目　次

2.5　臨床に関する概括評価 3
2.5.1　製品開発の根拠 3
2.5.2　生物薬剤学に関する概括評価 10
2.5.3　臨床薬理に関する概括評価 10
2.5.4　有効性の概括評価 14
2.5.5　安全性の概括評価 22
2.5.6　ベネフィットとリスクに関する結論 39
2.5.7　参考文献 40

略号一覧

略号	内容
A3309	外国臨床試験（A3309-001～A3309-005）におけるエロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
Ae	累積尿中排泄量
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
[redacted]社	[redacted]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
[redacted]社	[redacted]
$AUC_{0-\infty}$	無限時間までの濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-last}、AUC_{0-t}	定量可能な最終時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\tau}$	反復投与時の 1 投与間隔の濃度-時間曲線下面積
AUEC	効果時間曲線下面積
A※	外国第 I 相試験（D1240C00001）におけるエロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
BMI	Body mass index
C4	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
C_{max}	最高濃度
CSBM	完全自発排便
CYP	チトクローム P450
[redacted]社	[redacted]
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
HDL	高比重リポ蛋白
IBAT	回腸の胆汁酸輸送体
IBS	過敏性腸症候群
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
In	インジウム
ITT	Intention-to-treat
JPAC-QOL	日本語版便秘特異的な QOL 評価尺度
LDL	高比重リポ蛋白
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集
P-gp	P-糖たん白質
PK	薬物動態
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT（INR）	プロトロンビン時間国際標準化比
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
SBM	自発排便
$t_{1/2}$	消失半減期
Tc	テクネシウム

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

2.5　臨床に関する概括評価

2.5.1　製品開発の根拠

2.5.1.1　薬理学的分類

胆汁酸は食物脂肪の吸収に必要な物質であり、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。分泌された胆汁酸の 95%は小腸で再吸収され、門脈を経由して肝臓に戻り再び胆汁中に分泌されるといういわゆる腸肝循環が行われている[1)]。再吸収されなかった胆汁酸は大腸内において水分及び電解質を分泌させ、消化管運動を亢進させる。そのため胆汁酸製剤の投与により軟便や下痢の副作用を生じることや回腸の疾病では大量の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[2),3)]。

AJG533 は、胆汁酸の再吸収に係わるトランスポーターである IBAT（ileal bile acid transporter）を阻害する作用を持つ低分子化合物である。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[4)]。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となると期待される。

2.5.1.2　慢性便秘症の臨床的／病態生理学的側面

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・残便感など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[5)]。慢性便秘の病態生理は多因子からなっている。基礎疾患としては、大腸がんなどの器質的疾患、内分泌・代謝性疾患、精神・神経的異常などがあり、薬剤による影響も知られている[6)]。本邦において便秘は図 2.5.1.2-1 のように、その原因や病態により、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、器質性便秘に分類されることが多い[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など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)]。

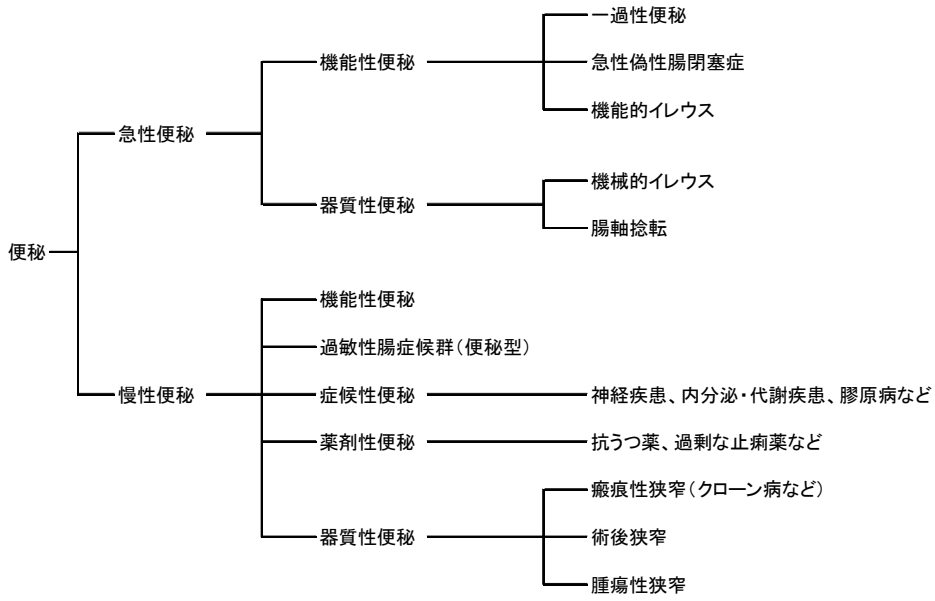


図 2.5.1.2-1　便秘の鑑別診断

近年の慢性便秘薬の開発においては、2006 年 5 月に発表された Rome III による機能性便秘の診断基準（表 2.5.1.2-1）[9] が用いられており、AJG533 の開発においても Rome III による機能性便秘の診断基準を参考にしている。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に変更はなかった [10]。

表 2.5.1.2-1　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%に兎糞状便又は硬便がある 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又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)の診断基準を満たさない。

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

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、治療指針がないため、医師の経験などに基づいた治療がなされているのが現状である [11]。文献を参考に、わが国で使用する機会の多い便秘治療薬の特徴と注意点を表 2.5.1.2-2 にまとめた [7),11),12),13),14),15)]。便秘の薬物治療にはカルメロースナトリウムなどの膨張性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウムなどの刺激性下剤、ジオクチルソジウムスルホサクシネート・カサンスラノールなどの浸潤性下剤、、酸化マグネシウムなどの塩類下剤が古くから使用されており、本邦では塩類下剤と刺激性下剤が多用されている。しかし、長期使用に適しているとされる塩類下剤の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があるため、その使用は最低限にとどめること、長期投与又は高齢者へ投与する場合には、定期的に血清マグネシウム濃度を測定

する、などの注意が求められている[16]。また、刺激性下剤は長期服用に伴う習慣性や二次無効、大腸メラノーシスの問題で長期間の投与は推奨されていない。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[12),13)]。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 2.5.1.2-2　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クシネート・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。

2.5.1.3　本剤の臨床開発を行った科学的背景

AJG533 は慢性特発性便秘患者を対象とした外国第 I 相試験（A3309-001）において、最大 1 日 1 回 10 mg までの 14 日間反復投与で忍容性は良好であり、10 mg で消化管輸送能の促進、便硬度の改善、排便回数の増加が認められた。また、慢性特発性便秘患者を対象に 1 日 1 回 5 mg、10 mg、15 mg 又はプラセボを 8 週間投与した外国第 II 相試験（A3309-002）において、10 mg 及び 15 mg 投与群は主要評価項目である 1 週間あたりの自発排便回数の観察期に対する変化量において、プラセボに比べて有意な増加を示し、安全性に問題はなかった。AJG533 は用量に依存した自然な排便を促すとともに、消化管運動の促進に伴う一過性の消化器症状以外の副作用がほとんど認められないことから、有用性の高い薬剤となることが期待された。

味の素製薬株式会社（現 EA ファーマ株式会社）は 2012 年 4 月より、慢性便秘治療薬として本邦における AJG533 の開発を開始した。

欧米における開発では、慢性特発性便秘患者、便秘型過敏性腸症候群患者、薬剤（麻薬）性便秘患者を対象に治験を実施し、それぞれの適応を取得するのが一般的である。しかし、慢性特発性便秘という概念は米国のもので欧州や日本にはない。本邦において慢性便秘はその原因や病態により、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、器質性便秘に分類され[7)]、このうち器質性便秘は主として外科的治療が選択されるべき疾患であり、一般には便秘治療薬の適応ではない。症候性便秘、薬剤性便秘の臨床症状は機能性便秘と同様の病態であるが、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が治験薬の有効性、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、治験の対象から除外した。また、対象患者の設定で参考にした Rome III の機能性便秘の診断基準では便秘型過敏性腸症候群の診断基準を満たさないことが規定されているが、薬剤治療に関して便秘型過敏性腸症候群と機能性便秘で大きな差はないと考えられることから[17)]、過敏性腸症候群も対象に含めた開発計画を立案した。

2.5.1.4 臨床開発の経緯

2.5.1.4.1 開発計画の概観

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。

国内及び外国におけるすべての臨床試験は、「ヘルシンキ宣言」に基づく倫理的原則、各国の規制要件及び「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して実施した。

臨床試験の一覧を表 2.5.1.4-1 に、臨床試験の経緯を図 2.5.1.4-1 に示した。

表 2.5.1.4-1 臨床試験一覧

試験区分 （試験番号）	試験 デザイン	対象 例数	用量 投与期間	主要評価項目	資料番号 （資料区分）
国内第 I 相試験 （AJG533/CP1）	二重盲検 （ステップ 1：クロスオーバー）	慢性便秘患者 119 例	P、2.5、5、10、15、20 mg ステップ 1：朝食抜き及び朝食前単回 ステップ 2： 14 日間	安全性、PK	5.3.3.2-1 （評価資料）
国内第 II 相試験 （AJG533/ET1）	二重盲検	慢性便秘患者 163 例	P、5、10、15 mg 14 日間	SBM 変化量	5.3.5.1-1 （評価資料）
国内第 III 相試験 （AJG533/CT1）	二重盲検	慢性便秘患者 133 例	P、10 mg 14 日間	SBM 変化量	5.3.5.1-3 （評価資料）
国内長期投与試験 （AJG533/LT1）	非盲検	慢性便秘患者 341 例	5～15 mg（適宜増減） 52 週間	安全性	5.3.5.2-2 （評価資料）
外国薬物相互作用試験 (000132)	非盲検	健康成人 25 例	10 mg 5 日間	CYP3A4 及び P-gp に対する影響	5.3.3.4-1 （評価資料）
外国第 I 相試験 (D1240C00001)	単盲検	健康男性志願者 38 例	P、0.1、0.5、2.5、5 mg：単回 P、0.25 mg：7 日間	安全性	5.3.3.1-1 （参考資料）
外国第 I 相試験 (A3309-001)	二重盲検	慢性特発性便秘患者 30 例	P、0.1、0.3、1.0、3.0、10 mg 14 日間	安全性	5.3.3.2-2 （参考資料）
外国第 I 相試験 (A3309-004)	非盲検	健康男性志願者 6 例	5 mg 単回	薬物動態	5.3.3.1-2 （参考資料）
外国第 II 相試験 (A3309-002)	二重盲検	慢性特発性便秘患者 190 例	P、5、10、15 mg 56 日間	SBM 変化量 安全性	5.3.5.1-2 （参考資料）
外国第 II 相試験 (A3309-003)	二重盲検	機能性便秘女性患者 36 例	P、15、20 mg 14 日間	シンチグラフィで測定される 24 時間後の結腸幾何学的中心	5.3.4.2-1 （参考資料）
外国第 II 相試験 (A3309-005)	二重盲検	脂質異常症患者 36 例	P、2.5、5 mg 28 日間	LDL-コレステロールの変化量	5.3.5.4-1 （参考資料）

P：プラセボ



図 2.5.1.4-1　臨床試験の経緯

2.5.1.4.2　国内における臨床試験

2.5.1.4.2.1　第 I 相試験（AJG533/CP1、評価資料）

日本人慢性便秘患者を対象に AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを、1 日 1 回経口投与し、安全性、薬物動態及び食事の影響をクロスオーバーにて検討した。さらに、各投与群において単回投与の安全性が確認された後、AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与し、反復投与時の安全性を検討した。併せて薬物動態及び薬力学的検討並びに有効性に関する探索的検討を行った。AJG533 の 1 日 1 回 20 mg までの投与で忍容性が認められた。

2.5.1.4.2.2　第 II 相試験（AJG533/ET1、評価資料）

日本人慢性便秘患者を対象に AJG533 5、10、15 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。AJG533 は 1 日 1 回 10 mg 及び 15 mg の投与量において十分な有効性が期待され、15 mg までの忍容性は許容し得るものと考えられた。

2.5.1.4.2.3　第 III 相試験（AJG533/CT1、評価資料）

日本人慢性便秘患者を対象に AJG533 10 mg 又はプラセボを、1 日 1 回 14 日間経口投与し、有効性及び安全性を検討した。AJG533 は 1 日 1 回 10 mg の投与でプラセボに対して有意に便秘症状を改善し、忍容性も高かった。

2.5.1.4.2.4　長期投与試験（AJG533/LT1、評価資料）

日本人慢性便秘患者を対象に AJG533 を 1 日 1 回経口投与（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）し、52 週間長期投与時の有効性及び安全性を検討した。AJG533 は 1 日 1 回 5～15 mg の投与で長期に渡って安定した便秘症状の改善を示し、忍容性も高かった。

2.5.1.4.3　外国における臨床試験

2.5.1.4.3.1　外国第 I 相試験（000132、評価資料）

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。[redacted] 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。

2.5.1.4.3.2　外国第 I 相試験（D1240C00001、参考資料）

[redacted] 社により、健康な男性被験者を対象に　A※　を用量増量単回経口投与及び反復投与した際の安全性及び忍容性の評価を目的とした第 I 相試験が実施された。

2.5.1.4.3.3　外国第 I 相試験（A3309-001、参考資料）

Albireo 社により、慢性特発性便秘患者を対象に A3309 又はプラセボを 1 日 1 回反復投与した際の安全性及び忍容性の評価を目的とした第 I 相試験が実施された。

2.5.1.4.3.4　外国第 I 相試験（A3309-004、参考資料）

[redacted] 社により、健康男性志願者を対象に ^{14}C-A3309 を経口投与した際のマスバランス回収率、代謝及び排泄経路、代謝物組成、血漿中及び全血中総放射能の薬物動態、PK の検討を目的とした第 I 相試験が実施された。

2.5.1.4.3.5　外国第 II 相試験（A3309-002、参考資料）

Albireo 社により、慢性特発性便秘患者を対象に A3309 又はプラセボを 1 日 1 回 8 週間投与した際の有効性及び安全性の評価を目的とした第 II 相試験が実施された。

2.5.1.4.3.6　外国第 II 相試験（A3309-003、参考資料）

Albireo 社により、機能性便秘患者を対象に A3309 の小腸及び全結腸通過並びに腸機能に及ぼす効果の評価を目的とした第 II 相試験が実施された。

2.5.1.4.3.7　脂質異常症患者を対象にした外国第 II 相試験（A3309-005、参考資料）

Albireo 社により、脂質異常症患者を対象に A3309 の第 II 相試験が実施された。

2.5.1.5　治験相談

AJG533 の開発に際し、[redacted] 相談（オーファン以外）（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 [redacted]）[redacted] 相談（オーファン以外）（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日 [redacted]）、[redacted] 相談（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]）及び[redacted] 相談（オーファン以外）（平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、[redacted]）を行った。[redacted] について、各相談にて得られた助言を踏まえて開発を進めた。なお、「非抗不整脈薬における QT/QTc 間隔の延長と催

※新医薬品の承認審査情報公表時に置き換えた。

不整脈作用の潜在的可能性に関する臨床的評価について」（平成 21 年 10 月 23 日 薬食審査発 1023 第 1 号）において、催不整脈作用の潜在リスクを QT/QTc 評価試験で評価することが推奨されているが、科学的に合理的な根拠があれば QT/QTc 評価試験以外の方法により評価することも可能とされている。AJG533 は[redacted]相談（オーファン以外）（平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日、[redacted]）で相談し、得られた助言を踏まえて開発を進めた。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）には 2.5 mg 錠、5 mg 錠、10 mg 錠及び 15 mg 錠の 4 用量の製剤を、また、外国薬物相互作用試験（000132）、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）、第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）では、5 mg 錠 1 用量の製剤のみを使用した。AJG533 は回腸末端部において IBAT を阻害することで作用するものであり、吸収されて作用するものではないため、臨床試験（評価資料）で用いた製剤については、一貫性及び生物学的同等性を溶出試験にて評価した。一貫性に関しては、[redacted]試験条件にて、臨床試験に用いた全製剤の評価を行い、全ての製剤が判定基準に適合した〔2.7.1.1 表 2.7.1.1-3 参照〕。生物学的同等性に関しては、国内第 II 相試験製剤を標準製剤、国内第 III 相試験製剤試験製剤として、[redacted]試験条件による評価を行い（国内長期投与試験製剤は国内第 III 相試験製剤と同一処方）、国内第 II 相試験製剤からの処方変更に対して生物学的同等性が確保されていることが確認された〔2.7.1.1 表 2.7.1.1-4 参照〕。なお、市販予定製剤の成分及び分量は、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）で用いた製剤と同一である。

薬物動態に及ぼす食事の影響については、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において慢性便秘患者を対象に AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを単回投与し、クロスオーバーにて検討した。混合効果モデルによる朝食抜き治験薬投与時及び朝食前治験薬投与時の薬物動態パラメータの自然対数変換値の差を逆対数変換した比（朝食前/朝食抜き）の最小二乗平均値の 90%信頼区間は、C_{max} では約 0.21～0.29、$AUC_{0-\infty}$ では約 0.18～0.25、$A_{e\,0-144h}$ では約 0.12～0.26、$t_{1/2}$ では約 0.30～0.81 であり、いずれの用量においても食事の影響による曝露量の低下及び $t_{1/2}$ の短縮傾向がみられた〔2.7.1.2 表 2.7.1.2-3 参照〕。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 薬物動態

(1) 健康成人・慢性便秘患者における薬物動態

1) 吸収

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の慢性便秘患者における平均血漿中濃度は、朝食抜き治験薬投与時及び朝食前治験薬投与時ともに、用量の増加に従って上昇がみられた。朝食抜き治験薬投与時において、2.5 mg 単回投与群（以下、単回群）は投与 24 時間後、5 mg 単回群は投与 48 時間後、

10 mg 単回群は 72 時間後、15 mg 単回群及び 20 mg 単回群は投与 96 時間後において、全被験者の血漿中濃度が定量限界未満となった。また、朝食前治験薬投与時では、2.5 mg 単回群は投与 12 時間後、5 mg 単回群、10 mg 単回群及び 15 mg 単回群は投与 48 時間後、20 mg 単回群は投与 96 時間後において、全被験者の血漿中濃度が定量限界未満となった。

C_{max} は、朝食抜き治験薬投与時、朝食前治験薬投与時の順に、2.5 mg 単回群 490.30±325.33 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、140.00±126.86 pg/mL、5 mg 単回群 642.60±262.19 pg/mL、186.80±87.05 pg/mL、10 mg 単回群 1611.10±1047.60 pg/mL、386.40±215.43 pg/mL、15 mg 単回群 2193.80±1001.87 pg/mL、389.70±103.58 pg/mL、20 mg 単回群 3766.67±2037.65 pg/mL、889.70±682.48 pg/mL であった。$AUC_{0-\infty}$は、同順に、2.5 mg 単回群 1933.871±976.727 pg·h/mL、354.605±151.906 pg·h/mL、5 mg 単回群 3095.219±1020.658 pg·h/mL、837.817±572.885 pg·h/mL、10 mg 単回群 6393.838±3797.818 pg·h/mL、1272.528±656.198 pg·h/mL、15 mg 単回群 9153.922±3766.913 pg·h/mL、1632.213±475.810 pg·h/mL、20 mg 単回群 14476.025±5845.461 pg·h/mL、3681.566±2615.220 pg·h/mL であり、C_{max} と同様に朝食抜き治験薬投与時は朝食前治験薬投与時と比較し高かった〔2.7.1.2 表 2.7.1.2-1 参照〕。朝食抜き投与時の C_{max} 、$AUC_{0-\infty}$をパワーモデルで用量比例性を解析した結果、回帰式の傾きは 0.9618（両側 95%信頼区間：0.7161～1.2076）、0.9465（両側 95%信頼区間：0.7579～1.1351）であり、2.5 mg～20 mg の範囲で用量増加に従い曝露量が増加することが示された〔2.7.2.3 図 2.7.2.3-1 参照〕。

2） 分布

エロビキシバットの遊離型分率は 0.47%以下であり、ヒトの血漿たん白質との結合率は 99%以上であった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-1 参照〕。血球移行率（インキュベーション時間 0～120 分間の平均値）はいずれも 5%未満であった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-2 参照〕。

3） 代謝

外国第 I 相試験（A3309-004）において、健康成人男性を対象に ^{14}C-A3309（放射能量：約 2.75 MBq）を 5 mg 単回経口投与した結果、総放射能の全血及び血漿中濃度はバックグラウンド値に極めて近く、検出限界をわずかに上回る程度で総放射能が検出できた測定時点はほとんどなかった。血漿中総放射能 C_{max} は 0.642±0.583 nmol equiv/L（平均値±標準偏差、以下同様）で、血漿中 A3309 濃度の C_{max} 0.522±0.339 nmol/L と同様であった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-11 参照〕。総放射能の C_{max} 値が観察された測定時点は投与後 0.8 時間、A3309 の C_{max} 値が観察された測定時点は 0.75 時間とほぼ同じであり、血漿中では主として未変化体として存在することが示された。プールした血漿の抽出物からは、極めて低濃度の未変化体 A3309 以外に代謝物は認められなかった。プールした糞便（24～48 時間）の抽出物の分析により、未変化体 A3309（投与放射能量の 49.84%で、試料中放射能の 96.06%に相当）及び A3309 一水酸化体の 4 種の異性体（投与放射能量の 1.64%で、試料中放射能の 3.16%に相当）が確認された。試料中放射能の 1%を超える代謝物は他には認められなかった。

ヒトの肝ミクロソームを用いた *in vitro* 代謝において、20 分間反応したときのエロビキシバットの残存率は 75%であり、代謝物として M1～M8 が認められた。ヒトの主代謝物は M2/M3 であり、エロビキシバットのブチル側鎖部分が水酸化された 2 種類の一水酸化体であると推定された〔2.7.2.2 図 2.7.2.2-2 参照〕。

4） 排泄

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の慢性便秘患者における単回投与 144 時間後までの平均累積尿中排泄率は、いずれの用量においても 0.01%未満であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-5 参照〕。また、同試験での反復投与開始 20 日目（投与終了 6 日目）までの累積尿中薬物排泄率は、いずれの用量においても 0.01%未満であり、尿中への薬物の排泄はほとんど認められなかった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-7 参照〕。

外国第 I 相試験（A3309-004）において、健康成人男性を対象に ^{14}C-A3309（放射能量：約 2.75 MBq）を 5 mg 単回経口投与した結果、糞便中に総放射能が投与 72 時間後までに 99.21%、投与後 144 時間までに 103.1%が排泄された。尿中へは、採取期間終了時までに投与量の 0.00%～0.02%が排泄された。

以上、AJG533 経口投与時のエロビキシバットの全身曝露量は低く、ほとんどが糞便中に排泄され、吸収された薬物は主として未変化体として存在することが明らかとなっている。

（2） 慢性便秘患者における蓄積性

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復投与試験において、共分散分析により解析した結果、反復投与 8 日目及び 14 日目における 2.5～20 mg 反復投与群の C_{max} の累積係数ではいずれの群においても蓄積性はみられなかった。AUC の蓄積係数での評価では、反復投与 8 日目及び 14 日目における 2.5 mg、10 mg 及び 20 mg 反復投与群において蓄積性はみられなかった。反復投与 14 日目の 5 mg 反復投与群の AUC の蓄積係数は、1.3173（両側 90%信頼区間：1.1238～1.5442）であり、反復投与 14 日目に蓄積する傾向がみられた。反復投与 8 日目の 15 mg 反復群の AUC の蓄積係数は 1.1746（90%信頼区間：1.0023～1.3764）であり、反復投与 8 日目に蓄積する傾向がみられたが、反復投与 14 日目においては、1.0638（90%信頼区間：0.9075～1.2470）と蓄積性はみられず、投与 8 日目で定常状態に達していると考えられた。反復投与 14 日目においては、5 mg を超える用量では蓄積性はみられなかった〔2.7.2.3 表 2.7.2.3-1 参照〕。

2.5.3.2 内因性要因

（1） 性差の影響

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において、$AUC_{0-\tau}$ について性別を共変量に加えた共分散分析より検討した結果、反復投与 8 日目（p＝0.9606）、反復投与 14 日目（p＝0.8838）ともに性別による違いは認められなかった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-9 参照〕。

（2） 肝機能、腎機能障害の影響

本薬は回腸で局所的に作用し、AJG533 経口投与時の全身曝露量は低く、吸収された後は代謝を受けず大半が胆汁を介して糞中に排泄されることから、AJG533 の肝機能又は腎機能による影響は小さいと考えられるため、肝機能、腎機能障害が認められる被験者を対象とした試験は実施していない。

2.5.3.3　薬力学

(1)　結腸通過時間、胃腸及び結腸の運動機能に及ぼす効果

外国第 I 相試験（A3309-001）では、慢性特発性便秘患者を対象に、X 線不透過性リングを投与し蛍光 X 線透視法にて、全結腸及び結腸各部位通過時間を検討した。用量増加に伴う全結腸通過時間の傾向分析の結果、10 mg 群の ITT 集団及び PPS 集団のいずれを用いた場合においても、有意な効果が認められた（それぞれ $p < 0.05$、$p = 0.01$）。

外国第 II 相試験（A3309-003）では、機能性便秘患者を対象に ^{111}In カプセルと ^{99m}Tc 入りの卵を含む朝食を摂取し、画像撮影により結腸幾何学的中心を検討した。主要評価項目の 24 時間後の結腸幾何学的中心の最小二乗平均は、プラセボ群 1.967、15 mg 群 2.734、20 mg 群 3.061 であり、用量増加に伴い大きな値を示し、20 mg 群はプラセボ群に対して有意な効果が認められた（$p = 0.024$）〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-13 参照〕。上行結腸半量通過時間の最小二乗平均（ITT）は、プラセボ群 14.662 時間、15 mg 群 13.762 時間、20 mg 群 7.068 時間であり、20 mg 群はプラセボ群に対して有意に上行結腸内容物の通過が速かった（$p = 0.047$）。固形物の胃半量通過時間の最小二乗平均（ITT）は、プラセボ群 132.0 分、15 mg 群 165.1 分、20 mg 群 158.8 分であり、プラセボ群と実薬群で統計学的に有意な差は認められなかった。

以上、AJG533 の投与により結腸通過時間及び上行結腸半量通過時間の短縮効果が認められた。

(2)　脂質関連パラメータ

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における日本人慢性便秘患者への AJG533 14 日間反復投与時の血清 LDL-コレステロール濃度の AUEC は 5 mg 以上の実薬反復群で低下が認められ、その低下は 5 mg 以上の用量でほぼ頭打ちの傾向がみられた。一方、血清 HDL-コレステロール濃度の AUEC は用量増加に従った一定の傾向は認められなかった。血漿 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（C4）濃度の AUEC は用量増加に従った上昇がみられ、15 mg 以上の用量ではその上昇はほぼ頭打ちの傾向であった〔2.7.2.3 表 2.7.2.2-10 参照〕。

外国第 I 相試験（A3309-001）においては、総コレステロールは用量依存的な減少が認められ、LDL-コレステロールでも同様の傾向がみられた。また、C4 濃度は有意に上昇していることが示された。

外国第 II 相試験（A3309-003）においては、治験薬投与 12 日目における C4 のベースラインからの変化量は、15 mg 群、20 mg 群ともプラセボ群に対して有意な上昇が認められた。また、総コレステロール、LDL-コレステロール及び LDL/HDL 比の減少は 15 mg 群、20 mg 群ともプラセボ群に対して数字上大きかった。

以上、AJG533 の胆汁酸再吸収阻害作用により胆汁酸排泄が増加するため血清 LDL-コレステロール濃度が低下し、肝臓内でコレステロールからの胆汁酸合成が促進されることから血漿 C4 濃度の上昇が認められたものと推測された。

2.5.3.4　薬物相互作用

外国薬物相互作用試験（000132）において、健康な男女に AJG533 10 mg を 5 日間反復投与した際に、CYP3A4 の基質であるミダゾラム 2 mg を単回併用したときの影響が評価された。その結果、ミダゾラムの単独投与に対するエロビキシバットを 5 日間反復投与したときの $AUC_{0\text{-}t}$ の幾何平均

比（90%信頼区間）は 0.78（0.73～0.83）であり、その 90%信頼区間の下限は相互作用がないと判断する基準（0.80～1.25）の下限 0.80 をやや下回ったが、エロビキシバット単独投与時の 1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム比に対する 5 日間反復投与時の 1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム比の比は 1.107 であり、ミダゾラムの代謝酵素である CYP3A4 が誘導された場合に想定される、代謝物/未変化体の比の大幅な上昇は認められなかった。エロビキシバットを 5 日間反復投与した際におけるミダゾラムの AUC_{0-t} の減少の原因は不明であるが、AUC_{0-t} への影響は、最大で 0.73 への低下（90%信頼区間下限）であり、臨床上意味のある薬物相互作用につながる可能性は低いと考えられた〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-14、表 2.7.2.2-15 参照〕。

P-gp の阻害に対しては外国薬物相互作用試験（000132）により AJG533 10 mg を単回投与した際に、P-gp の典型基質であるダビガトランエテキシラート 150 mg を単回併用投与したときの影響が評価された。その結果、ダビガトランエテキシラートの単独投与に対するエロビキシバットを併用投与したときの C_{max} 及び AUC_{0-last} の幾何平均比（90%信頼区間）は、それぞれ 1.13（0.96～1.33）及び 1.17（1.00～1.36）となり、エロビキシバットが P-gp に対して臨床的に軽度な阻害作用を有する可能性は否定できないと判断された〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-16 参照〕。

2.5.4　有効性の概括評価

AJG533 の有効性評価には、国内で慢性便秘患者を対象に実施した 4 試験を用いた〔2.7.3.1 表 2.7.3.1-1 参照〕。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、プラセボ対照無作為化二重盲検クロスオーバー試験にて、AJG533 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを 1 日 1 回、2 週間反復投与し、便秘症状の変動を確認した。その結果、自発排便回数の投与開始 1 週目の投与前 1 週間からの変化量は、すべての実薬反復群でプラセボ反復群に比し有意な増加が認められ〔2.7.3.2.1 表 2.7.3.2-3 参照〕、対比を用いて用量反応性を検討した結果、自発排便回数、完全自発排便回数、排便回数のいずれにおいても、1 週目、2 週目とも、直線性を仮定した対比（-4,-2,0,2,4）における対比統計量（t-統計量）が最も大きく、用量増加に従い直線的に排便回数が増加することが示唆された。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、プラセボ対照無作為化二重盲検試験にて、AJG533 5、10、15 mg 又プラセボを 1 日 1 回、2 週間反復投与し、治験薬投与開始後 1 週目における自発排便回数の観察期間第 2 週（治験薬投与開始の直前の 1 週間）からの変化量を主要評価項目として評価した。第 III 相試験（AJG533/CT1）では、プラセボ対照無作為化二重盲検試験にて、AJG533 10 mg 又プラセボを 1 日 1 回、2 週間反復投与し、第 II 相試験と同様に治験薬投与開始後 1 週目における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を主要評価項目として有効性を検証した。なお、主要評価項目は、AJG533 は速やかな効果発現が期待されることから、治験薬投与開始後 1 週目における自発排便回数の変化量とした。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、非盲検試験にて、初期投与量として AJG533 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 の間で適宜増減を可とした投与方法で便秘に関連する症状の改善効果の持続性を検討した。投与期間は「致命的でない疾患に対し長期間の投与が想定される新医薬品の治験段階において安全性を評価するために必要な症例数と投与期間について」（ICH ガイドライン E1）を参考に 52 週間に設定した。

以下、有効性評価の重要な臨床データパッケージである国内第 II 相試験（AJG533/ET1）、第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）の結果を記載した。

2.5.4.1　試験対象集団

国内 3 試験は、いずれも Rome III の機能性便秘の診断基準[9)]を参考に、自発排便回数が平均 3 回/週未満であり、かつ自発排便に関連した、①排便の 25%以上にいきみがある、②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある、③排便の 25%以上に残便感がある、の 3 つのうち 1 つ以上の症状を有している慢性便秘患者を対象に実施した。また、慢性便秘患者を選定する際の、自発排便回数、自発排便関連症状、大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査による器質的な疾患の有無の確認も同一の条件とした〔2.7.3.3.1 表 2.7.3.3-1 参照〕。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）の有効性の解析は、主たる解析対象集団を FAS として 163 例（プラセボ群 40 例、5 mg 群 43 例、10 mg 群 39 例、15 mg 群 41 例）で実施し、PPS 145 例（プラセボ群 32 例、5 mg 群 39 例、10 mg 群 37 例、15 mg 群 37 例）で感度分析を行った。第 III 相試験（AJG533/CT1）の有効性の解析は、主たる解析対象集団を FAS として 132 例（プラセボ群 63 例、10 mg 群 69 例）で実施し、PPS 129 例（プラセボ群 61 例、10 mg 群 68 例）で感度分析を行った。国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有効性の解析は、主たる解析対象集団を FAS として 340 例で実施し、PPS 311 例で感度分析を行った。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）、第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）の間に、年齢、性別及び BMI の違いはなかった。原疾患の特性において、自発排便回数及び完全自発排便回数に試験間の大きな違いはなく、IBS 便秘型の有無、Bristol 便形状スケール及び救済薬の使用状況においても違いはみられなかった。また、便秘の重症度においては、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）の間に違いはなかった〔2.7.3.3.1 表 2.7.3.3-3 参照〕。

2.5.4.2　有効性評価

2.5.4.2.1　主要評価項目（自発排便回数の投与期間第 1 週の変化量）

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における自発排便回数及びその変化量（FAS）を表 2.5.4.2-1 に、自発排便回数の変化量（FAS）を図 2.5.4.2-1 に示した。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数は、それぞれ、プラセボ群 1.80±1.07 回（平均値±標準偏差、以下同様）、4.40±2.94 回、5 mg 群 1.81±0.82 回、5.33±2.98 回、10 mg 群 1.62±0.96 回、7.24±4.26 回、15 mg 群 1.78±0.82 回、7.31±3.81 回であった。

各週の評価可能日が 5 日未満の場合には該当週の排便回数は欠測として扱うこととしたため、FAS 163 例中、投与 5 日未満の中止例 5 例（5 mg 群 2 例、10 mg 群 1 例、15 mg 群 2 例）において投与期間第 1 週の自発排便回数のデータが欠測となり、主解析から除外された。投与期間第 1 週において自発排便回数が評価された 158 例における各投与群の変化量は、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 回と、10 mg 群までは用量増加に伴い増加し、10 mg 群と 15 mg 群はほぼ同じ値を示した。

主解析として、自発排便回数の投与期間第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量について、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を適用し、プラセボ群を対象に高投与量群から順番に共分散分析を実施する閉手順により解析を行った結果、15 mg 群、10 mg 群はプラセボ群に対して有意に自発排便回数が増加していることが示された（p=0.0001、p=0.0005）。また、対比係数として、直線性（-3, -1, 1, 3）、10 mg 群まで直線性（-5, -1, 3, 3）、5 mg から定常（-3, 1, 1, 1）の 3 つの用量反応パターンを仮定し用量反応性を検討した結果、いずれの対比係数においても有意な用量反応関係が認められ（P<0.0001、P<0.0001、P=0.0001）、10 mg 群まで直線性を仮定した対比（-5, -1, 3, 3）が最も大きな F 値（F=23.56）を示した。主解析の感度分析として実施した PPS を対象とした解析においても、FAS と同様、いずれの対比係数においても有意な用量反応関係が認められ（P<0.0001、P<0.0001、P<0.0001）、10 mg 群まで直線性を仮定した対比（-5, -1, 3, 3）が最も大きな F 値（F=27.67）を示した。

表 2.5.4.2-1　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における自発排便回数及びその変化量（FAS）

		プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
観察期間第 2 週	n	40	43	39	41
自発排便回数（回）		1.80±1.07	1.81±0.82	1.62±0.96	1.78±0.82
投与期間第 1 週	n	40	41	38	39
自発排便回数（回）		4.40±2.94	5.33±2.98	7.24±4.26	7.31±3.81
自発排便回数の変化量	n	40	41	38	39
変化量（回）		2.60±2.89	3.50±2.96	5.66±4.15	5.59±3.51

平均値±標準偏差
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1

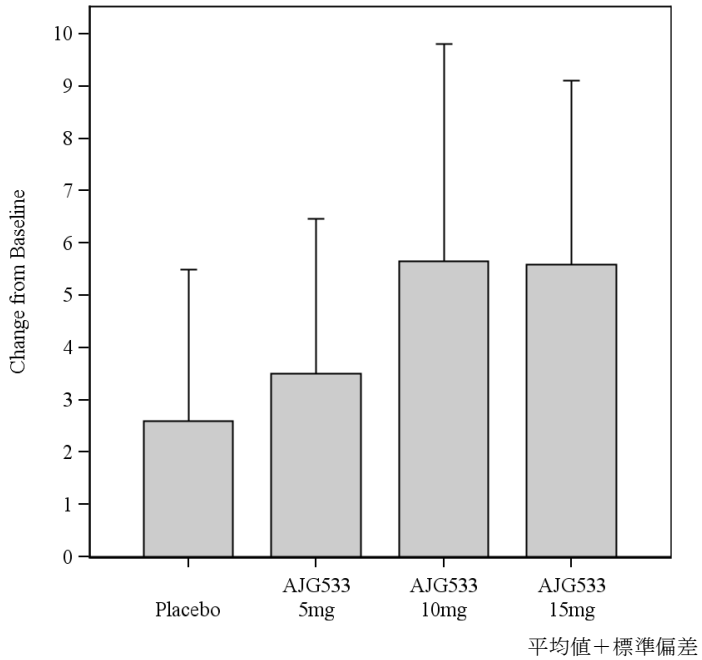


図 2.5.4.2-1　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における自発排便回数の変化量（FAS）
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.1-1

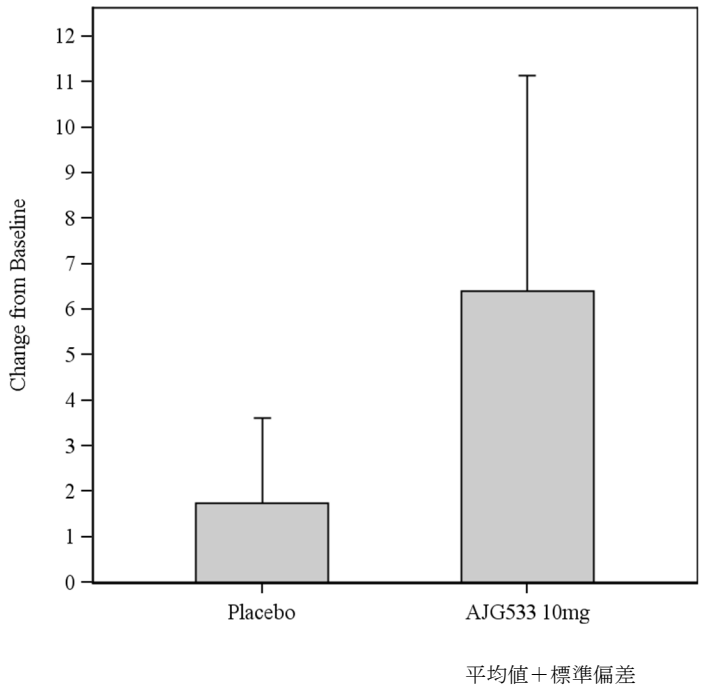
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における自発排便回数及びその変化量（FAS）を表 2.5.4.2-2 に、自発排便回数の変化量（FAS）を図 2.5.4.2-2 に示した。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数は、それぞれプラセボ群 1.70±0.96 回（平均値±標準偏差、以下同様）、3.43±2.00 回、10 mg 群 1.77±0.93 回、8.19±4.82 回であった。各週の評価可能日が 5 日未満の場合には該当週の排便回数は欠測として扱うこととしたため、FAS 132 例中、投与 5 日未満の中止例 2 例（AJG533 群 2 例）において投与期間第 1 週の自発排便回数のデータが欠測となり、主解析から除外された。投与期間第 1 週において自発排便回数が評価された 130 例における投与期間第 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 1.73±1.88 回、10 mg 群 6.40±4.73 回であり、観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、AJG533 群の投与期間第 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に対して有意に大きく（p<0.0001）、AJG533 10 mg のプラセボ群に対する優越性が検証された。主解析の感度解析として実施した PPS においても、10 mg 群はプラセボ群に対して有意な自発排便回数の増加を示した（p<0.0001）。

表 2.5.4.2-2　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における自発排便回数及びその変化量（FAS）

	プラセボ	10 mg
観察期間第 2 週　n	63	69
自発排便回数（回）	1.70±0.96	1.77±0.93
投与期間第 1 週　n	63	67
自発排便回数（回）	3.43±2.00	8.19±4.82
自発排便回数の変化量　n	63	67
変化量（回）	1.73±1.88	6.40±4.73

平均値±標準偏差
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1



平均値＋標準偏差

図 2.5.4.2-2　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における自発排便回数の変化量（FAS）
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.1-1

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量について、被験者の背景項目である性別、年齢、BMI、合併症の有無、既往歴の有無、IBS 便秘型の有無、観察期間第 2 週の救済薬使用の有無、観察期間第 2 週の自発排便回数、治験実施医療機関、便秘の重症度及び観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度を用いて、部分集団解析を行った。その結果、プラセボ群、10 mg 群のいずれも 10 例以上の部分集団であった全ての項目〔性別（男性・女性）、年齢（65 歳未満）、BMI（25 kg/m^2 未満）、合併症（なし・あり）、既往歴（なし・あり）、IBS 便秘型（なし・あり）、観察期間第 2 週の救済薬使用（なし・あり）、観察期間第 2 週の自発排便回数（1 回・2 回）、便秘の重症度（中程度・重度）、観察期間第 2 週の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（「1、2」・「3、4、5」）〕において、10 mg 群の投与期間第 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に対して有意に大きかった〔2.7.3.3.3 表 2.7.3.3-22 参照〕。

2.5.4.2.2　副次評価項目

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）の副次評価項目の結果を以下に示した。

（1）　自発排便回数の投与期間第 2 週及び投与期間（2 週間）の変化量

自発排便回数の投与期間第 2 週の変化量は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群のいずれの群もプラセボ群に対して有意に大きく（5 mg 群：p=0.0322、10 mg 群：p<0.0001、15 mg 群：p<0.0001）、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に大きかった（p<0.0001）。投与期間（2 週間）の変化量は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して有意に大きく（10 mg 群：p=0.0002、15 mg 群：p<0.0001）、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に大きかった（p<0.0001）〔2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-9、2.7.3.2.3 表 2.7.3.2-13 参照〕。

（2）　完全自発排便回数の投与期間第 1 週、第 2 週及び投与期間（2 週間）の変化量

完全自発排便回数の投与期間第 1 週、第 2 週及び投与期間（2 週間）の変化量は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して有意に大きく（第 1 週 10 mg 群：p=0.0032、15 mg 群：p=0.0002、第 2 週 10 mg 群：p=0.0004、15 mg 群：p=0.0007、投与期間（2 週間）10 mg 群：p=0.0013、15 mg 群：p=0.0002）、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の投与期間第 1 週、第 2 週及び投与期間（2 週間）の変化量は、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に大きかった（いずれも p<0.0001）〔2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-9、2.7.3.2.3 表 2.7.3.2-13 参照〕。

（3）　自発排便回数における投与期間第 1 週、投与期間第 2 週のレスポンダーの割合

自発排便回数における投与期間第 1 週、投与期間第 2 週のレスポンダーの割合は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して有意に高く（第 1 週 10 mg 群：p=0.0132、15 mg 群：p=0.0367、第 2 週 10 mg 群：p=0.0068、15 mg 群：p=0.0249）、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の投与期間第 1 週、投与期間第 2 週のレスポンダーの割合も、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（いずれも p<0.0001）〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-16 参照〕。

(4) 完全自発排便回数における投与期間第 1 週、投与期間第 2 週のレスポンダーの割合

完全自発排便回数における投与期間第 1 週のレスポンダーの割合は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して高い傾向にあったが、有意差は認められなかった。投与期間第 2 週のレスポンダーの割合は、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（p=0.0229）。国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、投与期間第 1 週及び第 2 週ともに、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に高かった（第 1 週 p<0.0001、第 2 週 p=0.0003）〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-17 参照〕。

(5) 初回治験薬投与後 24 時間以内及び 48 時間以内の自発排便発現患者の割合

初回治験薬投与後 24 時間以内及び 48 時間以内の自発排便発現患者の割合は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して有意に高い割合を示した（24 時間以内 10 mg 群：p<0.0001、15 mg 群：p<0.0001、48 時間以内 10 mg 群：p=0.0015、15 mg 群：p=0.0032）。国内第 III 相試験（AJG533/CT1）でも 24 時間以内及び 48 時間以内の自発排便発現患者の割合は 10 mg 群がプラセボ群に対して有意に高い割合を示した（24 時間以内 p<0.0001、48 時間以内 p=0.0012）〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-18 参照〕。

(6) 初回自発排便発現までの時間

初回自発排便発現までの時間は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、10 mg 群及び 15 mg 群がプラセボ群に対して有意に短く（10 mg 群 : p<0.0001、15 mg 群 : p=0.0006）〔2.7.3.2.2 表 2.7.3.2-9 参照〕、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、10 mg 群がプラセボ群に対して有意に短かった（p=0.0001）〔2.7.3.2.3 表 2.7.3.2-13 参照〕。

(7) Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の 1 週間当たりの中央値は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では投与期間第 1 週は 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群に対して有意な改善が認められ（10 mg 群：p<0.0001、15 mg 群：p<0.0001）、投与期間第 2 週は 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群のいずれの群でもプラセボ群に対して有意な改善が認められた（5 mg 群 : p=0.0164、10 mg 群：p<0.0001、15 mg 群：p<0.0001）。国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では投与期間第 1 週及び第 2 週とも 10 mg 群がプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p<0.0001）〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-19 参照〕。

(8) 便秘の重症度

便秘の重症度は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では投与期間第 1 週は 10 mg 群及び 15 mg 群でプラセボ群に対して有意な改善が認められ（10 mg 群：p=0.0224、15 mg 群：p=0.0018）、投与期間第 2 週は 15 mg 群でプラセボ群に対して有意な改善が認められた（p=0.0172）。国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では投与期間第 1 週及び第 2 週ともプラセボ群に対して有意な改善が認められた（いずれも p<0.0001）〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-20 参照〕。

(9) 救済薬を使用した被験者の割合

救済薬を使用した被験者の割合は、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）ではプラセボ群も含めたすべての投与群で観察期間に比べ投与期間で減少したが、実薬群は、投与期間を通じてプラセボ群よりも低い値を示した。国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、プラセボ群、10 mg 群ともに観察

期間に比べ投与期間で減少したが、10 mg 群の救済薬を使用した患者の割合はプラセボ群よりも低かった〔2.7.3.3.2 表 2.7.3.3-21 参照〕。

以上、AJG533 10 又は 15 mg 投与では副次評価項目のほとんどでプラセボ群に対して有意な改善が認められた。また、5 mg 投与においては自発排便回数の投与期間第 2 週の変化量、Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の投与期間第 2 週の 1 週間当たりの中央値はプラセボ群に対して有意な改善が認められた。

2.5.4.3 長期投与時の有効性

AJG533 を 1 日 1 回 52 週間経口投与（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）した際の安全性及び忍容性を検討する国内長期投与試験（AJG533/LT1）を実施した。

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 4.55±3.63 回、第 2 週 4.01±3.10 回、第 3 週 3.70±2.92 回で第 3 週まで低下傾向を示し、投与期間第 3 週以降は 3.12～3.88 回で第 52 週まで安定した推移を示した〔表 2.5.4.3-1〕。また、投与期間第 1 週より、完全自発排便回数及び総排便回数の増加が認められ、第 52 週まで安定していた〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-17 参照〕。自発排便回数及び完全自発排便回数のレスポンダーの割合は投与期間第 1 週から第 52 週まで安定した割合で推移した〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-18 参照〕。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、第 52 週まで安定していた〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-20 参照〕。Bristol 便形状スケールの中央値を［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類した場合の割合の推移は、投与期間第 1 週より［1,2］の分類が減少するとともに、［3,4,5］及び［6,7］の分類の増加が認められた。［6,7］の分類は投与期間第 2 週以降より第 4 週にかけて減少傾向を示し、第 5 週以降は安定した推移を示した〔2.7.3.2.4 図 2.7.3.2-4 参照〕。理想的な便形状とされる Bristol 便形状スケール 4 の割合は、投与期間第 3 週まで増加後、第 3 週以降は安定した推移を示した〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-21 参照〕。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〔2.7.3.2.4 図 2.7.3.2-5 参照〕。救済薬を使用した被験者の割合も投与期間第 1 週から減少し、投与期間第 4 週以降、第 52 週まで維持された〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-22 参照〕。JPAC-QOL[18] による下位尺度 score 及び total score は投与期間第 4 週より有意な低下がみられ、投与期間が長くなるのに伴いより QOL が改善する傾向を示した〔2.7.3.2.4 表 2.7.3.2-23 参照〕。

以上、AJG533 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、第 52 週においても良好に維持された。

表 2.5.4.3-1　投与期間各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	n	自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量	p 値*
投与期間第 1 週	339	4.55±3.63	-
投与期間第 2 週	337	4.01±3.10	-
投与期間第 3 週	335	3.70±2.92	-
投与期間第 4 週	333	3.60±2.65	p<0.0001
投与期間第 5 週	328	3.88±2.77	-
投与期間第 6 週	325	3.46±2.57	-
投与期間第 7 週	325	3.49±2.66	-
投与期間第 8 週	321	3.49±2.62	-
投与期間第 9 週	319	3.34±2.41	-
投与期間第 10 週	319	3.33±2.45	-
投与期間第 11 週	319	3.38±2.45	-
投与期間第 12 週	319	3.53±2.51	p<0.0001
投与期間第 13 週	318	3.49±2.53	-
投与期間第 14 週	315	3.47±2.47	-
投与期間第 15 週	314	3.38±2.45	-
投与期間第 16 週	314	3.52±2.44	-
投与期間第 17 週	313	3.50±2.46	-
投与期間第 18 週	313	3.52±2.52	-
投与期間第 19 週	313	3.51±2.39	-
投与期間第 20 週	312	3.39±2.49	-
投与期間第 21 週	309	3.54±2.47	-
投与期間第 22 週	309	3.47±2.46	-
投与期間第 23 週	309	3.47±2.43	-
投与期間第 24 週	309	3.48±2.47	p<0.0001
投与期間第 25 週	308	3.30±2.42	-
投与期間第 26 週	307	3.46±2.58	-
投与期間第 27 週	306	3.43±2.42	-
投与期間第 28 週	306	3.47±2.57	-
投与期間第 29 週	304	3.43±2.45	-
投与期間第 30 週	304	3.53±2.51	-
投与期間第 31 週	304	3.49±2.36	-
投与期間第 32 週	303	3.41±2.40	-
投与期間第 33 週	302	3.32±2.38	-
投与期間第 34 週	301	3.38±2.38	-
投与期間第 35 週	301	3.30±2.40	-
投与期間第 36 週	300	3.31±2.37	p<0.0001
投与期間第 37 週	297	3.25±2.34	-
投与期間第 38 週	295	3.36±2.48	-
投与期間第 39 週	295	3.24±2.47	-
投与期間第 40 週	295	3.43±2.41	-
投与期間第 41 週	294	3.43±2.43	-
投与期間第 42 週	293	3.41±2.43	-
投与期間第 43 週	293	3.32±2.35	-
投与期間第 44 週	292	3.39±2.38	-
投与期間第 45 週	292	3.25±2.40	-
投与期間第 46 週	292	3.35±2.35	-
投与期間第 47 週	291	3.37±2.41	-
投与期間第 48 週	291	3.32±2.27	-
投与期間第 49 週	291	3.32±2.58	-
投与期間第 50 週	291	3.22±2.37	-
投与期間第 51 週	290	3.12±2.41	-
投与期間第 52 週	186	3.12±2.40	p<0.0001

平均値±標準偏差
*：1 標本 t 検定
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-1

2.5.4.4　市販後に使用が予想される患者集団との差異

本邦において慢性便秘はその原因や病態により、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、器質性便秘に分類され[7]、このうち器質性便秘は主として外科的治療が選択されるべき疾患であり、一般には便秘治療薬の適応ではない。症候性便秘、薬剤性便秘の臨床症状は機能性便秘と同様の病態であるが、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が治験薬の有効性、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、治験の対象から除外した。また、対象患者の設定で参考にした Rome III の機能性便秘の定義では便秘型過敏性腸症候群の診断基準を満たさないことが規定されているが、薬剤治療に関して便秘型過敏性腸症候群と機能性便秘で大きな差はないと考えられることから[17]、過敏性腸症候群も対象に含めた開発計画を立案した。これらのことから、AJG533 の効能又は効果は、慢性便秘から器質性便秘を除外した、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を予定している。

なお、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）及び国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、仮登録又は本登録されなかった被験者の理由について検討したが、多くは有効性の評価のために設定された基準によるものであった。

2.5.5　安全性の概括評価

AJG533 の安全性評価には、評価資料として国内で実施した慢性便秘患者を対象とした第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）、第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）の 4 試験を用いた〔2.7.4.1.1.1 表 2.7.4.1-1 参照〕。国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）は、プラセボ対照試験で被験者の選択基準及び除外基準が類似しており、投与期間が同じであることから有害事象について併合解析を行い、その結果を記載した。

安全性評価の参考には、慢性特発性便秘患者又は機能性便秘患者を対象とした外国臨床試験の 3 試験〔2.7.4.1.1.1 表 2.7.4.1-2 参照〕及び健康成人又は脂質異常症患者を対象とした外国臨床試験の 4 試験〔2.7.4.1.1.1 表 2.7.4.1-3 参照〕を用いた。

2.5.5.1　特定の有害事象をモニターするための特別な方法

（1）　作用機序に基づく特別な検討事項

AJG533 は回腸における胆汁酸の再吸収を阻害するメカニズムであることから、長期投与時には循環する胆汁酸の量の減少などにより、脂溶性の栄養素等の吸収に影響を与える可能性が否定できない。そこで、長期投与試験（AJG533/LT1）において、AJG533 の長期投与時における胆汁酸量への影響を検討するために、脂溶性ビタミンであるビタミン A、ビタミン D（25 (OH) D）及びビタミン E 並びにビタミン K が関与する PT、APTT の凝固系の指標について変動の有無を確認した。

（2）　心電図に対する影響の検討

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1 の朝食抜き治験薬単回投与において、12 誘導心電図にて、QTcF 間隔への影響を検討するため、心電図解析機関での心電図の判読を行った。

2.5.5.2　非臨床試験からの情報

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用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。

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。

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。

2.5.5.3　国内 4 試験の安全性評価

2.5.5.3.1　全般的な曝露状況

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）から第 III 相試験（AJG533/CT1）までに検討した被験者数は、プラセボ群 133 例、2.5 mg 群 30 例、5 mg 群 73 例、10 mg 群 137 例、15 mg 群 71 例、20 mg 群 29 例であり、10 mg 群が最も多かった。投与量を適宜増減とした国内長期投与試験（AJG533/LT1）の安全性評価における被験者は 340 例であった。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（14 日間反復投与）の治験薬投与期間は、10 mg 反復群が 13.0±3.0 日（平均±標準偏差）、それ以外の 2.5 mg 反復群、5 mg 反復群、15 mg 反復群、20 mg 反復群は全例が規定された投与を完了した（14 日間）。国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）を併合した治験薬投与期間は、プラセボ群 13.9±0.7 日（平均値±標準偏差、以下同様）、5 mg 群 13.0±3.2 日、10 mg 群 13.5±2.3 日、15 mg 群 13.3±2.8 日であり、群間の治験薬投与期間に大きな違いはなかった。国内長期投与試験（AJG533/LT1）の治験薬投与期間は 328.6±91.9 日であった。

2.5.5.3.2　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1 における女性の割合は、プラセボ単回群及び 20 mg 単回群で女性の割合が高かった。年齢は 20 mg 単回群で平均年齢がやや低い傾向がみられた。体重は 15 mg 単回群が他の群と比較し重い傾向にあったが、BMI では群間に大きな違いはなかった。ステップ 2 では、女性の割合、年齢、体重及び BMI は群間に大きな違いはなかった。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）を併合した被験者背景は、プラセボ群及び実薬群全体の順で、女性の割合は、87.4%（90/103 例）、84.4%（162/192 例）、年齢

は、44.2±12.7 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、44.0±13.3 歳、体重は、55.42±7.87 kg、55.52±10.29 kg、BMI は、21.65±2.56 kg/m^2、21.62±3.15 kg/m^2 であり、プラセボ群と実薬群の間に違いはなかった。また、実薬群の 5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群の間で、これらの背景に大きな違いはなかった。国内長期投与試験（AJG533/LT1）の女性の割合は、83.2%（283/340 例）、年齢は、43.9±12.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は、56.86±10.19 kg、BMI は、21.84±3.15 kg/m^2 であった。

2.5.5.3.3　有害事象及び副作用

(1)　比較的よく見られる有害事象及び副作用

1)　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の朝食抜き治験薬投与時において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、腹部膨満、下腹部痛及び下痢であり、下腹部痛を発現した 5 mg 単回群の 1 例を除き、すべて副作用と判定された〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-11 参照〕。朝食前治験薬投与時において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、腹部膨満、下腹部痛及び下痢であった。これらの事象はすべて副作用と判定された〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-12 参照〕。発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。

ステップ 2 において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、下痢、腹部膨満、下腹部痛、上腹部痛、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加及び鼻咽頭炎であった。これらの事象は下痢を発現した 20 mg 反復群の 1 例、鼻咽頭炎を発現した 10 mg 反復群の 2 例を除き、すべて副作用と判定された〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-13 参照〕。重度な有害事象はみられなかった。

なお、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の消化管関連の有害事象について〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-1 参照〕、C_{max}、$AUC_{0\text{-}24h}$（ステップ 1）及び $AUC_{0\text{-}\tau}$（ステップ 2）を説明変数として Logistic 回帰を行った結果、オッズ比（C_{max} は 100 pg/mL 増加ごとの、AUC は 200 pg·h/mL 増加ごとのオッズ比）は約 0.86～1.17 であり曝露量と有害事象発現頻度に関連は認められなかった〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-5 参照〕。

2)　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析

実薬群全体で 2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎、腹痛、下痢、下腹部痛、腹部膨満及び悪心の 6 事象であった（表 2.5.5.3-1）。実薬群全体で 2%以上発現した副作用は、腹痛、下痢、下腹部痛、腹部膨満及び悪心の 5 事象であった（表 2.5.5.3-2）。実薬群において最も高頻度に認められた有害事象は、いずれの用量においても腹痛であり、次いで下痢が多かった。実薬群のいずれの群においても重度な有害事象はみられなかった。

表 2.5.5.3-1　比較的よく見られる有害事象（実薬群全体で 2%以上発現した有害事象）
〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

System Organ Class / Preferred Term	Placebo	AJG533			
		5 mg	10 mg	15 mg	All
	N=103	N=43	N=108	N=41	N=192
感染症および寄生虫症					
鼻咽頭炎	4 (3.9)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)
胃腸障害					
腹痛	1 (1.0)	10 (23.3)	23 (21.3)	5 (12.2)	38 (19.8)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	11 (10.2)	3 (7.3)	18 (9.4)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
腹部膨満	1 (1.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
悪心	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.1)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.3 1

表 2.5.5.3-2　比較的よく見られる副作用（実薬群全体で 2%以上発現した副作用）
〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

System Organ Class / Preferred Term	Placebo	AJG533			
		5 mg	10 mg	15 mg	All
	N=103	N=43	N=108	N=41	N=192
胃腸障害					
腹痛	1 (1.0)	10 (23.3)	23 (21.3)	5 (12.2)	38 (19.8)
下痢	0 (0.0)	4 (9.3)	11 (10.2)	3 (7.3)	18 (9.4)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	4 (3.7)	1 (2.4)	5 (2.6)
腹部膨満	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	4 (2.1)
悪心	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.1)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.3 2

3)　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎、腹痛、下痢、下腹部痛、悪心、上気道の炎症、インフルエンザ、腹部膨満、肝機能検査異常、腹部不快感、咽頭炎、気管支炎、胃腸炎、上腹部痛、背部痛、湿疹、齲歯、胃炎、軟便及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加の 20 事象であった（表 2.5.5.3-3）。2%以上発現した副作用は、腹痛、下痢、下腹部痛、腹部膨満、悪心、肝機能検査異常及び腹部不快感の 7 事象であった（表 2.5.5.3-4）。重度な有害事象は 1 例に認められ、発現した事象はマイコプラズマ性肺炎であり、治験薬との因果関係が否定できると判定された。

表 2.5.5.3-3　比較的よく見られる有害事象（2%以上発現した有害事象）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

System Organ Class / Preferred Term	AJG533 N=340
感染症および寄生虫症	
鼻咽頭炎	87 (25.6)
インフルエンザ	12 (3.5)
咽頭炎	10 (2.9)
気管支炎	9 (2.6)
胃腸炎	9 (2.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	
上気道の炎症	13 (3.8)
胃腸障害	
腹痛	85 (25.0)
下痢	54 (15.9)
下腹部痛	17 (5.0)
悪心	17 (5.0)
腹部膨満	12 (3.5)
腹部不快感	11 (3.2)
上腹部痛	9 (2.6)
齲歯	7 (2.1)
胃炎	7 (2.1)
軟便	7 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	
湿疹	8 (2.4)
筋骨格系および結合組織障害	
背部痛	9 (2.6)
臨床検査	
肝機能検査異常	12 (3.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.1)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-1

表 2.5.5.3-4　比較的よく見られる副作用（2%以上発現した副作用）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

System Organ Class / Preferred Term	AJG533 N=340
胃腸障害	
腹痛	82 (24.1)
下痢	50 (14.7)
下腹部痛	17 (5.0)
腹部膨満	11 (3.2)
悪心	10 (2.9)
腹部不快感	7 (2.1)
臨床検査	
肝機能検査異常	10 (2.9)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-2

なお、参考資料とした慢性特発性便秘患者又は機能性便秘患者を対象とした外国臨床試験においても、腹痛、下痢、腹部膨満、悪心、鼓腸などの胃腸障害の発現率がプラセボ群に比べ、実薬群で高かった。

(2) 発現時期別有害事象及び副作用

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における 28 日間ごとに区分したいずれかの期間において 2%以上に初回発現した有害事象は、腹痛、下痢、鼻咽頭炎、下腹部痛及び腹部膨満の 5 事象であった。各期間での発現率は 1～28 日目、29～56 日目、57～84 日目、85～112 日目、113～140 日目、141～168 日目、169～196 日目、197～224 日目、225～252 日目、253～280 日目、281～308 日目、309～336 日目、337 日目～の順で、腹痛 15.9%、2.4%、1.8%、0.6%、1.2%、0.9%、1.2%、0.3%、0%、0.3%、0%、0.6%、0%、下痢 8.2%、1.5%、1.5%、1.2%、1.5%、0.3%、0.3%、0%、0.3%、0%、0.6%、0.3%、0.3%、鼻咽頭炎 5.6%、2.1%、2.6%、1.2%、1.5%、1.8%、0.9%、0.9%、1.5%、2.9%、1.5%、2.4%、0.9%、下腹部痛 4.7%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0.3%、0%、腹部膨満 2.1%、0.6%、0%、0.3%、0.3%、0%、0.3%、0%、0%、0%、0%、0%、0%であり、いずれの有害事象も 1～28 日目において発現率が高かった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-9 参照〕。

いずれかの期間において 2%以上に初回発現した副作用は、腹痛、下痢、下腹部痛及び腹部膨満の 4 事象であった。各期間での発現率は、1～28 日目、29～56 日目、57～84 日目、85～112 日目、113～140 日目、141～168 日目、169～196 日目、197～224 日目、225～252 日目、253～280 日目、281～308 日目、309～336 日目、337 日目～の順で、腹痛 15.9%、2.4%、1.5%、0.6%、1.2%、0.9%、0.9%、0%、0%、0.3%、0%、0.6%、0%、下痢 8.2%、1.2%、1.5%、1.2%、1.2%、0%、0.3%、0%、0.3%、0%、0.3%、0.6%、0%、下腹部痛 4.7%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0.3%、0%、腹部膨満 2.1%、0.3%、0%、0.3%、0.3%、0%、0.3%、0%、0%、0%、0%、0%、0%であり、いずれの副作用も 1～28 日目において発現率が高かった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-10 参照〕。

(3) 有害事象の発現までの日数

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における SOC の胃腸障害において、発現率が高かった有害事象である腹痛（85 例）、下痢（54 例）、下腹部痛（17 例）、悪心（17 例）、腹部膨満（12 例）及び腹部不快感（11 例）の治験薬投与開始から初発までの日数の中央値は、それぞれ、3.0 日、27.5 日、1.0 日、134.0 日、25.0 日、110.0 日であり、腹痛及び下腹部痛は治験薬投与の早期に発現が認められた〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-11 参照〕。

(4) 器官群別有害事象及び副作用

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の朝食抜き治験薬投与及び朝食前治験薬投与において、いずれかの群で 3 例以上の有害事象又は副作用が発現した器官別大分類（SOC）は、いずれも胃腸障害であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-38、表 2.7.4.2-39 参照〕。ステップ 2（14 日間反復投与）で、いずれかの群で 3 例以上の有害事象が発現した SOC は、胃腸障害、一般・全身障害および投与部位の状態及び臨床検査であった。いずれかの群で 3 例以上の副作用が発現した分類は、胃腸障害及び臨床検査であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-40 参照〕。

2) 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析

実薬群全体で 5%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、胃腸障害 26.0%の 1 分類であり、5 mg 群 27.9%、10 mg 群 29.6%、15 mg 群 14.6%であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-41 参照〕。実薬

群全体で 5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、胃腸障害 25.0%の 1 分類であり、5 mg 群 27.9%、10 mg 群 27.8%、15 mg 群 14.6%であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-42 参照〕。

3) 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

10%以上の有害事象の発現が認められた SOC は、胃腸障害 49.4%、感染症および寄生虫症 37.9%及び臨床検査 10.3%の 3 分類であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-43 参照〕。5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、胃腸障害 40.9%及び臨床検査 7.9%の 2 分類であった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-44 参照〕。

なお、参考資料とした外国臨床試験のうち、慢性特発性便秘患者又は機能性便秘患者を対象とした外国臨床試験においても、SOC では胃腸障害の発現率がプラセボ群に比べ、実薬群で高かった。

(5) 死亡

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）、第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（AJG533/LT1）において死亡例は認められなかった。

なお、参考資料とした外国試験においても死亡例は認められなかった。

(6) 死亡以外の重篤な有害事象

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）において死亡以外の重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験（AJG533/LT1）においては、死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 1.5%で、5 例に 8 件発現した。発現した事象は、マイコプラズマ性肺炎、手根管症候群、くも膜下出血、硬膜下ヒグローマ、網膜剥離、鼡径ヘルニア、硬膜下血腫及び頭蓋骨骨折各 1 件で、くも膜下出血、硬膜下血腫、頭蓋骨骨折及び硬膜下ヒグローマは同一患者で発現した。鼡径ヘルニアは治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、これ以外はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判定された〔2.7.4.2.1.3 表 2.7.4.2-25 参照〕。

なお、参考資料とした外国第 II 相試験（A3309-002）では、実薬群で出血性腸憩室（5 mg 群）及び乳癌（10 mg 群）が各 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.3 表 2.7.4.2-26 参照〕。また、外国第 I 相試験（D1240C00001）では、本治験中に重篤な有害事象はみられなかったが、試験終了後に 5 mg 単回群の 1 例において直腸炎が認められた。この被験者は投与 2 時間後から腹部膨満感、鼓腸及び直腸分泌物が発現し、試験終了後には腹痛及び直腸分泌物内には血液がみられた。最初の症状発現の 24 日後に直腸鏡検査が行われ直腸炎であることが明らかとなり、大腸内視鏡検査では直腸及び S 状結腸の一部に炎症性の変化がみられた〔2.7.4.5.1（1）参照〕。

(7) 重要な有害事象

1) 投与中止に至った有害事象

① 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の 20 mg 単回群の朝食前治験薬投与において軽度の頭痛が発現し、鎮痛薬の投与により 2 日後に消失した。治験薬との因果関係は否定できないと判定され、被験者の希望により治験は中止された〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-27 参照〕。

ステップ 2（14 日間反復投与）の 10 mg 反復群において軽度の蕁麻疹が発現し、無処置にて 8 日後に消失した。治験薬との因果関係は否定できないと判定され、治験は中止された〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-28 参照〕。

② 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%、5 mg 群 9.3%、10 mg 群 2.6%、15 mg 群 2.9%であり、実薬群では、5 mg 群 4 例 11 件、10 mg 群 1 例 4 件、15 mg 群 2 例 4 件認められた。実薬群において、用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されず、2 件以上認められた有害事象は、腹痛 5 件、下痢 4 件、悪心 2 件の 3 事象であった。重度とされた有害事象はなく、腹痛 2 件、下痢、浮動性めまい、異常感、意識消失のそれぞれ 1 件が中等度、他は軽度と判断された。19 件中 13 件（6 例）は、SOC で胃腸障害に分類され、これらの有害事象は、いずれも治験薬服薬開始日（1 日目）又はその翌日に発現し、発現後 5 日以内には回復した。胃腸障害以外の有害事象は 2 例 6 件にみられ、1 例は頭痛、倦怠感が治験薬投与開始日に発現し 3 日目には回復した。他の 1 例は浮動性めまい、異常感、あくび、意識消失が治験薬服薬開始後 6 日目に発現し 5 日以内には回復した〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-29、表 2.7.4.2-30 参照〕。

③ 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%、10 mg 群 5.8%であり、10 mg 群で 4 例 9 件発現した。その内容は、下痢・腹痛が 3 例、下痢・腹痛・悪心が 1 例であり、1 例の腹痛が中等度であった以外はいずれも軽度であった。いずれの有害事象も治験薬との因果関係は否定されなかった。下痢・腹痛の 1 例を除き、これらの症状はいずれも治験薬服薬開始日（1 日目）に発現し、発現後 7 日以内には回復した。下痢・腹痛の 1 例の症状は 6 日目に発現し、同日に回復したが、同一の症状が 1 日目に発現・回復していた〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-31、表 2.7.4.2-32 参照〕。

④ 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

投与中止に至った有害事象の発現率は 6.8%であった。SOC では胃腸障害が 3.8%と多かった。2 例以上の投与中止に至った有害事象は、腹痛 2.1%、下痢 1.8%、腹部膨満及び肝機能検査異常 0.6%であった。発現例数・件数は 23 例 36 件であり、鼠径ヘルニア、マイコプラズマ性肺炎、くも膜下出血、硬膜下血腫、頭蓋骨骨折及び硬膜下ヒグローマの 3 例 6 件が重篤であった（くも膜下出血、硬膜下血腫、頭蓋骨骨折及び硬膜下ヒグローマは同一患者で発現）。重度の有害事象はマイコプラズマ性肺炎の 1 件であった。マイコプラズマ性肺炎、くも膜下出血、硬膜下血腫、頭蓋骨骨折、硬膜下ヒグローマ、肝機能異常、閉経期症状及び抑うつ気分の各 1 件、血管痛の 2 件については治験薬との因果関係が否定されたが、その他の事象は否定されなかった〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-33、表 2.7.4.2-34 参照〕。

なお、参考資料とした外国第 II 相試験（A3309-003）では、投与中止に至った有害事象が 20 mg 群 2 例（いずれも下痢、重度、probably related）にみられ、1 例は、治験薬投与中止後、治療を受けずに回復したが、もう 1 例は、最終評価時に下痢は持続していた〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-36 参照〕。外国第 II 相試験（A3309-002）では、実薬群において 14 例に中止に至った有害事象が認められ、5 mg 群 3 例、10 mg 群 4 例、15 mg 群 7 例であった。5 mg 群で発現した便秘を除き、いずれの事

象も回復が確認された。中止に至った有害事象 14 例の多くは胃腸障害であり、用量依存の傾向を示し、ほとんどが軽度から中等度で治療の必要はなかった。患者は有害事象の発現後、治験薬の中止により短期間で回復した〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-37 参照〕。

2） 休薬に至った有害事象

国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、休薬に至った有害事象の発現率は 8.5%であった。SOC では胃腸障害が 5.0%と多かった。2 例以上の休薬に至った有害事象は、腹痛 2.4%、下痢 2.1%、胃腸炎 1.2%、下腹部痛及び悪心各 0.9%、腹部膨満、鼻咽頭炎及び上気道の炎症各 0.6%であった。〔2.7.4.2.1.4 表 2.7.4.2-35 参照〕。

(8) 胃腸障害に関連する有害事象

AJG533 の投与により、慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験及び慢性特発性便秘患者又は機能性便秘患者を対象とした外国臨床試験において、SOC では胃腸障害に分類される有害事象の発現頻度が高く、投与中止に至った有害事象においても胃腸障害が多かった。その中で発現頻度が高かった腹痛及び下痢に関して、発現率、程度及び投与中止に至った割合、また、国内長期投与試験（AJG533/LT1）で発現した腹痛及び下痢の治験薬の処置及び転帰について検討した。

1） 腹痛

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）における腹痛の発現率は、プラセボ群 0.8%に対し、5 mg 群 13.7%、10 mg 群 16.8%、15 mg 群 7.0%であり、プラセボ群と比較して実薬群の発現率が高かった。2.5 mg 群及び 20 mg 群では腹痛の発現は認められなかった。重度の事象の発現はなく、中等度の事象は、10 mg 群 1.5%、15 mg 群 2.8%であった。投与中止に至った事象は、5 mg 群 4.1%、10 mg 群 2.9%、15 mg 群 2.8%であった（表 2.5.5.3-5）。

表 2.5.5.3-5　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）における腹痛の発現頻度

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験（AJG533/CP1）						
単回投与（朝食抜き治験薬投与）	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/9
単回投与（朝食前治験薬投与）	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10	0/10
14 日間投与	0/10	0/10	0/10	0/9	0/10	0/10
第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合						
14 日間投与	1/103	-	10/43[3]	23/108(2)[4]	5/41(2)[2]	-
計	1/133 (0.8%)	0/30 (0.0%)	10/73[3] (13.7%)	23/137(2)[4] (16.8%)	5/71(2)[2] (7.0%)	0/29 (0.0%)

発現例数/安全性解析対象集団例数
(　)中等度の発現例数、[　]中止に至った有害事象の発現例数
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-1、表 12.2.2-2、表 12.2.2-3、表 14.3.4、AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table6.2 1, Table 6.6 1、Table6.8 1

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、初期投与量として AJG533 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 の間で適宜増減した。この条件下での腹痛の発現率は、25.0%であり、重度の事象の発現はなく、中等度の事象は 0.6%、投与中止に至った事象は 2.1%であった〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-33、2.7.4.7 表 2.7.4.7-7 参照〕。

発現した腹痛 85 例 126 件に対する治験薬の処置の内訳は、件数ベースで増量 0.8%（1/126 件）、投与量変更なし 47.6%（60/126 件）、減量 38.1%（48/126 件）、休薬 7.9%（10/126 件）、中止 5.6%（7/126 件）であり、腹痛が発現した被験者での件数ベースにおける治療の継続率（増量、投与量変更なし、減量及び休薬の処置）は 94.4%であった。転帰は、増量では回復 1/1 件、投与量変更なしでは回復 60/60 件、減量では回復 48/48 件、休薬では回復 10/10 件、中止では回復 7/7 件であり、いずれの事象も回復した（表 2.5.5.3-6）。

表 2.5.5.3-6　国内長期投与試験（AJG533/LT1）における腹痛の治験薬の処置及び転帰

治験薬の処置	件数	転帰	件数
増量	1	回復	1
		軽快	0
		未回復	0
投与量変更なし	60	回復	60
		軽快	0
		未回復	0
減量	48	回復	48
		軽快	0
		未回復	0
休薬	10	回復	10
		軽快	0
		未回復	0
中止	7	回復	7
		軽快	0
		未回復	0

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.3-1

2） 下痢

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）における下痢の発現率は、プラセボ群 0.8%に対し、2.5 mg 群 3.3%、5 mg 群 20.5%、10 mg 群 10.9%、15 mg 群 26.8%、20 mg 群 27.6%であり、プラセボ群と比較して実薬群で発現率が高かった。重度の事象の発現はなく、中等度の事象は、15 mg 群 1.4%であった。投与中止に至った事象は、5 mg 群 2.7%、10 mg 群 2.9%、15 mg 群 2.8%であった（表 2.5.5.3-7）。

表 2.5.5.3-7 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）における下痢の発現頻度

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験（AJG533/CP1）						
単回投与（朝食抜き治験薬投与）	0/10	0/10	3/10	0/10	7/10	0/9
単回投与（朝食前治験薬投与）	1/10	0/10	4/10	0/10	5/10	0/10
14 日間投与	0/10	1/10	4/10	4/9	4/10	8/10
第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合						
14 日間投与	0/103	-	4/43[2]	11/108[4]	3/41(1)[2]	-
計	1/133 (0.8%)	1/30 (3.3%)	15/73[2] (20.5%)	15/137[4] (10.9%)	19/71(1)[2] (26.8%)	8/29 (27.6%)

発現例数/安全性解析対象集団例数
( )中等度の発現例数、[ ]中止に至った有害事象の発現例数
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-1、表 12.2.2-2、表 12.2.2-3、表 14.3.4、AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table6.2 1, Table 6.6 1、Table6.8 1

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では初期投与量として AJG533 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 の間で適宜増減した。この条件下での下痢の発現率は、15.9%であり、重度の事象の発現はなく、中等度の事象は 0.6%、投与中止に至った事象は 1.8%であった〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-33、2.7.4.7 表 2.7.4.7-7 参照〕。

発現した下痢 54 例 92 件に対する治験薬の処置の内訳は、件数ベースで投与量変更なし 63.0%（58/92 件）、減量 22.8%（21/92 件）、休薬 7.6%（7/92 件）、中止 6.5%（6/92 件）であり、下痢が発現した被験者での件数ベースにおける治療の継続率（投与量変更なし、減量及び休薬の処置）は 93.5%であった。転帰は、投与量変更なしでは回復 58/58 件、減量では回復 21/21 件、休薬では回復 7/7 件、中止では回復 6/6 件であり、いずれの事象も回復した（表 2.5.5.3-8）。

表 2.5.5.3-8 国内長期投与試験（AJG533/LT1）における下痢の治験薬の処置及び転帰

治験薬の処置	件数	転帰	件数
投与量変更なし	58	回復	58
		軽快	0
		未回復	0
減量	21	回復	21
		軽快	0
		未回復	0
休薬	7	回復	7
		軽快	0
		未回復	0
中止	6	回復	6
		軽快	0
		未回復	0

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.3-2

(9) P-糖たん白質の基質となる薬剤との併用時の有害事象

P-gp の基質となる併用薬剤を投与された被験者における併用薬剤ごとの有害事象の発現率を検討した〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-18 参照〕。

ジゴキシンを併用した被験者の有害事象の発現率は 100.0%（2/2 例）であった。ジゴキシンの併用期間中に発現した有害事象は 2 例 12 件で、事象は上気道の炎症 5 件、悪心、胆嚢ポリープ、網膜剥離、白内障、筋骨格痛、下痢及び口内炎各 1 件であった。悪心及び下痢はジゴキシンの副作用[19)]として上げられていた。

フェキソフェナジンを併用した被験者の有害事象の発現率は 100.0%（23/23 例）であった。このうち、フェキソフェナジンの併用期間中に発現した有害事象は 7 例 22 件で、事象は鼻咽頭炎 6 件、腹痛 4 件、下痢 3 件、頭痛、下腹部痛、ノロウイルス性胃腸炎、蕁麻疹、胃腸炎、腹部不快感、腹部膨満、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加及び単純ヘルペス各 1 件であった。腹痛、下痢、頭痛、蕁麻疹及びアラニンアミノトランスフェラーゼ増加はフェキソフェナジンの副作用[20)]として上げられていた。

以上、P-gp の基質となる薬剤を併用した場合、それぞれの薬剤の副作用に該当する事象が散見されたが、いずれも軽度であり、AJG533 の投与量変更なし、減量又は休薬により回復が認められた。なお、本長期投与試験（AJG533/LT1）において P-gp の基質となる薬剤を併用していない被験者においても腹痛及び下痢などの胃腸障害は認められており、AJG533 に起因する可能性も考えられる。

2.5.5.4 臨床検査値の評価

(1) 有害事象と判断された臨床検査値異常変動

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の朝食抜き治験薬単回投与及び朝食前治験薬単回投与では、SOC で臨床検査に分類され、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象及び副作用は認められなかった〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-11、表 2.7.4.2-12 参照〕。

ステップ 2（14 日間反復投与）では、SOC で臨床検査に分類され、いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、15 mg 反復群のアラニンアミノトランスフェラーゼ増加 30.0%（3/10 例）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 20.0%（2/10 例）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されず、程度は軽度と判定された〔2.7.4.2.1.1 表 2.7.4.2-13 参照〕。

2) 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析

SOC で臨床検査に分類され、実薬群全体で 2%以上発現した有害事象及び副作用は認められなかった〔2.7.4.3.1 表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2 参照〕。

3) 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

SOC で臨床検査に分類され、AJG533 投与で 2%以上発現した有害事象は肝機能検査異常 3.5%（12/340 例）及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加 2.1%（7/340 例）であった〔2.7.4.3.1 表 2.7.4.3-3 参照〕。2%以上発現した副作用は肝機能検査異常 2.9%（10/340 例）であった〔2.7.4.3.1 表 2.7.4.3-4 参照〕。

(2) 臨床検査値の推移

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の朝食抜き治験薬単回投与及び朝食前治験薬単回投与並びにステップ 2（14 日間反復投与）において、臨床検査値に用量増加に従った変動又は臨床的に問題となるような変動は認められなかった。

2) 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

血液学的検査においては、各投与群において明らかな変動は認められなかった。

血液生化学的検査においては、実薬群の投与 2 週の血清 LDL-コレステロール濃度（平均値）は、本登録日に比べ低い値を示し、血清総コレステロール濃度（平均値）も同様の傾向であった。血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-5 参照〕。

尿検査では、プラセボ群と実薬群との間で、悪化方向への変動に関して大きな違いは認められなかった。

3) 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

血液学的検査においては、各投与群において明らかな変動は認められなかった。

血液生化学的検査においては、実薬群の投与 2 週の血清 LDL-コレステロール濃度（平均値）は、本登録日に比べ低い値を示し、血清総コレステロール濃度（平均値）も同様の傾向であった。血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-6 参照〕。

尿検査では、AJG533 群でプラセボ群と比べて、大きく悪化方向への変動している項目は認められなかった。

4) 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

血液学的検査においては、明らかな変動は認められなかった。

血液生化学的検査においては、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週の血清 LDL-コレステロール濃度（平均値）は、本登録日に比べ AJG533 投与後は低い値を示した〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-7 参照〕。血清総コレステロール濃度（平均値）及び血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-8、表 2.7.4.3-9 参照〕。ビタミン A、ビタミン D（25 (OH) D）及びビタミン E 並びにビタミン K が関与する PT、APTT に臨床的に問題となる変動は認められなかった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-12～表 2.7.4.7-20 参照〕。その他の項目においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

尿検査値については、各項目で悪化方向への変動が散見されたが、AJG533 の国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）のプラセボ群における変動と大きな違いはなかった。

(3) バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（単回投与）の朝食抜き治験薬単回投与、朝食前治験薬単回投与のいずれにおいても、体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数及び体温の実薬単回群の変動はプラセボ群の変動と同様であり、用量増加に従った変動はみられなかった。心電図については、12 誘導心電図（治験実施医療機関での判定）より評価したが、いずれの群においても治験薬投与後に QTcF 間隔が延長する傾向はみられなかった。朝食抜き治験薬単回投与においては、心電図解析機関での心電図の判読も行ったが、用量増加に従った ΔΔQTcF 間隔（QTcF 間隔のベースラインとの差のプラセボとの差）の延長は認められなかった。

ステップ 2（14 日間反復投与）では、体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数及び体温に大きな変動はみられなかった。心電図については、12 誘導心電図（治験実施医療機関での判定）より評価したが、いずれの群においても治験薬投与後に QTcF 間隔が延長する傾向はみられなかった。

2) 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）及び脈拍数とも、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

3) 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

体重、収縮期血圧、拡張期血圧及び脈拍数とも、いずれの投与群においても臨床的に問題となる変動は認められなかった。

4) 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

収縮期血圧、拡張期血圧、体重及び脈拍数とも、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

2.5.5.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

(1) 内因性要因

内因性要因に関しては、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析では、被験者背景の性別、年齢、BMI、IBS 便秘型の有無、肝機能低下傾向の有無及び eGFR における部分集団別有害事象及び副作用を検討した。国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、被験者背景の性別、年齢、体重、身長、BMI、合併症の有無、既往歴の有無、IBS 便秘型の有無、肝機能低下傾向の有無及び eGFR における部分集団別有害事象及び副作用を検討した。例数として 20 例以上の部分集団について検討した結果、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析では、有害事象及び副作用とも女性が男性に比べ発現率が高い傾向にあったが〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-27、表 2.7.4.7-28 参照〕、国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有害事象及び副作用の発現率では大きな違いは認められなかった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-29、表 2.7.4.7-30 参照〕。その他の部分集団の層別因子間に明らかな違いは認められなかった。

(2) 外因性要因

外因性要因については、特別に取り上げる要因がなかったため検討しなかった。

2.5.5.6　本剤の安全性プロファイルの検討

(1)　発現頻度が高い有害事象

国内 4 試験を通して、発現頻度が高かった有害事象は、SOC では胃腸障害であり、基本語では腹痛及び下痢であった。副作用においても同様であった。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）での有害事象における腹痛の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/133 例）に対し、5 mg 群 13.7%（10/73 例）、10 mg 群 16.8%（23/137 例）、15 mg 群 7.0%（5/71 例）、下痢の発現率は、プラセボ群 0.8%（1/133 例）に対し、2.5 mg 群 3.3%（1/30 例）、5 mg 群 20.5%（15/73 例）、10 mg 群 10.9%（15/137 例）、15 mg 群 26.8%（19/71 例）、20 mg 群 27.6%（8/29 例）で、腹痛及び下痢ともプラセボ群と比較して実薬群で発現率が高かった〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-51、表 2.7.4.2-54 参照〕。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、初期投与量として AJG533 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 の間で適宜増減した。この条件下での腹痛及び下痢の発現率は、それぞれ 25.0%（85/340 例）、15.9%（54/340 例）であった。いずれも重篤又は重度の事象ではなかった。腹痛 85 例 126 件に対する治験薬の処置は、件数ベースで増量 0.8%（1/126 件）、投与量変更なし 47.6%（60/126 件）、減量 38.1%（48/126 件）、休薬 7.9%（10/126 件）、中止 5.6%（7/126 件）であり、腹痛が発現した被験者での件数ベースにおける治療の継続率（増量、投与量変更なし、減量及び休薬の処置）は 94.4%であった。転帰は、増量では回復 1/1 件、投与量変更なしでは回復 60/60 件、減量では回復 48/48 件、休薬では回復 10/10 件、中止では回復 7/7 件であり、いずれの事象も回復した。下痢 54 例 92 件に対する治験薬の処置は、件数ベースで投与量変更なし 63.0%（58/92 件）、減量 22.8%（21/92 件）、休薬 7.6%（7/92 件）、中止 6.5%（6/92 件）であり、下痢が発現した被験者での件数ベースにおける治療の継続率（投与量変更なし、減量及び休薬の処置）は 93.5%であった。転帰は、投与量変更なしでは回復 58/58 件、減量では回復 21/21 件、休薬では回復 7/7 件、中止では回復 6/6 件であり、いずれの事象も回復した〔2.7.4.2.1.5 表 2.7.4.2-52、表 2.7.4.2-55 参照〕。

以上、AJG533 投与により、有害事象として効果の延長と考えられる腹痛及び下痢が高い頻度で発現したが、重篤又は重度な事象は認められなかった。また、いずれの事象も多くの被験者が投与量変更なし、減量又は休薬することで治療を継続し回復に至った。また、投与中止により全ての事象で回復が認められた。

(2)　重篤な有害事象

国内 4 試験では死亡例はなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）では認められなかった。長期投与試験（AJG533/LT1）においては、死亡以外の重篤な有害事象の発現率は 1.5%（5/340 例）で、5 例に 8 件発現した。発現した事象は、マイコプラズマ性肺炎、手根管症候群、くも膜下出血、硬膜下ヒグローマ、網膜剥離、鼠径ヘルニア、硬膜下血腫及び頭蓋骨骨折各 1 件で、くも膜下出血、硬膜下血腫、頭蓋骨骨折及び硬膜下ヒグローマは同一患者で発現した。鼠径ヘルニアは治験薬との因果関係は否定できないと判定されたが、これ以外はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判定された〔2.7.4.2.1.3 表 2.7.4.2-25 参照〕。

参考とした外国第 II 相試験（A3309-002）では、重篤な有害事象として実薬群で出血性腸憩室（5 mg 群）及び乳癌（10 mg 群）が各 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された〔2.7.4.2.1.3 表 2.7.4.2-26 参照〕。また、外国第 I 相試験（D1240C00001）では、試験終了後に 5 mg 単回群の 1 例において直腸炎が認められた。この被験者は投与 2 時間後から腹部膨満感、鼓腸及び直腸分泌物が発現し、試験終了後には腹痛及び直腸分泌物内には血液がみられた。最初の症状発現の 24 日後に直腸鏡検査が行われ直腸炎であることが明らかとなり、大腸内視鏡検査では直腸及び S 状結腸の一部に炎症性の変化がみられた。

以上、長期投与試験（AJG533/LT1）においては、死亡以外の重篤な有害事象が 5 例に 8 件発現したが、鼠径ヘルニア以外はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判定された。外国試験では、AJG533 投与により重篤な有害事象として出血性腸憩室及び乳癌が各 1 例に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。外国第 I 相試験では、試験終了後に 5 mg 単回群の 1 例において直腸炎が認められた。本事象の因果関係は評価されていない。

(3) 血清 LDL-コレステロール濃度の低下

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、脂質関連パラメータの薬力学的検討を行った。その結果、血清 LDL-コレステロール濃度の AUEC は 5 mg 以上の実薬反復群で投与 8 日目及び 14 日目に低下が認められ、その低下は 5 mg 以上の用量でほぼ頭打ちの傾向がみられた。一方、血清 HDL-コレステロール濃度の AUEC は用量増加に従った一定の傾向は認められなかった。血漿 C4 濃度の AUEC は投与 1 日目より用量増加に従った上昇がみられ、15 mg 以上の用量ではその上昇はほぼ頭打ちの傾向であった〔2.7.2.2 表 2.7.2.2-10 参照〕。国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、実薬群の投与 2 週の血清 LDL-コレステロール濃度（平均値）は、本登録日に比べ低い値を示し、血清総コレステロール濃度（平均値）も同様の傾向が認められた。血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-5、表 2.7.4.3-6 参照〕。国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週、第 52 週の血清 LDL-コレステロール濃度（平均値）は、本登録日に比べ AJG533 投与後は低い値を示した。血清総コレステロール濃度（平均値）及び血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）に明らかな変動は認められなかった〔2.7.4.3.2 表 2.7.4.3-7～表 2.7.4.3-9 参照〕。

以上、AJG533 の投与により血清 LDL-コレステロール濃度の軽度な低下が認められた。これは AJG533 の胆汁酸再吸収阻害作用により胆汁酸排泄が増加するためであり、血清 HDL-コレステロール濃度は不変、血清総コレステロール濃度は低下傾向ないしは不変であったことから、臨床上問題となることはないものと考えられた。

(4) 長期投与時の安全性

AJG533 を 2 週間経口投与した国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析における実薬群全体の有害事象の発現率は 33.9%、副作用の発現率は 27.6%で、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群の有害事象の発現率は、それぞれ 16.5%、41.9%、36.1%、19.5%、副作用の発現率は、それぞれ 6.8%、32.6%、29.6%、17.1%であった。死亡例、死亡以外の重篤な有害事象及び重度な有害事象は、いずれの投与群においても認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現率は、実薬群全体で 5.7%、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群及び 15 mg 群の発現率は、それぞれ 0.0%、9.3%、4.6%、4.9%であった〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-6 参照〕。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有害事象の発現率は 77.6%、副作用の発現率は 47.9%で、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%であり、5 例に 8 件発現したが、鼡径ヘルニア以外はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判定された。また、マイコプラズマ性肺炎の 1 例が重度な有害事象と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された。投与中止に至った有害事象の発現率は 6.8%であった〔2.7.4.2.1 表 2.7.4.2-7 参照〕。28 日間ごとに区分したいずれかの期間において 2%以上に初回発現した有害事象は、腹痛、下痢、鼻咽頭炎、下腹部痛及び腹部膨満の 5 事象、いずれかの期間において 2%以上に初回発現した副作用は、腹痛、下痢、下腹部痛及び腹部膨満の 4 事象であり、いずれの有害事象及び副作用も 1～28 日目において発現率が高かった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10 参照〕。また、AJG533 は回腸における胆汁酸の再吸収を阻害するメカニズムであることから、長期投与時には循環する胆汁酸の量の減少などにより、脂溶性の栄養素等の吸収に影響を与える可能性が否定できないため、脂溶性ビタミンであるビタミン A、ビタミン D（25 (OH) D）及びビタミン E 並びにビタミン K が関与する PT、APTT の凝固系の指標について変動の有無を確認したが、臨床的に問題となる変動は認められなかった〔2.7.4.7 表 2.7.4.7-12～表 2.7.4.7-20 参照〕。

以上、52 週投与における有害事象及び副作用の発現率は、2 週間投与時より高かったが、投与中止に至った有害事象の発現率は同様であった。死亡例は認められず、死亡以外の重篤な有害事象は 5 例に 8 件発現したが、鼡径ヘルニア以外はいずれも治験薬との因果関係は否定できると判定された。また、初回発現した有害事象及び副作用は 1～28 日目において発現率が高く、投与期間が長くなるに伴い新たな有害事象及び副作用が発現する傾向は認められなかった。これらのことから、AJG533 の長期投与によりリスクが増加する可能性は低いものと考えられた。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィット

(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

AJG533 は、胆汁酸の再吸収に係わるトランスポーターである IBAT を阻害する世界で初めての作用機序を有する慢性便秘治療薬である。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、結果として輸送能を促進して便秘を改善する。異なる作用機序により、従来の便秘治療薬で十分な効果のなかった患者や副作用により薬剤を変更する必要のある患者に対して新たな選択肢を提供できる。

(2) 慢性便秘症に対して高い有効性を示す

慢性便秘患者を対象とした国内第 III 相試験（AJG533/CT1）において、AJG533 は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からの変化量をプラセボに対して有意に増加させ、優越性が検証された。また、AJG533 は完全自発排便回数の観察期間からの変化量、24 時間、48 時間以内の自発排便発現患者の割合、自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合、便硬度及び便秘の重症度評価などの副次評価項目についてもプラセボに対して有意に改善した。

(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

慢性便秘患者を対象とした 52 週間投与の国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、AJG533 を 5 mg から 15 mg の範囲で適宜増減することにより投与開始後から安定した便秘症状の改善効果を示し、効果の減弱はみられなかった。また、重篤な有害事象が 5 例に認められたが、鼡径ヘルニアの 1 例を除き治験薬との因果関係は否定され、マイコプラズマ性肺炎の 1 例が重度な有害事象と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された。副作用による中止例は 18 例（5.3%）で、最終的に 85%を越える患者が 52 週の投与を完了した。AJG533 投与時に高頻度に発現した有害事象は、効果の延長と考えられる腹痛及び下痢であり、その他の有害事象の頻度は低かった。腹痛、下痢に関しては、ほとんどが軽度の事象で多くの被験者が投与量変更なし又は減量することで治療を継続し回復に至っており、また休薬又は中止した被験者においても全例が回復していることから、AJG533 の忍容性に問題はないもの考えられた。

(4) QOL の改善が認められる

慢性便秘患者を対象とした 52 週間投与の国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、本登録時、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週及び第 52 週時点で、便秘に疾患特異的な JPAC-QOL を用いて QOL 評価を行った。その結果、投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週及び第 52 週の全評価時点において JPAC-QOL の下位尺度 score（Physical discomfort score、Psychosocial discomfort score、Worries / concern score、Satisfaction score）及び Total score はすべて本登録時に対して有意な低下を示し、また、投与期間が長くなるにつれて改善する傾向が認められた。

2.5.6.2　リスク

（1）　効果の延長と考えられる腹痛、下痢等の胃腸障害が発現することがある

国内臨床試験において AJG533 投与で認められた主な有害事象は、薬効の延長によると考えられる腹痛と下痢であった。国内第 III 床試験（AJG533/CT1）の AJG533 10 mg 投与群においては、腹痛が 18.8%（13/69 例）、下痢が 13.0%（9/69 例）に発現し、国内長期投与試験（AJG533/LT1）においては、腹痛が 25.0%（85/340 例）、下痢が 15.9%（54/340 例）に発現した。これらの事象は国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における腹痛の 1 例、国内長期投与試験（AJG533/LT1）における腹痛 2 例、下痢 2 例が中等度であった他はすべて軽度であり、重度のものはなかった。腹痛又は下痢による中止症例は国内第 III 相試験（AJG533/CT1）においては腹痛、下痢の併発 4 例、国内長期投与試験（AJG533/LT1）においては腹痛 3 例、下痢 2 例、腹痛、下痢の併発 4 例であり、これらの事象は中止後速やかに回復した。

2.5.7　参考文献

1）　小西孝宣, 鍋谷圭宏. 腸肝循環 : 胆汁酸サイクルを中心に. 外科と代謝・栄養. 2013; 47(1): 41-3.

2）　Iser JH, Sali A. Chenodeoxycholic Acid: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use. Drugs. 1981; 21: 90-119.

3）　Mitchell WD, Findlay JM, Prescott RJ, Eastwood MA, Horn DB. Bile acids in the diarrhoea of ileal resection. Gut. 1973; 14: 348-53.

4）　Acosta A, Camilleri M. Elobixibat and its potential role in chronic idiopathic constipation. Ther Adv Gastroenterol. 2014; 7(4): 167-75.

5）　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.

6）　二神生爾, 山脇博士, 岩切勝彦. 慢性便秘の病態 なぜ便秘になるのか？. Medicina. 2016; 53(9): 1319-21.

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）　福土審, 本郷道夫, 松枝啓. ROME III [日本語版]. 協和企画, 東京. 2008; 322.

10）　Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. Gastroenterol. 2016; 150: 1393-407.

11）　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.

12）　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.

13）　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.

14） 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.

15） 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.

16） 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.

17） 山田英司, 渡邉誠太郎, 中島淳. 機能性便秘と過敏性腸症候群-便秘型 その相違点と共通点. Medicina. 2016; 53(9): 1349-52.

18） Khoury V, Staniek V, Dubois D.（2015） Patient-Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. Information booklet 4th Edition, Mapi Research Trust.

19） ジゴキシン®錠添付文書［2016 年 1 月改訂（第 17 版）］

20） アレグラ®錠添付文書［2013 年 5 月改訂（第 16 版）］