

表 43 脂溶性ビタミンの推移（国内長期投与試験）

	登録時 (339 例)	4 週 (339 例)	12 週 (322 例)	24 週 (314 例)	36 週 (303 例)	52 週 (289 例)
血清ビタミン A 濃度 (IU/dL)	138.1±37.4	143.9±38.4	140.7±39.6	135.0±36.6	134.1±36.6	135.8±36.0
血清ビタミン D 濃度 (ng/mL)	18.7±6.8	18.9±6.3	19.6±6.6	18.7±5.9	17.2±4.6 ^{b)}	15.6±4.1 ^{c)}
血清ビタミン E 濃度 (mg/dL)	1.13±0.26	1.18±0.26	1.20±0.26	1.18±0.27 ^{a)}	1.18±0.25 ^{b)}	1.19±0.28
PT (sec)	12.2±0.7	12.2±0.7 ^{c)}	12.5±0.7	12.5±0.7	12.5±0.7 ^{d)}	12.6±0.7 ^{e)}
APTT (sec)	29.4±2.2	29.4±2.4 ^{c)}	29.9±2.4	29.6±2.4	28.9±2.5 ^{d)}	27.9±2.1 ^{e)}

平均値±標準偏差

a) 313 例、b) 302 例、c) 338 例、d) 299 例、e) 288 例

7.R.2.6 患者背景別の安全性について

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて、主な患者背景別の有害事象の発現状況は表 44 のとおりであった。

表 44 患者背景別の有害事象の発現状況（国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データ）

層別項目	カテゴリー	プラセボ群 (103 例)	本薬合計群 (192 例)
性別	男性	7.7 (1/13)	16.7 (5/30)
	女性	17.8 (16/90)	37.0 (60/162)
年齢	65 歳未満	14.7 (14/95)	33.1 (59/178)
	65 歳以上	37.5 (3/8)	42.9 (6/14)
BMI	25 kg/m ² 未満	13.2 (12/91)	33.7 (57/169)
	25 kg/m ² 以上	41.7 (5/12)	34.8 (8/23)
合併症	あり	21.2 (14/66)	34.6 (44/127)
	なし	8.1 (3/37)	32.3 (21/65)
既往歴	あり	11.8 (2/17)	40.5 (15/37)
	なし	17.4 (15/86)	32.3 (50/155)
IBS-C ^{a)}	基準に合致	8.0 (2/25)	26.7 (16/60)
	基準に不一致	19.2 (15/78)	37.1 (49/132)
観察期間第 2 週における SBM 回数	0	13.3 (2/15)	22.2 (4/18)
	1	10.0 (2/20)	31.4 (16/51)
	2	20.8 (10/48)	34.5 (29/84)
	3	17.6 (3/17)	41.0 (16/39)
	4	100 (3/3)	—
観察期間第 2 週における便秘の重症度 ^{b)}	なし	0 (0/3)	33.3 (1/3)
	軽度	—	25.0 (1/4)
	中等度	21.9 (7/32)	29.7 (19/64)
	重度	17.0 (9/53)	35.3 (30/85)
	きわめて重度	7.1 (1/14)	38.9 (14/36)
BSS に基づく便硬度	1～2	15.6 (10/64)	38.0 (41/108)
	3～5	20.8 (5/24)	30.3 (20/66)
肝機能検査値異常 ^{c)}	あり	14.3 (1/7)	35.7 (5/14)
	なし	16.7 (16/96)	33.7 (60/178)
eGFR	60 mL/min/1.73m ² 未満	0 (0/2)	14.3 (1/7)
	60～90 mL/min/1.73m ²	13.8 (8/58)	35.2 (37/105)
	90 mL/min/1.73m ² 以上	20.9 (9/43)	33.8 (27/80)

発現割合%（発現例数）

a) Rome III の診断基準に基づき判断

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

c) 本登録日の AST、ALT 又は総ビリルビンのいずれか一つが基準値を超えている場合

申請者は、女性における本薬の忍容性について、以下のように説明した。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて女性では男性と比較して有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、男性の症例数は限られていた。長期投与試験における有害事

象の発現割合は男性 77.2% (44/57 例) 及び女性 77.7% (220/283 例) であり、大きな違いは認められなかったこと、国内臨床試験において女性で男性と比較して特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないことから、女性においても本薬の忍容性に問題はないと考える。

機構は、以下のように考える。

国内第 II 相試験及び国内第 III 相試験の併合解析データにおいて女性で男性よりも有害事象の発現割合が高い傾向が認められたものの、女性で男性と比較して特定の有害事象の発現割合が増加する傾向は認められていないこと、男性及び女性いずれにおいても重度及び重篤な有害事象は認められていないこと、長期投与試験において男女で有害事象の発現割合に大きな差はなかったことから、現時点では女性においても本薬の忍容性に問題ないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、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。

便秘の薬物治療については医師が経験等に基づき患者の状態に応じて数種類の異なった作用機序の薬剤を用いているのが現状である。本邦では、古くから塩類下剤と刺激性下剤が多用されてきたが、塩類下剤の代表である酸化マグネシウムは、高マグネシウム血症のリスクのため特に高齢者では慎重な投与が必要であること、刺激性下剤には耐性と習慣性が知られており、あるいは大腸メラノーシス等の課題がある。上皮機能変容薬であるルビプロストンは悪心が副作用として報告されている (Neurogastroenterol Motil 23: 544-e205, 2011、Clin Gastroenterol Hepatol 13: 294-301, 2015)。このように、既存の薬剤には安全性及び長期使用に課題があることが知られている。本薬は、回腸末端部に発現している IBAT を阻害することで胆汁酸を大腸に流入させる。大腸管腔内で増加した胆汁酸は、大腸運動を亢進させ、さらに大腸管腔内へ水分及び電解質の分泌を促す (Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 282: G443-449, 2002、J Clin Invest 50: 1569-1577, 1971)。よって、本薬は、刺激性下剤がもつ運動亢進作用、及び塩類下剤等がもつ便中の水分量の増加作用の両方の薬理作用を兼ね備えた薬剤と考えられる (Ther Adv Gastroenterol 7: 167-175, 2014)。さらに国内臨床試験成績より、慢性便秘症患者の SBM 回数を増加させるだけでなく、CSBM 回数を増加させ、かつ便形状を改善し、また、長期にわたって有効性を示した。主な副作用は腹痛および下痢であるが、薬理作用に起因するものであり、その他に安全性上懸念される傾向は認められていない。以上から、本薬は、慢性便秘症の新たな治療選択肢になると考える。

機構は、慢性便秘症患者を対象とした国内臨床試験において有効性が示され (7.R.1 参照)、安全性も許容可能であることから (7.R.2 参照)、慢性便秘症患者に対する本薬の有用性は示されていると考える。本薬は既存薬と異なる作用機序を有していることから、慢性便秘症に対する治療選択肢の一つとなると考える。

7.R.4 効能又は効果について

申請者は、本薬の投与対象について、以下のように説明している。

本薬の投与対象は慢性便秘症を想定しているが、慢性便秘症のうち、器質性便秘は一般に便秘薬の適応ではないことから、本薬の投与対象ではないと考え、国内第 III 相試験において除外した。

症候性便秘及び薬剤性便秘については、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が有効性及び安全性の評価に大きく影響することが推測されることから、国内第 III 相試験からは除外した。しかしながら、大腸運動能低下の原因は異なるものの、症候性便秘及び薬剤性便秘の病態は機能性便秘と違いはないこと、本薬は回腸末端部において IBAT を阻害し、胆汁酸の再吸収を抑制することで、大腸内に流入する胆汁酸の量を増加させ、排便を促すことから、本薬の使用経験はないものの、症候性便秘及び薬剤性便秘に対しても効果は期待できると考え、本薬の投与対象になると想定している。

機構は、以下のように考える。

国内第 III 相試験において、慢性便秘症患者を対象に本薬の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性は許容可能であること（7.R.2 参照）から、本薬の効能・効果を「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とすることに特段問題ない。また、本薬の作用機序、実施した臨床試験の安全性データ等を勘案すると症候性便秘及び薬剤性便秘について、投与を制限する必要はない。ただし、申請者の説明にあるように原因疾患の多様性やその治療薬剤の種類により本薬の効果や安全性は異なることが想定されることから、症候性便秘及び薬剤性便秘に対する使用経験はない旨を注意喚起する必要がある。

本薬の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

① 本薬の服薬タイミングについて

申請者は、本薬の服薬タイミングについて、以下のように説明している。

本薬の作用機序は回腸末端部における胆汁酸の再吸収阻害であり、効率の良い効果発現のためには、食事等の刺激により胆汁酸が十二指腸に放出される以前に投与されていることが望ましい。日本人慢性便秘症患者を対象とした国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において、胆汁酸合成における中間体である C4 の血中濃度は、絶食時と比較して朝食前投与時で高かった（6.2.1 参照）。また、絶食時の本薬の C_{max} 及び AUC は朝食前投与時に比べて高かったこと（6.2.1 参照）、本薬は消化管内で直接作用し、血中濃度は薬効に影響しないことから（3.R.1 参照）、安全性の観点からも国内臨床試験ではより血中への移行量の少ない朝食前投与とすることとした。

国内臨床試験では本薬の投与タイミングは朝食前としたものの、胆汁酸は昼食、夕食後にも分泌されることから本薬は昼食又は夕食前の投与でも朝食前投与と同様の効果を示すと考えられ、本薬の投与タイミングは朝食前に限定せず食前とすることとした。

② 本薬の用法及び用量について

申請者は、本薬の用法及び用量について、以下のように説明している。

国内第 II 相試験において、プラセボ、本薬 5、10 又は 15 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前経口投与した結果、主要評価項目である「投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は、プラセボ群 2.60 ± 2.89 回、5 mg 群 3.50 ± 2.96 回、10 mg 群 5.66 ± 4.15 回、15 mg 群 5.59 ± 3.51 回であり、10 mg 及び 15 mg 群はほぼ同程度の変化量を示し、いずれもプラセボ群に対して有意差が認められた（表 23）。副次評価項目である「BSS に基づいた便硬度（平均値 $\pm$ 標準偏差）」について、本薬 10 mg 群では観察期間第 2 週において 2.25 ± 1.11 であったが、投与期間第 1 週は 4.00 ± 0.94 、投与期間第 2 週は 4.25 ± 1.03 となり理想的な便硬度である 4 に近い値を示した。

安全性については、いずれの群においても重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現は認められなかった。有害事象の発現割合はプラセボ群 15.0% (6/40 例)、本薬 5 mg 群 41.9% (18/43 例)、本薬 10 mg 群 30.8% (12/39 例) 及び本薬 15 mg 群 19.5% (8/41 例)、副作用の発現割合はプラセボ群 5.0% (2/40 例)、本薬 5 mg 群 32.6% (14/43 例)、本薬 10 mg 群 28.2% (11/39 例) 及び本薬 15 mg 群 17.1% (7/41 例) であり、有害事象及び副作用の発現割合に用量依存性は認められなかった (表 24 及び 25)。また、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は「腹痛」、「下痢」及び「腹部膨満」であったが、いずれも発現割合に用量依存性は認められなかった (表 25)。

以上より、国内第 III 相試験の用法及び用量を本薬 10 mg を 1 日 1 回 14 日間朝食前経口投与とすることとした。

国内第 III 相試験の結果、本薬群はプラセボ群に対する優越性が示され、安全性も許容可能であることから、国内第 III 相試験に準じて本薬の用法及び用量を、通常用量として本薬 10 mg 1 日 1 回投与と設定することは妥当と考える。

また、申請者は本薬の用量調節について、以下のように説明している。

国内長期投与試験では本薬の開始用量を 1 日 1 回 10 mg とし、2 週目以降は症状に応じて 5～15 mg の間で適宜増減することを可能としていた (7.3 参照)。

国内長期投与試験の最終 4 週間 (投与期間第 49～52 週間) における投与量の分布は 5 mg 群 29.9% (87/291 例)、10 mg 群 32.6% (95/291 例)、15 mg 群 36.1% (105/291 例)、5 又は 10 mg 群 0.7% (2/291 例) 及び 10 又は 15 mg 群 0.7% (2/291 例) であった。

また、国内長期投与試験の 52 週間における投与量のパターンについて、本薬 10 mg のみであった患者は 18.8% (64/340 例)、5 又は 10 mg であった患者は 35.0% (119/340 例)、10 又は 15 mg であった患者は 38.5% (131/340 例)、5～15 mg であった患者は 7.6% (26/340 例) であり、多くの患者で投与量が増減されていた。

本薬 5 mg 及び 15 mg が投与された患者はそれぞれ 145 例及び 157 例であり、各投与量が投与された日数 (平均値±標準偏差) は 5 mg が 201.8 ± 137.7 日、10 mg が 132.9 ± 142.0 日、15 mg が 209.8 ± 136.4 日であり、5 mg 及び 15 mg の投与日数は 10 mg よりも多かった。

最終 4 週間 (投与期間第 49～52 週間) に投与量の変更のなかった患者において、「投与期間第 52 週における投与量別の SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 45 のとおりであり、投与量別で SBM 回数の変化量に大きな違いはなく、本薬 5 mg 群及び 15 mg 群では 10 mg 群と同様に良好な SBM 回数の改善が認められた。

表 45 投与期間第 52 週における投与量別の SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量 (FAS)

	本薬 5 mg 群 (87 例)	本薬 10 mg 群 (95 例)	本薬 15 mg 群 (105 例)
観察期間第 2 週の SBM 回数	1.79±0.78	1.58±0.88	1.06±1.00
投与期間第 52 週の SBM 回数	5.06±2.06 ^{a)}	4.67±2.19 ^{b)}	4.04±2.72 ^{c)}
観察期間からの SBM 回数の変化量	3.28±2.26 ^{a)}	3.08±2.12 ^{b)}	3.00±2.61 ^{c)}

平均値±標準偏差 (例数)

a) 56 例、b) 61 例、c) 67 例

本薬の主な有害事象である「腹痛」及び「下痢」による減量は「腹痛」で 48 件、「下痢」で 21 件認められたが、減量することで投与を継続することが可能であった (7.R.2.3 参照)。また、初めて 15 mg

へ増量した際の増量前後における有害事象の発現割合は、増量前 7.6% (12/157 例) 及び増量後 8.9% (14/157 例) であり、15 mg への増量により有害事象の発現割合が増加する傾向はなかった。

以上より、症状に応じて本薬の用量を増減することは適切と考えた。

機構は、以下のように考える。

本薬の投与タイミングを食前とすること、本薬の用法・用量を国内第 III 相試験に準じて、通常用量として本薬 10 mg 1 日 1 回経口投与と設定することは差し支えない。また、国内長期投与試験に準じ、症状に応じて 5～15mg の範囲で適宜増減することも差し支えない。ただし、本薬投与例では「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められており、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、本薬投与中に「腹痛」及び「下痢」が発現した場合には症状に応じて減量又は休薬等の適切な処置を行うとともに、不必要に薬剤が曝露されないように漫然と継続投与しない旨添付文書で注意喚起する必要がある。

本薬の用法及び用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 既存の便秘治療薬との併用について

本薬と既存の便秘治療薬の併用が想定されることから、既存の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性について申請者に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。

本薬との併用が想定される既存の便秘治療薬として、便を軟化させる酸化マグネシウム及びルビプロストンは比較的高い頻度で本薬と併用されることが想定される。さらに、これら薬剤との併用においても十分な排便が認められない場合には、ビサコジル坐剤、センノシド及びピコスルファートナトリウム等の大腸刺激性下剤が併用されると想定される。

国内臨床試験において、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に、救済薬としてビサコジル坐剤の使用を認められていた。本薬投与期間中に救済薬を 1 回以上使用した患者割合は国内第 II 相試験で 5.7% (7/123 例)、国内第 III 相試験で 2.9% (2/69 例)、国内長期投与試験で 40.6% (138/340 例) であったことから、製造販売後において本薬と既存の便秘治療薬の併用が必要な患者が一定数存在すると考える。

本薬は、既存の便秘治療薬とは異なる作用機序を有することから、既存の便秘治療薬との併用により有効性に問題が生じる可能性は低いと考える。国内長期投与試験において、本薬投与期間中に便秘に対する救済薬を 1 回以上使用した患者及び救済薬未使用の患者における「投与期間第 52 週における SBM 回数の観察期間第 2 週からの変化量」はそれぞれ 3.02 ± 2.47 回及び 3.21 ± 2.34 回であり、救済薬を使用した患者においても本薬の効果は維持されていた。

安全性について、国内臨床試験において、本薬は薬理作用の延長である「腹痛」及び「下痢」以外に安全性上懸念される事象は認められていないことから、既存の便秘治療薬との併用により安全性に問題が生じる可能性は低いと考える。本薬投与期間中に救済薬を 1 回以上使用した患者及び救済薬未使用の患者における有害事象の発現割合は、国内第 II 相試験で 28.6% (2/7 例) 及び 31.0% (36/116 例)、国内第 III 相試験で 0% (0/2 例) 及び 40.3% (27/67 例)、国内長期投与試験で 77.5% (107/138 例) 及び 77.7% (157/202 例) であり、救済薬使用による有害事象の発現割合の増加は認められなかった。

以上から、本薬と既存の便秘治療薬併用時には「腹痛」及び「下痢」の症状に応じて本薬又は既存の便秘治療薬の用量を適宜増減する必要はあるものの、現時点では臨床上特段大きな問題が生じる可能性は低いと考える。

機構は、他の便秘治療薬併用時の有効性及び安全性については現時点において特段問題ないことを確認した。ただし、国内臨床試験において併用が可能とされていた便秘治療薬はビサコジル坐剤に限られていたこと、臨床現場では様々な便秘治療薬が併用される可能性が想定されることから、他の便秘治療薬併用時における安全性及び有効性については製造販売後の調査等で引き続き情報収集する必要がある。

7.R.7 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 46 のような使用成績調査を計画している。

表 46 使用成績調査計画骨子（案）

目 的	慢性便秘症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性便秘症患者
目標症例数	3,000 例
調査期間	3 年 6 カ月間（登録期間：3 年間）
観察期間	4 週間
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、罹患期間、合併症、既往歴等） ・ 本薬投与状況（投与期間、1 日投与量、投与タイミング、中止理由） ・ 便秘治療のための前治療薬及び併用薬の状況（前治療薬及び併用薬の有無、薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間） ・ 有効性（SBM 回数、CSBM 回数、BSS に基づく便硬度等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・ 臨床検査

機構は、本薬は長期にわたり繰り返し投与されることが想定されるため、投与期間や間歇的な繰り返し使用の状況（再治療に至るまでの平均期間、再治療状況等）及び長期にわたり繰り返し使用され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、以下の点についても情報収集し、検討すべきと考えるが、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。

- ・ 既存の便秘治療薬との併用時における安全性及び有効性について
- ・ 本薬との相互作用（既存の便秘治療薬以外の併用薬、合併症）について

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1、CTD 5.3.5.1-3、CTD 5.3.5.2-1）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。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の慢性便秘症に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目はエロビキシバット水和物を有効成分とする錠剤であり、慢性便秘症における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、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。

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

審査報告 (2)

平成 29 年 11 月 15 日

申請品目

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

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

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

- ・本薬は胆汁酸の再吸収を抑制し便秘改善作用を発揮することから、重篤な肝障害（胆道閉塞や胆汁酸分泌低下等）を有する患者では本薬の効果が期待できない場合が想定されるため、その旨注意喚起する必要がある。

機構は、専門委員の意見を踏まえ、添付文書において、本薬は重篤な肝障害により小腸への胆汁酸排泄が低下又は全くない患者等では効果が期待できない場合がある旨を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、これを了承した。

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

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

＜効能又は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い。

【用法及び用量】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告（1）の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本薬の医薬品リスク管理計画（案）について、表 47 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 48 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を実施すること並びに表 49 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 47 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
・該当なし	・該当なし	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

表 48 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
・市販直後調査 ・特定使用成績調査	・市販直後調査による情報提供

表 49 特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	慢性便秘症患者を対象に、使用実態下における本薬の安全性及び有効性等を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	慢性便秘症患者
目標症例数	3,000 例（4 週時点で投与継続されている少なくとも 300 例を 52 週間観察する）
調査期間	4 年 7 カ月間（登録期間：3 年間）
観察期間	4 週間（4 週時点で投与継続されている少なくとも 300 例は 52 週間観察）
主な調査項目	・ 患者背景（年齢、性別、罹患期間、合併症、既往歴等） ・ 本薬投与状況（投与期間、1 日投与量、投与タイミング、中止理由） ・ 便秘治療のための前治療薬の状況（前治療薬の有無、薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間） ・ 併用薬の状況（併用薬の有無、薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間） ・ 有効性（SBM 回数、CSBM 回数、BSS に基づく便硬度等） ・ 有害事象（発現日、重篤性、転帰、本薬の中止の有無、本薬との因果関係等） ・ 臨床検査

2. 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、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。本品目は新有効成分含有医薬品であることから、再審査期間は 8 年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

〔用法及び用量〕

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

〔承認条件〕

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ANCOVA	Analysis of covariance	共分散分析
ApoE	Apolipoprotein E	アポリポたん白質 E
APTT	Activated partial thromboplastin time	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度－時間曲線下面積
BCRP	Breast cancer resistance protein	乳癌耐性たん白質
BMI	Body mass index	体格指数
BSS	Bristol stool scale	ブリストル便形状スケール
C4	7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one	7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン
Caco-2 細胞	Human colon carcinoma cell line Caco-2	ヒト結腸癌由来 Caco-2 細胞株
COX-1	Cyclooxygenase-1	シクロオキシゲナーゼ-1
CPT-P1 細胞		P-gp をノックダウンした Caco-2 細胞株
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CPK	Creatine phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CSBM	Complete spontaneous bowel movement	残便感を伴わない自発排便
CYP	Cytochrome P450	シトクロム P450
DMSO	Dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
ED ₅₀	50% effective dose	50%有効量
eGFR	estimate glomerular filtration rate	推定糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL	High-density lipoprotein	高比重リポたん白質
HEK293 細胞	Human embryonic kidney cell line HEK293	ヒト胎児腎細胞由来 HEK293 細胞株
HEPES	2-[4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl]ethanesulfonic acid	2-[4-(2-ハイドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]エタンスルホン酸
hERG	Human ether- α -go-go related gene	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IBAT	Ileal bile acid transporter	回腸上皮細胞の胆汁酸トランスポーター
IBS-C	Irritable bowel syndrome with constipation	便秘型過敏性腸症候群
IC ₅₀	Half maximal inhibitory concentration	50%阻害濃度
ICH	International council for harmonisation of technical requirements for pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
K _i	Half-maximal inactivation rate concentration	k _{inact} の半分に達する薬物濃度

K _i	Inhibition constant	阻害定数
k _{inact}	Maximal inactivation rate concentration	最大不活性化速度定数
L5178Y 細胞	The mouse lymphoma L5178Y cell line	マウスリンパ腫細胞
LBAT	Liver bile acid transporter	肝細胞の胆汁酸トランスポーター
LC/MS	Liquid chromatography with mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LDL	Low-density lipoprotein	低比重リポたん白質
logP	Partition coefficient	分配係数
M2	Metabolite2	エロビキシバットのブチル側鎖部分が水酸化された一水酸化体 (モノヒドロキシエロビキシバット、主代謝物)
M3	Metabolite3	エロビキシバットのブチル側鎖部分が水酸化された一水酸化体 (モノヒドロキシエロビキシバット、主代謝物)
MATE	Multidrug and toxic extrusion transporter	多剤排出輸送体
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MS	Mass spectrum	質量スペクトル
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
NK ₂	Neurokinin(Tachykinin) 2 receptor	タキキニン 2 型受容体
OAT	Organic anion transporter	有機アニオン輸送体
OATP	Organic anion transporting polypeptide	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	Organic cation transporter	有機カチオントランスポーター
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
P-gp	P-glycoprotein	P-糖たん白質
PKa	Acid dissociation constant	酸解離定数
PT	Prothrombin time	プロトロンビン時間
PTP	Press through packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
Rome III	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Gastroenterology 130 : 1480-1491, 2006)
Rome IV	—	機能性消化管障害に関する国際的なワーキンググループである Rome 委員会が提唱する基準 (Bowel Dis Gastroenterol 150: 1393-1407, 2016)
SBM	Spontaneous bowel movement	自発排便 (レスキュー緩下剤投与後 24 時間以内の排便を除く)
⁷⁵ SeHCAT	Tauro-23-[⁷⁵ -Se]seleno-25-homocholeic acid	タウリン抱合型セレン標識ホモコール酸
sst ₂	Somatostatin receptor type 2	ソマトスタチン受容体 2 型
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
UV	Ultraviolet	紫外線

WBP	Whole body plethysmography	全身プレチスモグラフィー
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本薬	—	エロピキシパット