

審議結果報告書

平成 24 年 6 月 6 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アミティーザカプセル24 μ g
[一 般 名] ルビプロストン
[申 請 者] 株式会社スキャンポファーマ
[申請年月日] 平成22年9月24日

[審 議 結 果]

平成 24 年 6 月 1 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 8 年とし、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

なお、審査報告書について、下記のとおり訂正を行う。
この訂正による審査結果の変更はない。

記

頁	行	訂正後	訂正前
1	17	7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(1,1-Difluoropentan-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyran-5-yl]heptanoic acid	(-)-7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(1,1-difluoropentane-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[<i>b</i>]pyran-5-yl]heptanoic acid
1	19	7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(1,1-ジフルオロペンタン-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[<i>b</i>]ピラン-5-イル]ヘプタン酸	(-)-7-[(2 <i>R</i> ,4 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-2-(1,1-ジフルオロペンタン-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[<i>b</i>]ピラン-5-イル]ヘプタン酸

審査報告書

平成 24 年 5 月 15 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] アミティーザカプセル 24μg
[一 般 名] ルビプロストン
[申 請 者 名] 株式会社スキャンポファーマ
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 24 日
[剤形・含量] 1 カプセル中にルビプロストンを 24μg 含有する軟カプセル剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (1) 新有効成分含有医薬品
[化学構造式]

分子式 C₂₀H₃₂F₂O₅

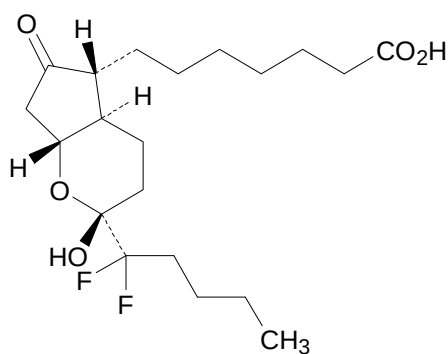
分子量 390.46

化学名

英 名 : (-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-difluoropentane-1-yl)-2-hydroxy-6-oxooctahydrocyclopenta[*b*]pyran-5-yl]heptanoic acid

日本名 : (-)-7-[(2*R*,4*aR*,5*R*,7*aR*)-2-(1,1-ジフルオロペンタン-1-イル)-2-ヒドロキシ-6-オキソオクタヒドロシクロペンタ[*b*]ピラン-5-イル]ヘプタン酸

構造式



[特 記 事 項] なし

[審査担当部] 新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 5 月 15 日

[販 売 名] アミティーザカプセル 24 μ g
[一 般 名] ルビプロストン
[申 請 者 名] 株式会社スキャンポファーマ
[申請年月日] 平成 22 年 9 月 24 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本薬の慢性的な便秘症状を有する患者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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果] 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
[用法・用量] 通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 μ g を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

審査報告 (1)

平成 23 年 9 月 2 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アミティーザカプセル 24 μ g
[一 般 名]	ルビプロストン
[申 請 者 名]	株式会社スキャンポファーマ
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 24 日
[剤形・含量]	1 カプセル中にルビプロストンを 24 μ g 含有する軟カプセル剤
[申請時効能・効果]	慢性特発性便秘症
[申請時用法・用量]	通常、成人にはルビプロストンとして 24 μ g (本剤 1 カプセル) を 1 日 2 回 (朝食後及び夕食後)、経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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

便秘は何らかの原因で排便に困難を感じる状態であり、排便の無い期間の長さ、排便量、残便感等で診断され、主な症状は腹痛、直腸残便感、腹部膨満感等である。また、便秘は発症経過から、急性便秘と慢性便秘に大別され、さらに原因や病態等により器質性便秘、機能的便秘等に分類されている。

便秘に対する一般的な治療法として、食生活の改善を含めた生活習慣の改善と並び、一般用医薬品を主とした便秘薬の使用が考えられるが、便秘により医療機関を受診するケースも少なくなく、その場合、センノシド等の刺激性下剤、酸化マグネシウム等の塩類下剤等が主に用いられている。これらの薬剤には、それぞれ長期連用による習慣性の問題、高マグネシウム血症等の問題点があるため、有効かつ安全に長期使用できる薬剤の開発が望まれている。

ルビプロストン（以下、「本薬」）は、腸管上皮に存在する CIC-2 クロライドイオンチャネル（以下、「CIC-2 チャネル」）の活性化により腸管内への浸透圧性の水分分泌を促進し、便の水分含有量を増加させることにより便秘症状を改善することが期待される薬剤であり、申請者は、国内外の臨床試験成績から慢性特発性便秘症に対する本薬の有効性及び安全性が確認されたと考え、本薬の承認申請に至った。

なお、本薬は 2006 年 1 月に米国で「慢性特発性便秘症」の適応で承認を取得し、その後、スイスにおいて 2009 年 11 月に同様の適応で承認を取得している。また、米国においては、2008 年 4 月に「便秘型過敏性腸症候群」の適応で本薬の 8 μ g 製剤が承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬であるルビプロストンは、[REDACTED]「製剤製造用ルビプロストン（原薬等登録番号 224MF10099）」として原薬等登録原簿に登録されている。原薬に関し提出された資料の概略及び審査の概略は、別添のとおりである。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方

製剤は、ルビプロストンの[REDACTED]を、ゼラチンを皮膜とするカプセルに充てんした軟カプセル剤であり、1カプセル中にルビプロストンを 24 μ g 含有する。

2) 製剤設計

原薬は[REDACTED]ではなく、また、原薬は[REDACTED]が[REDACTED]であり、[REDACTED]に問題が生じる可能性が懸念され、[REDACTED]としての開発は困難であった。[REDACTED]を検討した結果、原薬の[REDACTED]が良好であること、また、[REDACTED]が可能であり、[REDACTED]も良いことから、[REDACTED]を充てんした軟カプセル剤が臨床剤形として選択された。

3) 製造方法

製剤の製造方法は以下のとおりである。第[REDACTED]工程及び第[REDACTED]工程が重要工程とされ、第[REDACTED]工程では[REDACTED]が、第[REDACTED]工程では[REDACTED]及び[REDACTED]、並びに[REDACTED]が、それぞれ工程内管理試験として設定されている。

第一工程：[REDACTED]

製剤製造用ルビプロストンに[REDACTED]を[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED]とする。

第二工程：[REDACTED]

[REDACTED]から[REDACTED]し、[REDACTED]を[REDACTED]し、[REDACTED]する。

第三工程：[REDACTED]

[REDACTED]にて[REDACTED]する（[REDACTED]）。[REDACTED]にて[REDACTED]後、[REDACTED]にて[REDACTED]する（[REDACTED]）。[REDACTED]を行う。[REDACTED]時に[REDACTED]を行い、[REDACTED]を行う。

第四工程：[REDACTED]

[REDACTED]に充てんし、[REDACTED]し、[REDACTED]に入れ[REDACTED]として保管する。

第五工程：[REDACTED]

最終製品を保管する。

4) 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（ ）及び HPLC）、製剤均一性（ ）、 、微生物限度及び定量法（HPLC）が設定されている。

5) 安定性

安定性試験は、実生産スケールの 3 ロットについて長期保存試験及び加速試験が、実生産スケールの 1 ロットについて苛酷試験（光）が、 の 1 ロットについて苛酷試験（熱及び湿度）が実施されている。保存条件及び測定項目は表 1 のとおりである。

＜表 1 安定性試験における保存条件及び測定項目＞

試験		温度	湿度	保存形態	保存期間	測定項目
長期保存試験		25℃	60%RH	PVC ブリスター +アルミピロー	24 ヶ月（48 ヶ月 まで継続中）	含量、性状、確認試験（ ）及び HPLC）、純度試験（類縁物質）、製 剤均一性、 、微生物限度、
加速試験		40℃	75%RH		6 ヶ月	
苛酷 試験	光	—	—	PVC ブリスター	 lx・hr 以上 D65 蛍光ランプ （ lx、 日）	含量、性状、確認試験（ ）及び HPLC）、純度試験（類縁物質）、製 剤均一性、 、 、
				PVC ブリスター +アルミホイル		
				無包装		
	熱及び 湿度	 ℃	 %RH	無包装+アルミ ホイル	 ヶ月	含量、性状、確認試験（ ）、製 剤均一性、 、微生物限度
				PVC ブリスター +アルミピロー		

長期保存試験では、24 ヶ月までに類縁物質がわずかに検出されたが、その他の測定項目で経時的変化は認められなかった。加速試験では、類縁物質がわずかに検出されたが、その他の測定項目では経時的変化は認められなかった。苛酷試験（光）では、PVC ブリスター及び無包装において類縁物質のわずかな増加が認められたが、アルミホイルで遮光した場合、いずれの測定項目にも変化は認められなかった。苛酷試験（熱及び湿度）では、アルミピローありでは各測定項目で変化は認められなかったが、アルミピローなしでは含量低下が認められた。

以上の結果から、製剤の有効期間は PVC ブリスター+アルミピロー包装で室温保存するとき、暫定的に 36 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 48 ヶ月まで継続中である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料より製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

3. 非臨床に関する資料

（i）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) クロライドイオンチャネルに対する作用（4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2：試験番号 及び （参考資料））

ヒト結腸癌上皮由来 T84 細胞株の単層培養標本を用いて、本薬の Cl⁻輸送に対する作用が短絡電流法により検討された。側底膜側の溶液と頂端膜側の溶液との間に Cl⁻濃度勾配を作成し、

ナスタチンの添加により側底膜のイオン透過性を亢進させ¹、本薬 10、20、50 又は 250nmol/L を添加したところ、頂端膜の短絡電流（以下、「 I_{sc} 」）の濃度依存的な増加が認められた（ EC_{50} ：13.0±3.30nmol/L〈平均値±標準誤差〉）。一方、頂端膜のイオン透過性を亢進させた場合には、側底膜の I_{sc} に対する影響は認められなかった。

T84 細胞株は CIC-2 チャネル及び CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator：嚢胞性線維症膜貫通調節因子²) をともに発現しているとの報告 (Annu Rev Physiol 62: 467-491, 2000、Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 279: G1104-1112, 2000) があることから、ヒト CIC-2 遺伝子又はヒト CFTR 遺伝子を導入したヒト胎児腎臓由来 HEK293 細胞株を用いて、本薬による各 Cl⁻チャネル活性化作用がホールセルパッチクランプ法により検討された。ヒト CIC-2 遺伝子導入 HEK293 細胞株に対して、本薬 5～500nmol/L は濃度依存的に全細胞電流を増加させたが（ EC_{50} ：25.1±6.72nmol/L〈平均値±標準誤差〉）、ヒト CFTR 遺伝子導入及び野生型の HEK293 細胞株において、本薬による全細胞電流の増加は認められなかった。

さらに、本薬による CIC-2 チャネルの活性化におけるプロテインキナーゼ A（以下、「PKA」）の関与を検討する目的で、ホールセルパッチクランプ法により、PKA 阻害剤として myristoylated protein kinase A inhibitor（以下、「mPKI」）を 0.4μmol/L 添加したときの、ヒト CIC-2 遺伝子導入 HEK293 細胞株に対する本薬の CIC-2 チャネル活性化作用が検討され、本薬 1.0μmol/L は mPKI 存在下でも CIC-2 チャネル活性化作用を示した。

以上より、本薬は、T84 細胞株の頂端膜 CIC-2 チャネルに対する活性化作用を有し、その活性化作用は PKA 非依存的であると考察されている。

2) 腸管機能改善作用

① 腸液分泌促進作用（4.2.1.1-3 及び 4.2.1.1-4：試験番号 [] 及び []）

絶食下の雄性ラットに媒体（蒸留水）、本薬 0.1、0.5 又は 1μg/kg を単回経口投与したときの、投与後 30 分における十二指腸起始部から回腸末端部までの腸液容量が測定された。媒体群並びに本薬 0.1、0.5 及び 1μg/kg 群の腸液容量（平均値±標準誤差）は、それぞれ 1.19±0.06、1.06±0.09、1.71±0.13 及び 2.02±0.15mL であり、媒体群と比較して本薬 0.5 及び 1μg/kg 群で腸液容量の有意な増加が認められた。

また、絶食下の雄性ラットに [³H] で標識した水を静脈内投与した 1 分後に、媒体（0.01% ポリソルベート 80（以下、「PS80」）含有蒸留水）又は本薬 10μg/kg が単回経口投与され、投与後 30 分における十二指腸起始部から回腸末端部までの腸液重量及び腸液中放射能が測定された。媒体群及び本薬 10μg/kg 群の腸液重量（平均値±標準誤差）は、それぞれ 0.89±0.16g 及び 2.33±0.18g、腸液中放射能（平均値±標準誤差）は、それぞれ 50,894±9,225dpm 及び 151,530±12,221dpm であり、いずれも媒体群に比べて有意な増加が認められた。

② モルヒネ誘発腸管内輸送能低下モデルマウスにおける作用（4.2.1.1-5：試験番号 []）

¹ 当該実験系において、ナスタチン 200μg/mL 添加により側底膜のイオン透過性を亢進させた場合は、頂端膜を通過する Cl⁻の伝達度が短絡電流に比例する一方、ナスタチン添加により頂端膜のイオン透過性を亢進させた場合は、側底膜を通過する Cl⁻の伝達度が I_{sc} に比例する

² Cl⁻輸送に関与する ATP 結合ドメインを有するイオンチャネル

)

絶食下の雄性マウスにモルヒネ塩酸塩 5mg/kg を腹腔内投与した直後に黒鉛マーカ³が経口投与され、その直後に媒体 (0.01%PS80/0.5%エタノール含有生理食塩水)、本薬 0.1、1、10 又は 100µg/kg が単回経口投与された。正常対照群には、モルヒネ塩酸塩は投与されず、黒鉛マーカ及び媒体のみが投与された。黒鉛マーカ投与後 150 分の盲腸内に黒鉛マーカが認められた例数の割合は、正常対照群 100% (15/15 例)、媒体群 20% (3/15 例)、本薬 0.1、1、10 及び 100µg/kg 群でそれぞれ 27% (4/15 例)、60% (9/15 例)、87% (13/15 例) 及び 93% (14/15 例) であった。

③ 腸液中及び血清中電解質への影響 (4.2.1.1-7: 試験番号)

本薬の腸液分泌促進作用が Cl⁻分泌促進によることを確認するため、絶食下の雄性ラットに媒体 (0.01%PS80/0.5%エタノール含有蒸留水)、本薬 1、10 又は 100µg/kg を単回経口投与したときの、30 分後の腸液中及び血清中の各種電解質 (Na⁺、K⁺及び Cl⁻) 濃度が測定された (表 2)。本薬群では、媒体群と比較して、腸液中 Cl⁻濃度の用量依存的な増加が認められたが、腸液中 Na⁺及び K⁺濃度は減少した。一方、血清中電解質濃度には影響は認められなかった。以上より、本薬は血清中電解質濃度には影響を及ぼさずに、腸液中への Cl⁻の分泌を増加させることで、腸液分泌を促進すると考察されている。

<表 2 本薬の腸液中及び血清中電解質への影響>

投与量	腸液容量 (mL)	腸液中濃度 (mEq/L)			血清中濃度 (mEq/L)		
		Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻
媒体	0.9±0.1	210±13	21.1±2.4	41.8±3.9	144.2±0.3	4.01±0.07	108.7±1.2
本薬 (µg/kg)	1	185±4	19.7±1.2	82.2±7.0**	143.7±0.5	4.14±0.06	108.8±1.2
	10	158±2**	13.6±0.6*	110.1±5.6**	144.6±0.3	4.16±0.11	106.1±0.9
	100	157±1**	12.5±0.5**	126.6±2.4**	145.0±0.4	4.00±0.08	107.9±1.3

n=7、平均値±標準誤差

*: p<0.05、**: p<0.01 (v.s.媒体群: Dunnett の多重比較検定)

3) 本薬の代謝物の作用

本薬の代謝物に関する以下の検討結果から、本薬と同様に腸液分泌作用を有する代謝物として、15-ヒドロキシ体 (以下、「M3」) のうち HPLC にて高極性側に検出されるエピマー (以下、「U-E232」) が特定されている。しかし、ラットに本薬を経口投与し、腸液分泌促進が確認された際の血漿中 M3 濃度と同等になるように M3 をラットに静脈内投与しても腸液分泌促進作用は認められなかったことから、血漿中の M3 濃度が上昇しても腸液分泌促進作用には影響しないと考察されている。

① クロライドイオンチャネルに対する作用 (4.2.1.1-2: 試験番号) (参考資料)

T84 細胞株の単層培養標本を用いて、代謝物 M3 の Cl⁻チャネルに対する影響が短絡電流法により検討された。代謝物 M3 を 0.5 及び 10nmol/L 添加したとき、頂端膜の I_{sc} の増加が認められたが、側底膜の I_{sc} に対する影響は認められなかった。

② 腸液分泌促進作用 (4.2.1.1-8~12: 試験番号) (評価資料)、 、 、

³ 一般書記用黒色インキ (Pilot INK-30-B) 及び 10%トラガカントゴム粘液の 2:1 混合液

■ 及び ■ (以上、参考資料)

絶食下の雄性ラットに媒体(蒸留水)、本薬 3µg/kg、代謝物 M3 のうち低極性エピマー(以下、「U-E231」)及び高極性エピマー(U-E232) 0.03~10µg/kg を単回経口投与後 30 分の腸液容量が測定された。U-E231 では腸液容量の増加が認められなかったが、U-E232 では 1~10µg/kg の範囲で用量依存的かつ媒体群(蒸留水)と比較して有意な腸液容量の増加が認められた。また、増加の程度は本薬と同程度であった。

一方、絶食下の雄性ラットに U-E232 21ng/kg⁴を単回静脈内投与したところ、静脈内投与後 5~30 分の腸液容量に対する影響は認められなかった。

その他、絶食下の雄性ラットに本薬の代謝物である M4 0.1~100µg/kg、M14 0.01~10µg/kg 及び M15 0.01~10µg/kg を単回経口投与したとき⁵、いずれの代謝物においても経口投与後 30 分の腸液容量に増加は認められなかった。

(2) 副次的薬理試験

1) プロスタグランジン受容体に対する作用 (4.2.1.2-1 : 試験番号 ■ (参考資料))

本薬、ミソプロストール、プロスタグランジン E₁ (以下、「PGE₁」)、プロスタグランジン E₂ (以下、「PGE₂」) 及びプロスタグランジン F_{2α} (以下、「PGF_{2α}」) 0.1nmol/L~10µmol/L について、EP₁ 受容体を含むモルモット回腸縦走筋の収縮作用、EP₂ 受容体を含むモルモット回腸輪状筋の収縮抑制作用、EP₃ 受容体を含むモルモット輸精管の収縮抑制作用、及び FP 受容体を含むイヌ虹彩括約筋の収縮作用が検討され、IC₅₀ 値又は EC₅₀ 値は表 3 のとおりであった。

＜表 3 本薬及び類縁体のプロスタグランジン受容体に対する作用＞

被験物質	回腸縦走筋 (EP ₁) 収縮 EC ₅₀ (nmol/L)	回腸輪状筋 (EP ₂) 収縮抑制 IC ₅₀ (nmol/L)	輸精管 (EP ₃) 収縮抑制 IC ₅₀ (nmol/L)	虹彩括約筋 (FP) 収縮 EC ₅₀ (nmol/L)
本薬	>1×10 ⁴ a)	576.2	47.8	>1×10 ⁴ a)
ミソプロストール	>1×10 ⁴ a)	49.3	0.9	>1×10 ⁴ a)
PGE ₁	26.2	41.3	1.4	NT
PGE ₂	47.0	52.2	2.2	347.1
PGF _{2α}	>1×10 ⁴ a)	>1×10 ⁴ a)	346.5	1.7

NT: 実施せず

a) IC₅₀ 値又は EC₅₀ 値を算出できなかった

2) 各種平滑筋に対する作用 (4.2.1.2-2~4.2.1.2-4 : 試験番号 ■、■ 及び ■)

雄性ラット摘出回腸平滑筋に対する本薬 1ng/mL~10µg/mL、アセチルコリン塩化物 1µg/mL 又は媒体 (0.03%PS80/5%エタノール含有生理食塩液) の収縮作用が検討された。本薬 0.1~10µg/mL の範囲で収縮作用が認められ、その作用の大きさは濃度依存的であった。アセチルコリン塩化物 1µg/mL による収縮張力に対し、本薬 0.1、1 及び 10µg/mL は、それぞれ 19.4±2.2%、46.5±4.8%及び 67.3±7.5%の作用を示した (平均値±標準誤差)。

雌性ラット摘出子宮平滑筋に対する本薬及び PGE₁ 1ng/mL~10µg/mL 又は媒体

⁴ 腸液分泌が促進すると考えられる本薬の用量である 50µg/kg をラットに経口投与した際の、M3 の最高血漿中濃度 (約 0.3ng/mL) を再現する用量に相当する

⁵ M4: 2,3,4,5-テトラノール体、M14: 19-カルボキシ-15-ヒドロキシ-2,3,4,5,20-ペンタノール体、M15: 15,20-ジヒドロキシ-2,3,4,5-テトラノール体

(0.03%PS80/5%エタノール含有生理食塩液)の収縮作用が検討された。本薬添加時の収縮期張力は、添加前と比較して 0.1 μ g/mL で 16.8 $\pm$ 6.0%、1 μ g/mL で 18.4 $\pm$ 2.7%、10 μ g/mL で 41.3 $\pm$ 4.2% の増加が認められた(平均値 $\pm$ 標準誤差)。また、本薬 10 μ g/mL の添加により休止期張力の 46.3 $\pm$ 17.8%の増加及び収縮頻度の 2.4 倍の増加が認められた。PGE₁ 添加時には、添加前と比較して 0.01 μ g/mL 以上で 25.4 $\pm$ 3.0~40.9 $\pm$ 4.4%の収縮期張力の増加、0.1 μ g/mL 以上で収縮頻度の増加が認められ、1 μ g/mL 以上で 28.1 $\pm$ 8.5~80.0 $\pm$ 13.2%の休止期張力の増加が認められた。

雄性モルモット摘出気管平滑筋に対する本薬 0.01~10 μ g/mL、ヒスタミン二塩酸塩 1 μ g/mL 又は媒体 (0.03%PS80/5%エタノール含有生理食塩液) の収縮作用が検討されたが、本薬はいずれの濃度においても影響を及ぼさなかった。

3) 血小板凝集に対する作用 (4.2.1.2-5 : 試験番号 [REDACTED])

雄性ウサギ由来多血小板血漿を用いて、adenosine-5'-diphosphate (ADP) による血小板凝集に及ぼす本薬 0.1~10 μ g/mL 又は PGE₁ 0.1 μ g/mL の影響が検討されたが、本薬はいずれの濃度においても影響を及ぼさなかった。

(3) 安全性薬理試験

1) 中枢神経系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 [REDACTED])

雄性ラットに媒体 (MCT)、本薬 10、100 又は 1,000 μ g/kg を単回経口投与したとき、自発運動量、直腸温及びヘキソバルビタール誘発睡眠への影響は認められなかった。

2) 心血管系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 及び 4.2.1.3-2 : 試験番号 [REDACTED] 及び [REDACTED])

イヌ摘出プルキンエ線維を用いて、心筋活動電位に対する本薬 7.5、75 又は 750 μ g/mL、陽性対照 (ソタロール塩酸塩 100 μ mol/L) 及び媒体 (0.1%DMSO 含有タイロード溶液) の影響が検討された。媒体対照群と比較して、陽性対照群では活動電位時間の延長が認められたが、本薬群ではいずれの濃度においても活動電位に対する影響は認められなかった。

麻酔下の雄性イヌにおいて、本薬 10、100 又は 1,000 μ g/kg 及び媒体 (MCT) の単回十二指腸内投与による心拍数、心電図、血圧及び大腿動脈血流量に対する本薬の影響が検討された。心拍数及び心電図への本薬の影響は認められなかった。血圧については、投与前値からの血圧低下は本薬 100 μ g/kg 群において投与後 20 分で 5 $\pm$ 1%、本薬 1,000 μ g/kg 群において投与後 10 分から 120 分の間で 14 $\pm$ 2%~34 $\pm$ 9%であり、媒体群と比較して、有意な低下が認められた(平均値 $\pm$ 標準誤差)。また、本薬 100 μ g/kg 群において、投与後 10 分から 45 分の間に投与前値に比べ 13 $\pm$ 17%~32 $\pm$ 10%の血流量増加が認められたが、本薬 10 及び 1,000 μ g/kg 投与群では血流量に対する影響は認められなかった(平均値 $\pm$ 標準誤差)。

3) 呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 [REDACTED])

麻酔下の雄性イヌにおいて、媒体 (MCT)、本薬 10、100 又は 1,000 μ g/kg の単回十二指腸内投与による呼吸数への影響は認められなかった。

4) 消化器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 ■■■■)

雄性ラットに媒体 (MCT)、本薬 10、100 又は 1,000 μ g/kg を単回経口投与後 30 分に 5% 活性炭懸濁液 (媒体 : 10% アラビアゴム) が経口投与され、活性炭の小腸内移動距離が測定された。本薬 10 及び 100 μ g/kg 群では影響は認められなかったが、本薬 1,000 μ g/kg 群では、媒体群に対し 28.5% の小腸内移動距離の増加が認められた。

5) 腎・泌尿器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-1 : 試験番号 ■■■■)

雄性ラットに媒体 (MCT)、本薬 10、100 又は 1,000 μ g/kg が単回経口投与され、投与後 6 時間までの自然排泄尿における尿量及び電解質 (Na^+ 、 K^+ 及び Cl^-) の尿中排泄量を測定したところ、表 4 のとおりであった。本薬 10 μ g/kg 群では影響は認められなかったが、本薬 100 μ g/kg 群で尿中 Na^+ 排泄量の低下、1,000 μ g/kg 群で尿量並びに Na^+ 、 K^+ 及び Cl^- の尿中排泄量の有意な低下が認められた。

本薬 100 及び 1,000 μ g/kg 群で認められた尿量及び電解質の尿中排泄量低下は、本薬投与による腸液分泌の増加が原因と考えられる、と申請者は説明している。

＜表 4 本薬の尿量及び電解質排泄量への影響＞

投与量		尿量 (mL/kg)	尿中排泄量 (mEq/kg)		
			Na^+	K^+	Cl^-
無処置		12.59 $\pm$ 2.31	2.13 $\pm$ 0.19	2.37 $\pm$ 0.24	2.81 $\pm$ 0.22
媒体		13.74 $\pm$ 2.05	2.25 $\pm$ 0.20	2.60 $\pm$ 0.22	2.88 $\pm$ 0.22
本薬 (μ g/kg)	10	12.39 $\pm$ 1.78	1.94 $\pm$ 0.23	2.52 $\pm$ 0.28	2.95 $\pm$ 0.30
	100	10.95 $\pm$ 2.95	1.26 $\pm$ 0.15**	2.01 $\pm$ 0.23	2.09 $\pm$ 0.21
	1,000	4.94 $\pm$ 0.66*	0.89 $\pm$ 0.16**	1.69 $\pm$ 0.15**	1.61 $\pm$ 0.21**

n=10、平均値 $\pm$ 標準誤差

* : p<0.05、** : p<0.01 (v.s.媒体群 : Dunnett の多重比較検定)

(4) 薬力学的薬物相互作用試験

1) 鎮痛剤との相互作用 (4.2.1.1-5 : 試験番号 ■■■■)

絶食下の雄性マウスにモルヒネ塩酸塩 5mg/kg を腹腔内投与した後、媒体 (0.01%PS80/0.5% エタノール含有生理食塩水)、本薬 0.1、1、10 又は 100 μ g/kg が単回経口投与され、tail-pinch 法⁶を用いて痛み刺激に対する反応時間が測定された。痛み刺激に対する反応時間に本薬群及び媒体群間で有意な差は認められなかったことから、本薬はモルヒネによる中枢性鎮痛作用に対し影響を及ぼさないことが示唆された、と申請者は説明している。

＜審査の概略＞

(1) 有効性及び作用機序について

申請者は、本薬の作用部位及び作用機序について、次のように説明している。

効力を裏付ける試験の成績及び以下の①～③から、本薬の未変化体及び代謝物 M3 は、小腸腸管上皮の頂端膜に局在する CIC-2 チャネルを直接活性化し、小腸腸管内腔への Cl^- 輸送を促進することにより浸透圧を生じさせ、腸液分泌を促し、血清電解質に影響することなく腸管内

⁶ マウスの尾根部を動脈クレンメで挟み、攻撃、噛み付き、あるいは鳴き声をあげるまでの反応時間を測定する (Jpn J Pharmacol 16: 287-94, 1966)

輸送を改善すると考えられる。

- ① 本薬の未変化体及び代謝物 M3 は、腸管の内腔（頂端膜）側に存在する Cl⁻チャンネルに直接作用し、側底膜側からは作用しないと考えられること（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験 1）クロライドイオンチャンネルに対する作用及び3）本薬の代謝物の作用」の項参照）。
- ② ラットにおいて、静脈内投与された代謝物 M3 により腸液容量は増加しないことから、血中の代謝物 M3 は本薬の腸液分泌促進作用に影響を及ぼさないと考えられること（「＜提出された資料の概略＞（1）効力を裏付ける試験 3）本薬の代謝物の作用 ② 腸液分泌促進作用」の項参照）。
- ③ マウス、ラット及びモルモット腸管における CIC-2 チャンネルの発現部位は、小腸では上皮頂端膜及び繊毛細胞先端である一方、大腸では上皮細胞の側底膜側であることから、本薬により、大腸において CIC-2 チャンネルを介して Cl⁻が腸管内腔へ移動するとは考えにくいこと（Am J Physiol Cell Physiol 279: C1787-1794, 2000、J Biol Chem 276: 8306-8313, 2001、Am J Physiol Cell Physiol 282: C805-816, 2002）。

また、本薬 48 μ g を健康成人に投与した際の腸内容物の通過時間は、小腸内では短縮される一方、上行結腸では影響を受けないと報告されていること（Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 290: G942-947, 2006）、並びにヒト腸管における CIC-2 チャンネルの発現部位は、小腸では上皮頂端膜及び繊毛細胞先端である一方、大腸ではわずかに上皮頂端膜に存在するものの、主に上皮細胞の核膜上に存在することが報告されていること（Am J Physiol Cell Physiol 279: C1787-1794, 2000、J Biol Chem 276: 8306-8313, 2001、Am J Physiol Cell Physiol 282: C805-816, 2002）から、ヒトにおいても、本薬は、小腸内では上皮頂端膜に作用して腸液分泌を促進するが、大腸内では薬理作用を示さないと考えられる。

機構は、本薬による CIC-2 チャンネル活性化の作用機序について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

本薬は、CIC-2 チャンネルを発現しているツメガエル腎尿細管由来 A6 細胞株に対して、細胞内 cAMP を上昇させることなく CIC-2 チャンネルを活性化することが報告されている（Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 295: G234-251, 2008）。また、本薬は、モルモット小腸及び結腸に対して I_{sc} を増加させるが、この I_{sc} 増加作用は、テトロドトキシンによる腸神経阻害、並びに PGE₂ 受容体アンタゴニスト、EP₁₋₃ 受容体アンタゴニスト及び EP₄ 受容体アンタゴニストによる影響を受けないことが報告されている（Am J Physiol Liver Physiol 296: G823-832, 2009）。以上の公表論文も踏まえると、本薬の CIC-2 チャンネル活性化の作用機序は、細胞内 cAMP 濃度及び PKA に非依存的であり、また腸神経やプロスタグランジン受容体を介するものでもないと考えられることから、本薬は CIC-2 チャンネルに直接結合し活性化すると考える。

機構は、本薬の作用部位及び作用機序について、申請者の考察は受入れ可能であり、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、本薬により腸液容量が増加することが示され、便の水分含有量の増加が示唆されることから、便秘に対する本薬の有効性は期待できると考える。

なお、本薬投与によりモルモット結腸における I_{sc} の増加が認められているが、モルモット結腸上端部には $ClC-2$ チャネルの発現が認められていないことが報告されていること（Am J Physiol Cell Physiol 279: C1787-1794, 2000、J Biol Chem 276: 8306-8313, 2001、Am J Physiol Cell Physiol 282: C805-816, 2002）から、本薬が $ClC-2$ チャネル以外のチャネルに作用して I_{sc} を増加させた可能性が考えられる。また、本薬は、腸管内腔へ Cl^- を輸送し、 Cl^- 濃度勾配による浸透圧を生じさせることで腸液分泌の促進作用を示すことが示唆されているものの、当該作用が小腸の $ClC-2$ チャネル活性化によることを明確に示した小腸上皮由来細胞を用いた *in vitro* 試験結果は今般提出されていない。さらに、本薬が $ClC-2$ チャネル以外の他の Cl^- チャネルに及ぼす影響を検討した情報は十分ではなく、本薬の作用が $ClC-2$ チャネル以外の他の Cl^- チャネルを介して発現する可能性も否定できないことから、本薬の小腸における Cl^- 分泌促進の作用機序については、今後も積極的に検討し明確にする必要があると考える。

(2) 本薬のプロスタグランジン受容体への作用について

機構は、本薬は、 EP_1 及び FP 受容体に対しほぼ活性を示さず、 EP_2 及び EP_3 受容体に対し弱い活性を示したこと（「＜提出された資料の概略＞（2）副次的薬理試験 1）プロスタグランジン受容体に対する作用」の項参照）から、本薬のプロスタグランジン受容体及び平滑筋に対する作用が臨床使用時に影響を及ぼす可能性について、ヒトにおける本薬及び代謝物の血漿中濃度を踏まえて説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

食事の影響を検討した海外臨床試験（SA0312 試験）において、本薬の $[^3H]$ 標識体 $72\mu g$ を投与した時の放射能の C_{max} は摂食下で $256\pm 90pg \cdot Eq/mL$ （血液比重を 1 として換算）であり、投与量と血漿中放射能濃度に線形性があると仮定すると、臨床推奨用量である $24\mu g$ を投与した時の放射能の C_{max} は $80pg \cdot Eq/mL$ 程度と推測される。さらに本薬はヒト血漿中で高いタンパク結合率（約 94%）を示すことから、各組織と相互作用し得る本薬及び代謝物のフリー体のヒト血漿中濃度は、 pg/mL （ $10^{-12}g/mL$ ）のオーダー又はそれ以下であることが想定される。

本薬のプロスタグランジン受容体への作用で最も顕著なアゴニスト作用が認められた EP_3 受容体において、本薬の IC_{50} 及び最小有効濃度は、それぞれ $47.8nmol/L$ （約 $19ng/mL$ ）及び $10nmol/L$ （約 $3.9ng/mL$ ）であり、上記の想定される本薬及び代謝物のヒト血漿中濃度の 100 倍以上であるため、臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、代謝物についてプロスタグランジン受容体への作用は検討していないものの、代謝物が PGE_1 と同等のアゴニスト作用（ EP_3 受容体において IC_{50} 及び最小有効濃度が $1.4nmol/L$ 、 $0.6nmol/L$ ）を有していると仮定した場合であっても、その作用発現には臨床推奨用量よりも高い用量が必要であると考えられる。

本薬の回腸平滑筋及び子宮平滑筋に対する作用が認められる濃度は $0.1\mu g/mL$ 以上であり、上記の想定される本薬及び代謝物のヒト血漿中濃度の 10,000 倍以上であるため、臨床使用時に影響を及ぼす可能性は低いと考えられる。また、代謝物の回腸平滑筋及び子宮平滑筋に対する作用は検討していないものの、本薬と代謝物の構造は大きく異なるものではないことから、代謝物の薬理活性が 10,000 倍以上増加する可能性は低いと考えられる。以上より、本薬及び代謝物が、臨床使用時に回腸及び子宮に対し影響を及ぼす可能性は極めて低いと考えられる。

機構は、薬理作用を有する代謝物 M3 をはじめとする各種代謝物についてプロスタグランジン様作用に関する活性が検討されていないことから、代謝物が臨床使用時にプロスタグランジン受容体を介した影響を及ぼす可能性は不明であると考ええる。本薬の回腸平滑筋及び子宮平滑筋に対する作用が認められる濃度とヒトで想定される本薬及び代謝物の血漿中濃度との関係に着目した説明は理解できる点もあるものの、代謝物が PGE₁ と同等以上のアゴニスト作用を有する可能性も否定できないため、代謝物の薬理作用について今後積極的に検討し、明確にする必要があると考える。

(3) 安全性薬理試験について

1) 血圧低下及び血流量増加について

機構は、イヌにおいて、本薬 100µg/kg 群及び 1,000µg/kg 群で認められた血圧低下、並びに本薬 100µg/kg 群で認められた大腿動脈血流量増加について、本薬の薬理作用によるものであるのか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

100µg/kg 群で認められた血圧低下は、対照群と比較した場合は有意な低下ではあるものの、投与前と比較して 5%程度の低下であるため、一過性の偶発的な所見と考えられるが、1,000µg/kg 群で認められた血圧低下は、本薬の未変化体又は代謝物のプロスタグランジン様作用による血管拡張作用に起因するものと考えられる。また、100µg/kg 群で認められた大腿動脈血流量増加は、高用量の 1,000µg/kg では認められていないこと、及び心拍数や血圧に血流の増加を示唆する変化が認められていないことから、偶発的な所見と考えられる。

次に機構は、イヌへの本薬 1,000µg/kg 投与時に認められた血圧低下が、ヒトの臨床使用時に影響を及ぼす可能性について、ヒト及びイヌにおける本薬及び代謝物の血漿中濃度を比較した上で説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ヒト及びイヌにおける本薬の放射能標識体を用いた検討から、イヌへの 100µg/kg 投与時の血漿中濃度は未変化体及び代謝物の総和では臨床使用時の 600 倍以上に相当することから、本薬による血圧低下作用が臨床使用時に認められる可能性は少ないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬は、ヒト及びイヌにおける本薬及び代謝物の血漿中濃度の観点から、臨床使用時に血圧低下が発現するリスクは低いと考えられるものの、潜在的なリスクとして、プロスタグランジン様作用による血管拡張作用に起因する血圧低下が発現する可能性が懸念されるため、今後も情報収集する必要があると考える。

2) 中枢神経系について

機構は、安全性薬理試験では、本薬による自発運動量、体温及びヘキシバルビタール誘発睡眠への影響は認められなかったものの、一般毒性試験では、マウスで自発運動の低下、ラットで自発運動の低下及び呼吸緩徐、イヌで自発運動の低下、嘔吐、下眼瞼弛緩及び腹臥位姿勢が

認められたこと（「(iii) 毒性試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 単回投与毒性試験及び (2) 反復投与毒性試験」の項参照）から、本薬が中枢神経系に作用する可能性について説明するよう求め、申請者は以下のように回答した。

一般毒性試験で認められた嘔吐を除く当該所見はいずれも、死亡例や全身性毒性所見が観察される用量でのみ生じていることから、本薬が中枢神経系に作用して発現したものではないと考えている。嘔吐については、イヌ 39 週間反復投与試験で本薬 0.01mg/kg から認められているものの、本薬は嘔吐に関与するドパミン D₂ 受容体とセロトニン 5-HT₃ 受容体に対する結合能を持たないことが、予備的に検討した *in vitro* スクリーニング試験結果から確認されており、嘔吐中枢の刺激により発現したものではないと考えている。以上より、本薬が中枢神経系に顕著な作用を示す可能性は低いと考えている。

機構は、中枢神経系に対して本薬が作用する可能性は低いとする申請者の考察は受入れ可能と考える。ただし、嘔吐については、本薬が他のチャネル、受容体等に及ぼす影響を検討した情報は十分ではないこと、本薬により誘発される嘔吐の発現機序を解明することは本薬の対象となる患者を選択する上で有益な情報となる可能性もあることから、今後も情報収集し、考察する必要があると考える。

(ii) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びイヌに本薬及び本薬の [³H] 標識体を投与したときの薬物動態、並びに *in vitro* 試験により、各動物種及びヒトにおける血漿タンパク結合及び代謝が検討された。本薬及び代謝物の測定には、GC/MS 法、GC/MS/MS 法又は LC/MS/MS 法が用いられ、血漿中の未変化体の定量下限は、GC/MS 法では 75.0pg/mL (ラット) 及び 25.0pg/mL (イヌ)、GC/MS/MS 法では 50.0pg/mL (ラット) 及び 16.7pg/mL (イヌ)、LC/MS/MS 法では 50.0pg/mL (ラット) であった。また、[³H] 標識体使用時における放射能の測定には液体シンチレーション法が用いられた。

なお、血漿試料について、湿式法及び乾式法で測定された場合は乾式法による測定結果を記載した⁷。また、特に言及しない限り、*in vivo* 試験において本薬又は本薬の [³H] 標識体を投与する際には、MCT に溶解して投与された。

(1) 吸収

- 1) 単回経口投与試験 (4.2.2.2-3、4.2.2.2-8、4.2.2.2-9、4.2.2.2-4、4.2.2.2-5 及び 4.2.2.2-6 : 試験番号 []、[] 及び [] 〈以上、評価資料〉、[]、[] 及び [] 〈以上、参考資料〉)⁸

⁷ C_{max}、AUC 及び T_{max} は湿式法と乾式法で算出される値に大きな差異はなかったが、t_{1/2} については [] 及び [] 試験において湿式法による値の方が大きい傾向が認められた

⁸ 申請者は、薬物動態試験の評価資料は、毒性試験の評価資料とした試験で用いられた主な動物種であるラット及びイヌを用いた経口投与試験とすることを原則とし、また、PS80 を媒体として用いた試験は、MCT を媒体とした場合と比較して体内への吸収が大きい可能性が示唆されたことから、PS80 を媒体として用いた試験は参考資料と位置付けることとしたと説明している。本項では、毒性試験の評価資料とされた試験において、MCT 及び PS80 を媒体とし、投与形態として液剤及びカプセル剤により検討された試験がともに含まれていることから、同様の媒体及び投与形態で薬物動態が検討された試験成績についても、参考として記載した

雌雄ラット又は雄性イヌに本薬の [^3H] 標識体を投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。また、雄性ラットに本薬の [^3H] 標識体 (0.1%PS80 溶液) を投与したときの血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 6 のとおりであった。

なお、雄性ラットに本薬の [^3H] 標識体 (0.1% PS80 溶液) 50 $\mu\text{g/kg}$ を静脈内投与したときと本薬の [^3H] 標識体 50 $\mu\text{g/kg}$ を単回経口投与したときの血漿中総放射能濃度の AUC_{0-24} から算出した見かけの吸収率は、34.3%であった。

＜表 5 単回経口投与時の血漿中放射能の薬物動態パラメータ (MCT 溶液)＞

	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	C_{max} (ng Eq/mL)	AUC_{inf} (ng Eq $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ (h)	t_{max} (h)
雄性ラット	25	3	1.63 $\pm$ 0.17	12.1 $\pm$ 1.4	4.78 $\pm$ 1.60	2.83 $\pm$ 2.02
	50	3	2.03 $\pm$ 0.16	23.7 $\pm$ 3.5	4.71 $\pm$ 0.45	3.33 $\pm$ 1.15
	100	3	3.62 $\pm$ 1.23	44.8 $\pm$ 7.2	10.6 $\pm$ 2.8	3.00 $\pm$ 1.73
雌性ラット	50	3	7.36 $\pm$ 2.25	68.6 $\pm$ 5.1	3.92 $\pm$ 0.32	2.67 $\pm$ 1.15
雄性イヌ	5	1	3.63	15.4 ^{a)}	12.8 ^{b)}	3.0
雄性イヌ ^{c)}	5	3	6.31 $\pm$ 0.49	14.5 $\pm$ 2.2 ^{a)}	2.48 $\pm$ 0.13 ^{b)}	0.58 $\pm$ 0.14

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) AUC_{0-24}

b) 2 相性の消失を示し、終末相の $t_{1/2}$ を記載

c) 湿式法による測定

＜表 6 単回経口投与時の血漿中放射能の薬物動態パラメータ (0.1%PS80 溶液)＞

	投与量 ($\mu\text{g/kg}$)	例数	C_{max} (ng Eq/mL)	AUC_{0-24} (ng Eq $\cdot$ h/mL)	$t_{1/2}$ ^{a)} (h)	t_{max} (h)
雄性ラット	50	7	8.14 $\pm$ 2.87	35.5 $\pm$ 12.8	3.4 $\pm$ 2.3	1.1 $\pm$ 0.4
	100	3	13.72 $\pm$ 1.52	76.8 $\pm$ 49.6	1.5, 2.1 ^{b)}	0.3 $\pm$ 0.1

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) $t_{1/2}$ は投与 1～6 時間後の血漿中放射能濃度から算出

b) n=2 (1 例で $t_{1/2}$ を算出できなかったため、2 例の個別値を示した)

2) 反復経口投与試験 (4.2.3.2-3、4.2.3.2-4、4.2.3.2-6 及び 4.2.3.2-7 : 試験番号 500116、550218、640316 及び 670119) ⁹

雌雄ラットに本薬を 1 日 1 回 4 週間又は 26 週間反復経口投与 (1.0%PS80 溶液)、雌雄イヌに本薬を 1 日 1 回 4 週間又は 39 週間反復経口投与したときの血漿中本薬濃度は表 7 のとおりであった。

＜表 7 ラット及びイヌ反復経口投与時の本薬未変化体の血漿中濃度＞

		投与量 (mg/kg)	例数	投与後 1 時間の血漿中本薬濃度 (pg/mL)		
				投与開始日	投与 28 日目	投与 26 週目
ラット 4 週間反復 経口投与	雄	0.04	3	49.0 $\pm$ 84.9	61.8 $\pm$ 53.9	
		0.2	3	111 $\pm$ 29.4	183 $\pm$ 20.8	
		1.0	3	2880 $\pm$ 1720	880 $\pm$ 460	
	雌	0.04	3	55.0 $\pm$ 47.7	25.1 $\pm$ 43.5	
		0.2	3	195 $\pm$ 98.9	381 $\pm$ 151	
		1.0	3	2010 $\pm$ 956	736 $\pm$ 197	
ラット 26 週間反復 経口投与	雄	0.016	3	ND ^{a)}		ND ^{a)}
		0.08	2 ^{b)}	23.6 $\pm$ 40.9		49.1 $\pm$ 69.4
		0.4	3	575 $\pm$ 493		249 $\pm$ 137
	雌	0.016	3	23.7 $\pm$ 41.0		43.9 $\pm$ 39.1
		0.08	3	49.9 $\pm$ 46.9		131 $\pm$ 58.9
		0.4	3	592 $\pm$ 33.0		757 $\pm$ 399

⁹ 薬物動態試験成績の評価資料としては提出されていないが、毒性試験成績の評価資料として提出されている反復経口投与毒性試験において得られた薬物動態データについて記載した

				投与開始日	投与 28 日目	投与 39 週目
イヌ 4 週間反復 経口投与	雄	0.01	3	83.1±11.5	64.4±33.2	
		0.07	3	358±111	334±189	
		0.5	5	447±185	1550±991	
	雌	0.01	3	79.2±44.9	78.8±37.3	
		0.07	3	103±49.3	277±142	
		0.5	5	438±608	6350±6940	
イヌ 39 週間反復 経口投与	雄	0.002	4	13.5±17.5		14.6±18.7
		0.01	4	57.9±27.3		78.1±37.6
		0.05	4	282±130		493±122
	雌	0.002	4	11.6±14.0		14.0±18.3
		0.01	4	77.9±61.5		99.3±39.3
		0.05	4	184±93.4		308±113

平均値±標準偏差

a) 定量下限未満

b) 1 例死亡

(2) 分布

1) ラットにおける組織分布 (4.2.2.3-1 : 試験番号 [REDACTED])

雌雄ラットに本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1%PS80 溶液) を単回経口投与したときの投与 1、2、6、24 及び 48 時間後の各組織内放射能濃度が検討された。

雌雄とも、ほとんどの組織で投与 1～2 時間後に、盲腸、結腸及び直腸では投与 6 時間後に最も高い放射能濃度を示し、その後、いずれの組織においても放射能濃度は経時的に減少した。いずれかの測定時点で血漿中放射能濃度に対する組織内放射能濃度の比が 1 を超えた組織は、血液、甲状腺、腸間膜リンパ節 (以上、雄のみ)、褐色脂肪 (雌のみ)、肝臓、腎臓、皮膚、胃、十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸、膀胱であったが、雄の甲状腺を除き¹⁰、投与 48 時間後の組織内放射能濃度は各組織における最高値の 0.0～5.2%に低下した。雌では雄に比べ投与後初期の組織内放射能濃度が高い傾向が認められたが、組織への分布及び消失パターンは雌と雄との間に特に差異は認められなかった。

2) 血漿タンパク結合及び血球移行性 (4.2.2.3-1 : 試験番号 [REDACTED])

マウス、ラット、イヌ及びヒトの血漿に本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体 1、10 又は 30ng/mL を添加したときの血漿タンパク結合率は、マウス 89.3～93.2%、ラット 91.9～94.9%、イヌ 95.6～96.4% 及びヒト 94.4～94.9%であり、メタノール抽出による検討において、不溶性画分及び可溶性画分の放射能の 99.2%以上の放射能がメタノール抽出可溶性画分に認められたことから、その結合は可逆的であると考えられた。

雄性ラットに本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1%PS80 溶液) を単回経口投与したときの投与 1、2 及び 6 時間後の血漿タンパク結合率 (平均値±標準偏差) は 46.1±11.2～61.1±8.0%の範囲であった。また、雌雄ラットに本薬の $[^3\text{H}]$ 標識体 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (1%PS80 溶液) を単回経口投与したときの投与 1、2、6、24 及び 48 時間後の血球移行率 (平均値±標準偏差) は、雌雄とも投与 48 時間後に最高値を示し、雄 53.2±5.1%、雌 39.0±24.6%であった。

¹⁰ 雄の甲状腺における投与 48 時間後の組織中放射能濃度は、最高値を示した時点の組織中放射能濃度の 10.2%であった

3) ラットにおける胎盤通過性 (4.2.2.3-2 : 試験番号 8212823)

妊娠 13 日目及び 18 日目の雌性ラットに本薬の [^3H] 標識体 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したときの投与 2、8 及び 24 時間後の各組織内放射能濃度¹¹が検討された。

妊娠 13 日目のラットにおいて、母体及び胎児組織のうち母体血漿中放射能濃度に対する各組織中放射能濃度の比（以下、「組織/母体血漿比」）が 1 を超えた組織は母体の肝臓及び腎臓であり、最も高い組織内放射能濃度を示した投与 2 時間後時点の組織/母体血漿比は、それぞれ 3.57 及び 2.08 であった。胎児においては投与 2 時間後に最も高い組織内放射能濃度を示し、組織（全身）/母体血漿比は 0.0050 であった。

妊娠 18 日目のラットにおいて、母体及び胎児組織のうち組織/母体血漿比が 1 を超えた組織は、母体の肝臓、腎臓、胎盤、子宮及び羊水であった。肝臓及び腎臓において最も高い組織内放射能濃度を示した投与 2 時間後の組織/母体血漿比は、それぞれ 4.58 及び 2.50 であり、胎盤及び子宮において最も高い組織内放射能濃度を示した投与 8 時間後の組織/母体血漿比は、それぞれ 0.367 及び 0.354、羊水において最も高い組織内放射能濃度を示した投与 24 時間後の組織/母体血漿比は 1.24 であった。胎児組織のうち、組織/母体血漿比が 1 を超えた組織は、投与 24 時間後における血液及び腎臓であり、組織/母体血漿比はそれぞれ 1.19 及び 2.77 であった。

(3) 代謝

1) 本薬の代謝物について

① *in vitro* 試験 (4.2.2.4-1 : 試験番号 XXXXXXXXXX)

ラット、イヌ及びヒト肝ミクロソーム中で本薬の [^3H] 標識体 1,000ng/mL をインキュベートしたとき、本薬未変化体、並びに代謝物として 10, 15-環状ルビプロストン、M3 及び 2 つの構造未知の代謝物が検出された。反応開始 15 分時点の未変化体及び各代謝物の割合は、表 8 のとおりであった。

＜表 8 各動物種の肝ミクロソームにおける各代謝物の占める割合^{a)}＞

	ラット		イヌ		ヒト	
	雄	雌	雄	雌	男性	女性
未変化体	62.5 %	74.6%	42.9%	29.4%	11.9%	5.8%
10, 15-環状ルビプロストン	6.3%	6.7%	5.1%	4.4%	3.0%	2.4%
M3	19.9%	7.9%	41.9%	54.9%	75.8%	82.5%
代謝物 1 ^{b)}	0.8%	0.7%	0.5%	0.4%	0.2%	0.2%
代謝物 2 ^{b)}	7.3%	6.9%	7.6%	8.6%	6.1%	5.7%

n=1

a) ラジオクロマトグラムにおける全ピーク面積に対する未変化体及び各代謝物のピーク面積の割合

b) 構造未同定

また、反応開始時点及び反応開始 15 分時点の全ピーク面積に占める未変化体及び各代謝物のピーク面積の差から代謝速度を検討したところ、ヒトの代謝速度が最も速く、次いでイヌ、ラットの順であった。ラットでは雄の方が、イヌでは雌の方が代謝が速い傾向が認めら

¹¹ 母体組織は、血液、血漿、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、卵巣、子宮、胎盤、羊水、胎児組織は、血液、脳、腎臓、肝臓、肺、心臓及び残組織の放射能濃度が測定された（妊娠 13 日目のラットにおける胎児組織は、胎児全体の放射能濃度が測定された）

れ、ヒトでは性差は認められなかった。

② *in vivo* 試験 (4.2.2.4-5、4.2.2.4-6 及び 4.2.2.4-7 : 試験番号 [REDACTED]、[REDACTED] 〈以上、評価資料〉 及び [REDACTED] 〈参考資料〉)

雄性ラットに本薬の [³H] 標識体 5mg/kg を単回経口投与したとき、投与 1 及び 2 時間後の血漿中、並びに投与 0～6 時間の尿中に未変化体及び 11 種の代謝物が検出され、このうち構造が同定されたものは、15-ヒドロキシ体である M3 の他、M4、M12_a、M12_b、M14 及び M15 であった¹²。血漿中代謝物について、血漿中総放射能濃度に対する投与 2 時間後の各血漿中代謝物の放射能濃度の割合は、M14 36.9%、M12 9.83%、M4 9.31% 及び M15 5.69% 等であり、未変化体及び M3 は検出されなかった。また、尿中代謝物について、投与 0～6 時間及び 6～24 時間の尿中には、それぞれ総投与量の 4.41% 及び 7.13% の放射能が排泄され、投与 0～6 時間の尿中に認められた代謝物について、尿中排泄総放射能濃度に対する各尿中代謝物の放射能濃度の割合は、M14 44.10%、M12 16.54%、M15 16.00% 等であり、未変化体及び M3 は検出されなかった。

雄性ラットに本薬の [³H] 標識体 50µg/kg (1%PS80 溶液) を単回経口投与した 10、15、30 及び 45 分、並びに 1、1.5 及び 2 時間後の血漿中代謝物と、雄性イヌに本薬の [³H] 標識体 5µg/kg を単回経口投与した 30 及び 45 分、並びに 1、1.5、2、3、4、及び 8 時間後の血漿中代謝物が検討された。ラット及びイヌともに未変化体及び 14 種の代謝物が認められた。血漿中総放射能濃度に対して、ラット及びイヌともに最初の測定時点での未変化体の放射能濃度割合は 3% 未満であったことから、本薬は速やかに代謝されることが示唆された。また、ラットにおける各代謝物について、血漿中総放射能の AUC₀₋₂ に占める割合が大きかったのは、M14、代謝物 F、M12、代謝物 E 及び M4 であり、それぞれ 29.1%、25.4%、8.5%、7.8% 及び 7.3% を占めた。イヌにおける各代謝物について、血漿中総放射能の AUC₀₋₈ に占める割合が大きかったのは、代謝物 E、代謝物 F、M14、代謝物 G 及び代謝物 N であり、それぞれ 27.1%、21.1%、18.9%、10.6% 及び 5.4% を占めた¹³。

雄性ラットに本薬の [³H] 標識体 50µg/kg を単回経口投与した 5、10、15 及び 30 分後の胃腸内容物及び胃腸組織における代謝物が検討された。胃組織、胃内容物、空腸組織、小腸内容物において、それぞれ投与放射能の 11.0～23.0%、21.0～47.9%、0.1～0.6%、0.2～13.8% が検出され、そのうち、胃内容物は未変化体、胃組織は未変化体及び M3、小腸内容物及び空腸では M3 が多く認められた。申請者は、本薬は経口投与後腸管内で速やかに代謝されることが示唆されたと考察している。

2) 本薬の代謝酵素の検討 (4.2.2.4-2 及び 4.2.2.4-3 : 試験番号 [REDACTED] 〈評価資料〉 及び [REDACTED] 〈supportive data〉 〈参考資料〉)

本薬 100 又は 1,000ng/mL をヒト肝ミクロソーム中で非特異的 CYP 阻害剤又は各 CYP 分子

¹² M12_a : 19-カルボキシ-15-ヒドロキシ-2,3,4,5,20-ペンタノール体 (PGA タイプ)、M12_b : 15,20-ジヒドロキシ-2,3,4,5-テトラノール体 (PGA タイプ)

¹³ 代謝物 E、F、G 及び N は構造未同定である

種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4、CYP4A11) 特異的阻害剤とインキュベートし、代謝物 M3 生成の阻害率を検討した。CYP4A11 以外の分子種に対する阻害剤では、M3 生成の顕著な阻害は認められず、CYP4A11 の阻害剤であるラウリル酸添加時に 57.0～64.4%の阻害率を示した。しかし、別の CYP4A11 の阻害剤である 17-オクタデシン酸添加時¹⁴の阻害率は 0.66～20.4%の範囲であり、代謝物 M3 生成の顕著な阻害は認められなかった。

本薬 100 又は 1,000ng/mL を各 CYP 分子種発現系ミクロソーム (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP4A11) 中でインキュベートしたところ、本薬 100ng/mL 添加時の CYP2A6 及び本薬 1,000ng/mL 添加時の CYP2A6 及び CYP2B6 発現肝ミクロソームにおいて、いずれの CYP 分子種も発現していない対照群と比較して 1.47～1.91 倍の M3 生成の増加が認められたが¹⁵、他の CYP 分子種では M3 生成の増加は認められなかった。

本薬 100 又は 1,000ng/mL をヒト肝ミクロソーム中でカルボニル還元酵素阻害剤 (クエルセチン、インドメタシン及びグリチルレチン) とインキュベートしたところ、M3 の生成について、インドメタシン存在下では約 30%程度の阻害作用であったが、クエルセチン及びグリチルレチン存在下では 50%以上阻害されたことから、未変化体から M3 への代謝にカルボニル還元酵素が関与している可能性が示唆された。

3) 本薬の酵素阻害及び酵素誘導作用の検討 (4.2.2.4-9 及び 4.2.2.4-10 : 試験番号 [] 及び [])

ヒト肝ミクロソームにおける本薬 0～10,000pg/mL の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2A6、CYP2B6、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4) に対する阻害作用が検討され、本薬による濃度依存的な各 CYP 分子種に対する阻害作用は認められなかった。また、本薬 10 又は 100pg/mL をプレインキュベートした際の各 CYP 分子種の残存活性率の差異を検討したところ、CYP2A6 ではプレインキュベートなしに比べてありで残存活性が 55.1%低下した。申請者は、CYP の中で CYP2A6 が寄与する薬物代謝の割合は小さく、CYP2A6 で代謝される薬剤も少ないことから、臨床使用時に CYP2A6 の阻害に基づく薬物相互作用が生じる可能性は低いと考察している。

初代培養ヒト肝細胞を用いて本薬 5～1,000pg/mL の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9 及び CYP3A4) 誘導作用が検討され、本薬はいずれの濃度においても、各 CYP 分子種酵素活性及びタンパク発現レベルに対する影響を及ぼさなかった。

(4) 排泄

1) ラットにおける尿中及び糞中排泄 (4.2.2.2-3 : 試験番号 [])

雌雄ラットに本薬の [³H] 標識体 50µg/kg を単回経口投与したとき、投与後 0～168 時間ま

¹⁴ CYP4A11 の阻害剤であるラウリル酸は溶液をミセル化させることが知られており、ミセル化が原因で高い阻害率を示した可能性も考えられたことから、同様に CYP4A11 の阻害剤である 17-オクタデシン酸を用いて検討された

¹⁵ CYP2A6 及び CYP2B6 の阻害剤を添加したときに M3 の生成への影響は認められなかったことから、CYP2A6 及び CYP2B6 は本薬の M3 への代謝には関与しないと考察されている

で、総投与放射能のうち、雄で $96.16 \pm 1.28\%$ 、雌で $95.39 \pm 1.37\%$ が尿及び糞中に排泄された。投与後 0～168 時間の累積尿中放射能排泄率は、雄で $33.91 \pm 1.42\%$ 、雌で $41.08 \pm 2.52\%$ 、累積糞中放射能排泄率は、雄で $62.25 \pm 2.54\%$ 、雌で $54.31 \pm 2.96\%$ であった（いずれも平均値 $\pm$ 標準偏差、雌雄各 3 例）。なお、雌雄とも投与後 48 時間までに投与放射能の約 95% が尿及び糞中に排泄された。

2) イヌにおける尿中及び糞中排泄（4.2.2.2-8：試験番号 XXXXXXXXXX）

雄性イヌに本薬の [^3H] 標識体 $5\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したとき、投与後 0～72 時間までに、総投与放射能の 84.7% が尿及び糞中に排泄され、尿中及び糞中累積放射能排泄率はそれぞれ 70.3% 及び 14.4% であった（1 例の値）。

3) ラットにおける乳汁排泄（4.2.2.3-2：試験番号 8212823）

出産 10～12 日後の雌性ラットに本薬の [^3H] 標識体 $50\mu\text{g}/\text{kg}$ を単回経口投与したときの、投与後 1、2、4、8 及び 24 時間の血漿中及び乳汁中放射能濃度が測定された。血漿中放射能濃度は投与 1 時間後に、乳汁中放射能濃度は投与 8 時間後に最高値（それぞれ 23.5 ± 3.8 及び $2.86 \pm 0.33 \text{ ng} \cdot \text{Eq}/\text{g}$ （平均値 $\pm$ 標準偏差））を示した後、減少し、投与 24 時間後の放射能濃度はそれぞれ最高値の 0.75% 及び 5.8% に減少した。また、投与 8 時間後の血漿中放射能濃度に対する乳汁中放射能濃度の比は 0.941 ± 0.159 であった。

<審査の概略>

(1) 本薬経口投与時の体内挙動と代謝について

申請者は、本薬を経口投与した際の体内挙動と代謝について、以下のように説明している。

ラット、イヌ等における本薬の [^3H] 標識体投与時の血漿中放射能濃度、尿中排泄率等の検討、また、*in vitro* 及び *in vivo* における代謝物の生成、本薬の代謝に関与する代謝酵素の検討等から、本薬の体内挙動と代謝について、① 動物種によって吸収割合に差はあるものの、本薬は経口投与後に未変化体又は代謝物として消化管から吸収され、全身循環すること、② 未変化体は体内で直ちに代謝され、血漿中に未変化体はほとんど認められないこと、③ 胃腸管内で未変化体から M3 への代謝を受けること、④ 血漿中で認められた代謝物の種類に動物種による大きな違いはないこと、⑤ M3 への代謝について CYP ではなくカルボニル還元酵素が関与していること、等が確認されたと考える。

機構は、③については胃腸組織から回収された放射能の割合自体が少ないこと、また、⑤については各 CYP 分子種発現系ミクロソームでの検討により M3 への代謝に CYP2A6 及び CYP2B6 が関与している可能性も示唆されていることから、胃腸管内で未変化体から M3 へ代謝されること、及び M3 への代謝に CYP ではなくカルボニル還元酵素が関与していることについて、必ずしも明確にされていないと考えるが、その他の点については理解可能と考える。

(2) 反復投与時の代謝物の蓄積性について

本薬は経口投与後、その多くが代謝物として全身循環すると考えられるが、非臨床試験において、本薬を反復投与した際の薬物動態については未変化体の蓄積性を検討した結果のみであり、代謝物の蓄積性に関する結果は得られていない。以上を踏まえ、本薬経口投与時の代謝物の蓄積性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

マウス、ラット、イヌ及びサルにおいて、本薬は経口投与後速やかに代謝され、動物種により生成割合は異なるものの、血漿中代謝物としていずれも代謝物 M3、M4、M12、M14 及び M15 が認められた。ヒト血漿中においては、主代謝物として M3 及び M14 が認められ、その他の代謝物の放射能が血漿中総放射能に占める割合は 10.0%以下であった（海外ヒトマスバランス試験〈SA0011：参考資料〉）。各動物種において、経口投与後の代謝物を含む血漿中総放射能の大部分は、投与後 48 時間以内に速やかに排泄されることが示唆されており、また、ラットにおける組織分布の検討においても放射能の顕著な組織残留性は認められなかった。これらの試験においてはヒト血漿中で認められた主代謝物である M3 及び M14 を含めて評価されており、いずれの試験においても代謝物の蓄積性を示唆する結果は認められないことから、反復投与による代謝物の蓄積性に関する検討は実施しなかった。

ヒトにおける代謝物の蓄積性については、第 I 相反復投与試験において、本薬 24 μ g を 1 日 2 回 7 日間反復経口投与したとき、代謝物 M3 の血漿中濃度推移に蓄積性は認められなかった。また、ヒトマスバランス試験（SA0011）において、血漿中放射能濃度の半減期は分布相で 1.73 時間、消失相で 2.98 時間であったことから、長い半減期を有する代謝物は無いと考えられた。以上より、本薬の反復投与により代謝物が蓄積する可能性は低いものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬を経口投与した場合、未変化体はほとんど血中に検出されず、大部分が代謝物として検出されることから、本来であれば非臨床試験においても、本薬を反復経口投与した際の代謝物の蓄積性について検討すべきであったと考える。ただし、ヒトにおいて本薬 7 日間反復経口投与時の代謝物の蓄積性が検討されており、ばらつきが大きい一因に判断することは困難であるものの顕著な蓄積傾向は認められていないこと（「4. 臨床に関する資料（ii）臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略>（3）国内第 I 相反復投与試験」の項参照）、臨床試験で投与期間の長期化に伴って全身性の有害事象発現頻度が増加する傾向は認められていないことから（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（2）安全性について」の項参照）、現時点で得られている情報からは、代謝物の蓄積に関して大きな問題は認められていないと考える。

（3）代謝物によって薬物相互作用が生じる可能性について

機構は、血中に存在する本薬の代謝物が CYP 等を阻害/誘導することで他剤との薬物相互作用を引き起こす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外で実施されたヒトマスバランス試験（SA0011）で認められた代謝物である M3 及び M14

について、これらの代謝物を介した薬物相互作用に関する検討は実施していない。しかし、 PGE_1 並びにその誘導体であるミソプロストール及びリマプロストについて CYP の阻害/誘導作用は報告されていないことから、 PGE_1 と化学構造が類似している M3 及び M3 が PGE_1 と同様の経路で代謝され生成した代謝物と考えられる M14 も CYP の阻害/誘導作用がないと推測される。

なお、本薬をヒト肝ミクロソームと 15 分間インキュベートした際、M3 が 75%以上生成していることから（表 8）、未変化体を用いて実施した CYP 分子種に対する阻害/誘導作用（それぞれヒト肝ミクロソーム及びヒト肝細胞を用いて評価）を検討した試験において、M3 も含めて評価できているものとする。

機構は、ヒトで全身循環すると考えられる主な代謝物（特に未変化体と同様に薬理作用を有する M3）について CYP 等による薬物相互作用を検討することが適切であったと考えるが、ヒト肝ミクロソームにおける本薬の各 CYP 分子種に対する阻害/誘導作用の検討において、処理中に生成した M3 の影響についてもある程度は評価されていると考えられる。なお、当該検討において本薬が CYP2A6 を阻害する可能性が示唆されていることから、少なくともこれらの情報について添付文書で情報提供する必要があると考える。

(4) 薬物動態の種差及び性差について

申請者は、ラットにおける単回経口投与試験において、雄より雌で血漿中放射能濃度の $C_{\max}$ 及び AUC、並びに組織中放射能濃度が高い傾向が認められている理由、また、ラットにおける主な排泄経路は尿中排泄であるのに対し、イヌにおける主な排泄経路は糞中排泄であり、動物種により排泄経路が異なる傾向が認められている理由について、以下のように考察している。

肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝試験において、ラットでは雄で代謝が速い傾向が認められている（表 8）。ラットの尿中及び糞中には本薬の代謝物のみが検出されることから、本薬は代謝を経た後に排泄されと考えられ、代謝の遅い雌において未変化体の $C_{\max}$ 及び AUC が高い傾向が認められ、また、組織分布についても血漿中放射能濃度推移の雌雄差が反映されたものとする。

排泄経路について、ラット以外の動物種における本薬の吸収率の検討はなされていない。しかし、経口投与時の尿中排泄率から、マウスで 50%以上、ウサギ、イヌ及びサルで 70%以上が消化管で吸収されることが示唆される¹⁶一方、雄性ラットにおける見かけの吸収率は 34.3%であった。したがって、ラットでは他の動物種と比較して吸収率が低く、吸収されなかった本薬が糞中に排泄されたものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

本薬標識体投与時の血漿中放射能濃度の $C_{\max}$ 及び AUC に認められた性差及び排泄経路の種差について、申請者は性又は動物種による本薬の代謝速度及び吸収率の差異の点から説明して

¹⁶ 雄性マウス、雌性ウサギ、雄性サルに本薬の [^3H] 標識体を単回経口投与したときの 0～48 時間の範囲で得られた尿中排泄率のデータ（参考資料）

いるが、このような性差及び種差の原因は明らかにはなっていないと考える。

なお、ヒトにおいては、国内第Ⅰ相単回投与試験において、本薬血漿中未変化体濃度は総ての被験者で定量下限値未満であったが、代謝物 M3 の $C_{\max}$ 及び AUC は女性の方が高い傾向が認められている。しかし、各被験者の血漿中 M3 濃度推移は、個人間のばらつきが大きく、必ずしも一概に女性の方が男性より高い血漿中濃度推移を示す結果とはなっていないこと、また、限られた症例数における検討結果であることを踏まえると、国内第Ⅰ相単回投与試験で得られた薬物動態の結果を以て、女性の方が代謝物 M3 の血漿中濃度が高く推移する傾向があると判断することは困難と考える。

(iii) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本薬の毒性試験として、単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験、生殖発生毒性試験及びその他の毒性試験（抗原性試験、代謝物の遺伝毒性試験及び流産誘発性を評価するための試験）が実施された。なお、毒性試験では、特に言及しない限り、溶媒には MCT が用いられた。

(1) 単回投与毒性試験（4.2.3.1-1 及び 4.2.3.1-2：試験番号 403415 及び 600116）

ラットに媒体（ポリエチレングリコール 400）、本薬 30、60 又は 120mg/kg を単回経口投与した結果、30mg/kg で雌 2/5 例、60mg/kg で雄 1/5 例及び雌 2/5 例、120mg/kg で全例（雌雄各 5 例）に死亡が認められ、概略の致死量は雄で 60mg/kg、雌では 30mg/kg と判断されている。主な毒性所見として、自発運動の低下、軟便、流涙、呼吸緩徐、体重減少、精巣及び副生殖器（精巣上体、精囊及び前立腺）の小型化が認められ、死亡例では副腎の大型化、腺胃粘膜の暗赤色化が認められた。

イヌに媒体、本薬 20 又は 40mg/kg を単回経口投与した結果、死亡例は認められず、概略の致死量は雌雄ともに 40mg/kg 超と判断されている。主な毒性所見として、20mg/kg 群以上の雌雄で自発運動の低下、軟便あるいは下痢便、泡沫状胃液嘔吐、流涙及び流涎、体重増加抑制（雌のみ）、40mg/kg 群の雌雄で水様便、下眼瞼弛緩、腹臥位姿勢、耳介内側と顔面の紅潮、体重増加抑制（雄のみ）が認められた。なお、剖検では投与に関連した変化は認められなかった。

(2) 反復投与毒性試験

反復投与毒性については、マウス（13 週間）、ラット（4 及び 26 週間）、イヌ（4 及び 39 週間）における経口投与試験が実施された。

反復投与試験で認められた本薬投与による主な所見として、① 軟便、下痢（マウス、ラット及びイヌ）及び流涎（ラット及びイヌ）、② 腹部膨満（マウス及びラット）及び尿中電解質排泄量の低下（イヌ）、③ 胃の境界縁の肥厚と同部位における増殖性病変（マウス及びラット）、④ 嘔吐（イヌ）、副腎重量の増加（マウス、ラット及びイヌ）、胸腺重量の低下（マウス及びラット）、副腎皮質の過形成（ラット及びイヌ）及び胸腺の萎縮（ラット）、⑤ 摂水量の増加、尿量の増加、血清総タンパク量の低下及びタンパク分画の変動（マウス及びラット）等が認められた。①～⑤の所見について、申請者は、①は薬理作用による変化、②は薬理

作用による二次的な変化、③は刺激性による変化、④は機序不明の変化¹⁷、⑤は毒性学的に意義のない又は低い変化と考察し、無毒性量の設定にあたっては、過剰な薬理作用による変化とその二次的な変化、ヒトに外挿できない変化¹⁸等については、その設定基準から除外している。

なお、本薬の平均血漿中濃度は、いずれの反復投与試験においても用量依存的に増加し、反復投与による蓄積性は認められなかった。また、血漿中濃度は総じて雌雄で同等であったが、ラット 26 週間反復経口投与試験では雄より雌でやや高かった（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 吸収 (2) 反復経口投与試験」の項参照）。

1) マウス 13 週間反復経口投与試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 XXXXXXXXXX 〈参考資料〉)

マウスに媒体、本薬 0.01、0.1、1 又は 5mg/kg/日¹⁹を 13 週間反復経口投与した結果²⁰、死亡例は認められず、5mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下、雄では体重増加抑制及び副腎重量の増加が認められた。無毒性量は 1mg/kg/日と判断されている。

2) ラット反復経口投与試験 (4.2.3.2-3 及び 4.2.3.2-4 : 試験番号 500116 及び 550218)

ラットに媒体 (1%PS80)、本薬 0.04、0.2 又は 1mg/kg/日²¹を 4 週間反復経口投与後、4 週間の回復性 (媒体群及び 1mg/kg/日群のみ)を確認した結果、死亡例は認められず、1mg/kg/日群の雌雄で消化管の膨満、副腎の重量増加、大型化及び皮質束状帯の過形成 (雄 8/10 例、雌 6/10 例)、雄で体重増加抑制及び胸腺重量の低下、雌で胸腺皮質の軽度な萎縮が認められた。これらの所見は、雄の副腎重量の増加を除き回復性を示した。無毒性量は雌雄ともに 0.2mg/kg/日と判断されている。

また、ラットに媒体 (1%PS80)、本薬 0.016、0.08 又は 0.4mg/kg/日を 26 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められず、0.4mg/kg/日群の雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。無毒性量は雄で 0.08mg/kg/日、雌では 0.4mg/kg/日と判断されている。

3) イヌ反復経口投与試験 (4.2.3.2-6 及び 4.2.3.2-7 : 試験番号 640316 及び 670119)

イヌに媒体、本薬 0.01、0.07 又は 0.5mg/kg/日²²を 4 週間反復経口投与後、4 週間の回復性 (媒体群及び 0.5mg/kg/日群のみ)を確認した結果、死亡例は認められず、0.07mg/kg/日群以上の雌雄で嘔吐、及び雄で副腎重量の増加、0.5mg/kg/日群の雌雄で自発運動の低下及び副腎皮質の球状帯の過形成 (雄 1/3 例、雌 3/3 例)、雄で副腎の大型化が認められた。これらの所

¹⁷ ④の変化のうち、副腎及び胸腺への影響は下痢、腹部膨満及び嘔吐がみられる高用量で認められており、一般状態の悪化によるストレスが原因の一つとして考えられている。なお、副腎皮質の過形成には回復性が認められた

¹⁸ ③の変化は、マウスの 0.1mg/kg/日群以上 (13 週間)、ラットの 0.016mg/kg/日以上 (雄) 及び 0.08mg/kg/日以上 (雌) (26 週間) で認められた。病理組織学的検査では、境界縁に局限して扁平上皮の過形成あるいは上皮基底細胞の増生が認められたが、刺激性物質の経口投与により、胃の境界縁粘膜の過形成、腺胃の糜爛や潰瘍等が認められることが報告されていることから (実中研前臨床研究報 11(1): 39-59, 1985)、申請者は、当該所見は本薬の直接的な刺激によるものであり、また、前胃はげっ歯類に特徴的な形態であること、イヌでは同様の所見は認められないことから、当該所見はヒトには外挿できないと考察している

¹⁹ 1mg/kg/日群の動物において、生前検査の評価項目に対して明らかな影響が認められないことを確認した時点 (雄: 4 週目、雌: 2 週目) で、当該投与群とそれに対応する対照群を追加した

²⁰ 無処置群も設定された

²¹ 2 週間反復経口投与による用量設定試験 (媒体、本薬 0.008、0.04、0.2、1 又は 5mg/kg/日) で、5mg/kg/日群の雌 1 例で死亡が認められたため、高用量群として 1mg/kg/日群が設定された

²² 2 週間反復経口投与による用量設定試験 (媒体、本薬 0.04、0.2、又は 1mg/kg/日) で、1mg/kg/日群で体重減少及び尿検査値の異常が認められたため、高用量群として 0.5mg/kg/日群が設定された

見は、0.5mg/kg/日群の副腎皮質の球状帯の過形成（雄 1/2 例）を除き回復性を示した。無毒性量は雌雄ともに 0.01mg/kg/日と判断されている。

また、イヌに媒体、本薬 0.002、0.01 又は 0.05mg/kg/日を 39 週間反復経口投与した結果、死亡例は認められず、0.01mg/kg/日群以上の雌雄で高頻度の嘔吐が認められた。無毒性量は雌雄ともに 0.002mg/kg/日と判断されている。

(3) 遺伝毒性試験(4.2.3.3.1-1～3 及び 4.2.3.3.2-1:試験番号 900915、971415、7142-106 及び 940315)

遺伝毒性については、細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来線維芽（CHL）細胞を用いた染色体異常試験、マウスリンフォーマ TK 試験、及びマウスを用いた小核試験が実施され、いずれも陰性結果が得られた。

(4) がん原性試験

がん原性試験として、マウス及びラットにおける 104 週間経口投与試験が実施された。

1) マウスにおける 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-1：試験番号 7142-109）

B6C3F1 マウスに媒体、本薬 0.025、0.075、0.2 又は 0.5mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した結果、本薬に関連する腫瘍性病変は認められなかった。一方、非腫瘍性病変として、本薬群の雌及び 0.075mg/kg/日群以上の雄で胃重量の有意な増加及び腺胃の粘膜上皮の過形成の発生頻度の増加が認められ、0.075mg/kg/日群以上の雌及び 0.2mg/kg/日群以上の雄では前胃の境界縁及び粘膜上皮の過形成の発生頻度の増加が認められた。これらの所見は本薬投与に起因するものと考えられるが、前胃については、げっ歯類に特徴的な形態であることから、ヒトには外挿できない変化であると考えられている（「(2) 反復投与毒性試験」の項参照）。一方、腺胃の粘膜上皮の過形成については、発現機序は不明であるが、明確な用量依存性はなく、胃では腫瘍性病変が認められないことから、この過形成は腫瘍に至る不可逆性病変ではないと考察されている。また、ラットがん原性試験においては腺胃の粘膜上皮の過形成は認められないことから、当該所見はマウスの胃に特異的な変化であると考えられている。なお、本薬の臨床試験（長期試験を含む）及び米国における 2006 年の発売以降 5 年間にわたる市販後安全性調査において、本薬による胃がんの発生は報告されていない。

以上より、本薬はマウスにおいてがん原性を示さないと判断されている。

2) ラットにおける 104 週間がん原性試験（4.2.3.4.1-2：試験番号 7142-100）

SD 系ラットに媒体、本薬 0.02、0.1 又は 0.4mg/kg/日を 104 週間反復経口投与した結果、本薬群の雌雄で肝臓及び胃の平均絶対重量の増加、前胃の粘膜及び壁の肥厚、並びに粘膜の隆起部位及び腫瘍が認められた。病理組織学的検査では、本薬群の雌雄の前胃において粘膜の過形成、角化亢進及び浮腫等の発生頻度の増加が、0.1mg/kg/日以上雄では扁平上皮乳頭腫の発生頻度の増加が認められた。肝臓では、0.4mg/kg/日群の雌で好塩基性変異肝細胞巣の発生頻度の増加（媒体、本薬 0.02、0.1、0.4mg/kg/日群の順に、4/65、5/65、5/65、19/65 例）及

び重症度²³の上昇、並びに肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向（同様に、0/65、0/65、1/65、5/65例）が認められた。本薬は遺伝毒性が陰性であり、マウスのがん性試験では特記すべき所見は認められないこと、また、0.4mg/kg/日は、体表面積当たりで換算したときのヒトでの等価用量（HED²⁴）で64μg/kg/日に相当し、本薬の予定臨床用量である48μg/日²⁵に対して80倍の安全域を有することから、ヒトへの外挿可能性は低いと考察されている。また、0.4mg/kg/日群の雄では精巣間質細胞腺腫の発生頻度が増加したが、明確な用量依存性はなく、対照群でも間質細胞の過形成の発生数が多かったこと、間質細胞腺腫と過形成の明確な鑑別は困難であることを考慮して間質細胞腺腫と過形成の発生数を合算した結果、本薬群に有意な増加は認められなかったことから、精巣間質細胞腺腫の発生頻度の増加は本薬投与に起因するものではないと考察されている。

以上より、本薬はラットにおいてがん原性を示さないと判断されている。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性については、ラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。母動物に死亡、体重増加量の減少又は体重減少、摂餌量の減少が認められる用量で、着床率、出産、新生児の生存、胚・胎児の成長及び発育への影響、並びに軟部組織の奇形の増加が認められた。なお、親動物では、反復投与毒性試験と同様に本薬の薬理作用あるいはその二次的な変化として、軟便、流涎及び腹部膨満等の所見が認められた。また、ラットにおいて本薬の胎盤移行性が認められた（「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 3) ラットにおける胎盤通過性」の項参照）。

1) ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験（4.2.3.5.1-1：試験番号 100116）

雌雄ラットに媒体（1%PS80）、本薬 0.04、0.2 又は 1mg/kg/日を、雄は交配前 4 週間から剖検まで（9 週間）、雌は交配前 2 週間から妊娠 7 日まで反復経口投与した結果²⁶、1mg/kg/日群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量の減少が、雄で体重減少、消化管の膨満及び副腎の大型化が認められた。また、雄で精巣上体の絶対重量の減少、雌で着床数及び生存胚数の減少、並びに吸収胚数の増加傾向が認められたが、精巣、精巣上体あるいは卵巣に器質的变化はなく、精子検査、発情回数、交配までの日数、交尾率、黄体数、着床率や着床前死亡数及びその率等に有意な影響は認められなかった。なお、1mg/kg/日群の雄と交配した無処置の雌の着床数及び生存胚数に影響は認められなかった。無毒性量は、親動物の一般毒性について 0.2mg/kg/日、生殖能について 1mg/kg/日、胎児については 0.2mg/kg/日と判断されている。

2) ラット胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-2：試験番号 7142-102）

²³ 重症度の判定は、次の 5 段階評価の基準（1：極少（Minimal）、2：軽度（Slight）、3：中等度（Moderate）、4：著明（Marked）、5：重度（Severe））によりスコア化して行った。全解剖例における重症度スコア平均は、対照群の雌及び 0.4mg/kg/日群の雌でそれぞれ 0.1 及び 0.6、好塩基性変異細胞巣が認められた例における重症度スコア平均はそれぞれ 1.6 及び 2.1 であり、いずれの場合も 0.4mg/kg/日群の重症度スコア平均は対照群に比べて 0.5 の上昇であり、その多くは中等度以下の所見であった

²⁴ Human Equivalent Dose

²⁵ ヒト体重を 60kg とすると 0.8μg/kg/日

²⁶ 雌のみ無処置群も設定された

妊娠ラットに媒体、本薬 0.02、0.2 又は 2mg/kg/日²⁷を妊娠 6 日から 17 日まで反復経口投与した結果、2mg/kg/日群において本薬投与に関連すると考えられる瀕死屠殺例が認められ、剖検では副腎の大型化及び黒色化、腸管の膨満が認められた。また、2mg/kg/日群の母動物では平均体重及び平均摂餌量の減少、平均妊娠子宮重量の減少等が認められ、剖検では前胃粘膜の隆起部位の発生頻度に用量依存的な増加が認められた。胎児について、低体重、早期の胚吸収及び軟部組織の奇形²⁸の発生頻度の増加が認められた。なお、母動物における平均妊娠子宮重量、胎児における低体重、早期の胚吸収及び軟部組織の奇形は、母動物の毒性（平均体重及び平均摂餌量の減少）を反映した結果と考察されている。無毒性量は、母動物の一般毒性及び胎児について 0.2mg/kg/日と判断されている。

3) ウサギ胚・胎児発生に関する試験（4.2.3.5.2-4：試験番号 7142-104）

妊娠ウサギに媒体、本薬 0.01、0.03 又は 0.1mg/kg/日²⁹を妊娠 7 日から 20 日まで反復経口投与した結果、0.1mg/kg/日群で母動物の平均摂餌量の減少及び平均体重変化量の増加抑制が認められた。胎児に異常は認められなかった。無毒性量は、母動物の一般毒性について 0.03mg/kg/日、胎児について 0.1mg/kg/日と判断されている。

4) ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（4.2.3.5.3：試験番号 7142-105）

妊娠ラットに媒体、本薬 0.02、0.2 又は 1mg/kg/日³⁰を妊娠 6 日から授乳 20 日まで反復経口投与した結果、1mg/kg/日群で母動物（F₀）に死亡が認められた（5/25 例³¹）。また、1mg/kg/日群の母動物（F₀）では、早期の胚吸収（1/25 例）及びすべての出生児（F₁）の死亡（12/25 例）が認められたが、妊娠期間中に平均摂餌量及び平均体重の減少が認められていることから、母動物の栄養状態の悪化に起因するものと考察されている。また、死亡した出生児では衰弱、蒼白、冷触感及び消瘦が観察され、胃内には乳汁が確認できず、死亡は出産直後に認められていることから、難産あるいは母動物の哺育の欠如が原因であるとも考察されている。母動物の剖検では、前胃粘膜の隆起部位が高頻度で認められた（17/25 例）。出生児（F₁）については、平均生存出生児数の減少及び低体重（出生時及び離乳前）が認められた。胎児（F₂）に本薬の影響は認められなかった。無毒性量は、母動物（F₀）の一般毒性及び出生児（F₁）について 0.2mg/kg/日、出生児（F₁）の受胎能について 1mg/kg/日と判断されている。

(6) その他の毒性試験

²⁷ 用量設定試験（媒体、本薬 0.016、0.08、0.4 又は 2mg/kg/日）の結果から、本試験における高用量として 2mg/kg/日を設定した

²⁸ 逆位、口蓋裂、心臓の心室中隔欠損、肺葉の異常及び水腎症

²⁹ 用量設定試験（媒体、本薬 0.003、0.01、0.03 又は 0.1mg/kg/日）において、0.1mg/kg/日で体重減少及び摂餌量の低下が認められたため、0.1mg/kg/日は母動物に対する毒性を示す用量であることが予想され、本試験の高用量として設定された

³⁰ ラット胚・胎児発生に関する試験の結果から、1mg/kg/日が明らかな毒性兆候を示すと予想されたため、1mg/kg/日を最高量に設定した

³¹ 妊娠期間中 2 例、出産時 3 例

その他の毒性試験として、抗原性試験、代謝物の遺伝毒性試験及び流産誘発性を評価するための試験が実施された。

1) モルモットにおける抗原性試験 (4.2.3.7.1-1 : 試験番号 800919)

モルモットに本薬 0.002 又は 0.02mg/kg/日 (媒体 : 1%PS80) を経口投与 (5 回/週×3 週)、あるいは本薬 0.02mg/kg/日 (媒体 : 1%PS80) 又は陽性対照として卵白アルブミン (EA) をフロイント完全アジュバントと等量混合したものを皮下投与 (1 回/週×3 週) し、本薬 (10µg/匹) あるいは EA (2mg/kg) の静脈内投与による能動的全身性アナフィラキシー (ASA) 及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA) 反応を検討³²した結果、ASA 及び PCA 反応ともに陰性の結果が認められ、本薬は抗原性を有しないと判断されている。

2) 代謝物の遺伝毒性試験 (4.2.3.7.6-1~4 : 試験番号 901021、900921、971921 及び 971821)

代謝物 M3 の遺伝毒性について、細菌を用いた復帰突然変異試験、及び CHL 細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれも陰性結果が得られた。

3) 流産誘発性を評価するための試験

① モルモットにおける流産誘発性を評価するための試験 (4.2.3.7.7-2 : 試験番号 4619-002)

モルモットに媒体、本薬 0.001、0.01 又は 0.025mg/kg/日³³を推定妊娠 40 日から 53 日まで反復経口投与した結果、0.025mg/kg/日群で投与後 5 日から 11 日目に死亡又は瀕死屠殺が認められ (4/24 例³⁴)、投与後 8 日から 14 日目に流産が認められた (5/24 例)。死亡、瀕死屠殺又は流産した動物では、立毛、限局性脱毛、冷触感、膻周囲の赤色物、自発運動の低下、振戦、脱水、少量の硬い便等が、流産した動物では、流産に先行して摂餌量及び摂水量の低下、又は体重減少が認められた。また、0.001mg/kg/日群以上で体重増加量に用量依存性の減少が認められた。各群 5 例のサテライト動物で血清プロゲステロン濃度を測定した結果、投与群間で有意差は認められなかった。以上より、本薬は直接的な流産誘発性を有さないものの、明らかな母体毒性が認められる場合は、本薬投与により死亡、自然流産及びその他一般状態所見が顕在化する可能性があると考えられている。

なお、機構は、血清プロゲステロン濃度の測定値について、個体間及び各測定ポイントにおけるばらつきが大きく、当該測定値と流産との関連性や何らかの可能性について考察することは困難であると考ええる。

② アカゲザルにおける流産誘発性を評価するための試験 (4.2.3.7.7-3 : 試験番号 4619-001 及び 4619-002)

アカゲザルに媒体、本薬 0.01 又は 0.03mg/kg/日を妊娠 110 日から 130 日まで反復経口投与した結果、母動物及び胎児、並びに血清プロゲステロン濃度に本薬投与に関連した異常は認

³² 無処置群が陰性対照とされた

³³ 用量設定試験 (媒体、本薬 0.005、0.02、0.04 又は 0.08mg/kg/日) において、用量に依存して体重増加量又は体重の減少が認められ、0.04mg/kg/日以上群で死亡率、流産例数及び一般状態変化の増加が認められたため、本試験における高用量として 0.025mg/kg/日を設定した

³⁴ 死亡した 4 例のうち 1 例は投与手技に起因する

められなかった。なお、0.01 及び 0.03mg/kg/日群の各 1 例で妊娠 149 日目に早産が、0.01mg/kg/日群の 1 例では妊娠 141 日目に流産が認められたが、早産については母動物の授乳及び新生児に異常はなく、その発現率は試験実施施設の背景データの範囲内であること、流産については 0.03mg/kg/日群では認められていないことから、いずれも本薬投与との関連性は否定されている。

<審査の概略>

(1) がん原性試験の結果について

機構は、ラットがん原性試験において認められた肝臓の好塩基性変異細胞巢及び肝細胞腺腫の発生と本薬投与との関連性、及びヒトへの外挿性について説明するよう申請者に求めた。また、米国及びスイスの本薬の添付文書では、ラットのがん原性試験結果が情報提供されていることから、本邦の添付文書で情報提供する必要性について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

好塩基性変異細胞巢については、発生頻度が用量依存的に増加する傾向がみられ、高用量である 0.4mg/kg/日群の雌では対照群と比べて統計学的な有意差が認められたこと、また重症度の上昇が認められたことから、本薬の投与に関連するものと考えられる。また、同群の雌で増加傾向が認められた肝細胞腺腫（発生頻度：5/65 例、8.0%）について、同一施設同一系統での背景データ（1999 年～2009 年）を調査した結果、発生頻度は 1 試験あたり 0～3.3%の範囲にあり、計 14 試験中 7/854 例（0.8%）に発生が認められた。また、本薬のがん原性試験が実施された時期の背景データは 7/798 例（0.9%）であり、直近の背景データとの間に大きな違いはなかった。したがって、本薬における肝細胞腺腫の発生頻度は試験実施施設の背景データに比較して高く、本薬投与との関連性を疑わせるものであるが、統計学的な有意差が認められないことから、本薬投与との関連性があると結論付けることはできない。さらに、ラットにおける 0.4mg/kg/日は、体表面積当たりで換算したときの HED で 64µg/kg/日に相当し、本薬の予定臨床用量である 48µg/日に比べ、80 倍の安全域³⁵があり、また、マウスでは当該所見が認められないことを考慮すると、本薬の臨床使用においてこれらの所見が発生する可能性は低いと考える。

一方、米国においては、本薬の審査の過程において、がん原性試験実施施設での腫瘍発生頻度に関する背景データ及び試験成績を米国食品医薬品局（以下、「FDA」）に提出したところ、雄ラットでは精巢間質細胞腺腫の発生率が、雌ラットでは肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度が、いずれも用量依存的に増加すると結論されたことから、添付文書においてがん原性試験の結果を記載することとなった。また、スイスの添付文書は、米国の添付文書を参考に作成されたものである。

ただし、マウスがん原性試験では腫瘍発生に関して特記すべき所見がないこと、雌ラットで認められた肝細胞腺腫は良性腫瘍であり、その発生頻度には用量依存性が認められるものの、高用量群と対照群との比較において統計学的な有意差は認められないこと、ラットで認められ

³⁵ 中用量群である 0.1mg/kg/日群における相対的な曝露率（安全域）は 20 倍

た精巣間質細胞腺腫については、高用量群で対照群と比べ有意な発生頻度の増加が認められたものの、間質細胞の過形成の発生頻度は対照群の方が高く、過形成と間質細胞腺腫との区別の困難さを考慮してこれら増殖性の所見の発生頻度を合算したところ、対照群と比較して本薬群で統計学的に有意な増加は認められなかったこと、の理由から、本邦の添付文書において注意喚起を行う必要性は低いと考え、申請時点では特段の注意喚起を設定しなかった。しかし、機構からの指摘、並びに本薬の CCDS (Company Core Data Sheet) においてがん原性試験に関する記載が加えられたことを踏まえ、本邦の添付文書においても、ラットがん原性試験の結果について記載することとする。

機構は、ラットがん原性試験で認められた結果は、いずれも本薬投与との関連性が疑われるものの、マウスがん原性試験では腫瘍発生に関して特記すべき所見がないこと、本薬は遺伝毒性が陰性であること、いずれの腫瘍についても発生機序が不明であること、また、腫瘍の認められた用量と予定臨床用量との間には 80 倍の安全域があること、さらに、当該試験成績について添付文書に記載し情報提供する旨が回答されたことから、ラットがん原性試験で認められた懸念事項に対して臨床使用時の安全性は担保できるものと判断し、申請者の回答を了承した。

(2) 代謝物の毒性について

機構は、海外で実施されたヒトマスバランス試験 (SA0011) において、代謝物 M3 及び M14 の血漿中放射能濃度は総放射能濃度の 10%以上を占めていることから、ヒトにおける本薬の代謝物の安全性について申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ヒトマスバランス試験 (SA0011) において、本薬の [³H] 標識体 72μg 単回経口投与時に認められた代謝物 M3 及び M14 の血漿中放射能濃度の実測値は、それぞれ最大で 54.8pg/mL (投与 1 時間後) 及び 180pg/mL (投与 2 時間後) であった。一方、ラットに本薬の [³H] 標識体 50μg/kg を単回経口投与した際の M3 及び M14 の血漿中濃度はそれぞれ最大で 280pg/mL 及び 3,900pg/mL であり (試験番号 ■■■■)、ヒトで認められた血漿中濃度よりも高かった。ラットを用いた反復投与毒性試験での無毒性量は 50μg/kg/日よりも高く、当該用量では顕著な毒性は認められていない。代謝物 M3 は未変化体と同様に薬理作用を有することから、動物で認められた毒性所見に代謝物 M3 が関与している可能性は否定できないが、血漿中濃度の比較から、ヒトに予定臨床用量 (48μg/日) を投与した際に代謝物 M3 による毒性が発現する可能性は低いと考えている。なお、代謝物 M14 については、薬理作用も認められておらず、また代謝物 M3 と同様に血漿中濃度の比較から、ヒトにおける毒性発現に関与する可能性は低いと考える。

機構は、以下のように考える。

申請者は、ヒトマスバランス試験で得られた代謝物の血漿中放射能濃度に基づき代謝物がヒトに及ぼす影響について検討しているが、当該試験は単回投与試験であるため、本薬を反復投与した際の代謝物の血漿中濃度を考慮した上で考察する必要があると考える。しかし、代謝物の蓄積に関しては、「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <審査の概略> (2) 反復投与時の代

謝物の蓄積性について」の項に記載したように、懸念が完全に払拭できている状況ではないものの、現時点で得られている情報からは代謝物の蓄積に関して大きな問題はないと考えられることから、申請者の回答を了承した。

(3) 本薬の生殖発生毒性について

機構は、各生殖発生毒性試験において、胚・胎児で認められた所見が母動物に対する本薬の毒性、難産、哺育の欠如等に起因すると判断した根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ラット胚・胎児発生に関する試験では、胚・胎児の影響（早期の胚吸収及び軟部組織の奇形の頻度増加）が認められた 2mg/kg/日群の母動物において、妊娠 8 日目³⁶までに過度の体重減少（体重変化³⁷：-20～-38g、対照群平均値は 10.3g）及び摂餌量の減少（摂餌量変化³⁸：-4～-12g、対照群平均値は 1.4g）が認められた。また、ラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、出生後の新生児に死亡が多く認められているが、母動物の妊娠中の投与期間における体重増加量は小さく（体重変化³⁹：38～95g、対照群平均値は 119.5g）、摂餌量には総じて減少（摂餌量変化⁴⁰：2～-7g、対照群平均値は 1.2g）が認められた。また、妊娠中の母動物に低グルコースの餌を与えた場合に、妊娠期間の延長、胎児死亡の増加、出産後 6 時間以内の新生児死亡の増加が認められること（J Nutr 120: 1028-1036, 1990）、及び雌ラットの給餌制限を交配前 28 日から授乳開始後 14 日まで行った場合には、体重減少、受胎率の低下、生存出産胎児数の低下が認められること（Am J Clin Nutr 41: 979-987, 1985）、並びに母体毒性が認められる用量での胚・胎児死亡や、低頻度の奇形（肋骨・脊椎・胸骨分節の欠損、口蓋裂）は、本質的に母体毒性の結果であると示唆されていること（Teratology 31: 129-153, 1985）が報告されていることから、本薬投与時にみられた胚・胎児への影響は、母動物への毒性、特に摂餌量の低下による栄養状態の変化によるものと考えられた。

機構は、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験について、0.2mg/kg/日群以上の母動物では受胎能が低下し、また、0.2mg/kg/日群では着床数及び生存胚数の減少傾向が認められることから、これらの所見の発生機序及び本薬との関連性、並びに本薬の薬理作用であるプロスタグランジン様作用が影響を及ぼしている可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

0.2mg/kg/日群及び 1mg/kg/日群の雌雄各 3 例のペアで受胎が確認できなかったが、1mg/kg/日群の雄については、その後無処置の雌と交配させたところ、先に受胎が確認できなかった雄動物でもペアの雌に妊娠が確認された。この結果と精子検査、精巣及び精巣上体の病理組織検査に異常が認められなかったことを合わせ、本薬が雄性生殖器に影響を与える可能性は低いと考えている。妊娠が認められなかった雌では、卵巣に器質的变化は認められておらず、不妊の発生機序は不明である。なお、当該試験において、無処置の雌と交配させた際に 2/19 例に不

³⁶ 投与 2 日目

³⁷ （妊娠 8 日目の体重）－（妊娠 6 日目の体重）

³⁸ （投与期間中 1 日平均摂餌量）－（投与開始前 1 日平均摂餌量）

³⁹ （妊娠 20 日目の体重）－（妊娠 6 日目の体重）

⁴⁰ 注釈 38 と同様

妊が認められたこと、PGE₁ α -cyclodextrin 包接化合物 (PGE₁-CD) での生殖発生毒性試験 (現代医療 10: 719-737, 1978) においても対照群で 2/20 例の不妊が認められていることから、本薬投与群で認められた頻度での不妊は自然発症的にも起こるものと考えた。また、プロスタグランジンの初期胚発生に対する影響については、PGE₁-CD を腹腔内投与した雌と無処置の雄を交配、又は PGE₁-CD を腹腔内投与した雄に無処置の雌を交配した結果、雌に 0.2mg/kg/日を投与した群で着床数、着床率及び生存胎児数の低下が認められている (現代医療 10: 719-737, 1978)。このことから、本薬群でみられた着床数及び生存胎児数の低下がプロスタグランジン様作用により発現した可能性が考えられるが、PGE₁ 受容体は 4 つのサブタイプ (EP1、EP2、EP3 及び EP4) があり、PGE₁ はすべてのサブタイプにアゴニストとして作用するのに対し、本薬は EP2 及び EP3 受容体に弱いアゴニスト作用を有するのみである。また、EP2 受容体のノックアウトマウスでは、着床には影響はないが受精が阻害されること (Proc Natl Acad Sci 96: 10501-10506, 1999)、EP3 受容体の活性化が着床に必須である子宮内膜間質細胞の脱落膜化に関与するという (Biol Reprod 56: 308-379, 1997) が報告されていることから、本薬の EP2 及び EP3 受容体アゴニスト作用は、むしろ着床を助長する可能性が考えられ、親動物の生殖機能に悪影響を与えている可能性は低いと考えられた。

機構は、本薬投与における胚・胎児への影響が母動物の毒性に起因し、本薬の薬理作用であるプロスタグランジン様作用が親動物の生殖機能に影響を与えている可能性は低いとする申請者の説明は理解可能と考える。しかし、「(4) 本薬の胎盤通過性について」の項に示したように、本薬及び活性代謝物と考えられる代謝物 M3 にはその割合は不明であるものの胎盤を通過する可能性が認められていること、また、機序は不明ではあるものの本薬投与によりモルモットで流産が認められていること (「(5) 本薬の流産誘発性について」の項参照)、さらに、代謝物 M3 のプロスタグランジン受容体アゴニスト作用の有無、及び作用がある場合はその活性の強さについては検討されていないことを踏まえると、胚・胎児への影響及び親動物の生殖機能に与える影響が本薬のプロスタグランジン様作用に起因する可能性も完全には払拭できていないと考える。したがって、生殖発生毒性試験における胎児への影響に関して、添付文書において適切に情報提供する必要があると考える。(なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起の方策については、「(5) 本薬の流産誘発性について」の項及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 特別な患者について 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者について」の項に記載した)。

(4) 本薬の胎盤通過性について

機構は、ラットにおいて本薬の胎盤移行性が認められていることから (「(ii) 薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 分布 3) ラットにおける胎盤通過性」の項参照)、本薬が胎盤を通過することにより、着床数、生存胚数及び奇形の発現に影響を及ぼす可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本薬の胎盤通過性を検討した試験における組織内放射能濃度の測定時点は、投与後 2、8 及び 24 時間であるため、正確な $C_{\max}$ を求めることはできないが、妊娠 18 日目での胎盤、羊水及び胎児中の放射能濃度は投与 2 時間後に比べ投与 8 時間後の方が総じて高かった。また、本薬の代謝は早く、ラットにおける投与 2 時間後の血漿中未変化体及び代謝物 M3 の血漿中放射能濃度に対する割合はそれぞれ 1.1%及び 1.8%であり（試験番号 ■■■■）、その他は親水性の上昇した非活性と考えられる代謝物であった。したがって、本薬経口投与後に認められた胎盤、羊水及び胎児への放射能の曝露は主に非活性代謝物によるものであり、本薬及び代謝物 M3 等が胎盤を通過することにより着床数、生存胚数及び奇形の発現に影響を与える可能性は低いと考えられた。

機構は、本薬及び代謝物 M3 等が胎盤を通過することにより着床数、生存胚数及び奇形の発現に影響を与える可能性は低いとする申請者の考察は理解可能と考える。ただし、「(3) 本薬の生殖発生毒性について」の項に示したように、代謝物 M3 については、プロスタグランジン受容体アゴニスト作用の有無、及び作用がある場合はその活性の強さについて検討されていないことから、本薬及び代謝物 M3 が胎盤を通過した際の影響についての懸念を完全に払拭することはできていないため、本薬投与時の胎盤通過性に関する情報は添付文書において適切に提供する必要があると考える。（なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する注意喚起の方策については、「(5) 本薬の流産誘発性について」の項及び「4. 臨床に関する資料 (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 特別な患者について 4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者について」の項に記載した）。

(5) 本薬の流産誘発性について

申請者は、本薬の有するプロスタグランジン受容体アゴニスト作用（「(i) 薬理試験成績の概要 <審査の概略> (2) 副次的薬理試験 1) プロスタグランジン受容体に対する作用」の項参照）を踏まえ、流産誘発性との関連性について、以下のように説明している。

モルモットを用いた流産誘発性を評価するための試験において、高用量群で流産が認められた動物では、摂餌量及び摂水量の低下、又は体重の減少が認められているが、妊娠 40 日目のモルモットに給餌を制限すると流産が誘発されること（Nature 210: 223-224, 1966）が報告されていることから、本薬投与による摂餌量の低下により流産が誘発された可能性が考えられる。また、モルモットでの自然発症流産の発生率は 8.3~21.2%（Anat Rec 128: 747-756, 1957）であり、本薬群での発症頻度（高用量群で 20.8%〈5/24 例〉）はこの範囲に入る。また、流産が起るメカニズムとして、① 黄体退縮、② 子宮収縮、③ 胎盤の形態変化が考えられたが、本薬による①の作用については、生殖発生毒性試験（ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット胚・胎児発生に関する試験、ウサギ胚・胎児発生に関する試験）及びモルモットにおける流産誘発性を評価するための試験において、計画解剖例における本薬投与群の黄体数は対照群に比べて減少が認められず、本薬の黄体への影響を示唆する所見は認められなかった。また、本薬による③の作用については、ラット受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、妊娠 13 日目の計画解剖例では本薬投与による胎盤の変化は認められな

った。一方、プロスタグランジン受容体アゴニスト作用による流産は、主に②の作用によるものと考えられており、子宮収縮物質であるプロスタグランジンによる流産では、投与後数時間で流産が起こること（Acta Physiol Hung 65: 415-432, 1985）が報告されているが、本薬では数日間の投与後に流産が発生している。したがって、母動物への毒性及び流産発生と投与期間との関係から、本薬のプロスタグランジン受容体アゴニスト作用により流産が誘発された可能性は低いと考える。

機構は、本薬のプロスタグランジン受容体アゴニスト作用により流産が誘発された可能性は低いとする申請者の考察は理解するものの、本薬のプロスタグランジン様作用と流産の関係性を完全に否定するデータがないこと、代謝物 M3 のプロスタグランジン受容体アゴニスト作用の有無及びその活性の強さ等については不明であることから、本薬投与時に流産が誘発される可能性も否定できないと考える。

したがって、流産が認められたモルモットの試験成績に関して、添付文書において適切に情報提供するとともに、また、上記の（3）～（5）項で示した懸念事項、及び本薬の対象患者には妊娠可能な女性が多く含まれることを踏まえると、各試験成績の情報提供だけでなく、少なくとも妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与に関しては禁忌とすべきと考える。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への本薬の投与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（「4. 臨床に関する資料（iii）有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略>（6）特別な患者について 4）妊婦又は妊娠している可能性のある患者について」の項参照）。

4. 臨床に関する資料

（i）生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、カプセル剤皮中の着色剤のみが市販予定製剤と異なる軟カプセル剤が用いられた。本薬及び代謝物 M3 の血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定され、定量下限値はいずれも 10pg/mL であった。

なお、生物薬剤学及び関連する分析法に関する評価資料は提出されていない。

（ii）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

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績は、「3. 非臨床に関する資料（ii）薬物動態試験成績の概要 <提出された資料の概略>（2）分布及び（3）代謝」の項に記載した。

（2）国内第 I 相単回投与試験（5.3.3.1-3：試験番号 SPL/0211NA0311 <20■■年■■月～20■■年■■月>）

20～45 歳の健康成人男女（目標症例数 24 例）を対象に、本薬単回経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、無作為化非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 24 μ g、48 μ g 又は 72 μ g を空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例 24 例（各群 8 例〈男女各 4 例〉）全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 24 μ g 群 50.0%（4/8 例）、48 μ g 群 75.0%（6/8 例）及び 72 μ g 群 87.5%（7/8 例）に認められ、因果関係の否定できない有害事象（以下、「副作用」）は 24 μ g 群 50.0%（4/8 例）、48 μ g 群 75.0%（6/8 例）及び 72 μ g 群 87.5%（7/8 例）に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「下痢」（24 μ g 群 3 例、48 μ g 群 6 例及び 72 μ g 群 7 例）、「腹痛」（24 μ g 群 2 例、48 μ g 群 0 例及び 72 μ g 群 3 例）、「軟便」（24 μ g 群 0 例、48 μ g 群 0 例及び 72 μ g 群 2 例）及び「悪心」（24 μ g 群 0 例、48 μ g 群 0 例及び 72 μ g 群 2 例）であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の血漿中濃度は全被験者において総ての測定時点で定量下限未満であり、代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 9 のとおりであった。

＜表 9 代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータ＞

投与群		例数	C _{max} (pg/mL)	AUC _{0-t} (pg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
24 μ g 群	男性	4	23.3, 20.2 ^{a)}	2.91, 11.0 ^{a)}	0.25, 0.5 ^{a)}	0.860 ^{b)}
	女性	4	20.9 $\pm$ 13.5 ^{c)}	13.5 $\pm$ 11.7 ^{c)}	1.08 $\pm$ 0.38 ^{c)}	1.53 ^{b)}
	全体	8	21.2 $\pm$ 9.6 ^{d)}	10.9 $\pm$ 9.4 ^{d)}	0.80 $\pm$ 0.48 ^{d)}	0.860, 1.53 ^{b)}
48 μ g 群	男性	4	42.9 $\pm$ 21.0	36.4 $\pm$ 16.4	0.938 $\pm$ 0.427	0.645 $\pm$ 0.253 ^{e)}
	女性	4	34.4 $\pm$ 19.7	34.8 $\pm$ 20.8	1.31 $\pm$ 0.38	0.620, 7.20 ^{f)}
	全体	8	38.6 $\pm$ 19.4	35.6 $\pm$ 17.4	1.13 $\pm$ 0.42	1.95 $\pm$ 2.94 ^{g)}
72 μ g 群	男性	4	53.3 $\pm$ 28.3	49.3 $\pm$ 26.9	1.56 $\pm$ 1.64	0.495 $\pm$ 0.040 ^{h)}
	女性	4	53.0 $\pm$ 36.4	82.7 $\pm$ 80.1	1.44 $\pm$ 0.66	2.55 $\pm$ 2.45 ^{h)}
	全体	8	53.1 $\pm$ 30.2	66.0 $\pm$ 58.1	1.50 $\pm$ 1.16	1.52 $\pm$ 1.91 ^{h)}

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 総ての測定時点で定量下限未満であった例を除く 2 例の個別値

b) 総ての測定時点で定量下限未満であった例及び血漿中濃度が検出された時点が少なく t_{1/2} が算出できなかった例を除く個別値

c) n=3（総ての測定時点で定量下限未満であった 1 例を除く）

d) n=5（総ての測定時点で定量下限未満であった 3 例を除く）

e) n=3（血漿中濃度が検出された時点が少なく t_{1/2} が算出できなかった例を除く）

f) 血漿中濃度が検出された時点が少なく t_{1/2} が算出できなかった例を除く個別値

g) n=5（血漿中濃度が検出された時点が少なく t_{1/2} が算出できなかった例を除く）

h) n=6（血漿中濃度が検出された時点が少なく t_{1/2} が算出できなかった例を除く）

(3) 国内第 I 相反復投与試験 (5.3.3.1-4 : 試験番号 SPL/0211NA0611 <2011 年 12 月～2012 年 1 月>)

20～45 歳の健康成人男子（目標症例数 12 例）を対象に、本薬反復経口投与時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 48 μ g を 1 日 2 回に分け 7 日間経口投与⁴¹することとされた。なお、7 日目の投与のみ 1 日 1 回とされた。

総投与症例 12 例（プラセボ群 3 例及び 48 μ g 群 9 例）全例が安全性解析対象集団とされ、本薬が投与された 9 例が薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象はプラセボ群 0.0%（0/3 例）及び 48 μ g 群 55.6%（5/9 例）に認められ、副作用はプラセボ群 0.0%（0/3 例）及び 48 μ g 群 55.6%（5/9 例）に認められた。48 μ g 群で 2 例以上に認められた有害事象は、「下痢」が 5 例に認められ、いずれも治験薬との因果関

⁴¹ 朝食後 45 分及び夕食後 2 時間時に投与された

係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、本薬の血漿中濃度は全被験者において総ての測定時点で定量下限未満であり、投与 1 日目及び 7 日目における代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータは表 10 のとおりであった。代謝物 M3 の蓄積性について、投与 1 日目に対する投与 7 日目の C_{max} 及び AUC_{0-12} の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 1.24 [0.82, 1.66] 及び 1.71 [0.75, 2.68] であった。

<表 10 投与 1 日目及び 7 日目における代謝物 M3 の血漿中薬物動態パラメータ>

	例数	C_{max} (pg/mL)	AUC_{0-12} (pg·h/mL)	t_{max} (h)	$t_{1/2}$ (h)
投与 1 日目	9	45.5±32.0	102±71	2.11±1.02	1.97±0.25 ^{a)}
投与 7 日目	9	46.1±23.9	108±37	2.44±1.07	1.07, 1.93 ^{b)}

平均値±標準偏差

a) n=4 (5 例で $t_{1/2}$ を算出できなかった)

b) n=2 (7 例で $t_{1/2}$ を算出できなかったため、2 例の個別値を示した)

(4) QTc 間隔への影響を検討した海外第 I 相試験 (5.3.5.1-8: 試験番号 SPI/0211SC-0411 <20 年 月～20 年 月>)

18～45 歳の健康成人男女 (目標症例数 160 例) を対象に、本薬単回経口投与時の QTc 間隔に対する影響を検討する目的で、無作為化部分盲検⁴²並行群間比較試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本薬 24μg、144μg 又はモキシフロキサシン (Moxifloxacin: 以下、「MFLX」) 400mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例 177 例 (プラセボ群 41 例、24μg 群 44 例、144μg 群 51 例及び MFLX 群 41 例) 全例が QTc 間隔に対する影響を検討する解析対象集団とされた。

心拍数の影響を被験者毎に個別の被験者データに基づき補正した QTcI 間隔について、QTcI の観察期からの変化量⁴³の平均値 [95%信頼区間] は、プラセボ群-8.8 [-10.4, -7.3]、24μg 群-9.4 [-11.0, -7.7]、144μg 群-7.3 [-10.0, -4.6] 及び MFLX 群 3.9 [2.2, 5.6] であった。

<審査の概略>

(1) 食事の影響について

申請者は、本薬の体内挙動に食事が及ぼす影響について、以下のように説明している。

18～45 歳の健康成人男女を対象とした海外第 I 相試験 (SPI/0211SA-0312 <参考資料>) において、本薬の [³H] 標識体 72μg を充てんした硬カプセル剤を用いて単回経口投与により食事の影響が検討された。血漿中放射能の薬物動態パラメータは表 11 のとおりであり、絶食下投与時に対する食後投与時の C_{max} 及び AUC_{0-t} の比 [90%信頼区間] は、それぞれ 0.446 [0.375, 0.531] 及び 1.04 [0.978, 1.11] であった。以上より、本薬の C_{max} (及び t_{max}) は食事により影響を受けるが、吸収量はほとんど影響を受けないことが示された。

⁴² MFLX 群は非盲検下で投与された

⁴³ 各被験者において、治験薬投与前に測定された 36 回の測定値の平均値と、治験薬投与後に測定された 33 回の測定値の平均値の差

＜表 11 食事の影響を検討した海外第 I 相試験における血漿中放射能の薬物動態パラメータ＞

	例数	C _{max} (ng・Eq/g)	AUC _{0-t} (ng・Eq・h/g)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
食後	14	0.256±0.09	2.83±0.55	7.36±3.09	6.25±2.83 ^{a)}
絶食下	13	0.560±0.11	2.69±0.51	2.85±0.97	3.09±1.09

平均値±標準偏差

a) n=10

機構は、上記試験では硬カプセル剤が使用されていたことから、市販予定製剤である軟カプセル剤と硬カプセル剤の体内挙動の異同について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

崩壊試験において、どちらの製剤も胃液中で速やかに崩壊することが確認されている。カプセルの内容液は溶解液であることから、カプセル剤皮の崩壊により内容液を放出する過程が体内挙動を検討する上で重要と考えられ、両カプセル剤ともに胃液中への放出に関しては大きな差はないと考えられる。

機構は、軟カプセル剤と硬カプセル剤の体内挙動については、本来であれば両カプセル剤投与時の血中濃度推移を直接比較した試験成績等から説明することが望ましいと考えるものの、上記の申請者の説明は理解可能と考える。

以上より、市販予定製剤である軟カプセル剤を経口投与したときにも、硬カプセル剤と同様に食事が本薬の吸収に影響を及ぼす可能性が考えられるが、国内で患者を対象に実施した臨床試験では、本薬の用法として空腹時投与と比べて C_{max} が低くなる食後投与で実施されており、申請予定用法も同様に食後投与と規定されていること、また、上記試験成績について添付文書で情報提供される予定であることから、特段の問題はないと考える。

(2) 肝機能障害のある患者における薬物動態について

本薬が既に承認されている米国においては、2011 年 2 月に、通常用量である 24μg 1 日 2 回投与に対し、中等度及び重度肝機能障害のある患者に対する用法・用量として、それぞれ 16μg 1 日 2 回投与及び 8μg 1 日 2 回投与の用法・用量が設定された。機構は、本邦においても肝機能障害のある患者に対する用法・用量を設定する必要性、並びに肝機能障害のある患者に対する投与に際しての注意喚起の必要性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。

米国で実施された薬物動態試験（SPI/0211SPK-0642〈参考資料〉、以下、「0642 試験」）において、肝機能が正常の被験者に本薬 24μg、中等度及び重度（Child-Pugh 分類 B 及び C）の肝機能障害のある被験者に本薬 12 又は 24μg を単回経口投与したところ⁴⁴、本薬 24μg 投与時の代謝物 M3 の薬物動態パラメータは表 12 のとおりであった。なお、血漿中未変化体濃度は、肝機能が正常な被験者では検出限界未満であったが、中等度及び重度肝機能障害のある被験者では各 1 例で検出された。

⁴⁴ 肝機能が正常な被験者 24μg 群 8 例、中等度の肝機能障害のある被験者 12μg 群 5 例、24μg 群 8 例、重度の肝機能障害のある被験者 12μg 群 9 例、24μg 群 8 例

＜表 12 本薬 24μg 投与時の代謝物 M3 の薬物動態パラメータ＞

	AUC _{0-t} (pg・h/mL)	C _{max} (pg/mL)
肝機能が正常な被験者	39.6±18.7	37.5±15.9
中等度の肝機能障害のある被験者	119±104	70.9±43.5
重度の肝機能障害のある被験者	234±61.6	114±59.4

平均値±標準偏差、n=8

また、安全性について、有害事象は、肝機能が正常な被験者群では 0.0% (0/8 例)、中等度の肝機能障害のある被験者群では 12μg 投与時 0.0% (0/8 例) 及び 24μg 投与時 25.0% (2/8 例)、重度の肝機能障害のある被験者群では 12μg 投与時 44.0% (4/9 例) 及び 24μg 投与時 75.0% (6/8 例) に認められ、重篤な有害事象は重度の肝機能障害のある被験者群で 2 例（腹水及び皮膚裂傷）に認められたが、いずれも本薬との因果関係は否定された。

以上の 0642 試験成績において、肝機能障害のある被験者では肝機能が正常な被験者に比べて曝露量が増加し、有害事象の発現率が高い傾向が認められたことから、米国では中等度以上の肝機能障害のある患者に対してより慎重な投与が必要とされ、用法・用量が別途設定された。

本邦においては、申請製剤が 24μg カプセルのみであること、及び 0642 試験成績より中等度及び重度の肝機能障害のある患者に本薬 24μg を投与したときの安全性に大きな問題はないと考えられることから、肝機能障害のある患者に対する申請用法・用量は 1 日あたりの投与回数を減じ、24μg 1 日 1 回投与とすることとした。24μg 1 日 1 回投与については、国内第 I 相試験において本薬 24μg 単回投与時に本薬の薬理作用に基づくと考えられる下痢が 37.5% (3/8 例) に認められたこと、米国用量反応性試験 (RTU/0211SC9921 〈参考資料〉) において 24μg 1 日 1 回投与時の 1 日平均自発排便回数はプラセボ群に比べて多い傾向が認められていることから、有効性は期待できると考える。

機構は、以下のように考える。

0642 試験において、代謝物 M3 の AUC_{0-t} 及び C_{max} は、肝機能が正常の被験者に比べて、中等度肝機能障害のある被験者ではそれぞれ約 3 倍及び 1.9 倍、重度肝機能障害のある被験者ではそれぞれ約 5.9 倍及び 3 倍程度に上昇していた。有害事象の発現率は、重度の肝機能障害のある被験者において高い傾向が認められたが、中等度及び重度の肝機能障害のある被験者に認められた主な事象は下痢 (6 例) であり、代謝物 M3 の曝露量の増加による過剰な薬理作用に基づくものである可能性が推測された。なお、他の副作用として頭痛 (2 例)、痔核及び口内乾燥 (各 1 例) が認められたものの、いずれも軽度の事象であった。以上を踏まえると、肝機能障害のある患者への本薬投与時には代謝物の曝露量が高くなることに注意が必要であり、臨床試験において安全性上の重大な問題は認められていないものの症例数が限られていることを考慮すると、慎重な投与が必要であると考え (注意喚起の方策等の詳細は、「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (6) 特別な患者について 2) 肝機能障害のある患者について」の項参照)。

(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

有効性及び安全性の評価資料として、国内臨床試験 5 試験及び海外臨床試験 4 試験の成績が提出された。

(1) 臨床薬理試験

「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」に記載した国内臨床試験 (SPL/0211NA0311 及び SPL/0211NA0611) 並びに海外 QT/QTc 試験 (SPI/0211SC-0411) の計 3 試験が安全性の評価に用いられた。試験の概略及び安全性については、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照。

(2) 国内用量反応試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 SPL/0211CC0721 <2017年12月～2018年12月>)

20～75 歳で表 13 の基準に該当する便秘症状を有する患者 (目標症例数 160 例) を対象に、本薬の用量反応性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 13 施設で実施された。

<表 13 主な選択基準>

- | |
|--|
| <p>① 自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続しており、観察期間においても当該自発排便回数が持続している患者</p> <p>② スクリーニング開始前に、自発排便に関係した以下の症状を 1 つ以上有し、それが 6 ヶ月以上継続している患者</p> <ul style="list-style-type: none">・排便の 4 回に 1 回以上が非常に硬い (兎糞状) 又は硬い便である・排便後に残便感の残る場合が 4 回に 1 回以上ある・排便時にいきむことが 4 回に 1 回以上ある |
|--|

用法・用量は、プラセボ又は本薬 16 μ g、32 μ g 及び 48 μ g を 2 回に分け朝食後及び夕食後に各 1 回、14 日間経口投与することとされた。なお、治験薬の投与開始前に 14 日間の観察期間が設けられ、また、治験責任医師又は治験分担医師により必要と判断された場合には、二重盲検下で治験薬の減量⁴⁵及び救済薬の使用⁴⁶が可能とされた。

治験薬が投与された 170 例 (プラセボ群 42 例、16 μ g 群 41 例、32 μ g 群 43 例及び 48 μ g 群 44 例) 全例が Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされ、安全性及び有効性解析対象集団とされた。

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⁴⁷の観察期からの変化量は表 14 のとおりであり⁴⁸、4 群間に統計学的に有意な用量反応性が認められた ($p < 0.0001$ 、プラセボ群、16 μ g 群、32 μ g 群、48 μ g 群に対し、〈-3、-1、1、3〉の対比を用いた分散分析、有意水準片側 2.5%)。また、48 μ g 群及び 32 μ g 群についてはプラセボ群に対する優越性が検証されたが、16 μ g 群のプラセボ群に対する優越性は検証されなかった (それぞれ $p < 0.0001$ 、 $p = 0.0017$ 、 $p = 0.1249$ 、いずれも 2 標本 t 検定、有意水準両側 5%)。

⁴⁵ 投与期間に有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師によって治験薬の減量又は投与中止が必要と判断された場合には減量又は中止が可能とされ、治験薬を減量する場合は、夕食後の服用を中止した

⁴⁶ 観察期間開始時に既存の緩下剤の使用はすべて中止することとされたが、試験期間全体を通じて、十分な排便のない日が 3 日間続いた場合は、救済薬としてビサコジル坐薬 10mg を投与することとし、それでも効果が認められない場合にはグリセリン浣腸薬を投与することとされた。上記のいずれの救済薬によっても効果が認められなかった場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により追加の救済薬の投与が可能とされた

⁴⁷ 評価不能日を除いた対象期間中の全排便回数を、7 日当たり直した数値。救済薬を使用した場合は、使用後 24 時間を評価不能日とした。観察期間及び投与期間中における評価可能日がそれぞれ 8 日未満及び週当たり 4 日未満の場合は欠測とした (国内第Ⅲ相試験も同様)

⁴⁸ 4 群間に統計学的に有意な用量反応性が認められた場合に、プラセボ群と 48 μ g 群の比較を行い、プラセボ群と 48 μ g 群の間に有意差が認められた場合に、プラセボ群と 32 μ g 群の比較を行い、さらにプラセボ群と 32 μ g 群の間に有意差が認められた場合に、プラセボ群と 16 μ g 群の比較を行うこととされた

＜表 14 投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量＞

投与群	観察期	投与第 1 週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	分散分析の 片側 p 値 ^{a), b)}	2 標本 t 検定の 両側 p 値 ^{b), c)}
プラセボ群 (n=42)	2.0±0.7	3.5±2.5	1.5±2.4	—	(-3, -1.1, 3) : p<0.0001	—
16μg 群 (n=41)	1.9±0.7	4.3±2.5	2.3±2.3	0.8 [-0.2, 1.8]		p=0.1249
32μg 群 (n=43)	1.9±0.8	5.3±3.1	3.5±3.1	2.0 [0.8, 3.2]		p=0.0017
48μg 群 (n=43 ^{d)})	2.0±0.7	8.8±7.1	6.8±7.4	5.3 [2.9, 7.6]		p<0.0001

平均値±標準偏差

a) プラセボ群、16μg 群、32μg 群、48μg 群に対し、(-3, -1, 1, 3) の対比を用いた分散分析、有意水準片側 2.5%

b) 検定の多重性の調整は注釈 48 の方法で行った

c) プラセボ群との比較、有意水準両側 5%

d) 規定された週毎の評価を行うために最低限必要な期間⁴⁷⁾を満たしていなかった 1 例が FAS から除外された

安全性について、有害事象はプラセボ群 26.2% (11/42 例)、16μg 群 7.3% (3/41 例)、32μg 群 34.9% (15/43 例) 及び 48μg 群 47.7% (21/44 例) に認められ、副作用はプラセボ群 4.8% (2/42 例)、16μg 群 2.4% (1/41 例)、32μg 群 30.2% (13/43 例) 及び 48μg 群 38.6% (17/44 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は表 15 のとおりであった。また、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、下痢、悪心、胃不快感、上腹部痛、嘔吐及び腹部膨満であった⁴⁹⁾。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

＜表 15 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 (42 例)		16μg 群 (41 例)		32μg 群 (43 例)		48μg 群 (44 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	26.2%	11	7.3%	3	34.9%	15	47.7%	21
下痢	0.0%	0	0.0%	0	9.3%	4	18.2%	8
悪心	0.0%	0	0.0%	0	7.0%	3	15.9%	7
鼻咽頭炎	4.8%	2	0.0%	0	2.3%	1	9.1%	4
胃不快感	0.0%	0	0.0%	0	4.7%	2	6.8%	3
上腹部痛	2.4%	1	0.0%	0	2.3%	1	4.5%	2
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	4.5%	2
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	4.7%	2	2.3%	1
消化不良	0.0%	0	0.0%	0	4.7%	2	2.3%	1

MedDRA/J (Ver. 11.0)

(3) 国内第Ⅲ相試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 SPL/0211CC0831 (以下、「CC0831 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

20 歳以上で表 13 の基準に該当する便秘症状を有する患者 (目標症例数 116 例) を対象に、本薬の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 11 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ又は本薬 48μg を 2 回に分け朝食後及び夕食後に各 1 回、28 日間経口投与することとされた。なお、治験薬の投与開始前に 14 日間の観察期間が設けられ、また、治験責任医師又は治験分担医師により必要と判断された場合には、二重盲検下で治験薬の減量⁵⁰⁾及び救済薬の使用⁵¹⁾が可能とされた。

治験薬が投与された 124 例 (プラセボ群 62 例及び 48μg 群 62 例) 全例が FAS とされ、安全

⁴⁹⁾ 各副作用の各群の発現率は表 15 で示した有害事象と同様である

⁵⁰⁾ 投与期間に有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師によって治験薬の減量又は投与中止が必要と判断された場合には減量又は中止が可能とされ、治験薬を減量する場合は、朝食後又は夕食後の服用を中止した

⁵¹⁾ 観察期間開始時に既存の緩下剤の使用はすべて中止することとされたが、試験期間全体を通じて、十分な排便のない日が 3 日間続いた場合は、救済薬としてビスコジル坐薬 10mg を投与することとし、それでも効果が認められない場合にはグリセリン浣腸薬を投与することとされた。上記のいずれの救済薬によっても効果が認められなかった場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により追加の救済薬の投与が可能とされた

性及び有効性解析対象集団とされた。

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観察期からの変化量は、表16のとおりであり、プラセボ群に対する48 μ g群の優越性が検証された ($p<0.001$ 、2標本t検定、有意水準両側5%)。

<表16 投与第1週における自発排便回数の観察期からの変化量>

投与群	観察期	投与第1週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	p値 ^{a)}
プラセボ群 (n=62)	1.68 $\pm$ 0.77	2.93 $\pm$ 1.82	1.26 $\pm$ 1.82	—	$p<0.001$
48 μ g群 (n=60 ^{b)})	1.65 $\pm$ 0.78	5.37 $\pm$ 2.78	3.66 $\pm$ 2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値 $\pm$ 標準偏差

a) 2標本t検定、有意水準両側5%

b) 規定された週毎の評価を行うために最低限必要な期間⁴⁷を満たしていなかった2例がFASから除外された

安全性について、有害事象はプラセボ群35.5% (22/62例) 及び48 μ g群64.5% (40/62例) に認められ、副作用はプラセボ群16.1% (10/62例) 及び48 μ g群41.9% (26/62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を表17及び表18に示した。死亡例は認められず、重篤な有害事象は48 μ g群に「自然流産」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。なお、バイタルサイン及び体重について、いずれも観察期と比べて臨床的に問題となる程度の変化は認められなかった。

<表17 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 (62例)		48 μ g群 (62例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	35.5%	22	64.5%	40
悪心	1.6%	1	17.7%	11
下痢	0.0%	0	16.1%	10
鼻咽頭炎	6.5%	4	11.3%	7
嘔吐	0.0%	0	6.5%	4
腹痛	1.6%	1	4.8%	3
胸部不快感	0.0%	0	3.2%	2
腹部不快感	0.0%	0	3.2%	2
頭痛	3.2%	2	1.6%	1
血中カリウム増加	3.2%	2	0.0%	0

MedDRA/J (Ver. 12.0)

<表18 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 (62例)		48 μ g群 (62例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	16.1%	10	41.9%	26
悪心	1.6%	1	14.5%	9
下痢	0.0%	0	14.5%	9
腹痛	1.6%	1	3.2%	2
胸部不快感	0.0%	0	3.2%	2
腹部不快感	0.0%	0	3.2%	2
血中カリウム増加	3.2%	2	0.0%	0

MedDRA/J (Ver. 12.0)

(4) 国内長期投与試験 (5.3.5.2-1 及び 5.3.5.2-1-1 : 試験番号 SPL/0211CC0832 (以下、「CC0832試験」)) <20 年 月 ~ 20 年 月>

20歳以上75歳以下で表13の基準に該当する便秘症状を有する患者 (目標症例数200例) を対象に、本薬の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が国内17施設

で実施された。

用法・用量は、本薬 48 μ g を 2 回に分け朝食後及び夕食後に各 1 回、48 週間経口投与することとされた。なお、治験薬の投与開始前に 14 日間の観察期間が設けられ、また、治験責任医師又は治験分担医師により必要と判断された場合には、治験薬の減量・休薬⁵²及び救済薬の使用⁵³が可能とされた。

治験薬が投与された 209 例全例が安全性解析対象集団とされ、治験実施計画書からの逸脱（選択基準違反）の認められた 1 例を除く 208 例が FAS とされ、有効性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は 90.9%（190/209 例）に認められ、副作用は 73.2%（153/209 例）に認められた。2.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 19 及び表 20 に示した。なお、本薬群に血中カリウム増加の有害事象が 2 例で発現したが、いずれも治験薬の処置を必要とせず回復した。

死亡例は認められず、重篤な有害事象は「回転性めまい・感覚鈍麻」が 1 例⁵⁴に認められ、副作用とされた。なお、バイタルサイン及び体重について、いずれも観察期と比べて臨床的に問題となる程度の変化は認められなかった。

<表 19 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (209 例)			本薬群 (209 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	90.9%	190	腹部不快感	4.3%	9
下痢	42.1%	88	腹部膨満	4.3%	9
鼻咽頭炎	32.5%	68	上腹部痛	3.8%	8
悪心	29.2%	61	背部痛	3.3%	7
頭痛	8.1%	17	季節性アレルギー	3.3%	7
胸部不快感	7.7%	16	月経困難症	2.4%	5
腹痛	7.2%	15	動悸	2.4%	5
嘔吐	4.8%	10	湿疹	2.4%	5

MedDRA/J (Ver. 12.0)

<表 20 2.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (209 例)			本薬群 (209 例)	
	発現率	例数		発現率	例数
全体	73.2%	153	嘔吐	4.8%	10
下痢	37.3%	78	腹部不快感	4.3%	9
悪心	27.3%	57	頭痛	3.3%	7
胸部不快感	7.2%	15	腹部膨満	3.3%	7
腹痛	5.3%	11			

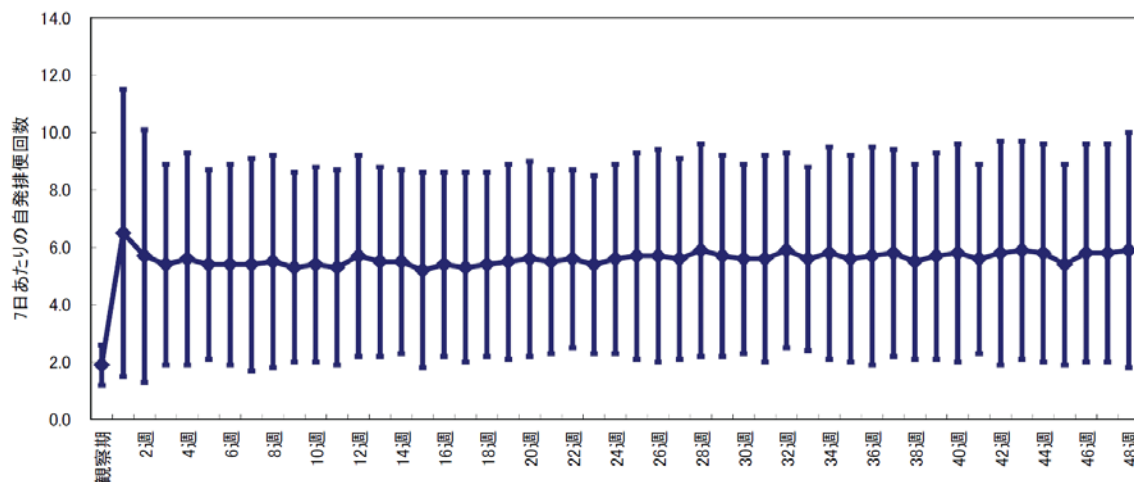
MedDRA/J (Ver. 12.0)

⁵² 投与期間に有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師によって治験薬の減量又は休薬が必要と判断された場合には減量又は休薬が可能とされ、治験薬を減量する場合は、朝食後又は夕食後の服用を中止した。減量又は休薬後に便秘症状が悪化した場合、治験責任医師又は治験分担医師の判断及び患者の希望により、有害事象の回復後、増量又は 1 日 1 回投与での再開が可能とされた

⁵³ 試験期間全体を通じて、十分な排便のない日が 3 日間続いた場合は、救済薬としてビサコジル坐薬 10mg を投与することとし、それでも効果が認められない場合にはグリセリン浣腸薬を投与することとされた。上記のいずれの救済薬によっても効果が認められなかった場合には、治験責任医師又は治験分担医師の判断により追加の救済薬の投与が可能とされた

⁵⁴ 当該症例は治験中止となった

有効性について、7日あたりの自発排便回数の推移を図1に示した。



週	観察期	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
例数	205	204	200	196	193	187	187	186	184	182	181	181	180	180	180	179	179
週	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
例数	177	175	175	174	173	173	174	174	173	173	172	172	172	169	169	167	166
週	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48		
例数	166	165	165	164	165	163	163	164	163	163	162	163	163	162	116		

* 48週時の例数については、visit window を±7日と規定しており、評価可能日数が4日未満の症例が多数認められたことに起因する

＜図1 自発排便回数の推移（平均値±標準偏差）＞

(5) 海外長期投与試験（5.3.5.2-2：試験番号 RTU/0211SC-01S1（以下、「SC01S1 試験」）＜20 年 月～20 年 月＞）

18歳以上で表21の基準に該当する便秘症状を有する患者及び米国第Ⅲ相臨床試験（RTU/0211SC0131）⁵⁵からの継続投与患者（目標症例数300例）を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外22施設で実施された。

＜表21 主な選択基準＞

＜新規患者の場合＞

- ① 観察/wash out 期に、自発排便回数が平均3回/週未満の便秘歴を有することが確認された患者
- ② 観察/wash out 期前の少なくとも3ヵ月間、排便に関連した以下の症状を1つ以上有し、継続している患者
 - ・排便の4回に1回以上が非常に硬い（兎糞状）又は硬い便である
 - ・排便後に残便感の残る場合が4回に1回以上ある
 - ・排便時にいきむことが4回に1回以上ある

用法・用量は、本薬48μgを2回に分け朝食時及び夕食時に各1回、24週間経口投与することとされた（治験責任医師の判断で食事なしでの服用も可能とされた）。なお、被験者の希望に応じて、投与中止及び再開することが可能とされ、治験責任医師が必要と判断した場合には、本薬24μg 1日1回投与に減量することが可能とされた。また、治験責任医師が処方した場合に限り、間歇的な便秘薬の使用が可能とされた。

治験薬が投与された306例全例が安全性解析対象集団とされた。投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は175.0日〔14日, 273日〕であった。

⁵⁵ 18歳以上で表21の基準に該当する便秘症状を有する患者を対象に、プラセボ又は本薬48μgを1日2回に分け4週間経口投与した際の有効性及び安全性を検討した臨床試験（参考資料）

安全性について、有害事象は 76.1% (233/306 例) に認められ、副作用は 51.6% (158/306 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 22 及び表 23 に示した。

<表22 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (306 例)			本薬群 (306 例)			本薬群 (306 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	76.1%	233	腹部膨満	4.6%	14	消化不良	2.3%	7
悪心	27.1%	83	軟便	4.6%	14	上腹部痛	2.3%	7
頭痛 NOS	8.8%	27	浮動性めまい	4.6%	14	四肢痛	2.3%	7
下痢 NOS	8.2%	25	嘔吐 NOS	4.2%	13	気管支炎 NOS	2.3%	7
腹痛 NOS	5.2%	16	尿路感染 NOS	3.9%	12	インフルエンザ	2.3%	7
鼓腸	5.2%	16	副鼻腔炎 NOS	3.6%	11	頭痛 NOS 増悪	2.3%	7
関節痛	4.9%	15	上気道感染 NOS	3.6%	11	呼吸困難 NOS	2.3%	7

MedDRA Ver.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

<表23 2.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (306 例)			本薬群 (306 例)			本薬群 (306 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	51.6%	158	鼓腸	4.6%	14	浮動性めまい	3.9%	12
悪心	24.5%	75	軟便	4.6%	14	嘔吐 NOS	3.3%	10
頭痛 NOS	8.2%	25	腹痛 NOS	4.2%	13	頭痛 NOS 増悪	2.3%	7
下痢 NOS	6.5%	20	腹部膨満	3.9%	12			

MedDRA Ver.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 2.3% (7/306 例: 「血栓症 NOS」、「胃腸炎 NOS」、「気管支炎 NOS・脱水」、「憩室炎 NOS」、「腎細胞癌 (病期不明)」、「下肢骨折 NOS」及び「脳血管発作 NOS」各 1 例) に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

なお、バイタルサイン、体重の観察期からの変化について、いずれも臨床的に問題となるような変化は認められなかった。また、両手の X 線検査⁵⁶において、正常から異常、又は不明から異常に推移した患者の割合は、投与 24 週で 5.0% (6/120 例)、投与終了時で 5.4% (10/185 例) であり、いずれの測定時点においても 10.0%以下であった。

(6) 海外長期投与試験 (5.3.5.2-3: 試験番号 RTU/0211SC-01S2 (以下、「SC01S2 試験」) <20 年 月~20 年 月>)

18 歳以上で表 21 の基準に該当する便秘症状を有する患者及び米国第Ⅲ相臨床試験 (RTU/0211SC-01S2) の period 1⁵⁷からの継続投与患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 20 施設で実施された⁵⁸。

用法・用量は、本薬 48μg を 2 回に分け朝食時及び夕食時に各 1 回、48 週間経口投与することとされた (治験責任医師の判断で食事なしでの服用も可能とされた)。なお、被験者の希望に応じて、投与中止及び再開することが可能とされ、治験責任医師が必要と判断した場合には、本薬 24μg 1 日 1 回投与に減量することが可能とされた。また、救済薬の使用は、3 日間排便がなく、患者が救済薬を必要とした場合、治験責任医師の判断で併用可能とされた。

⁵⁶ 長期投与で骨量減少が知られているプロスタグランジン E 様作用の検討のため FDA から提案され、評価された

⁵⁷ 18 歳以上で表 21 の基準に該当する便秘症状を有する患者を対象に、本薬 48μg を 1 日 2 回に分け 4 週間経口投与後、プラセボ群又は本薬群に割り付けて 3 週間経口投与した際の再発症例の割合を検討した臨床試験 (参考資料)

⁵⁸ 米国第Ⅲ相臨床試験 (RTU/0211SC-01S2) の period 2 として実施された

治験薬が投与された 248 例全例が安全性解析対象集団とされた。投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は 327.5 日〔7 日, 394 日〕であった。

安全性について、有害事象は 75.4% (187/248 例) に認められ、副作用は 42.3% (105/248 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 24 及び表 25 に示した。

<表24 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (248 例)			本薬群 (248 例)			本薬群 (248 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	75.4%	187	関節痛	4.4%	11	疲労	2.8%	7
悪心	21.0%	52	背部痛	4.4%	11	下腹部痛	2.4%	6
下痢 NOS	11.3%	28	副鼻腔炎 NOS	4.0%	10	鼓腸	2.4%	6
頭痛 NOS	10.1%	25	うつ病 NOS	4.0%	10	不安 NEC	2.4%	6
腹部膨満	8.5%	21	鼻咽頭炎	3.6%	9	末梢性浮腫	2.0%	5
尿路感染	6.9%	17	軟便	3.2%	8	四肢痛	2.0%	5
腹痛 NOS	6.0%	15	消化不良	2.8%	7	胸痛	2.0%	5
上気道感染 NOS	4.4%	11	胃食道逆流性疾患	2.8%	7			

MedDRAVer.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

<表25 2.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (248 例)			本薬群 (248 例)			本薬群 (248 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	42.3%	105	頭痛 NOS	6.9%	17	嘔吐 NOS	2.4%	6
悪心	19.8%	49	腹痛 NOS	5.2%	13	疲労	2.0%	5
下痢 NOS	9.7%	24	軟便	2.8%	7	末梢性浮腫	2.0%	5
腹部膨満	6.9%	17	鼓腸	2.4%	6			

MedDRAVer.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4.4% (11/248 例: 「失神」、「腹壁ヘルニア」、「胸痛・圧迫骨折」、「心房細動」、「虫垂炎」、「頸部椎間板障害・頸部痛・偽関節」、「関節障害」、「先天性内反足」、「腎盂腎炎・脱水」、「肺炎」、「腹部癒着・卵巣摘除」各 1 例) に認められ、「先天性内反足」の 1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、バイタルサイン、体重の観察期からの平均値の変化には、臨床的に問題となる傾向は認められなかった。また、両手の X 線検査所見の結果について、観察期から投与終了時の変化では、正常から異常となった患者の割合は、全症例での両手が 4.9% (8/163 例)、右手が 3.5% (6/171 例)、左手が 4.1% (7/172 例) であった。

(7) 海外長期投与試験 (5.3.5.2-4: 試験番号 SPI/0211SC02S3 (以下、「SC02S3 試験」) <20 年 月～20 年 月>)

18 歳以上で表 21 の基準に該当する便秘症状を有する患者 (目標症例数 300 例) を対象に、本薬の安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検試験が海外 22 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 48μg を 2 回に分け朝食時及び夕食時に各 1 回、48 週間経口投与することとされた (治験責任医師の判断で食事なしでの服用も可能とされた)。なお、被験者の希望に応じて、投与中止及び再開することが可能とされ、治験責任医師が必要と判断した場合には、本薬 24μg 1 日 1 回投与に減量することが可能とされた。また、救済薬の使用は、3 日間排便がなく、患者が救済薬を必要とした場合、治験責任医師の判断で併用可能とされた。

治験薬が投与された 324 例全例が安全性解析対象集団とされた。投与期間の中央値〔最小値, 最大値〕は 249.5 日〔1 日, 361 日〕であった。

安全性について、有害事象は 84.6% (274/324 例) に認められ、副作用は 67.0% (217/324 例) に認められた。2.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 26 及び表 27 に示した。

<表26 2.0%以上に認められた有害事象>

	本薬群 (324 例)			本薬群 (324 例)			本薬群 (324 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	84.6%	274	嘔吐 NOS	5.6%	18	腹部不快感	2.5%	8
悪心	31.5%	102	尿路感染 NOS	4.9%	16	末梢腫張	2.5%	8
下痢 NOS	21.9%	71	上気道感染 NOS	4.0%	13	頭痛 NOS 増悪	2.5%	8
頭痛 NOS	10.8%	35	消化不良	3.7%	12	上腹部痛	2.2%	7
腹部膨満	9.6%	31	鼻咽頭炎	3.7%	12	背部痛	2.2%	7
鼓腸	9.0%	29	浮動性めまい	3.7%	12	口内乾燥	2.2%	7
副鼻腔炎 NOS	8.3%	27	軟便	3.4%	11	咳嗽	2.2%	7
腹痛 NOS	7.4%	24	下腹部痛	2.8%	9	呼吸困難 NOS	2.2%	7

MedDRA Ver.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

<表27 2.0%以上に認められた副作用>

	本薬群 (324 例)			本薬群 (324 例)			本薬群 (324 例)	
	発現率	例数		発現率	例数		発現率	例数
全体	67.0%	217	頭痛 NOS	8.6%	28	軟便	3.4%	11
悪心	30.2%	98	鼓腸	8.3%	27	浮動性めまい	3.1%	10
下痢 NOS	19.4%	63	腹痛 NOS	5.6%	18	腹部不快感	2.2%	7
腹部膨満	9.3%	30	嘔吐 NOS	4.0%	13	消化不良	2.2%	7

MedDRA Ver.4.0 (日本語への訳出は MedDRA/J Ver.12.1 に基づいた)

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は 4.0% (13/324 例: 「虫垂炎」、「失神」、「下痢 NOS・憩室炎 NOS」、「冠動脈閉塞」、「直腸脱・膀胱脱・子宮脱」、「椎間板ヘルニア」、「双極性障害 NEC・うつ病の増悪」、「鎖骨骨折・肩甲骨骨折・意識消失」、「肺癌」、「蜂巣炎」、「精巣上体炎 NOS」、「頭部損傷・硬膜下血腫」、「乳癌 NOS」各 1 例) に認められ、「下痢 NOS」のみ治験薬との因果関係が否定されなかった。

なお、バイタルサイン、体重の観察期からの平均値の変化には、臨床的に問題となる傾向は認められなかったが、収縮期血圧で 7.1% (20/280 例) が観察期正常から投与終了時高値になった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) ~4) の検討を踏まえ、便秘症状に対する本薬の有効性は示されたと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 主要評価項目について

申請者は、便秘症の主要症状は自発排便回数の低下であり、通常は 1 週間の排便回数が目安とされていること、また、その治療においては速やかな効果発現が期待されていることから、国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験における主要評価項目を「投与第 1 週における自発排便回数⁵⁹の観察期からの変化量」と設定したと説明している。

⁵⁹ 評価不能日を除いた対象期間中の全排便回数を、7 日当たり直した数値。救済薬を使用した場合は、使用后 24 時間を評価不能日とした。評価可能日が週当たり 4 日未満の場合は欠測とした

機構は、機能的消化管障害に関する RomeⅢ診断基準 (Gastroenterology 130: 1480-1491, 2006) において、機能的便秘の診断項目の一つとして「自発排便が 3 回/週未満」が挙げられていることから、慢性的な便秘状態の標準的評価項目として週当たりの自発排便回数が用いられていることは理解でき、その回数の変化を本薬の有効性の主要評価項目と設定したことは差し支えないと考える。ただし、本薬は慢性的な便秘症状を有する患者に対して長期的に投与される可能性のある薬剤であることから、長期投与時の有効性の推移も確認する必要があると考える（「4）長期投与時の有効性について」の項参照）。

2) 国内第Ⅲ相試験における主要評価項目の結果について

国内第Ⅲ相試験は、慢性的な便秘症状（自発排便回数が週 3 回未満の状態が 6 ヶ月以上持続）を有する患者を対象に実施され、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観察期からの変化量」は表 28 に示すとおりであり、プラセボ群に対する本薬 48μg/日群の優越性が検証された。

＜表 28 投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量＞

投与群	観察期	投与第 1 週	変化量	変化量の群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (n=62)	1.68±0.77	2.93±1.82	1.26±1.82	—	p<0.001
48μg 群 (n=60 ^{b)})	1.65±0.78	5.37±2.78	3.66±2.78	2.40 [1.55, 3.25]	

平均値±標準偏差

a) 2 標本 t 検定、有意水準両側 5%

b) 規定された週毎の評価を行うために最低限必要な期間 ⁴⁷⁾ を満たしていなかった 2 例が FAS から除外された

なお、本試験では、試験期間全体を通じて、十分な排便がない日が 3 日続いた場合には救済薬の使用が可能とされていたが、主要評価項目の評価期間である投与第 1 週にはプラセボ群 19.4% (12/62 例) 及び本薬群 16.1% (10/62 例) に救済薬が投与されており、救済薬の投与率に群間で大きな差はなかった。また、救済薬の投与の有無にかかわらず評価可能日数を 7 日と設定した場合の「投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量」（平均値±標準偏差）を確認したところ、プラセボ群 1.26±1.78 及び本薬群 3.64±2.80 であり、表 28 の結果と大きく変わらないことを確認した。

以上より、機構は、本薬の有効性は示されていると考える。

3) 国内第Ⅲ相試験におけるその他の評価項目について

国内第Ⅲ相試験の副次評価項目として設定されていた各評価項目のうち、各週における自発排便回数及び自発排便回数の観察期からの変化量の結果を表 29 に示した。

また、初回自発排便までの時間（中央値 [最小値, 最大値]）は、プラセボ群 1,728.5 分 [31 分, 30,433 分] 及び本薬群 786.0 分 [21 分, 9,456 分] であった。

機構は、試験期間を通じてプラセボ群に対して本薬群で自発排便回数及び観察期からの変化量が高い傾向にあり、初回自発排便までの時間も短縮していることを確認した。

＜表 29 各週における自発排便回数及び自発排便回数の観察期からの変化量＞

評価項目		観察期	第 1 週	第 2 週	第 3 週	第 4 週
自発排便回数	プラセボ群	1.68±0.77 (62 例)	2.93±1.82 (62 例)	2.98±2.02 (60 例)	3.18±2.20 (61 例)	3.31±2.52 (60 例)
	本薬群	1.65±0.78 (61 例)	5.37±2.78 (61 例)	4.44±2.45 (58 例)	4.43±2.56 (57 例)	4.32±2.88 (59 例)
自発排便回数 の変化量	プラセボ群	—	1.26±1.82 (62 例)	1.33±1.97 (60 例)	1.51±2.16 (61 例)	1.62±2.51 (60 例)
	本薬群	—	3.66±2.78 (60 例)	2.74±2.31 (57 例)	2.75±2.48 (56 例)	2.56±2.44 (58 例)

4) 長期投与時の有効性について

国内長期投与試験における自発排便回数の推移を＜提出された資料の概略＞の図 1 に示した。

機構は、国内長期投与試験において自発排便回数の推移が特に有効性が低下する傾向は認められていないこと、米国で実施された長期投与試験は被験者が自らの判断で必要に応じて服薬する形で行われていたが、投与期間が延びることで内服カプセル数が増加するような傾向がなかったこと（「(5) 用法・用量について 2) 投与継続の必要性について」の項参照）等を踏まえると、本薬長期投与時の有効性の持続は期待できると考える。

ただし、国内長期投与試験では、試験期間を通じて十分な排便がない日が 3 日続いた場合には救済薬の使用が可能とされ、また、有害事象の発現又は便秘症状の悪化の際には治験責任医師等の判断又は患者の希望により治験薬の減量、休薬又は増量（最大 48μg/日まで）が可能とされており、有害事象の発現等により減量・休薬した患者も多数認められた。したがって、総ての患者に本薬を長期継続投与する必要性は少ないとも考えられ、本薬の長期投与の必要性、減量方法等に関して別途検討する必要があると考える（「(5) 用法・用量について 2) 投与継続の必要性について、及び 3) 減量・休薬等の用量調整について」の項参照）。

なお、国内長期投与試験において救済薬は 45.7% (95/208 例) の症例に投与されていたが、本薬投与期間における 7 日あたりの救済薬の平均追加投与回数 (FAS) は 0.0～0.4 回の範囲内であったことを踏まえると、救済薬の投与が本薬長期投与時の有効性に大きな影響を及ぼしている可能性は低いと考える。

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ～5) の検討より、臨床試験では本薬の薬理作用に起因すると考えられる胃腸障害が多く認められているものの、重度の事象は少なく、症状に応じて適宜減量・休薬を行うことで忍容可能と考えられること、その他、海外において認められた呼吸困難等の有害事象についても添付文書で適切に注意喚起する予定であることから、本薬の安全性は許容可能と考える。しかし、国内臨床試験においては、下痢、悪心等の胃腸障害の有害事象の発現率が高い傾向があり、下痢、悪心による減量例も認められていること、また、頭痛等は国内では少ないものの海外では発現率が高い傾向が認められていることから、製造販売後調査において十分な安全性情報の収集が必要と考える。

本薬の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内のプラセボ対照臨床試験で認められた有害事象について

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象を＜提出された資料の概略＞の表15及び表17に示した。

プラセボ群に比べて本薬群で下痢、悪心等の胃腸障害の発現率が高い傾向が認められ、胃腸障害のうち下痢、悪心の発現率は、本薬の用量の増加に伴い増加する傾向にあった。

2) 国内外の長期投与試験で認められた有害事象について

国内長期投与試験において2.0%以上に認められた有害事象を＜提出された資料の概略＞の表19に、海外長期投与試験（SC01S1試験、SC01S2試験及びSC02S3試験）において2.0%以上に認められた有害事象を＜提出された資料の概略＞の表22、表24及び表26に示した。そのうち、国内長期投与試験といずれかの海外長期投与試験で発現率に5.0%以上の差がある有害事象を表30に示した。海外の各長期投与試験に比べて、国内長期投与試験では下痢、鼻咽頭炎、胸部不快感等の発現頻度が高い傾向が認められた。

＜表30 国内外の長期投与試験で2.0%以上に認められた有害事象のうち、国内外で発現率に5.0%以上差がある有害事象の一覧＞

	国内長期投与試験（48週） （209例）		海外 SC01S1 試験（24週） （306例）		海外 SC01S2 試験（48週） （248例）		海外 SC02S3 試験（48週） （324例）		海外3試験の 併合（878例）	
	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	90.9%	190	76.1%	233	75.4%	187	84.6%	274	79.0%	694
下痢	42.1%	88	13.4%	41	13.7%	34	25.3%	82	17.9%	157
鼻咽頭炎	32.5%	68	2.0%	6	3.6%	9	3.7%	12	3.1%	27
悪心	29.2%	61	27.8%	85	21.0%	52	31.5%	102	27.2%	239
頭痛	8.1%	17	11.1%	34	10.9%	27	13.6%	44	12.0%	105
胸部不快感	7.7%	16	2.3%	7	1.6%	4	0.6%	2	1.5%	13
腹部膨満	4.3%	9	4.6%	14	8.1%	20	9.6%	31	7.4%	65
尿路感染	0.5%	1	3.9%	12	6.9%	17	4.9%	16	5.1%	45
末梢性浮腫	0.5%	1	3.9%	12	2.8%	7	5.6%	18	4.2%	37
副鼻腔炎	0.0%	0	3.6%	11	4.0%	10	8.3%	27	5.5%	48
鼓腸	0.0%	0	5.2%	16	2.0%	5	9.0%	29	5.7%	50

3) 国内臨床試験における減量・休薬の原因となった有害事象について

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験において、治験薬の投与中止・減量が必要であった有害事象の発現状況を表31に示した。いずれの症例も転帰は回復であった。

また、国内長期投与試験において、治験薬の投与中止・減量・休薬が必要であった有害事象の発現状況と2例以上に認められた有害事象を表32に示した。治験薬の投与中止理由となった重篤でない有害事象は、その後の追跡調査で総て回復し、重篤な有害事象として認められた回転性めまい及び感覚鈍麻についても、転帰は軽快及び回復であった。減量理由となった有害事象のうち未回復の有害事象は息詰まり1件であったが、追跡調査によって回復が確認された。また、休薬理由となった有害事象のうち未回復の事象はなかった。

＜表 31 国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験で治験薬の中止・減量が行われた有害事象の一覧＞

		投与群	例数	有害事象の内訳
国内第Ⅱ相試験	中止	プラセボ群	0	なし
		16μg群	0	なし
		32μg群	0 ^{a)}	なし
		48μg群	1	動悸・頭痛・悪心1例
	減量	プラセボ群	0	なし
		16μg群	1	胃腸音異常1例
		32μg群	4	下痢2例、悪心、腹部不快感・下痢各1例
		48μg群	6	下痢4例、下痢・消化不良、悪心・嘔吐・上腹部痛・下痢各1例
国内第Ⅲ相試験	中止	プラセボ群	0	なし
		48μg群	2	胸部不快感 ^{b)} 、自然流産 ^{c)} 各1例
	減量	プラセボ群	0	なし
		48μg群	6	下痢2例、悪心・下痢、腹痛、排便回数増加、ほてり感各1例

a) 治験薬の効果不十分と胸やけの訴えがあったため、治療期9日目に治験を中止した例が認められたが、胸やけは投与中止の直接的な原因とは判断されなかった

b) 投与中止が治験責任医師による判断と指示に基づいておらず、被験者の判断で減量・中止されたため、有害事象に対する治験薬の処置としては「なし」として判断されている

c) 重篤な有害事象として認められたが、治験薬との因果関係は否定されている

＜表32 国内長期投与試験において治験薬の中止・減量・休薬が行われた有害事象の一覧＞

	割合（例数）	2例以上に認められた有害事象の内訳
中止	11.5%（24/209例）	悪心9例、下痢2例
減量	45.0%（94/209例）	下痢34例、悪心19例、胸部不快感3例、腹部不快感3例、腹痛3例、悪心・下痢2例、悪心・腹部膨満2例、下痢・悪心2例、嘔吐2例
休薬	16.3%（34/209例）	下痢10例、悪心6例

申請者は、上記 1) ～3) より、本薬投与時の安全性について以下のように説明している。

国内外の臨床試験において、本薬の薬理作用に起因すると考えられる下痢、悪心等の胃腸障害の発現が多く認められた。しかし、下痢については、国内試験では発現率が高い傾向が認められたものの、軽度又は中等度の症例のみであり、下痢により投与中止に至った症例は国内第Ⅲ相試験では認められず、国内長期投与試験でも 2 例のみであった。悪心については、国内外含めて重度の事象は少なく、また、国内長期投与試験では適宜減量することにより投与継続可能であった。以上より、下痢、悪心等の有害事象の発現に関しては、本薬の投与量を症状に応じて適宜減量することにより十分忍容可能であると考えられた。

また、胃腸障害以外で、海外長期投与試験に比べて国内長期投与試験で発現率の高い傾向にある有害事象（鼻咽頭炎、胸部不快感等）も認められたが（表 30）、鼻咽頭炎は因果関係が総て否定されており季節性の感冒と考えられること、胸部不快感については 16 例中 15 例が軽度、1 例のみ中等度であり、国内第Ⅲ相試験でも 2 例に認められたのみであることから、許容可能であると考えた。

なお、海外で実施された慢性特発性便秘症患者を対象とした臨床試験において、呼吸困難の割合は、第Ⅲ相比較試験（SC0131 試験及び SC0232 試験：参考資料）の併合成績でプラセボ群 0.0%（0/273 例）に対して本薬群では 2.6%（7/271 例）であり、海外臨床試験全体の本薬群で発現率は、長期投与試験も含めて 2.5%（29/1,175 例）であった。その後に実施された便秘型の過敏性腸症候群（以下、「IBS-C」）患者を対象とした海外臨床試験及び米国での市販後情報においても、呼吸困難が頻度は低いものの認められたことを踏まえ、米国の添付文書では投与初期に呼吸困難を発現することがある旨（30～60 分程度の間に急性発症し、通常は 3 時間

以内に消失する)が警告欄に記載されている。国内臨床試験においても、軽度ではあるものの、長期投与試験において因果関係の否定できない有害事象として呼吸困難及び息詰まりが 2 例及び 3 例認められ、それぞれ 1 例及び 2 例で治験薬が減量されていた。そのため、本邦の添付文書においても注意喚起する必要があると考える。

機構は、本薬の薬理作用に起因すると考えられる胃腸障害関連の有害事象に関しては、症状に応じて本薬の用量を適宜減量・休薬することで許容可能と考えられ、また、呼吸困難をはじめとするその他の事象についても、添付文書等で記載して適切に注意喚起することで許容可能と考える。しかし、国内臨床試験においては、下痢、悪心等の胃腸障害の有害事象の発現率が高い傾向があり、下痢、悪心による減量例も認められていること、また、頭痛等は国内では少ないものの海外では発現率が高い傾向が認められていることから、製造販売後調査等において安全性情報を十分に収集し、本邦の臨床使用実態下でのこれらの発現状況について調査する必要があると考える。

4) 有害事象の時期別発現状況について

国内長期投与試験において 2.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況を、表 33 示した。

<表 33 国内長期投与試験で 2.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況>

	～12 週 (209 例)		13～24 週 (180 例)		25～36 週 (174 例)		37～48 週 (165 例)		全期間 (209 例)	
	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	75.6%	158	33.9%	61	33.3%	58	22.4%	37	90.9%	190
下痢	33.5%	70	3.3%	6	3.4%	6	3.6%	6	42.1%	88
鼻咽頭炎	11.0%	23	12.2%	22	10.3%	18	3.0%	5	32.5%	68
悪心	26.3%	55	2.2%	4	0.0%	0	1.2%	2	29.2%	61
頭痛	4.3%	9	2.2%	4	1.1%	2	1.2%	2	8.1%	17
胸部不快感	7.2%	15	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	7.7%	16
腹痛 ^{a)}	4.8%	10	1.7%	3	1.1%	2	0.0%	0	7.2%	15
嘔吐	4.3%	9	0.6%	1	0.0%	0	0.0%	0	4.8%	10
腹部不快感	4.3%	9	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	4.3%	9
腹部膨満	3.3%	7	0.0%	0	0.6%	1	0.6%	1	4.3%	9
上腹部痛	2.4%	5	1.1%	2	0.6%	1	0.0%	0	3.8%	8
背部痛	1.0%	2	1.1%	2	1.1%	2	0.6%	1	3.3%	7
季節性アレルギー	0.0%	0	0.0%	0	2.9%	5	1.2%	2	3.3%	7
月経困難症	0.5%	1	0.6%	1	0.6%	1	1.2%	2	2.4%	5
動悸	1.9%	4	0.0%	0	0.6%	1	0.0%	0	2.4%	5
湿疹	1.0%	2	0.6%	1	0.6%	1	0.6%	1	2.4%	5

a) 腹痛が認められた1例については、認められた「月」のみが記載され、「日」は記載されていなかったことから、当該症例については発現月の1日を発現日として集計した

機構は、国内長期投与試験成績は有害事象の発現等により多くの症例で治験薬の減量・休薬処置が行われた結果得られたものであることに留意する必要があるものの、有害事象の多くは投与開始から 3 ヶ月以内に認められていること、本薬を長期投与した際に発現率が高くなるような有害事象は認められないことを確認した。

5) 他の便秘症治療薬併用時の安全性について

機構は、国内外の臨床試験では、本薬の効果が十分でない場合、救済薬の使用が可能とされていたことから、他の便秘症治療薬と本薬を併用した場合の安全性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。

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において併用された救済薬は表 34 のとおりであり、ピサコジル坐薬及びグリセリン浣腸液は標準の救済薬として規定されていたため使用頻度が高く、その他にピコスルファートナトリウム、センノシド及び酸化マグネシウムといった刺激性下剤及び塩類下剤も救済薬として使用された。

<表 34 国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験での薬剤別救済薬の使用頻度（2.0%以上の使用頻度）>

薬剤名	国内第Ⅲ相試験（48μg群）		国内長期投与試験	
	使用頻度	例数	使用頻度	例数
ピサコジル坐薬	46.8%	29	42.3%	88
グリセリン浣腸液	21.0%	13	19.7%	41
ピコスルファートナトリウム	3.2%	2	3.4%	7
センノシド	3.2%	2	0.1%	2
酸化マグネシウム	0.0%	0	2.9%	6

表 34 に示した併用例については、特にこれらの救済薬で知られている副作用が問題となる例は認められなかった。本薬はチトクロム P450 の阻害又は誘導に起因する薬物相互作用を引き起こす可能性は低く、本薬と他の便秘症治療薬との併用による薬物相互作用的な影響は少ないと考えるが、製造販売後に使用成績調査にてデータの集積を行う予定である。

機構は、本薬を他の便秘症治療薬と併用したときの安全性について、救済薬の併用が可能とされた国内の各臨床試験において特段の懸念すべき事象は認められていないものの、医療現場では様々な便秘症治療薬と併用される可能性が考えられることから、他剤を併用したときの安全性について製造販売後に情報収集する必要があると考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、既存の便秘症治療薬との使い分けの観点から、本薬の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本薬の投与対象と考えられる慢性の機能性便秘（本薬の投与対象については、「(4) 効能・効果について 1) 本薬の投与対象について」の項参照）に対する治療薬剤の選択について、その使用割合等が示されている公表論文はほとんど存在しないが、一般的な書籍の記載及び申請者の調査（社内資料）によれば、現在、主として酸化マグネシウム、センノシド、ピコスルファートナトリウム等が使用されている。酸化マグネシウムは安全性が高く、習慣性も少ないとされ、頻用されてきたが、高マグネシウム血症及び徐脈をおこす可能性があるとの注意喚起が行われている。センノシドは、効果は顕著で広く使用されているが、耐性と習慣性が高く長期連用により必要量が漸増する。また、大腸メラノーシスや骨盤内充血をきたすことも知られている（便秘の薬物療法: 9-15, 2007）。ピコスルファートナトリウムはジフェニールメタン系の

大腸刺激性下剤であり、センノシド等のアントラキノン系の大腸刺激下剤に比し用量調節が容易であることが特徴である。メラノシスは起こらないとされているが（便秘の薬物療法：46-48, 2007）、基本的にはセンノシド等と同様の問題があると考えられる。以上のように、既存薬には安全性の観点から長期使用に係る問題点があることが知られている。これに対し、新規作用機序を有する本薬は、血清電解質への影響がなく、既存薬について知られている問題点を生じない薬剤であることから、慢性に経過している便秘症の患者に第一選択薬として使用できる薬剤と考えている。

機構は、申請者の説明から、本薬は既存薬と異なる作用機序を有しており慢性的な便秘症において新たな治療選択肢になると考えるものの、現時点では本薬の臨床的位置付け及び類薬との使い分けに関する情報はなく、したがって、提出された資料からは申請者が説明しているように第一選択薬と明確に判断できるほどの情報は得られていないと考える。

(4) 効能・効果について

機構は、1) 及び 2) の検討を踏まえ、本薬が使用される対象を考慮し、効能・効果を慢性便秘症、又は慢性機能性便秘症とし、効能・効果に関連する使用上の注意で器質性疾患の除外等に関する注意喚起を行うことが適切と考えるが、本薬の効能・効果については、専門協議での議論も踏まえて、判断したい。

1) 本薬の投与対象について

国内臨床試験では、表 13 に示す便秘症状を有する患者を「慢性特発性便秘症」と定義し試験を実施しているが、当該疾患名の本邦の医療現場における浸透の程度及び本薬の投与対象となる患者集団について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

本邦で実施した臨床試験では、厳密に定義された患者で客観的な臨床評価を行うため、RomeⅢの診断基準の「機能性便秘」⁶⁰及び IBS-C の一部を含む患者を「慢性特発性便秘症（Chronic Idiopathic Constipation）」と定義した。

「慢性特発性便秘症」という疾患名は、レセプト標準病名マスターの基本となる国際疾病分類（ICD-10 draft）の便秘に関連する用語の中に含まれておらず、本薬の国内第Ⅱ相試験に関する論文（Neurogastroenterol Motil. 23: 544-e205, 2011）も公表されたばかりであることから、本邦で上記の「慢性特発性便秘症」の定義に該当する診断がなされている例は、現時点ではほとんどないと考えられる。一方、米国においては、Chronic Idiopathic Constipation（CIC）という用語は、慢性で原因が特定できない便秘又は慢性の機能性便秘として、医師はもとより一般にも浸透してきている。本邦における「慢性特発性便秘症」という用語の浸透に関しては、

⁶⁰ 以下の①～③のいずれにも該当する患者。ただし、6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 ヶ月間は①～③の基準を満たしていること。① 次の a) ～f) のうち 2 つ以上の項目を満たすこと。a) 排便の 25%以上にいきみがある、b) 排便の 25%以上に兎糞状便あるいは硬便がある、c) 排便の 25%以上に残便感がある、d) 排便の 25%以上に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがある、e) 排便の 25%以上に手動的に排便促進の対応をしている（排便、骨盤外圧迫など）、f) 排便回数が週に 3 回未満。② 緩下薬を使わない時に軟便になることは稀であること。③ 過敏性腸症候群の診断基準を満たさないこと

学術文献で使用されている例は現時点ではごく稀であるが、概念的に近いものとして慢性便秘又は慢性の機能性便秘が挙げられる。

便秘の診断において、慢性便秘は、機能性、症候性、薬剤性及び器質性の分類がなされており、医師は便秘症の治療・薬物療法に際し、診断に至るために詳細な病歴聴取と器質的便秘の確認のための検査を実施し、確定診断を行うことが必要とされる。機能性便秘の診断に際しては、特に症候性及び器質性との鑑別が重要と考えられている。器質性便秘の確定診断は、一般的スクリーニング検査（便潜血検査を含む）と下部消化管造影検査（注腸造影）又は下部消化管内視鏡検査（大腸内視鏡検査）の結果に基づくとされている。しかし、RomeIIIでは、機能性便秘の診断基準において、「直腸肛門の器質的及び機能的異常、いきみ時の会陰下降などの確認、臨床検査異常（血清カルシウム、甲状腺ホルモン等）の有無の確認の他、結腸の器質的異常の除外が必要だが、全検査を全患者に実施することは妥当ではなく、臨床的特徴に応じて、個別に必要な検査を検討する」旨が記載されており、消化器専門医でなくとも慢性機能性便秘の診断は十分可能であり、日常の診療において広く行われているものと考ええる。

なお、現状において、「慢性特発性便秘症」の用語の浸透性が低いことを考慮し、本薬の投与対象としては、器質性、症候性の便秘でないことが確認されている必要があることを明確にするために、効能・効果に関連する使用上の注意において適切に注意喚起する予定である。

機構は、以下のように考える。

「慢性特発性便秘症」という疾患名は ICD-10 draft に登録されておらず、本薬の開発対象となった便秘症患者の定義についても、その他の便秘症との差異等を含め病態の詳細が明確にされているものではなく、主に除外診断によるものであることから、「慢性特発性便秘症」が本邦の医療現場において疾患概念として確立されているとは言い難いと考ええる。したがって、明確な疾患として確立していない「慢性特発性便秘症」を効能・効果とすることは適切ではないと考えられ、さらに、現在便秘症として治療されている患者層に対し特定の定義付けを行って本薬による治療対象患者を限定することは、医療現場での薬剤の選択等に混乱を招く懸念もある。

一方、本邦において実施された臨床試験では、表 13 に示す便秘症状を有する患者に限定して試験が実施されていること、本薬がこれまで広く用いられている便秘症治療薬とは異なる作用機序を持つこと、また、体内での活性代謝物に関する安全性についての情報が限られていることを考慮すると、器質性便秘の除外等、適切に鑑別診断が実施された便秘症の患者に対して使用されるべきであると考ええる。また、「(3) 臨床的位置付けについて」の項に示したように、本薬の作用機序は既存薬と異なることから、慢性的な便秘症に対し本薬は新たな治療選択肢になると考えられるものの、上記の懸念点も考慮した上で、効能・効果、及び効能・効果に関連する使用上の注意において、適切に注意喚起を行う必要があると考える（国内臨床試験の対象患者に含まれていた IBS-C に関する検討については、「2) 便秘型の過敏性腸症候群患者に対する本薬の投与について」の項参照）。

2) 便秘型の過敏性腸症候群患者に対する本薬の投与について

本薬の国内臨床試験では機能性の便秘症患者が対象とされたが、IBS-C に該当する患者も一部含まれていた。米国では IBS-C の患者に対しては別途試験が実施され、その結果、米国では慢性特発性便秘症とは異なる用法・用量（8μg を 1 日 2 回）で承認されていることから、本邦における今般の申請の効能・効果に IBS-C に該当する患者を対象として含めることが適切と考えられるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験では結果的に IBS-C に該当する患者の組入れがなかったことから、国内第Ⅱ相試験及び国内長期投与試験について、RomeⅢの過敏性腸症候群の診断基準⁶¹を満たす症例（以下、「IBS 診断あり」）及び該当しない症例（以下、「IBS 診断なし」）に分け、以下の検討を行った。

本薬の有効性について、国内第Ⅱ相試験の有効性解析対象集団のうち「IBS 診断あり」での投与第 1 週における自発排便回数の観察期からの変化量（回/週）（平均値±標準偏差）は、プラセボ群 1.8±2.2（11 例）に対して、48μg 群 5.8±5.6（12 例）であり、「IBS 診断なし」では、プラセボ群 1.4±2.5（31 例）に対して、48μg 群 7.2±8.0（31 例）であった。国内長期投与試験の各週の自発排便回数の変化量（回/週）（平均値）は、「IBS 診断あり」で 3.6～6.1（投与第 1 週時点での例数：35 例）、「IBS 診断なし」で 3.2～4.3（投与第 1 週時点での例数：173 例）の範囲であった。これらの結果から、自発排便回数の変化量に若干の違いはあるものの、本薬の有効性に IBS 診断の有無は関連しないことが示された。

また、安全性について、有害事象は、国内第Ⅱ相試験では「IBS 診断あり」でプラセボ群 54.5%（6/11 例）及び 48μg 群 50.0%（6/12 例）、「IBS 診断なし」でプラセボ群 16.1%（5/31 例）及び 48μg 群 46.9%（15/32 例）に認められ、国内長期投与試験ではそれぞれ 91.4%（32/35 例）及び 90.8%（158/174 例）に認められた。国内第Ⅱ相試験ではプラセボ群の有害事象発現率に両部分集団で違いが認められるものの、「IBS 診断あり」の例数が少ないため、明確な結論を導くことは困難であった。一方、本薬投与群で両部分集団の有害事象の発現率を比べた場合、いずれの試験でもほぼ同様であった。

なお、比較的発現率が高い傾向が認められた有害事象について、国内長期投与試験では下痢の発現率が「IBS 診断なし」で 39.1%に対し「IBS 診断あり」で 57.1%と高く、悪心の発現率においても「IBS 診断なし」で 27.0%に対し「IBS 診断あり」で 40.0%と高かった。一方、国内第Ⅱ相試験では、下痢の発現率は「IBS 診断なし」で 18.8%に対し「IBS 診断あり」で 16.7%であり、悪心の発現率は「IBS 診断なし」で 15.6%に対し「IBS 診断あり」で 16.7%であり、下痢及び悪心ともに両部分集団でほぼ同様の発現率であった。国内長期投与試験における下痢及び悪心に対して、治験薬の処置（減量、休薬又は中止）を必要とした症例数は、「IBS 診断あり」で 42.9%（15/35 例）及び「IBS 診断なし」で 26.4%（46/174 例）であり、

⁶¹ 過去 3 ヶ月間、少なくとも 1 ヶ月あたり 3 日間繰り返し生じる腹痛又は腹部不快感（疼痛以外の、耐え難い感覚）が認められ、以下の 1～3 のうち 2 項目以上を伴うこと（6 ヶ月以上前から発症しており、過去 3 ヶ月の間持続していること）。
1. 排便による症状の改善、2. 排便回数の変化が症状の発現と関連する、3. 便の形態（性状）の変化が症状の発現と関連する

「IBS 診断あり」でその割合が多かったが、悪心に対する処置の割合はそれぞれ 14.3% (5/35 例) 及び 26.4% (46/174 例) であり、「IBS 診断あり」で少なかった。

以上より、IBS 診断の有無は本薬の有効性に影響せず、有害事象の発現についても、胃腸障害の発現頻度に若干の違いはあるものの、全般的な安全性において大きな違いはないと考えられた。

機構は、以下のように考える。

国内臨床試験に組み入れられた患者のうち IBS-C に該当する患者では、本薬の有効性については IBS-C に該当しない患者に比べて問題となる大きな差異はなかった。一方、安全性の観点では、下痢や悪心の発現頻度が高い傾向が認められた。しかしこれらの有害事象について IBS-C の患者で重度の事象は認められておらず、適宜減量・休薬することで投与継続が可能であったことを踏まえると、現段階では、症状により適宜減量・休薬等の対応をとることで、IBS-C の患者を本申請における投与対象から除外する必要はないと考える。ただし、本薬については米国では IBS-C に対しては 8 μ g 1 日 2 回の用量で承認されていること、本邦の検討された IBS-C の症例数は限られていることから、製造販売後調査等において IBS-C に該当する患者の情報を収集し、IBS-C 患者における安全性及び適切な用法・用量について必要に応じて検討する必要があると考える。

(5) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量に関して以下の 1) ～3) のとおり検討した。本薬の用法・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。

1) 通常用法・用量について

申請者は、本薬の通常用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

米国では、米国で実施した用量反応試験から本薬の至適用量として 48 μ g/日 (1 回 24 μ g 1 日 2 回投与) が選択され、当該用法・用量にて第Ⅲ相試験が実施された。本邦での開発に際し、米国での試験において、48 μ g/日以上投与量では有効性が高くなる傾向は認められず、一方で重度の下痢といった有害事象が増加することが示されていたことから、国内第Ⅱ相試験では 48 μ g/日 (1 回 24 μ g 1 日 2 回投与) を高用量、有効性が期待できない用量として 16 μ g/日 (1 回 8 μ g 1 日 2 回投与)、その中間用量として 32 μ g/日 (1 回 16 μ g 1 日 2 回投与) を設定し、プラセボ群も含め 4 群比較により用量反応性を検討した。

国内第Ⅱ相試験では、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観察期からの変化量」について、4 群間に統計学的に有意な用量反応性が認められ、32 μ g/日群及び 48 μ g/日群ではプラセボ群に対する優越性も検証された。一方、安全性については主に本薬の薬理作用に起因すると考えられる下痢、嘔吐等の消化器症状が認められたが、減量、投与中止又は投与終了後にいずれも回復したことから、本薬の至適用法・用量は 48 μ g/日と判断し、国内第Ⅲ相試験を実施した。

その結果、国内第Ⅱ相試験と同様の主要評価項目において、プラセボ群に対する本薬 48 μ g/日群の優越性が検証された。また、安全性は下痢、悪心等の胃腸障害の発現率が高かったも

の、大部分は軽度であり、有害事象により減量・中止した患者もその後総て回復したことから、48 μ g/日（1回24 μ g 1日2回投与）の安全性は許容可能と考えた。

以上の試験成績から、本薬の通常用量を48 μ g/日（1回24 μ g 1日2回投与）と設定した。

機構は、以下のように考える。

国内第Ⅱ相試験では48 μ g/日群だけでなく32 μ g/日群もプラセボ群に対する優越性が示され、有害事象の発現頻度は32 μ g/日群で少なかったことから、本薬の通常用法・用量として32 μ g/日（1回16 μ g 1日2回投与）で十分であった可能性もあると考える。また、国内第Ⅲ相試験において、48 μ g/日群（1回24 μ g 1日2回投与）での初回自発排便までの時間の中央値が13時間程度であり、本薬24 μ gの1日1回の投与でも十分な効果が得られていた例があった可能性についても考慮する必要があると考える。

しかし、本薬の用量として48 μ g/日を設定して実施した国内第Ⅲ相試験において有効性が確認され、また、安全性についても下痢、悪心等の胃腸障害に関する有害事象は認められたものの、そのほとんどが軽度であったこと、国内長期投与試験では45.0%（94/209例）の患者に対して有害事象による減量が行われたものの、減量することでほとんどが回復していること、さらに、国内臨床試験において重篤な有害事象はほとんど認められていないことを踏まえると、症状に応じて減量・休薬等の処置をとることを前提に、本薬の通常用法・用量を48 μ g/日（1回24 μ g 1日2回投与）と設定することに大きな問題はないと考える（投与継続の要否、減量の対応については、「2）投与継続の必要性について」及び「3）減量・休薬等の用量調整について」の項参照）。

2) 投与継続の必要性について

機構は、本薬投与により自発排便回数の増加が認められた場合の、その後の投与継続の必要性に関して申請者に説明を求めた。

申請者は、本薬投与中止後の便秘症の再発の観点から、以下のように説明した。

米国で実施された第Ⅲ相試験（SC01S2試験の period 1⁶²）において、本薬群とプラセボ群の再発率の比較検討を行った第5週～第7週（以下、「無作為化治療中止期間」）における再発率⁶³を検討したところ、第7週（割付け後3週）ではプラセボ群53.1%及び本薬群22.6%、無作為化治療中止期間全体ではプラセボ群44.4%及び本薬群18.2%と、第7週及び無作為化治療中止期間全体ともにプラセボ群の再発率は本薬群に比べて高かった。

⁶² 本薬48 μ gを1日2回に分け4週間経口投与後（治療期間）、プラセボ群又は本薬群（48 μ g/日）に無作為に割り付けて3週間経口投与した際（無作為化治療中止期間）の再発症例の割合を検討した臨床試験（参考資料）

⁶³ 4週間の治療期間中に週3回以上の自発排便があった症例のうち、3週間の無作為化治療期間中に週3回未満の自発排便回数となった症例を再発例とした

＜表 35 米国第Ⅲ相試験（SC01S2：period 1）において本薬による奏効が得られた症例のうち再発が認められた症例の割合＞

時点	再発の有無	プラセボ群（36 例）		本薬群（33 例）	
		割合	例数	割合	例数
第 5 週	再発あり	25.0%	9	9.1%	3
	再発なし	75.0%	27	90.9%	30
第 6 週 ^{a)}	再発あり	36.1%	13	28.1%	9
	再発なし	63.9%	23	71.9%	23
第 7 週 ^{b)}	再発あり	53.1%	17	22.6%	7
	再発なし	46.9%	15	77.4%	24
第 5-第 7 週全体	再発あり	44.4%	16	18.2%	6
	再発なし	55.6%	20	81.8%	27

a) 本薬群 32 例

b) プラセボ群 32 例、本薬群 31 例

また、国内長期投与試験において、有害事象等により休薬した症例は 34 例であったが、本薬 24μg の 1 日 1 回、又は 2 回投与にて投与再開⁶⁴した症例は 61.8%（21/34 例）、休薬後に中止した症例は 38.2%（13/34 例）であった。投与再開した症例は、休薬後に便秘症状が再発し、投与再開を希望した症例と考えられることから、継続投与が適している患者も少なくないと考えられる。

また、用量を調節しながら投与した経験として、3 つの海外長期投与試験（SC01S1、SC01S2〈period 2〉及び SC02S3）では「as needed」での投与が可能とされ、被験者自身の判断で服薬中止及び再開することが可能とされたが、1 日 1 回投与に減量する場合は医師の判断の下で行うこととされた。これらの試験では、投薬中の患者日記を記録しておらず、休薬期間及び服薬カプセル数の詳細は不明であるが、各 Visit で処方された治験薬カプセル数から回収されたカプセル数を差し引いたカプセル数を服用したものとして、以下の検討を行った。

集計の対象は各試験の有効性解析対象集団としたが、処方カプセル数、回収カプセル数、処方日及び回収日のいずれかのデータが欠測している場合は、集計対象から除外した。その結果、SC01S1、SC01S2（period 2）及び SC02S3 の各試験について、それぞれ 267 例、222 例及び 311 例が集計対象となった。SC01S1、SC01S2（period 2）及び SC02S3 のいずれの試験でも、試験期間を通じて 1 日 2 カプセルの処方のみが行われた被験者はなく、ほとんどの被験者では、試験期間中に 1 日 2 カプセル又は 1 日 1 カプセルの処方がともに行われていた。試験開始 12 週までについて算出された週当たりの内服カプセル数は、表 36～38 のとおりであった。なお、いずれの試験でも、週当たりの内服カプセル数に 12 週以降も大きな変動はなかった。

⁶⁴ 治験実施計画書では、投与再開時の規定として、「再開することの有用性が有害事象を引き起こす可能性を上回ると治験責任医師または治験分担医師が判断し、患者がこれを希望する場合には、減量または休薬の原因となった有害事象が回復したことの確認後に減量後の増量、休薬後の投与を再開してもよい」とこととされた

＜表 36 SC01S1 試験での 12 週までの期間内における週当たりの内服カプセル数＞

治療期間中 1 日 1 回の処方のみが行われた被験者 ^{a)}	全体	<3 カプセル/週	3≤~<6 カプセル/週	6≤カプセル/週
VISIT2-VISIT4 (0 週~4 週)	2 例	50.0% (1/2 例)	50.0% (1/2 例)	0.0% (0/2 例)
VISIT4-VISIT6 (5 週~12 週)	0 例	—	—	—
治療期間中 1 日 2 回及び 1 日 1 回の処方がともに行われた被験者 ^{b)}	全体	<6 カプセル/週	6≤~<12 カプセル/週	12≤カプセル/週
VISIT2-VISIT4 (0 週~4 週)	265 例	10.9% (29/265 例)	25.3% (67/265 例)	63.8% (169/265 例)
VISIT4-VISIT6 (5 週~12 週)	194 例	7.2% (14/194 例)	33.0% (64/194 例)	59.8% (116/194 例)

a) 治療期 1 日目のみ 1 日 2 回。以後の全ての日に 1 日 1 回

b) 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量した例、及び 1 日 1 回投与に減量した後 1 日 2 回投与に増量した例等

＜表 37 SC01S2 (period 2) での 12 週までの期間内における週当たりの内服カプセル数＞

治療期間中 1 日 1 回の処方のみが行われた被験者 ^{a)}	全体	<3 カプセル/週	3≤~<6 カプセル/週	6≤カプセル/週
VISIT2-VISIT5 (0 週~12 週)	4 例	0.0% (0/4 例)	50.0% (2/4 例)	50.0% (2/4 例)
治療期間中 1 日 2 回及び 1 日 1 回の処方がともに行われた被験者 ^{b)}	全体	<6 カプセル/週	6≤~<12 カプセル/週	12≤カプセル/週
VISIT2-VISIT5 (0 週~12 週)	218 例	8.7% (19/218 例)	40.8% (89/218 例)	50.5% (110/218 例)

a) 治療期 1 日目のみ 1 日 2 回。以後の全ての日に 1 日 1 回。ただし、period 1 で既に減量し、period 2 にて減量指示がない場合は 1 日 1 回投与のみが行われた症例として扱った。

b) 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量した例、及び 1 日 1 回投与に減量した後 1 日 2 回投与に増量した例等

＜表 38 SC02S3 試験での 12 週までの期間内における週当たりの内服カプセル数＞

治療期間中 1 日 1 回の処方のみが行われた被験者 ^{a)}	全体	<3 カプセル/週	3≤~<6 カプセル/週	6≤カプセル/週
VISIT2-VISIT5 (0 週~12 週)	4 例	50.0% (2/4 例)	25.0% (1/4 例)	25.0% (1/4 例)
治療期間中 1 日 2 回及び 1 日 1 回の処方がともに行われた被験者 ^{b)}	全体	<6 カプセル/週	6≤~<12 カプセル/週	12≤カプセル/週
VISIT2-VISIT5 (0 週~12 週)	307 例	16.6% (51/307 例)	32.2% (99/307 例)	51.1% (157/307 例)

a) 治療期 1 日目のみ 1 日 2 回。以後の全ての日に 1 日 1 回

b) 1 日 2 回投与から 1 日 1 回投与に減量した例、及び 1 日 1 回投与に減量した後 1 日 2 回投与に増量した例等

国内長期投与試験では、重篤でない有害事象による投与減量例は 45.0% (94/209 例)、休薬例は 16.3% (34/209 例) であり（重複有り）、減量のみ実施した例が 36 例、中止のみ実施した例が 3 例であったが、必要に応じて、減量及び休薬を実施しながら投与継続した被験者が 41 例、減量又は休薬実施後に中止に至った被験者が 20 例⁶⁵で、有害事象（重篤な有害事象も含む）による中止の合計は 11.5% (24/209 例) であった。

以上のように、国内外の長期投与試験では、多くの被験者で本薬の投与量調節を行うことによって試験を完了できたことから、有害事象により減量や休薬した場合であっても、有害事象回復後の便秘症状の再発により再び本薬の投与を必要とした症例も多かったと考えられる。市販後においても、患者の症状に応じて有効性と安全性を確認しながら投与量の調節を行い、継続投与されるべきと考える。

機構は、以下のように考える。

米国で実施された第Ⅲ相試験（SC01S2 試験の period 1）において、4 週間の治療期間中に奏効が得られた患者で、無作為化治療中止期間においてプラセボ群に割り付けられた患者のうち 55.6% (20/36 例) では本薬の投与終了後 3 週間において便秘の再発は認められなかった。

⁶⁵ 2 例は減量及び休薬を実施したものの、休薬のみが有害事象によるものであった

また、海外の各長期投与試験では、被験者が必要に応じて服薬を自己決定する、「as needed」による投与が行われ、治療期 12 週までの時点で週当たり 12 カプセル未満の投与（1 日 2 カプセルを服用した日が週当たり 4 日又は 5 日以下）であった例が 40～50%認められた。さらに、国内長期投与試験においては、有害事象のために中止、休薬、又は減量となった患者が 48.3%（101/209 例）認められている。以上の点、並びに本薬の作用機序が、比較的短い作用時間で塩化物イオンの分泌を介して腸管内の水分を増加させることにより便秘の症状を改善するものであり、慢性的な便秘の根本治療となるものではないことから、必ずしも、1 日 2 回の固定用量で投与を継続する必要はないと考える。

なお、本薬を長期投与した際に発現率が増加するような有害事象は認められていないものの（表 33）、有害事象の発現等により多くの症例で減量・休薬が行われていたことから、本薬の投与に関しては漫然と長期投与することのないよう適切に注意喚起するとともに、製造販売後調査において本薬の投与継続期間と特に薬理作用に起因するような有害事象の発現状況について検討できるよう情報収集する必要があると考える。

3) 減量・休薬等の用量調整について

申請時用法・用量において「症状により適宜減量する」旨が設定されているが、申請製剤は 1 カプセル中に本薬を 24 μ g 含有する軟カプセル剤のみであることから、減量時には 1 回用量を減量することができず、投与回数を 1 日 1 回に変更することとなる。医療現場では、個々の患者の状態に応じて用量を適宜調節できることが望ましいと考えるが、投与回数を変更する減量方法のみで適切な用量調節を実施することは可能か、また、24 μ g よりも低含量の製剤の開発の必要性について、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように説明した。

国内第Ⅲ相試験及び国内長期投与試験において、有害事象により減量等の処置が必要であった例数及びその有害事象の内訳は、「(3) 安全性について 3) 国内臨床試験における減量・休薬の原因となった有害事象について」の項に示したとおりであり、両試験では 24 μ g カプセル製剤が用いられ、患者の状態にあわせて用量調節が実施された。

国内長期投与試験において下痢、悪心等により減量が必要となった患者も多く認められたが、そのほとんどは減量により回復した。また、国内長期投与試験における投与量調節について、減量例でも減量後に通常用量に戻した症例、減量後に休薬した症例、減量後に休薬し、さらに減量用量で再開した症例等、様々なパターンで用量調節が行われた。これは、有害事象により減量や休薬した場合であっても、有害事象回復後の便秘症状の再発により、再び本薬の投与を必要とした症例があり、また減量や休薬を組み合わせた用量調節で本薬の投与が可能であった症例が認められることを示していると考ええる。

また、国内長期投与試験で 1 日 1 回投与に減量された患者での減量前後の週平均自発排便回数は表 39 のとおりであった。減量例では 1 日 2 回投与時の効果は全般的に高く、これに比べて 1 日 1 回投与時の自発排便回数は低下しているものの、全例での平均自発排便回数の成績（＜提出された資料の概略＞の図 1 参照）と遜色ない結果が得られた。

＜表 39 国内長期投与試験の減量例における 1 日 2 回投与時と 1 日 1 回投与時の有効性の比較
(減量後の休止・再開例を除く)＞

有効性評価項目	例数	評価時期	当該期間中の 平均値±標準偏差	観察期との比較 ^{a)}	1 日 2 回投与期間 との比較 ^{a)}
自発排便回数／週	49	観察期	1.9±0.7		
		1 日 2 回投与期間	9.0±7.5	p<0.0001	
		1 日 1 回投与期間	6.2±3.8	p<0.0001	p=0.0034
		投与 48 週までの全例	5.2～6.5		
総排便回数／週	49	観察期	2.4±0.6		
		1 日 2 回投与期間	9.0±7.3	p<0.0001	
		1 日 1 回投与期間	6.2±3.7	p<0.0001	p=0.0028
		投与 48 週までの全例	5.4～6.7		
便秘の重症度の 全般的評価	49	観察期	2.6±0.8		
		1 日 2 回投与期間	0.9±0.8	p<0.0001	
		1 日 1 回投与期間	1.1±0.9	p<0.0001	p=0.2240
		投与 48 週までの全例	1.1～1.6		

a) 対応のあるt検定

以上の点から、24μg カプセルのみで減量・休薬等の対応は十分できていると考えられる。

また、米国でも慢性特発性便秘症に対しては 24μg カプセルのみで用量調節を行っていることを考慮すると、特段本薬の低用量製剤の開発の必要性は高くないと考える。

機構は、以下のように考える。

今般提出された国内長期投与試験では、24μg カプセル製剤のみを用いて用量調節が実施され、結果的に、減量せずに中止した 4 例を含め、有害事象により最終的に中止に至った患者は 11.5% (24/209 例) であり、大部分の患者で本薬の投与継続は可能であったことを踏まえると、投与回数を 1 日 1 回に変更する減量方法である程度の対応は可能と考える。一方で 45.0% (94/209 例) の患者で有害事象による減量処置が行われていることについては、添付文書での適切な情報提供が必要と考えられ、減量後の投与パターンも多岐にわたることから、製造販売後調査等において減量・休薬等の原因となる有害事象とそれらの患者の投与量の推移等を確認し、医療現場での必要性に応じて今後も低用量製剤の開発について検討していく必要があると考える。

(6) 特別な患者について

1) 腎機能障害のある患者について

血液透析を必要とする重症の腎機能障害のある患者に対して本薬 24μg を空腹時に単回経口投与したときの代謝物 M3 の薬物動態パラメータについて、重症の腎機能障害のある患者における代謝物 M3 の C_{max} 及び AUC_{0-t} は、健康成人に比べてそれぞれ 25% 及び 12% 高かったが (腎機能障害のある患者を対象とした海外薬物動態試験〈SPK0641〉：参考資料)、これは臨床的に問題とならない程度であると申請者は説明している。

機構は、水分出納に関して厳しい制限のある腎不全患者の慢性的な便秘に対して本薬が用いられた際の安全性について、海外での市販後情報も含めて申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

海外で得られた市販後情報について、安全性に関しては 2006 年 1 月の発売から直近の 2011 年 5 月 31 日までに収集された市販後安全性情報の報告より、病歴として、透析症例、慢性腎

不全症例及び腎不全症例と記載されている患者を「腎不全患者」、腎機能が正常との記載がある患者を「腎機能正常者」、腎不全の有無について記載がない症例を「その他」とし、本薬 24 μ g が 1 日 2 回投与された、IBS-C を除く慢性特発性便秘症患者を対象として、本薬の作用により発現したとは考えられない有害事象を除いた有害事象⁶⁶の発現率、及び薬理作用の過剰反応と考えられる下痢の発現率を検討した。

上記の条件を満たす患者数は「腎不全患者」及び「腎機能正常者」でそれぞれ 6 例及び 215 例であり、上記定義に基づく本薬の有害事象、及び下痢の有害事象の発現率に両者間で大きな違いはなかった（表 40）。したがって、腎機能障害のある患者を対象とした海外薬物動態試験（SPK0641）において腎機能障害のある患者の C_{max} 及び AUC_{0-t} が若干高い傾向を示したものの、有効性及び安全性への影響はないことが示唆されたと考える。

<表 40 米国市販後安全性情報報告より腎機能障害の程度別の有害事象発現状況^{a)}>

		腎不全患者		腎機能正常者		その他		合計	
全例数		20		426		2,017		2,463	
慢性特発性便秘症の患者数		16		342		985		1,343	
24 μ g 1 日 2 回投与された患者数		6		215		503		726	
		発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
薬理作用関連有害事象		66.7%	4	88.4%	190	83.5%	420	84.8%	614
	下痢	16.7%	1	18.6%	40	11.1%	56	13.6%	99
	重篤な有害事象	33.3%	2	3.7%	8	8.5%	43	7.3%	53

a) 米国の市販後安全性情報報告のうち、米国で承認されている効能・効果である慢性特発性便秘症患者に対して、本薬 24 μ g 1 日 2 回投与が行われた患者数を母数として発現率を算出した

なお、上記定義に基づく有害事象のうち、重篤な有害事象の発現率は「腎機能正常者」に比べて「腎不全患者」で高い結果であった。しかし、基礎疾患がある患者で有害事象の重篤度が高くなるのは当然と考えられ、例数も少ないことから、腎不全患者において血中 M3 濃度が高くなったことによる影響か否かは判断できないと考える。

なお、腎不全患者に認められた重篤な有害事象は「ミオクロヌス」及び「腎不全」各 1 例であり、「ミオクロヌス」については本薬投与 2 日目に発現し、中止により回復した。報告医師は因果関係について「可能性あり」と判定しているが、本患者は血液透析中の患者であったことから、腎不全による症候性ミオクロヌス又は併用薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬による影響も考えられた。また、残り 1 例は本薬投与開始から 1 週間以内に腎不全の悪化が認められ、投与中止により回復した。

以上の検討から、腎機能障害のある患者に対し腎機能が正常な患者と同様の用法・用量を設定することに特段の問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

本薬の腎機能障害のある患者への投与に関して、本薬は主に代謝物 M3 として循環血中に存在すると考えられることから、腎機能障害による排泄遅延への懸念から代謝物 M3 の薬物動態に着目する点は理解できる。しかし、本薬は腸管局所で CIC-2 クロライドチャンネルに作用して腸管内への水分分泌を促進することから、当該薬理作用に基づく腎機能障害のある患

⁶⁶ 高位語で「治療効果」、「製品品質」、「相互作用」、「治療手技」等として認められている有害事象を除いている

者の病態への影響についても考慮する必要があると考えられ、代謝物 M3 の薬物動態成績のみに基づいて用量調節の是非を検討することは適切でないとする。

米国の市販後安全性情報によると、腎不全患者では腎機能正常患者に比べて 1 日 2 回投与が行われていない例が多く、また、1 日 2 回の処方を受けた腎不全患者において、可逆的ではあるものの、腎不全が著しく悪化した重篤な有害事象が報告されていることから、重度の腎機能障害のある患者に対しては慎重投与とし、1 日の投与回数を 1 回から開始することを考慮する旨の注意喚起を行うことも一案と考えるが、この点については、専門協議での議論も踏まえて判断したい。

2) 肝機能障害のある患者について

申請者は、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <審査の概略> (1) 肝機能障害のある患者における薬物動態について」の項に記載したとおり、肝機能障害のある被験者を対象に実施した薬物動態試験 (0642 試験) 成績を踏まえ、中等度以上の肝機能障害のある患者に対する本薬の投与について、以下のように説明している。

米国では、FDA との協議の結果、肝機能障害のある患者に対する本薬の推奨用量は、通常用法・用量の 24 μ g 1 日 2 回に対し、中等度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class B) では 1 回 16 μ g 1 日 2 回、重度肝機能障害のある患者 (Child-Pugh Class C) では 1 回 8 μ g 1 日 2 回に減量することとされた。ただし、これらの開始用量が十分耐容され、効果の点から増量が必要と判断される場合には、十分な観察のもと通常用量まで投与が可能とされた。本邦における肝機能障害のある患者に対する用法・用量としては、0642 試験で中等度肝機能障害のある患者及び重度肝機能障害のある患者に 24 μ g を投与したときの安全性に大きな問題点はなかったことを踏まえ、1 日の投与回数を減じることで用量調節を実施することとした。添付文書では、用法・用量に関連する使用上の注意の項において、中等度肝機能障害のある患者では 24 μ g カプセルの投与回数を 1 日 2 回から 1 日 1 回とすることとし、重度肝機能障害のある患者においては、さらに慎重を期し、治療上の有益性が危険性を上回ると判断された場合に限り、24 μ g カプセルを 1 日 1 回投与することと設定した。なお、中等度の肝機能障害のある患者及び重度の肝機能障害のある患者ともに、24 μ g 1 日 1 回を一定期間投与後に、安全性に問題はないが十分な有効性が得られない場合には、米国と同様に、患者の状態を慎重に観察した上で、24 μ g 1 日 2 回に増量できることとした。

機構は、肝機能障害のある患者への本薬の投与について以下のように考える。

重度の肝機能障害のある患者においては、便秘が血中アンモニアレベルを上昇させ、意識障害を惹起する等の問題があることから、便秘の改善は臨床的に特に重要であり、便秘症治療薬を必要とする患者は少なくないことから、肝機能障害のある患者に本薬を投与する場合の安全性について慎重に検討するべきである。本薬未変化体は血中にほとんど検出されないものの、0642 試験の重度の肝機能障害のある被験者では、代謝物 M3 の AUC_{0-t} 及び C_{max} は肝機能が正常の被験者のそれぞれ約 3 倍及び 6 倍程度に上昇していたこと (表 12)、並びに肝機能障害の程度に応じて有害事象の発現率が増えており、重篤な有害事象も発現しているこ

と（「（ii）臨床薬理試験成績の概要 ＜審査の概略＞（2）肝機能障害のある患者における薬物動態について」の項参照）を考慮すると、十分な安全性情報が得られていない現時点において、肝機能が正常な患者と同一の 1 回量を重度の肝機能障害のある患者に投与することは推奨できないと考える。

したがって、中等度及び重度の肝機能障害のある患者に対しては慎重投与とし、1 日の投与回数を 1 回から開始することが適切であると考え、肝機能障害のある患者への本薬の投与、注意喚起の方策等については専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

3) 高齢者について

申請者は、本薬の高齢者に対する投与について、以下のように説明している。

国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験のプラセボ群及び 48μg/日群を併合したときの、65 歳未満及び 65 歳以上での有害事象の発現状況を表 41 に示した。本薬群において、65 歳未満に比べて 65 歳以上でやや発現率が高い傾向が認められた有害事象は、下痢 23.1%（3/13 例）、嘔吐 15.4%（2/13 例）であった。65 歳以上の例数は 65 歳未満と比べて極端に少ないため、一概に比較することは困難であるが、本薬使用に際し、非高齢者同様、高齢者に対しても胃腸障害の発現に配慮し、症状に応じて減量又は休薬する等、適切な投与量調節が必要と考えられた。

＜表 41 いずれかの投与群で 2.0%以上に認められた有害事象の 65 歳未満及び 65 歳以上での発現状況（国内第Ⅱ相試験及び国内第Ⅲ相試験におけるプラセボ群及び 48μg/日群の併合解析）＞

	65 歳未満				65 歳以上			
	プラセボ群 (98 例)		本薬群 (93 例)		プラセボ群 (6 例)		本薬群 (13 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	33.7%	33	55.9%	52	0.0%	0	69.2%	9
下痢	0.0%	0	16.1%	15	0.0%	0	23.1%	3
悪心	1.0%	1	17.2%	16	0.0%	0	15.4%	2
嘔吐	0.0%	0	4.3%	4	0.0%	0	15.4%	2
鼻咽頭炎	10.8%	10	6.1%	6	0.0%	0	7.7%	1
腹痛	2.2%	2	2.0%	2	0.0%	0	7.7%	1
口腔ヘルペス	1.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	7.7%	1
腹部不快感	0.0%	0	5.4%	5	0.0%	0	0.0%	0
頭痛	3.1%	3	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0
上腹部痛	1.0%	1	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0
動悸	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0
胸部不快感	0.0%	0	2.2%	2	0.0%	0	0.0%	0
血中カリウム増加	2.0%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

また、国内外の臨床試験（評価資料）で有害事象により投与中止に至った患者について、年齢（65 歳未満及び 65 歳以上）別にみたところ、試験によるばらつきがあり、特に一定の傾向は見られなかった（表 42）。

機構は、表 41 において、本薬の薬理作用に関連する胃腸障害の発現が高齢者で多い傾向にあるものの、国内臨床試験での高齢者の例数が少なく、至適用法・用量及び安全性に関する情報が十分ではないため、今後も高齢者では便秘の原因となりうる様々な疾患の合併や生理機能の低下等に十分注意するとともに、特に器質的疾患の除外が適切になされるよう注意す

べきであると考え。また、製造販売後調査等において、高齢者に投与した際の安全性について情報収集し、高齢者における安全性プロファイルについて検討すべきと考える。

<表 42 有害事象により投与中止に至った患者の内訳（48μg/日投与時：国内臨床試験及び海外長期投与試験）>

国内臨床試験	国内第Ⅱ相試験		国内第Ⅲ相試験		国内長期投与試験		合計	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
65歳未満	2.4%	1/41 例	1.9%	1/52 例	10.5%	20/191 例	7.7%	22/284 例
65歳以上	0.0%	0/3 例	0.0%	0/10 例	22.2%	4/18 例	12.9%	4/31 例
海外長期投与試験	SC01S1 試験		SC01S2 試験		SC02S3 試験		合計	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
65歳未満	17.7%	47/265 例	11.6%	23/198 例	19.4%	49/252 例	16.6%	119/715 例
65歳以上	29.3%	12/41 例	20.0%	10/50 例	26.4%	19/72 例	25.2%	41/163 例

4) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者について

本薬の生殖発生毒性、胎盤通過性、流産誘発性に関する議論は、「3. 非臨床に関する資料（iii）毒性試験成績の概要 <審査の概略>（3）～（5）」の項に記載した。また、米国では設定されていないものの、スイスでは妊婦への投与に関して禁忌として設定されている点について、申請者は、米国及びスイス当局に提出した非臨床試験及び臨床試験に係る評価資料は同様であるものの、スイス規制当局が潜在的リスクの回避を最重視した結果によるものと説明している。

機構は、上記の非臨床における検討結果を踏まえると、特に代謝物 M3 の生殖毒性及び流産に対する懸念は払拭できていないと考えられることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する投与に関しては禁忌とすべきであると考え。また、妊娠中、授乳中の患者に本薬を投与した際の安全性情報はないことから、安全性が確立されていないことを適切に注意喚起する必要があると考えるが、妊婦又は妊娠している可能性のある患者等への投与に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

5) 小児について

申請者は本薬の小児への投与に関して、以下のように説明している。

米国において、18歳未満の小児での有効性、安全性及び薬物動態を検討する4週間投与の一般臨床試験を実施し、2018年12月14日に当該成績をFDAに提出した。その後、FDAより幼若ラットを用いた骨成長への影響に関する検討を指示され、当該試験実施計画についてFDAと協議中である。海外での小児に対する臨床開発は、上記の試験成績が得られた後に検討する予定となっている。

国内においては、現時点では小児に対する具体的な開発計画はないが、海外での開発状況を参考に検討していく予定である。

機構は、現時点で本薬の小児に対する安全性は不明であり、本邦における小児に対する開発は、本邦における成人での使用経験を踏まえて検討することが適切と考えるため、海外での開発状況と共に本邦での製造販売後の情報も踏まえて検討することが適切と考える。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、本薬の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報の収集を目的に、以下の表 43 に示した製造販売後調査の実施を予定している。

＜表 43 使用成績調査計画骨子（案）＞

目 的	本薬の使用実態下での安全性及び有効性に関し、① 使用上の注意から未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性又は有効性等に影響を与えられとされる要因を確認する
調査方法	中央登録方式
実施期間	未定（1 症例の観察期間は 4 週間）
予定症例数	3,000 例
予定施設数	未定
対象患者	本薬の効能・効果に該当する患者
主な調査項目	・患者背景（年齢、性別、入院/外来の別、既往歴、合併症、アレルギー歴の有無） ・本薬の使用状況（1 日投与回数及び 1 日投与量、投与開始日、投与終了日〈投与継続中の場合は観察期間終了日〉） ・併用薬剤（本薬投与期間中の併用薬名、併用薬の 1 日投与量、投与期間） ・本薬投与中又は投与後に発現した有害事象 ・本薬の有効性（改善、不変、悪化、判定不能の 4 段階で評価）

機構は、IBS-C に該当する患者、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害のある患者における安全性、併用される便秘症治療薬、本薬の薬理作用と治療期間並びに投与量の推移について、製造販売後調査において情報収集する必要があると考える。また、本薬は患者の状態に応じて長期間に亘って投与される可能性があることから、長期の観察期間を設定する必要があると考える。

製造販売後調査の内容、必要な調査項目等に関しては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 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

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法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が実施され、その結果、特に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と機構は判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5.1-1、5.3.5.1-2 及び 5.3.5.2-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の実施医療機関において、治験実施計画書からの逸脱（有害事象による治験薬減量後の増量に係る規定の不遵守）が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、全体としては治験が GCP に従って行われたと判断されたことから、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。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、慢性的な便秘症状を有する患者に対する本薬の有効性は示され、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。機構は、有効性、安全性、効

能・効果、用法・用量、特別な集団に対する投与及び製造販売後の検討事項について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本薬を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 5 月 15 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アミティーザカプセル 24 μ g
[一 般 名]	ルビプロストン
[申 請 者 名]	株式会社スキャンポファーマ
[申請年月日]	平成 22 年 9 月 24 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「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、本申請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 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、慢性的な便秘症状（自発排便回数が週 3 回未満の状態が 6 ヶ月以上持続）を有する患者を対象に実施された国内第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観察期からの変化量」について、プラセボ群に対する本薬 48 μ g/日群の優越性が検証されたことから、本薬の有効性は示されていると考えた。また、国内外の長期投与試験成績から、本薬長期投与時の有効性の持続は期待できると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

機構は、臨床試験では本薬の薬理作用に起因すると考えられる胃腸障害が多く認められているものの、重度の事象は少なく、症状に応じて適宜減量・休薬を行うことで忍容可能と考えられること、その他、海外において認められた呼吸困難等の有害事象についても添付文書において注意喚起される予定であることから、本薬の安全性は許容可能と考えた。ただし、製造販売後調査等において安全性情報を十分に収集し、本邦の臨床使用実態下でのこれらの発現状況について調査する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された（以下の意見に関する対応については、「（6）製造販売後調査等について」の項参照）。

- ・ 既承認の便秘症治療薬との比較試験成績は得られていないこと、本薬は新規の作用機序を有する薬剤であることから、製造販売後調査等において長期投与時の安全性情報を収集する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

機構は、「慢性特発性便秘症」という疾患名は ICD-10 draft に登録されておらず、本薬の開発対象となった便秘症患者の定義についても、その他の便秘症との病態の差異が明確にされて

いるものではなく、主に除外診断によるものであり、本邦の医療現場において疾患概念として確立されているものではないこと、現在便秘症として治療されている患者層に対し特定の定義付けを行って対象患者を限定することにより、医療現場での薬剤の選択等に混乱を招く懸念があること等から、本薬の効能・効果を「慢性特発性便秘症」とすることは適切ではないと考えた。

一方、本邦で実施された臨床試験では、審査報告（1）の表 13 に示す便秘症状を有する患者に限定して試験が実施されていること、本薬が既存の便秘症治療薬とは異なる作用機序を持つこと、また、体内での活性代謝物に関する安全性についての情報が限られていることを考慮すると、本薬は器質性便秘の除外等、適切に鑑別診断がなされた便秘症の患者に対して使用されるべきであり、その旨【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞において、適切に注意喚起を行う必要があると考えた。

なお、国内臨床試験に組み入れられた患者のうち IBS-C にも該当する患者集団では、下痢や悪心の発現頻度が高い傾向が認められたが、重度の有害事象は認められておらず、適宜減量・休薬することで投与継続が可能であったことを踏まえると、現段階では、IBS-C にも該当する患者を本申請における投与対象から除外する必要はないと考えた。ただし、米国では IBS-C に対しては本申請の用法・用量より低用量である 1 回 8μg 1 日 2 回の用量で承認されていること、本邦の臨床試験で検討された IBS-C にも該当する患者の症例数は限られていることから、製造販売後調査等において慢性便秘症患者のうち IBS-C にも該当する患者の情報を収集し安全性について検討すると共に、適切な用法・用量についても必要に応じて検討する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 「慢性特発性便秘症」という疾患名は本邦の医療現場では浸透していないと考えられ、効能・効果として設定することは適切でないとする。また、器質的疾患による便秘に対して使用しないよう注意喚起することが重要とする。
- ・ 特に器質的病変の除外を適切に行うよう注意喚起する必要があるとする。また、一概に「便秘」といってもその症状は患者によって異なることから、国内臨床試験の対象となった患者の定義について情報提供する必要があるとする。
- ・ IBS-C の患者に対しては、低用量でも効果が期待できる可能性はあるとするが、適宜減量・休薬することで投与継続が可能であったこと、また、IBS-C の患者は審査報告（1）の表 13 の基準と重複する点もあり、医療現場での鑑別は容易ではないこと等を踏まえると、IBS-C 患者に対して投与を制限する必要性は低いとする。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞について、本薬が使用される対象を考慮し、【効能・効果】を慢性便秘症とし、効能・効果に関連する使用上の注意で器質性疾患による便秘の除外に関する注意喚起を行うよう申請者に求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

【効能・効果】については、「慢性の原因が特定できない便秘症」に限定すべきと考えるが、器質的疾患による便秘は安全性の観点で除外されるべきであり、薬剤性及び症候性の便秘は今回実施した臨床試験に組み入れられていないことから、有効性及び安全性が確立していないため、これらの事項を適切に注意喚起する必要があると考える。

以上の経緯を踏まえ、機構は、本薬の【効能・効果】及び＜効能・効果に関連する使用上の注意＞を以下のように設定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・効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

- ・ 薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。

(4) 用法・用量について

機構は、本薬の用法・用量を 48 μ g/日（1 回 24 μ g 1 日 2 回投与）と設定して実施した国内第Ⅲ相試験において有効性が確認され、また、安全性についても下痢、悪心等の胃腸障害に関する有害事象は認められたものの、そのほとんどが軽度であり減量・休薬が必要な患者は多くはなかったこと（総ての有害事象による減量、中止はそれぞれ 9.7%（6/62 例）及び 3.2%（2/62 例））、また、国内長期投与試験では 45.0%（94/209 例）の患者に対して有害事象による減量が行われたものの、減量することでほとんどが回復していたこと、結果的に、減量又は休薬せずに中止した 4 例を含め、有害事象により最終的に中止に至った患者は 11.5%（24/209 例）であり、大部分の患者で本薬の投与継続は可能であったこと、さらに、国内臨床試験において重篤な有害事象はほとんど認められていないことを踏まえると、症状に応じて減量・休薬等の処置をとることを前提に、本薬の通常用法・用量を 48 μ g/日（1 回 24 μ g 1 日 2 回投与）と設定することに大きな問題はないと考えた。

なお、国内長期投与試験において、有害事象のために中止、休薬、又は減量となった患者が 48.3%（101/209 例）認められたことについては、添付文書での適切な情報提供が必要と考えられ、減量後の投与パターンも多岐に亘ることから、製造販売後調査等において減量・休薬等の原因となる有害事象とそれらの患者の投与量の推移等を確認し、医療現場での必要性に応じて低用量製剤の開発について検討していく必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 本薬の開始用量の設定に基本的に異論はないものの、国内長期投与試験での減量割合をみると、総ての患者に対して 48 μ g/日から投与開始することには疑問がある。また、漫然と長期投与することのないよう適切に注意喚起すべきと考える。
- ・ 国内第Ⅲ相試験から 48 μ g/日の有効性は示されたと考えるものの、国内第Ⅱ相試験成績を考慮すると、開始用量としてより低用量でも十分だった可能性も考えられる。

- ・ 国内長期投与試験において減量・休薬例が多数認められていることから、症状に応じて必要な用量が選択できるよう、低含量製剤の開発を今後も積極的に検討すべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、本薬の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定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。なお、本邦における低含量製剤の開発について、再度申請者に見解を求めたところ、海外で小児用液剤の開発に着手しており、今後本邦でもこの液剤の開発を検討する旨の回答が得られたことから、製造販売後調査等の結果を踏まえた上、今後も検討することを前提として、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、成人にはルビプロストンとして1回24 μ gを1日2回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること。

(5) 特別な集団について

1) 腎機能障害のある患者について

機構は、重症の腎機能障害のある患者では本薬の代謝物 M3 の血中濃度が上昇することが海外薬物動態試験（SPK0641）において示されており、加えて、本薬は腸管内への水分分泌を促進するため腎機能障害のある患者の病態への影響についても考慮する必要があると考えた。また、米国の市販後安全性情報で、本薬1日2回の処方を受けた腎不全患者において、可逆的ではあるものの、重篤な有害事象として腎不全の著しい悪化が報告されていることから、重度の腎機能障害のある患者に対しては慎重投与とし、1日の投与回数を1回から開始することを考慮する旨の注意喚起を行うことが適切と考えた。

2) 肝機能障害のある患者について

海外薬物動態試験（SPK0642）において、代謝物 M3 の AUC_{0-t} 及び C_{max} について、肝機能が正常の被験者に比べて、中等度肝機能障害のある患者でそれぞれ約3倍及び1.9倍、重度肝機能障害のある患者でそれぞれ約5.9倍及び3倍程度に上昇し、肝機能障害の程度に応じて有害事象の発現率が増加し、重篤な有害事象も発現していること（「審査報告（I）（ii）臨床薬理試験成績の概要 ＜審査の概略＞（2）肝機能障害のある患者における薬物動態について」の項参照）を考慮すると、機構は、十分な安全性情報が得られていない現時点において、肝機能が正常な患者と同一の1回量を中等度又は重度の肝機能障害のある患者に投与することは推奨できないと考えた。したがって、中等度又は重度の肝機能障害のある患者に対しては慎重投与とし、1日の投与回数を1回から開始することが適切であると考えた。

以上の1)及び2)の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 腎機能障害のある患者への投与に関して、安全性薬理試験において本薬高用量(1,000 μ g/kg)投与時に尿量の減少が認められていること(表4)も考慮すると、腎機能障害のある患者への投与は慎重にすべきと考える。
- ・ 中等度又は重度の肝機能障害のある患者は、慎重投与に設定すべきと考える。

以上を踏まえ、申請者に添付文書の記載について対応するよう求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

中等度又は重度の肝機能障害のある患者に対して慎重投与と設定し、1日の投与回数を1回から開始するよう注意喚起することについて異論はない。一方、重度の腎機能障害のある患者については、中等度又は重度の肝機能障害のある患者に比べて薬物動態パラメータの上昇の程度は低く、また、米国の市販後の安全性情報で報告された重篤な有害事象に関しては、当該症例は合併症により多数の併用薬を使用しており、本薬との因果関係を言及することは困難であること等から、必ずしも1日1回からの投与開始に関する注意喚起が必要とされている状況ではないと考える。ただし、重度の腎機能障害のある患者の症状や全身状態を考慮し、安全性に十分に配慮した用法・用量として、1日1回からの投与開始を含め、慎重な投与が必要と情報提供すべきと考えた。

以上の経緯を踏まえ、機構は、中等度又は重度の肝機能障害のある患者、及び重度の腎機能障害のある患者に対しては慎重投与にするとともに、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞において以下のように注意喚起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。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 中等度又は重度の肝機能障害(Child-Pugh分類クラスB又はC)のある患者では、1回24 μ gを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。(「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)
- ・ 重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により1回24 μ gを1日1回から開始するなど、慎重に投与すること。(「慎重投与」、【薬物動態】の項参照)

3) 妊婦又は妊娠している可能性のある患者について

機構は、本薬の生殖発生毒性、胎盤通過性、流産誘発性に関する検討結果(審査報告(1)「3. 非臨床に関する資料(iii) 毒性試験成績の概要 <審査の概略> (3)～(5)」の項参照)を踏まえると、特に代謝物M3の生殖毒性、流産に対する懸念は払拭できていないと考えられることから、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する投与は禁忌とすべきであると考

えた。また、妊娠中、授乳中の患者に本薬を投与した際の安全性情報はなことから、安全性が確立されていないことを適切に注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する本薬の投与について禁忌と設定することに異論はない。本薬及び代謝物 M3 がプロスタグランジンと類似した構造を有し、また、血中を循環すると考えられる代謝物 M3 の子宮平滑筋に対する作用の検討は十分とは言えないことから、非臨床において今後も代謝物 M3 のプロスタグランジン様作用及びその活性の強さ等の検討を進めるべきと考える。

以上を踏まえ、申請者に添付文書の記載について対応するよう求めたところ、申請者は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人を禁忌に設定する旨回答したことから、機構はこれを了承した。

(6) 製造販売後調査等について

機構は、申請者の提示した使用成績調査の計画骨子（案）（表 43）に関して、IBS-C に該当する患者、高齢者、腎機能障害及び肝機能障害のある患者における安全性、併用される便秘症治療薬、並びに本薬の薬理作用と治療期間及び投与量の推移との関係についても、製造販売後調査等において情報収集する必要があると考えた。また、本薬は患者の状態に応じて長期間に亘って投与される可能性があることから、長期の観察期間を設定する必要があると考えた。

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、製造販売後調査等計画を再検討するよう申請者に求めたところ、申請者は、表 44 に示す観察期間 4 週間の使用成績調査を実施するとともに、使用成績調査で 4 週間以上の継続投与が行われている患者を組み入れる長期の特定使用成績調査（観察期間：48 週間、症例数：少なくとも 300 例）を、短期の使用成績調査開始から半年以内に開始する予定であると回答したため、機構はこれを了承した。

<表 44 使用成績調査計画骨子（案）>

目 的	本薬の使用実態下での安全性及び有効性に関し、① 未知の副作用、② 使用実態下における副作用の発現状況、③ 安全性又は有効性等に影響を与えとされる要因を確認する
調査方法	中央登録方式
実施期間	未定（1 症例の観察期間は 4 週間）
予定症例数	3,000 例
予定施設数	300 施設
対象患者	慢性便秘症患者（器質的疾患による便秘を除く）に対し、本薬が使用された患者を対象とする。なお、薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていないため、可能な限りこれらの便秘症患者を対象とはしない。
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、入院/外来の別、既往歴、合併症、アレルギー歴の有無、IBS の有無（Rome III 診断基準）） ・ 本薬の使用状況（1 日投与回数及び 1 日投与量、投与開始日、投与終了日（投与継続中の場合は観察期間終了日）） ・ 併用薬剤（本薬投与期間中の併用薬名、併用薬の 1 日投与量、投与期間） ・ 本薬投与中又は投与後に発現した有害事象 ・ 本薬の有効性（改善、不変、悪化、判定不能の 4 段階で評価）

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認

して差し支えないと判断する。本薬は新有効成分含有医薬品であるため、再審査期間は 8 年、原体は劇薬に該当し、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

[用法・用量] 通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24 μ g を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。