポンス率であったが、機構は、当該評価項目が IBS 症状の治療効果を評価する上で適切な項目であったか説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の副次評価項目であった最終評価時点の「腹痛・腹部不快感改善効果^{***}」及び「便通状態改善効果^{†††}」の月間レスポンス率は、表 15 に示すとおり、いずれもプラセボに比べ有意差が認められている。

^{***} 患者が 1 週間毎に腹痛・腹部不快感の症状を観察期の状態と比較しスコア化した（0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった）

^{†††} 患者が 1 週間毎に便通状態を観察期の状態と比較しスコア化した（0=正常に近い状態になった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった）

<表 15 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における最終評価時点の「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便秘状態改善効果」>

投与群		プラセボ群 (268 例)	本薬 5μg 群 (269 例)	プラセボ群との差	p 値 ^{a)}
腹痛・腹部不快感改善効果	月間レスポnder率 [95%信頼区間] (例数)	32.8% [27.2%, 38.8%] (88)	44.6% [38.6%, 50.8%] (120)	11.8% [3.6%, 20.0%]	p=0.007
便秘状態改善効果	月間レスポnder率 [95%信頼区間] (例数)	23.5% [18.6%, 29.1%] (63)	42.8% [36.8%, 48.9%] (115)	19.2% [11.5%, 27.0%]	p<0.001

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポnderとした

a) χ^2 検定

また、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポnderであった患者（プラセボ群を含む）のうち、最終評価時点で「腹痛・腹部不快感改善効果」についても月間レスポnderであった患者の割合は 89.7%、「便秘状態改善効果」についても月間レスポnderであった患者の割合は 86.6%であった。一方、「IBS 症状の全般改善効果」の月間ノンレスポnderのうち、最終評価時点で「腹痛・腹部不快感改善効果」についても月間ノンレスポnderであった症例の割合は 90.1%、「便秘状態改善効果」についても月間ノンレスポnderであった症例の割合は 97.1%であった（表 16）。

<表 16 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便秘状態改善効果」と「IBS 症状の全般改善効果」との関連>

	例数	腹痛・腹部不快感改善効果				便秘状態改善効果			
		月間レスポnder		月間ノンレスポnder		月間レスポnder		月間ノンレスポnder	
		割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
IBS 症状の全般改善効果	月間レスポnder	194	89.7%	174	10.3%	20	86.6%	168	13.4%
	月間ノンレスポnder	343	9.9%	34	90.1%	309	2.9%	10	97.1%
									333

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポnderとした

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）においても同様の傾向が認められており、「IBS 症状の全般改善効果」と、IBS による個々の症状と直接関連する「便秘状態改善効果」及び「腹痛・腹部不快感改善効果」の評価には相関性があると考えられることから、「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポnder率を評価することにより IBS 症状の改善が適切に評価できたと考える。

機構は、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の主要評価項目と本薬による治療効果の関係について、以下のように検討した。

患者の評価に基づく「IBS 症状の全般改善効果」、「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便秘状態改善効果」の最終評価時点の月間レスポnder率において、本薬 5μg 群とプラセボ群の間に有意差が認められている。しかし、その一方で、スコア化された副次評価項目である「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」、「便形状」、「排便回数」、「便意切迫感の有無」、「残便感の有無」及び「quality of life（以下、QOL）」の変化量のうち、「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」、「便意切迫感の有無」、「残便感の有無」及び「QOL」の変化量については、本薬 5μg 群とプラセボ群の間にほとんど差が認められていない。また、本薬については、欧米でも開発が進行中であり、申請者は、■■■■、■■■■では「IBS ■■■■」を評価するため

の評価指標を開発し、その評価指標と全般改善効果の 2 つを主要評価項目として検証試験を実施する開発計画としている（IBS について評価指標を開発する試験を実施中（20 年 月終了予定））。

以上から、機構は、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）で「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」等の各評価項目において本薬群とプラセボ群間に差が認められなかったが、本薬の有効性評価に及ぼす影響について、また、「IBS 症状重症度の臨床的意義のある変化」を評価することについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」、「排便回数」、「便形状スケール」及び「便意切迫感の有無」の平均値変化量における本薬群とプラセボ群との差は大きいものではなかった。症候群である IBS は 1 人の患者に複数の症状が発現し、複数の症状の中でも重症度の高い症状がその患者の主訴となる。主訴の改善は当該患者において大きな意義を有していると考えられ、症状の重症度を評価する際には、患者個々の主訴や重症度の高い症状の改善に対する重み付けが重要であるとする。各症状の平均値ではこの重み付けがなされていないが、この重み付けを患者が考慮して評価する評価指標が「IBS 症状の全般改善効果」であるとする。したがって、「IBS 症状の全般改善効果」は各患者における症状の改善を適切に評価しており、本指標にて本薬の下痢型 IBS に対する有効性は検証されているとする。

また、「IBS 症状重症度の臨床的意義のある変化」は、患者の下痢症状、便意切迫感及び腹痛・腹部不快感等の を評価するものである。現在海外で開発中の評価指標についても、 を評価するのではなく、 された に対する を し、その について「 」を示した患者を と し評価することを考えている。「IBS 症状の全般改善効果」は各患者が下痢型 IBS 症状の改善を総合的に判定するものであり、その時々重症度や主訴等を明確にしなくとも判定可能であるものの、「IBS 症状重症度の臨床的意義のある変化」では、症状の改善程度を下痢症状、便意切迫感、腹痛・腹部不快感等の症状ベースで検知できる可能性があり、「IBS 症状の全般改善効果」を補助し、「IBS 症状の全般改善効果」で認められる患者自身の改善評価を裏付けるデータとなる可能性があるとする。

したがって、製造販売後には本邦においても「IBS 症状重症度の臨床的意義のある変化」の評価法を探索し、本薬の「IBS 症状重症度の臨床的意義のある変化」を確認する試験を実施し、臨床的有用性の補足検討を行うことを予定している。

機構は、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の主要評価項目と本薬の有効性評価について、以下のように考える。

下痢型 IBS の治療効果について、現時点で確立された評価指標はないが（Gastroenterology 130:1538-1551 2006）、IBS は腹痛や便通異常等の自覚症状に基づいて診断される疾患であり、器質的な障害が疾患の原因ではないため、治療薬の有効性について

も、患者自身の判断により症状改善を評価することが適切であることは理解できる。したがって、第Ⅱ相臨床試験（CL201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）で用いられた、「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポnder率を主要評価項目とし、本薬の評価指標としたことは、現状では受け入れ可能と判断した。

その上で、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）では「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便秘状態改善効果」の月間レスポnder率において、プラセボ群と本薬群の間に有意差が認められており、症状の改善の程度は不明であるものの、個々の症状に対する効果も認められている。また、「IBS 症状の全般改善効果」による評価と「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便秘状態改善効果」による評価の間には矛盾のない結果が得られていることから、総合的に第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、本薬の有効性は確認されたものと判断した。

なお、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、個々の症状を評価するために設定した副次評価項目のうち、「腹痛・腹部不快感改善効果」の月間レスポnder率において有効性が認められているにもかかわらず、症状の程度を評価した「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」の平均変化量に本薬群とプラセボ群にほとんど差が認められていないという、矛盾する結果が得られている。申請者が主張するように、IBS においては個々の患者が主訴とする症状が一樣ではないため、個別の症状について患者全体の平均スコアの変化量から評価することが必ずしも適切でないことは理解できるが、本薬の効果として、どの程度の症状の改善が認められたかを評価することが困難になることは否めない。そのため、総合的な評価に加えて患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目して改善効果を評価することも、本薬による治療効果をより明確にする上では有用であったと考え、今後、IBS の個々の症状改善に対する本薬の特徴を確認していく必要があると考える（「(9) 製造販売後調査について」の項参照）。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

② QOL について

IBS の治療目的は、腹痛や便秘異常等の症状の改善とそれに伴う QOL の向上であると考えられるため、治療効果の評価指標としては、IBS 症状のみではなく QOL も重要と考える。第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の副次評価項目に設定された SF-36（MOS Short-Form 36-Item Health Survey）による QOL 評価では、投与前の QOL 下位尺度得点平均値は、身体機能以外のすべての項目で一般健康人の値を下回っており、身体機能及び日常生活役割機能（身体）以外の項目において、慢性疾患を 1 疾患合併している患者と同等かそれ以下の値を示しており、IBS の症状により QOL が低下していることが示唆された。しかし、下位尺度得点（投与前、投与後）の比較では、いずれの下位尺度においても、本薬群とプラセボ群との間に差が認められなかったことから、機構は、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において IBS 症状の改善が QOL の改善に結びつかなかった理由と、QOL による治療効果の評価の必要性について、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において本薬の QOL に対する効果を探索的に検討することを試みたが、計画立案時に IBS 疾患特異的な評価尺度は存在していなかった。そのため、包括的評価尺度ではあるものの、種々の疫学調査等で汎用され QOL 評価の代表的指標と位置付けられている SF-36 を設定した。しかし、SF-36 の包括的評価尺度では、便形状の変化や排便回数等の IBS 疾患特異的な症状が過小評価される危惧があり、実際に第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において IBS 症状の改善が QOL 評価に反映されなかった一因と考えられた。また、計画立案時の Rome II 基準において、臨床試験での主要評価項目としては疾患特異的な症状や消化管機能等を総合的に判断する評価（全般改善効果等）を推奨しており、十分に検証された評価方法がない QOL を主要評価項目とすることを推奨していない。しかし、IBS における QOL 改善の重要性については認識しているため、製造販売後に IBS 特異的な QOL 評価法を探索することも検討している。

機構は、IBS 患者における QOL の評価法については未だ探索段階であり（Biopsychosoc Med 1: 6, 2007 〈<http://www.bpsmedicine.com/content/1/1/6>〉；Am J Gastroenterol 98: 122-127, 2003; Dig Dis Sci 43: 400-411, 1998）、本邦において現時点で疾患特異的にバリデートされた指標が存在しないという点は理解する。しかし、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において本薬による QOL 改善傾向は認められず、本薬による IBS 症状改善効果が QOL 改善にどの程度寄与するのかは明確になっていない。したがって、機構は、今後実施する臨床試験及び製造販売後調査等において QOL 改善効果に関する評価法を確立するための検討を行っていく必要があると考える。

③ 対象患者について（Rome II 基準と Rome III 基準の違い）

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）は Rome II 基準に準じた下痢型 IBS 患者を対象に実施されたが、2006 年の基準改定に伴い、Rome III 基準では表 17 のように下痢型 IBS の診断基準が一部変更になった。

＜表 17 Rome II と Rome III の下痢型 IBS 診断基準及び臨床試験における組入れ基準＞

	臨床試験	Rome II	Rome III
有症状期間	過去 3 ヶ月間に 3 週間以上（連続しなくてもよい）腹痛又は腹部不快感がある	12 ヶ月の間に少なくとも 12 週間（連続しなくてもよい）腹部不快感又は腹痛がある	過去 3 ヶ月間、月に 3 日以上にわたって腹痛又は腹部不快感（週に 2 日以上）がある
症状	発症時に以下の 2 項目以上が当てはまる ・排便により軽快する ・症状の出現は排便回数の変化を伴う ・症状の出現は便形状（性状）の変化を伴う	発症時に以下の 2 項目以上が当てはまる ・排便により軽快する ・排便回数の変化を伴う ・便の性状（外観）の変化を伴う	発症時に以下の 2 項目以上が当てはまる ・排便により軽快する ・発症時に排便回数の変化を伴う ・発症時に便形状（性状）の変化を伴う
症状発現時期	規定なし	規定なし	診断の 6 ヶ月以上前
下痢型 IBS の分類基準	1)～3) を 1 つ以上有し、かつ 4)～6) の項目を有さない 1) 排便回数が 3 回/日以上 2) 泥状便又は水様便（ブリストル便形状スケールの 6 又は 7） 3) 便意切迫感を有する 4) 排便の回数が 3 回/週未満 5) 塊糞状便又は硬便（ブリストル便形状スケールの 1 又は 2） 6) 排便困難感を伴う	1)～3) を 1 つ以上有し、かつ 4)～6) の項目を有さない 1) 排便回数が 3 回/日以上 2) 泥状便又は水様便（ブリストル便形状スケールの 6 又は 7） 3) 便意切迫感を有する 4) 排便の回数が 3 回/週未満 5) 塊糞状便又は硬便（ブリストル便形状スケールの 1 又は 2） 6) 排便困難感を伴う 7) 残便感 8) 粘液便の排出 9) 腹部膨満感、腹部膨満、腹部膨隆	任意の期間における便形状について、泥状便又は水様便（ブリストル便形状スケールの 6 又は 7）が 25%以上で、硬便又は塊糞便（ブリストル便形状スケールの 1 又は 2）が 25%未満

機構は、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の対象患者のうち、RomeⅢ基準においても下痢型 IBS と診断される患者に対する有効性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。RomeⅡ基準に準じて対象患者の選択を行った第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）では、RomeⅢ基準で診断するために必要なデータが不足しているが、可能な限り RomeⅢ基準に当てはめて再解析した成績を表 18 に示した。

<表 18 RomeⅢ基準での下痢型 IBS と推定される患者における IBS 症状の全般改善効果月間レスポンス率>

評価時期 最終時点	投与群	各試験成績		再解析成績	
		症例数	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	症例数	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)
第Ⅱ相臨床試験 (CL-201)	プラセボ群	104	26.9% [18.7%, 36.5%] (28)	69	26.1% [16.3%, 38.1%] (18)
	本薬 1 µg 群	103	26.2% [18.0%, 35.8%] (27)	69	24.6% [15.1%, 36.5%] (17)
	本薬 5 µg 群	101	42.6% [32.8%, 52.8%] (43)	70	38.6% [27.2%, 51.0%] (27)
	本薬 10 µg 群	93	43.0% [32.8%, 53.7%] (40)	62	38.7% [26.6%, 51.9%] (24)
第Ⅲ相臨床試験 (CL-202) ^{a)}	プラセボ群	268	26.5% [21.3%, 32.2%] (71)	181	26.5% [20.3%, 33.6%] (48)
	本薬 5 µg 群	269	45.7% [39.7%, 51.9%] (123)	182	46.7% [39.3%, 54.2%] (85)

* 再解析実施にあたっての解析条件

- ・ 有症状期間に関する規定：臨床試験に組み入れられた全患者及び観察期に 2 日以上腹痛・腹部不快感を有した患者を対象
- ・ 病悩期間に関する規定：臨床試験で罹患期間 6 ヶ月以上の患者を対象
- ・ 下痢型 IBS 分類に関する規定：観察期の便形状にブリストル便形状スケールのタイプ 6 又は 7 が 2 日以上あり、ブリストル便形状スケールのタイプ 1 又は 2 がなかった患者を対象とした。

^{a)} 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポンスとした

機構は、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の対象患者について、RomeⅢ基準に当てはめた厳密な比較は困難であるものの、対象患者から RomeⅢ基準に該当すると考えられる患者を抽出した場合でも試験結果に大きな影響はないことを確認した。

(3) 安全性について

① 本薬の安全性について

下痢型 IBS 患者を対象とした臨床試験（CL-201 及び CL-202）において、プラセボ群及び本薬群に認められた発現率が 2.0%以上の有害事象を表 19 に示す。

<表 19 臨床試験（CL-201 及び CL-202）におけるプラセボ群及び本薬群で発現率が 2.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	プラセボ群 (377 例)		本薬群 (579 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	53.6%	202	58.7%	340
鼻咽頭炎	19.9%	75	13.6%	79
便秘	2.1%	8	6.4%	37
固形便	0.5%	2	6.4%	37
上気道の炎症	2.7%	10	4.3%	25
腹部膨満	1.1%	4	4.0%	23
白血球数増加	3.7%	14	3.8%	22
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.4%	13	3.8%	22
ALT 増加	2.9%	11	2.8%	16
上腹部痛	2.1%	8	2.1%	12
血中 ALP 増加	2.1%	8	1.6%	9

本薬群では、便秘及び固形便の発現率がプラセボ群と比較して高い傾向が認められた。また、下痢型 IBS 患者を対象とした臨床試験（CL-201、CL-202 及び CL-203）の本薬投与群における有害事象の重症度別発現率は、重度 0.8%（7/921 例）、中等度 16.0%（147/921 例）、軽度 52.1%（480/921 例）であり、重度な有害事象（腸炎、ヘルニア、ウイルス性髄膜炎、薬物毒性、頸椎骨折、挫傷、膀胱新生物）はすべて長期投与試験（CL-203）で認められ、腸炎のみ本薬との因果関係が否定されなかった。

本薬投与群において死亡例及び重篤な有害事象は 1.6%（15/921 例）に認められているが、本薬との因果関係が否定されなかった有害事象は腸炎のみである（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅱ相臨床試験、(2) 第Ⅲ相臨床試験及び (3) 長期投与試験」の項参照）。

また、長期投与試験（CL-203）において認められた有害事象のうち、投与期間に伴って発現率が上昇したものは認められず、便秘、固形便及び腹部膨満の有害事象は投与初期（4 週目まで）に発現する傾向が認められた。

機構は、虚血性大腸炎が類薬の ALO で安全性上の重大な問題とされていること、虚血性大腸炎の成因の 1 つと考えられている便秘及び固形便の有害事象が、プラセボ群に比較して本薬群で高い傾向が認められていること、虚血性大腸炎の可能性が否定できない「腸炎」を呈した患者が 1 例認められていることから、便秘及び固形便の発現には注意が必要であると考え（「② 類薬で懸念されている有害事象について i) 胃腸障害及び虚血性大腸炎について」の項参照）。しかし、その他に臨床上問題となるような特記すべき有害事象は認められないことを機構は確認した。

② 類薬で懸念されている有害事象について

i) 胃腸障害及び虚血性大腸炎について

海外では 5-HT₃ 受容体拮抗薬である類薬の ALO（対象疾患：女性の下痢型 IBS〈本邦未承認〉）において虚血性大腸炎による死亡症例が報告され、現在は虚血性大腸炎の発現が警告欄に記載され、適用も重症の患者に限定されている。機構は、本薬による虚血性大腸炎発症の可能性について説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

虚血性大腸炎の成因には、血管の塞栓及び閉塞、又は心不全による非閉塞性循環障害等の血管に関連した因子と、便秘による腸内圧上昇又は大腸粘膜血流不全等の腸管に関連した因子があると考えられているが（臨床と研究 81: 1450-1453, 2004; 外科治療 91: 43-48, 2004）、ALO で認められた虚血性大腸炎の発症機序は未だ明らかとなっていない（Drug Safety 27: 283-292, 2004）。

ALO の第Ⅲ相臨床試験（S3BA3001 及び S3BA3002）において、重篤又は重度な便秘の発現は認められなかったものの、プラセボ群に比較し ALO で便秘の有害事象発現率は高かった（プラセボ群 5%及び ALO 群 28%）（http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2000/21107a_Lotronex.htm）。また、ALO の臨床試験（女性）における虚血性大腸炎の累積発現率は、3 ヶ月までは 1,000 例あたり 2 例、6 ヶ月までは 1,000 例あたり 3 例であった（GlaxoSmithKline LOTRONEX 米国添付文書）。一方、本薬については、本薬の第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、便秘の有害事象発現率はプラセボ群に比し本薬群で高かったものの（プラセボ群 1.9%及び本薬群 5.2%）、臨床試験における安全性解析対象計約 1,300 例において虚血性大腸炎は 1 例も認められていない〔第Ⅱ相臨床試験（CL-201）、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）、長期投与試験（CL-203）、臨床薬理試験（性差の影響〈CL-205〉及び食事の影響〈CL-207〉）及び薬物相互作用試験（FLV との併用〈CL-311〉及び PAX との併用〈CL-312〉）、参考資料とした本薬の第Ⅱ相臨床試験（CL-006、CL-007、CL-008 及び CL-009）〕。また、ナゼア®注射液 0.3mg 及びナゼア®OD 錠 0.1mg の計 6,333 例を対象とした使用成績調査でも、虚血性大腸炎は認められていない。

以上のように、現在までに本薬投与患者において虚血性大腸炎の発現は認められていないが、ALO で認められた虚血性大腸炎の発症機序は明らかではなく、また重篤な有害事象であるため、本薬の使用成績調査において重点調査事項とし、特に留意して情報を収集する予定である。

機構は、以下のように考える。

長期投与試験（CL-203）で、硬便（自己排便を行った）後に腹痛の悪化と粘血便が出現し、CT 所見では S 状結腸粘膜が肥厚していた「腸炎」の患者 1 例が認められている。当該患者では大腸内視鏡や注腸 X 線造影検査が施行されなかったため確定診断はなされていないものの、虚血性大腸炎の可能性のある事象と考えられる。ALO で認められた虚血性大腸炎の発症原因は現時点では不明とされているが、一般に虚血性大腸炎の発症には血栓・塞栓、動脈硬化、微小血管の攣縮等の血管側因子と便秘等の腸管側因子の相互作用が関係していると言われていることを考慮すると、本薬の投与により発現し得る高度の便秘が虚血性腸炎発症の要因の一つとなる可能性は否定できないと考える。また、ALO の海外添付文書の警告欄に記載されている重篤な便秘と虚血性大腸炎の発現が本薬でも起こりうることを勘案すると、便秘及び虚血性大腸炎に対する注意喚起の徹底や、便秘出現時は本薬の休薬及び中止を考慮するなど、十分な対策をとるべきと考える。また、製造販売後調査では、虚血性大腸炎及びその成因となるような便秘や腹部症状を重点調査項目とする

と共に、虚血性大腸炎の発生に応じ迅速な対応がとれるような調査態勢を整えておく必要があると考えるが、申請者から、便秘や腹部症状を重点調査項目とし、迅速な対応が可能となるよう体制を整えて実施するとの回答が得られたため、機構は了承した。

ii) 心血管系障害について

海外において、5-HT₄ 受容体部分アゴニストであるテガセロド（対象疾患：女性の便秘型 IBS 及び 65 歳未満の慢性便秘症〈本邦未承認〉）投与により、心臓発作、脳卒中、重篤な心臓性胸痛の心血管系有害事象のリスクが上昇することが臨床試験成績の併合解析により示唆されたことから^{***}、2007 年 3 月、販売者による自主的な販売中止の措置がとられている（<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/tegaserod.htm>）。機構は、テガセロドで認められた心血管系リスクが本薬にも認められる可能性と、本薬の臨床試験における心血管系の有害事象をまとめた上で本薬に必要な対策について説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

テガセロドは、腸管神経叢及び腸管平滑筋に存在する 5-HT₄ 受容体以外にも、5-HT₁、5-HT_{2A}、5-HT_{2B} 及び 5-HT_{2C} 受容体に親和性を示すが（Br J Pharmacol 143: 549-560, 2004; Pharmacotherapy 24: 526-531, 2004）、5-HT₃ 受容体に対する親和性はほとんど示さない（Aliment Pharmacol Ther 15: 277-289, 2001）。5-HT は心臓において、5-HT₄ 受容体を介した陽性変力作用及び陽性変弛緩作用を示し（Pharmacol Ther 111: 674-706, 2006）、心房円柱や心筋細胞の 5-HT₄ 受容体を介し不整脈を誘発するため（Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 370: 157-166, 2004; Br J Pharmacol 140: 1434-1441, 2003; Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol 349: 331-337, 1994）、テガセロドが心臓発作、脳卒中及び心臓性胸痛を誘発した可能性は否定できない。また、冠動脈の収縮には 5-HT_{1B} 受容体が関与しているため、テガセロドの 5-HT₁ 受容体アゴニスト作用により、心臓発作、脳卒中及び心臓性胸痛を誘発した可能性も否定できない。

一方、本薬は、5-HT₃ 受容体以外の 5-HT 受容体サブタイプに親和性を示さないことが示されている。本薬は α₂ 受容体、H₂ 受容体、H₃ 受容体、σ 受容体及び 5-HT トランスポーターに対して、10 μM (3.2 μg/mL) で 50% の阻害率を示し（表 2）、1 μM (0.32 μg/mL) で hERG カリウム電流を 19.7% 阻害したが（「3. 非臨床に関する資料 1）薬理試験成績の概要〈提出された資料の概略〉」の項参照）、これらの濃度は、ヒトに本薬 5 μg を経口投与したときの本薬非結合型の血漿中濃度（C_{max} は約 2.3 pg/mL（臨床薬理試験〈食事の影響〉〈CL-207〉））の約 1,400,000 倍及び約 140,000 倍であった。また、イヌにおける安全性薬理試験で、本薬 30 mg/kg 経口投与により心拍数の増加、イヌにおける一般薬理試験で本薬 1 mg/kg 静脈内投与により血圧及び左心室内圧の低下、総頸動脈及び大腿動脈血流の増加又は低下、イヌにおける急性毒性試験で本薬 30 mg/kg 静脈内投与により心拍数の増

^{***} 合計 29 試験（テガセロド投与群 11,614 例及びプラセボ投与群 7,031 例）を対象の解析で、テガセロド投与群の 13 例（0.1%）に重篤かつ生命を脅かす心血管系有害事象（心臓発作 4 例のうち死亡 1 例、急速に心臓発作に変化する重度の心臓部胸痛 6 例、卒中発作 3 例）が認められ、プラセボ投与患者では 1 例（0.01%）に卒中発作の開始を示唆する症状が認められた。

加が認められたが、無毒性量における血漿中濃度、及びヒトに本薬 5 μ g を経口投与したときの本薬非結合型の血漿中濃度（C_{max} は約 2.3pg/mL（臨床薬理試験〈食事の影響〉〈CL-207〉））と比較すると、約 2,600～300,000 倍の乖離が認められた。

本薬の国内外の臨床試験における心血管系有害事象の発現率は、以下のとおりであった。

<表 20 健康成人対象試験、IBS 患者対象プラセボ対照試験及び IBS 患者対象非対照試験における心血管系有害事象発現率>

対象	国内外健康成人				国内 IBS 患者					
試験デザイン	臨床薬理試験				プラセボ対照試験				非対照試験	
試験番号	CL-001～005、010、011、026、027、205、207、301～304、311、312、314				CL-201 及び 202				CL-203	
	プラセボ群 (65 例)		本薬群 (369 例、延べ 448 例)		プラセボ群 (377 例)		本薬群 (579 例)		本薬群 (342 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率 ^{a)}	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
心臓及び血管障害	0.0%	0	0.7%	3	0.8%	3	0.7%	4	2.9%	10
高血圧	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	4
動悸	0.0%	0	0.2%	1	0.0%	0	0.3%	2	0.6%	2
ぼてり	0.0%	0	0.4%	2 ^{b)}	0.0%	0	0.2%	1	0.6%	2
不整脈	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1	0.3%	1
心房細動	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1	0.0%	0	0.3%	1
動脈硬化症	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1
低血圧	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1
急性心筋梗塞	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1	0.0%	0	0.0%	0
出血	0.0%	0	0.0%	0	0.3%	1	0.0%	0	0.0%	0

^{a)} 延べ例数での発現率

^{b)} 1 例はフルボキサミンとの併用時に発現

<表 21 IBS 患者対象臨床試験における心血管系有害事象発現率（参考資料）>

対象	国内 IBS 患者				海外 IBS 患者			
試験番号	40602/iPi1、40602/iPi2、40602/iDS1、40602/iDS2				CL-305			
	プラセボ群 (37 例)		本薬群 (294 例)		プラセボ群 (142 例)		本薬群 (549 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
心臓及び血管障害	0.0%	0	0.3%	1	2.8%	4	2.0%	11
高血圧	0.0%	0	0.0%	0	0.7%	1	1.1%	6
加速型高血圧	0.0%	0	0.0%	0	0.7%	1	0.2%	1
動悸	0.0%	0	0.3%	1	0.0%	0	0.2%	1
洞性徐脈	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
期外収縮	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
心電図 PQ 間隔延長	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
心電図 QT 間隔延長	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
心拍数減少	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
頻脈	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
のぼせ	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.2%	1
上室性期外収縮	0.0%	0	0.0%	0	0.7%	1	0.0%	0
伝導異常	0.0%	0	0.0%	0	0.7%	1	0.0%	0

IBS 患者を対象とした国内外の臨床試験で重度と判定された心血管系有害事象は、プラセボ群で心筋梗塞 1 例及び本薬群で動悸 1 例であり、中等度以上の心血管系有害事象の発現率は、プラセボ群 1.1%（6/556 例）及び本薬群 0.5%（8/1,764 例）であった。また、ナゼア[®]注射液 0.3mg 及びナゼア[®]OD 錠 0.1mg の製造販売後調査及び製造販売後臨床試験における重篤な心血管系有害事象は、計 7,050 例中、脳出血 2 例、心不全 1 例、心不全 NOS 1 例、血圧低下 1 例、心筋梗塞 1 例、脳梗塞 1 例及び脳幹出血 1 例であった。

なお、本薬の QT に与える影響を検討した臨床試験（CL-314）において、本薬 200 μ g の経口投与時にも QTc 延長作用は認められていない。

以上から、本薬の非臨床試験成績及び臨床試験成績より、本薬は 5-HT₃ 受容体に高い選

択性を示し、テガセロドで認められた重篤な心血管系有害事象が発現する可能性は低いと考える。しかし、心臓・血管系有害事象については、製造販売後調査において重点調査項目として、情報収集に努めることとする。

機構は、以下のように考える。

国内外の臨床試験において発現した重度の心血管系有害事象は本薬群（0.6mg 1 日 2 回投与群）で動悸 1 例のみであり、中等度の有害事象発現率はプラセボ群と同様で、本薬群に懸念すべき事象や傾向は認められなかった。また、本薬は 5-HT₃ 受容体に対し特異的に高い親和性を示すため、作用機序の面からは、心血管系に及ぼす影響はテガセロドとは異なり低い可能性が考えられる。しかし、心臓・血管系有害事象については、製造販売後に重点的に調査を行うと共に、何らかの知見が得られた際には、臨床現場に適切に情報提供していくことが重要であると考え。

(4) 用法・用量について

① 用量について

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、プラセボ群に対する本薬 5μg 群の「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポonder率は有意に高く、本薬の有効性は確認された。安全性については、便秘及び固形便の発現率は、本薬群でプラセボ群に比べ高かった。本薬群において投与中止及び休薬に至った主な有害事象は便秘と固形便であり、重篤な便秘による腸内圧上昇が虚血性大腸炎につながることも懸念されるため、十分注意する必要があると考えるが、臨床試験からは本薬 5μg が許容できないような安全性上の問題点は認められなかった。

また、長期投与試験（CL-203）では、投与後 4 週時に表 11 のような増減量基準が設定され（「＜提出された資料の概略＞ (3) 長期投与試験」の項参照）、本薬 2.5μg～10μg の範囲で約 1 年間の投与経験も認められており、2.5μg 減量群、5μg 維持群及び 10μg 増量群の有効性及び安全性に特段の問題は認められていない（「＜提出された資料の概略＞ (3) 長期投与試験」の項参照、また、各投与群の有効性については表 22 及び表 23 参照）。

＜表 22 投与 7 ヶ月目までの IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率＞

投与群	評価時期	1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	4 ヶ月	5 ヶ月	6 ヶ月	7 ヶ月
2.5μg 減量群 (37 例)	中止・脱落例数 (累積)	0	2	6	7	8	8	10
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	0.0% [0.0%, 9.5%] (0)	45.9% [29.5%, 63.1%] (17)	37.8% [22.5%, 55.2%] (14)	45.9% [29.5%, 63.1%] (17)	51.4% [34.4%, 68.1%] (19)	48.6% [31.9%, 65.6%] (18)	56.8% [39.5%, 72.9%] (21)
5μg 維持群 (260 例)	中止・脱落例数 (累積)	8	24	28	34	37	48	59
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	37.7% [31.8%, 43.9%] (98)	38.1% [32.2%, 44.3%] (99)	44.6% [38.5%, 50.9%] (116)	50.0% [43.8%, 56.2%] (130)	53.8% [47.6%, 60.0%] (140)	57.7% [51.4%, 63.8%] (150)	58.5% [52.2%, 64.5%] (152)
10μg 増量群 (44 例)	中止・脱落例数 (累積)	0	1	2	2	2	4	6
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	0.0% [0.0%, 8.0%] (0)	22.7% [11.5%, 37.8%] (10)	31.8% [18.6%, 47.6%] (14)	50.0% [34.6%, 65.4%] (22)	52.3% [36.7%, 67.5%] (23)	61.4% [45.5%, 75.6%] (27)	63.6% [47.8%, 77.6%] (28)

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポonderとした

<表 23 投与 8 ヶ月目以降の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率>

投与群	評価時期	8 ヶ月	9 ヶ月	10 ヶ月	11 ヶ月	12 ヶ月	13 ヶ月
2.5 μ g 減量群 (14 例)	中止・脱落例数 (累積)	0	0	0	1	2	2
	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	100.0% [76.8%, 100.0%] (14)	100.0% [76.8%, 100.0%] (14)	100.0% [76.8%, 100.0%] (14)	92.9% [66.1%, 99.8%] (13)	85.7% [57.2%, 98.2%] (12)	85.7% [57.2%, 98.2%] (12)
5 μ g 維持群 (120 例)	中止・脱落例数 (累積)	0	1	3	3	6	9
	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	95.0% [89.4%, 98.1%] (114)	95.0% [89.4%, 98.1%] (114)	93.3% [87.3%, 97.1%] (112)	92.5% [86.2%, 96.5%] (111)	92.5% [86.2%, 96.5%] (111)	91.7% [85.2%, 95.9%] (110)
10 μ g 増量群 (22 例)	中止・脱落例数 (累積)	0	0	0	1	2	2
	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	95.5% [77.2%, 99.9%] (21)	95.5% [77.2%, 99.9%] (21)	95.5% [77.2%, 99.9%] (21)	95.5% [77.2%, 99.9%] (21)	90.9% [70.8%, 98.9%] (20)	86.4% [65.1%, 97.1%] (19)

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポンスとした

以上より機構は、本薬の開始用量を 5 μ g、最大投与量を 10 μ g とすることは差し支えないと考えた。

② 用量調整について

長期投与試験 (CL-203) において、本薬の増減量は投与開始 4 週目に実施され、増減量が行われた患者は 12 週時点で 5 μ g に戻すことが可能であった。しかし、4 週時に用量調整後 12 週時に 5 μ g に戻された患者は、10 μ g へ増量後 5 μ g に減量された患者 0.6% (2/342 例) のみであり、その他の患者では投与開始 4 週目の用量調整後には、試験期間を通じ増減量はほとんど実施されていない。また、一部には、IBS 症状改善による休薬、IBS 症状改善による休薬から IBS 症状の再出現による本薬投与再開、有害事象による休薬及び中止が行われた患者も認められた。

機構は、第Ⅱ相臨床試験 (CL-201) 及び第Ⅲ相臨床試験 (CL-202) において、「IBS 症状の全般改善効果」の評価に影響すると考えられる、便形状の週平均の変化量、1 日あたりの排便回数の週平均の変化量及び便意切迫感のなかった日数の割合の推移が、投与 2 週目以降でほぼ一定になっていること、また、長期投与試験 (CL-203) の投与 6 ヶ月目の投与継続率が 82.2% (281/342 例) (2.5 μ g 減量群 78.4% (29/37 例)、5 μ g 維持群 81.2% (212/261 例) 及び 10 μ g 増量群 90.9% (40/44 例)) と高率に継続投与されていることを勘案すると、長期投与試験 (CL-203) で実施したように、投与開始 4 週時に IBS 症状に応じて用量を 2.5 μ g 又は 10 μ g に増減量することは適当であると考ええる。しかし、1 ヶ月以降の長期投与期に IBS 症状を確認しながら本薬の用量調整を行うことについては、検討可能な十分なデータがない。短期的な症状に応じて本薬の増減を繰り返した結果、重度の便秘が発現し重篤な事態に陥ることも懸念されることから、安易に頻繁な用量調整を行うことは現時点では勧められず、また、便秘及び腹痛が認められた際には、休薬又は中止することも含め、安全性に十分配慮した用量調整が必要と考ええる。

③ 投与継続の可否を判断する時期及び投与期間について

申請者は、本薬による治療期間として 3 ヶ月程度を 1 クールと想定しているが、第Ⅱ相

臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率は、投与後 1 ヶ月程度でプラセボ群との差が認められ、投与を継続してもその群間差はほぼ一定であった（表 24）。また、便形状の週平均の変化量、1 日あたりの排便回数の週平均の変化量及び便意切迫感のなかった日数の割合も投与 1～2 週後にほぼ一定となっている。

＜表 24 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率＞

投与群		評価時期			
		1 ヶ月	2 ヶ月	3 ヶ月	最終時点
プラセボ群 (268 例)	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	17.2% [12.9%, 22.2%] (46)	20.9% [16.2%, 26.3%] (56)	24.3% [19.3%, 29.8%] (65)	26.5% [21.3%, 32.2%] (71)
本薬 5μg 群 (269 例)	月間レスポンス率 [95%信頼区間] (例数)	34.6% [28.9%, 40.6%] (93)	38.3% [32.5%, 44.4%] (103)	42.8% [36.8%, 48.9%] (115)	45.7% [39.7%, 51.9%] (123)
プラセボ群との差 [95%信頼区間]		17.4% [10.2%, 24.7%]	17.4% [9.8%, 25.0%]	18.5% [10.7%, 26.3%]	19.2% [11.3%, 27.2%]
p 値 ^{a)}		p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001

* 1 ヶ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポンスとした

a) χ^2 検定

機構は、下痢型 IBS に対する本薬の治療に際し、3 ヶ月程度を治療の 1 クールとする理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

i) IBS の薬物治療期間について

RomeⅢの IBS の診断基準において、3 ヶ月（12 週）間の症状の有無が診断の際の基準になっており、IBS の診断においては医師の間でコンセンサスの得られた期間は 3 ヶ月間の症状の有無であると考えられる。臨床試験における投与期間についても、RomeⅡ及び RomeⅢでは、有効性の評価期間として 8～12 週間を推奨している。

一方、IBS の治療について、「過敏性腸症候群の診断・治療ガイドライン」（心療内科 8: 21-27, 2004）及び「心身症 診断・治療ガイドライン 2006」（心身症 診断・治療ガイドライン 2006: 12-40, 2006）では、初期治療で使用する薬剤については用量を勘案しながら 4～8 週間続け、改善すれば治療継続又は治療終了し、改善がなければ次の段階に移るとされている。また、下痢型 IBS の有症状期は便意切迫感等の突発的な症状出現に対する不安、恐怖感が症状をさらに悪化させる悪循環が起こっているため、症状を一定期間改善することで、この悪循環を断ち切る必要があると IBS 専門家からの意見も出されている。

したがって、IBS の薬物治療期間は 3 ヶ月程度が妥当であると考えられた。

ii) 治療効果の判定時期について

長期投与試験（CL-203）における投与群別 IBS 症状の全般改善効果を表 22 及び 23 に示す（「① 用量について」の項参照）。2.5μg 減量群では、減量後 1 ヶ月目（投与開始から 2 ヶ月目）に 5μg 維持群の 1 ヶ月目と同様な効果が認められたが、10μg 増量群では、5μg 維持群の 1 ヶ月目と同様な効果を得るまで 2～3 ヶ月を要した。したがって、患者個々の至適用量を設定する期間及びその後の効果発現に要する期間を考慮すると、本薬の治療効

果の判定を行うまでには3ヵ月程度必要であると考えた。

iii) 投与の継続が必要な期間について

長期投与試験（CL-203）では、2ヵ月以上連続でレスポnderであった患者は4ヵ月目以降に休薬を可能としていた（「＜提出された資料の概略＞（3）長期投与試験」の項参照）。投与開始4ヵ月目以降、症状改善により休薬した患者は342例中19例であり、実際に休薬した患者は少なかったものの、そのうち休薬1ヵ月後に再発していなかった患者は42.1%（8/19例）、休薬3ヵ月後にも再発していなかった患者は36.8%（7/19例）であった。また、ALOの臨床試験において、治療終了4週後に20%～50%の患者でIBS症状が再発しなかったことが報告されていることから（Am J Gastroenterol 100: 115-123, 2005; Am J Gastroenterol 99: 2195-2203, 2004; Clinical Gastroenterology & Hepatology 2: 675-682, 2004; Arch Intern Med 161: 1733-1740, 2001; Lancet 355: 1035-1040, 2000; Aliment Pharmacol Ther 13: 1419-1427, 1999）、IBS症状の改善状態が安定した患者に対し、3ヵ月程度を目安に治療方針を見直すことにより、以後の治療が不要な患者に対しての投薬を防ぐことが可能になる。

機構は、以下のように考える。

RomeⅢのIBSの診断基準において、3ヵ月（12週）間の症状の有無が診断基準になっていること、長期投与試験（CL-203）の10μg増量群では5μg維持群の1ヵ月目と同様な効果を得るまで2～3ヵ月を要したこと、精神的な要因が症状発現に寄与している患者においてある程度症状が消失した期間を継続させることがIBS症状を抑制するために必要であるとの意見も理解できることから、用量調整期間も含め3ヵ月程度を目途として治療方針を見直すこととする、申請者の回答を了解した。

一方、本薬の効果の持続性という点では、長期投与試験（CL-203）結果（「＜提出された資料の概略＞（3）長期投与試験」の項及び「①用量について」の項表22及び表23参照）からは、投与を継続しても有効性が著しく減弱する傾向は認められなかった。しかし、長期投与試験（CL-203）では、本薬投与により症状改善が認められた患者のうち休薬しても再発が認められない患者が約4割存在したこと、IBSは生命予後が不良な器質的疾患ではなく患者の自覚症状が改善すれば治療の目的は達成される疾患であることから、症状改善後にも漫然と投与が継続されることのないよう、長期投与試験（CL-203）の休薬基準（表11）に準じて、2ヵ月以上連続して症状改善が認められ、医師が休薬可能と判断し、患者が休薬を希望した際は休薬する等の継続投与の要否を検討する時期について添付文書等で注意喚起を行う必要があると考える。申請者は、本薬により継続的な症状の改善が認められた際には、投与開始3ヵ月を目処に治療の継続及び終了を検討すると注意喚起すると、回答したため、機構は了解した。

④ 用法について

本薬の用法は、臨床試験での用法に準じて1日1回投与と設定されている。機構は、本

薬の用法を1日1回とした理由を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本薬のヒトにおける血中消失半減期は約6時間であり、非臨床試験成績から本薬の作用持続時間は長いことが示唆されているため（「3. 非臨床に関する資料 1) 薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>」の項参照）、1日1回投与で患者のIBS症状をコントロールすることが可能と考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の臨床試験成績から血中濃度半減期が約6時間であること、また、他の用法についての有効性及び安全性の試験成績は得られていないことから、本薬の用法を臨床試験において有効性が確認されている、1日1回投与とすることは差し支えないと考える。ただし、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）及び長期投与試験（CL-203）は朝食前投与にて実施されていることから、朝食前以外に投与した時の有効性及び安全性は明らかとなっておらず、その旨を情報提供する必要があると考える。

(5) 性差について

臨床薬理試験（性差の影響）（CL-205）において女性の曝露量は男性に比し高いことが確認されたため（女/男比〈幾何平均値〉： C_{max} 1.511、 AUC_{inf} 1.745）（「2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 臨床薬理試験（性差の影響）」の項参照）、有効性及び安全性における性差について、以下に検討した。

① 有効性について

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）における「IBS症状の全般改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率について、性別の成績を表25に示した。各用量群とプラセボ群との「IBS症状の全般改善効果」の月間レスポonder率の差の関係について、男性と女性で異なる可能性が示唆された。

<表25 第Ⅱ相臨床試験（CL-201）の「IBS症状の全般改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率（PPS）>

投与群		全体	男性	女性
プラセボ群	例数	104	83	21
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	26.9% [18.7%, 36.5%] (28)	24.1% [15.4%, 34.7%] (20)	38.1% [18.1%, 61.6%] (8)
本薬 1μg 群	例数	103	83	20
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	26.2% [18.0%, 35.8%] (27)	25.3% [16.4%, 36.0%] (21)	30.0% [11.9%, 54.3%] (6)
本薬 5μg 群	例数	101	71	30
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	42.6% [32.8%, 52.8%] (43)	38.0% [26.8%, 50.3%] (27)	53.3% [34.3%, 71.7%] (16)
本薬 10μg 群	例数	93	73	20
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	43.0% [32.8%, 53.7%] (40)	41.1% [29.7%, 53.2%] (30)	50.0% [27.2%, 72.8%] (10)

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における「IBS 症状の全般改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率について、性別の成績を表 26 に示す。女性における本薬群とプラセボ群の月間レスポonder率の差は男性に比べて小さかった。

<表 26 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の「IBS 症状の全般改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率>

投与群		全体	男性	女性
プラセボ群	例数	268	226	42
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	26.5% [21.3%, 32.2%] (71)	23.9% [18.5%, 30.0%] (54)	40.5% [25.6%, 56.7%] (17)
	例数	269	215	54
本薬群	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	45.7% [39.7%, 51.9%] (123)	46.0% [39.3%, 53.0%] (99)	44.4% [30.9%, 58.6%] (24)
	群間差 [95%信頼区間]	19.2% [11.3%, 27.2%]	22.2% [13.5%, 30.8%]	4.0% [-15.9%, 23.9%]
	p 値 ^{a)}	p<0.001	p<0.001	p=0.856

* 1 カ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポonderとした

^{a)} χ^2 検定

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便通状態改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率はそれぞれ表 27 及び 28 のとおりであり、これらの評価項目についても「IBS 症状の全般改善効果」と同様の傾向が認められた（表 26）。

<表 27 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の「腹痛・腹部不快感改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率>

投与群		全体	男性	女性
プラセボ群	例数	268	226	42
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	32.8% [27.2%, 38.8%] (88)	28.8% [23.0%, 35.1%] (65)	54.8% [38.7%, 70.2%] (23)
	例数	269	215	54
本薬群	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	44.6% [38.6%, 50.8%] (120)	43.7% [37.0%, 50.6%] (94)	48.2% [34.3%, 62.2%] (26)
	群間差 [95%信頼区間]	11.8% [3.6%, 20.0%]	15.0% [6.1%, 23.8%]	-6.6% [-26.7%, 13.5%]
	p 値 ^{a)}	p=0.007	p=0.002	p=0.662

* 1 カ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポonderとした

^{a)} χ^2 検定

<表 28 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の「便通状態改善効果」の評価最終時点の月間レスポonder率>

投与群		全体	男性	女性
プラセボ群	例数	268	226	42
	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	23.5% [18.6%, 29.1%] (63)	21.2% [16.1%, 27.2%] (48)	35.7% [21.6%, 52.0%] (15)
	例数	269	215	54
本薬群	月間レスポonder率 [95%信頼区間] (例数)	42.8% [36.8%, 48.9%] (115)	41.9% [35.2%, 48.8%] (90)	46.3% [32.6%, 60.4%] (25)
	群間差 [95%信頼区間]	19.2% [11.5%, 27.0%]	20.6% [12.1%, 29.1%]	10.6% [-9.1%, 30.3%]
	p 値 ^{a)}	p<0.001	p<0.001	p=0.404

* 1 カ月のうち評価可能な週が 2 週未満であった患者をノンレスポonderとした

^{a)} χ^2 検定

② 安全性について

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）のプラセボ群又は各用量群のいずれかに 5.0%以上認められた有害事象を性別に表 29 に示した。本薬群の女性における便秘の発現率は男性に比べて高い傾向が認められた。

＜表 29 第Ⅱ相臨床試験（CL-201）のプラセボ群又は各用量群のいずれかの群で 5.0%以上認められた有害事象＞

	プラセボ群				本薬 1μg 群				本薬 5μg 群				本薬 10μg 群			
	男性 (85 例)		女性 (23 例)		男性 (84 例)		女性 (21 例)		男性 (72 例)		女性 (31 例)		男性 (79 例)		女性 (22 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	1.4%	1	9.7%	3	7.6%	6	0.0%	0
腹痛 NOS	0.0%	0	4.4%	1	1.2%	1	9.5%	2	0.0%	0	0.0%	0	5.1%	4	0.0%	0
便秘	2.4%	2	4.4%	1	1.2%	1	4.8%	1	4.2%	3	9.7%	3	7.6%	6	40.9%	9
固形便	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	6.9%	5	6.5%	2	5.1%	4	22.7%	5
悪心	0.0%	0	8.7%	2	1.2%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.3%	1	4.6%	1
咽頭炎	0.0%	0	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	1.4%	1	9.7%	3	1.3%	1	9.1%	2
鼻咽頭炎	18.8%	16	21.7%	5	14.3%	12	14.3%	3	11.1%	8	9.7%	3	11.4%	9	18.2%	4
ALT 増加	3.5%	3	0.0%	0	2.4%	2	4.8%	1	5.6%	4	0.0%	0	2.5%	2	0.0%	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	3.5%	3	0.0%	0	3.6%	3	0.0%	0	9.7%	7	3.2%	1	2.5%	2	0.0%	0
白血球数増加	5.9%	5	8.7%	2	3.6%	3	0.0%	0	4.2%	3	3.2%	1	2.5%	2	0.0%	0
尿中タンパク陽性	1.2%	1	8.7%	2	1.2%	1	4.8%	1	0.0%	0	3.2%	1	2.5%	2	0.0%	0
頭痛	2.4%	2	13.0%	3	2.4%	2	4.8%	1	2.8%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
上気道の炎症	2.5%	2	8.7%	2	2.4%	2	4.8%	1	5.6%	4	12.9%	4	3.8%	3	4.6%	1
挫傷	1.2%	1	0.0%	0	1.2%	1	0.0%	0	2.8%	2	0.0%	0	0.0%	0	9.1%	2

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）のプラセボ群又は本薬 5μg 群のいずれかに 2.0%以上認められた有害事象を性別に表 30 に示した。女性では便秘、固形便及び腹部膨満感の有害事象の発現率が男性に比べて高い傾向が認められた。

＜表 30 第Ⅲ相臨床試験（CL-202）のプラセボ群又は本薬 5μg 群いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群						本薬 5μg 群					
	男性 (227 例)		女性 (42 例)		合計 (269 例)		男性 (215 例)		女性 (55 例)		合計 (270 例)	
有害事象	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	49.3%	112	69.0%	29	52.4%	141	56.3%	121	76.4%	42	60.4%	163
鼻咽頭炎	20.7%	47	16.7%	7	20.1%	54	13.0%	28	21.8%	12	14.8%	40
固形便	0.4%	1	2.4%	1	0.7%	2	6.0%	13	12.7%	7	7.4%	20
便秘	1.3%	3	4.8%	2	1.9%	5	4.2%	9	9.1%	5	5.2%	14
白血球数増加	2.2%	5	4.8%	2	2.6%	7	4.7%	10	5.5%	3	4.8%	13
腹部膨満	1.3%	3	2.4%	1	1.5%	4	2.3%	5	12.7%	7	4.4%	12
上気道の炎症	1.8%	4	4.8%	2	2.2%	6	2.8%	6	7.3%	4	3.7%	10
γ-グルタミントランスフェラーゼ増加	4.4%	10	0.0%	0	3.7%	10	4.2%	9	0.0%	0	3.3%	9
ALT 増加	3.1%	7	2.4%	1	3.0%	8	3.3%	7	0.0%	0	2.6%	7
上腹部痛	1.3%	3	4.8%	2	1.9%	5	1.4%	3	7.3%	4	2.6%	7
血中ビリルビン増加	1.3%	3	0.0%	0	1.1%	3	2.8%	6	0.0%	0	2.2%	6
血中 ALP 増加	3.5%	8	0.0%	0	3.0%	8	1.4%	3	0.0%	0	1.1%	3
季節性アレルギー	1.3%	3	2.4%	1	1.5%	4	2.8%	6	0.0%	0	2.2%	6

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、女性における本薬群とプラセボ群の「IBS 症状の全般改善効果」の月間レスポンス率の差は男性に比べて小さかったこと、便秘等の有害事象の発現率が男性に比べて女性で高かったことから、機構は、申請者にこれら原因について考察し、女性における本薬の有効性及び安全性並びに至適用量について見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

IBS における性差に関しては、ストレスに対する反応行動、性周期、男性及び女性として

の役割及び感情の違いが、多くの臨床的及び生理的反応性の違いを生み出しているとの考察が報告されている（*Gastroenterology* 123: 1686-1701, 2002）。これらの因子のうち、性ホルモンや性周期の影響について、臨床試験において月経中に消化器症状が増加すること（*Gastroenterology* 98: 1485-1489, 1990）及び結腸の感受性が上昇すること（*Gut* 50: 471-474, 2002）が報告されている。また、IBS 患者を対象とした PET を用いた試験では、内臓の刺激及びその刺激に対する精神的ストレスに対する認知、自律神経系、並びに抗侵害反応において、男女で差が認められることが報告されている（*Gastroenterology* 124: 1738-1747, 2003）。以上のように、IBS 患者の IBS 症状に対し、男女間に生理学的な差が存在すると考えた。

また、女性に対する有効性（プラセボとの差）が男性よりも小さかったのは、女性においてプラセボ群の有効率が高かったことが原因と考えており、同様の傾向は類薬の CIL 及び ALO の臨床試験においても認められている（*Am J Gastroenterol* 100: 115-123, 2005; *Aliment Pharmacol Ther* 15: 1655-1666, 2001）。そのため、本薬の臨床試験で認められた女性のプラセボに対する反応性の高さは、IBS 患者では比較的一般的な事象であると考ええる。

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における有効性解析対象 539 例の男女比は約 4 : 1（男性 441 例及び女性 96 例）と、女性の比率が低く、そのため、女性の有効性にはバラツキが認められ、「IBS 症状の全般改善効果」の評価最終時点においてプラセボ群に対する本薬群の有効性は明確とならなかった。しかし、「IBS 症状の全般改善効果」の 1 ヶ月目、2 ヶ月目及び 3 ヶ月目における月間レスポンス率の本薬群とプラセボ群の差は、それぞれ、20.4%、26.1%及び 8.4%であり、2 ヶ月目ではプラセボ群との間に統計的に有意な差（ $p=0.031$ 、 χ^2 検定）が認められたため、試験成績全体としても女性における本薬のプラセボに対する有効性が認められると考えている。

一方、安全性への影響については、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における便秘、固形便及び腹部膨満の発現率は、女性では男性に比し高い傾向が認められたが、いずれも軽度及び中等度であり、本薬群でこれらの有害事象を発現した女性患者において、有効性の評価項目である「IBS 症状の全般改善効果」、「腹痛・腹部不快感改善効果」及び「便通状態改善効果」の評価に対する悪影響は認められなかった。また、本薬群の女性患者において、便秘、固形便又は腹部膨満の有害事象によって中止となったのは 4 例のみであり、有効性評価に大きな影響を与えていなかった。

以上より、本薬 5 μ g 群において、女性では男性よりも便秘、固形便及び腹部膨満の有害事象の発現率が高い傾向が認められたが、これらの有害事象は有効性評価に影響を与えておらず、安全性に関しても特に問題のない程度と考えられるため、本薬 5 μ g は女性においても高すぎる用量とは考えていない。さらに、長期投与試験（CL-203）では、2.5 μ g への減量を行った女性患者は 22.9%（16/70 例）、10 μ g へ増量した女性患者は 4.3%（3/70 例）であり、女性患者の 72.9%（51/70 例）が 5 μ g を継続した。したがって、5 μ g は女性においても有効かつ安全な用量であり、女性における至適用量は 5 μ g であると考ええる。しかし、臨床薬理試験（性差の影響）（CL-205）で薬物動態に性別で差異が認められていること、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）及び長期投与試験（CL-203）において、女性の割合が少なかったことを考慮すると、用法・用量の設定根拠において男性に比べ堅牢性に欠け

ると考える。したがって、今後、女性における用法・用量の適切性及び安全性を再確認するため、製造販売後臨床試験を実施する予定である（製造販売後臨床試験については、「(9) 製造販売後調査について ② 製造販売後臨床試験」の項 表 33 参照）。

機構は、以下のように考える。

IBS の病態の背景には性差に基づく生理的違いがあり、プラセボを含めた薬物療法に対する反応にも性差が存在する可能性があるということは理解する。しかし、以下の①～③に示すとおり、本薬の薬物動態、本薬の有効性及び有害事象の発現頻度は男性と女性で異なっており、これまでの臨床試験成績からは、女性に対する本薬の至適用量は明確になっていないと考える。したがって、今後、女性に対する至適用量とその有効性及び安全性を評価するための臨床試験を実施し、本薬の推奨用法・用量を再検討する必要があると考えるが、最終的には専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい（「(6) 効能・効果について」の項参照）。

- ① 第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、女性における便秘、固形便及び腹部膨満感の有害事象発現率が男性に比べて高い傾向が認められた。類薬の ALO で認められた虚血性大腸炎の成因が、便秘による腸内圧上昇又は大腸粘膜血流不全等の腸管に関連した因子の発現である可能性があることを勘案すると、各臨床試験で女性における便秘、固形便及び腹部膨満の発現頻度が男性に比べて高かったことは臨床的に注視すべき結果であると考ええる。
- ② 第Ⅱ相臨床試験（CL-201）において、男女ともに本薬 5μg 群の「IBS 症状の全般改善効果」における月間レスポnder率の点推定値はプラセボ群を上回っていたものの、各用量群とプラセボ群との「IBS 症状の全般改善効果」における月間レスポnder率の差の関係は男性と女性で異なる可能性が示唆された（表 25）。また、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、女性における本薬群とプラセボ群の「IBS 症状の全般改善効果」における月間レスポnder率の差は男性に比べて小さかった（表 26）。各臨床試験ともに女性の患者割合が小さかったことが評価を困難にする一因ではあるものの、男性と女性では本薬の至適用量が異なる可能性があり、女性に対して本薬 5μg を投与した場合、必ずしも男性と同程度の有効性が期待できないと考える。
- ③ 薬物動態試験において、女性では男性よりも高い曝露量を示すことが明らかになっている（「(2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 臨床薬理試験（性差の影響）」の項参照）。第Ⅱ相臨床試験（CL-201）では、用量依存的に便秘、固形便及び腹部膨満の発現頻度の上昇が認められたことを踏まえると（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅱ相臨床試験」の項 表 9 参照）、第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における男性と女性の有効性及び安全性の違いは、IBS の病態背景、プラセボに対する反応性の違いのほかに薬物動態の違いも影響している可能性が考えられる。

(6) 効能・効果について

第Ⅲ相臨床試験（CL-202）は RomeⅡ基準を参考とした下痢型 IBS を対象に実施され、「IBS 症状の全般改善効果」の評価最終時点での月間レスポンス率において、本薬群ではプラセボ群に対し有意に高い成績を示した。また、RomeⅡ基準は 2006 年に RomeⅢ基準に改定され、排便状況に応じた IBS の分類基準が変更になったものの、大きな変更はなされていない（「(2) 有効性について ③ 対象患者について」の項 表 17 参照）。実際に、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）の対象患者から RomeⅢ基準に合致すると推定される患者を抽出して解析した場合にも、結果は同様であることを確認している（表 18 参照）。

一方、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）における本薬の有効性及び有害事象の発現傾向には性別で異なる傾向が認められるため、機構は、本薬に対する反応性には性差があると考えており、女性に対する本薬の有効性及び安全性並びに適切な用法・用量は明確になっていないと考える（「(5) 性差について」の項参照）。

以上より機構は、本薬の適用対象を下痢型過敏性腸症候群とすることは差し支えないと考える。しかしながら、女性に対する本薬の投与について、現時点では十分な情報が不足していると考えられるため、適用範囲を男性に限ることが適当であると考えているが、専門協議での議論を踏まえ、最終的に判断したい。

(7) 対象患者の選別について

機構は、患者の症状のみから下痢型 IBS として安易に本薬による治療が行われた場合、他の器質的疾患を見逃すことも懸念されることから、本薬の治療に際しては、大腸癌、炎症性腸疾患、腸管感染症等の他の器質的疾患ではないことを確認する除外診断を的確に実施することが必要であると考えている。また、IBS には下痢と便秘の両症状が混在又は交替して出現する場合もあり、便秘症状を呈している患者に本薬を投与した場合、便秘が増悪することが危惧されることから、下痢型以外の IBS に本薬を使用することがないように、周知徹底する必要もあると考える。

以上から、機構は、申請者に器質的疾患の除外及び IBS の分類が下痢型に合致しているかを十分確認することの必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

「心身症 診断・治療ガイドライン」の IBS の項では、まず警告症状・徴候^{§§§}と危険因子^{****}の有無を評価し、大腸内視鏡検査又は大腸 X 線造影検査等の検査を行い器質的疾患の除外を行うよう定めており、また、治療の第 2 段階に移行した患者で病態へのストレスや心理異常の関与が乏しいと判断された場合には、小腸造影、乳糖負荷試験等により器質的疾患及び代謝異常を再度除外するよう示されている（心身症 診断・治療ガイドライン 2006: 12-40, 2006）。

以上の点及び医学専門家の意見を踏まえ、添付文書に IBS 下痢症状の類似の症状を呈する

^{§§§} 発熱、関節痛、粘血便、6 ヶ月以内の予期しない 3kg 以上の体重減少、異常な身体所見（腹部腫瘤の触知、腹部の波動、直腸指診による腫瘤の触知、血液の付着等）を代表とする、器質的疾患を示唆する症状と徴候

^{****} 50 歳以上での発症又は 50 歳以上の患者であり、大腸器質的疾患の既往歴又は家族歴を有する場合

疾患（大腸癌、炎症性腸疾患、感染性腸炎等）を具体的に提示し、これらの疾患が疑われる場合は内視鏡等の器質的疾患を除外するための検査を考慮する旨を注意喚起し、また、臨床現場で医療従事者向けの適正使用のための資材を作成・配布する予定である。また、下痢型以外の患者に投与されることを避ける方策として、添付文書に便秘状態が発現していないことを確認することを注意喚起する。

機構は、了解した。

(8) 併用薬について

現在、下痢型 IBS の治療には種々の作用機序を有する薬物が使用されており、本薬も臨床現場において他の薬剤と併用される可能性がある。機構は、臨床試験成績から併用薬が本薬の有効性及び安全性に与える影響について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において、本薬の効果に影響を与える可能性のある薬剤（漢方製剤、抗うつ剤、抗不安剤及び整腸剤）を併用していた患者は少なく、十分な検討はできないが、併用薬の有無により本薬投与群のレスポンス率が大きく変化する傾向は認められず、併用薬有りの症例においても、重度な有害事象等はみられなかった。したがって、少数例の検討ではあるが、併用薬による有効性及び安全性に大きな影響は認められないと考えた。

また、本薬の薬理作用と関連する特徴的な有害事象として腹部膨満、便秘及び固形便等が認められ、同様の薬効を示す下痢型 IBS に用いる他の薬剤との併用でこれらの有害事象の発現頻度の上昇及び重篤化が懸念される。類薬の ALO で虚血性大腸炎の発現が報告されており、その成因の一つとされる便秘及び固形便の発現には特に注意が必要であることから、下痢型 IBS に用いる薬剤の併用に関する注意喚起を行う予定である。

機構は、以下のように考える。

IBS 患者の症状や背景は様々であり、臨床現場では、臨床試験では対象患者から除外されていた重篤な精神疾患を合併し抗不安剤や抗うつ剤による治療を受けている患者にも本薬が投与される可能性があると考えられる。しかし、第Ⅱ臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）では、本薬の効果に影響が認められる可能性のある薬剤（漢方製剤、抗うつ剤、抗不安剤及び整腸剤）の併用例は少数に留まり、併用時の有効性及び安全性を評価することは困難であった。また、臨床試験では IBS の治療に用いられる PCP 等の IBS 治療薬や LOP との併用が禁止されていたため、本薬の他の IBS 治療薬との併用の影響は不明である。

機構は、下痢型 IBS に用いる他剤との併用に関する注意喚起を行うとする、申請者の回答を了承する。また、本薬と他剤併用時の有効性と安全性については十分なデータはないことから、製造販売後調査等で確認し、必要に応じて情報提供を行うべきであると考える。

(9) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査計画（案）を提出するよう求めたところ、申請者は以下のように提示した。

① 使用成績調査

使用成績調査の実施計画書骨子（案）を表 31 に示した。本薬の臨床試験では虚血性大腸炎は認められなかったものの、類薬の ALO の女性を対象とした海外の臨床試験では、虚血性大腸炎の発現率が投与 3 ヶ月までで 0.2%（2/1,000 例）投与 6 ヶ月までで 0.3%（3/1,000 例）であったことから、0.1%の頻度で発現する有害事象を 95%の信頼度で検出できる症例数として 3,000 例を予定している。心血管系有害事象は第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）では 0.7%、長期投与試験（CL-203）では 2.9%であり、調査予定例数 3,000 例でこれらを検出可能と考えている。

<表 31 使用成績調査の実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下における本薬投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握
予定症例数	3,000 例
対象患者	下痢型過敏性腸症候群における便通異常及び消化器症状を有する患者
用法・用量	通常、成人にはラモセトロン塩酸塩として 5μg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10μg までとする。
調査予定診療科及び施設数	内科、消化器科、心療内科、精神科等の診療科で約 500 施設
調査期間	登録期間：2 年 6 ヶ月、調査期間：3 年、1 症例あたりの観察期間：6 ヶ月
調査事項等	① 患者の特定に必要な事項 ② 患者背景（性、年齢、合併症、罹患期間等） ③ 本剤の使用状況及び併用薬の投与状況 ④ 臨床経過（便通状態〈排便回数及び便の性状等〉、下血及び腹部症状〈腹痛等〉）、検査（注腸 X 線造影検査及び大腸内視鏡検査）の実施の有無 ⑤ 有効性（全般改善度） ⑥ 有害事象 ⑦ 重点調査項目：これらの有害事象が認められた場合は、必要に応じてさらに詳細調査を実施 i) 便秘、下痢、下血及び腹部症状（腹痛等）* ii) 虚血性大腸炎 iii) 心血管系有害事象 * ④ 臨床経過にて調査する。

② 製造販売後臨床試験

製造販売後臨床試験では、「IBS 症状全般改善効果」とともに「症状重症度の臨床的意義のある変化」又は「IBS 特異的な QOL」のいずれかを選択し、本薬の臨床的有用性を検討するが、「症状重症度の臨床的意義のある変化」及び「IBS 特異的な QOL」はいずれも本邦において評価項目として確立することが必要であり、評価方法の適切性が確認された後に製造販売後臨床試験を実施する予定である。

また、 IBS 患者については、本薬の推奨用法・用量を再確認するための製造販売後臨床試験を実施する予定である。表 32 及び表 33 に製造販売後臨床試験骨子（案）を示した。

＜表 32 製造販売後臨床試験骨子（案）＞

表題	下痢型過敏性腸症候群患者を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験
目的	下痢型過敏性腸症候群患者を対象に有効性及び安全性を評価
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験
予定症例数	500 例程度（1 群 250 例程度、計 2 群）（評価指標が決まり次第再度算出）
対象患者	RomeⅢ診断基準に準じ、下痢症状を主訴とする患者
用法・用量	投与方法：本薬 5μg 又はプラセボを 1 日 1 回、原則として朝食前に経口投与する 投与期間：12 週間
評価項目	- 有効性の評価項目 - 主要評価項目 - IBS 症状の全般改善効果（被験者による評価） - IBS 症状重症度（被験者による評価）又は IBS 特異的な QOL（被験者による評価） （(2) は評価項目としての確立後にいずれか一方を選択） - 副次評価項目 - 腹痛・腹部不快感改善効果（被験者による評価） - 便通状態改善効果（被験者による評価） - 腹痛・腹部不快感の重症度 - 便形状（性状） - 排便回数 - 便秘切迫感の有無 - 残便感の有無 - 安全性の評価項目 - 有害事象 - 一般臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
試験予定実施期間	3 年

＜表 33 製造販売後臨床試験骨子（案）＞

表題	下痢型過敏性腸症候群患者（ ）を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験
目的	下痢型過敏性腸症候群患者（ ）を対象に本薬の推奨用法・用量の確認及び安全性を評価
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験
予定症例数	例程度（ 群 例程度、計 群）（ ）
対象患者	RomeⅢ診断基準に準じ、下痢症状を主訴とする患者（ ）
用法・用量	投与方法：本薬 を 1日 回、原則として 経口投与する 投与期間： 週間
評価項目	- 有効性の評価項目 - 主要評価項目 - IBS症状の全般改善効果（被験者による評価） - 副次評価項目 - 腹痛・腹部不快感改善効果（被験者による評価） - 便秘状態改善効果（被験者による評価） - 腹痛・腹部不快感の重症度 - 便形状（性状） - 排便回数 - 便意切迫感の有無 - 残便感の有無 - 安全性の評価項目 - 有害事象 - 一般臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
試験実施予定期間	年

機構は、本申請に際し実施された臨床試験では「IBS 症状の全般改善効果」のみを主要評価項目としていたが、今後 IBS に特化した QOL や IBS 症状の重症度を反映した項目で評価することにより、本薬の効果及び特徴を明確にする必要があると考えている。製造販売後調査等で検討すべき事項については、専門協議の議論を踏まえて、最終的に判断したい。

Ⅲ. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料（試験番号 CL-207 : 5.3.1.1-1、試験番号 CL-205 : 5.3.3.3-1、試験番号 CL-201 : 5.3.5.1-1、試験番号 CL-202 : 5.3.5.1-2 及び試験番号 CL-203 : 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、一部の医療機関において、医療機関の長が治験依頼者より受理した治験期間中における重篤で予測できない副作用等の報告の一部について、治験審査委員会への報告は行ったものの、治験継続の適否についての意見を聴いていなかった事例が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき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。

Ⅳ. 総合評価

以上の検討から、機構は本薬の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 用法・用量について
- ・ 性差について
- ・ 効能・効果について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 4 月 10 日

1. 申請品目

[販 売 名] ① イリボー錠 2.5μg、② 同 5μg
[一 般 名] ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 18 年 1 月 27 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 追加提出された安定性試験結果について

継続中であった 36 カ月の長期保存試験成績が追加提出され、2.5μg 錠及び 5μg 錠の PTP アルミ包装品（14 錠×2 シート）、アルミ包装品（14 錠×10 シート）、プラスチックボトル包装品のいずれにおいても、12 カ月までの試験成績で認められていた含量の低下、総類縁物質量の増加、類縁物質 A* 【原料、酸分解物、製剤光分解物】の増加、光学異性体量の増加、クエン酸量の低下が、■ カ月保存時まで経時的に進んでおり、特に 24 カ月を超えて保存した場合、溶出率及び含量の低下が著しく、含量については規格値下限である ■ %を担保することが難しいことが示された。

以上を踏まえ、2.5μg 錠及び 5μg 錠共に、PTP 包装+アルミ包装、及びプラスチックボトル包装（密栓）+乾燥剤で室温保存するとき、有効期間は 2 年とされ、機構は製剤の品質を担保する上で、有効期間を 2 年と設定することは妥当と判断した。

2) 有効性について

(1) 主要評価項目について

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）及び第Ⅲ相臨床試験（CL-202）では、「IBS 症状の全般改善効果」が主要評価項目とされ、有効性が評価された。機構は、下痢型 IBS の治療効果に対し現時点で確立された評価指標はないものの、IBS は器質的な障害が疾患の原因ではなく、腹痛や便通異常等の自覚症状に基づいて診断される疾患であることから、治療薬の有効性について患者自身の判断により症状改善を評価することが適切であることは理解できるため、「IBS 症状の全般改善効果」を主要評価項目とし本薬の評価指標としたことは、現状では受け入れ可能と判断した。

ただし、機構は、全般改善度による総合的な評価に加えて患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目して臨床的意義のある改善効果を評価することも、本薬による治療効果の程度をより明確にする上では有用であったと考え、製造販売後に臨床試験を実施することにより、

IBS の個々の症状改善に対する本薬の特徴を確認していく必要があると考えている。

この機構の判断について、専門委員より、IBS の特性として個人間及び個人内の症状にばらつきがあるため、「IBS 症状の全般改善効果」を主要評価項目として評価した試験成績に基づき本薬の有効性は認められると判断することは差し支えない、との意見が出され、機構の判断は支持された。また、本薬が複合的な消化器症状を呈する下痢型 IBS のどの症状にどの程度の有効性を示すのかが明確になっていないため、個別の患者に使用すべきかどうかの判断のためにも、製造販売後にプラセボ対照臨床試験を実施し、本薬の特徴を明確にする必要があると考える、との意見が出された。

以上の点を踏まえ、機構は、第Ⅲ相臨床試験で主要評価項目とされた全般改善度による総合的な評価に加えて、患者の主訴や IBS の主な症状の重症度等の改善が評価可能な評価方法を主要評価項目に設定し、製造販売後臨床試験の実施を検討するよう申請者に求めた。申請者は、今後「患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」に関する評価指標を確立し、当該指標を主要評価項目とした製造販売後臨床試験を実施する予定であると回答したことから（「7）製造販売後調査等について」の項参照）、機構はこれを了承した。

(2) QOL について

機構は、IBS の治療目的は、腹痛や便通異常等の症状の改善とそれに伴う QOL の向上であると考え、治療効果の評価指標としては IBS 症状の全般改善度のみではなく QOL も重要と考えている。しかし、本邦において現時点で IBS 特異的に確立された QOL の評価指標が存在しない点は理解するものの、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）において SF-36 による QOL 評価に改善傾向は認められず、本薬による IBS 症状の全般改善効果が QOL 改善にどの程度寄与するのかが明確になっていないと考える。したがって、機構は、今後実施する臨床試験及び製造販売後調査等において QOL 改善効果に関する評価法を確立するための検討を行っていく必要があると考えている。

この機構の判断に対して、専門委員から、IBS の治療における QOL の向上は重要であるが、SF-36 による QOL 評価は IBS に特異的ではないため、IBS 特異的な QOL 評価法の確立及びその評価法を用いた本薬の QOL 改善効果の検討を可能な限り早急に実施する必要があると考える、との意見が出された。

以上の点を踏まえ、機構が IBS 特異的な QOL 評価法の確立を行い本薬の評価を行うよう申請者に求めたところ、申請者より、IBS 特異的な QOL 評価法の確立後に製造販売後臨床試験の副次評価項目として設定し、QOL の改善効果を検討すると回答が得られたことから（「7）製造販売後調査等について」の項参照）、機構はこれを了承した。

3) 安全性について

海外では 5-HT₃ 受容体拮抗薬である類薬の ALO において重篤な便秘や虚血性大腸炎が発現し、死亡症例も報告されている。機構は、本薬の臨床試験では腸炎が 1 症例認められたほかは重篤な便秘や虚血性大腸炎は認められていないものの、便秘及び虚血性大腸炎に対して注意喚

起するとともに、便秘出現時は患者の状態に応じて本薬の休薬及び中止を考慮するなど十分な対策をとることについて、周知徹底するべきと考えている。

なお、本薬の臨床試験において、その他に特段注意すべき事項は認められていないと考えている。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 用法・用量について

機構は、以下のように考えている。

第Ⅱ相臨床試験（CL-201）、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）及び長期投与試験（CL-203）から本薬の開始用量を 5 μ g、最大投与量を 10 μ g とすることは差し支えない。用量調整については、長期投与試験（CL-203）では投与開始 4 週時に IBS 症状に応じた用量調整が行われ、その他の時点において用量調整が実施されていなかったため、1 ヶ月以降の長期投与期に IBS 症状を確認しながら本薬の用量調整を行うことについての十分なデータが得られていない。短期的な症状に応じて本薬の増減を繰り返した結果、重度の便秘が発現し重篤な事態に陥ることも懸念されることから、安易に頻繁な用量調整を行うことは現時点では勧められず、また、便秘、硬便及び腹痛が認められた際には、休薬又は中止することも含め、安全性に十分配慮した用量調整が必要である。また、投与継続を判断する時期については投与 3 ヶ月程度を目安にすることが適当である。

以上の機構の判断は専門委員より支持されたため、本薬の【用法・用量】を以下のように設定し、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞及び「重要な基本的注意」において、上記の点を注意喚起することが適当であると考え、申請者に検討を求めたところ適切に修正されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 μ g までとする。

5) 性差について

IBS の病態の背景には性差に基づく生理的違いがあり、プラセボを含めた薬物療法に対する反応にも性差が存在する可能性があるものの、機構は、本薬の薬物動態、有効性及び有害事象の発現頻度は男性と女性で異なっており、これまでの臨床試験成績から女性に対する本薬の至適用量は明確になっていないと考えている。したがって、今後、女性に対する至適用量とその有効性及び安全性を評価するための臨床試験を実施する必要があると考えている。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は女性に対する至適用量を検討するための臨床試験を実施するよう、申請者に求めた。

申請者は、女性に対する本薬の至適用量を検討するための臨床試験の実施を検討すると回答し、主要評価項目として IBS [] 及び [] や IBS の [] [] を設定した、[] 臨床試験とする予定であると述

べたため、機構はこれを了承した。

6) 効能・効果について

機構は、Rome II 基準に準じた下痢型 IBS 患者を対象に実施された第Ⅱ相臨床試験（CL-201）、第Ⅲ相臨床試験（CL-202）及び長期投与試験（CL-203）において本薬の有効性及び安全性が確認されたことから、本薬の効能・効果を「下痢型過敏性腸症候群」とすることが適切であると考えた。また、現時点で至適用量が明確となっていない女性にまで適用範囲を広げることはせず、適用範囲を男性に限ることが適当であると考えた（「5）性差について」の項参照）。

以上の機構の判断は専門協議において支持されたため、本薬の【効能・効果】を以下のとおりとし、＜効能・効果に関連する使用上の注意＞に女性に対する有効性及び安全性は確立していない旨の注意喚起を記載するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたので機構はこれを了承した。

【効能・効果】

男性における下痢型過敏性腸症候群

一方、専門委員から、下痢は IBS 患者に限らず広く見られる症候であり、下痢を主訴とする患者が消化器専門医以外の診療科を受診する可能性があることから、本薬が適切に薬物治療を必要とする下痢型 IBS 患者に投与されるためには、下痢型 IBS の鑑別診断、診断基準及び生活指導も含めた治療体系について広く周知する必要がある、との意見が出された。機構は、申請者に IBS の特徴及び IBS の治療に関する留意点について、医師向け及び患者向けにまとめた資料を作成するよう求めたところ、対応する旨の回答が得られたことから、これを了承した。

7) 製造販売後調査等について

機構は、本申請に際し実施された臨床試験では「IBS 症状の全般改善効果」のみを主要評価項目としていたが、今後、IBS 症状の重症度を反映した評価指標を評価項目とした臨床試験を実施することにより、本薬の IBS 症状に対する効果の程度及び特徴を明確にする必要があると考える（「2）有効性について（1）主要評価項目について」の項参照）。また、IBS の治療目的は、腹痛や便通異常等の症状の改善とそれに伴う QOL の向上であると考えするため、治療効果の評価指標として IBS に特化した QOL 指標を確立し、今後、本薬の効果を検討していく必要があると考える（「2）有効性について（2）QOL について」の項参照）。さらに、臨床現場での使用実態下での調査においては、類薬で認められた有害事象である重篤な便秘、虚血性大腸炎や心血管系有害事象、並びに便秘及び腹部症状については重点調査項目に設定し、注視する必要があると考えている。

以上の機構の判断は、専門協議において支持された。

一方、専門委員から、臨床試験成績からは、本薬の増量又は減量が必要な患者や本薬の増量又は減量がどの程度有効性及び安全性に影響するのかが明確ではなく、また、本薬の服薬をど

の程度の期間継続するのか、有効性が認められた後に服薬を中止した患者の IBS 症状の再発率、再発までの期間、再発時の治療方法等、実際の医療現場で本薬によりどのような治療が行われるのかについて、製造販売後調査で確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、申請者に対し、以上の点を踏まえて製造販売後調査及び製造販売後臨床試験の骨子（案）を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。使用成績調査の実施計画書骨子（案）及び製造販売後臨床試験骨子（案）を表 34 及び 35 に示した。本薬が増減量されたときの投与量とその前後の症状の推移の関係については、患者本人が記録できる便通日記を配布し、協力が得られる施設においては、日常診療下での投与量と症状の推移の関係について検討することとする（表 34 使用成績調査の実施計画書骨子（案）「調査事項等 ④ 臨床経過」）。

また、表 35 に示すように、主要評価項目を「患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果」と設定した製造販売後臨床試験を実施することとした。なお、女性に対する至適用量を検討するための臨床試験も、別途実施を検討する予定である（「5）性差について」の項参照）。

<表 34 使用成績調査の実施計画書骨子（案）>

目的	使用実態下における本薬投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握
予定症例数	3,000 例
対象患者	下痢型過敏性腸症候群（男性）患者
用法・用量	通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5μg を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10μg までとする。
調査予定診療科及び施設数	内科、消化器科、心療内科、精神科等の診療科で約 500 施設
調査期間	登録期間：2 年 6 ヶ月、調査期間：3 年、1 症例あたりの観察期間：6 ヶ月
調査事項等	① 患者の特定に必要な事項 ② 患者背景（年齢、合併症、罹患期間等） ③ 本剤の使用状況及び併用薬の投与状況 ④ 臨床経過*（便通状態（排便回数及び便の性状等）、下血及び腹部症状（腹痛等））、検査（注腸 X 線造影検査及び大腸内視鏡検査）の実施の有無 * 患者用の便通日記を参考にする。 ⑤ 有効性（全般改善度） ⑥ 有害事象 ⑦ 重点調査項目：これらの有害事象が認められた場合は、必要に応じてさらに詳細調査を実施 i）便秘、下痢、下血及び腹部症状（腹痛等）** ii）虚血性大腸炎 iii）心血管系有害事象 ** ④ 臨床経過にて調査する。

<表 35 製造販売後臨床試験骨子（案）>

表題	下痢型過敏性腸症候群（男性）患者を対象とした多施設共同二重盲検群間比較試験
目的	下痢型過敏性腸症候群（男性）患者を対象に有効性及び安全性を評価
試験デザイン	多施設共同二重盲検並行群間比較試験
予定症例数	500 例程度（1 群 250 例程度、計 2 群）（具体的な計画が決まり次第再度算出）
対象患者	RomeⅢ診断基準に準じ、下痢症状を主訴とする患者
用法・用量	投与方法：本薬 5μg 又はプラセボを 1 日 1 回、原則として朝食前に経口投与する 投与期間：12 週間
評価項目	1. 有効性の評価項目 1) 主要評価項目 患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果 2) 副次評価項目 (1) IBS 症状の全般改善効果（被験者による評価）

	(2) 腹痛・腹部不快感改善効果（被験者による評価） (3) 便秘状態改善効果（被験者による評価） (4) 腹痛・腹部不快感の重症度 (5) 便形状（性状） (6) 排便回数 (7) 便意切迫感の有無 (8) 残便感の有無 (9) IBS-QOL（被験者による評価） 2. 安全性の評価項目 1) 有害事象 2) 一般臨床検査値（血液学的検査，血液生化学検査，尿検査）
試験予定実施期間	3年

機構は、回答を了承した。

3. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本薬の効能・効果及び用法・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。なお、本薬は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、劇薬に該当し、また、新効能、新用量医薬品であることから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

男性における下痢型過敏性腸症候群

【用法・用量】

通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5μg を 1 日 1 回経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10μg までとする。