

ゲーフィス錠 5 m g に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、
E Aファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

E Aファーマ株式会社

目 次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2	便秘の背景と薬物治療.....	3
1.5.3	開発の経緯	5
1.5.4	特徴及び有用性.....	12
1.5.5	申請する効能・効果、用法・用量.....	12
1.5.6	参考文献	12

略号一覧

略号	内容
AJG533	エロビキシバット (Elobixibat) の開発コード
Albireo 社	Albireo AB
社	
C4	7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン
CYP	チトクローム P450
社	
HDL	高比重リポ蛋白
IBAT	回腸の胆汁酸輸送体
JPAC-QOL	日本語版便秘特異的な QOL 評価尺度
LDL	低比重リポ蛋白
P-gp	P-糖たん白質

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起源又は発見の経緯

AJG533 は、2011 年に [] 社で創製された胆汁酸トランスポーター阻害剤である。AJG533 は、血中の脂質低下作用による高脂血症改善薬の探索において見出された化合物を基に構造展開され、*in vitro* の Ileal Bile Acid Transporter（以下、IBAT）阻害活性において、高活性をもつ化合物として発見された。

胆汁酸製剤が下痢を生じること、回腸の疾病では、過剰な胆汁が大腸に到達して下痢を引き起こすことが知られている^{1)・2)}。また、胆汁酸は、大腸内において水分及び電解質を分泌し、さらに消化管運動を亢進させることが知られている³⁾。よって、大腸内の胆汁酸の量を増加することができれば、便秘を治療できることが期待される。

AJG533 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、排便を促すと考えられる³⁾。既存薬にない作用機序を持つことから、便秘治療の新たな選択肢になると期待される。

1.5.2 便秘の背景と薬物治療

1.5.2.1 便秘の定義、分類及び疫学

便秘とは、便が大腸内に長期間に渡って滞留し、排便が順調に行われていない状態を示す。一般的には排便回数の減少、排便間隔の乱れ、便の硬さの変化、排便困難感・残便感等の症状で診断されているが、本邦において明確な定義はない⁴⁾。国際的には、2006 年 5 月に発表された Rome III 診断基準による機能性便秘の定義が用いられてきた⁵⁾（表 1.5-1）。なお、2016 年 5 月に Rome IV が発表されたが、機能性便秘の診断基準は Rome III と同様である⁶⁾。

便秘の分類を図 1.5-1 に示した。我が国では、以前より原因による分類が使用される頻度が多いため、機能性便秘、過敏性腸症候群（便秘型）、症候性便秘、薬剤性便秘及び器質性便秘に分けられる⁷⁾。国際的には、排便回数減少を特徴とする大腸通過遅延型と排便困難を主症状とする便排出障害といった病態による分類が一般的である。しかしながら、病態による分類を行うためには大腸通過時間検査や排便造影検査等の専門的検査が必要であるため、本邦では専門施設において研究目的で施行されているにすぎない⁸⁾。なお、本邦での本薬の臨床開発を進めるにあたっては、対象とする患者を明確にするため、組み入れ基準の設定において、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考とした。また、薬剤治療に関して、過敏性腸症候群（便秘型）と機能性便秘で大きな差はないことから、過敏性腸症候群も組み入れ対象に含めた⁹⁾。

本邦における便秘の有訴数は、平成 25 年国民生活基礎調査によると、人口 1000 人につき女性 48.7 人、男性 26.0 人と女性に多く、60 歳を超えてから男女ともに加齢に伴う増加を認める¹⁰⁾。この有訴数を単純に人口に当てはめると、実に 450 万人以上の国民が何らかの便秘の訴えを有していることとなる。男性よりも女性に多く、明らかな性差が見られる。特に 50 歳以下の若年者では女性比率が高いが、男女とも加齢とともに有病率は増加し、70 歳以降の高齢になると特に男性の比率が増え性差がなくなる傾向にある。一方、便秘で受診している総患者数は、平成 26 年患者調査によると、20.9 万人（女性 14.1 万人、男性 6.8 万人）である。年齢別では 65 歳以上が 10.8

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

万人と、受療患者としても女性あるいは高齢者の比率が高いことが示されている¹¹⁾。このように、女性に便秘が多い原因は、腹筋力が弱いことや月経、妊娠が関与しているとも言われ、黄体ホルモン分泌による蠕動運動の抑制や水分・塩分の吸収への影響が考えられている¹²⁾。一方、高齢者では、腹筋力の低下、腸の蠕動運動の低下、食事量・内容の変化等により、便秘になりやすいことが知られている^{13), 14)}。

便秘の種類ごとの患者数についての客観的な全国統計はないが、5155 人の国民を対象としたインターネット調査によると、自分自身が便秘であると自己判断した人数は、全体の 28.4%を占め、その内訳は機能性便秘が 52.2%、過敏性腸症候群（便秘型）が 9.5%であった¹⁵⁾。機能性便秘の患者は比較的多いことが推測される。また、本調査結果において、便秘の対処として、水分摂取や食事内容の変更、運動又は OTC 薬等で対処している人が多く、医療機関を受診する割合は全体の 4.7%と低いことが示されている。

表 1.5-1 機能性便秘の診断基準〔Rome III（2006 年）〕

1. 以下の症状の 2 つ以上がある
a. 排便の 25%にいきみがある
b. 排便の 25%に兎糞状便または硬便がある
c. 排便の 25%に残便感がある
d. 排便の 25%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%に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤底圧迫など）
f. 排便回数が週に 3 回未満
2. 下剤を使わないときに軟便になることは稀
3. 過敏性腸症候群（IBS）の基準を満たさない

6 ヶ月以上前から症状があり、最近 3 ヶ月間は上記の基準を満たしていること

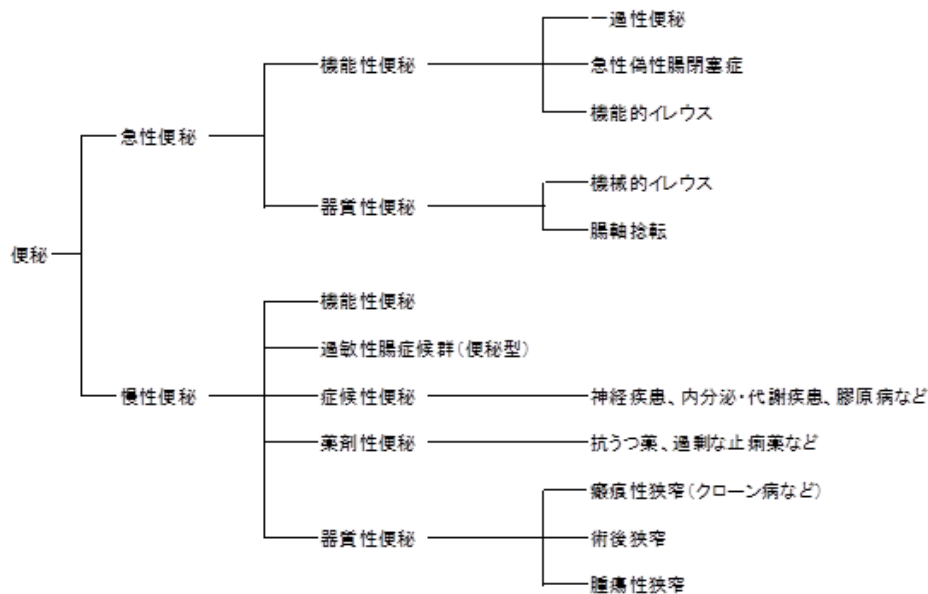


図 1.5-1 慢性便秘の種類

1.5.2.2 便秘の薬物治療の現状と問題点

医師による便秘の治療には生活・食事指導、薬物治療、バイオフィードバック療法、手術治療等が用いられる。このうち生活・食事指導と薬物治療が、便秘の標準治療であるが、治療指針がなく統一されていないため、医師の経験等に基づいた治療がなされているのが現状である¹⁶⁾。

文献をもとに主な便秘治療薬一覧を表 1.5-2 にまとめた^{16) ,17) ,18) ,19) ,20)}。便秘の薬物治療にはカルメロースナトリウム等の膨張性下剤、ジオクチルソジウムスルホサキシネート・カサンスラノール等の浸潤性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウム等の刺激性下剤、酸化マグネシウム等の塩類下剤が古くから使用されており、本邦においては、古くから塩類下剤と刺激性下剤が多用されてきた。しかし、塩類下剤で代表的な薬剤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高齢者には慎重投与が必要であること²¹⁾、刺激性下剤では長期服用に伴う習慣性や耐性等の問題があるため、長期処方推奨されていない。ルビプロストンは、本邦唯一の慢性便秘治療薬として 2012 年に上市され現在使用されているが、悪心が高頻度で認められている。

慢性便秘の薬物治療では、下剤の選択にあたり、画一的にならずにそれぞれの下剤の特徴を把握し、患者の病態や特徴に応じた使い分けが必要であり、効果が得られない場合には異なる作用機序の薬剤に変更することが効果的なこともある^{17) ,18)}。したがって、これまでの薬剤と作用機序が異なり、効果が高く、長期間安全に使用できる新規薬剤が望まれている。

表 1.5-2 主な便秘治療薬の特徴と注意点

分類	代表的治療薬	特徴と注意点
大腸刺激性下剤	センノシド、センナ ピコスルファートナトリウム ビサコジル	効果は強力。 耐性・習慣性の問題あり、長期連用は避ける。
塩類下剤	酸化マグネシウム	安全性は比較的高く、長期使用に適している。 十分な効果が得られる。 重篤な腎疾患、心疾患では注意する。
膨張性下剤	カルメロースナトリウム	安全性が高く長期使用に適している。 効果はそれほど高くない。 やや服用しづらい。
浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサキシネート・ カサンスラノール	効果はあまり高くなく、他剤と併用する。
糖類下剤	ラクツロース	肝疾患治療薬であるが、下剤効果も確認されている。 婦人科・小児科領域に限定される。
上皮機能変容薬 (分泌性下剤)	ルビプロストン	腸管内への水分分泌を促進し、排便を促進する。 副作用として悪心が高頻度で認められる。

1.5.3 開発の経緯

AJG533 の開発の経緯図を表 1.5-3 に示した。

20 年、 社がスウェーデンにて健康成人による第 I 相試験を開始した。その結果、低用量の AJG533 の投与によって、下痢を含む消化器症状が多くの特験者に認められたことから、新規便秘治療薬としての開発の発端になった。20 年、Albireo 社が AJG533 の開発を 社

■■■■■、スウェーデンにて慢性特発性便秘患者による第Ⅰ相試験を開始した。2009年、Albireo社が米国で実施した慢性特発性便秘患者による第Ⅱ相試験において、AJG533は用量に依存した自発排便回数の増加を示すとともに、安全かつ忍容性に優れていたことから、有用性の高い薬剤になると期待された²²⁾。2012年4月、味の素製薬株式会社（現EAファーマ株式会社）は、慢性便秘治療薬として本邦における開発を開始した。

本邦では、2013年4月に第Ⅰ相試験、2014年7月に後期第Ⅱ相試験、2015年10～11月に第Ⅲ相試験及び長期投与試験を開始した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-3 開発の経緯図

資料項目	試験区分	試験種	地域
第3部	原薬	規格及び試験方法	日本
		安定性	日本
	製剤	規格及び試験方法	日本
		安定性	日本
第4部	薬理試験	効力を裏付ける試験	日本および海外
		副次的薬理試験	海外
		安全性薬理試験	海外
	薬物動態試験	吸収	日本および海外
		分布	海外
		代謝	海外
		排泄	日本
	安全性試験	単回投与毒性試験	海外
		反復投与毒性試験	海外
		遺伝毒性試験	海外
		生殖発生毒性試験	海外
		がん原性試験	海外
第5部	臨床試験	第Ⅰ相	日本
		第Ⅱ相	日本
		第Ⅲ相	日本
		長期投与	日本
		第Ⅰ相	海外
		第Ⅱ相	海外
		薬物相互作用試験	海外

評価資料
参考資料

★日本で実施

1.5.3.1 品質の概要

本薬の物理的・化学的性質を解明し、規格及び試験方法を設定した。本薬は、長期保存試験及び加速試験で安定であったことから、「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）に基づき、長期保存試験の試験成績（18 箇月）
〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇 箇月間をリテスト期間として設定した。なお、長期保存試験は 〇〇 箇月まで試験継続中である（20〇〇 年 〇〇 月に試験終了予定）。

本薬を有効成分とする錠剤（以下、本剤）を開発し、規格及び試験方法を設定した。本剤は、長期保存試験及び加速試験で安定であったことから、「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）に基づき、長期保存試験の試験成績（18 箇月）
〇〇〇〇〇〇〇〇 〇〇 箇月間を有効期間として設定した。なお、長期保存試験は 〇〇 箇月まで試験継続中である（20〇〇 年 〇〇 月に試験終了予定）。

1.5.3.2 非臨床試験の概要

1.5.3.2.1 薬理試験

効力を裏付ける試験の結果から、エロビキシバットを経口投与した場合、回腸末端部において管腔側から IBAT を阻害することにより胆汁酸吸収を抑制し、大腸に流入する胆汁酸の量を増加させる。その結果、大腸管腔内で増加した胆汁酸が水分及び電解質を大腸管腔側へ分泌すること、さらに消化管運動亢進作用を発現することで大腸輸送能を亢進させ、便秘治療効果を発揮すると考えられた。

安全性薬理試験の結果から、臨床用量を投与した場合のヒト血漿中薬物濃度域では、臨床において標的組織以外の中枢神経系、心血管系、呼吸器系、胃腸管系及び腎・泌尿器系に対する作用が発現する可能性は低いと判断された。

1.5.3.2.2 薬物動態試験

薬物動態試験において、ラットに ^{14}C 標識体（ ^{14}C -エロビキシバット）を経口投与したとき放射能の大部分は消化管内に認められ、放射能の組織分布は限定的であった。放射能の消化管からの吸収率は 8.2% であり、静脈内投与した放射能の 94.6% が胆汁中に排泄されたことから、経口投与により一部吸収されたエロビキシバットは主に胆汁を介して排泄されるが、大部分は消化管から吸収されず糞中に排泄されると考えられた。

外国人健康成人男性に ^{14}C -エロビキシバットを単回経口投与したとき、血漿中には代謝物は認められず微量の未変化体のみが存在し、糞中では微量の代謝物（一水酸化体の 4 種類の異性体混合物として 3.16%）以外は未変化体（96.06%）が大部分を占めていた。また、投与 144 時間後までの尿中にはほとんど放射能が排泄されず（投与量の 0.00~0.02%）、糞中に投与量の 103.13% が排泄されたことから、ヒトにおいても経口投与されたエロビキシバットは、ほとんど代謝を受けず未変化体のまま糞中に排泄されると考えられた。

1.5.3.2.3 安全性試験

マウス、ラット及びイヌの単回投与毒性試験では、良好な忍容性が認められ、概略の致死量はマウス及びラットでは 2000 mg/kg より高い用量、イヌでは 140 mg/kg より高い用量であった。

反復投与毒性試験では、マウス 13 週間経口投与毒性試験において非常に高い月量の投与条件下で肝臓に関連する所見が認められた。臨床曝露量との比較において、非常に高い曝露条件下での変化であり、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。また、イヌの 4 及び 13 週間経口投与毒性試験で認められた頻回の嘔吐は毒性変化と考えられたが、52 週間経口投与毒性試験では回数の減少がみられ、全身状態の悪化を示唆する変化も認められなかったことから、重篤な毒性ではないと考えられた。無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。その他に認められた変化はいずれもエロビキシバットの薬理学的作用に関連する変化、毒性学的意義の乏しい変化又はエロビキシバット投与に関連する二次的な影響と考えられた。

遺伝毒性及びがん原性は認められなかった。

生殖発生毒性の評価において、受胎能及び胚・胎児発生に対するエロビキシバットの影響は認められなかった。ラットの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、非常に高い曝露条件下で母体毒性並びに F1 出生児の生存性、成長及び発達に影響がみられたが、無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。

実施した毒性試験において、重篤と考えられる毒性又は目的とする適応症へのエロビキシバットの使用を制限するような毒性は認められなかった。

1.5.3.3 臨床試験の概要

本申請における臨床データパッケージとして、評価資料としては国内における第 I 相試験 (AJG533/CP1)、第 II 相試験 (AJG533/ET1)、第 III 相試験 (AJG533/CT1)、長期投与試験 (AJG533/LT1) 及び外国臨床薬物相互作用試験 (000132) を含めた。また、より多くの安全性情報を収集する観点等から、参考資料として外国第 I 相試験 (D1240C00001、A3309-001、A3309-004)、外国第 II 相試験 (A3309-002、A3309-003) 及び脂質異常症患者を対象とした外国第 II 相試験 (A3309-005) を臨床データパッケージに含めた。

1.5.3.3.1 外国薬物相互作用試験 (000132)

In vitro 薬物相互作用試験において、エロビキシバットは CYP3A4/5 及び P-糖たん白質 (以下、P-gp) に対して、それぞれの典型基質の代謝又は輸送の阻害作用を示した。[] 社により、米国にて健康な男女被験者を対象にエロビキシバット 10 mg を経口投与した際の、CYP3A4 の基質であるミダゾラム及び P-gp の基質であるダビガトランエテキシラートとの薬物相互作用の検討を目的とした第 I 相試験が実施された。その結果、エロビキシバットを単回併用投与したとき、P-gp に対して軽度な阻害作用を有する可能性が示された。なお、同試験において、エロビキシバットを 5 日間反復投与したとき、CYP3A4 について臨床上意味のある薬物相互作用は認められなかった。

1.5.3.3.2 国内第Ⅰ相試験 (AJG533/CP1)

日本人慢性便秘患者を対象として、AJG533 2.5、5、10、15 及び 20 mg 又はプラセボを単回経口投与した際の安全性、薬物動態及び食事の影響をクロスオーバー法にて検討した。各投与群において単回投与の安全性が確認された後、14 日間の反復投与時の安全性を検討した。また、併せて薬物動態及び薬力学的検討を行った。なお、有効性に関する探索的検討も行った。

薬物動態の検討結果から、2.5～20 mg の範囲で用量増加に従った曝露量の増加がみられ、朝食摂取により曝露量は約 20～30%に低下した。また、反復投与により 2.5、10 及び 20 mg の用量では蓄積性はみられず、5 及び 15 mg の用量では蓄積性がみられたものの、15 mg の用量では投与 8 日目には定常状態に達していると考えられた。薬力学的検討においては、血清中 LDL-コレステロール濃度の低下及び血漿中 C4 濃度の上昇が認められた。血清中 HDL-コレステロール濃度には一定の傾向はみられなかった。有効性の探索的検討では、2.5 mg の用量から自発排便回数の変化量の増加がみられ、投与から 24 時間以内にほとんどの被験者で自発排便が認められた。有害事象の発現頻度に用量に従った増加はみられず、20 mg 反復投与において、下痢の発現頻度が高かったもののいずれも軽度の事象であったことから、AJG533 は 20 mg まで忍容性が認められたと判断した。

1.5.3.3.3 国内第Ⅱ相試験 (AJG533/ET1)

日本人慢性便秘患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、AJG533 5、10 及び 15 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の有効性、安全性及び用量反応性について検討した。主要評価項目は、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量とした。AJG533 10 mg 群、15 mg 群は、主要評価項目及び完全自発排便回数の変化量や便硬度等の多くの副次評価項目においてプラセボ群に対して有意な効果を示し、AJG533 を 1 日 1 回 10 及び 15 mg 経口投与の慢性便秘患者に対する有効性が示唆された。便秘の重症度等において 15 mg 群は 10 mg 群に比べてより改善方向の値を示したが、10 mg 群と 15 mg 群の効果に明らかな差は認められなかった。5 mg 投与は、効果は示唆されるものの 10 mg 又は 15 mg 投与に比べ劣るものと考えられた。

安全性に関しては、AJG533 投与により腹痛、下痢等の胃腸障害が発現したが、重篤な有害事象、重度な有害事象は認められなかったことから、慢性便秘患者への AJG533 の 1 日 1 回 14 日間経口投与において、15 mg までの忍容性は許容し得るものと考えられた。

これらのことから、AJG533 1 日 1 回経口投与における臨床推奨用量は 10 mg と判断した。

1.5.3.3.4 国内第Ⅲ相試験 (AJG533/CT1)

日本人慢性便秘患者を対象として、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、AJG533 10 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の AJG533 のプラセボに対する優越性を検証するとともに、安全性を検討した。

主要評価項目として設定した「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」において、AJG533 群のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、完全自発排便回数の変化量や便硬度等の副次評価項目においても AJG533 群はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、AJG533 を 1 日 1 回 10 mg 経口投与の慢性便秘症に対する有効性が示された。

主な有害事象は腹痛、下痢の胃腸障害であり、死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、重度な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象が4例に発現したが、1例の腹痛が中等度であった以外はいずれも軽度であり、投与中止により回復した。これらの安全性の結果から、慢性便秘患者への AJG533 を1日1回 10 mg 経口投与の忍容性に問題はないと考えられた。

1.5.3.3.5 国内長期投与試験 (AJG533/LT1)

日本人慢性便秘患者を対象とし、AJG533 を1日1回 52 週間経口投与した際の有効性、安全性を検討した。

AJG533 の初期投与量として 10 mg を1日1回 7 日間投与し、それ以降は症状に応じて1日1回、5、10 又は 15 mg の間で適宜増減することにより、85%以上の被験者が 52 週間の投与を完了した。AJG533 の自発排便回数、完全自発排便回数等の便秘に関連する改善効果は投与期間第1週より認められ、投与第 52 週まで良好に維持された。また、投与 52 週までの排便に関する満足度及び JPAC-QOL による QOL 評価において、投与期間が長くなるのに伴い各スコアがより改善する傾向を示した。

有害事象発現率は 77.6% (264/340 例) で、主な有害事象は腹痛、下痢等の胃腸障害であった。死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 1.5% (5/340 例) で、内1例で発生した単径ヘルニア以外は治験薬との因果関係が否定された。重度の有害事象は 0.3% (1/340 例) に認められ、発現した事象はマイコプラズマ性肺炎1例で、治験薬との因果関係は否定された。中等度の有害事象は 5.9% (20/340 例)、因果関係が否定できない中等度の有害事象は 1.5% (5/340 例) に認められた。その他の有害事象は軽度であった。なお、投与中止に至った有害事象の発現率は 6.8% (23/340 例) であった。

以上の結果から、AJG533 は1日1回 5～15 mg の投与で 52 週間に渡って安定した便秘の改善を示し、安全性及び忍容性に問題はないものと考えられた。

1.5.3.3.6 治験相談

AJG533 の開発においては、下記に示すように、各臨床試験開始前に、医薬品医療機器総合機構（以下、機構）と治験相談を行い、得られた機構意見を踏まえて開発計画を策定し、開発を進めた。

■■■■■ | ■■■■■ 相談（オーファン以外）（平成■■年■■月■■日、■■■■■）にて、■■■■■ | ■■■■■ を相談した。その結果、■■■■■ | ■■■■■ について、機構意見を得た。

■■■■■ | ■■■■■ 相談（オーファン以外）（平成■■年■■月■■日、■■■■■）にて、■■■■■ | ■■■■■ | ■■■■■ を相談した。その結果、■■■■■ | ■■■■■ について受け入れ可能との機構意見を得たが、■■■■■ | ■■■■■ についての機構意見も得た。また、■■■■■ | ■■■■■

■■■■■ | ■■■■■ について受入可能との機構意見を得た。

■■■■■ 相談（平成■■年■■月■■日、■■■■■）にて、■■■■■ に関する■■■■■ | ■■■■■ を相談し、特に異論がないとの機構意見を得た。

1.5.4.1 本薬の特徴及び有用性

1.5.4.1 本薬の特徴及び有用性

- (1) 新規作用機序で腸管局所に作用する慢性便秘治療薬である。
- (2) 慢性便秘症に対して高い有効性を示す。
- (3) 長期投与においても安定した慢性便秘症の改善効果が認められ、忍容性は良好である。
- (4) QOL の改善が認められる。

AJG533 は、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を効能・効果として承認申請をおこなう。現在、国内で同適応を取得している薬剤はルビプロストンのみである。AJG533 は、慢性便秘患者の自発排便回数を増加させるだけでなく、完全自発排便回数を増加させ、かつ便硬度を改善する等、優れた有効性を示すことから、満足度の高い排便効果が期待できる。また、既存の便秘薬にはない新規メカニズムによる排便を促すことから、これら薬剤に十分な効果が得られない患者や副作用により薬剤を変更する必要がある患者に対して、新たな選択肢が提供できる。さらに、AJG533 は、長期投与において、患者の状態に応じて適宜増減することで、有効かつ安全に使用できる薬剤である。よって、AJG533 は「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」の患者に対して、満足度の高い慢性便秘治療薬になり得ると考えている。

以上の品質、非臨床試験及び臨床試験の成績から、以下に示す効能・効果、用法・用量にて AJG533 の製造販売承認申請を行う。

用法・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。

- 1) Iser JH, Sali A. Chenodeoxycholic Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. *Drugs*. 1981; 21: 90-119.
- 2) Mitchell WD, Findlay JM, Prescott RJ, Eastwood MA, Horn DB. Bile acids in the diarrhoea of ileal resection. *Gut*. 1973; 14: 348-53.

- 3) Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. *Ther Adv Gastroenterol*. 2014; 7(4): 167-75.
- 4) 富田寿彦, 田村彰朗, 三輪洋人. 慢性便秘の疾患定義と分類、各分類における病態. 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 医薬ジャーナル社. 2015: 36-45.
- 5) 福土審, 本郷道夫, 松枝啓. ROME III [日本語版]. 協和企画, 東京. 2008; 322.
- 6) Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterol*. 2016; 150: 1393-407.
- 7) 三浦総一郎, 高本俊介. 便秘の病因、病態. 便秘の薬物療法. 協和企画, 東京. 2007; 3-8.
- 8) 大草敏史. 慢性便秘とは. *Medicina*. 2016; 53(9): 1316-8.
- 9) 山田英司, 渡邊誠太郎, 中島淳. 機能性便秘と過敏性腸症候群-便秘型. *Medicina*. 2016; 53(9): 1349-52.
- 10) 厚生労働省. 平成 25 年国民生活基礎調査
- 11) 厚生労働省. 平成 26 年患者調査
- 12) 二神生爾, 山脇博士, 岩切勝彦. 慢性便秘の病態. *Medicina*. 2016; 53(9): 1319-21.
- 13) 稲生優海, 稲森正彦, 中島淳. 高齢者の慢性便秘. *Medicina*. 2016; 53(9): 1391-4.
- 14) 眞鍋雄太. 認知症, Parkinson 病患者の便秘. *Medicina*. 2016; 53(9): 1415-9.
- 15) Tamura A, Tomita T, Oshima T, Toyoshima F, Yamasaki T, Okugawa T, et al. Prevalence and Self-recognition of Chronic Constipation: Result of an Internet Survey. *J Neurogastroenterol Motil*. 2016; 22(4): 677-84
- 16) 木下芳一, 川島耕作, 石原俊治. 治療の総論. 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 医薬ジャーナル社. 2015;108-20.
- 17) 上野文昭, 船越亮寛. 便秘の治療. 便秘の薬物療法. 協和企画, 東京. 2007; 9-15.
- 18) 木下芳一, 泉大輔, 三代剛. 便秘治療薬の使い方と使い分け. *Medicina*. 2016; 53(9): 1364-8.
- 19) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil*. 2011; 23: 544–e205.
- 20) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 294-301.
- 21) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について. 医薬品・医療機器等安全性情報. 2015 年 12 月; 328:3-6.
- 22) Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H. A Randomized Placebo-Controlled Phase IIb Trial of A3309, A Bile Acid Transporter Inhibitor, for Chronic Idiopathic Constipation. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 1803-12.

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料.....	2
1.6.1 外国での許可及び使用状況.....	2

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

外国において本剤は開発中であり、製造、販売が許可された国はない。

目 次

1.7 同種同効品一覧表	2
--------------------	---

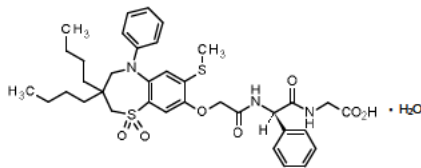
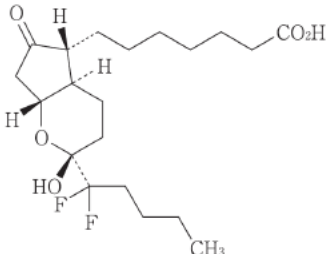
各製品の最新の添付文書を参照すること。

1.7 同種同効品一覧表

AJG533（申請製剤）及び同種同効薬（ルビプロストン製剤）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等を表 1.7-1 に示した。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 同種同効品一覧表

一般的名称	エロビキシバット水和物	ルビプロストン
販売名	グーフィス錠 5 mg	アミティーザカプセル 24μg
製造販売会社名	EA ファーマ株式会社	マイラン EPD 合同会社
承認年月日	—	2012 年 6 月 29 日
再審査年月日	—	—
再評価年月日	—	—
規制区分	処方箋医薬品	処方箋医薬品
化学構造式		
剤型・含量	剤型：フィルムコーティング錠 含量：1 錠中にエロビキシバット 5 mg（エロビキシバット水和物として 5.13 mg）を含有する。	剤型：軟カプセル剤 含量：1 カプセル中ルビプロストン 24μg
効能・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。	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。
用法・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。	通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24μg 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＞ (1) 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、又は副作用が認められた場合には、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することのないよう注意すること（「臨床成績」の項参照）。 (2) 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 24μg 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) 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 24μg 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）。

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エロビキシバット水和物	ルビプロストン
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2.腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 (1) 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕 (2) 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 (3) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エロビキシバット水和物	ルビプロストン																		
使用上の注意	【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重篤な肝障害のある患者[胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。] 2.相互作用 本剤は、P - 糖蛋白質の阻害作用を有する（【薬物動態】の項参照）。併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸</td><td>これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。</td></tr> <tr> <td>アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>コレステラミン、コレステミド</td><td>本剤の作用が減弱するおそれがある。</td><td>これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤のP - 糖蛋白質に対する阻害作用による。（【薬物動態】の項参照）</td></tr> <tr> <td>ミダゾラム</td><td>ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）</td><td>機序は不明である。</td></tr> </tbody> </table> 3.副作用 承認時までの国内の臨床試験では 631 例中 292 例（46.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛 120 例（19.0%）、下痢 99 例（15.7%）であった。 その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 表 1.7-2 参照	薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。	アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。	コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。	ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP - 糖蛋白質に対する阻害作用による。（【薬物動態】の項参照）	ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。	【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1) 中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 (2) 重度の腎機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 2.重要な基本的注意 動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。 3.副作用 承認時における安全性評価対象例（1 日 48μg 投与例）315 例中、196 例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 95 例（30%）、悪心 73 例（23%）等であった。 その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。 表 1.7-3 参照
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。																		
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。																		
コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。																		
ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP - 糖蛋白質に対する阻害作用による。（【薬物動態】の項参照）																		
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。（【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。																		

1.7 同種同効品一覧表

一般的名称	エロビキシバット水和物	ルビプロストン
	4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で大量経口投与により、母体毒性（1000mg/kg/日）並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響（350 mg/kg/日以上）がみられた。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロビキシバットを用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕 6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 7.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕	4.高齢者への投与 一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているので、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。 〔³H〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で、放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（「禁忌」、「その他の注意」の項参照） (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔³H〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕 6.小児等への投与 小児等に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 7.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕 8.その他の注意 (1) ラットに本剤 20、100 及び 400µg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の 4、20 及び 81 倍）を 2 年間投与したががん原性試験において、400µg/kg/日を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。 (2) ラットの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、対照群に対し、本剤 1000µg/kg/日投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。
添付文書の 作成年月日		2017 年 10 月改訂(第 10 版)

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 その他の副作用（エロビキシバット水和物）

	5%以上	1～5%未満	1%未満
肝臓 ^{注 1)}		肝機能検査異常（ALT（GPT）増加、AST（GOT）増加）	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛（19.0%）、下痢（15.7%）、 下腹部痛、腹部膨満	悪心、上腹部痛、腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便意切迫、嘔吐、 胃腸音異常、便秘、口内炎
過敏症 ^{注 2)}			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、ビタミン E 増加
その他		CK（CPK）増加	月経困難症

注 1)：このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注 2)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 その他の副作用（ルビプロストン）

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害			気道過敏症	
代謝及び栄養障害				食欲減退
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、 感覚鈍麻、傾眠、失神	
耳及び迷路障害			回転性めまい	
心臓障害		動悸	頻脈	
血管障害			ほてり	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽
胃腸障害	下痢（30%）、悪心（23%）、 腹痛（6%）	腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	消化不良、排便回数増加、出血 性胃炎、痔核、逆流性食道炎、 心窩部不快感、痔出血	
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑	発疹
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、四肢不快感	
全身障害及び局所様態	胸部不快感（5%）		胸痛、不快感、異常感（気分不良）、 倦怠感、浮腫、口渇	
臨床検査			血中ビリルビン増加、血中クレ アチンホスホキナーゼ増加、血 中ブドウ糖増加、血中トリグリ セリド増加、血中尿素増加、血 中γ-グルタミルトランスフェ ラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、 ヘモグロビン減少、体重増加、 白血球数増加、血中リン増加	血圧低下

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

最新の添付文書を参照すること。

貯 法： 気密容器、室温保存（アルミ袋開封後は高温、湿気を避けて保存すること）
使用期限： 外箱に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
872359

胆汁酸トランスポーター阻害剤

処方箋医薬品[※]

ゲーフィス[®]錠5mg
GOOFICE[®]

承認番号	
薬価収載	
販売開始	
国際誕生	

注） 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕

【組成・性状】

本剤は、1錠中にエロビキシバット5 mg（エロビキシバット水和物として5.13 mg）を含有する。
 本剤は淡黄色の円形のフィルムコーティング錠である。

販売名	識別コード	外形			サイズ 重量
		表面	裏面	側面	
ゲーフィス [®] 錠 5mg	EA1				直径約 6.1 mm 厚み約 3.9 mm 重量約 110.3 mg

添加物として、結晶セルロース、D-マンニトール、ヒプロメロース、クロスカルメロースナトリウム、軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、マクロゴール 6000、酸化チタン、黄色三二酸化鉄、カルナウバロウを含有する。

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

<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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な肝障害のある患者〔胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。〕

2. 相互作用

本剤は、P - 糖蛋白質の阻害作用を有する^{1) 2)}（【薬物動態】の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノデオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により、胆汁酸製剤の再吸収が阻害されるおそれがある。
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アルジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着するため、本剤の作用が減弱するおそれがある。
ジゴキシン、ダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P - 糖蛋白質に対する阻害作用による。（【薬物動態】の項参照）
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。

3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 631 例中 292 例（46.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛 120 例（19.0%）、下痢 99 例（15.7%）であった。

1.8 添付文書（案）

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
肝臓 ^{注1)}		肝機能検査異常 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加)	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛 (19.0%)、 下痢 (15.7%)、 下腹部痛、腹部 膨満	悪心、上腹部痛、 腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便意切 迫、嘔吐、胃腸音異 常、便秘、口内炎
過敏症 ^{注2)}			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、 ビタミンE増加
その他		CK (CPK) 増加	月経困難症

注 1) : このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注 2) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で大量経口投与により、母体毒性（1000 mg/kg/日）並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響（350 mg/kg/日以上）がみられた³⁾。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロビキシバットを用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている⁴⁾。〕

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。〕

【薬物動態】

1. 吸収

- (1) 日本人慢性便秘患者を対象に、本剤 5 mg、10 mg、

15 mg を朝食前に単回経口投与した時の薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁵⁾。

用量	5 mg	10 mg	15 mg
例数	10	10	10
C _{max} (pg/mL)	186.8±87.1	386.4±215.4	389.7±103.6
AUC _{0-∞} (pg・h/mL)	837.8±572.9	1272.5±656.2	1632.2±475.8
T _{max} (h)	1.8±1.6	1.9±1.6	1.8±0.6
t _{1/2} (h)	3.3±3.1	2.5±1.5	3.2±1.5

平均値±標準偏差

- (2) 外国人健康成人男性 6 名に、¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を朝食前に単回経口投与したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった⁶⁾。

パラメータ	5 mg ¹⁴ C-エロビキシバット
C _{max} (nmol/L)	0.5 ± 0.3
AUC _{0-∞} (nmol・h/L)	1.2 ± 0.4 (n=3)
T _{max} (h)※	0.8 (0.5-2.0)
t _{1/2} (h)	0.8 ± 0.2 (n=3)

平均値±標準偏差

※中央値（範囲）

2. 分布

エロビキシバットの *in vitro* におけるヒト血漿蛋白質との結合率は 99%以上であり、ヒト血球移行率は 5%未満であった⁷⁾。

3. 代謝（外国人データ）

¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を外国人健康成人男性 6 名に単回経口投与したときの血漿中には代謝物は認められなかった。投与 24～48 時間後までのプールした糞便中には未変化体及びモノヒドロキシエロビキシバットが認められたが、放射能の割合はそれぞれ 96.06%及び 3.16%であり、ほとんどが未変化体であった⁶⁾。

4. 排泄

- (1) 日本人慢性便秘患者に本剤を絶食下で単回経口投与した時、投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率は投与量の 0.01%程度であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった⁵⁾。
- (2) ¹⁴C-エロビキシバット 5 mg (約 2.75 MBq) を外国人健康成人男性 6 名に単回経口投与したとき、投与 144 時間後の糞便中には投与量の 103.1%の放射能が排泄され、尿中には投与量の 0.00～0.02%の放射能が排泄された⁸⁾。

5. 薬物相互作用

- (1) Caco-2 細胞において P-糖蛋白質の基質であるジゴキシンの輸送に対するエロビキシバットの IC₅₀ 値は 2.65 μmol/L であり、P-糖蛋白質阻害作用を示した¹⁾。
- (2) 外国人健康成人男女 25 名を対象に本剤 10 mg を 1 日 1 回 5 日間経口投与し、ダビガトランエテキシラ

1.8 添付文書（案）

ート 150 mg/回/日を 1 日目に、ミダゾラム 2 mg/回/日を 1 日目及び 5 日目に併用して、それぞれの単独投与時と比較した。その結果、P - 糖蛋白質の基質であるダビガトランの AUC_{0-4} 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 1.17 倍（90%信頼区間：1.00-1.36）、1.13 倍（90%信頼区間：0.96-1.33）であり、90%信頼区間の上限値がいずれも基準値の 1.25 を超えた。ミダゾラムの AUC_{0-4} 及び C_{max} は、単独投与時と比較してそれぞれ 0.78 倍（90%信頼区間：0.73-0.83）、0.94 倍（90%信頼区間：0.87-1.01）であり、 C_{max} の 90%信頼区間の下限値が基準値 0.80 を下回った²⁾。

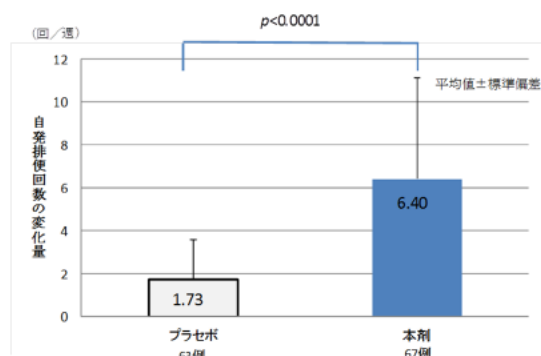
6. 食事の影響

日本人慢性便秘患者 60 名を対象に、クロスオーバー法で、本剤単回経口投与後の食事摂取の有無による薬物動態への影響を評価した。食前投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、食事非摂取時の約 20～30%であった⁵⁾。

【臨床成績】

1. 第 III 相 プラセボ対照二重盲検比較試験

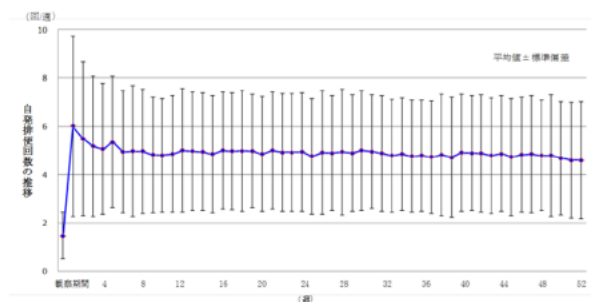
日本人慢性便秘患者 132 名を対象に、プラセボ又は本剤 10 mg を 1 日 1 回朝食前に経口投与したとき、本剤の「投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間からの変化量」はプラセボに対して有意に多く、プラセボに対する本剤の優越性が検証された ($p<0.0001$)⁹⁾。



観察期間の自発排便回数を共変量とした共分散分析

2. 長期投与試験

日本人慢性便秘患者 340 例を対象に、本剤 10 mg を 1 日 1 回（症状に応じて 5 mg～15 mg に適宜増減）朝食前に 52 週間経口投与したとき、週当たりの自発排便回数は、投与期間第 1 週から増加し 52 週時点まで同程度で推移した¹⁰⁾。



【薬効薬理】

1. 作用機序

エロビキシパットは回腸末端部の上皮細胞に発現している胆汁酸トランスポーター (IBAT) を阻害し¹¹⁾、胆汁酸の再吸収を抑制することで¹²⁾、大腸管腔内に流入する胆汁酸の量を増加させる。胆汁酸は、大腸管腔内に水分および電解質を分泌させ、さらに消化管運動を亢進させる為、本剤の便秘治療効果が発現する^{13,14,15)}。

2. ロペラミド誘発ラット便秘モデルにおけるエロビキシパットの作用

ロペラミドにより誘発したラット便秘モデルにおいてエロビキシパットは単回経口投与により便秘改善作用を示した¹⁶⁾。

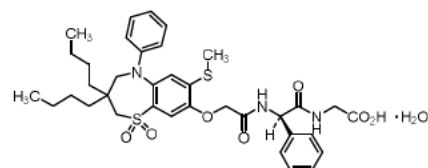
【有効成分に関する理化学的知見】

1. 一般名：エロビキシパット水和物 (JAN)

Elobixibat Hydrate (JAN)

2. 化学名：[(2R)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

3. 化学構造式：



4. 分子式：C₃₆H₄₅N₃O₇S₂・H₂O

5. 分子量：713.90

6. 性状：エロビキシパット水和物は白色の粉末である。本品は、N,N-ジメチルホルムアミドに溶けやすく、アセトニトリル又はメタノールにやや溶けにくく、エタノール (99.5) に溶けにくく、水にほとんど溶けない。

【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。

1.8 添付文書（案）

【包装】

100錠（PTP）、500錠（PTP）

【主要文献】

- 1) EA ファーマ株式会社：社内資料（トランスポーターに関する検討）
- 2) EA ファーマ株式会社：社内資料（薬物相互作用の検討）
- 3) EA ファーマ株式会社：社内資料（毒性試験「生殖発生毒性試験」）
- 4) EA ファーマ株式会社：社内資料（乳汁への移行性）
- 5) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験）
- 6) EA ファーマ株式会社：社内資料（外国臨床試験における代謝動態の確認）
- 7) EA ファーマ株式会社：社内資料（血漿蛋白結合率および血球移行率）
- 8) EA ファーマ株式会社：社内資料（排泄率の検討）
- 9) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者における有効性、安全性の検討）

- 10) EA ファーマ株式会社：社内資料（慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討）
- 11) EA ファーマ株式会社：社内資料（胆汁酸トランスポーターに対する作用）
- 12) EA ファーマ株式会社：社内資料（胆汁酸吸収に対する作用）
- 13) Acosta A., et al. : Ther. Adv. Gastroenterol., 7 (4), 167 (2014)
- 14) Iser J. H., et al. : Drugs, 21, 90 (1981)
- 15) Mitchell W. D., et al. : Gut, 14, 348 (1973)
- 16) EA ファーマ株式会社：社内資料（ラットロペラミド誘発便秘モデルに対する作用）

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求下さい。

EA ファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

0120-917-719

製造販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

目 次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果およびその設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量およびその設定根拠.....	4
1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠.....	6

略号一覧

略号	内容
AUC	濃度-時間曲線下面積
C4	7 α -ヒドロキシ-4-コレステレン-3-オン
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来細胞株
C _{max}	最高濃度
JPAC-QOL	日本語版便秘特異的な QOL 評価尺度
IBAT	胆汁酸トランスポーター

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果およびその設定根拠

(1) 効能又は効果の設定根拠

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

慢性便秘患者を対象にした第Ⅲ相臨床試験の結果、主要評価項目として設定した「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」において、本剤のプラセボ群に対する優越性が検証された。また、副次評価項目においても本剤はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、安全性も良好であった。

治験においては慢性便秘症のうち、器質性便秘、症候性便秘、薬剤性便秘は対象から除外した。このうち器質性便秘については一般に便秘薬の適応ではないため、症候性便秘、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治験における有効性、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、治験対象から除外した。しかし、症候性便秘、薬剤性便秘の病態は機能性便秘と違いはないと考えられることから、使用経験はないものの、本剤は症候性便秘、薬剤性便秘の患者にも有効性、安全性を有すると判断した。

以上より、本剤の「効能又は効果」は、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とした。

(2) 効能又は効果に関連する使用上の注意の設定根拠

<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。

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ものの、症候性便秘及び薬剤性便秘における使用経験はないことから設定した。

1.8.2 用法・用量およびその設定根拠

(1) 用法及び用量の設定根拠

【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。

胆汁酸は肝臓でコレステロールから合成され、胆汁の主成分として胆嚢・胆管を経て十二指腸に分泌される。その後胆汁酸の約 95% が門脈を経由して肝臓に戻り再び胆汁中に分泌される。この腸肝循環により 2～4 g の胆汁酸プールを 1 日に 6～9 回程度回転させることができる。本剤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。コレステロールから胆汁酸が合成される際の間体である C4 の血中濃度の増加は、本剤の朝食前投与時において絶食投与時よりも高いことが日本人慢性便秘患者を対象とした第 I 相臨床試験において確認されている。また、本試験において、食前投与時の本剤の C_{max} 、AUC は絶食投与時に比べて低いことが確認されている。本剤の作用部位は消化管内であり、薬物血中濃度は薬効に影響しないことから、安全性の観点からもより血中への移行量の少ない食前投与は望ましいと考えられた。治験においては朝食前投与としたが、胆汁酸は昼食、夕食後にも分泌されるので、本剤は昼食、夕食前の投与でも朝食前投与と同様に十分な効果を示すと判断される。さらに、現代においては、朝食を摂取する習慣のない患者も多数存在すると推定されることから、食前投与を設定した。

慢性便秘患者を対象とした第 III 相臨床試験の結果、主要評価項目として設定した「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」において、本剤 1 日 1 回 10 mg 経口投与のプラセボに対する優越性が検証された。また、副次評価項目においても本剤投与群はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、忍容性に問題がなかったことから、本剤 10 mg 1 日 1 回投与を設定した。

慢性便秘患者を対象に、本剤を初期投与量は 1 日 1 回 10 mg とし 2 週目からは症状に応じて 5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減することを可とする 52 週間の長期投与試験の結果、投与期間第 1 週より自発排便回数及び完全自発排便回数の増加が認められ、自発排便回数及び完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は投与期間第 1 週から第 52 週までそれぞれ 3.12～4.55 回、2.11～2.54 回の範囲で安定した推移を示した。また、自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンスの割合も投与期間第 1 週から第 52 週までそれぞれ 75.3～85.7% 及び 40.8～51.4% の範囲で安定した推移を示した。Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度も投与期間第 1 週から改善し、1 週間当たりの中央値は投与期間第 1 週から第 52 週まで 3.60～3.98 と理想の便硬度とされる 4 近辺で安定した推移を示した。2 週ごとに評価した排便に関する満足度は投与期間第 2 週から改善し、投与期間が長くなるのに伴い「満足」及び「やや満足」が増加し、「やや不満」及び「不満」が減少する傾向が認められた。投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週に評価した JPAC-QOL の下位尺度 score（Physical discomfort score、Psychosocial discomfort score、Worries / concern score、Satisfaction score）及び Total score は投与期間が長くなるのに伴い低くなる傾向を示した。本登録時からの変化量は、いずれの項目も投与中の全ての時点において有意な改善が認められた。

第 52 週までの投与量パターンの割合は、「10 mg」が 18.8%、「5 mg、10 mg」が 35.0%、「10 mg、15 mg」が 38.5%、「5 mg、10 mg、15 mg」が 7.6%であり、8 割以上の被験者が一度は増量あるいは減量を行っていた。52 週間投与における最終 4 週間の投与量パターンの割合は、「5 mg」が 29.9%、「10 mg」が 32.6%、「15 mg」が 36.1%、「5 mg、10 mg」及び「10 mg、15 mg」が 0.7%であり、「5 mg」、「10 mg」、「15 mg」の割合に大きな違いはなかった。

52 週間投与の最終 4 週間に 5 mg を服用していた被験者における投与期間第 49 週～第 52 週の観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量は、2.92～3.28 回であり、1 日 1 回 5mg 投与においても良好な有効性が認められた。本剤の主な有害事象である腹痛、下痢による減量は腹痛で 48 件、下痢で 21 件に認められたが、減量することにより投与を継続することが可能であった。

一方、52 週間投与の最終 4 週間に 15 mg を服用していた被験者においても、投与期間第 49 週～第 52 週の観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量は、3.00～3.52 回と良好な改善を示した。15 mg を服用していた被験者の観察期第 2 週における自発排便回数は 1.06 ± 1.00 回と、5 mg の 1.79 ± 0.78 回、10 mg の 1.58 ± 0.88 回に比べて低かったが、5 mg、10 mg の患者と同程度に自発排便回数の変化量が増加し、自発排便回数の非常に少ない重症の患者においても本剤 15 mg 投与で良好な改善が認められることが確認された。本剤 10 mg の投与で満足のいく効果の得られなかった被験者の多くは、15 mg に増量することで投与を継続することが可能であり、52 週までに有効性の欠如を理由に投与中止となった患者は 340 例の投与例のうち 9 例（2.6%）のみであった。

これらのことから、症状により適宜増減を設定した。

(2) 用法及び用量に関連する使用上の注意の設定根拠

<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。

本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められ、減量又は休薬等の適切な処置で回復していることから設定した。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績、並びに同種同効品の使用上の注意を参考に下記のように設定した。

(1) 禁忌の設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕

1.は重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往のある患者への投与を禁忌として設定した。

2.は便秘薬の一般的な注意事項として設定した。

(2) 重要な基本的注意の設定根拠

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

重篤な肝障害のある患者〔胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。〕

重篤な肝疾患を合併する患者に関しては、重度の肝機能低下や胆道系の障害等により胆汁酸の小腸への分泌が低下している可能性があるため、本剤の作用が減弱するおそれがあり、特に胆道閉塞等、小腸への胆汁酸の分泌がほとんどない患者では、本剤の効果が期待できない場合があるため、慎重投与として設定した。

(3) 相互作用の設定根拠

2. 相互作用

本剤は、P-糖蛋白質の阻害作用を有する（【薬物動態】の項参照）。

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノ デオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱するお それがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター （IBAT）阻害作用により、胆汁酸 製剤の再吸収が阻害されるおそれ がある。
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アル ジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、消化管内で胆汁 酸を吸着するため、本剤の作用が 減弱するおそれがある。
コレスチラミン、コレスチミド	本剤の作用が減弱するおそれがある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着す るため、本剤の作用が減弱するお それがある。
ジゴキシン、ダビガトランエテキ シラートメタンスルホン酸塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがある。	本剤のP-糖蛋白質に対する阻害 作用による。（【薬物動態】の項 参照）
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下し、 作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。

胆汁酸製剤は、本剤の胆汁酸トランスポーター（IBAT）阻害作用により吸収される割合が低下し、効果が減弱する可能性があるため、併用に注意する薬剤として設定した。

アルミニウムを含有する制酸剤は、胆汁酸を吸着し、本剤の作用を減弱する可能性が想定されるため、併用に注意する薬剤として設定した。

コレスチラミンおよびコレスチミドは、胆汁酸を吸着することから、本剤の作用を減弱する可能性が想定されるため、併用に注意する薬剤として設定した。

ジゴキシンおよびダビガトランエテキシラートメタンスルホン酸塩は、Caco-2 細胞において P-糖蛋白質の典型基質であるジゴキシンの輸送をエロビキシバットが阻害し、また、外国臨床薬物相互作用試験（000132）において本剤の併用により P-糖蛋白質の典型基質であるダビガトランエテキシラートの血漿中濃度への影響が認められたことから、本剤との併用によりこれらの薬剤の血中濃度が上昇する可能性は否定できないと判断されたため、併用に注意する薬剤として設定した〔2.7.2.2 参照〕。

ミダゾラムは、外国臨床薬物相互作用試験（000132）において本剤とミダゾラムを併用した際に、本剤非併用時と比較しミダゾラムの血漿中濃度が低値を示したことから、併用に注意する薬剤として設定した〔2.7.2.2 参照〕。

(4) 副作用の設定根拠

3. 副作用

承認時までの国内の臨床試験では 631 例中 292 例 (46.3%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛 120 例 (19.0%)、下痢 99 例 (15.7%) であった。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	5%以上	1～5%未満	1%未満
肝臓 ^{注 1)}		肝機能検査異常 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加)	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛 (19.0%)、下痢 (15.7%)、下腹部痛、腹部膨満	悪心、上腹部痛、腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便意切迫、嘔吐、胃腸音異常、便秘、口内炎
過敏症 ^{注 2)}			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、ビタミン E 増加
その他		CK (CPK) 増加	月経困難症

注 1) : このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注 2) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

副作用の発現状況は国内で実施された臨床試験（第Ⅰ相試験、第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、長期投与試験）において、本剤が投与された被験者で報告された副作用に基づいて記載した。

重篤な副作用は、健康な男性被験者を対象とした外国第Ⅰ相試験において、「直腸炎」が、1 例のみ因果関係があると報告されている。また、国内の臨床試験において「単径ヘルニア」の 1 例が報告されているが、高齢、男性、慢性便秘のリスク因子があり、患者背景の影響が大きいと判断し、薬剤投与との因果関係は低いと評価した。以上より、「重大な副作用」は記載なしとした。

その他の副作用は、国内の臨床試験において本剤が投与された被験者の 0.3%以上に認められた副作用を設定した。

(5) 高齢者への投与の設定根拠

4. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

高齢者に対する臨床試験は実施していないため設定した。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験(ラット)で大量経口投与により、母体毒性(1000 mg/kg/日)並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響(350 mg/kg/日以上)がみられた。〕
- (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロビキシバットを用いた動物実験(ラット)で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕

(1) 生殖発生毒性

ラットの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験、ラットの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及びウサギの胚・胎児発生に関する試験より、受胎能及び胚・胎児発生に対するエロビキシバットの影響は認められず、無毒性量から広い安全マージンが担保されており、臨床における安全性上の懸念はないと考えられた。しかし、ラットの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、1000 mg/kg/日の F0 母動物において、妊娠末期から授乳初期にかけて体重増加抑制又は体重減少、摂餌量の減少、一般症状の変化（円背位、糞便異常、立毛など）、哺育行動の低下が認められ、F1 出生児においては、1000 mg/kg/日で授乳初期の一般症状の変化（接触冷感、緩徐呼吸、乳汁未摂取）、多数の出生児死亡（生後 0～5 日に 10 腹の全同腹児死亡）、生存率及び哺育率の低下、発育分化完了までの日数の遅延及び静的正向反射成功率の低下、350 mg/kg/日以上で授乳期間の体重増加量の低下が認められたため、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に記載した〔2.4.4.5 参照〕。

(2) 乳汁への移行

分娩 10 日後の哺育中雌ラットに ¹⁴C-エロビキシバットを 50 mg/kg の用量で単回経口投与したとき、乳汁中への放射能の移行が認められたため、妊婦、産婦、授乳婦等への投与に記載した。乳汁中への放射能の移行性は血漿中濃度を大きく上回ることはなく、同程度かそれ以下であった〔2.4.3.4 参照〕。

(7) 小児等への投与の設定根拠

6. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する臨床試験は実施していないため設定した。

(8) 適用上の注意の設定根拠

7. 適用上の注意

薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。[PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。]

本剤は PTP 包装を施しているので、一般的注意として記載した。

日薬連発第 240 号（平成 8 年 3 月 27 日付）及び 304 号（平成 8 年 4 月 18 日付）「PTP の誤飲対策について」に従い設定した。PTP シートの誤飲により食道穿孔等の非常に重篤な合併症状を呈するケースが報告されている。

目 次

1.9 一般的名称に係る文書.....	2
---------------------	---

1.9 一般的名称に係る文書

(1) 一般的名称 (JAN)

平成28年7月14日付薬生薬審発0714第2号により以下のとおり通知された(登録番号:27-3-B5)。

(日本名) エロビキシバット水和物

(英 名) Elobixibat Hydrate

化学名

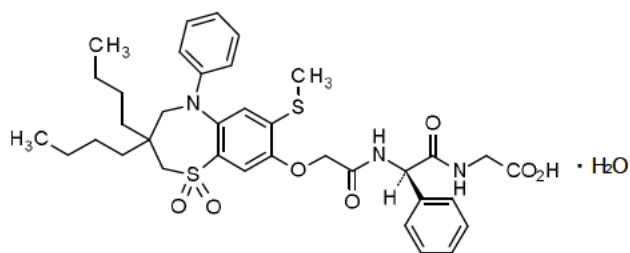
(日本名)

[(2*R*)-2-(2-{[3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル]オキシ}アセトアミド)-2-フェニルアセトアミド]酢酸 一水和物

(英 名)

[(2*R*)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfonyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

構造式



(2) 国際一般名 (INN)

elobixibat [r-INN: List 66, WHO Drug Information, Vol.25, No.3, 2011]



薬生薬審発 0714 第2号

平成 28 年 7 月 14 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課長

（ 公 印 省 略 ）

医薬品の一般的名称について

標記については、「医薬品の一般的名称の取扱いについて（平成 18 年 3 月 31 日薬食発第 0331001 号厚生労働省医薬食品局長通知）」等により取り扱っているところであるが、今般、我が国における医薬品一般的名称（以下「JAN」という。）について、新たに別添のとおり定めたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知方よろしく御配慮願いたい。

（参照）

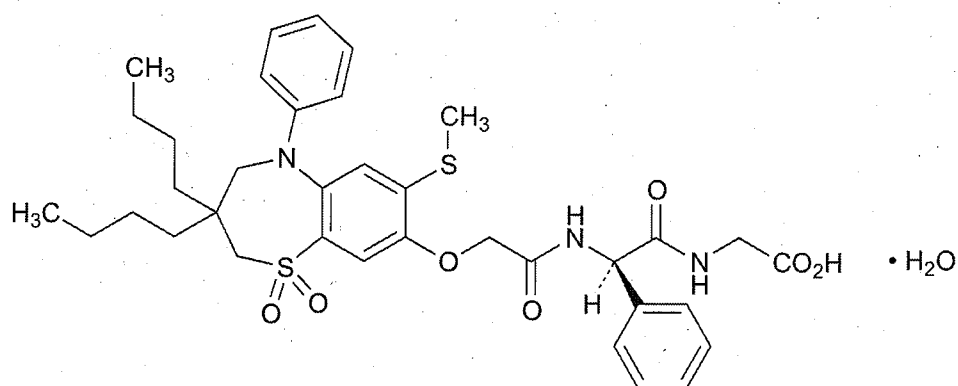
日本医薬品一般名称データベース：URL <http://jpdb.nihs.go.jp/jan/Default.aspx>

（別添の情報のうち、JAN 以外の最新の情報は、当該データベースの情報で対応することとしています。）

登録番号 27-3-B5

JAN（日本名）：エロビキシバット水和物

JAN（英名）：Elobixibat Hydrate

 $C_{36}H_{45}N_3O_7S_2 \cdot H_2O$

[(2*R*)-2-(2-[[3,3-ジブチル-7-(メチルスルファニル)-1,1-ジオキソ-5-フェニル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1*H*-1,5-ベンゾチアゼピン-8-イル]オキシ}アセトアミド)-2-フェニルアセトアミド]酢酸 一水和物

[(2*R*)-2-(2-[[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfonyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate

International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances (INN)

RECOMMENDED International Nonproprietary Names: List 66

Notice is hereby given that, in accordance with paragraph 7 of the Procedure for the Selection of Recommended International Nonproprietary Names for Pharmaceutical Substances [*Off. Rec. Wld Health Org.*, 1955, **60**, 3 (Resolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolution EB43.R9); Resolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], the following names are selected as Recommended International Nonproprietary Names. The inclusion of a name in the lists of Recommended International Nonproprietary Names does not imply any recommendation of the use of the substance in medicine or pharmacy.

Lists of Proposed (1–101) and Recommended (1–62) International Nonproprietary Names can be found in *Cumulative List No. 13, 2009* (available in CD-ROM only).

Dénominations communes internationales des Substances pharmaceutiques (DCI)

Dénominations communes internationales RECOMMANDÉES: Liste 66

Il est notifié que, conformément aux dispositions du paragraphe 7 de la Procédure à suivre en vue du choix de Dénominations communes internationales recommandées pour les Substances pharmaceutiques [*Actes off. Org. mond. Santé*, 1955, **60**, 3 (résolution EB15.R7); 1969, **173**, 10 (résolution EB43.R9); résolution EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)] les dénominations ci-dessous sont choisies par l'Organisation mondiale de la Santé en tant que dénominations communes internationales recommandées. L'inclusion d'une dénomination dans les listes de DCI recommandées n'implique aucune recommandation en vue de l'utilisation de la substance correspondante en médecine ou en pharmacie.

On trouvera d'autres listes de Dénominations communes internationales proposées (1–101) et recommandées (1–62) dans la *Liste récapitulative No. 13, 2009* (disponible sur CD-ROM seulement).

Denominaciones Comunes Internacionales para las Sustancias Farmacéuticas (DCI)

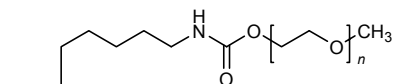
Denominaciones Comunes Internacionales RECOMENDADAS: Lista 66

De conformidad con lo que dispone el párrafo 7 del Procedimiento de Selección de Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas para las Sustancias Farmacéuticas [*Act. Of. Mund. Salud*, 1955, **60**, 3 (Resolución EB15.R7); 1969, **173**, 10 (Resolución EB43.R9); Resolución EB115.R4 (EB115/2005/REC/1) EB115.R4 (EB115/2005/REC/1)], se comunica por el presente anuncio que las denominaciones que a continuación se expresan han sido seleccionadas como Denominaciones Comunes Internacionales Recomendadas. La inclusión de una denominación en las listas de las Denominaciones Comunes Recomendadas no supone recomendación alguna en favor del empleo de la sustancia respectiva en medicina o en farmacia.

Las listas de Denominaciones Comunes Internacionales Propuestas (1–101) y Recomendadas (1–62) se encuentran reunidas en *Cumulative List No. 13, 2009* (disponible sólo en CD-ROM).

egaptivón pegol

aptámero pegilado que se une al factor de von Willebrand; éster carbámico entre el éter monometílico del polietilenglicol (macrogol 20 kDa) y el 5'-O-[[6-(carboxiamino)hexil]hidroxifosforil]-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiadenilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metil-*P*-tioguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-desoxiguanilil-(3'→5')-timidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metiluridilil-(3'→5')-2'-desoxicitidilil-(3'→5')-2'-O-metiladenilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→5')-2'-O-metilguanilil-(3'→5')-2'-O-metilcitidilil-(3'→3')-timidina

$$\text{C}_{413}\text{H}_{546}\text{N}_{144}\text{O}_{275}\text{P}_{40}\text{S} (\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_n$$


(3'-5')-(p-Gm-Cm-Gm-Um-dG-dC-dA-Gm-Um-Gm-Cm-Cm-Um-Cm-Gm-Gm-Cm-dC-Gm-sp-dT-Gm-dC-dG-dG-dT-Gm-Gm-Cm-dC-Um-dC-dC-Gm-Um-dC-Am-Cm-Gm-Cm3'-3'dT)

elobixibat
elobixibat

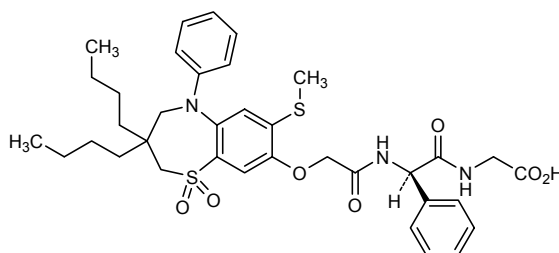
[(2*R*)-2-(2-([3,3-dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶,5-benzothiazepin-8-yl]oxy)acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid

élobixibat

acide [(2*R*)-2-(2-([3,3-dibutyl-7-(méthylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phényl-2,3,4,5-tétrahydro-1*H*-1λ⁶,5-benzothiazépin-8-yl]oxy)acétamido)-2-phénylacétamido]acétique

elobixibat

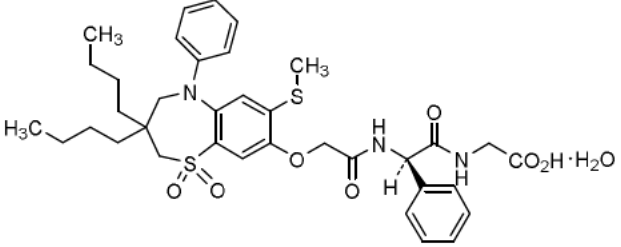
ácido [(2*R*)-2-(2-([3,3-dibutyl-5-fenil-7-(metilsulfanil)-1,1-dioxo-2,3,4,5-tetrahydro-1*H*-1λ⁶,5-benzotiazepin-8-il]oxi)acetamido)-2-fenilacetamido]acético

$$\text{C}_{36}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}_2$$


目 次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2
-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	[(2 <i>R</i>)-2-(2-{[3,3-Dibutyl-7-(methylsulfanyl)-1,1-dioxo-5-phenyl-2,3,4,5-tetrahydro-1 <i>H</i> -1,5-benzothiazepin-8-yl]oxy}acetamido)-2-phenylacetamido]acetic acid monohydrate (別名 エロビキシバット水和物) 及びその製剤					
構造式						
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。					
劇薬等の指定						
市販名及び有効成分・分量	原体：エロビキシバット水和物 製剤：グーフィス錠 5 mg [1 錠中にエロビキシバット 5 mg（エロビキシバット水和物として 5.13 mg）を含有]					
毒性	概略の致死量 (mg/kg)					
	急性	動物種	経口			
		マウス	♂	>2000		
			♀	—		
		ラット	♂	>2000		
			♀	>2000		
		イヌ	♂	>140		
			♀	>140		
	亜急性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見
		マウス	13 週	経口	200, 500, 1500	200 体重増加抑制、AST 及び ALT の上昇、500 mg/kg/日以上で死亡
		ラット	13 週	経口	3.5, 35, 350	350 特に認められず
		イヌ	13 週	経口	3.5, 17.5, 140	♂ 140 雄：特に認められず ♀ 17.5 雌：嘔吐頻度の増加
	慢性	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日) 主な所見
		ラット	26 週	経口	3.5, 35, 350	350 特に認められず
		イヌ	52 週	経口	3.5, 17.5, 140	♂ 140 雄：特に認められず ♀ 17.5 雌：投与に関連した毛包虫症の顕在化による二次的な影響と考えられる皮膚病変

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	副作用発現率※ $292/631 = 46.3\%$		臨床検査値異常発現率 $43/631 = 6.8\%$	
	※臨床検査値の異常を含む			
	副作用の種類	例数	臨床検査値異常の種類	例数
	腹痛	120	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	10
	下痢	99	肝機能検査異常	10
	下腹部痛	54	血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6
	腹部膨満	43	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	5
	悪心	15	好酸球数増加	3 等
	上腹部痛	11 等		
会社	E A ファーマ株式会社		原体：輸入、製剤：製造	

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	名称（エロピキシバット水和物、 [redacted]	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	構造（エロピキシバット水和物、 [redacted]	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	3.2.S.1.3-1	一般特性（エロピキシバット水和物、 [redacted]	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	Manufacturer	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-1	Description of manufacturing process	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-1	Control of materials	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-2	Starting material AS0016 Specification and Method of Analysis	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-3	Starting material AS0011 Specification and Method of Analysis	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.3-4	Raw material Specification and Method of Analysis	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
3.2.S.2.4	3.2.S.2.4-1	Control of Critical Steps and Intermediates	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-2	In process Specification and Method of Analysis	[redacted]	—	[redacted]	海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.S.2.4-3	Intermediate Specification and Method of Analysis		—		海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.4-4	Elobixibat monohydrate Specification and Method of Analysis		—		海外	社内資料	評価
3.2.S.2.5	3.2.S.2.5-1	Process validation and evaluation		—		海外	社内資料	評価
3.2.S.2.6	3.2.S.2.6-1	Manufacturing process development		—		海外	社内資料	評価
	3.2.S.2.6-2	Failure mode effects analysis (FMEA) of Elobixibat monohydrate process steps		—		海外	社内資料	評価
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	3.2.S.3.1-1	構造その他の特性の解明（エロピキシバット水和物、 ）			EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.3.2	3.2.S.3.2-1	不純物（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	3.2.S.4.1-1	規格及び試験方法（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.2	3.2.S.4.2-1	試験方法（分析方法）（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.3	3.2.S.4.3-1	エロピキシバット水和物の分析法バリデーション（確認試験（UV））		20 年9月~20 年 1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-2	エロピキシバット水和物の分析法バリデーション（確認試験（IR））		20 年9月~20 年 1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-3	エロピキシバット水和物の分析法バリデーション（重金属）		20 年7月~20 年 1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-4	エロピキシバット水和物の分析法バリデーション（類縁物質）		20 年7月~20 年 3月		国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	3.2.S.4.3-5	エロピキシバト水和物の分析法バリデーション（光学異性体）		20 年7月~20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-6	エロピキシバト水和物の分析法バリデーション（水分）		20 年9月~20 年2月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-7	エロピキシバト水和物の分析法バリデーション（含量）		20 年8月~20 年1月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-8	エロピキシバト水和物の分析法バリデーション（残留溶媒）		20 年10月~20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-9	エロピキシバト水和物の分析法バリデーション（ ）		20 年10月~20 年7月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.3-10	Elobixibat（A3309）の微生物限度試験バリデーション		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
3.2.S.4.4	3.2.S.4.4-1	ロット分析（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.4.5	3.2.S.4.5-1	規格及び試験方法の妥当性（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.5-2	エロピキシバト水和物の実測値測定		20 年9月~20 年6月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.5-3	エロピキシバト水和物の実測値測定2		20 年2月~20 年7月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.5-4	エロピキシバト水和物の実測値測定（微生物限度試験）		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
	3.2.S.4.5-5	エロピキシバト水和物の実測値測定2（微生物限度試験）		20 年3月~20 年4月		国内	社内資料	評価
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	3.2.S.5-1	標準品又は標準物質（エロピキシバット水和物、 ）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	3.2.S.6-1	Container closure system		—		海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	3.2.S.7.1-1	安定性のまとめ及び結論（エロピキシバット水和物、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.2	3.2.S.7.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（エロピキシ バット水和物、[redacted] [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7.3	3.2.S.7.3-1	エロピキシバット水和物の長期保存試験（25℃/60%RH）	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年 10月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-2	エロピキシバット水和物の長期保存試験（微生物限度試 験）	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年 10月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-3	エロピキシバット水和物の加速試験（40℃/75%RH）	[redacted]	20[redacted]年9月～20[redacted]年 6月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-4	エロピキシバット水和物の加速試験（微生物限度試験）	[redacted]	20[redacted]年2月～20[redacted]年 4月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-5	エロピキシバット水和物の苛酷試験（50℃/なりゆき）	[redacted]	20[redacted]年1月～20[redacted]年 6月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-6	エロピキシバット水和物の苛酷試験（25℃/90%RH）	[redacted]	20[redacted]年1月～20[redacted]年 6月	[redacted]	国内	社内資料	評価
	3.2.S.7.3-7	エロピキシバット水和物の光安定性試験	[redacted]	20[redacted]年11月～20[redacted] 年7月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1-1	製剤及び処方（AJG533、錠剤）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1-1	製剤成分（AJG533、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年10月～20[redacted] 年11月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2-1	製剤（AJG533、錠剤）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3-1	製造工程の開発戦略（AJG533、錠剤）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.3-2	ラボスケール混合検討（AJG533、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年 10月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.3-3	ラボスケール整粒検討（AJG533、錠剤）	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年 8月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.2.3-4	パイロットスケール製造工程開発検討（AJG533、錠 剤）	[redacted]	20[redacted]年7月～20[redacted]年 3月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4-1	容器及び施栓系（AJG533、錠剤）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5-1	微生物学的観点からみた特徴 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6-1	溶解液や使用時の容器/用具との適合性 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1-1	製造者 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2-1	製造処方 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3-1	製造工程及びプロセス・コントロール (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4-1	重要工程及び重要中間体の管理 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5-1	プロセス・バリデーション/プロセス評価 (AJG533、錠剤)		20 年5月～20 年7月		国内	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1-1	規格及び試験方法 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2-1	試験方法 (分析方法) (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3-1	試験方法 (分析方法) の分析法バリデーション (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4-1	規格及び試験方法の妥当性 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5-1	ヒト又は動物起源の添加剤 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6-1	新規添加剤 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1-1	規格及び試験方法 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2-1	試験方法 (分析方法) (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	AJG533製剤の分析法バリデーション (確認試験)		20 年9月～20 年2月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	AJG533製剤の分析法バリデーション (類縁物質)		20 年7月～20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	AJG533製剤の分析法バリデーション (含量均一性試験)		20 年9月～20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	AJG533製剤の分析法バリデーション (溶出性)		20 年8月～20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	AJG533製剤の分析法バリデーション (含量)		20 年9月～20 年2月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-6	AJG533製剤の分析法バリデーション (光学異性体)		20 年7月～20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-7	AJG533製剤の分析法バリデーション (微生物限度試験)		20 年5月～20 年6月		国内	社内資料	評価
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4-1	ロット分析 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	不純物の特性 (AJG533、錠剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	AJG533製剤の実測値測定		20 年9月~20 年3月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2	AJG533製剤の溶出試験における各試験条件での試験器差の確認		20 年8月~20 年12月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-3	AJG533製剤の溶出試験設定の妥当性確認（回転バスケット法）		20 年10月~20 年12月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-4	AJG533製剤の溶出プロファイルの確認（パドル法、基本4液性）		20 年10月~20 年12月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-5	AJG533製剤の溶出プロファイルの確認（回転バスケット法、基本4液性）		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-6	AJG533製剤 溶出試験における規格試験液の選定		20 年12月~20 年12月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-7	AJG533製剤の溶出プロファイルの確認及び実測値測定（回転バスケット法、規格試験液）		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-8	AJG533製剤の溶出プロファイルの確認及び実測値測定2（回転バスケット法、規格試験液）		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-9	AJG533製剤の実測値測定（微生物限度試験）		20 年9月~20 年10月		国内	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6-1	標準品又は標準物質（AJG533、錠剤）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	3.2.P.7-1	容器及び施栓系（AJG533、錠剤）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1-1	安定性のまとめ及び結論（AJG533、錠剤）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2-1	承認後の安定性試験計画の作成及び実施（AJG533、錠剤）		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	AJG533製剤の長期保存試験（25℃/60%RH）		20 年9月~20 年11月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	AJG533製剤の長期保存試験（25℃，60%RH）（微生物限度試験）		20 年2月~20 年10月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	AJG533製剤の長期保存試験（25℃/60%RH:溶出試験、回転バスケット法）		20 年9月~20 年11月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	AJG533製剤の加速試験（40℃/75%RH）		20 年9月~20 年7月		国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	3.2.P.8.3-5	AJG533製剤の加速試験（微生物限度試験）		20 年2月~20 年 4月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-6	AJG533製剤の苛酷試験（50℃/なりゆき）		20 年1月~20 年 7月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-7	AJG533製剤の苛酷試験（25℃/90%RH）		20 年1月~20 年 7月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-8	AJG533製剤の安定性試験（PTPシートのみ）		20 年1月~20 年 9月		国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-9	AJG533錠5mgの光安定性試験		20 年11月~20 年 年7月	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-10	AJG533製剤の各種安定性試験（溶出試験、回転バスケット法）		20 年9月~20 年 10月		国内	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1	該当なし							
3.2.A.2	該当なし							
3.2.A.3	該当なし							
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R	該当なし							
3.3 参考文献								
3.3	3.3-1	pH-Metric logP. 3. Glass Electrode Calibration in Methanol-Water, Applied to pKa Determination of Water-Insoluble Substances.	Avdeef A., Comer J. E. A. and Thomson S. J.	—	—	—	Anal. Chem. 1993; 65: 42-49.	参考
	3.3-2	OECD Guidelines for The Testing of Chemicals – Partition Coefficient (n-Octanol/Water): pH-Metric Method for Ionisable Substances.	—	—	—	—	Draft Guideline 122. November 2000	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1	4.2.1.1-1	■■■■■ <i>in vitro</i> potency and selectivity studies performed within ■■■■■.	■■■■■	19■■年5月～20■■年7月	■■■■■ (Sweden)	海外	—	評価
	4.2.1.1-2	■■■■■ The ED50 of ■■■■■ on 75SeHCAT (Taura-23-selena-25-homocholeic acid) Intestinal absorption in ApoE knockout mice <i>in vivo</i> .	■■■■■	20■■年12月～20■■年12月	■■■■■ (Sweden)	海外	—	評価
	4.2.1.1-3	■■■■■, Duration of the inhibitory effect on the intestinal bile salts absorption after single dose of ■■■■■ in ApoE knockout mice <i>in vivo</i> .	■■■■■	20■■年2月～20■■年10月	■■■■■ (Sweden)	海外	—	評価
	4.2.1.1-4	Elobixibatのラット便秘モデルに対する改善効果	■■■■■	20■■年7月～20■■年8月	■■■■■	国内	—	評価
4.2.1.2	4.2.1.2-1	■■■■■: Selectivity studies performed at an external contract research laboratory <i>in vitro</i> .	■■■■■	20■■年7月～20■■年9月	■■■■■	海外	—	参考
	4.2.1.2-2	■■■■■ (■■■■■): Lipid lowering effect in ApoE/LDL-receptor knock out mice <i>in vivo</i> .	■■■■■	20■■年6月～20■■年6月	■■■■■ (Sweden)	海外	—	参考
4.2.1.3	4.2.1.3-1	Behavioural Irwin test and effect on body temperature following single oral administration in the rat.	■■■■■	20■■年2月～20■■年11月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-2	Effect on spontaneous locomotor activity in the rat following single oral administration.	■■■■■	20■■年2月～20■■年11月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-3	Evaluation of any possible effect on motor coordination in the rota-rod test in the rat following single oral administration.	■■■■■	20■■年2月～20■■年11月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-4	Effects of A3309 on Cloned hERG Potassium Channels Expressed in Human Embryonic Kidney Cells.	■■■■■	20■■年7月～20■■年8月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-5	Evaluation of the haemodynamic effects following intravenous dosing in the anaesthetised dog.	■■■■■	20■■年2月～20■■年12月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-6	Effects of Acute Oral Administration on Arterial Blood pressure and Heart Rate in the Conscious Rat using Radiotelemetry.	■■■■■	20■■年3月～20■■年11月	■■■■■	海外	—	評価
	4.2.1.3-7	Evaluation of effect on respiration in the unrestrained conscious rat following single oral administration.	■■■■■	20■■年2月～20■■年11月	■■■■■	海外	—	評価

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.1.3-8	Effects of Acute Oral Administration on Gastrointestinal Motility in the Conscious Rat.		20 年4月～20 年 11月		海外	—	評価
	4.2.1.3-9	Effects of Acute Oral Administration on Renal Function in the Conscious Rat following Saline Overload.		20 年4月～20 年 11月		海外	—	評価
4.2.1.4	該当なし							
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1	4.2.2.1-1	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Mouse Plasma together with an Investigation into the Long Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).		20 年1月～20 年 6月	(England)	海外	—	評価
	4.2.2.1-2	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Mouse Plasma using Solid Phase Extraction and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).		20 年3月～20 年 2月	(England)	海外	—	評価
	4.2.2.1-3	Validation of Analytical Method No BA-395-01 for Determination of () in Rat, Dog and Human Plasma by LC-MS/MS.		20 年11月～20 年 9月	(Sweden)	海外	—	評価
	4.2.2.1-4	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Rat Plasma using Automated Protein Precipitation and Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) with Tandem Mass Spectrometric Detection.		20 年8月～20 年 3月	(England)	海外	—	評価
	4.2.2.1-5	Investigation into the Storage Stability of A3309 () in Rat Plasma Stored at Nominal -20°C using Automated Protein Precipitation and Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).		20 年9月～20 年 10月	(England)	海外	—	評価
	4.2.2.1-6	Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Rabbit Plasma together with an Investigation into the Long Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and High Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).		20 年9月～20 年 8月	(England)	海外	—	評価

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考
	4.2.2.1-7	Partial Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Dog Plasma together with an Investigation into the Long Term Storage Stability using Automated Protein Precipitation and High Performance Liquid Chromatography with Tandem Mass Spectrometric Detection (LC-MS/MS).		20 年1月～20 年10月	(England)	海外	—	評価
4.2.2.2	4.2.2.2-1	[¹⁴ C]-Elobixibat のラットの血漿中放射能濃度の測定		20 年7月～20 年10月		国内	—	評価
	4.2.2.2-2	: Pharmacokinetic Evaluation of in Dogs following Single Intravenous and Oral Doses.		20 年9月～20 年12月	(Sweden)	海外	—	参考
4.2.2.3	4.2.2.3-1	[¹⁴ C]: Quantitative Whole-Body Autoradiography Study in Rats after Single Intravenous or Oral Administration.		20 年3月～20 年9月	(Sweden)	海外	—	評価
	4.2.2.3-2	[¹⁴ C]A3309: <i>In vitro</i> binding to rat, dog and human plasma proteins and human plasma/blood cell partitioning.		20 年4月～20 年11月	(England)	海外	—	評価
4.2.2.4	4.2.2.4-1	[¹⁴ C]-A3309: Comparative <i>in vitro</i> metabolism studies with rat, mouse, dog and human liver microsomes.		20 年6月～20 年2月	(United Kingdom)	海外	—	評価
4.2.2.5	4.2.2.5-1	[¹⁴ C]-Elobixibat のラットの胆汁中排泄率の測定		20 年8月～20 年11月		国内	—	評価
	4.2.2.5-2	[¹⁴ C]-Elobixibat のラットの乳汁移行性に関する検討		20 年9月～20 年11月		国内	—	評価
4.2.2.6	該当なし							
4.2.2.7	該当なし							
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1	4.2.3.1-1	Single Dose Oral Toxicity Study in the Male Mouse.		20 年2月～20 年6月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.1-2	Single Dose Oral Toxicity Study in the Rat.		20 年2月～20 年6月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.1-3	Oral maximum tolerated dose toxicity study in the dog.		20 年11月～20 年8月	(Sweden)	海外	—	参考
4.2.3.2	4.2.3.2-1	13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Mouse.		20 年3月～20 年2月	(England)	海外	—	評価

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.3.2-2	5 Day Oral Toxicity Study in the Rat Comparing Effects on the Intestine.		2011年9月～2011年3月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-3	14 Day Investigative Oral Toxicity Study in the Rat.		2011年11月～2011年5月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-4	One Month Oral Toxicity Study in the Rat.		2011年2月～2011年12月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-5	13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat.		2011年12月～2011年12月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-6	26 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Rat.		2011年10月～2011年3月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-7	Dose finding study in dogs after oral administration for up to 7 days.		2011年5月～2011年11月	(Sweden)	海外	—	評価
	4.2.3.2-8	One Month Oral Toxicity Study in the Dog.		2011年2月～2011年12月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-9	13 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog.		2011年12月～2011年12月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.2-10	52 Week Oral (Gavage) Administration Toxicity Study in the Dog.		2011年10月～2011年3月	(England)	海外	—	評価
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	Genetic Toxicology Evaluation Using an Ames Salmonella Test.		2011年3月～2011年6月	(Sweden)	海外	—	評価
	4.2.3.3.1-2	Genetic Toxicity Evaluation using the Mouse Lymphoma Cell Thymidine Kinase Locus Assay.		2011年3月～2011年9月	(Sweden)	海外	—	評価
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	Induction of micronuclei in the bone marrow of treated rats.		2011年3月～2011年8月	(England)	海外	—	評価
4.2.3.4.1	4.2.3.4.1-1	104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Mouse.		2011年11月～2011年9月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.4.1-2	104 Week Oral (Gavage) Administration Carcinogenicity Study in the Rat.		2011年11月～2011年9月	(England)	海外	—	評価
4.2.3.4.2	該当なし							
4.2.3.4.3	該当なし							

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	Oral (Gavage) Study of Fertility and Embryo-Foetal Development in the Rat. (4.2.3.5.2-2と同一報告書)		20 年6月～20 年 11月	(England)	海外	—	評価
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	Oral (Gavage) Range-Finding Study of Embryo-Foetal Development in the Rat.		20 年6月～20 年 10月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.5.2-2	Oral (Gavage) Study of Fertility and Embryo-Foetal Development in the Rat.		20 年6月～20 年 11月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.5.2-3	Oral (Gavage) Preliminary Study in the Non-Pregnant Rabbit.		20 年6月～20 年 10月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.5.2-4	Oral (Gavage) Range-Finding Study of Embryo-Foetal Development in the Rabbit.		20 年8月～20 年 11月	(England)	海外	—	評価
	4.2.3.5.2-5	Oral (Gavage) Study of Embryo-Foetal Development in the Rabbit.		20 年9月～20 年 6月	(England)	海外	—	評価
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	Oral (Gavage) Pre- and Post-Natal Development Study in the Rat.		20 年2月～20 年 5月		海外	—	評価
4.2.3.5.4	4.2.3.5.4-1	Oral (Gavage) Exploratory Toxicokinetic and Tolerability Study in the Juvenile Rat.		20 年10月～20 年 8月		海外	—	参考
4.2.3.6	該当なし							
4.2.3.7.1	該当なし							
4.2.3.7.2	該当なし							
4.2.3.7.3	該当なし							
4.2.3.7.4	該当なし							
4.2.3.7.5	該当なし							
4.2.3.7.6	該当なし							
4.2.3.7.7	該当なし							
4.3 参考文献								
4.3	4.3-1	Enterohepatic circulation in man of a gamma-emitting bile-acid conjugate, 23-selena-25-homotaurocholic acid (SeHCAT).	Merrick MV, Eastwood MA, Anderson JR, Ross HM.	—	—	—	J Nucl Med. 1982; 23: 126-30.	参考
	4.3-2	New method for the determination of bile acid turnover using ⁷⁵ Se-homocholeic acid taurine.	Delhez H, van den Berg JWO, van Blankenstein M, Meerwaldt JH.	—	—	—	Eur J Nucl Med. 1982; 7: 269-71.	参考
	4.3-3	Radiological bile acid absorption test ⁷⁵ SeHCAT in patients with diarrhoea of unknown cause.	Rudberg U, Nylander B.	—	—	—	Acta Radiol. 1996; 37: 672-5.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-4	Chenodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use.	Iser JH, Sali A.	—	—	—	Drugs. 1981; 21: 90-119.	参考
	4.3-5	Bile acids in the diarrhoea of ileal resection.	Mitchell WD, Findlay JM, Prescott RJ, Eastwood MA, Horn DB.	—	—	—	Gut. 1973; 14: 348-53.	参考
	4.3-6	Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acids: perfusion studies in man.	Mekhjian HS, Phillips SF, Hofmann AF.	—	—	—	J Clin Invest. 1971; 50: 1569-77.	参考
	4.3-7	Bile acid stimulation of colonic adenylate cyclase and secretion in the rabbit.	Conley DR, Coyne MJ, Bonorris GG, Chung A, Schoenfield LJ.	—	—	—	Dig Dis. 1976; 21: 453-8.	参考
	4.3-8	Effect of molecular structure on bile acid-induced alterations in absorptive function, permeability, and morphology in the perfused rabbit colon.	Chadwick VS, Gaginella TS, Carlson GL, Debongnie JC, Phillips SF, Hofmann AF.	—	—	—	J Lab Clin Med. 1979; 94: 661-74.	参考
	4.3-9	Bile acids modulate tight junction structure and barrier function of Caco-2 monolayers via EGFR activation.	Raimondi F, Santoro P, Barone MV, Pappacoda S, Barretta ML, Nanayakkara M, et al.	—	—	—	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2008; 294: G906-13.	参考
	4.3-10	Taurodeoxycholate modulates apical Cl ⁻ /OH ⁻ exchange activity in Caco2 cells.	Alrefai WA, Saksena S, Tyagi S, Gill RK, Ramaswamy K, Dudeja PK.	—	—	—	Dig Dis Sci. 2007; 52: 1270-8.	参考
	4.3-11	The proximal colonic motor response to rectal mechanical and chemical stimulation.	Bampton PA, Dinning PG, Kennedy ML, Lubowski DZ, Cook IJ.	—	—	—	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2002; 282: G443-9.	参考
	4.3-12	Bile acids and colonic motility in the rabbit and the human.	Kirwan WO, Smith AN, Mitchell WD, Falconer JD, Eastwood MA.	—	—	—	Gut. 1975; 16: 894-902.	参考
	4.3-13	Bile acids: short and long term effects in the intestine.	Bajor A, Gillberg PG, Abrahamsson H.	—	—	—	Scand J Gastroenterol. 2010; 45: 645-64.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-14	Levels of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one in plasma reflect rates of bile acid synthesis in man.	Axelsson M, Aly A, Sjövall J.	—	—	—	FEBS Lett. 1988; 239: 324-8.	参考
	4.3-15	Biliary cholesterol and lithogeneity of bile in patients after ileal resection.	Färkkilä MA.	—	—	—	Surgery. 1988; 104: 18-25.	参考
	4.3-16	Effects of A3309, an ileal bile acid transporter inhibitor, on colonic transit and symptoms in females with functional constipation.	Wong BS, Camilleri M, McKinzie S, Burton D, Graffner H, Zinsmeister AR.	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2011; 106: 2154-64.	参考
	4.3-17	Randomised clinical trial: the ileal bile acid transporter inhibitor A3309 vs. placebo in patients with chronic idiopathic constipation - a double-blind study.	Simrén M, Bajor A, Gillberg PG, Rudling M, Abrahamsson H.	—	—	—	Aliment Pharmacol Ther. 2011; 34: 41-50.	参考
	4.3-18	A randomized placebo-controlled phase IIb trial of A3309, a bile acid transporter inhibitor, for chronic idiopathic constipation.	Chey WD, Camilleri M, Chang L, Rikner L, Graffner H.	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2011; 106: 1803-12.	参考
	4.3-19	Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation.	Acosta A, Camilleri M.	—	—	—	Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7: 167-75.	参考
	4.3-20	Inhibition of ileal bile acid transporter: An emerging therapeutic strategy for chronic idiopathic constipation.	Mosinska P, Fichna J, Storr M.	—	—	—	World J Gastroenterol. 2015; 21: 7436-42.	参考
	4.3-21	Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation.	Acosta A, Camilleri M.	—	—	—	Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7: 167-75.	参考
	4.3-22	Elobixibat : DEVELOPMENT SAFETY UPDATE REPORT	EAファーマ(株)	—	—	—	DSUR No. 4, 22 January 2016 – 21 January 2017	参考
	4.3-23	Chenodeoxycholic acid: a review of its pharmacological properties and therapeutic use.	Iser JH, Sali A.	—	—	—	Drugs. 1981; 21: 90-119.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-24	「チノカプセル125」(ケノデオキシコール酸)添付文書	藤本製薬㈱	—	—	—	添付文書 2010年1月改訂(第4版)	参考
	4.3-25	「ウルソ錠50mg/ウルソ錠100mg」(ウルソデオキシコール酸)添付文書	田辺三菱製薬㈱	—	—	—	添付文書 2015年4月改訂(第18版) D14	参考
	4.3-26	「クレストラン粉末44.4%」(コレステラミン)添付文書	サノフィ㈱	—	—	—	添付文書 2012年10月改訂(第13版)	参考
	4.3-27	「コレバイン錠500mg」(コレステミド)添付文書	田辺三菱製薬㈱	—	—	—	添付文書 2015年4月改訂(第19版) D14	参考
	4.3-28	Cholestyramineの臨床第I相試験	藤井 道也、浦田 怜.	—	—	—	基礎と臨床 1982; 16: 769-714.	参考
	4.3-29	Overall mortality, incremental life expectancy, and cause of death at 25 years in the program on the surgical control of the hyperlipidemias.	Buchwald H, Rudser KD, Williams SE, Michalek VN, Vagasky J, Connett JE.	—	—	—	Ann Surg. 2010; 251: 1034-40.	参考
	4.3-30	胆汁酸の新たな生理機能と脂質代謝調節	古屋 徳彦、佐藤 隆一郎.	—	—	—	化学と生物 2006; 44: 767-73.	参考
	4.3-31	Bile acids lower triglyceride levels via a pathway involving FXR, SHP, and SREBP-1c.	Watanabe M, Houten SM, Wang L, Moschetta A, Mangelsdorf DJ, Heyman RA, et al.	—	—	—	J Clin Invest. 2004; 113: 1408-18.	参考
	4.3-32	Comparison of biliary excretory function and bile composition in male, female, and lactating female rats.	Klaassen CD, Strom SC.	—	—	—	Drug Metab Dispos. 1978; 6: 120-4.	参考
	4.3-33	Conjugation and maximal biliary excretion of bilirubin in the rat during pregnancy and lactation and during estroprogestogen treatment.	Muraca M, Leyten R, Fevery J.	—	—	—	Hepatology. 1984; 4: 633-8.	参考

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1	該当なし								
5.3.1.2	該当なし								
5.3.1.3	該当なし								
5.3.1.4	5.3.1.4-1	ヒト血漿中elobixibat 濃度測定法のバリデーション		2012年10月～2013年3月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-2	ヒト血漿中elobixibat 濃度測定法の長期保存安定性		2013年1月～2014年2月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-3	ヒト尿中elobixibat 濃度測定法のバリデーション		2012年11月～2013年3月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-4	ヒト尿中elobixibat 濃度測定法の長期保存安定性		2013年1月～2014年2月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-5	LC-MS/MS法によるヒト血漿中7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-one濃度測定法バリデーション		2012年12月～2013年3月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-6	LC-MS/MS法によるヒト血漿中7alpha-hydroxy-4-cholesten-3-oneの長期保存安定性試験		2012年12月～2014年3月		国内	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-7	Validation of an Analytical Procedure for the Determination of A3309 () in Human Plasma (lower concentration range) together with an Investigation into the Long Term Storage Stability using Protein Precipitation followed by Solid Phase Extraction and Ultra High Performance Liquid Chromatography (UHPLC) with Tandem Mass Spectrometric Detection		2009年1月～2009年11月	England	海外	社内資料	評価	—
	5.3.1.4-8	Partial Validation of a Method for the Determination of Elobixibat in Human Plasma by LC/MS/MS		2013年11月～2014年1月	England	海外	社内資料	評価	—
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	該当なし								
5.3.2.2	5.3.2.2-1	In Vitro Evaluation of Elobixibat as an Inhibitor of Cytochrome P450 (CYP) Enzymes in Human Liver Microsomes		2013年5月～2013年10月	USA	海外	社内資料	評価	—
	5.3.2.2-2	In Vitro Evaluation of Elobixibat as an Inducer of Cytochrome P450 Expression in Cultured Human Hepatocytes		2013年4月～2013年11月	USA	海外	社内資料	評価	—
	5.3.2.2-3	Assessment of P-glycoprotein and Breast Cancer Resistance Protein Interaction Potential of A3309		2010年10月～2011年1月		海外	社内資料	評価	—

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.3.2.2-4	<i>In Vitro</i> Evaluation of Elobixibat as an Inhibitor of OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 and MATE2-K		2014年12月～2015年3月		USA	海外 社内資料	評価	—
5.3.2.3	該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	A Single and Repeated-Dose, Single-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase I Study to Assess the Tolerability, Safety and Pharmacokinetics of [Redacted] After Single Escalating Oral Doses and Repeated Doses in Healthy Male Subjects (D1240C00001)	[Redacted]	20[Redacted]年3月～20[Redacted]年7月	スウェーデン	海外	社内資料	参考	—
	5.3.3.1-2	A Study to Investigate the Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion of [¹⁴ C]-A3309 Following Oral Administration to Healthy Male Volunteers (A3309-004)	[Redacted]	2010年2月～2010年3月	英国	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.2	5.3.3.2-1	AJG533第I相試験—慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験— (AJG533/CP1)	EAファーマ株式会社	2013年4月～2013年10月	北里大学東病院臨床試験センター	国内	社内資料	評価	有
	5.3.3.2-2	A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase Ib dose-escalating study to assess the safety, tolerability and systemic exposure of A3309 capsules after repeated once daily doses to patients with chronic idiopathic constipation (A3309-001)	Albireo AB	2008年9月～2009年6月	スウェーデン	海外	社内資料	参考	—
5.3.3.3	該当なし								
5.3.3.4	5.3.3.4-1	A fixed sequence trial investigating the interaction between elobixibat and the CYP3A4 substrate midazolam, and the P-glycoprotein substrate dabigatran etexilate (000132)	[Redacted]	2014年2月～2014年4月	米国	海外	社内資料	評価	有
5.3.3.5	該当なし								
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験資料報告書									
5.3.4.1	該当なし								
5.3.4.2	5.3.4.2-1	Effects of A3309, an Ileal Bile Acid Transport Inhibitor, on Gastrointestinal and Colonic Motor Functions in Subjects with Functional Constipation (A3309-003)	Albireo AB	2010年1月～2011年1月	米国	海外	社内資料	参考	—
5.3.5 有効性及び安全性試験資料報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	AJG533第II相試験—AJG533の慢性便秘患者を対象とした用量設定試験— (AJG533/ET1)	EAファーマ株式会社	2014年7月～2014年12月	彩のクリニック計16施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.1-2	A Phase IIb, Double-blind, Randomised, Placebo-controlled, Multi-centre, Dose-finding Efficacy and Safety Study of a Range of Doses of A3309 in Patients with Chronic Idiopathic Constipation (A3309-002)	Albireo AB	2009年11月～2010年9月	米国	海外	社内資料	参考	—

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.3.5.1-3	AJG533第III相比較臨床試験—AJG533の慢性便秘患者における有効性、安全性の検討— (AJG533/CT1)	EAファーマ株式会社	2015年11月～2016年6月	おしま内科胃腸科クリニック 計16施設	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2	5.3.5.2-1	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1) (24週時集計結果)	EAファーマ株式会社	2015年10月～2016年9月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.2-2	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1)	EAファーマ株式会社	2015年10月～2017年3月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.3	5.3.5.3-1	国内の第II相試験 (AJG533/ET1) と第III相試験 (AJG533/CT1) の安全性併合解析	EAファーマ株式会社	—	—	—	社内資料	評価	有
5.3.5.4	5.3.5.4-1	A Phase IIa, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-finding Efficacy and Safety Study of A3309 in Patients with Dyslipidemia (A3309-005)	Albireo AB	2010年2月～2010年7月	スウェーデン	海外	社内資料	参考	—
5.3.6 市販後の使用経験に関する資料告書									
5.3.6	該当なし								
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	AJG533第I相試験—慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験— (AJG533/CP1) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2013年4月～2013年10月	北里大学東病院臨床試験センター	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-2	AJG533第II相試験—AJG533の慢性便秘患者を対象とした用量設定試験— (AJG533/ET1) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2014年7月～2014年12月	彩のクリニック 計16施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-3	AJG533第III相比較臨床試験—AJG533の慢性便秘患者における有効性、安全性の検討— (AJG533/CT1) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2015年11月～2016年6月	おしま内科胃腸科クリニック 計16施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-4	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1) 付録16-2 (24週時集計結果)	EAファーマ株式会社	2015年10月～2016年9月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-5	A fixed sequence trial investigating the interaction between elobixibat and the CYP3A4 substrate midazolam, and the P-glycoprotein substrate dabigatran etexilate (000132) 症例一覧表		2014年2月～2014年4月	米国	海外	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-6	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2015年10月～2017年3月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
5.3.7.2	5.3.7.2-1	AJG533第I相試験—慢性便秘患者を対象とした臨床薬理試験— (AJG533/CP1) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2013年4月～2013年10月	北里大学東病院臨床試験センター	国内	社内資料	評価	有

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.3.7.2-2	AJG533第II相試験—AJG533の慢性便秘患者を対象とした用量設定試験— (AJG533/ET1) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2014年7月～2014年12月	彩のクリニック 計16施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.2-3	AJG533第III相比較臨床試験—AJG533の慢性便秘患者における有効性、安全性の検討— (AJG533/CT1) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2015年11月～2016年6月	おおしま内科胃腸科クリニック 計16施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.2-4	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1) 臨床検査値箱ひげ図 (24週時集計結果)	EAファーマ株式会社	2015年10月～2016年9月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.2-5	AJG533長期投与試験—AJG533の慢性便秘患者における長期投与時の安全性、有効性の検討— (AJG533/LT1) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2015年10月～2017年3月	株式会社日立製作所土浦診療健診センタ 計36施設	国内	社内資料	評価	有
5.4 参考文献									
	5.4-1	腸肝循環：胆汁酸サイクルを中心に	小西孝宣, 鍋谷圭宏	—	—	—	外科と代謝・栄養. 2013; 47(1): 41-3.	参考	
	5.4-2	Chenodeoxycholic Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use	Iser JH, Sali A.	—	—	—	Drugs. 1981; 21: 90-119.	参考	
	5.4-3	Bile acids in the diarrhoea of ideal resection.	Mitchell WD, Findlay JM, Prescott RJ, Eastwood MA, Horn DB.	—	—	—	Gut. 1973; 14: 348-53.	参考	
	5.4-4	Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation.	Acosta A, Camilleri M.	—	—	—	Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7(4): 167-75.	参考	
	5.4-5	慢性便秘の疾患定義と分類、各分類における病態	富田寿彦, 田村彰朗, 三輪洋人	—	—	—	臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 2015: 36-45.	参考	
	5.4-6	慢性便秘の病態 なぜ便秘になるのか?	二神生爾, 山脇博士, 岩切勝彦	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1319-21.	参考	
	5.4-7	便秘の病因、病態	三浦総一郎, 高本俊介	—	—	—	便秘の薬物療法. 2007: 3-8.	参考	
	5.4-8	慢性便秘とは	大草敏史	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1316-8.	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.4-9	ROME III [日本語版]	福土審, 本郷道夫, 松枝啓	—	—	—	ROME III [日本語版]. 2008: 322.	参考	
	5.4-10	Bowel Disorders	Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al.	—	—	—	Gastroenterol. 2016; 150: 1393-407.	参考	
	5.4-11	治療の総論	木下芳一, 川島耕作, 石原俊治	—	—	—	臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 2015:108-20.	参考	
	5.4-12	便秘の治療	上野文昭, 船越亮寛	—	—	—	便秘の薬物療法. 2007: 9-15.	参考	
	5.4-13	便秘治療薬の使い方と使い分け.	木下芳一, 泉大輔, 三代剛	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1364-8.	参考	
	5.4-14	Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study	Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R.	—	—	—	Neurogastroenterol Motil. 2011; 23: 544-e205.	参考	
	5.4-15	Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation	Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R.	0	—	—	Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 294-301.	参考	
	5.4-16	酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について. 厚生労働省医薬・生活衛生局. 医薬品・医療機器等安全性情報. 2015年12月; 328: 3-6.	—	—	—	—	—	参考	
	5.4-17	機能的便秘と過敏性腸症候群-便秘型 その相違点と共通点	山田英司, 渡邊誠太郎, 中島淳	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1349-52.	参考	
	5.4-18	Patient-Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire (2015)	Khoury V, Staniek V, Dubois D.	—	—	—	Information booklet 4 th Edition, Mapi Research Trust.	参考	
	5.4-19	ジゴキシン®錠添付文書 [2016年1月改訂 (第17版)]	中外製薬株式会社	—	—	—	—	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考	申請電子 データの 提出
	5.4-20	アレグラ®錠添付文書 [2013年5月改訂 (第16版)]	サノフィ株式会社	—	—	—	—	参考	
	5.4-21	リパロ錠添付文書 [2016年10月改訂 (第19版)]	興和株式会社	—	—	—	—	参考	
	5.4-22	医薬品開発と適正な情報提供のための薬物相互作用ガイドライン (最終案) 平成26年7月8日 厚生労働省医薬食品局審査管理課 事務連絡	—	—	—	—	—	参考	