目　次

2.7.1　生物薬剤学試験及び関連する分析法 3
2.7.1.1　背景及び概観 3
2.7.1.2　個々の試験結果の要約 8
2.7.1.3　全試験を通しての結果の比較と解析 12
2.7.1.4　付録 12

略号一覧

略号	内容
Ae	累積尿中排泄量
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
$AUC_{0-\infty}$	無限時間までの濃度-時間曲線下面積
C4	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
C4-d7	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン-d7
C_{24h}	投与 24 時間後の濃度
CI	信頼区間
C_{max}	最高濃度
CYP	チトクローム P450
EDTA	エチレンジアミン四酢酸
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
P-gp	P-糖たん白質
SDS	ドデシル硫酸ナトリウム
$t_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
UHPLC/MS/MS	超高速液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー

2.7.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

2.7.1.1 背景及び概観

(1) 製剤開発過程

〔添付資料 3.2.P.2.2-1（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 用量の製剤を使用した。臨床試験に用いた製剤の処方を表 2.7.1.1-1 に示した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）及び外国薬物相互作用試験（000132）で使用した 5 mg 錠の成分及び分量は同一である。一方、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）に用いた 5 mg 錠は、[redacted]を国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の[redacted]錠と同一の[redacted]とし、[redacted]のため変更した。さらに国内第 III 相試験製剤及び長期投与試験製剤の[redacted]では、[redacted]のため国内第 II 相試験（AJG533/ET1）に用いた 5 mg 錠の[redacted]に[redacted]した。

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。また、本品は[redacted]製造するが、この製造方法は臨床開発期間を通して変更は無く、市販予定製剤にも適用する。

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤処方の比較

用途		国内第 I 相試験				外国薬物相互作用試験	国内第 II 相試験	国内第 III 相試験 国内長期投与試験
バルク錠のロット番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted] 注 1)
表示含量		2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	5 mg	5 mg	5 mg
製造スケール		[redacted] kg				[redacted] kg	[redacted] kg	[redacted] kg
製造年月		2012 年 9 月				2013 年 9 月	2014 年 2 月	2015 年 6 月
製造場所		[redacted]				[redacted]	[redacted] 注 2)	
素錠部 成分名・配合量（mg）	エロビキシバット水和物[注 3)] （エロビキシバットとして）	2.57 (2.5)	5.13 (5)	10.27 (10)	15.4 (15)	5.13 (5)	5.13 (5)	5.13 (5)
	結晶セルロース	[redacted]						
	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							
素錠　小計（mg）								

注 1）ロット番号：[redacted] 及び [redacted] は国内長期投与試験に、ロット番号：[redacted] は国内長期投与試験及び国内第 III 相試験に用いた
注 2）[redacted]
注 3）エロビキシバット水和物の水分値を [redacted] として算出
[redacted]

表 2.7.1.1-1　臨床試験に使用した製剤処方の比較　（続き）

用途		国内第 I 相試験				外国薬物相互作用試験	国内第 II 相試験	国内第 III 相試験 国内長期投与試験
フィルムコーティング錠のロット番号		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
フィルム コーティング部 成分名・配合量（mg）	[redacted] 注 1) [redacted]	[redacted]						
	ヒプロメロース							
	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							
フィルムコーティング層　小計（mg）								
合計（mg）								

注 1）[redacted]

(2) 製剤特性

製剤開発における[redacted]として、臨床試験に用いた製剤間の比較を行った。

溶出性評価として、[redacted]試験条件にて、臨床試験に用いた全製剤の評価を行った。その結果、全ての製剤が評価基準に適合した（表 2.7.1.1-2）。

また溶出挙動の同等性評価として、国内第 II 相試験製剤を標準製剤、国内第 III 相試験製剤を試験製剤として、[redacted]試験条件を用い、経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインに準じた評価を行った（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）。その結果、評価基準を満たしたことから、国内第 III 相試験製剤及び国内長期投与試験製剤と、国内第 II 相試験製剤の溶出挙動は同等であると判断した（表 2.7.1.1-3）。

表 2.7.1.1-2 溶出性評価結果

（試験条件：[redacted]）

試験目的	ロット番号	用量 (mg)	個々の溶出率（%）	判定基準	判定
国内第 I 相試験	[redacted]	2.5	[redacted]	[redacted]	適
		5			適
		10			適
		15			適
外国薬物相互作用試験	[redacted]	5	[redacted]		適
国内第 II 相試験	[redacted]	5	[redacted]		適
国内第 III 相試験	[redacted]	5	[redacted]		適
国内長期投与試験[注 1)]	[redacted]	5	[redacted]		適
	[redacted]	5	[redacted]		適

注 1）ロット番号[redacted]及び[redacted]は国内長期投与試験に、ロット番号[redacted]は国内長期投与試験及び国内第 III 相試験に用いた

表 2.7.1.1-3 国内第 II 相製剤と国内第 III 相製剤との溶出挙動の同等性評価結果

（試験条件：[redacted]）

	ロット番号	サンプリング時間	平均溶出率 (%)	平均溶出率の比較[注 1)]		個々の溶出率の比較[注2)]	判定[注 3)]
標準製剤（国内第 II 相製剤）	[redacted]	[redacted]分	[redacted]	-	-	-	-
		分		-	-	-	
		分		-	-	-	
試験製剤（国内第 III 相製剤）	[redacted]	分	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	適合
		分					
		分					
	[redacted]	分					適合
		分					
	[redacted]	分					適合
		分					

注 1）平均溶出率の判定基準：[redacted]が[redacted]又は[redacted]

注 2）個々の溶出率の判定基準：[redacted]において、[redacted]を超えるものが[redacted]、かつ[redacted]を超えるものがない

注 3）生物学的同等性の判定：平均溶出率及び個々の溶出率の判定基準にいずれも適合

(3) ヒト生体試料中薬物濃度測定法

〔添付資料 5.3.1.4-1～5.3.1.4-8、5.3.3.4-1（評価）〕

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において、ヒト血漿中及び尿中のエロビキシバット及び血漿中の C4（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン）の濃度を測定した。血漿及び尿中のエロビキシバットの濃度測定は、[redacted]し、LC/MS/MS 法を用いて実施した。内部標準物質として類縁物質である AR001 を用いた。血漿中の C4 の濃度測定は、血漿サンプルを[redacted]し、LC/MS/MS 法を用いて実施した。内部標準物質として C4 の安定同位体である C4-d7（7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン-d7）を用いた。

外国薬物相互作用試験（000132）において、ヒト血漿中のエロビキシバット、CYP3A4 の基質であるミダゾラム及びその代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラム、P-gp 基質であるダビガトランエテキシラート、その活性体であるダビガトラン及び代謝物であるダビガトランアシル-B-D-グルクロナイドを測定した。ヒト血漿中のミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの濃度測定は、血漿サンプルを固相抽出した後に LC/MS/MS 法を用いて実施した。[redacted]。ミダゾラム及び 1-ヒドロキシミダゾラムの定量範囲は 0.1 ng/mL～100 ng/mL とした。ヒト血漿中のダビガトラン、ダビガトランエテキシラート及びダビガトランアシル-B-D-グルクロナイドの濃度測定は、血漿サンプルを除たん白した後に LC/MS/MS 法を用いて実施した。[redacted]。定量範囲はダビガトランで 1～400 ng/mL、ダビガトランエテキシラート及びダビガトランアシル-B-D-グルクロナイドで 0.2～80 ng/mL とした。ヒト血漿中のエロビキシバットの濃度測定は、血漿サンプルを除たん白、固相抽出した後に LC/MS/MS 法を用いて実施した。内部標準物質として類縁物質である AR001 を用いた。

これらの測定法は分析バリデーション試験を実施して妥当性を検証した後、サンプル測定を行った（表 2.7.1.1-4 及び表 2.7.1.1-5）。

表 2.7.1.1-4 分析バリデーション〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）〕

サンプル	血漿	尿	血漿
分析機器	LC/MS/MS	LC/MS/MS	LC/MS/MS
分析対象	エロビキシバット	エロビキシバット	C4
定量範囲 (pg/mL)	10.0～10000	10.0～10000	2000～500000
真度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 -0.6～10.0 3.3～5.0	 -5.3～8.0 -5.3～3.0	 -1.3～2.3 -0.5～2.8
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 1.5～5.2 1.8～5.8	 2.8～13.0 2.8～8.7	 1.0～8.0 1.7～5.0
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	12 時間（室温） 3 日間（4℃） 5 回（-20～-80℃） 12.5 箇月（-20～-80℃）	12 時間（室温） 7 日間（4℃） 5 回（-20～-80℃） 12 箇月（-20～-80℃）	25 時間（室温） 5 回（-20～-80℃） 183 日（-20℃） 373 日(-80℃)
添付資料番号	5.3.1.4-1, 5.3.1.4-2	5.3.1.4-3, 5.3.1.4-4	5.3.1.4-5, 5.3.1.4-6

表 2.7.1.1-5　分析バリデーション〔外国薬物相互作用試験（000132）〕

サンプル	血漿	血漿※
分析機器	UHPLC/MS/MS	LC/MS/MS
分析対象	エロビキシバット	エロビキシバット
定量範囲 (nmol/L)	0.1～30	0.1～30
真度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 88.7～96.3 92.0～94.7	 -1.3～3.0 -
精度 日内変動 (%) 日間変動 (%)	 2.1～11.1 2.3～8.4	 1.1～3.8 -
短期保存安定性 凍結融解安定性 長期保存安定性	24 時間（室温） 3 回 182 日（-20℃）	- - -
添付資料番号	5.3.1.4-7	5.3.1.4-8

※5.3.1.4-7 のパーシャルバリデーション

2.7.1.2　個々の試験結果の要約

(1)　食事の影響

〔添付資料 5.3.3.2-1（評価）〕

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において、食事の影響を検討した。日本人慢性便秘患者を対象に、ステップ 1 の第 1 期として朝食抜き又は朝食前に AJG533 2.5 mg（5 例）又はプラセボ（1 例）を単回経口投与し、7 日後に第 2 期としてクロスオーバー法にて再度 AJG533 2.5 mg 又はプラセボを単回経口投与した。安全性が確認された後、別の被験者に同様の方法で AJG533 の投与量を 5、10、15、20 mg と漸増した。朝食前投与例の食事は治験薬投与 15 分後に行った。20 mg 群の 1 例において第 1 期の朝食前投与 4 日目に頭痛が発現し、被験者からの申し出により治験を中止した。

1)　単回投与時のエロビキシバットの平均血漿中濃度推移、薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率

朝食抜き治験薬投与時及び朝食前治験薬投与時の 144 時間後までのエロビキシバットの平均血漿中濃度推移を図 2.7.1.2-1 及び図 2.7.1.2-2 に、単回投与時の薬物動態パラメータを表 2.7.1.2-1 に、累積尿中排泄率を表 2.7.1.2-2 に示した。

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。

投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率は、2.5 mg 単回群、5 mg 単回群、10 mg 単回群、15 mg 単回群、20 mg 単回群の順に、朝食抜き治験薬投与時は 0.0098±0.0058%（平均値±標準偏差、以下同様）、0.0077±0.0030%、0.0070±0.0047%、0.0070±0.0048%、0.0088±0.0037%、朝食前治験薬投与時は 0.0008±0.0006%、0.0021±0.0013%、0.0016±0.0008%、0.0013±0.0005%、0.0021±0.0012%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。

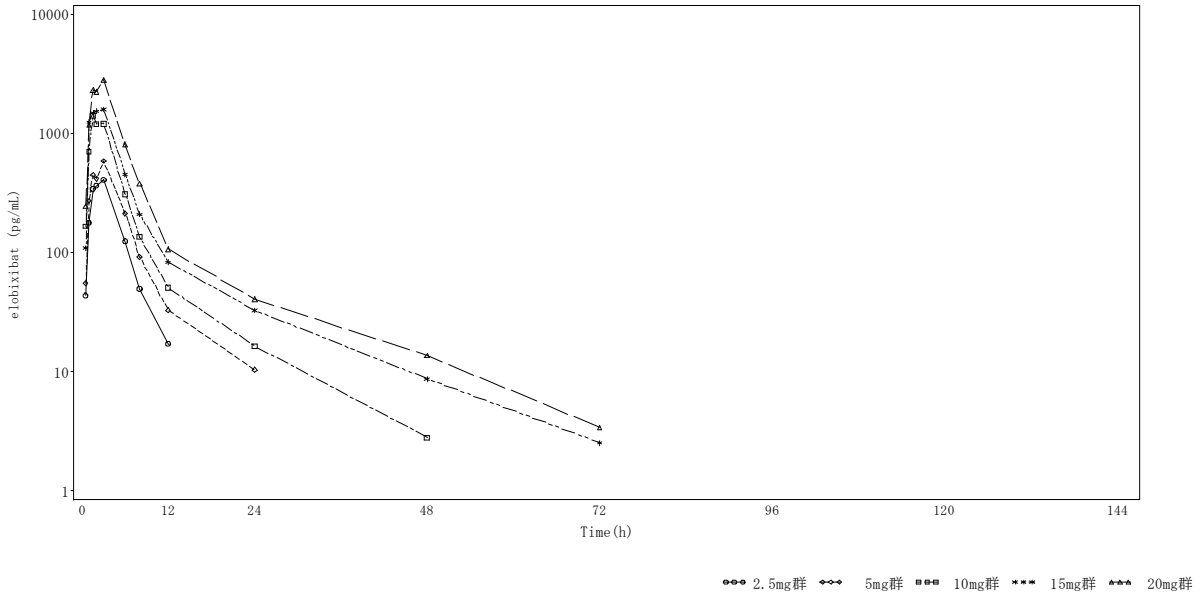


図 2.7.1.2-1　朝食抜き治験薬投与時の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）図 11.4.1.1-1

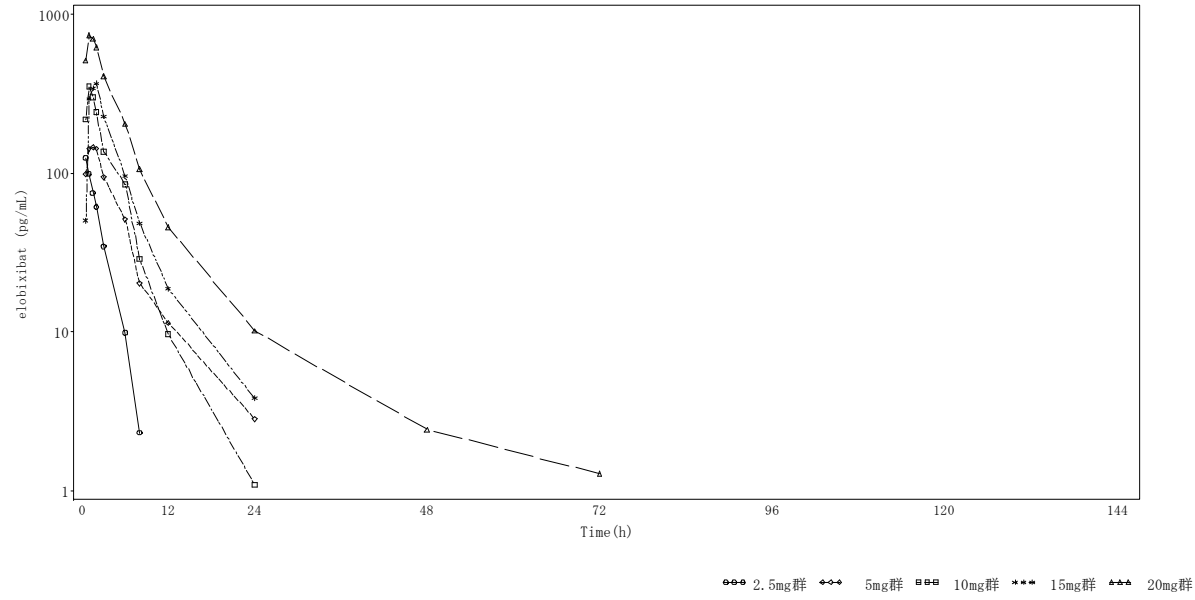


図 2.7.1.2-2　朝食前治験薬投与時の平均血漿中エロビキシバット濃度の推移

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）図 11.4.1.1-2

表 2.7.1.2-1　単回投与時の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		2.5 mg		5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
		朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前
C_{max} (pg/mL)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	490.30	140.00	642.60	186.80	1611.10	386.40	2193.80	389.70	3766.67	889.70
	標準偏差	325.33	126.86	262.19	87.05	1047.60	215.43	1001.87	103.58	2037.65	682.48
	幾何平均値	413.05	101.10	582.89	170.34	1357.49	343.64	1807.20	376.80	3165.49	691.92
	幾何平均値の 95%CI	267.14～638.67	55.91～182.81	406.12～836.59	123.55～234.84	863.84～2133.25	241.09～489.82	1028.30～3176.10	308.76～459.83	1875.25～5343.46	402.10～1190.62
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	1933.871	354.605	3095.219	837.817	6393.838	1272.528	9153.922	1632.213	14476.025	3681.566
	標準偏差	976.727	151.906	1020.658	572.885	3797.818	656.198	3766.913	475.810	5845.461	2615.220
	幾何平均値	1748.852	325.688	2853.081	707.386	5583.703	1142.035	8293.569	1572.196	13130.168	3053.790
	幾何平均値の 95%CI	1257.172～2432.828	223.084～475.482	2007.354～4055.125	462.821～1081.185	3782.575～8242.465	809.365～1611.442	5789.387～11880.929	1279.868～1931.294	8895.410～19380.929	1952.370～4776.572
T_{max} (h)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	2.50	1.10	2.60	1.80	2.00	1.90	2.45	1.80	2.34	1.25
	標準偏差	0.67	0.70	0.66	1.64	0.71	1.58	1.54	0.59	0.83	0.63
	平均値の 95%CI	2.02～2.98	0.60～1.60	2.13～3.07	0.63～2.97	1.49～2.51	0.77～3.03	1.35～3.55	1.38～2.22	1.70～2.97	0.80～1.70
$t_{1/2}$ (h)	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	2.307	1.969	4.584	3.271	6.554	2.514	13.722	3.248	13.408	5.829
	標準偏差	0.906	1.382	2.717	3.063	4.110	1.545	12.997	1.512	5.961	5.637
	幾何平均値	2.171	1.616	3.942	2.643	5.687	2.224	9.897	2.977	11.525	4.180
	幾何平均値の 95%CI	1.684～2.799	0.932～2.801	2.594～5.989	1.733～4.032	3.862～8.374	1.565～3.159	5.476～17.885	2.192～4.041	6.899～19.255	2.324～7.518
C_{24h} (pg/mL)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	0.00	0.00	10.35	2.83	16.36	1.09	32.72	3.83	40.54	10.19
	標準偏差	0.00	0.00	9.26	8.95	8.03	3.45	14.00	6.23	14.49	12.81
	幾何平均値	—	—	13.73	28.30	17.30	10.90	30.07	12.67	38.09	18.44
	幾何平均値の 95%CI	—	—	9.63～19.58	—	13.34～22.43	—	21.95～41.20	8.61～18.63	28.27～51.31	9.96～34.12

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.1-1

表 2.7.1.2-2　単回投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率

投与群	朝食	被験者数	平均値	標準偏差	平均値の 95%CI	
					下限	上限
2.5 mg	抜き	10	0.0098	0.0058	0.0056	0.0140
	前	9	0.0008	0.0006	0.0004	0.0013
5 mg	抜き	10	0.0077	0.0030	0.0056	0.0099
	前	10	0.0021	0.0013	0.0011	0.0030
10 mg	抜き	10	0.0070	0.0047	0.0036	0.0104
	前	10	0.0016	0.0008	0.0010	0.0021
15mg	抜き	9	0.0070	0.0048	0.0033	0.0107
	前	9	0.0013	0.0005	0.0010	0.0017
20 mg	抜き	9	0.0088	0.0037	0.0060	0.0116
	前	9	0.0021	0.0012	0.0012	0.0031

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.1-2

2） エロビキシバットの薬物動態に関する食事の影響の検討

薬物動態に及ぼす食事の影響を検討するために、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（C_{max} 、$AUC_{0-\infty}$、$t_{1/2}$、$A_{e\ 0-144h}$）の差（朝食抜きを対照）を混合効果モデルにより解析した結果を表 2.7.1.2-3 に示した。

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、いずれの群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。

表 2.7.1.2-3 薬物動態パラメータに及ぼす食事の影響

朝食前 － 朝食抜き		自然対数変換値の差			差の逆対数変換値		
薬物動態パラメータ	投与群	最小二乗平均値	90%CI		最小二乗平均値	90%CI	
			下限	上限		下限	上限
C_{max} (pg/mL)	2.5 mg	-1.4075	-1.7226	-1.0924	0.2448	0.1786	0.3354
	5 mg	-1.2302	-1.4850	-0.9754	0.2922	0.2265	0.3770
	10 mg	-1.3738	-1.8491	-0.8985	0.2531	0.1574	0.4072
	15 mg	-1.5678	-1.9873	-1.1483	0.2085	0.1371	0.3172
	20 mg	-1.4960	-1.9586	-1.0334	0.2240	0.1411	0.3558
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	2.5 mg	-1.7104	-1.9197	-1.5012	0.1808	0.1467	0.2229
	5 mg	-1.3946	-1.6783	-1.1108	0.2479	0.1867	0.3293
	10 mg	-1.5870	-1.8226	-1.3515	0.2045	0.1616	0.2588
	15 mg	-1.6630	-1.9496	-1.3764	0.1896	0.1423	0.2525
	20 mg	-1.4667	-1.9001	-1.0332	0.2307	0.1496	0.3559
$t_{1/2}$ (h)	2.5 mg	-0.2095	-0.4065	-0.0125	0.8110	0.6660	0.9876
	5 mg	-0.3996	-0.7859	-0.0133	0.6706	0.4557	0.9868
	10 mg	-0.9390	-1.1079	-0.7701	0.3910	0.3303	0.4629
	15 mg	-1.2014	-1.6634	-0.7395	0.3008	0.1895	0.4774
	20 mg	-1.0095	-1.4996	-0.5194	0.3644	0.2232	0.5949
Ae_{0-144h} (ng)	2.5 mg	-2.1326	-2.5096	-1.7555	0.1185	0.0813	0.1728
	5 mg	-1.3410	-1.5910	-1.0911	0.2616	0.2037	0.3358
	10 mg	-1.4566	-1.5855	-1.3278	0.2330	0.2049	0.2651
	15 mg	-1.4488	-1.7223	-1.1752	0.2349	0.1787	0.3088
	20 mg	-1.4285	-1.6715	-1.1855	0.2397	0.1880	0.3056

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.4.5-1、表 14.4.5-3

2.7.1.3 全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし。

2.7.1.4 付録

該当なし。

目　次

2.7.2　臨床薬理試験 4
2.7.2.1　背景及び概観 4
2.7.2.2　個々の試験結果の要約 6
2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析 25
2.7.2.4　特別な試験 31
2.7.2.5　付録 31

略号一覧

略号	内容
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
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
AUC	濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-8}	0 から 8 時間までの濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0-\infty}$、AUC_{0-inf}、AUC_{inf}	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
BCRP	乳癌耐性たん白質
C4	7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン
C_{24h}	投与 24 時間後の濃度
Caco-2 細胞	ヒト結腸癌由来細胞株
CI	信頼区間
CL、CL/F	クリアランス
C_{max}	最高濃度
C_{min}	最小濃度
CPT-P1 細胞	P-gp をノックダウンした Caco-2 細胞株
CV	変動係数
CYP	シトクロム P450
E_{max}	最大効果観測値
equiv	当量
F_e	累積尿中排泄率
FGF	線維芽細胞増殖因子
HDL	高比重リポ蛋白
HEK293 細胞	ヒト胎児由来腎細胞株
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	50%阻害濃度
In	インジウム
ITT	Intention-to-treat
K_I	最大不活性化速度の 50%の速度をもたらす阻害薬の濃度
K_i	阻害定数
k_{inact}	最大不活性化速度定数
LC/MS	液体クロマトグラフィー／マススペクトロメトリー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー
LDL	低比重リポ蛋白
LSC	液体シンチレーションカウンター
MATE	多剤排出輸送体
MC	メチルセルロース
mRNA	メッセンジャーRNA
OAT	有機アニオントランスポーター
OATP	有機アニオン輸送ポリペプチド
OCT	有機カチオントランスポーター
PD	薬力学
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
R_{ac}	累積係数
$t_{1/2}$	消失半減期
Tc	テクネシウム

略号一覧（続き）

略号	内容
T_{max}、t_{max}	最高濃度到達時間
Vd/F	分布容積
V_z/F	終末相に基づく見かけの分布容積

2.7.2 臨床薬理試験

2.7.2.1 背景及び概観

(1) ヒト生体試料を用いた試験の概観

エロビキシバットの血漿たん白結合、血球への移行、膜透過性及び *in vitro* における代謝を評価した。また、ヒト肝細胞、ヒト肝ミクロソーム、ヒト結腸癌由来細胞株（Caco-2 細胞）、CPT-P1 細胞（P-糖たん白質[P-gp]をノックダウンした Caco-2 細胞株）又はヒト胎児由来腎細胞株（HEK293 細胞）を用い、薬物相互作用の可能性を *in vitro* で評価した。

ヒト生体試料を用いた試験の結果を、エロビキシバットの臨床試験で得られた薬物動態データの解釈及び臨床における薬物相互作用発現の可能性の考察に用いた。これらの試験一覧を表 2.7.2.1-1 に示した。

表 2.7.2.1-1 ヒト生体試料を用いた試験【評価資料】

試験内容		ヒト生体試料	添付資料番号
血漿たん白結合	*in vitro* 血漿たん白結合	血漿	4.2.2.3-2
血球への移行	*in vitro* 血球への移行	血液	4.2.2.3-2
膜透過性	*in vitro* 膜透過性	Caco-2 細胞単層膜	5.3.2.2-3
代謝	*in vitro* における代謝	ヒト肝ミクロソーム	4.2.2.4-1
薬物代謝酵素の阻害	シトクロム P450（CYP）の阻害	ヒト肝ミクロソーム	5.3.2.2-1
薬物代謝酵素の誘導	CYP 発現の誘導	ヒト凍結肝細胞	5.3.2.2-2
トランスポーターの基質検討	P-gp 及び BCRP による輸送	Caco-2 細胞単層膜及び Caco-2 細胞の P-gp をノックダウンした CPT-P1 細胞単層膜	5.3.2.2-3
トランスポーターの阻害	P-gp 及び BCRP に対する阻害		
	OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害	トランスポーター発現 HEK293 細胞	5.3.2.2-4
	OAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2K に対する阻害		

(2) 臨床試験

本剤のヒトにおける薬物動態を検討した国内臨床試験（評価資料）を表 2.7.2.1-2 に、外国臨床試験（参考資料）を表 2.7.2.1-3 に、薬物相互作用を検討した外国臨床試験（評価資料）を表 2.7.2.1-4 に示した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、慢性便秘患者を対象に単回投与試験及び反復投与試験を実施し、本剤の薬物動態を検討するとともに、単回投与試験において食事の影響、反復投与において蓄積性について検討した。また、薬力学として脂質関連パラメータについても検討した。外国第 I 相試験（A3309-004）では、健康成人男性を対象に ^{14}C-A3309 を単回経口投与した際のマスバランス、外国第 I 相試験（A3309-001）では、慢性特発性便秘患者を対象に反復投与した際の薬物動態及び薬力学（結腸通過時間、脂質関連パラメータ）について検討された。外国第 II 相試験（A3309-003）では、機能性便秘患者を対象に反復投与した際の薬物動態及び薬力学（胃腸及び結腸の運動機能、脂質関連パラメータ）について検討された。なお、外国第 I 相試験（D1240C00001）

では、薬物動態を検討したが、分析したエロビキシバットの血漿濃度は検出限界以下であったため本項には記載していない。

外国薬物相互作用試験（000132）では、非臨床試験において本剤が CYP3A4/5 及び P-gp の阻害作用を示したことから、これらの典型的な基質であるミダゾラム及びダビガトランエテキシラートを用いて、その薬物動態に及ぼす影響について検討された。

一方、本薬は回腸で局所的に作用し、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、本剤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又は高齢者を対象とした試験は実施していない。また、経口投与時の全身曝露量が低いことに加え、本剤はたん白結合率が高くフリー体は血中にほとんど存在しないこと、非臨床試験及び臨床試験において本剤による QT 間隔の延長作用は認められなかったことから、QT/QTc 評価試験は実施していない。

表 2.7.2.1-2　本剤の薬物動態及び薬力学評価に用いた国内臨床試験【評価資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の目的	対象	投与期間	投与量	例数	添付資料番号
国内 第 I 相試験 AJG533/CP1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増（単回） クロスオーバー （食事の影響）	安全性 薬物動態 食事の影響 薬力学（脂質） 有効性	慢性便秘患者	（単回） 1 回 （反復） 14 日	2.5、5、10、15、20 mg、プラセボ/回/日	（単回） 60 例 （反復） 59 例	5.3.3.2-1

表 2.7.2.1-3　本剤の薬物動態及び薬力学評価に用いた外国臨床試験【参考資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象	投与期間	投与量	例数	添付資料番号
外国 第 I 相試験 A3309-004	非盲検 非無作為化	薬物動態 安全性	健康成人男性	1 回	^{14}C-A3309 溶液（A3309 5 mg）	6 例	5.3.3.1-2
外国 第 I 相試験 A3309-001	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増	安全性 薬物動態 薬力学（結腸通過時間、脂質）	慢性特発性便秘患者	14 日	0.1、0.3、1、3、10 mg、プラセボ/回/日	30 例	5.3.3.2-2
外国 第 II 相試験 A3309-003	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	薬物動態 薬力学（胃腸及び結腸の運動機能、脂質） 安全性	機能性便秘女性患者	14 日	15、20 mg、プラセボ/回/日	36 例	5.3.4.2-1

表 2.7.2.1-4　本剤の薬物相互作用評価に用いた外国臨床試験【評価資料】

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象	投与期間	投与量	例数	添付資料番号
外国 薬物相互作用試験 000132	非盲検 Fixed sequence	薬物間相互作用 薬物動態	健康男女	5 日	10 mg/回/日	25 例	5.3.3.4-1

2.7.2.2　個々の試験結果の要約

（1）　ヒト生体試料を用いた試験

1）　血漿たん白質との結合

〔添付資料 4.2.2.3-2（評価）〕

400 nmol/L の ^{14}C-エロビキシバットを用いて、ラット、イヌ及びヒトの血漿たん白質との結合率を *in vitro* 平衡透析法により測定した（透析時間：6 時間）。試料中の放射能は液体シンチレーションカウンター（LSC）により測定した。

それぞれ 3 例のプール血漿を用いた 6 回の測定値の平均値を算出したところ、ラット、イヌ及びヒトのいずれにおいてもエロビキシバットの遊離型分率は 0.47%以下であり、たん白結合率は 99%以上であった（表 2.7.2.2-1）。

表 2.7.2.2-1　^{14}C-エロビキシバットのラット、イヌ及びヒト血漿における *in vitro* 血漿たん白質との結合率

動物種	たん白結合率（%）	遊離型分率（%）
ラット	100 ± 0.0	0.0 ± 0.0
イヌ	99.53 ± 0.00	0.47 ± 0.00
ヒト	99.53 ± 0.01	0.47 ± 0.01

平均値±標準偏差（n = 6）

2）　血球への移行

〔添付資料 4.2.2.3-2（評価）〕

^{14}C-エロビキシバット（100 及び 400 nmol/L）のヒト血球移行率を 3 人の男性ボランティアより採取した血液を用いた *in vitro* 試験により評価した（インキュベーション時間：最長 120 分間）。試料中の放射能は LSC により測定した。

3 人の男性ボランティアより採取した血液を用いて評価したときの血球移行率（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（表 2.7.2.2-2）。

表 2.7.2.2-2　^{14}C-エロビキシバットのヒト血液における *in vitro* 血球移行率

濃度（nmol/L）	血球移行率（%）		
	ブランク血液 1	ブランク血液 2	ブランク血液 3
100	1.18 ± 2.64	1.91 ± 2.62	0.726 ± 1.623
400	4.01 ± 4.42	2.96 ± 4.21	2.42 ± 3.88

インキュベーション時間 0～120 分間の平均値±標準偏差

3）　膜透過性

〔添付資料 5.3.2.2-3（評価）〕

Caco-2 細胞単層膜を介したエロビキシバットの経細胞輸送活性を測定し、膜透過性を検討した。

エロビキシバットの頂端膜側（apical side：A）から基底膜側（basal side：B）方向への透過係数は、評価濃度 0.625、2.5 及び 10 μmol/L において 2.32～18.4×10^{-6} cm/s であった。同試験においてプロプラノロール（陽性対照）及びアテノロール（陰性対照）の透過係数は、17.1～20.6×10^{-6} cm/s 及び 0.16～0.26×10^{-6} cm/s であり、エロビキシバットは中～高程度の膜透過性を示した。

4） *In vitro* 代謝

〔添付資料 4.2.2.4-1（評価）〕

マウス、ラット、イヌ及びヒトの肝ミクロソームを用いて、^{14}C-エロビキシバットの *in vitro* 代謝を評価した。各種肝ミクロソームに ^{14}C-エロビキシバット（10 又は 100 µmol/L）を添加して最長 120 分間反応させた試料中のエロビキシバット及び代謝物について HPLC にて分離後、放射能連続検出器により測定した。代謝物が認められた場合には、高分解能 LC/MS/MS により代謝物を推定した。

10 µmol/L の ^{14}C-エロビキシバットを 15 分間反応したときのエロビキシバットの代謝初速度は、高い順にマウス、イヌ、ラット及びヒトであった。120 分間反応したときのエロビキシバットの残存率は、マウス、ラット及びイヌでそれぞれ、63%、65%及び 35%であったが、ヒトにおいては 75%が残存し、ヒトの代謝が最も遅かった。代謝物は 9 種類認められ、M1～M8（M6 は 2 種類の代謝物の共溶出）はヒトを含むいずれかの動物種において、M9（エロビキシバットより保持時間が長い）はマウスのみで認められた。代表的なラジオクロマトグラムを図 2.7.2.2-1 に示した。ヒトを含むいずれの種においても M2/M3 が主代謝物であり、その構造は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（モノヒドロキシエロビキシバット）であると推定された。なお、ヒトに特有の代謝物は認められなかった。

100 µmol/L の ^{14}C-エロビキシバットを用いた反応は 10 µmol/L に比較して全般的に代謝反応は遅かった。

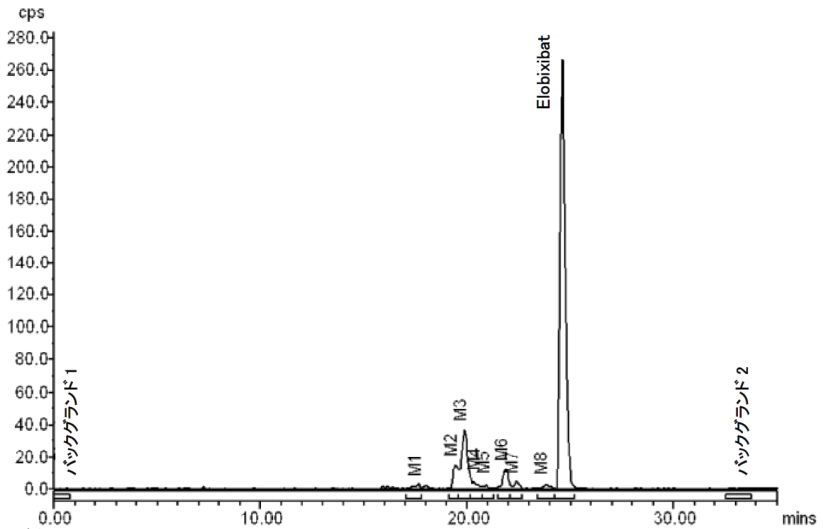


図 2.7.2.2-1 ^{14}C-エロビキシバットをヒト肝ミクロソーム中で 120 分間反応させた試料のラジオクロマトグラム　M: ^{14}C-エロビキシバット由来の代謝物

エロビキシバットの肝ミクロソームを用いた検討から推定される *in vitro* 代謝経路及び外国第 I 相試験（A3309-004）の結果から推定される *in vivo*（ヒト）代謝経路を図 2.7.2.2-2 に示した。

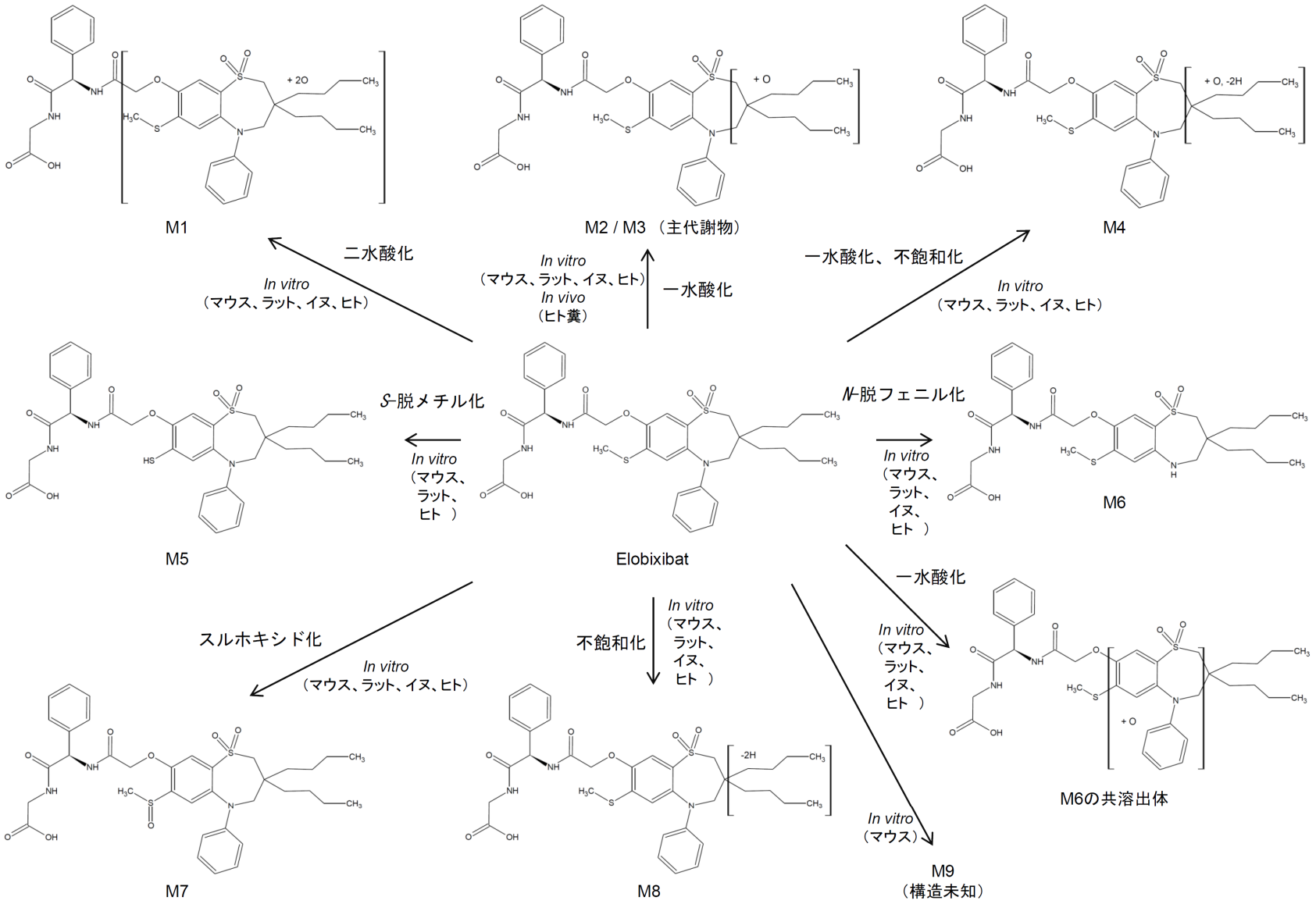


図 2.7.2.2-2　エロビキシバットの推定代謝経路

5） 薬物代謝酵素阻害

〔添付資料 5.3.2.2-1（評価）〕

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対するエロビキシバットの阻害作用を、16 例分をプールしたヒト肝ミクロソームを用い、典型基質の代謝活性阻害評価系にて検討した。エロビキシバットの濃度は、CYP3A4/5 に対して 0.12～120 μmol/L、それ以外の CYP 分子種に対しては 0.2～200 nmol/L の範囲で検討し、プレインキュベーションの影響についても評価した。

エロビキシバットの CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19 及び 2D6 に対する IC_{50} 値は 200 nmol/L を超え、ほとんど阻害しなかった。一方、エロビキシバットの CYP3A4/5 に対する K_i は、CYP3A4/5 の典型基質であるテストステロン及びミダゾラムの代謝に対し、それぞれ 25 及び 7.7 μmol/L であった。さらに、エロビキシバットは CYP3A4/5 に対するプレインキュベーション時間依存的な阻害を示し、k_{inact}（最大不活化速度定数）及び K_I 値（k_{inact} の 1/2 に達する薬物濃度）は、テストステロンの代謝に対して 0.057 min^{-1} 及び 7.3 μmol/L、ミダゾラムの代謝に対して 0.037 min^{-1} 及び 3.1 μmol/L であった。エロビキシバットとインキュベーションしたミクロソームを再単離又はフェリシアン化カリウムにて処理後再単離しても、酵素活性が完全には回復しないことから、エロビキシバットの不可逆的な酵素阻害が認められた。

6） 薬物代謝酵素誘導

〔添付資料 5.3.2.2-2（評価）〕

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4/5）に対するエロビキシバットの誘導作用を、3 例のドナーごとに培養されたヒト凍結肝細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した。ヒト凍結肝細胞にエロビキシバットを 0.0005～15 μmol/L の濃度で 3 日間曝露したものと、被験物質の溶媒のみを添加したコントロールの mRNA の発現量及び酵素活性を比較した。

コントロールと比較し、15 μmol/L のエロビキシバットを添加した CYP1A2、2B6 及び 3A4/5 の mRNA の発現量は、それぞれ 0.658～0.849、0.447～0.856、及び 0.642～1.62 倍と、いずれも 2 倍未満であり、エロビキシバットはこれらの分子種を誘導しないと考えられた。また、エロビキシバットの曝露による各酵素活性の増加も認められなかった。

7） P-gp 及び BCRP による輸送及び阻害作用

〔添付資料 5.3.2.2-3（評価）〕

P-gp によるエロビキシバットの輸送（0.625～10 μmol/L）及び P-gp の典型基質に対するエロビキシバットの阻害作用（0.0412～10 μmol/L）を Caco-2 細胞単層膜及び Caco-2 細胞の P-gp をノックダウンした CPT-P1 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験にて検討した。また、BCRP によるエロビキシバットの輸送（2.5 μmol/L）及び BCRP の典型基質に対するエロビキシバットの阻害作用（0.0412～10 μmol/L）を Caco-2 細胞単層膜を用いた *in vitro* 試験にて検討した。頂端膜側（apical side：A）から基底膜側（basal side：B）方向、及び基底膜側から頂端膜側方向の透過係数（P_{app}）で評価した。

エロビキシバットが P-gp の基質である可能性を検討するため、Caco-2 細胞を用いてエロビキシバットの排出比（P_{app}［B-to-A］/P_{app}［A-to-B］）を求めた結果、評価濃度 2.5 μmol/L における排

出比が 9.25 と最も高かった。しかしながら、CPT-P1 細胞（排出比：5.65）に対する Caco-2 細胞の相対排出比は 1.64 と 2 未満であり、エロビキシバットは P-gp の基質にはならないと考えられた（表 2.7.2.2-3）。また、エロビキシバットは Caco-2 細胞において P-gp の典型基質であるジゴキシンの輸送を阻害した（IC_{50} 値：2.65 μmol/L）。

Caco-2 細胞におけるエロビキシバットの透過検討に対し、BCRP の典型阻害剤である Ko143 による阻害は認められなかったことから、エロビキシバットは BCRP の基質にはならないと考えられた（表 2.7.2.2-3）。また、Caco-2 細胞において BCRP の典型基質であるクラドリビンの輸送に対するエロビキシバットの阻害作用を検討した結果、IC_{50} 値は 3 μmol/L を超えると考えられた。

表 2.7.2.2-3　エロビキシバットの Caco-2 細胞単層膜又は CPT-P1 細胞単層膜を用いたときの透過係数及び排出比

細胞	被験物質（阻害剤）	被験物質濃度（μmol/L）	透過方向 [a]	見かけの透過係数 P_{app}（$\times 10^{-6}$ cm/s）[b]	排出比 [c]	相対排出比
Caco-2	エロビキシバット	0.625	A-to-B	3.49 ± 0.36	5.55	―
			B-to-A	19.4 ± 7.0		
		2.5	A-to-B	2.34 [d]	9.25	1.64 [e]
			B-to-A	21.7 ± 3.8		
		10	A-to-B	11.7 ± 6.0	4.82	―
			B-to-A	56.3 ± 7.2		
CPT-P1	エロビキシバット	2.5	A-to-B	3.38 ± 0.18	5.65	―
			B-to-A	19.1 ± 2.0		
Caco-2	エロビキシバット（Ko143: 10 μmol/L）	2.5	A-to-B	2.03 ± 0.59	14.0	―
			B-to-A	28.4 ± 2.9		

a：A-to-B＝頂端膜側（apical side：A）から基底膜側（basal side：B）方向、B-to-A＝基底膜側から頂端膜側方向
b：平均値±標準偏差（n＝3）
c：P_{app}（B-to-A）/P_{app}（A-to-B）
d：平均値（n＝2）
e：CPT-P1 細胞の排出比に対する比
―：該当なし

8）　肝臓トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用

〔添付資料 5.3.2.2-4（評価）〕

肝臓トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質に対するエロビキシバットの阻害作用を、トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した。

OATP1B1 発現 HEK293 細胞を用いて OATP1B1 の典型基質であるエストラジオール-17β-グルクロナイドの輸送に対するエロビキシバットの阻害作用を検討した結果、IC_{50} 値は 258 nmol/L であった。

OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いて OATP1B3 の典型基質であるエストラジオール-17β-グルクロナイドの輸送に対するエロビキシバットの阻害作用を検討した結果、エロビキシバットの OATP1B3 に対する IC_{50} 値は 600 nmol/L を超えると考えられた。

9）　腎臓トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K に対する阻害作用

〔添付資料 5.3.2.2-4（評価）〕

腎臓トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型基質に対するエロビキシバット（60 及び 600 nmol/L）の阻害作用を、トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いた *in vitro* 試験にて検討した。

各トランスポーター発現 HEK293 細胞を用いて、OAT1 の典型基質としてパラアミノ馬尿酸、OAT3 の典型基質としてエストロン-3-硫酸、OCT2、MATE1 及び MATE2-K の典型基質としてメトホルミンの輸送に対するエロビキシバットの阻害作用を検討した結果、エロビキシバットは各トランスポーターをほとんど阻害せず、IC_{50} 値は 600 nmol/L を超えると考えられた。

（2） 臨床試験

1） 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

〔添付資料 5.3.3.2-1（評価）〕

① 単回投与時の薬物動態

日本人慢性便秘患者を対象に、ステップ 1 の第 1 期として朝食抜き又は朝食前に AJG533 2.5 mg（5 例）又はプラセボ（1 例）を単回経口投与し、7 日後に第 2 期としてクロスオーバー法にて再度 AJG533 2.5 mg 又はプラセボを単回経口投与した。安全性が確認された後、別の被験者に同様の方法で AJG533 の投与量を 5、10、15、20 mg と漸増した。朝食前投与例の食事は治験薬投与 15 分後に行った。20 mg 群の 1 例において第 1 期の朝食前投与 4 日目に頭痛が発現し、被験者からの申し出により治験を中止した。

単回投与時の主な薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-4 に示した。C_{max} 、$AUC_{0-\infty}$ とも朝食抜き投与、朝食前投与のいずれにおいても、投与量の増加に従った増加が認められた。用量増加に伴って $t_{1/2}$ が延長する傾向がみられたが、低用量群では後期の消失相が観察されていないため、見かけ上延長しているものと考えられた。食事の影響については、朝食摂取によりいずれの用量においても曝露量は約 20～30%に低下した。

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（表 2.7.2.2-5）。

表 2.7.2.2-4　単回投与時の主な薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		2.5 mg		5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
		朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前	朝食抜き	朝食前
C_{max} (pg/mL)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	490.30	140.00	642.60	186.80	1611.10	386.40	2193.80	389.70	3766.67	889.70
	標準偏差	325.33	126.86	262.19	87.05	1047.60	215.43	1001.87	103.58	2037.65	682.48
	幾何平均値	413.05	101.10	582.89	170.34	1357.49	343.64	1807.20	376.80	3165.49	691.92
	幾何平均値の 95%CI	267.14 ~ 638.67	55.91 ~ 182.81	406.12 ~ 836.59	123.55 ~ 234.84	863.84 ~ 2133.25	241.09 ~ 489.82	1028.30 ~ 3176.10	308.76 ~ 459.83	1875.25 ~ 5343.46	402.10 ~ 1190.62
$AUC_{0-\infty}$ (pg·h/mL)	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	1933.871	354.605	3095.219	837.817	6393.838	1272.528	9153.922	1632.213	14476.025	3681.566
	標準偏差	976.727	151.906	1020.658	572.885	3797.818	656.198	3766.913	475.810	5845.461	2615.220
	幾何平均値	1748.852	325.688	2853.081	707.386	5583.703	1142.035	8293.569	1572.196	13130.168	3053.790
	幾何平均値の 95%CI	1257.172 ~ 2432.828	223.084 ~ 475.482	2007.354 ~ 4055.125	462.821 ~ 1081.185	3782.575 ~ 8242.465	809.365 ~ 1611.442	5789.387 ~ 11880.929	1279.868 ~ 1931.294	8895.410 ~ 19380.929	1952.370 ~ 4776.572
T_{max} (h)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	2.50	1.10	2.60	1.80	2.00	1.90	2.45	1.80	2.34	1.25
	標準偏差	0.67	0.70	0.66	1.64	0.71	1.58	1.54	0.59	0.83	0.63
	平均値の 95%CI	2.02 ~ 2.98	0.60 ~ 1.60	2.13 ~ 3.07	0.63 ~ 2.97	1.49 ~ 2.51	0.77 ~ 3.03	1.35 ~ 3.55	1.38 ~ 2.22	1.70 ~ 2.97	0.80 ~ 1.70
$t_{1/2}$ (h)	被験者数	10	8	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	2.307	1.969	4.584	3.271	6.554	2.514	13.722	3.248	13.408	5.829
	標準偏差	0.906	1.382	2.717	3.063	4.110	1.545	12.997	1.512	5.961	5.637
	幾何平均値	2.171	1.616	3.942	2.643	5.687	2.224	9.897	2.977	11.525	4.180
	幾何平均値の 95%CI	1.684 ~ 2.799	0.932 ~ 2.801	2.594 ~ 5.989	1.733 ~ 4.032	3.862 ~ 8.374	1.565 ~ 3.159	5.476 ~ 17.885	2.192 ~ 4.041	6.899 ~ 19.255	2.324 ~ 7.518
C_{24h} (pg/mL)	被験者数	10	10	10	10	10	10	10	10	9	10
	平均値	0.00	0.00	10.35	2.83	16.36	1.09	32.72	3.83	40.54	10.19
	標準偏差	0.00	0.00	9.26	8.95	8.03	3.45	14.00	6.23	14.49	12.81
	幾何平均値	—	—	13.73	28.30	17.30	10.90	30.07	12.67	38.09	18.44
	幾何平均値の 95%CI	—	—	9.63 ~ 19.58	—	13.34 ~ 22.43	—	21.95 ~ 41.20	8.61 ~ 18.63	28.27 ~ 51.31	9.96 ~ 34.12

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.1-1

表 2.7.2.2-5　単回投与 144 時間後までの累積尿中薬物排泄率（%）

投与群	朝食	被験者数	平均値	標準偏差	平均値の 95%CI	
					下限	上限
2.5 mg	抜き	10	0.0098	0.0058	0.0056	0.0140
	前	9	0.0008	0.0006	0.0004	0.0013
5 mg	抜き	10	0.0077	0.0030	0.0056	0.0099
	前	10	0.0021	0.0013	0.0011	0.0030
10 mg	抜き	10	0.0070	0.0047	0.0036	0.0104
	前	10	0.0016	0.0008	0.0010	0.0021
15mg	抜き	9	0.0070	0.0048	0.0033	0.0107
	前	9	0.0013	0.0005	0.0010	0.0017
20 mg	抜き	9	0.0088	0.0037	0.0060	0.0116
	前	9	0.0021	0.0012	0.0012	0.0031

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.1-2

②　反復投与時の薬物動態

日本人慢性便秘患者を対象に、ステップ 2 として単回投与試験で安全性が確認された用量から順次、1 日 1 回 14 日間、朝食前に AJG533 を 2.5、5、10、15、20 mg（各 10 例）又はプラセボ（各 2 例）を投与した。治験終了後、10 mg 群の 1 例が偽名で治験に参加していたことが判明し、この被験者を GCP 違反例として全ての解析から除外した。10 mg 群の 1 例において投与開始 2 日目及び 5 日目に蕁麻疹が発現し、治験薬の投与継続は困難と判定され、治験を中止した。

反復投与時の 1 日目、8 日目及び 14 日目における主な薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-6 に示した。C_{max} 、$AUC_{0-\tau}$ とも、1 日目に比べ 8 日目、14 日目の明らかな増加は認められなかった。C_{min} は 1 日目に比べ 8 日目に増加し 14 日目は 8 日目と大きな違いはみられなかった。$t_{1/2}$ は、経過とともに延長した。

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（表 2.7.2.2-7）。

表 2.7.2.2-6　反復投与時の主な薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ		2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
C_{1max} (pg/mL)	被験者数	10	10	9	10	10
	平均値	112.49	192.70	307.11	531.20	1139.40
	標準偏差	64.00	105.40	121.60	338.23	868.86
	幾何平均値	98.69	164.83	284.67	468.71	932.04
	幾何平均値の 95%CI	67.52 ~ 144.26	106.12 ~ 256.01	205.21 ~ 394.91	330.96 ~ 663.78	595.75 ~ 1458.14
C_{8max} (pg/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	116.60	156.81	287.75	476.00	634.90
	標準偏差	74.10	79.45	51.56	390.37	340.57
	幾何平均値	99.39	139.45	283.84	388.55	581.32
	幾何平均値の 95%CI	65.77 ~ 150.20	96.60 ~ 201.31	244.97 ~ 328.87	250.07 ~ 603.73	435.40 ~ 776.15
C_{14max} (pg/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	90.64	178.05	250.50	449.90	1100.30
	標準偏差	45.65	62.31	86.27	330.72	590.06
	幾何平均値	82.66	165.57	236.11	383.19	953.18
	幾何平均値の 95%CI	60.66 ~ 112.65	121.63 ~ 225.38	171.88 ~ 324.33	258.64 ~ 567.71	628.52 ~ 1445.54
C_{1min} (pg/mL)	被験者数	10	10	9	10	10
	平均値	0.00	0.00	0.00	4.21	6.78
	標準偏差	0.00	0.00	0.00	6.94	9.50
	幾何平均値	—	—	—	13.80	16.01
	幾何平均値の 95%CI	—	—	—	7.89 ~ 24.14	8.53 ~ 30.04
C_{8min} (pg/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	0.00	2.34	8.24	12.00	15.81
	標準偏差	0.00	4.95	9.24	12.12	10.05
	幾何平均値	—	11.67	15.99	18.54	18.97
	幾何平均値の 95%CI	—	4.38 ~ 31.06	9.98 ~ 25.61	11.85 ~ 29.00	14.76 ~ 24.36
C_{14min} (pg/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	0.00	1.58	8.15	11.91	19.22
	標準偏差	0.00	5.00	7.92	11.09	9.67
	幾何平均値	—	15.80	12.34	19.17	20.39
	幾何平均値の 95%CI	—	—	8.03 ~ 18.98	14.12 ~ 26.03	16.01 ~ 25.96
$AUC_{1(0-\tau)}$ (pg·h/mL)	被験者数	10	10	9	10	10
	平均値	349.898	649.234	1262.961	2028.749	3387.980
	標準偏差	100.888	264.418	312.705	1026.192	1646.689
	幾何平均値	338.549	597.943	1220.150	1843.022	3104.850
	幾何平均値の 95%CI	280.453 ~ 408.680	436.125 ~ 819.800	971.119 ~ 1533.042	1334.981 ~ 2544.404	2292.204 ~ 4205.600
$AUC_{8(0-\tau)}$ (pg·h/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	372.264	703.351	1483.342	2410.738	2998.655
	標準偏差	125.305	260.397	439.756	1181.862	1093.290
	幾何平均値	354.496	665.258	1424.856	2190.267	2859.959
	幾何平均値の 95%CI	280.523 ~ 447.976	520.491 ~ 850.290	1102.631 ~ 1841.245	1587.661 ~ 3021.594	2293.812 ~ 3565.839
$AUC_{14(0-\tau)}$ (pg·h/mL)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	279.561	860.413	1435.682	2120.913	3502.100
	標準偏差	81.026	221.497	459.598	875.591	1031.454
	幾何平均値	270.147	832.871	1364.744	1983.778	3374.241
	幾何平均値の 95%CI	222.612 ~ 327.832	683.570 ~ 1014.781	1017.149 ~ 1831.125	1518.517 ~ 2591.590	2753.028 ~ 4135.630

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.2-1

表 2.7.2.2-6　反復投与時の主な薬物動態パラメータ　（続き）

薬物動態パラメータ		2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
T_{1max} (h)	被験者数	10	10	9	10	10
	平均値	1.75	1.20	1.22	1.15	1.10
	標準偏差	1.57	0.48	0.51	0.47	0.57
	平均値の 95%CI	0.63 ~ 2.87	0.85 ~ 1.55	0.83 ~ 1.61	0.81 ~ 1.49	0.69 ~ 1.51
T_{8max} (h)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	1.00	1.35	1.56	1.40	1.30
	標準偏差	0.53	0.41	0.32	0.39	0.42
	平均値の 95%CI	0.62 ~ 1.38	1.06 ~ 1.64	1.29 ~ 1.83	1.12 ~ 1.68	1.00 ~ 1.60
T_{14max} (h)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	1.25	1.30	1.69	1.40	1.00
	標準偏差	0.75	0.48	0.75	0.46	0.62
	平均値の 95%CI	0.71 ~ 1.79	0.95 ~ 1.65	1.06 ~ 2.32	1.07 ~ 1.73	0.55 ~ 1.45
$t_{1(1/2)}$ (h)	被験者数	9	10	9	10	10
	平均値	2.048	2.529	2.798	3.943	3.676
	標準偏差	0.838	0.826	0.859	2.985	2.293
	幾何平均値	1.887	2.405	2.686	3.277	3.143
	幾何平均値の 95%CI	1.337 ~ 2.663	1.886 ~ 3.067	2.131 ~ 3.386	2.146 ~ 5.003	2.089 ~ 4.729
$t_{8(1/2)}$ (h)	被験者数	10	10	8	10	10
	平均値	2.525	3.910	5.982	5.310	5.709
	標準偏差	0.787	2.696	3.833	3.088	2.579
	幾何平均値	2.419	3.286	4.958	4.619	5.163
	幾何平均値の 95%CI	1.945 ~ 3.010	2.142 ~ 5.042	2.835 ~ 8.672	3.097 ~ 6.889	3.620 ~ 7.363
$t_{14(1/2)}$ (h)	被験者数	9	10	8	10	10
	平均値	2.652	4.140	10.547	7.363	7.841
	標準偏差	1.346	2.525	15.402	5.516	2.941
	幾何平均値	2.338	3.725	6.185	5.679	7.232
	幾何平均値の 95%CI	1.519 ~ 3.600	2.730 ~ 5.083	2.792 ~ 13.704	3.289 ~ 9.806	5.204 ~ 10.051

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.2-1

表 2.7.2.2-7　14 日間反復投与時の 20 日後までの累積尿中薬物排泄率（%）

投与群	累積尿中薬物排泄率	被験者数	平均値	標準偏差	平均値の 95%CI	
					下限	上限
2.5mg	Fe_{8d}	8	0.0020	0.0004	0.0017	0.0023
	Fe_{14d}	8	0.0020	0.0003	0.0018	0.0023
	Fe_{20d}	8	0.0021	0.0003	0.0018	0.0023
5mg	Fe_{8d}	8	0.0018	0.0006	0.0013	0.0023
	Fe_{14d}	8	0.0019	0.0006	0.0014	0.0025
	Fe_{20d}	7	0.0019	0.0006	0.0014	0.0025
10mg	Fe_{8d}	7	0.0018	0.0006	0.0013	0.0024
	Fe_{14d}	7	0.0019	0.0006	0.0014	0.0024
	Fe_{20d}	7	0.0020	0.0006	0.0014	0.0026
15mg	Fe_{8d}	9	0.0018	0.0007	0.0012	0.0023
	Fe_{14d}	8	0.0018	0.0007	0.0013	0.0024
	Fe_{20d}	8	0.0019	0.0007	0.0013	0.0024
20mg	Fe_{8d}	10	0.0020	0.0004	0.0017	0.0022
	Fe_{14d}	10	0.0073	0.0168	-0.0047	0.0193
	Fe_{20d}	8	0.0087	0.0188	-0.0070	0.0244

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.2-3

③　性別が薬物動態に及ぼす影響

性別が薬物動態パラメータに及ぼす影響を検討するため、8 日目及び 14 日目の $AUC_{0-\tau}$ について、性別を共変量に加えた共分散分析により検討した結果を表 2.7.2.2-8、表 2.7.2.2-9 に示した。なお、男性/女性の例数は、2.5 mg 反復群、5 mg 反復群、10 mg 反復群、15 mg 反復群、20 mg 反復群の

順に、4/6 例、7/3 例、5/4 例、6/4 例、5/5 例であり、5 mg 反復群では男性の被験者がやや多かったが、それ以外の群では男女の被験者数はほぼ同数であった。

$AUC_{0-\tau}$について、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。

表 2.7.2.2-8　8 日目の $AUC_{0-\tau}$における性別を共変量に加えた共分散分析の結果

【固定効果】

要因	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
群	4	42	58.01	<0.0001
性別	1	42	0.00	0.9606

【主効果モデル】

パラメータ		推定値	標準誤差	自由度	t 値	p 値
切片		5.8728	0.1207	42	48.66	<0.0001
群	2.5 mg	0.0000	—	—	—	—
	5 mg	0.6311	0.1629	42	3.87	0.0004
	10 mg	1.3923	0.1711	42	8.14	<0.0001
	15 mg	1.8221	0.1611	42	11.31	<0.0001
	20 mg	2.0884	0.1601	42	13.05	<0.0001
性別	女性	0.0000	—	—	—	—
	男性	-0.0053	0.1064	42	-0.05	0.9606

【調整済み平均値】

AUC の推定 男性 - 女性		推定値	両側 95%信頼区間
自然対数変換値の差		-0.0053	-0.2199 ~ 0.2094
差の逆対数変換値		0.9947	0.8026 ~ 1.2329

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.7.3

表 2.7.2.2-9　14 日目の $AUC_{0-\tau}$における性別を共変量に加えた共分散分析の結果

【固定効果】

要因	分子自由度	分母自由度	F 値	p 値
群	4	42	91.81	<0.0001
性別	1	42	0.02	0.8838

【主効果モデル】

パラメータ		推定値	標準誤差	自由度	t 値	p 値
切片		5.6045	0.1068	42	52.49	<0.0001
群	2.5 mg	0.0000	—	—	—	—
	5 mg	1.1301	0.1441	42	7.84	<0.0001
	10 mg	1.6229	0.1514	42	10.72	<0.0001
	15 mg	1.9966	0.1425	42	14.01	<0.0001
	20 mg	2.5263	0.1416	42	17.84	<0.0001
性別	女性	0.0000	—	—	—	—
	男性	-0.0138	0.0941	42	-0.15	0.8838

【調整済み平均値】

AUC の推定 男性 - 女性		推定値	両側 95%信頼区間
自然対数変換値の差		-0.0138	-0.2037 ~ 0.1761
差の逆対数変換値		0.9863	0.8157 ~ 1.1925

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.7.3

④　薬力学（脂質関連パラメータ）

14 日間反復投与時の-1 日目のタイムマッチした各測定時点をベースラインとして算出した 1 日目、8 日目、14 日目における薬力学パラメータ〔血清中 LDL－コレステロール濃度、血清中 HDL－コレステロール濃度及び血漿中 7α-ヒドロキシ-4-コレステン-3-オン（以下、C4）濃度〕の AUEC を表 2.7.2.2-10 に示した。

血清中 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、血清中 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。血漿中 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。

表 2.7.2.2-10　14 日間反復投与時の薬力学的パラメータ（AUEC）

薬力学的パラメータ		プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
LDL-コレステロール							
AUEC	被験者数	10	10	10	9	10	10
(mg·h/dL)	平均値	45.138	30.116	-16.066	45.306	49.051	21.765
1 日目	標準偏差	114.839	91.086	140.032	118.305	71.580	68.023
	平均値の 90%CI	-21.433 ~ 111.708	-22.685 ~ 82.917	-97.240 ~ 65.108	-28.025 ~ 118.637	7.557 ~ 90.545	-17.667 ~ 61.197
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg·h/dL)	平均値	-44.707	-182.655	-630.013	-487.136	-479.995	-696.485
8 日目	標準偏差	293.447	233.696	367.560	458.745	244.794	260.257
	平均値の 90%CI	-214.813 ~ 125.399	-318.124 ~ -47.186	-843.080 ~ -416.945	-794.420 ~ -179.853	-621.898 ~ -338.092	-847.351 ~ -545.619
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg·h/dL)	平均値	-118.625	-131.421	-689.660	-494.776	-491.978	-621.688
14 日目	標準偏差	331.881	327.218	471.016	477.041	252.319	341.283
	平均値の 90%CI	-311.010 ~ 73.760	-321.103 ~ 58.261	-962.699 ~ -416.621	-814.314 ~ -175.238	-638.243 ~ -345.714	-819.524 ~ -423.853
HDL-コレステロール							
AUEC	被験者数	10	10	10	9	10	10
(mg·h/dL)	平均値	-8.217	-9.214	12.843	23.199	-10.893	17.748
1 日目	標準偏差	26.866	32.054	39.955	30.091	23.923	52.033
	平均値の 90%CI	-23.791 ~ 7.357	-27.795 ~ 9.367	-10.319 ~ 36.004	4.547 ~ 41.851	-24.760 ~ 2.975	-12.414 ~ 47.911
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg·h/dL)	平均値	-74.994	-64.309	-19.674	-41.045	-52.347	29.912
8 日目	標準偏差	60.981	115.673	115.396	72.515	87.686	103.472
	平均値の 90%CI	-110.344 ~ -39.645	-131.363 ~ 2.744	-86.567 ~ 47.219	-89.618 ~ 7.528	-103.177 ~ -1.517	-30.069 ~ 89.893
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(mg·h/dL)	平均値	-83.452	-124.844	4.257	-45.747	-76.751	65.153
14 日目	標準偏差	71.610	132.744	146.499	107.276	87.810	151.583
	平均値の 90%CI	-124.962 ~ -41.941	-201.793 ~ -47.895	-80.666 ~ 89.179	-117.604 ~ 26.110	-127.652 ~ -25.849	-22.716 ~ 153.023
C4							
AUEC	被験者数	10	10	10	9	10	10
(ng･h/mL)	平均値	9.824	291.195	338.828	319.195	456.004	407.824
1 日目	標準偏差	95.210	175.992	231.385	210.697	237.266	281.752
	平均値の 90%CI	-45.367 ~ 65.015	189.176 ~ 393.214	204.699 ~ 472.958	188.594 ~ 449.795	318.466 ~ 593.543	244.497 ~ 571.150
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(ng･h/mL)	平均値	33.675	415.251	1000.443	933.352	1212.385	1310.626
8 日目	標準偏差	212.705	212.743	374.938	531.260	390.298	303.005
	平均値の 90%CI	-89.626 ~ 156.977	291.928 ~ 538.574	783.099 ~ 1217.787	577.496 ~ 1289.208	986.137 ~ 1438.633	1134.979 ~ 1486.272
AUEC	被験者数	10	10	10	8	10	10
(ng･h/mL)	平均値	17.092	377.945	897.021	913.873	1269.076	1230.559
14 日目	標準偏差	152.486	264.531	251.144	457.197	525.442	463.432
	平均値の 90%CI	-71.302 ~ 105.485	224.602 ~ 531.289	751.438 ~ 1042.605	607.626 ~ 1220.120	964.487 ~ 1573.664	961.916 ~ 1499.202

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.2-1、表 11.4.2-2、表 11.4.2-3

2） 外国第Ⅰ相試験（A3309-004）

〔添付資料 5.3.3.1-2（参考）〕

健康成人男性を対象に、^{14}C-A3309（放射能量：約 2.75 MBq）を 5 mg 単回経口投与した際の吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。食事は治験薬投与 30 分後に行った。6 例の被験者が組み入れられ、全例が治験薬を服薬し治験を完了した。

^{14}C-A3309 5 mg を単回経口投与したときの A3309 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-11 に示した。単回経口投与後、総放射能は主として糞便中に排泄され、投与 72 時間後までに投与量の 99.21%が、投与後 144 時間までには平均で投与量の 103.1%（範囲：99.62%～105.70%）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、尿中総放射能はすべて投与後 4 時間以内に回収された。

^{14}C-A3309 の単回経口投与後、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ことから、C_{max} と t_{max} 以外の薬物動態パラメータは推定できなかった。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。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。全血中総放射能は被験者 6 例中 4 例の単一試料で検出されたのみであり、測定値は検出限界かそれをやや上回る値であった。$AUC_{0\text{-}t}$ は 0.664±0.504 nmol･h/L であった。

表 2.7.2.2-11　A3309 の薬物動態パラメータ

パラメータ	5 mg ^{14}C-A3309　（N=6）
C_{max} (nmol/L)	0.522 ± 0.339
t_{max} (h)*	0.75 (0.5–2.0)
AUC_{0-t} (nmol･h/L)	0.664 ± 0.504
AUC_{0-inf} (nmol･h/L)	1.21 ± 0.383 (n=3)
$t_{1/2}$ (h)	0.781 ± 0.162 (n=3)
CL/F (L/h)	5230 ± 1467 (n=3)
Vd/F (L)	5753 ± 1412 (n=3)

平均値±標準偏差
*中央値（範囲）
Source：A3309-004 Clinical Study Report (5.3.3.1-2) Table 5

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。

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。

3） 外国第Ⅰ相試験（A3309-001）

〔添付資料 5.3.3.2-2（参考）〕

慢性特発性便秘患者を対象に A3309 0.1、0.3、1、3 又は 10 mg を 14 日間、反復投与した際の薬物動態及び薬力学（脂質関連パラメータ、胃腸及び結腸の運動機能）を検討した。食事は治験薬

投与 15 分後に行った。30 例の患者が 6 例（A3309：5 例、プラセボ：1 例）ずつ 5 つのグループに無作為化され、全例が試験期間を完了した。全例が選択基準・除外基準に適合しており、2 例（No.53、No.54）を除き、計画通り治験薬を服薬した。No.53 の患者（10 mg 群）は、重大な治験実施計画書からの逸脱であり、10 mg を 1 日 2 回 9 日間服薬し、その後 5 日間は服薬しなかった。14 日目の来院時に医師に服薬の状況が説明された。No.54 の被験者（10 mg 群）は、動悸の発現により 3 日目から 2 日間、治験薬の服薬を中断した。この被験者は過去にも同じ症状を経験していた。治験責任医師の診察を受け、身体所見、心電図検査は正常であることが確認され服薬を再開した。その後の試験期間中に同様の症状はみられなかった。

無作為化された全被験者を各群の解析対象集団として用い、10 mg 群では、10 mg 群（ITT）に加えて、No.53 を除外した 10 mg 群（PPS）と No.53 の被験者のみからなる群（20 mg 群）を設定し、評価を実施した。

① 薬物動態

0.1 mg 群及び 0.3 mg 群では、A3309 の血漿中濃度は検出限界以下であり、1～10 mg 群で血漿中に検出された A3309 濃度はピコモルのオーダーであった。血漿中薬物濃度は用量に比例して増加した。3 mg 群での個々の被験者の最高値は 0.11～0.26 nmol/L、10 mg 群では 0.33～0.76 nmol/L であった。10 mg 群では投与 14 日目の濃度が投与 1 日目よりわずかに高かったが、3 mg 群では違いは認められず、明らかな時間依存性（蓄積性）は認められなかった。すべての患者で投与から 2 時間後に最高濃度となり、C_{max} 到達は投与後 4 時間以内であった。4 時間を過ぎると濃度が低下し、投与 24 時間後には検出限界以下となった。

② 薬力学（結腸通過時間）

全結腸及び結腸各部位通過時間測定のため、投与開始前及び投与終了時の 6 日間、患者に X 線不透過性リングを投与した（1 日 10 個、合計 60 個）。7 日目に、蛍光 X 線透視法にて結腸内に残留しているリングの数と位置を調べた。4 例が指示通りにリングを服用しなかった。

3 mg 群では投与開始前の全結腸に残っていたリング数/10（1 日当たりの投与リング数）は 4.4±1.2（平均値±標準偏差、以下同様）、投与終了時は 3.6±1.2 であった。10 mg 群（ITT）では投与開始前は 3.0±2.1、投与終了時は 1.9±1.0、10 mg 群（PPS）では投与開始前は 3.5±2.0、投与終了時は 1.5±0.3 であった。

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 $p < 0.05$、$p = 0.01$）。プラセボ群と統合 2 高用量群（3 及び 10 mg）の比較では、有意差は認められなかった。

③ 薬力学（脂質関連パラメータ）

空腹時における A3309 投与開始前と投与 14 日目（A3309 投与前）の比較を、用量増加に伴う傾向検定（連続変数についての Jonckeere-Terpstra 検定）を用いて行った結果、総コレステロールは用量依存的な減少が認められ（$p = 0.0305$）、LDL-コレステロールでも同様の傾向がみられた（$p = 0.0536$）。シトステロール、カンペステロール、ラトステロール、胆汁酸及び FGF19 については、症例数が少ないことから統計学的検討の設定を前もっては行わなかったが、高用量群において、ラトステロールは増加、FGF19 は減少する動きがみられた。また、食後の FGF19 の増加が

減少する動きが認められた。予備的な追加解析として用量増加に伴う傾向検定を行った結果、ラトステロール/コレステロール比、FGF19 は A3309 投与開始前に比べ投与 14 日目において有意な変化が認められた（それぞれ、p = 0.0002、p = 0.0432）。

C4 は、A3309 投与開始前と投与 14 日目の比較において、用量依存的な増加がみられ、10 mg 群では 3 倍の増加が認められた。用量増加に伴う傾向検定の結果、血清中 C4 濃度は有意に上昇していることが示された（p = 0.0003）。投与終了から 30 日後の追跡時点では、投与前値に戻った。

4） 外国第 II 相試験（A3309-003）

〔添付資料 5.3.4.2-1（参考）〕

機能性便秘患者を対象に、A3309 15 及び 20 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与した際の胃腸及び結腸の運動機能に及ぼす効果並びに薬物動態を検討した。被験者は 11 日間自宅で 1 日 1 回治験薬を服薬し、12 日目に再度来院した。来院後、所定の調査・検査を実施すると共に、治験薬と ^{111}In カプセルを服薬し、1 時間後に最初の正面・背面像を撮影した。その後、^{99m}Tc 入りの卵を含む朝食を摂取し、直後に画像撮影を行った。この画像撮影を 0 時間とし、その後 8 時間後まで、定められた時刻に画像撮影を行った。被験者は、その翌日及び翌々日に再来院し、治験薬を服薬後に画像撮影を行うと共に、所定の調査・検査を実施した。

36 例の被験者が無作為に割り付けられ治験薬を服薬した（プラセボ群 : 13 例、15 mg 群 : 12 例、20 mg 群 11 例）。3 例（プラセボ群 : 1 例、15 mg 群 : 0 例、20 mg 群 : 2 例）が有害事象発現のため治験期間中に中止し、33 例（91.7%）が治験を完了した。

① 反復投与時の薬物動態

治験薬投与 12 日目の血漿中 A3309 の薬物動態パラメータを表 2.7.2.2-12 に示した。C_{max} の幾何平均は 15 mg 群 1.11 nmol/L、20 mg 群 1.91 nmol/L であった。CV はそれぞれ 95%、111%であり、大きな被験者間差が示された。

$AUC_{0\text{-}8}$ の幾何平均は、15 mg 群 3.03 nmol･h/L、20 mg 群 5.11 nmol･h/L、CV はそれぞれ 54%、75%であり、同様に大きな被験者間差が示された。

曝露（C_{max}、$AUC_{0\text{-}8}$ 及び $AUC_{0\text{-}last}$）は用量に伴って増加し、用量比例性からの明らかな逸脱は認められず、いずれのパラメータも、幾何平均の比の 90%信頼区間に 1.33（投与用量比）が含まれていた。

表 2.7.2.2-12　A3309 の血漿中薬物動態パラメータ

パラメータ		A3309	
		15 mg (N=12)	20 mg (N=9)
C_{max} (nmol/L)	幾何平均値 (幾何 CV %)	1.11 (94.6)	1.91 (111)
t_{max} (h)	中心値 (最小値 – 最大値)	1.50 (1.07 – 6.08)	1.53 (1.00 – 6.00)
AUC_{0-8} (nmol･h/L)	幾何平均値 (幾何 CV %)	3.03 [a] (54.0)	5.11 (74.7)
AUC_{0-last} (nmol･h/L)	幾何平均値 (幾何 CV %)	2.65 (69.2)	5.12 (74.6)
AUC_{inf} (nmol･h/L)	幾何平均値 (幾何 CV %)	3.47 [b] (69.5)	10.3 [d] (86.9)
$t_{1/2}$ (h)	平均値 CV %	2.30 [c] (32.1)	2.44 [b] (20.4)
V_z/F (L)	平均値 CV %	20041 [c] (51.7)	13539 [b] (59.8)
CL/F (mL/min)	平均値 CV%	105722 [c] (62.6)	60399 [b] (48.0)

[a] N=10、[b] N = 4、[c] N = 5、[d] N = 3
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 11.9

②　薬力学（胃腸及び結腸の運動機能に及ぼす効果）

ITT における主要評価項目の 24 時間後の結腸幾何学的中心を表 2.7.2.2-13 に示した。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）。PPS における結腸幾何学的中心の最小二乗平均は、プラセボ群 1.928、15 mg 群 2.679、20 mg 群 3.234 であり、ITT と同様に 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 = 0.019）。

表 2.7.2.2-13　通過パラメータ：24 時間後の結腸幾何学的中心（ITT）

結腸幾何学的中心	プラセボ	A3309	
		15 mg	20 mg
例数	13	12	11
平均値	1.978	2.720	3.064
標準偏差	0.5099	1.3774	1.1708
最小値 – 最大値	0.85 - 2.99	1.24 - 5.00	1.62 - 4.91
最小二乗平均	1.967	2.734	3.061
標準誤差	0.3163	0.3456	0.3394
95%信頼区間	1.319 - 2.615	2.026 - 3.442	2.366 - 3.757
最小二乗平均の差	–	0.767	1.094
標準誤差	–	0.4896	0.4569
95%信頼区間	–	-0.236 - 1.770	0.158 - 2.030
p-値	–	0.129	0.024

投与群を固定効果、年齢及び BMI を共変量とした共分散分析（ANCOVA）モデルを使用した。多重性は考慮しなかった。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 11.3

副次評価項目については、ITT における 4 及び 48 時間後の結腸幾何学的中心の最小二乗平均は、4 時間後プラセボ群 0.514、15 mg 群 1.006、20 mg 群 1.478、48 時間後プラセボ群 2.864、15 mg 群 4.075、20 mg 群 4.338 であり、4 時間後は 20 mg 群で、48 時間後は 15 mg 群及び 20 mg 群でプラセボ群に対して有意な効果が認められた（それぞれ、p = 0.035、p = 0.004、p < 0.001）。

6 時間後に結腸に到達した ^{99m}Tc 及び ^{111}In の割合として算出した 6 時間後の結腸移行率/小腸通過率の最小二乗平均（ITT）は、プラセボ群 48.6%、15 mg 群 60.7%、20 mg 群 56.3%であった。15 mg 群及び 20 mg 群のいずれにおいても、プラセボ群に対して有意差は認められなかった。

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。

③　薬力学（脂質関連パラメータ）

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、プラセボ群-0.243±14.2862 ng/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、15 mg 群 24.77±29.2342 ng/mL、20 mg 群 37.574±33.1936 ng/mL であり、15 mg 群、20 mg 群ともプラセボ群に対して有意な C4 の上昇が認められた（p = 0.026、p = 0.003）。総コレステロール、HDL-コレステロール、非 HDL-コレステロール、トリグリセリド及び LDL/HDL 比のベースラインからの変化量は、いずれも実薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、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。

5）　外国薬物相互作用試験（000132）

〔添付資料 5.3.3.4-1（評価）〕

健康な男女被験者 25 名を対象に、Day 1、Day 5 及び Day 9 にミダゾラムを 1 日 1 回 2 mg、Day 1 及び Day 5 にダビガトランエテキシラートを 1 日 1 回 150 mg、Day 5～9 にエロビキシバットを 1 日 1 回 10 mg 経口投与し、エロビキシバットの 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の薬物動態に及ぼす影響を検討した。

①　ミダゾラムとの薬物相互作用

ミダゾラム単独投与時及びエロビキシバットとの併用投与時の $AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} を表 2.7.2.2-14 に示した。

Day 5 におけるミダゾラムの $AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の幾何平均の Day 1 に対する比（併用時/単独投与時）は、$AUC_{0\text{-}t}$ は 1.08（90%信頼区間：1.01～1.16）、C_{max} は 1.09（90%信頼区間：1.01～1.18）であった。Day 9 における Day 1 に対する幾何平均の比は、$AUC_{0\text{-}t}$ は 0.78（90%信頼区間：0.73～0.83）、C_{max} は 0.94（90%信頼区間：0.87～1.01）であった。Day 5 及び Day 9 の C_{max} 比並びに Day 5 の $AUC_{0\text{-}t}$ 比の 90%信頼区間は、いずれも相互作用がないと判断する基準である 0.80～1.25 の範囲内であったが、Day 9 の $AUC_{0\text{-}t}$ 比の 90%信頼区間の下限は 0.80 をやや下回り（0.73～0.83）、エロビキシバットが CYP3A4 の誘導作用を有することが疑われた。CYP3A4 が誘導された場合には、ミダゾラムの血漿中濃度が減少するとともに、その代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの血漿中濃度が上昇することが予想されことから、C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}t}$ の「代謝物/未変化体」を検討した（表 2.7.2.2-15）。その結果、Day 5 及び Day 9 の 1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム比における、Day 1 との比（Day 5/Day 1、Day 9/Day 1）は、C_{max} が 0.8333（Day 5）、0.9706（Day 9）、$AUC_{0\text{-}t}$ が 0.8858

（Day 5）、1.107（Day 9）であり、Day 1 と比較し、Day 5 及び Day 9 のいずれにおいても代謝物/未変化体の比に変化はみられなかった。

以上、エロビキシバットの CYP3A4 への影響に関して、ミダゾラムの AUC_{0-t} の Day 9 と Day 1 の幾何平均比（Day 9/Day 1）は 0.78（90%信頼区間：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「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、以下、薬物相互作用ガイドライン（最終案））[1)] の基準（幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあるときに相互作用がない）の下限 0.80 をやや下回ったが、1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム比における比（Day 9/Day 1）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。また、Day 5 の C_{max} 及び AUC_{0-t} 並びに Day 9 の C_{max} の代謝物/未変化体の比は、Day 1 よりやや小さな値であった。これらのことから、エロビキシバットの投与前後で CYP3A4 の活性に明らかな変化はなかったと考えられる。ミダゾラムの Day 9 における 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。

表 2.7.2.2-14　ミダゾラムの幾何平均の比（PPS）

パラメータ		ミダゾラム 単独投与時 幾何平均値	エロビキシバット 併用時 幾何平均値	エロビキシバット併用時/単独投与時 の比 幾何平均値（90%信頼区間)
単回投与	AUC_{0-t}（ng·h/mL）	27.9	30.2	1.08 (1.01; 1.16)
	C_{max}（ng/mL）	10.1	11.0	1.09 (1.01; 1.18)
反復投与	AUC_{0-t}（ng·h/mL）	27.9	21.7	0.78 (0.73; 0.83)
	C_{max}（ng/mL）	10.1	9.4	0.94 (0.87; 1.01)

対数変換した PK パラメータに対し、エロビキシバットを固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルにて解析を行い、幾何平均値及び比を算出した。

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 9-1

表 2.7.2.2-15　[1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム] PK パラメータの比（追加解析）

パラメータ		N	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	幾何平均	CV (%)	GCV (%)
1-ヒドロキシミダゾラム										
C_{max} (ng/mL)	Day1	25	5.238	2.811	1.60	3.960	13.20	4.595	53.7	56.2
	Day5	25	4.623	1.891	1.74	4.140	9.35	4.293	40.9	40.9
	Day9	25	4.681	2.402	1.94	4.020	11.50	4.197	51.3	49.3
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day1	25	11.108	4.618	3.67	10.586	23.84	10.309	41.6	41.0
	Day5	25	10.535	3.320	3.59	10.512	17.90	9.993	31.5	35.8
	Day9	25	9.331	3.569	3.33	9.150	18.81	8.677	38.3	41.4
ミダゾラム										
C_{max} (ng/mL)	Day1	25	10.584	3.492	4.39	10.600	19.60	10.046	33.0	34.4
	Day5	25	11.506	3.626	4.56	11.200	22.20	10.968	31.5	33.1
	Day9	25	10.034	3.586	3.51	9.400	20.60	9.427	35.7	38.2
AUC_{0-t} (ng·h/mL)	Day1	25	28.952	7.767	12.70	27.781	46.44	27.904	26.8	29.1
	Day5	25	31.656	9.357	11.21	30.426	51.32	30.211	29.6	33.5
	Day9	25	22.775	7.011	8.10	21.468	42.27	21.686	30.8	34.1
比（1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム）										
C_{max}	Day1	25	0.4900	0.1941	0.252	0.4408	0.956	0.4574	39.6	38.5
	Day5	25	0.4083	0.1270	0.222	0.4167	0.802	0.3915	31.1	29.9
	Day9	25	0.4756	0.1860	0.216	0.4622	1.085	0.4452	39.1	38.2
AUC_{0-t}	Day1	25	0.3933	0.1489	0.223	0.3385	0.723	0.3694	37.9	36.7
	Day5	25	0.3484	0.1193	0.183	0.3322	0.667	0.3308	34.2	33.5
	Day9	25	0.4354	0.1959	0.197	0.4108	1.016	0.4001	45.0	42.9

Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) amendment Table 1

②　ダビガトランとの薬物相互作用

ダビガトラン単独投与時及びエロビキシバットとの併用投与時の AUC_{0-t}、C_{max} を表 2.7.2.2-16 に示した。

Day 5 におけるダビガトランの AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均の Day 1 に対する比（併用時/単独投与時）は、AUC_{0-t} は 1.17（90%信頼区間：1.00～1.36）、C_{max} は 1.13（90%信頼区間：0.96～1.33）であった。AUC_{0-t} 比及び C_{max} 比の 90%信頼区間は、いずれも、あらかじめ薬物間相互作用なしの基準として設定した 0.40～2.50 の範囲内であった。しかしながら、AUC_{0-t} 及び C_{max} の幾何平均比（90%信頼区間）は、薬物相互作用ガイドライン（最終案）[1)] の基準（幾何平均比の 90%信頼区間が 0.80～1.25 の範囲内にあるときに相互作用がない）からは逸脱しており、相互作用があると判断した。

表 2.7.2.2-16　ダビガトランの幾何平均の比（PPS）

パラメータ		ダビガトラン単独投与時 幾何平均値	エロビキシバット併用時 幾何平均値	エロビキシバット併用時/単独投与時の比 幾何平均値（90%信頼区間）
単回投与	AUC_{0-t}（ng·h/mL）	1320	1539	1.17 (1.00; 1.36)
	C_{max}（ng/mL）	180	204	1.13 (0.96; 1.33)

対数変換した PK パラメータに対し、エロビキシバットを固定効果とし、被験者を変量効果とした混合効果モデルにて解析を行い、幾何平均値及び比を算出した。
Source：000132 Clinical Trial Report (5.3.3.4-1) Table 9-3

2.7.2.3　全試験を通しての結果の比較と解析

(1)　エロビキシバットの曝露の特性

外国第 I 相試験（A3309-004）において、健康成人男性に ^{14}C-A3309（放射能量：約 2.75 MBq）を 5 mg 単回経口投与し、マスバランスを検討した結果、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。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。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。

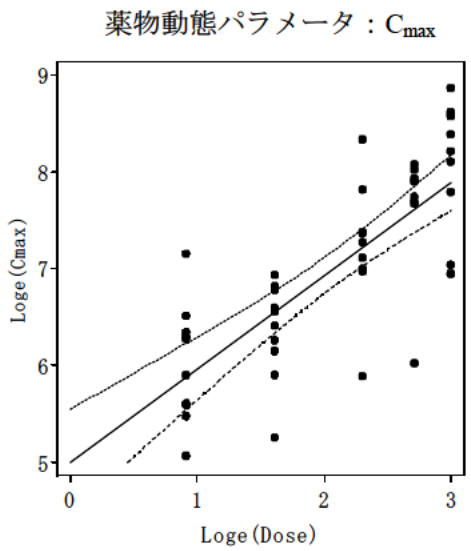
以上、本剤経口投与時のエロビキシバットの全身曝露量は低く、ほとんどが糞便中に排泄され、吸収された薬物は主として未変化体として存在することが明らかとなっている。

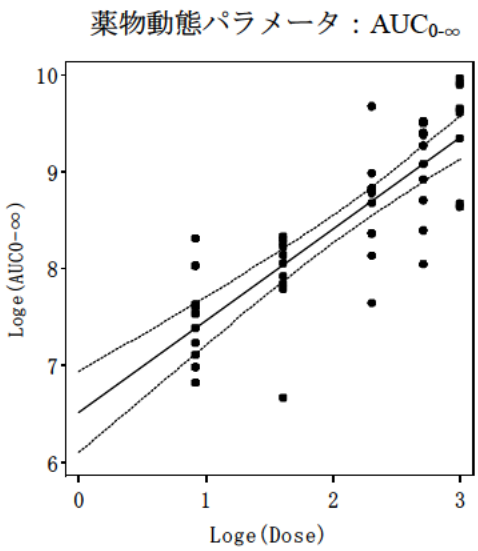
(2)　用量比例性の検討

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の単回投与試験において、薬物動態の用量比例性について検討を行った。

朝食抜き投与時の C_{max} 、$AUC_{0-\infty}$をパワーモデルで解析した結果を図 2.7.2.3-1 に示した。

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。





回帰式	切片	5.0034	回帰式	切片	6.5149
	傾き	0.9618		傾き	0.9465
傾きの両側 95%信頼区間		0.7161~1.2076	傾きの両側 95%信頼区間		0.7579~1.1351
寄与率		0.5688	寄与率		0.6845

投与量(mg)	最小二乗平均値
2.5	359.5040
5	700.2259
10	1363.8689
15	2014.3708
20	2656.4831

投与量(mg)	最小二乗平均値
2.5	1607.0815
5	3097.1508
10	5968.7972
15	8761.0659
20	11503.0043

図 2.7.2.3-1　パワーモデルによる用量比例性の検討（朝食抜き投与時）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）図 14.4.4-1

(3)　蓄積性の検討

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復投与試験において、蓄積性について検討を行った。

8 日目及び 14 日目における薬物動態パラメータの累積係数（C_{max}、$t_{1/2}$、C_{24h}）並びに蓄積係数（AUC）を共分散分析により解析した結果を表 2.7.2.3-1 に示した。反復投与 8 日目及び 14 日目における各群の C_{max} の累積係数の両側 90%信頼区間は、反復投与 8 日目の 20 mg 反復投与群（0.4858～0.8008）を除き 1.0000 を挟んでおり、いずれの群においても蓄積性はみられなかった。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 反復投与群の AUC の蓄積係数の両側 90%信頼区間は、反復投与 14 日目の 2.5 mg 反復群（0.6247～0.8732）を除き 1.0000 を挟んでおり、蓄積性はみられなかった。反復投与 8 日目及び 14 日目における 5 mg 反復群の AUC の蓄積係数は、1.0522（両側 90%信頼区間：0.8979～1.2330）並びに 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 日目における 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。

表 2.7.2.3-1　蓄積性の検討

薬物動態パラメータ	投与群	自然対数変換値			逆対数変換値		
		最小二乗平均値	90%CI		最小二乗平均値	90%CI	
			下限	上限		下限	上限
$R_{8ac}[C_{max}]$	2.5 mg	0.0071	-0.2428	0.2569	1.0071	0.7844	1.2930
	5 mg	-0.1672	-0.4171	0.0827	0.8460	0.6590	1.0862
	10 mg	0.0200	-0.2594	0.2994	1.0202	0.7715	1.3490
	15 mg	-0.1876	-0.4374	0.0623	0.8290	0.6457	1.0643
	20 mg	-0.4721	-0.7220	-0.2222	0.6237	0.4858	0.8008
$R_{14ac}[C_{max}]$	2.5 mg	-0.1773	-0.4249	0.0703	0.8375	0.6538	1.0729
	5 mg	0.0045	-0.2431	0.2521	1.0045	0.7842	1.2867
	10 mg	-0.1641	-0.4410	0.1127	0.8486	0.6434	1.1193
	15 mg	-0.2014	-0.4491	0.0462	0.8175	0.6382	1.0473
	20 mg	0.0224	-0.2252	0.2701	1.0227	0.7984	1.3100
$R_{8ac}[t_{1/2}]$	2.5 mg	0.2096	-0.1774	0.5967	1.2332	0.8374	1.8161
	5 mg	0.3123	-0.0549	0.6795	1.3666	0.9466	1.9729
	10 mg	0.6098	0.1993	1.0204	1.8401	1.2206	2.7742
	15 mg	0.3434	-0.0238	0.7105	1.4097	0.9765	2.0351
	20 mg	0.4964	0.1292	0.8636	1.6428	1.1380	2.3717
$R_{14ac}[t_{1/2}]$	2.5 mg	0.1882	-0.3033	0.6798	1.2071	0.7384	1.9735
	5 mg	0.4376	-0.0020	0.8773	1.5490	0.9980	2.4043
	10 mg	0.8309	0.3394	1.3224	2.2954	1.4041	3.7526
	15 mg	0.5501	0.1104	0.9897	1.7333	1.1167	2.6904
	20 mg	0.8335	0.3938	1.2731	2.3013	1.4826	3.5719
$R_{8ac}[C_{24h}]$	2.5 mg	—	—	—	—	—	—
	5 mg	—	—	—	—	—	—
	10 mg	—	—	—	—	—	—
	15 mg	0.3867	-0.7514	1.5247	1.4721	0.4717	4.5937
	20 mg	0.3106	-0.6186	1.2398	1.3642	0.5387	3.4549
$R_{14ac}[C_{24h}]$	2.5 mg	—	—	—	—	—	—
	5 mg	—	—	—	—	—	—
	10 mg	—	—	—	—	—	—
	15 mg	0.5216	-0.0357	1.0789	1.6847	0.9649	2.9414
	20 mg	0.2938	0.0151	0.5724	1.3415	1.0153	1.7726
$R_{8}[AUC]$	2.5 mg	-0.0365	-0.2036	0.1306	0.9641	0.8158	1.1395
	5 mg	0.0509	-0.1076	0.2095	1.0522	0.8979	1.2330
	10 mg	0.1500	-0.0272	0.3273	1.1619	0.9731	1.3872
	15 mg	0.1609	0.0023	0.3194	1.1746	1.0023	1.3764
	20 mg	-0.0880	-0.2465	0.0706	0.9158	0.7815	1.0732
$R_{14}[AUC]$	2.5 mg	-0.3030	-0.4705	-0.1355	0.7386	0.6247	0.8732
	5 mg	0.2756	0.1167	0.4345	1.3173	1.1238	1.5442
	10 mg	0.1069	-0.0707	0.2846	1.1128	0.9317	1.3292
	15 mg	0.0619	-0.0970	0.2208	1.0638	0.9075	1.2470
	20 mg	0.0774	-0.0815	0.2363	1.0805	0.9217	1.2666

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.1.2-2

(4) 性差が薬物動態に及ぼす影響

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。

(5) 食事の影響

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における AJG533 の朝食前単回投与時の C_{max} 及び $AUC_{0-\infty}$ は、朝食抜き投与時と比較し、それぞれ約 0.21～0.29 倍、約 0.18～0.25 倍に低下し、食事の影響による曝露量の低下がみられた。

(6) 日本人と外国人のエロビキシバットの曝露量の比較

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、食事は治験薬投与 15 分後に行っているため、同じ食事摂取のタイミングである外国第 I 相試験（A3309-001）のデータを用いて、日本人と外国人の C_{max} を比較した。

日本人慢性便秘患者に、朝食前にエロビキシバットを 10 mg 投与した場合、単回投与時の C_{max} は 386.40±215.43 pg/mL（平均値±標準偏差、以下同様）、反復投与 14 日目の C_{max} は 250.50±86.27 pg/mL であった。外国人慢性特発性便秘患者に、朝食前にエロビキシバットを 10 mg 投与した場合、血漿中薬物濃度の最高値は 0.33～0.76 nmol/L（217.6～461.7 pg/mL*）で、日本人と外国人の C_{max} はほぼ同様であった。このことから、エロビキシバットの曝露量は日本人と外国人で類似しているものと推察された。

＊ エロビキシバットの分子量 659.5 で換算

(7) 薬物相互作用

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 及び 3A4/5）に対するエロビキシバットの阻害作用をヒト肝ミクロソームを用いて評価した結果、エロビキシバットは CYP3A4/5 以外の分子種に対してはほとんど阻害せず、IC_{50} 値は 200 nmol/L を超えると考えられたことから、これらの分子種を阻害することによる薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。一方、エロビキシバットの CYP3A4/5 に対する K_i 値は、テストステロンの代謝及びミダゾラムの代謝に対してそれぞれ 25 及び 7.7 μmol/L であり、プレインキュベーション時間依存的な阻害を示した。

CYP3A4/5 の阻害に対しては外国薬物相互作用試験（000132）によりエロビキシバット 10 mg を単回投与及び 5 日間反復投与した際に、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-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。一方、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。

各種ヒト CYP 分子種（CYP1A2、2B6 及び 3A4/5）に対するエロビキシバットの誘導作用をヒト凍結肝細胞を用いて評価した結果、誘導作用は認められず、酵素誘導を介した薬物相互作用の可能性は低いと考えられた。

Caco-2 細胞及び CPT-P1 細胞を用いた P-gp 及び BCRP による輸送及び阻害作用の検討から、エロビキシバットは P-gp 及び BCRP の基質にはならないと考えられた。一方、P-gp の典型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 IC_{50} 値は 2.65 μmol/L であり、BCRP の典型基質であるクラドリビンの輸送に対するエロビキシバットの IC_{50} 値は 3 μmol/L を超えると考えられた。P-gp の阻害に対しては外国薬物相互作用試験（000132）によりエロビキシバットの 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 $AUC_{0\text{-}last}$ 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考えられた。

肝臓トランスポーターOATP1B1 及び OATP1B3 発現 HEK293 細胞を用いた OATP1B1 及び OATP1B3 に対する阻害作用の検討から、OATP1B1 及び OATP1B3 の典型基質であるエストラジオール-17β-グルクロナイドの輸送に対するエロビキシバットの IC_{50} 値は、OATP1B1 では 258 nmol/L と算出され、一方、OATP1B3 では 600 nmol/L を超えると考えられた。OATP1B1 に対する阻害作用について臨床における影響を考察するために、薬物相互作用ガイドライン（最終案）[1)]に従って評価を行った。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において、エロビキシバットを単回 15 mg 朝食前、及び朝食抜きで投与したときの C_{max} である 389.70 及び 2193.80 pg/mL を用い、臨床薬物相互作用試験を実施する必要性の有無を判断するための指標である R 値を算出したところ、その値はいずれも 1.05 となり、カットオフ基準である 1.25 を下回った。

R 値の算出方法

$$R\text{ 値 } = 1 + f_u \times I_{inlet,max} / IC_{50}$$

$I_{inlet,max}$ ： 門脈血液中での推定最大阻害薬濃度

$$I_{inlet,max} = C_{max} + (k_a \times \text{用量} \times F_aF_g/Q_h)$$

C_{max} ： 最高血中濃度

f_u ： 血中遊離型分率

k_a ： 吸収速度定数

F_aF_g ： 吸収率

Q_h ： 肝血流速度

パラメータ	計算に使用した数値
C_{max}	エロビキシバットはほとんど血球に移行しないが、偽陰性の予測を避けるために血漿中濃度 = 血液中濃度とした。
f_u	エロビキシバットの血漿遊離型分率は 0.0047 であるが、偽陰性の予測を避けるために 0.01 とした。
k_a	偽陰性の予測を避けるために最大値である 0.1 min^{-1} を使用した。
F_aF_g	偽陰性の予測を避けるために最大値である 1 を使用した。
Q_h	97 L/hr を使用した。

以上から、エロビキシバットがOATP1B1及びOATP1B3を阻害することにより、臨床上問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

腎臓トランスポーターOAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-K発現HEK293細胞を用いた各トランスポーターに対する阻害作用の検討から、OAT1の典型基質としてパラアミノ馬尿酸、OAT3の典型基質としてエストロン-3-硫酸、OCT2、MATE1及びMATE2-Kの典型基質としてメトホルミンの輸送に対するエロビキシバットのIC_{50}値はいずれも600 nmol/Lを超えると考えられたことから、これらのトランスポーターを阻害することによる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。

結論としてエロビキシバットは、CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6、3A4/5、OATP1B1、OATP1B3、OAT1、OAT3、OCT2、MATE1及びMATE2-Kを介した臨床上問題となる薬物相互作用を生じる可能性は低いと考えられた。また、エロビキシバットはP-gp及びBCRPの基質にはならないと考えられるが、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。

(8) 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（$p = 0.024$）。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、本剤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。

外国第I相試験（A3309-001）における慢性特発性便秘患者での検討では、空腹時におけるA3309投与開始前と投与14日目（A3309投与前）の比較を、用量増加に伴う傾向検定（連続変数についてのJonckeere-Terpstra検定）を用いて行った結果、総コレステロールは用量依存的な減少が認め

られ（p = 0.0305）、LDL-コレステロールでも同様の傾向がみられた（p = 0.0536）。C4 は、A3309 投与開始前と投与 14 日目の比較において、用量依存的な増加がみられ、10 mg 群では 3 倍の増加が認められた。用量増加に伴う傾向検定の結果、C4 濃度は有意に上昇していることが示された（p = 0.0003）。

外国第 II 相試験（A3309-003）における機能性便秘患者での検討では、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（p = 0.026、p = 0.003）。総コレステロール、HDL-コレステロール、非 HDL-コレステロール、トリグリセリド及び LDL/HDL 比のベースラインからの変化量は、いずれも実薬群とプラセボ群との間に有意差は認められなかったが、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、本剤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ー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。

2.7.2.4　特別な試験

該当する試験は実施していない。

2.7.2.5　付録

該当資料なし

目　次

2.7.3　臨床的有効性 3
2.7.3.1　背景及び概観 3
2.7.3.2　個々の試験結果の要約 9
2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析 34
2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 59
2.7.3.5　効果の持続、耐薬性 61
2.7.3.6　付録 64

略号一覧

略号	内容
$Ae_{0\text{-}144h}$	蓄尿 0 時間から 144 時間の尿中薬物排泄量
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	投与後 0 時間から無限大時間までの AUC
BMI	Body mass index
C_{max}	最高血漿中濃度
FAS	最大の解析対象集団
GCP	医薬品の臨床試験の実施の基準
IBS	過敏性腸症候群
ICH-E1	日米ＥＵ医薬品規制調和国際会議「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」ガイドライン
JPAC-QOL	日本語版便秘特異的な QOL 評価尺度
PPS	治験実施計画書に適合した解析対象集団
$t_{1/2}$	消失半減期

2.7.3 臨床的有効性

2.7.3.1 背景及び概観

本申請において評価資料とした臨床試験データパッケージのうち、有効性を評価した臨床試験の一覧を表 2.7.3.1-1 に示した。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では単回投与試験と反復投与試験を実施し、主に反復投与試験において有効性を探索的に評価した。

表 2.7.3.1-1 慢性便秘患者を対象とした臨床試験

試験区分 試験番号	試験デザイン	試験の目的	対象患者	投与期間	投与量	例数	添付資料番号 資料区分
国内 第 I 相試験 AJG533/CP1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増（単回） クロスオーバー（食事の影響）	安全性 薬物動態 食事の影響 薬力学(脂質) 有効性	慢性便秘患者	（単回）1 日 （反復）14 日	2.5、5、10、15、20 mg、プラセボ/回/日	（単回）60 例 （反復）59 例	5.3.3.2-1 評価資料
国内 第 II 相試験 AJG533/ET1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性 用量反応性	慢性便秘患者	14 日	5、10、15 mg、プラセボ/回/日	163 例	5.3.5.1-1 評価資料
国内 第 III 相試験 AJG533/CT1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	慢性便秘患者	14 日	10 mg、プラセボ/回/日	133 例	5.3.5.1-3 評価資料
国内 長期投与試験 AJG533/LT1	非盲検	安全性 有効性	慢性便秘患者	52 週	初期投与量 10mg/回/日、7 日経過後、症状に応じて 5 mg、10 mg、15 mg/回/日の間で適宜増減	341 例	5.3.5.2-2 評価資料

2.7.3.1.1 試験の目的及び試験方法

(1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

日本人慢性便秘患者を対象とし、AJG533 を単回投与した際の、安全性、薬物動態及び食事の影響を用量漸増法により検討した（ステップ 1）。各用量群において安全性が確認された後、AJG533 を 14 日間反復投与し、反復投与における AJG533 の安全性、薬物動態、薬力学的検討及び有効性に関する探索的検討を行った（ステップ 2）。いずれのステップも、プラセボを対照とした無作為化二重盲検比較試験として実施した。慢性便秘患者としては、Rome III の機能性便秘の診断基準[2)]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患者を対象とした。

単回投与試験（ステップ 1）は、第 1 期として朝食抜き又は朝食前に AJG533 2.5 mg（各 10 例）又はプラセボ（各 2 例）を単回経口投与し、7 日後に第 2 期としてクロスオーバー法にて再度 AJG533 2.5 mg 又はプラセボを単回経口投与した（ステップ 1-1）。2 回目投与の 6 日後までの安

全性が確認された後、別の被験者に同様の方法で AJG533 の投与量を 5 mg（ステップ 1-2）、10 mg（ステップ 1-3）、15 mg（ステップ 1-4）、20 mg（ステップ 1-5）と漸増した。いずれのステップにおいても 1 回目の投与の 2 日前から、2 回目の投与の 6 日後まで入院し、観察・検査等を行った。

反復投与試験（ステップ 2）は、ステップ 1 で安全性が確認された用量から、順次実施した（2.5 mg : ステップ 2-1、5 mg : ステップ 2-2、10 mg : ステップ 2-3、15 mg : ステップ 2-4、20 mg : ステップ 2-5）。各ステップにおいて 1 日 1 回 14 日間、朝食前に AJG533（10 例）又はプラセボ（2 例）を投与した。いずれのステップにおいても、治験薬投与開始 14 日前から排便及び排便に関する自他覚症状の調査を開始した。また、治験薬投与開始 2 日前から最終投与の 7 日後まで入院し、観察・検査等を行った。

（2） 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

AJG533 の有効性、安全性及び用量反応性を検討するために、慢性便秘患者を対象に、プラセボを対照とした 4 群比較による、無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を実施した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）と同様に、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考に、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とした。目標症例数は 1 群 44 例、計 176 例とした。

用法・用量は、国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復投与試験において AJG533 を 1 日 1 回朝食前に投与することで便秘症状が改善することが示唆されていること及びその際の臨床推奨用量は 5～15 mg の範囲内にあると判断したことから、1 日 1 回朝食前に 5 mg、10 mg、15 mg 又はプラセボを経口投与することとした。

治験薬投与開始直前の排便回数の調査期間として 2 週間の観察期間を設定した。治験薬投与期間は、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 週からの変化量と設定したが、1 週間の服薬では効果不十分だった場合に 2 週間服薬した際の効果についても確認するために 2 週間（14 日間）に設定した。被験者は定められた時期に来院し、外来で観察・検査等が行われた。

（3） 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

AJG533 のプラセボに対する優越性を検証すると共に、安全性を検討するために、慢性便秘患者を対象に、プラセボを対照とした 2 群比較による、無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験を実施した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）及び第 II 相試験（AJG533/ET1）と同様に、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考に、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とした。目標症例数は 1 群 60 例、計 120 例とした。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）において本剤 1 日 1 回 10 mg 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こと並びに本剤 15 mg までの忍容性は許容し得るものと考えられ

たことから、本剤 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、1 日 1 回朝食前に 10 mg 又はプラセボを経口投与することとした。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と同様に、治験薬投与開始直前の排便回数の調査期間として 2 週間の観察期間を設定した。また、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）において、投与期間第 1 週と投与期間第 2 週の間で有効性、安全性に大きな変動はなく、3 週以降に急激に有効性、安全性が変化する可能性は低いと推測されたことから、投与期間は第 II 相試験（AJG533ET1）と同様に 2 週間（14 日間）に設定した。被験者は定められた時期に来院し、外来で観察・検査等が行われた。

(4) 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

AJG533 を長期投与した際の安全性、有効性を検討するために、慢性便秘患者を対象に、非盲検多施設共同試験を実施した。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）の結果から臨床推奨用量は 1 日 1 回 10 mg と判断したが、5 mg 投与又は 15 mg 投与で問題となる有害事象もなく排便状況が安定していた患者も多く認められており、1 日 1 回 5 mg 又は 15 mg が適切な投与量である被験者が一定数存在する可能性も示唆された。従って、初期投与量を 10 mg に設定し、症状に応じて 1 日投与量を 15 mg 又は 5 mg へ適宜増減することを可とした。ただし、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）の主要評価項目が、投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量であることから、本試験における適宜増減は投与開始後 7 日を経過した後に実施できることとした。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）と同様に、治験薬投与開始直前の排便回数の調査期間として 2 週間の観察期間を設定した。また、「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、投与期間は 52 週間に設定した。被験者は定められた時期に来院し、外来で観察・検査等が行われた。

2.7.3.1.2 有効性の評価項目

(1) 評価項目の定義と評価基準

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）における主な有効性の評価項目を表 2.7.3.1-2～表 2.7.3.1-4 に示した。

有効性の評価項目に係わる語句の定義及び評価基準は以下のとおりとした。

- 自発排便：下剤、浣腸又は摘便なしに発現する排便（救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない）。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）においては、「救済薬投与によらない排便（救済薬投与 24 時間以内の排便は自発排便としない）」と定義した。
- 完全自発排便：残便感のない自発排便
- レスポンダー：1 週間当たりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者
- 救済薬：ビサコジル坐剤 10 mg（観察期間開始から最終の観察・検査まで、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に限りビサコジル坐剤 10 mg を救済薬として使

用することを可とした。ただし、治験薬投与開始前 24 時間及び治験薬投与開始後 48 時間以内の救済薬の使用は禁止する。）

- Bristol 便形状スケールによる便硬度：被験者が、排便ごとに以下の 7 スケールで評価した。
  1: 硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便
  2: ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便
  3: 表面にひび割れのあるソーセージ状の便
  4: 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、又は蛇のようなとぐろを巻く便
  5: はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便
  6: 端がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
  7: 水様で、固形物を含まない液体状の便
- 完全排便感：被験者が、排便ごとに以下の 2 段階で評価した。
  0: 残便感なし
  1: 残便感あり
- いきみの程度：被験者が、排便ごとに以下の 5 段階で評価した。
  0: いきみなし
  1: 軽いいきみ
  2: ある程度のいきみ
  3: 強いいきみ
  4: 非常に強いいきみ
- 腹部膨満感：被験者が、1 週ごとに以下の 5 段階で評価した。
  0: なし（腹部膨満が全くない）
  1: 軽度（腹部膨満がわずかにある）
  2: 中程度（明確な腹部膨満がある）
  3: 重症（腹部が非常に膨れている）
  4: きわめて重度（腹部がはちきれんばかりに膨れている）
- 腹部不快感：被験者が、1 週ごとに以下の 5 段階で評価した。
  0: なし（腹部不快感が全くない）
  1: 軽度（腹部不快感がわずかにある）
  2: 中程度（明確な腹部不快感がある）
  3: 重症（痛みを伴った腹部不快感がある）
  4: きわめて重度（激しい痛みを伴った腹部不快感がある）
- 便秘の重症度：被験者が、1 週ごとに以下の 5 段階で評価した。
  0: なし（便秘の症状が全くない）
  1: 軽度（便秘の症状がほんの僅かある）
  2: 中程度（便秘ではあるが、便秘の症状は強くない）
  3: 重度（便秘が強く排便が困難である、又はトイレに行っても僅かな排便感しかない）
  4: きわめて重度（頑固な便秘、排便がほとんど無い、又はトイレに行ってもほとんど排便感が無い）

・ 腹痛：被験者が、1 週ごとに以下の 2 段階で評価した。

0: なし

1: あり

・ 排便に関する満足度

1: 満足

2: やや満足

3: やや不満

4: 不満

(2) 各試験の評価項目

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、探索的な位置づけで有効性評価を行い、便秘症状の変動を確認する目的で種々の自他覚症状の調査等も実施した。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）では、Rome III において機能性便秘の基準に週当たりの排便回数が規定されていること及び救済薬の使用による排便は有効性の評価に入れるのは妥当ではないと考えられること、また、本剤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）からの変化量を有効性の主要評価項目として設定した。他の有効性の評価項目としては、近年開発されている便秘治療薬で採用されている一般的な項目（完全自発排便回数の変化量、便硬度、便秘の重症度評価等）に加え、本剤の臨床的意義を説明しやすくする観点から、臨床的に意義のある有効性を示した被験者（レスポンダー）を定義し、その達成割合を評価する項目を設定した。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、本剤の長期間投与及び投与量の増減による効果の維持を確認するため、治験薬投与開始後 1 週目以降の各週における自発排便回数、完全自発排便回数、便硬度等の国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）と同様の評価項目を設定した。また、JPAQ-QOL[3)]を用いた QOL 調査を実施し、治験薬投与開始後の 5 時点（第 4 週、12 週、24 週、36 週、52 週）における治験薬投与開始直前からの変化量を算出し、QOL の変化を評価した。

表 2.7.3.1-2　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における有効性の評価項目

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）	
排便回数の変化量	
自発排便	・投与開始 1 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 1+2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2）
完全自発排便	・投与開始 1 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 1+2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2）
排便	・投与開始 1 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2） ・投与開始 1+2 週目の-1 週目からの変化量（ステップ 2）
初回排便発現	
自発排便	・投与開始から 24 時間以内の自発排便発現患者の割合（ステップ 1,2） ・投与開始から 48 時間以内の自発排便発現患者の割合（ステップ 1,2）
完全自発排便	・投与開始から 24 時間以内の完全自発排便発現患者の割合（ステップ 1,2） ・投与開始から 48 時間以内の完全自発排便発現患者の割合（ステップ 1,2）
排便	・投与開始から 24 時間以内の排便発現患者の割合（ステップ 1,2） ・投与開始から 48 時間以内の排便発現患者の割合（ステップ 1,2）
救済治療	
救済薬	・救済薬の投与回数（ステップ 2）
便硬度、便秘に関する自他覚症状	
Bristol 便形状スケール	・各週の最終評価時の便形状（ステップ 2）
完全排便感	・各週の最終評価時の完全排便感（ステップ 2）
いきみの程度	・各週の最終評価時のいきみの程度（ステップ 2）
腹部膨満感	・週ごとの腹部膨満感の程度（ステップ 2）
腹部不快感	・週ごとの腹部不快感の程度（ステップ 2）
便秘の重症度	・週ごとの便秘の重症度（ステップ 2）
腹痛	・週ごとの腹痛の有無（ステップ 2）

表 2.7.3.1-3　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）における有効性の評価項目

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）	
排便回数の変化量	
自発排便	・投与期間第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量（主要評価項目） ・投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量 ・投与期間（第 1 週+第 2 週）の観察期間（2 週間）からの変化量
完全自発排便	・投与期間第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量 ・投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量 ・投与期間（第 1 週+第 2 週）の観察期間（2 週間）からの変化量
排便回数におけるレスポンダー	
自発排便	・投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 ・投与期間第 2 週のレスポンダーの割合
完全自発排便	・投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 ・投与期間第 2 週のレスポンダーの割合
初回排便発現	
自発排便	・投与開始から 24 時間以内の自発排便発現患者の割合 ・投与開始から 48 時間以内の自発排便発現患者の割合 ・初回自発排便発現までの時間
救済治療	
救済薬	・救済薬の使用の割合
便硬度、便秘に関する自他覚症状	
Bristol 便形状スケール	・1 週間あたりの中央値 ・1 週間あたりの平均値及び観察期間第 2 週からの変化量
便秘の重症度	・週ごとの便秘の重症度

表 2.7.3.1-4　国内長期投与試験（AJG533/LT1）における有効性の評価項目

国内長期投与試験（AJG533/LT1）	
排便回数の変化量	
自発排便	・投与期間第 1 週以降、各週の観察期間第 2 週からの変化量
完全自発排便	・投与期間第 1 週以降、各週の観察期間第 2 週からの変化量
総排便	・投与期間第 1 週以降、各週の観察期間第 2 週からの変化量
排便回数におけるレスポンダー	
自発排便	・週ごとのレスポンダーの割合
完全自発排便	・週ごとのレスポンダーの割合
初回排便発現	
自発排便	・初回自発排便発現までの時間
完全自発排便	・初回完全自発排便発現までの時間
救済治療	
救済薬	・救済薬の使用の割合
便硬度、便秘に関する自他覚症状	
Bristol 便形状スケール	・1 週間あたりの中央値 ・1 週間あたりの平均値
排便に関する満足度、QOL	
排便に関する満足度	・2 週ごとの頻度
JPAC-QOL	・投与期間第 4 週、12 週、24 週、36 週、52 週の total score の投与開始前からの変化量 ・投与期間第 4 週、12 週、24 週、36 週、52 週の下位尺度 4 項目の score の投与開始前からの変化量

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

有効性を評価した国内第 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）の要約を表 2.7.3.6-1 に示した。各試験の有効性の結果を以下に示した。

2.7.3.2.1　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

(1)　被験者の背景

単回投与試験は、各ステップに実薬単回投与群（以下、実薬単回群）10 例、プラセボ単回投与群（以下、プラセボ単回群）2 例を無作為に割付ける用量漸増法で実施され、プラセボ単回群、AJG533 2.5 mg 単回投与群（以下、2.5 mg 単回群）、AJG533 5 mg 単回投与群（以下、5 mg 単回群）、AJG533 10 mg 単回投与群（以下、10 mg 単回群）、AJG533 15 mg 単回投与群（以下、15 mg 単回群）、AJG533 20 mg 単回投与群（以下、20 mg 単回群）に各 10 例が割付された。20 mg 単回群の 1 例において第 1 期の朝食前投与 4 日目に頭痛が発現し、被験者からの申し出により治験を中止した。それ以外の被験者に中止はなく、治験を完了した。中止した 1 例の第 2 期の服薬を除き、全例において計画どおり治験薬が服薬された。

有効性解析を実施した各投与群の被験者背景（PPS）を表 2.7.3.2-1 に示した。性別は、プラセボ単回群及び 20 mg 単回群では女性が、10 mg 単回群及び 15 mg 単回群では男性の被験者が多く割付けられた。平均年齢は 20 mg 単回群でやや低い傾向がみられた。平均自発排便回数（-1 週目）は、群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.2-1　被験者背景（PPS）〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 1（単回投与）〕

	プラセボ n=10	2.5 mg n=10	5 mg n=10	10 mg n=10	15 mg n=10	20 mg n=9
男 女	1（10.0） 9（90.0）	5（50.0） 5（50.0）	4（40.0） 6（60.0）	7（70.0） 3（30.0）	7（70.0） 3（30.0）	2（22.2） 7（77.8）
年齢(歳)*	36.6±10.7	39.2±10.3	36.5±14.4	42.3±8.5	38.8±11.7	30.4±8.3
自発排便回数［-1 週目］(回)*	2.0±0.7	1.9±0.7	1.9±0.6	1.6±0.7	1.5±0.5	1.6±0.9

例数（%）
*：平均値±標準偏差
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.5-2_1

反復投与試験は、単回投与試験で安全性が確認された用量から順次実施し、単回投与試験と同様に、各ステップに実薬反復投与群（以下、実薬反復群）10 例、プラセボ反復投与群（以下、プラセボ反復群）2 例を無作為に割付ける方法で実施され、プラセボ反復群、AJG533 2.5 mg 反復投与群（以下、2.5 mg 反復群）、AJG533 5 mg 反復投与群（以下、5 mg 反復群）、AJG533 10 mg 反復投与群（以下、10 mg 反復群）、AJG533 15 mg 反復投与群（以下、15 mg 反復群）、AJG533 20mg 反復投与群（以下、20 mg 反復群）に各 10 例が割付された。治験終了後、10 mg 反復群の 1 例が偽名で治験に参加していたことが判明し、この被験者を GCP 違反例として、全ての解析から除外した。10 mg 反復群の 1 例において投与開始 2 日目及び 5 日目に蕁麻疹が発現し、治験薬の投与継続は困難と判定され、治験を中止した。それ以外の被験者に中止はなく、治験を完了した。中止した 1 例の服薬期間は 5 日であり、それ以外は計画どおり 14 日間治験薬が服薬された。

有効性解析を実施した各投与群の被験者背景（PPS）を表 2.7.3.2-2 に示した。性別は、5 mg 反復群で男性の被験者がやや多かったが、それ以外の群では男女の被験者数はほぼ同数であった。平均年齢及び平均自発排便回数（-1 週目）は、いずれも群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.2-2　被験者背景（PPS）〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2 （反復投与）〕

	プラセボ n=10	2.5 mg n=10	5 mg n=10	10 mg n=9	15 mg n=9	20 mg n=10
男 女	5（50.0） 5（50.0）	4（40.0） 6（60.0）	7（70.0） 3（30.0）	5（55.6） 4（44.4）	5（55.6） 4（44.4）	5（50.0） 5（50.0）
年齢（歳）*	35.3±11.9	31.2±7.7	36.9±10.1	32.2±10.7	32.6±11.4	31.0±8.3
自発排便回数［-1 週目］(回)*	1.6±0.5	2.3±0.5	1.7±0.5	1.8±0.8	1.4±0.5	1.5±0.7

例数（%）
*：平均値±標準偏差
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.5-2_2

（2） 有効性の要約

有効性の解析は PPS を対象として実施した。単回投与試験で割付けられた 60 例のうち、20 mg 単回群の 1 例が薬物治療を必要とする便秘以外の疾患（左第 5 指皮膚炎）を有することから PPS から除外された。また、反復投与試験で割付けられた 59 例（GCP 違反のため全解析から除外した 1 例を除く）のうち、15 mg 反復群の 1 例が有害事象の対処のため有効性に影響がある救済薬以外の緩下剤を使用したため PPS から除外された。

1） 排便回数の変化量

14 日間反復投与時における治験薬投与開始 1 週目の自発排便回数の投与前 1 週間（-1 週目）からの変化量（平均値±標準偏差）、実薬反復群のプラセボ反復群との変化量の平均値の差及びそ

の両側 95%信頼区間を表 2.7.3.2-3 に示した。1 週目においてすべての実薬反復群でプラセボ反復群に比し有意な自発排便回数の増加が認められた。

表 2.7.3.2-3　自発排便回数の変化量（PPS）
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（反復投与）〕

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
症例数	10	10	10	8	9	10
自発排便回数の変化量（1 週目）*	1.4±1.9	5.6±3.0	8.3±2.7	9.1±4.6	9.3±4.3	14.6±3.8
プラセボ反復群との平均値の差**	-	4.2±2.5	6.9±2.3	7.7±3.4	7.9±3.3	13.2±3.0
両側 95%信頼区間（下限：上限）	-	1.8：6.6	4.7：9.1	4.3：11.1	4.8：11.1	10.4：16.0

*：平均値±標準偏差、**：変化量の平均値のプラセボ反復群との差±標準偏差
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-2、表 14.2.1-3

投与開始 2 週目、1+2 週目の自発排便回数、投与開始 1 週目、2 週目、1+2 週目の完全自発排便回数の投与前 1 週間（-1 週）からの変化量における実薬反復群のプラセボ反復群との平均値の差及びその両側 95%信頼区間を表 2.7.3.2-4 に示した。自発排便回数は、いずれも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た。完全自発排便回数は、5 mg 反復群までは用量増加に従い増加が認められたが、5 mg を超える用量では頭打ちの傾向がみられた。5 mg 以上の実薬反復群でプラセボ反復群に比し有意な完全自発排便回数の増加が認められた。

排便回数の変化について、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。

表 2.7.3.2-4　自発排便回数及び完全自発排便回数の変化量のプラセボとの差（PPS）
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（反復投与）〕

	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
症例数	10	10	8	9	10
自発排便回数（2 週目）	3.5±2.4 （1.2：5.8）	8.2±2.9 （5.5：10.9）	7.3±3.3 （3.9：10.6）	9.0±2.6 （6.5：11.4）	12.3±3.9 （8.7：15.9）
自発排便回数（1+2 週目）	8.4±4.5 （4.1：12.7）	15.2±4.7 （10.7：19.7）	15.3±6.3 （8.9：21.6）	16.7±5.3 （11.6：21.8）	25.4±5.9 （19.9：30.9）
完全自発排便回数（1 週目）	0.7±1.1 （-0.4：1.8）	5.0±3.4 （1.8：8.2）	5.6±3.5 （2.0：9.1）	3.6±2.8 （0.9：6.3）	7.4±4.0 （3.7：11.1）
完全自発排便回数（2 週目）	0.1±1.3 （-1.1：1.3）	6.1±4.4 （2.0：10.2）	4.5±3.0 （1.5：7.5）	3.6±2.7 （1.0：6.2）	7.5±5.2 （2.7：12.3）
完全自発排便回数(1+2 週目）	0.7±2.3 （-1.4：2.8）	11.2±7.4 （4.2：18.2）	10.1±6.1 （4.0：16.2）	6.9±5.4 （1.7：12.1）	14.7±8.4 （6.9：22.5）

上段：変化量の平均値のプラセボ反復群との差±標準偏差、下段：両側 95%信頼区間（下限：上限）
1+2 週目の変化量：1+2 週目の排便回数（回/2 週）－-1 週目の排便回数（回/週）
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-3

2）　その他の有効性評価項目

14 日間反復投与における初回治験薬投与後 24 又は 48 時間以内の排便について、排便の種類別に排便のあった症例数及びその割合を表 2.7.3.2-5 に示した。プラセボ反復群では 48 時間時点においても自発排便がみられた被験者の割合は 70%であるのに対し、実薬反復群では 24 時間以内にほとんどの被験者で自発排便がみられ、48 時間以内では全例において自発排便が認められた。

表 2.7.3.2-5　初回投与後時間別排便ありの症例数（PPS）
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（反復投与）〕

項目	プラセボ N=10	2.5mg N=10	5mg N=10	10mg N=9	15mg N=9	20mg N=10
初回投与 24 時間以内						
排便あり	4 (40.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	10 (100.0)
自発排便あり	4 (40.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	10 (100.0)
完全自発排便あり	1 (10.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	5 (55.6)	3 (33.3)	5 (50.0)
初回投与 48 時間以内						
排便あり	7 (70.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
自発排便あり	7 (70.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
完全自発排便あり	2 (20.0)	3 (30.0)	5 (50.0)	7 (77.8)	3 (33.3)	7 (70.0)

例数（%）
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.1-1

Bristol 便形状スケール（便硬度）、完全排便感、腹痛、いきみの程度、腹部膨満感、腹部不快感及び便秘の重症度の各スコアについては、実薬反復群では便硬度スコアの上昇及び便秘重症度の改善、残便感及びいきみの程度の改善傾向が、5 mg 以上の用量では腹部膨満感の改善傾向がそれぞれみられた。また、5 mg 反復群及び 10 mg 反復群では、腹部不快感が改善した被験者が多くみられた。一方で、実薬反復群では、腹痛が悪化した被験者が多くみられた。

(3)　結論

有効性の探索的な検討の結果、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、自発排便、完全自発排便、排便のいずれにおいても、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。また、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。便硬度及び便秘に関する自他覚症状の検討においては、便硬度、完全排便感、いきみの程度、腹部膨満感、腹部不快感及び便秘の重症度において、改善方向へのスコアの変動がみられた。

2.7.3.2.2　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

(1)　被験者の背景

163 例が本登録（無作為化）され、その内訳は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）40 例、5 mg 投与群（以下、5 mg 群）43 例、10 mg 投与群（以下、10 mg 群）39 例、15 mg 投与群（以下、15 mg 群）41 例であった。全例に治験薬の投与が開始され、治験薬投与開始後にプラセボ群 1 例、5 mg 群 4 例、10 mg 群 1 例、15 mg 群 3 例の計 9 例が治験薬の投与を中止し、154 例が投与を完了した。安全性解析対象集団及び FAS は 163 例、PPS は 145 例で解析を行った。

各投与群（安全性解析対象集団、FAS）の主な被験者背景を表 2.7.3.2-6 に示した。性別は、15 mg 群で他の投与群に比べ割合がやや低いが、多くが女性であった。年齢、IBS 便秘型の有無、観察期間第 2 週の自発排便回数においては、群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.2-6　被験者背景（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

	プラセボ n=40	5 mg n=43	10 mg n=39	15 mg n=41
男 女	2（5.0） 38（95.0）	5（11.6） 38（88.4）	4（10.3） 35（89.7）	9（12.0） 32（78.0）
年齢（歳）*	44.9±12.2	46.1±11.7	43.4±13.4	43.9±14.3
IBS 便秘型あり	12（30.0）	17（39.5）	10（25.6）	11（26.8）
自発排便回数［観察期間第 2 週］(回)*	1.8±1.1	1.8±0.8	1.6±1.0	1.8±0.8

例数（%）
*：平均値±標準偏差
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.7-1

各投与群（安全性解析対象集団、FAS）の治験薬の治験薬服薬率及び服薬期間を表 2.7.3.2-7 に示した。いずれの投与群においても治験薬の服薬率（中止例は投与終了日までを分母に算出）の平均値は 99%以上であり、治験薬服薬期間の平均値は 13 日以上であった。

表 2.7.3.2-7　治験薬服薬率及び服薬期間（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

		プラセボ n=40	5 mg n=43	10 mg n=39	15 mg n=41
治験薬服薬率（%）	平均値±標準偏差	99.82±1.13	99.45±1.86	99.63±1.60	99.83±1.12
治験薬服薬期間（日）	平均値±標準偏差	13.8±1.1	13.0±3.2	13.7±1.9	13.3±2.8
	1 ~ 7	1 (2.5)	4 (9.3)	1 (2.6)	2 (4.9)
	8 ~ 14	39 (97.5)	39 (90.7)	38 (97.4)	39 (95.1)

例数（%）
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.3-1、表 11.3-2

(2)　有効性の要約

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。

1)　主要評価項目

FAS における観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数とその変化量を表 2.7.3.2-8 に、変化量のグラフを図 2.7.3.2-1 に示した。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、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。

表 2.7.3.2-8　自発排便回数及びその変化量（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

	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

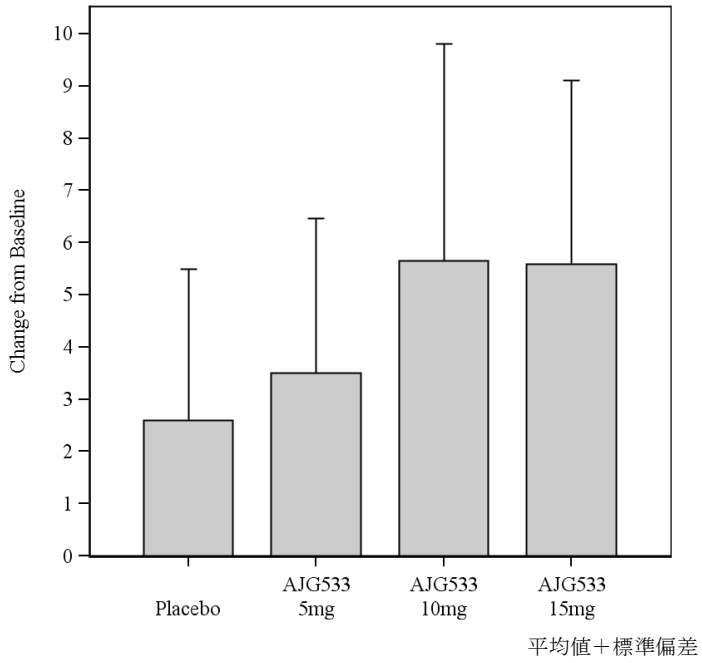


図 2.7.3.2-1　自発排便回数の変化量（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.4.1.1-1

PPS においても、15 mg 群、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、p=0.0012）。また、FAS を対象とした、5 日未満の中止例も含めた解析対象集団及び投与期間第 1 週に救済薬を使用した症例を除いた解析対象集団においても、15 mg 群、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（［15 mg 群］p=0.0002、p=0.0004、［10 mg 群］p=0.0012、p=0.0072）。

2）　副次評価項目

副次評価項目の FAS における成績を表 2.7.3.2-9 に示した。10 mg 群、15 mg 群はほとんどの項目においてプラセボ群に対して有意差が認められた。

救済薬を使用した被験者の割合については有意差の検定は行わなかったが、AJG533 投与群は投与期間を通じてプラセボ群に比べて低い割合を示した。

表 2.7.3.2-9　副次評価項目（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

	プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
自発排便回数の変化量				
投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)（回）	n=39 2.41±1.96 —	n=39 3.46±2.29 p=0.0322	n=38 5.16±3.43 p<0.0001	n=39 5.04±3.20 p<0.0001
投与期間（2 週間）の観察期間（2 週間）からの変化量*,1)　（回）	n=40 5.13±4.40 —	n=41 6.50±3.94 p=0.1891	n=38 10.50±6.97 p=0.0002	n=39 10.51±6.39 p<0.0001
完全自発排便回数の変化量				
投与期間第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)（回）	n=40 1.48±1.85 —	n=41 1.99±2.95 p=0.3533	n=38 3.39±3.55 p=0.0032	n=39 3.82±3.58 p=0.0002
投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)（回）	n=39 1.31±1.96 —	n=39 2.08±2.62 p=0.1555	n=38 3.55±3.23 p=0.0004	n=39 3.47±3.27 p=0.0007
投与期間（2 週間）の観察期間（2 週間）からの変化量*,1)　（回）	n=40 3.08±3.35 —	n=41 4.04±4.59 p=0.2897	n=38 6.79±6.14 p=0.0013	n=39 7.11±6.37 p=0.0002
自発排便回数におけるレスポンダー				
投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 2)	n=40 72.5% —	n=41 82.9% p=0.2951	n=38 94.7% p=0.0132	n=39 92.3% p=0.0367
投与期間第 2 週のレスポンダーの割合 2)	n=39 74.4% —	n=39 87.2% p=0.2501	n=38 97.4% p=0.0068	n=39 94.9% p=0.0249
完全自発排便回数におけるレスポンダー				
投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 2)	n=40 42.5% —	n=41 41.5% p=1.0000	n=38 60.5% p=0.1209	n=39 61.5% p=0.1165
投与期間第 2 週のレスポンダーの割合 2)	n=39 35.9% —	n=39 48.7% p=0.3594	n=38 63.2% p=0.0229	n=39 53.8% p=0.1716
初回自発排便発現				
24 時間以内の自発排便発現患者の割合 2)	n=40 47.5% —	n=43 60.5% p=0.2748	n=39 89.7% p<0.0001	n=41 92.7% p<0.0001
24 時間以内の自発排便発現患者の生存時間解析 3)	—	p=0.1676	p<0.0001	p<0.0001
48 時間以内の自発排便発現患者の割合 2)	n=40 70.0% —	n=43 81.4% p=0.3054	n=39 97.4% p=0.0015	n=41 95.1% p=0.0032
48 時間以内の自発排便発現患者の生存時間解析 3)	—	p=0.1129	p<0.0001	p<0.0001
初回自発排便発現までの時間 3)	—	p=0.1408	p<0.0001	p=0.0006
Bristol 便形状スケール				
投与期間第 1 週の中央値 4)	n=38 3.0 —	n=41 4.0 p=0.0790	n=38 4.0 p<0.0001	n=38 5.0 p<0.0001
投与期間第 2 週の中央値 4)	n=37 3.0 —	n=38 4.0 p=0.0164	n=38 4.0 p<0.0001	n=38 4.0 p<0.0001
投与期間第 1 週の平均値の観察期間第 2 週からの変化量*,1)	n=33 0.58±0.88 —	n=38 1.45±1.34 p=0.0015	n=32 1.82±1.03 p<0.0001	n=37 2.02±1.37 p<0.0001
投与期間第 2 週の平均値の観察期間第 2 週からの変化量*,1)	n=32 0.64±0.79 —	n=36 1.46±1.31 p=0.0017	n=32 2.11±1.57 p<0.0001	n=37 1.94±1.36 p<0.0001

*：平均値±標準偏差

検定方法：1) 共分散分析、2) Fisher の正確検定、3) Log-rank 検定、4) Wilcoxon 順位和検定

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-1～表 11.4.1.2-22

表 2.7.3.2-9　副次評価項目（FAS）〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕（続き）

		プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
便秘の重症度					
	投与期間第 1 週*,4)	n=39 1.9±1.1 —	n=41 1.7±1.1 p=0.3838	n=39 1.4±1.1 p=0.0224	n=39 1.1±1.0 p=0.0018
	投与期間第 2 週*,4)	n=38 1.8±1.2 —	n=39 1.6±1.1 p=0.4811	n=38 1.4±1.0 p=0.1120	n=39 1.2±1.0 p=0.0172
救済薬の使用状況					
	投与期間第 1 週	n=40 15.0%	n=43 4.7%	n=39 2.6%	n=41 4.9%
	投与期間第 2 週	n=39 10.3%	n=39 2.6%	n=38 5.3%	n=39 2.6%

*：平均値±標準偏差
検定方法：1) 共分散分析、2) Fisher の正確検定、3) Log-rank 検定、4) Wilcoxon 順位和検定
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-1～表 11.4.1.2-22

（3） 結論

主要評価項目である投与期間第 1 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）は、10 mg 群及び 15 mg 群においてプラセボ群に対して有意な増加が認められた。また、10 mg 群及び 15 mg 群は、副次評価項目として設定した他の多くの有効性の評価項目においてもプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、本剤の慢性便秘患者に対する有効性が示唆された。5 mg 群においては、プラセボ群に対して有意な改善を示す評価項目は少なかったものの、多くの項目で改善傾向の値を示した。

これらの有効性の結果から、本剤は 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、5 mg の投与量においては、効果は示唆されるものの 10 mg 及び 15 mg に比べ劣るものと考えられた。

2.7.3.2.3　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

（1） 被験者の背景

133 例が本登録（無作為化）され、その内訳は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）63 例、AJG533 10 mg 投与群（以下、10 mg 群）70 例であった。10 mg 群の 1 例は本登録後の来院がなく、連絡にも応答がなかったため、治験薬服用の有無を含め本登録後のデータを収集できなかった。残りの 132 例において、治験薬投与開始後に 10 mg 群 4 例が治験薬の投与を中止し、128 例が投与を完了した。安全性解析対象集団及び FAS は 132 例、PPS は 129 例で解析を行った。

各投与群（安全性解析対象集団、FAS）の主な被験者背景を表 2.7.3.2-10 に示した。性別は、両群共に多くが女性であった。年齢、IBS 便秘型の有無、観察期間第 2 週の自発排便回数においては、群間に大きな違いはみられなかった。

表 2.7.3.2-10　被験者背景（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

	プラセボ n=63	10 mg n=69
男 女	11（17.5） 52（82.5）	12（17.4） 57（82.6）
年齢（歳）*	43.8±13.0	43.0±13.7
IBS 便秘型あり	13（20.6）	22（31.9）
自発排便回数［観察期間第 2 週］（回）*	1.7±1.0	1.8±0.9

例数（%）
*：平均値±標準偏差
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-1

各投与群（安全性解析対象集団、FAS）の治験薬の治験薬服薬率及び服薬期間を表 2.7.3.2-11 に示した。いずれの投与群においても治験薬の服薬率（中止例は投与終了日までを分母に算出）の平均値は 98%以上であり、治験薬服薬期間の平均値は 13 日以上であった。

表 2.7.3.2-11　治験薬服薬率及び服薬期間（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

		プラセボ n=63	10 mg n=69
治験薬服薬率（%）	平均値±標準偏差	100.00±0.00	98.28±8.71
治験薬服薬期間（日）	平均値±標準偏差	14.0±0.0	13.4±2.5
	1 ~ 7	0 (0.0)	4 (5.8)
	8 ~ 14	63 (100.0)	65 (94.2)

例数（%）
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.3-1、表 11.3-2

（2） 有効性の要約

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。

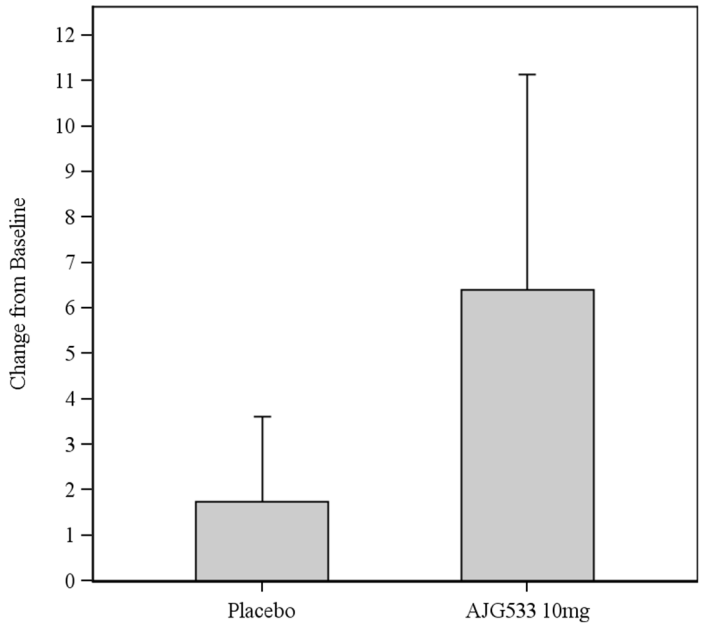
1） 主要評価項目

FAS における観察期間第 2 週及び投与期間第 1 週の自発排便回数とその変化量を表 2.7.3.2-12 に、変化量のグラフを図 2.7.3.2-2 に示した。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。主解析として、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 週の自発排便回数の変化量は、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、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（$p<0.0001$）。

表 2.7.3.2-12　自発排便回数及びその変化量（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

	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 2.7.3.2-2　自発排便回数の変化量（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.4.1.1-1

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）。また、FAS を対象とした、5 日未満の中止例も含めた解析対象集団においても、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）。

2）　副次評価項目

副次評価項目の FAS における成績を表 2.7.3.2-13 に示した。10 mg 群では検定を実施したすべての項目においてプラセボ群に対し有意差が認められた。

救済薬を使用した被験者の割合については有意差の検定は行わなかったが、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、10 mg 群の救済薬を使用した患者の割合は、投与期間を通じてプラセボ群よりも低かった。

表 2.7.3.2-13　副次評価項目（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

	プラセボ	10 mg	p 値
自発排便回数の変化量			
投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)　（回）	n=63 1.79±1.78	n=65 5.00±3.20	p<0.0001
投与期間（2 週間）の観察期間（2 週間）からの変化量*,1)　（回）	n=63 3.60±3.15	n=67 11.33±6.69	p<0.0001
完全自発排便回数の変化量			
投与期間第 1 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)　（回）	n=63 0.62±1.44	n=67 3.39±3.86	p<0.0001
投与期間第 2 週の観察期間第 2 週からの変化量*,1)　（回）	n=63 0.86±1.45	n=65 2.98±3.10	p<0.0001
投与期間（2 週間）の観察期間（2 週間）からの変化量*,1)　（回）	n=63 1.60±2.63	n=67 6.48±6.20	p<0.0001
自発排便回数におけるレスポンダー			
投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 2)	n=63 60.3%	n=67 94.0%	p<0.0001
投与期間第 2 週のレスポンダーの割合 2)	n=63 63.5%	n=65 92.3%	p<0.0001
完全自発排便回数におけるレスポンダー			
投与期間第 1 週のレスポンダーの割合 2)	n=63 17.5%	n=67 52.2%	p<0.0001
投与期間第 2 週のレスポンダーの割合 2)	n=63 22.2%	n=65 53.8%	p=0.0003
初回自発排便発現			
24 時間以内の自発排便発現患者の割合 2)	n=63 41.3%	n=69 85.5%	p<0.0001
24 時間以内の自発排便発現患者の生存時間解析 3)	n=63 —	n=69 —	p<0.0001
48 時間以内の自発排便発現患者の割合 2)	n=63 69.8%	n=69 92.8%	p=0.0012
48 時間以内の自発排便発現患者の生存時間解析 3)	n=63 —	n=69 —	p<0.0001
初回自発排便発現までの時間（中央値）3)　（時間）	n=63 25.5	n=69 5.2	p=0.0001
Bristol 便形状スケール			
投与期間第 1 週の中央値 4)	n=61 3.0	n=66 5.0	p<0.0001
投与期間第 2 週の中央値 4)	n=61 3.0	n=64 4.0	p<0.0001
投与期間第 1 週の平均値の観察期間第 2 週からの変化量*,1)	n=54 0.48±1.11	n=61 2.00±1.20	p<0.0001
投与期間第 2 週の平均値の観察期間第 2 週からの変化量*,1)	n=55 0.65±1.48	n=59 1.88±1.34	p<0.0001
便秘の重症度			
投与期間第 1 週*,4)	n=63 2.3±1.0	n=66 1.1±1.1	p<0.0001
投与期間第 2 週*,4)	n=62 2.1±1.1	n=62 1.0±1.0	p<0.0001
救済薬の使用状況			
観察期間第 1 週	n=63 15.9%	n=69 5.8%	—
観察期間第 2 週	n=63 19.0%	n=69 14.5%	—
投与期間第 1 週	n=63 6.3%	n=69 1.4%	—
投与期間第 2 週	n=63 11.1%	n=65 3.1%	—

*：平均値±標準偏差

検定方法：1) 共分散分析、2) Fisher の正確検定、3) Log-rank 検定、4) Wilcoxon 順位和検定

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-1～表 11.4.1.2-22

(3) 結論

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（FAS）において、10 mg 群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 10 mg 群はプラセボ群に対して有意な改善効果を示し、本剤 1 日 1 回 10 mg 経口投与の慢性便秘に対する有効性が示された。

2.7.3.2.4 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

(1) 被験者の背景

341 例が本登録された後、治験薬投与前に 1 例が中止し、340 例に AJG533 10 mg の投与が開始された。投与開始後、49 例が治験薬の投与を中止され、291 例が 52 週間の治験薬の投与を完了した。安全性解析対象集団及び FAS は 340 例、PPS は 311 例で解析を行った。

安全性解析対象集団及び FAS における主な被験者背景を表 2.7.3.2-14 に示した。女性の割合が 83.2%（283/340 例）、年齢が 43.9±12.0 歳（平均値±標準偏差、以下同様）、IBS 便秘型がありの被験者の割合は 29.7%（101/340 例）であった。また、観察期間第 2 週における自発排便回数は 1.5±1.0 回であった。

表 2.7.3.2-14 被験者背景（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	10 mg n=340
男 女	57 (16.8) 283 (83.2)
年齢（歳）*	43.9±12.0
IBS 便秘型あり	101 (29.7)
自発排便回数［観察期間第 2 週］（回）*	1.5±1.0

例数（%）
*：平均値±標準偏差
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 14.1.7-1

安全性解析対象集団及び FAS の治験薬の治験薬服薬率及び服薬期間を表 2.7.3.2-15 に示した。投与期間第 52 週の治験薬服薬率は 96.55±5.13%（平均値±標準偏差、以下同様）であり、第 2 週及び第 4 週から 4 週ごとの治験薬服薬率と違いはなかった。治験薬服薬期間は 328.6±91.9 日であった。

表 2.7.3.2-15　治験薬服薬率及び服薬期間（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

		n	10 mg
治験薬服薬率（%）	投与期間第 2 週	340	98.80±4.92
	投与期間第 4 週	336	98.19±5.12
	投与期間第 8 週	330	97.68±5.11
	投与期間第 12 週	320	97.65±4.89
	投与期間第 16 週	319	97.46±4.87
	投与期間第 20 週	314	97.45±4.37
	投与期間第 24 週	309	97.23±4.68
	投与期間第 28 週	308	97.12±4.63
	投与期間第 32 週	305	96.93±4.75
	投与期間第 36 週	302	96.83±4.83
	投与期間第 40 週	298	96.81±4.84
	投与期間第 44 週	294	96.67±4.98
	投与期間第 48 週	292	96.64±5.01
	投与期間第 52 週	291	96.55±5.13
治験薬服薬期間（日）	―	340	328.6±91.9

平均値±標準偏差
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.3-1、表 14.1.5-1

（2）　有効性の要約

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。なお、本治験では、第 52 週のみ他の投与期間に比べ排便回数に関連する有効性評価項目（自発排便回数、完全自発排便回数、総排便回数及び Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度）及び救済薬の使用状況の例数が少なかった。本治験においては投与期間中の来院の許容範囲は±7 日間で、最終来院日の前日まで治験薬を服用する規定であることから、第 51 週（358 日目）以降に最終来院した患者（357 日以上服用）は完了例として取り扱われる。しかしながら、排便回数に関連するデータ及び救済薬の使用状況のデータは各週の評価可能日が 5 日未満の場合には欠測値として扱うこととしたため、362 日未満の服用日数の患者は第 52 週の評価可能日が 5 日未満となり、排便回数に関連するデータ及び救済薬の使用状況のデータが欠測として取り扱われた。このため、第 51 週までに比べて第 52 週の排便回数に関連する有効性評価項目及び救済薬の使用状況の症例数が少なくなった。また、排便に関する満足度の例数が第 52 週で大幅に少なかった。これは、排便に関する満足度の入力は 2 週ごとに当該日及び翌日のみ e-PRO にて入力可能なシステムを使用したため、第 52 週の排便に関する満足度の入力は 365 及び 366 日のみ可能であった。しかしながら、第 52 週（365 日目）の来院の許容範囲は±7 日間で、365 日未満の完了例では第 52 週の排便に関する満足度が入力できず欠測となったため、症例数が大幅に少なくなった。

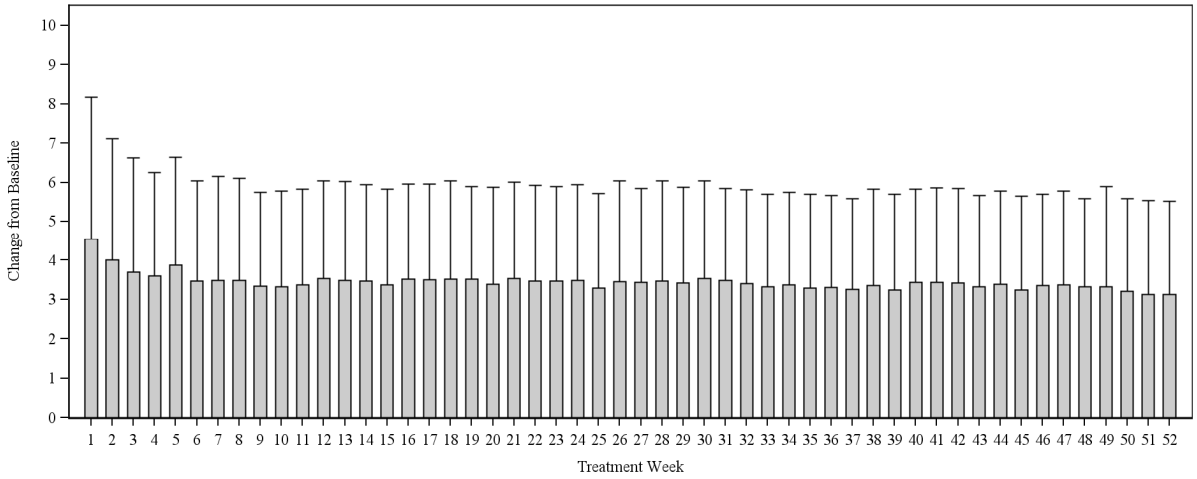
1）　自発排便回数

FAS における、投与期間各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.2-16、図 2.7.3.2-3 に示した。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。投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週及び第 52 週のいずれの時点においても観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた（1 標本 t-検定：いずれも $p<0.0001$）。

表 2.7.3.2-16　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	n	観察期間第 2 週からの変化量	p 値*
観察期間第 2 週	340	1.47±0.97	-	-	-
投与期間第 1 週	339	6.01±3.74	339	4.55±3.63	-
投与期間第 2 週	337	5.48±3.18	337	4.01±3.10	-
投与期間第 3 週	335	5.17±2.91	335	3.70±2.92	-
投与期間第 4 週	333	5.06±2.70	333	3.60±2.65	p<0.0001
投与期間第 5 週	328	5.34±2.73	328	3.88±2.77	-
投与期間第 6 週	325	4.94±2.54	325	3.46±2.57	-
投与期間第 7 週	325	4.96±2.71	325	3.49±2.66	-
投与期間第 8 週	321	4.96±2.57	321	3.49±2.62	-
投与期間第 9 週	319	4.81±2.39	319	3.34±2.41	-
投与期間第 10 週	319	4.80±2.36	319	3.33±2.45	-
投与期間第 11 週	319	4.85±2.42	319	3.38±2.45	-
投与期間第 12 週	319	5.00±2.56	319	3.53±2.51	p<0.0001
投与期間第 13 週	318	4.96±2.45	318	3.49±2.53	-
投与期間第 14 週	315	4.94±2.45	315	3.47±2.47	-
投与期間第 15 週	314	4.84±2.44	314	3.38±2.45	-
投与期間第 16 週	314	4.99±2.42	314	3.52±2.44	-
投与期間第 17 週	313	4.96±2.42	313	3.50±2.46	-
投与期間第 18 週	313	4.98±2.51	313	3.52±2.52	-
投与期間第 19 週	313	4.97±2.35	313	3.51±2.39	-
投与期間第 20 週	312	4.85±2.39	312	3.39±2.49	-
投与期間第 21 週	309	4.99±2.43	309	3.54±2.47	-
投与期間第 22 週	309	4.92±2.44	309	3.47±2.46	-
投与期間第 23 週	309	4.92±2.44	309	3.47±2.43	-
投与期間第 24 週	309	4.93±2.47	309	3.48±2.47	p<0.0001
投与期間第 25 週	308	4.75±2.40	308	3.30±2.42	-
投与期間第 26 週	307	4.91±2.56	307	3.46±2.58	-
投与期間第 27 週	306	4.89±2.38	306	3.43±2.42	-
投与期間第 28 週	306	4.93±2.61	306	3.47±2.57	-
投与期間第 29 週	304	4.89±2.41	304	3.43±2.45	-
投与期間第 30 週	304	4.99±2.49	304	3.53±2.51	-
投与期間第 31 週	304	4.95±2.36	304	3.49±2.36	-
投与期間第 32 週	303	4.87±2.41	303	3.41±2.40	-
投与期間第 33 週	302	4.79±2.34	302	3.32±2.38	-
投与期間第 34 週	301	4.84±2.35	301	3.38±2.38	-
投与期間第 35 週	301	4.76±2.33	301	3.30±2.40	-
投与期間第 36 週	300	4.78±2.30	300	3.31±2.37	p<0.0001
投与期間第 37 週	297	4.72±2.35	297	3.25±2.34	-
投与期間第 38 週	295	4.82±2.52	295	3.36±2.48	-
投与期間第 39 週	295	4.71±2.49	295	3.24±2.47	-
投与期間第 40 週	295	4.90±2.44	295	3.43±2.41	-
投与期間第 41 週	294	4.89±2.38	294	3.43±2.43	-
投与期間第 42 週	293	4.88±2.43	293	3.41±2.43	-
投与期間第 43 週	293	4.79±2.40	293	3.32±2.35	-
投与期間第 44 週	292	4.86±2.40	292	3.39±2.38	-
投与期間第 45 週	292	4.72±2.42	292	3.25±2.40	-
投与期間第 46 週	292	4.82±2.38	292	3.35±2.35	-
投与期間第 47 週	291	4.84±2.42	291	3.37±2.41	-
投与期間第 48 週	291	4.79±2.30	291	3.32±2.27	-
投与期間第 49 週	291	4.78±2.53	291	3.32±2.58	-
投与期間第 50 週	291	4.68±2.36	291	3.22±2.37	-
投与期間第 51 週	290	4.59±2.40	290	3.12±2.41	-
投与期間第 52 週	186	4.59±2.43	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 14.2.1-1、表 11.4.1-1



平均値＋標準偏差

図 2.7.3.2-3　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）〕

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）図 11.4.1-1

PPS においても FAS と同様に、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 3 週まで低下傾向を示し、投与期間第 3 週以降は第 52 週まで安定した推移を示した。投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週及び第 52 週のいずれの時点においても観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた（1 標本 t-検定：いずれも $p<0.0001$）。

2）　自発排便回数以外の評価項目

FAS における、投与期間各週の完全自発排便回数及び総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.2-17 に、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を表 2.7.3.2-18 に、初回自発排便及び初回完全自発排便発現までの時間を表 2.7.3.2-19 に、Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）の変化量、スコアごとの例数及び割合、並びにスコア〔［1,2］、［3,4,5］、［6,7］に分類〕ごとの割合を表 2.7.3.2-20、表 2.7.3.2-21、図 2.7.3.2-4 に、排便に関する満足度を図 2.7.3.2-5 に、救済薬の使用状況を表 2.7.3.2-22 に、JPAC-QOL の各項目の本登録時からの変化量を表 2.7.3.2-23 に示した。本剤投与により、投与期間第 1 週より完全自発排便回数の増加が認められ、第 52 週まで安定していた。総排便回数は投与期間第 1 週に増加した後第 3 週まで低下傾向を示し、投与期間第 3 週以降は第 52 週まで安定した推移を示した。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。初回自発排便及び初回完全自発排便発現までの時間（中央値）は、それぞれ 7.00 時間、50.91 時間であり、初回自発排便発現までの時間は国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の 10 mg 群（5.2 時間）と同様であった。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、第 52 週まで安定していた。また、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。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。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。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。JPAC-QOL 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。

表 2.7.3.2-17　完全自発排便回数及び総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	完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量		総排便回数の観察期間第 2 週からの変化量	
		10 mg	p 値*	10 mg	p 値*
投与期間第 1 週	339	2.54±3.18	-	4.27±3.66	-
投与期間第 2 週	337	2.39±2.93	-	3.71±3.10	-
投与期間第 3 週	335	2.29±2.58	-	3.38±2.87	-
投与期間第 4 週	333	2.32±2.76	p<0.0001	3.27±2.63	p<0.0001
投与期間第 5 週	328	2.48±2.76	-	3.51±2.73	-
投与期間第 6 週	325	2.14±2.55	-	3.13±2.51	-
投与期間第 7 週	325	2.27±2.65	-	3.15±2.64	-
投与期間第 8 週	321	2.11±2.53	-	3.14±2.56	-
投与期間第 9 週	319	2.17±2.42	-	3.00±2.39	-
投与期間第 10 週	319	2.15±2.35	-	2.98±2.31	-
投与期間第 11 週	319	2.20±2.46	-	3.02±2.45	-
投与期間第 12 週	319	2.23±2.49	p<0.0001	3.19±2.46	p<0.0001
投与期間第 13 週	318	2.24±2.52	-	3.14±2.44	-
投与期間第 14 週	315	2.29±2.60	-	3.11±2.44	-
投与期間第 15 週	314	2.23±2.51	-	3.03±2.41	-
投与期間第 16 週	314	2.31±2.55	-	3.16±2.43	-
投与期間第 17 週	313	2.37±2.57	-	3.18±2.40	-
投与期間第 18 週	313	2.21±2.63	-	3.16±2.47	-
投与期間第 19 週	313	2.40±2.66	-	3.16±2.38	-
投与期間第 20 週	312	2.19±2.53	-	3.05±2.41	-
投与期間第 21 週	309	2.31±2.56	-	3.19±2.42	-
投与期間第 22 週	309	2.30±2.53	-	3.11±2.40	-
投与期間第 23 週	309	2.33±2.49	-	3.12±2.41	-
投与期間第 24 週	309	2.34±2.53	p<0.0001	3.13±2.43	p<0.0001
投与期間第 25 週	308	2.27±2.46	-	2.94±2.35	-
投与期間第 26 週	307	2.30±2.73	-	3.12±2.50	-
投与期間第 27 週	306	2.29±2.53	-	3.08±2.35	-
投与期間第 28 週	306	2.41±2.64	-	3.11±2.47	-
投与期間第 29 週	304	2.31±2.60	-	3.09±2.39	-
投与期間第 30 週	304	2.37±2.64	-	3.16±2.45	-
投与期間第 31 週	304	2.38±2.50	-	3.13±2.30	-
投与期間第 32 週	303	2.35±2.67	-	3.05±2.32	-
投与期間第 33 週	302	2.29±2.57	-	2.99±2.33	-
投与期間第 34 週	301	2.41±2.63	-	3.03±2.39	-
投与期間第 35 週	301	2.22±2.52	-	2.94±2.34	-
投与期間第 36 週	300	2.33±2.58	p<0.0001	2.96±2.30	p<0.0001
投与期間第 37 週	297	2.18±2.46	-	2.89±2.29	-
投与期間第 38 週	295	2.31±2.72	-	3.02±2.42	-
投与期間第 39 週	295	2.16±2.55	-	2.92±2.46	-
投与期間第 40 週	295	2.43±2.54	-	3.09±2.37	-
投与期間第 41 週	294	2.39±2.71	-	3.07±2.33	-
投与期間第 42 週	293	2.39±2.65	-	3.04±2.42	-
投与期間第 43 週	293	2.31±2.63	-	2.99±2.26	-
投与期間第 44 週	292	2.48±2.68	-	3.02±2.35	-
投与期間第 45 週	292	2.32±2.55	-	2.91±2.34	-
投与期間第 46 週	292	2.39±2.52	-	2.99±2.34	-
投与期間第 47 週	291	2.44±2.60	-	3.03±2.34	-
投与期間第 48 週	291	2.36±2.53	-	2.96±2.23	-
投与期間第 49 週	291	2.36±2.58	-	3.00±2.48	-
投与期間第 50 週	291	2.15±2.45	-	2.85±2.29	-
投与期間第 51 週	290	2.23±2.56	-	2.76±2.31	-
投与期間第 52 週	186	2.26±2.64	p<0.0001	2.76±2.33	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 11.4.1-5、表 11.4.1-9

表 2.7.3.2-18　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（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	10 mg		
	n	自発排便回数の レスポンダーの割合	完全自発排便回数の レスポンダーの割合
投与期間第 1 週	339	83.5%	45.7%
投与期間第 2 週	337	82.5%	43.3%
投与期間第 3 週	335	82.4%	46.9%
投与期間第 4 週	333	81.7%	45.0%
投与期間第 5 週	328	85.7%	47.0%
投与期間第 6 週	325	82.2%	43.7%
投与期間第 7 週	325	79.1%	44.0%
投与期間第 8 週	321	83.2%	40.8%
投与期間第 9 週	319	80.9%	43.9%
投与期間第 10 週	319	80.3%	42.9%
投与期間第 11 週	319	82.1%	46.4%
投与期間第 12 週	319	83.4%	47.6%
投与期間第 13 週	318	82.1%	45.3%
投与期間第 14 週	315	83.2%	45.1%
投与期間第 15 週	314	84.7%	45.5%
投与期間第 16 週	314	84.4%	45.9%
投与期間第 17 週	313	85.6%	50.8%
投与期間第 18 週	313	83.7%	44.1%
投与期間第 19 週	313	83.7%	46.6%
投与期間第 20 週	312	82.4%	42.3%
投与期間第 21 週	309	85.1%	46.3%
投与期間第 22 週	309	83.2%	47.9%
投与期間第 23 週	309	84.5%	45.6%
投与期間第 24 週	309	83.5%	48.5%
投与期間第 25 週	308	79.2%	46.4%
投与期間第 26 週	307	80.5%	43.3%
投与期間第 27 週	306	82.7%	46.1%
投与期間第 28 週	306	80.1%	47.1%
投与期間第 29 週	304	83.6%	46.7%
投与期間第 30 週	304	82.6%	47.4%
投与期間第 31 週	304	83.2%	48.4%
投与期間第 32 週	303	84.5%	46.2%
投与期間第 33 週	302	83.8%	47.0%
投与期間第 34 週	301	83.4%	48.5%
投与期間第 35 週	301	82.7%	46.2%
投与期間第 36 週	300	83.0%	47.7%
投与期間第 37 週	297	80.5%	45.1%
投与期間第 38 週	295	81.0%	45.1%
投与期間第 39 週	295	79.0%	42.0%
投与期間第 40 週	295	83.1%	50.5%
投与期間第 41 週	294	83.3%	45.9%
投与期間第 42 週	293	80.9%	46.1%
投与期間第 43 週	293	78.2%	43.7%
投与期間第 44 週	292	82.5%	47.9%
投与期間第 45 週	292	78.4%	49.0%
投与期間第 46 週	292	79.8%	51.4%
投与期間第 47 週	291	83.2%	48.8%
投与期間第 48 週	291	82.1%	47.8%
投与期間第 49 週	291	81.1%	46.4%
投与期間第 50 週	291	81.8%	43.0%
投与期間第 51 週	290	75.9%	43.8%
投与期間第 52 週	186	75.3%	46.2%

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-2、表 11.4.1-6

表 2.7.3.2-19　初回自発排便及び初回完全自発排便までの時間（中央値）（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

10 mg		
n	初回自発排便までの時間	初回完全自発排便までの時間
340	7.00 時間	50.91 時間

Kaplan-Meier 法による推定値
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-4、表 11.4.1-8

表 2.7.3.2-20　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）及び便硬度の観察期間第 2 週からの変化量（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）		Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の観察期間第 2 週からの変化量（平均値）		
	n	10 mg	n	10 mg	p 値*
観察期間第 2 週	277	2.05±1.02	-	-	-
投与期間第 1 週	334	3.88±1.50	275	1.88±1.39	-
投与期間第 2 週	330	3.80±1.44	275	1.80±1.39	-
投与期間第 3 週	329	3.93±1.31	273	1.87±1.38	-
投与期間第 4 週	330	3.71±1.37	271	1.71±1.37	p<0.0001
投与期間第 5 週	326	3.74±1.28	268	1.71±1.40	-
投与期間第 6 週	317	3.89±1.34	264	1.81±1.41	-
投与期間第 7 週	316	3.85±1.28	263	1.77±1.36	-
投与期間第 8 週	317	3.76±1.30	264	1.71±1.36	-
投与期間第 9 週	315	3.82±1.31	261	1.73±1.34	-
投与期間第 10 週	313	3.85±1.23	260	1.78±1.36	-
投与期間第 11 週	311	3.88±1.20	260	1.77±1.29	-
投与期間第 12 週	314	3.86±1.27	261	1.80±1.34	p<0.0001
投与期間第 13 週	314	3.76±1.21	261	1.66±1.31	-
投与期間第 14 週	312	3.85±1.21	259	1.80±1.32	-
投与期間第 15 週	308	3.87±1.27	255	1.79±1.34	-
投与期間第 16 週	310	3.95±1.21	258	1.84±1.33	-
投与期間第 17 週	306	3.98±1.20	256	1.90±1.35	-
投与期間第 18 週	306	3.90±1.29	256	1.80±1.38	-
投与期間第 19 週	309	3.92±1.15	256	1.83±1.30	-
投与期間第 20 週	308	3.88±1.18	255	1.83±1.30	-
投与期間第 21 週	306	3.92±1.14	253	1.87±1.35	-
投与期間第 22 週	304	3.92±1.14	252	1.83±1.33	-
投与期間第 23 週	302	3.83±1.23	252	1.81±1.30	-
投与期間第 24 週	303	3.90±1.21	251	1.85±1.42	p<0.0001
投与期間第 25 週	302	3.88±1.22	251	1.78±1.35	-
投与期間第 26 週	301	3.89±1.17	250	1.77±1.32	-
投与期間第 27 週	298	3.79±1.18	248	1.72±1.24	-
投与期間第 28 週	302	3.84±1.28	250	1.72±1.35	-
投与期間第 29 週	301	3.87±1.22	249	1.76±1.41	-
投与期間第 30 週	298	3.89±1.18	247	1.81±1.38	-
投与期間第 31 週	299	3.88±1.12	248	1.76±1.37	-
投与期間第 32 週	298	3.92±1.14	247	1.79±1.33	-
投与期間第 33 週	297	3.81±1.17	247	1.70±1.31	-
投与期間第 34 週	298	3.77±1.23	247	1.65±1.34	-
投与期間第 35 週	297	3.73±1.24	246	1.64±1.39	-
投与期間第 36 週	294	3.73±1.19	244	1.67±1.34	p<0.0001
投与期間第 37 週	291	3.84±1.14	240	1.76±1.34	-
投与期間第 38 週	291	3.75±1.22	241	1.70±1.41	-
投与期間第 39 週	293	3.69±1.22	242	1.64±1.41	-
投与期間第 40 週	293	3.74±1.23	242	1.66±1.34	-
投与期間第 41 週	291	3.78±1.21	240	1.63±1.34	-
投与期間第 42 週	290	3.69±1.14	240	1.63±1.28	-
投与期間第 43 週	288	3.74±1.17	240	1.66±1.35	-
投与期間第 44 週	287	3.75±1.17	239	1.68±1.34	-
投与期間第 45 週	286	3.72±1.17	236	1.64±1.28	-
投与期間第 46 週	288	3.69±1.23	240	1.68±1.33	-
投与期間第 47 週	286	3.67±1.17	238	1.63±1.31	-
投与期間第 48 週	287	3.65±1.18	239	1.58±1.31	-
投与期間第 49 週	285	3.64±1.25	237	1.56±1.34	-
投与期間第 50 週	284	3.60±1.28	236	1.53±1.36	-
投与期間第 51 週	286	3.64±1.22	237	1.58±1.31	-
投与期間第 52 週	181	3.60±1.18	152	1.64±1.32	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 11.4.1-10、表 11.4.1-13

表 2.7.3.2-21　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコアごとの例数及び割合（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

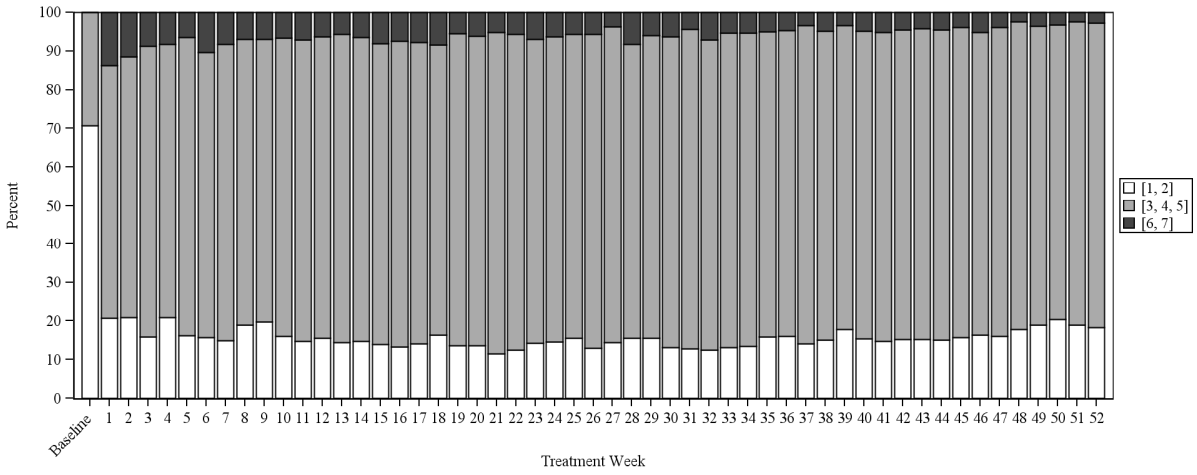
Time Point	n	Score							Wilcoxon
		1	2	3	4	5	6	7	signed-rank test
Bristol Stool Form Scale									
Baseline	277	99 (35.7)	97 (35.0)	56 (20.2)	19 (6.9)	6 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 1	334	28 (8.4)	41 (12.3)	55 (16.5)	80 (24.0)	84 (25.1)	42 (12.6)	4 (1.2)	-
Treatment Week 2	330	29 (8.8)	40 (12.1)	49 (14.8)	101 (30.6)	73 (22.1)	37 (11.2)	1 (0.3)	-
Treatment Week 3	329	20 (6.1)	32 (9.7)	45 (13.7)	115 (35.0)	88 (26.7)	28 (8.5)	1 (0.3)	-
Treatment Week 4	330	26 (7.9)	43 (13.0)	56 (17.0)	108 (32.7)	70 (21.2)	26 (7.9)	1 (0.3)	p<0.0001
Treatment Week 5	326	26 (8.0)	27 (8.3)	63 (19.3)	120 (36.8)	69 (21.2)	21 (6.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 6	317	20 (6.3)	30 (9.5)	59 (18.6)	98 (30.9)	77 (24.3)	33 (10.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 7	316	20 (6.3)	27 (8.5)	57 (18.0)	115 (36.4)	71 (22.5)	26 (8.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 8	317	20 (6.3)	40 (12.6)	51 (16.1)	112 (35.3)	72 (22.7)	22 (6.9)	0 (0.0)	-
Treatment Week 9	315	18 (5.7)	44 (14.0)	38 (12.1)	115 (36.5)	78 (24.8)	21 (6.7)	1 (0.3)	-
Treatment Week 10	313	15 (4.8)	35 (11.2)	48 (15.3)	120 (38.3)	74 (23.6)	21 (6.7)	0 (0.0)	-
Treatment Week 11	311	13 (4.2)	33 (10.6)	46 (14.8)	128 (41.2)	69 (22.2)	22 (7.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 12	314	22 (7.0)	27 (8.6)	46 (14.6)	118 (37.6)	81 (25.8)	20 (6.4)	0 (0.0)	p<0.0001
Treatment Week 13	314	19 (6.1)	26 (8.3)	64 (20.4)	124 (39.5)	63 (20.1)	18 (5.7)	0 (0.0)	-
Treatment Week 14	312	16 (5.1)	30 (9.6)	50 (16.0)	126 (40.4)	70 (22.4)	20 (6.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 15	308	16 (5.2)	27 (8.8)	65 (21.1)	98 (31.8)	77 (25.0)	24 (7.8)	1 (0.3)	-
Treatment Week 16	310	12 (3.9)	29 (9.4)	49 (15.8)	115 (37.1)	82 (26.5)	22 (7.1)	1 (0.3)	-
Treatment Week 17	306	11 (3.6)	32 (10.5)	35 (11.4)	126 (41.2)	78 (25.5)	23 (7.5)	1 (0.3)	-
Treatment Week 18	306	17 (5.6)	33 (10.8)	41 (13.4)	116 (37.9)	73 (23.9)	25 (8.2)	1 (0.3)	-
Treatment Week 19	309	11 (3.6)	31 (10.0)	42 (13.6)	129 (41.7)	79 (25.6)	17 (5.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 20	308	14 (4.5)	28 (9.1)	48 (15.6)	129 (41.9)	70 (22.7)	19 (6.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 21	306	13 (4.2)	22 (7.2)	50 (16.3)	128 (41.8)	77 (25.2)	15 (4.9)	1 (0.3)	-
Treatment Week 22	304	10 (3.3)	28 (9.2)	49 (16.1)	124 (40.8)	76 (25.0)	17 (5.6)	0 (0.0)	-
Treatment Week 23	302	17 (5.6)	26 (8.6)	56 (18.5)	115 (38.1)	67 (22.2)	21 (7.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 24	303	14 (4.6)	30 (9.9)	44 (14.5)	117 (38.6)	79 (26.1)	19 (6.3)	0 (0.0)	p<0.0001

n (%)
Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-11

表 2.7.3.2-21　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコアごとの例数及び割合（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

Time Point	n	Score							Wilcoxon
		1	2	3	4	5	6	7	signed-rank test
Bristol Stool Form Scale									
Treatment Week 25	302	16 (5.3)	31 (10.3)	40 (13.2)	119 (39.4)	79 (26.2)	17 (5.6)	0 (0.0)	-
Treatment Week 26	301	14 (4.7)	25 (8.3)	50 (16.6)	121 (40.2)	74 (24.6)	17 (5.6)	0 (0.0)	-
Treatment Week 27	298	18 (6.0)	25 (8.4)	50 (16.8)	125 (41.9)	69 (23.2)	11 (3.7)	0 (0.0)	-
Treatment Week 28	302	19 (6.3)	28 (9.3)	49 (16.2)	117 (38.7)	64 (21.2)	24 (7.9)	1 (0.3)	-
Treatment Week 29	301	17 (5.6)	30 (10.0)	37 (12.3)	126 (41.9)	73 (24.3)	18 (6.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 30	298	13 (4.4)	26 (8.7)	49 (16.4)	122 (40.9)	69 (23.2)	19 (6.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 31	299	10 (3.3)	28 (9.4)	51 (17.1)	121 (40.5)	76 (25.4)	13 (4.3)	0 (0.0)	-
Treatment Week 32	298	9 (3.0)	28 (9.4)	47 (15.8)	130 (43.6)	63 (21.1)	21 (7.0)	0 (0.0)	-
Treatment Week 33	297	16 (5.4)	23 (7.7)	55 (18.5)	126 (42.4)	61 (20.5)	16 (5.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 34	298	22 (7.4)	18 (6.0)	65 (21.8)	112 (37.6)	65 (21.8)	16 (5.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 35	297	22 (7.4)	25 (8.4)	54 (18.2)	120 (40.4)	61 (20.5)	15 (5.1)	0 (0.0)	-
Treatment Week 36	294	18 (6.1)	29 (9.9)	49 (16.7)	129 (43.9)	55 (18.7)	14 (4.8)	0 (0.0)	p<0.0001
Treatment Week 37	291	14 (4.8)	27 (9.3)	41 (14.1)	129 (44.3)	70 (24.1)	10 (3.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 38	291	22 (7.6)	22 (7.6)	48 (16.5)	128 (44.0)	57 (19.6)	14 (4.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 39	293	20 (6.8)	32 (10.9)	47 (16.0)	124 (42.3)	60 (20.5)	9 (3.1)	1 (0.3)	-
Treatment Week 40	293	22 (7.5)	23 (7.8)	55 (18.8)	117 (39.9)	62 (21.2)	14 (4.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 41	291	20 (6.9)	23 (7.9)	48 (16.5)	124 (42.6)	61 (21.0)	15 (5.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 42	290	16 (5.5)	28 (9.7)	56 (19.3)	134 (46.2)	43 (14.8)	13 (4.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 43	288	16 (5.6)	28 (9.7)	53 (18.4)	121 (42.0)	58 (20.1)	12 (4.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 44	287	16 (5.6)	27 (9.4)	53 (18.5)	122 (42.5)	56 (19.5)	13 (4.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 45	286	16 (5.6)	29 (10.1)	52 (18.2)	122 (42.7)	56 (19.6)	11 (3.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 46	288	21 (7.3)	26 (9.0)	57 (19.8)	115 (39.9)	54 (18.8)	15 (5.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 47	286	17 (5.9)	29 (10.1)	56 (19.6)	123 (43.0)	50 (17.5)	11 (3.8)	0 (0.0)	-
Treatment Week 48	287	18 (6.3)	33 (11.5)	55 (19.2)	114 (39.7)	60 (20.9)	7 (2.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 49	285	23 (8.1)	31 (10.9)	51 (17.9)	110 (38.6)	60 (21.1)	10 (3.5)	0 (0.0)	-
Treatment Week 50	284	27 (9.5)	31 (10.9)	47 (16.5)	112 (39.4)	58 (20.4)	9 (3.2)	0 (0.0)	-
Treatment Week 51	286	22 (7.7)	32 (11.2)	46 (16.1)	120 (42.0)	59 (20.6)	7 (2.4)	0 (0.0)	-
Treatment Week 52	181	13 (7.2)	20 (11.0)	33 (18.2)	80 (44.2)	30 (16.6)	5 (2.8)	0 (0.0)	p<0.0001

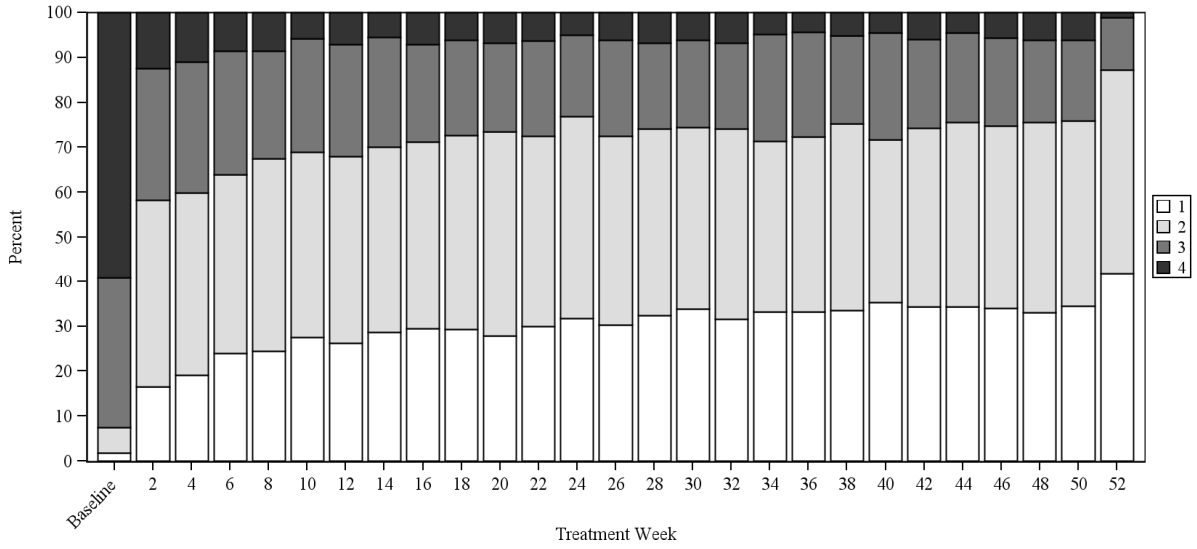
n (%)
Note: Baseline value is based on "Screening Period Week 2"
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-11



Baseline is based on "Screening Period Week 2"

図 2.7.3.2-4　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）のスコアごとの割合（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）図 11.4.1-4



Baseline is based on "Screening Period Week 2"
1：満足、2：やや満足、3：やや不満、4：不満

図 2.7.3.2-5　排便に関する満足度のスコアごとの割合（FAS）（観察期間第 2 週、投与期間 2 週ごと）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）図 11.4.1-5

表 2.7.3.2-22　救済薬の使用状況（FAS）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	n	10 mg
観察期間第 2 週	340	25.6%
投与期間第 1 週	339	7.7%
投与期間第 2 週	337	7.1%
投与期間第 3 週	335	6.0%
投与期間第 4 週	333	4.8%
投与期間第 5 週	328	2.1%
投与期間第 6 週	325	3.7%
投与期間第 7 週	325	3.7%
投与期間第 8 週	321	2.5%
投与期間第 9 週	319	2.8%
投与期間第 10 週	319	3.1%
投与期間第 11 週	319	3.1%
投与期間第 12 週	319	4.1%
投与期間第 13 週	318	3.8%
投与期間第 14 週	315	2.5%
投与期間第 15 週	314	2.2%
投与期間第 16 週	314	3.2%
投与期間第 17 週	313	3.8%
投与期間第 18 週	313	3.2%
投与期間第 19 週	313	3.2%
投与期間第 20 週	312	4.8%
投与期間第 21 週	309	2.9%
投与期間第 22 週	309	3.6%
投与期間第 23 週	309	3.2%
投与期間第 24 週	309	3.9%
投与期間第 25 週	308	3.2%
投与期間第 26 週	307	4.2%
投与期間第 27 週	306	3.3%
投与期間第 28 週	306	2.6%
投与期間第 29 週	304	3.6%
投与期間第 30 週	304	2.6%
投与期間第 31 週	304	2.6%
投与期間第 32 週	303	2.3%
投与期間第 33 週	302	3.3%
投与期間第 34 週	301	3.0%
投与期間第 35 週	301	3.3%
投与期間第 36 週	300	3.0%
投与期間第 37 週	297	2.7%
投与期間第 38 週	295	3.4%
投与期間第 39 週	295	4.1%
投与期間第 40 週	295	3.4%
投与期間第 41 週	294	3.1%
投与期間第 42 週	293	1.7%
投与期間第 43 週	293	3.8%
投与期間第 44 週	292	1.7%
投与期間第 45 週	292	4.1%
投与期間第 46 週	292	3.1%
投与期間第 47 週	291	3.4%
投与期間第 48 週	291	2.4%
投与期間第 49 週	291	5.2%
投与期間第 50 週	291	1.7%
投与期間第 51 週	290	2.1%
投与期間第 52 週	186	2.2%

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-15

表 2.7.3.2-23　JPAC-QOL の各項目の本登録時からの変化量（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	n	Physical discomfort score	Psychosocial discomfort score	Worries and Concerns score	Satisfaction score	Total score
		10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
投与期間第 4 週	333	-0.97±0.93*	-0.31±0.61*	-0.42±0.73*	-1.11±1.12*	-0.59±0.64*
投与期間第 12 週	319	-1.03±0.94*	-0.36±0.65*	-0.54±0.78*	-1.28±1.10*	-0.69±0.68*
投与期間第 24 週	308	-1.11±0.93*	-0.38±0.66*	-0.60±0.81*	-1.38±1.25*	-0.75±0.72*
投与期間第 36 週	299	-1.17±0.95*	-0.41±0.68*	-0.64±0.80*	-1.48±1.20*	-0.80±0.71*
投与期間第 52 週	288	-1.19±0.95*	-0.42±0.65*	-0.63±0.80*	-1.50±1.19*	-0.81±0.70*

平均値±標準偏差
*：1 標本 t 検定にて p<0.0001（本登録時 score との比較）
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-17、表 11.4.1-19、表 11.4.1-21、表 11.4.1-23、表 11.4.1-25

(3)　結論

本剤投与により、投与期間第 1 週より自発排便回数、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。それ以外の評価項目も投与期間第 1 週から改善し、第 52 週まで安定していた。また、JPAC-QOL 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

2.7.3.3.1　試験対象集団

(1)　人口統計学的及び他の基準値の特性

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）における、主な選択基準及び慢性便秘に関わる選択・除外基準を表 2.7.3.3-1 に示した。選択・除外基準は、年齢を除き 4 試験間で大きな違いは設けず、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。

表 2.7.3.3-1　国内 4 試験における主な選択基準及び除外基準

	国内第 I 相試験（AJG533/CP1）	国内第 II 相試験（AJG533/ET1）	国内第 III 相試験（AJG533/CT1）	国内長期投与試験（AJG533/LT1）
選択基準				
年齢（歳）	20≦ ＜65	20≦ ＜75	20≦	20≦
性別	不問			
BMI（kg/m^2）	18.5≦ ＜30.0	不問		
自発排便回数	6 ヵ月以上前から自発排便回数が平均 3 回/週未満 ・AJG533/CP1：投与前 14 日間の自発排便回数が 5 回以下 ・AJG533/ET1、CT1、LT1：2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満			
症状	6 ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する （ア）排便の 25%以上にいきみがある （イ）排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便がある （ウ）排便の 25%以上に残便感がある			
検査	5 年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸 X 線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変なし			
除外基準				
器質性便秘*	○	○	○	○
症候性便秘*	○	○	○	○
薬剤性便秘*	○	○	○	○
結腸通過時間遅延型便秘*	—	○	○	○
便排泄障害型便秘*	—	○	○	○
消化管閉塞**・脱腸**	○	○	○	○
単純な虫垂切除以外の回復手術歴	○	○	○	○
胆嚢切除・乳頭切除に関する外科的・内視鏡処置歴	○	○	○	○

*：「疑い」含む、**：既往歴含む（AJG533/CP1 は消化管閉塞は既往、脱腸は合併症）

各試験における有効性の主たる解析対象集団の人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-2、表 2.7.3.3-3 に示した。

年齢、性別及び BMI は、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）の間に違いはなかった。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では他の試験に比べ男性比率が高く、平均年齢がやや低かった。

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は、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。

表 2.7.3.3-2　人口統計学的及び他の基準値の特性（PPS）〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）〕

		国内第 I 相試験（AJG533/CP1）											
		ステップ 1（単回投与）						ステップ 2（1 日 1 回 14 日間反復投与）					
		プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=9	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=9	15 mg N=9	20 mg N=10
性別	男性	1 (10.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	2 (22.2)	5 (50.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (50.0)
	女性	9 (90.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	7 (77.8)	5 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	5 (50.0)
年齢（歳）	20 以上 30 未満	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	6 (66.7)	4 (40.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	5 (55.6)	5 (55.6)	5 (50.0)
	30 以上 40 未満	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (11.1)	3 (30.0)
	40 以上 50 未満	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	2 (22.2)	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	2 (20.0)
	50 以上 65 未満	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	2 (20.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)
	平均±標準偏差	36.6±10.7	39.2±10.3	36.5±14.4	42.3±8.5	38.8±11.7	30.4±8.3	35.3±11.9	31.2±7.7	36.9±10.1	32.2±10.7	32.6±11.4	31.0±8.3
BMI（kg/m^2）	20.0 未満	0 (0.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	3 (30.0)
	20.0 以上 25.0 未満	8 (80.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	5 (50.0)	7 (70.0)	5 (55.6)	9 (90.0)	7 (70.0)	3 (30.0)	7 (77.8)	8 (88.9)	6 (60.0)
	25.0 以上	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	1 (10.0)
	平均±標準偏差	23.43±2.27	21.75±2.57	21.46±2.39	20.98±2.39	23.81±2.01	22.23±3.26	21.33±1.27	22.11±2.54	24.07±3.13	21.82±2.10	22.38±2.21	21.03±2.19
自発排便回数（回/週）	3 未満	8 (80.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	8 (88.9)	10 (100.0)	7 (70.0)	10 (100.0)	7 (77.8)	9 (100.0)	10 (100.0)
	3 以上	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)	2 (22.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均±標準偏差	2.0±0.7	1.9±0.7	1.9±0.6	1.6±0.7	1.5±0.5	1.6±0.9	1.6±0.5	2.3±0.5	1.7±0.5	1.8±0.8	1.4±0.5	1.5±0.7
完全自発排便回数（回/週）	3 未満	10 (100.0)	9 (90.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
	3 以上	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均±標準偏差	0.7±0.9	0.8±1.1	0.8±0.8	0.3±0.5	0.4±0.7	1.0±0.9	0.4±0.5	0.3±0.7	0.5±0.5	0.6±0.7	0.1±0.3	0.2±0.4

例数（%）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.5-2_1、表 14.1.5-2_2

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）〔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）〕

		国内第 II 相試験（AJG533/ET1）				国内第 III 相試験（AJG533/CT1）		国内長期投与試験（AJG533/LT1）
		プラセボ N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41	プラセボ N=63	10 mg N=69	10 mg N=340
性別	男性	2 (5.0)	5 (11.6)	4 (10.3)	9 (22.0)	11 (17.5)	12 (17.4)	57 (16.8)
	女性	38 (95.0)	38 (88.4)	35 (89.7)	32 (78.0)	52 (82.5)	57 (82.6)	283 (83.2)
年齢（歳）	20 以上 30 未満	3 (7.5)	5 (11.6)	6 (15.4)	9 (22.0)	6 (9.5)	13 (18.8)	41 (12.1)
	30 以上 40 未満	11 (27.5)	9 (20.9)	13 (33.3)	5 (12.2)	19 (30.2)	14 (20.3)	91 (26.8)
	40 以上 50 未満	12 (30.0)	13 (30.2)	6 (15.4)	12 (29.3)	22 (34.9)	21 (30.4)	105 (30.9)
	50 以上 60 未満	9 (22.5)	10 (23.3)	7 (17.9)	8 (19.5)	6 (9.5)	14 (20.3)	65 (19.1)
	60 以上 70 未満	4 (10.0)	5 (11.6)	7 (17.9)	5 (12.2)	7 (11.1)	5 (7.2)	31 (9.1)
	70 以上	1 (2.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (4.9)	3 (4.8)	2 (2.9)	7 (2.1)
	平均±標準偏差	44.9±12.2	46.1±11.7	43.4±13.4	43.9±14.3	43.8±13.0	43.0±13.7	43.9±12.0
BMI（kg/m^2）	20.0 未満	12 (30.0)	14 (32.6)	14 (35.9)	13 (31.7)	14 (22.2)	17 (24.6)	100 (29.4)
	20.0 以上 25.0 未満	24 (60.0)	24 (55.8)	17 (43.6)	23 (56.1)	41 (65.1)	47 (68.1)	194 (57.1)
	25.0 以上 30.0 未満	4 (10.0)	5 (11.6)	6 (15.4)	4 (9.8)	7 (11.1)	5 (7.2)	39 (11.5)
	30.0 以上	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (5.1)	1 (2.4)	1 (1.6)	0 (0.0)	7 (2.1)
	平均±標準偏差	21.40±2.42	21.61±2.73	21.93±4.01	21.69±3.63	21.81±2.65	21.42±2.55	21.84±3.15
IBS 便秘型の有無	なし	28 (70.0)	26 (60.5)	29 (74.4)	30 (73.2)	50 (79.4)	47 (68.1)	239 (70.3)
	あり	12 (30.0)	17 (39.5)	10 (25.6)	11 (26.8)	13 (20.6)	22 (31.9)	101 (29.7)
自発排便回数（回/週）	0	7 (17.5)	3 (7.0)	6 (15.4)	2 (4.9)	8 (12.7)	7 (10.1)	63 (18.5)
	1	5 (12.5)	10 (23.3)	10 (25.6)	13 (31.7)	15 (23.8)	18 (26.1)	103 (30.3)
	2	18 (45.0)	22 (51.2)	16 (41.0)	18 (43.9)	30 (47.6)	28 (40.6)	132 (38.8)
	3	9 (22.5)	8 (18.6)	7 (17.9)	8 (19.5)	8 (12.7)	16 (23.2)	37 (10.9)
	4	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)	4 (1.2)
	5	—	—	—	—	—	—	1 (0.3)
	平均±標準偏差	1.8±1.1	1.8±0.8	1.6±1.0	1.8±0.8	1.7±1.0	1.8±0.9	1.5±1.0

例数（%）

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.7-1、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-1、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 14.1.7-1

表 2.7.3.3-3　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）〔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）〕（続き）

		国内第 II 相試験（AJG533/ET1）				国内第 III 相試験（AJG533/CT1）		国内長期投与試験（AJG533/LT1）
		プラセボ N=40	5 mg N=43	10 mg N=39	15 mg N=41	プラセボ N=63	10 mg N=69	10 mg N=340
完全自発排便回数（回/週）	0	23 (57.5)	26 (60.5)	23 (59.0)	33 (80.5)	43 (68.3)	44 (63.8)	244 (71.8)
	1	7 (17.5)	9 (20.9)	10 (25.6)	6 (14.6)	13 (20.6)	15 (21.7)	61 (17.9)
	2	7 (17.5)	5 (11.6)	6 (15.4)	1 (2.4)	5 (7.9)	7 (10.1)	31 (9.1)
	3	3 (7.5)	3 (7.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (1.6)	3 (4.3)	3 (0.9)
	4	—	—	—	—	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (0.3)
	平均±標準偏差	0.8±1.0	0.7±0.9	0.6±0.8	0.3±0.6	0.5±0.8	0.6±0.8	0.4±0.7
Bristol 便形状スケール	[1, 2]	24 (60.0)	27 (62.8)	23 (59.0)	20 (48.8)	40 (63.5)	38 (55.1)	196 (57.6)
	[3, 4, 5]	9 (22.5)	13 (30.2)	10 (25.6)	19 (46.3)	15 (23.8)	24 (34.8)	81 (23.8)
	[6, 7]	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
	平均±標準偏差	2.2±1.0	2.0±1.1	2.2±1.1	2.5±1.2	2.1±1.2	2.4±1.1	2.0±1.0
便秘重症度	なし	1 (2.5)	2 (4.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	1 (1.4)	-
	軽度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	0 (0.0)	2 (2.9)	-
	中程度	14 (35.0)	14 (32.6)	12 (30.8)	15 (36.6)	18 (28.6)	23 (33.3)	-
	重度	20 (50.0)	19 (44.2)	20 (51.3)	15 (36.6)	33 (52.4)	31 (44.9)	-
	きわめて重度	5 (12.5)	8 (18.6)	7 (17.9)	9 (22.0)	9 (14.3)	12 (17.4)	-
	平均±標準偏差	2.7±0.8	2.7±0.9	2.9±0.7	2.8±0.9	2.8±0.8	2.7±0.8	-
救済薬使用	なし	31 (77.5)	36 (83.7)	29 (74.4)	34 (82.9)	51 (81.0)	59 (85.5)	253 (74.4)
	あり	9 (22.5)	7 (16.3)	10 (25.6)	7 (17.1)	12 (19.0)	10 (14.5)	87 (25.6)

例数（%）

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 14.1.7-1、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.1.7-1、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 14.1.7-1

(2) 仮登録又は本登録されなかった被験者の理由別集計

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）及び長期投与試験（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別集計を表 2.7.3.3-4、図 2.7.3.3-1 に示した。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、同意取得例 169 例のうち 5 例が仮登録前に中止（3 例）又は仮登録不適格（2 例）となり、仮登録例は 164 例であった。仮登録例のうち 31 例が本登録前に中止（1 例）又は本登録不適格（30 例）となり、133 例が本登録（無作為化）され、薬剤番号が割り当てられた。同意取得例で本登録されなかった症例は 36 例で、その理由は、29 例が 2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者の条件を満たさなかったためであり、このうちの 6 例は自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者で、重複理由で本登録されなかった。次いで多かった理由は、被験者の申し出 4 例、その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者 3 例、本剤の臨床試験に参加したことがある患者 1 例であった（重複例あり）。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、同意取得例 481 例のうち 38 例が仮登録前に中止（15 例）又は不適格（23 例）となり、仮登録は 443 例であった。仮登録例のうち 102 例が本登録前に中止（4 例）又は不適格（98 例）となり、341 例が本登録された。本登録後、治験薬投与前に 1 例が中止し、340 例に治験薬の投与が開始された。仮登録不適格例 23 例の理由は、全て除外基準への抵触であり、医師判断「治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者」に該当した被験者が 14 例と多かった。本登録不適格例 98 例の理由は、選択基準の排便回数「2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者」に合致しなかった被験者が 59 例、除外基準の軟便又は水様便「2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者」に該当した被験者が 25 例、救済薬使用状況「2 週間の観察期間中に救済薬（ビサコジル坐剤 10 mg）を 6 回以上使用した患者、又は観察期間第 2 週に救済薬を 3 回以上使用した患者」に該当した被験者が 14 例と多かった（重複例あり）。

以上、仮登録及び本登録の不適格例の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。

表 2.7.3.3-4 仮登録又は本登録されなかった被験者の理由別集計
〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

	選択基準に合致しなかった又は除外基準・中止基準に合致した番号（重複集計）	例数
選択基準	⑨2 週間の観察期間の自発排便回数が 6 回未満の患者	29
除外基準	⑯AJG533 の臨床試験に参加した（AJG533 が投与された）ことのある患者	1
	⑱その他、治験責任医師又は治験分担医師が本治験を実施するにあたり不適当と判断した患者	3
	㉑2 週間の観察期間中の自発排便において、軟便又は水様便（Bristol 便形状スケール 6 又は 7）が認められた患者	6
中止基準	(2)被験者都合[WITHDRAWAL BY SUBJECT]：転居・転医等、被験者の都合により被験者から中止の申し出があった場合（「有害事象」又は「有効性の欠如」のための中止は「被験者都合」には分類しない）	4

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-1

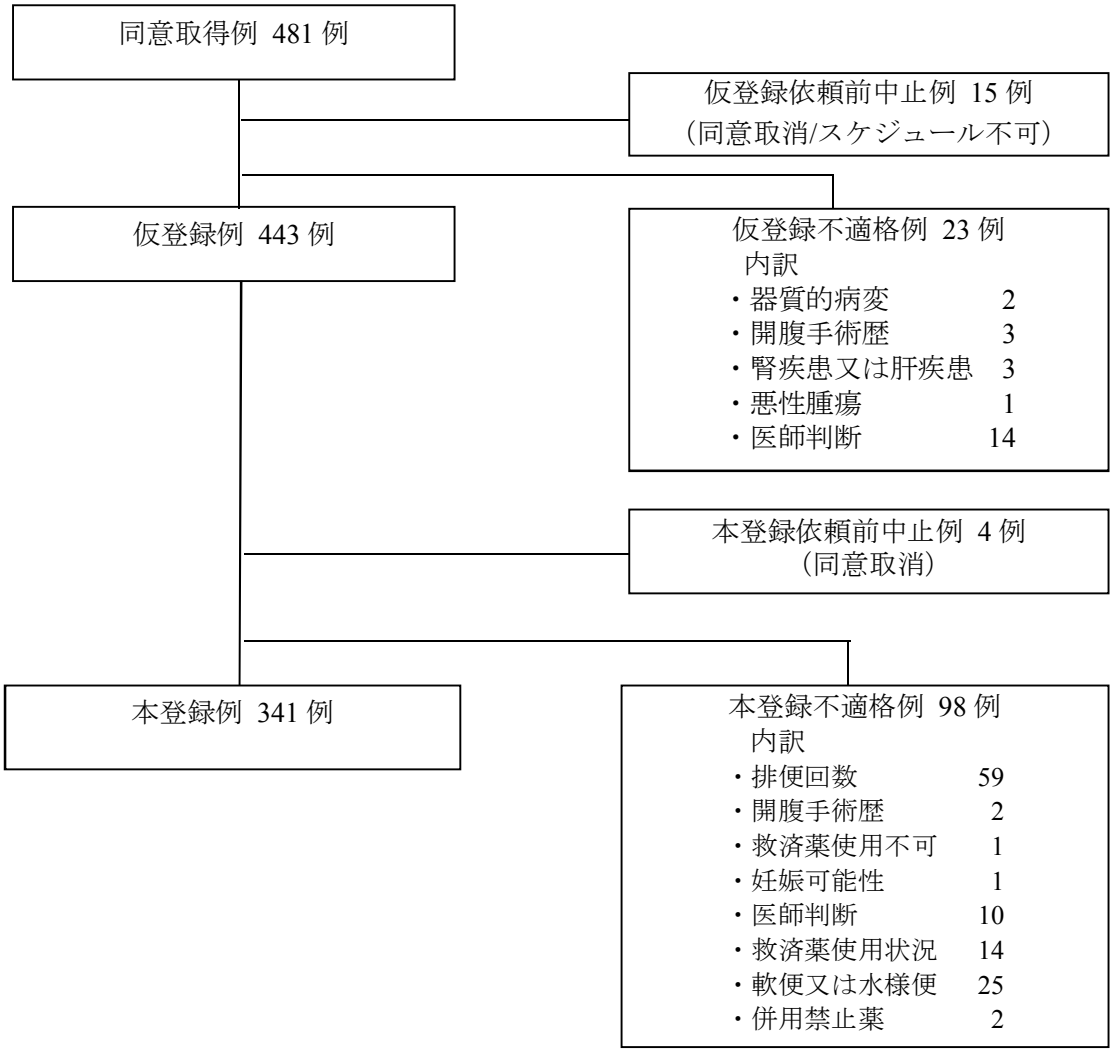


図 2.7.3.3-1　仮登録又は本登録されなかった被験者の理由別集計
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）図 10.1-2

(3)　治験薬投与中止例

各試験において治験薬投与を中止した症例の内訳を表 2.7.3.3-5～表 2.7.3.3-9 に、中止症例の治験薬服薬日数、中止理由を表 2.7.3.3-10 に示した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、単回投与試験で 1 例（20 mg 単回群）が第 I 期投与後に有害事象による被験者の申し出で、反復投与試験で 1 例（10 mg 反復群）が有害事象による医師判断で治験薬の投与を中止した。本剤の最高用量を反復投与した 20 mg 反復群では中止例はみられなかった。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では、プラセボ群 1 例、5 mg 群 4 例、10 mg 群 1 例、15 mg 群 3 例の計 9 例が治験薬の投与を中止した。9 例の中止理由は、7 例が有害事象、1 例が有効性の欠如、1 例が被験者都合であった。有害事象による中止例 7 例はいずれも本剤投与群であったが、用量依存性はみられなかった。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、10 mg 群 4 例が治験薬の投与を中止した。4 例の中止理由はいずれも因果関係の否定できない有害事象であり、その内訳は「下痢・腹痛」が 3 例、「下痢・腹痛・悪心」が 1 例であった。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、49 例が治験薬の投与を中止した。49 例の中止理由は、有害事象が 23 例、被験者都合が 14 例、有効性の欠如が 9 例、対象として不適格、来院せず及びその他（妊娠陽性）が各 1 例であった。

表 2.7.3.3-5　投与中止例の内訳〔国内第 I 試験（AJG533/CP1）ステップ 1（単回投与）〕

＜朝食抜き＞ 治験薬投与例	プラセボ 10	2.5 mg 10	5 mg 10	10 mg 10	15 mg 10	20 mg 9	合計 59
治験薬投与開始後中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
中止理由							
1. 被験者の都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2. 有害事象による被験者の申し出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3. 有害事象により投与継続が困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4. 不適格	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5. 対象疾患の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6. 治験全体が中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7. その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
＜朝食前＞ 治験薬投与例	プラセボ 10	2.5 mg 10	5 mg 10	10 mg 10	15 mg 10	20 mg 10	合計 60
治験薬投与開始後中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.7)
中止理由							
1. 被験者の都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2. 有害事象による被験者の申し出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (1.7)
3. 有害事象により投与継続が困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
4. 不適格	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5. 対象疾患の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6. 治験全体が中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7. その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.2_1

表 2.7.3.3-6　投与中止例の内訳〔国内第 I 試験（AJG533/CP1）ステップ 2（反復投与）〕

治験薬投与例	プラセボ 10	2.5 mg 10	5 mg 10	10 mg 9	15 mg 10	20 mg 10	合計 59
治験薬投与開始後中止例	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
中止理由							
1. 被験者の都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
2. 有害事象による被験者の申し出	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
3. 有害事象により投与継続が困難	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)
4. 不適格	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
5. 対象疾患の悪化	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
6. 治験全体が中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
7. その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.2_2

表 2.7.3.3-7　投与中止例の内訳〔国内第 II 試験（AJG533/ET1）〕

	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41	合計 N=163
中止例	1 (2.5)	4 (9.3)	1 (2.6)	3 (7.3)	9 (5.5)
中止理由					
(1) 被験者都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.6)
(2) 有害事象	0 (0.0)	4 (9.3)	1 (2.6)	2 (4.9)	7 (4.3)
(3) 対象として不適格	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(4) 有効性の欠如	1 (2.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
(5) 治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(6) 被験者との連絡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(7) その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 10.1-1

表 2.7.3.3-8　投与中止例の内訳〔国内第 III 試験（AJG533/CT1）〕

	Placebo N=63	AJG533 10 mg N=69	合計 N=132
中止例	0 (0.0)	4 (5.8)	4 (3.0)
中止理由			
(1) 被験者都合	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(2) 有害事象	0 (0.0)	4 (5.8)	4 (3.0)
(3) 登録後不適格判明	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(4) 有効性の欠如	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(5) 治験全体の中止	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(6) 被験者との連絡不能	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
(7) その他	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

例数（%）

治験薬を投与した被験者数を分母とした。

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 10.1-2

表 2.7.3.3-9　投与中止例の内訳〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 10 mg N=340
中止例	49 (14.4)
中止理由	
(1) 被験者都合	14 (4.1)
(2) 有害事象	23 (6.8)
(3) 登録後不適格判明	1 (0.3)
(4) 有効性の欠如	9 (2.6)
(5) 治験全体の中止	0 (0.0)
(6) 被験者との連絡不能	1 (0.3)
(7) その他	1 (0.3)

例数（%）

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 10.1-1

表 2.7.3.3-10　国内 4 試験における投与中止例の服薬日数及び中止理由

試験名	投与群	服薬日数	中止理由
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）	20 mg 単回群	1 日	第 I 期 4 日目に頭痛が発現し、被験者が申し出
	10 mg 反復群	5 日	2、5 日目に蕁麻疹発現
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）	プラセボ群	7 日	有効性の欠如
	5 mg 群	1 日	1 日目に下痢、腹痛、悪心発現
	5 mg 群	5 日	2 日目に便意切迫、腹痛発現
	5 mg 群	6 日	6 日目に浮動性めまい、異常感、あくび、意識消失発現
	5 mg 群	1 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群	2 日	1 日目に頭痛、悪心、下腹部痛、倦怠感発現
	15 mg 群	1 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	15 mg 群	1 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	15 mg 群	13 日	被験者都合
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）	10 mg 群	1 日	1 日目に下痢、腹痛、悪心発現
	10 mg 群	5 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群	3 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群	6 日	6 日目に下痢、腹痛発現
国内長期投与試験（AJG533/LT1）	10 mg 群*	1 日	1 日目に腹痛、下痢発現
	10 mg 群*	7 日	3 日目に腹部膨満発現
	10 mg 群*	11 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	12 日	被験者都合
	10 mg 群*	17 日	12 日目に蕁麻疹、17 日目に腹痛発現
	10 mg 群*	22 日	24 日目に肝機能異常発現
	10 mg 群*	23 日	1 日目に腹痛、上腹部痛発現
	10 mg 群*	26 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	28 日	被験者都合
	10 mg 群*	28 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	29 日	15 日目に下痢発現
	10 mg 群*	31 日	31 日目に腹痛発現
	10 mg 群*	33 日	28 日目に下痢発現
	10 mg 群*	34 日	被験者都合
	10 mg 群*	37 日	登録後不適格判明
	10 mg 群*	47 日	16 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群*	51 日	被験者都合
	10 mg 群*	53 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	53 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	55 日	51 日目に発疹発現
	10 mg 群*	59 日	来院せず（被験者との連絡不能）
	10 mg 群*	86 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	89 日	58 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群*	92 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	92 日	被験者都合
	10 mg 群*	97 日	84 日目に肝機能検査異常発現
	10 mg 群*	114 日	86 日目に肝機能検査異常発現
	10 mg 群*	137 日	95 日目に腹部膨満、腹部不快感、鼓腸発現
	10 mg 群*	138 日	1 日目に下痢、腹痛発現
	10 mg 群*	138 日	被験者都合
	10 mg 群*	138 日	被験者都合
	10 mg 群*	168 日	41 日目に閉経期症状発現
	10 mg 群*	175 日	被験者都合

*：AJG533/LT1 の初期投与量は 10 mg とし、投与開始から 7 日経過した後は、医師の指示又は被験者の判断で、症状に応じて 1 日投与量を 5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減することを可とした。

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.7.1-1）付録 16.2.1、付録 16.2.5.1-3、付録 16.2.7-2、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.7.1-2）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.7.1-3）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.7.1-6）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4

表 2.7.3.3-10　国内 4 試験における投与中止例の服薬日数及び中止理由（続き）

試験名	投与群	服薬日数	中止理由
国内長期投与試験（AJG533/LT1）	10 mg 群*	182 日	被験者都合
	10 mg 群*	195 日	182 日目に鼡径ヘルニア発現
	10 mg 群*	199 日	139 日目に抑うつ気分発現
	10 mg 群*	218 日	被験者都合
	10 mg 群*	224 日	妊娠
	10 mg 群*	231 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	245 日	245 日目に顔面麻痺発現
	10 mg 群*	250 日	被験者都合
	10 mg 群*	251 日	1 日目に軟便発現
	10 mg 群*	256 日	256 日目にマイコプラズマ性肺炎発現
	10 mg 群*	258 日	207 日目に末梢性浮腫、229 日目に血管痛発現
	10 mg 群*	259 日	被験者都合
	10 mg 群*	278 日	有効性の欠如
	10 mg 群*	287 日	被験者都合
	10 mg 群*	303 日	被験者都合
	10 mg 群*	325 日	325 日目にくも膜下出血、硬膜下血腫及び頭蓋骨骨折、330 日目に硬膜下ヒグローマ発現

*：AJG533/LT1 の初期投与量は 10 mg とし、投与開始から 7 日経過した後は、医師の指示又は被験者の判断で、症状に応じて 1 日投与量を 5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減することを可とした。
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.7.1-1）付録 16.2.1、付録 16.2.5.1-3、付録 16.2.7-2、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.7.1-2）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.7.1-3）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.7.1-6）付録 16.2.1-1、付録 16.2.5-1、付録 16.2.7-1、付録 16.2.7-4

(4)　市販後に使用が予想される患者集団との差異

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）を予定している。臨床試験では、慢性便秘症に含まれる症候性便秘の患者及び薬剤性便秘の患者に対する有効性は検討していない。

2.7.3.3.2　全有効性試験の結果の比較検討

有効性の評価を実施した国内 4 試験における観察期間から投与期間第 2 週までの評価時点の範囲を表 2.7.3.3-11 に示した。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）は全て日にち単位で範囲を設定したが、他の 3 試験の投与期間は初回（1 日目）の服薬時刻を起点として投与期間第 1 週、第 2 週を定めた。

表 2.7.3.3-11　国内 4 試験における評価時点の範囲

評価時点	国内第 I 相試験（AJG533/CP1）（反復投与試験）	国内第 II 相試験（AJG533/ET1） 国内第 III 相試験（AJG533/CT1） 国内長期投与試験（AJG533/LT1）
観察期間第 1 週	-14 日目 ～ -8 日目	-15 日目 ～ -9 日目
観察期間第 2 週	-7 日目 ～ -1 日目	-8 日目 ～ -2 日目
投与期間第 1 週	1 日目 ～ 7 日目	1 日目の服薬時刻から 7 日間（168 時間）
投与期間第 2 週	8 日目 ～ 14 日目	投与期間第 1 週後の 7 日間（168 時間）

(1)　自発排便回数の変化量

国内 4 試験（国内第 I 相試験（AJG533/CP1）は反復投与試験）における観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び投与期間第 2 週の自発排便回数を表 2.7.3.3-12 に、投与期間第 1 週及び投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.3-13 に示した。国内第 II 相試験

（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）の主要評価項目は、投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量であった。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における投与期間第 1 週の自発排便回数の変化量は、プラセボ群 1.4±1.9 回（平均値±標準偏差、以下同様）、2.5 mg 群 5.6±3.0 回、5 mg 群 8.3±2.7 回、10 mg 群 9.1±4.6 回、15 mg 群 9.3±4.3 回、20 mg 群 14.6±3.8 回であり、用量増加に従い自発排便回数の増加が認められた。また、すべての AJG533 群でプラセボ群に比し有意な自発排便回数の増加が認められた。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における投与期間第 1 週の自発排便回数の変化量は、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 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して有意に増加していることが示された。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における投与期間第 1 週の自発排便回数の変化量は、プラセボ群 1.73±1.88 回、10 mg 群 6.40±4.73 回であり、10 mg 群の変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった。

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）ともに、10 mg 群における投与期間第 1 週の自発排便回数の変化量はプラセボ群に対して有意に大きく、自発排便回数の改善が認められた。投与期間第 2 週においても同様の結果であった。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における投与期間第 1 週の自発排便回数の変化量は 4.55±3.63 回であり、自発排便回数の改善が認められた。投与期間第 2 週においても同様の結果であった。

表 2.7.3.3-12　国内 4 試験における自発排便回数

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）（PPS）						
観察期間第 2 週	1.6±0.5（10）	2.3±0.5（10）	1.7±0.5（10）	1.8±0.8（9）	1.4±0.5（9）	1.5±0.7（10）
投与期間第 1 週	3.0±1.6（10）	7.9±3.3（10）	10.0±2.7（10）	11.0±4.8（8）	10.8±4.0（9）	16.1±3.7（10）
投与期間第 2 週	2.2±1.0（10）	6.4±3.6（10）	10.5±3.9（10）	9.8±5.2（8）	11.0±3.2（9）	14.4±5.3（10）
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）						
観察期間第 2 週	1.80±1.07（40）		1.81±0.82（43）	1.62±0.96（39）	1.78±0.82（41）	
投与期間第 1 週	4.40±2.94（40）		5.33±2.98（41）	7.24±4.26（38）	7.31±3.81（39）	
投与期間第 2 週	4.23±2.24（39）		5.28±2.20（39）	6.74±3.60（38）	6.76±3.43（39）	
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）						
観察期間第 2 週	1.70±0.96（63）			1.77±0.93（69）		
投与期間第 1 週	3.43±2.00（63）			8.19±4.82（67）		
投与期間第 2 週	3.49±1.88（63）			6.77±3.31（65）		
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）						
観察期間第 2 週				1.47±0.97（340）		
投与期間第 1 週				6.01±3.74（339）		
投与期間第 2 週				5.48±3.18（337）		

平均値±標準偏差（回）、（n）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-1、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.2-1、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 14.2.1-1

表 2.7.3.3-13　国内 4 試験における自発排便回数の変化量

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）（PPS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	1.4±1.9 (10)	5.6±3.0 (10)	8.3±2.7 (10)	9.1±4.6 (8)	9.3±4.3 (9)	14.6±3.8 (10)
プラセボ群との差**	—	4.2±2.5	6.9±2.3	7.7±3.4	7.9±3.3	13.2±3.0
95%信頼区間**	—	1.8 : 6.6	4.7 : 9.1	4.3 : 11.1	4.8 : 11.1	10.4 : 16.0
投与期間第 2 週の変化量*（n）	0.6±1.1 (10)	4.1±3.2 (10)	8.8±4.0 (10)	7.9±4.9 (8)	9.6±3.5 (9)	12.9±5.3 (10)
プラセボ群との差**	—	3.5±2.4	8.2±2.9	7.3±3.3	9.0±2.6	12.3±3.9
95%信頼区間**	—	1.2 : 5.8	5.5 : 10.9	3.9 : 10.6	6.5 : 11.4	8.7 : 15.9
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	2.60±2.89 (40)		3.50±2.96 (41)	5.66±4.15 (38)	5.59±3.51 (39)	
プラセボ群との差***	—		0.91±0.65	3.00±0.82	3.00±0.73	
95%信頼区間***	—		-0.38 : 2.20	1.36 : 4.64	1.54 : 4.45	
投与期間第 2 週の変化量*（n）	2.41±1.96 (39)		3.46±2.29 (39)	5.16±3.43 (38)	5.04±3.20 (39)	
プラセボ群との差***	—		1.05±0.48	2.76±0.64	2.65±0.60	
95%信頼区間***	—		0.09 : 2.01	1.47 : 4.05	1.44 : 3.85	
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	1.73±1.88 (63)			6.40±4.73 (67)		
プラセボ群との差***	—			4.69±0.63		
95%信頼区間***	—			3.45 : 5.93		
投与期間第 2 週の変化量*（n）	1.79±1.78 (63)			5.00±3.20 (65)		
プラセボ群との差***	—			3.22±0.46		
95%信頼区間***	—			2.32 : 4.13		
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）				4.55±3.63 (339)		
投与期間第 2 週の変化量*（n）				4.01±3.10 (337)		

*：平均値±標準偏差（回）
**：変化量の平均値の差及びその両側 95%信頼区間（下限：上限）
***：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による最小二乗平均値±標準誤差及びその両側 95%信頼区間（下限：上限）（国内第 II 相試験（AJG533/ET1）は高投与量群から閉手順）
Source：AJG533/CP1 総括報告書 (5.3.3.2-1) 表 14.2.1-2、表 14.2.1-3、AJG533/ET1 総括報告書 (5.3.5.1-1) 表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-2、AJG533/CT1 総括報告書 (5.3.5.1-3) 表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-2、AJG533/LT1 総括報告書 (5.3.5.2-2) 表 11.4.1-1

(2)　完全自発排便回数の変化量

国内 4 試験（国内第 I 相試験（AJG533/CP1）は反復投与試験）における観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び投与期間第 2 週の完全自発排便回数を表 2.7.3.3-14 に、投与期間第 1 週及び投与期間第 2 週の完全自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.3-15 に示した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における投与期間第 1 週の完全自発排便回数の変化量は、プラセボ群 0.2±1.1 回（平均値±標準偏差、以下同様）、2.5 mg 群 0.9±1.1 回、5 mg 群 5.2±4.6 回、10 mg 群 5.8±5.1 回、15 mg 群 3.8±3.9 回、20 mg 群 7.6±5.5 回であり、5 mg 群までは用量増加に従い完全自発排便回数の増加が認められたが、5 mg を超える用量では頭打ちの傾向がみられた。また、5 mg 以上の AJG533 群でプラセボ群に比し有意な完全自発排便回数の増加が認められた。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における投与期間第 1 週の完全自発排便回数の変化量は、プラセボ群 1.48±1.85 回、5 mg 群 1.99±2.95 回、10 mg 群 3.39±3.55 回、15 mg 群 3.82±3.58 回であり、15 mg 群まで用量増加に従い完全自発排便回数の増加が認められた。また、10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して有意に増加していることが示された。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における投与期間第 1 週の完全自発排便回数の変化量は、プラセボ群 0.62±1.44 回、10 mg 群 3.39±3.86 回であり、10 mg 群の変化量は、プラセボ群に対して有意に大きかった。

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）ともに、10 mg 群における投与期間第 1 週の完全自発排便回数の変化量はプラセボ群に対して有意に大きく、完全自発排便回数の改善が認められた。投与期間第 2 週においても同様の結果であった。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における投与期間第 1 週の完全自発排便回数の変化量は 2.54±3.18 回であり、完全自発排便回数の改善が認められた。投与期間第 2 週においても同様の結果であった。

表 2.7.3.3-14　国内 4 試験における完全自発排便回数

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（PPS）						
観察期間第 2 週	0.4±0.5（10）	0.3±0.7（10）	0.5±0.5（10）	0.6±0.7（9）	0.1±0.3（9）	0.2±0.4（10）
投与期間第 1 週	0.6±1.3（10）	1.2±1.3（10）	5.7±4.5（10）	6.3±5.1（8）	3.9±3.9（9）	7.8±5.4（10）
投与期間第 2 週	0.8±1.3（10）	0.8±1.5（10）	7.0±6.1（10）	5.4±4.2（8）	4.1±3.8（9）	8.1±7.0（10）
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）						
観察期間第 2 週	0.75±1.01（40）		0.65±0.95（43）	0.56±0.75（39）	0.27±0.63（41）	
投与期間第 1 週	2.23±2.22（40）		2.65±2.83（41）	3.95±3.77（38）	4.10±3.83（39）	
投与期間第 2 週	2.08±2.28（39）		2.72±2.60（39）	4.11±3.42（38）	3.75±3.39（39）	
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）						
観察期間第 2 週	0.48±0.84（63）			0.55±0.85（69）		
投与期間第 1 週	1.10±1.66（63）			3.96±3.98（67）		
投与期間第 2 週	1.33±1.66（63）			3.57±3.26（65）		
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）						
観察期間第 2 週				0.40±0.72（340）		
投与期間第 1 週				2.94±3.31（339）		
投与期間第 2 週				2.79±3.02（337）		

平均値±標準偏差（回）、（n）

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-1、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 14.2.2-1

表 2.7.3.3-15　国内 4 試験における完全自発排便回数の変化量

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（PPS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	0.2±1.1 (10)	0.9±1.1 (10)	5.2±4.6 (10)	5.8±5.1 (8)	3.8±3.9 (9)	7.6±5.5 (10)
プラセボ群との差**	—	0.7±1.1	5.0±3.4	5.6±3.5	3.6±2.8	7.4±4.0
95%信頼区間**	—	-0.4 : 1.8	1.8 : 8.2	2.0 : 9.1	0.9 : 6.3	3.7 : 11.1
投与期間第 2 週の変化量*（n）	0.4±1.0 (10)	0.5±1.6 (10)	6.5±6.1 (10)	4.9±4.4 (8)	4.0±3.8 (9)	7.9±7.2 (10)
プラセボ群との差**	—	0.1±1.3	6.1±4.4	4.5±3.0	3.6±2.7	7.5±5.2
95%信頼区間**	—	-1.1 : 1.3	2.0 : 10.2	1.5 : 7.5	1.0 : 6.2	2.7 : 12.3
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	1.48±1.85 (40)		1.99±2.95 (41)	3.39±3.55 (38)	3.82±3.58 (39)	
プラセボ群との差***	—		0.51±0.55	1.98±0.64	2.53±0.65	
95%信頼区間***	—		-0.58 : 1.60	0.69 : 3.28	1.23 : 3.83	
投与期間第 2 週の変化量*（n）	1.31±1.96 (39)		2.08±2.62 (39)	3.55±3.23 (38)	3.47±3.27 (39)	
プラセボ群との差***	—		0.76±0.53	2.29±0.61	2.25±0.63	
95%信頼区間***	—		-0.29 : 1.81	1.07 : 3.52	0.99 : 3.50	
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）	0.62±1.44 (63)			3.39±3.86 (67)		
プラセボ群との差***	—			2.77±0.51		
95%信頼区間***	—			1.76 : 3.78		
投与期間第 2 週の変化量*（n）	0.86±1.45 (63)			2.98±3.10 (65)		
プラセボ群との差***	—			2.13±0.43		
95%信頼区間***	—			1.28 : 2.98		
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）						
投与期間第 1 週の変化量*（n）				2.54±3.18 (339)		
投与期間第 2 週の変化量*（n）				2.39±2.93 (337)		

*：平均値±標準偏差（回）
**：変化量の平均値の差及びその両側 95%信頼区間（下限：上限）
***：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による最小二乗平均値±SE 及びその両側 95%信頼区間（下限：上限）（国内第 II 相試験（AJG533/ET1）は高投与量群から閉手順）
Source: AJG533/CP1 総括報告書 (5.3.3.2-1) 表 14.2.1-2、表 14.2.1-3、AJG533/ET1 総括報告書 (5.3.5.1-1) 表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.2-11、AJG533/CT1 総括報告書 (5.3.5.1-3) 表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.2-11、AJG533/LT1 総括報告書 (5.3.5.2-2) 表 11.4.1-5

(3)　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

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）においては、1 週間当たりの自発排便回数、完全自発排便回数が、観察期間第 2 週より 1 回以上改善し、かつ 3 回以上である被験者を、それぞれ自発排便回数におけるレスポンダー及び完全自発排便回数におけるレスポンダーと定義し、その割合について検討を行った（表 2.7.3.3-16、表 2.7.3.3-17）。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）において投与期間第 1 週の自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群 72.5%（29/40 例）、5 mg 群 82.9%（34/41 例）、10 mg 群 94.7%（36/38 例）、15 mg 群 92.3%（36/39 例）であった。10 mg 群までは用量増加に伴い高い値を示し、10 mg 群及び 15 mg 群はプラセボ群に対して有意差が認められた（10 mg 群：p=0.0132、15 mg 群：

p=0.0367）。投与期間第 1 週の完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群 42.5%（17/40 例）、5 mg 群 41.5%（17/41 例）、10 mg 群 60.5%（23/38 例）、15 mg 群 61.5%（24/39 例）であった。プラセボ群と 5 mg 群、10 mg 群と 15 mg 群はほぼ同じ値を示した。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）において投与期間第 1 週の自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群 60.3%（38/63 例）、10 mg 群 94.0%（63/67 例）であり、10 mg 群の自発排便回数におけるレスポンダーの割合はプラセボ群に対して有意に高かった（p<0.0001）。投与期間第 1 週の完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合は、プラセボ群 17.5%（11/63 例）、10 mg 群 52.2%（35/67 例）であり、10 mg 群の完全自発排便回数におけるレスポンダーの割合はプラセボ群に対して有意に高かった（p<0.0001）。

10 mg 群における投与期間第 1 週の自発排便回数のレスポンダーの割合は国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともに、プラセボ群に対して有意に大きく、投与期間第 2 週においても同様の結果であった。10 mg 群における投与期間第 1 週の完全自発排便回数のレスポンダーの割合について、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）ではプラセボ群に対して有意な差が認められなかったが、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）ではプラセボ群に対して有意に大きかった。投与期間第 2 週においては国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともに、10 mg 群における完全自発排便回数のレスポンダーの割合がプラセボ群に対して有意に大きかった。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）において投与期間第 1 週の自発排便回数におけるレスポンダーの割合は 83.5%（95%信頼区間：79.16～87.05%、以下同様）、完全自発排便回数のレスポンダーの割合は 45.7%（40.50～51.04）であった。

表 2.7.3.3-16　自発排便回数のレスポンダー〔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）〕

	プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）				
投与期間第 1 週				
N	40	41	38	39
レスポンダー	29 (72.5)	34 (82.9)	36 (94.7)	36 (92.3)
95%信頼区間	57.17 - 83.89	68.74 - 91.47	82.71 - 98.54	79.68 - 97.35
Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—	p=0.2951	p=0.0132	p=0.0367
投与期間第 2 週				
N	39	39	38	39
レスポンダー	29 (74.4)	34 (87.2)	37 (97.4)	37 (94.9)
95%信頼区間	58.92 - 85.43	73.29 - 94.40	86.51 - 99.53	83.11 - 98.58
Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—	p=0.2501	p=0.0068	p=0.0249
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）				
投与期間第 1 週				
N	63		67	
レスポンダー	38 (60.3)		63 (94.0)	
95%信頼区間	47.98 – 71.47		85.63 – 97.65	
Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—		p<0.0001	
投与期間第 2 週				
N	63		65	
レスポンダー	40 (63.5)		60 (92.3)	
95%信頼区間	51.15 – 74.28		83.22 – 96.67	
Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—		p<0.0001	
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）				
投与期間第 1 週				
N			339	
レスポンダー			283 (83.5)	
95%信頼区間			79.16 - 87.05	
投与期間第 2 週				
N			337	
レスポンダー			278 (82.5)	
95%信頼区間			78.08 - 86.18	

例数（%）

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-14、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-14、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-2

表 2.7.3.3-17　完全自発排便回数のレスポンダー〔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）〕

		プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）					
投与期間第 1 週					
	N	40	41	38	39
	レスポンダー	17 (42.5)	17 (41.5)	23 (60.5)	24 (61.5)
	95%信頼区間	28.51 - 57.80	27.76 - 56.63	44.72 - 74.40	45.90 - 75.11
	Fisher's Exact Test （対プラセボ）	-	p=1.0000	p=0.1209	p=0.1165
投与期間第 2 週					
	N	39	39	38	39
	レスポンダー	14 (35.9)	19 (48.7)	24 (63.2)	21 (53.8)
	95%信頼区間	22.74 - 51.58	33.87 - 63.80	47.28 - 76.62	38.57 - 68.43
	Fisher's Exact Test （対プラセボ）	-	p=0.3594	p=0.0229	p=0.1716
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）					
投与期間第 1 週					
	N	63		67	
	レスポンダー	11 (17.5)		35 (52.2)	
	95%信頼区間	10.04 – 28.62		40.49 – 63.75	
	Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—		p<0.0001	
投与期間第 2 週					
	N	63		65	
	レスポンダー	14 (22.2)		35 (53.8)	
	95%信頼区間	13.73 – 33.91		41.85 – 65.41	
	Fisher's Exact Test （対プラセボ）	—		p=0.0003	
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）					
投与期間第 1 週					
	N			339	
	レスポンダー			155 (45.7)	
	95%信頼区間			40.50 - 51.04	
投与期間第 2 週					
	N			337	
	レスポンダー			146 (43.3)	
	95%信頼区間			38.14 - 48.66	

例数（%）
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-15、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-15、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-6

（4）　24 時間、48 時間以内の自発排便

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復投与試験、第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）において、初回治験薬投与後 24 及び 48 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合を表 2.7.3.3-18 に示した。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における初回治験薬投与後 24 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合は、プラセボ群 40.0%（4/10 例）、2.5 mg 群、5 mg 群及び 20 mg 群 100.0%（10/10 例）、10 mg 群 100.0%（9/9 例）、15 mg 群 88.9%（8/9 例）であり、AJG533 群では 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。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における初回治験薬投与後 24 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合は、プラセボ群 47.5%（19/40 例）、5 mg 群 60.5%（26/43 例）、10 mg 群 89.7%（35/39 例）、15 mg 群 92.7%（38/41 例）であり、10 mg 群及び 15 mg 群は、プラセボ群に対して有意に高い割合を示した（10 mg 群：p<0.0001、15 mg 群：p<0.0001）。初回治験薬投与後 48 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合は、プラセボ群 70.0%（28/40 例）、5 mg 群 81.4%（35/43 例）、

10 mg 群 97.4%（38/39 例）、15 mg 群 95.1%（39/41 例）であり、24 時間以内と同様に、10 mg 群、15 mg 群は、プラセボ群に対して有意に高い割合を示した（10 mg 群：p=0.0015、15 mg 群：p=0.0032）。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における初回治験薬投与後 24 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合は、プラセボ群 41.3%（26/63 例）、10 mg 群 85.5%（59/69 例）であり、10 mg 群の 24 時間以内の自発排便患者の割合は、プラセボ群に対して有意に高かった（p<0.0001）。初回治験薬投与後 48 時間以内に自発排便が発現した患者の割合は、プラセボ群 69.8%（44/63 例）、10 mg 群 92.8%（64/69 例）であり、10 mg 群の 48 時間以内の自発排便患者の割合は、24 時間以内と同様に、プラセボ群に対して有意に高かった（p=0.0012）。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともに、初回治験薬投与後 24 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合は 10 mg 群でプラセボ群に対して有意に大きく、初回治験薬投与後 48 時間以内でも同様の結果であった。

表 2.7.3.3-18　初回治験薬投与後 24 及び 48 時間以内に自発排便が発現した被験者の割合〔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）〕

	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2（PPS）						
N	10	10	10	9	9	10
初回投与 24 時間以内	4 (40.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	8 (88.9)	10 (100.0)
初回投与 48 時間以内	7 (70.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	9 (100.0)	9 (100.0)	10 (100.0)
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）						
N	40		43	39	41	
初回投与 24 時間以内	19 (47.5)		26 (60.5)	35 (89.7)	38 (92.7)	
Fisher's exact test（対プラセボ）	—		p=0.2748	p<0.0001	p<0.0001	
初回投与 48 時間以内	28 (70.0)		35 (81.4)	38 (97.4)	39 (95.1)	
Fisher's exact test（対プラセボ）	—		p=0.3054	p=0.0015	p=0.0032	
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）						
N	63			69		
初回投与 24 時間以内	26 (41.3)			59 (85.5)		
Fisher's exact test（対プラセボ）	—			p<0.0001		
初回投与 48 時間以内	44 (69.8)			64 (92.8)		
Fisher's exact test（対プラセボ）	—			p=0.0012		

例数（%）
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.4.4.1-1、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-5、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-5

(5)　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度

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）において、各期間で排便の認められた被験者を対象に、7 カテゴリにて評価される Bristol 便形状スケールの 1 週間当たりの中央値を評価スケール値とした評価を行った（表 2.7.3.3-19）。また、各期間のプラセボ群と AJG533 各投与群の 2 群間における Wilcoxon 順位和検定を行った。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における Bristol 便形状スケールの 1 週間当たりの中央値は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群の順に、観察期間第 2 週は 2.2±1.0（平均値±標準偏差、以下同様）、2.0±1.1、2.2±1.1、2.5±1.2、投与期間第 1 週は 2.8±1.2、3.4±1.5、4.0±1.2、4.5±1.5 であった。用量増加に伴い大きな値を示し、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差が認められた（10 mg 群：$p<0.0001$、15 mg 群：$p<0.0001$）。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における Bristol 便形状スケールの 1 週間当たりの中央値は、観察期間第 2 週はプラセボ群 2.1±1.2、10 mg 群 2.4±1.1、投与期間第 1 週はプラセボ群 2.5±1.2、10 mg 群 4.4±1.3 であり、10 mg 群の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値はプラセボ群に対して有意に大きかった（$p<0.0001$）。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともに、投与期間第 1 週において 10 mg 群の Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値はプラセボ群に対して有意に大きかった。投与期間第 2 週においても同様の結果であった。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における Bristol 便形状スケールの 1 週間当たりの中央値は、観察期間第 2 週 2.05±1.02、投与期間第 1 週 3.88±1.50 であり便硬度の改善が認められた。

表 2.7.3.3-19　Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度（中央値）〔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）〕

		プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）					
観察期間第 2 週					
	N	33	40	33	39
	便形状スケール	2.2±1.0	2.0±1.1	2.2±1.1	2.5±1.2
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－	p=0.4323	p=0.9784	p=0.1949
投与期間第 1 週					
	N	38	41	38	38
	便形状スケール	2.8±1.2	3.4±1.5	4.0±1.2	4.5±1.5
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－	p=0.0790	p<0.0001	p<0.0001
投与期間第 2 週					
	N	37	38	38	38
	便形状スケール	2.8±1.3	3.6±1.4	4.2±1.1	4.4±1.3
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－	p=0.0164	p<0.0001	p<0.0001
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）					
観察期間第 2 週					
	N	55		62	
	便形状スケール	2.1±1.2		2.4±1.1	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－		p=0.0740	
投与期間第 1 週					
	N	61		66	
	便形状スケール	2.5±1.2		4.4±1.3	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－		p<0.0001	
投与期間第 2 週					
	N	61		64	
	便形状スケール	2.7±1.4		4.2±1.2	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	－		p<0.0001	
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）					
観察期間第 2 週					
	N			277	
	便形状スケール			2.05±1.02	
投与期間第 1 週					
	N			334	
	便形状スケール			3.88±1.50	
投与期間第 2 週					
	N			330	
	便形状スケール			3.80±1.44	

1 週間当たり中央値の平均値±標準偏差

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-17、表 11.4.1.2-18、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-17、表 11.4.1.2-18、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-10

（6）　便秘の重症度

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）において、週ごとに便秘の重症度を評価した結果を表 2.7.3.3-20 に示した。また、各期間のプラセボ群と AJG533 各投与群の 2 群間における Wilcoxon 順位和検定を行った。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における便秘の重症度は、プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群の順に、観察期間第 2 週は 2.7±0.8（平均値±標準偏差、以下同様）、2.7±0.9、2.9±0.7、2.8±0.9、投与期間第 1 週は 1.9±1.1、1.7±1.1、1.4±1.1、1.1±1.0 であった。用量増加に伴い小さな値を示し、10 mg 群及び 15 mg 群において、プラセボ群に対して有意差が認められた（10 mg 群：p=0.0224、15 mg 群：p=0.0018）。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における便秘の重症度は、観察期間第 2 週はプラセボ群 2.7±0.8、10 mg 群 2.7±0.8、投与期間第 1 週はプラセボ群 2.3±1.0、10 mg 群 1.1±1.1 であった。10 mg 群の便秘の重症度評価はプラセボ群に対して有意に低かった（p<0.0001）。

10 mg 群における投与期間第 1 週の便秘の重症度について、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともにプラセボ群に対して有意に改善した。投与期間第 2 週においては国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では 10 mg 群のプラセボ群に対する有意な差はみられなかったが、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では、プラセボ群に対して有意に重症度が改善した。

表 2.7.3.3-20　便秘の重症度〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

		プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）					
観察期間第 2 週					
	N	40	43	39	41
	便秘の重症度	2.7±0.8	2.7±0.9	2.9±0.7	2.8±0.9
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—	p=0.7825	p=0.3985	p=0.8831
投与期間第 1 週					
	N	39	41	39	39
	便秘の重症度	1.9±1.1	1.7±1.1	1.4±1.1	1.1±1.0
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—	p=0.3838	p=0.0224	p=0.0018
投与期間第 2 週					
	N	38	39	38	39
	便秘の重症度	1.8±1.2	1.6±1.1	1.4±1.0	1.2±1.0
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—	p=0.4811	p=0.1120	p=0.0172
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）					
観察期間第 2 週					
	N	63		69	
	便秘の重症度	2.7±0.8		2.7±0.8	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—		p=0.8940	
投与期間第 1 週					
	N	63		66	
	便秘の重症度	2.3±1.0		1.1±1.1	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—		p<0.0001	
投与期間第 2 週					
	N	62		62	
	便秘の重症度	2.1±1.1		1.0±1.0	
	Wilcoxon 順位和検定（対プラセボ）	—		p<0.0001	

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-21、表 11.4.1.2-22、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-21、表 11.4.1.2-22

（7）　救済薬の使用状況

国内 4 試験では、連続して 72 時間以上排便が認められない場合に限りビサコジル坐剤 10mg を救済薬として使用することを可とした。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）において、観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合を表 2.7.3.3-21 に示した。国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の反復投与試験では、いずれの投与群においても 2 週間の投与期間中に救済薬の使用はみられなかった。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における観察期間第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群 22.5%（9/40 例）、5 mg 群 16.3%（7/43 例）、10 mg 群 25.6%（10/39 例）、15 mg 群 17.1%（7/41 例）であり、投与期間第 1 週では、プラセボ群 15.0%（6/40 例）、5 mg 群 4.7%（2/43

例）、10 mg 群 2.6%（1/39 例）、15 mg 群 4.9%（2/41 例）であった。救済薬を使用した被験者の割合は、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、AJG533 投与群は、投与期間を通じてプラセボ群よりも低い値を示した。AJG533 各投与群間では、大きな違いは認められなかった。

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における観察期間第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合は、プラセボ群 19.0%（12/63 例）、10 mg 群 14.5%（10/69 例）であり、投与期間第 1 週では、プラセボ群 6.3%（4/63 例）、10 mg 群 1.4%（1/69 例）と、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。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）ともに、救済薬を使用した被験者の割合はプラセボ群並びに 10 mg 群で観察期間に比べ治験薬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。

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における観察期間第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合は、25.6%（87/340 例）であり、投与期間第 1 週では、7.7%（26/339 例）と救済薬を使用した被験者の割合は減少した。

表 2.7.3.3-21　観察期間第 2 週、投与期間第 1 週及び第 2 週に救済薬を使用した被験者の割合〔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）〕

	プラセボ	5 mg	10 mg	15 mg
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）（FAS）				
観察期間第 2 週				
N	40	43	39	41
救済薬使用	9（22.5）	7（16.3）	10（25.6）	7（17.1）
投与期間第 1 週				
N	40	43	39	41
救済薬使用	6（15.0）	2（4.7）	1（2.6）	2（4.9）
投与期間第 2 週				
N	39	39	38	39
救済薬使用	4（10.3）	1（2.6）	2（5.3）	1（2.6）
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）（FAS）				
観察期間第 2 週				
N	63		69	
救済薬使用	12（19.0）		10（14.5）	
投与期間第 1 週				
N	63		69	
救済薬使用	4（6.3）		1（1.4）	
投与期間第 2 週				
N	63		65	
救済薬使用	7（11.1）		2（3.1）	
国内長期投与試験（AJG533/LT1）（FAS）				
観察期間第 2 週				
N			340	
救済薬使用			87 (25.6)	
投与期間第 1 週				
N			339	
救済薬使用			26 (7.7)	
投与期間第 2 週				
N			337	
救済薬使用			24 (7.1)	

例数（%）

AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.2-16、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.2-16、AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-15

2.7.3.3.3　部分集団における結果の比較

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、観察期間第 2 週の便秘の重症度及び 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結果を表 2.7.3.3-22 に示した。

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）、観察期間第 2 週の便秘の重症度（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。

表 2.7.3.3-22　投与期間第 1 週における自発排便回数の変化量の部分集団解析（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

背景項目	区分	プラセボ			10 mg				
		例数	変化量	両側 95% 信頼区間	例数	変化量	両側 95% 信頼区間	プラセボ群との差	両側 95% 信頼区間
性別	男	11	1.3	0.5 - 2.0	12	5.3	2.7 - 8.0	4.1	1.4 - 6.7
	女	52	1.8	1.3 - 2.4	55	6.6	5.3 - 7.9	4.8	3.4 - 6.2
年齢（歳）	65 未満	58	1.6	1.2 - 2.0	61	6.2	5.0 - 7.4	4.5	3.2 - 5.8
	65 以上	5	3.0	-1.7 - 7.7	6	8.8	4.1 - 13.6	5.8	0.0 - 11.6
BMI（kg/m^2）	25 未満	55	1.8	1.3 - 2.3	62	6.5	5.2 - 7.7	4.6	3.3 - 6.0
	25 以上	8	1.1	-0.1 - 2.3	5	5.8	1.0 - 10.6	4.7	1.4 - 7.9
合併症	なし	27	1.6	0.8 - 2.3	24	4.8	3.2 - 6.4	3.3	1.6 - 4.9
	あり	36	1.9	1.2 - 2.5	43	7.3	5.7 - 8.8	5.4	3.7 - 7.2
既往歴	なし	52	1.7	1.2 - 2.3	57	6.5	5.2 - 7.9	4.8	3.3 - 6.3
	あり	11	1.7	0.6 - 2.9	10	5.7	4.1 - 7.3	4.0	2.2 - 5.8
IBS 便秘型	なし	50	1.9	1.3 - 2.4	45	6.4	4.9 - 7.9	4.5	3.0 - 6.1
	あり	13	1.2	0.4 - 2.0	22	6.4	4.7 - 8.2	5.2	2.9 - 7.5
救済薬使用	なし	51	1.6	1.1 - 2.2	57	6.4	5.1 - 7.7	4.8	3.4 - 6.2
	あり	12	2.1	0.8 - 3.4	10	6.3	3.1 - 9.5	4.2	1.2 - 7.2
自発排便回数	0	8	1.6	0.5 - 2.7	6	3.3	0.6 - 6.0	1.7	-0.6 - 4.0
	1	15	2.6	1.1 - 4.1	18	7.4	5.4 - 9.4	4.8	2.3 - 7.3
	2	30	1.5	1.0 - 2.0	27	7.1	4.8 - 9.5	5.7	3.4 - 7.9
	3	8	1.0	-1.0 - 3.0	16	5.2	3.5 - 6.9	4.2	1.6 - 6.9
	4	2	2.5	-3.9 - 8.9	0	-	-	-	-

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.1-4

表 2.7.3.3-22　投与期間第 1 週における自発排便回数の変化量の部分集団解析（FAS）〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕　（続き）

背景項目	区分	プラセボ			10 mg				
		例数	変化量	両側 95%信頼区間	例数	変化量	両側 95%信頼区間	プラセボ群との差	両側 95%信頼区間
治験実施医療機関*	A	6	2.3	0.3 - 4.4	5	6.8	2.7 - 10.9	4.5	0.9 - 8.1
	B	2	2.5	-3.9 - 8.9	2	8.5	-10.6 - 27.6	6.0	-0.8 - 12.8
	C	7	0.9	-0.4 - 2.1	8	7.1	2.6 - 11.7	6.3	1.7 - 10.9
	D	3	1.3	-1.5 - 4.2	4	6.0	4.7 - 7.3	4.7	2.8 - 6.6
	E	5	2.2	-0.9 - 5.3	5	7.2	0.9 - 13.5	5.0	-0.8 - 10.8
	F	3	4.7	-5.4 - 14.7	2	7.0	-18.4 - 32.4	2.3	-8.4 - 13.0
	G	2	0.0	-	3	10.0	-3.1 - 23.1	10.0	-2.6 - 22.6
	H	5	3.0	1.5 - 4.5	6	7.9	3.1 - 12.7	4.9	0.1 - 9.7
	I	3	3.7	-1.5 - 8.8	2	7.5	-49.7 - 64.7	3.8	-7.9 - 15.6
	J	10	1.4	0.3 - 2.5	9	4.0	1.3 - 6.7	2.6	0.0 - 5.2
	K	3	0.0	-2.5 - 2.5	5	2.6	1.2 - 4.0	2.6	0.6 - 4.6
	L	3	0.3	-2.5 - 3.2	3	9.7	4.5 - 14.8	9.3	5.5 - 13.1
	M	2	2.0	-10.7 - 14.7	3	6.0	-0.6 - 12.6	4.0	-2.7 - 10.7
	N	3	1.3	-0.1 - 2.8	3	4.3	2.9 - 5.8	3.0	1.7 - 4.3
	O	6	1.0	0.3 - 1.7	7	6.5	-2.2 - 15.2	5.5	-3.1 - 14.0
便秘の重症度	なし	2	6.0	-32.1 - 44.1	1	1.0	-	-5.0	-71.0 - 61.0
	軽度	0	-	-	2	3.0	-22.4 - 28.4	-	-
	中程度	18	1.0	0.1 - 1.9	23	6.2	4.9 - 7.6	5.2	3.6 - 6.9
	重度	33	1.8	1.3 - 2.4	30	6.9	4.8 - 9.0	5.0	3.0 - 7.1
	きわめて重度	9	1.6	0.3 - 2.8	11	6.5	3.1 - 10.0	5.0	1.2 - 8.8
便硬度**	1, 2	40	1.9	1.2 - 2.5	37	6.4	4.6 - 8.2	4.5	2.7 - 6.4
	3, 4, 5	15	1.4	0.5 - 2.3	24	7.1	5.6 - 8.7	5.7	3.7 - 7.8
	6, 7	0	-	-	0	-	-	-	-

*治験実施医療機関　A:堂島内科・消化器内科クリニック、B:北進内科胃腸科クリニック、C:畠山内科胃腸科クリニック、D:井上胃腸内科クリニック、E:仁愛堂クリニック、F:関内鈴木クリニック、G:かねこ大腸肛門クリニック、H:かわもと胃腸内科クリニック、I:川崎幸クリニック、J:ことに・メディカル・サポート・クリニック、K:久我山クリニック、L:おおしま内科胃腸科クリニック、M:彩のクリニック、N:多摩メディカルクリニック、O:横浜みのるクリニック

** Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度：1.硬くてコロコロの兎糞状の（排便困難な）便、2.ソーセージ状であるがでこぼこした（塊状の）便、3.表面にひび割れのあるソーセージ状の便、4.表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、又は蛇のようなとぐろを巻く便、5.はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便、6.端がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便、7.水様で、固形物を含まない液体状の便

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 14.2.1-4

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

(1)　用法について

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[4]。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、胆汁酸が放出される前に投与されることが望ましい。コレステロールから胆汁酸が合成される際の中間体である 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国内第 I 相試験（AJG533/CP1）において確認されている。また、当該試験において、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、朝食を食べる習慣のない患者も多数いると推定されることから、食前投与を設定した。

(2)　用量について

慢性便秘患者を対象に、本剤の初期投与量を 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 週間の国内長期投与試験（AJG533/LT1）を実施した。その結果、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（表 2.7.3.2-16、表 2.7.3.2-17）。また、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（表 2.7.3.2-18）。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（表 2.7.3.2-20）。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（図 2.7.3.2-5）。投与期間第 4 週、第 12 週、第 24 週、第 36 週及び第 52 週に評価した JPAC-QOL 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 QOL がより改善する傾向を示した（表 2.7.3.2-23）。

52 週間における治験薬投与量パターンは、「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又は減量を行っていた（表 2.7.3.4-1）。52 週間投与における最終 4 週間の投与量は、「5 mg」が 29.9%、「10 mg」が 32.6%、「15 mg」が 36.1%、「5 mg、10 mg」が 0.7%、「10 mg, 15 mg」が 0.7%であった（表 2.7.3.4-2）。

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 5 mg に減量した後

も良好な有効性が認められた（表 2.7.3.4-3）。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〔表 2.7.4.2-52、表 2.7.4.2-55 参照〕。

また、52 週間投与の最終 4 週間に 15 mg を服用していた被験者の投与期間第 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 回であり、5 mg（2.92～3.28 回）及び 10 mg（3.06～3.43 回）と比べ大きな違いはなかった。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 回であり、5 mg の 1.79±0.78 回、10 mg の 1.58±0.88 回に比べて低かった。これらのことから、自発排便回数の非常に少ない重症の患者では、本剤を 15 mg に増量することで良好な自発排便回数が維持できるものと考えられた（表 2.7.3.4-3）。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（表 2.7.3.3-9）。

これらのことから、症状により適宜増減を設定した。

表 2.7.3.4-1　治験薬投与量パターンの割合（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

症例数	340
10mg	64（18.8）
5mg, 10mg	119（35.0）
10mg, 15mg	131（38.5）
5mg, 10mg, 15mg	26（7.6）
その他	0

例数（%）
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-26

表 2.7.3.4-2　52 週間投与における最終 4 週間の投与量のパターンの割合（FAS）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

症例数	291
5mg	87 (29.9)
10mg	95 (32.6)
15mg	105 (36.1)
5mg, 10mg	2 (0.7)
10mg, 15mg	2 (0.7)
5mg, 10mg, 15mg	0 (0.0)
その他	0 (0.0)

例数（%）
中止例を除く
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-27

表 2.7.3.4-3　52 週間投与の最終 4 週間に投与量の変更のなかった被験者における投与量別の自発排便回数及び観察期間第 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	観察期間第 2 週からの自発排便回数の変化量
観察期間第 2 週				
	5mg	87	1.79±0.78	-
	10mg	95	1.58±0.88	-
	15mg	105	1.06±1.00	-
投与期間第 49 週				
	5mg	87	4.89±2.08	3.09±2.28
	10mg	95	4.92±2.36	3.34±2.37
	15mg	105	4.58±3.02	3.52±2.99
投与期間第 50 週				
	5mg	87	4.71±2.15	2.92±2.32
	10mg	95	5.01±2.08	3.43±2.07
	15mg	105	4.40±2.74	3.34±2.66
投与期間第 51 週				
	5mg	86	4.83±2.32	3.03±2.46
	10mg	95	4.64±2.26	3.06±2.26
	15mg	105	4.32±2.56	3.27±2.51
投与期間第 52 週				
	5mg	56	5.06±2.06	3.28±2.26
	10mg	61	4.67±2.19	3.08±2.12
	15mg	67	4.04±2.72	3.00±2.61

平均値±標準偏差
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-28、表 11.4.1-29

以上の結果を踏まえ、有効性の観点からは、本剤の用法・用量を以下のように設定することは妥当と判断した。

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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

本剤を 1 日 1 回 52 週間経口投与（初期投与量 10 mg/回/日、7 日経過後、症状に応じて 5 mg、10 mg、15 mg/回/日の間で適宜増減）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。

投与期間各週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を表 2.7.3.5-1 に示した。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。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。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。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。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。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。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。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。JPAC-QOL 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。

以上、本剤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 2.7.3.5-1　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

2.7.3.6 付録

表 2.7.3.6-1 国内臨床試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約

試験区分 試験番号	試験 施設数 実施国	登録開始日* 試験完了日* 割付例数／ 目標例数	デザイン 対照の種類	投与群 投与方法	試験の目的	本登録（無作為化） ／投与完了被験者 数	投与 期間	男性／女性 年齢****	診断 選択基準	有効性の主たる エンドポイント
第 I 相試験 AJG533/CP1	1 施設 国内	2013.04.08 2013.10.24 ［単回**］ 60/60 例 ［反復］ 59***/60 例	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増 クロスオーバー（食事の影響）	［単回**］ ・2.5 mg ・5 mg ・10 mg ・15 mg ・20 mg ・プラセボ ［反復］ ・2.5 mg ・5 mg ・10 mg ・15 mg ・20 mg ・プラセボ 1 日 1 回 朝食前 経口投与 （食事の影響:朝食抜き）	安全性 薬物動態 薬力学 有効性 食事の影響	［単回**］ 2.5 mg：10/10 例 5 mg：10/10 例 10 mg：10/10 例 15 mg：10/10 例 20 mg：10/9 例 プラセボ：10/10 例 ［反復］ 2.5 mg：10/10 例 5 mg：10/10 例 10 mg：9***/8 例 15 mg：10/10 例 20 mg：10/10 例 プラセボ：10/10 例	［単回**］ 1 日 ［反復］ 14 日	［単回**］ 2.5 mg：5/5 例 39.2±10.3 歳 5 mg：4/6 例 36.5±14.4 歳 10 mg：7/3 例 42.3±8.5 歳 15 mg：7/3 例 38.8±11.7 歳 20 mg：2/7 例 30.4±8.3 歳 プラセボ：1/9 例 36.6±10.7 歳 ［反復］ 2.5 mg：4/6 例 31.2±7.7 歳 5 mg：7/3 例 36.9±10.1 歳 10 mg：5/4 例 32.2±10.7 歳 15 mg：5/4 例 32.6±11.4 歳 20 mg：5/5 例 31.0±8.3 歳 プラセボ：5/5 例 35.3±11.9 歳	慢性便秘患者 ・自発排便回数：平均 3 回/週未満 ・排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する ①排便の 25%以上にいきみ ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便 ③排便の 25%以上に残便感	以下の項目を中心に探索的に評価 ・排便、自発排便、完全自発排便回数の変化量 ・初回自発排便発現 ・救済薬の使用状況 ・便硬度、便秘に関する自他覚症状

*：最初の被験者の同意日及び最後の被験者の検査・観察終了日

**：食事の影響試験を含む。

***：10 mg 群において、10 例に割付・投与が行われたが、治験終了後に 1 名が偽名で治験に参加していたことが判明したため、全ての解析から除外した。

****：PPS（年齢：平均値±標準偏差）

表 2.7.3.6-1　国内臨床試験の臨床的有効性及び安全性試験の要約　（続き）

試験区分 試験番号	試験 施設数 実施国	登録開始日* 試験完了日* 割付例数／ 目標例数	デザイン 対照の種類	投与群 投与方法	試験の目的	本登録（無作為化） ／投与完了被験者 数	投与 期間	男性／女性 年齢****	診断 選択基準	有効性の主たる エンドポイント
第 II 相試験 AJG533/ET1	16 施設 国内	2014.07.09 2014.12.27 163/176 例	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	・5 mg ・10 mg ・15 mg ・プラセボ 1 日 1 回 朝食前 経口投与	有効性 安全性 用量反応性	5 mg：43/39 例 10 mg：39/38 例 15 mg：41/38 例 プラセボ：40/39 例	14 日	5 mg：5/38 例 46.1±11.7 歳 10 mg：4/35 例 43.4±13.4 歳 15 mg：9/32 例 43.9±14.3 歳 プラセボ：2/38 例 44.9±12.2 歳	慢性便秘患者 ・自発排便回数：平均 3 回/週未満 ・自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有する ①排便の 25%以上にいきみ ②排便の 25%以上に兎糞状便又は硬便 ③排便の 25%以上に残便感	［主要評価項目］ 投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量
第 III 相試験 AJG533/CT1	16 施設 国内	2015.11.04 2016.06.11 133/120 例	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	・10 mg ・プラセボ 1 日 1 回 朝食前 経口投与	有効性 安全性	10 mg：70/65 例 プラセボ：63/63 例	14 日	10 mg：12/57 例 43.0±13.7 歳 プラセボ：11/52 例 43.8±13.0 歳		［主要評価項目］ 投与期間第 1 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量
長期投与試験 AJG533/LT1	36 施設 国内	2015.10.31 2017.3.15 341/360 例	非盲検	・初期投与量 10 mg ・5 mg、10 mg、15 mg の間で適宜増減 1 日 1 回 朝食前 経口投与	安全性 有効性	10 mg：341/291 例	52 週	10 mg：57/283 例 43.9±12.0 歳		以下の項目を中心に効果の維持を確認 ・自発排便・完全自発排便回数の変化量・レスポンダー ・初回自発排便・完全自発排便発現 ・便硬度 ・排便に関する満足度 ・JPAC-QOL 評価 ・救済薬の使用状況 ・投与量の増減

*：最初の被験者の同意日及び最後の被験者の検査・観察終了日

**：食事の影響試験を含む。

***：10 mg 群において、10 例に割付・投与が行われたが、治験終了後に 1 名が偽名で治験に参加していたことが判明したため、全ての解析から除外した。

****：FAS（年齢：平均値±標準偏差）

表 2.7.3.6-2　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）ステップ 2 の有効性（PPS）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化 / 投与完了被験者数	自発排便回数/変化量の平均値			自発排便回数のプラセボ群との差の平均値 (両側 95%信頼区間)		完全自発排便回数/変化量の平均値			完全自発排便回数のプラセボ群との差の平均値 (両側 95%信頼区間)	
			観察期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	観察期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週
第 I 相試験 AJG533/CP1	プラセボ	10/10 例	1.6 / -	3.0 / 1.4	2.2 / 0.6	- -	- -	0.4 / -	0.6 / 0.2	0.8 / 0.4	- -	- -
	2.5 mg	10/10 例	2.3 / -	7.9 / 5.6	6.4 / 4.1	4.2 (1.8 - 6.6)	3.5 (1.2 - 5.8)	0.3 / -	1.2 / 0.9	0.8 / 0.5	0.7 (-0.4 - 1.8)	0.1 (-1.1 - 1.3)
	5 mg	10/10 例	1.7 / -	10.0 / 8.3	10.5 / 8.8	6.9 (4.7 - 9.1)	8.2 (5.5 - 10.9)	0.5 / -	5.7 / 5.2	7.0 / 6.5	5.0 (1.8 - 8.2)	6.1 (2.0 - 10.2)
	10 mg	9[1)] /8 例	1.8 / -	11.0 / 9.1	9.8 / 7.9	7.7 (4.3 - 11.1)	7.3 (3.9 - 10.6)	0.6 / -	6.3 / 5.8	5.4 / 4.9	5.6 (2.0 - 9.1)	4.5 (1.5 - 7.5)
	15 mg	10/10 例	1.4 / -	10.8 / 9.3	11.0 / 9.6	7.9 (4.8 - 11.1)	9.0 (6.5 - 11.4)	0.1 / -	3.9 / 3.8	4.1 / 4.0	3.6 (0.9 - 6.3)	3.6 (1.0 - 6.2)
	20 mg	10/10 例	1.5 / -	16.1 / 14.6	14.4 / 12.9	13.2 (10.4 - 16.0)	12.3 (8.7 - 15.9)	0.2 / -	7.8 / 7.6	8.1 / 7.9	7.4 (3.7 - 11.1)	7.5 (2.7 - 12.3)

1）：10 mg 群において、10 例に割付・投与が行われたが、治験終了後に 1 名が偽名で治験に参加していたことが判明したため、全ての解析から除外した。
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.2.1-1、表 14.2.1-2、表 14.2.1-3

表 2.7.3.6-3　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）の有効性（FAS）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化 / 投与完了被験者数	自発排便回数/完全自発排便回数の平均値			主たるエンドポイント	副次評価項目 第 1 週のレスポンダー	
			観察期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	第 1 週の自発排便回数の変化量 平均値±標準偏差	自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）	完全自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）
第 II 相試験 AJG533/ET1	プラセボ	40 / 39 例	1.80 / 0.75	4.40 / 2.23	4.23 / 2.08	2.60±2.89	72.5 (57.17 - 83.89)	42.5 (28.51 - 57.80)
	5 mg	43 / 39 例	1.81 / 0.65	5.33 / 2.65	5.28 / 2.72	3.50±2.96	82.9 (68.74 - 91.47)	41.5 (27.76 - 56.63)
	10 mg	39 / 38 例	1.62 / 0.56	7.24 / 3.95	6.74 / 4.11	5.66±4.15	94.7 (82.71 - 98.54)	60.5 (44.72 - 74.40)
	15 mg	41 / 38 例	1.78 / 0.27	7.31 / 4.10	6.76 / 3.75	5.59±3.51	92.3 (79.68 - 97.35)	61.5 (45.90 - 75.11)
				第 1 週の自発排便回数の変化量の投与群間差 [1)] （両側 95%信頼区間）				
				5 mg-プラセボ		0.91 (-0.38 - 2.2)		
				10 mg-プラセボ		3.00 (1.36 - 4.64)		
				15 mg-プラセボ		3.00 (1.54 - 4.45)		

1）：プラセボを対照として、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により調整された「自発排便回数の変化量の差」の推定値及びその両側 95%信頼区間

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.2-14、表 11.4.1.2-15

表 2.7.3.6-4　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）の有効性（FAS）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化 / 投与完了被験者数	自発排便回数/完全自発排便回数の平均値			主たるエンドポイント	副次評価項目 第 1 週のレスポンダー	
			観察期間 第 2 週	投与期間 第 1 週	投与期間 第 2 週	第 1 週の自発排便回数の変化量 平均値±標準偏差	自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）	完全自発排便回数における レスポンダーの割合（%） （両側 95%信頼区間）
第 III 相試験 AJG533/CT1	プラセボ	63 / 63 例	1.70 / 0.48	3.43 /1.10	3.49 / 1.33	1.73±1.88	60.3 (47.98 - 71.47)	17.5 (10.04 - 28.62)
	10 mg	70 / 65 例	1.77 / 0.55	8.19 / 3.96	6.77 / 3.57	6.40±4.73	94.0 (85.63 - 97.65)	52.2 (40.49 - 63.75)
				第 1 週の自発排便回数の変化量の投与群間差 [1)] （両側 95%信頼区間）				
				10 mg-プラセボ		4.69 (3.45 - 5.93)		

1）：プラセボを対照として、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により調整された「自発排便回数の変化量の差」の推定値及びその両側 95%信頼区間
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 11.4.1.1-1、表 11.4.1.1-2、表 11.4.1.2-1、表 11.4.1.2-9、表 11.4.1.2-10、表 11.4.1.2-14、表 11.4.1.2-15

表 2.7.3.6-5　国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有効性（FAS）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化 / 投与完了被験者数		n	自発排便回数	自発排便回数の変化量	自発排便回数のレスポンダーの割合（%）	完全自発排便回数	完全自発排便回数の変化量	完全自発排便回数のレスポンダーの割合（%）
長期投与試験 AJG533/LT1	10 mg	341/291 例	観察期間第 2 週	340	1.47	-	-	0.40	-	-
			投与期間第 1 週	339	6.01	4.55	83.5	2.94	2.54	45.7
			投与期間第 2 週	337	5.48	4.01	82.5	2.79	2.39	43.3
			投与期間第 3 週	335	5.17	3.70	82.4	2.68	2.29	46.9
			投与期間第 4 週	333	5.06	3.60	81.7	2.70	2.32	45.0
			投与期間第 5 週	328	5.34	3.88	85.7	2.86	2.48	47.0
			投与期間第 6 週	325	4.94	3.46	82.2	2.53	2.14	43.7
			投与期間第 7 週	325	4.96	3.49	79.1	2.65	2.27	44.0
			投与期間第 8 週	321	4.96	3.49	83.2	2.49	2.11	40.8
			投与期間第 9 週	319	4.81	3.34	80.9	2.55	2.17	43.9
			投与期間第 10 週	319	4.80	3.33	80.3	2.54	2.15	42.9
			投与期間第 11 週	319	4.85	3.38	82.1	2.59	2.20	46.4
			投与期間第 12 週	319	5.00	3.53	83.4	2.61	2.23	47.6
			投与期間第 13 週	318	4.96	3.49	82.1	2.63	2.24	45.3
			投与期間第 14 週	315	4.94	3.47	83.2	2.68	2.29	45.1
			投与期間第 15 週	314	4.84	3.38	84.7	2.62	2.23	45.5
			投与期間第 16 週	314	4.99	3.52	84.4	2.69	2.31	45.9
			投与期間第 17 週	313	4.96	3.50	85.6	2.76	2.37	50.8
			投与期間第 18 週	313	4.98	3.52	83.7	2.60	2.21	44.1
			投与期間第 19 週	313	4.97	3.51	83.7	2.79	2.40	46.6
			投与期間第 20 週	312	4.85	3.39	82.4	2.58	2.19	42.3
			投与期間第 21 週	309	4.99	3.54	85.1	2.70	2.31	46.3
			投与期間第 22 週	309	4.92	3.47	83.2	2.69	2.30	47.9
			投与期間第 23 週	309	4.92	3.47	84.5	2.72	2.33	45.6
			投与期間第 24 週	309	4.93	3.48	83.5	2.72	2.34	48.5
			投与期間第 25 週	308	4.75	3.30	79.2	2.66	2.27	46.4
			投与期間第 26 週	307	4.91	3.46	80.5	2.69	2.30	43.3

平均値

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-1、表 11.4.1-2、表 11.4.1-5、表 11.4.1-6、表 14.2.1-1、表 14.2.2-1

表 2.7.3.6-5　国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有効性（FAS）（続き）

試験区分 試験番号	投与群	無作為化 / 投与完了被験者数		n	自発排便回数	自発排便回数の変化量	自発排便回数のレスポンダーの割合（%）	完全自発排便回数	完全自発排便回数の変化量	完全自発排便回数のレスポンダーの割合（%）
長期投与試験 AJG533/LT1	10 mg	341/291 例	投与期間第 27 週	306	4.89	3.43	82.7	2.68	2.29	46.1
			投与期間第 28 週	306	4.93	3.47	80.1	2.80	2.41	47.1
			投与期間第 29 週	304	4.89	3.43	83.6	2.70	2.31	46.7
			投与期間第 30 週	304	4.99	3.53	82.6	2.76	2.37	47.4
			投与期間第 31 週	304	4.95	3.49	83.2	2.77	2.38	48.4
			投与期間第 32 週	303	4.87	3.41	84.5	2.75	2.35	46.2
			投与期間第 33 週	302	4.79	3.32	83.8	2.69	2.29	47.0
			投与期間第 34 週	301	4.84	3.38	83.4	2.80	2.41	48.5
			投与期間第 35 週	301	4.76	3.30	82.7	2.62	2.22	46.2
			投与期間第 36 週	300	4.78	3.31	83.0	2.72	2.33	47.7
			投与期間第 37 週	297	4.72	3.25	80.5	2.58	2.18	45.1
			投与期間第 38 週	295	4.82	3.36	81.0	2.71	2.31	45.1
			投与期間第 39 週	295	4.71	3.24	79.0	2.55	2.16	42.0
			投与期間第 40 週	295	4.90	3.43	83.1	2.82	2.43	50.5
			投与期間第 41 週	294	4.89	3.43	83.3	2.78	2.39	45.9
			投与期間第 42 週	293	4.88	3.41	80.9	2.78	2.39	46.1
			投与期間第 43 週	293	4.79	3.32	78.2	2.70	2.31	43.7
			投与期間第 44 週	292	4.86	3.39	82.5	2.88	2.48	47.9
			投与期間第 45 週	292	4.72	3.25	78.4	2.71	2.32	49.0
			投与期間第 46 週	292	4.82	3.35	79.8	2.78	2.39	51.4
			投与期間第 47 週	291	4.84	3.37	83.2	2.83	2.44	48.8
			投与期間第 48 週	291	4.79	3.32	82.1	2.75	2.36	47.8
			投与期間第 49 週	291	4.78	3.32	81.1	2.75	2.36	46.4
			投与期間第 50 週	291	4.68	3.22	81.8	2.54	2.15	43.0
			投与期間第 51 週	290	4.59	3.12	75.9	2.62	2.23	43.8
			投与期間第 52 週	186	4.59	3.12	75.3	2.68	2.26	46.2

平均値

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.4.1-1、表 11.4.1-2、表 11.4.1-5、表 11.4.1-6、表 14.2.1-1、表 14.2.2-1

目　次

2.7.4　臨床的安全性 3
2.7.4.1　医薬品への曝露 3
2.7.4.2　有害事象 16
2.7.4.3　臨床検査値の評価 63
2.7.4.4　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 74
2.7.4.5　特別な患者集団及び状況下における安全性 75
2.7.4.6　市販後データ 81
2.7.4.7　付録 82

略号一覧

略号	内容
AJG533	エロビキシバット（Elobixibat）の開発コード
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
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度－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
Baso	好塩基球
BMI	ボディ・マス・インデックス
C_{max}	最高血漿中薬物濃度
CI	信頼区間
CK（CPK）	クレアチンホスホキナーゼ
Eosino	好酸球
γ-GTP	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
Hb	ヘモグロビン
HDL	高比重リポ蛋白
LAP	ロイシンアミノペプチダーゼ
LDH	乳酸脱水素酵素
LDL	低比重リポ蛋白
Lympho	リンパ球
mean	平均値
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MedDRA/J	ICH 国際医薬用語集
Mono	単球
Neut	好中球
P-gp	P-糖たん白質
Plt	血小板
PT（INR）	プロトロンビン時間国際標準化比
PT	基本語
QTcF 間隔	Fridericia 法で補正した QTc 間隔
SD	標準偏差
SOC	器官別大分類

2.7.4 臨床的安全性

2.7.4.1 医薬品への曝露

2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1 安全性評価に用いた試験

本剤の安全性評価には、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（表 2.7.4.1-1）。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。

第 I 相試験（AJG533/CP1）では、ステップ 1 で薬物動態に対する食事の影響を検討するため、クロスオーバー（朝食抜き投与、朝食前投与）にて本剤 2.5、5、10、15、20 mg 又はプラセボを単回投与し、各投与群において単回投与の安全性が確認された後、ステップ 2 では本剤を 1 日 1 回 14 日間、朝食前に反復投与した。国内第 II 相試験（AJG533/ET1）では本剤 5、10、15 mg 又はプラセボを、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）では本剤 10 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 14 日間反復投与した。国内長期投与試験（AJG533/LT1）では初期投与量として本剤 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、安全性を評価した。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 週間とした。

安全性の参考には、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（表 2.7.4.1-2）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（表 2.7.4.1-3）を用いた。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 試験の結果については、2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性の項に記載した。

表 2.7.4.1-1　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象 患者	投与 期間	投与量	例数	添付資料 番号
国内 第 I 相試験 AJG533/CP1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増（単回） クロスオーバー（食事の影響）	安全性 薬物動態 食事の影響 薬力学（脂質） 有効性	慢性便秘患者	（単回） 1 日 （反復） 14 日	2.5、5、10、15、20 mg、プラセボ/回/日	（単回） 60 例 （反復） 59 例	5.3.3.2-1 評価資料
国内 第 II 相試験 AJG533/ET1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性 用量反応性	慢性便秘患者	14 日	5、10、15 mg、プラセボ/回/日	163 例	5.3.5.1-1 評価資料
国内 第 III 相試験 AJG533/CT1	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	慢性便秘患者	14 日	10 mg、プラセボ/回/日	133 例	5.3.5.1-3 評価資料
国内 長期投与試験 AJG533/LT1	非盲検	有効性 安全性	慢性便秘患者	52 週	初期投与量 10mg/回/日、7 日経過後、症状に応じて 5 mg、10 mg、15 mg/回/日の間で適宜増減	341 例	5.3.5.2-2 評価資料

表 2.7.4.1-2　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

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象 患者	投与 期間	投与量	例数	添付資料 番号
外国 第 I 相試験 A3309-001	プラセボ対照 無作為化 二重盲検 用量漸増	安全性 薬物動態 薬力学（結腸通過時間、脂質）	慢性特発性便秘患者	14 日	0.1、0.3、1、3、10 mg、プラセボ/回/日	30 例	5.3.3.2-2 参考資料
外国 第 II 相試験 A3309-003	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	薬物動態 薬力学（胃腸及び結腸の運動機能、脂質） 安全性	機能性便秘患者	14 日	15、20 mg、プラセボ/回/日	36 例	5.3.4.2-1 参考資料
外国 第 II 相試験 A3309-002	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性 薬力学（脂質）	慢性特発性便秘患者	56 日	5、10、15 mg、プラセボ/回/日	190 例	5.3.5.1-2 参考資料

表 2.7.4.1-3　健康成人男性又は脂質異常症患者を対象とした外国臨床試験

試験区分 試験番号	試験 デザイン	試験の 目的	対象 患者	投与 期間	投与量	例数	添付資料 番号
外国 第 I 相試験 D1240C00001	プラセボ対照 無作為化 単盲検 用量漸増（単回）	安全性 薬物動態 薬力学（脂質）	健康成人 男性	（単回） 1 回 （反復） 7 日	単回：0.1、0.5、2.5、5 mg、プラセボ 反復：0.25 mg、プラセボ/回/日	（単回） 30 例 （反復） 8 例	5.3.3.1-1 参考資料
外国 第 I 相試験 A3309-004	非盲検 非無作為化	薬物動態 安全性	健康成人 男性	1 回	^{14}C-A3309 溶液（A3309 5 mg）	6 例	5.3.3.1-2 参考資料
外国 第 II 相試験 A3309-005	プラセボ対照 無作為化 二重盲検	有効性 安全性	脂質異常症患者	28 日	2.5、5 mg、プラセボ/回/日	36 例	5.3.5.4-1 参考資料
外国 薬物相互作用試験 000132	非盲検 Fixed sequence	薬物間相互作用 薬物動態	健康男女	5 日	10 mg/回/日	25 例	5.3.3.4-1 評価資料

慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験の安全性評価における被験者数〔長期投与試験（AJG533/LT1）は投与方法が適宜増減のため除く〕を表 2.7.4.1-4 に示した。

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）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。

なお、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。

表 2.7.4.1-4　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験の安全性評価における被験者数
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）は投与方法が適宜増減のため除く〕

	投与日数	食事	プラセボ	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験 AJG533/CP1	1 日	朝食抜き [1)]	10	10	10	10	10	9
		朝食前 [1)]	10	10	10	10	10	10
	14 日	朝食前	10	10	10	9	10	10
第 II 相試験 AJG533/ET1	14 日	-	40	-	43	39	41	-
第 III 相試験 AJG533/CT1	14 日	-	63	-	-	69	-	-
計			133	30	73	137	71	29

例数

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）における食事の影響はクロスオーバーで実施したため、被験者は同じである。

Source : AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.1.3-1、表 11.1.3-2、AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）図 11.1.3-1、AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）図 11.1.3-1

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安全性評価における被験者数を表 2.7.4.1-5 に示した。

被験者は、プラセボ群 64 例、0.1、0.3、1 及び 3 mg 群各 5 例、5 mg 群 48 例、10 mg 群 51 例、15 mg 群 60 例、20 mg 群 12 例であり、5、10 及び 15 mg 群が多かった。

表 2.7.4.1-5　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安全性評価における被験者数

	投与日数	プラセボ	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験 A3309-001	14 日	5	5	5	5	5	-	4	-	1[1)]
第 II 相試験 A3309-003	14 日	13	-	-	-	-	-	-	12	11
第 II 相試験 A3309-002	56 日	46	-	-	-	-	48	47	48	-
計		64	5	5	5	5	48	51	60	12

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例
Source: A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table14.3.1.2、A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 14.1.1.1、A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 12.1

2.7.4.1.1.2　安全性の評価方法

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）の評価方法、国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析の概略を以下に示した。

(1)　安全性解析対象集団

いずれの試験においても安全性解析対象集団は、治験薬が 1 回以上投与されたすべての被験者とした。

(2)　安全性の評価項目

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）の安全性評価項目一覧を表 2.7.4.1-6 に示した。

なお、本剤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、国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、本剤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することにした。

表 2.7.4.1-6　国内臨床試験の安全性評価項目一覧

試験名	第 I 相試験（AJG533/CP1）[1)]	第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）	長期投与試験（AJG533/LT1）
	有害事象	有害事象	有害事象
血液学的検査	ステップ 1、ステップ 2：白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、平均赤血球容積（MCV）、平均赤血球血色素量（MCH）、平均赤血球血色素濃度（MCHC）、血小板数 ステップ 2：PT（INR）、APTT	白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）[2)]、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数	白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数
血液生化学的検査	ステップ 1、ステップ 2： 総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、LAP、総ビリルビン、直接ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、総コレステロール、中性脂肪、CK（CPK）、グルコース、Na、K、Cl、Ca	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、LAP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl、Ca	総蛋白、アルブミン、AST（GOT）、ALT（GPT）、γ-GTP、ALP、LDH、LAP、総ビリルビン、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、LDL-コレステロール、HDL-コレステロール、総コレステロール、中性脂肪、CRP、CK（CPK）、Na、K、Cl、Ca 、PT、APTT、ビタミン A、ビタミン D（25 (OH) D）、ビタミン E
尿検査	ステップ 1、ステップ 2： 比重、pH、糖、蛋白、ウロビリノーゲン、ビリルビン、ケトン体、潜血、沈渣（赤血球、白血球、扁平上皮細胞）	糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血	糖、蛋白、ウロビリノーゲン、潜血
バイタルサイン	ステップ 1、ステップ 2： 体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数、体温	体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数	体重、血圧（収縮期血圧、拡張期血圧）、脈拍数
心電図	ステップ 1、ステップ 2： 12 誘導心電図 [3)]	—	—

1) 血清中 LDL-コレステロール及び HDL-コレステロール濃度は薬力学評価項目として測定
2) 第 III 相試験（AJG533/CT1）では白血球分画は未測定
3) RR 間隔、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTcB 間隔、QTcF 間隔、心拍数を算出

(3)　安全性情報の収集及び集計

1)　使用した有害事象の辞書

有害事象の標準化には ICH 国際医薬品用語集（Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology、MedDRA）を使用した。各試験の有害事象の標準化に用いた辞書を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7　有害事象の標準化に用いた辞書

試験	有害事象の辞書
国内第 I 相試験（AJG533/CP1）	MedDRA/J version 16.0（総括報告書）
国内第 II 相試験（AJG533/ET1）	MedDRA/J version 17.0（総括報告書）
国内第 III 相試験（AJG533/CT1）	MedDRA/J version 18.0（総括報告書）
長期投与試験（AJG533/LT1）	MedDRA/J version 19.0（総括報告書）
併合解析〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）、国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕	MedDRA/J version 19.0

2） 有害事象の程度の基準

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）における有害事象の程度の基準を表 2.7.4.1-8 に示した。

表 2.7.4.1-8　有害事象の程度の基準

有害事象の程度	定義
軽度	日常的活動が妨げられないもの
中等度	日常的活動が妨げられるもの
重度	日常的活動が不能となるもの

3） 有害事象の治験薬との因果関係

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）の治験薬との因果関係の定義を表 2.7.4.1-9 に示した。

本項では治験薬との因果関係を否定できない有害事象を副作用と記載した。

表 2.7.4.1-9　治験薬との因果関係の定義

区分	判断基準
否定できない [RELATED]	「否定できる」に該当しない場合
否定できる [NOT RELATED]	時間的に相関関係がないと考えられる場合（中止後の経過も含む）。又は原疾患、合併症、併用薬、併用処置等他の要因によると考えられる場合

4） 臨床検査値の異常変動の定義

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）で用いた臨床検査値の異常変動の定義を表 2.7.4.1-10 に、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）で用いた臨床検査値の異常変動の定義を表 2.7.4.1-11 に示した。

表 2.7.4.1-10　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）の臨床検査値の異常変動の定義

検査項目	治験薬投与前値	判定値の変化の方向	異常変動の判定方法
血液学的検査、血液生化学検査（電解質濃度を除く）	基準値内	減少	基準値下限の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値下限未満	減少	ベースライン値※の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値上限を超える	増加	ベースライン値※の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
		減少	基準値下限の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
血液生化学検査（電解質）	基準値内	減少	基準値下限の 90%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 110%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値下限未満	減少	ベースライン値※の 90%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 110%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値上限を超える	増加	ベースライン値※の 110%以上に増加した場合を異常高値とする。
		減少	基準値下限の 90%以下に減少した場合を異常低値とする。
尿検査（半定量）	基準値内	減少	基準値下限の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値下限未満	減少	ベースライン値※の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
	基準値上限を超える	増加	ベースライン値※の 120%以上に増加した場合を異常高値とする。
		減少	基準値下限の 80%以下に減少した場合を異常低値とする。
尿検査（定性）	基準値内	減少	基準値下限から 1 段階以上下降した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限から 1 段階以上上昇した場合を異常高値とする。
	基準値下限未満	減少	ベースライン値※から 1 段階以上下降した場合を異常低値とする。
		増加	基準値上限から 1 段階以上上昇した場合を異常高値とする。
	基準値上限を超える	増加	ベースライン値※から 1 段階以上上昇した場合を異常高値とする。
		減少	基準値下限から 1 段階以上下降した場合を異常低値とする。

* 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。
※ ベースライン：-1 日目

表 2.7.4.1-11　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）の臨床検査値の異常変動の定義

検査項目	ベースライン	異常変動	判定基準
・血液学的検査 ・血液生化学的検査（血清電解質以外）	基準値内	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 80%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 120%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 80%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 120%以上となった場合
・血液生化学的検査（血清電解質）	基準値内	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値下限未満	異常低値	ベースライン値の 90%以下となった場合
		異常高値	基準値上限の 110%以上となった場合
	基準値上限を超える	異常低値	基準値下限の 90%以下となった場合
		異常高値	ベースライン値の 110%以上となった場合
尿検査（定性値）		異常高値	ベースラインから 1 段階以上悪化した場合

* 日本化学療法学会のガイドラインを参考に設定した。

(4)　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析

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、下記項目について併合解析を行った。群構成は、プラセボ投与群（以下、プラセボ群）、AJG533 5 mg 投与群（以下、5 mg 群）、AJG533 10 mg 投与群（以下、10 mg 群）、AJG533 15 mg 投与群（以下、15 mg 群）の 4 群である。

・　全般的な曝露状況

- 治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性
- 有害事象の要約
- 有害事象及び副作用
- 程度別有害事象及び副作用
- 器官別有害事象及び副作用
- 被験者背景における部分集団別有害事象及び副作用

2.7.4.1.2　全般的な曝露状況

(1)　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験の曝露状況

①　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1（クロスオーバー単回投与試験）における治験薬服薬例数を表 2.7.4.1-12 に示した。

ステップ 1 においては、各ステップに実薬単回投与群（以下、実薬単回群）10 例、プラセボ単回投与群（以下、プラセボ単回群）2 例を無作為に割付ける用量漸増法で実施され、プラセボ単回群、AJG533 2.5 mg 単回投与群（以下、2.5 mg 単回群）、AJG533 5 mg 単回投与群（以下、5 mg 単回群）、AJG533 10 mg 単回投与群（以下、10 mg 単回群）、AJG533 15 mg 単回投与群（以下、15 mg 単回群）、AJG533 20 mg 単回投与群（以下、20 mg 単回群）に各 10 例が割付された。20 mg 単回群の 1 例において第 1 期の朝食前投与 4 日目に頭痛が発現し、被験者からの申し出により治験を中止した。それ以外の被験者に中止はなく、治験を完了した。中止した 1 例の第 2 期の服薬を除き、全例において計画通り治験薬が服薬された。

表 2.7.4.1-12　治験薬服薬例数〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）〕

治験薬服薬例数	プラセボ		2.5 mg		5 mg		10 mg		15 mg		20 mg	
	10		10		10		10		10		10	
	1 日	8 日	1 日	8 日	1 日	8 日	1 日	8 日	1 日	8 日	1 日	8 日
朝食抜き	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	4
朝食前	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.3-1

ステップ 2（反復投与試験）における治験薬服薬日数を表 2.7.4.1-13 に示した。

ステップ 2 においては、単回投与試験で安全性が確認された用量から順次実施し、単回投与試験と同様に、各ステップに実薬反復投与群（以下、実薬反復群）10 例、プラセボ反復投与群（以下、プラセボ反復群）2 例を無作為に割付ける方法で実施され、プラセボ反復群、AJG533 2.5 mg 反復投与群（以下、2.5 mg 反復群）、AJG533 5 mg 反復投与群（以下、5 mg 反復群）、AJG533 10 mg 反復投与群（以下、10 mg 反復群）、AJG533 15 mg 反復投与群（以下、15 mg 反復群）、AJG533 20 mg 反復投与群（以下、20 mg 反復群）に各 10 例が割付された。治験終了後、10 mg 反復群の 1 例が偽名で治験に参加していたことが判明し、この被験者を GCP 違反例として、全ての解析から除外した。さらに 10 mg 反復群の 1 例において投与開始 2 日目及び 5 日目に蕁麻疹が発現し、治験薬の投与継続は困難と判定され、投与開始 6 日目に治験を中止したため、10 mg 反復群の治験薬服薬日数は 13.0±3.0 日（平均±標準偏差）であった。

表 2.7.4.1-13　治験薬服薬日数〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

	プラセボ群	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
被験者数	10	10	10	9	10	10
平均値	14.0	14.0	14.0	13.0	14.0	14.0
標準偏差	0.0	0.0	0.0	3.0	0.0	0.0
最大値	14	14	14	14	14	14
中央値	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
最小値	14	14	14	5	14	14

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 11.3-2

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

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）を併合した曝露状況を表 2.7.4.1-14 に示した。

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。

表 2.7.4.1-14　曝露状況〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

Treatment Period (days)		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
n	103	43	108	41	192
Mean	13.9	13.0	13.5	13.3	13.4
SD	0.7	3.2	2.3	2.8	2.6
Max	14	14	14	14	14
Q3	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
Median	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
Q1	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
Min	7	1	1	1	1

Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 5.2

③ 国内長期投与試験（AJG533/LT1）の曝露状況

国内長期投与試験（AJG533/LT1）の曝露状況を表 2.7.4.1-15 に示した。

治験薬服薬期間は 328.6±91.9 日であった。

表 2.7.4.1-15　曝露状況〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Treatment Period (days)	AJG533 N=340
n	340
Mean	328.6
SD	91.9
Max	372
Q3	365.0
Median	362.0
Q1	359.0
Min	1

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 11.3-1

（2）　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

本剤は、外国第 I 相試験（A3309-001）及び第 II 相試験（A3309-003）では 14 日間、外国第 II 相試験（A3309-002）では 56 日間投与された。

2.7.4.1.3　治験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

（1）　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験の被験者背景

1）　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

ステップ 1 及びステップ 2 の被験者背景を表 2.7.4.1-16、表 2.7.4.1-17 に示した。

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。

表 2.7.4.1-16　被験者背景〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）〕

対象症例数		プラセボ 10	2.5 mg 10	5 mg 10	10 mg 10	15 mg 10	20 mg 10
性別	男性	1 (10.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	7 (70.0)	2 (20.0)
	女性	9 (90.0)	5 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	8 (80.0)
年齢（歳）	平均値	36.6	39.2	36.5	42.3	38.8	29.8
	標準偏差	10.7	10.3	14.4	8.5	11.7	8.1
	最大値	54	50	57	51	54	46
	中央値	35.5	40.5	31.0	44.5	40.0	27.0
	最小値	25	25	21	28	24	21
体重（kg）	平均値	61.45	60.31	59.52	58.43	68.19	57.62
	標準偏差	6.46	5.90	8.79	10.89	10.18	11.45
	最大値	73.5	72.8	82.5	70.7	88.1	85.1
	中央値	61.20	58.30	56.55	56.70	68.60	55.60
	最小値	52.3	52.8	53.0	42.7	55.6	45.6
BMI（kg/m^2）	平均値	23.43	21.75	21.46	20.98	23.81	21.94
	標準偏差	2.27	2.57	2.39	2.39	2.01	3.21
	最大値	27.9	26.9	26.8	25.2	27.3	28.8
	中央値	23.45	21.30	20.65	20.15	24.00	20.65
	最小値	20.3	18.7	18.7	18.5	20.9	18.9

例数（%）
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.5-1_1

表 2.7.4.1-17　被験者背景〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

対象症例数		プラセボ 10	2.5 mg 10	5 mg 10	10 mg 9	15 mg 10	20 mg 10
性別	男性	5 (50.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	5 (55.6)	6 (60.0)	5 (50.0)
	女性	5 (50.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	4 (44.4)	4 (40.0)	5 (50.0)
年齢（歳）	平均値	35.3	31.2	36.9	32.2	35.2	31.0
	標準偏差	11.9	7.7	10.1	10.7	13.6	8.3
	最大値	52	48	49	49	59	44
	中央値	34.0	29.0	33.0	29.0	30.0	29.5
	最小値	20	24	25	21	21	22
体重（kg）	平均値	59.51	60.50	65.32	60.18	64.35	57.66
	標準偏差	7.98	7.19	12.18	7.82	7.75	7.67
	最大値	71.7	71.2	77.4	76.1	78.1	70.4
	中央値	57.95	60.45	69.85	59.20	63.05	57.15
	最小値	45.0	49.9	45.3	50.9	51.0	46.1
BMI（kg/m^2）	平均値	21.33	22.11	24.07	21.82	22.12	21.03
	標準偏差	1.27	2.54	3.13	2.10	2.24	2.19
	最大値	23.5	27.3	27.7	24.8	27.6	26.2
	中央値	21.45	20.85	24.80	21.90	21.80	20.50
	最小値	19.3	19.6	18.5	18.8	19.8	19.0

例数（%）
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.1.5-1_2

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

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を表2.7.4.1-18に示した。

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、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。

表 2.7.4.1-18　被験者背景〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

対象症例数		プラセボ 103	5 mg 43	10 mg 108	15 mg 41	実薬 192
性別	男性	13 (12.6)	5 (11.6)	16 (14.8)	9 (22.0)	30 (15.6)
	女性	90 (87.4)	38 (88.4)	92 (85.2)	32 (78.0)	162 (84.4)
年齢（歳）	平均値	44.2	46.1	43.1	43.9	44.0
	標準偏差	12.7	11.7	13.5	14.3	13.3
	最大値	75	73	80	73	80
	中央値	43.0	47.0	41.0	44.0	43.5
	最小値	20	25	20	20	20
体重（kg）	平均値	55.42	55.49	55.39	55.88	55.52
	標準偏差	7.87	9.59	9.92	12.05	10.29
	最大値	80.5	82.3	90.6	92.6	92.6
	中央値	54.20	53.20	53.50	52.80	53.25
	最小値	39.5	41.5	38.5	40.0	38.5
BMI（kg/m^2）	平均値	21.65	21.61	21.60	21.69	21.62
	標準偏差	2.56	2.73	3.15	3.63	3.15
	最大値	30.9	29.7	32.7	35.4	35.4
	中央値	21.20	21.20	21.00	20.90	21.00
	最小値	16.5	17.4	15.6	17.1	15.6

例数（%）
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 5.1

3） 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

国内長期投与試験（AJG533/LT1）の被験者背景を表 2.7.4.1-19 に示した。

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。

表 2.7.4.1-19　被験者背景〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

		10 mg
対象症例数		340
性別	男性	57 (16.8)
	女性	283 (83.2)
年齢（歳）	平均値	43.9
	標準偏差	12.0
	最大値	76
	中央値	43.0
	最小値	20
体重（kg）	平均値	56.86
	標準偏差	10.19
	最大値	94.1
	中央値	54.70
	最小値	31.1
BMI（kg/m^2）	平均値	21.84
	標準偏差	3.15
	最大値	33.4
	中央値	21.30
	最小値	12.9

例数（%）
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.1.7-1

（2）　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

1）　外国第 I 相試験（A3309-001）

無作為化患者 30 例中 23 例が女性、7 例が男性であった。年齢は 61.5±7.8 歳（平均値±標準偏差、以下同様）で、全員が白人であった。BMI は 24.3±3.2 kg/m^2、身長は 168.4±7.6 cm であった。

人口統計学的背景及びベースラインの特性に投与群間で重要な差はみられなかった。

2）　外国第 II 相試験（A3309-003）

無作為割付けされた 36 例中、35 例（97.2%）が白人で、1 例（2.8%）が黒人であった。全例が女性であり、平均年齢は 43.9 歳（範囲：24～63 歳）であった。身長は 164.88±5.983 cm（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は 72.56±13.933 kg、BMI は 26.649±4.5925 kg/m^2 であり、プラセボ群と実薬群で有意差はみられなかった。

3）　外国第 II 相試験（A3309-002）

無作為化された 190 例中、148 例（77.9%）が白人、41 例（21.6%）が黒人/アフリカ系米国人、18 例(9.5%)がヒスパニック人/ラテンアメリカ人、1 例(0.5%)がアジア人であった。170 例(89.5%)が女性であり、平均年齢は 48.1 歳（範囲：20～79 歳）であった。身長は 65.13±3.304 インチ（平均値±標準偏差、以下同様）、体重は 163.37±30.944 ポンド、BMI は 26.94±4.076 kg/m^2 であり、投与群間で有意な違いは認められなかった。

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

(1) 慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、消化管関連の有害事象として、表 2.7.4.2-1 の事象に読み替えられる有害事象を集計した。

表 2.7.4.2-1 消化管関連の有害事象

器官別大分類（SOC）	胃腸障害 ただし、以下の基本語（PT）に読み替えられる事象は除く。 口唇炎、口内乾燥、口唇痛、口内炎、口唇のひび割れ、口の感覚鈍麻、口唇乾燥、歯肉痛、歯肉腫脹、歯肉炎、歯周病、歯周炎、歯痛、歯肉出血、齲歯、弛緩歯、舌痛、舌障害、舌炎、舌出血、唾液腺痛、食中毒、膵炎、大腿ヘルニア、結腸ポリープ、肛門周囲炎、肛門直腸不快感、裂肛、痔核、痔瘻、痔出血、肛門周囲痛、アフタ性口内炎
基本語（PT）	胃腸炎
下層語（LLT）	流行性嘔吐症候群、流行性嘔吐下痢症

① ステップ 1（単回投与）

朝食抜き治験薬投与時の有害事象の要約を表 2.7.4.2-2 に示した。

朝食抜き治験薬投与時の有害事象の発現は、プラセボ単回群 40.0%（4/10 例）6 件、2.5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）5 件、5 mg 単回群 50.0%（5/10 例）8 件、10 mg 単回群 30.0%（3/10 例）4 件、15 mg 単回群 100.0%（10/10 例）18 件、20 mg 単回群 44.4%（4/9 例）4 件にみられた。用量の増加に従った有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった。

副作用の発現は、プラセボ単回群 20.0%（2/10 例）4 件、2.5 mg 単回群 30.0%（3/10 例）4 件、5 mg 単回群 50.0%（5/10 例）7 件、10 mg 単回群 30.0%（3/10 例）4 件、15 mg 単回群 100.0%（10/10 例）18 件、20 mg 単回群 33.3%（3/9 例）3 件にみられた。

重度な有害事象、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象はみられなかった。

消化管関連の有害事象の発現は、プラセボ単回群 30.0%（3/10 例）5 件、2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）2 件、5 mg 単回群 50.0%（5/10 例）8 件、10 mg 単回群 10.0%（1/10 例）1 件、15 mg 単回群 100.0%（10/10 例）14 件、20 mg 単回群 11.1%（1/9 例）1 件であり、15 mg 単回群の発現頻度が最も高かった。これらの消化管関連の有害事象は 5 mg 単回群で発現した下腹部痛の 1 例を除き、すべて治験薬との因果関係は否定されなかった。これらの事象の程度はいずれも軽度と判定された。

表 2.7.4.2-2　有害事象の要約〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕

項目	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=9	
有害事象	4 (40.0)	6	4 (40.0)	5	5 (50.0)	8	3 (30.0)	4	10 (100.0)	18	4 (44.4)	4
副作用	2 (20.0)	4	3 (30.0)	4	5 (50.0)	7	3 (30.0)	4	10 (100.0)	18	3 (33.3)	3
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
消化管関連の有害事象	3 (30.0)	5	2 (20.0)	2	5 (50.0)	8	1 (10.0)	1	10 (100.0)	14	1 (11.1)	1

例数(%) 件数
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.1-1

朝食前治験薬投与時の有害事象の要約を表 2.7.4.2-3 に示した。

朝食前治験薬投与時の有害事象の発現は、プラセボ単回群 70.0%（7/10 例）10 件、2.5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）5 件、5 mg 単回群 80.0%（8/10 例）10 件、10 mg 単回群 20.0%（2/10 例）2 件、15 mg 単回群 60.0%（6/10 例）9 件、20 mg 単回群 40.0%（4/10 例）8 件にみられた。用量の増加に従った有害事象の発現頻度の上昇は認められなかった。

副作用の発現は、プラセボ単回群 50.0%（5/10 例）6 件、2.5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）5 件、5 mg 単回群 80.0%（8/10 例）10 件、10 mg 単回群 20.0%（2/10 例）2 件、15 mg 単回群 60.0%（6/10 例）8 件、20 mg 単回群 30.0%（3/10 例）7 件にみられた。

重度な有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は、20 mg 単回群 10.0%（1/10 例）1 件にみられた。

消化管関連の有害事象の発現は、プラセボ単回群 50.0%（5/10 例）6 件、2.5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）4 件、5 mg 単回群 80.0%（8/10 例）9 件、10 mg 単回群 10.0%（1/10 例）1 件、15 mg 単回群 60.0%（6/10 例）7 件、20 mg 単回群 30.0%（3/10 例）4 件であり、5 mg 単回群の発現頻度が最も高かった。

朝食抜き治験薬投与時と朝食前治験薬投与時との比較において、有害事象の発現に顕著な違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-3　有害事象の要約〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕

項目	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=10	
有害事象	7 (70.0)	10	4 (40.0)	5	8 (80.0)	10	2 (20.0)	2	6 (60.0)	9	4 (40.0)	8
副作用	5 (50.0)	6	4 (40.0)	5	8 (80.0)	10	2 (20.0)	2	6 (60.0)	8	3 (30.0)	7
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1
消化管関連の有害事象	5 (50.0)	6	4 (40.0)	4	8 (80.0)	9	1 (10.0)	1	6 (60.0)	7	3 (30.0)	4

例数(%)件数
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.1-2

② ステップ 2（14 日間反復投与）

14 日間反復投与時の有害事象の要約を表 2.7.4.2-4 に示した。

有害事象の発現は、プラセボ反復群 60.0%（6/10 例）16 件、2.5 mg 反復群 80.0%（8/10 例）16 件、5 mg 反復群 90.0%（9/10 例）30 件、10 mg 反復群 100.0%（9/9 例）27 件、15 mg 反復群 90.0%（9/10 例）22 件、20 mg 反復群 90.0%（9/10 例）38 件にみられた。

副作用の発現は、プラセボ反復群 50.0%（5/10 例）14 件、2.5 mg 反復群 80.0%（8/10 例）16 件、5 mg 反復群 80.0%（8/10 例）28 件、10 mg 反復群 88.9%（8/9 例）23 件、15 mg 反復群 80.0%（8/10 例）21 件、20 mg 反復群 90.0%（9/10 例）33 件にみられた。

重度な有害事象及び重篤な有害事象はみられなかった。投与中止に至った有害事象は、10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）1 件にみられた。

消化管関連の有害事象の発現は、プラセボ反復群 40.0%（4/10 例）12 件、2.5 mg 反復群 80.0%（8/10 例）13 件、5 mg 反復群 80.0%（8/10 例）22 件、10 mg 反復群 77.8%（7/9 例）16 件、15 mg 反復群 70.0%（7/10 例）13 件、20 mg 反復群 90.0%（9/10 例）29 件であり、実薬反復群間での違いはみられなかった。

表 2.7.4.2-4 有害事象の要約〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

項目	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=9		15 mg N=10		20 mg N=10	
有害事象	6 (60.0)	16	8 (80.0)	16	9 (90.0)	30	9 (100.0)	27	9 (90.0)	22	9 (90.0)	38
副作用	5 (50.0)	14	8 (80.0)	16	8 (80.0)	28	8 (88.9)	23	8 (80.0)	21	9 (90.0)	33
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1	0	0	0	0
消化管関連の有害事象	4 (40.0)	12	8 (80.0)	13	8 (80.0)	22	7 (77.8)	16	7 (70.0)	13	9 (90.0)	29

例数(%)件数
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.1-3

③ 有害事象発現頻度の曝露反応関係

消化管関連の有害事象の発現頻度を対象項目とした曝露反応関係の解析結果を表 2.7.4.2-5 に示した。

消化管関連の有害事象について、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。

表 2.7.4.2-5　消化管関連の有害事象発現頻度の曝露反応関係の解析
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）〕

	説明変数	オッズ比	両側 95%信頼区間
ステップ 1 朝食抜き	C_{max}	1.0185	0.9818 ~ 1.0566
	$AUC_{0\text{-}24h}$	1.0098	0.9876 ~ 1.0325
ステップ 1 朝食前	C_{max}	0.8603	0.6969 ~ 1.0620
	$AUC_{0\text{-}24h}$	0.9523	0.8686 ~ 1.0440
ステップ 2	C_{max}	1.1705	0.9035 ~ 1.5165
	$AUC_{0\text{-}24h}$	1.0545	0.9423 ~ 1.1802

Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.3.4-1

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

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有害事象の要約を表 2.7.4.2-6 に示した（国内第 II 相試験及び第 III 相試験の結果〔2.7.6.7 表 2.7.6.7-17、2.7.6.9 表 2.7.6.9-16 参照〕）。

プラセボ群、5 mg 群、10 mg 群、15 mg 群の有害事象の発現率は、それぞれ 16.5%（17/103 例）、41.9%（18/43 例）、36.1%（39/108 例）、19.5%（8/41 例）、副作用の発現率は、それぞれ 6.8%（7/103 例）、32.6%（14/43 例）、29.6%（32/108 例）、17.1%（7/41 例）であり、有害事象及び副作用とも、プラセボ群と比較して、すべての AJG533 投与群において高い発現率を示したが、用量増加に伴う発現率の増加は認められなかった。

死亡例、死亡以外の重篤な有害事象、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、プラセボ群 0.0%（0/103 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 4.6%（5/108 例）、15 mg 群 4.9%（2/41 例）であった。

表 2.7.4.2-6　有害事象の要約〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と
第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
TEAEs *	17 (16.5)	18 (41.9)	39 (36.1)	8 (19.5)	65 (33.9)
TEAEs * related to Study drug	7 (6.8)	14 (32.6)	32 (29.6)	7 (17.1)	53 (27.6)
Deaths	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TE-SAEs ** (Except for leading for the death)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
TEAEs * Leading to Discontinuation	0 (0.0)	4 (9.3)	5 (4.6)	2 (4.9)	11 (5.7)
Severe TEAEs *	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
* TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
** TE-SAEs: Treatment Emergent Serious Adverse Events
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.1

3）　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

国内長期投与試験（AJG533/LT1）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-7 に示した。

有害事象の発現率は 77.6%（264/340 例）、副作用の発現率は 47.9%（163/340 例）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）、重度な有害事象の発現率は 0.3%（1/340 例）、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。

表 2.7.4.2-7　有害事象の要約〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

n (%)

	AJG533 N=340
TEAEs *	264 (77.6)
TEAEs * related to Study drug	163 (47.9)
Deaths	0 (0.0)
TE-SAEs ** (Except for leading for the death)	5 (1.5)
TEAEs * Leading to Discontinuation	23 (6.8)
Severe TEAEs *	1 (0.3)

* TEAEs: Treatment Emergent Adverse Events
** TE-SAEs: Treatment Emergent Serious Adverse Events
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.1-1

（2）　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

1）　外国第 I 相試験（A3309-001）

外国第 I 相試験（A3309-001）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-8 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 80%（4/5 例）、0.1 mg 群 80%（4/5 例）、0.3 mg 群 80%（4/5 例）、1 mg 群 40%（2/5 例）、3 mg 群 80%（4/5 例）及び 10 mg 群 50%（2/4 例）であり、プラセボ群と実薬投与群で発現率に違いはみられなかった。副作用の発現率は、プラセボ群 60%（3/5 例）3 件、0.1 mg 群 20%（1/5 例）1 件、0.3 mg 群 40%（2/5 例）4 件、1 mg 群 20%（1/5 例）1 件及び 10 mg 群 25%（1/4 例）1 件であった。

死亡、重篤な有害事象、重度の有害事象及び治験の中止に至る有害事象は認められなかった。

表 2.7.4.2-8　有害事象の要約〔外国第 I 相試験（A3309-001）〕

項目	プラセボ N=5	0.1 mg N=5	0.3 mg N=5	1 mg N=5	3 mg N=5	10 mg N=4	20 mg[1)] N=1
有害事象	4 (80) 4	4 (80) 6	4 (80) 12	2 (40) 2	4 (80) 5	2 (50) 2	1 (100) 2
副作用	3 (60) 3	1 (20) 1	2 (40) 4	1 (20) 1	0	1 (25) 1	0
重度の有害事象	0	0	0	0	0	0	0
重篤な有害事象	0	0	0	0	0	0	0
投与中止に至った有害事象	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)件数
1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群
因果関係の判断基準：因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価され、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.1, Table14.3.1.2, Table14.3.1.3, Table14.3.1.4

2） 外国第 II 相試験（A3309-003）

外国第 II 相試験（A3309-003）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 69.2%（9/13 例）、15 mg 群 83.3%（10/12 例）、20 mg 群 81.8%（9/11 例）であり、明らかな用量関係はみられなかったが、実薬群における有害事象発現率はプラセボ群より高かった。副作用の発現率は、プラセボ群 61.5%（8/13 例）、15 mg 群 58.3%（7/12 例）、20 mg 群 72.7%（8/11 例）であった。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。重度の有害事象は、プラセボ群 30.8%（4/13 例）、15 mg 群 33.3%（4/12 例）、20 mg 群 45.5%（5/11 例）に認められた。中止に至った有害事象は、プラセボ群 7.7%（1/13 例）、20 mg 群 18.2%（2/11 例）であった。

表 2.7.4.2-9 有害事象の要約〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

	プラセボ (N=13)	A3309	
		15 mg (N=12)	20 mg (N=11)
有害事象	9 (69.2)	10 (83.3)	9 (81.8)
軽度	2 (15.4)	0	1 (9.1)
中等度	3 (23.1)	6 (50.0)	3 (27.3)
重度	4 (30.8)	4 (33.3)	5 (45.5)
死亡に至った有害事象	0	0	0
副作用	8 (61.5)	7 (58.3)	8 (72.7)
休薬に至った有害事象	0	0	0
投与中止に至った有害事象	1 (7.7)	0	2 (18.2)
重篤な有害事象	0	0	0
重篤な副作用	0	0	0
重度の重篤な有害事象	0	0	0
休薬に至った重篤な有害事象	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	0

例数（%）
因果関係の判断基準：因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、副作用として集計した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.1

3） 外国第 II 相試験（A3309-002）

外国第 II 相試験（A3309-002）の有害事象の要約を表 2.7.4.2-10 に示した。

有害事象の発現率は、プラセボ群 43.5%（20/46 例）、5 mg 群 45.8%（22/48 例）、10 mg 群 61.7%（29/47 例）、15 mg 群 64.6%（31/48 例）であり、用量依存的であった。副作用の発現率は、プラセボ群 15.2%（7/46 例）、5 mg 群 29.2%（14/48 例）、10 mg 群 29.8%（14/47 例）、15 mg 群 39.6%（19/48 例）であり、実薬投与群 143 例のうち 47 例（32.9%）に発現した。

本治験中に死亡はみられなかった。重篤な有害事象は 3 例に発現し、プラセボ群、5 mg 群及び 10 mg 群で各 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定された。重度の有害事象は、プラセボ群 6.5%（3/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 10.4%（5/48 例）に発現した。中止に至った有害事象は、プラセボ群 2.2%（1/46 例）、5 mg 群 6.3%（3/48 例）、10 mg 群 8.5%（4/47 例）、15 mg 群 14.6%（7/48 例）であった。

表 2.7.4.2-10　有害事象の要約〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

	プラセボ (N=46)	A3309		
		5 mg (N=48)	10 mg (N=47)	15 mg (N=48)
有害事象	20 (43.5)	22 (45.8)	29 (61.7)	31 (64.6)
軽度	7 (15.2)	7 (14.6)	13 (27.7)	10 (20.8)
中等度	10 (21.7)	11 (22.9)	14 (29.8)	16 (33.3)
重度	3 (6.5)	4 (8.3)	2 (4.3)	5 (10.4)
死亡に至った有害事象	0	0	0	0
副作用	7 (15.2)	14 (29.2)	14 (29.8)	19 (39.6)
休薬に至った有害事象	0	1 (2.1)	2 (4.3)	1 (2.1)
投与中止に至った有害事象	1 (2.2)	3 (6.3)	4 (8.5)	7 (14.6)
重篤な有害事象	1 (2.2)	1 (2.1)	1 (2.1)	0
重篤な副作用	0	0	0	0
重度の重篤な有害事象	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
休薬に至った重篤な有害事象	0	0	0	0
投与中止に至った重篤な有害事象	0	0	1 (2.1)	0

例数（%）
因果関係の判断基準：因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価され、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 12.1

2.7.4.2.1.1　比較的よく見られる有害事象

(1)　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1)　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

①　ステップ 1（単回投与）

朝食抜き治験薬投与時の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-11 に示した。

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〔プラセボ単回群 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、15 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、20 mg 単回群 11.1%（1/9 例）、2.5 mg 単回群及び 10 mg 単回群各 0%〕、下腹部痛〔プラセボ単回群 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、10 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、15 mg 単回群 30.0%（3/10 例）、20 mg 単回群 0%〕、下痢〔5 mg 単回群 30.0%（3/10 例）、15 mg 単回群 70.0%（7/10 例）、プラセボ単回群、2.5 mg 単回群、10 mg 単回群及び 20 mg 単回群各 0%〕であった。これらの事象は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。発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。

表 2.7.4.2-11　有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=9	
SOC PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	2 (20.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	3 (33.3)	4 (44.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
免疫系障害	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器アレルギー	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
ほてり	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
胃腸障害	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
腹部膨満	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
腹部不快感	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
下腹部痛	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0
便秘	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
下痢	0	0	0	0	3 (30.0)	3 (30.0)	0	0	7 (70.0)	7 (70.0)	0	0
鼓腸	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
肛門周囲痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
胃腸音異常	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
月経困難症	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
臨床検査	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
尿中血陽性	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
尿中赤血球陽性	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version.16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-1

朝食前治験薬投与時の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-12 に示した。

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〔プラセボ単回群 20.0%（2/10 例）、2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、15 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、20 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、5 mg 単回群及び 10 mg 単回群各 0%〕、下腹部痛〔プラセボ単回群 30.0%（3/10 例）、2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）、10 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、15 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、20 mg 単回群 10.0%（1/10 例）〕、下痢〔プラセボ単回群 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 40.0%（4/10 例）、15 mg 単回群 50.0%（5/10 例）、2.5 mg 単回群、10 mg 単回群及び 20 mg 単回群各 0%〕であった。これらの事象はすべて副作用と判定された。発現した有害事象の程度はすべて軽度であった。

表 2.7.4.2-12　有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=10	
SOC PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	5 (50.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
外陰部腟カンジダ症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
医療機器アレルギー	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
頭痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
失神寸前の状態	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
眼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	5 (50.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)
腹部膨満	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
下腹部痛	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
アフタ性口内炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	0	0
下痢	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	4 (40.0)	4 (40.0)	0	0	5 (50.0)	5 (50.0)	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
皮膚炎	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
発疹	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
筋骨格硬直	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
注射部位疼痛	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
注射部位知覚消失	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version 16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-2

②　ステップ 2（14 日間反復投与）

ステップ 2 の有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-13 に示した。

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〔プラセボ反復群 0%、2.5 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、5 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、10 mg 反復群 44.4%（4/9 例）、15 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、20 mg 反復群 80.0%（8/10 例）〕、腹部膨満〔プラセボ反復群 30.0%（3/10 例）、2.5 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、5 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）、15 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、20 mg 反復群 60.0%（6/10 例）〕、下腹部痛〔プラセボ反復群 20.0%（2/10 例）、2.5 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、5 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、10 mg 反復群 33.3%（3/9 例）、15 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、20 mg 反復群 50.0%（5/10 例）〕、上腹部痛〔5 mg 反復群 20.0%（2/10 例）、10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）、20 mg 反復群 20.0%（2/10 例）、プラセボ反復群、2.5 mg 反復群及び 15 mg 反復群各 0%〕、アラニンアミノトランスフェラーゼ増加〔2.5 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、5 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、

15 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、20 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、プラセボ反復群及び 10 mg 反復群各 0%〕、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加〔5 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、15 mg 反復群 20.0%（2/10 例）、20 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、プラセボ反復群、2.5 mg 反復群及び 10 mg 反復群各 0%〕、鼻咽頭炎〔10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）、他の群 0%〕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。

各群とも重度な有害事象はみられなかった。中等度の有害事象は、10 mg 反復群及び 20 mg 反復群の各 1 例に下腹部痛がみられ、いずれも無処置にて消失した。治験薬との因果関係は否定できないと判定された。その他の有害事象はすべて軽度であった。

表 2.7.4.2-13　有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=9		15 mg N=10		20 mg N=10	
SOC PT	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	5 (50.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	9 (90.0)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0
麦粒腫	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
鼻咽頭炎	0	0	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
不快気分	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (10.0)
頭痛	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	1 (10.0)
周期性四肢運動障害	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
鼻出血	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
しゃっくり	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
胃腸障害	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (70.0)	7 (70.0)	9 (90.0)	9 (90.0)
下痢	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	4 (44.4)	4 (44.4)	4 (40.0)	4 (40.0)	7 (70.0)	8 (80.0)
腹部膨満	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	4 (40.0)	4 (40.0)	6 (60.0)	6 (60.0)
下腹部痛	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	3 (33.3)	3 (33.3)	4 (40.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)
上腹部痛	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)
腹部不快感	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
便秘	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
胃腸音異常	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
便意切迫	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
鼓腸	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
痔核	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
悪心	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
紅色汗疹	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
発疹	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
皮膚剥脱	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
蕁麻疹	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
背部痛	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0
月経困難症	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)
無力症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
悪寒	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
熱感	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
口渇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
胸痛	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
注射部位知覚消失	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
臨床検査	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	3 (30.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
好酸球数増加	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
血中トリグリセリド増加	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
血中尿酸増加	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
挫傷	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version.16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-3

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

① 有害事象・副作用

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）を表 2.7.4.2-14、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）を表 2.7.4.2-15 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-1、表 2.7.4.7-2 に示した（第 II 相試験及び第 III 相試験のすべての有害事象〔2.7.6.7 表 2.7.6.7-18、2.7.6.9 表 2.7.6.9-17 参照〕）。

実薬群全体で 2%以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔プラセボ群 3.9%（4/103 例）、実薬群 2.1%（4/192 例）｛5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/108 例）、15 mg 群 0.0%（0/41 例）｝〕、腹痛〔プラセボ群 1.0%（1/103 例）、実薬群 19.8%（38/192 例）｛5 mg 群 23.3%（10/43 例）、10 mg 群 21.3%（23/108 例）、15 mg 群 12.2%（5/41 例）｝〕、下痢〔プラセボ群 0.0%（0/103 例）、実薬群 9.4%（18/192 例）｛5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 10.2%（11/108 例）、15 mg 群 7.3%（3/41 例）｝〕、下腹部痛〔プラセボ群 1.0%（1/103 例）、実薬群 2.6%（5/192 例）｛5 mg 群 0.0%（0/43 例）、10 mg 群 3.7%（4/108 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例）｝〕、腹部膨満〔プラセボ群 1.0%（1/103 例）、実薬群 2.1%（4/192 例）｛5 mg 群 7.0%（3/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/108 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例）｝〕、悪心〔プラセボ群 0.0%（0/103 例）、実薬群 2.1%（4/192 例）｛5 mg 群 1.0%（1/43 例）、10 mg 群 2.8%（3/108 例）、15 mg 群 0.0%（0/41 例）｝〕の 6 事象であった。

実薬群全体で 2%以上発現した副作用は、腹痛〔プラセボ群 1.0%（1/103 例）、実薬群 19.8%（38/192 例）｛5 mg 群 23.3%（10/43 例）、10 mg 群 21.3%（23/108 例）、15 mg 群 12.2%（5/41 例）｝〕、下痢〔プラセボ群 0.0%（0/103 例）、実薬群 9.4%（18/192 例）｛5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 10.2%（11/108 例）、15 mg 群 7.3%（3/41 例）｝〕、下腹部痛〔プラセボ群 1.0%（1/103 例）、実薬群 2.6%（5/192 例）｛5 mg 群 0.0%（0/43 例）、10 mg 群 3.7%（4/108 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例）｝〕、腹部膨満〔プラセボ群 0.0%（0/103 例）、実薬群 2.1%（4/192 例）｛5 mg 群 7.0%（3/43 例）、10 mg 群 0.0%（0/108 例）、15 mg 群 2.4%（1/41 例）｝〕、悪心〔プラセボ群 0.0%（0/103 例）、実薬群 2.1%（4/192 例）｛5 mg 群 2.3%（1/43 例）、10 mg 群 2.8%（3/108 例）、15 mg 群 0.0%（0/41 例）｝〕の 5 事象であった。

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、腹部膨満及び悪心であり、その発現率は有害事象と同一であった。

表 2.7.4.2-14　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 N=103	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=108	AJG533 15 mg N=41	AJG533 All 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 2.7.4.2-15　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 N=103	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=108	AJG533 15 mg N=41	AJG533 All 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

②　程度別有害事象・副作用

有害事象及び副作用の程度別分類を表 2.7.4.7-3、表 2.7.4.7-4 に示した。

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。中等度の有害事象は、プラセボ群では認められず、実薬群全体では 3.1%（6/192 例）に認められた。5 mg 群では浮動性めまい、意識消失及び異常感各 2.3%（1/43 例）、10 mg 群では腹痛 1.9%（2/108 例）、胃腸炎及び嘔吐各 0.9%（1/108 例）、15 mg 群では腹痛 4.9%（2/41 例）、下痢 2.4%（1/41 例）が認められた。このうち、胃腸炎は治験薬との因果関係が否定された。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

3)　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

①　有害事象・副作用

比較的よく見られる有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.2-17 に示した。すべての有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-5、表 2.7.4.7-6 に示した。

2%以上発現した有害事象は鼻咽頭炎 25.6%（87/340 例）、腹痛 25.0%（85/340 例）、下痢 15.9%（54/340 例）、下腹部痛及び悪心各 5.0%（17/340 例）、上気道の炎症 3.8%（13/340 例）、インフルエンザ、腹部膨満及び肝機能検査異常各 3.5%（12/340 例）、腹部不快感 3.2%（11/340 例）、咽頭炎 2.9%（10/340 例）、気管支炎、胃腸炎、上腹部痛及び背部痛各 2.6%（9/340 例）、湿疹 2.4%

（8/340 例）、齲歯、胃炎、軟便及び血中クレアチンホスホキナーゼ増加各 2.1%（7/340 例）の 20 事象であった。

2%以上発現した副作用は、腹痛 24.1%（82/340 例）、下痢 14.7%（50/340 例）、下腹部痛 5.0%（17/340 例）、腹部膨満 3.2%（11/340 例）、悪心及び肝機能検査異常各 2.9%（10/340 例）、腹部不快感 2.1%（7/340 例）の 7 事象であった。

表 2.7.4.2-16　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 2.7.4.2-17　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

② 程度別有害事象・副作用

有害事象及び副作用の程度別分類を表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.7-8 に示した。

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が否定できると判定された。中等度の有害事象は 5.9%（20/340 例）に認められ、2 例以上認められた事象はインフルエンザ、腹痛、下痢及び足骨折各 0.6%（2/340 例）であった。中等度の副作用は 1.5%（5/340 例）に認められ、腹痛 0.6%（2/340 例）、下痢、腹部膨満、鼡径ヘルニア及び末梢性浮腫各 0.3%（1/340 例）であった。その他の有害事象はいずれも軽度と判定された。

③ 発現時期別有害事象・副作用

PT 及び SOC に分類した有害事象及び副作用の初回の発現時期について、治験薬の服薬開始日を 1 日目とし、28 日間ごとに区分した場合の発現時期別分類を表 2.7.4.7-9、表 2.7.4.7-10 に示した。

いずれかの期間において 5%以上に初回の有害事象が発現した SOC は、胃腸障害及び感染症および寄生虫症の 2 分類であった。その発現率は、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、胃腸障害 27.6%（94/340 例）、5.6%（19/340 例）、2.4%（8/340 例）、1.5%（5/340 例）、3.8%（13/340 例）、1.8%（6/340 例）、2.4%（8/340 例）、0.9%（3/340 例）、0.9%（3/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、1.5%（5/340 例）、0.9%（3/340 例）、感染症および寄生虫症 7.9%（27/340 例）、3.2%（11/340 例）、4.4%（15/340 例）、2.9%（10/340 例）、2.4%（8/340 例）、2.4%（8/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.2%（4/340 例）、0.9%（3/340 例）、4.7%（16/340 例）、2.4%（8/340 例）、3.2%（11/340 例）、0.9%（3/340 例）であり、いずれの SOC も 1～28 日目において発現率が高かった。

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%（54/340 例）、2.4%（8/340 例）、1.8%（6/340 例）、0.6%（2/340 例）、1.2%（4/340 例）、0.9%（3/340 例）、1.2%（4/340 例）、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0%、0.6%（2/340 例）、0%、下痢 8.2%（28/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.2%（4/340 例）、1.5%（5/340 例）、0.3%（1/340 例）、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0%、0.6%（2/340 例）、0.3%（1/340 例）、0.3%（1/340 例）、鼻咽頭炎 5.6%（19/340 例）、2.1%（7/340 例）、2.6%（9/340 例）、1.2%（4/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.8%（6/340 例）、0.9%（3/340 例）、0.9%（3/340 例）、1.5%（5/340 例）、2.9%（10/340 例）、1.5%（5/340 例）、2.4%（8/340 例）、0.9%（3/340 例）、下腹部痛 4.7%（16/340 例）、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0.3%（1/340 例）、0%、腹部膨満 2.1%（7/340 例）、0.6%（2/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、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。

いずれかの期間において 5%以上に初回の副作用が発現した SOC は、胃腸障害の 1 分類であった。その発現率は、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、27.1%（92/340 例）、3.5%（12/340 例）、1.8%（6/340 例）、0.9%（3/340 例）、2.6%（9/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.5%（5/340 例）、0%、0.6%（2/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、1.2%（4/340 例）、0%であり、1～28 日目において発現率が高かった。

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%（54/340 例）、2.4%（8/340 例）、1.5%（5/340 例）、0.6%（2/340 例）、1.2%（4/340 例）、0.9%（3/340 例）、0.9%（3/340 例）、0%、0%、0.3%（1/340 例）、0%、0.6%（2/340 例）、0%、下痢 8.2%（28/340 例）、1.2%（4/340 例）、1.5%（5/340 例）、1.2%（4/340 例）、1.2%（4/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0.6%（2/340 例）、0%、下腹部痛 4.7%（16/340 例）、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0%、0.3%（1/340 例）、0%、腹部膨満 2.1%（7/340 例）、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、0.3%（1/340 例）、0%、0.3%（1/340 例）、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。

④　有害事象の発現までの日数

有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数を表 2.7.4.7-11 に示した。取り上げた有害事象は、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、下痢、下腹部痛、悪心、腹部膨満及び腹部不快感とした。

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。

⑤　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表 2.7.4.2-18 に示した。

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 件であり、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に上げられていることから [5)] 、ジゴキシンの血中濃度の上昇による可能性は否定できないが、いずれも軽度で、悪心は休薬により、下痢は本剤の投与量変更なしで回復が認められている。

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を併用期間中に発現した有害事象は 7 例 22 件であり、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

副作用に上げられていることから[6)]、フェキソフェナジンの血中濃度の上昇による可能性は否定できないが、いずれも軽度で、下痢の 1 件が休薬により、腹痛 1 件及び下痢 1 件が減量により、他は本剤の投与量変更なしで回復が認められている。

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、本剤の投与量変更なし、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、本剤に起因する可能性も考えられる。

表 2.7.4.2-18　P-糖たん白質の基質となる併用薬剤ごとの有害事象の発現率

Therapeutic subgroup		AJG533 N=340
Digoxin		
	Number of patients	2
	Number of patients with AE	2
	Rate of patients (%)	100.0
	95%CI	34.24 - 100.00
Fexofenadine		
	Number of patients	23
	Number of patients with AE	23
	Rate of patients (%)	100.0
	95%CI	85.69 - 100.00

Dictionary: WHO Drug 201603
source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.3-3

（2） 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

1） 外国第 I 相試験（A3309-001）

有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-19、表 2.7.4.2-20 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、鼻咽頭炎〔0.1 mg 群 40.0%（2/5 例）、0.3 mg 群 20.0%（1/5 例）〕であった。0.1 mg 群の四肢痛、0.3 mg 群の腹痛、消化不良及び鼻咽頭炎、10 mg 群の腹部膨満（それぞれ各 1 例）が中等度と評価されたが、それ以外は軽度であった。

副作用は、プラセボ群 3/5 例 3 件（腹部膨満、腹痛、悪心）、0.1 mg 群 1/5 例 1 件（悪心）、0.3 mg 群 2/5 例 4 件（腹部膨満、腹痛 2 件、消化不良）、1 mg 群 1/5 例 1 件（直腸しぶり）及び 10 mg 群 1/4 例 1 件（腹部膨満）にみられ、すべてが胃腸障害（SOC）であった。

表 2.7.4.2-19　有害事象〔外国第 I 相試験（A3309-001）〕

SOC PT	プラセボ （N=5）		A3309 0.1 mg （N=5）		0.3 mg （N=5）		1 mg （N=5）		3 mg （N=5）		10 mg （N=4）		20 mg[1)] （N=1）	
	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)
有害事象	4	4 (80.0)	6	4 (80.0)	12	4 (80.0)	2	2 (40.0)	5	4 (80.0)	2	2 (50.0)	1	1 (100.0)
心臓障害											1	1 (25.0)		
動悸											1	1 (25.0)		
耳および迷路障害					1	1 (20.0)								
回転性めまい					1	1 (20.0)								
眼障害	1	1 (20.0)												
複視	1	1 (20.0)												
胃腸障害	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	6	4 (80.0)	2	2 (40.0)	1	1 (20.0)	1	1 (25.0)		
腹部膨満	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)					1	1 (25.0)		
腹痛	1	1 (20.0)			2	1 (20.0)								
下痢									1	1 (20.0)				
消化不良					1	1 (20.0)								
血便排泄							1	1 (20.0)						
悪心	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)								
直腸しぶり							1	1 (20.0)						
胃腸音異常					1	1 (20.0)								
全身障害および投与局所様態			1	1 (20.0)	1	1 (20.0)								
疲労					1	1 (20.0)								
易刺激性			1	1 (20.0)										
感染症および寄生虫症			3	2 (40.0)	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)			1	1 (100.0)
気管支炎			1	1 (20.0)										
インフルエンザ									1	1 (20.0)				
鼻咽頭炎			2	2 (40.0)	1	1 (20.0)								
尿道炎													1	1 (100.0)
筋骨格系および結合組織障害			1	1 (20.0)					1	1 (20.0)				
背部痛									1	1 (20.0)				
四肢痛			1	1 (20.0)										
神経系障害					1	1 (20.0)			1	1 (20.0)				
頭痛					1	1 (20.0)			1	1 (20.0)				
精神障害					1	1 (20.0)								
抑うつ気分					1	1 (20.0)								
腎および尿路障害					1	1 (20.0)								
排尿困難					1	1 (20.0)								
血管障害									1	1 (20.0)				
血腫									1	1 (20.0)				

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 11.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 11.0 を用いて翻訳した。
Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-20　副作用〔外国第 I 相試験（A3309-001）〕

SOC PT	プラセボ （N=5）		A3309 0.1 mg （N=5）		0.3 mg （N=5）		1 mg （N=5）		3 mg （N=5）		10 mg （N=4）		20 mg[1)] （N=1）	
	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)
副作用	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	4	2 (40.0)	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (25.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	4	2 (40.0)	1	1 (20.0)			1	1 (25.0)		
腹部膨満	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)					1	1 (25.0)		
腹痛	1	1 (20.0)			2	1 (20.0)								
消化不良					1	1 (20.0)								
悪心	1	1 (20.0)	1	1 (20.0)										
直腸しぶり							1	1 (20.0)						

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群
用語辞書： Clinical Study Report では、MedDRA version 11.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 11.0 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準：因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価され、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.4

2）　外国第 II 相試験（A3309-003）

有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-21、表 2.7.4.2-22 に示した。

いずれかの群で 2 例以上発現した有害事象は、腹痛〔15 mg 群 41.7%（5/12 例）、20 mg 群 45.5%（5/11 例）〕、下痢〔プラセボ群 7.7%（1/13 例）、20 mg 群 45.5%（5/11 例）〕、鼓腸〔プラセボ群 15.4%（2/13 例）、20 mg 群 9.1%（1/11 例）〕、胃腸音異常〔15 mg 群 16.7%（2/12 例）、20 mg 群 9.1%（1/11 例）〕、悪心〔プラセボ群 15.4%（2/13 例）、15 mg 群 8.3%（1/12 例）、20 mg 群 18.2%（2/11 例）〕及び頭痛〔プラセボ群 38.5%（5/13 例）、15 mg 群 25.0%（3/12 例）、20 mg 群 27.3%（3/11 例）〕であった。

いずれかの群で 2 例以上発現した副作用は、腹痛〔15 mg 群 41.7%（5/12 例）、20 mg 群 45.5%（5/11 例）〕、下痢〔プラセボ群 7.7%（1/13 例）、20 mg 群 45.5%（5/11 例）〕、鼓腸〔プラセボ群 15.4%（2/13 例）、20 mg 群 9.1%（1/11 例）〕、胃腸音異常〔15 mg 群 16.7%（2/12 例）、20 mg 群 9.1%（1/11 例）〕、悪心〔プラセボ群 15.4%（2/13 例）、20 mg 群 18.2%（2/11 例）〕及び頭痛〔プラセボ群 38.5%（5/13 例）、15 mg 群 16.7%（2/12 例）、20 mg 群 27.3%（3/11 例）〕であった。20 mg 群の胃腸障害（SOC）は 15 mg 群及びプラセボ群に比べ、高い発現率を示した（それぞれ、63.6%、50.0%、38.5%）。胃腸障害に分類される副作用のうち、重度の有害事象は各群 3 例に認められた（プラセボ群：悪心 2 例、鼓腸 1 例、15 mg 群：腹痛 3 例、20 mg 群：下痢 3 例、腹痛 2 例、悪心 1 例）。

表 2.7.4.2-21　有害事象〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

SOC PT	プラセボ （N=13）	A3309 15 mg （N=12）	A3309 20 mg （N=11）
有害事象	9 (69.2)	10 (83.3)	9 (81.8)
胃腸障害	5 (38.5)	7 (58.3)	7 (63.6)
腹部不快感	1 (7.7)	0	1 (9.1)
腹部膨満	0	0	1 (9.1)
腹痛	0	5 (41.7)	5 (45.5)
上腹部痛	0	0	1 (9.1)
便秘	1 (7.7)	0	0
便意切迫	0	1 (8.3)	0
下痢	1 (7.7)	0	5 (45.5)
消化不良	0	1 (8.3)	0
鼓腸	2 (15.4)	0	1 (9.1)
胃腸音異常	0	2 (16.7)	1 (9.1)
痔核	0	0	1 (9.1)
悪心	2 (15.4)	1 (8.3)	2 (18.2)
全身障害および投与局所様態	0	1 (8.3)	2 (18.2)
悪寒	0	0	1 (9.1)
空腹	0	0	1 (9.1)
注入部位不快感	0	1 (8.3)	0
疼痛	0	0	1 (9.1)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (9.1)
上気道感染	1 (7.7)	1 (8.3)	0
尿路感染	0	0	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7)	0	0
挫傷	1 (7.7)	0	0
臨床検査	0	1 (8.3)	0
尿中白血球陽性	0	1 (8.3)	0
神経系障害	6 (46.2)	3 (25.0)	5 (45.5)
浮動性めまい	1 (7.7)	0	1 (9.1)
頭痛	5 (38.5)	3 (25.0)	3 (27.3)
嗜眠	0	0	1 (9.1)
錯感覚	1 (7.7)	0	0
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	1 (9.1)
精神障害	0	0	1 (9.1)
ストレス	0	0	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (8.3)	0
血管障害	1 (7.7)	0	0
起立性高血圧	1 (7.7)	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
Source： A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.2

表 2.7.4.2-22　副作用〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

SOC PT	プラセボ （N=13）	A3309 15 mg （N=12）	A3309 20 mg （N=11）
副作用	8 (61.5)	7 (58.3)	8 (72.7)
胃腸障害	5 (38.5)	6 (50.0)	7 (63.6)
腹部不快感	1 (7.7)	0	1 (9.1)
腹部膨満	0	0	1 (9.1)
腹痛	0	5 (41.7)	5 (45.5)
上腹部痛	0	0	1 (9.1)
便秘	1 (7.7)	0	0
便意切迫	0	1 (8.3)	0
下痢	1 (7.7)	0	5 (45.5)
鼓腸	2 (15.4)	0	1 (9.1)
胃腸音異常	0	2 (16.7)	1 (9.1)
痔核	0	0	1 (9.1)
悪心	2 (15.4)	0	2 (18.2)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (18.2)
悪寒	0	0	1 (9.1)
空腹	0	0	1 (9.1)
疼痛	0	0	1 (9.1)
神経系障害	6 (46.2)	2 (16.7)	3 (27.3)
頭痛	5 (38.5)	2 (16.7)	3 (27.3)
嗜眠	0	0	1 (9.1)
錯感覚	1 (7.7)	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	0
副鼻腔うっ血	0	1 (8.3)	0

例数（%）
用語辞書 Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準：因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、副作用として集計した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.3

3）　外国第 II 相試験（A3309-002）

有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-23、表 2.7.4.2-24 に示した。

いずれかの群で 5%以上発現した有害事象は、腹痛〔5 mg 群 10.4%（5/48 例）、10 mg 群 10.6%（5/47 例）、15 mg 群 27.1%（13/48 例）〕、下痢〔プラセボ群 4.3%（2/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 10.6%（5/47 例）、15 mg 群 16.7%（8/48 例）〕、腹部膨満〔プラセボ群 4.3%（2/46 例）、5 mg 群 10.4%（5/48 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 6.3%（3/48 例）〕、悪心〔プラセボ群 4.3%（2/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 8.3%（4/48 例）〕、鼓腸〔プラセボ群 6.5%（3/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 6.4%（3/47 例）、15 mg 群 4.2%（2/48 例）〕、鼻咽頭炎〔プラセボ群 6.5%（3/46 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 4.2%（2/48 例）〕、上気道感染〔プラセボ群 4.3%（2/46 例）、10 mg 群 6.4%（3/47 例）、15 mg 群 2.1%（1/48 例）〕及び口腔咽頭痛〔プラセボ群 6.5%（3/46 例）〕であった。

いずれかの群で 5%以上発現した副作用は、腹痛〔5 mg 群 10.4%（5/48 例）、10 mg 群 10.6%（5/47 例）、15 mg 群 27.1%（13/48 例）〕、下痢〔プラセボ群 2.2%（1/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 6.4%（3/47 例）、15 mg 群 12.5%（6/48 例）〕、腹部膨満〔プラセボ群 2.2%（1/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 6.3%（3/48 例）〕、鼓腸〔プラセボ群 6.5%（3/46 例）、5 mg 群 8.3%（4/48 例）、10 mg 群 6.4%（3/47 例）、15 mg 群 4.2%

（2/48 例）〕、悪心〔プラセボ群 4.3%（2/46 例）、5 mg 群 4.2%（2/48 例）、10 mg 群 4.3%（2/47 例）、15 mg 群 6.3%（3/48 例）〕であった。副作用の SOC のほとんどは胃腸障害であり、各程度（軽度、中等度又は重度）において、プラセボ群、5 mg 群及び 10 mg 群に比べ、15 mg 群が最も高い発現率を示した。SOC で胃腸障害に分類される重度の副作用は 9 例にみられ、プラセボ群 1 例（鼓腸）、5 mg 群 1 例（下痢）、10 mg 群 2 例（消化器痛、腹痛）、15 mg 群 5 例（腹痛 3 例、腹痛・下痢 1 例、上腹部痛 1 例）であった。9 例のうち、15 mg 群の 2 例（腹痛・下痢、腹痛）が有害事象により中止した。

表 2.7.4.2-23　有害事象〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

SOC PT	プラセボ （N=46）	A3309 5 mg （N=48）	A3309 10 mg （N=47）	A3309 15 mg （N=48）
有害事象	20 (43.5)	22 (45.8)	29 (61.7)	31 (64.6)
胃腸障害	8 (17.4)	17 (35.4)	15 (31.9)	21 (43.8)
腹痛	0	5 (10.4)	5 (10.6)	13 (27.1)
下痢	2 (4.3)	4 (8.3)	5 (10.6)	8 (16.7)
腹部膨満	2 (4.3)	5 (10.4)	2 (4.3)	3 (6.3)
悪心	2 (4.3)	4 (8.3)	2 (4.3)	4 (8.3)
鼓腸	3 (6.5)	4 (8.3)	3 (6.4)	2 (4.2)
上腹部痛	1 (2.2)	2 (4.2)	1 (2.1)	1 (2.1)
腹部圧痛	1 (2.2)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
消化不良	1 (2.2)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
便秘	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
便意切迫	0	0	0	2 (4.2)
口内乾燥	2 (4.3)	0	2 (4.3)	0
歯痛	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
嘔吐	1 (2.2)	0	0	2 (4.2)
腹部ヘルニア	0	1 (2.1)	0	0
血性下痢	0	0	0	1 (2.1)
出血性腸憩室	0	1 (2.1)	0	0
おくび	0	0	1 (2.1)	0
消化器痛	0	0	1 (2.1)	0
吐血	0	1 (2.1)	0	0
痔核	1 (2.2)	0	1 (2.1)	0
裂孔ヘルニア	0	1 (2.1)	0	0
食中毒	1 (2.2)	0	0	0
肛門周囲紅斑	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	9 (19.6)	2 (4.2)	10 (21.3)	6 (12.5)
鼻咽頭炎	3 (6.5)	0	2 (4.3)	2 (4.2)
上気道感染	2 (4.3)	0	3 (6.4)	1 (2.1)
ウイルス性胃腸炎	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
インフルエンザ	0	0	2 (4.3)	0
副鼻腔炎	1 (2.2)	0	0	2 (4.2)
気管支炎	0	1 (2.1)	0	0
膀胱炎	0	0	1 (2.1)	0
口腔ヘルペス	0	0	1 (2.1)	0
尿路感染	1 (2.2)	0	0	1 (2.1)
細菌性消化管感染	1 (2.2)	0	0	0
下気道感染	1 (2.2)	0	0	0
処置後感染	1 (2.2)	0	0	0
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	3 (6.3)	3 (6.4)	2 (4.2)
過量投与	0	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
眼の貫通性外傷	0	0	1 (2.1)	0
足骨折	0	0	1 (2.1)	0
筋損傷	0	1 (2.1)	0	0
筋断裂	0	0	0	1 (2.1)
筋挫傷	0	1 (2.1)	0	0
処置による疼痛	0	0	1 (2.1)	0
関節脱臼	1 (2.2)	0	0	0
神経系障害	3 (6.5)	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (8.3)
頭痛	1 (2.2)	2 (4.2)	2 (4.3)	2 (4.2)
浮動性めまい	0	1 (2.1)	0	1 (2.1)
副鼻腔炎に伴う頭痛	0	0	0	1 (2.1)
傾眠	0	0	0	1 (2.1)
嗜眠	2 (4.3)	0	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
Source： A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-23　有害事象〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕　（続き）

SOC PT	プラセボ (N=46)	A3309 5 mg (N=48)	A3309 10 mg (N=47)	A3309 15 mg (N=48)
全身障害および投与局所様態	2 (4.3)	3 (6.3)	2 (4.3)	2 (4.2)
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
末梢性浮腫	1 (2.2)	0	1 (2.1)	1 (2.1)
疲労	0	0	0	1 (2.1)
疼痛	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
発熱	0	1 (2.1)	0	0
臨床検査	2 (4.3)	2 (4.2)	3 (6.4)	1 (2.1)
心拍数増加	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
血中ブドウ糖増加	0	0	0	1 (2.1)
心雑音	0	0	1 (2.1)	0
肝機能検査異常	0	1 (2.1)	0	0
尿中白血球陽性	0	0	1 (2.1)	0
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (2.2)	0	0	0
肝酵素上昇	1 (2.2)	0	0	0
血管障害	0	3 (6.3)	1 (2.1)	1 (2.1)
高血圧	0	2 (4.2)	0	1 (2.1)
ほてり	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
筋痙縮	0	0	1 (2.1)	1 (2.1)
関節炎	0	1 (2.1)	0	0
筋骨格痛	1 (2.2)	0	0	0
頚部痛	1 (2.2)	0	0	0
精神障害	1 (2.2)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
感情障害	0	0	0	1 (2.1)
うつ病	0	0	0	1 (2.1)
不眠症	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
リビドー減退	0	0	0	1 (2.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
喘息	0	0	0	1 (2.1)
アレルギー性鼻炎	0	0	0	1 (2.1)
副鼻腔うっ血	1 (2.2)	1 (2.1)	0	0
口腔咽頭痛	3 (6.5)	0	0	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (6.4)	0
ざ瘡	0	0	1 (2.1)	0
紅斑	0	0	1 (2.1)	0
そう痒症	0	0	1 (2.1)	0
顔面腫脹	0	0	1 (2.1)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (4.3)	0
乳癌	0	0	1 (2.1)	0
舌新生物	0	0	1 (2.1)	0
眼障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.1)
複視	0	0	0	1 (2.1)
霧視	1 (2.2)	0	0	0
腎および尿路障害	0	0	1 (2.1)	0
白血球尿	0	0	1 (2.1)	0
免疫系障害	1 (2.2)	0	0	0
過敏症	1 (2.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (4.3)	0	0	0
高脂血症	1 (2.2)	0	0	0
低カリウム血症	1 (2.2)	0	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
Source： A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-24　副作用〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

SOC PT	プラセボ (N=46)	A3309 5 mg (N=48)	A3309 10 mg (N=47)	A3309 15 mg (N=48)
副作用	7 (15.2)	14 (29.2)	14 (29.8)	19 (39.6)
胃腸障害	5 (10.9)	12 (25.0)	11 (23.4)	19 (39.6)
腹痛	0	5 (10.4)	5 (10.6)	13 (27.1)
下痢	1 (2.2)	4 (8.3)	3 (6.4)	6 (12.5)
腹部膨満	1 (2.2)	4 (8.3)	2 (4.3)	3 (6.3)
鼓腸	3 (6.5)	4 (8.3)	3 (6.4)	2 (4.2)
悪心	2 (4.3)	2 (4.2)	2 (4.3)	3 (6.3)
上腹部痛	1 (2.2)	0	1 (2.1)	1 (2.1)
便意切迫	0	0	0	2 (4.2)
腹部圧痛	0	1 (2.1)	0	0
口内乾燥	2 (4.3)	0	1 (2.1)	0
消化不良	0	0	0	1 (2.1)
おくび	0	0	1 (2.1)	0
消化器痛	0	0	1 (2.1)	0
嘔吐	0	0	0	1 (2.1)
臨床検査	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0
心拍数増加	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
肝機能検査異常	0	1 (2.1)	0	0
神経系障害	3 (6.5)	0	1 (2.1)	2 (4.2)
頭痛	1 (2.2)	0	1 (2.1)	2 (4.2)
浮動性めまい	0	0	0	1 (2.1)
嗜眠	2 (4.3)	0	0	0
全身障害および投与局所様態	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
インフルエンザ様疾患	0	1 (2.1)	0	0
末梢性浮腫	0	0	1 (2.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (4.3)	0
紅斑	0	0	1 (2.1)	0
そう痒症	0	0	1 (2.1)	0
顔面腫脹	0	0	1 (2.1)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.1)	0
筋痙縮	0	0	1 (2.1)	0
精神障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.1)
うつ病	0	0	0	1 (2.1)
不眠症	1 (2.2)	0	0	0
血管障害	0	1 (2.1)	0	0
ほてり	0	1 (2.1)	0	0
眼障害	1 (2.2)	0	0	0
霧視	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	0	0	0
細菌性消化管感染	1 (2.2)	0	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準：因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、副作用として集計した。
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.3

2.7.4.2.1.2　死亡

(1)　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

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。

(2)　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

外国第 I 相試験（A3309-001）、第 II 相試験（A3309-003）及び第 II 相試験（A3309-002）において死亡例は認められなかった。

2.7.4.2.1.3　その他の重篤な有害事象

(1)　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

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%（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。

表 2.7.4.2-25　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

投与群	患者 ID	性別 年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日 1)（日）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 2)（日）
10 mg	301301	男性 66	鼠径ヘルニア	182	中等度	否定できない	中止	回復	24
10 mg	301910	男性 30	マイコプラズマ性肺炎	256	重度	否定できる	中止	回復	40
10 mg	302805	女性 69	くも膜下出血	325	中等度	否定できる	中止	回復	41
			硬膜下血腫	325	中等度	否定できる	中止	回復	41
			頭蓋骨骨折	325	中等度	否定できる	中止	未回復	-
			硬膜下ヒグローマ	330	中等度	否定できる	中止	回復	36
10 mg	303004	女性 62	網膜剥離	333	中等度	否定できる	変更せず	回復	73
10 mg	303012	女性 67	手根管症候群	249	軽度	否定できる	変更せず	軽快	132

1) 発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日＋1
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書(5.3.5.2-2) 表 12.3.1.2-1、AJG533/LT1 総括報告書(5.3.7.1-6)付録 16.2.4-1、付録 16.2.7-1

(2)　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

外国第 I 相試験（A3309-001）及び第 II 相試験（A3309-003）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。

外国第 II 相試験（A3309-002）においては、重篤な有害事象は 3 例で発現し、プラセボ群（筋骨格痛）、5 mg 群（出血性腸憩室）、10 mg 群（乳癌）で各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-26　死亡以外の重篤な有害事象の症例一覧〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

投与群	患者 ID	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 1)（日）
プラセボ	009-010	女性	72	筋骨格痛	重度	Unlikely	変更なし	回復	2
5 mg	017-002	男性	71	出血性腸憩室	重度	Unrelated	変更なし	回復	4
10 mg	037-003	女性	57	乳癌	中等度	Unrelated	中止	回復	8

1) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 12.1
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.2.2

2.7.4.2.1.4　その他の重要な有害事象

重要な有害事象として投与中止に至った有害事象、また、国内長期投与試験（AJG533/LT1）については休薬を可としたため、休薬に至った有害事象も取り上げた。

（1）　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1）　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

①　ステップ 1（単回投与）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-27 に示した。

20 mg 単回群の朝食前治験薬投与 10.0%（1/10 例）1 件にみられた。発現した有害事象は軽度の頭痛であり、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。

表 2.7.4.2-27　投与中止に至った有害事象の症例一覧
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）〕

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	治験薬投与後時間 1)	持続日数 2)（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
20 mg 単回群（朝食前治験薬投与時）	1507	女性	24	頭痛	79.00 h	8	否定できない	軽度	非重篤	回復 3)

1) 治験薬投与後時間（h）=有害事象発現日時－治験薬投与日時（1 日目）
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日
3) 追跡調査により確認
用語辞書：MedDRA/J version 16.0
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.7.1-1）付録 16.2.7-4

②　ステップ 2（14 日間反復投与）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-28 に示した。

10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）1 件にみられた。発現した有害事象は軽度の蕁麻疹であり、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。

表 2.7.4.2-28　投与中止に至った有害事象の症例一覧
〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	治験薬投与後時間 [1)]	持続日数 [2)]（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
10 mg 反復群	2308	女性	23	蕁麻疹	100.27 h	8	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3)]

1) 治験薬投与後時間（h）=有害事象発現日時－治験薬投与日時（1 日目）
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日
3) 追跡調査により確認
用語辞書：MedDRA/J version 16.0
Source：AJG511/CP1 総括報告書（5.3.7.1-1）付録 16.2.7-4

2）　国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-29、表 2.7.4.2-30 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/40 例）、5 mg 群 9.3%（4/43 例）、10 mg 群 2.6%（1/39 例）、15 mg 群 2.9%（2/41 例）であった。AJG533 投与群では、5 mg 群 4 例 11 件、10 mg 群 1 例 4 件、15 mg 群 2 例 4 件であった。AJG533 投与群において、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。

表 2.7.4.2-29　投与中止に至った有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

SOC PT	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	4 (9.3)	1 (2.6)	2 (4.9)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	0 (0.0)	3 (7.0)	1 (2.6)	2 (4.9)
腹痛	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	2 (4.9)
下痢	0 (0.0)	2 (4.7)	0 (0.0)	2 (4.9)
下腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0 (0.0)	1 (2.3)	1 (2.6)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 17.0
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）表 12.3.1.3-1

表 2.7.4.2-30　投与中止に至った有害事象の症例一覧〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日 [1]（投与日数）	持続日数 [2]（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
5 mg	100609	女性	29	下痢	1	4	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	1	4	否定できない	軽度	非重篤	回復
				悪心	1	4	否定できない	軽度	非重篤	回復
	100709	女性	47	便意切迫	2	5	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	2	5	否定できない	軽度	非重篤	回復
	101108	女性	44	浮動性めまい	6	5	否定できない	中等度	非重篤	回復 [3]
				異常感	6	2	否定できない	中等度	非重篤	回復
				あくび	6	5	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3]
				意識消失	6	1	否定できない	中等度	非重篤	回復
	101221	女性	25	腹痛	1	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
				下痢	1	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
10 mg	100921	女性	35	頭痛	1	3	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3]
				悪心	1	3	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3]
				下腹部痛	1	3	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3]
				倦怠感	1	3	否定できない	軽度	非重篤	回復 [3]
15 mg	101110	女性	73	腹痛	1	1	否定できない	中等度	非重篤	回復
				下痢	1	3	否定できない	軽度	非重篤	回復
	101601	女性	60	腹痛	1	1	否定できない	中等度	非重篤	回復
				下痢	1	1	否定できない	中等度	非重篤	回復

1) 発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日＋1
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
3) 追跡調査により確認
用語辞書：MedDRA/J version 17.0
Source：AJG511/ET1 総括報告書（5.3.7.1-2）付録 16.2.4-1、付録 16.2.7-1

3） 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-31、表 2.7.4.2-32 に示した。

投与中止に至った有害事象の発現率は、プラセボ群 0.0%（0/63 例）、10 mg 群 5.8%（4/69 例）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。

表 2.7.4.2-31　投与中止に至った有害事象〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

SOC PT	Placebo N=63	AJG533 10 mg N=69
投与中止に至った有害事象	0 (0.0)	4 (5.8)
胃腸障害	0 (0.0)	4 (5.8)
腹痛	0 (0.0)	4 (5.8)
下痢	0 (0.0)	4 (5.8)
悪心	0 (0.0)	1 (1.4)

例数（%）
用語辞書：MedDRA/J version 18.0
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）表 12.3.1.3-1

表 2.7.4.2-32　投与中止に至った有害事象の症例一覧〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日 1)（投与日数）	持続日数 2)（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
10 mg	200110	女性	36	悪心	1	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	1	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
				下痢	1	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
	200817	女性	52	下痢	1	5	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	1	7	否定できない	軽度	非重篤	回復
	201703	女性	45	腹痛	1	7	否定できない	中等度	非重篤	回復
				下痢	1	4	否定できない	軽度	非重篤	回復
	202107	女性	56	下痢	6	1	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	6	1	否定できない	軽度	非重篤	回復

1) 発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日＋1
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 18.0
Source：AJG511/CT1 総括報告書（5.3.7.1-3）付録 16.2.4-1、付録 16.2.7-1

4） 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

① 投与中止に至った有害事象

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-33、表 2.7.4.2-34 に示した。

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。SOC では胃腸障害が 3.8%（13/340 例）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%（7/340 例）、下痢 1.8%（6/340 例）、腹部膨満及び肝機能検査異常各 0.6%（2/340 例）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。

表 2.7.4.2-33　投与中止に至った有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	23 (6.8)
感染症および寄生虫症	1 (0.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3)
精神障害	1 (0.3)
抑うつ気分	1 (0.3)
神経系障害	2 (0.6)
顔面麻痺	1 (0.3)
くも膜下出血	1 (0.3)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
血管痛	1 (0.3)
胃腸障害	13 (3.8)
腹痛	7 (2.1)
下痢	6 (1.8)
腹部膨満	2 (0.6)
腹部不快感	1 (0.3)
上腹部痛	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)
単径ヘルニア	1 (0.3)
軟便	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	2 (0.6)
発疹	1 (0.3)
蕁麻疹	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
閉経期症状	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)
末梢性浮腫	1 (0.3)
臨床検査	2 (0.6)
肝機能検査異常	2 (0.6)
障害、中毒および処置合併症	1 (0.3)
硬膜下血腫	1 (0.3)
頭蓋骨骨折	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-1

表 2.7.4.2-34　投与中止に至った有害事象の症例一覧〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

投与群	被験者識別コード	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	発現日 1)（投与日数）	持続日数 2)（日数）	治験薬との因果関係	程度	重篤/非重篤	転帰
10 mg	300201	女性	37	下痢	28	5	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300203	女性	28	発疹	51	22	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300301	女性	63	下痢	15	5	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300411	女性	27	腹痛	31	2	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300506	女性	42	腹痛	1	24	否定できない	軽度	非重篤	回復
				上腹部痛	1	24	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300529	女性	52	腹部膨満	3	6	否定できない	中等度	非重篤	回復
	300817	女性	25	肝機能検査異常	84	22	否定できない	軽度	非重篤	回復
	301025	男性	34	腹部膨満	95	42	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹部不快感	95	42	否定できない	軽度	非重篤	回復
				鼓腸	95	42	否定できない	軽度	非重篤	回復
	301304	女性	50	腹痛	1	2	否定できない	中等度	非重篤	回復
				下痢	1	2	否定できない	中等度	非重篤	回復
	301603	女性	48	下痢	16	34	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	16	34	否定できない	軽度	非重篤	回復
	301610	女性	36	肝機能検査異常	86	92	否定できない	軽度	非重篤	回復
	301908	女性	42	肝機能異常	24	75	否定できる	軽度	非重篤	回復
	302808	女性	34	下痢	1	134	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	1	140	否定できない	軽度	非重篤	回復
	302902	女性	29	蕁麻疹	12	7	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	17	2	否定できない	軽度	非重篤	回復
	302907	女性	45	閉経期症状	41	-	否定できる	軽度	非重篤	未回復
	303109	女性	31	抑うつ気分	139	-	否定できる	軽度	非重篤	未回復
	303513	女性	32	下痢	58	33	否定できない	軽度	非重篤	回復
				腹痛	58	33	否定できない	軽度	非重篤	回復
	300522	女性	39	軟便	1	251	否定できない	軽度	非重篤	回復
	301301	男性	66	鼠径ヘルニア	182	24	否定できない	中等度	重篤	回復
	301910	男性	30	マイコプラズマ性肺炎	256	40	否定できる	重度	重篤	回復
	302805	女性	69	くも膜下出血	325	41	否定できる	中等度	重篤	回復
				硬膜下血腫	325	41	否定できる	中等度	重篤	回復
				頭蓋骨骨折	325	-	否定できる	中等度	重篤	未回復
				硬膜下ヒグローマ	330	41	否定できる	中等度	重篤	回復
	302911	女性	43	顔面麻痺	245	-	否定できない	軽度	非重篤	軽快
	303108	女性	45	末梢性浮腫	207	76	否定できない	中等度	非重篤	回復
				血管痛	229	54	否定できる	軽度	非重篤	回復
				血管痛	229	54	否定できる	軽度	非重篤	回復

1) 発現日（日）＝発現年月日－治験薬初回投与年月日＋1
2) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.7.1-6）付録 16.2.4-1、付録 16.2.7-1

②　休薬に至った有害事象

休薬に至った有害事象を表 2.7.4.2-35 に示した。

休薬に至った有害事象の発現率は 8.5%（29/340 例）であった。SOC では胃腸障害が 5.0%（17/340 例）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%（8/340 例）、下痢 2.1%（7/340 例）、胃腸炎 1.2%（4/340 例）、下腹部痛及び悪心各 0.9%（3/340 例）、腹部膨満、鼻咽頭炎及び上気道の炎症各 0.6%（2/340 例）であった。

表 2.7.4.2-35　休薬に至った有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

SOC PT	AJG533 群 (N=340)
有害事象	29 (8.5)
胃腸障害	17 (5.0)
腹痛	8 (2.4)
下痢	7 (2.1)
下腹部痛	3 (0.9)
悪心	3 (0.9)
腹部膨満	2 (0.6)
上腹部痛	1 (0.3)
異常便	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	9 (2.6)
胃腸炎	4 (1.2)
鼻咽頭炎	2 (0.6)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
虫垂炎	1 (0.3)
インフルエンザ	1 (0.3)
レンサ球菌感染	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.6)
上気道の炎症	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.3)
皮膚炎	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.3)
浮腫	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.3)
側腹部痛	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	1 (0.3)
月経困難症	1 (0.3)

例数（%）
用語辞書：MedDRA version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.3.1.3-3

（2）　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

1）　外国第 I 相試験（A3309-001）

投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2）　外国第 II 相試験（A3309-003）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-36 に示した。

プラセボ群 1 例（下痢、中等度、probably related）、20 mg 群 2 例（いずれも下痢、重度、probably related）であった。プラセボ群 1 例、20 mg 群 1 例は、治験薬投与中止後、治療を受けずに回復したが、20 mg 群の 1 例は、最終評価時に下痢は持続していた。

表 2.7.4.2-36　投与中止に至った有害事象の症例一覧〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

投与群	患者 ID	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 1)（日）
プラセボ	001-0020	女性	63	下痢	中等度	Probable	中止	回復	4
20 mg	001-0015	女性	44	下痢	重度	Probable	中止	未回復	-
	001-0025	女性	41	下痢	重度	Probable	中止	回復	1

1) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 12.1
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 14.3.2.4

3）　外国第 II 相試験（A3309-002）

投与中止に至った有害事象を表 2.7.4.2-37 に示した。

実薬投与群において 143 例中 14 例（9.8%）に中止に至った有害事象が認められ、5 mg 群 3/48 例（6.3%）、10 mg 群 4/47 例（8.5%）、15 mg 群 7/48 例（14.6%）であった。プラセボ群は 1/46 例（2.2%）に認められた。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。

表 2.7.4.2-37　投与中止に至った有害事象の症例一覧〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

投与群	患者 ID	性別	年齢（歳）	有害事象名（PT）	程度	治験薬との因果関係	治験薬投与に関する処置	転帰	持続日数 1)（日）
プラセボ	018-011	女性	71	細菌性消化管感染	重度	Possible	中止	回復	45
5 mg	026-001	男性	65	便秘	中等度	Unrelated	中止	未回復	-
	029-010	女性	61	心拍数増加	中等度	Probable	中止	回復	1
	046-005	女性	43	インフルエンザ様疾患	中等度	Probable	中止	回復	10
10 mg	026-008	女性	48	下痢	軽度	Probable	中止	回復	6
				顔面腫脹	軽度	Probable	中止	回復	8
				末梢性浮腫	軽度	Probable	中止	回復	5
				紅斑	軽度	Probable	中止	回復	5
	029-004	女性	44	腹痛	中等度	Possible	中止	回復	13
	037-003	女性	57	乳癌	中等度（重篤）	Unrelated	中止	回復	8
	038-003	女性	57	腹部膨満	中等度	Probable	中止	回復	14
				鼓腸	中等度	Probable	中止	回復	14
15 mg	002-006	女性	63	腹痛	重度	Probable	中止	回復	3
				下痢	重度	Probable	中止	回復	3
	023-004	女性	61	うつ病	中等度	Possible	中止	回復	33
	026-003	男性	65	腹痛	重度	Probable	中止	回復	4
				腹部膨満	中等度	Probable	中止	回復	4
				下痢	中等度	Probable	中止	回復	4
				頭痛	中等度	Probable	中止	回復	4
	027-010	男性	27	腹部膨満	軽度	Probable	中止	回復	2
				下痢	軽度	Probable	中止	回復	2
	029-008	女性	41	腹痛	中等度	Possible	中止	回復	2
	037-002	女性	54	下痢	中等度	Probable	中止	回復	13
	038-005	女性	43	腹痛	中等度	Possible	中止	回復	11

1) 持続日数（日）＝転帰年月日－発現年月日＋1
用語辞書：MedDRA/J version 12.1
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.2.4

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

(1)　器官別有害事象及び副作用

1)　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

①　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

I）ステップ 1（単回投与）

朝食抜き治験薬投与における器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-38 に示した。

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（プラセボ単回群 30.0%、2.5 mg 単回群 20.0%、5 mg 単回群 50.0%、10 mg 単回群 10.0%、15 mg 単回群 100.0%、20 mg 単回群 11.1%）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（プラセボ単回群 20.0%、2.5 mg 単回群 20.0%、5 mg 単回群 50.0%、10 mg 単回群 10.0%、15 mg 単回群 100.0%、20 mg 単回群 11.1%）であった。有害事象、副作用共に胃腸障害に分類される事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.2-38　器官別有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=9	
SOC	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	2 (20.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	3 (30.0)	3 (30.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	3 (33.3)	4 (44.4)
感染症および寄生虫症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)
免疫系障害	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
血管障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)
胃腸障害	2 (20.0)	3 (30.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	5 (50.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	1 (11.1)	1 (11.1)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	0
臨床検査	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version.16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-1

朝食前治験薬投与における器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-39 に示した。

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（プラセボ単回群 50.0%、2.5 mg 単回群 40.0%、5 mg 単回群 80.0%、10 mg 単回群 10.0%、15 mg 単回群 60.0%、20 mg 単回群 30.0%）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（プラセボ単回群 50.0%、2.5 mg 単回群 40.0%、5 mg 単回群 80.0%、10 mg 単回群 10.0%、15 mg 単回群 60.0%、20 mg 単回群 30.0%）であった。有害事象、副作用共に胃腸障害に分類される事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.2-39　器官別有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=10		15 mg N=10		20 mg N=10	
SOC	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	5 (50.0)	7 (70.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	4 (40.0)
感染症および寄生虫症	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
免疫系障害	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
眼障害	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
胃腸障害	5 (50.0)	5 (50.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	6 (60.0)	6 (60.0)	3 (30.0)	3 (30.0)
皮膚および皮下組織障害	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
筋骨格系および結合組織障害	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)
臨床検査	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version 16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-2

II）ステップ 2（14 日間反復投与）

14 日間反復投与における器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-40 に示した。

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（プラセボ反復群 40.0%、2.5 mg 反復群 80.0%、5 mg 反復群 80.0%、10 mg 反復群 77.8%、15 mg 反復群 70.0%、20 mg 反復群 90.0%）、一般・全身障害および投与部位の状態（プラセボ反復群 10.0%、10 mg 反復群 11.1%、20 mg 反復群 30.0%、2.5 mg 反復群、5 mg 反復群及び 15 mg 反復群 0%）、臨床検査（プラセボ反復群 0%、2.5 mg 反復群 10.0%、5 mg 反復群 20.0%、10 mg 反復群 11.1%、15 mg 反復群 40.0%、20 mg 反復群 20.0%）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（プラセボ反復群 40.0%、2.5 mg 反復群 80.0%、5 mg 反復群 80.0%、10 mg 反復群 77.8%、15 mg 反復群 70.0%、20 mg 反復群 90.0%）、臨床検査（プラセボ反復群 0%、2.5 mg 反復群 10.0%、5 mg 反復群 20.0%、10 mg 反復群 11.1%、15 mg 反復群 40.0%、20 mg 反復群 20.0%）であった。有害事象、副作用共に胃腸障害、臨床検査に分類される事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.2-40　器官別有害事象及び副作用〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

	プラセボ N=10		2.5 mg N=10		5 mg N=10		10 mg N=9		15 mg N=10		20 mg N=10	
SOC	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象
すべての有害事象／副作用	5 (50.0)	6 (60.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	8 (88.9)	9 (100.0)	8 (80.0)	9 (90.0)	9 (90.0)	9 (90.0)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	2 (22.2)	0	0	0	0
精神障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0
神経系障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	1 (10.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	0	0
胃腸障害	4 (40.0)	4 (40.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	8 (80.0)	7 (77.8)	7 (77.8)	7 (70.0)	7 (70.0)	9 (90.0)	9 (90.0)
皮膚および皮下組織障害	0	1 (10.0)	0	0	0	1 (10.0)	2 (22.2)	2 (22.2)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0
筋骨格系および結合組織障害	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
生殖系および乳房障害	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)	0	0
一般・全身障害および投与部位の状態	0	1 (10.0)	0	0	0	0	1 (11.1)	1 (11.1)	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)
臨床検査	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (11.1)	4 (40.0)	4 (40.0)	2 (20.0)	2 (20.0)
傷害、中毒および処置合併症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (10.0)

例数(%)
用語辞書：MedDRA/J version.16.0
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 12.2.2-3

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

器官別有害事象を表 2.7.4.2-41、器官別副作用を表 2.7.4.2-42 に示した。

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%（50/192 例）の 1 分類であり、5 mg 群 27.9%（12/43 例）、10 mg 群 29.6%（32/108 例）、15 mg 群 14.6%（6/41 例）であった。

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%（48/192 例）の 1 分類であり、5 mg 群 27.9%（12/43 例）、10 mg 群 27.8%（30/108 例）、15 mg 群 14.6%（6/41 例）であった。

表 2.7.4.2-41　器官別有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
System Organ Class	17 (16.5)	18 (41.9)	39 (36.1)	8 (19.5)	65 (33.9)
感染症および寄生虫症	7 (6.8)	5 (11.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (3.1)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.1)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
胃腸障害	6 (5.8)	12 (27.9)	32 (29.6)	6 (14.6)	50 (26.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (1.6)
臨床検査	5 (4.9)	1 (2.3)	4 (3.7)	1 (2.4)	6 (3.1)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.7 1

表 2.7.4.2-42　器官別副作用〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
System Organ Class	7 (6.8)	14 (32.6)	32 (29.6)	7 (17.1)	53 (27.6)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	4 (3.9)	12 (27.9)	30 (27.8)	6 (14.6)	48 (25.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
臨床検査	4 (3.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (1.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.7 2

3)　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-43、表 2.7.4.2-44 に示した。

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%（168/340 例）、感染症および寄生虫症 37.9%（129/340 例）及び臨床検査 10.3%（35/340 例）の 3 分類であった。

5%以上の副作用の発現が認められた SOC は、胃腸障害 40.9%（139/340 例）及び臨床検査 7.9%（27/340 例）の 2 分類であった。

表 2.7.4.2-43　器官別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
System Organ Class	264 (77.6)
感染症および寄生虫症	129 (37.9)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	9 (2.6)
免疫系障害	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)
代謝および栄養障害	5 (1.5)
精神障害	8 (2.4)
神経系障害	20 (5.9)
眼障害	6 (1.8)
耳および迷路障害	2 (0.6)
心臓障害	2 (0.6)
血管障害	2 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (5.9)
胃腸障害	168 (49.4)
肝胆道系障害	4 (1.2)
皮膚および皮下組織障害	26 (7.6)
筋骨格系および結合組織障害	27 (7.9)
腎および尿路障害	2 (0.6)
生殖系および乳房障害	12 (3.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.6)
臨床検査	35 (10.3)
傷害、中毒および処置合併症	32 (9.4)

n (%)
Dictionary:MedDRA version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-3

表 2.7.4.2-44　器官別副作用〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
System Organ Class	163 (47.9)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)
内分泌障害	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.3)
神経系障害	7 (2.1)
眼障害	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
胃腸障害	139 (40.9)
肝胆道系障害	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.8)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.9)
臨床検査	27 (7.9)

n (%)
Dictionary:MedDRA version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）表 12.2.2-4

4） 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

① 外国第 I 相試験（A3309-001）

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-45、表 2.7.4.2-46 に示した。

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（プラセボ群 60.0%、0.1 mg 群 20.0%、0.3 mg 群 80.0%、1 mg 群 40.0%、3 mg 群 20.0%、10 mg 群 25.0%）であった。

いずれかの群で 3 例以上の副作用が発現した SOC は、胃腸障害（プラセボ群 60.0%、0.1 mg 群 20.0%、0.3 mg 群 40.0%、1 mg 群 20.0%、10 mg 群 25.0%）であった。

有害事象、副作用ともに胃腸障害に分類される事象の発現頻度が高かったが、プラセボ群と比較し実薬群において高い傾向は認められなかった。

表 2.7.4.2-45 器官別有害事象〔外国第 I 相試験（A3309-001）〕

SOC	プラセボ (N=5)		A3309											
			0.1 mg (N=5)		0.3 mg (N=5)		1 mg (N=5)		3 mg (N=5)		10 mg (N=4)		20 mg[1)] (N=1)	
	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)
有害事象	4	4 (80.0)	6	4 (80.0)	12	4 (80.0)	2	2 (40.0)	5	4 (80.0)	2	2 (50.0)	1	1 (100.0)
心臓障害											1	1 (25.0)		
耳および迷路障害					1	1 (20.0)								
眼障害	1	1 (20.0)												
胃腸障害	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	6	4 (80.0)	2	2 (40.0)	1	1 (20.0)	1	1 (25.0)		
全身障害および投与局所様態			1	1 (20.0)	1	1 (20.0)								
感染症および寄生虫症			3	2 (40.0)	1	1 (20.0)			1	1 (20.0)			1	1 (100.0)
筋骨格系および結合組織障害			1	1 (20.0)					1	1 (20.0)				
神経系障害					1	1 (20.0)			1	1 (20.0)				
精神障害					1	1 (20.0)								
腎および尿路障害					1	1 (20.0)								
血管障害									1	1 (20.0)				

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 11.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 11.0 を用いて翻訳した。
Source： A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-46 器官別副作用〔外国第 I 相試験（A3309-001）〕

SOC	プラセボ (N=5)		A3309											
			0.1 mg (N=5)		0.3 mg (N=5)		1 mg (N=5)		3 mg (N=5)		10 mg (N=4)		20 mg[1)] (N=1)	
	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)	件数	例数 n (%)
副作用	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	4	2 (40.0)	1	1 (20.0)	0	0 (0.0)	1	1 (25.0)	0	0 (0.0)
胃腸障害	3	3 (60.0)	1	1 (20.0)	4	2 (40.0)	1	1 (20.0)			1	1 (25.0)		

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群
用語辞書： Clinical Study Report では、MedDRA version 11.0 にてコーディングされ、MedDRA/J version 11.0 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準 : 因果関係は、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Unrelated」の 4 段階で評価され、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。
Source： A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.4

② 外国第 II 相試験（A3309-003）

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-47、表 2.7.4.2-48 に示した。

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（プラセボ群 38.5%、15 mg 群 58.3%、20 mg 群 63.6%）、神経系障害（プラセボ群 46.2%、15 mg 群 25.0%、20 mg 群 45.5%）であった。

いずれかの群で 3 例以上の副作用が発現した SOC は、胃腸障害（プラセボ群 38.5%、15 mg 群 50.0%、20 mg 群 63.6%）、神経系障害（プラセボ群 46.2%、15 mg 群 16.7%、20 mg 群 27.3%）であり、神経系障害の分類で認められた副作用の大半は頭痛であった（プラセボ群 38.5%、15 mg 群 16.7%、20 mg 群 27.3%）。

有害事象、副作用ともにプラセボ群と比較して、実薬群で胃腸障害に分類される事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.2-47 器官別有害事象〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

SOC	プラセボ (N=13)	A3309	
		15 mg (N=12)	20 mg (N=11)
有害事象	9 (69.2)	10 (83.3)	9 (81.8)
胃腸障害	5 (38.5)	7 (58.3)	7 (63.6)
全身障害および投与局所様態	0	1 (8.3)	2 (18.2)
感染症および寄生虫症	1 (7.7)	1 (8.3)	1 (9.1)
傷害、中毒および処置合併症	1 (7.7)	0	0
臨床検査	0	1 (8.3)	0
神経系障害	6 (46.2)	3 (25.0)	5 (45.5)
精神障害	0	0	1 (9.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	0
血管障害	1 (7.7)	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.2

表 2.7.4.2-48 器官別副作用〔外国第 II 相試験（A3309-003）〕

SOC	プラセボ (N=13)	A3309	
		15 mg (N=12)	20 mg (N=11)
副作用	8 (61.5)	7 (58.3)	8 (72.7)
胃腸障害	5 (38.5)	6 (50.0)	7 (63.6)
全身障害および投与局所様態	0	0	2 (18.2)
神経系障害	6 (46.2)	2 (16.7)	3 (27.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0	1 (8.3)	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準：因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、副作用として集計した。
Source：A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.3

③ 外国第 II 相試験（A3309-002）

器官別有害事象及び副作用を表 2.7.4.2-49、表 2.7.4.2-50 に示した。

いずれかの群で 5%以上の有害事象が発現した SOC は、胃腸障害（プラセボ群 17.4%、5 mg 群 35.4%、10 mg 群 31.9%、15 mg 群 43.8%）、感染症および寄生虫症（プラセボ群 19.6%、5 mg 群 4.2%、10 mg 群 21.3%、15 mg 群 12.5%）、傷害、中毒および処置合併症（プラセボ群 2.2%、5 mg 群 6.3%、10 mg 群 6.4%、15 mg 群 4.2%）、神経系障害（プラセボ群 6.5%、5 mg 群 4.2%、10 mg 群 4.3%、15 mg 群 8.3%）、全身障害および投与局所様態（プラセボ群 4.3%、5 mg 群 6.3%、10 mg 群 4.3%、15 mg 群 4.2%）、臨床検査（プラセボ群 4.3%、5 mg 群 4.2%、10 mg 群 6.4%、15 mg 群 2.1%）、血管障害（プラセボ群 0%、5 mg 群 6.3%、10 mg 群 2.1%、15 mg 群 2.1%）、呼吸器、胸郭および縦隔障害（プラセボ群 6.5%、5 mg 群 2.1%、10 mg 群 0%、15 mg 群 4.2%）、皮膚および皮下組織障害（10 mg 群 6.4%）であった。いずれかの群で 5%以上の副作用が発現した SOC は、胃腸障害（プラセボ群 10.9%、5 mg 群 25.0%、10 mg 群 23.4%、15 mg 群 39.6%）、神経系障害（プラセボ群 6.5%、10 mg 群 2.1%、15 mg 群 4.2%）であった。

有害事象、副作用ともにプラセボ群と比較して、実薬群で胃腸障害に分類される事象の発現頻度が高かった。

表 2.7.4.2-49　器官別有害事象〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

SOC	プラセボ (N=46)	A3309		
		5 mg (N=48)	10 mg (N=47)	15 mg (N=48)
有害事象	20 (43.5)	22 (45.8)	29 (61.7)	31 (64.6)
胃腸障害	8 (17.4)	17 (35.4)	15 (31.9)	21 (43.8)
感染症および寄生虫症	9 (19.6)	2 (4.2)	10 (21.3)	6 (12.5)
傷害、中毒および処置合併症	1 (2.2)	3 (6.3)	3 (6.4)	2 (4.2)
神経系障害	3 (6.5)	2 (4.2)	2 (4.3)	4 (8.3)
全身障害および投与局所様態	2 (4.3)	3 (6.3)	2 (4.3)	2 (4.2)
臨床検査	2 (4.3)	2 (4.2)	3 (6.4)	1 (2.1)
血管障害	0	3 (6.3)	1 (2.1)	1 (2.1)
筋骨格系および結合組織障害	2 (4.3)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (2.1)
精神障害	1 (2.2)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	3 (6.5)	1 (2.1)	0	2 (4.2)
皮膚および皮下組織障害	0	0	3 (6.4)	0
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0	0	2 (4.3)	0
眼障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.1)
腎および尿路障害	0	0	1 (2.1)	0
免疫系障害	1 (2.2)	0	0	0
代謝および栄養障害	2 (4.3)	0	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
Source： A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.2

表 2.7.4.2-50　器官別副作用〔外国第 II 相試験（A3309-002）〕

SOC	プラセボ (N=46)	A3309		
		5 mg (N=48)	10 mg (N=47)	15 mg (N=48)
副作用	7 (15.2)	14 (29.2)	14 (29.8)	19 (39.6)
胃腸障害	5 (10.9)	12 (25.0)	11 (23.4)	19 (39.6)
臨床検査	0	2 (4.2)	1 (2.1)	0
神経系障害	3 (6.5)	0	1 (2.1)	2 (4.2)
全身障害および投与局所様態	0	1 (2.1)	1 (2.1)	0
皮膚および皮下組織障害	0	0	2 (4.3)	0
筋骨格系および結合組織障害	0	0	1 (2.1)	0
精神障害	1 (2.2)	0	0	1 (2.1)
血管障害	0	1 (2.1)	0	0
眼障害	1 (2.2)	0	0	0
感染症および寄生虫症	1 (2.2)	0	0	0

例数（%）
用語辞書 : Clinical Study Report では、MedDRA version 12.1 にてコーディングされ、MedDRA/J version 12.1 を用いて翻訳した。
因果関係の判断基準：因果関係は、「Certain」、「Probable」、「Possible」、「Unlikely」、「Not related」の 5 段階で評価され、「Certain」、「Probable」、「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。因果関係が評価されなかった有害事象は、副作用として集計した。
Source：A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.3

(2)　胃腸障害に関連する有害事象

本剤の投与により、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

①　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

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を表 2.7.4.2-51 に示した。

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）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%（2/137 例）、15 mg 群 2.8%（2/71 例）であった。投与中止に至った事象は、5 mg 群 4.1%（3/73 例）、10 mg 群 2.9%（4/137 例）、15 mg 群 2.8%（2/71 例）であった。

表 2.7.4.2-51　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本剤 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%（85/340 例）であり、重度の事象の発現はなく、中等度の事象は 0.6%（2/340 例）、投与中止に至った事象は 2.1%（7/340 例）であった（表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.2-33）。

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を表 2.7.4.2-52 に示した。

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 2.7.4.2-52　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 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

外国臨床試験における腹痛の発現頻度を表 2.7.4.2-53 に示した。

腹痛の発現率は、プラセボ群 1.6%（1/64 例）に対し、0.3 mg 群が 20.0%（1/5 例）、5 mg が 10.4%（5/48 例）、10 mg が 9.8%（5/51 例）、15 mg が 30.0%（18/60 例）、20 mg が 41.7%（5/12 例）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。重度の事象は、10 mg 群 2.0%（1/51 例）、15 mg 群 11.7%（7/60 例）、20 mg 群 16.7%（2/12 例）、中等度の事象は、0.3 mg 群が 20.0%（1/5 例）、5 mg 群 2.1%（1/48 例）、10 mg 群 3.9%（2/51 例）、15 mg 群 11.7%（7/60 例）、20 mg 群 16.7%（2/12 例）であった。投与中止に至った有害事象は、10 mg 群で 2.0%（1/51 例）、15 mg 群で 6.7%（4/60 例）に認められたが、いずれも治験薬の投与中止により回復した。

表 2.7.4.2-53 外国臨床試験における腹痛の発現頻度

	プラセボ	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験（A3309-001）									
14 日間投与	1/5	0/5	1/5(1)	0/5	0/5	-	0/4	-	0/1[1)]
第 II 相試験（A3309-003）									
14 日間投与	0/13	-	-	-	-	-	-	5/12 (2){3}	5/11 (2){2}
第 II 相試験（A3309-002）									
56 日間投与	0/46	-	-	-	-	5/48 (1)	5/47 (2){1}[1]	13/48 (5){4}[4]	-
合計	1/64 (1.6%)	0/5	1/5(1) (20.0%)	0/5	0/5	5/48(1) (10.4%)	5/51(2){1}[1] (9.8%)	18/60(7){7}[4] (30.0%)	5/12(2){2} (41.7%)

発現例数/安全性解析対象集団例数

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群

( )中等度の発現例数、{ }重度の発現例数、[ ]中止に至った有害事象の発現例数

Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.2、Table 12.3、Table 14.3.1.4、Table 14.3.2.4、A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.4、Table 14.3.2.4

2） 下痢

① 慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

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を表 2.7.4.2-54 に示した。

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%（1/71 例）であった。投与中止に至った事象は、5 mg 群 2.7%（2/73 例）、10 mg 群 2.9%（4/137 例）、15 mg 群 2.8%（2/71 例）であった。

表 2.7.4.2-54　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本剤 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%（54/340 例）であり、重度の事象の発現はなく、中等度の事象は 0.6%（2/340 例）、投与中止に至った事象は 1.8%（6/340 例）であった（表 2.7.4.2-16、表 2.7.4.7-7、表 2.7.4.2-33）。

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を表 2.7.4.2-55 に示した。

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 2.7.4.2-55　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

② 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

外国臨床試験における下痢の発現頻度を表 2.7.4.2-56 に示した。

下痢の発現率は、プラセボ群 4.7%（3/64 例）に対し、3 mg 群が 20.0%（1/5 例）、5 mg 群が 8.3%（4/48 例）、10 mg 群が 9.8%（5/51 例）、15 mg 群が 13.3%（8/60 例）、20 mg 群が 41.7%（5/12 例）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。重度の事象は、5 mg 群 2.1%（1/48 例）、15 mg 群 1.7%（1/60 例）、20 mg 群 25.0%（3/12 例）であり、中等度の事象は、プラセボ群 3.1%（2/64 例）に対し、5 mg 群 4.2%（2/48 例）、10 mg 群 5.9%（3/51 例）、15 mg 群 8.3%（5/60 例）、20 mg 群 8.3%（1/12 例）であった。投与中止に至った有害事象は、プラセボ群 1.6%（1/64 例）に対し、10 mg 群で 2.0%（1/51 例）、15 mg 群で 6.7%（4/60 例）、20 mg 群 16.7%（2/12 例）に認められた。このうち、20 mg 群で 1 例が最終評価時に下痢は継続していたが、それ以外は治験薬の投与中止により回復した。

表 2.7.4.2-56 外国臨床試験における下痢の発現頻度

	プラセボ	0.1 mg	0.3 mg	1 mg	3 mg	5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
第 I 相試験（A3309-001）									
14 日間投与	0/5	0/5	0/5	0/5	1/5	-	0/4	-	0/1[1)]
第 II 相試験（A3309-003）									
14 日間投与	1/13 (1)[1]	-	-	-	-	-	-	0/12	5/11 (1){3}[2]
第 II 相試験（A3309-002）									
56 日間投与	2/46 (1)	-	-	-	-	4/48 (2){1}	5/47 (3)[1]	8/48 (5){1}[4]	-
合計	3/64(2)[1] (4.7%)	0/5	0/5	0/5	1/5 (20.0%)	4/48(2){1} (8.3%)	5/51(3)[1] (9.8%)	8/60(5){1}[4] (13.3%)	5/12(1){3}[2] (41.7%)

発現例数/安全性解析対象集団例数

1) 10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者 1 例からなる群

( )中等度の発現例数、{ }重度の発現例数、[ ]中止に至った有害事象の発現例数

Source：A3309-001 Clinical Study Report (5.3.3.2-2) Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.3、A3309-003 Clinical Study Report (5.3.4.2-1) Table 12.2、Table 12.3、Table 14.3.1.4、Table 14.3.2.4、A3309-002 Clinical Study Report (5.3.5.1-2) Table 14.3.1.2、Table 14.3.1.4、Table 14.3.2.4

2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明

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）では重篤な有害事象は認められなかった。長期投与試験（AJG533/LT1）の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。個別症例の詳細（経過）は 2.7.6.10 に示した〔2.7.6.10.2 (4) 1)⑥重篤な有害事象参照〕。

2.7.4.3 臨床検査値の評価

2.7.4.3.1 有害事象と判断された臨床検査値異常変動

(1) 慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

① ステップ 1（単回投与）

朝食抜き治験薬単回投与及び朝食前治験薬単回投与において、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（表 2.7.4.2-11、表 2.7.4.2-12）。

② ステップ 2（14 日間反復投与）

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（表 2.7.4.2-13）。

2) 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 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（表 2.7.4.3-1、表 2.7.4.3-2）。

表 2.7.4.3-1 器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象
〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
System Organ Class / Preferred Term					
臨床検査	5 (4.9)	1 (2.3)	4 (3.7)	1 (2.4)	6 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.4)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.2 1

表 2.7.4.3-2　器官別大分類で臨床検査に分類された副作用
〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
System Organ Class / Preferred Term					
臨床検査	4 (3.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (1.6)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.2 2

3)　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

SOC で臨床検査に分類され、本剤投与で 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（表 2.7.4.3-3）。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（表 2.7.4.3-4）。

表 2.7.4.3-3　器官別大分類で臨床検査に分類された有害事象
〔長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
臨床検査	35 (10.3)
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)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)
赤血球検査異常	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1

表 2.7.4.3-4　器官別大分類で臨床検査に分類された副作用
〔長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
臨床検査	27 (7.9)
肝機能検査異常	10 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)
赤血球検査異常	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1

（2）　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

1）　外国第 I 相試験（A3309-001）

SOC で臨床検査に分類された有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-19）。

2）　外国第 II 相試験（A3309-003）

SOC で臨床検査に分類され、いずれかの群で 2 例以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-21）。

3）　外国第 II 相試験（A3309-002）

SOC で臨床検査に分類され、いずれかの群で 2 例以上の有害事象は認められなかった（表 2.7.4.2-23）。

2.7.4.3.2　臨床検査値の推移

（1）　慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1）　国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

①　ステップ 1（単回投与）

朝食抜き治験薬単回投与において、MCHC 及び白血球分画の単球の上昇又は下降傾向が実薬単回投与群の一部でみられたが、一過性でありその変動に用量増加に従った変動はみられず臨床的に問題のない程度の変動であった。すべての群で尿比重の低下傾向がみられたが、いずれも一過性であり採尿時刻による影響と考えられた。また、尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿沈査赤血球、尿沈査白血球、尿沈査扁平上皮細胞にベースライン値からの逸脱が散見されたが、用量増加に伴う逸脱の増加はみられなかった。その他の臨床検査項目には、明らかな変動はみられなかった。

朝食前治験薬単回投与において、MCHC の上昇又は低下傾向、白血球分画の好中球及び単球の上昇傾向、血清総ビリルビンの低下傾向、血清直接ビリルビンの低下傾向が、プラセボ単回群又は実薬単回投与群の一部でみられたが、一過性でありその変動に用量増加に従った変動はみられ

ず臨床的に問題のない程度の変動であった。すべての群で血糖の上昇傾向、血清 K の低下傾向がみられたが、いずれも一過性であり、1 日目のみ朝食摂取後に採血をした影響と考えられた。また、すべての群で尿比重の低下傾向がみられたが、いずれも一過性であり採尿時刻による影響と考えられた。尿糖、尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿沈査赤血球、尿沈査白血球、尿沈査扁平上皮細胞にベースライン値からの逸脱が散見されたが、用量増加に伴う逸脱の増加はみられなかった。その他の臨床検査項目には、明らかな変動はみられなかった。

② ステップ 2（14 日間反復投与）

MCHC の上昇又は低下傾向、白血球分画の好中球及び好塩基球の上昇傾向、白血球分画のリンパ球及び単球の低下傾向、ALT 及び ALP の上昇傾向がみられたが、その変動に用量増加に従った変動はみられず臨床的に問題のない程度の変動であった。すべての群で血糖の上昇傾向、血清 K の低下傾向がみられたが、いずれも一過性であり、1 日目及び 14 日目は朝食摂取後に採血をした影響と考えられた。また、すべての群で尿比重の低下傾向がみられたが、いずれも一過性であり採尿時刻による影響と考えられた。尿蛋白、尿ケトン体、尿潜血、尿沈査赤血球、尿沈査白血球、尿沈査扁平上皮細胞にベースライン値からの逸脱が散見されたが、用量増加に伴う逸脱の増加はみられなかった。血液凝固系の検査項目である PT 及び APTT を含めたその他の臨床検査項目には、明らかな変動はみられなかった。

2） 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

血液学的検査においては、白血球数、白血球分画（好中球、好酸球、好塩基球、リンパ球、単球）、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数のいずれの項目も、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、AJG533 投与群の投与 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（表 2.7.4.3-5）。その他の項目においては、いずれの投与群においても明らかな変動は認められなかった。

尿検査のいずれの項目においても、プラセボ群と AJG533 投与群との間で、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。

表 2.7.4.3-5　LDL-コレステロール濃度、HDL-コレステロール濃度及び総コレステロール濃度の推移〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

Laboratory Parameter (Unit) Time Point	Summary Statistics	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
LDL Cholesterol (mg/dL)					
Randomization date	n	40	43	39	41
	Mean	117.6	110.1	119.0	111.7
	SD	32.3	23.9	35.1	26.3
	Median	118.0	103.0	119.0	110.0
	95%CI	107.27 - 127.93	102.77 - 117.46	107.59 - 130.36	103.42 - 119.99
Week 2 (Date of withdrawal)	n	40	43	39	40
	Mean	119.2	103.7	105.1	104.1
	SD	30.6	21.7	32.1	23.9
	Median	119.5	100.0	102.0	105.5
	95%CI	109.42 - 128.98	97.07 - 110.42	94.73 - 115.53	96.47 - 111.78
HDL Cholesterol (mg/dL)					
Randomization date	n	40	43	39	41
	Mean	66.0	68.9	69.1	67.1
	SD	10.8	15.1	20.7	16.3
	Median	65.5	67.0	68.0	67.0
	95%CI	62.54 - 69.46	64.26 - 73.55	62.38 - 75.82	61.98 - 72.26
Week 2 (Date of withdrawal)	n	40	43	39	40
	Mean	66.4	69.5	70.0	70.3
	SD	11.5	15.5	22.1	17.1
	Median	66.0	69.0	71.0	68.5
	95%CI	62.68 - 70.02	64.72 - 74.26	62.84 - 77.16	64.84 - 75.76
Cholesterol (mg/dL)					
Randomization date	n	40	43	39	41
	Mean	197.5	192.2	203.6	195.4
	SD	39.5	27.1	38.3	34.2
	Median	197.5	191.0	196.0	187.0
	95%CI	184.82 - 210.08	183.84 - 200.53	191.18 - 216.00	184.60 - 206.18
Week 2 (Date of withdrawal)	n	40	43	39	40
	Mean	199.6	186.8	191.7	191.2
	SD	37.0	25.9	37.1	35.6
	Median	206.0	182.0	185.0	184.5
	95%CI	187.71 - 211.39	178.80 - 194.73	179.67 - 203.71	179.80 - 202.55

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）Table14.3.14-1

3）　国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

血液学的検査においては、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数のいずれの項目も、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、AJG533 投与群の投与 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（表 2.7.4.3-6）。その他の項目においては、いずれの投与群においても明らかな変動は認められなかった。

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。

表 2.7.4.3-6　LDL-コレステロール濃度、HDL-コレステロール濃度及び総コレステロール濃度の推移〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	Placebo N=63	AJG533 10 mg N=69
LDL Cholesterol (mg/dL)				
	Randomization date	n	63	69
		Mean	113.4	117.9
		SD	31.5	29.9
		Median	105.0	115.0
		95%CI	105.42 - 121.31	110.68 - 125.03
	Week 2 (Date of withdrawal)	n	63	67
		Mean	114.9	104.5
		SD	31.4	25.9
		Median	106.0	102.0
		95%CI	106.97 - 122.78	98.18 - 110.81
HDL Cholesterol (mg/dL)				
	Randomization date	n	63	69
		Mean	67.1	69.0
		SD	15.9	12.2
		Median	64.0	68.0
		95%CI	63.11 - 71.14	66.07 - 71.93
	Week 2 (Date of withdrawal)	n	63	67
		Mean	69.6	68.8
		SD	17.2	12.7
		Median	70.0	69.0
		95%CI	65.25 - 73.92	65.68 - 71.87
Cholesterol (mg/dL)				
	Randomization date	n	63	69
		Mean	191.0	197.3
		SD	34.7	32.8
		Median	190.0	199.0
		95%CI	182.20 - 199.70	189.42 - 205.16
	Week 2 (Date of withdrawal)	n	63	67
		Mean	195.9	185.2
		SD	35.0	29.8
		Median	189.0	181.0
		95%CI	187.08 - 204.73	177.90 - 192.42

Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）Table14.3.13-1

4）　国内長期投与試験（AJG533/LT1）

本剤の胆汁酸再吸収阻害作用により、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、国内長期投与試験（AJG533/LT1）では、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も検討した。

血液学的検査においては、白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット値、血小板数のいずれの項目も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、本登録日に比べ本剤投与後は低い値を示した（表 2.7.4.3-7）。血清 HDL-コレステロール濃度（平均値）及び血清総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（表 2.7.4.3-8、表 2.7.4.3-9）。ビタミン A 濃度、ビタミン D（25 (OH) D）濃度及びビタミン E 濃度並びにビタミン 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（表 2.7.4.7-12～表 2.7.4.7-20）。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、本剤の国内第 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。

表 2.7.4.3-7　LDL-コレステロール濃度の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
LDL Cholesterol (mg/dL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	117.4
		SD	31.2
		Median	115.0
		95%CI	114.02 - 120.69
	Week 4	n	339
		Mean	107.8
		SD	29.4
		Median	105.0
		95%CI	104.63 - 110.92
	Week 12	n	322
		Mean	108.3
		SD	30.5
		Median	106.0
		95%CI	104.99 - 111.67
	Week 24	n	314
		Mean	108.1
		SD	30.0
		Median	107.0
		95%CI	104.73 - 111.39
	Week 36	n	302
		Mean	109.9
		SD	30.5
		Median	107.5
		95%CI	106.45 - 113.35
	Week 52	n	289
		Mean	111.2
		SD	29.5
		Median	109.0
		95%CI	107.79 - 114.63

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.15-1

表 2.7.4.3-8　HDL-コレステロール濃度の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
HDL Cholesterol (mg/dL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	69.4
		SD	15.7
		Median	68.0
		95%CI	67.69 - 71.03
	Week 4	n	339
		Mean	71.8
		SD	16.6
		Median	70.0
		95%CI	69.98 - 73.53
	Week 12	n	322
		Mean	70.2
		SD	15.8
		Median	69.0
		95%CI	68.42 - 71.89
	Week 24	n	314
		Mean	68.1
		SD	16.1
		Median	67.0
		95%CI	66.33 - 69.91
	Week 36	n	302
		Mean	69.1
		SD	16.1
		Median	68.0
		95%CI	67.24 - 70.88
	Week 52	n	289
		Mean	72.3
		SD	17.2
		Median	70.0
		95%CI	70.35 - 74.34

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.15-1

表 2.7.4.3-9　総コレステロール濃度の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Cholesterol (mg/dL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	199.0
		SD	35.4
		Median	193.0
		95%CI	195.20 - 202.76
	Week 4	n	339
		Mean	191.9
		SD	33.9
		Median	191.0
		95%CI	188.30 - 195.54
	Week 12	n	322
		Mean	191.5
		SD	33.8
		Median	191.0
		95%CI	187.83 - 195.25
	Week 24	n	314
		Mean	189.8
		SD	34.0
		Median	186.0
		95%CI	186.07 - 193.62
	Week 36	n	302
		Mean	192.7
		SD	34.7
		Median	189.0
		95%CI	188.74 - 196.61
	Week 52	n	289
		Mean	197.6
		SD	34.8
		Median	197.0
		95%CI	193.52 - 201.59

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.15-1

（2）　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

1）　外国第 I 相試験（A3309-001）

臨床検査において、A3309 の影響を示す所見は認められなかった。

2）　外国第 II 相試験（A3309-003）

血液生化学的検査、血液学的検査及び凝固検査において、プラセボ群と実薬群との間に顕著な違いはなく、臨床的に意義のある変化もみられなかった。

3）　外国第 II 相試験（A3309-002）

血液学的検査、血液生化学検査及び凝固検査において、ベースラインからの変化はプラセボ群と実薬投与群の間で顕著な違いは認められなかった。

2.7.4.3.3　臨床検査値の異常変動

血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値の「臨床検査値の異常変動の定義」（表 2.7.4.1-10、表 2.7.4.1-11）に基づく異常変動の発現率を検討した。

(1) 慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1) 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

① ステップ 1（単回投与）

ステップ 1 の朝食抜き治験薬単回投与における異常変動の発現率を表 2.7.4.7-21 に示した。

朝食抜き治験薬単回投与において、異常変動を示した被験者数がいずれかの群で 2 例以上であった項目は、好酸球下降〔プラセボ単回群 20.0%（2/10 例）、10 mg 単回群 30.0%（3/10 例）、15 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、20 mg 単回群 22.2%（2/9 例）〕、リンパ球下降〔2.5 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）〕、単球上昇〔プラセボ単回群 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群及び 10 mg 単回群各 20.0%（2/10 例）、20 mg 単回群 44.4%（4/9 例）〕、CK 下降〔2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、20 mg 単回群 11.1%（1/9 例）〕、尿 pH 上昇〔2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、15 mg 単回群 10.0%（1/10 例）〕、尿ケトン体上昇〔プラセボ単回群 20.0%（2/10 例）、2.5 mg 単回群 10.0%（1/10 例）〕、尿潜血上昇〔プラセボ単回群、5 mg 単回群、10 mg 単回群及び 15 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 単回群 50.0%（5/10 例）、20 mg 単回群 22.2%（2/9 例）〕、尿沈査赤血球上昇〔プラセボ単回群及び 2.5 mg 単回群各 20.0%（2/10 例）、5 mg 単回群及び 10 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、20 mg 単回群 11.1%（1/9 例）〕、尿沈査白血球上昇〔プラセボ単回群 50.0%（5/10 例）、5 mg 単回群 10.0%（1/10 例）、20 mg 単回群 44.4%（4/9 例）〕であった。

ステップ 1 の朝食前治験薬単回投与における異常変動の発現率を表 2.7.4.7-22 に示した。

朝食前治験薬単回投与において、異常変動を示した被験者数がいずれかの群で 2 例以上であった項目は、好酸球下降〔プラセボ単回群及び 10 mg 単回群各 30.0%（3/10 例）、20 mg 単回群 10.0%（1/10 例）〕、リンパ球下降〔プラセボ単回群、2.5 mg 単回群及び 15 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、10 mg 単回群 30.0%（3/10 例）、20 mg 単回群 20.0%（2/10 例）〕、CK（CPK）下降〔プラセボ単回群、10 mg 単回群及び 20 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）〕、血糖上昇〔2.5 mg 単回群及び 20 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、10 mg 単回群 40%（4/10 例）、15 mg 単回群 30.0%（3/10 例）〕、尿潜血上昇〔プラセボ単回群、5 mg 単回群及び 15 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、10 mg 単回群 20.0%（2/10 例）、20 mg 単回群 30.0%（3/10 例）〕、尿沈査赤血球上昇〔プラセボ単回群、10 mg 単回群、15 mg 単回群及び 20 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、5 mg 単回群 20.0%（2/10 例）〕、尿沈査白血球上昇〔プラセボ単回群及び 10 mg 単回群各 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 単回群及び 5 mg 単回群各 20.0%（2/10 例）、20 mg 単回群 50.0%（5/10 例）〕であった。

② ステップ 2（14 日間反復投与）

ステップ 2 における異常変動の発現率を表 2.7.4.7-23 に示した。

異常変動を示した被験者数がいずれかの群で 2 例以上であった項目は、好酸球上昇〔プラセボ反復群、2.5 mg 反復群及び 5 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）、15 mg 反復群 20.0%（2/10 例）〕、好酸球下降〔プラセボ反復群及び 15 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 反復群及び 20 mg 反復群各 30.0%（3/10 例）、5 mg 反復群 40.0%（4/10 例）〕、リンパ球下降〔プラセボ反復群及び 20 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、2.5 mg 反復群及び 5 mg 反復群各

20.0%（2/10 例）、10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）、15 mg 反復群 60.0%（6/10 例）〕、単球上昇〔プラセボ反復群、2.5 mg 反復群及び 15 mg 反復群各 20.0%（2/10 例）、5 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）、20 mg 反復群 50.0%（5/10 例）〕、ALT（GPT）上昇〔2.5 mg 反復群、5 mg 反復群及び 20 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、15 mg 反復群 30.0%（3/10 例）〕、γ-GTP 下降〔2.5 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、5 mg 反復群及び 15 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、20 mg 反復群 20.0%（2/10 例）〕、総ビリルビン上昇〔20 mg 反復群 20.0%（2/10 例）〕、直接ビリルビン上昇〔2.5 mg 反復群及び 15 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、20 mg 反復群 30.0%（3/10 例）〕、中性脂肪上昇〔プラセボ反復群及び 15 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、5 mg 反復群 20.0%（2/10 例）、10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）〕、CK（CPK）下降〔プラセボ反復群 20.0%（2/10 例）、10 mg 反復群 33.3%（3/9 例）、15 mg 反復群 50.0%（5/10 例）〕、血糖上昇〔プラセボ反復群及び 2.5 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、5 mg 反復群 30.0%（3/10 例）、10 mg 反復群 11.1%（1/9 例）、15 mg 反復群 50.0%（5/10 例）、20 mg 反復群 20.0%（2/10 例）〕、尿蛋白上昇〔2.5 mg 反復群及び 20 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）〕、尿潜血上昇〔プラセボ反復群 30.0%（3/10 例）、2.5 mg 反復群 60.0%（6/10 例）、5 mg 反復群 20.0%（2/10 例）、10 mg 反復群 33.3%（3/9 例）、15 mg 反復群及び 20 mg 反復群各 40.0%（4/10 例）〕、尿沈査赤血球上昇〔プラセボ反復群及び 20 mg 反復群各 20.0%（2/10 例）、2.5 mg 反復群 40.0%（4/10 例）、5 mg 反復群及び 15 mg 反復群各 10.0%（1/10 例）、10 mg 反復群 22.2%（2/9 例）〕、尿沈査白血球上昇〔プラセボ反復群、2.5 mg 反復群、15 mg 反復群及び 20 mg 反復群各 20.0%（2/10 例）、5 mg 反復群 10.0%（1/10 例）、10 mg 反復群 33.3%（3/9 例）〕であった。

2） 国内第 II 相試験（AJG533/ET1）

国内第 II 相試験（AJG533/ET1）における異常変動の発現例数を表 2.7.4.7-24 に示した（異常変動が発現した検査項目のみ表示）。

いずれかの投与群で 2 例以上発現した異常変動は、白血球分画（好酸球）高値（プラセボ群 2/40 例、5 mg 群 1/43 例（発現がみられなかった投与群は省略、以下同様））、白血球分画（単球）高値（10 mg 群 1/39 例、15 mg 群 2/41 例）、AST（GOT）高値（プラセボ群 1/40 例、5 mg 群 2/43 例）、ALT（GPT）高値（プラセボ群 1/40 例、5 mg 群 2/43 例、10 mg 群 1/39 例）、γ-GTP 高値（プラセボ群 2/40 例、5 mg 群 1/43 例、10 mg 群 1/39 例、15 mg 群 1/41 例）、総ビリルビン低値（プラセボ群 2/40 例、10 mg 群 2/39 例）、中性脂肪高値（プラセボ群 3/40 例、5 mg 群 2/43 例、10 mg 群 5/39 例、15 mg 群 4/41 例）、中性脂肪低値（プラセボ群 2/40 例、10 mg 群 1/39 例、15 mg 群 1/41 例）、CRP 高値（プラセボ群 1/40 例、5 mg 群 1/43 例、10 mg 群 2/39 例）、CK（CPK）高値（プラセボ群 1/40 例、10 mg 群 3/39 例、15 mg 群 1/41 例）、尿蛋白高値（プラセボ群 8/40 例、5 mg 群 1/43 例、10 mg 群 5/39 例、15 mg 群 2/41 例）、尿潜血高値（プラセボ群 7/40 例、5 mg 群 8/43 例、10 mg 群 5/39 例、15 mg 群 7/41 例）であった。

いずれかの AJG533 投与群がプラセボ群と比較して 2 例以上発現例数が多かった項目は、白血球分画（単球）高値（15 mg 群）、中性脂肪高値（10 mg 群）、CK（CPK）高値（10 mg 群）であり、その差はいずれも 2 例であった。

3） 国内第 III 相試験（AJG533/CT1）

国内第 III 相試験（AJG533/CT1）における異常変動の発現例数を表 2.7.4.7-25 に示した（異常変動が発現した検査項目のみ表示）。

いずれかの投与群で 2 例以上発現した異常変動は、AST（GOT）高値（プラセボ群 2/63 例）、ALT（GPT）高値（プラセボ群 2/63 例、AJG533 群 2/69 例）、γ-GTP 高値（プラセボ群 2/63 例、AJG533 群 1/69 例）、総ビリルビン低値（プラセボ群 1/63 例、AJG533 群 2/69 例）、中性脂肪高値（プラセボ群 3/63 例、AJG533 群 3/69 例）、中性脂肪低値（プラセボ群 6/63 例、AJG533 群 1/69 例）、CRP 高値（プラセボ群 5/63 例、AJG533 群 2/69 例）、CK（CPK）高値（プラセボ群 2/63 例）、CK（CPK）低値（プラセボ群 2/63 例、AJG533 群 1/69 例）、尿蛋白高値（プラセボ群 14/63 例、AJG533 群 7/69 例）、尿ウロビリノーゲン高値（プラセボ群 2/63 例）、尿潜血高値（プラセボ群 8/63 例、AJG533 群 7/69 例）であった。

AJG533 群がプラセボ群と比較して 2 例以上発現例数が多かった項目は、認められなかった。

4） 国内長期投与試験（AJG533/LT1）

国内長期投与試験（AJG533/LT1）における異常変動の発現例数を表 2.7.4.7-26 に示した。

5%以上（17 例以上）発現した異常変動は、γ-GTP 高値（投与期間第 12 週 17/340 例、第 24 週に 18/340 例、第 36 週 20/340 例）、中性脂肪高値（投与期間第 4 週 22/340 例、第 12 週 27/340 例、第 24 週 19/340 例、第 36 週 20/340 例、第 52 週 20/340 例）、尿蛋白高値（投与期間第 4 週 28/340 例、第 12 週 50/340 例、第 24 週 46/340 例、第 36 週 35/340 例、第 52 週 56/340 例）、尿潜血高値（投与期間第 4 週 39/340 例、第 12 週 39/340 例、第 24 週 36/340 例、第 36 週 33/340 例、第 52 週 33/340 例）であった。本剤の国内第 II 相試験（AJG533/ET1）及び第 III 相試験（AJG533/CT1）のプラセボ群の異常変動は、γ-GTP 高値 2/40 例、2/63 例、中性脂肪高値 3/40 例、6/63 例、尿蛋白高値 8/40 例、14/63 例、尿潜血高値 7/40 例、8/63 例で本試験の発現と大きな違いはなく、採血時に絶食等の制限をしていないこと、被験者に女性の割合が高かったことが関与しているものと推測された。

2.7.4.4 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） 慢性便秘患者を対象とした国内臨床試験

1） 国内第 I 相試験（AJG533/CP1）

① ステップ 1（単回投与）

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。心電図の異常波形が実薬単回群で散見されたが用量増加に従った異常波形の増加はみられなかった。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。

② ステップ 2（14 日間反復投与）

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。心電図の異常波形が実薬反復群で散見されたが用量増加に従った異常波形の増加はみられなかった。

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） 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

1） 外国第 I 相試験（A3309-001）

3 mg 群の患者 1 例（No. 41）に陳旧性無症候性心筋梗塞と一致する臨床的に重要な心電図所見がみられたが、身体所見、バイタルサイン及び心電図において、A3309 の影響を示す所見は認められなかった。

2） 外国第 II 相試験（A3309-003）

バイタルサイン（体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重）において、プラセボ群と実薬群との間に顕著な違いはなく、臨床的に意義のある変化もみられなかった。また、いずれの投与群においても臨床的に意義のあるベースラインからの心電図所見の変化は認められず、用量に関連した傾向も観察されなかった。身体所見においても、臨床的に意義のある異常変動は認められなかった。

3） 外国第 II 相試験（A3309-002）

バイタルサイン（体温、収縮期及び拡張期血圧、心拍数、呼吸数、体重、BMI）において、ベースラインからの変化はプラセボ群と実薬投与群の間で顕著な違いは認められなかった。また、心電図所見においても臨床的に重要な変化はみられなかった。

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 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

（1） 外国第 I 相試験（D1240C00001）

健康成人男性を対象に、エロビキシバットを単回及び反復投与した際の安全性、忍容性、薬物動態及び薬力学（脂質関連パラメータ）の検討が行われた。単回投与試験は、本剤 2.5 mg から 500 mg までのプラセボ対照無作為化単盲検用量漸増単回投与試験として開始されたが、5 mg 投与時に発現した有害事象のため実施計画の変更が行われ、0.1 及び 0.5 mg の単回投与並びに 0.25 mg の反復

投与が実施された〔単回投与試験：2.5 mg ステップ（2.5 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例）、5 mg ステップ（2 回実施）（5 mg 群 8 例、プラセボ群 4 例）、0.1 mg ステップ（0.1 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例）、0.5 mg ステップ（0.5 mg 群 4 例、プラセボ群 2 例）、反復投与試験 8 例（0.25 mg 群 6 例、プラセボ群 2 例）〕。

有害事象は、実薬単回群 11/20 例、プラセボ単回群 5/10 例、実薬反復群 6/6 例、プラセボ反復群 2/2 例に認められ、ほとんどは軽度から中等度の胃腸症状であった。胃腸症状以外の有害事象はほとんどみられず、また大部分は軽度であり、問題となるものではなかった。本治験中に死亡、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至る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 例において重篤な有害事象（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。

2.5 及び 5 mg の単回投与において胃腸症状を発現した被験者数はプラセボ単回群と同程度であったが、発現件数はプラセボ単回群に比べ多くみられた。これらの有害事象のため治験実施計画書を改訂して低用量での試験を行うこととし、服薬前後には大腸内視鏡検査を実施することとした。

0.1 及び 0.5 mg の単回投与においては、プラセボ単回群と比較し有害事象の発現頻度に違いはみられず、大腸内視鏡検査による結腸粘膜の変化も認められなかった。反復投与では、プラセボ反復群（2 例）では有害事象の発現はみられなかったのに対し、0.25 mg 反復群では 6 例中 5 例に胃腸症状に関連した有害事象が認められた。反復投与において大腸内視鏡検査による異常所見は認められなかった。

（2） 外国第 I 相試験（A3309-004）

健康成人男性を対象に、^{14}C-A3309（放射能量：約 2.75 MBq）を 5 mg 単回経口投与した際の、吸収、分布、代謝及び排泄について検討が行われた。6 例の被験者が組み入れられ、全例が治験薬を服薬し治験を完了した。

有害事象は、5 例に計 7 件認められた。有害事象の SOC はいずれも胃腸障害で、腹部不快感（3 例）、下痢（3 例）であった。2 例の被験者でそれぞれ 2 件の有害事象を認め、被験者 002 は下痢 2 件、被験者 004 は下痢 1 件と腹部不快感 1 件を発現した。他の 3 例はいずれも 1 件であった。これらの事象はいずれも軽度であり、重篤な有害事象や治験の中止に至る有害事象はみられなかった。治験薬との因果関係は、すべて「Possible」又は「Probable」と判断され、有害事象の治療目的で併用薬を必要とした被験者はいなかった。発現時期は投与後約 4.5 時間～5 日の範囲であり、持続時間は約 1.5～22 時間であった。臨床検査、バイタルサイン、心電図及び身体所見で臨床的に問題となる所見は認められなかった。

（3） 外国第 II 相試験（A3309-005）

脂質異常症患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により、エロビキシバット 2.5 及び 5 mg を 1 日 1 回 28 日間経口投与した際の有効性及び安全性について検討が行われた。36 例の患者が無作為に割り付けられ（プラセボ群：12 例、2.5 mg 群：12 例、5 mg 群：12 例）、全例が治験薬の服薬を開始し試験を完了した。

安全性解析対象集団 36 例のうち 25 例に計 52 件の有害事象が発現した。本治験中に死亡、他の重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。有害事象は、プラセボ群 11/12 例（91.7%）27 件、2.5 mg 群 6/12 例（50.0%）11 件、5 mg 群 8/12 例（66.7%）14 件にみられ、プラセボ群における有害事象が大半を占めた。副作用はプラセボ群 7/12 例（58.3%）7 件、2.5 mg 群 4/12 例（33.3%）6 件、5 mg 群 4/12 例（33.3%）4 件であった。主な有害事象は、頭痛、下痢及び便秘であり、頭痛は各群 3/12 例（25.0%）に、下痢はプラセボ群 3/12 例（25.0%）、2.5 mg 群 2/12 例（16.7%）、5 mg 群 3/12 例（25.0%）に、便秘はプラセボ群 4/12 例（33.3%）、2.5 mg 群 1/12 例（8.3%）、5 mg 群 0/12 例（0.0%）にみられた。実薬投与群において、2 例以上に発現した他の有害事象は認められなかった。ほとんどの有害事象が軽度で一過性であり、52 件の有害事象中 4 件（プラセボ群 2 件：尿閉、良性前立腺肥大症、5 mg 群 2 件：発熱、咳嗽）が中等度と判定されたが、治験薬との因果関係は否定された。

臨床検査（血液学的検査、血液生化学検査、凝固検査）値の平均値は、すべての項目において基準値の範囲内であり、明らかな経時変化はみられなかった。個々の臨床検査値においても、治験責任医師により臨床的に重要と判断された値はなかった。尿検査においても臨床的に重要と判断された異常はなく、投与群間に明らかな違いはみられなかった。バイタルサイン、心電図、身体所見においても臨床的に重要な異常はなく、プラセボ群と実薬投与群の間で明確な違いは認められなかった。

(4) 外国薬物相互作用試験（000132）

健康な男女被験者を対象に、エロビキシバット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が行われた。25 例の被験者が組み入れられ、全例に投薬が行われ治験を完了した。

有害事象は、25 例中 21 例に 54 件、副作用は 18 例に 45 件認められた。重篤な有害事象、重度の有害事象、死亡又は試験の中止に至った有害事象はみられなかった。21 例 54 件に認められた有害事象において、高頻度に発現した SOC は、胃腸障害（28 件）、神経系障害（25 件）であった。高頻度に認められた有害事象は傾眠（13 例 17 件）、下痢（8 例 12 件）、腹痛（9 例 9 件）、頭痛（3 例 5 件）、腹部不快感（4 例 4 件）及び浮動性めまい（3 例 3 件）であった。すべての有害事象は軽度であった。18 例 45 件に認められた副作用の中で、2 件以上認められたものは、下痢（8 例 12 件）、腹痛（9 例 9 件）、傾眠（7 例 9 件）、頭痛（3 例 5 件）、腹部不快感（4 例 4 件）、浮動性めまい（2 例 2 件）であった。すべての副作用は軽度であった。血液学的検査、血液生化学的検査、止血関連パラメータ、尿検査において、臨床的に問題となる異常値は認められなかった。バイタルサインにおいても明らかに投薬に関連する変化は認められず、心電図、身体所見においても臨床的に重要な所見はみられなかった。

2.7.4.5.2 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。また、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。なお、肝機能低下傾向の有無については、本登録日の AST、ALT、総ビリルビンのいずれか一つが基準値を超えている被験者を「肝機能低下傾向あり」、それ以外を「肝機能低下傾向なし」とした。例数として 20 例以上の部分集団について検討した。

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

部分集団別有害事象の発現率を表 2.7.4.7-27 に、副作用の発現率を表 2.7.4.7-28 に示した。

1) 性別

実薬群全体の有害事象の発現率は、男性 16.7%（5/30 例）、女性 37.0%（60/162 例）、副作用の発現率は、男性 10.0%（3/30 例）、女性 30.9%（50/162 例）であり、有害事象及び副作用とも女性の発現率が高い傾向にあった。

2) 年齢

実薬群全体の有害事象の発現率は、65 歳未満 33.1%（59/178 例）、65 歳以上 42.9%（6/14 例）、副作用の発現率は、65 歳未満 27.0%（48/178 例）、65 歳以上 35.7%（5/14 例）であった。

3) BMI

実薬群全体の有害事象の発現率は、25 kg/m^2 未満 33.7%（57/169 例）、25 kg/m^2 以上 34.8%（8/23 例）、副作用の発現率は、25 kg/m^2 未満 27.2%（46/169 例）、25 kg/m^2 以上 30.4%（7/23 例）であり、BMI による大きな違いは認められなかった。

4) IBS 便秘型の有無

実薬群全体の有害事象の発現率は、無し 37.1%（49/132 例）、有り 26.7%（16/60 例）、副作用の発現率は、無し 30.3%（40/132 例）、有り 21.7%（13/60 例）であり、IBS 便秘型の有無による大きな違いは認められなかった。

5) 肝機能低下傾向の有無

実薬群全体の有害事象の発現率は、無し 33.7%（60/178 例）、有り 35.7%（5/14 例）、副作用の発現率は、無し 27.0%（48/178 例）、有り 35.7%（5/14 例）であった。

6) eGFR

実薬群全体の有害事象の発現率は 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満 35.2%（37/105 例）、90 mL/min/1.73 m^2 以上 33.8%（27/80 例）、副作用の発現率は 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満 26.7%（28/105 例）、90 mL/min/1.73 m^2 以上 30.0%（24/80 例）であり、腎機能低下傾向による発現率に大きな違いはなかった。

(2) 国内長期投与試験

部分集団別有害事象の発現率を表 2.7.4.7-29 に、副作用の発現率を表 2.7.4.7-30 に示した。また、性別、年齢別、肝機能低下傾向の有無及び eGFR 別の有害事象及び副作用を表 2.7.4.7-31、表 2.7.4.7-32、表 2.7.4.7-33、表 2.7.4.7-34、表 2.7.4.7-35、表 2.7.4.7-36、表 2.7.4.7-37、表 2.7.4.7-38 に示した。

1） 性別

有害事象の発現率は男性 77.2%（44/57 例）、女性 77.7%（220/283 例）、副作用の発現率は男性 42.1%（24/57 例）、女性 49.1%（139/283 例）であり、性別による大きな違いは認められなかった。有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

2） 年齢

有害事象の発現率は 65 歳未満 77.7%（244/314 例）、65 歳以上 76.9%（20/26 例）、副作用の発現率は 65 歳未満 49.7%（156/314 例）、65 歳以上 26.9%（7/26 例）であり、65 歳以上の副作用の発現率が 65 歳未満に比べ低かった。65 歳以上の発現率が 65 歳未満に比べやや低かった事象は、有害事象の鼻咽頭炎であり、65 歳未満、65 歳以上の順で、26.4%（83/314 例）、15.4%（4/26 例）であった。65 歳以上の発現率が 65 歳未満に比べ低かった事象は、有害事象及び副作用の腹痛であり、65 歳未満、65 歳以上の順で、有害事象 26.8%（84/314 例）、3.8%（1/26 例）、副作用 25.8%（81/314 例）、3.8%（1/26 例）であった。

3） 肝機能低下傾向の有無

有害事象の発現率は、無し 77.4%（233/301 例）、有り 79.5%（31/39 例）、副作用の発現率は無し 47.2%（142/301 例）、有り 53.8%（21/39 例）であり、肝機能低下傾向の有無による発現率に大きな違いはなかった。肝機能低下傾向の有りの発現率が肝機能低下傾向の無しに比べてやや高かった事象は、有害事象及び副作用の肝機能検査異常であり、肝機能低下傾向の無し、有りの順で、有害事象 2.3%（7/301 例）、12.8%（5/39 例）、副作用 1.7%（5/301 例）、12.8%（5/39 例）であった。

4） eGFR

有害事象の発現率は 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満 76.2%（147/193 例）、90 mL/min/1.73 m^2 以上 79.0%（109/138 例）、副作用の発現率は 60 mL/min/1.73 m^2 以上 90 mL/min/1.73 m^2 未満 45.6%（88/193 例）、90 mL/min/1.73 m^2 以上 52.9%（73/138 例）であり、腎機能低下傾向による発現率に大きな違いはなかった。有害事象及び副作用では、大きく異なる発現率を示した事象はなかった。

その他、体重、身長、BMI、合併症の有無、既往歴の有無及び IBS 便秘型の有無について、有害事象及び副作用の部分集団の発現率を検討したが、層別因子の間に大きな違いは認められなかった。

以上、本剤について被験者背景の部分集団による有害事象及び副作用の発現率を検討した結果、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、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。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。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4　薬物相互作用

本剤は、CYP3A4/5 を阻害する可能性は低いと判断された。一方、P-gp に対しては軽度な阻害作用を有する可能性が示されたため、ジゴキシンの作用が増強するおそれがあることから、併用注意とした〔2.7.2.2 項参照〕。

なお、国内長期投与試験（AJG533/LT1）において、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について検討した結果、ジゴキシン又は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 2 例 12 件、7 例 22 件であった。発現した事象には、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、本剤の投与量変更なし、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、本剤に起因する可能性も考えらえれる。

2.7.4.5.5　妊娠及び授乳時の使用

妊婦、産婦、授乳婦等への投与は、動物試験の結果より考察し、本剤の添付文書の妊婦、産婦、授乳婦等への投与の項に下記の通り記載した。

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（350 mg/kg/日以上）経口投与により、母体毒性並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響がみられた。］
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。［^{14}C-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。］

なお、本治験では治験期間中に 2 例の妊娠例が認められた。1 例は妊娠陽性を示したため治験を中止した。その後自然流産した。治験責任医師は、治験薬中止 10 日以上経過しての流産であるため、治験薬の影響ではないと判断した。もう 1 例は被験者都合により治験を中止し、中止時検査において妊娠陽性を示した。追跡調査の結果、正常出産したことを確認した。

2.7.4.5.6　過量投与

予定している臨床用量（5、10、15 mg）を上回る投与量として、本剤 20 mg が国内第 I 相試験（AJG533/CP1）、外国第 I 相試験（A3309-001）及び外国第 II 相試験（A3309-003）で投与されている。なお、外国第 I 相試験（A3309-001）では 1 例に投与されたが計画されたものではなく、10 mg/日に割付けられたが、20 mg/日を 9 日間服薬し、残る 5 日間の服薬が 0 mg/日であった患者であった。

国内第 I 相試験（AJG533/CP1）では、20 mg 群において下痢及び腹部膨満の発現率が 5、10 及び 15 mg と比較し高い傾向にあった（表 2.7.4.2-13）。外国第 I 相試験（A3309-001）で 20 mg を投与された 1 例には尿道炎が発現したが、安全性及び忍容性の観点から他に問題はみられていない（表 2.7.4.2-19）。外国第 II 相試験（A3309-003）では、下痢の発現率が 15 mg と比較し高い傾向にあった（表 2.7.4.2-21）。

本剤の過量投与により、下痢、腹部膨満及び下腹部痛等の消化器症状の発現が高まる可能性があるが、これらの症状は投与中止により回復している。

2.7.4.5.7　薬物乱用

本剤の薬理学的プロファイルからは、薬物の乱用を示唆する作用は認められていない。臨床試験の結果からは、薬物乱用に関連する有害事象は報告されていない。

2.7.4.5.8　離脱症状及び反跳現象

本剤の離脱症状及び反跳現象に関する検討は行っていない。

2.7.4.5.9　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

本剤の薬理学的プロファイルからは、自動車の運転及び機械操作能力への影響を示唆する作用は認められていない。

2.7.4.6　市販後データ

該当なし。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7-1 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〕

		AJG533			
	Placebo N=103	5 mg N=43	10 mg N=108	15 mg N=41	All N=192
System Organ Class / Preferred Term	17 (16.5)	18 (41.9)	39 (36.1)	8 (19.5)	65 (33.9)
感染症および寄生虫症	7 (6.8)	5 (11.6)	1 (0.9)	0 (0.0)	6 (3.1)
鼻咽頭炎	4 (3.9)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿路感染	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
気管支炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	4 (2.1)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	3 (1.6)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	1 (2.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
あくび	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	6 (5.8)	12 (27.9)	32 (29.6)	6 (14.6)	50 (26.0)
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)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
便意切迫	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
消化不良	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (1.6)
異常感	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
口渇	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (4.9)	1 (2.3)	4 (3.7)	1 (2.4)	6 (3.1)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	1 (2.4)	2 (1.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.2 1

表 2.7.4.7-2　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〕

		AJG533			
	Placebo	5 mg	10 mg	15 mg	All
	N=103	N=43	N=108	N=41	N=192
System Organ Class / Preferred Term	7 (6.8)	14 (32.6)	32 (29.6)	7 (17.1)	53 (27.6)
神経系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (1.6)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
意識消失	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
あくび	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	4 (3.9)	12 (27.9)	30 (27.8)	6 (14.6)	48 (25.0)
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)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
便意切迫	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
肝機能異常	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
そう痒症	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	0 (0.0)	2 (1.0)
異常感	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
口渇	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (3.9)	1 (2.3)	1 (0.9)	1 (2.4)	3 (1.6)
好酸球数増加	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	1 (0.5)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.2 2

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

	Placebo N=103			AJG533 5 mg N=43			AJG533 10 mg N=108			AJG533 15 mg N=41			AJG533 All N=192		
Severity	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	17 (16.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (39.5)	1 (2.3)	0 (0.0)	36 (33.3)	3 (2.8)	0 (0.0)	6 (14.6)	2 (4.9)	0 (0.0)	59 (30.7)	6 (3.1)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	7 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (11.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
鼻咽頭炎	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
尿路感染	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頻脈	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.8 1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕　（続き）

	Placebo N=103			AJG533 5 mg N=43			AJG533 10 mg N=108			AJG533 15 mg N=41			AJG533 All N=192		
Severity	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
胃腸障害	6 (5.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (27.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (27.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (9.8)	2 (4.9)	0 (0.0)	46 (24.0)	4 (2.1)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (19.4)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (7.3)	2 (4.9)	0 (0.0)	34 (17.7)	4 (2.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	17 (8.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
変色便	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門周囲痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
消化不良	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
背部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary: MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.8 1

表 2.7.4.7-3　程度別有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕　（続き）

	Placebo N=103			AJG533 5 mg N=43			AJG533 10 mg N=108			AJG533 15 mg N=41			AJG533 All N=192		
Severity	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	5 (4.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (3.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
創傷	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.8 1

表 2.7.4.7-4　程度別副作用〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

	Placebo N=103			AJG533 5 mg N=43			AJG533 10 mg N=108			AJG533 15 mg N=41			AJG533 All N=192		
Severity	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	7 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (30.2)	1 (2.3)	0 (0.0)	30 (27.8)	2 (1.9)	0 (0.0)	5 (12.2)	2 (4.9)	0 (0.0)	48 (25.0)	5 (2.6)	0 (0.0)
神経系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
意識消失	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
あくび	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (27.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (25.9)	2 (1.9)	0 (0.0)	4 (9.8)	2 (4.9)	0 (0.0)	44 (22.9)	4 (2.1)	0 (0.0)
腹痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	10 (23.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	21 (19.4)	2 (1.9)	0 (0.0)	3 (7.3)	2 (4.9)	0 (0.0)	34 (17.7)	4 (2.1)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (9.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	11 (10.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.9)	1 (2.4)	0 (0.0)	17 (8.9)	1 (0.5)	0 (0.0)
下腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (3.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (7.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (2.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
口内炎	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.8 2

表 2.7.4.7-4　程度別副作用〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕　（続き）

	Placebo N=103			AJG533 5 mg N=43			AJG533 10 mg N=108			AJG533 15 mg N=41			AJG533 All N=192		
Severity	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe	Mild	Moderate	Severe
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
そう痒症	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)	0 (0.0)
異常感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
倦怠感	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	2 (1.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	4 (3.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
好酸球数増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中アルカリホスファターゼ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数増加	1 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.8 2

表 2.7.4.7-5　有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	264 (77.6)
感染症および寄生虫症	129 (37.9)
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)
結膜炎	5 (1.5)
膀胱炎	4 (1.2)
口腔ヘルペス	4 (1.2)
副鼻腔炎	3 (0.9)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)
中耳炎	2 (0.6)
歯周炎	2 (0.6)
歯肉膿瘍	2 (0.6)
レンサ球菌感染	2 (0.6)
虫垂炎	1 (0.3)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
歯肉炎	1 (0.3)
単純ヘルペス	1 (0.3)
麦粒腫	1 (0.3)
急性中耳炎	1 (0.3)
爪囲炎	1 (0.3)
肺炎	1 (0.3)
マイコプラズマ性肺炎	1 (0.3)
鼻炎	1 (0.3)
扁桃炎	1 (0.3)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)
咽頭扁桃炎	1 (0.3)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)
カンジダ感染	1 (0.3)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)
血管腫	1 (0.3)
血液およびリンパ系障害	9 (2.6)
貧血	5 (1.5)
鉄欠乏性貧血	3 (0.9)
リンパ節炎	1 (0.3)
免疫系障害	1 (0.3)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)
内分泌障害	1 (0.3)
甲状腺嚢腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	5 (1.5)
脂質異常症	2 (0.6)
食欲減退	2 (0.6)
低カリウム血症	1 (0.3)
精神障害	8 (2.4)
不眠症	6 (1.8)
抑うつ気分	1 (0.3)
失見当識	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-01）

表 2.7.4.7-5　有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	264 (77.6)
神経系障害	20 (5.9)
浮動性めまい	5 (1.5)
頭痛	4 (1.2)
片頭痛	3 (0.9)
尺骨神経麻痺	2 (0.6)
手根管症候群	1 (0.3)
頚腕症候群	1 (0.3)
体位性めまい	1 (0.3)
顔面麻痺	1 (0.3)
神経痛	1 (0.3)
くも膜下出血	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)
硬膜下ヒグローマ	1 (0.3)
眼障害	6 (1.8)
眼精疲労	2 (0.6)
眼瞼炎	1 (0.3)
白内障	1 (0.3)
霰粒腫	1 (0.3)
眼乾燥	1 (0.3)
網膜剥離	1 (0.3)
耳および迷路障害	2 (0.6)
回転性めまい	2 (0.6)
心臓障害	2 (0.6)
動悸	1 (0.3)
上室性期外収縮	1 (0.3)
血管障害	2 (0.6)
血管痛	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (5.9)
上気道の炎症	13 (3.8)
咳嗽	2 (0.6)
喘息	1 (0.3)
呼吸困難	1 (0.3)
過換気	1 (0.3)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)
鼻漏	1 (0.3)
口腔咽頭不快感	1 (0.3)
口腔咽頭痛	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-01）

表 2.7.4.7-5　有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	264 (77.6)
胃腸障害	168 (49.4)
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)
裂肛	6 (1.8)
胃食道逆流性疾患	4 (1.2)
痔核	4 (1.2)
口内炎	4 (1.2)
慢性胃炎	2 (0.6)
歯周病	2 (0.6)
歯痛	2 (0.6)
嘔吐	2 (0.6)
大腸ポリープ	2 (0.6)
異常便	1 (0.3)
便意切迫	1 (0.3)
十二指腸炎	1 (0.3)
消化不良	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)
胃ポリープ	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)
舌炎	1 (0.3)
臍径ヘルニア	1 (0.3)
口腔内不快感	1 (0.3)
肛門出血	1 (0.3)
胃腸音異常	1 (0.3)
肝胆道系障害	4 (1.2)
肝機能異常	2 (0.6)
胆嚢ポリープ	2 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	26 (7.6)
湿疹	8 (2.4)
蕁麻疹	5 (1.5)
皮膚炎	3 (0.9)
皮膚嚢腫	2 (0.6)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6)
発疹	2 (0.6)
ざ瘡	1 (0.3)
皮膚乾燥	1 (0.3)
環状紅斑	1 (0.3)
過角化	1 (0.3)
日光皮膚炎	1 (0.3)
顔面腫脹	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-01）

表 2.7.4.7-5　有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	264 (77.6)
筋骨格系および結合組織障害	27 (7.9)
背部痛	9 (2.6)
筋肉痛	5 (1.5)
関節痛	2 (0.6)
関節炎	2 (0.6)
滑液包炎	2 (0.6)
椎間板突出	2 (0.6)
側腹部痛	1 (0.3)
筋骨格痛	1 (0.3)
骨粗鬆症	1 (0.3)
関節周囲炎	1 (0.3)
関節リウマチ	1 (0.3)
変形性脊椎症	1 (0.3)
腱鞘炎	1 (0.3)
筋骨格硬直	1 (0.3)
腎および尿路障害	2 (0.6)
緊張性膀胱	1 (0.3)
腎結石症	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	12 (3.5)
閉経期症状	3 (0.9)
不規則月経	3 (0.9)
月経困難症	2 (0.6)
乳房腫瘤	1 (0.3)
不正子宮出血	1 (0.3)
月経前頭痛	1 (0.3)
性器出血	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (2.6)
倦怠感	2 (0.6)
浮腫	2 (0.6)
口渇	2 (0.6)
末梢性浮腫	1 (0.3)
発熱	1 (0.3)
変形	1 (0.3)
臨床検査	35 (10.3)
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)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.9)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
体重増加	2 (0.6)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)
肝機能検査値上昇	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
白血球数減少	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)
赤血球検査異常	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-01）

表 2.7.4.7-5　有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	264 (77.6)
傷害、中毒および処置合併症	32 (9.4)
靭帯捻挫	6 (1.8)
節足動物刺傷	5 (1.5)
挫傷	5 (1.5)
足骨折	3 (0.9)
肋骨骨折	2 (0.6)
腱断裂	2 (0.6)
歯牙損傷	2 (0.6)
節足動物咬傷	1 (0.3)
凍瘡	1 (0.3)
裂傷	1 (0.3)
脊椎圧迫骨折	1 (0.3)
硬膜下血腫	1 (0.3)
擦過傷	1 (0.3)
靭帯損傷	1 (0.3)
四肢損傷	1 (0.3)
頭蓋骨骨折	1 (0.3)
熱中症	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-01）

表 2.7.4.7-6　副作用〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	163 (47.9)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)
貧血	4 (1.2)
内分泌障害	1 (0.3)
甲状腺嚢腫	1 (0.3)
代謝および栄養障害	1 (0.3)
低カリウム血症	1 (0.3)
神経系障害	7 (2.1)
浮動性めまい	4 (1.2)
顔面麻痺	1 (0.3)
片頭痛	1 (0.3)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)
眼障害	1 (0.3)
眼瞼炎	1 (0.3)
心臓障害	1 (0.3)
動悸	1 (0.3)
血管障害	1 (0.3)
ほてり	1 (0.3)
胃腸障害	139 (40.9)
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)
軟便	6 (1.8)
上腹部痛	4 (1.2)
口内炎	2 (0.6)
異常便	1 (0.3)
裂肛	1 (0.3)
便意切迫	1 (0.3)
十二指腸炎	1 (0.3)
鼓腸	1 (0.3)
胃炎	1 (0.3)
胃腸障害	1 (0.3)
舌炎	1 (0.3)
鼠径ヘルニア	1 (0.3)
嘔吐	1 (0.3)
胃腸音異常	1 (0.3)
肝胆道系障害	1 (0.3)
肝機能異常	1 (0.3)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.8)
蕁麻疹	3 (0.9)
皮膚乾燥	1 (0.3)
湿疹	1 (0.3)
発疹	1 (0.3)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)
月経困難症	1 (0.3)
性器出血	1 (0.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 (0.9)
口渇	2 (0.6)
末梢性浮腫	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-02）

表 2.7.4.7-6　副作用〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term	163 (47.9)
臨床検査	27 (7.9)
肝機能検査異常	10 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.8)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)
体重減少	1 (0.3)
体重増加	1 (0.3)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)
赤血球検査異常	1 (0.3)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.2-1（T140302-01-02）

表 2.7.4.7-7　程度別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	243 (71.5)	20 (5.9)	1 (0.3)
感染症および寄生虫症	124 (36.5)	4 (1.2)	1 (0.3)
鼻咽頭炎	86 (25.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
インフルエンザ	10 (2.9)	2 (0.6)	0 (0.0)
咽頭炎	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
気管支炎	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸炎	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
結膜炎	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
膀胱炎	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔ヘルペス	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
副鼻腔炎	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性副鼻腔炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
中耳炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉膿瘍	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
レンサ球菌感染	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
虫垂炎	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
爪の皮膚糸状菌症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯肉炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
麦粒腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
急性中耳炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
爪囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肺炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
マイコプラズマ性肺炎	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.3)
鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
扁桃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
咽頭扁桃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
カンジダ感染	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
鉄欠乏性貧血	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
リンパ節炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
免疫系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷アレルギー	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
脂質異常症	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
食欲減退	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-01）

表 2.7.4.7-7　程度別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	243 (71.5)	20 (5.9)	1 (0.3)
精神障害	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
不眠症	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
抑うつ気分	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
失見当識	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	19 (5.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
浮動性めまい	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
尺骨神経麻痺	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
手根管症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頚腕症候群	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
体位性めまい	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
くも膜下出血	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
硬膜下ヒグローマ	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼障害	5 (1.5)	1 (0.3)	0 (0.0)
眼精疲労	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白内障	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
霰粒腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
網膜剥離	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
耳および迷路障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
回転性めまい	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
上室性期外収縮	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	20 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
上気道の炎症	13 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
咳嗽	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
喘息	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸困難	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過換気	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性鼻炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼻漏	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
口腔咽頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-01）

表 2.7.4.7-7　程度別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	243 (71.5)	20 (5.9)	1 (0.3)
胃腸障害	162 (47.6)	6 (1.8)	0 (0.0)
腹痛	83 (24.4)	2 (0.6)	0 (0.0)
下痢	52 (15.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
下腹部痛	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	11 (3.2)	1 (0.3)	0 (0.0)
腹部不快感	11 (3.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	9 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
齲歯	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
痔核	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
慢性胃炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯周病	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯痛	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
大腸ポリープ	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
消化不良	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃ポリープ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臍径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
口腔内不快感	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胆嚢ポリープ	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	26 (7.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	8 (2.4)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚炎	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚嚢腫	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
アレルギー性皮膚炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ざ瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
環状紅斑	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
過角化	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
日光皮膚炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面腫脹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-01）

表 2.7.4.7-7　程度別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	243 (71.5)	20 (5.9)	1 (0.3)
筋骨格系および結合組織障害	26 (7.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
背部痛	8 (2.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
筋肉痛	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節痛	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
滑液包炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
椎間板突出	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
側腹部痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
骨粗鬆症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節周囲炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
関節リウマチ	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
変形性脊椎症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腱鞘炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格硬直	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎および尿路障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
緊張性膀胱	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
腎結石症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	12 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
閉経期症状	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
不規則月経	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
乳房腫瘤	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
不正子宮出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経前頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	6 (1.8)	3 (0.9)	0 (0.0)
倦怠感	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
浮腫	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
口渇	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
発熱	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
変形	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	35 (10.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	12 (3.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ブドウ糖陽性	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中トリグリセリド増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
白血球数減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-01）

表 2.7.4.7-7　程度別有害事象〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	243 (71.5)	20 (5.9)	1 (0.3)
傷害、中毒および処置合併症	27 (7.9)	5 (1.5)	0 (0.0)
靭帯捻挫	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物刺傷	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
挫傷	5 (1.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
足骨折	1 (0.3)	2 (0.6)	0 (0.0)
肋骨骨折	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)
腱断裂	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
歯牙損傷	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
節足動物咬傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
凍瘡	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
脊椎圧迫骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
硬膜下血腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
擦過傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
靭帯損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
四肢損傷	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭蓋骨骨折	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
熱中症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-01）

表 2.7.4.7-8　程度別副作用〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	158 (46.5)	5 (1.5)	0 (0.0)
血液およびリンパ系障害	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
貧血	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
内分泌障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
甲状腺嚢腫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
代謝および栄養障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
浮動性めまい	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
顔面麻痺	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
一過性脳虚血発作	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
眼瞼炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心臓障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
動悸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
ほてり	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	135 (39.7)	4 (1.2)	0 (0.0)
腹痛	80 (23.5)	2 (0.6)	0 (0.0)
下痢	49 (14.4)	1 (0.3)	0 (0.0)
下腹部痛	17 (5.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部膨満	10 (2.9)	1 (0.3)	0 (0.0)
悪心	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
腹部不快感	7 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
軟便	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
上腹部痛	4 (1.2)	0 (0.0)	0 (0.0)
口内炎	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
異常便	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
裂肛	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
便意切迫	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
十二指腸炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
舌炎	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
嘔吐	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸音異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝胆道系障害	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
蕁麻疹	3 (0.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚乾燥	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
湿疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
発疹	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
月経困難症	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
性器出血	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-02）

表 2.7.4.7-8　程度別副作用〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	AJG533 N=340		
Severity	Mild	Moderate	Severe
System Organ Class / Preferred Term	158 (46.5)	5 (1.5)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.6)	1 (0.3)	0 (0.0)
口渇	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
末梢性浮腫	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)
臨床検査	27 (7.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査異常	10 (2.9)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (1.8)	0 (0.0)	0 (0.0)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
ビタミンＥ増加	2 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
心電図ＱＴ延長	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
γーグルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重減少	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
体重増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
赤血球検査異常	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
肝機能検査値上昇	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)

n (%)
Note: A patient is counted at most once for each preferred term and system organ class. Patients with more than one event in a given body system or preferred term are counted in the most severe category.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.4-1（T140304-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
感染症および寄生虫症	1 - 28	27 (7.9)
	29 - 56	11 (3.2)
	57 - 84	15 (4.4)
	85 - 112	10 (2.9)
	113 - 140	8 (2.4)
	141 - 168	8 (2.4)
	169 - 196	5 (1.5)
	197 - 224	4 (1.2)
	225 - 252	3 (0.9)
	253 - 280	16 (4.7)
	281 - 308	8 (2.4)
	309 - 336	11 (3.2)
	337 -	3 (0.9)
鼻咽頭炎	1 - 28	19 (5.6)
	29 - 56	7 (2.1)
	57 - 84	9 (2.6)
	85 - 112	4 (1.2)
	113 - 140	5 (1.5)
	141 - 168	6 (1.8)
	169 - 196	3 (0.9)
	197 - 224	3 (0.9)
	225 - 252	5 (1.5)
	253 - 280	10 (2.9)
	281 - 308	5 (1.5)
	309 - 336	8 (2.4)
	337 -	3 (0.9)
インフルエンザ	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	2 (0.6)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	2 (0.6)
	309 - 336	4 (1.2)
	337 -	1 (0.3)
咽頭炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	2 (0.6)
	85 - 112	2 (0.6)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
気管支炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	2 (0.6)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
胃腸炎	1 - 28	2 (0.6)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	3 (0.9)
	337 -	0 (0.0)
結膜炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	2 (0.6)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	2 (0.6)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
膀胱炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
口腔ヘルペス	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	2 (0.6)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)
副鼻腔炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)
急性副鼻腔炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
中耳炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
歯周炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
歯肉膿瘍	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
レンサ球菌感染	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
虫垂炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
爪の皮膚糸状菌症	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
ウイルス性胃腸炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
歯肉炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
単純ヘルペス	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
麦粒腫	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
急性中耳炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
爪囲炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
肺炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
マイコプラズマ性肺炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
鼻炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
扁桃炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
外陰部腟カンジダ症	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
咽頭扁桃炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
ヘリコバクター感染	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
ノロウイルス性胃腸炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
カンジダ感染	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
胃腸障害	1 - 28	94 (27.6)
	29 - 56	19 (5.6)
	57 - 84	8 (2.4)
	85 - 112	5 (1.5)
	113 - 140	13 (3.8)
	141 - 168	6 (1.8)
	169 - 196	8 (2.4)
	197 - 224	3 (0.9)
	225 - 252	3 (0.9)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	5 (1.5)
	337 -	3 (0.9)
腹痛	1 - 28	54 (15.9)
	29 - 56	8 (2.4)
	57 - 84	6 (1.8)
	85 - 112	2 (0.6)
	113 - 140	4 (1.2)
	141 - 168	3 (0.9)
	169 - 196	4 (1.2)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	2 (0.6)
	337 -	0 (0.0)
下痢	1 - 28	28 (8.2)
	29 - 56	5 (1.5)
	57 - 84	5 (1.5)
	85 - 112	4 (1.2)
	113 - 140	5 (1.5)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	2 (0.6)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	1 (0.3)
下腹部痛	1 - 28	16 (4.7)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
悪心	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	2 (0.6)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	3 (0.9)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	2 (0.6)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	3 (0.9)
	337 -	1 (0.3)
腹部膨満	1 - 28	7 (2.1)
	29 - 56	2 (0.6)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
腹部不快感	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	2 (0.6)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
上腹部痛	1 - 28	2 (0.6)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	2 (0.6)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
齲歯	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	3 (0.9)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)
胃炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)
軟便	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)
裂肛	1 - 28	3 (0.9)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	2 (0.6)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
胃食道逆流性疾患	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)
痔核	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)
口内炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	2 (0.6)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
慢性胃炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
歯周病	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
歯痛	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
嘔吐	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
大腸ポリープ	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	1 (0.3)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
異常便	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
便意切迫	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
十二指腸炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
消化不良	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
鼓腸	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
胃ポリープ	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)
胃腸障害	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
舌炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-9　発現時期別有害事象（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		264 (77.6)
鼡径ヘルニア	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
口腔内不快感	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
肛門出血	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
胃腸音異常	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-01-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
胃腸障害	1 - 28	92 (27.1)
	29 - 56	12 (3.5)
	57 - 84	6 (1.8)
	85 - 112	3 (0.9)
	113 - 140	9 (2.6)
	141 - 168	5 (1.5)
	169 - 196	5 (1.5)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	2 (0.6)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	4 (1.2)
	337 -	0 (0.0)
腹痛	1 - 28	54 (15.9)
	29 - 56	8 (2.4)
	57 - 84	5 (1.5)
	85 - 112	2 (0.6)
	113 - 140	4 (1.2)
	141 - 168	3 (0.9)
	169 - 196	3 (0.9)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	1 (0.3)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	2 (0.6)
	337 -	0 (0.0)
下痢	1 - 28	28 (8.2)
	29 - 56	4 (1.2)
	57 - 84	5 (1.5)
	85 - 112	4 (1.2)
	113 - 140	4 (1.2)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	2 (0.6)
	337 -	0 (0.0)
下腹部痛	1 - 28	16 (4.7)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	1 (0.3)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
腹部膨満	1 - 28	7 (2.1)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
悪心	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	2 (0.6)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	2 (0.6)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	2 (0.6)
	337 -	0 (0.0)
腹部不快感	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	1 (0.3)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
軟便	1 - 28	4 (1.2)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	1 (0.3)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
上腹部痛	1 - 28	2 (0.6)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
口内炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	1 (0.3)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
異常便	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
裂肛	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	1 (0.3)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
便意切迫	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
十二指腸炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	1 (0.3)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
鼓腸	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	1 (0.3)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
胃炎	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	1 (0.3)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
胃腸障害	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
舌炎	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
鼠径ヘルニア	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	1 (0.3)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)
嘔吐	1 - 28	0 (0.0)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	1 (0.3)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-10　発現時期別副作用（いずれかの期間で 5%以上の初回の事象が発現した SOC）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Time to First AE (Days)	AJG533 N=340
System Organ Class / Preferred Term		163 (47.9)
胃腸音異常	1 - 28	1 (0.3)
	29 - 56	0 (0.0)
	57 - 84	0 (0.0)
	85 - 112	0 (0.0)
	113 - 140	0 (0.0)
	141 - 168	0 (0.0)
	169 - 196	0 (0.0)
	197 - 224	0 (0.0)
	225 - 252	0 (0.0)
	253 - 280	0 (0.0)
	281 - 308	0 (0.0)
	309 - 336	0 (0.0)
	337 -	0 (0.0)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.5-1（T140305-02-02）

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
All	35.5	264	15.0	252
感染症および寄生虫症	122.0	129	7.0	127
鼻咽頭炎	140.0	87	7.0	87
インフルエンザ	301.0	12	6.0	12
咽頭炎	113.0	10	9.0	10
気管支炎	122.0	9	11.0	9
胃腸炎	158.0	9	4.0	9
結膜炎	173.0	5	13.0	5
膀胱炎	208.5	4	7.0	3
口腔ヘルペス	220.0	4	18.5	4
副鼻腔炎	267.0	3	8.0	3
急性副鼻腔炎	59.5	2	64.5	2
中耳炎	139.5	2	23.0	2
歯周炎	135.5	2	165.0	2
歯肉膿瘍	155.5	2	16.5	2
レンサ球菌感染	169.5	2	12.5	2
虫垂炎	174.0	1	12.0	1
爪の皮膚糸状菌症	123.0	1	N/A	0
ウイルス性胃腸炎	301.0	1	6.0	1
歯肉炎	38.0	1	7.0	1
単純ヘルペス	309.0	1	11.0	1
麦粒腫	79.0	1	10.0	1
急性中耳炎	42.0	1	24.0	1
爪囲炎	92.0	1	21.0	1
肺炎	187.0	1	12.0	1
マイコプラズマ性肺炎	256.0	1	40.0	1
鼻炎	136.0	1	28.0	1
扁桃炎	259.0	1	4.0	1
外陰部腟カンジダ症	110.0	1	7.0	1
咽頭扁桃炎	69.0	1	10.0	1
ヘリコバクター感染	99.0	1	97.0	1
ノロウイルス性胃腸炎	59.0	1	3.0	1
カンジダ感染	91.0	1	12.0	1
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	116.0	1	246.0	1
血管腫	116.0	1	246.0	1

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
血液およびリンパ系障害	172.0	9	44.5	6
貧血	175.0	5	29.0	3
鉄欠乏性貧血	168.0	3	117.0	2
リンパ節炎	257.0	1	60.0	1
免疫系障害	108.0	1	18.0	1
節足動物刺傷アレルギー	108.0	1	18.0	1
内分泌障害	325.0	1	N/A	0
甲状腺嚢腫	325.0	1	N/A	0
代謝および栄養障害	249.0	5	36.0	5
脂質異常症	140.5	2	85.0	2
食欲減退	225.0	2	34.5	2
低カリウム血症	371.0	1	29.0	1
精神障害	135.5	8	49.5	2
不眠症	119.5	6	49.5	2
抑うつ気分	139.0	1	N/A	0
失見当識	361.0	1	N/A	0
神経系障害	218.5	20	2.0	17
浮動性めまい	136.0	5	28.0	5
頭痛	124.0	4	1.5	4
片頭痛	222.0	3	2.0	3
尺骨神経麻痺	223.5	2	60.5	2
手根管症候群	249.0	1	N/A	0
頚腕症候群	191.0	1	50.0	1
体位性めまい	341.0	1	2.0	1
顔面麻痺	245.0	1	N/A	0
神経痛	202.0	1	29.0	1
くも膜下出血	325.0	1	N/A	0
一過性脳虚血発作	240.0	1	2.0	1
硬膜下ヒグローマ	330.0	1	N/A	0
眼障害	207.5	6	33.0	5
眼精疲労	98.0	2	128.5	2
眼瞼炎	309.0	1	33.0	1
白内障	334.0	1	N/A	0
霰粒腫	298.0	1	22.0	1
眼乾燥	65.0	1	31.0	1
網膜剥離	333.0	1	N/A	0
耳および迷路障害	146.0	2	18.0	2
回転性めまい	146.0	2	18.0	2

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕（続き）

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
心臓障害	112.5	2	48.0	2
動悸	209.0	1	94.0	1
上室性期外収縮	16.0	1	2.0	1
血管障害	115.0	2	77.0	2
血管痛	229.0	1	54.0	1
ほてり	1.0	1	100.0	1
呼吸器、胸郭および縦隔障害	116.0	20	19.0	20
上気道の炎症	118.0	13	8.0	13
咳嗽	109.0	2	47.5	2
喘息	114.0	1	19.0	1
呼吸困難	203.0	1	28.0	1
過換気	341.0	1	2.0	1
アレルギー性鼻炎	229.0	1	108.0	1
鼻漏	103.0	1	15.0	1
口腔咽頭不快感	83.0	1	53.0	1
口腔咽頭痛	103.0	1	153.0	1
胃腸障害	17.0	168	14.0	164
腹痛	3.0	85	15.0	85
下痢	27.5	54	6.0	54
下腹部痛	1.0	17	36.0	17
悪心	134.0	17	3.0	17
腹部膨満	25.0	12	17.5	12
腹部不快感	110.0	11	34.0	10
上腹部痛	127.0	9	19.5	6
齲歯	96.0	7	44.5	6
胃炎	188.0	7	15.5	6
軟便	17.0	7	22.0	7
裂肛	76.0	6	10.0	5
胃食道逆流性疾患	194.5	4	48.0	2
痔核	123.0	4	78.0	2
口内炎	53.5	4	9.0	4
慢性胃炎	173.0	2	13.0	1
歯周病	215.5	2	14.0	2
歯痛	291.5	2	5.5	2
嘔吐	100.5	2	3.5	2
大腸ポリープ	290.0	2	1.0	1
異常便	39.0	1	337.0	1
便意切迫	170.0	1	28.0	1
十二指腸炎	282.0	1	N/A	0
消化不良	31.0	1	33.0	1

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
胃腸障害				
鼓腸	95.0	1	42.0	1
胃ポリープ	333.0	1	N/A	0
胃腸障害	1.0	1	3.0	1
舌炎	16.0	1	22.0	1
単径ヘルニア	182.0	1	24.0	1
口腔内不快感	70.0	1	19.0	1
肛門出血	125.0	1	20.0	1
胃腸音異常	5.0	1	34.0	1
肝胆道系障害	202.0	4	44.5	2
肝機能異常	138.5	2	44.5	2
胆嚢ポリープ	237.5	2	N/A	0
皮膚および皮下組織障害	94.5	26	19.0	24
湿疹	158.5	8	59.5	8
蕁麻疹	50.0	5	7.0	5
皮膚炎	107.0	3	13.5	2
皮膚嚢腫	31.0	2	56.0	2
アレルギー性皮膚炎	207.5	2	9.0	1
発疹	162.5	2	15.0	2
ざ瘡	28.0	1	68.0	1
皮膚乾燥	2.0	1	51.0	1
環状紅斑	262.0	1	46.0	1
過角化	8.0	1	N/A	0
日光皮膚炎	82.0	1	10.0	1
顔面腫脹	264.0	1	13.0	1
筋骨格系および結合組織障害	188.0	27	27.0	22
背部痛	156.0	9	26.0	9
筋肉痛	244.0	5	44.0	3
関節痛	151.5	2	46.0	1
関節炎	33.0	2	72.0	2
滑液包炎	226.5	2	72.5	2
椎間板突出	225.5	2	9.5	2
側腹部痛	277.0	1	2.0	1
筋骨格痛	336.0	1	13.0	1
骨粗鬆症	169.0	1	N/A	0
関節周囲炎	215.0	1	85.0	1
関節リウマチ	264.0	1	N/A	0
変形性脊椎症	7.0	1	275.0	1
腱鞘炎	69.0	1	47.0	1
筋骨格硬直	87.0	1	101.0	1

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
腎および尿路障害	247.5	2	119.0	1
緊張性膀胱	136.0	1	119.0	1
腎結石症	359.0	1	N/A	0
生殖系および乳房障害	217.5	12	52.0	8
閉経期症状	224.0	3	74.0	2
不規則月経	59.0	3	40.0	2
月経困難症	153.0	2	189.0	2
乳房腫瘤	211.0	1	N/A	0
不正子宮出血	282.0	1	55.0	1
月経前頭痛	249.0	1	4.0	1
性器出血	331.0	1	N/A	0
一般・全身障害および投与部位の状態	86.0	9	43.5	8
倦怠感	180.5	2	51.0	2
浮腫	64.5	2	20.5	2
口渇	18.0	2	117.0	2
末梢性浮腫	207.0	1	76.0	1
発熱	86.0	1	4.0	1
変形	86.0	1	N/A	0
臨床検査	89.0	35	37.0	31
肝機能検査異常	84.0	12	53.0	11
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	87.0	7	28.0	7
尿中ブドウ糖陽性	252.0	3	36.0	3
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	56.0	2	67.5	2
体重増加	99.5	2	N/A	0
ビタミンＥ増加	30.5	2	139.0	1
肝機能検査値上昇	197.5	2	36.5	2
血中クレアチニン増加	88.0	1	77.0	1
血中トリグリセリド増加	257.0	1	51.0	1
心電図ＱＴ延長	148.0	1	106.0	1
γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	364.0	1	N/A	0
体重減少	201.0	1	N/A	0
白血球数減少	120.0	1	239.0	1
尿中ウロビリノーゲン増加	363.0	1	37.0	1
赤血球検査異常	258.0	1	124.0	1

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-11　有害事象発現例数と治験薬投与開始から有害事象の初発までの日数
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

	Number of patients with AE and the duration of incidence of AE		Number of resolved patients and the duration from incidence to resolve	
	AJG533 N=340		AJG533 N=340	
System Organ Class / Preferred Term	Median	n	Median	n
傷害、中毒および処置合併症	158.5	32	27.0	26
靱帯捻挫	151.0	6	49.0	6
節足動物刺傷	191.0	5	13.0	5
挫傷	160.0	5	8.5	4
足骨折	278.0	3	41.0	2
肋骨骨折	82.0	2	104.0	2
腱断裂	74.5	2	21.0	1
歯牙損傷	180.5	2	28.5	2
節足動物咬傷	101.0	1	26.0	1
凍瘡	250.0	1	N/A	0
裂傷	56.0	1	28.0	1
脊椎圧迫骨折	157.0	1	N/A	0
硬膜下血腫	325.0	1	N/A	0
擦過傷	160.0	1	27.0	1
靱帯損傷	245.0	1	111.0	1
四肢損傷	245.0	1	111.0	1
頭蓋骨骨折	325.0	1	N/A	0
熱中症	115.0	1	2.0	1

The Patient who didn't make a recovery by the last going to a hospital day analyzes time until the resolve as an infinite. When a median is an infinite, it's recorded with a list "N/A". When there are even numbered numbers of the data, the arithmetic average of 2 closest numbers of the median is recorded. There are 2 of data and the fellow records a median with "infinite" in case of "N/A".
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.14-1

表 2.7.4.7-12　血清ビタミン A の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Vitamin A (IU/dL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	138.1
		SD	37.4
		Median	131.0
		95%CI	134.08 - 142.07
	Week 4	n	339
		Mean	143.9
		SD	38.4
		Median	142.0
		95%CI	139.82 - 148.03
	Week 12	n	322
		Mean	140.7
		SD	39.6
		Median	134.0
		95%CI	136.32 - 145.01
	Week 24	n	314
		Mean	135.0
		SD	36.6
		Median	130.0
		95%CI	130.95 - 139.07
	Week 36	n	303
		Mean	134.1
		SD	36.6
		Median	127.0
		95%CI	129.94 - 138.21
	Week 52	n	289
		Mean	135.8
		SD	36.0
		Median	133.0
		95%CI	131.60 - 139.93

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-13　血清ビタミン D（25 (OH) D）の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	18.7
		SD	6.8
		Median	18.0
		95%CI	18.02 - 19.48
	Week 4	n	339
		Mean	18.9
		SD	6.3
		Median	18.0
		95%CI	18.21 - 19.55
	Week 12	n	322
		Mean	19.6
		SD	6.6
		Median	19.0
		95%CI	18.91 - 20.35
	Week 24	n	314
		Mean	18.7
		SD	5.9
		Median	18.0
		95%CI	18.04 - 19.35
	Week 36	n	302
		Mean	17.2
		SD	4.6
		Median	17.0
		95%CI	16.72 - 17.76
	Week 52	n	288
		Mean	15.6
		SD	4.1
		Median	15.0
		95%CI	15.12 - 16.08

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-14　血清ビタミン E の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Vitamin E (mg/dL)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	1.129
		SD	0.256
		Median	1.100
		95%CI	1.1011 - 1.1559
	Week 4	n	339
		Mean	1.179
		SD	0.257
		Median	1.150
		95%CI	1.1516 - 1.2065
	Week 12	n	322
		Mean	1.203
		SD	0.264
		Median	1.185
		95%CI	1.1744 - 1.2324
	Week 24	n	313
		Mean	1.180
		SD	0.274
		Median	1.160
		95%CI	1.1498 - 1.2108
	Week 36	n	302
		Mean	1.175
		SD	0.250
		Median	1.150
		95%CI	1.1463 - 1.2029
	Week 52	n	289
		Mean	1.186
		SD	0.283
		Median	1.180
		95%CI	1.1536 - 1.2191

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-15　PT INR Vitamin K-Time の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Prothrombin INR Vitamin K-Time (sec)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	12.20
		SD	0.73
		Median	12.20
		95%CI	12.126 - 12.281
	Week 4	n	338
		Mean	12.24
		SD	0.71
		Median	12.20
		95%CI	12.165 - 12.317
	Week 12	n	322
		Mean	12.50
		SD	0.70
		Median	12.40
		95%CI	12.420 - 12.574
	Week 24	n	314
		Mean	12.51
		SD	0.74
		Median	12.40
		95%CI	12.432 - 12.598
	Week 36	n	299
		Mean	12.53
		SD	0.71
		Median	12.50
		95%CI	12.450 - 12.612
	Week 52	n	288
		Mean	12.63
		SD	0.71
		Median	12.60
		95%CI	12.550 - 12.716

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-16　PT INR Vitamin K-Percent (%)の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Prothrombin INR Vitamin K-Percent (%)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	90.3
		SD	10.4
		Median	89.0
		95%CI	89.16 - 91.38
	Week 4	n	338
		Mean	90.0
		SD	10.1
		Median	91.0
		95%CI	88.93 - 91.09
	Week 12	n	322
		Mean	87.6
		SD	9.7
		Median	88.0
		95%CI	86.53 - 88.66
	Week 24	n	314
		Mean	88.0
		SD	10.8
		Median	89.0
		95%CI	86.81 - 89.20
	Week 36	n	299
		Mean	88.3
		SD	10.3
		Median	89.0
		95%CI	87.15 - 89.50
	Week 52	n	288
		Mean	89.7
		SD	10.2
		Median	90.0
		95%CI	88.47 - 90.84

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-17　PT INR Vitamin K-Ratio の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Prothrombin INR Vitamin K-Ratio			
	Enrolled date	n	339
		Mean	1.061
		SD	0.064
		Median	1.060
		95%CI	1.0545 - 1.0682
	Week 4	n	338
		Mean	1.059
		SD	0.062
		Median	1.050
		95%CI	1.0523 - 1.0655
	Week 12	n	322
		Mean	1.071
		SD	0.061
		Median	1.070
		95%CI	1.0640 - 1.0774
	Week 24	n	314
		Mean	1.068
		SD	0.064
		Median	1.060
		95%CI	1.0611 - 1.0754
	Week 36	n	299
		Mean	1.065
		SD	0.061
		Median	1.060
		95%CI	1.0582 - 1.0722
	Week 52	n	288
		Mean	1.060
		SD	0.059
		Median	1.050
		95%CI	1.0529 - 1.0666

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-18　PT INR Vitamin K の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Prothrombin INR Vitamin K			
	Enrolled date	n	339
		Mean	1.07
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.059 - 1.074
	Week 4	n	338
		Mean	1.07
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.058 - 1.072
	Week 12	n	322
		Mean	1.07
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.067 - 1.082
	Week 24	n	314
		Mean	1.07
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.064 - 1.080
	Week 36	n	299
		Mean	1.07
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.058 - 1.074
	Week 52	n	288
		Mean	1.06
		SD	0.07
		Median	1.10
		95%CI	1.056 - 1.072

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-19　APTT の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Activated Partial Thromboplastin Time (sec)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	29.37
		SD	2.21
		Median	29.10
		95%CI	29.131 - 29.604
	Week 4	n	338
		Mean	29.41
		SD	2.42
		Median	29.10
		95%CI	29.149 - 29.667
	Week 12	n	322
		Mean	29.90
		SD	2.44
		Median	29.65
		95%CI	29.636 - 30.172
	Week 24	n	314
		Mean	29.63
		SD	2.35
		Median	29.45
		95%CI	29.366 - 29.889
	Week 36	n	299
		Mean	28.87
		SD	2.51
		Median	28.60
		95%CI	28.583 - 29.155
	Week 52	n	288
		Mean	27.89
		SD	2.14
		Median	27.80
		95%CI	27.640 - 28.137

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-20　APTT/Standard の推移〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter (Unit)	Time Point	Summary Statistics	AJG533 N=340
Activated PTT/Standard (sec)			
	Enrolled date	n	339
		Mean	26.97
		SD	0.18
		Median	27.00
		95%CI	26.951 - 26.990
	Week 4	n	339
		Mean	27.09
		SD	0.19
		Median	27.10
		95%CI	27.071 - 27.111
	Week 12	n	322
		Mean	27.19
		SD	0.20
		Median	27.20
		95%CI	27.166 - 27.211
	Week 24	n	314
		Mean	27.14
		SD	0.17
		Median	27.10
		95%CI	27.117 - 27.154
	Week 36	n	303
		Mean	26.64
		SD	0.58
		Median	27.00
		95%CI	26.570 - 26.701
	Week 52	n	289
		Mean	25.39
		SD	0.16
		Median	25.40
		95%CI	25.368 - 25.405

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table 14.3.15-1

表 2.7.4.7-21　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=9
WBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	1 (10.0)	0
	変動	0	0	0	0	0	0
RBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Hb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ht	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCV	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCHC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Plt	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Neut	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Eosino	上昇	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	下降	2 (20.0)	0	0	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
	変動	0	0	0	0	0	0
Baso	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
Lympho	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	1 (10.0)	2 (20.0)	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Mono	上昇	1 (10.0)	0	2 (20.0)	2 (20.0)	0	4 (44.4)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Alb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
AST(GOT)	上昇	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ALT(GPT)	上昇	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_1

表 2.7.4.7-21　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=9
γ-GTP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ALP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LDH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LAP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Bil	上昇	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
D-Bil	上昇	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)	0	1 (11.1)
	下降	－	－	－	－	－	－
	変動	－	－	－	－	－	－
BUN	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Cre	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
UA	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Cho	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TG	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
CK(CPK)	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	2 (20.0)	0	0	0	1 (11.1)
	変動	0	0	0	0	0	0
GLU	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Na	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
K	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Cl	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ca	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
比重	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_1

表 2.7.4.7-21　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食抜き治験薬投与〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=9
pH	上昇	0	2 (20.0)	0	0	1 (10.0)	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
糖	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
蛋白	上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ウロビリノーゲン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ビリルビン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ケトン体	上昇	2 (20.0)	1 (10.0)	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
潜血	上昇	1 (10.0)	5 (50.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	2 (22.2)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣赤血球	上昇	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0	1 (11.1)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣白血球	上昇	5 (50.0)	0	1 (10.0)	0	0	4 (44.4)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—

発現例数 (%)
—：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_1

表 2.7.4.7-22　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=10
WBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
RBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Hb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ht	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCV	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCHC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Plt	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Neut	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Eosino	上昇	0	1 (10.0)	0	0	0	0
	下降	3 (30.0)	0	0	3 (30.0)	0	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
Baso	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	－	－	－	－	－	－
	変動	－	－	－	－	－	－
Lympho	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)	2 (20.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
Mono	上昇	0	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Alb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
AST(GOT)	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ALT(GPT)	上昇	0	0	1 (10.0)	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
γ-GTP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_2

表 2.7.4.7-22　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=10
ALP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LDH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LAP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Bil	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
D-Bil	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	－	－	－	－	－	－
	変動	－	－	－	－	－	－
BUN	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Cre	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
UA	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Cho	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TG	上昇	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
CK(CPK)	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	1 (10.0)	2 (20.0)	0	1 (10.0)	0	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
GLU	上昇	0	1 (10.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	3 (30.0)	1 (10.0)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Na	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
K	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Cl	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ca	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
比重	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
pH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_2

表 2.7.4.7-22　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 1（単回投与）：朝食前治験薬投与〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=10	15 mg N=10	20 mg N=10
糖	上昇	0	0	0	0	1 (10.0)	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
蛋白	上昇	0	0	0	1 (10.0)	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ウロビリノーゲン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ビリルビン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ケトン体	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
潜血	上昇	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣赤血球	上昇	1 (10.0)	0	2 (20.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣白血球	上昇	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	0	5 (50.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_2

表 2.7.4.7-23　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=9	15 mg N=10	20 mg N=10
WBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
RBC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Hb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ht	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCV	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
MCHC	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Plt	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Neut	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Eosino	上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (11.1)	2 (20.0)	0
	下降	1 (10.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	0	1 (10.0)	3 (30.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
Baso	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
Lympho	上昇	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	下降	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (11.1)	6 (60.0)	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
Mono	上昇	2 (20.0)	2 (20.0)	4 (40.0)	2 (22.2)	2 (20.0)	5 (50.0)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Alb	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
AST(GOT)	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ALT(GPT)	上昇	0	1 (10.0)	1 (10.0)	0	3 (30.0)	1 (10.0)
	下降	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
γ-GTP	上昇	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	下降	0	3 (30.0)	1 (10.0)	0	1 (10.0)	2 (20.0)
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_3

表 2.7.4.7-23　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=9	15 mg N=10	20 mg N=10
ALP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LDH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	1 (11.1)	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
LAP	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Bil	上昇	0	0	0	0	0	2 (20.0)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
D-Bil	上昇	0	1 (10.0)	0	0	1 (10.0)	3 (30.0)
	下降	－	－	－	－	－	－
	変動	－	－	－	－	－	－
BUN	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	1 (11.1)	0	1 (10.0)
	変動	0	0	0	0	0	0
Cre	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
UA	上昇	0	0	1 (10.0)	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
T-Cho	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
TG	上昇	1 (10.0)	0	2 (20.0)	1 (11.1)	1 (10.0)	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
CK(CPK)	上昇	0	0	1 (10.0)	0	0	0
	下降	2 (20.0)	0	0	3 (33.3)	5 (50.0)	0
	変動	0	0	0	0	0	0
GLU	上昇	1 (10.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	1 (11.1)	5 (50.0)	2 (20.0)
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Na	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
K	上昇	1 (10.0)	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Cl	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
Ca	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
APTT	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
比重	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0

発現例数 (%)
－：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_3

表 2.7.4.7-23　異常変動の発現率〔国内第 I 相試験（AJG533/CP1）のステップ 2（反復投与）〕（続き）

検査項目	異常変動	プラセボ N=10	2.5 mg N=10	5 mg N=10	10 mg N=9	15 mg N=10	20 mg N=10
pH	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
糖	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
蛋白	上昇	0	1 (10.0)	0	2 (22.2)	0	1 (10.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ウロビリノーゲン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	0	0	0	0	0	0
	変動	0	0	0	0	0	0
ビリルビン	上昇	0	0	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
ケトン体	上昇	0	1 (10.0)	0	0	0	0
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
潜血	上昇	3 (30.0)	6 (60.0)	2 (20.0)	3 (33.3)	4 (40.0)	4 (40.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣赤血球	上昇	2 (20.0)	4 (40.0)	1 (10.0)	2 (22.2)	1 (10.0)	2 (20.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—
沈渣白血球	上昇	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (33.3)	2 (20.0)	2 (20.0)
	下降	—	—	—	—	—	—
	変動	—	—	—	—	—	—

発現例数 (%)
—：基準値設定なし
Source：AJG533/CP1 総括報告書（5.3.3.2-1）表 14.3.10_3

表 2.7.4.7-24　異常変動の発現例数〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕

Laboratory Parameter	Abnormal Changes	Placebo N=40	AJG533 5 mg N=43	AJG533 10 mg N=39	AJG533 15 mg N=41
Eosinophils/Leukocytes (%)					
	Abnormally high value	2	1	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Basophils/Leukocytes (%)					
	Abnormally high value	0	0	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	1
Monocytes/Leukocytes (%)					
	Abnormally high value	0	0	1	2
	Abnormally low value	0	0	0	0
Aspartate Aminotransferase (U/L)					
	Abnormally high value	1	2	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Alanine Aminotransferase (U/L)					
	Abnormally high value	1	2	1	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)					
	Abnormally high value	2	1	1	1
	Abnormally low value	0	0	0	0
Alkaline Phosphatase (U/L)					
	Abnormally high value	1	0	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Leucine Aminopeptidase (U/L)					
	Abnormally high value	1	1	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Bilirubin (mg/dL)					
	Abnormally high value	0	0	0	0
	Abnormally low value	2	0	2	0
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)					
	Abnormally high value	0	0	0	0
	Abnormally low value	1	0	0	1
Urate (mg/dL)					
	Abnormally high value	0	1	0	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
LDL Cholesterol (mg/dL)					
	Abnormally high value	0	0	0	0
	Abnormally low value	0	0	1	1
Cholesterol (mg/dL)					
	Abnormally high value	0	0	0	0
	Abnormally low value	0	0	1	0
Triglycerides (mg/dL)					
	Abnormally high value	3	2	5	4
	Abnormally low value	2	0	1	1
C Reactive Protein (mg/dL)					
	Abnormally high value	1	1	2	0
	Abnormally low value	0	0	0	0
Creatine Kinase (U/L)					
	Abnormally high value	1	0	3	1
	Abnormally low value	0	1	0	0

n
Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）Table14.3.18-1_2

表 2.7.4.7-24　異常変動の発現例数〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Abnormal Changes		AJG533		
		Placebo N=40	5mg N=43	10mg N=39	15mg N=41
Protein					
	Abnormally high value	8	1	5	2
	Abnormally low value	0	0	0	0
Urobilinogen					
	Abnormally high value	0	1	0	1
	Abnormally low value	0	0	0	0
Occult Blood					
	Abnormally high value	7	8	5	7
	Abnormally low value	0	0	0	0

n

Source：AJG533/ET1 総括報告書（5.3.5.1-1）Table14.3.18-1_2

表 2.7.4.7-25　異常変動の発現例数〔国内第 III 相試験（AJG533/CT1）〕

Laboratory Parameter	Abnormal Changes	Placebo N=63	AJG533 10 mg N=69
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
	Abnormally high value	2	0
	Abnormally low value	0	0
Alanine Aminotransferase (U/L)			
	Abnormally high value	2	2
	Abnormally low value	0	0
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
	Abnormally high value	2	1
	Abnormally low value	0	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
	Abnormally high value	0	0
	Abnormally low value	1	0
Leucine Aminopeptidase (U/L)			
	Abnormally high value	1	0
	Abnormally low value	0	0
Bilirubin (mg/dL)			
	Abnormally high value	0	1
	Abnormally low value	1	2
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)			
	Abnormally high value	1	0
	Abnormally low value	0	0
LDL Cholesterol (mg/dL)			
	Abnormally high value	1	0
	Abnormally low value	0	0
Cholesterol (mg/dL)			
	Abnormally high value	0	0
	Abnormally low value	0	1
Triglycerides (mg/dL)			
	Abnormally high value	3	3
	Abnormally low value	6	1
C Reactive Protein (mg/dL)			
	Abnormally high value	5	2
	Abnormally low value	0	0
Creatine Kinase (U/L)			
	Abnormally high value	2	0
	Abnormally low value	2	1
Protein			
	Abnormally high value	14	7
	Abnormally low value	0	0
Urobilinogen			
	Abnormally high value	2	0
	Abnormally low value	0	0
Occult Blood			
	Abnormally high value	8	7
	Abnormally low value	0	0

n
Source：AJG533/CT1 総括報告書（5.3.5.1-3）Table14.3.17-1_2

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Leukocytes (/uL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	2
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	4
	Week 24	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	4
	Week 36	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	2
	Week 52	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
Hemoglobin (g/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	1
Platelets (10^4/uL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
Aspartate Aminotransferase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	7
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Alanine Aminotransferase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	16
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	12
		Abnormally low value	1
	Week 24	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	0
Gamma Glutamyl Transferase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	8
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	17
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	18
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	20
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	15
		Abnormally low value	0
Alkaline Phosphatase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
Lactate Dehydrogenase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	1
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Leucine Aminopeptidase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	4
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
Bilirubin (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	6
	Week 12	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	7
	Week 24	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	5
	Week 36	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	4
	Week 52	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	7
Blood Urea Nitrogen (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	2
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	3
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	5
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	5
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	2
Urate (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	1
	Week 36	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
LDL Cholesterol (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	1
	Week 12	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	2
	Week 24	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	1
	Week 36	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	1
	Week 52	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	3
Cholesterol (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
Triglycerides (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	22
		Abnormally low value	14
	Week 12	Abnormally high value	27
		Abnormally low value	16
	Week 24	Abnormally high value	19
		Abnormally low value	7
	Week 36	Abnormally high value	20
		Abnormally low value	12
	Week 52	Abnormally high value	20
		Abnormally low value	12
C Reactive Protein (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	8
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	7
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	9
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	8
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	8
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Creatine Kinase (U/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	7
		Abnormally low value	1
	Week 12	Abnormally high value	6
		Abnormally low value	2
	Week 24	Abnormally high value	7
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	1
	Week 52	Abnormally high value	9
		Abnormally low value	0
Potassium (mEq/L)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	1
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	1
Vitamin A (IU/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	2
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	1
	Week 24	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	5
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	6
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	2
25-Hydroxyvitamin D (ng/mL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Vitamin E (mg/dL)			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	6
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	7
		Abnormally low value	1
	Week 24	Abnormally high value	11
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	5
		Abnormally low value	2
Glucose			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	4
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	4
		Abnormally low value	0
Protein			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	28
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	50
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	46
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	35
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	56
		Abnormally low value	0
Urobilinogen			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	1
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	4
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	2
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	3
		Abnormally low value	0

n
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-26　異常変動の発現例数〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Laboratory Parameter	Time Point	Abnormal Changes	AJG533 N=340
Occult Blood			
	Enrolled date	Abnormally high value	0
		Abnormally low value	0
	Week 4	Abnormally high value	39
		Abnormally low value	0
	Week 12	Abnormally high value	39
		Abnormally low value	0
	Week 24	Abnormally high value	36
		Abnormally low value	0
	Week 36	Abnormally high value	33
		Abnormally low value	0
	Week 52	Abnormally high value	33
		Abnormally low value	0

n

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.19-1

表 2.7.4.7-27　部分集団別有害事象〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

Characteristic			Placebo	AJG533			
				5 mg	10 mg	15 mg	All
			N=103	N=43	N=108	N=41	N=192
Sex							
	Male	Number of patients	13	5	16	9	30
		Number of patients with AE	1	0	4	1	5
		Rate of patients (%)	7.7	0.0	25.0	11.1	16.7
	Female	Number of patients	90	38	92	32	162
		Number of patients with AE	16	18	35	7	60
		Rate of patients (%)	17.8	47.4	38.0	21.9	37.0
Age (years) *							
	< 65	Number of patients	95	40	101	37	178
		Number of patients with AE	14	17	36	6	59
		Rate of patients (%)	14.7	42.5	35.6	16.2	33.1
	65 ≤	Number of patients	8	3	7	4	14
		Number of patients with AE	3	1	3	2	6
		Rate of patients (%)	37.5	33.3	42.9	50.0	42.9
BMI (kg/m^2) **							
	< 25.0	Number of patients	91	38	95	36	169
		Number of patients with AE	12	17	34	6	57
		Rate of patients (%)	13.2	44.7	35.8	16.7	33.7
	25.0 ≤	Number of patients	12	5	13	5	23
		Number of patients with AE	5	1	5	2	8
		Rate of patients (%)	41.7	20.0	38.5	40.0	34.8
Constipation-predominant IBS **							
	NO	Number of patients	78	26	76	30	132
		Number of patients with AE	15	11	30	8	49
		Rate of patients (%)	19.2	42.3	39.5	26.7	37.1
	YES	Number of patients	25	17	32	11	60
		Number of patients with AE	2	7	9	0	16
		Rate of patients (%)	8.0	41.2	28.1	0.0	26.7
Proclivity of Hypohepatia ***							
	NO	Number of patients	96	42	98	38	178
		Number of patients with AE	16	18	35	7	60
		Rate of patients (%)	16.7	42.9	35.7	18.4	33.7
	YES	Number of patients	7	1	10	3	14
		Number of patients with AE	1	0	4	1	5
		Rate of patients (%)	14.3	0.0	40.0	33.3	35.7
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$) ** †							
	< 60	Number of patients	2	2	4	1	7
		Number of patients with AE	0	0	1	0	1
		Rate of patients (%)	0.0	0.0	25.0	0.0	14.3
	60 ≤ - < 90	Number of patients	58	27	54	24	105
		Number of patients with AE	8	12	20	5	37
		Rate of patients (%)	13.8	44.4	37.0	20.8	35.2
	90 ≤	Number of patients	43	14	50	16	80
		Number of patients with AE	9	6	18	3	27
		Rate of patients (%)	20.9	42.9	36.0	18.8	33.8

* Age is based on informed consent date of VISIT1
** Value are based on randomization date of VISIT5
*** Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on randomization date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
† [Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.9 1

表 2.7.4.7-28　部分集団別副作用〔国内第 II 相試験（AJG533/ET1）と第 III 相試験（AJG533/CT1）の併合解析〕

Characteristic			Placebo	AJG533			
				5 mg	10 mg	15 mg	All
			N=103	N=43	N=108	N=41	N=192
Sex							
	Male	Number of patients	13	5	16	9	30
		Number of patients with AE	1	0	3	0	3
		Rate of patients (%)	7.7	0.0	18.8	0.0	10.0
	Female	Number of patients	90	38	92	32	162
		Number of patients with AE	6	14	29	7	50
		Rate of patients (%)	6.7	36.8	31.5	21.9	30.9
Age (years) *							
	< 65	Number of patients	95	40	101	37	178
		Number of patients with AE	5	13	30	5	48
		Rate of patients (%)	5.3	32.5	29.7	13.5	27.0
	65 ≤	Number of patients	8	3	7	4	14
		Number of patients with AE	2	1	2	2	5
		Rate of patients (%)	25.0	33.3	28.6	50.0	35.7
BMI (kg/m^2) **							
	< 25.0	Number of patients	91	38	95	36	169
		Number of patients with AE	3	13	27	6	46
		Rate of patients (%)	3.3	34.2	28.4	16.7	27.2
	25.0 ≤	Number of patients	12	5	13	5	23
		Number of patients with AE	4	1	5	1	7
		Rate of patients (%)	33.3	20.0	38.5	20.0	30.4
Constipation-predominant IBS **							
	NO	Number of patients	78	26	76	30	132
		Number of patients with AE	6	9	24	7	40
		Rate of patients (%)	7.7	34.6	31.6	23.3	30.3
	YES	Number of patients	25	17	32	11	60
		Number of patients with AE	1	5	8	0	13
		Rate of patients (%)	4.0	29.4	25.0	0.0	21.7
Proclivity of Hypohepatia ***							
	NO	Number of patients	96	42	98	38	178
		Number of patients with AE	6	14	28	6	48
		Rate of patients (%)	6.3	33.3	28.6	15.8	27.0
	YES	Number of patients	7	1	10	3	14
		Number of patients with AE	1	0	4	1	5
		Rate of patients (%)	14.3	0.0	40.0	33.3	35.7
eGFR ($mL/min/1.73\ m^2$) ** †							
	< 60	Number of patients	2	2	4	1	7
		Number of patients with AE	0	0	1	0	1
		Rate of patients (%)	0.0	0.0	25.0	0.0	14.3
	60 ≤ - < 90	Number of patients	58	27	54	24	105
		Number of patients with AE	4	8	15	5	28
		Rate of patients (%)	6.9	29.6	27.8	20.8	26.7
	90 ≤	Number of patients	43	14	50	16	80
		Number of patients with AE	3	6	16	2	24
		Rate of patients (%)	7.0	42.9	32.0	12.5	30.0

* Age is based on informed consent date of VISIT1
** Value are based on randomization date of VISIT5
*** Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on randomization date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
† [Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Source：AJG533 申請用併合解析（5.3.5.3-1）Table 6.9 2

表 2.7.4.7-29　有害事象の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Characteristic			AJG533 N=340
Sex			
	Male	Number of patients	57
		Number of patients with AE	44
		Rate of patients (%)	77.2
		95%CI	64.79 - 86.16
	Female	Number of patients	283
		Number of patients with AE	220
		Rate of patients (%)	77.7
		95%CI	72.54 - 82.20
Age (years) *			
	< 65	Number of patients	314
		Number of patients with AE	244
		Rate of patients (%)	77.7
		95%CI	72.78 - 81.96
	65 ≤	Number of patients	26
		Number of patients with AE	20
		Rate of patients (%)	76.9
		95%CI	57.95 - 88.97
Weight (kg) **			
	< 50	Number of patients	84
		Number of patients with AE	62
		Rate of patients (%)	73.8
		95%CI	63.52 - 82.02
	50 ≤ - < 60	Number of patients	150
		Number of patients with AE	118
		Rate of patients (%)	78.7
		95%CI	71.44 - 84.46
	60 ≤ - < 70	Number of patients	66
		Number of patients with AE	51
		Rate of patients (%)	77.3
		95%CI	65.83 - 85.71
	70 ≤	Number of patients	40
		Number of patients with AE	33
		Rate of patients (%)	82.5
		95%CI	68.05 - 91.25
Height (cm) **			
	< 150	Number of patients	12
		Number of patients with AE	9
		Rate of patients (%)	75.0
		95%CI	46.77 - 91.11
	150 ≤ - < 160	Number of patients	141
		Number of patients with AE	111
		Rate of patients (%)	78.7
		95%CI	71.25 - 84.67
	160 ≤ - < 170	Number of patients	142
		Number of patients with AE	109
		Rate of patients (%)	76.8
		95%CI	69.16 - 82.95
	170 ≤	Number of patients	45
		Number of patients with AE	35
		Rate of patients (%)	77.8
		95%CI	63.73 - 87.46

* Age is based on informed consent date of VISIT1
** Baseline value is based on enrolled date of VISIT5
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-01）

表 2.7.4.7-29　有害事象の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Characteristic		AJG533 N=340
BMI (kg/m^2) **		
< 20.0	Number of patients	100
	Number of patients with AE	72
	Rate of patients (%)	72.0
	95%CI	62.51 - 79.86
20.0 ≤ - < 25.0	Number of patients	194
	Number of patients with AE	156
	Rate of patients (%)	80.4
	95%CI	74.26 - 85.38
25.0 ≤ - < 30.0	Number of patients	39
	Number of patients with AE	30
	Rate of patients (%)	76.9
	95%CI	61.66 - 87.35
30.0 ≤	Number of patients	7
	Number of patients with AE	6
	Rate of patients (%)	85.7
	95%CI	48.69 - 97.43
Complication **		
NO	Number of patients	69
	Number of patients with AE	47
	Rate of patients (%)	68.1
	95%CI	56.42 - 77.91
YES	Number of patients	271
	Number of patients with AE	217
	Rate of patients (%)	80.1
	95%CI	74.91 - 84.39
Medical History **		
NO	Number of patients	232
	Number of patients with AE	175
	Rate of patients (%)	75.4
	95%CI	69.51 - 80.53
YES	Number of patients	108
	Number of patients with AE	89
	Rate of patients (%)	82.4
	95%CI	74.15 - 88.44
Constipation-predominant IBS **		
NO	Number of patients	239
	Number of patients with AE	183
	Rate of patients (%)	76.6
	95%CI	70.80 - 81.49
YES	Number of patients	101
	Number of patients with AE	81
	Rate of patients (%)	80.2
	95%CI	71.38 - 86.80
Proclivity of Hypohepatia ***		
NO	Number of patients	301
	Number of patients with AE	233
	Rate of patients (%)	77.4
	95%CI	72.36 - 81.77
YES	Number of patients	39
	Number of patients with AE	31
	Rate of patients (%)	79.5
	95%CI	64.47 - 89.22

** Baseline value is based on enrolled date of VISIT5

*** Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on enrolled date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-01）

表 2.7.4.7-29　有害事象の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Characteristic		AJG533 N=340
eGFR (mL/min/1.73 m^2) †		
< 30	Number of patients	0
	Number of patients with AE	0
	Rate of patients (%)	-
	95%CI	-
30 ≤ - < 60	Number of patients	9
	Number of patients with AE	8
	Rate of patients (%)	88.9
	95%CI	56.50 - 98.01
60 ≤ - < 90	Number of patients	193
	Number of patients with AE	147
	Rate of patients (%)	76.2
	95%CI	69.68 - 81.63
90 ≤	Number of patients	138
	Number of patients with AE	109
	Rate of patients (%)	79.0
	95%CI	71.45 - 84.95

† [Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-01）

表 2.7.4.7-30　副作用の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

Characteristic			AJG533 N=340
Sex			
	Male	Number of patients	57
		Number of patients with AE	24
		Rate of patients (%)	42.1
		95%CI	30.19 - 55.02
	Female	Number of patients	283
		Number of patients with AE	139
		Rate of patients (%)	49.1
		95%CI	43.34 - 54.91
Age (years) *			
	< 65	Number of patients	314
		Number of patients with AE	156
		Rate of patients (%)	49.7
		95%CI	44.19 - 55.18
	65 ≤	Number of patients	26
		Number of patients with AE	7
		Rate of patients (%)	26.9
		95%CI	13.70 - 46.08
Weight (kg) **			
	< 50	Number of patients	84
		Number of patients with AE	39
		Rate of patients (%)	46.4
		95%CI	36.15 - 57.02
	50 ≤ - < 60	Number of patients	150
		Number of patients with AE	71
		Rate of patients (%)	47.3
		95%CI	39.51 - 55.29
	60 ≤ - < 70	Number of patients	66
		Number of patients with AE	34
		Rate of patients (%)	51.5
		95%CI	39.71 - 63.15
	70 ≤	Number of patients	40
		Number of patients with AE	19
		Rate of patients (%)	47.5
		95%CI	32.94 - 62.50
Height (cm) **			
	< 150	Number of patients	12
		Number of patients with AE	7
		Rate of patients (%)	58.3
		95%CI	31.95 - 80.67
	150 ≤ - < 160	Number of patients	141
		Number of patients with AE	66
		Rate of patients (%)	46.8
		95%CI	38.77 - 55.02
	160 ≤ - < 170	Number of patients	142
		Number of patients with AE	71
		Rate of patients (%)	50.0
		95%CI	41.89 - 58.11
	170 ≤	Number of patients	45
		Number of patients with AE	19
		Rate of patients (%)	42.2
		95%CI	28.97 - 56.70

* Age is based on informed consent date of VISIT1
** Baseline value is based on enrolled date of VISIT5
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-02）

表 2.7.4.7-30　副作用の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Characteristic		AJG533 N=340
BMI (kg/m^2) **		
< 20.0	Number of patients	100
	Number of patients with AE	46
	Rate of patients (%)	46.0
	95%CI	36.56 - 55.74
20.0 ≤ - < 25.0	Number of patients	194
	Number of patients with AE	94
	Rate of patients (%)	48.5
	95%CI	41.52 - 55.45
25.0 ≤ - < 30.0	Number of patients	39
	Number of patients with AE	18
	Rate of patients (%)	46.2
	95%CI	31.57 - 61.43
30.0 ≤	Number of patients	7
	Number of patients with AE	5
	Rate of patients (%)	71.4
	95%CI	35.89 - 91.78
Complication **		
NO	Number of patients	69
	Number of patients with AE	30
	Rate of patients (%)	43.5
	95%CI	32.43 - 55.21
YES	Number of patients	271
	Number of patients with AE	133
	Rate of patients (%)	49.1
	95%CI	43.18 - 55.00
Medical History **		
NO	Number of patients	232
	Number of patients with AE	109
	Rate of patients (%)	47.0
	95%CI	40.66 - 53.40
YES	Number of patients	108
	Number of patients with AE	54
	Rate of patients (%)	50.0
	95%CI	40.73 - 59.27
Constipation-predominant IBS **		
NO	Number of patients	239
	Number of patients with AE	104
	Rate of patients (%)	43.5
	95%CI	37.38 - 49.85
YES	Number of patients	101
	Number of patients with AE	59
	Rate of patients (%)	58.4
	95%CI	48.67 - 67.55
Proclivity of Hypohepatia ***		
NO	Number of patients	301
	Number of patients with AE	142
	Rate of patients (%)	47.2
	95%CI	41.61 - 52.82
YES	Number of patients	39
	Number of patients with AE	21
	Rate of patients (%)	53.8
	95%CI	38.57 - 68.43

** Baseline value is based on enrolled date of VISIT5

*** Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on enrolled date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-02）

表 2.7.4.7-30　副作用の部分集団の発現率〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕　（続き）

Characteristic		AJG533 N=340
eGFR (mL/min/1.73 m^2) †		
< 30	Number of patients	0
	Number of patients with AE	0
	Rate of patients (%)	-
	95%CI	-
30 ≤ - < 60	Number of patients	9
	Number of patients with AE	2
	Rate of patients (%)	22.2
	95%CI	6.32 - 54.74
60 ≤ - < 90	Number of patients	193
	Number of patients with AE	88
	Rate of patients (%)	45.6
	95%CI	38.72 - 52.64
90 ≤	Number of patients	138
	Number of patients with AE	73
	Rate of patients (%)	52.9
	95%CI	44.61 - 61.04

† [Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$

Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.11-1（T140311-01-02）

表 2.7.4.7-31　部分集団別有害事象（性別：2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	Male N=57	Female N=283
System Organ Class / Preferred Term	29 (50.9)	188 (66.4)
感染症および寄生虫症	17 (29.8)	96 (33.9)
鼻咽頭炎	12 (21.1)	75 (26.5)
インフルエンザ	2 (3.5)	10 (3.5)
咽頭炎	0 (0.0)	10 (3.5)
気管支炎	1 (1.8)	8 (2.8)
胃腸炎	2 (3.5)	7 (2.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (1.8)	12 (4.2)
上気道の炎症	1 (1.8)	12 (4.2)
胃腸障害	18 (31.6)	135 (47.7)
腹痛	11 (19.3)	74 (26.1)
下痢	9 (15.8)	45 (15.9)
下腹部痛	3 (5.3)	14 (4.9)
悪心	0 (0.0)	17 (6.0)
腹部膨満	1 (1.8)	11 (3.9)
腹部不快感	1 (1.8)	10 (3.5)
上腹部痛	1 (1.8)	8 (2.8)
齲歯	3 (5.3)	4 (1.4)
胃炎	0 (0.0)	7 (2.5)
軟便	1 (1.8)	6 (2.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	8 (2.8)
湿疹	0 (0.0)	8 (2.8)
筋骨格系および結合組織障害	1 (1.8)	8 (2.8)
背部痛	1 (1.8)	8 (2.8)
臨床検査	6 (10.5)	12 (4.2)
肝機能検査異常	5 (8.8)	7 (2.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (3.5)	5 (1.8)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-01-01）

表 2.7.4.7-32　部分集団別副作用（性別：2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	Male N=57	Female N=283
System Organ Class / Preferred Term	18 (31.6)	116 (41.0)
胃腸障害	16 (28.1)	114 (40.3)
腹痛	11 (19.3)	71 (25.1)
下痢	9 (15.8)	41 (14.5)
下腹部痛	3 (5.3)	14 (4.9)
腹部膨満	1 (1.8)	10 (3.5)
悪心	0 (0.0)	10 (3.5)
腹部不快感	1 (1.8)	6 (2.1)
臨床検査	4 (7.0)	6 (2.1)
肝機能検査異常	4 (7.0)	6 (2.1)

n (%)
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-02-01）

表 2.7.4.7-33　部分集団別有害事象（年齢：2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	< 65 N=314	65 ≤ N=26
System Organ Class / Preferred Term	204 (65.0)	13 (50.0)
感染症および寄生虫症	108 (34.4)	5 (19.2)
鼻咽頭炎	83 (26.4)	4 (15.4)
インフルエンザ	12 (3.8)	0 (0.0)
咽頭炎	9 (2.9)	1 (3.8)
気管支炎	9 (2.9)	0 (0.0)
胃腸炎	9 (2.9)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.5)	2 (7.7)
上気道の炎症	11 (3.5)	2 (7.7)
胃腸障害	147 (46.8)	6 (23.1)
腹痛	84 (26.8)	1 (3.8)
下痢	51 (16.2)	3 (11.5)
下腹部痛	17 (5.4)	0 (0.0)
悪心	15 (4.8)	2 (7.7)
腹部膨満	12 (3.8)	0 (0.0)
腹部不快感	11 (3.5)	0 (0.0)
上腹部痛	9 (2.9)	0 (0.0)
齲歯	6 (1.9)	1 (3.8)
胃炎	7 (2.2)	0 (0.0)
軟便	7 (2.2)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	7 (2.2)	1 (3.8)
湿疹	7 (2.2)	1 (3.8)
筋骨格系および結合組織障害	8 (2.5)	1 (3.8)
背部痛	8 (2.5)	1 (3.8)
臨床検査	17 (5.4)	1 (3.8)
肝機能検査異常	11 (3.5)	1 (3.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	7 (2.2)	0 (0.0)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-01-02）

表 2.7.4.7-34　部分集団別副作用（年齢：2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	< 65 N=314	65 ≤ N=26
System Organ Class / Preferred Term	130 (41.4)	4 (15.4)
胃腸障害	127 (40.4)	3 (11.5)
腹痛	81 (25.8)	1 (3.8)
下痢	47 (15.0)	3 (11.5)
下腹部痛	17 (5.4)	0 (0.0)
腹部膨満	11 (3.5)	0 (0.0)
悪心	10 (3.2)	0 (0.0)
腹部不快感	7 (2.2)	0 (0.0)
臨床検査	9 (2.9)	1 (3.8)
肝機能検査異常	9 (2.9)	1 (3.8)

n (%)
Age is based on informed consent date of VISIT1
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-02-02）

表 2.7.4.7-35　部分集団別有害事象（肝機能低下傾向の有無：2%以上発現）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	NO N=301	YES N=39
System Organ Class / Preferred Term	190 (63.1)	27 (69.2)
感染症および寄生虫症	101 (33.6)	12 (30.8)
鼻咽頭炎	78 (25.9)	9 (23.1)
インフルエンザ	10 (3.3)	2 (5.1)
咽頭炎	9 (3.0)	1 (2.6)
気管支炎	9 (3.0)	0 (0.0)
胃腸炎	9 (3.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	11 (3.7)	2 (5.1)
上気道の炎症	11 (3.7)	2 (5.1)
胃腸障害	138 (45.8)	15 (38.5)
腹痛	76 (25.2)	9 (23.1)
下痢	46 (15.3)	8 (20.5)
下腹部痛	16 (5.3)	1 (2.6)
悪心	15 (5.0)	2 (5.1)
腹部膨満	10 (3.3)	2 (5.1)
腹部不快感	10 (3.3)	1 (2.6)
上腹部痛	8 (2.7)	1 (2.6)
齲歯	6 (2.0)	1 (2.6)
胃炎	6 (2.0)	1 (2.6)
軟便	7 (2.3)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	8 (2.7)	0 (0.0)
湿疹	8 (2.7)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	9 (3.0)	0 (0.0)
背部痛	9 (3.0)	0 (0.0)
臨床検査	12 (4.0)	6 (15.4)
肝機能検査異常	7 (2.3)	5 (12.8)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	6 (2.0)	1 (2.6)

n (%)
Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on enrolled date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-01-03）

表 2.7.4.7-36　部分集団別副作用（肝機能低下傾向の有無：2%以上発現）
〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340	
	NO N=301	YES N=39
System Organ Class / Preferred Term	117 (38.9)	17 (43.6)
胃腸障害	115 (38.2)	15 (38.5)
腹痛	73 (24.3)	9 (23.1)
下痢	42 (14.0)	8 (20.5)
下腹部痛	16 (5.3)	1 (2.6)
腹部膨満	9 (3.0)	2 (5.1)
悪心	8 (2.7)	2 (5.1)
腹部不快感	6 (2.0)	1 (2.6)
臨床検査	5 (1.7)	5 (12.8)
肝機能検査異常	5 (1.7)	5 (12.8)

n (%)
Patient who had passed a reference value AST, ALT or Total Bilirubin on enrolled date would be have Proclivity of Hypohepatia was 'YES', the other patient would be have Proclivity of Hypohepatia was 'NO'.
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-02-03）

表 2.7.4.7-37　部分集団別有害事象（eGFR : 2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340			
	< 30 N=0	30 ≤ - < 60 N=9	60 ≤ - < 90 N=193	90 ≤ N=138
System Organ Class / Preferred Term	-	5 (55.6)	116 (60.1)	96 (69.6)
感染症および寄生虫症	-	3 (33.3)	57 (29.5)	53 (38.4)
鼻咽頭炎	-	3 (33.3)	45 (23.3)	39 (28.3)
インフルエンザ	-	0 (0.0)	6 (3.1)	6 (4.3)
咽頭炎	-	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (5.1)
気管支炎	-	0 (0.0)	5 (2.6)	4 (2.9)
胃腸炎	-	0 (0.0)	4 (2.1)	5 (3.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-	0 (0.0)	4 (2.1)	9 (6.5)
上気道の炎症	-	0 (0.0)	4 (2.1)	9 (6.5)
胃腸障害	-	2 (22.2)	78 (40.4)	73 (52.9)
腹痛	-	0 (0.0)	44 (22.8)	41 (29.7)
下痢	-	0 (0.0)	28 (14.5)	26 (18.8)
下腹部痛	-	0 (0.0)	6 (3.1)	11 (8.0)
悪心	-	0 (0.0)	7 (3.6)	10 (7.2)
腹部膨満	-	0 (0.0)	7 (3.6)	5 (3.6)
腹部不快感	-	1 (11.1)	4 (2.1)	6 (4.3)
上腹部痛	-	0 (0.0)	2 (1.0)	7 (5.1)
齲歯	-	1 (11.1)	4 (2.1)	2 (1.4)
胃炎	-	0 (0.0)	4 (2.1)	3 (2.2)
軟便	-	0 (0.0)	3 (1.6)	4 (2.9)
皮膚および皮下組織障害	-	0 (0.0)	5 (2.6)	3 (2.2)
湿疹	-	0 (0.0)	5 (2.6)	3 (2.2)
筋骨格系および結合組織障害	-	0 (0.0)	5 (2.6)	4 (2.9)
背部痛	-	0 (0.0)	5 (2.6)	4 (2.9)
臨床検査	-	0 (0.0)	11 (5.7)	7 (5.1)
肝機能検査異常	-	0 (0.0)	7 (3.6)	5 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-	0 (0.0)	4 (2.1)	3 (2.2)

n (%)
[Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-01-04）

表 2.7.4.7-38　部分集団別副作用（eGFR：2%以上発現）〔国内長期投与試験（AJG533/LT1）〕

	AJG533 N=340			
	< 30 N=0	30 ≤ - < 60 N=9	60 ≤ - < 90 N=193	90 ≤ N=138
System Organ Class / Preferred Term	-	1 (11.1)	71 (36.8)	62 (44.9)
胃腸障害	-	1 (11.1)	69 (35.8)	60 (43.5)
腹痛	-	0 (0.0)	43 (22.3)	39 (28.3)
下痢	-	0 (0.0)	25 (13.0)	25 (18.1)
下腹部痛	-	0 (0.0)	6 (3.1)	11 (8.0)
腹部膨満	-	0 (0.0)	7 (3.6)	4 (2.9)
悪心	-	0 (0.0)	3 (1.6)	7 (5.1)
腹部不快感	-	1 (11.1)	1 (0.5)	5 (3.6)
臨床検査	-	0 (0.0)	6 (3.1)	4 (2.9)
肝機能検査異常	-	0 (0.0)	6 (3.1)	4 (2.9)

n (%)
[Male] $194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}$ [Female]$194\times Cr^{-1.094}\times AGE^{-0.287}\times 0.739$
Dictionary:MedDRA/J version 19.0
Source：AJG533/LT1 総括報告書（5.3.5.2-2）Table14.3.12-1（T140312-02-04）

2.7.5 参考文献

1） 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

2） 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.

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

4） 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.

5） ジゴキシン®錠添付文書［2016 年 1 月改訂（第 17 版）］

6） アレグラ®錠添付文書［2013 年 5 月改訂（第 16 版）］