

審議結果報告書

平成 27 年 5 月 14 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] イリボー錠 $2.5\mu\text{g}$ 、同錠 $5\mu\text{g}$ 、同OD錠 $2.5\mu\text{g}$ 、同OD錠 $5\mu\text{g}$
[一 般 名] ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 14 日

[審 議 結 果]

平成 27 年 4 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年とされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 27 年 4 月 7 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名]	① イリボー錠 2.5 μ g、同錠 5 μ g ② イリボーOD錠 2.5 μ g、同 OD 錠 5 μ g
[一 般 名]	ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 14 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にラモセトロン塩酸塩を 2.5 μ g 又は 5 μ g 含有するフィルムコーティング錠 ② 1 錠中にラモセトロン塩酸塩を 2.5 μ g 又は 5 μ g 含有する口腔内崩壊錠
[申 請 区 分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 27 年 4 月 7 日

[販 売 名] ① イリボー錠 2.5μg、同錠 5μg
 ② イリボーOD錠 2.5μg、同 OD 錠 5μg
[一 般 名] ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名] アステラス製薬株式会社
[申請年月日] 平成 26 年 7 月 14 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、女性における下痢型過敏性腸症候群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判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・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] 下痢型過敏性腸症候群

[用法・用量] 男性における下痢型過敏性腸症候群

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

女性における下痢型過敏性腸症候群

通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5μg を 1 日 1 回経口投与する。

なお、効果不十分の場合には増量することができるが、1 日最高投与量は 5μg までとする。

(下線部追加)

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 27 年 3 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① イリボー錠 2.5 μ g、同錠 5 μ g ② イリボーOD 錠 2.5 μ g、同 OD 錠 5 μ g
[一 般 名]	ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 14 日
[剤形・含量]	① 1 錠中にラモセトロン塩酸塩を 2.5 μ g 又は 5 μ g 含有するフィルムコーティング錠 ② 1 錠中にラモセトロン塩酸塩を 2.5 μ g 又は 5 μ g 含有する口腔内崩壊錠
[申請時効能・効果]	男性における 下痢型過敏性腸症候群 (二重取消し線部削除)
[申請時用法・用量]	<u>男性における下痢型過敏性腸症候群</u> 通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として 5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。 なお、症状により適宜増減するが、1 日最高投与量は 10 μ g までとする。 <u>女性における下痢型過敏性腸症候群</u> 通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。 <u>なお、効果不十分の場合には、1 日 1 回 5μg に増量することができる。</u> (下線部追加)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

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。

なお、本申請は新効能に係るものであり、品質及び非臨床に関する新たな資料は提出されていない。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

過敏性腸症候群（以下、「IBS」）は、その症状を説明し得る器質的疾患を伴わず、腹痛・腹部不快感を伴う便通異常が慢性的に持続又は再発・改善を繰り返す機能性疾患である。その病態には消化管運動の異常、内臓知覚過敏、心理社会的要因等様々な要因が関与している¹。機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する Rome III 基準において、IBS は便形状に基づき、下痢型、便秘型、混合型及び分類不能型

¹ Rome III: The Functional Gastrointestinal Disorders 3rd ed. (Degnon Associates, Inc (McLean)) : 490-509, 2006

にサブタイプ分類されている²。

本邦における下痢型 IBS の治療について、「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014—過敏性腸症候群 (IBS)」(日本消化器病学会編、南江堂、2014 年)において、まずは食事及び生活指導を行い、必要に応じて薬剤を投与するとされている。薬剤治療としては、プロバイオティクス・高分子重合体、消化管機能調節薬の他、男性に対してはセロトニン₃ (以下「5-HT₃」)³受容体拮抗薬⁴が推奨されている。

ラモセトロン塩酸塩 (以下、「本薬」)は、申請者により合成された選択的セロトニン 5-HT₃ 受容体拮抗薬であり、腸管に存在する 5-HT₃ 受容体⁵を阻害することにより、排便亢進や下痢を抑制する。本薬は、本邦では 2008 年 7 月にフィルムコーティング錠、2013 年 8 月に口腔内崩壊錠が「男性における下痢型過敏性腸症候群」を効能・効果として承認されている⁶。初回の医薬品製造販売承認申請時に、女性の下痢型 IBS に関する効能・効果及び用法・用量も申請内容に含まれていたが、本薬の女性における薬物動態、有効性及び有害事象の発現割合は男性と異なる傾向が認められたことから、機構は、提示された臨床試験成績からは女性の下痢型 IBS 患者における至適用量は明確になっていないと判断し、女性の下痢型 IBS の至適用量とその有効性及び安全性について再検討するよう申請者に指示した(「イリボー錠 2.5μg 及び 5μg 審査報告書 (平成 20 年 4 月 10 日)」参照)。

今般、申請者は、上記の指摘を踏まえ、女性の下痢型 IBS 患者を対象とした国内第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験を実施し、当該患者に対する本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請を行った。

なお、2015 年 2 月現在、本薬は韓国及びタイにおいて男性の下痢型 IBS で承認されているが、女性の下痢型 IBS の効能・効果で承認されている国又は地域はない。

2. 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、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績に関する新たな資料は提出されていない。

(ii) 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 3 試験 (第 II 相試験、第 III 相試験及び長期投与試験) が提出された。なお、これら 3 試験では、表 1 の選択基準に該当する女性の下痢型過敏性腸症候群 (以下、「IBS」) 患者が対象とされた。

² Gastroenterology 130: 1480-1491, 2006

³ 5-HT : 5-hydroxytryptamine。セロトニンと同義

⁴ 現時点において本邦で男性の下痢型 IBS を効能・効果として承認されている薬剤は本薬のみ

⁵ 5-HT により腸管神経節上に存在する 5-HT₃ 受容体が活性化すると、腸管の収縮・運動及び水分分泌が促進される (Pharmacol Toxicol 93: 1-13, 2003, J Surg Res 55: 55-59, 1993)。なお、下痢型 IBS 患者では健康成人と比較して食後 5-HT の分泌が亢進している場合があることが報告されている (Gut 42: 42-46, 1998)

⁶ 本薬を有効成分とする別品目として、1996 年 7 月にナゼア注射液 0.3mg、1998 年 6 月にナゼア OD 錠 0.1mg が「抗悪性腫瘍剤 (シスプラチン等) 投与に伴う消化器症状 (悪心、嘔吐)」を効能・効果として承認されている

＜表 1 臨床試験における主な選択基準＞

<p>1. 下記の 1) ～3) の 3 項目のうち 2 項目以上が当てはまる腹痛あるいは腹部不快感が、仮登録の 6 ヶ月以上前に発現し、最近 3 ヶ月間は 1 ヶ月あたり 3 日以上あった患者 (Rome III 診断基準に該当する患者)</p> <p>1) 排便によって症状が改善する</p> <p>2) 発症時に排便頻度の変化がある</p> <p>3) 発症時に便形状 (外観) の変化がある</p> <p>2. 最近 3 ヶ月間に軟便 (泥状便) 又は水様便 (ブリストル便形状スケール (以下、「BSFS」))⁷ のタイプ 6 又は 7 が 25% 以上あり、硬便又は塊状便 (BSFS のタイプ 1 又は 2) が 25% 未満の患者</p> <p>3. IBS 症状発症後かつ仮登録前の 5 年以内に全大腸内視鏡検査又は注腸造影検査 (仮登録時に 50 歳未満の患者は S 状結腸内視鏡検査でも可) が実施され、器質的変化がみられなかった患者</p> <p>4. 文書同意取得時に 20 歳以上、症例仮登録時に 64 歳以下の患者</p> <p>5. 観察期に、下記の 1) ～5) に該当する患者</p> <p>1) 観察期開始日 3 日前より本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤を使用又は検査を施行していない患者</p> <p>2) 観察期に患者日誌の全項目が 5 日以上記入されている患者</p> <p>3) 観察期の腹痛・腹部不快感の重症度スコア⁸の平均が 0.7 以上の患者</p> <p>4) 観察期の便形状に BSFS のタイプ 1 又は 2 がなかった患者</p> <p>5) 観察期の排便回数が 3 回/週以上の患者</p>

(1) 第 II 相用量設定試験 (5.3.5.1-1 : 試験番号 YM060/CL-701 <2010 年 11 月～2011 年 11 月>)

20 歳以上で女性の下痢型 IBS 患者 (目標症例数 360 例以上) を対象に (表 1)、ラモセトロン塩酸塩 (以下、「本薬」) の推奨用量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 61 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 1.25µg、2.5µg、5µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間連日経口投与することとされた。

総投与症例 409 例 (プラセボ群 102 例、本薬 1.25µg 群 104 例、2.5µg 群 104 例及び 5µg 群 99 例) 全例が最大の解析対象集団 (Full Analysis Set、以下、「FAS」) 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 42 例 (プラセボ群 12 例、本薬 1.25µg 群 7 例、2.5µg 群 6 例及び 5µg 群 17 例) で、中止理由の内訳は、「有害事象」14 例 (プラセボ群 4 例、本薬 1.25µg 群 2 例、2.5µg 群 2 例及び 5µg 群 6 例)、「同意の撤回」9 例 (プラセボ群 3 例、本薬 1.25µg 群 3 例及び 5µg 群 3 例)、「効果不十分」5 例 (プラセボ群 1 例、本薬 1.25µg 群 1 例、2.5µg 群 1 例及び 5µg 群 2 例)、「治験実施計画書逸脱」2 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 5µg 群 1 例)、「選択・除外基準関連」1 例 (本薬 5µg 群 1 例)、「原疾患の悪化」1 例 (プラセボ群 1 例)、「観察継続不能」1 例 (本薬 1.25µg 群 1 例)、「その他」9 例 (プラセボ群 2 例、本薬 2.5µg 群 3 例及び 5µg 群 4 例) であった。

有効性について、主要評価項目である「投与開始 1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果⁹の月間レスポonder¹⁰率」 [95%信頼区間 (以下、「CI」)] は表 2 のとおりであり、各本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差はみられなかった (本薬 5µg : p 値 (片側) =0.048、Shirley-Williams 検定、有意水準片側 2.5%)。

⁷ タイプ 1=小塊が分離した木の实状の硬便・通過困難、タイプ 2=小塊が融合したソーセージ状の硬便、タイプ 3=表面に亀裂のあるソーセージ状の便、タイプ 4=平滑で柔らかいソーセージ状の便、タイプ 5=小塊の辺縁が鋭く切れた軟便・通過容易、タイプ 6=不定形で辺縁不整の崩れた便、タイプ 7=固形便を含まない水様便

⁸ 腹痛・腹部不快感を 5 段階で評価 (0=なし、1=弱い、2=中程度、3=強い、4=非常に強い)

⁹ 患者が 1 週間毎にすべての症状を総合的に評価し、観察期の状態と比較スコア化した (0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった)

¹⁰ 各週の IBS 症状のスコアが 0 あるいは 1 であった患者を週間レスポonderとし、月間 (4 週間) のうち 2 週間以上が週間レスポonderであった患者を月間レスポonderとした

<表2 投与開始1ヵ月目のIBS症状の全般改善効果の月間レスポンス率 (FAS) >

投与群	レスポンス率 例数	レスポンス率 (%) [95%CI]	プラセボ群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 (片側) ^{a)}
プラセボ群 (102 例)	29 例	28.4 [19.9, 38.2]	—	—
本薬 1.25 μ g 群 (104 例)	41 例	39.4 [30.0, 49.5]	11.0 [-1.8, 23.8]	—
本薬 2.5 μ g 群 (104 例)	40 例	38.5 [29.1, 48.5]	10.0 [-2.8, 22.8]	—
本薬 5 μ g 群 (99 例)	40 例	40.4 [30.7, 50.7]	12.0 [-1.1, 25.0]	p=0.048

a) Shirley-Williams 検定、有意水準片側 2.5%

安全性について、有害事象はプラセボ群で 43.1% (44/102 例)、本薬 1.25 μ g 群で 54.8% (57/104 例)、本薬 2.5 μ g 群で 54.8% (57/104 例) 及び本薬 5 μ g 群で 70.7% (70/99 例) に認められた。また、治験薬との因果関係が否定できない有害事象 (以下、「副作用」) はプラセボ群で 20.6% (21/102 例)、本薬 1.25 μ g 群で 32.7% (34/104 例)、本薬 2.5 μ g 群で 35.6% (37/104 例) 及び本薬 5 μ g 群で 52.5% (52/99 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 3 及び表 4 のとおりであった。

<表3 いずれかの群で2%以上に認められた有害事象>

	プラセボ群 (102 例)		本薬 1.25 μ g 群 (104 例)		本薬 2.5 μ g 群 (104 例)		本薬 5 μ g 群 (99 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	43.1%	44	54.8%	57	54.8%	57	70.7%	70
硬便	6.9%	7	19.2%	20	23.1%	24	30.3%	30
便秘	5.9%	6	12.5%	13	11.5%	12	25.3%	25
鼻咽頭炎	13.7%	14	7.7%	8	12.5%	13	16.2%	16
腹部膨満	4.9%	5	2.9%	3	8.7%	9	5.1%	5
肝機能異常	0%	0	1.0%	1	1.0%	1	4.0%	4
悪心	0%	0	1.0%	1	0%	0	3.0%	3
上気道の炎症	2.0%	2	0%	0	0%	0	3.0%	3
咽頭炎	0%	0	1.0%	1	1.0%	1	2.0%	2
血中尿素増加	1.0%	1	1.0%	1	1.0%	1	2.0%	2
γ -グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0%	0	0%	0	1.0%	1	2.0%	2
頭痛	0%	0	4.8%	5	0%	0	2.0%	2
背部痛	1.0%	1	1.9%	2	0%	0	2.0%	2
傾眠	0%	0	1.0%	1	0%	0	2.0%	2
性器出血	0%	0	0%	0	0%	0	2.0%	2
口腔咽頭痛	0%	0	0%	0	0%	0	2.0%	2
感染性腸炎	0%	0	0%	0	2.9%	3	1.0%	1
尿中蛋白陽性	0%	0	3.8%	4	0%	0	1.0%	1
膀胱炎	1.0%	1	2.9%	3	1.9%	2	0%	0
歯肉炎	2.0%	2	0%	0	1.0%	1	0%	0
嘔吐	2.0%	2	1.0%	1	0%	0	0%	0

MedDRA/J ver13.1

<表4 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	プラセボ群 (102 例)		本薬 1.25 μ g 群 (104 例)		本薬 2.5 μ g 群 (104 例)		本薬 5 μ g 群 (99 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	20.6%	21	32.7%	34	35.6%	37	52.5%	52
硬便	6.9%	7	19.2%	20	23.1%	24	30.3%	30
便秘	5.9%	6	12.5%	13	10.6%	11	25.3%	25
腹部膨満	4.9%	5	2.9%	3	7.7%	8	5.1%	5
肝機能異常	0%	0	1.0%	1	1.0%	1	3.0%	3
血中尿素増加	1.0%	1	0%	0	1.0%	1	2.0%	2
γ -グルタミルトラン スフェラーゼ増加	0%	0	0%	0	0%	0	2.0%	2

MedDRA/J ver13.1

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群で 1.0% (1/102 例: 「胃腸炎」) 1

例)、本薬 1.25 μ g 群で 1.0% (1/104 例:「顆粒球減少症」1 例) 及び本薬 2.5 μ g 群で 1.0% (1/104 例:「血中カリウム増加」1 例) に認められ、本薬 2.5 μ g 群の「血中カリウム増加」1 例は治験薬との因果関係が否定されなかった¹¹。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群で 4.9% (5/102 例)、本薬 1.25 μ g 群で 1.9% (2/104 例)、本薬 2.5 μ g 群で 1.9% (2/104 例) 及び本薬 5 μ g 群で 6.1% (6/99 例) に認められた¹²。

(2) 第 III 相試験 (5.3.5.1-2 : 試験番号 YM060/CL-702 <2013 年 2 月~2014 年 2 月>)

20 歳以上で女性の下痢型 IBS 患者 (目標症例数 580 例) を対象に (表 1¹³)、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 70 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2.5 μ g 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間連日経口投与することとされた。

総投与症例 576 例 (プラセボ群 284 例及び本薬 2.5 μ g 群 292 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 47 例 (プラセボ群 21 例及び本薬 2.5 μ g 群 26 例) で、中止理由の内訳は、「有害事象」13 例 (プラセボ群 8 例及び本薬 2.5 μ g 群 5 例)、「同意の撤回」13 例 (プラセボ群 4 例及び本薬 2.5 μ g 群 9 例)、「効果不十分」9 例 (プラセボ群 6 例及び本薬 2.5 μ g 群 3 例)、「観察継続不能」3 例 (本薬 2.5 μ g 群 3 例)、「選択・除外基準関連」2 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 2.5 μ g 群 1 例)、「原疾患の悪化」1 例 (プラセボ群 1 例)、「治験実施計画書逸脱」1 例 (本薬 2.5 μ g 群 1 例)、「救済薬規定」1 例 (本薬 2.5 μ g 群 1 例)、「その他」4 例 (プラセボ群 1 例及び本薬 2.5 μ g 群 3 例) であった。

有効性について、「最終時点¹⁴の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率¹⁰」及び「最終時点¹⁴の便形状正常化の月間レスポンド率¹⁵」が主要評価項目とされ、2 つの主要評価項目のいずれも本薬 2.5 μ g 群とプラセボ群の間に統計学的に有意差が認められた場合に、本薬 2.5 μ g 群のプラセボ群に対する優越性が示されたと判断するとされた。結果は表 5 及び 6 のとおりであり、いずれの主要評価項目においてもプラセボ群と比較して本薬 2.5 μ g 群では統計学的に有意にレスポンド率が高かった (いずれも $p < 0.001$ 、 χ^2 検定、有意水準両側 5%)。

<表 5 最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率 (FAS) >

投与群	レスポンド例数	レスポンド率 (%) [95%CI]	プラセボ群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (284 例)	91 例	32.0 [26.7, 37.8]	—	—
本薬 2.5 μ g 群 (292 例)	148 例	50.7 [44.8, 56.6]	18.6 [10.7, 26.5]	$p < 0.001$

a) χ^2 検定、有意水準両側 5%

¹¹ 「血中カリウム増加」の転帰は回復であり、持続期間は 36 日間であった

¹² 内訳は、プラセボ群で「腹部膨満」、「便秘」、「過敏性腸症候群」、「嘔吐」及び「胃腸炎」各 1 例、本薬 1.25 μ g 群で「顆粒球減少症」及び「胃腸炎・肺炎」各 1 例、2.5 μ g 群で「血中カリウム増加」及び「意識レベルの低下・振戦」各 1 例、5 μ g 群で「硬便」3 例、「肝機能異常」2 例及び「便秘」1 例

¹³ 選択基準 5.5) については、観察期に排便のあった日の便形状の記載が 5 日/週以上ある患者に変更した

¹⁴ 最終時点の月間は、週間レスポンド率の解析で採用されたデータの最終週を-1 週時とした場合、-4~-1 週時 (観察期を除く) とした

¹⁵ 治療中 1 週間 (7 日間) の BSFS 平均値が 3 以上 5 以下かつ、観察期からの BSFS 平均値が 1 以上減少した患者を週間レスポンド率とし、1 ヶ月 (4 週) のうち 2 週以上が週間レスポンド率であった患者を月間レスポンド率とした

＜表 6 最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率 (FAS)＞

投与群	レスポonder例数	レスポonder率 (%) [95%CI]	プラセボ群との群間差 (%) [95%CI]	p 値 ^{a)}
プラセボ群 (284 例)	69 例	24.3 [19.4, 29.7]	—	—
本薬 2.5μg 群 (292 例)	119 例	40.8 [35.1, 46.6]	16.5 [8.9, 24.0]	p<0.001

a) χ^2 検定、有意水準両側 5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 41.5% (118/284 例) 及び本薬 2.5μg 群 52.7% (154/292 例) に認められ、副作用はプラセボ群 17.6% (50/284 例) 及び本薬 2.5μg 群 32.5% (95/292 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 7 及び表 8 のとおりであった。

＜表 7 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象＞

	プラセボ群 (284 例)		本薬 2.5μg 群 (292 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	41.5%	118	52.7%	154
硬便	5.6%	16	22.6%	66
鼻咽頭炎	12.0%	34	11.6%	34
便秘	4.6%	13	11.0%	32
咽頭炎	1.8%	5	2.1%	6
肝機能異常	2.1%	6	0%	0

MedDRA/J ver15.0

＜表 8 いずれかの群で 2%以上に認められた副作用＞

	プラセボ群 (284 例)		本薬 2.5μg 群 (292 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	17.6%	50	32.5%	95
硬便	5.6%	16	22.6%	66
便秘	4.6%	13	11.0%	32

MedDRA/J ver15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象はプラセボ群 0.7% (2/284 例: 「貧血」及び「感染性小腸結腸炎」各 1 例) に認められたが、いずれの事象も治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はプラセボ群 3.2% (9/284 例) 及び本薬 2.5μg 群 2.1% (6/292 例) に認められた¹⁶。

(3) 長期投与試験 (5.3.5.2-1: 試験番号 YM060/CL-703 <2012 年 9 月～2014 年 5 月>)

20 歳以上で女性の下痢型 IBS 患者 (目標症例数 120 例) を対象に (表 1¹³)、本薬の長期投与時の安全性及び有効性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 47 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 2.5μg を 1 日 1 回朝食前に 52 週間連日経口投与することとされた。また、投与開始 4 週目に増量基準 (表 9) に合致した患者は、投与開始 5 週目から 5μg に増量することを可能とし、増量を行った患者については、増量後の減量基準 (表 9) に合致した場合のみ 2.5μg に戻すことを可能とした。

¹⁶ 内訳は、プラセボ群で「腹部膨満」、「腹部不快感」、「過敏性腸症候群」、「悪心・上腹部痛」、「便秘」、「回転性めまい」、「感染性小腸結腸炎」、「硬便」及び「尿管結石」各 1 例、本薬 2.5μg 群で「硬便」、「便秘」、「薬疹」、「頭痛・上腹部痛・悪心」、「感染性腸炎」及び「機能性子宮出血」各 1 例

<表 9 増量及び増量後の減量基準>

① 増量基準 (5 μ g に増量) : 以下の項目をすべて満たす患者 (4 週時に判定)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 投与開始 1 ヶ月目 (1~4 週) で IBS 症状の全般改善効果が認められない ・ 4 週目 (22 日目~28 日目) の便形状に BSFS のタイプ 4 以下がない ・ 投与開始 4 週目に治験責任 (分担) 医師が治験薬の増量を必要と判断 ・ 投与開始 4 週目に治験責任 (分担) 医師が安全性 (4 週目までの症状及び徴候) に問題がないと判断 ・ 患者が増量を希望
② 増量後の減量基準 (2.5 μ g に戻す) : 以下の項目をすべて満たす患者 (原則 12 週時に判定)
<ul style="list-style-type: none"> ・ 増量後に便通状態等に対する効果が過剰に発現し、本薬の薬理作用に基づくと考えられる有害事象 (便秘、硬便、腹部膨満等) が発現 ・ 治験責任 (分担) 医師が減量を必要と判断 ・ 患者が減量を希望

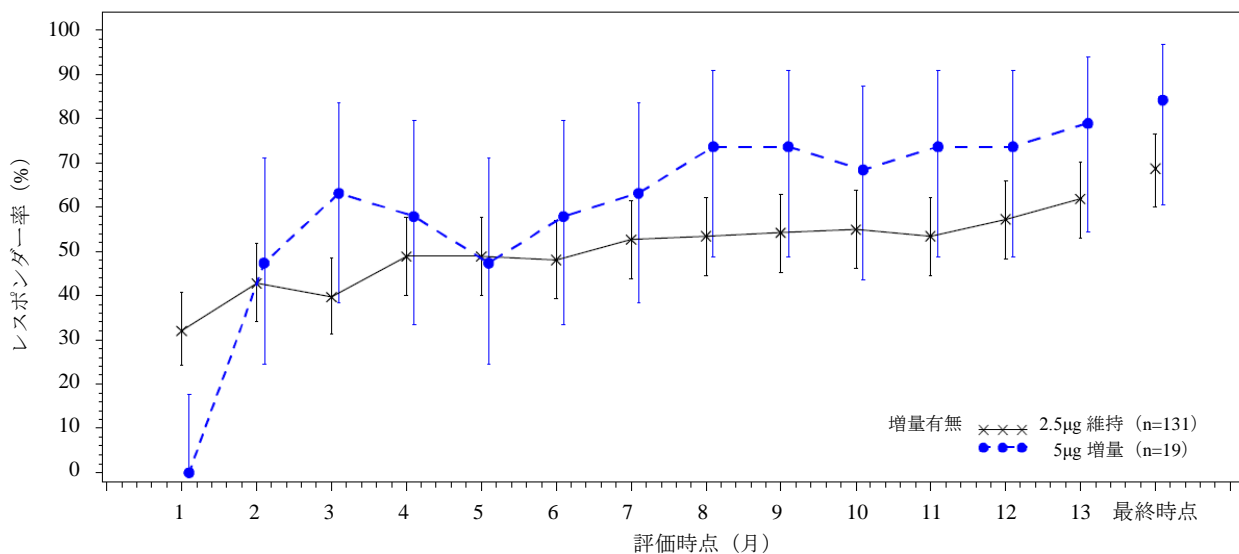
総投与症例 151 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 132 例及び 5 μ g 増量群¹⁷19 例) が安全性解析対象集団とされ、投与開始後の有効性データがない 1 例 (本薬 2.5 μ g 維持群) を除外した 150 例が FAS とされ、FAS が有効性解析対象集団とされた。中止例は 28 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 26 例、5 μ g 増量群 2 例) で、中止理由の内訳は、「同意の撤回」8 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 8 例、5 μ g 増量群 0 例)、「有害事象」7 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 6 例、5 μ g 増量群 1 例)、「効果不十分」3 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 3 例)、「原疾患の悪化」1 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 1 例)、「観察継続不能」1 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 1 例)、「その他」8 例 (本薬 2.5 μ g 維持群 7 例、5 μ g 増量群 1 例) であった。

有効性について、「IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率」 [95%CI] の推移は表 10 及び図 1、「便形状正常化の月間レスポンド率」 [95%CI] の推移は表 11 及び図 2 のとおりであった。

<表 10 IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率 (FAS) >

評価時期	2.5 μ g 維持群 (131 例)			5 μ g 増量群 (19 例)			全体 (150 例)		
	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]
1 ヶ月目	42	1	32.1 [24.2, 40.8]	0	0	0 [0.0, 17.6]	42	1	28.0 [21.0, 35.9]
2 ヶ月目 (増量後 1 ヶ月目)	56	4	42.7 [34.1, 51.7]	9	0	47.4 [24.4, 71.1]	65	4	43.3 [35.3, 51.7]
7 ヶ月目 (増量後 6 ヶ月目)	69	18	52.7 [43.8, 61.5]	12	0	63.2 [38.4, 83.7]	81	18	54.0 [45.7, 62.2]
13 ヶ月目 (増量後 12 ヶ月目)	81	25	61.8 [52.9, 70.2]	15	2	78.9 [54.4, 93.9]	96	27	64.0 [55.8, 71.7]
最終時点	90	25	68.7 [60.0, 76.5]	16	2	84.2 [60.4, 96.6]	106	28	70.7 [62.7, 77.8]

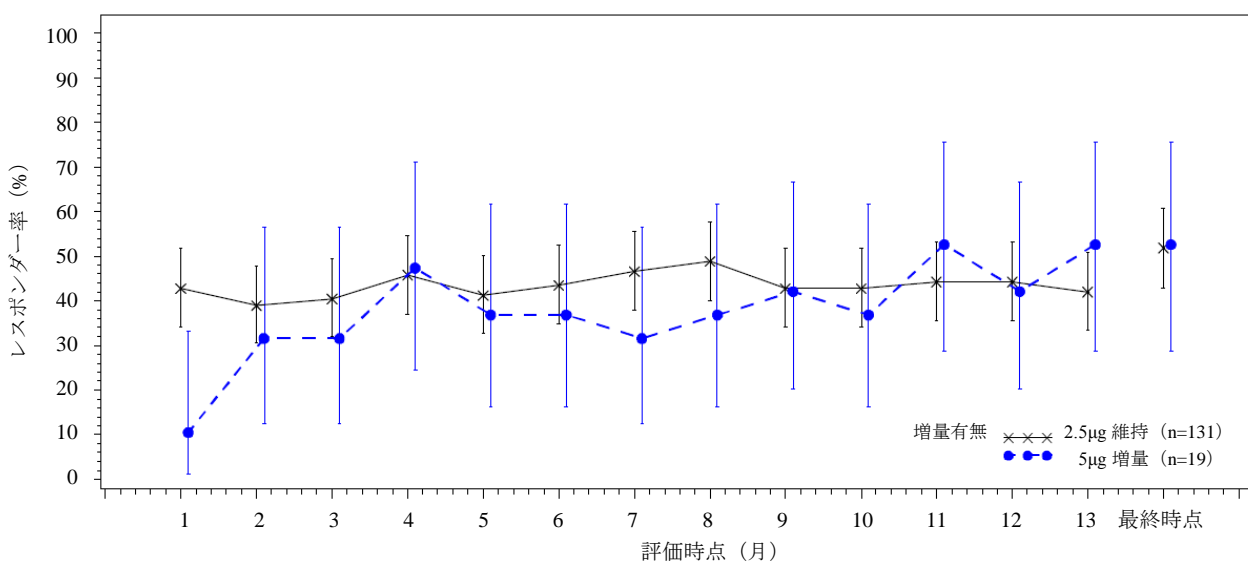
¹⁷ 投与開始 4 週目に増量基準を満たした患者。なお、投与開始 12 週目に 2.5 μ g に減量した 1 例は、5 μ g 増量群に含むこととされた



<図 1 全般改善効果の月間レスポンド率 (95%CI) の推移図>

<表 11 便形状正常化の月間レスポンド率 (FAS) >

評価時期	2.5µg 維持群 (131 例)			5µg 増量群 (19 例)			全体 (150 例)		
	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]	レスポ ンダー 例数	中止・脱 落例数 (累積)	レスポ ンダー 率 (%) [95%CI]
1 ヶ月目	56	1	42.7 [34.1, 51.7]	2	0	10.5 [1.3, 33.1]	58	1	38.7 [30.8, 47.0]
2 ヶ月目 (増量後 1 ヶ月目)	51	4	38.9 [30.5, 47.8]	6	0	31.6 [12.6, 56.6]	57	4	38.0 [30.2, 46.3]
7 ヶ月目 (増量後 6 ヶ月目)	61	18	46.6 [37.8, 55.5]	6	0	31.6 [12.6, 56.6]	67	18	44.7 [36.6, 53.0]
13 ヶ月目 (増量後 12 ヶ月目)	55	25	42.0 [33.4, 50.9]	10	2	52.6 [28.9, 75.6]	65	27	43.3 [35.3, 51.7]
最終時点	68	25	51.9 [43.0, 60.7]	10	2	52.6 [28.9, 75.6]	78	28	52.0 [43.7, 60.2]



<図 2 便形状正常化の月間レスポンド率 (95%CI) の推移図>

安全性について、有害事象は全体では 82.1% (124/151 例)、本薬 2.5 μ g 維持群では 83.3% (110/132 例)、5 μ g 増量群では 73.7% (14/19 例) に認められた。副作用は全体では 49.0% (74/151 例)、本薬 2.5 μ g 維持群では 52.3% (69/132 例)、5 μ g 増量群では 26.3% (5/19 例) に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象及び副作用は表 12 及び表 13 のとおりであった。

<表 12 いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象>

	本薬 2.5 μ g 維持群 (132 例)		本薬 5 μ g 増量群 (19 例)		全体 (151 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	83.3%	110	73.7%	14	82.1%	124
鼻咽頭炎	37.9%	50	26.3%	5	36.4%	55
硬便	32.6%	43	0%	0	28.5%	43
便秘	19.7%	26	10.5%	2	18.5%	28
胃腸炎	7.6%	10	10.5%	2	7.9%	12
咽頭炎	5.3%	7	5.3%	1	5.3%	8
肝機能異常	3.8%	5	5.3%	1	4.0%	6
血中カリウム増加	3.0%	4	10.5%	2	4.0%	6
頭痛	3.8%	5	5.3%	1	4.0%	6
上腹部痛	3.8%	5	0%	0	3.3%	5
インフルエンザ	3.8%	5	0%	0	3.3%	5
齲歯	3.0%	4	0%	0	2.6%	4
胃炎	2.3%	3	5.3%	1	2.6%	4
膀胱炎	3.0%	4	0%	0	2.6%	4
鉄欠乏性貧血	2.3%	3	0%	0	2.0%	3
胃食道逆流性疾患	2.3%	3	0%	0	2.0%	3
発熱	0.8%	1	10.5%	2	2.0%	3
気管支炎	2.3%	3	0%	0	2.0%	3
ウイルス性胃腸炎	2.3%	3	0%	0	2.0%	3
白血球数増加	0.8%	1	10.5%	2	2.0%	3
腱鞘炎	2.3%	3	0%	0	2.0%	3
上気道の炎症	1.5%	2	5.3%	1	2.0%	3
貧血	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
頭位性回転性めまい	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
眼乾燥	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
季節性アレルギー	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
靭帯捻挫	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
熱傷	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
背部痛	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
不正子宮出血	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
甲状腺機能亢進症	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
角膜炎	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
びらん性胃炎	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
喉頭炎	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
皮膚感染	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
尿路感染	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
筋骨格硬直	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
閉経期症状	0%	0	5.3%	1	0.7%	1

MedDRA/J ver15.0

<表 13 いずれかの群で2%以上に認められた副作用>

	本薬 2.5μg 維持群 (132 例)		本薬 5μg 増量群 (19 例)		全体 (151 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	52.3%	69	26.3%	5	49.0%	74
硬便	32.6%	43	0%	0	28.5%	43
便秘	19.7%	26	10.5%	2	18.5%	28
肝機能異常	1.5%	2	5.3%	1	2.0%	3
貧血	0.8%	1	5.3%	1	1.3%	2
頭位性回転性めまい	0.8%	1	0%	0	0.7%	1
甲状腺機能亢進症	0%	0	5.3%	1	0.7%	1
胃炎	0%	0	5.3%	1	0.7%	1

MedDRA/J ver15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本薬 2.5μg 維持群で 1.5% (2/132 例)：「血中カリウム増加」1 例、「虫垂炎・腹膜炎」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。治験薬の投与中止に至った有害事象は本薬 2.5μg 維持群で 6.1% (8/132 例) 及び 5μg 増量群で 5.3% (1/19 例) に認められた¹⁸。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討から、女性の下痢型 IBS 患者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、第 III 相試験における主要評価項目を「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」と「最終時点の便形状正常化の月間レスポンス率」の 2 つを設定した経緯について、以下のように説明している。

初回申請時に提出した男女の下痢型 IBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CL-202 試験) の主要評価項目は、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」のみであった。CL-202 試験では、「IBS 症状の全般改善効果」と副次評価項目のうち「便通状態改善効果」及び「腹痛・腹部不快感改善効果」との相関性は確認された。一方、「腹痛・腹部不快感重症度のスコア」、「便秘切迫感の有無」、「残便感の有無」等では、本薬群とプラセボ群の間に明らかな差は認められなかった。初回申請時に、機構から『IBS は自覚症状に基づいて診断される疾患であり、確立した評価指標がないことも踏まえると、患者自身が判断する「IBS 症状の全般改善効果」を主要評価項目としたことは理解できる。ただし、総合的な評価に加えて、患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目して臨床的意義のある改善効果を評価し、本薬の IBS 症状に対する効果の程度や特徴を明確にする必要がある』との指摘を受けた。機構の指摘を踏まえ、本薬の特徴を明確にする指標を探索するため、男性の下痢型

¹⁸ 内訳は、2.5μg 維持群で「血中カリウム増加」及び「硬便」各 2 例、「便秘」、「過敏性腸症候群・肛門周囲痛」、「虫垂炎・腹膜炎」及び「消化管運動障害」各 1 例、5μg 増量群で「甲状腺機能亢進症」1 例

IBS 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CL-500 試験）¹⁹を実施した。CL-500 試験の結果で、下痢型 IBS の個別症状に対して本薬による治療効果の程度がプラセボと比較し最も明確に確認できた指標は、便形状の変化であった。便形状の変化には、便の腸管内通過時間及び水分含量が関与することが知られており²⁰、本薬の薬理作用はセロトニン 3（以下「5-HT₃」）受容体を阻害することにより、内因性 5-HT による腸管輸送能や水分輸送異常を抑制し便形状を正常化すると考えられることから、「便形状正常化」が本薬の特徴を表す指標となると考えた。Rome III 基準における BSFS の正常範囲は 3～5 であることから、「便形状正常化の月間レスポンド率」を、治療期中の BSFS 週平均値が 3 以上 5 以下かつ、観察期間中の BSFS 週平均値から 1 以上減少した患者を週間レスポンドとし、月間（4 週間）のうち 2 週間以上が週間レスポンドであった被験者を月間レスポンドと定義し、これを主要評価項目として、便形状が比較的重症（観察期の BSFS 週平均値が 5 を超える）である男性の下痢型 IBS 患者を対象とした製造販売後臨床試験（CL-501 試験）²¹を実施した。その結果、本薬 5 μ g のプラセボに対する優越性が検証され²²、「便形状正常化」の評価指標としての妥当性が確認された。女性の下痢型 IBS 患者を対象とした第 II 相試験（CL-701 試験）においても、「IBS 症状の全般改善効果」とともに「便形状正常化」でも有効性が示唆された（「(4) 1) 通常用量について」の項参照）。

また、申請者は効果の判定時期について、以下のように説明している。

女性の下痢型 IBS 患者を対象とした第 II 相試験（CL-701 試験）において、『本薬の女性に対する試験成績は極めて限定的であり、女性における適切な効果の判定時期は明確ではないことから、用量探索と共に適切な評価時期の探索も行うことが必要』という機構の指摘を受け、評価時期を検討した。男性の下痢型 IBS 患者においては臨床現場で 1 ヶ月程度の症状推移を確認後に用量調整が行われていること、Rome III 基準において症状緩和を目的とする治療薬の場合、評価時期を 2～6 週目とすることが推奨されていること等から、第 II 相試験の主要な評価時期を投与開始 1 ヶ月目と設定し、その他の評価時期として 2 ヶ月目、3 ヶ月目及びそれまでの試験で主要な評価時期であった最終時点（投与終了前の 4 週間）を設定した。その結果、「1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率」では明確な用量反応性はみられなかったこと（表 2）、推奨用量と判断した本薬 2.5 μ g 群とプラセボ群との差は 1 ヶ月目、2 ヶ月目、3 ヶ月目及び最終時点のうち、1 ヶ月目で最も小さかったこと、「1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンド率」では本薬 1.25 μ g 群はプラセボ群を 10%以上上回っていたが、その後低下し、プラセボ群との差が認められなくなったことから、

¹⁹ 男性の下痢型 IBS 患者（目標症例数 60 例以上）を対象に、患者の主訴や IBS の主な症状の重症度に着目した臨床的意義のある改善効果の評価するための評価指標を探索・検討する目的で、多施設共同単盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 25 施設で実施された。なお、用法・用量は、本薬 5 μ g 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた

²⁰ Scand J Gastroenterol 32: 920-924, 1997

²¹ 男性の下痢型 IBS 患者（目標症例数 260 例）を対象に、投与開始 1 ヶ月目の便形状正常化の月間レスポンド率を主要評価項目とし、本薬のプラセボに対する優越性を検討する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 52 施設で実施された。なお、用法・用量は、本薬 5 μ g 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた

²² Clin Gastroenterol Hepatol 12: 953-959, 2014

1 ヶ月目ではその後の有効性の変動を捉えることはできないと考えられた。一方、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」（表 14）とともに、FAS のうち観察期の便形状の週平均値が 5 を超える患者において「最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率」で有効性が示唆されたこと（表 15）から、第 III 相試験においては評価時期をそれまでの試験で主要な評価時期であった 3 ヶ月間の投与期間における最終時点とすることが適切と考えた。

<表 14 第 II 相試験における最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率（FAS）>

投与群	レスポonder 例数	レスポonder率 (%) [95%CI]	プラセボ群との群間差(%) [95%CI]
プラセボ群 (102 例)	39 例	38.2 [28.8, 48.4]	—
本薬 1.25µg 群 (104 例)	41 例	39.4 [30.0, 49.5]	1.2 [-12.1, 14.5]
本薬 2.5µg 群 (104 例)	55 例	52.9 [42.8, 62.8]	14.6 [1.2, 28.1]
本薬 5µg 群 (99 例)	49 例	49.5 [39.3, 59.7]	11.3 [-2.4, 24.9]

<表 15 第 II 相試験における最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率（FAS^{a)} >

投与群	レスポonder 例数	レスポonder率 (%) [95%CI]	プラセボ群との群間差(%) [95%CI]
プラセボ群 (57 例)	15 例	26.3 [15.5, 39.7]	—
本薬 1.25µg 群 (70 例)	32 例	45.7 [33.7, 58.1]	19.4 [3.1, 35.7]
本薬 2.5µg 群 (67 例)	33 例	49.3 [36.8, 61.8]	22.9 [6.4, 39.5]
本薬 5µg 群 (67 例)	34 例	50.7 [38.2, 63.2]	24.4 [7.9, 41.0]

a) FAS のうち、観察期の便形状の週平均値が 5 を超える患者が対象とされた

以上から、第 III 相試験（CL-702 試験）における主要評価項目を「IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」と「便形状正常化の月間レスポonder率」の 2 つとし、評価時期は最終時点とした。

機構は、以下のように考える。

IBS は腹痛や便通異常等の自覚症状に基づいて診断される疾患であること、個々の患者で主訴が異なり、1 つの症状の改善が必ずしも治療の満足度に繋がらないことから、初回申請時と同様に第 III 相試験の主要評価項目の一つに、患者自身が判断する「IBS 症状の全般改善効果」を設定したことについて特段問題はないと考える。

また、本薬の薬理作用や、評価指標を検討した臨床試験（CL-500 及び CL-501 試験）の結果、並びに下痢型 IBS 患者の主訴の一つである下痢症状を改善することに臨床的意義があることも考慮すると、「便形状正常化」を指標とすることにより本薬の特徴を示すことは可能とする申請者の考えは理解できる。したがって、「全般改善効果の月間レスポonder率」及び「便形状正常化の月間レスポonder率」を第 III 相試験の主要評価項目としたことについて特段問題はないと考える。

評価時期について、これまでの試験の主要評価時期も考慮すると、第 III 相試験の評価時期を 3 ヶ月間の投与期間における最終時点と設定することについて特段問題はないと考える。

以上を踏まえ、第 III 相試験において、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」及び「最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率」のいずれも本薬群ではプラセボ群と比較して統計学的な有意差が認められたことから（表 5 及び 6）、本薬の有効性

は示されたと考える。

2) 副次評価項目について

下痢型 IBS 患者に対する治療目的は、腹痛や便通異常等の自覚症状の改善（とそれに伴う quality of life（以下、「QOL」））の向上であることから、第 III 相試験では、以下の①～⑤等の副次評価項目が設定されていた。

① 腹痛・腹部不快感改善効果について

第 III 相試験において、「最終時点の腹痛・腹部不快感の改善効果の月間レスポンス率²³」 [95%CI] は、本薬群 51.4% [45.5%, 57.2%]、プラセボ群 37.7% [32.0%, 43.6%] であった。

② 便通状態改善効果について

第 III 相試験において、「最終時点の便通状態改善効果の月間レスポンス率²⁴」 [95%CI] は、本薬群 50.3% [44.5%, 56.2%]、プラセボ群 31.0% [25.7%, 36.7%] であった。

③ 排便回数の週平均値の変化量

第 III 相試験において、「最終時点の排便回数の週平均値の変化量²⁵」（平均値±標準偏差）は、本薬群-0.56±0.85 回/週、プラセボ群-0.32±0.81 回/週であった。

④ 便意切迫感のなかった日数の割合及び残便感のなかった日数の割合

第 III 相試験において、「最終時点の便意切迫感のなかった日数の割合²⁶」（平均値±標準偏差）は、本薬群 75.0±29.5%、プラセボ群 67.3±32.9% であった。また、「最終時点の残便感のなかった日数の割合²⁷」（平均値±標準偏差）は、本薬群 70.4±35.1%、プラセボ群 65.5±37.6% であった。

⑤ QOL について

第 III 相試験において、「最終時点の IBS-QOL-J の全体得点の投与前からの変化量（ベースラインで調整済み）」 [95%CI] は、本薬群 18.3 [16.7, 19.9]、プラセボ群 14.6 [12.9, 16.2] であった。

副次評価項目のうち、QOL について、申請者は以下のように説明している。

IBS は致命的な疾患ではないが、その症状により患者は行動制限を受け、QOL が著しく障害されることから、QOL の改善評価も有益である。初回申請時には、IBS 患者における QOL

²³ 各週の評価時点における腹痛・腹部不快感の症状スコアが 0 又は 1 であった患者を週間レスポンス率とし、1 ヶ月のうち 2 週以上が週間レスポンス率であった患者を月間レスポンス率とした（腹痛・腹部不快感の症状スコア：0=症状がなくなった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった）

²⁴ 各週の評価時点における便通状態スコアが 0 又は 1 であった患者を週間レスポンス率とし、1 ヶ月のうち 2 週以上が週間レスポンス率であった患者を月間レスポンス率とした（便通状態のスコア：0=正常に近い状態になった、1=かなり改善した、2=やや改善した、3=変わらなかった、4=悪くなった）

²⁵ 毎日の排便回数を患者日誌に記録し、各週の平均排便回数について、観察期からの変化量として算出

²⁶ 毎日の便意切迫感の有無を患者日誌に記録し、週あたりの便意切迫感のなかった日数の割合を算出

²⁷ 毎日の残便感の有無を患者日誌に記録し、週あたりの残便感のなかった日数の割合を算出

の評価方法については未だ探索段階で、本邦で疾患特異的に確立された指標が存在しなかったことから、種々の疫学調査等で汎用され QOL 評価の代表的指標と位置付けられている SF-36 を用いた。しかし、SF-36 の包括的評価尺度では、便形状の変化や排便回数等の IBS 疾患特異的な症状が過小評価される危惧があり、実際に男女の下痢型 IBS 患者を対象とした第 III 相試験 (CL-202) において IBS 症状の改善が QOL 評価に反映されなかった一因と考えた。そのため、製造販売後に IBS 特異的な評価法を探索することとし、製造販売後臨床試験 (CL-500) において、IBS に特異的な QOL 指標のうち、本邦で日本語版の調査表が利用可能な「IBS-QOL」²⁸を探索的に検討した後、続く製造販売後臨床試験 (CL-501) において、「IBS-QOL」を副次評価項目として設定した。その結果、男性の下痢型 IBS 患者において本薬 5 μ g はプラセボに対し QOL を改善することが示された。このため、女性の下痢型 IBS 患者に対する第 III 相試験においても、本薬の QOL に対する効果を検討するため、「IBS-QOL」を副次評価項目として設定した。

機構は、以下のように考える。

IBS における QOL 評価については「IBS-QOL」の他に、出雲スケール²⁹や GSRs³⁰等、いくつかの指標が検討されているが、いずれもまだ IBS 治療薬の有効性評価指標として確立しているとはいえない。しかしながら、男性における製造販売後試験において本薬の特徴を捉える指標として検討された「IBS-QOL」を、今回の第 III 相試験にも用いたことについて特段問題は無いと考える。

機構は、いずれの副次評価項目においてもプラセボ群と比較して本薬群で有効性が概ね示唆されており、主要評価項目と同様の傾向を示していたことを確認した。

3) 長期投与時の有効性について

本薬長期投与時の有効性について、長期投与試験における「IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」及び「便形状正常化の月間レスポンス率」の投与 13 ヶ月までの推移は、それぞれ表 10 及び図 1、並びに表 11 及び図 2 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い効果が低下する傾向はないことを確認した。

(2) 安全性について

機構は、以下の 1) ~3) の検討及び確認から、女性の下痢型 IBS 患者に対する本薬の安全性は、男性の下痢型 IBS 患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで許容可能と考える。ただし、女性における「硬便」、「便秘」及び「虚血性大腸炎」並びに心血管系障害の発現状況については、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

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。

²⁸ Biopsychosoc Med 1: 6, 2007 (doi: 10.1186/1751-0759-1-6)

²⁹ 日本消化器病学会雑誌 106: 1478-1487, 2009

³⁰ Dig Dis Sci 33: 129-134, 1988、Scand J Gastroenterol 30: 1046-1052, 1995

1) プラセボ群との比較について

初回申請時に提出された男女の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 つの臨床試験 (CL-201³¹試験及び CL-202 試験³²) における女性集団、及び女性の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 つの臨床試験 (CL-701 及び CL-702 試験) を併合解析したデータにおける有害事象の発現状況は表 16 のとおりであり、プラセボ群と比較して本薬群合計で発現割合が 2%以上高かった有害事象は、「硬便」、「便秘」及び「腹部膨満」であった。

＜表 16 女性の下痢型 IBS 患者においていずれかの群で 2%以上に認められた有害事象（比較試験の併合解析データ）＞

	プラセボ群 (451 例)		本薬 1.25µg 群 ³³ (125 例)		本薬 2.5µg 群 (396 例)		本薬 5µg 群 (185 例)		本薬 10µg 群 (22 例)		本薬群合計 (728 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	45.9%	207	54.4%	68	53.3%	211	73.0%	135	86.4%	19	59.5%	433
硬便	5.3%	24	16.0%	20	22.7%	90	21.1%	39	22.7%	5	21.2%	154
便秘	4.9%	22	11.2%	14	11.1%	44	17.8%	33	40.9%	9	13.7%	100
鼻咽頭炎	13.3%	60	8.8%	11	11.9%	47	16.8%	31	18.2%	4	12.8%	93
腹部膨満	1.6%	7	2.4%	3	3.0%	12	8.1%	15	0%	0	4.1%	30
咽頭炎	1.6%	7	0.8%	1	1.8%	7	3.2%	6	9.1%	2	2.2%	16
上気道の炎症	1.8%	8	0.8%	1	0%	0	5.9%	11	4.5%	1	1.8%	13
上腹部痛	1.8%	8	1.6%	2	1.8%	7	2.2%	4	0%	0	1.8%	13
頭痛	1.8%	8	4.8%	6	1.0%	4	1.6%	3	0%	0	1.8%	13
膀胱炎	1.3%	6	3.2%	4	1.8%	7	0%	0	0%	0	1.5%	11
胃腸炎	0.7%	3	0.8%	1	1.5%	6	1.1%	2	4.5%	1	1.4%	10
白血球数増加	1.3%	6	0.8%	1	1.0%	4	2.7%	5	0%	0	1.4%	10
尿中蛋白陽性	0.7%	3	4.0%	5	0.3%	1	1.6%	3	0%	0	1.2%	9
肝機能異常	1.6%	7	0.8%	1	0.3%	1	2.7%	5	4.5%	1	1.1%	8
悪心	1.1%	5	0.8%	1	0.5%	2	2.2%	4	4.5%	1	1.1%	8
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0.2%	1	2.4%	3	0.5%	2	0.5%	1	0%	0	0.8%	6
湿疹	0%	0	0%	0	0.3%	1	1.6%	3	4.5%	1	0.7%	5
気管支炎	1.1%	5	0.8%	1	0.3%	1	1.1%	2	4.5%	1	0.7%	5
月経困難症	0%	0	0.8%	1	0.5%	2	0.5%	1	4.5%	1	0.7%	5
口腔咽頭痛	0.2%	1	0%	0	0.3%	1	2.2%	4	0%	0	0.7%	5
挫傷	0.4%	2	0%	0	0.3%	1	0.5%	1	9.1%	2	0.5%	4
血中カリウム減少	0%	0	0.8%	1	0%	0	1.1%	2	4.5%	1	0.5%	4
裂肛	0%	0	0%	0	0.3%	1	0.5%	1	4.5%	1	0.4%	3
下痢	0.7%	3	0%	0	0%	0	0.5%	1	4.5%	1	0.3%	2
関節痛	0.2%	1	0.8%	1	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.3%	2
胃炎	0.7%	3	0.8%	1	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.3%	2
倦怠感	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1
鎖骨骨折	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1
肉離れ	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1
血中乳酸脱水素酵素減少	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1
高脂血症	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1
片頭痛	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	4.5%	1	0.1%	1

MedDRA/J ver16.1

³¹ 男女の下痢型 IBS 患者 (目標症例数 400 例以上) を対象に、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」を主要評価項目とし、本薬の推奨用量及び安全性を検討する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 49 施設で実施された。なお、用法・用量は、本薬 1µg、5µg、10µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた

³² 男女の下痢型 IBS 患者 (目標症例数 460 例以上) を対象に、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」を主要評価項目とし、本薬のプラセボに対する優越性を検証する目的で、多施設共同二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験が国内 51 施設で実施された。なお、用法・用量は、本薬 5µg 又はプラセボを 1 日 1 回朝食前に 12 週間経口投与することとされた

³³ 比較試験の併合解析データにおいて、CL-201 試験の本薬 1µg 群は本薬 1.25µg 群に含めて解析が行われた

重篤な有害事象の発現割合は、プラセボ群 1.1% (5/451 例) 及び本薬群合計 0.5% (4/728 例)³⁴、治験薬の投与中止に至った有害事象の発現割合はプラセボ群 3.3% (15/451 例) 及び本薬群合計 3.8% (28/728 例) であり、プラセボ群と比較して本薬群で発現割合の増加は特段認められなかった。本薬群合計で発現割合が高い傾向が認められた「硬便」、「便秘」及び「腹部膨満」については、「3) ①硬便、便秘及び腹部膨満について」の項で検討する。

2) 長期投与時の有害事象について

長期投与試験において、本薬 2.5 μ g 維持群又は 5 μ g 増量群のいずれかで 2%以上に認められた有害事象の発現状況は表 12 のとおりであり、第 II 相試験及び第 III 相試験と比較して有害事象の発現状況に大きな差は認められなかった。また、時期別の有害事象の発現状況は表 17 のとおりであり、投与期間の長期化に伴う有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

＜表 17 長期投与試験 (CL-703 試験) における時期別の有害事象の発現割合＞

投与開始後 週数	本薬 2.5 μ g 維持群		本薬 5 μ g 増量群		全体	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
1～4 週	40.9%	54/132 例	15.8%	3/19 例	37.7%	57/151 例
5～8 週	38.2%	50/131 例	10.5%	2/19 例	34.7%	52/150 例
9～12 週	25.2%	32/127 例	5.3%	1/19 例	22.6%	33/146 例
13～16 週	19.7%	24/122 例	0%	0/19 例	17.0%	24/141 例
17～20 週	17.6%	21/119 例	15.8%	3/19 例	17.4%	24/138 例
21～24 週	18.3%	21/115 例	15.8%	3/19 例	17.9%	24/134 例
25～28 週	15.8%	18/114 例	26.3%	5/19 例	17.3%	23/133 例
29～32 週	19.5%	22/113 例	0%	0/19 例	16.7%	22/132 例
33～36 週	13.4%	15/112 例	31.6%	6/19 例	16.0%	21/131 例
37～40 週	20.0%	22/110 例	26.3%	5/19 例	20.9%	27/129 例
41～44 週	20.9%	23/110 例	22.2%	4/18 例	21.1%	27/128 例
45～48 週	20.0%	22/110 例	0%	0/17 例	17.3%	22/127 例
49～52 週	11.0%	12/109 例	0%	0/17 例	9.5%	12/126 例
53 週以降	8.6%	6/70 例	23.1%	3/13 例	10.8%	9/83 例
期間全体	83.3%	110/132 例	73.7%	14/19 例	82.1%	124/151 例

3) 本薬の注目すべき有害事象について

① 硬便、便秘及び腹部膨満について

初回申請時において、女性における「便秘」、「固形便」及び「腹部膨満」等の有害事象の発現割合が男性に比べて高い傾向が認められた（「イリボー錠 2.5 μ g 及び 5 μ g 審査報告書（平成 20 年 4 月 10 日）」参照）。

初回申請時に提出された男女の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 つの臨床試験（CL-201 及び CL-202 試験）における女性集団、及び女性の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 つの臨床試験（CL-701 及び CL-702 試験）を併合解析したデータにおける「硬便」、「便秘」及び「腹部膨満」の発現状況は表 18、19 及び 20 のとおりであり、プラセボと比較して発現割合が高い傾向が認められたが、いずれも軽度又は中等度であった。

³⁴ 内訳は、プラセボ群で「胃腸炎」、「貧血」、「感染性小腸結腸炎」、「肝機能異常」及び「発熱・悪心・好酸球数増加・C-反応性蛋白増加・腹痛・上部消化管出血・嘔吐・胃食道逆流性疾患・便秘」各 1 例、本薬 1.25 μ g 群で「顆粒球減少症」及び「不安障害」各 1 例、2.5 μ g 群で「血中カリウム増加」1 例、10 μ g 群で「胃腸炎」1 例であり、プラセボ群の「肝機能異常」及び「発熱・悪心・好酸球数増加・C-反応性蛋白増加・腹痛・上部消化管出血・嘔吐・便秘」、本薬 2.5 μ g 群の「血中カリウム増加」以外は、因果関係は否定された。また、転帰は「発熱・悪心・好酸球数増加・C-反応性蛋白増加・腹痛・上部消化管出血・嘔吐・胃食道逆流性疾患・便秘」以外は、軽快又は回復であった

<表 18 女性の下痢型 IBS 患者における硬便の発現状況（比較試験の併合解析データ）>

	プラセボ群 (451 例)		本薬 1.25µg 群 ³³ (125 例)		本薬 2.5µg 群 (396 例)		本薬 5µg 群 (185 例)		本薬 10µg 群 (22 例)		本薬群合計 (728 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
有害事象	5.3%	24	16.0%	20	22.7%	90	21.1%	39	22.7%	5	21.2%	154
軽度	5.3%	24	16.0%	20	22.5%	89	19.5%	36	9.1%	2	20.2%	147
中等度	0%	0	0%	0	0.3%	1	1.6%	3	13.6%	3	1.0%	7
重度	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
副作用	5.3%	24	16.0%	20	22.7%	90	21.1%	39	22.7%	5	21.2%	154
重篤な有害事象	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
投与中止に至った有害事象	0.2%	1	0%	0	0.3%	1	2.2%	4	4.5%	1	0.8%	6
休薬に至った有害事象	4.4%	20	12.0%	15	20.2%	80	18.4%	34	22.7%	5	18.4%	134

MedDRA/J ver16.1

<表 19 女性の下痢型 IBS 患者における便秘の発現状況（比較試験の併合解析データ）>

	プラセボ群 (451 例)		本薬 1.25µg 群 ³³ (125 例)		本薬 2.5µg 群 (396 例)		本薬 5µg 群 (185 例)		本薬 10µg 群 (22 例)		本薬群合計 (728 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
有害事象	4.9%	22	11.2%	14	11.1%	44	17.8%	33	40.9%	9	13.7%	100
軽度	4.4%	20	11.2%	14	11.1%	44	16.2%	30	27.3%	6	12.9%	94
中等度	0.4%	2	0%	0	0%	0	1.6%	3	13.6%	3	0.8%	6
重度	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
副作用	4.9%	22	11.2%	14	10.9%	43	17.8%	33	40.9%	9	13.6%	99
重篤な有害事象	0.2%	1	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
投与中止に至った有害事象	0.4%	2	0%	0	0.3%	1	2.7%	5	4.5%	1	1.0%	7
休薬に至った有害事象	4.0%	18	10.4%	13	10.4%	41	15.1%	28	36.4%	8	12.4%	90

MedDRA/J ver16.1

<表 20 女性の下痢型 IBS 患者における腹部膨満の発現状況（比較試験の併合解析データ）>

	プラセボ群 (451 例)		本薬 1.25µg 群 ³³ (125 例)		本薬 2.5µg 群 (396 例)		本薬 5µg 群 (185 例)		本薬 10µg 群 (22 例)		本薬群合計 (728 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
有害事象	1.6%	7	2.4%	3	3.0%	12	8.1%	15	0%	0	4.1%	30
軽度	1.1%	5	2.4%	3	3.0%	12	7.6%	14	0%	0	4.0%	29
中等度	0.4%	2	0%	0	0%	0	0.5%	1	0%	0	0.1%	1
重度	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
副作用	1.6%	7	2.4%	3	2.8%	11	8.1%	15	0%	0	4.0%	29
重篤な有害事象	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0
投与中止に至った有害事象	0.4%	2	0%	0	0%	0	1.1%	2	0%	0	0.3%	2
休薬に至った有害事象	0.7%	3	0.8%	1	1.3%	5	0.5%	1	0%	0	1.0%	7

MedDRA/J ver16.1

機構は、以下のように考える。

女性の下痢型 IBS 患者において「硬便」、「便秘」及び「腹部膨満」の発現割合が高くな

る傾向が認められているが、いずれも軽度又は中等度であり、休薬等の対応で回復している。また、「硬便」及び「便秘」は男性の下痢型 IBS 患者において既知の副作用であり、便秘状態が発現していないことを確認の上投与し、投与中に「硬便」及び「便秘」が認められた場合には患者の症状に応じて休薬又は中止等の適切な処置を行う等の注意喚起がなされているが、そのような対応により現時点までの市販後の安全性に特段の問題は生じていない。以上から、女性の下痢型 IBS 患者においても男性の下痢型 IBS 患者と同様の安全対策を講じることで対応可能と考える。ただし、女性の下痢型 IBS 患者では男性の下痢型 IBS 患者と比較し「硬便」及び「便秘」の発現割合が高く（「(5) 女性の下痢型 IBS における本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）、「硬便」及び「便秘」により休薬に至った割合も高いことから、その旨を添付文書や資材等で情報提供すると共に、製造販売後調査等において引き続き情報収集する必要があると考える。

② 虚血性大腸炎について

米国において、本邦未承認の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である類薬のアロセトロン塩酸塩（対象疾患：女性の下痢型 IBS）投与中に「虚血性大腸炎」による死亡例が報告され、「虚血性大腸炎」の発現がアロセトロン塩酸塩の米国添付文書の警告欄に記載され、2002 年 6 月に適応が重症の患者に限定された経緯がある³⁵。一方、本薬については、「虚血性大腸炎」は初回申請時の臨床試験における安全性解析対象計約 1,300 例において 1 例も認められなかったが、アロセトロン塩酸塩の状況を踏まえ、特定使用成績調査において重点調査項目とされ、留意して情報収集された（「イリボー錠 2.5µg 及び 5µg 審査報告書（平成 20 年 4 月 10 日）」参照）。その結果、特定使用成績調査では、「下血」及び「虚血性大腸炎」が各 0.03%（1/2,862 例）に認められた。また、男性の下痢型 IBS 患者を対象に 2 つの製造販売後臨床試験（CL-500 試験〈98 例〉及び CL-501 試験〈296 例〉）が実施されたが、「虚血性大腸炎」は認められなかった。その他、本薬販売開始から 2014 年 7 月までに、製造販売後の副作用報告として「虚血性大腸炎」が 3 例報告されているが、現在の添付文書等において既に「虚血性大腸炎や重篤な便秘が発現するおそれがあるので、腹痛、血便、便秘、硬便がみとめられた場合には、医師等に連絡するよう患者に指導すること」と注意喚起をされており、この注意喚起を継続することで新たな対応は不要と判断されている（「イリボー錠 2.5µg 及び 5µg 再審査報告書（平成 26 年 2 月 5 日）」参照）。

今般の女性の下痢型 IBS 患者を対象とした臨床試験において「虚血性大腸炎」は認められなかった。

機構は、女性の下痢型 IBS 患者に対しても、男性と同様に「虚血性大腸炎」の発現に注意し、本薬投与中に「腹痛」及び「血便」等の虚血性大腸炎が疑われる症状が現れた場合には、医師等に連絡するよう資材等を用いて患者を指導するとともに、既に添付文書にも記載されているとおり、本薬の投与を中止するなどの処置を行うことが重要と考える。アロセトロン塩酸塩の投与対象は女性であり、「虚血性大腸炎」の事象も女性での報告が主であること、

³⁵ Am J Gastroenterol 105: 866-875, 2010

性別により病態が異なる可能性があること（「(5) 女性の下痢型 IBS における本薬の臨床的位置付けについて」の項参照）から、本薬の安全性プロファイルが男女間で異なる可能性も考えられ、女性の下痢型 IBS 患者における「虚血性大腸炎」の発現状況については、製造販売後調査等で情報収集する必要があると考える。

③ 心血管系障害について

米国において、本邦未承認の 5-HT₄ 受容体部分アゴニストであるテガセロドマレイン酸塩（対象疾患：女性の便秘型 IBS 及び 65 歳未満の慢性便秘症）投与により、心臓発作、脳卒中、重篤な心臓性胸痛の心血管系有害事象のリスクが上昇することが臨床試験成績の併合解析により示唆されたこと³⁶から、機構は、テガセロドマレイン酸塩で認められた心血管系リスクが本薬投与中の女性の下痢型 IBS 患者にも認められる可能性について説明するよう申請者に求めた。

これまでの下痢型 IBS 患者を対象とした試験（CL-201、CL-202、CL-500、CL-501、CL-701 及び CL-702 試験）の併合解析において、心血管系有害事象の発現割合は、本薬群合計で 1.1%（15/1,372 例）、プラセボ群で 0.7%（7/963 例）であり、発現割合に大きな差は認められず、また本薬群で認められた事象はいずれも軽度又は中等度であった。男性の下痢型 IBS 患者を対象とした特定使用成績調査では、心血管系副作用は「高血圧」、「胸部不快感」及び「胸痛」が各 0.03%（1/2,862 例）に認められたが、いずれも非重篤であった。また、本薬販売開始から 2015 年 1 月までに、製造販売後の心血管系の副作用報告として「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」4 例、「血圧上昇」3 例、「動悸」及び「末梢性浮腫」各 2 例、「不整脈」、「期外収縮」、「動悸・血圧上昇」、「心室性期外収縮」、「心室細動」、「血管硬化」、「ほてり」、「胸部不快感」及び「心拍数減少」各 1 例が報告されているが、そのうち「血中クレアチンホスホキナーゼ」2 例、「胸部不快感」1 例及び「心室細動」1 例以外は非重篤であり、リスクの上昇はみられなかった。

今般の女性の下痢型 IBS 患者を対象とした臨床試験において、心血管系有害事象は第 II 相試験（CL-701 試験）及び第 III 相試験（CL-702 試験）の併合解析では、本薬群合計で 1.2%（7/599 例）、プラセボ群で 0.5%（2/386 例）、長期投与試験では本薬群 0.7%（1/151 例）に認められたが、いずれも軽度であり、重篤な事象は認められなかった。

以上から、下痢型 IBS 患者に本薬を投与した場合、現時点で心血管系障害を引き起こす特段の懸念はなく、性別による心血管系障害リスクの違いも認められないと考える。

機構は、男性の下痢型 IBS 患者を対象とした製造販売後調査等において新たな対応が必要となるような心血管系の問題は認められていないこと、これまでに実施された臨床試験成績から、心血管系の有害事象の発現傾向に男女差は認められないこと等から、女性の下痢型 IBS

³⁶ 合計 29 試験（テガセロドマレイン酸塩投与群 11,614 例及びプラセボ投与群 7,031 例）を対象の解析で、テガセロドマレイン酸塩投与群の 13 例（0.1%）に重篤かつ生命を脅かす心血管系有害事象（「心臓発作」4 例（このうち死亡 1 例）、「急速に心臓発作に変化する重度の心臓部胸痛」6 例、「卒中発作」3 例）が認められ、プラセボ投与患者では 1 例（0.01%）に卒中発作の開始を示唆する症状が認められた

患者においても心血管系障害について現時点において特段の問題はないと考える。ただし、これまでの臨床試験における女性患者の症例数は限られていることから、女性においても男性と同様に心血管系障害の発現状況について製造販売後に確認する必要があると考える。

(3) 効能・効果について

女性の下痢型 IBS 患者を対象とした第 III 相試験及び長期投与試験において、本薬の有効性が示され、また、安全性に大きな問題は認められなかったこと（「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項参照）から、「女性における下痢型過敏性腸症候群」の適応を追加し、本薬の効能・効果を「下痢型過敏性腸症候群」とすることは差し支えないと考える。

(4) 用法・用量について

機構は、以下の 1) 及び 2) の検討から、本薬の用法・用量を第 III 相試験及び長期投与試験に準じて設定することについて特段問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 通常用量について

申請者は、第 III 相試験の本薬の用量を 2.5 μ g と設定した根拠について、以下のように説明している。

用量について、初回申請時に女性では男性に比べ曝露量が高く、本薬の薬理作用に基づくと考えられる「便秘」、「硬便」及び「腹部膨満」等の有害事象の発現率が男性に比べて女性で高かったことから、女性の至適用量は男性より低い可能性があること、また、女性に対する投与量を検討したこれまでの試験成績は限られており、用量反応性が十分に検討されていないことから、第 II 相試験においてはプラセボ、1.25 μ g、2.5 μ g 及び 5 μ g を設定した。

この結果、主要評価項目である「投与開始 1 ヶ月目の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」については、本薬群とプラセボ群の群間に有意差は認められなかった（表 2）。しかし、3 ヶ月間の投与期間における「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」について、本薬 2.5 μ g 群及び 5 μ g 群ではプラセボ群と比較してレスポonder率が高くなる傾向が認められ、本薬 1.25 μ g 群ではプラセボ群と同程度であった（表 14）。また、FAS のうち観察期の便形状の週平均値が 5 を超える患者における「最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率」について、いずれの本薬群においてもプラセボ群と比較して高いレスポonder率が認められた（表 15）。

安全性については、いずれの本薬群も忍容性に問題は認められなかったが、本薬の薬理作用に基づくと考えられる「硬便」及び「便秘」の発現割合は用量依存的に上昇した（表 3）。

以上の結果より、有効性が示唆され、かつ安全性の観点から本薬の注目すべき有害事象である「便秘」及び「硬便」の発現割合が可能な限り低い用量として、本薬 2.5 μ g を第 III 相試験の用量として設定することは可能と判断した。

機構は、以下のように考える。

本薬 2.5 μ g 群は最終時点において「IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」及び「便形状正常化の月間レスポonder率」がプラセボ群よりも高く、また忍容性も問題はないと考えられることから、本薬の第 III 相試験の用量を本薬 2.5 μ g と設定したことについて特段問題はないと考える。

第 III 相試験において、「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポonder率」及び「最終時点の便形状正常化の月間レスポonder率」についてプラセボ群に対する本薬 2.5 μ g 群の優越性が検証され、本薬の有効性が確認された。安全性については、「便秘」及び「硬便」の発現割合は本薬 2.5 μ g 群でプラセボ群に比べ高かったものの（表 4）、いずれも軽度又は中等度であり、投与中止等の対応により回復した。長期投与試験でも、安全性に特段の問題は認められなかった（「(2) 2) 長期投与時の有害事象について」の項参照）。

以上より、女性の下痢型 IBS 患者に対する本薬の通常用量を 2.5 μ g とすることは差し支えないと考える。

2) 増量について

長期投与試験において、本薬の増量は投与後 4 週時に実施され、増量が行われた患者は、必要に応じて 12 週時点で 2.5 μ g に減量することが可能であった（表 9）。4 週時に 5 μ g に増量された患者は 19 例であり、そのうち増量後 12 週時に 2.5 μ g に減量された患者は 1 例のみであった。その他の患者では増量後には、試験期間を通じ 2.5 μ g への減量は実施されなかった。

機構は、長期投与試験において、5 μ g に増量した例は 19 例と限られてはいるものの、投与開始 2 ヶ月目以降の「IBS 症状の全般改善効果月間レスポonder率」及び「便形状正常化月間レスポonder率」とともに概ね維持されていること、また、投与 52 週後までの投与完了率について、本薬 5 μ g 増量群について 2.5 μ g 維持群と同様（全体 81.5%、本薬 2.5 μ g 維持群 80.3%〈106/132 例〉及び 5 μ g 増量群 89.5%〈17/19 例〉）であったこと、長期投与に伴う有害事象の発現割合の増加はみられなかったことを勘案すると、IBS 症状に応じて 5 μ g に増量することに特段問題はないと考える。なお、男性に比べ女性では臨床試験において「便秘」や「硬便」が多く認められていることから、増量に際しては、男性に対する注意と同様に、短期的な症状に応じた安易な増量を行わないことや、便秘及び腹痛が認められた場合は、休薬又は中止することも含め、安全性に十分配慮した用量調整等の対応が必要と考える。

(5) 女性の下痢型 IBS における本薬の臨床的位置付けについて

IBS の病因・病態に関する性差について、申請者は以下のように説明している。

初回申請時に述べたように、病因・病態における性差の要因として、ストレスに対する反応行動、性ホルモン、内臓知覚痛の中樞神経系活性化の違い等があり、多くの臨床的及び生理的反応性の違いを生み出していると考えられる（「イリボー錠 2.5 μ g 及び 5 μ g 審査報告書（平成 20 年 4 月 10 日）」参照）。

初回申請以降、性ホルモンが内臓知覚過敏及び消化管運動障害等と関連することを示す新た

な知見が以下のとおり報告されている³⁷。

5-HT は IBS に関連した消化管運動障害において重要な役割を果たしていることが知られており、下痢型 IBS 患者では食後の 5-HT 血中濃度の上昇が関与している可能性が報告されている。女性 IBS 患者ではエストロゲンやプロゲステロンが低値を示す月経期において血中 5-HT 濃度が上昇することから、卵巣ホルモンが 5-HT を介し、下痢型 IBS 患者における消化管運動の変化に関与している可能性も示唆されている。また、女性の IBS 患者では卵巣ホルモンが低値を示す月経期において腹痛知覚の増加が観察され、エストロゲンの腹痛知覚に対する抑制効果が示唆されている。さらに、5-HT 系は末梢における消化管の感受性及び中枢の痛みに関連した情動回路の調整を介し、痛みに関連した IBS の症状における性差に関与している可能性が示唆されている。

また、申請者は男女における用量、有効性及び安全性の差異について以下のように説明している。

初回申請時、臨床薬理試験³⁸において、女性では男性よりも高い曝露量を示すことが明らかになった（女/男比<幾何平均値>：C_{max} 1.511、AUC_{inf} 1.745）。また、有効性については男性と女性で異なることが示唆され、安全性についても女性における「便秘」、「硬便」及び「腹部膨満」等の有害事象の発現割合が男性に比べて高い傾向が認められたことから、女性に対しては本薬の至適用量を再検討する必要があるとされた（「イリボー錠 2.5µg 及び 5µg 審査報告書（平成 20 年 4 月 10 日）」参照）。

有効性について、女性の下痢型 IBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL-702 試験）では、本薬 2.5µg のプラセボに対する優越性が検証された（「（1）有効性について」の項参照）。また、IBS 症状の全般改善効果について、第 III 相試験（CL-702 試験）の本薬群とプラセボ群の群間差は、男女の下痢型 IBS 患者を対象とした第 III 相試験（CL-202 試験）の男性集団の本薬群とプラセボ群の群間差と比べて大きな差は認められなかった（表 21）。

＜表 21 第 III 相試験（CL-202 及び CL-702 試験）における最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率（FAS）＞

投与群		CL-202 試験 (本薬 5µg)		CL-702 試験 (本薬 2.5µg)
		男性	女性	女性
プラセボ群	例数	226	42	284
	月間レスポンス率 [95%信頼区間]	23.9% [18.5%, 30.0%]	40.5% [25.6%, 56.7%]	32.0% [26.7%, 37.8%]
	(例数)	(54)	(17)	(91)
本薬群	例数	215	54	292
	月間レスポンス率 [95%信頼区間]	46.0% [39.3%, 53.0%]	44.4% [30.9%, 58.6%]	50.7% [44.8%, 56.6%]
	(例数)	(99)	(24)	(148)
群間差 [95%信頼区間]		22.2% [13.5%, 30.8%]	4.0% [-15.9%, 23.9%]	18.6% [10.7%, 26.5%]

安全性について、第 III 相試験（CL-702 試験）の有害事象のうち、「硬便」及び「便秘」に

³⁷ World J Gastroenterol 20: 6725-6743, 2014

³⁸ 健康成人男女（目標症例数男性 20 例及び女性 20 例）を対象に、本薬 5µg 単回投与時の薬物動態の性差及び安全性を検討する目的で、非盲検試験が国内 1 施設で実施された

については、第 III 相試験（CL-202 試験）の本薬群の男性集団と比較して発現割合がやや高い傾向が認められたが（表 22）、いずれの事象も軽度又は中等度であり、休薬等により回復した（「(2)3)①硬便、便秘及び腹部膨満について」の項参照）。また、長期投与試験（CL-703 試験）において、長期投与に伴う有害事象の発現及び発現割合の増加は認められなかった。

＜表 22 第 III 相試験（CL-202 及び CL-702 試験）における硬便、便秘及び腹部膨満の発現割合＞

有害事象	プラセボ群						本薬群					
	CL-202 試験				CL-702 試験		CL-202 試験 (本薬 5 μ g)				CL-702 試験 (本薬 2.5 μ g)	
	男性 (227 例)		女性 (42 例)		女性 (284 例)		男性 (215 例)		女性 (55 例)		女性 (292 例)	
	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数	発現割合	例数
全体	49.3%	112	69.0%	29	41.5%	118	56.3%	121	76.4%	42	52.7%	154
硬便	0.4%	1	2.4%	1	5.6%	16	6.0%	13	12.7%	7	22.6%	66
便秘	1.3%	3	4.8%	2	4.6%	13	4.2%	9	9.1%	5	11.0%	32
腹部膨満	1.3%	3	2.4%	1	0.4%	1	2.3%	5	12.7%	7	1.0%	3

申請者は、臨床推奨用量を基準として比較した場合の男女の安全性の差異について以下のよう

に説明している。
女性において、本薬の薬理作用に基づくと考えられる有害事象である「硬便」及び「便秘」が男性と比較して発現割合が高い傾向を示したが、女性特有に発現する有害事象はみられなかった。男性の下痢型 IBS に対する効能・効果取得時には、添付文書において十分な注意喚起を行い、それに従った適正使用に努め、特定使用成績調査等を通して安全性が確立されてきた。本薬の臨床試験においては女性では男性に比べ、「硬便」及び「便秘」の発現割合が高かったことから、男性同様、添付文書の使用上の注意の内容を徹底すると共に、女性におけるこれら事象の発現に留意するよう改めて注意喚起が必要であると考え、「特に女性では男性に比べ便秘及び硬便の発現割合が高いため注意する」旨を添付文書へ反映した。

機構は、IBS の病因・病態については性差が認められるものの、本薬 2.5 μ g の女性の下痢型 IBS 患者に対する有効性及び安全性が確認されたこと、男性患者と女性患者の有効性及び安全性に重大な差異はないと考えられること、並びに、本薬は男性の下痢型 IBS 患者に対してはこれまでの使用経験を経て、薬剤治療の第一選択薬の一つとされていることから「機能性消化管疾患診療ガイドライン 2014—過敏性腸症候群（IBS）」（日本消化器病学会編、南江堂、2014 年）、本薬は女性の下痢型 IBS 患者に対する薬剤治療においても選択肢の一つとなると考える。ただし、女性患者では「硬便」及び「便秘」の発現割合が男性患者と比較して高くなる懸念があることについて添付文書や資料等を用いて医療現場や患者へ情報提供するとともに、製造販売後調査等で引き続き情報収集し、女性の下痢型 IBS 患者の安全性についてさらに検討していく必要があると考える。

(6) 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 23 に示す特定使用成績調査を実施すると説明している。

<表 23 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	市販後の使用実態下における本薬投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握を目的とする
調査方法	中央登録方式
対象患者	下痢型過敏性腸症候群（女性）患者
目標症例数	600 例
調査予定施設	約 120 施設
調査期間	2 年間（登録期間：1 年 6 ヶ月間）
観察期間	24 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（性別（女性）、年齢、体重、罹病期間、既往歴、合併症等） ・ 本薬の投与状況（1 日投与量、1 日投与回数及び時期、投与期間、服薬状況） ・ 前治療薬及び併用薬の投与状況（薬剤名、1 日投与量〈有害事象発現症例のみ〉、投与期間、併用理由） ・ 有効性（臨床経過、全般改善度） ・ 検査実施状況（注腸 X 線造影検査、大腸内視鏡検査） ・ 有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・ 重点調査項目：便秘・硬便、虚血性大腸炎の発現状況

機構は、申請者が提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないと考えるが、本薬は長期投与されることが想定されるため、本薬を長期使用した際の安全性及び有効性について情報収集する必要があると考える。また、調査計画の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

III. 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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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、5.3.5.2-1、5.3.5.2-1.1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、女性における下痢型過敏性腸症候群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。また機構は、有効性、安全性、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

専門協議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 27 年 4 月 3 日

I. 申請品目

[販 売 名]	① イリボー錠 2.5 μ g、同錠 5 μ g ② イリボーOD錠 2.5 μ g、同 OD 錠 5 μ g
[一 般 名]	ラモセトロン塩酸塩
[申 請 者 名]	アステラス製薬株式会社
[申請年月日]	平成 26 年 7 月 14 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 27 年 2 月 26 日 27 達第 1 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

機構は、過敏性腸症候群（以下、「IBS」）は腹痛や便通異常等の自覚症状に基づいて診断される疾患であること、個々の患者で主訴が異なり、1 つの症状の改善が必ずしも治療の満足度に繋がらないことを踏まえると、第 III 相試験の主要評価項目の一つに、患者自身が判断する「IBS 症状の全般改善効果」を設定したことに特段問題はないと考えた。また、ラモセトロン塩酸塩（以下、「本薬」）の薬理作用、下痢型 IBS 患者の主訴の一つである下痢症状を改善することに臨床的意義があること及び男性の下痢型 IBS に対する効能・効果の承認後に評価指標を検討した製造販売後臨床試験（CL-500 及び CL-501 試験）成績も考慮すると、「便形状正常化」により本薬の特徴を示すことは可能と考えた。したがって、「全般改善効果の月間レスポンス率」及び「便形状正常化の月間レスポンス率」を第 III 相試験の主要評価項目としたことに特段問題はないと考えた。

第 III 相試験において、主要評価項目である「最終時点の IBS 症状の全般改善効果の月間レスポンス率」及び「最終時点の便形状正常化の月間レスポンス率」について、本薬群とプラセボ群との間に統計学的な有意差が認められた。

また、「腹痛・腹部不快感改善効果」、「便通状態改善効果」、「排便回数の週平均値」、「便意切迫感のなかった日数」、「残便感のなかった日数」及び「IBS-QOL-J の全体得点」についてもプラセボ群と比較して本薬群で有効性が示唆されており、主要評価項目と同様の傾向であることを確認した。

さらに、長期投与試験において、投与期間の長期化に伴い効果が低下する傾向はないことを確認した。

以上より、機構は、女性の下痢型 IBS 患者における本薬の有効性は示されたと判断した。

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

初回申請時に提出された男女の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 試験 (CL-201 及び CL-202 試験) における女性集団及び女性の下痢型 IBS 患者を対象とした 2 試験 (CL-701 及び CL-702 試験) を併合解析したデータにおける有害事象の発現状況において、プラセボ群と比較して本薬群合計では「硬便」、「便秘」及び「腹部膨満」の発現割合が高かった。しかしながら、いずれも軽度又は中等度であり、休薬等の対応により回復したこと、また男性の下痢型 IBS 患者において既知の副作用であり、添付文書において投与中に「硬便」及び「便秘」が認められた場合には患者の症状に応じて休薬等の適切な処置を行う等の注意喚起がなされており、そのような対応により現時点までの市販後の安全性に特段の問題は生じていないことから、男性の下痢型 IBS 患者と同様の安全対策を講じることで対応可能と考えた。

また、長期投与試験において、本薬の投与期間の長期化に伴い有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

以上より、機構は、女性の下痢型 IBS 患者に対する本薬の安全性は、男性の下痢型 IBS 患者に対する注意喚起に準じた対応をとることで許容可能と判断した。

ただし、女性における「硬便」及び「便秘」については、女性では男性と比較して発現割合が高いことを添付文書及び資材等に記載し、医療現場や患者へ適切に情報提供するとともに、今後も引き続き製造販売後調査等で情報収集する必要があると考えた。また、「虚血性大腸炎」及び心血管系障害の発現状況、並びに本薬の長期投与時における安全性についても製造販売後調査等で情報収集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。

(3) 効能・効果について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本薬の対象患者に女性の下痢型 IBS 患者を追加し、本薬の効能・効果を「下痢型過敏性腸症候群」とすることは妥当と考えた。

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、本薬の【効能・効果】を以下のとおり設定することは差し支えないと判断した。

【効能・効果】

下痢型過敏性腸症候群

(4) 用法・用量について

機構は、有効性及び安全性の検討結果から、本薬の通常用法・用量を第 III 相試験に準じて設定することに特段問題はないと考えた。

また、増量について、長期投与試験において、5 μ g に増量した例は 19 例と限られてはいるものの、投与開始 2 ヶ月目以降の「IBS 症状の全般改善効果月間レスポンス率」及び「便形

状正常化月間レスポンス率」とともに概ね維持されていること、投与 52 週後までの投与完了率が 81.5%（本薬 2.5 μ g 維持群 80.3%〈106/132 例〉及び 5 μ g 増量群 89.5%〈17/19 例〉）であったこと、長期投与に伴う有害事象の発現割合の増加はみられなかったことを勘案すると、IBS 症状に応じて 5 μ g に増量することに特段問題はないと考えた。なお、増量に際しては、男性に比べ女性では「硬便」及び「便秘」が多く認められていることから、男性に対する注意喚起と同様に、短期的な症状に応じた安易な増量を行わないことや、「便秘」及び「腹痛」が認められた場合は、休薬又は中止することも含め、安全性に十分配慮した用量調整が必要と考えた。

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、本薬の女性の過敏性腸症候群に対する〈用法・用量に関連する使用上の注意〉については申請のとおりとし、【用法・用量】を以下のように整備するよう申請者に求めたところ適切に対応されたため、これを了承した。

【用法・用量】

通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として 2.5 μ g を 1 日 1 回経口投与する。

なお、効果不十分の場合には増量することができるが、1 日最高投与量は 5 μ g までとする。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

用量調整を行う場合は 1 ヶ月程度の症状推移を確認してから実施すること。また、症状変化に応じた頻繁な用量調整を行わないようにすること。

(5) 医薬品リスク管理計画（案）について

機構は、申請者が提示した特定使用成績調査の実施計画骨子（案）に大きな問題はないが、長期使用時の安全性及び有効性、並びに心血管系障害の発現状況についても情報収集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、以下のような意見も出された。

- ・心血管系有害事象の発現状況について、テガセロドマレイン酸塩（本邦未承認）で認められた心血管系有害事象は女性患者においてみられたものであることから、製造販売後調査において重点調査項目として情報収集することが適切である。

機構は、上記の議論を踏まえ、医薬品リスク管理計画（案）を検討するよう申請者に求めた。申請者より、表 24 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項、表 25 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動、並びに表 26 に示す特定使用成績調査の実施計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

<表 24 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項>

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
・便秘・硬便	・虚血性大腸炎	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下での女性における有効性		

<表 25 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要>

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査 ・女性を対象とした特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・市販直後調査による情報提供 ・患者向け資材の作成と提供 ・医療従事者向け資材の作成と提供

<表 26 特定使用成績調査実施計画骨子（案）>

目的	市販後の使用実態下における本薬投与時の安全性、有効性及びその他適正使用に関する情報の把握を目的とする
調査方法	中央登録方式
対象患者	下痢型過敏性腸症候群（女性）患者
目標症例数	600 例
調査予定施設	約 120 施設
調査期間	2年6ヵ月間（登録期間：1年6ヵ月間）
観察期間	52 週間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（性別（女性）、年齢、体重、罹病期間、既往歴、合併症等） ・本薬の投与状況（1日投与量、1日投与回数及び時期、投与期間、服薬状況） ・前治療薬及び併用薬の投与状況（薬剤名、1日投与量〈有害事象発現症例のみ〉、投与期間、併用理由） ・有効性（臨床経過、全般改善度） ・検査実施状況（注腸 X 線造影検査、大腸内視鏡検査） ・有害事象（発現日、重篤度、処置、転帰、本薬との因果関係等） ・重点調査項目：便秘・硬便、虚血性大腸炎、心血管系有害事象の発現状況

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本薬は新効能・新用量医薬品としての申請であることから、今回追加する効能・効果及び用法・用量に対する再審査期間は4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果] 男性における下痢型過敏性腸症候群
（二重取消し線部削除）

[用法・用量] 男性における下痢型過敏性腸症候群
 通常、成人男性にはラモセトロン塩酸塩として5μgを1日1回経口投与する。
 なお、症状により適宜増減するが、1日最高投与量は10μgまでとする。
女性における下痢型過敏性腸症候群
 通常、成人女性にはラモセトロン塩酸塩として2.5μgを1日1回経口投与する。
なお、効果不十分の場合には増量することができるが、1日最高投与量は5μgまでとする。
（下線部追加）

[承認条件] 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。